目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4 付録 11

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AUC	area under the serum concentration versus time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase（終末相を外挿した 0 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 to last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）
BSA	bovine serum albumin（ウシ血清アルブミン）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CL	total systemic clearance（全身クリアランス）
CLBA	competitive ligand binding assay（競合的リガンド結合）
CV%	coefficient of variation（変動係数）
ECL	electrochemiluminescence（電気化学発光）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
EIA	enzyme immunoassay（酵素免疫測定）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定）
IL	interleukin（インターロイキン）
IV	intravenous（静脈内）
LIV	liquid in vial（バイアル液体製剤）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
OD	optical density（光学濃度）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
QC	quality control（品質管理）
PBS	phosphate buffered saline（リン酸緩衝生理食塩水）
RE%	relative error（相対誤差）
SC	subcutaneous（皮下）
$t_{1/2}$	half-life（消失半減期）
V_z	volume of distribution during terminal phase（終末相の分布容積）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

中等症から重症の活動期のクローン病患者を対象とした，ウステキヌマブ（以下，本剤）の第 II 相試験 2 試験及び第 III 相試験 3 試験では本剤の静脈内投与（IV）製剤，又は皮下投与（SC）製剤を使用した。

クローン病を適応とする臨床開発にあたり，新たに IV 製剤を開発した。第 IIb 相試験及び第 III 相試験では IV 製剤として 90 mg/mL のバイアル液体製剤（LIV）を使用した。市販予定製剤（5 mg/mL LIV）と 90 mg/mL LIV との薬物動態の類似性は，健康成人を対象とした海外第 I 相試験［CNTO1275NAP1002 試験（NAP1002 試験）］で確認した。

評価資料である第 III 相国際共同試験 3 試験［CNTO1275CRD3001 試験（CRD3001 試験），CNTO1275CRD3002 試験（CRD3002 試験）及び CNTO1275CRD3003 試験（CRD3003 試験）］，並びに参考資料である海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験），海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）及び NAP1002 試験では，バリデートされた測定法を用いて薬物動態及び免疫原性を評価した。

2.7.1.1.1　製剤開発

本承認申請に含まれる臨床試験で使用された製剤の種類を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 CNTO 1275 製剤一覧

	海外第 I 相	海外第 II 相		国際共同第 III 相		
	NAP1002	C0379T07[a]	C0743T26	CRD3001	CRD3002	CRD3003
90 mg（凍結乾燥バイアル製剤）		IV, SC				
90 mg/mL（バイアル製剤）	IV		IV	IV	IV	IV
90 mg/mL（シリンジ）			SC			SC
5 mg/mL（バイアル製剤）				IV	IV	
市販予定製剤 5 mg/mL（バイアル製剤）	IV					

IV=静脈内投与，SC=皮下投与
a: 動物由来原材料の使用を除くため， C0379T07 試験と C0743T26 試験の間で細胞株を [redacted] から [redacted] に変更した

第 IIa 相試験（C0379T07 試験）では，90 mg 凍結乾燥バイアル製剤を用いた。第 IIb 相試験（C0743T26 試験）では 90 mg/mL LIV 及び 90 mg/mL プレフィルドシリンジ（PFS）を用いた。

第 III 相試験では以下の製剤を用いた。

- 1 バイアルあたり本剤 130 mg を含有する 5 mg/mL 製剤（IV）
- 本剤 90 mg/mL LIV（IV）
- 本剤 90 mg/mL PFS（SC）

寛解導入期における IV 投与には，当初，1 バイアルあたり本剤 130 mg を含有する 5 mg/mL 製剤を使用した。しかしながら安定性の問題のため使用を中止し，90 mg/mL LIV で代替した。

市販予定の IV 製剤は 1 バイアル（26 mL）あたり本剤 130 mg を含有する新規 5 mg/mL 製剤である。市販予定の 5 mg/mL LIV と第 III 相寛解導入試験で使用された 90 mg/mL LIV との薬物動態の類似性は NAP1002 試験で示された。

2.7.1.1.2　分析方法

C0379T07 試験における血清中ウステキヌマブ濃度の測定には酵素結合免疫吸着測定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）法を用いた。その後，[redacted] 社（[redacted]，[redacted]）のプラットフォームを用いた電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescent immunoassay，ECLIA）法を開発したが，本申請に含まれる臨床試験では使用していない。C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験及び NAP1002 試験では [redacted] 社（[redacted]）のプラットフォームを用いた ECLIA 法により血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。

C0379T07 試験及び C0743T26 試験では，血清試料中の抗ウステキヌマブ抗体の検出に酵素免疫測定（enzyme immunoassay，EIA）法を用いた。試料中のウステキヌマブの共存が結果に影響する可能性があったため，新たに ECLIA 法を開発し，NAP1002 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で用いた。

C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で抗ウステキヌマブ抗体が陽性を示した試料については，競合的リガンド結合（competitive ligand binding assay，CLBA）法により，ウステキヌマブの作用に対する中和能を検討した。

2.7.1.1.2.1　血清中ウステキヌマブ濃度の測定

(1) ELISA 法

ELISA 法による血清中ウステキヌマブ濃度測定法を開発しバリデートした。【1.13「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 22 年 1 月 21 日承認申請（以下，初回申請）CTD 2.7.1.1.2.1 (1)】本法は C0379T07 試験で使用したが，現在は使用していない。

(2) ECLIA 法

BV プラットフォームを用いた ECLIA 法（以下，ECLIA-BV 法）による血清中ウステキヌマブ濃度測定法を開発し，バリデートした。【1.13 初回申請 CTD 2.7.1.1.2.1 (2)】本法は，今回の申請に含まれる臨床試験では使用しておらず，また現在使用していない。

次に，MSD プラットフォームを用いた ECLIA 法（以下，ECLIA-MSD 法）による血清中ウステキヌマブ濃度測定法を開発し，バリデートした。【5.3.1.4.1】本法におけるバリデーションパラメータを表 2.7.1-2 に示す。

本法は，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験及び NAP1002 試験での血清中ウステキヌマブ濃度の測定に用いた。

表 2.7.1-2 血清中ウステキヌマブ濃度測定法（ECLIA-MSD 法）の概要

バリデーション報告書	CP[redacted]V-054, CP[redacted]V-054-A1,CP[redacted]V-054-A2, CP[redacted]V-054-A3, CP[redacted]V-054-A4,CP[redacted]V-054-A5, CP[redacted]V-054-A6, CP[redacted]V-054-A7, CP[redacted]V-054-A9, CP[redacted]V-054-A10, CP[redacted]V-054-A11, CP[redacted]V-054-A12
分析方法	ECLIA
標準物質のロット番号	7GS51
検量線	4 パラメータロジスティック曲線（$1/F^2$）で重み付け Watson LIMS を使用した。
検量線範囲	16.88 – 1080 ng/mL* *血清で 10 倍濃度の試料を作成し，バッファー（1% BSA，0.5% Tween 20，0.1% 2-chloroacetamide，2% ヒト血清を含む PBS）を用いて希釈後の濃度
真度及び精度	真度：96.26 – 102.12% 精度：2.33 – 5.28%CV
必要最小希釈	1:10 ［1%ウシ血清アルブミン (BSA)，0.5% Tween 20，0.1% 2-chloroacetamide を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS)］
定量下限（LLOQ）	16.88 ng/mL （10 倍希釈後） （真度 0.90%RE，精度 6.71%CV）
品質管理（QC）試料 真度及び精度	測定間真度：-15.26 – 0.90%RE 測定間精度：6.71 – 8.90%CV Total Error（%RE と%CV の和）: 7.61 – 24.16%
希釈直線性	500 倍* *バッファー（1%BSA，0.1% 2-chloroacetamide を含む PBS）使用
特異性	ヒト血清で確認した インターロイキン（IL）-12 とウステキヌマブのモル比が 1:1 以上のとき，免疫反応は減少した
再現性	実試料（incurred sample）の再測定により確認した ［LLOQ 以上の濃度の 24 サンプル中 24 サンプル（100%）で測定値間の差が±40%以内であった］
選択性	LLOQ 濃度となるようにウステキヌマブを添加した／しなかった個体別試料 10 サンプル中 9 サンプルで確認できた

血清中ウステキヌマブの測定にはイムノアッセイを用いているため，抗ウステキヌマブ抗体の共存は測定値に影響を与え，測定の真度が低下する可能性がある。ECLIA-BV 法では抗ウステキヌマブ抗体は試薬抗体と競合することが示された。【1.13 初回申請 CTD 2.7.1.1.2.1 (5)】ECLIA-MSD 法においても同一の試薬抗体を使用することから，同様の影響が予測される。

2.7.1.1.2.2　血清中抗ウステキヌマブ抗体の測定

(1) EIA 法

ヒト血清中の抗ウステキヌマブ抗体のスクリーニング及び抗体価測定のために EIA 法を開発しバリデートした。【5.3.1.4.2】本法は C0379T07 試験及び C0743T26 試験で使用したが，現在は使用していない。本法におけるバリデーションパラメータを表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3 抗ウステキヌマブ抗体検出法（EIA 法）の概要

バリデーション報告書	CP[redacted]V-080, CP[redacted]V-080-A1, CP[redacted]V-080-A2, CP[redacted]V-080-A3, CP[redacted]V-080-A4, CP[redacted]V-080-A5, CP[redacted]V-080-A6, CP[redacted]V-080-A7
分析方法	EIA
対照	陰性対照：プールしたヒト血清 分析陽性対照：調製された抗ウステキヌマブサル抗体（25 ng/mL） 血清陽性対照：8 例をプールしたヒト血清，又は 10 例の個体別ヒト血清
必要最小希釈	1:10 （1% BSA 含有 PBS）
ヒト血清中回収率	94.92 – 98.97% （陽性対照 2.4 – 312.5 ng/mL）
カットポイント	0.131 光学濃度（OD）単位 （ヒト個体別血清陰性対照の平均値＋3 標準偏差）
感度	24 ng/mL
精度	測定内精度： ヒト陽性血清プール 5.27%CV，ヒト陰性血清プール 17.51%CV 測定間精度： ヒト陽性血清プール 14.07%CV，ヒト陰性血清プール 18.39%CV
特異性	・ウステキヌマブは特異的抗体シグナルを競合的に阻害した ・ヒト又はヒト以外の霊長類のウステキヌマブ抗体を検出した ・関連のないモノクローナル抗体（CNTO 95）に対する霊長類の抗体は検出しなかった ・関連のないモノクローナル抗体（CNTO 95，ゴリムマブ，及びインフリキシマブ）は特異的抗体シグナルを阻害しなかった
阻害アッセイ	ヒト陽性血清プールに対し，ウステキヌマブ 1 ng/mL 共存下で検出が低下し，ウステキヌマブ 100 ng/mL 共存下で検出が消失した
希釈可能性（線形性）	ヒト陽性血清プールについて 2 倍希釈の繰り返しにより OD 値は低下した
安定性	ヒト陽性血清プールについて凍結／融解 3 サイクル後のシグナル回収率は 73%であった 室温で 8 日間以上 ヒト陽性血清プールについて -20°C で 28 日間 個体別ヒト陽性血清について-70°C で 26 – 45 カ月間

C0379T07 試験では，試料の分析結果は以下の 3 分類で示した。

・ 抗体陽性：ウステキヌマブ共存／非共存にかかわらず抗ウステキヌマブ抗体が確認された

・ 抗体陰性：抗ウステキヌマブ抗体，及びウステキヌマブともに検出されなかった

・ 判定保留：抗ウステキヌマブ抗体は検出されなかったが，ウステキヌマブが検出された（ウステキヌマブによる検出阻害の可能性のある試料）

同様に，被験者ごとの免疫原性結果は，以下の 3 分類で示した。

・ 抗体陽性：投与後の 1 時点以上の試料が抗体陽性であった

・ 抗体陰性：投与後のすべての時点の試料が抗体陰性であった

・ 判定保留：抗ウステキヌマブ抗体は検出されなかったが，ウステキヌマブが検出された

C0743T08 試験及び C0379T04 試験における検討から，判定保留と判定されたほとんどの場合に抗体陰性と考えられたことから【1.13 初回申請 CTD 2.7.1.1.2.1 (5)】，C0743T26 試験では，試

料の分析結果は陽性又は陰性の 2 分類で示した。また，投与後の 1 時点以上の試料が抗体陽性であった場合に被験者単位での陽性例とした。

(2) ECLIA 法

酸解離のステップを組み入れてウステキヌマブ共存による阻害の影響を減少させた，ECLIA 法を開発した。本法は，ヒト血清中の抗ウステキヌマブ抗体のスクリーニング及び抗体価測定法としてバリデートし【5.3.1.4.3】，NAP1002 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で使用した。本法におけるバリデーションパラメータを表 2.7.1-4 に示す。

NAP1002 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験では試料の分析結果を陽性又は陰性の 2 分類で示した。

ヒト血清中抗ウステキヌマブ抗体の分析法である EIA 法と ECLIA 法とはクロスバリデーションにより，分析感度とウステキヌマブ共存下での抗ウステキヌマブ抗体検出能とを評価した【5.3.1.4.4】。分析感度については，サル抗ウステキヌマブポリクローナル抗体を順次希釈して分析した結果，EIA 法に比べて ECLIA 法が優れることが示された（検出感度：125 ng/mL に対し 1.97 ng/mL）。ウステキヌマブ共存下での抗ウステキヌマブ抗体検出能については，ヒト血清中サル抗ウステキヌマブポリクローナル抗体（50，250，500 ng/mL）に 100000 ng/mL までの濃度のウステキヌマブを共存させ，EIA 法と ECLIA 法とで分析して検討した。EIA 法では，50，250，500 ng/mL のポリクローナル抗体はそれぞれ 7，98，196 ng/mL までのウステキヌマブの共存下で検出された。ECLIA 法では，50 ng/mL のポリクローナル抗体は 100000 ng/mL までのウステキヌマブの共存下で検出され，さらに高濃度のポリクローナル抗体は 50000 及び 100000 ng/mL のウステキヌマブの共存下で検出された。すなわち，ウステキヌマブ共存下での抗ウステキヌマブ抗体検出能については，EIA 法に比べて ECLIA 法が優れることが示された。

さらに，抗ウステキヌマブ抗体を含むモックサンプル 4 試料（うち 2 試料はウステキヌマブを含有），及び抗ウステキヌマブ抗体を含まないモックサンプル 2 試料を用いて EIA 法と ECLIA 法を比較した。いずれの方法でも抗ウステキヌマブ抗体を含まないモックサンプル 2 試料は正しく陰性と判定された。EIA 法では抗ウステキヌマブ抗体を含むモックサンプル 4 試料は，2 試料が陽性，2 試料が陰性と判定された。ECLIA 法では抗ウステキヌマブ抗体を含むモックサンプル 4 試料は正しく陽性と判定された。以上から，ウステキヌマブを含有する，抗ウステキヌマブ抗体試料の分類について，EIA 法に比べて ECLIA 法が優れることが示された。

表 2.7.1-4 抗ウステキヌマブ抗体検出法（ECLIA 法）の概要

バリデーション報告書	CP[redacted]V-035, CP[redacted]V-035-A1, CP[redacted]V-035-A2, CP[redacted]V-035-A3, CP[redacted]V-035-A4, CP[redacted]V-035-A5, CP[redacted]V-035-A6
分析方法	ECLIA
対照	ナイーブ血清対照：プールしたヒト血清 分析陽性対照（高濃度及び低濃度）：調製された，ウステキヌマブに対するサルポリクローナル抗体（500 及び 50 ng/mL） 希釈コントロール：1%BSA 含有 PBS 抗薬物抗体特異性対照（阻害なし）：ウステキヌマブに対するサルポリクローナル抗体［500 ng/mL，ヒト血清／1%BSA 含有 PBS（1/10）］ 抗薬物抗体特異性対照（阻害あり）：ウステキヌマブに対するサルポリクローナル抗体［500 ng/mL，ヒト血清／200 µg/mL ウステキヌマブを含む 1%BSA 含有 PBS（1/10）］
必要最小希釈	1:50
ヒト血清中回収率	98.5 – 102.9%
カットポイント	スクリーニング：1.04 normalized value（NV）以上 抗体価測定：1.19NV 以上 ウステキヌマブ非共存下では 1.04NV 以上のとき，ウステキヌマブ共存下ではシグナルが 39.4%以上阻害されるとき，試料を抗ウステキヌマブ抗体陽性と分類した
感度	1.97 ng/mL
精度	スクリーニング： 測定内精度［分析陽性対照（低濃度）を使用］：3.4%CV 測定間精度［分析陽性対照（低濃度）を使用］：21.9%CV 特異性： 抗薬物抗体特異性対照（阻害あり）について測定間精度 0.5%CV
特異性	ウステキヌマブは抗薬物抗体検出を競合的に阻害した
阻害アッセイ	分析陽性対照（低濃度）は 100000 ng/mL までのウステキヌマブ共存下で検出された。 関連のない抗薬物抗体 100000 ng/mL のプレインキュベーションでは分析は阻害されなかった
希釈可能性（線形性）	ヒト陽性血清プールについて 2 倍希釈の繰り返しにより OD 値は低下した
安定性	凍結／融解： 4°C，一晩で融解したとき 5 サイクル 37°C，5 分間で融解したとき 1 サイクル 保存： -20°C 又は 4°C で 21 日間 -70°C で 36 カ月間 25°C で 2 日間 希釈試料は-70°C 又は 4°C で 21 日間

(3) 中和抗体の検出

ヒト血清中ウステキヌマブ中和抗体の検出には，CLBA 法を開発し，バリデートした。【5.3.1.4.5】本法では，検出に電気化学発光（electrochemiluminescence，ECL）を用いた。すなわち，ビオチン化ウステキヌマブがルテニウム標識ヒトインターロイキン（IL）-12 に結合することで発する ECL シグナルを測定した。中和抗体の共存下では，中和抗体がビオチン化ウステキヌマブに競合的に結合するため，ルテニウム標識ヒト IL-12 の結合が阻害され，ECL シグナルが減少する。

本法は，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で使用した。本法におけるバリデーションパラメータを表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5 ウステキヌマブ中和抗体検出法（CLBA 法）の概要

バリデーション報告書	CP[redacted]V-050，CP[redacted]V-050-A1，CP[redacted]V-050-A2
分析方法	電気化学発光による競合的リガンド結合法
対照	陽性対照 4 種：ウステキヌマブに対するポリクローナル抗体（高濃度及び低濃度），ウステキヌマブに対するモノクローナル抗体（高濃度及び低濃度） 陰性対照：プールしたヒト血清 正規化対照：阻害率算出に使用するプールしたヒト血清
必要最小希釈	1:10
カットポイント	阻害率 11.96%以上で陽性と判定
感度	103 ng/mL （未希釈血清）
精度	測定内精度：3.25%CV 測定間精度：7.77%CV
特異性	ポリクローナル中和抗体で分析の特異性を確認した マウスの抗ヒト Fc 抗体及び 4 種の関連のない抗薬物抗体では分析結果は陰性を示した
阻害アッセイ	1.51 μg/mL までのウステキヌマブは分析を阻害しなかった
安定性	凍結／融解：5 サイクル -70°C 又は 4°C で 28 日間

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

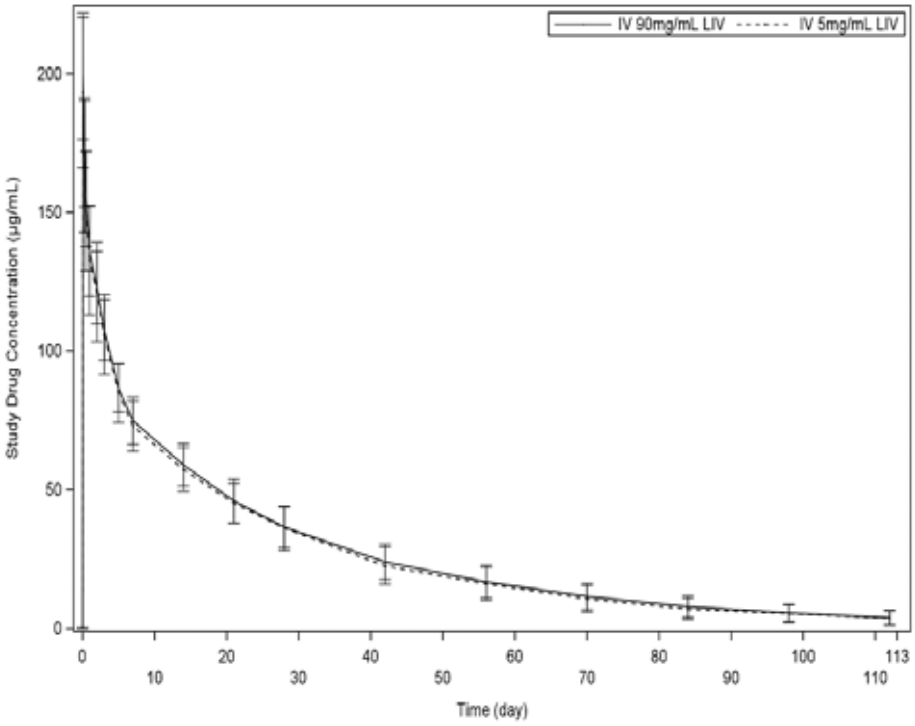
生物薬剤学試験として第 I 相試験（NAP1002 試験）を実施し，CNTO 1275 の第 III 相試験で使用された製剤と市販予定製剤との薬物動態を比較した。

2.7.1.2.1　CNTO1275NAP1002 試験【参考資料 5.3.1.2.1】

NAP1002 試験は，本剤の第 I 相，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。【2.7.6.1】第 III 相試験で使用された製剤（90 mg/mL LIV）と市販予定製剤（5 mg/mL LIV）との薬物動態の類似性を示すため，健康成人被験者に 6 mg/kg の用量で単回 IV 投与した後の薬物動態を比較することを目的とした。

健康成人被験者 140 例を 90 mg/mL LIV（バッチ番号 [redacted]）投与群又は 5 mg/mL LIV（バッチ番号 [redacted]）投与群のいずれかに 70 例ずつ割り付け，6 mg/kg の用量を 60 分間かけて単回 IV 投与した。投与後 16 週間採血を行い，血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。

90 mg/mL LIV 又は 5 mg/mL LIV を投与した後の平均血清中ウステキヌマブ濃度推移を図 2.7.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1-6 に示す。血清中ウステキヌマブ濃度推移及び薬物動態パラメータはいずれの製剤の投与後もほぼ同様であった。また，90 mg/mL LIV 投与に対する 5 mg/mL LIV 投与の最高血清中濃度（C_{max}）と血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値の比は約 1 であり，これらの比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の標準的な範囲である 0.80－1.25 内であった（表 2.7.1-7）。



N=70 (90 mg/mL LIV), N=69 (5 mg/mL LIV)

参照元：CNTO1275NAP1002 試験治験総括報告書 Figure 2

[FPKCN01A.rtf] [CNTO1275\NAP1002\DBR_FINAL\RE_CSR\fpkcn01a.sas] 04MAR2015, 12:47

図 2.7.1-1 健康成人に本剤 90 mg/mL LIV または 5 mg/mL LIV（市販予定製剤）を IV 投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度推移 （平均値 ± 標準偏差）

表 2.7.1-6 健康成人に本剤 90 mg/mL LIV または 5 mg/mL LIV（市販予定製剤）を IV 投与した後のウステキヌマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		90 mg/mL LIV	5 mg/mL LIV
薬物動態解析対象集団 (N)		70	69
C_{max}	(µg/mL)		
	N	69	69
	平均値（標準偏差）	199.105 (22.7180)	193.204 (27.0651)
AUC_{last}	(day·µg/mL)		
	N	67	69
	平均値（標準偏差）	3051.585 (542.2735)	2969.654 (573.6627)
AUC_{∞}	(day·µg/mL)		
	N	68	68
	平均値（標準偏差）	3218.279 (661.0879)	3132.429 (690.2049)
$t_{1/2}$	(day)		
	N	69	68
	平均値（標準偏差）	25.091 (6.0573)	24.698 (6.1909)
CL	(mL/kg/day)		
	N	69	68
	平均値（標準偏差）	1.947 (0.4089)	2.007 (0.4355)
V_z	(mL/kg)		
	N	69	68
	平均値（標準偏差）	67.700 (9.4996)	68.393 (9.7334)

参照元：CNTO1275NAP1002 試験治験総括報告書 Table 3

[TPKPAR01.rtf] [CNTO1275\NAP1002\DBR_FINAL\RE_CSR\tpkpar01.sas] 28APR2015, 14:05

表 2.7.1-7 健康成人に本剤 90 mg/mL LIV または 5 mg/mL LIV（市販予定製剤）を IV 投与した後のウステキヌマブの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ		90 mg/mL LIV	5 mg/mL LIV	幾何平均値の比 [a]	90%信頼区間 [a]
C_{max}	(μg/mL)				
	N	69	69		
	幾何平均値	197.826	191.296	0.967	(0.932, 1.003)
AUC_{last}	(day·μg/mL)				
	N	67	69		
	幾何平均値	3003.726	2915.752	0.971	(0.920, 1.024)
AUC_{∞}	(day·μg/mL)				
	N	68	68		
	幾何平均値	3152.088	3059.822	0.971	(0.914, 1.031)

a：90 mg/mL LIV（標準製剤）に対する 5 mg/mL LIV（試験製剤）の幾何平均値の比及び 90%信頼区間

参照元：CNTO1275NAP1002 試験治験総括報告書 Table 4
[TPKBA01.rtf] [CNTO1275\NAP1002\DBR_FINAL\RE_CSR\tpkba01.sas] 28APR2015, 14:05

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

NAP1002 試験の結果，本剤の第 III 相試験で使用された製剤（90 mg/mL LIV）と市販予定製剤（5 mg/mL LIV）との薬物動態の類似性が示された。

2.7.1.4　付録

なし

参考文献

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.4 特別な試験 35
2.7.2.5 付録 37

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ALB	albumin（アルブミン）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
5-ASA	5-aminosalicylate（5-アミノサリチル酸）
AUC	area under the serum concentration versus time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase（終末相を外挿した 0 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CI	confidence interval（信頼区間）
CK	creatine kinase（クレアチンキナーゼ）
CL	total systemic clearance（全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
EC_{50}	50% effective concentration（50%作用濃度）
E_{max}	maximum effect（最大作用）
F1	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
fCP	fecal calprotectin（便中カルプロテクチン）
fLF	fecal lactoferrin（便中ラクトフェリン）
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）
IFN	interferon（インターフェロン）
IL	interleukin（インターロイキン）
IV	intravenous（静脈内）
Ka	first-order absorption rate constant（一次吸収速度定数）
LIV	liquid in vial（バイアル液体製剤）
MMP	matrix metalloproteinase（マトリックスメタロプロテアーゼ）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
Q	Intercompartmental clearance（コンパートメント間クリアランス）
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
SAA	serum amyloid A（血清アミロイド A）
SC	subcutaneous（皮下）
$t_{1/2}$	half-life（消失半減期）
Th1	Type 1 T helper（T ヘルパー細胞 1 型）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
V2	volume of distribution of the central compartment（中枢コンパートメントの分布容積）
V3	volume of distribution of the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）
V_z	volume of distribution during terminal phase（終末相の分布容積）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ウステキヌマブ（以下，本剤）は，ヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 に共通の p40 サブユニットに高い結合親和性を有する，完全ヒト型免疫グロブリン G1κの抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体である。本剤は IL-12 及び IL-23 の IL-12 受容体 β1（IL-12Rβ1）への結合を阻害することで，細胞内シグナル伝達を阻害する。炎症性腸疾患を含む多くの免疫介在性疾患では，IL-12 及び IL-23 の制御異常が関連しているため，IL-12 及び IL-23 の阻害はクローン病に対する効果的な治療になると期待される。

クローン病患者における本剤の臨床薬理は，中等症から重症の活動期のクローン病患者を対象とする 5 つの臨床試験で評価した。すなわち，評価資料である第 III 相国際共同試験 3 試験［CNTO1275CRD3001 試験（CRD3001 試験），CNTO1275CRD3002 試験（CRD3002 試験），及び CNTO1275CRD3003 試験（CRD3003 試験）］，並びに参考資料である海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）において薬物動態，免疫原性及び薬力学的バイオマーカーを検討した。

また参考資料である海外第 I 相試験［CNTO1275NAP1002 試験（NAP1002 試験）］では，健康成人に濃度の異なるバイアル液体製剤（LIV）を投与した後の薬物動態を検討した。

本承認申請にあたり，薬物動態を検討した臨床試験を表 2.7.2-1 に示す。各試験の要約を表 2.7.2-15 に示す。

表 2.7.2-1 薬物動態を検討した試験一覧

開発の相 試験番号	対象集団	用法・用量	試験報告書 添付場所
海外試験			
第 I 相 CNTO1275NAP1002	健康成人	静脈内投与：本剤 6 mg/kg 単回投与（90 mg/mL 又は 5 mg/mL）	参考資料 5.3.1.2.1
第 IIa 相 C0379T07	既存治療後も持続する，中等症から重症の活動期のクローン病患者	静脈内投与又は皮下投与： 本剤 4.5 mg/kg を静脈内単回投与，又は本剤 90 mg を 1 週間隔で 4 回皮下投与	参考資料 5.3.5.1.4
第 IIb 相 C0743T26	抗 TNF 薬治療が無効であったか忍容性がなかった，中等症から重症の活動期のクローン病患者	静脈内投与及び皮下投与： 0 週目に本剤 1 mg/kg，3 mg/kg，6 mg/kg 又はプラセボを静脈内単回投与 8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg，又はプラセボを皮下投与 [a]	参考資料 5.3.5.1.5
日本を含む国際共同試験			
第 III 相（寛解導入） CNTO1275CRD3001	抗 TNF 薬を過去に投与されたが一次無効であったか，初期に効果を示したものの効果が消失した，若しくは忍容性がなかった，中等症から重症の活動期のクローン病患者	静脈内投与：本剤 130 mg 若しくは体重別用量（~6 mg/kg）又はプラセボを単回投与	評価資料 5.3.5.1.1
第 III 相（寛解導入） CNTO1275CRD3002	既存治療が効果不十分であった中等症から重症の活動期のクローン病患者	静脈内投与：本剤 130 mg 若しくは体重別用量（~6 mg/kg）又はプラセボを単回投与	評価資料 5.3.5.1.2
第 III 相（寛解維持） CNTO1275CRD3003	中等症から重症の活動期のクローン病患者	皮下投与：本剤 90 mg を 12 週間隔又は 8 週間隔で皮下投与 [b]	評価資料 5.3.5.1.3

TNF：腫瘍壊死因子
a: 0 週目にプラセボを静脈内投与された被験者のうち，clinical response が認められなかった被験者には 8 週目及び 16 週目にそれぞれ本剤 270 mg 及び 90 mg を皮下投与した。
b: 寛解導入試験（CRD3001 及び CRD3002 試験）でプラセボを静脈内投与された被験者のうち，clinical response が認められなかった被験者には寛解維持試験 0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与した。

さらに，CRD3001 試験， CRD3002 試験，CRD3003 試験，及び C0743T26 試験の薬物動態データから母集団薬物動態解析モデルを構築し，クローン病患者における薬物動態と共変量を検討した。また，寛解導入期，寛解維持期のそれぞれについて，薬物曝露量と薬物応答の関係を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

クローン病患者に本剤を投与した後の薬物動態は，海外第 II 相試験 2 試験（C0379T07 試験及び C0743T26 試験），並びに国際共同第 III 相試験 3 試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，及び CRD3003 試験)で検討した。また，海外第 I 相試験（NAP1002 試験）では，健康成人に濃度の異なる LIV を投与した後の薬物動態を検討した。これら 6 試験における薬物動態を以下に要約する。

2.7.2.2.1 健康被験者における薬物動態

2.7.2.2.1.1 海外第 I 相試験：健康被験者に本剤を静脈内投与した後の薬物動態

(1) NAP1002 試験【参考資料 5.3.1.2.1】

NAP1002 試験は，本剤の第 I 相，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験であり，2 つの LIV（90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV）を 6 mg/kg の用量で健康成人に単回静脈内（IV）投与したときの薬物動態を比較した。（【2.7.1.2.1】及び【2.7.6.1】）

健康成人 140 例を 2 群に 70 例ずつ割り付け，いずれかの製剤を単回投与した。投与後 16 週間後まで採血を行い，血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。90 mg/mL LIV 又は 5 mg/mL LIV を投与した後の薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示す。血清中ウステキヌマブ濃度推移及び薬物動態パラメータはいずれの製剤の投与後もほぼ同様であった。

表 2.7.2-2 健康成人に本剤の 90 mg/mL LIV 又は 5 mg/mL LIV を IV 投与した後のウステキヌマブの薬物動態パラメータ（用量：6 mg/kg）

薬物動態パラメータ		90 mg/mL LIV	5 mg/mL LIV
薬物動態解析対象集団 (N)		70	69
C_{max}	(μg/mL)		
	N	69	69
	平均値（標準偏差）	199.105 (22.7180)	193.204 (27.0651)
AUC_{last}	(day·μg/mL)		
	N	67	69
	平均値（標準偏差）	3051.585 (542.2735)	2969.654 (573.6627)
AUC_{∞}	(day·μg/mL)		
	N	68	68
	平均値（標準偏差）	3218.279 (661.0879)	3132.429 (690.2049)
$t_{1/2}$	(day)		
	N	69	68
	平均値（標準偏差）	25.091 (6.0573)	24.698 (6.1909)
CL	(mL/kg/day)		
	N	69	68
	平均値（標準偏差）	1.947 (0.4089)	2.007 (0.4355)
V_z	(mL/kg)		
	N	69	68
	平均値（標準偏差）	67.700 (9.4996)	68.393 (9.7334)

参照元：CNTO1275NAP1002 試験治験総括報告書 Table 3
[TPKPAR01.rtf] [CNTO1275\NAP1002\DBR_FINAL\RE_CSR\tpkpar01.sas] 28APR2015, 14:05

2.7.2.2.2 クローン病患者における薬物動態

2.7.2.2.2.1 海外第 II 相試験：クローン病患者に本剤を投与した後の薬物動態

(1) C0379T07 試験【参考資料 5.3.5.1.4】

C0379T07 試験は，既存治療後も持続する中等症から重症の活動期のクローン病患者での本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 IIa 相，多施設共同，ランダム化試験であり，本剤を皮下（SC）投与又は IV 投与した後の薬物動態を評価した。【2.7.6.5】

本試験では 2 つの患者集団を対象とした。すなわち，集団 1 として 5-アミノサリチル酸（5-ASA）化合物，抗生物質，コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬による治療［抗腫瘍壊死因

子（TNF）薬 を含む］を受けたにもかかわらず奏効しなかった患者 104 例を，集団 2 としてインフリキシマブ投与を受けたが，効果不十分又は効果を示したもののその後効果が消失した患者 27 例を組み入れた。いずれの集団の被験者についても，本剤 90 mg を 1 週間隔で 4 回 SC 投与又は本剤 4.5 mg/kg を単回 IV 投与し，54 週間後まで採血を行って血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。

投与 3 週間後では，本剤 90 mg を 1 週間隔で SC 投与された被験者に比べて本剤 4.5 mg/kg を単回 IV 投与された被験者で血清中ウステキヌマブ濃度が高値を示した。4 週間目以降は SC 投与された被験者のほうがやや高値を示した。

本剤の SC 投与後の消失半減期（$t_{1/2}$）の中央値は集団 1 及び集団 2 でそれぞれ約 25 日及び約 23 日であり，IV 投与後の $t_{1/2}$ の中央値は集団 1 及び集団 2 でそれぞれ約 23 日及び約 17 日であった。

本剤を SC 投与した後のウステキヌマブの曝露量は体重の影響を受ける傾向が認められ，体重の重い被験者では体重の軽い被験者に比べてウステキヌマブの曝露量が小さかった。

本剤を SC 投与又は IV 投与された被験者のいずれも，C_{max} と 8 週目の Crohn’s Disease Activity Index（CDAI）との間には正の相関が認められた。

本試験では，投与後の早い時点では本剤 90 mg の 1 週間隔 SC 投与に比べて本剤 4.5 mg/kg の単回 IV 投与で血清中ウステキヌマブ濃度が高値に達すること，本剤の SC 投与と IV 投与とで消失速度はほぼ同様であることが示された。

(2) C0743T26 試験【参考資料 5.3.5.1.5】

C0743T26 試験は，抗 TNF 薬治療が無効であったか忍容性がなかった，中等症から重症の活動期のクローン病患者での本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，二重盲検，用量反応試験であり，本剤を SC 投与及び IV 投与した後の薬物動態を評価した。【2.7.6.6】

寛解導入期（0 週目）には 526 例の被験者をプラセボ（132 例），又は本剤 1 mg/kg（131 例），3 mg/kg（132 例）若しくは 6 mg/kg（131 例）に割り付け，単回 IV 投与した。寛解維持期には，0 週目に本剤に割り付けた被験者を，6 週目の clinical response に基づいて 8 週目に再ランダム化し，8 週目及び 16 週目にプラセボ又は本剤 90 mg を SC 投与した。その後 36 週目まで採血し，血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。

本剤 1，3 又は 6 mg/kg を単回 IV 投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度に用量比例性が認められ，0 週目の投与 1 時間後に認められた血清中ウステキヌマブ濃度の中央値はそれぞれ 24.3，71.6 及び 144.1 μg/mL であった。8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，それぞれ 0.8，3.1 及び 7.0 μg/mL であった。

寛解維持期に本剤を投与された被験者では，IV 投与時の投与量にかかわらず，20 週目（寛解維持期開始から 12 週目）には同様の血清中ウステキヌマブ濃度となった。

本試験では，本剤 1 mg/kg から 6 mg/kg の投与量範囲で単回 IV 投与後のウステキヌマブの薬物動態はほぼ線形であること，寛解維持期の本剤の SC 投与により血清中ウステキヌマブ濃度が持続することが示された。

2.7.2.2.2.2 第 III 相試験：クローン病患者に本剤を投与した後の薬物動態

第 III 相試験として，寛解導入を評価した CRD3001 試験及び CRD3002 試験，並びに寛解維持を評価した CRD3003 試験が実施された。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のデザインは対象集団が異なることを除いて同一である。いずれも中等症から重症の活動期のクローン病患者での本剤の IV 投与による寛解導入療法としての有効性及び安全性の評価を目的とした第 III 相，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験であった。CRD3001 試験では，クローン病を適応症として承認された用量のインフリキシマブ，アダリムマブ，又は certolizumab pegol を過去に投与されたが，一次無効であったか，初期に効果を示したもののその後効果が消失した患者，又はこれらの薬剤に対して忍容性がなかった患者を対象とした。CRD3002 試験では，既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）に対して効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。

両試験において，被験者を以下のいずれかの群に 1：1：1 の比でランダムに割り付け単回 IV 投与した。

- プラセボ群
- 本剤 130 mg 群
- 本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群
  - 本剤 260 mg（体重 ≤55 kg）
  - 本剤 390 mg（体重 >55 kg~≤85 kg）
  - 本剤 520 mg（体重 >85 kg）

投与後 8 週間後まで採血を行い，血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。なお，当初 IV 投与製剤として 5 mg/mL 製剤が使用されたが，安定性の問題から 2011 年 11 月に同製剤の使用を中止した。その時点までに 40 例（CRD3001 試験 28 例，CRD3002 試験 12 例）の被験者が組み入れられたが，これらの被験者は血清中ウステキヌマブ濃度の集計から除外した。両試験は 90 mg/mL 製剤を使用して再開された【2.7.1.1.1】。

CRD3003 試験は中等症から重症の活動期のクローン病患者での本剤の SC 投与による寛解維持療法としての有効性及び安全性の評価を目的とした第 III 相，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験であった。CRD3001 試験又は CRD3002 試験で本剤に割り付けられ，8 週目に clinical response が認められた被験者 397 例を主要な対象集団として CRD3003 試験に組み入れた。clinical response が認められなかった被験者及びプラセボに割り付けられた被験者 884 例については CRD3003 試験に組み入れたが，主要な対象集団とはせず，ランダム化を行わなかった。

主要な対象集団はプラセボ群（133 例），本剤 90 mg の 12 週間隔 SC 投与群（本剤 90 mg SC q12w 群，最終投与は 36 週目，132 例），及び本剤 90 mg の 8 週間隔 SC 投与群（本剤 90 mg SC q8w 群，最終投与は 40 週目，132 例）に割り付けた。ランダム化されなかった被験者の投与量は以下のとおりとした。

- 寛解導入試験でプラセボを IV 投与し clinical response が認められた被験者には，寛解維持試験を通じてプラセボを SC 投与した（123 例）。

・ 寛解導入試験でプラセボを IV 投与し clinical response が認められなかった被験者には，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 130 mg を IV 投与した（285 例）。その後，8 週目に clinical response が認められた場合は 8 週目に本剤 90 mg の SC 投与を開始し，12 週間隔で SC 投与した（最終投与は 32 週目，164 例）。8 週目に clinical response が認められなかった場合は投与を中止した（121 例）。

・ 寛解導入試験で本剤を IV 投与し clinical response が認められなかった被験者には，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 90 mg を SC 投与した（476 例）。その後，8 週目に clinical response が認められた場合は，8 週間隔で SC 投与した（最終投与は 40 週目，255 例）。8 週目に clinical response が認められなかった場合は投与を中止した（221 例）。

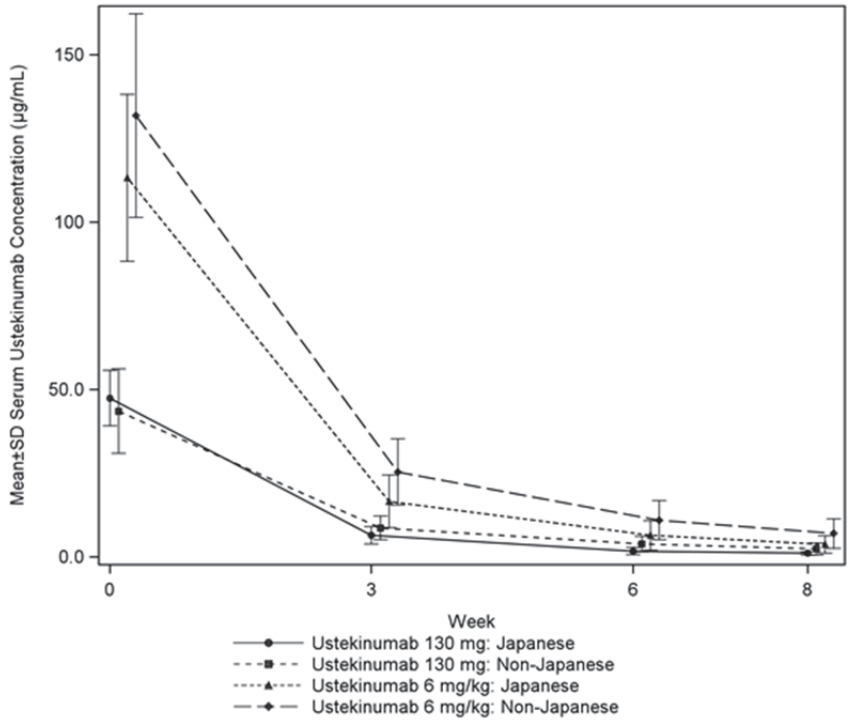
(1) CRD3001 試験【評価資料 5.3.5.1.1】

90 mg/mL 製剤を用いた試験再開後に組み入れられた被験者（740 例）を，プラセボ群（245 例），本剤 130 mg 群（246 例）又は本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群（249 例）にランダムに割り付け，単回 IV 投与した。

本剤 130 mg（約 2 mg/kg に相当する）及び体重別用量（~6 mg/kg）を投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し，0 週目の投与 1 時間後における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 130 mg 群で 43.6 μg/mL，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群で 129.1 μg/mL であった。また，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 130 mg 群で 2.1 μg/mL，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群で 6.4 μg/mL であった。

体重別用量（~6 mg/kg）群では，本剤の用量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。また，本剤 130 mg 群では被験者の体重によらずほぼ同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。すなわち，本試験で検討された被験者の体重範囲では体重と血清中ウステキヌマブ濃度の間には直線的な関係は認められなかった。

本試験における日本人［本剤 130 mg 群：19 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群：19 例］及び日本人以外［本剤 130 mg 群：224 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群：226 例］の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-1 及び表 2.7.2-16 に示す。日本人及び日本人以外ともに血清中ウステキヌマブ濃度には個体間差があり，その分布に明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。



日本人：本剤 130 mg 群 19 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群 19 例
日本人以外：本剤 130 mg 群 224 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群 226 例

90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者，及び投与前試料の血清中ウステキヌマブ濃度が投与 1 時間後の濃度の 5%以上である被験者を集計から除外した。

参照元：[GJPCONC01A.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\gjpconc01a.sas] 11AUG2015, 05:05, [TJPCONC01AA.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpconc01aa.sas] 11AUG2015, 05:09，[TJPCONC01AB.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpconc01ab.sas] 11AUG2015, 05:09

図 2.7.2-1 CRD3001 試験の日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

(2) CRD3002 試験【評価資料 5.3.5.1.2】

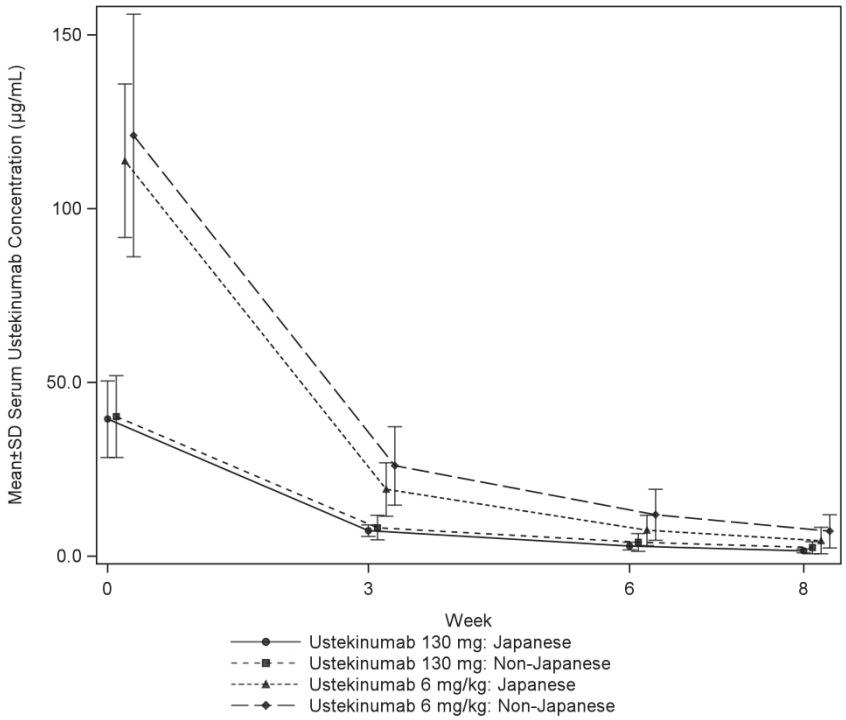
90 mg/mL 製剤を用いた試験再開後に組み入れられた被験者（627 例）を，プラセボ群（208 例），本剤 130 mg 群（212 例）又は体重別用量（~6 mg/kg）群（207 例）にランダムに割り付け，単回 IV 投与した。

本剤 130 mg（約 2 mg/kg に相当する）及び体重別用量（~6 mg/kg）を投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し，0 週目の投与 1 時間後における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 130 mg 群で 39.8 µg/mL，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群で 124.4 µg/mL であった。また，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 130 mg 群で 2.0 µg/mL，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群で 6.3 µg/mL であった。

体重別用量（~6 mg/kg）群では，本剤の用量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。また，本剤 130 mg 群では被験者の体重によらずほぼ

同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。すなわち，本試験で検討された被験者の体重範囲では体重と血清中ウステキヌマブ濃度の間には直線的な関係は認められなかった。

本試験における日本人［本剤 130 mg 群：8 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群：9 例］及び日本人以外［本剤 130 mg 群：199 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群：197 例］の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-2 及び表 2.7.2-17 に示す。日本人及び日本人以外ともに血清中ウステキヌマブ濃度には個体間差があり，その分布に明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。



日本人：本剤 130 mg 群 8 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群 9 例
日本人以外：本剤 130 mg 群 199 例，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）群 197 例

90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者，及び投与前試料の血清中ウステキヌマブ濃度が投与 1 時間後の濃度の 5%以上である被験者を集計から除外した。

参照元：[GJPCONC01A.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\gjpconc01a.sas] 11AUG2015, 05:22，[[TJPCONC01AA.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpconc01aa.sas] 11AUG2015, 05:26，[TJPCONC01AB.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpconc01ab.sas] 11AUG2015, 05:27

図 2.7.2-2 CRD3002 試験の日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

(3) CRD3003 試験【評価資料 5.3.5.1.3-1】

1) 主要な対象集団（本剤の IV 投与による寛解導入で clinical response が認められた被験者）

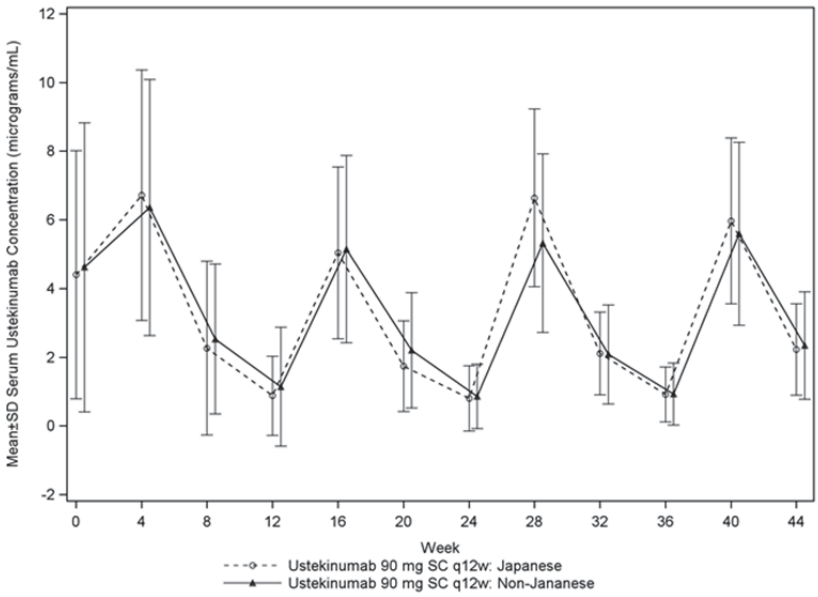
CRD3003 試験 0 週目の SC 投与前の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，寛解維持試験での 3 投与群間では類似した値であり，プラセボ群，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でそれぞれ 4.06，3.43 及び 3.82 µg/mL であった。0 週目の SC 投与前の血清中ウステキヌマブ濃度は寛解導入試験での投与量に依存し，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）の投与を受けた被験者の

血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（5.35－7.53 μg/mL）は，本剤 130 mg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（1.96－2.42 μg/mL）に比べて高値であった。血清中ウステキヌマブ濃度に対する寛解導入試験の投与量の影響は 16 週目までに認められなくなった。

血清中ウステキヌマブ濃度は，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれも 2 回目の投与前（それぞれ 12 週目及び 8 週目）に定常状態に達し，44 週目まで維持されたが，プラセボ群では 16 週目以降，その中央値は定量下限を下回った。本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群における血清中トラフ濃度の中央値は，12 週目から 44 週目まで及び 8 週目から 44 週目までほぼ一定であり，0.61 μg/mL から 0.76 μg/mL の範囲及び 1.97 μg/mL から 2.24 μg/mL の範囲であった。定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値は，本剤 90 mg SC q12w 群に比べて本剤 90 mg SC q8w 群で約 3 倍高値であった。

主要評価項目である 44 週目の clinical remission 評価時（すなわち，本剤 90 mg SC q12w 群では直前の投与から 8 週間後，本剤 90 mg SC q8w 群では直前の投与から 4 週間後）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でそれぞれ 2.20 μg/mL 及び 6.34 μg/mL であった。

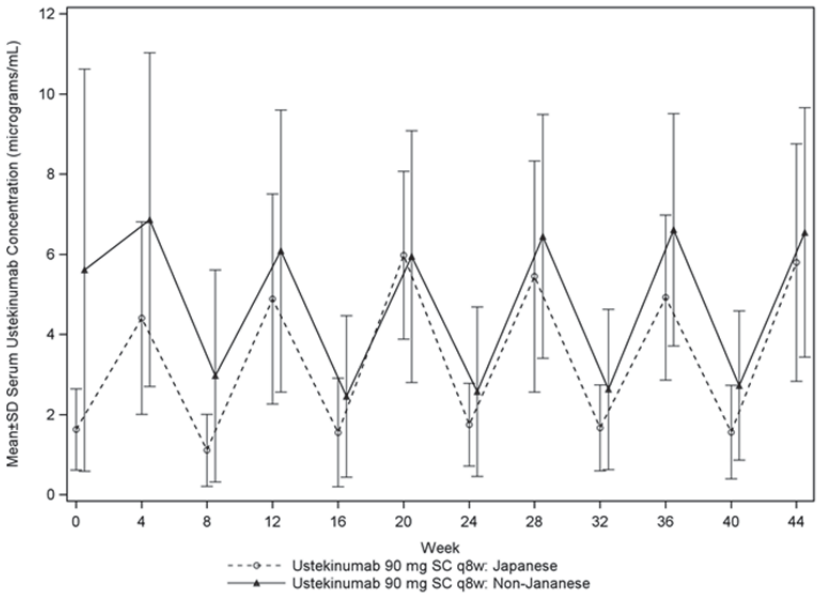
寛解維持期における日本人（本剤 90 mg SC q12w 群 8 例，本剤 90 mg SC q8w 群 9 例）及び日本人以外（本剤 90 mg SC q12w 群 124 例，本剤 90 mg SC q8w 群 122 例）の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-3，図 2.7.2-4 及び表 2.7.2-18 に示す。日本人及び日本人以外ともに血清中ウステキヌマブ濃度には個体間差があり，その分布に明確な差は認められなかった。



日本人：8 例，日本人以外：124 例
効果消失の基準を満たし用量調節されるまでのデータを含む。

参照元：[GJPCONC01B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\gjpconc01b.sas] 28OCT2015, 23:33，[TJPCONC01AA.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpconc01aa.sas] 28OCT2015, 23:41，[TJPCONC01AB.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpconc01ab.sas] 28OCT2015, 23:42

図 2.7.2-3 CRD3003 試験における本剤 90 mg SC q12w 群の日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

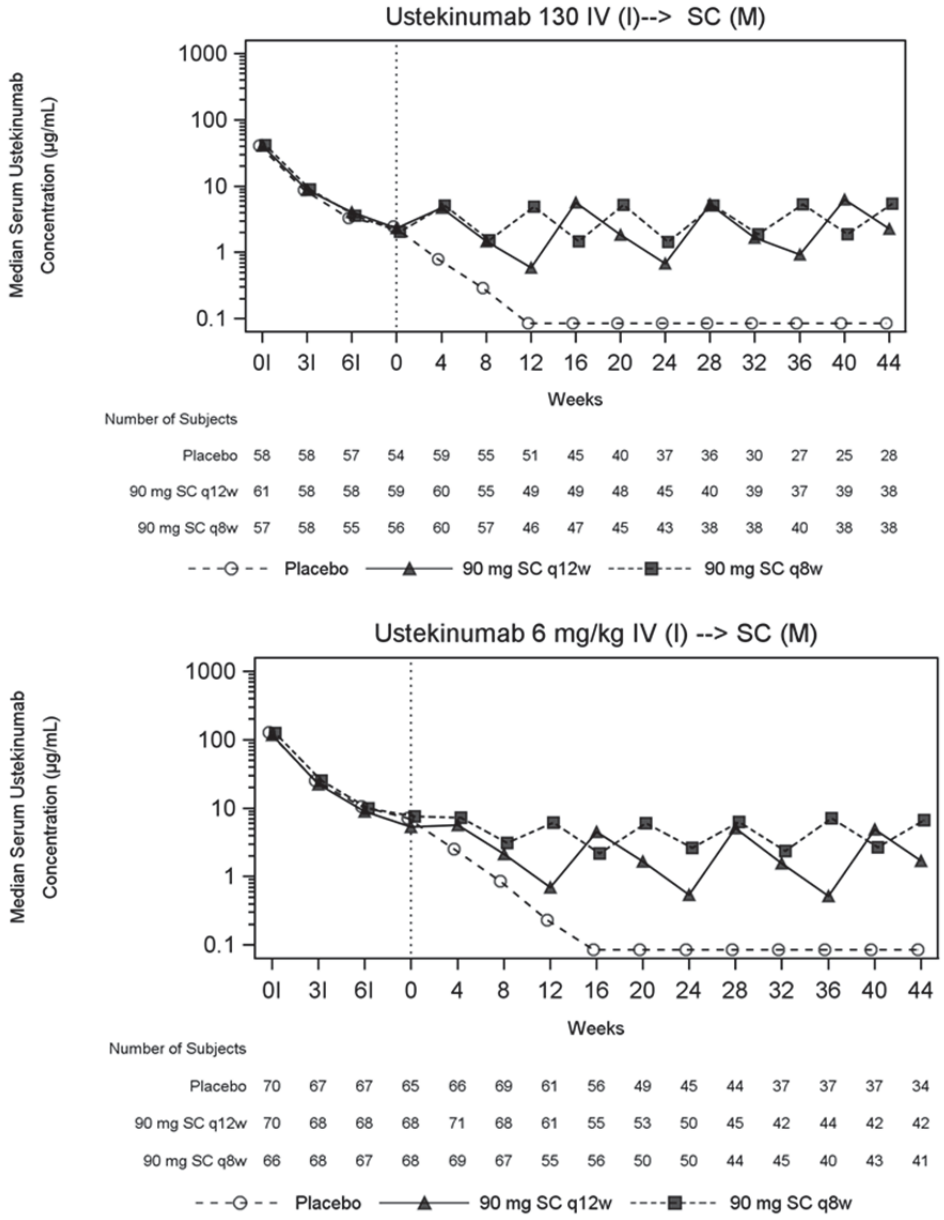


日本人：9 例，日本人以外：122 例
効果消失の基準を満たし用量調節されるまでのデータを含む。

参照元：[GJPCONC01A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\gjpconc01a.sas] 28OCT2015, 23:33，[TJPCONC01AA.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpconc01aa.sas] 28OCT2015, 23:41，[TJPCONC01AB.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpconc01ab.sas] 28OCT2015, 23:42

図 2.7.2-4 CRD3003 試験における本剤 90 mg SC q8w 群の日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

主要な対象集団における，寛解導入試験 0 週目から寛解維持試験 44 週目の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-5 及び表 2.7.2-19 に示す。



I：寛解導入期，M：寛解維持期
6 mg/kg は体重別用量群（~6 mg/kg）に相当する。
効果消失の基準を満たし用量調節されるまでのデータを含む。

参照元：[GPKCONC07.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gpkconc07.sas] 20OCT2015, 09:47

図 2.7.2-5 主要な対象集団における血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）

本試験では，寛解導入試験で clinical response が認められた被験者が response の消失の基準を満たした場合，8 週目から 32 週目の間に 1 回用量調節を行い，本剤 90 mg を 8 週間隔で SC 投与できることとした。以下の 3 通りの被験者が基準を満たすことが想定された。

- 寛解維持試験でプラセボ投与群に割り付けられた被験者（治療再開）
- 寛解維持試験で本剤 90 mg SC q12w 群に割り付けられた被験者（用量増量）

・ 寛解維持試験で本剤 90 mg SC q8w 群に割り付けられた被験者（用量不変）

16 週目より後に用量調節された被験者は少数であるため，16 週目以前に用量調節された被験者の薬物動態について述べる。

寛解維持試験でプラセボ群に割り付けられた被験者において，response の消失の基準を満たした被験者集団の血清中ウステキヌマブ濃度は，基準を満たさなかった被験者集団に比べて低値である傾向を示した。例えば，用量調節を受けなかった被験者集団での 0 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 4.36 μg/mL だったのに対し，用量調節を受けた被験者集団の中央値は 3.15 μg/mL だった。同様の傾向は 12 週目までの各時点でも認められた。プラセボ投与から本剤 90 mg SC q8w 投与へ変更されることで血清中ウステキヌマブ濃度は増加した。

寛解維持試験で本剤 90 mg SC q12w 群に割り付けられた被験者においても，response の消失の基準を満たした被験者集団の血清中ウステキヌマブ濃度は，基準を満たさなかった被験者集団に比べて低値である傾向を示した。例えば，用量調節を受けなかった被験者集団での 0 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 3.65 μg/mL だったのに対し，用量調節を受けた被験者集団の中央値は 2.61 μg/mL だった。同様の傾向は 16 週目までの各時点でも認められた。本剤 90 mg SC q12w 投与から本剤 90 mg SC q8w 投与へ変更されることで血清中ウステキヌマブ濃度は増加した。

寛解維持試験で本剤 90 mg SC q8w 群に割り付けられた被験者においても，response の消失の基準を満たした被験者集団の血清中ウステキヌマブ濃度は，基準を満たさなかった被験者集団に比べて低値である傾向を示した。0 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値には違いは認められなかったものの（基準を満たした被験者集団の中央値は 3.87 μg/mL，基準を満たさなかった被験者集団での中央値は 3.67 μg/mL），8 週目及び 16 週目において基準を満たした被験者集団の中央値は 1.63 及び 1.19 μg/mL，基準を満たさなかった被験者集団での中央値は 2.21 及び 2.04 μg/mL であった。

2) ランダム化されず，寛解維持試験で本剤の投与を受けた被験者

寛解導入試験で本剤を IV 投与し clinical response が認められなかった被験者には，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 90 mg を SC 投与した。その後，8 週目に clinical response が認められた場合は q8w の SC 投与が継続されたが，clinical response が認められなかった場合は投与を中止した。8 週目に clinical response が認められた被験者集団と認められなかった被験者集団とでは血清中ウステキヌマブ濃度は同様であり，8 週目の中央値は，それぞれ，1.95 μg/mL 及び 2.16 μg/mL であった。また，8 週目に clinical response が認められ，SC 投与が継続された被験者における血清中ウステキヌマブ濃度は，主要な対象集団のうち本剤 90 mg SC q8w 群に割り付けられた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度と類似していた。以上から，8 週目に clinical response が認められず投与が中止された被験者における clinical response の欠如は，血清中ウステキヌマブ濃度が極端に低いことに起因するものではないことが示唆された。

寛解導入試験でプラセボを IV 投与し clinical response が認められなかった被験者には，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 130 mg を IV 投与した。その後，8 週目に clinical response が認められた場合は q12w の SC 投与が継続されたが，clinical response が認められなかった場合は投与を中止した。8 週目に clinical response が認められた被験者集団では，認められなかった被験者集団に比べて血清中ウステキヌマブ濃度が高値である傾向を示した。例えば，8 週目の血清中ウステ

キヌマブ濃度の中央値は，clinical response が認められた被験者集団で 1.98 μg/mL，認められなかった被験者集団で 1.66 μg/mL であった。また，8 週目に clinical response が認められ，SC 投与が継続された被験者における血清中ウステキヌマブ濃度は，主要な対象集団のうち本剤 90 mg SC q12w 群に割り付けられた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度と類似していた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

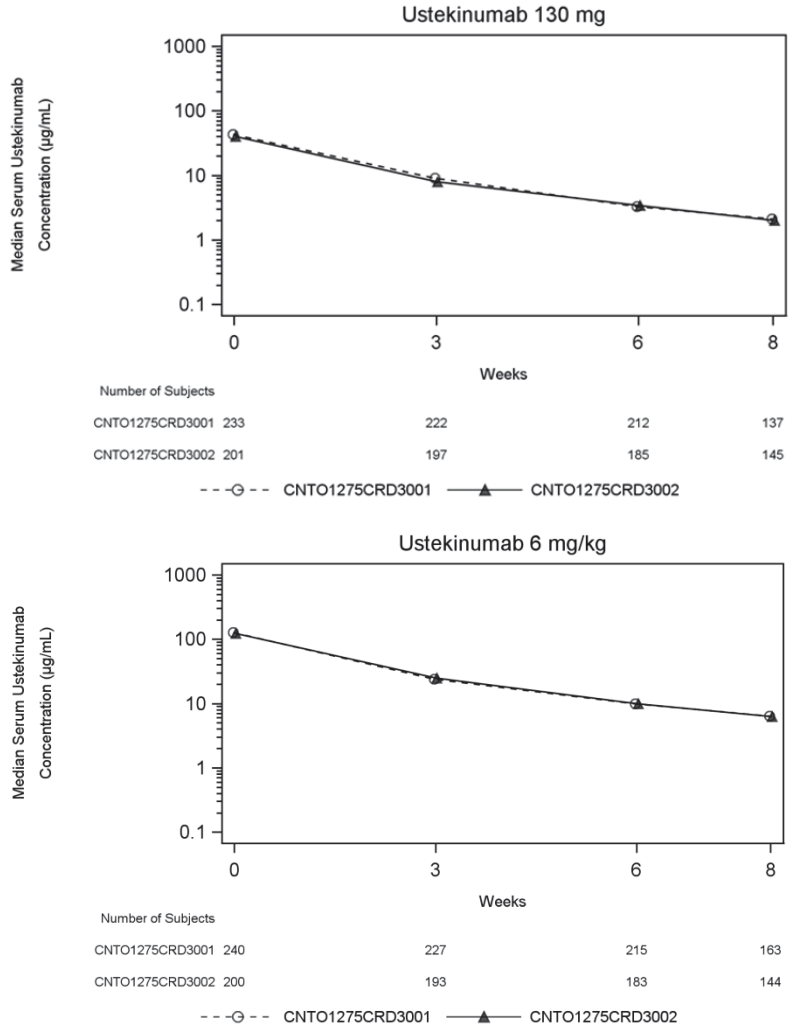
2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 試験間での薬物動態の比較

(1) 第 III 相寛解導入試験の比較（CRD3001 試験と CRD3002 試験との比較）

CRD3001 試験に組み入れられた抗 TNF 薬治療が効果不十分であったか忍容性がなかったクローン病患者における血清中ウステキヌマブ濃度と，CRD3002 試験に組み入れられた既存治療が効果不十分であったクローン病患者における血清中ウステキヌマブ濃度と比較した（図 2.7.2-6）。同用量を投与後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は CRD3001 試験と CRD3002 試験とで類似していた。

CRD3001 試験と CRD3002 試験とを併合したとき，本剤の体重別用量（~6 mg/kg）の投与を受けた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度は本剤 130 mg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度に比べて約 3 倍高値であった（表 2.7.2-3）。



6 mg/kg は体重別用量群（~6 mg/kg）に相当する。
90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者は集計から除外した。

参照元：[GPKCONC05.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gpkconc05.sas] 29SEP2015, 13:56

図 2.7.2-6 CRD3001 試験及び CRD3002 試験における血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）

表 2.7.2-3 CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合したときの血清中ウステキヌマブ濃度

時点	130 mg 群	体重別用量（~6 mg/kg）群
薬物動態解析対象集団 (N)	458	456
0 週目，投与前		
N	455	454
平均値（標準偏差）(μg/mL)	0.28 (2.635)	0.44 (5.806)
0 週目，投与後 1 時間		
N	434	440
平均値（標準偏差）(μg/mL)	41.85 (12.767)	125.20 (33.634)
3 週目		
N	419	420
平均値（標準偏差）(μg/mL)	8.35 (3.461)	25.17 (10.587)
6 週目		
N	397	398
平均値（標準偏差）(μg/mL)	3.82 (2.390)	11.12 (6.588)
8 週目，投与前		
N	282	307
平均値（標準偏差）(μg/mL)	2.38 (1.730)	6.94 (4.543)

90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者は集計から除外した。

参照元：[TPKCONC01.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tpkconc01.sas] 29SEP2015, 14:04

(2) 第 IIb 相試験（C0743T26 試験）寛解導入期と第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）との比較

CRD3001 試験と CRD3002 試験の結果を併合し，第 III 相寛解導入試験で本剤の体重別用量（~6 mg/kg）を投与された被験者の血清中ウステキヌマブ濃度と，第 IIb 相試験（C0743T26 試験）で寛解導入期に本剤 6 mg/kg を IV 投与された被験者の血清中ウステキヌマブ濃度とを対応する時点ごとに比較した（表 2.7.2-4）。

表 2.7.2-4 第 IIb 相試験（C0743T26 試験）寛解導入期及び第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合）における血清中ウステキヌマブ濃度

時点	第 II 相試験	第 III 相寛解導入試験
薬物動態解析対象集団 (N)	131	456
0 週目，投与前		
N	130	454
平均値（標準偏差）(μg/mL)	0.48 (5.404)	0.44 (5.806)
0 週目，投与後 1 時間		
N	123	440
平均値（標準偏差）(μg/mL)	152.16 (53.895)	125.20 (33.634)
6 週目		
N	104	398
平均値（標準偏差）(μg/mL)	12.58 (6.899)	11.12 (6.588)
8 週目，投与前		
N	108	307
平均値（標準偏差）(μg/mL)	7.85 (5.321)	6.94 (4.543)

第 III 相寛解導入試験において 90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者は集計から除外した。

参照元：[TPKCONC01.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tpkconc01.sas] 29SEP2015, 14:04, RE400:[K_CONC_101_3_A], 25FEB2011 14:37

第 III 相寛解導入試験に比較して，C0743T26 試験における血清中ウステキヌマブ濃度はやや高い傾向を示したものの，大きな差は認められず，ほぼ同様の値であった。

(3) クローン病患者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）と健康成人（NAP1002 試験）における薬物動態の比較

第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合）で本剤の体重別用量（~6 mg/kg）を IV 投与された被験者の血清中ウステキヌマブ濃度と，NAP1002 試験で本剤 6 mg/kg を IV 投与された健康成人の血清中ウステキヌマブ濃度とを対応する時点ごとに比較した（表 2.7.2-5）。第 III 相寛解導入試験における被験者の体重の中央値（69.0 kg）と NAP1002 試験における被験者の体重の中央値（70.1 kg）は類似していた。

第 III 相寛解導入試験に比較して，NAP1002 試験における血清中ウステキヌマブ濃度は高値を示したが，この理由については不明である。

表 2.7.2-5 NAP1002 試験及び第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合）における血清中ウステキヌマブ濃度

時点	NAP1002 試験	第 III 相寛解導入試験
薬物動態解析対象集団 (N)	70	456
0 週目，投与前		
N	69	454
平均値（標準偏差）(μg/mL)	0.0343 (0.13240)	0.44 (5.806)
0 週目，投与後	投与後 0.5 時間	投与後 1 時間
N	69	440
平均値（標準偏差）(μg/mL)	199.0844 (22.71149)	125.20 (33.634)
3 週目		
N	68	420
平均値（標準偏差）(μg/mL)	45.8641 (7.88238)	25.17 (10.587)
6 週目		
N	68	398
平均値（標準偏差）(μg/mL)	23.8977 (6.49704)	11.12 (6.588)
8 週目		
N	68	307
平均値（標準偏差）(μg/mL)	16.7960 (5.78890)	6.94 (4.543)

第 III 相寛解導入試験において 90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者は集計から除外した。

参照元：[TPKCN01.rtf] [CNTO1275\NAP1002\DBR_FINAL\RE_CSR\tpkcn01.sas] 28FEB2015, 19:54, [TPKCONC01.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tpkconc01.sas] 29SEP2015, 14:04

さらにクローン病患者の薬物動態パラメータと健康成人の薬物動態パラメータとを比較した。健康成人の薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析で，クローン病患者の薬物動態パラメータは母集団薬物動態解析（2.7.2.3.1.2 に詳述する）で，それぞれ求めた。薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2-6 に示す。分布容積はクローン病患者と健康成人とで類似した値であったが，クローン病患者に比べて健康成人ではクリアランスが小さく，消失半減期が長かった。

表 2.7.2-6 健康成人及びクローン病患者における薬物動態パラメータ

	健康成人[a]	クローン病患者[b]
クリアランス (L/day)	0.14	0.19
分布容積 (L)[c]	4.68	4.62
消失半減期 (day)	24.0	18.9

a: NAP1002 試験において本剤 5 mg/mL LIV が投与された被験者の血清中ウステキヌマブ濃度からノンコンパートメント解析で算出した
b: C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，及び CRD3003 試験データを用いた母集団薬物動態解析により推定した
c: 健康成人ではノンコンパートメント解析で算出した V_z，クローン病患者では母集団薬物動態解析で推定し中枢コンパートメント容積と末梢コンパートメント容積との和

参照元：CNTO1275NAP1002 試験治験総括報告書及び Population Pharmacokinetic Report

2.7.2.3.1.2 母集団薬物動態解析【5.3.3.5.1】

クローン病患者におけるウステキヌマブの薬物動態パラメータを推定し，個体内及び個体間変動を評価するため，母集団薬物動態解析を行った。解析には，血清中ウステキヌマブ濃度が同一の方法により測定された C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，及び CRD3003 試験を含めた。

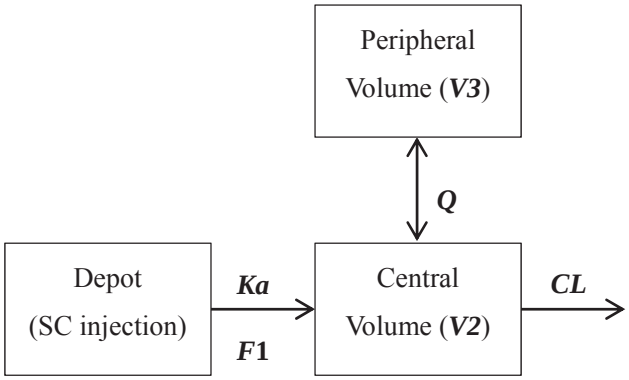
本解析には C0743T26 試験の 477 例，CRD3001 試験の 666 例，及び CRD3002 試験の 530 例，計 1673 例の成人クローン病患者から得られた，血清中ウステキヌマブ濃度データ 14125 点が含まれた。なお，CRD3001 試験及び CRD3002 試験において，90 mg/mL 製剤を用いた試験の再開前のデータも解析に含めた。感度分析の結果，これらのデータを含めても母集団薬物動態解析結果には影響がないことを確認した。本解析に含まれた患者の過半数が白人（約 87%），女性（約 57%）及び抗 TNF 薬治療無効例（~60%）であった。ベースラインでのアザチオプリン（AZA）／6－メルカプトプリン（6-MP），メトトレキサート（MTX），又はコルチコステロイド使用例（それぞれ約 22%，約 8%，37%）が含まれた。ベースラインでの年齢及び体重［中央値（範囲）］は 37 歳（18－76 歳）及び 68.7 kg（35－184 kg）であった。アルカリホスファターゼ（ALP），血清アルブミン（ALB），C 反応性たん白（CRP），便中ラクトフェリン（fLF）及び便中カルプロテクチン（fCP）のベースライン値の平均値又は中央値は試験間でほぼ類似していた。いずれかの時点で抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した例は 2.0%未満と少数であり，抗ウステキヌマブ抗体陽性と時間的関連性のある薬物濃度データは 176 点（約 1.0%）であった。

解析には nonlinear mixed-effect modeling（NONMEM）法を用い，IV 投与後及び SC 投与後の血清中ウステキヌマブ濃度を同時にあてはめて構造モデルを構築した。SC 投与後の血清中ウステキヌマブ濃度推移を表現するモデルとして 1-コンパートメントモデルが既に確立されていたが，IV 投与後のデータを含めるにあたり，2-コンパートメントモデルも検討した。

共変量の候補として，被験者背景データ（体重，年齢，性別，人種，喫煙の有無），疾病関連パラメータや臨床検査値［CDAI スコア，抗 TNF 薬治療無効経験の有無，対象集団（抗 TNF 薬が効果不十分若しくは忍容性がなかった被験者，又は既存治療が効果不十分若しくは忍容性がなかった被験者），ALB，CRP，ALP，白血球数，fLF 及び fCP］，併用薬（AZA/6-MP，MTX，コルチコステロイド），及び抗ウステキヌマブ抗体有無を検討した。

モデルを検討した結果，構造モデルとして吸収過程に一次速度を仮定した 2-コンパートメントモデル（図 2.7.2-7）を選択し，一次吸収速度定数（Ka），バイオアベイラビリティ（F1），中

枢コンパートメントの分布容積（V2），末梢コンパートメントの分布容積（V3），クリアランス（CL）及びコンパートメント間クリアランス（Q）を推定した。



参照元：Population Pharmacokinetic Report Figure 4

図 2.7.2-7 2-コンパートメントモデル

ロジット変換を行った F1 を除いた構造モデルパラメータの個体間変動（IIV）モデルには指数誤差モデルを，残差モデルには混合誤差モデルを用いた。最終モデルのモデル式を以下に示す。

$CL = \exp(\theta_2+\theta_8\cdot BWTS+\theta_{12}\cdot ALBS+\theta_{19}\cdot\{SEX=M\}+\theta_{21}\cdot\{RACE=A\}+\theta_{24}\cdot\{FTNF=Yes\}+\theta_{30}\cdot CRPS+\theta_{36}\cdot IRPT+\eta_2)$

$V2 = \exp(\theta_1+\theta_7\cdot BWTS+\theta_{11}\cdot ALBS+\theta_{14}\cdot\{SEX=M\}+\eta_1)$

$Q = \exp(\theta_4+\theta_{10}\cdot BWTS+\eta_4)$

$V3 = \exp(\theta_3+\theta_9\cdot BWTS+\eta_3)$

$Ka = \exp(\theta_5+\eta_5)$

$F1 = \exp(\theta_6+\eta_6)/[1+\exp(\theta_6+\eta_6)]$

$Cp= \widehat{Cp}\cdot(1+\varepsilon_1)+\varepsilon_2$

ただし BWTS=Log(BWGT)-Log(68.7)，ALBS=Log(BALB)-Log(3.7)，CRPS=Log(IBCRP)-Log(0.93)

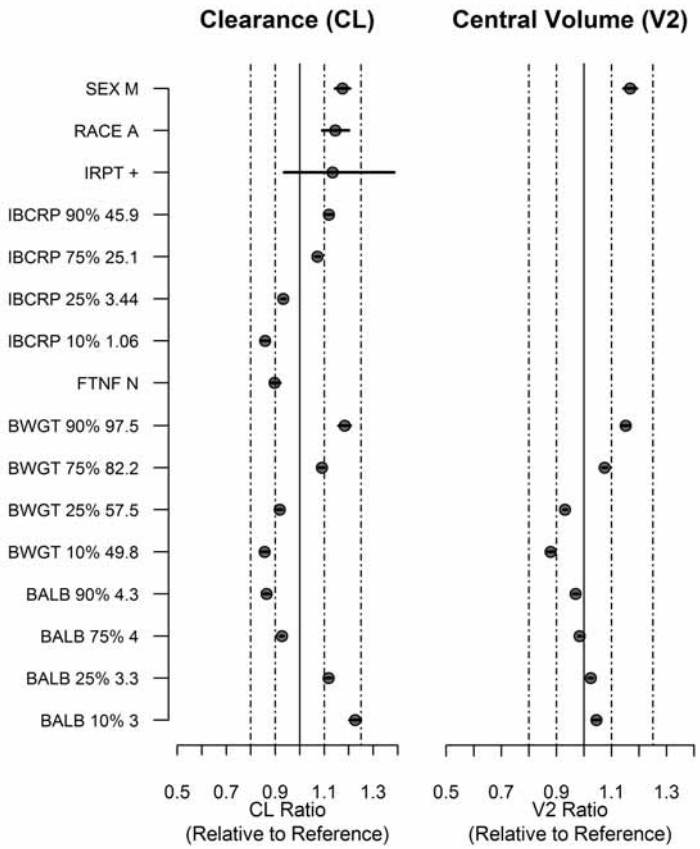
BALB：血清アルブミン (g/dL)，BWGT：体重 (kg)，FTNF=YES：抗 TNF 薬治療無効経験あり，IBCRP：CRP(mg/dL)，IRPT：抗ウステキヌマブ抗体陽性（時間的に関連のある Visit ごとの評価に基づく），RACE=A：アジア人，SEX=M：男性

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2-20 に示す。非常に少数例であったために抗ウステキヌマブ抗体陽性のクリアランスに対する影響が正確に評価できなかったことを除き，各パラメータは適切に推定された。

体重 70 kg のクローン病患者でのウステキヌマブの CL は 0.191 L/day（0.185－0.197 L/day），V2 は 2.74 L（2.69－2.78 L）［いずれも推定値（95%信頼区間）］と推定された。CL 及び V2 の IIV は 29.1%及び 14.7%と推定された。定常状態における分布容積（V2 及び V3 の和，4.62 L）は血管系容積（体重 70 kg のヒトで 5 L）に近く，ウステキヌマブは主に血管内に分布することが示唆された。これは，内因性免疫グロブリン G や他の治療用モノクローナル抗体の性質と一致するものであった。SC 投与後の F1 は 78.3%，終末相の消失半減期は 19 日と推定された。

検討した共変量候補のうち，体重は CL，V2，Q 及び V3 に対する有意な共変量であった。抗 TNF 薬治療無効経験の有無，抗ウステキヌマブ抗体陽性の有無，性別，人種（アジア人又は非アジア人），血清アルブミン及び CRP が CL に対する有意な共変量であった。これらの共変量の母集団薬物動態パラメータに対する影響を図 2.7.2-8 に示す。

これらの共変量がウステキヌマブの薬物動態に及ぼす影響についてはさらに 2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4 に詳述する。



BALB：血清アルブミン (g/dL)，BWGT：体重 (kg)，FTNF N：抗 TNF 薬治療無効経験なし，IBCRP：CRP(mg/L)，IRPT＋：抗ウステキヌマブ抗体陽性（時間的に関連のある Visit ごとの評価に基づく），RACE=A：アジア人，SEX=M：男性

各項目の数字は，表示したパーセンタイルに対応する値を示す。対照は連続値については中央値，カテゴリー値については女性，非アジア人種，抗ウステキヌマブ抗体陰性，抗 TNF 薬治療無効経験あり，を仮定した。
垂直方向の実線は影響なし（1.0），点線は対照値からの 10%の変動又は生物学的同等性基準（80%－125%）を示す。黒丸は中央値，黒丸を通る水平方向の線は 90%信頼区間を示す。

参照元：Population Pharmacokinetic Report Figure 7

図 2.7.2-8 ウステキヌマブの母集団薬物動態解析モデルにおける共変量の影響

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果，寛解導入期の投与量にかかわらず寛解維持期で同じ用法用量であれば，血清中ウステキヌマブ濃度は寛解維持期の 2 回目の投与までには同様の定常状態レベルに達することが示された。したがって，CRD3003 試験における寛解維持の評価，特に 44 週目の有効性評価には，寛解導入試験における投与量の差異の影響はほとんどないと考える。

2.7.2.3.1.3 内因性要因

(1) 体重

CRD3003 試験では，主要な対象集団においてウステキヌマブの血清中トラフ濃度に対する体重の影響を検討した。本検討では，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群のそれぞれについて，寛解導入試験 0 週目（ベースライン）の体重に応じて 4 分割し，各集団での血清中トラフ濃度の中央値を算出した（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7 CRD3003 試験の主要な対象集団における体重ごとのウステキヌマブの血清中トラフ濃度（中央値）

時点	90 mg SC q12w 群				90 mg SC q8w 群			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
8 週目	NA	NA	NA	NA	1.86	1.97	2.95	1.83
12 週目	0.71	0.69	0.67	0.53	NA	NA	NA	NA
16 週目	NA	NA	NA	NA	5.28	5.84	6.79	5.08
24 週目	0.85	0.76	0.47	0.36	1.51	1.92	3.00	2.17
32 週目	NA	NA	NA	NA	1.66	2.18	2.71	1.79
36 週目	0.93	1.38	0.39	0.54	NA	NA	NA	NA
40 週目	NA	NA	NA	NA	1.93	2.03	2.89	2.17

NA：算出せず
Q1：第 1 四分位数以下，Q2：第 1 四分位数超，第 2 四分位数以下，Q3：第 2 四分位数超，第 3 四分位数以下，Q4：第 3 四分位数超
ただし，90 mg SC q12w 群では第 1 四分位数＝56.80 kg，第 2 四分位数＝66.10 kg，第 3 四分位数＝81.00 kg，90 mg SC q8w 群では第 1 四分位数＝56.40 kg，第 2 四分位数＝70.00 kg，第 3 四分位数＝80.30 kg
用量調節されるまでのデータを含む。

参照元：[TPKCONC05.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tpkconc05.sas] 19OCT2015, 18:02

90 mg SC q12w 群では，体重が 56.80 kg 以下の集団（第 1 四分位数以下）と比べて，体重が 81.00 kg を超える集団（第 3 四分位数超）のウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は常に低値であった。90 mg SC q8w 群では明らかな傾向は認められなかった。

また，母集団薬物動態解析において，体重は CL 及び V2 の有意な共変量であった。本解析に含まれた被験者の体重の中央値（範囲）は 68.7 kg（35.0－184.0 kg）であった。体重の増加に伴って CL 及び V2 の推定値は増加した。本解析では，クローン病患者において体重が 25%値（57.5 kg）から 75%値（82.2 kg）に変動するとき，CL は母集団推定値の −8.2%から+9.0%に，V2 は母集団推定値の −6.9%から+7.0%に変動することが推定された（図 2.7.2-8）。以上から，定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度に対する体重の影響は小さいと考えられた。

(2) 年齢

母集団薬物動態解析において CL 及び V2 に対する年齢の影響を検討した。本解析に含まれた被験者の年齢［中央値（範囲）］は 37 歳（18－76 歳）であった。その結果，ウステキヌマブの薬物動態に対する意味のある影響は認められなかった。

(3) 性別

母集団薬物動態解析において CL 及び V2 に対する性別の影響を検討した。本解析には男性 736 例（43.5%），女性 958 例（56.6%）が含まれた。女性に比べて男性では CL 及び V2 が 17%高かった（図 2.7.2-8）。すなわち，女性に比べて男性ではウステキヌマブの曝露量がやや低くなることが示唆された。しかしながら，男性の体重は女性に比べて大きい傾向があることから体重に関連した影響である可能性がある。ウステキヌマブの薬物動態に対する性別の影響は臨床的に意味がないと考えられた。

(4) 人種

母集団薬物動態解析において CL に対する人種の影響を検討した。本解析に含まれた被験者のほとんどが白人であり，白人 1475 例（87.1%），黒人 52 例（3.1%），アジア人 106 例（6.3%），その他の人種 40 例（2.4%）が含まれた。21 例については人種データが欠損した。母集団薬物動態解析の結果，他の人種に比べてアジア人で CL が 14%高値であることが示唆された（図 2.7.2-8）。

しかしながら，母集団薬物動態解析モデルを用いて日本人及び日本人以外のクローン病患者における血清中ウステキヌマブ濃度の推定値を比較した結果，両者に明確な違いは認められなかった（図 2.7.2-11）。また，体重の近い健康成人を対象として実施した薬物動態のブリッジング試験の結果，モノクローナル抗体の薬物動態は人種の有意な影響を受けないことが報告されている[1)]。従って，母集団薬物動態解析で認められたウステキヌマブの CL に対する人種の影響が，臨床効果に及ぼす影響は大きくはないと考えられた。

さらに，第 III 相試験で日本人及び日本人以外のクローン病患者における血清中ウステキヌマブ濃度の観測値を比較した（図 2.7.2-1，図 2.7.2-2，図 2.7.2-3 及び図 2.7.2-4）。いずれも被験者間での変動が大きく，日本人と日本人以外との間での明確な違いは認められなかった。

(5) 肝機能

母集団薬物動態解析において，肝機能の指標として ALP の影響を検討した。本解析に含まれた被験者の ALP 値［中央値（範囲）］は 71 IU/L（27－422 IU/L）であった。その結果，ウステキヌマブの薬物動態に対する意味のある影響は認められなかった。

(6) 血清アルブミン

母集団薬物動態解析において CL 及び V2 に対する ALB の影響を検討した。本解析に含まれた被験者の ALB 値［中央値（範囲）］は 3.7 g/dL（1.2－5.1 g/dL）であった。

解析の結果，ALB の減少に伴いウステキヌマブの CL が増加することが推定された。その変動の程度として，ALB が本解析に含まれた被験者の 75%値（4.0 g/dL）から 25%値（3.3 g/dL）に減少すると，CL は母集団推定値の −7.3%から +12.0%に変動すると予測された（図 2.7.2-8）。ALB 低値の被験者では CL の変動がより明確であり，ALB が本解析に含まれた被験者の 10%値（3.0 g/dL）であるとき，CL は母集団推定値の+25%に近いことが推定された（図 2.7.2-8）。

ウステキヌマブの V2 に対する ALB の影響はほとんど認められなかった。

(7) CRP

母集団薬物動態解析において，病態関連パラメータである CDAI，CRP，fLF 及び fCP のベースラインの影響を検討した。その結果，ウステキヌマブの CL に対する CRP の影響のみが有意であることが示唆された。

CRP は炎症性腸疾患における有用な炎症マーカーとして知られている。本解析に含まれた被験者のベースラインの CRP 値［中央値（範囲）］は 9.3 mg/L（0.1－199 mg/L）であった。解析の結果，ウステキヌマブの CL は CRP 高値で増大することが予測された。その変動の程度は，CRP が 25%値（3.4 mg/L）から 75%値（25.1 mg/L）に増加すると，CL は母集団推定値の−6.8%から+7.0%に変動すると予測された（図 2.7.2-8）。

CRP と血清ウステキヌマブ濃度の関連性の追加解析については，【2.7.3.2.2.3(1)8)及び 2.7.3.3.2.6(3)】に示した。

(8) 抗 TNF 薬治療状況

母集団薬物動態解析において，抗 TNF 薬治療無効経験の有無及び対象集団（抗 TNF 薬が効果不十分若しくは忍容性がなかった被験者，又は既存治療が効果不十分若しくは忍容性がなかった被験者）の影響を検討した。これら 2 つの因子には強い相関があるため，目的関数がより低下した，抗 TNF 薬治療無効の有無を共変量として選択した。本解析には抗 TNF 薬治療無効経験のある被験者 1010 例（59.6%），無効経験のない被験者 684 例（40.4%）が含まれた。解析の結果，抗 TNF 薬治療無効経験のある被験者では，無効経験のない被験者に比べて CL が 11%高値であることが推定された（図 2.7.2-8）。

(9) 抗ウステキヌマブ抗体の影響

抗ウステキヌマブ抗体の測定について，C0743T26 試験で使用された方法と第 III 相試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）で使用された方法とは異なるが【2.7.1.1.2.2】，母集団薬物動態解析では測定方法によらず抗ウステキヌマブ抗体陽性であった被験者を陽性として取り扱った。52 週間に抗ウステキヌマブ抗体陽性であった被験者は 30 例（1.8%）であった。解析の結果，抗ウステキヌマブ抗体陽性では CL が 13.0%高くなることが予測された（図 2.7.2-8）。しかしながら，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者の数が非常に少ないため，CL への影響は明確に結論づけられない。

2.7.2.3.1.4 外因性要因

(1) 免疫調節薬の併用の影響

C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験において，クローン病の治療に使用されることの多い免疫調節薬（AZA，6-MP，又は MTX）の併用が血清中ウステキヌマブ濃度に及ぼす影響を検討した。免疫調節薬併用の有無ごとの血漿中濃度を図 2.7.2-12，図 2.7.2-13，図 2.7.2-14 及び図 2.7.2-15 に示す。免疫調節薬併用による血清中ウステキヌマブ濃度への影響は認められなかった。

さらに母集団薬物動態解析において免疫調節薬の影響を検討した。本解析に含まれた被験者のうち，379 例（22.4%）で AZA/6-MP が，135 例（8.0%）で MTX が，うち 5 例で AZA/6-MP 及び MTX が併用されていた。解析の結果，免疫調節薬の併用によるウステキヌマブの薬物動態に対する有意な影響は認められなかった。

2.7.2.3.2 クローン病患者を対象とした臨床試験における投与量の選択

2.7.2.3.2.1 寛解導入期

これまでの適応症は SC 投与で開発が進められてきたが，クローン病を適応とした開発では，第 IIa 相試験（C0379T07 試験）で SC 投与に加えて IV 投与（4.5 mg/kg）も検討した。これは，クローン病での効果の確立及び最大化には，高用量の投与及び C_{max} 高値で引き起こされる，早期の効果発現が重要である可能性が考えられたためであり，投与量 4.5 mg/kg は，乾癬患者を対象とした第 I 相試験（C0379T01 試験）【1.13「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 22 年 1 月 21 日承認申請 CTD 2.7.2.2.1 (2)】での最高投与量であることから選択した。

C0379T07 試験の結果，第 IIb 相試験（C0743T26 試験）では寛解導入として IV 投与が選択された。用量反応性の検討のため，1，3，6 mg/kg が選択された。最低用量として，乾癬患者で有効な 90 mg の SC 投与後に近い曝露量をもたらす用量を選択した。すなわち，薬物動態モデルを用いた予測から，本剤 1 mg/kg の IV 投与及び本剤 90 mg の SC 投与によって寛解導入期が終了する 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度が類似すると考えられたため，1 mg/kg を第 IIb 相試験の最低用量として選択した。また，C0379T07 試験で本剤 4.5 mg/kg の IV 投与 4 週間後にクローン病が悪化しなかった被験者において奏効率とウステキヌマブの C_{max} との間に正の相関傾向が認められ，より高用量では有効性が高くなる可能性が示唆されたため，6 mg/kg を選択した。

C0743T26 試験では設定したすべての用量で有効性が認められたが，clinical response の認められた被験者の割合や 8 週目の CDAI の減少から，6 mg/kg がより有効である可能性が示唆された。また，6 週目の結果は類似していたが，3 又は 6 mg/kg 投与群の被験者に比べて 1 mg/kg 投与群の被験者ではより早期に response が消失する傾向が認められたため，1 mg/kg 投与では，一部の被験者では 8 週間にわたり十分な曝露量が担保されない可能性が示唆された。

以上から第 III 相寛解導入試験の用量として 130 mg 及び体重別用量（~6 mg/kg）の IV 投与を選択した。130 mg（約 2 mg/kg）は，C0743T26 試験で認められた 1 mg/kg 投与による response 消失の可能性を克服しうる用量と考えられた。体重別用量（~6 mg/kg）では，130 mg バイアルを約 6 mg/kg となるように投与するため，体重 55 kg 以下では本剤 260 mg，55 kg 超 85 kg 以下では本剤 390 mg，85 kg 超では本剤 520 mg とした。130 mg バイアルを使用することで投与エラーを最小化し，また廃棄の最小化や残余薬物の不適切使用の防止をなしえると考えた。

第 III 相寛解導入試験における曝露量と薬物応答の関係については 2.7.2.3.3 で述べる。臨床的有効性及びクローン病治療における用量設定根拠は臨床的有効性の概要【2.7.3.4】で述べる。

2.7.2.3.2.2 寛解維持期

寛解導入には IV 投与を選択したが，SC 投与で clinical response と clinical remission は維持できると考えられたため，第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の寛解維持期には簡便性の高い SC 投与を

選択した。C0379T07 試験で clinical response を認めた被験者について血清中ウステキヌマブ濃度が約 1－2 μg/mL 未満に低下すると clinical response が失われる傾向があったため，薬物動態モデルにより定常状態の血清中トラフ濃度が 1.69 μg/mL と予測された 90 mg SC q8w を選択した。なお，90 mg SC q8w 投与は乾癬患者及び乾癬性関節炎患者に投与され，プラスのベネフィット／リスクが認められている。

C0743T26 試験では本剤の 90 mg SC q8w 投与による clinical response と clinical remission の維持と忍容性とが確認された。22 週目の clinical response と clinical remission はプラセボ群に比べて本剤 90 mg SC q8w 群で有意にその割合が高かった。

そのため第 III 相寛解維持試験の用量として 90 mg SC q8w を選択した。また，より低用量を検討するため 90 mg SC q12w も選択した。90 mg SC q12w は，乾癬患者を対象に検討され 90 mg SC q8w に類似した有効性が認められた用量であるため，クローン病における clinical response と clinical remission の維持にも有効性が期待できると考えられた。なお，90 mg SC q12w 投与による定常状態の血清中トラフ濃度は約 0.4 μg/mL と予測された。

第 III 相試験における曝露量と薬物応答の関係については 2.7.2.3.3 で述べる。臨床的有効性及びクローン病治療における用量設定根拠は臨床的有効性の概要【2.7.3.4】で述べる。

2.7.2.3.3 曝露量－薬物応答の関係

本項では，モデルを用いた曝露量と薬物応答の関係の評価について述べる。記述統計による，血清中ウステキヌマブ濃度と臨床効果との関係については臨床的有効性の概要【2.7.3.2.2.3(1)8) 及び 2.7.3.3.2.6】に記載する。

なお，CRD3001 試験及び CRD3002 試験において，90 mg/mL 製剤を用いた試験の再開前のデータも解析に含めた。感度分析の結果，これらのデータを含めても母集団薬物動態解析結果には影響がないことを確認した。

2.7.2.3.3.1 有効性【5.3.5.3.1】

寛解導入期及び寛解維持期のそれぞれにおいてクローン病患者におけるウステキヌマブの曝露量と薬物応答の関係性を検討した。特定の時点での血清中ウステキヌマブ濃度を曝露量指標として，clinical remission を薬物応答指標として用い，ロジスティック回帰分析により検討した。

薬物応答指標として選択した clinical remission は有効性の最も厳密な指標であるが，clinical response を指標とした場合と比べて，薬物曝露量との関連性がより明確であることが示唆されたため選択した。

モデル解析では，ウステキヌマブの効果は E_{max} モデルで記述した：clinical remission のロジットは，薬物効果及びプラセボ効果の和と仮定した。

$$\mathrm{logit}\left(\Pr\left(R_i = 1\right)\right) = \beta + \frac{E_{max} \bullet C_i}{EC_{50} + C_i}$$

ただし，Ri は i 番目の被験者が clinical remission を示すとき 1 と設定された標識変数。R=1 の確率はロジット［logit(p) = log(p) – log(1-p)］でモデル化した。β はプラセボで R＝1 となるロジット；C_i は特定の時点のトラフ濃度の個体別推定値；E_{max} はロジットスケールにおける最大の薬物効果；EC_{50} は最大効果の 50%の効果に対応するウステキヌマブ濃度

さらに本モデルにおける共変量解析を実施した。抗 TNF 薬治療無効経験の有無，免疫調節薬（AZA，6-MP，MTX）の併用，体重，CRP，CDAI スコア（すべてベースライン値）を共変量の候補として，β，E_{max} 及び EC_{50} への影響を検討した。β への共変量の影響は加法モデルで，E_{max} 及び EC_{50} への影響は指数モデルにより検討した。モデル式を以下に示す。

$$\beta_i = \beta_0 + [\theta_1 \cdot TNF_i + \theta_2 \cdot (BWGT_i - 68.7) + \theta_3 \cdot (IBCRP_i - 0.93) + \theta_4 \cdot (BCDA_i - 307) + \theta_5 \cdot IMM_i]$$

$$E_{max_i} = E_{max_0} \cdot \exp [\theta_6 \cdot TNF_i + \theta_7 \cdot (BWGT_i - 68.7) + \theta_8 \cdot (IBCRP_i - 0.93) + \theta_9 \cdot (BCDA_i - 307) + \theta_{10} \cdot IMM_i]$$

$$E_{50_i} = E_{50_0} \cdot \exp [\theta_{11} \cdot TNF_i + \theta_{12} \cdot (BWGT_i - 68.7) + \theta_{13} \cdot (IBCRP_i - 0.93) + \theta_{14} \cdot (BCDA_i - 307) + \theta_{15} \cdot IMM_i]$$

BCDA：CDAI スコア，BWGT：体重 (kg)，IBCRP：CRP(mg/dL)，IMM：免疫調節薬併用，TNF：抗 TNF 薬治療無効経験

β_i，E_{max_i}，E_{50_i} は抗 TNF 薬治療無効経験なし，体重 68.7 kg，CRP 0.93 mg/dL，CDAI スコア 307 ポイント，免疫調節薬併用なしの被験者のパラメータ値に対応する。

(1) 寛解導入期

寛解導入期の曝露量と薬物応答の関係は，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度を曝露量指標，8 週目の clinical remission を薬物応答指標として上記モデル解析により検討した。解析には C0743T26 試験，CRD3001 試験，又は CRD3002 試験において，本剤又はプラセボを IV 投与された 1910 例（本剤 1 mg/kg 投与 130 例，3 mg/kg 投与 133 例，130 mg 投与 459 例，6 mg/kg 投与又は~6 mg/kg 投与 591 例，及びプラセボ投与 597 例）のデータが含まれた。

最終モデルにおけるモデルパラメータ推定値を表 2.7.2-8 に示す。β_0 の共変量として抗 TNF 薬治療の無効経験の有無，CRP 及び CDAI が，E_{max} の共変量として CRP が，EC_{50} の共変量として抗 TNF 薬治療無効経験の有無及び CDAI を選択した。プラセボ群で clinical remission が得られた割合は，抗 TNF 薬治療無効経験のある被験者で低く，CRP 又は CDAI の増加により減少することが示された。最大効果は CRP の増加により増大し，EC_{50} は抗 TNF 薬治療無効経験のある被験者で低く，また CDAI の増加により減少することが示された。

表 2.7.2-8 寛解導入期の曝露量–薬物応答モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値±標準誤差
β（プラセボ効果）	
β_0	-1.60 ± 0.15
TNF failure	-0.996 ± 0.168
Baseline CRP	-0.0942 ± 0.0500
Baseline CDAI score	-0.0123 ± 0.0015
E_{max}	
E_{max_0}	1.26 ± 0.18
Baseline CRP	0.0885 ± 0.0200
EC_{50}	
EC_{50_0}	0.712 ± 0.492
TNF failure	-1.98 ± 0.88
Baseline CDAI score	-0.0220 ± 0.0112

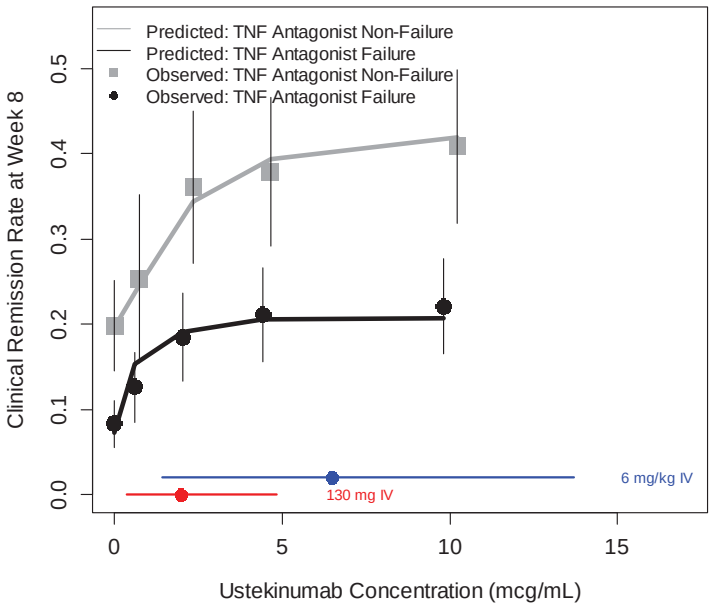
参照元：Exposure-Response Analyses Report Table 5

最終モデルへの当てはまりの良さを評価するため，本剤投与群について血清中ウステキヌマブ濃度の推定値を 4 分割し，各血清中濃度範囲での clinical remission が得られる割合を推定した。プラセボ群についても血清中ウステキヌマブ濃度を 0.0 μg/mL として推定した。また，各血清中濃度範囲での実データから clinical remission が得られた割合を算出した。抗 TNF 薬治療無効経験の有無別に clinical remission が得られた割合の観測値と推定値とを表 2.7.2-9 及び図 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9 寛解導入期の clinical remission の割合（観測値と推定値の比較）

血清中ウステキヌマブ濃度範囲	抗 TNF 薬治療無効経験なし		抗 TNF 薬治療無効経験あり		併合	
	観測値	推定値	観測値	推定値	観測値	推定値
Placebo (0.0 μg/mL)	19.8%	19.5%	8.3%	7.2%	12.4%	11.6%
≤1.31 μg/mL	25.3%	24.6%	12.6%	15.3%	15.5%	17.4%
>1.31 ~ ≤3.15 μg/mL	36.0%	34.3%	18.4%	19.1%	24.4%	24.2%
>3.15 ~ ≤6.77 μg/mL	37.8%	39.4%	21.1%	20.5%	27.1%	27.4%
>6.77 μg/mL	40.9%	41.9%	22.1%	20.7%	28.7%	28.1%

参照元：Exposure-Response Analyses Report Table 6



Clinical remission の割合の観測値は 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度推定値に基づいて 4 分割された区分及びプラセボ群（血清中濃度 0.0 μg/mL）ごとに算出した。各濃度範囲の中央値に観測値及び正規近似に基づいて算出された 95%信頼区間を示した。図の下部の線は 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度推定値の中央値及び 10－90 パーセンタイルを示す。（青線：本剤 130 mg IV 投与，赤線：本剤~6 mg/kg IV 投与）

参照元：Exposure-Response Analyses Report Figure 1

図 2.7.2-9 寛解導入期の曝露量−薬物応答モデルによる clinical remission の推定値（観測値との比較）

以上から，本モデルでウステキヌマブの曝露量と薬物応答の関係は説明が可能であり，いずれのウステキヌマブの曝露量でも，抗 TNF 薬治療無効経験のない被験者集団では無効経験のある被験者集団に比べて clinical remission が得られる割合が高いことが示された。また本剤 130 mg 投与とは異なり，本剤~6 mg/kg 投与では clinical remission が得られる割合が最大となるウステキヌマブの曝露量範囲に達することが示された。CRD3001 試験及び CRD3002 試験において観測された clinical remission が得られた割合及び推定値を表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-10 寛解導入期 8 週目における clinical remission の推定値（観測値との比較）

	抗 TNF 薬治療無効経験なし		抗 TNF 薬治療無効経験あり		併合	
用量	観測値	推定値	観測値	推定値	観測値	推定値
プラセボ	19.8%	19.5%	8.3%	7.2%	12.4%	11.6%
本剤 130 mg IV	31.3%	33.4%	15.1%	18.8%	22.7%	25.6%
本剤~6 mg/kg IV	40.8%	38.8%	20.5%	19.1%	27.6%	26.0%

参照元：Exposure-Response Analyses Report Table 7

(2) 寛解維持期

寛解維持期の曝露量と薬物応答の関係は，血清中ウステキヌマブのトラフ濃度を曝露量指標，44 週目（寛解導入から 52 週目）の clinical remission を薬物応答指標として上記モデル解析により

検討した。ほかの生物学的製剤について，炎症性腸疾患患者での有効性はトラフ濃度と関連があることが報告されている[2) 3) 4)]ことから，本解析においても曝露量の指標としてトラフ濃度を選択した。寛解維持試験では本剤の投与頻度が異なる群が含まれるため，主要評価項目の評価時点に最も近い時点での定常状態のトラフ濃度推定値を選択した。解析にはCRD3001試験又はCRD3002試験でclinical responseが認められた387例（本剤90 mg SC q12w群130例，本剤90 mg SC q8w群129例，及びプラセボ群128例）のデータが含まれた。

モデル解析の結果，プラセボ群でのclinical remissionが得られた割合は，抗TNF薬治療無効経験のある被験者で低いことが示された。本剤の効果について，抗TNF薬治療無効経験のない被験者では曝露量と薬物応答との間に正の関係が認められたが，抗TNF薬治療無効経験のある被験者ではその関係は認められなかった（E_{max}=0）。抗TNF薬治療無効経験のある被験者ではclinical remissionが得られた割合がより低いことを考慮すると，曝露量と薬物応答との間に正の関係が認められなかったのは，部分集団で十分な検出力がないことに起因すると考えられた。有効性の解析では，抗TNF薬治療無効経験のある被験者及び無効経験のない被験者ともに，本剤投与群ではプラセボ群に比べてclinical remissionが得られた割合が高いことが示されている。【2.7.3.2.2.3 (1)2)】最終モデルにおけるモデルパラメータ推定値を表2.7.2-11に示す。

表 2.7.2-11 寛解維持期の曝露量−薬物応答モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値±標準誤差
β（プラセボ効果）	
β_0	-0.185 ± 0.236
TNF failure	-0.423 ± 0.285
E_{max}	
E_{max_0} − non TNF antagonist failure	0.992 ± 0.521
E_{max_0} − TNF antagonist failure	0
EC_{50}	
EC_{50_0} − non TNF antagonist failure	0.873 ± 1.218

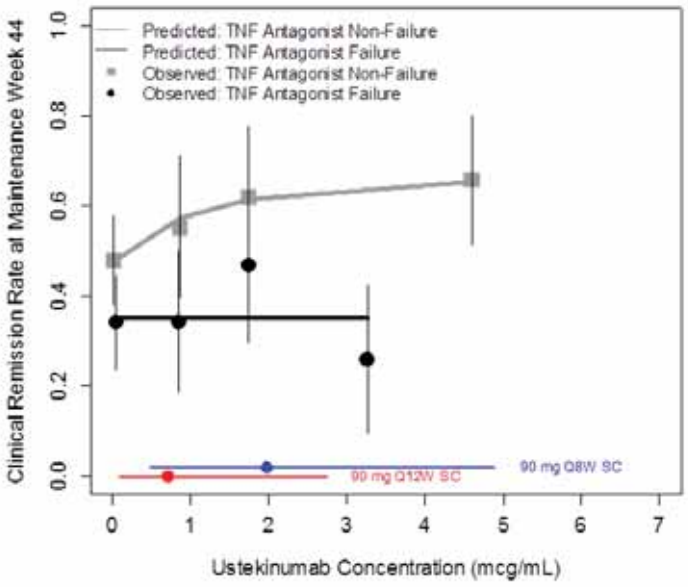
参照元：Exposure-Response Analyses Report Table 13

最終モデルへの当てはまりの良さを評価するため，本剤投与群について血清中ウステキヌマブ濃度の推定値を4分割し，それぞれのclinical remissionが得られた割合を推定した。また，それぞれの集団についてclinical remissionが得られた割合の観測値を算出した。抗TNF薬治療無効経験の有無別にclinical remissionが得られた割合を推定した。抗TNF薬治療無効経験の有無別にclinical remissionが得られた割合の推定値と観測値とを表2.7.2-12及び図2.7.2-10に示す。

表 2.7.2-12 寛解維持期の clinical remission の割合（観測値と推定値の比較）

血清中ウステキヌマブ濃度範囲	抗TNF薬治療無効経験なし		抗TNF薬治療無効経験あり		併合	
	観測値	推定値	観測値	推定値	観測値	推定値
≤0.46 μg/mL	48.0%	47.6%	34.2%	35.3%	41.8%	42.1%
>0.46 ~ ≤1.23 μg/mL	55.3%	57.3%	34.3%	35.3%	45.2%	46.7%
>1.23 ~ ≤2.31 μg/mL	62.2%	61.6%	46.9%	35.3%	55.1%	49.4%
>2.31 μg/mL	65.9%	65.4%	25.9%	35.3%	50.0%	53.4%

参照元：Exposure-Response Analyses Report Table 15



Clinical remission の割合の観測値は 44 週目前の血清中ウステキヌマブ濃度（トラフ濃度）推定値に基づいて 4 分割された区分ごとに算出した。各濃度範囲の中央値に観測値及び正規近似に基づいて算出された 95%信頼区間を示した。図の下部の線は定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度（トラフ濃度）推定値の中央値及び 10－90 パーセンタイルを示す。（青線：本剤 90 mg SC q8w 投与，赤線：本剤 90 mg SC q12w 投与）

参照元：Exposure-Response Analyses Report Figure 3

図 2.7.2-10 寛解維持期の曝露量−薬物応答モデルによる clinical remission の推定値（観測値との比較）

以上から，本モデルでウステキヌマブの曝露量と薬物応答の関係は説明が可能であり，いずれのウステキヌマブの曝露量でも，抗 TNF 薬治療無効経験のない被験者集団では無効経験のある被験者集団に比べて clinical remission が得られた割合が高いことが示された。抗 TNF 薬治療無効経験のない被験者集団の曝露量と薬物応答との関係から，本剤 90 mg SC q12w 投与に比べて本剤 90 mg SC q8w 投与では，44 週間目の clinical remission が得られた割合が高値となるウステキヌマブの曝露量範囲に達することが示された。CRD3003 試験において観測された clinical remission が得られた割合及び推定値を表 2.7.2-13 に示す。

表 2.7.2-13 寛解維持期 44 週目における clinical remission の推定値（観測値との比較）

	抗 TNF 薬治療無効経験なし		抗 TNF 薬治療無効経験あり		併合	
用量	観測値	推定値	観測値	推定値	観測値	推定値
プラセボ	44.9%	47.1%	27.1 %	35.3%	36.7%	41.7%
90 mg SC q12w	56.2%	56.3%	38.6%	35.3%	48.5%	47.0%
90 mg SC q8w	63.9%	61.7%	40.4%	35.3%	53.5%	50.0%

参照元：Exposure-Response Analyses Report Table 15

2.7.2.3.3.2 安全性

寛解導入試験及び寛解維持試験のそれぞれについて，ウステキヌマブの曝露量と安全性との関係を検討した。寛解導入試験については C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併

合し，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度と 8 週目までの安全性イベント（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の発現とを指標として検討した。同様に，寛解維持試験についても CRD3003 試験の主要な対象集団について，血清中ウステキヌマブの平均トラフ濃度と 44 週目までの安全性イベント（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の発現とを指標として検討した。

これらの解析では，本剤投与群の被験者における血清中ウステキヌマブ濃度値を 4 分割し，それぞれについて安全性イベントを発現した被験者の割合を算出した。プラセボ投与群についても安全性イベントを発現した被験者の割合を算出した。

安全性イベントを発現した被験者の割合を表 2.7.2-14 に示す。寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても安全性イベントを発現した被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度の区分によらず，ほぼ一定であった。すなわち，評価した投与量の範囲では，ウステキヌマブ曝露量と安全性イベント（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の発現との間に明確な関連性は認められなかった。

表 2.7.2-14 血清中ウステキヌマブ濃度の区分ごとの安全性イベント（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）を発現した被験者数（割合）

	寛解導入（~8 週目）（C0743T26，CRD3001[a]，CRD3002[a] 試験）8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度（四分位ごと）[c]					寛解維持（~44 週目）（CRD3003 試験[b]）血清中ウステキヌマブの平均トラフ濃度（四分位ごと）[d, e]				
	プラセボ IV[f]	Q1	Q2	Q3	Q4	プラセボ SC[g]	Q1	Q2	Q3	Q4
評価例数	585	228	227	228	227	133	49	48	49	48
感染症[h]	138 (23.6%)	46 (20.2%)	44 (19.4%)	57 (25.0%)	51 (22.5%)	66 (49.6%)	27 (55.1%)	18 (37.5%)	30 (61.2%)	24 (50.0%)
重篤な感染症[h]	7 (1.2%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	3 (1.3%)	3 (2.3%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)
重篤な有害事象	38 (6.5%)	10 (4.4%)	9 (4.0%)	9 (3.9%)	6 (2.6%)	20 (15.0%)	5 (10.2%)	7 (14.6%)	1 (2.0%)	5 (10.4%)

Q1：第 1 四分位数以下，Q2：第 1 四分位数超，第 2 四分位数以下，Q3：第 2 四分位数超，第 3 四分位数以下，Q4：第 3 四分位数超

a：90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者は集計から除外した

b：CRD3003 試験でランダム化された被験者

c：本剤 1，3，6 mg/kg 及び 130 mg 投与を受けた被験者のデータ併合に基づく。第 1 四分位数＝1.38 µg/mL，第 2 四分位数＝3.20 µg/mL，第 3 四分位数＝6.60 µg/mL

d：ランダム化され寛解維持期に本剤 90 mg SC 投与を受けた被験者データに基づく。第 1 四分位数＝0.50 µg/mL，第 2 四分位数＝1.14 µg/mL，第 3 四分位数＝2.29 µg/mL

e：本剤 90 mg SC q12w 投与群では 24 週目及び 36 週目のトラフ濃度を平均した。本剤 90 mg SC q8w 投与群では 24 週目，32 週目及び 40 週目のトラフ濃度を平均した。

f：C0743T26 試験，CRD3001 試験，又は CRD3002 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者

g：CRD3003 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者。効果消失の基準を満たし用量調節されるまでのデータを含む。

h：治験医師の評価に基づく感染症。

参照元：[TSFINFE01.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsfinfe01.sas] 29SEP2015, 14:04, [TSFINFE04.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsfinfe04.sas] 29SEP2015, 14:04, [TSFSAE01.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsfsae01.sas] 29SEP2015, 14:05, [TSFINFE07.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsfinfe07.sas] 05NOV2015, 15:37, [TSFINFE08.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsfinfe08.sas] 05NOV2015, 15:37, [TSFSAE04.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsfsae04.sas] 20OCT2015, 09:47

2.7.2.3.4　バイオマーカー

クローン病患者では腸やリンパ節での IL-12 や IL-23 の亢進が報告されている[5) 6)]。この亢進は血清中 IFN や IL-17A の増加を伴っており，クローン病において IL-12 や IL-23 が Type 1 T helper (Th1) 及び Th-17 の活性化を促進することが示唆される[7) 8)]。また，IL-12 や IL-23 は T 細胞における TNF 産生を促進し，慢性的腸炎及び上皮細胞傷害を引き起こす[9)]。クローン病と IL-23R 遺伝子や IL-12B 遺伝子の多型には関連性が認められていることから，IL-12/23 シグナル経路はクローン病の発生に関与すると考えられる[10) 11)]。

本剤のクローン病患者における臨床試験では，IL-12 及び IL-23 阻害による生物学的応答の検討や，本剤による治療効果又はクローン病に関連する遺伝子やたん白質の同定のため，血清中及び組織（バイオプシー検体）中のバイオマーカーを検討した。

2.7.2.3.4.1　血清バイオマーカー

クローン病や本剤の作用機序に関連するバイオマーカーに対する影響を検討するため，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験において血清バイオマーカーを評価した。

C0743T26 試験では IL-17A，IL-17F 及び IL-23 を測定した。【5.3.5.4.2】CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験では以下の 17 種を測定した。【5.3.5.4.1】

- マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）：MMP-1，MMP-3，MMP-9
- サイトカイン：IFN-γ，TNF-α，IL-6，IL-8，IL-12p40，IL-23，IL-17A，IL-17F，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）
- 急性期反応マーカー：CRP，血清アミロイド（SAA），ハプトグロビン
- 炎症マーカー：ミエロペルオキシダーゼ，クレアチニンキナーゼ（CK）-MB

C0743T26 試験ではベースライン，4 週目及び 22 週目にサンプリングを行い，利用可能な試料すべてを測定した。第 III 相試験では，すべての被験者から寛解導入期（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）のベースライン（治験薬投与前），3 週目及び 6 週目，寛解維持期（CRD3003 試験）の 8 週目及び 44 週目にサンプリングを行い，CRD3001 試験に組み入れられた被験者 200 例及び CRD3002 試験に組み入れられた被験者 219 例の試料を測定した。それぞれ，本剤投与群［clinical response が認められた被験者 100 例（CRD3001 試験）又は 119 例（CRD3002 試験），clinical response が認められなかった被験者各 50 例］，及びプラセボ群（clinical response が認められた被験者各 25 例，clinical response が認められなかった被験者各 25 例）の試料を選択した。clinical response の判定には寛解導入期 8 週目のデータを用い，CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少を達成した場合に clinical response が認められたとみなした。以上のように試料を選択したために，寛解維持期のバイオマーカーを検討した対象集団は主要な対象集団とは一致しない。測定結果は，健康成人 30 例のデータと比較した。

健康成人とクローン病患者とで発現の異なるバイオマーカー（1.5 倍を超える変動，$p<0.05$）は SAA，IFN-γ，IL-17A，ミエロペルオキシダーゼ，CK-MB，IL-8，TNF-α であり，CRD3001 試験の部分集団及び CRD3002 試験の部分集団とでは同様の傾向を示した。IL-23，IL-12p40，IL-17F，IL-6，MMP-3 及び GM-CSF の発現は健康成人とクローン病患者とで同様であった。IL-23 及び IL-12p40 はクローン病患者の組織中で高発現であることが報告されているが[5) 6)]，血清中での発現が高い結果とはならなかった。

クローン病における標準的な炎症マーカー（CRP，fLF，fCP）と今回測定した探索的バイオマーカーとの相関を検討した。生物学的過程を共通とすることから，SAA と IL-6 は CRP との良い相関（$r>0.579$）が認められた。また SAA と IL-6 は fCP 及び fLF とも相関が認められた。（CRD3001 試験では $r=0.3798－0.4642$，CRD3002 試験では $r=0.3705－0.4239$）。CRP，fLF 及び fCP と CDAI との相関が弱いことが報告されており[12)]，今回測定したバイオマーカーも CDAI との間には相関が認められなかった。

バイオマーカーと本剤に対する薬剤応答との関連を検討し，以下が示された。

- IL-12 の下流にある Th-1 経路サイトカインの IFN-γ はウステキヌマブの PD バイオマーカーである。本剤の投与で clinical response が認められた被験者及び clinical response が認められなかった被験者のいずれにおいても，寛解導入期（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）に IFN-γ レベルが低下し，寛解維持期にも低レベルが維持された。本剤の用量による影響は明らかではなかった。

- IL-23 の下流にある Th-17 経路サイトカインの IL-17A については，本剤による寛解導入療法で明確な変化は認められなかった。しかし寛解維持期では，本剤の投与で clinical response が認められなかった被験者では低下が見られないのに対して，clinical response が認められた被験者では IL-17A の有意な低下が認められた。
- 寛解導入期には，血清バイオマーカーに対する本剤の用量の明らかな影響は認められなかった。寛解維持期では，本剤 90 mg SC q12w 投与に比べて 90 mg SC q8w 投与でバイオマーカーへの影響が強い傾向が認められた。
- 本剤の投与で clinical response が認められた被験者では寛解導入期に SAA，CRP 及び IL-6 は有意に低下し，寛解維持期も低下が持続した。本剤の投与で clinical response が認められなかった被験者では低下の程度が小さいか，低下が認められなかった。
- CRD3001 試験及び CRD3002 試験において，ベースラインの値で clinical response が認められた被験者と clinical response が認められなかった被験者を一貫して分離するバイオマーカーは認められなかった。
- プラセボ群では，clinical response が認められた被験者と clinical response が認められなかった被験者のいずれも，寛解導入期に一定の変化がある血清バイオマーカーは認められなかった。

2.7.2.3.4.2 組織中の遺伝子発現

C0743T26 試験では，内視鏡検査のサブスタディに同意した 88 例の被験者から，粘膜バイオプシー試料を収集した。バイオプシー試料は，ベースライン，6 週目及び 22 週目に回腸及び大腸の炎症病変及び非炎症病変から収集し，遺伝子発現を解析した。【5.3.5.4.3】

大腸の炎症病変の遺伝子発現はクローン病の病態生理学と一致していた。本剤の投与によって clinical response が認められた被験者では，IL-12 受容体 B1，IL-23，IL-6 及び SAA を含む，疾患病態の消散傾向（調節不全のうち 25%を超える遺伝子が 6 週目までに正常化し，22 週目まで維持若しくは更なる正常化を認めた）が示唆された。一方，本剤の投与によって clinical response が認められなかった被験者やプラセボの投与を受けた被験者では明らかな変化は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

第 I 相試験（NAP1002 試験）並びに第 II 相試験（C0379T07 試験及び C0743T26 試験）における抗ウステキヌマブ抗体陽性の割合は，それぞれ 1.4%，0%，及び 0.7%と非常に小さかったため，免疫原性の臨床的影響は考察できない。従って本項では，第 III 相試験（寛解導入期及び寛解維持期）について述べる。

なお，第 III 相試験では，血清中ウステキヌマブ共存下でも抗ウステキヌマブ抗体が高感度で検出できる測定法を用いた。【2.7.1.1.2】

2.7.2.4.1.1 第 III 相試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）における抗ウステキヌマブ抗体陽性の割合

寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目まで計 52 週間における抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合を表 2.7.2-21 に示した。寛解導入期又は寛解維持期に本剤が投与され，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 1154 例のうち，27 例（2.3% ; CRD3003 試験で主要な対象集団に含まれる被験者 14 例，ランダム化されなかった被験者 13 例）が抗ウステキヌマブ抗体陽性であった。27 例中 20 例では抗体価は 1:800 以下であった。

主要な対象集団に含まれる被験者 14 例について，本剤 90 mg SC q12w 群と 90 mg SC q8w 群とでは陽性を示した被験者の割合は類似していた［132 例中 4 例（3.0%）及び 131 例中 3 例（2.3%）］。

被験者数は小さいものの，寛解導入試験で本剤を単回 IV 投与され，寛解維持試験でプラセボ群に割り付けられた被験者に陽性を示した割合が最も大きかった［133 例中 7 例（5.3%）］。

日本人被験者では，寛解導入期に抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者はいなかった【2.7.3.2.2.1(2)5)及び 2.7.3.2.2.2(2)5)】。寛解維持期に，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者は 1 例であった。【2.7.3.2.2.3(2)8)】

2.7.2.4.1.2 免疫原性に対する免疫調節薬の影響

寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合を，免疫調節薬（6-MP/AZA/MTX）併用の有無ごとに表 2.7.2-22 に示した。

免疫調節薬併用ありの被験者 375 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 7 例（1.9%），免疫調節薬併用なしの被験者 779 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 20 例（2.6%）であった。

2.7.2.4.1.3 抗ウステキヌマブ抗体の血清中ウステキヌマブ濃度に及ぼす影響

抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者では，陰性の被験者に比べて血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が低値を示した。（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/W44CSR/Sec5.3.3）このことは母集団薬物動態解析の結果［2.7.2.3.1.3(9)］とも一致した。

2.7.2.4.1.4 中和抗体

44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者 27 例について，17 例（63.0%）が中和抗体陽性を示した。（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/W44CSR/Sec5.3.1）なお，寛解維持期に，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された日本人被験者 1 例は中和抗体陽性を示した。【2.7.3.2.2.3(2)8)】

2.7.2.5　付録

表 2.7.2-15 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (1)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた 被験者数	投与経路及び用法・ 用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 I 相 CNTO1275 NAP1002 参考資料 5.3.1.2.1	［主要評価項目］ 健康成人被験者に本剤の 2 製剤（90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV）を 6 mg/kg の用量で単回 IV 投与した後の薬物動態を比較し，両製剤の薬物動態の類似性を示す。	ランダム化，非盲検，並行群間比較試験 組み入れた被験者を 1:1 の割合でグループ 1 及びグループ 2 の 2 群にランダムに割り付けた。	健康成人	140 グループ 1：70 グループ 2：70	グループ 1：Day 1 に本剤 90 mg/mL LIV を 6 mg/kg の用量で単回 IV 投与（ポンプを用いて持続投与） グループ 2：Day 1 に本剤 5 mg/mL LIV を 6 mg/kg の用量で単回 IV 投与（ポンプを用いて持続投与）	34 歳 (18－55 歳) 70.1 kg (51－88 kg)	ウステキヌマブの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］ グループ 1： C_{max} (μg/mL) 199.105 (22.7180) AUC_{∞} (day·μg/mL) 3218.279 (661.0879) $t_{1/2}$ (day) 25.091 (6.0573) グループ 2： C_{max} (μg/mL) 193.204 (27.0651) AUC_{∞} (day·μg/mL) 3132.429 (690.2049) $t_{1/2}$ (day) 24.698 (6.1909)	本剤が投与され，試料が評価可能であった 139 例中 2 例（1.4%，各グループ 1 例ずつ）で抗ウステキヌマブ抗体陽性が示された。抗体価は 1:50 と小さかった。

表 2.7.2-15 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (2)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた 被験者数	投与経路及び用法・ 用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 IIa 相 C0379T07 参考資料 5.3.5.1.4	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を IV 投与した後又は SC 投与した後の薬物動態を評価する。	多施設共同，ランダム化試験	集団 1： 5-ASA，抗生物質，コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬投与で効果不十分であった，中等症から重症の活動期のクローン病患者 集団 2： インフリキシマブ投与で効果不十分又は効果が消失した，中等症から重症の活動期のクローン病患者	集団 1：104 集団 2：27	集団 1：被験者を次の 4 群にランダムに割り付けた。 ・Week 0, 1, 2, 3 にプラセボを SC 投与，Week 8, 9, 10, 11 に本剤 90 mg を SC 投与 ・Week 0, 1, 2, 3 に本剤 90 mg を SC 投与，Week 8, 9, 10, 11 にプラセボを SC 投与 ・Week 0 に本剤 4.5 mg/kg を IV 投与，Week 8 にプラセボを IV 投与 ・Week 0 にプラセボを IV 投与，Week 8 に本剤 4.5 mg/kg を IV 投与 集団 2：被験者を次の 2 群にランダムに割り付けた。 ・Week 0, 1, 2, 3 に本剤 90 mg を SC 投与 ・Week 0 に本剤 4.5 mg/kg を IV 投与	集団 1： 41 歳 (18－67 歳) 74.05 kg (45.0－164.6 kg) 集団 2： 43 歳 (28－77 歳) 68.40 kg (50.5－131.3 kg)	・投与後 3 週間では，SC 投与（1 週間隔 90 mg）に比べて単回 IV 投与（4.5 mg/kg）された被験者で血清中ウステキヌマブ濃度が高値であった。4 週間目以降は SC 投与された被験者のほうがやや高値を示した。 ・SC 投与と IV 投与とで血清中ウステキヌマブの消失速度はほぼ同様であった。 ・本剤の SC 投与又は IV 投与された被験者のいずれも，C_{max} と 8 週目の CDAI との間には正の相関が認められた。	・抗ウステキヌマブ抗体陽性例はなかった。 ・集団 1 では 75.3%が抗ウステキヌマブ抗体陰性だった。24.7%はウステキヌマブが試料に共存したため「判定保留」に分類された。SC 投与と IV 投与でその割合は同様であった。 ・集団 2 では 77.3%が抗ウステキヌマブ抗体陰性だった。22.7%は「判定保留」に分類された。陰性例の割合は SC 投与では 60.0%，IV 投与では 91.7%であった。

表 2.7.2-15 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (3)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた被験者数	投与経路及び用法・用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 IIb 相 C0743T26 参考資料 5.3.5.1.5	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を投与した後の薬物動態及び薬力学を検討する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	抗 TNF 薬治療が無効であったか忍容性がない中等症から重症の活動期のクローン病患者	プラセボ：132 1 mg/kg：131 3 mg/kg：132 6 mg/kg：131	被験者を Week 0 にプラセボ，又は本剤 1，3，6 mg/kg の寛解導入 IV 投与に割り付けた。 本剤投与に割り付けた被験者を，寛解維持期 Week 8 にプラセボ又は本剤 90 mg に再割り付けし，Week 8 及び 16 に SC 投与した。 寛解導入期にプラセボ IV 投与で response を認めた被験者は寛解維持期の Week 8 及び 16 にプラセボを SC 投与された。Response の認められなかった被験者は Week 8 及び 16 に本剤を SC 投与された。	38 歳 (18－76 歳) 69.0 kg (36.3－150.0 kg)	・本剤 1，3 又は 6 mg/kg の単回 IV 投与後，血清中ウステキヌマブ濃度に用量比例性が認められ，Week 0 の投与 1 時間後に認められた血清中ウステキヌマブ濃度の中央値はそれぞれ 24.3，71.6 及び 144.1 μg/mL であった。Week 8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，それぞれ 0.8，3.1 及び 7.0 μg/mL であった。 ・寛解維持期に本剤の投与を受けた被験者では，IV 投与時の投与量にかかわらず，寛解維持期開始から 12 週間目には同様の血清中ウステキヌマブ濃度となった。 ・本剤の SC 投与を受けた被験者では，Week 22（最終投与 16 週間後）にも血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 427 例のうち，最終観察日の Week 36 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性が検出されたのは 3 例（0.7%）であった。3 例すべてで抗体価は低値（1:10~1:80）であり，中和抗体が検出された。

表 2.7.2-15 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (4)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた被験者数	投与経路及び用法・用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275 CRD3001 評価資料 5.3.5.1.1	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を IV 投与後の薬物動態及び薬力学（CRP, fCP，fLF 及び他の PD バイオマーカーの変化を含む）を検討する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動期のクローン病患者：インフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol を過去に投与されたが一次無効であったか，初期に効果を示したが後に効果が消失した，又は忍容性がなかった患者	90 mg/mL 製剤を用いた試験再開後 740 プラセボ： 245 130 mg： 246 体重別用量（~6 mg/kg）：249	被験者をプラセボ，又は本剤 130 mg，若しくは本剤の体重別用量*（~6 mg/kg）に割り付け，Week 0 に単回 IV 投与した。 *体重別用量 ・本剤 260 mg（体重 ≤55 kg） ・本剤 390 mg（体重 >55 kg~≤85 kg） ・本剤 520 mg（体重 >85 kg）	36 歳 (18－71 歳) 67.0 kg (35.0－172.8 kg)	・本剤 130 mg 又は体重別用量（~6 mg/kg）を投与後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し，Week 0 の投与 1 時間後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 43.6 µg/mL，体重別用量群で 129.1 µg/mL であった。Week 8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 130 mg 群で 2.1 µg/mL，体重別用量群で 6.4 µg/mL であった。 ・体重別用量群では，本剤の投与量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。130 mg 群では被験者の体重によらず，ほぼ同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 484 例のうち，最終観察日の Week 20 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは 1 例（0.2%）のみであった。

表 2.7.2-15 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (5)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた被験者数	投与経路及び用法・用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275 CRD3002 評価資料 5.3.5.1.2	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を IV 投与後の薬物動態及び薬力学（CRP，fCP，fLF 及び他の PD バイオマーカーの変化を含む）を検討する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動期のクローン病患者：既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）が効果不十分又は忍容性のなかった患者	90 mg/mL 製剤を用いた試験再開後 627 プラセボ： 208 130 mg： 212 体重別用量（~6 mg/kg）：207	被験者をプラセボ，又は本剤 130 mg，若しくは本剤の体重別用量*（~6 mg/kg）に割り付け，Week 0 に単回 IV 投与した。 *体重別用量 ・本剤 260 mg（体重 ≤55 kg） ・本剤 390 mg（体重 >55 kg~≤85 kg） ・本剤 520 mg（体重 >85 kg）	37 歳 (18－77 歳) 70.8 kg (35.0－184.0 kg)	・本剤 130 mg 又は体重別用量（~6 mg/kg）を投与後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し，Week 0 の投与 1 時間後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 39.8 μg/mL，体重別用量群で 124.4 μg/mL であった。Week 8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 130 mg 群で 2.0 μg/mL，体重別用量群で 6.3 μg/mL であった。 ・体重別用量群では，本剤の投与量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。130 mg 群では被験者の体重によらず，ほぼ同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 411 例のうち，最終観察日の Week 20 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは 1 例（0.2%）のみであった。

表 2.7.2-15 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (6)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた被験者数	投与経路及び用法・用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275CRD3003 評価資料 5.3.5.1.3	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を SC 投与後の薬物動態，免疫原性及び薬力学（CRP，fCP，fLF 及び他の PD バイオマーカーの変化を含む）を検討する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動期のクローン病患者：第 III 相寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 試験又は CNTO1275CRD3002 試験）に組み入れられた被験者	ランダム化された被験者：397 プラセボ：133 90 mg SC q12w：132 90 mg SC q8w：132 ランダム化されなかった被験者：884 寛解導入試験でプラセボを IV 投与され clinical response が認められた被験者：123	第 III 相寛解導入試験で本剤を IV 投与され，Week 8 に response が認められた被験者をプラセボ，又は本剤 90 mg SC q12w（Week 36 に最終投与）又は 90 mg SC q8w（Week 40 に最終投与）に割り付け，SC 投与した。Response の消失基準を満たした場合，90 mg SC q8w への用量調節ができることとした。 ・寛解導入試験でプラセボを IV 投与され response が認められた被験者には，CRD3003 試験期間中プラセボを SC 投与した。	ランダム化された被験者： 36 歳 (18－75 歳) 69.0 kg (35.0－172.8 kg)	・血清中ウステキヌマブ濃度に対する寛解導入試験の本剤の用量の影響は Week 16 までに認められなくなった。 ・血清中ウステキヌマブ濃度は，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれも 2 回目の投与前（それぞれ 12 週目及び 8 週目）に定常状態に達し，44 週目まで維持されたが，プラセボ群では 16 週目以降，その中央値は定量下限を下回った。 ・本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群における血清中トラフ濃度の中央値は，0.61－0.76 μg/mL 及び 1.97－2.24 μg/mL の範囲であった。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 1154 例のうち，寛解導入試験 Week 0 から寛解維持試験 Week 44 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは，27 例（2.3%）であり，27 例中 20 例では抗体価は 1:800 以下であった。27 例中 17 例（63.0%）が中和抗体陽性を示した。 ・寛解維持試験でランダム化され，評価可能な試料を有した 396 例のうち，寛解導入試験 Week 0 から寛解維持試験 Week 44 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは，14 例（3.5%）であった。

表 2.7.2-15 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (7)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた被験者数	投与経路及び用法・用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275 CRD3003 （つづき） 評価資料 5.3.5.1.3				寛解導入試験でプラセボを IV 投与され clinical response が認められなかった被験者：285 寛解導入試験で本剤を IV 投与され clinical response が認められなかった被験者：476	・寛解導入試験でプラセボを IV 投与され response の認められなかった被験者には，CRD3003 試験の Week 0 に本剤 130 mg を IV 投与した。Week 8 に response が認められた場合は引き続き本剤 90 mg の q12w SC 投与し，response が認められなかった場合は投与を中止した。 ・寛解導入試験で本剤を IV 投与され esponse の認められなかった被験者には，CRD3003 試験の Week 0 に本剤 90 mg を SC 投与した。Week 8 に response が認められた場合は引き続き本剤 90 mg の q8w SC 投与し，response が認められなかった場合は投与を中止した。		・response の消失の基準を満たした被験者集団の血清中ウステキヌマブ濃度は，基準を満たさなかった被験者集団に比べて概して低値の傾向を示した。 ・寛解導入試験で本剤の IV 投与で response が認められず，CRD3003 試験の Week 0 に本剤 90 mg を SC 投与された被験者のうち，Week 8 に response が認められた被験者と認められなかった被験者とでは同様の血清中ウステキヌマブ濃度を示した。 ・免疫調節薬の併用による血清中ウステキヌマブ濃度への影響は認められなかった。	・本剤単回 IV 投与を受け，寛解維持試験で本剤に割り付けられた被験者ではプラセボに割り付けられた被験者に比べて抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した割合が小さかった。 ・免疫調節薬併用ありの被験者では抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 1.9%，免疫調節薬併用なしの被験者では抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 2.6%であった。 ・抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者では，陰性の被験者に比べて血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が低値を示した

表 2.7.2-16 日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度（CRD3001 試験）

	本剤投与群			
	130 mg 群		体重別用量（~6 mg/kg）群	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
薬物動態解析対象集団 [a]	19	224	19	226
0 週目，投与前				
N	19	223	19	225
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.03 (0.128)	0.02 (0.072)	0.03 (0.300)
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 1.1)	(0.0; 0.2)	(0.0; 4.4)
0 週目，投与 1 時間後				
N	16	214	19	217
平均値（標準偏差）	47.47 (8.259)	43.59 (12.640)	113.28 (24.947)	131.90 (30.378)
中央値	44.27	43.26	115.19	129.84
四分位範囲	(41.76; 52.83)	(36.19; 51.18)	(88.51; 135.94)	(113.50; 151.67)
範囲	(35.5; 66.4)	(0.0; 83.0)	(76.5; 154.7)	(16.3; 224.8)
3 週目				
N	18	203	19	204
平均値（標準偏差）	6.52 (2.607)	8.69 (3.504)	16.66 (7.794)	25.42 (9.909)
中央値	6.64	9.10	15.22	24.85
四分位範囲	(4.43; 9.02)	(6.00; 10.62)	(12.58; 21.71)	(17.40; 32.57)
範囲	(1.3; 9.7)	(0.2; 20.1)	(0.0; 32.0)	(1.7; 53.9)
6 週目				
N	19	192	19	192
平均値（標準偏差）	1.82 (1.072)	3.93 (2.333)	6.49 (4.389)	11.02 (5.873)
中央値	1.78	3.78	5.66	10.22
四分位範囲	(0.68; 2.71)	(2.11; 5.46)	(3.46; 8.17)	(6.95; 15.17)
範囲	(0.0; 3.3)	(0.0; 10.6)	(1.0; 17.4)	(0.2; 32.1)
8 週目				
N	6	131	10	150
平均値（標準偏差）	1.11 (0.535)	2.42 (1.794)	3.80 (2.584)	7.02 (4.415)
中央値	1.02	2.32	3.61	6.77
四分位範囲	(0.64; 1.64)	(1.06; 3.56)	(1.61; 4.63)	(3.36; 9.65)
範囲	(0.5; 1.8)	(0.0; 8.9)	(1.0; 9.8)	(0.0; 24.8)

単位：μg/mL

a：90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者，及び投与前試料の血清中ウステキヌマブ濃度が投与 1 時間後の濃度の 5%以上である被験者を集計から除外した

参照元： [TJPCONC01AA.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpconc01aa.sas] 11AUG2015, 05:09, [TJPCONC01AB.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpconc01ab.sas] 11AUG2015, 05:09

表 2.7.2-17 日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度（CRD3002 試験）

	本剤投与群			
	130 mg 群		体重別用量（~6 mg/kg）群	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
薬物動態解析対象集団 [a]	8	199	9	197
0 週目，投与前				
N	8	197	9	196
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.01 (0.097)	0.23 (0.680)	0.02 (0.174)
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 1.3)	(0.0; 2.0)	(0.0; 2.3)
0 週目，投与 1 時間後				
N	8	189	9	190
平均値（標準偏差）	39.42 (11.012)	40.20 (11.753)	113.74 (22.079)	121.07 (34.895)
中央値	36.41	40.02	113.55	124.53
四分位範囲	(32.49; 47.67)	(32.99; 47.26)	(98.65; 133.98)	(102.79; 139.39)
範囲	(25.9; 56.4)	(0.0; 75.2)	(77.7; 140.0)	(0.0; 215.5)
3 週目				
N	7	186	9	183
平均値（標準偏差）	7.35 (1.621)	8.24 (3.507)	19.22 (7.640)	26.03 (11.271)
中央値	7.59	8.10	18.66	25.21
四分位範囲	(6.23; 8.98)	(6.13; 10.30)	(16.72; 20.20)	(17.94; 33.47)
範囲	(4.5; 9.0)	(0.0; 21.9)	(6.8; 34.6)	(0.0; 72.7)
6 週目				
N	7	174	9	173
平均値（標準偏差）	2.86 (1.104)	3.98 (2.510)	7.45 (4.409)	11.96 (7.362)
中央値	2.97	3.53	7.94	10.22
四分位範囲	(2.30; 3.84)	(2.09; 5.58)	(4.01; 9.69)	(7.02; 15.50)
範囲	(0.8; 4.2)	(0.0; 10.5)	(1.1; 15.7)	(0.0; 45.0)
8 週目				
N	4	137	5	138
平均値（標準偏差）	1.52 (0.571)	2.45 (1.716)	4.52 (3.803)	7.16 (4.747)
中央値	1.31	2.09	3.40	6.34
四分位範囲	(1.15; 1.90)	(1.23; 3.54)	(2.10; 7.19)	(3.99; 9.58)
範囲	(1.1; 2.4)	(0.0; 7.6)	(0.3; 9.6)	(0.0; 24.6)

単位：μg/mL

a：90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者，及び投与前試料の血清中ウステキヌマブ濃度が投与 1 時間後の濃度の 5%以上である被験者を集計から除外した

参照元： [TJPCONC01AA.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpconc01aa.sas] 11AUG2015, 05:26，[TJPCONC01AB.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpconc01ab.sas] 11AUG2015, 05:27

表 2.7.2-18 日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度（CRD3003 試験）

(1)

	プラセボ投与群 [a, b]		本剤投与群 [b]			
			90 mg SC q12w 群		90 mg SC q8w 群	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
薬物動態解析対象集団	4	129	8	124	9	122
0 週目						
N	4	120	8	123	8	117
平均値（標準偏差）	3.49 (2.790)	5.49 (4.806)	4.40 (3.617)	4.62 (4.210)	1.63 (1.009)	5.60 (5.013)
中央値	2.86	4.10	3.16	3.43	1.61	4.08
四分位範囲	(1.35; 5.63)	(2.02; 8.25)	(1.53; 7.66)	(1.61; 6.04)	(0.83; 2.22)	(1.78; 8.56)
範囲	(1.0; 7.2)	(0.0; 30.1)	(0.8; 9.8)	(0.0; 22.8)	(0.3; 3.4)	(0.0; 24.6)
4 週目						
N	4	121	8	123	9	120
平均値（標準偏差）	0.89 (1.052)	2.35 (2.844)	6.72 (3.650)	6.36 (3.728)	4.40 (2.400)	6.86 (4.164)
中央値	0.58	1.52	5.31	5.45	4.19	6.31
四分位範囲	(0.18; 1.60)	(0.56; 3.23)	(4.12; 8.81)	(3.67; 8.57)	(2.61; 5.26)	(3.64; 9.29)
範囲	(0.0; 2.4)	(0.0; 21.0)	(3.5; 13.8)	(0.0; 21.9)	(1.6; 9.6)	(0.0; 24.0)
8 週目						
N	4	120	8	115	9	115
平均値（標準偏差）	0.26 (0.405)	1.04 (1.658)	2.27 (2.533)	2.53 (2.183)	1.11 (0.898)	2.97 (2.646)
中央値	0.10	0.56	0.86	1.77	1.02	2.19
四分位範囲	(0.00; 0.53)	(0.18; 1.19)	(0.61; 3.68)	(0.90; 3.72)	(0.64; 1.32)	(1.03; 3.99)
範囲	(0.0; 0.9)	(0.0; 12.3)	(0.4; 7.4)	(0.0; 13.9)	(0.0; 3.1)	(0.0; 15.9)
12 週目						
N	4	108	7	103	7	94
平均値（標準偏差）	0.07 (0.150)	0.45 (0.948)	0.88 (1.157)	1.14 (1.731)	4.88 (2.623)	6.08 (3.517)
中央値	0.00	0.17	0.37	0.62	4.65	5.43
四分位範囲	(0.00; 0.15)	(0.00; 0.44)	(0.00; 1.91)	(0.24; 1.70)	(2.90; 6.52)	(3.36; 8.23)
範囲	(0.0; 0.3)	(0.0; 6.7)	(0.0; 3.0)	(0.0; 13.4)	(0.9; 9.2)	(0.0; 16.5)
16 週目						
N	3	98	7	97	7	96
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.26 (0.750)	5.04 (2.505)	5.15 (2.722)	1.55 (1.354)	2.46 (2.016)
中央値	0.00	0.00	4.06	5.02	1.46	1.98
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.20)	(2.92; 7.46)	(2.93; 6.85)	(0.45; 2.21)	(1.00; 3.24)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 5.3)	(2.6; 9.3)	(0.7; 15.1)	(0.0; 4.1)	(0.0; 9.9)
20 週目						
N	2	87	7	94	7	88
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.16 (0.503)	1.74 (1.318)	2.20 (1.679)	5.98 (2.094)	5.94 (3.141)
中央値	0.00	0.00	1.16	1.78	5.80	5.57
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.67; 2.74)	(0.92; 3.08)	(4.08; 8.60)	(3.86; 7.60)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 3.0)	(0.6; 4.2)	(0.0; 9.6)	(3.1; 8.7)	(0.0; 16.1)
24 週目						
N	2	80	6	89	7	86
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.06 (0.219)	0.80 (0.949)	0.86 (0.934)	1.75 (1.030)	2.57 (2.112)
中央値	0.00	0.00	0.54	0.62	1.72	2.16
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 1.30)	(0.27; 1.10)	(1.05; 2.79)	(0.92; 3.41)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 1.3)	(0.0; 2.4)	(0.0; 6.6)	(0.2; 3.2)	(0.0; 9.5)

表 2.7.2-18 日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度（CRD3003 試験）(2)

	プラセボ投与群 [a, b]		本剤投与群 [b]			
			90 mg SC q12w 群		90 mg SC q8w 群	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
28 週目						
N	2	78	6	79	7	75
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.02 (0.103)	6.64 (2.594)	5.32 (2.602)	5.45 (2.886)	6.45 (3.040)
中央値	0.00	0.00	6.80	5.11	5.87	6.01
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(4.41; 7.96)	(3.39; 6.65)	(2.31; 8.62)	(4.47; 8.56)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.7)	(3.4; 10.5)	(0.5; 12.0)	(1.2; 8.8)	(0.0; 18.1)
32 週目						
N	2	65	6	75	7	76
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.01 (0.062)	2.11 (1.207)	2.09 (1.442)	1.67 (1.073)	2.63 (2.000)
中央値	0.00	0.00	1.95	1.64	2.14	2.20
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.24; 3.11)	(0.97; 3.01)	(0.66; 2.56)	(1.35; 3.13)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.4)	(0.6; 3.8)	(0.2; 7.2)	(0.0; 2.9)	(0.0; 9.5)
36 週目						
N	2	62	6	75	7	73
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.01 (0.045)	0.92 (0.804)	0.93 (0.908)	4.92 (2.058)	6.61 (2.896)
中央値	0.00	0.00	0.70	0.76	5.21	6.86
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.39; 1.59)	(0.29; 1.26)	(2.19; 6.79)	(4.60; 8.48)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.3)	(0.0; 2.1)	(0.0; 5.3)	(2.0; 6.9)	(0.0; 12.7)
40 週目						
N	2	60	6	75	7	74
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.01 (0.053)	5.97 (2.413)	5.60 (2.667)	1.56 (1.167)	2.73 (1.860)
中央値	0.00	0.00	6.24	5.72	1.48	2.26
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(3.66; 8.12)	(3.67; 7.39)	(0.37; 2.17)	(1.56; 3.57)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.4)	(3.2; 8.4)	(0.0; 12.0)	(0.0; 3.5)	(0.0; 9.9)
44 週目						
N	2	60	6	74	7	72
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.00 (0.030)	2.23 (1.331)	2.34 (1.562)	5.79 (2.962)	6.54 (3.113)
中央値	0.00	0.00	2.20	2.20	5.32	6.35
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.99; 3.51)	(1.07; 3.46)	(3.29; 9.29)	(4.38; 8.80)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.2)	(0.7; 3.8)	(0.0; 6.8)	(2.8; 10.1)	(0.0; 16.2)

単位：μg/mL

a：CRD3001 試験又は CRD3002 試験において本剤の IV 投与後に clinical response が認められ，本試験でプラセボ皮下投与に割り付けられた被験者
b：用量調節時までのデータを含む

参照元：[TJPCONC01AA.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpconc01aa.sas] 28OCT2015, 23:41，[TJPCONC01AB.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpconc01ab.sas] 28OCT2015, 23:42

表 2.7.2-19 CRD3003 試験でランダム化された被験者における寛解導入 0 週目から寛解維持 44 週目までの血清中ウステキヌマブ濃度 (1)

寛解維持期投与群	プラセボ投与群 [a]		本剤投与群 [a]			
			90 mg SC q12w 群		90 mg SC q8w 群	
寛解導入期の本剤の投与量	130 mg IV	~6 mg/kg [b] IV	130 mg IV	~6 mg/kg [b] IV	130 mg IV	~6 mg/kg [b] IV
薬物動態解析対象集団	61	72	61	71	60	71
寛解導入 0 週目, 投与前						
N	61	72	61	71	59	71
平均値	0.01	0.07	0.31	0.03	0.09	0.00
（標準偏差）	(0.055)	(0.521)	(1.744)	(0.087)	(0.582)	(0.000)
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
範囲	(0.0; 0.4)	(0.0; 4.4)	(0.0; 11.5)	(0.0; 0.5)	(0.0; 4.4)	(0.0; 0.0)
寛解導入 0 週目, 投与 1 時間後						
N	58	70	61	70	57	66
平均値	40.91	123.44	39.69	117.35	42.71	126.91
（標準偏差）	(13.725)	(34.656)	(13.804)	(32.355)	(12.155)	(38.001)
中央値	40.61	128.93	40.99	118.36	41.93	125.11
四分位範囲	(32.25; 49.96)	(105.25; 144.24)	(34.67; 49.87)	(99.61; 136.26)	(36.13; 51.13)	(107.63; 155.70)
範囲	(0.0; 76.0)	(0.0; 196.3)	(0.0; 61.8)	(0.2; 224.8)	(0.0; 67.5)	(0.0; 199.9)
寛解導入 3 週目						
N	58	67	58	68	58	68
平均値	8.56	25.96	8.40	23.37	8.95	26.35
（標準偏差）	(3.480)	(10.951)	(3.619)	(8.904)	(3.541)	(12.159)
中央値	8.71	25.21	8.76	22.32	9.02	25.27
四分位範囲	(5.81; 10.87)	(18.64; 32.60)	(6.15; 10.98)	(16.13; 28.96)	(6.53; 10.83)	(16.80; 33.81)
範囲	(1.0; 17.0)	(0.0; 72.7)	(0.0; 18.6)	(6.9; 46.0)	(0.0; 21.9)	(0.0; 54.5)
寛解導入 6 週目						
N	57	67	58	68	55	67
平均値	4.05	11.78	4.21	10.45	4.06	11.64
（標準偏差）	(2.517)	(6.973)	(2.444)	(6.280)	(2.457)	(7.414)
中央値	3.27	10.61	4.02	8.97	3.59	9.90
四分位範囲	(2.12; 5.66)	(6.85; 15.50)	(2.35; 6.11)	(6.46; 13.74)	(2.12; 6.41)	(5.93; 16.44)
範囲	(0.0; 9.5)	(0.0; 45.0)	(0.0; 9.7)	(1.9; 29.8)	(0.0; 9.6)	(0.0; 37.8)
寛解導入 8 週目 / 寛解維持 0 週目						
N	55	69	61	70	57	68
平均値	2.71	7.59	2.41	6.52	2.59	7.66
（標準偏差）	(2.099)	(5.179)	(1.703)	(4.706)	(2.000)	(5.489)
中央値	2.42	7.19	2.30	5.35	1.96	7.53
四分位範囲	(1.09; 3.84)	(3.99; 9.80)	(1.26; 3.43)	(2.94; 9.53)	(1.05; 3.67)	(3.38; 10.40)
範囲	(0.0; 9.0)	(0.0; 30.1)	(0.0; 7.6)	(0.7; 22.8)	(0.0; 7.5)	(0.0; 24.6)
寛解維持 4 週目						
N	59	66	60	71	60	69
平均値	1.29	3.21	5.43	7.19	5.61	7.63
（標準偏差）	(1.636)	(3.310)	(2.866)	(4.147)	(3.153)	(4.607)
中央値	0.78	2.50	4.71	5.71	5.07	7.30
四分位範囲	(0.25; 1.92)	(1.11; 4.43)	(3.55; 7.47)	(4.12; 9.94)	(3.22; 8.21)	(3.90; 9.99)
範囲	(0.0; 9.6)	(0.0; 21.0)	(0.0; 12.7)	(1.3; 21.9)	(0.0; 14.3)	(0.0; 24.0)

表 2.7.2-19 CRD3003 試験でランダム化された被験者における寛解導入 0 週目から寛解維持 44 週目までの血清中ウステキヌマブ濃度 (2)

寛解維持期投与群	プラセボ投与群 [a]		本剤投与群 [a]			
			90 mg q12w		90 mg q8w	
寛解導入期の本剤の投与量	130 mg IV	~6 mg/kg[b] IV	130 mg IV	~6 mg/kg[b] IV	130 mg IV	~6 mg/kg[b] IV
寛解維持 8 週目						
N	55	69	55	68	57	67
平均値	0.48	1.45	1.97	2.96	2.12	3.44
（標準偏差）	(0.587)	(2.037)	(1.534)	(2.539)	(1.871)	(2.974)
中央値	0.29	0.85	1.46	2.11	1.54	3.11
四分位範囲	(0.00; 0.74)	(0.32; 1.55)	(0.66; 2.93)	(0.94; 4.66)	(0.76; 2.76)	(1.19; 4.38)
範囲	(0.0; 2.7)	(0.0; 12.3)	(0.0; 5.5)	(0.2; 13.9)	(0.0; 8.9)	(0.0; 15.9)
寛解維持 12 週目						
N	51	61	49	61	46	55
平均値	0.17	0.66	0.81	1.38	5.64	6.30
（標準偏差）	(0.303)	(1.194)	(0.882)	(2.114)	(3.484)	(3.453)
中央値	0.00	0.23	0.59	0.70	4.88	6.15
四分位範囲	(0.00; 0.26)	(0.00; 0.68)	(0.00; 1.12)	(0.31; 1.88)	(3.28; 7.76)	(3.99; 8.72)
範囲	(0.0; 1.4)	(0.0; 6.7)	(0.0; 3.3)	(0.0; 13.4)	(0.5; 16.1)	(0.0; 16.5)
寛解維持 16 週目						
N	45	56	49	55	47	56
平均値	0.18	0.31	5.35	4.96	2.16	2.59
（標準偏差）	(0.799)	(0.691)	(2.708)	(2.698)	(1.938)	(2.022)
中央値	0.00	0.00	5.64	4.51	1.46	2.19
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.34)	(2.79; 7.68)	(2.95; 5.87)	(0.79; 2.94)	(1.14; 3.33)
範囲	(0.0; 5.3)	(0.0; 3.8)	(0.7; 11.0)	(1.1; 15.1)	(0.0; 8.9)	(0.0; 9.9)
寛解維持 20 週目						
N	40	49	48	53	45	50
平均値	0.18	0.13	2.19	2.15	5.52	6.33
（標準偏差）	(0.630)	(0.362)	(1.657)	(1.669)	(2.996)	(3.110)
中央値	0.00	0.00	1.85	1.66	5.21	6.04
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.87; 3.04)	(0.92; 2.98)	(3.45; 6.81)	(4.11; 7.64)
範囲	(0.0; 3.0)	(0.0; 2.2)	(0.0; 6.8)	(0.0; 9.6)	(0.0; 15.4)	(0.0; 16.1)
寛解維持 24 週目						
N	37	45	45	50	43	50
平均値	0.06	0.06	0.85	0.87	2.32	2.68
（標準偏差）	(0.221)	(0.215)	(0.760)	(1.067)	(2.095)	(2.032)
中央値	0.00	0.00	0.67	0.54	1.45	2.62
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.26; 1.36)	(0.27; 1.10)	(0.72; 3.47)	(1.00; 3.34)
範囲	(0.0; 1.1)	(0.0; 1.3)	(0.0; 2.9)	(0.0; 6.6)	(0.0; 9.1)	(0.0; 9.5)
寛解維持 28 週目						
N	36	44	40	45	38	44
平均値	0.02	0.02	5.52	5.33	5.94	6.72
（標準偏差）	(0.084)	(0.115)	(2.769)	(2.486)	(2.727)	(3.244)
中央値	0.00	0.00	5.32	5.12	5.13	6.29
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(3.45; 6.82)	(3.61; 6.74)	(3.86; 8.15)	(4.82; 8.59)
範囲	(0.0; 0.4)	(0.0; 0.7)	(1.1; 12.0)	(0.5; 11.3)	(1.6; 12.5)	(0.0; 18.1)
寛解維持 32 週目						
N	30	37	39	42	38	45
平均値	0.01	0.01	2.17	2.01	2.32	2.74
（標準偏差）	(0.042)	(0.074)	(1.423)	(1.430)	(1.822)	(2.057)
中央値	0.00	0.00	1.64	1.57	1.86	2.36
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.10; 3.01)	(0.94; 3.11)	(1.22; 2.74)	(1.46; 2.96)
範囲	(0.0; 0.2)	(0.0; 0.4)	(0.2; 6.1)	(0.2; 7.2)	(0.0; 8.4)	(0.0; 9.5)

表 2.7.2-19 CRD3003 試験でランダム化された被験者における寛解導入 0 週目から寛解維持 44 週目までの血清中ウステキヌマブ濃度 (3)

寛解維持期投与群	プラセボ投与群 [a]		本剤投与群 [a]			
			90 mg q12w		90 mg q8w	
寛解導入期の本剤の投与量	130 mg IV	~6 mg/kg[b] IV	130 mg IV	~6 mg/kg[b] IV	130 mg IV	~6 mg/kg[b] IV
寛解維持 36 週目						
N	27	37	37	44	40	40
平均値	0.00	0.01	1.05	0.83	5.69	7.24
（標準偏差）	(0.000)	(0.058)	(0.850)	(0.930)	(2.767)	(2.777)
中央値	0.00	0.00	0.94	0.52	5.28	7.11
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.44; 1.26)	(0.20; 1.23)	(3.98; 7.69)	(5.88; 9.06)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.3)	(0.0; 3.8)	(0.0; 5.3)	(0.0; 12.1)	(0.0; 12.7)
寛解維持 40 週目						
N	25	37	39	42	38	43
平均値	0.00	0.02	6.02	5.26	2.32	2.90
（標準偏差）	(0.000)	(0.067)	(2.682)	(2.572)	(1.662)	(1.956)
中央値	0.00	0.00	6.28	4.90	1.88	2.68
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(4.31; 8.05)	(3.56; 7.16)	(1.46; 3.04)	(1.76; 3.83)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.4)	(0.0; 12.0)	(0.3; 10.0)	(0.0; 8.2)	(0.0; 9.9)
寛解維持 44 週目						
N	28	34	38	42	38	41
平均値	0.00	0.01	2.57	2.12	5.90	7.01
（標準偏差）	(0.000)	(0.040)	(1.611)	(1.456)	(2.951)	(3.152)
中央値	0.00	0.00	2.26	1.71	5.40	6.73
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.40; 3.70)	(0.90; 3.12)	(3.69; 8.18)	(5.03; 9.14)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.2)	(0.0; 6.4)	(0.3; 6.8)	(0.0; 13.7)	(0.0; 16.2)

単位：μg/mL

a：用量調節時までのデータを含む
b：体重別用量［本剤 260 mg（体重 ≤55 kg），本剤 390 mg（体重 >55 kg~≤85 kg），本剤 520 mg（体重 >85 kg）］

参照元：[TPKCONC02.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tpkconc02.sas] 05NOV2015, 15:37

表 2.7.2-20 ウステキヌマブの母集団薬物動態解析モデル（最終モデル）における パラメータ

項目	パラメータ	推定値 (ASE/RSE)[a]	推定値の変換値[b]	変換値の 95% CI	変換値単位	影響程度[c]
CL	θ_2	-1.65(0.0162)	0.191	(0.185,0.197)	L/d	
CL-BWGT	θ_8	0.481(0.0384)	1.11	(1.03,1.20)	frac*	0.918, 1.09
CL-BALB	θ_{12}	-0.972(0.0549)	0.805	(0.723,0.896)	frac*	1.12, 0.927
CL-SEX=M	θ_{19}	0.161(0.0164)	1.17	(1.14,1.21)	frac	+17%
CL-RACE=A	θ_{21}	0.135(0.0303)	1.14	(1.08,1.21)	frac	+14%
CL-FTNF	θ_{24}	0.109(0.0149)	1.11	(1.08,1.15)	frac	+11%
CL-IBCRP	θ_{30}	0.0705(0.00542)	1.02	(1.01,1.03)	frac*	0.932, 1.07
CL-IRPT	θ_{36}	0.125(0.124)	1.13	(0.889,1.45)	frac	+13%
V2	θ_1	1.01(0.00852)	2.74	(2.69,2.78)	L	
V2-BWGT	θ_7	0.402(0.0254)	1.09	(1.04,1.15)	frac*	0.931, 1.07
V2-BALB	θ_{11}	-0.208(0.0397)	0.955	(0.883,1.03)	frac*	1.02, 0.984
V2-SEX	θ_{14}	0.155(0.0125)	1.17	(1.14,1.20)	frac	+17%
Q	θ_4	-1.25(0.26)	0.287	(0.173,0.478)	L/d	
Q-BWGT	θ_{10}	0.793(0.289)	1.19	(0.677,2.10)	frac*	0.868, 1.15
V3	θ_3	0.63(0.064)	1.88	(1.66,2.13)	L	
V3-BWGT	θ_9	0.705(0.0932)	1.17	(0.975,1.41)	frac*	0.882, 1.13
KA	θ_5	-1.71(0.0498)	0.181	(0.164,0.20)	(1/d)	
F1	θ_6	1.28(0.0687)	0.783	(0.759,0.805)	frac	
Var(CL)	η_2	0.0849(0.00379)	29.1	(27.9,30.4)	%CV	
Covar(CL,V2)		0.0218(0.0022)	0.0218	(0.0175,0.0261)	--	
Var(V2)	η_1	0.0215(0.00191)	14.7	(13.4,15.9)	%CV	
Covar(CL,V3)		-0.0496(0.0114)	-0.0496	(-0.072,-0.0272)	--	
Var(V3)	η_3	0.104(0.0564)	32.2	(15.1,49.4)	%CV	
Var(Q)	η_4	0.571(0.367)	75.6	(27.9,123)	%CV	
Var(ka)	η_5	0.52(0.103)	72.1	(58.1,86.1)	%CV	
Var(F1)	η_6	1.05(0.155)	1.02	(0.874,1.17)	SD logit	
Var(eps1)	ε_1	0.0287(0.000861)	16.9	(16.4,17.4)	%CV	
Var(eps2)	ε_2	0.00558(0.00055)	0.0747	(0.0675,0.0819)	SD	

A=アジア人，ASE=標準誤差（Approximate Standard Error），%CV=変動係数，d=日，frac=変化の割合（離散値をとる共変量について算出した。下記注釈参照），frac*=共変量が 25%増加したときの変化の割合（連続値をとる共変量について算出した。下記注釈参照），Ka=一次吸収速度定数，L=liter，M=男性，RSE=相対誤差，SD=標準偏差，

a：正に限定されるパラメータ（例 CL）では ASE は RSE と同様である。
b：推定値の変換値は標準的な薬物動態スケールに変換された値である。離散値をとる共変量については，exp(θ)で表される，薬物動態パラメータの変化の割合を示した。連続値をとる共変量については，次式で示されるように中央値から 25%増加したときの，薬物動態パラメータの変化の割合を示した：exp{ θ·[ln(1.25·X)-ln(X_median)] }=(1.25·X⁄X_median)^θ=(1.25)^θ
c：連続値をとる共変量については，観測値の 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルの値に対して，(X_(25%tile)⁄X_median)^θ 及び (X_(75%tile)⁄X_median)^θ から算出した。離散値をとる共変量については変化の割合（%）で示した。

最終モデル式：
$CL = \exp(\theta_2+\theta_8\cdot BWTS+\theta_{12}\cdot ALBS+\theta_{19}\cdot\{SEX=M\}+\theta_{21}\cdot\{RACE=A\}+\theta_{24}\cdot\{FTNF=Yes\}+\theta_{30}\cdot CRPS+\theta_{36}\cdot IRPT+\eta_2)$
$V2 = \exp(\theta_1+\theta_7\cdot BWTS+\theta_{11}\cdot ALBS+\theta_{14}\cdot\{SEX=M\}+\eta_1)$
$Q = \exp(\theta_4+\theta_{10}\cdot BWTS+\eta_4)$
$V3 = \exp(\theta_3+\theta_9\cdot BWTS+\eta_3)$
$Ka = \exp(\theta_5+\eta_5)$
$F1 = \exp(\theta_6+\eta_6)/[1+\exp(\theta_6+\eta_6)]$
$Cp=(\widehat{Cp})\cdot(1+\varepsilon_1)+\varepsilon_2$
ただし BWTS=Log(BWGT)-Log(68.7)，ALBS=Log(BALB)-Log(3.7)，CRPS=Log(IBCRP)-Log(0.93)
BALB：血清アルブミン (g/dL)，BWGT：体重 (kg)，FTNF=YES：抗 TNF 薬治療無効経験あり，IBCRP：CRP(mg/dL)，IRPT：抗ウステキヌマブ抗体陽性（時間的に関連のある Visit ごとの評価に基づく），RACE=A：アジア人，SEX=M：男性

参照元：Population Pharmacokinetic Report Table 10

図 2.7.2-11 母集団薬物動態モデルによる日本人及び日本人以外における
血清中ウステキヌマブ濃度推定値及び観測値 (1)

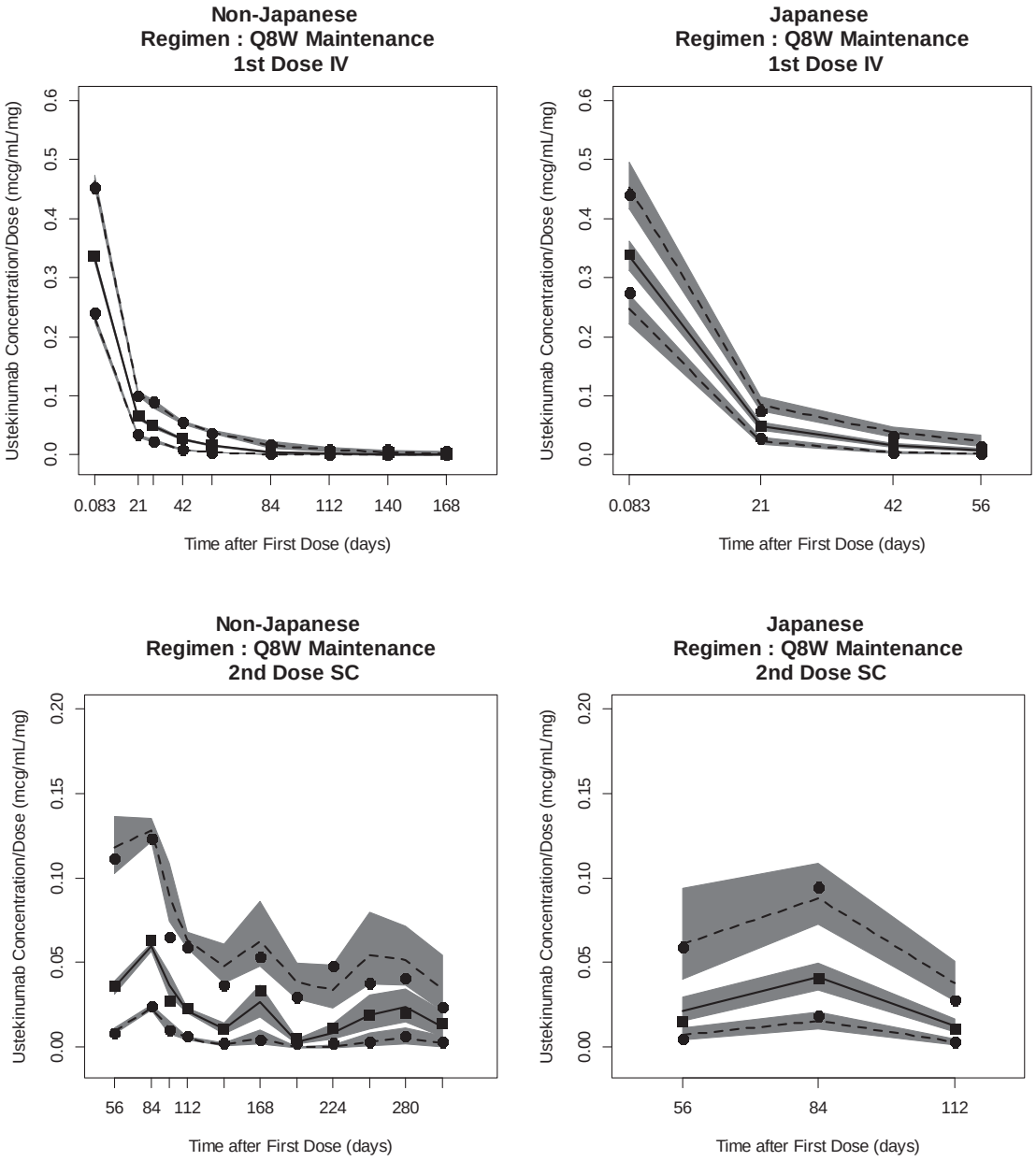
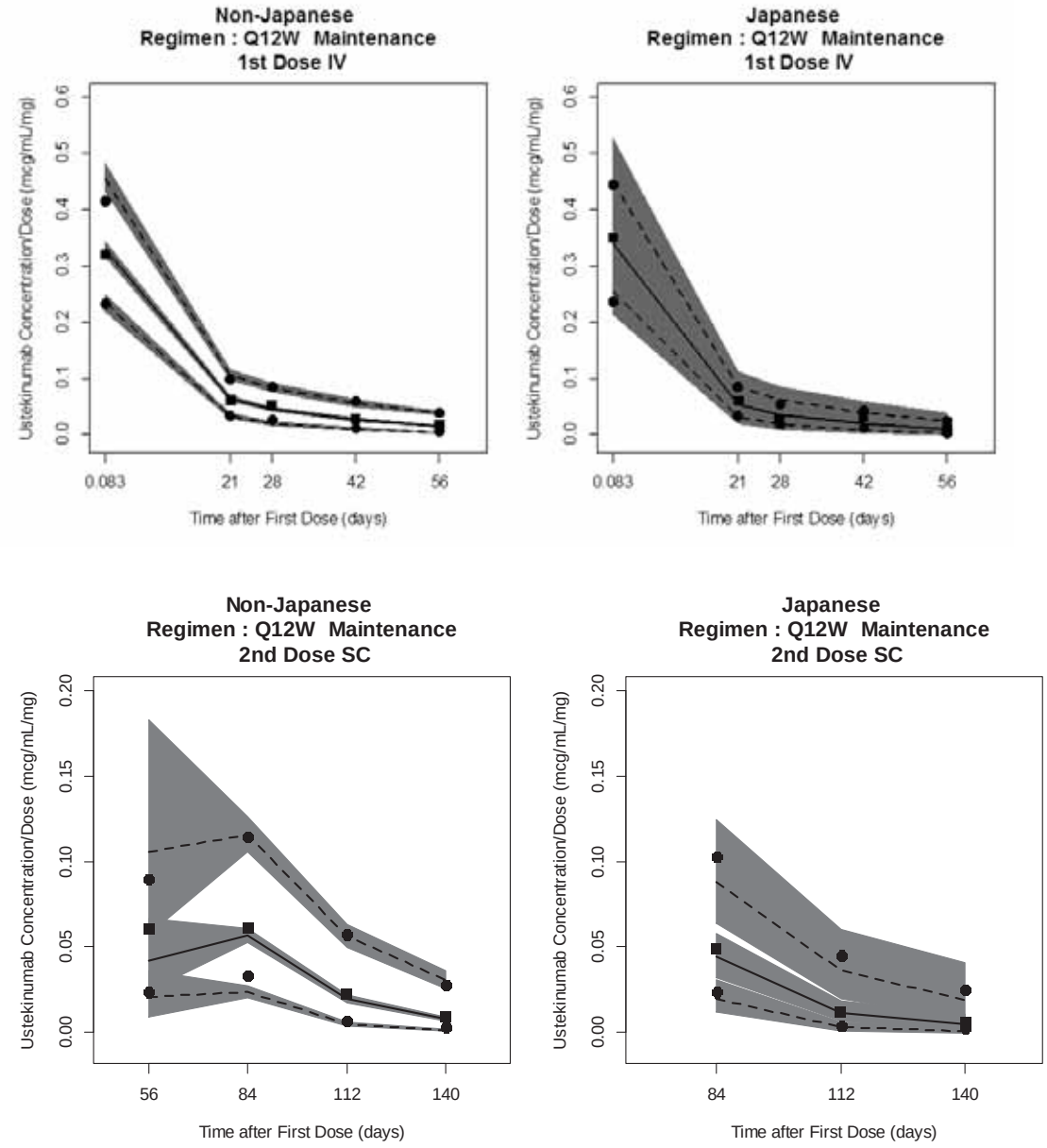


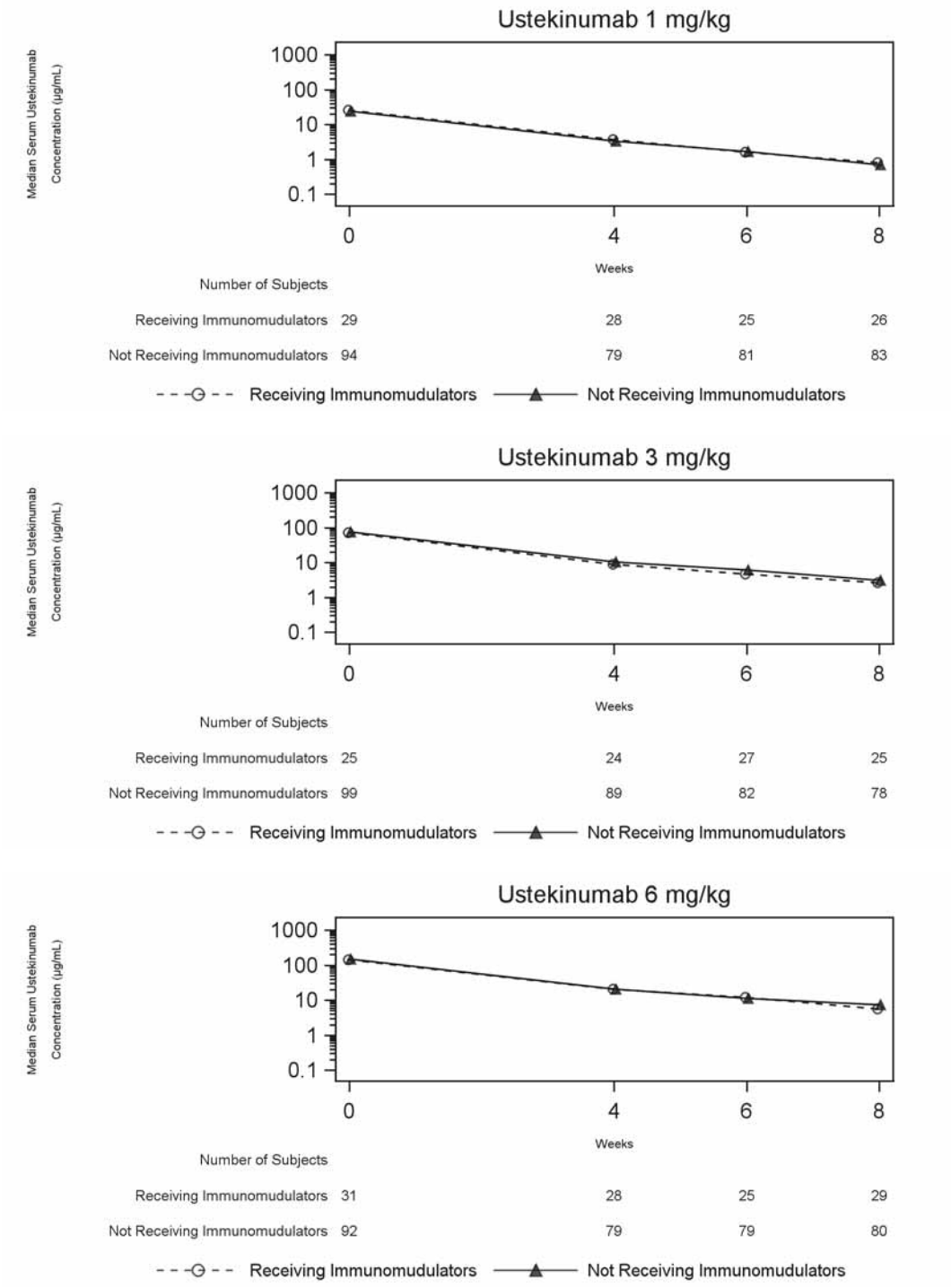
図 2.7.2-11 母集団薬物動態モデルによる日本人及び日本人以外における
血清中ウステキヌマブ濃度推定値及び観測値 (2)



■：観測値の中央値。●：観測値の 10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイル
実線及びその上下の灰色部分：推定値の中央値及び推定値範囲，点線及びその上下の灰色部分：推定値の 10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイル，並びにそれぞれの推定範囲

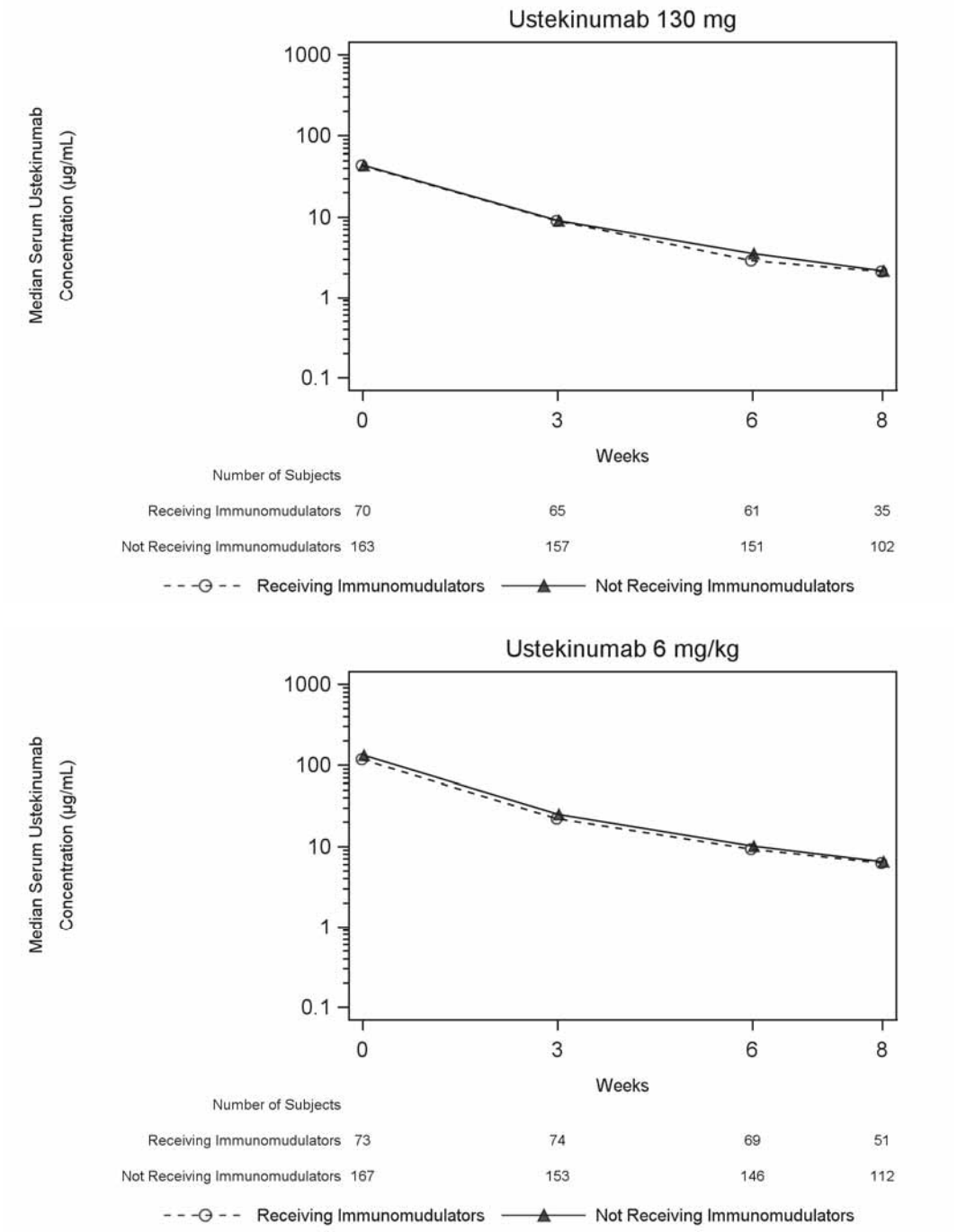
参照元：Population Pharmacokinetic Report APPENDIX 3

図 2.7.2-12 免疫調節薬併用有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）
（C0743T26 試験寛解導入期）



参照元：[GPKCONC01.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gpkconc01.sas] 29SEP2015, 13:56

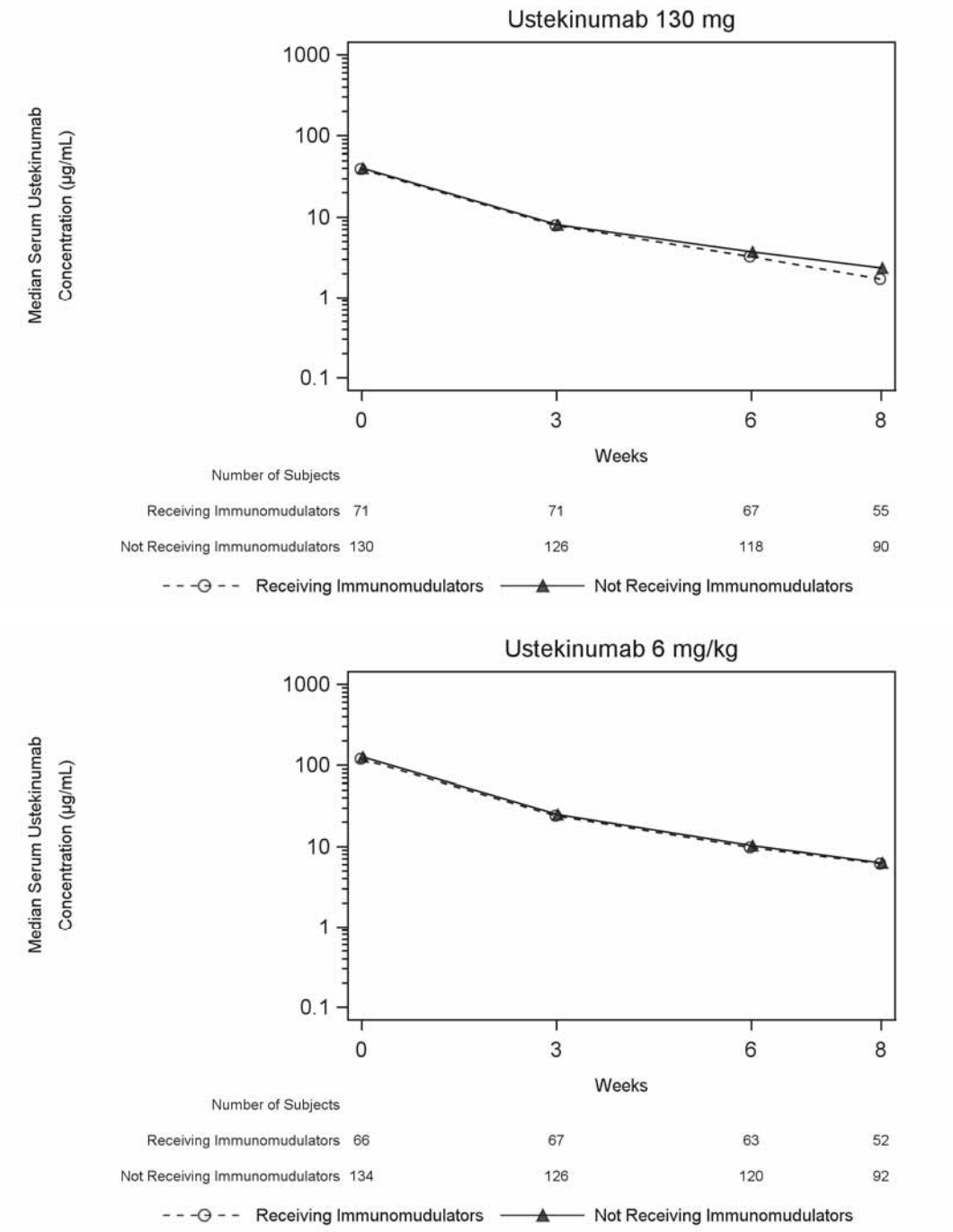
図 2.7.2-13 免疫調節薬併用有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）
（CRD3001 試験）



90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者を除外した。
6 mg/kg は体重別用量群（~6 mg/kg）に相当する。

参照元：[GPKCONC02.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gpkconc02.sas] 29SEP2015, 13:56

図 2.7.2-14 免疫調節薬併用有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）
（CRD3002 試験）



90 mg/mL 製剤を使用した試験再開前に組み入れられた被験者を除外した。
6 mg/kg は体重別用量群（~6 mg/kg）に相当する。

参照元：GPKCONC03.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gpkconc03.sas] 29SEP2015, 13:56

図 2.7.2-15 免疫調節薬併用有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）
（CRD3003 試験でランダム化された被験者）(1)

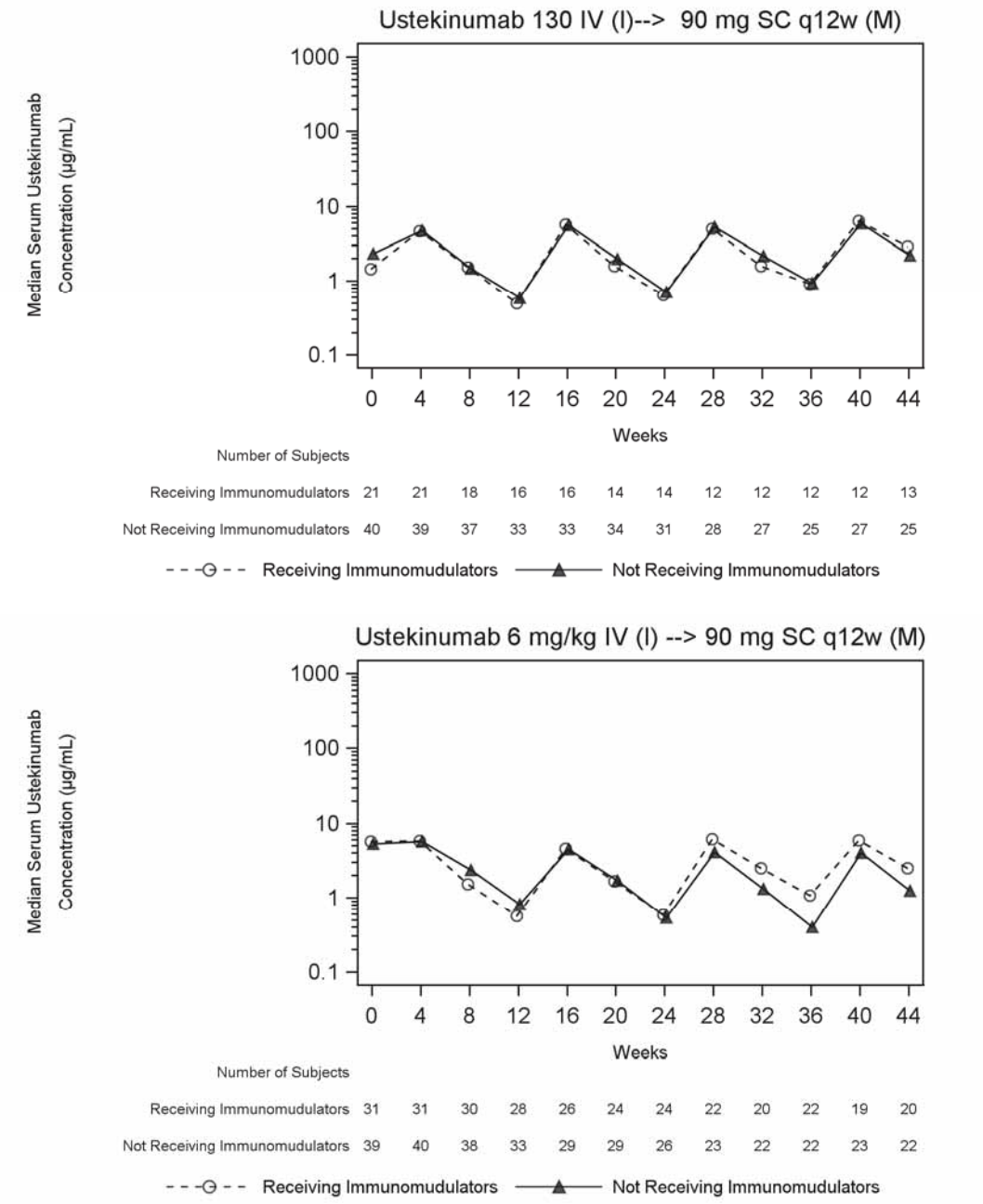
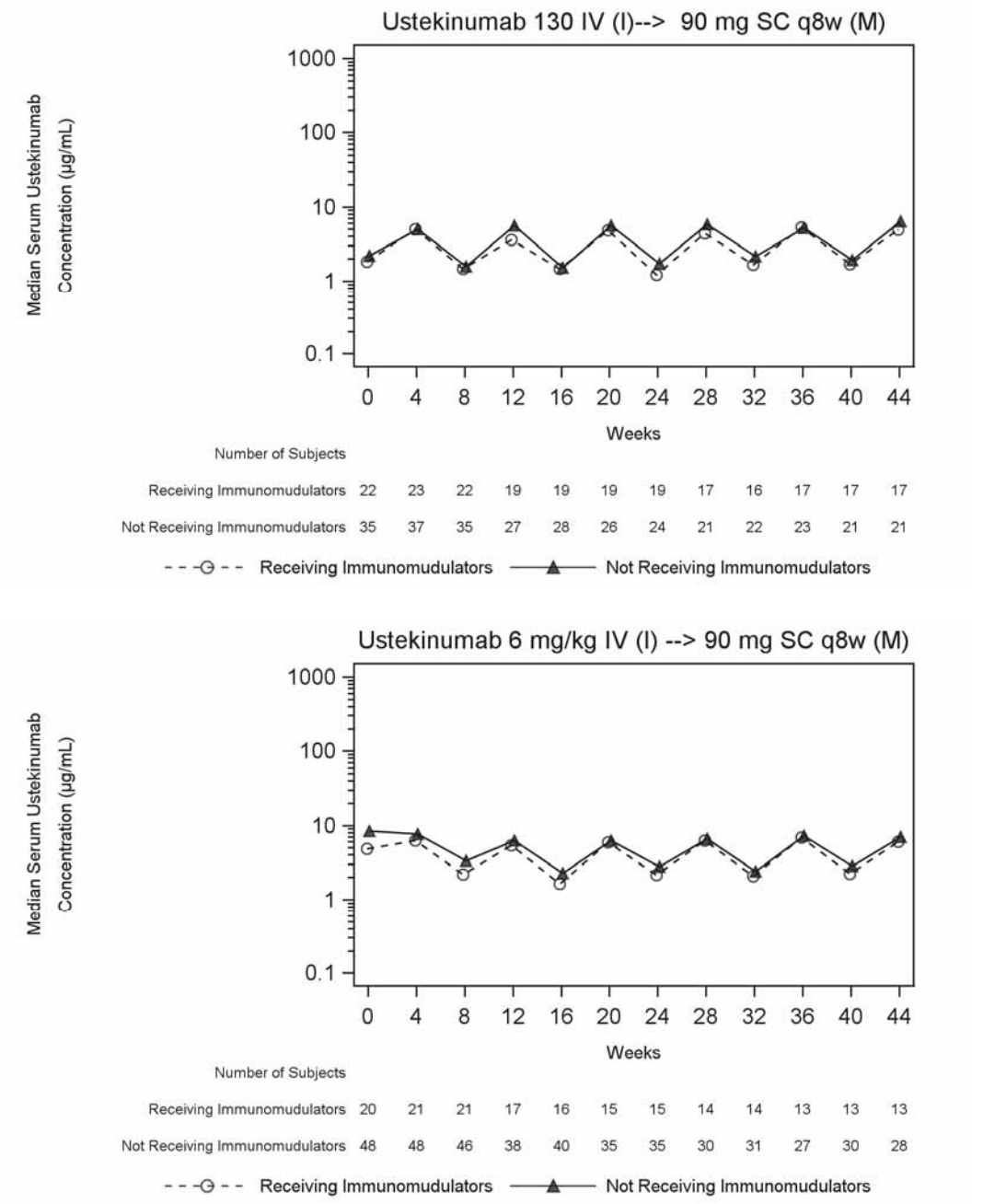


図 2.7.2-15 免疫調節薬併用有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）
（CRD3003 試験でランダム化された被験者）(2)



I：寛解導入期，M：寛解維持期
6 mg/kg は体重別用量群（~6 mg/kg）に相当する。
効果消失基準を満たし，用量調節されるまでのデータを含む。

参照元：[GPKCONC06.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gpkconc06.sas] 20OCT2015, 09:47

表 2.7.2-21 第 III 相試験における寛解導入 0 週目から寛解維持 44 週目までの免疫原性のまとめ（被験者数）

	プラセボ IV 投与（寛解導入期）	本剤 IV 投与（寛解導入期）					
		寛解導入療法で clinical response が認められた被験者			寛解導入療法で clinical response が認められなかった被験者	本剤 IV 投与例の併合	合計
	clinical response が認められなかった被験者 [a]	プラセボ SC 投与	本剤 90 mg SC q12w 投与	本剤 90 mg SC q8w 投与			
解析対象集団	285	133	132	131	476	872	1157
抗ウステキヌマブ抗体測定例 [b]	284	133	132	131	474	870	1154
抗ウステキヌマブ抗体陽性例 [c]（割合）[d]	4 (1.4%)	7 (5.3%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	9 (1.9%)	23 (2.6%)	27 (2.3%)
抗体価							
1:50	0	1	0	0	1	2	2
1:100	0	3	2	1	0	6	6
1:200	1	0	0	0	3	3	4
1:400	1	2	1	1	1	5	6
1:800	0	0	0	1	1	2	2
1:1600	0	1	1	0	1	3	3
1:3200	0	0	0	0	1	1	1
1:6400	1	0	0	0	1	1	2
1:51200	1	0	0	0	0	0	1
抗ウステキヌマブ抗体陰性例 [c, e]	280 (98.6%)	126 (94.7%)	128 (97.0%)	128 (97.7%)	465 (98.1%)	847 (97.4%)	1127 (97.7%)

解析対象集団： CRD3003 試験に組み入れられた被験者

a: 寛解導入試験でプラセボ IV 投与による clinical response が認められず，寛解維持試験開始時に本剤 130 mg を IV 投与された被験者

b: 本剤投与後寛解維持 44 週目までの 1 時点以上で抗ウステキヌマブ抗体の測定が可能であった被験者

c: 用量調節の有無にかかわらず，寛解導入 0 週目から寛解維持 44 週目までの 1 時点以上で抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者

d: 抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の抗ウステキヌマブ抗体の測定が可能であった被験者に対する割合

e: いずれかの時点で抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者を除く。測定試料にウステキヌマブが共存していた可能性のある被験者も含む。

参照元：[TPKIR01.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TPKIR01.sas] 20OCT2015, 09:47

表 2.7.2-22 第 III 相試験における寛解導入 0 週目から寛解維持 44 週目までの免疫調節薬の併用有無ごとの免疫原性のまとめ（被験者数）

[免疫調節薬併用あり | 免疫調節薬併用なし]

	プラセボ IV 投与（寛解導入期）	本剤 IV 投与（寛解導入期）					
		寛解導入療法で clinical response が認められた被験者			寛解導入療法で clinical response が認められなかった被験者	本剤 IV 投与例の併合	合計
	clinical response が認められなかった被験者 [a]	プラセボ SC 投与	本剤 90 mg SC q12w 投与	本剤 90 mg SC q8w 投与			
解析対象集団	90 | 195	47 | 86	52 | 80	44 | 87	142 | 334	285 | 587	375 | 782
抗ウステキヌマブ抗体測定例 [b]	90 | 194	47 | 86	52 | 80	44 | 87	142 | 332	285 | 585	375 | 779
抗ウステキヌマブ抗体陽性例 [c]（割合）[d]	1 (1.1%) | 3 (1.5%)	1 (2.1%) | 6 (7.0%)	2 (3.8%) | 2 (2.5%)	1 (2.3%) | 2 (2.3%)	2 (1.4%) | 7 (2.1%)	6 (2.1%) | 17 (2.9%)	7 (1.9%) | 20 (2.6%)
抗体価							
1:50	0 | 0	0 | 1	0 | 0	0 | 0	0 | 1	0 | 2	0 | 2
1:100	0 | 0	0 | 3	1 | 1	0 | 1	0 | 0	1 | 5	1 | 5
1:200	0 | 1	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 3	0 | 3	0 | 4
1:400	0 | 1	1 | 1	1 | 0	1 | 0	1 | 0	4 | 1	4 | 2
1:800	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 1	1 | 0	1 | 1	1 | 1
1:1600	0 | 0	0 | 1	0 | 1	0 | 0	0 | 1	0 | 3	0 | 3
1:3200	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 1	0 | 1	0 | 1
1:6400	1 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 1	0 | 1	1 | 1
1:51200	0 | 1	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 0	0 | 1
抗ウステキヌマブ抗体陰性例 [c, e]	89 (98.9%) | 191 (98.5%)	46 (97.9%) | 80 (93.0%)	50 (96.2%) | 78 (97.5%)	43 (97.7%) | 85 (97.7%)	140 (98.6%) | 325 (97.9%)	279 (97.9%) | 568 (97.1%)	368 (98.1%) | 759 (97.4%)

解析対象集団： CRD3003 試験に組み入れられた被験者

a: 寛解導入試験でプラセボ IV 投与による clinical response が認められず，寛解維持試験開始時に本剤 130 mg を IV 投与された被験者

b: 本剤投与後寛解維持 44 週目までの 1 時点以上で抗ウステキヌマブ抗体の測定が可能であった被験者

c: 用量調節の有無にかかわらず，寛解導入 0 週目から寛解維持 44 週目までの 1 時点以上で抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者

d:免疫調節薬の併用有無ごとの，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の抗ウステキヌマブ抗体の測定が可能であった被験者に対する割合

e: いずれかの時点で抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者を除く。測定試料にウステキヌマブが共存していた可能性のある被験者も含む。

参照元：[TPKIR02A.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TPKIR02a.sas] 20OCT2015, 09:47, [TPKIR02B.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TPKIR02b.sas] 20OCT2015, 09:47

参考文献

1） Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM. Should clinical pharmacokinetic bridging studies between Caucasian and Asian populations be required for approval of monoclonal antibodies? J Clin Pharmacol. 2012;52(8):1273-1276.

2） Casteele N, Khanna R, Levesque B, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. Gut. 2014; 1539-1545.

3） Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut. 2014;63(11):1721-1727.

4） Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(1):80-84.

5） Fuss IJ, Becker C, Yang Z, et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn’s Disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. Inflam Bowel Dis. 2006;12(1):9-15.

6） Parronchi P, Romagnani P, Annunziate F, et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn’s disease. Am J Pathol 1997;150(3): 823-832.

7） Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. Gut. 2003;52:65-70.

8） Ogawa K, Matsumoto T, Esaki M, Torisu T, Iida M. Profiles of circulating cytokines in patients with Crohn’s disease under maintenance therapy with infliximab. J Crohn’s and Colitis 2012;6:529-535.

9） Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. Il-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med. 2005;201(2):233-240.

10） Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 2006;314(5804):161-1463.

11） Wang K, Zhang H, Kugathasan S, et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway in Crohn disease Am J Hum Gen. 2009;84:399-405.

12） Jones J, Loftus Jr EV, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn’s disease. Clin Gastroenterology and Hepatology. 2008;6:1218-1224.

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 クローン病の有効性評価に用いた臨床試験 3
2.7.3.1.2 有効性の主な解析方法 11
2.7.3.1.3 投与量の設定根拠 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1 海外第 II 相試験 28
2.7.3.2.2 第 III 相国際共同試験 37
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 91
2.7.3.3.1 試験対象集団 91
2.7.3.3.2 寛解導入試験の有効性の結果の比較検討（CRD3001 試験及び CRD3002 試験） 95
2.7.3.3.3 寛解維持試験の有効性の結果の比較検討（CRD3003 試験及び C0743T26 試験） 109
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 109
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 118
2.7.3.4.1 寛解導入期 118
2.7.3.4.2 寛解維持期 120
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 125
2.7.3.6 付録 127
2.7.3.6.1 補遺：照会事項による追加解析 273

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-ASA	5-aminosalicylate（5-アミノサリチル酸）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
BQL	below the lowest quantifiable concentration in a sample（定量下限値）
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GHAS	Global Histology Activity Score
GI	gastrointestinal
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IL	interleukin（インターロイキン）
IV	intravenous（静脈内）
LOR	loss of response（response の消失）
MCS	Mental Component Summary（精神的側面の QOL サマリー）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
NA	not applicable
OR	odds ratio（オッズ比）
PCS	Physical Component Summary（身体的側面の QOL サマリー）
QOL	quality of life（生活の質）
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SES-CD	Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease
SF-36	36-item Short-form Health Survey
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
VAS	Visual Analog Scale
WLQ	Work Limitations Questionnaire

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ウステキヌマブ（以下，本剤）は，ヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 の p40 サブユニットに対する完全ヒト型免疫グロブリン G1κモノクローナル抗体であり，IL-12 及び IL-23 に対して高い結合親和性を有する。本剤は，IL-12 及び IL-23 と細胞表面の IL-12 受容体 β1 たん白との相互作用を阻害することにより，これらのサイトカインの生物活性を阻害する。炎症性腸疾患を含む多くの免疫介在性疾患では，IL-12 及び IL-23 の制御異常が関連しているため，IL-12/23p40 サブユニットへの結合はクローン病に対する効果的な治療になると期待される。本剤は，炎症性腸疾患の治療における新規の作用機序を有する薬剤である。

本剤の有効性は，中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とする 5 つの臨床試験により総合的に評価した。第 III 相国際共同試験 3 試験［寛解導入試験 2 試験：CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）及び CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験），寛解維持試験 1 試験：CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］を評価資料とし，proof-of-concept 試験である海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び用量範囲を検討した海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）を参考資料とした。

本剤の寛解導入療法（静脈内投与）の有効性は，2 つの寛解導入試験（CRD3001 試験：741 例，CRD3002 試験：627 例）に基づいて評価し，本剤の寛解維持療法（皮下投与）の有効性は，寛解維持試験（CRD3003 試験：本剤による寛解導入療法により clinical response が得られた主要な対象集団，388 例）に基づいて評価した。大規模で十分な検出力のある寛解導入試験及び寛解維持試験により，合計 1 年間（52 週間の曝露期間：寛解導入期 8 週間＋寛解維持期 44 週間）の本剤の投与経験が得られている。

海外第 II 相試験（C0379T07 試験及び C0743T26 試験）の有効性の結果は，それぞれ 2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.1.2 に示した。第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の有効性の結果は，それぞれ 2.7.3.2.2.1 及び 2.7.3.2.2.2 に示した。第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）の有効性の結果は，2.7.3.2.2.3 に示した。なお，日本が参加した第 III 相国際共同試験 3 試験では，試験全体及び日本人集団の結果をそれぞれ示した。また，寛解導入試験間の比較，寛解維持試験間の比較，並びに寛解導入試験及び寛解維持試験における部分集団解析の結果を 2.7.3.3 に示した。

2.7.3.1.1 クローン病の有効性評価に用いた臨床試験

中等症から重症の活動期の成人クローン病患者を対象とした，本剤の有効性評価に用いた 5 つの臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 観察期間	試験対象集団	有効性解析対象 用法・用量 被験者数
海外第 IIa 相試験		
C0379T07 （参考：5.3.5.1.4） 54 週間	5-ASA 化合物，抗生物質，コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬（抗 TNF 薬を含む）による治療を受けた，中等症から重症の活動期クローン病患者（集団 1），又は米国添付文書に規定されているクローン病に対する最大承認用量及び用法のインフリキシマブ投与を受けたが，効果不十分又は効果を示したもののその後効果が消失した，中等症から重症の活動期クローン病患者（集団 2）	集団 1（n=104） ・0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与し，8，9，10 及び 11 週目にプラセボを皮下投与（n=25） ・0，1，2 及び 3 週目にプラセボを皮下投与し，8，9，10 及び 11 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=26） ・0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与し，8 週目にプラセボを静脈内投与（n=26） ・0 週目にプラセボを静脈内投与し，8 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与（n=27） 集団 2（n=27） ・0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=14） ・0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与（n=13）
海外第 IIb 相試験		
C0743T26 （参考：5.3.5.1.5） 36 週間	抗 TNF 薬治療において効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者	寛解導入期（n=526） ・0 週目にプラセボを静脈内投与（n=132） ・0 週目に本剤 1 mg/kg を静脈内投与（n=131） ・0 週目に本剤 3 mg/kg を静脈内投与（n=132） ・0 週目に本剤 6 mg/kg を静脈内投与（n=131） 寛解維持期（6 週目の clinical response の有無に基づく） 本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の responder を，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した（ランダム化された被験者数：n=145）。 ・8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与（n=73） ・8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=72） 本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder を，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した（ランダム化された被験者数：n=219）。 ・8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与（n=110） ・8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=109） ランダム化されなかった被験者（n=113） ・プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の responder（n=28）に 8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与 ・プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder（n=85）に 8 週目に本剤 270 mg，16 週目に本剤 90 mg をそれぞれ皮下投与
第 III 相国際共同試験（寛解導入試験）		
CRD3001 （評価：5.3.5.1.1） 8 週間	抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者	合計 741 例[a]（うち日本人 n=56）が，以下のいずれかの投与群にランダムに割り付けられた。 ・0 週目にプラセボを静脈内投与（n=247，うち日本人 n=18） ・0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与（n=245，うち日本人 n=19） ・0 週目に本剤の体重別用量（～6 mg/kg）を静脈内投与（n=249，うち日本人 n=19）
CRD3002 （評価：5.3.5.1.2） 8 週間	既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）に効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者。抗 TNF 薬治療歴を有する被験者も可とするが，効果不十分又は忍容性がないことが示されていないこと	合計 627 例[a,b]（うち日本人 n=26）が，以下のいずれかの投与群にランダムに割り付けられた。 ・0 週目にプラセボを静脈内投与（n=209[b]，うち日本人 n=9） ・0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与（n=209，うち日本人 n=8） ・0 週目に本剤の体重別用量（～6 mg/kg）を静脈内投与（n=209，うち日本人 n=9）

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 観察期間	試験対象集団	有効性解析対象 用法・用量 被験者数
第 III 相国際共同試験（寛解維持試験）		
CRD3003 （評価：5.3.5.1.3-1） 44 週目までの寛解維持期のデータを評価（長期継続投与期の完了まで最長 272 週間）	寛解導入試験 2 試験で，本寛解維持試験への移行が適格と判断された中等症から重症の活動期クローン病患者	主要な対象集団（ランダム化された被験者：n=388[a]，うち日本人 n=21） 本剤による寛解導入療法の responder を，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した。 ・プラセボ皮下投与（n=131，うち日本人 n=4） ・本剤 90 mg q12w 皮下投与（n=129，うち日本人 n=8） ・本剤 90 mg q8w 皮下投与（n=128，うち日本人 n=9） その他の対象集団（ランダム化されなかった被験者：n=866[a, b]，うち日本人 n=53） ・プラセボ皮下投与［プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の responder（n=120，うち日本人 n=4）］ ・本剤 90 mg q8w 皮下投与[c]［本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder（n=467，うち日本人 n=31）］ ・本剤 130 mg 単回静脈内投与→本剤 90 mg q12w 皮下投与[d]［プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder（n=279，うち日本人 n=18）］

[a] 本試験で使用する静脈内投与製剤（ウステキヌマブ 130 mg：表示量 5 mg/mL）に安定性上の問題が確認されたため，寛解導入試験を一時中断した。その後，45 mg（表示量 0.5 mL）又は 90 mg（表示量 1 mL）を含有する液体バイアル製剤を用いて本試験を再開した。寛解導入試験が一時中断される以前に，CRD3001 試験では 28 例，CRD3002 試験では 12 例（そのうち，日本人被験者は 0 例）が組み入れられた。これらの被験者は，寛解導入試験におけるすべての解析から，また寛解維持試験における主要な有効性解析から除外した（CRD3003 試験では，ランダム化された被験者 9 例，ランダム化されなかった被験者 17 例）。
なお，解析から除外されたこれらの被験者を含む，試験全体の割付け例数は，CRD3001 試験で 769 例，CRD3002 試験で 640 例，CRD3003 試験で 397 例（ランダム化された被験者）及び 884 例（ランダム化されなかった被験者）であった。
[b] 施設番号 1127 の 1 例を除く。
[c] 寛解維持試験 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与し，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，治験を中止した（図 2.7.3.1-3）。
[d] 寛解維持試験 0 週目に本剤 130 mg を単回静脈内投与し，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，治験を中止した（図 2.7.3.1-3）。
5-ASA = 5-アミノサリチル酸，q8w = 8 週間に 1 回，q12w = 12 週間に 1 回，TNF = 腫瘍壊死因子

各試験の概要を以下に示す。また，有効性の主な解析方法を 2.7.3.1.2 に示す。

(1) 海外第 II 相試験

1) 第 IIa 相試験（C0379T07 試験）

C0379T07 試験は，クローン病に対する寛解導入療法として本剤の皮下投与及び静脈内投与を評価する，第 IIa 相，多施設共同，ランダム化，proof-of-concept 試験であった。本試験では，X 線検査又は大腸内視鏡検査で大腸炎，回腸炎，又は回結腸炎が過去に確認された中等症から重症の活動期の成人クローン病患者［ベースライン時の Crohn’s Disease Activity Index（CDAI）スコアが 220 以上 450 以下］を対象とした。本試験では以下の 2 つの被験者集団を対象に評価し，集団 1 には 104 例，集団 2 には 27 例を組み入れた。

主要解析対象集団（集団 1）の被験者は，過去に 5-アミノサリチル酸（5-ASA）化合物，抗生物質，コルチコステロイド，免疫調節薬及び／又は抗 TNF（腫瘍壊死因子）薬の治療歴を有する患者とした（ただし，集団 2 のインフリキシマブ無効例の基準に該当する患者を除く）。集団 1 では，被験者をベースライン時に以下の 4 群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダムに割り付け，盲検下で治験薬を投与した。

・ 0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与し，8，9，10 及び 11 週目にプラセボを皮下投与

・ 0，1，2 及び 3 週目にプラセボを皮下投与し，8，9，10 及び 11 週目に本剤 90 mg を皮下投与

・ 0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与し，8 週目にプラセボを静脈内投与

・ 0 週目にプラセボを静脈内投与し，8 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与

集団 2 の被験者は，3 回投与（0，2 及び 6 週目）のインフリキシマブの寛解導入療法で効果不十分，又は最大用量（10 mg/kg）投与にもかかわらず，インフリキシマブの寛解維持療法で効果が消失した患者とした。集団 2 では，被験者をベースライン時に以下の 2 群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付け，非盲検下にて投与した。

・ 0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与

・ 0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与

8 週目に，集団 1 で本剤を投与された被験者はプラセボに，プラセボを投与された被験者は本剤に，同一の投与経路でそれぞれクロスオーバーし，その後 28 週目までの有効性を評価した。一方，集団 2 の被験者では更なる治験薬の投与は行わなかった。本試験以降の臨床開発で用いた本剤の用法・用量は，集団 1 の初回投与後 8 週目までのデータに基づき選択された。このため，2.7.3 では主として集団 1 の初回投与後 8 週目までの有効性データを示す。

2) 第 IIb 相試験（C0743T26 試験）

C0743T26 試験は，過去に抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった中等症から重症の活動期クローン病患者に本剤を寛解導入療法として静脈内投与し，その後本剤を寛解維持療法として皮下投与する，第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検試験であった。中等症から重症の活動期クローン病（CDAI スコアが 220 以上 450 以下）に 3 カ月以上罹患しており，承認されたクローン病に対する用法・用量のインフリキシマブ，アダリムマブ若しくは certolizumab pegol による治療が無効であった（一次無効）患者，初期に効果を示したもののその後効果が消失した（二次無効）患者，又はこれらの薬剤に対して忍容性がなかった患者を対象とした。

試験デザインの概要を図 2.7.3.1-1 に示す。寛解導入療法の用量を検討するため，0 週目に 526 例の被験者を本剤 1，3，6 mg/kg 群又はプラセボ群に，1：1：1：1 の比でランダムに割り付け，単回静脈内投与した。治験実施医療機関及び抗 TNF 薬治療に対する初期効果の有無を層別変数とする，biased coin 法による最小化アルゴリズム [1] を用いた動的割付けを行った。すべての被験者について，主要評価項目である clinical response を 6 週目に評価し，8 週目まで寛解導入期の有効性データを収集した。

本試験では寛解維持期の有効性についても評価した。本試験の 8 週目に，本剤による寛解導入療法の responder 及び non-responder（6 週目の clinical response*の有無に基づく）を，それぞれ本剤 90 mg 群又はプラセボ群に，1：1 の比で再度ランダムに割り付けた。これらの被験者には，8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg 又はプラセボを皮下投与し，22 週目に有効性を評価した。一方，寛解導入療法でプラセボ群にランダム化された被験者については，8 週目に再ランダム化を行わ

ず，responderには8週目及び16週目にプラセボを，non-responderには本剤を8週目（270 mg）及び16週目（90 mg）に皮下投与した。

0週目に経口コルチコステロイドが投与されており，6週目にclinical responseが得られた被験者は，8週目以降コルチコステロイドの1日投与量の漸減を開始することとした。

* Clinical response：CDAIスコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220以上248以下の被験者については，CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合，clinical responseが得られたとみなした。）

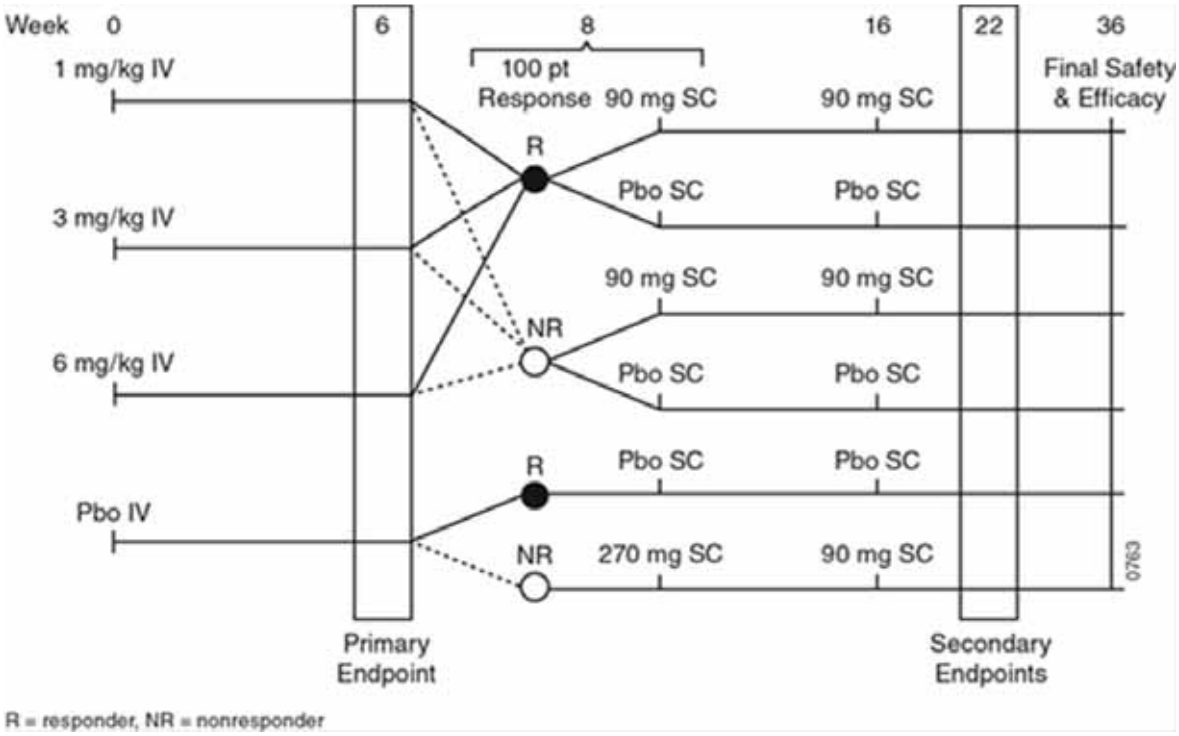


図 2.7.3.1-1 試験デザインの概要（C0743T26試験）

(2) 第III相国際共同試験

1) 寛解導入試験（CRD3001試験及びCRD3002試験）

寛解導入試験（CRD3001試験及びCRD3002試験）は，第III相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験であり，対象集団以外のデザインは同一であった。これらの試験では，中等症から重症の活動期クローン病（CDAIスコアが220以上450以下）に3カ月間以上罹患している18歳以上の男性又は女性患者を対象とした。CRD3001試験では，承認されたクローン病に対する用量のインフリキシマブ，アダリムマブ若しくはcertolizumab pegolによる治療が無効であった（一次無効）患者，初期に効果を示したもののその後効果が消失した（二次無効）患者，又はこれらの薬剤に対して忍容性がなかった患者を対象とした。CRD3002試験では，活動性炎症［C反応性たん白（CRP）が3.0 mg/L超，便中カルプロテクチンが250 mg/kg超，又はベースライン前3カ月以内に実施された内視鏡検査で潰瘍形成を確認］が認められ，過去に既存治療［免疫調節薬及び／又はコルチコステロイド（コルチコステロイド依存が確認された被験者を含む）］に対して効果不十分であった患者を対象とした。本試験には，抗TNF薬治

療歴を有する被験者も含まれたが，CRD3001 試験の選択基準である抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がないことには合致しないこととした。クローン病治療のための併用薬の投与は許容されたが，コルチコステロイドも含めて，8 週目までは新たに開始又は増量することなく，一定用量で投与することとした。

すべての被験者は，0 週目に以下のいずれかの単回静脈内投与群に 1：1：1 の比でランダムに割り付けられた。なお，ランダム化には，試験地域，CDAI スコア，及び抗 TNF 薬治療に対する初期効果の有無（CRD3001 試験のみ）を層別変数とする置換ブロック法を用いた。

- プラセボ群
- 本剤 130 mg 群
- 本剤の体重別用量群（以下，本剤～6 mg/kg 群）
  - 本剤 260 mg（体重 55 kg 以下）
  - 本剤 390 mg（体重 55 kg 超 85 kg 以下）
  - 本剤 520 mg（体重 85 kg 超）

寛解導入試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1-2 に示す。全被験者を対象として，6 週目に clinical response*を評価した（主要評価項目）。0 週目に本剤群に割り付けられ，かつ 8 週目に clinical response が認められた被験者を，寛解維持試験（CRD3003 試験）の主要な対象集団として移行可能とした。寛解導入試験の本剤群で clinical response が得られなかった被験者及びプラセボ群のすべての被験者（clinical response の有無は問わない）は，8 週目に CRD3003 試験へ移行可能としたが，主要な対象集団には含めないこととした。

* Clinical response：CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少（ベースラインの CDAI スコアが 220 以上 248 以下の被験者については，CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合，clinical response が得られたとみなした。）

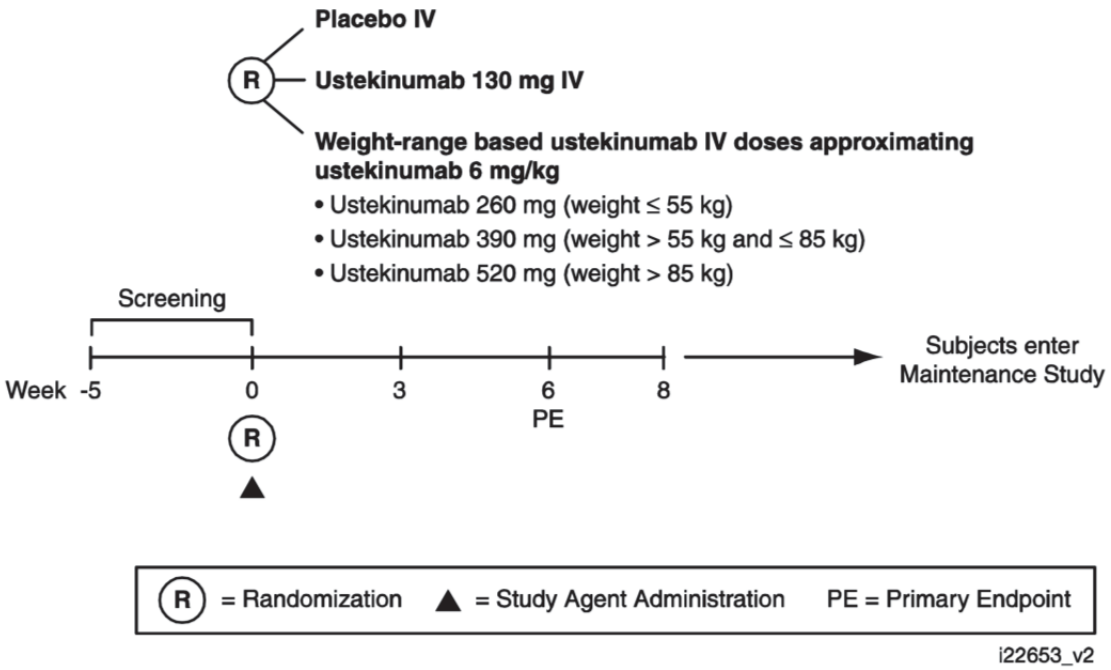


図 2.7.3.1-2 寛解導入試験の試験デザインの概要（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

なお，寛解導入試験では静脈内投与用製剤（ウステキヌマブ 130 mg：5 mg/mL）を使用する予定であったが，このバッチに安定性上の問題が確認された。このため，治験依頼者は 20[redacted] 年 [redacted] 月にこれらの 2 試験を一時中断したが，それ以前に合計 40 例（CRD3001 試験：28 例，CRD3002 試験：12 例）がランダム化されており，このうち 26 例（9 例は responder）が寛解維持試験（CRD3003 試験）に組み入れられていた。その後，寛解導入試験はウステキヌマブ 45 mg 又は 90 mg を含有する 90 mg/mL 液体バイアル製剤を用いて再開された。

この問題が，有効性評価のバイアスとなる可能性が懸念されたため，試験中断前に組み入れられた被験者のデータは，寛解導入試験における有効性の解析には含めなかった。

2) 寛解維持試験（CRD3003 試験）

CRD3003 試験は，第 III 相，多施設共同，プラセボ対照，並行群間，二重盲検，ランダム化治療中止試験であった。対象は，寛解導入試験である CRD3001 試験又は CRD3002 試験のいずれかで，本寛解維持試験への移行が適格と判断された，中等症から重症の活動期クローン病の既往を有する 18 歳以上の男性又は女性患者とし，寛解維持療法として本剤を皮下投与したときの安全性及び有効性を評価した。本試験の寛解維持期は 44 週目までとし，その後は長期継続投与期として最長 272 週目まで継続することとした。本試験は 2016 年 3 月時点で長期継続投与期を継続中であり，2.7.3 では，寛解維持期 44 週目まで（最長 52 週間の曝露期間：寛解導入試験の 8 週間，寛解維持試験の 44 週間）のデータを提示した。

本試験の主要な対象集団は，寛解導入試験 2 試験のいずれかにおいて，本剤の静脈内投与による寛解導入療法で 8 週目に clinical response が得られた被験者とした。

主要な対象集団として組み入れられた被験者は，本試験の 0 週目に以下のいずれかの皮下投与群に 1：1：1 の比でランダムに割り付けられた。なお，ランダム化には，0 週目の clinical remission*の有無及び寛解導入療法での本剤用量を層別変数とする置換ブロック法を用いた。

・ プラセボ群

・ 本剤 90 mg 12 週間に 1 回皮下投与（SC q12w）群（最終投与：36 週目）

・ 本剤 90 mg 8 週間に 1 回皮下投与（SC q8w）群（最終投与：40 週目）

* Clinical remission：CDAI スコアが 150 ポイント未満

その他の対象集団（プラセボ投与による responder，及び本剤投与又はプラセボ投与による non-responder）についてはランダム化を行わず，図 2.7.3.1-3 に示す投与群に割り付けた。

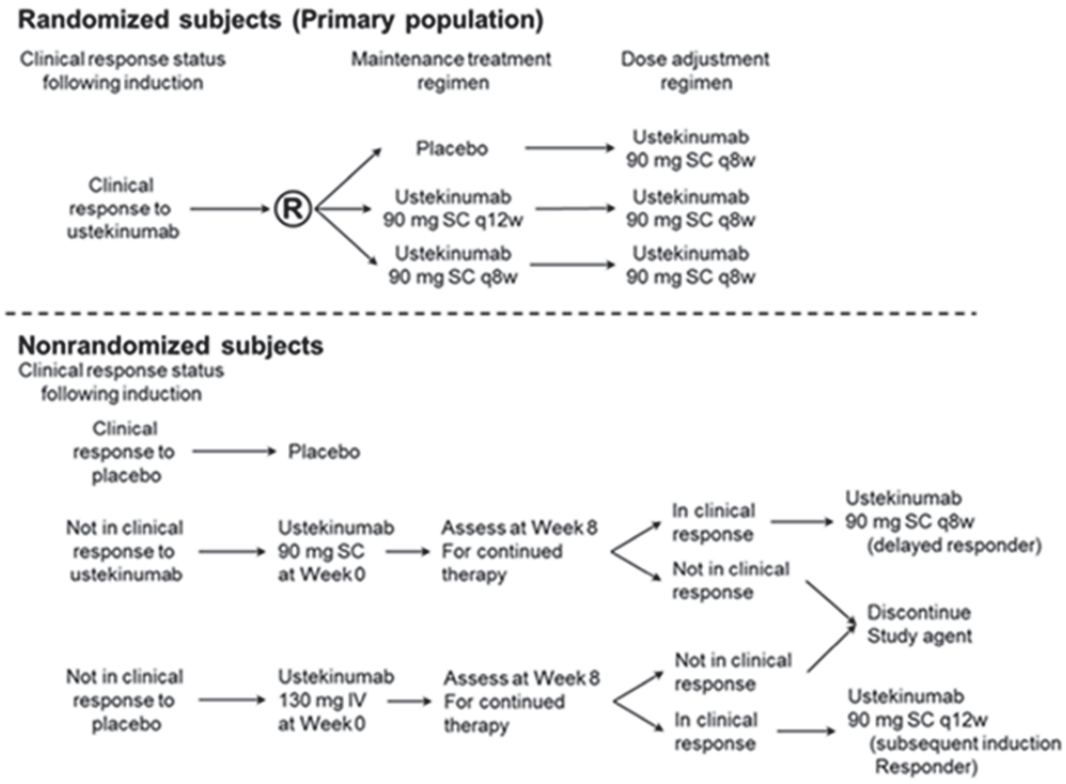


図 2.7.3.1-3 寛解維持試験の試験デザインの概要（CRD3003 試験）

寛解導入試験の 8 週目に clinical response が得られ，かつ経口コルチコステロイドを投与されていた被験者は，寛解維持試験への組み入れにあたって，コルチコステロイドの漸減を開始することとした。クローン病治療に関するその他のすべての併用薬は，44 週目までの寛解維持期間中に，変更しないこととした。

いずれかの寛解導入試験で clinical response が得られた主要な対象集団のうち，その後の予定された来院日に response の消失（LOR）**基準に該当した被験者は，8 週目から 32 週目まで以下の用量調節を可能とした（図 2.7.3.1-3）。

・ プラセボ群：本剤 90 mg SC q8w への投与変更

・ 本剤 90 mg SC q12w 群：本剤 90 mg SC q8w への投与変更

・ 本剤 90 mg SC q8w 群：本剤 90 mg SC q8w を継続投与

用量調節を行った被験者では，LOR 基準に該当した来院日から 16 週間後に，用量調節の有効性を評価した。その評価時点でクローン病の疾患活動性に改善がみられないと治験担当医師が判断した場合は，治験薬の投与を中止し，その後約 20 週間にわたって安全性を評価した。治験担当医師が臨床的な改善が認められたと判断した場合は，調節後の用量で q8w での投与を盲検下で継続することとした。

** Response の消失（LOR）：CDAI スコアが 0 週目（寛解導入試験の 8 週目）から 100 ポイント以上増加し，かつ 220 ポイント以上となった場合と定義した。

3) 内視鏡サブ試験

内視鏡サブ試験は，クローン病を対象とした本剤の第 III 相臨床開発プログラムにおいて，内視鏡的粘膜治癒を定量的に示すことを目的として実施した。本内視鏡サブ試験の主目的は，以下の項目を総括的に評価することであった。

・ 内視鏡的粘膜治癒導入における，プラセボを対照とした本剤の有効性

・ 本剤による寛解導入療法の responder に本剤を継続投与したときの，内視鏡的粘膜治癒維持における，プラセボを対照とした有効性

第 III 相国際共同試験に参加した治験実施医療機関において，本内視鏡サブ試験への参加に同意した被験者を対象として，寛解導入試験のベースライン時，寛解導入試験の 8 週目及び寛解維持試験の 44 週目に，大腸内視鏡的粘膜治癒を評価した。更に，粘膜生検検体を採取し，探索的な組織学的評価を実施した。

2.7.3.1.2 有効性の主な解析方法

2.7.3 では，第 III 相国際共同試験の有効性データを中心に提示するが，第 IIa 相試験である C0379T07 試験及び第 IIb 相試験である C0743T26 試験の有効性データも，補助的解析として提示した。

本剤のクローン病を対象とした有効性評価では，以下の 3 つの評価アプローチを用いた。

・ 個々の臨床試験における有効性解析

・ 有効性の一貫性を評価するための試験間比較

・ 特定の部分集団における有効性解析

本剤の有効性は，第 III 相国際共同試験 3 試験（寛解導入試験及び寛解維持試験）の個々の結果を中心に評価した。特定の解析（内視鏡的粘膜治癒の評価，瘻孔の評価，及び部分集団における解析）では，推定精度の向上のため，個々の臨床試験データを併合して評価した。

2.7.3.1.2.1　有効性の主な評価方法

2.7.3 で提示した各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2 各試験の有効性評価項目

	海外第 IIa 相試験 [a]	海外第 IIb 相試験	第 III 相国際共同試験		
			寛解導入試験		寛解維持試験
	C0379T07 試験	C0743T26 試験	CRD3001 試験	CRD3002 試験	CRD3003 試験
Clinical response（CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少）	◎（8 週目）[b] △（8 週目以外）[b] △（8 週目）	◎（6 週目） ○（6 週目以外）	◎（6 週目）* ○（6 週目以外）*	◎（6 週目）* ○（6 週目以外）*	○（44 週目）* ○（44 週目以外）*
Clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満）	○（8 週目）	○（複数時点）	○（8 週目）*	○（8 週目）*	◎（44 週目）* ○（44 週目以外）*
70-point response（CDAI スコアのベースラインからの 70 ポイント以上の減少）			○（3，6 週目）*	○（3，6 週目）*	
Corticosteroid-free remission		○（22 週目）			○（44 週目）*
コルチコステロイドの使用状況					○
CDAI スコア	△	○	○*	○*	△*
瘻孔の評価			○	○	△
内視鏡的粘膜治癒（粘膜生検を伴う）		○	△	○	△
炎症マーカー					
・CRP	△	○	○*	○*	△*
・便中ラクトフェリン		○	○*	○*	△*
・便中カルプロテクチン		○	○*	○*	△*
IBDQ		○	○*	○*	△*
SF-36			○	○	△*
医療資源の利用及び医療経済					
・クローン病関連の入院及び手術		△	△	△	△
・WLQ			△	△	△
・Productivity VAS		△	△	△	△
・損失労働時間			△	△	△
用量調節効果の解析					△
有効性と薬物動態との関連性	△	△	△*	△*	△*
有効性と本剤に対する抗体との関連性		△	△*	△*	△*

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，△：その他の有効性評価項目
* 日本人集団で解析を実施した評価項目
[a] 2.7.3 では集団 1 の結果のみを示す。
[b] Clinical response：CDAI スコアがベースライン時より 25%以上かつ 70 ポイント以上減少と定義
IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，SF-36 = 36-item Short-form Health Survey，VAS = Visual Analog Scale，
WLQ = Work Limitations Questionnaire

(1) 海外第 II 相試験

1)　第 IIa 相試験（C0379T07 試験）

C0379T07 試験は，クローン病治療における寛解導入療法として，本剤を皮下投与及び静脈内投与したときの有効性を評価する最初の proof-of-concept 試験であった。

2.7.3 で示す本試験の有効性解析は，本試験以降の本剤の臨床開発で用いる投与量の検討に用いた有効性データに限定することとした。すなわち，ランダム化され，盲検下で治験薬を皮下投与又は静脈内投与された被験者（集団 1：詳細は 2.7.3.1.1(1)1)）における，寛解導入期の最初のプラセボ対照期間（本剤の初回投与後 8 週目まで）のデータを提示した。

主要評価項目は，集団 1 における 8 週目の clinical response（CDAI スコアがベースライン時より 25%以上かつ 70 ポイント以上減少と定義）とした。そのほか，来院日ごとの clinical response,

8 週目の clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満），及び 8 週目の異なる定義の clinical response（CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少と定義，本試験では以下 100-point response）を提示した。

2) 第 IIb 相試験（C0743T26 試験）

C0743T26 試験は，第 IIa 相試験の結果を確認し，第 III 相国際共同試験で用いる寛解導入療法（静脈内投与）及び寛解維持療法（皮下投与）での本剤投与量を決定するためにデザインされた。

主要評価項目及び主要な副次評価項目を以下に示す。

主要評価項目：6 週目の clinical response*

* Clinical response：CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少（ベースラインの CDAI スコアが 220 以上 248 以下の被験者については，CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合，clinical response が得られたとみなした。）

主要な副次評価項目（統計学的検定を行う順に以下に示す）：

1. 6 週目の clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満）
2. 4 週目の clinical response
3. 22 週目の clinical remission（本剤の寛解導入療法で 6 週目に clinical response が得られた被験者）
4. 22 週目の clinical response（本剤の寛解導入療法で 6 週目に clinical response が得られなかった被験者）

主要評価項目及び寛解導入療法に関する主要な副次評価項目（1～2 番目）では，第一種の過誤の水準を 0.05 にコントロールするため，固定順序法を採用し，更に，各評価項目内でも固定順序法を用いて階層的に評価した。寛解維持療法に関する評価項目である，3 番目の主要な副次評価項目（22 週目の clinical remission）は，主要評価項目に有意差が認められた場合に検定を行うこととした。4 番目の主要な副次評価項目（22 週目の clinical response）は，3 番目の主要な副次評価項目とは独立して評価した。

その他の副次評価項目として，寛解導入期の臨床転帰の改善（clinical response，clinical remission 及び CDAI スコア），粘膜治癒，炎症マーカー（CRP，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン），疾患特異的健康関連生活の質（QOL）［Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）］，医療資源の利用及び医療経済について評価した。これらの副次評価項目については，寛解維持期においても評価した。なお，これらの副次評価項目の解析では，多重性の調整を行わず，統計学的な有意差を名目上の p 値に基づいて提示した。

(2) 第 III 相国際共同試験

第 III 相国際共同試験 3 試験は同時期に計画され，実施されたことから（寛解導入試験 2 試験は原則的に同一の比較試験のデザインを用いた），有効性の評価方法を本項にまとめて記載した。

1) 有効性の評価項目

第 III 相国際共同試験 3 試験で用いた有効性評価項目を以下に示す。

- クローン病の徴候及び症状，並びにコルチコステロイドの使用状況
  - CDAI スコア，コルチコステロイドの使用状況，及び瘻孔の評価
- 炎症マーカー
  - CRP，便中ラクトフェリン，及び便中カルプロテクチン
- 内視鏡的粘膜治癒（粘膜生検を伴う）
- 健康関連 QOL
  - IBDQ 及び SF-36
- 医療資源の利用及び医療経済の解析
  - クローン病関連の入院及び手術，Work Limitations Questionnaire（WLQ），Productivity Visual Analog Scale（VAS），並びに損失労働時間

a) Crohn's Disease Activity Index（CDAI）

CDAI では，クローン病に関連する消化管外の症状，腹部腫瘤，体重，ヘマトクリット，液状便の合計回数，腹痛／腹部仙痛，止瀉薬又はオピエートの使用，及び全般的な健康状態の 8 変数についての情報を集積することにより評価した。後半の 4 変数は，直近 7 日間の状態を点数化し，被験者が日誌に記録した。

b) 瘻孔の評価

全被験者を対象として瘻孔を評価した。瘻孔を有する被験者では瘻孔閉鎖を検討することとした。腸管皮膚瘻（肛門周囲，腹部等）は軽く押さえたときに排膿がなければ排膿停止（閉鎖）とみなした。直腸膣瘻については，理学的所見又は関連症状（直腸内物質，膣排気音等）がなければ閉鎖したとみなした。

c) C 反応性たん白（CRP）

血清 CRP は炎症性腸疾患患者の炎症マーカーとして有用であることが示されている。クローン病では CRP 高値と重度の臨床活動性，血沈亢進及び大腸内視鏡検査による活動性疾患の検出との関連性が示唆されている。CRP 測定のため，規定の来院日に全被験者を対象として血液サンプルを採取した。CRP 濃度測定にはバリデートされた高感度 CRP 検査を用いた。中央検査機関は CRP 測定結果を治験担当医師に開示しないこととした。

d) 便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン

便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチンは腸の炎症及び炎症性腸疾患患者における治療効果を判定できる高感度かつ特異的なマーカーであることが示されている。便中ラクトフェリン

及びカルプロテクチン濃度測定のため，規定の来院日に全被験者を対象として便試料を採取した。便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチンの濃度測定には，バリデートされた測定法を利用した。採取した便試料は腸の炎症及び治療効果に関連するその他マーカーに対する追加検査に利用してもよいこととした。中央検査機関は便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン測定結果を治験担当医師に開示しないこととした。

e) 粘膜治癒

指定施設で同意が得られた被験者について，内視鏡検査（大腸内視鏡検査）中に粘膜治癒を評価した。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験では，各施設に配布する治験リファレンス・マニュアルに従い，スクリーニング時（0 週目来院の 8 日以上前又は 0 週目）及び 8 週目来院の 8 日以上前又は当日に大腸内視鏡検査ビデオを用いた検討を実施し，粘膜の炎症及び潰瘍の有無を判断した。CRD3003 試験では，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）で内視鏡サブ試験に参加した被験者において，44 週目に追加の大腸内視鏡検査も実施し，粘膜の炎症及び潰瘍の有無を判断した。

内視鏡ビデオの判定は投与群の内容を知らされていない中央施設が実施した。内視鏡ビデオの詳細検討の際，回腸末端部の映像が得られていなければ評価対象としなくてもよいこととした。

f) Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）

IBDQ は，腸症状（軟便，腹痛），全身症状（疲労，睡眠パターンの変化），社会機能（労働参加，付き合いのキャンセルの必要性）及び情緒機能（怒り，うつ病，易刺激性）の 4 分野 32 項目からなる炎症性腸疾患患者のための健康関連 QOL を評価することができる質問票である。スコアは 32～224 ポイントで表され，高スコアほど転帰が良好であることを示す。

g) 36-Item Short-form Health Survey（SF-36）

SF-36 は Rand Health Insurance Experiment の一貫として開発された以下の 8 分野からなる評価である。

- 身体機能（Physical functioning）
- 日常役割機能（身体）（Role physical）
- 身体の痛み（Bodily pain）
- 社会生活機能（Social functioning）
- 全体的健康感（General health perceptions）
- 活力（Vitality）
- 日常役割機能（精神）（Role emotional）
- 心の健康（Mental health）

上記尺度は 0～100 ポイントのスコアで表され，スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。また，別の計算法により身体的側面の QOL サマリー［Physical Component Summary（PCS）］及び精神的側面の QOL サマリー［Mental Component Summary（MCS）］という 2 種類の集計が可能である。これらの集計方法で得られたスコアについてもスコアが高いほど健康状態が良好であることを示すが，スコアは米国一般集団の水準を基準として平均値を 50，標準偏差（SD）を 10 とするスコアに一次変換する水準設定方式を用いて算出した。SF-36 により測定する概念は特定の年齢，疾患，投与群を対象とするものではないため，異なる疾患が及ぼす相対的負担及び異なる治療の相対的有用性を比較することが可能である。

h) 医療資源の利用及び医療経済

クローン病関連の入院及び手術を含めた医療資源の利用について情報を集積した。

また，損失労働時間についても情報収集し，WLQ，Productivity VAS を用いて被験者の就労制限及び日常の生産性に対する本剤の影響の有無をそれぞれ検討した。

① Work Limitations Questionnaire（WLQ）

WLQ は健康に関連した仕事上の生産性喪失を検討することを目的とする 25 項目からなる質問票で，特定作業の要求事項を実施する上での困難度又は能力を回答者自身が評価するようになっている。当該 25 項目は時間管理，身体活動能力，メンタル・対人関係，仕事の結果という 4 分野に分類される。この尺度のスコアは 0（制限された時間なし）から 100（すべての時間が制限される）となり，直前 2 週間に回答者が報告した仕事遂行上の制限時間を表す。WLQ スコアの変換アルゴリズムを用いて，生産性喪失（改善）の推定値を得ることもできる。

② Productivity Visual Analog Scale（Productivity VAS）

被験者の日常生産性に疾患が及ぼす影響を VAS（0＝全く影響なし～10＝生産性への影響極大）スコアで測定した。

③ 損失労働時間

被験者に「ここ 4 週間でクローン病のために仕事ができなかった日は何日ありましたか」という質問をすることにより損失した労働時間の情報を収集した。

2) 寛解導入試験の有効性評価

寛解導入試験 2 試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）では，中等症から重症の活動期クローン病を有する被験者に対する本剤の有効性を示すのに適切な検出力（90%）を設定した。両試験の被験者数は，それぞれの試験単独でも，本剤による寛解導入療法の有効性を高い精度で推定可能な規模であった。寛解導入試験 2 試験では，主要評価項目及び主要な副次評価項目は同一であった。

主要評価項目：6 週目の clinical response*

* Clinical response：CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少（ベースラインの CDAI スコアが 220 以上 248 以下の被験者については，CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合，clinical response が得られたとみなした。）

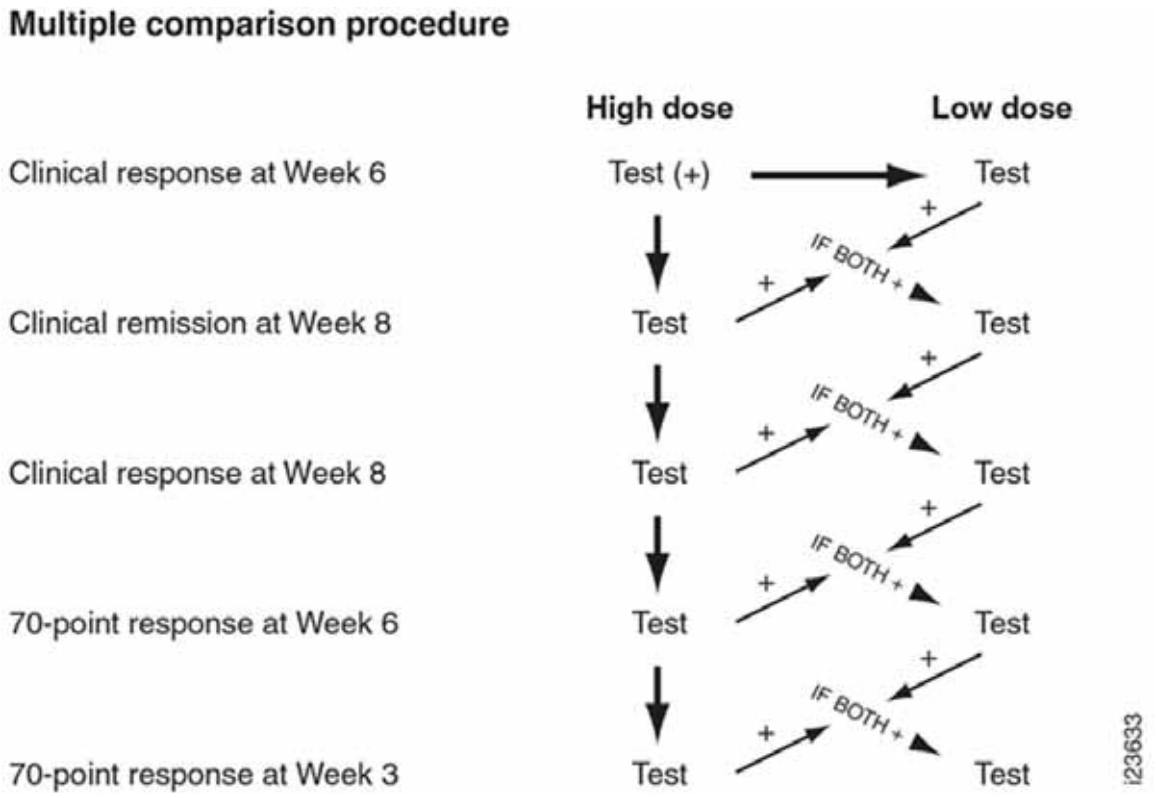
主要な副次評価項目（統計学的検定を行う順に以下に示す）：

1. 8 週目の clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）
2. 8 週目の clinical response
3. 6 週目の 70-point response（CDAI スコアのベースラインからの 70 ポイント以上の減少）
4. 3 週目の 70-point response

上記の評価項目では，評価項目ごとに規定した評価時点以前に treatment failure となった被験者［クローン病治療のための併用薬に変更があった場合，又はクローン病関連の手術（膿瘍ドレーン，串線の置換術は除く）を受けた場合等］については，当該評価項目を満たさなかったものとみなした。また，規定した評価時点のこれらの評価項目に関するデータが十分でない被験者（得られた CDAI データが 8 変数中 4 変数に満たない場合）も当該評価項目を満たさなかったとみなした。

上記の主要評価項目及び主要な副次評価項目では，両側有意水準 0.05 のもと，Cochran Mantel Haenszel のカイ二乗検定を用い，試験地域（アジア，東欧，その他），CDAI スコア（300 以下又は 300 超），及び抗 TNF 薬治療に対する初期効果の有無（CRD3001 試験のみ）により層別化し，本剤の各投与群とプラセボ群を比較した。

寛解導入試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目は，全体の第一種の過誤の水準をコントロールするため，固定順序法を用いて階層的に検定した（図 2.7.3.1-4）。すなわち，高用量群（本剤～6 mg/kg 群）で主要評価項目が達成された場合のみ，1 番目の主要な副次評価項目の検定を行い，以降の主要な副次評価項目はその前の段階の副次評価項目が達成された場合にのみ検定することとした。更に，個々の評価項目においても，各投与群間で固定順序法を採用した。すなわち，低用量群（本剤 130 mg 群）での各評価項目の検定は，当該評価項目が高用量群で達成された場合のみ実施した。ただし，前段階の主要な副次評価項目（検定項目が 1 番目の主要な副次評価項目の場合は主要評価項目）が低用量群で達成されなかった場合，次の段階の主要な副次評価項目の低用量群を対象とした検定は実施不可とした。



High dose：高用量群（本剤～6 mg/kg 群），Low dose：低用量群（本剤 130 mg 群）

図 2.7.3.1-4 固定順序法（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

主要評価項目の解析結果の頑健性を示すため，事前に規定した 5 つの感度分析を実施した。これら 5 つの感度分析のうち，4 つでは欠測値の取扱いに関してそれぞれ異なるアプローチを用いた。残る 1 つの感度分析については，ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者を除外した解析対象集団を用いた。更なる感度分析として，試験中断前に組み入れられたすべての被験者を対象とした解析も実施した。なお，6 週目以前に treatment failure となった被験者については，6 週目に clinical response が得られなかった被験者（6 週目の CDAI スコアの有無は問わない）とみなすことから，この treatment failure に関する規定を，欠測値の取扱いに関する規定よりも優先した。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析結果をそれぞれ 2.7.3.2.2.1(1)2)及び 2.7.3.2.2.2(1)2)に要約した。また，下記に記載したその他の解析結果は 2.7.3.2.2.1(1)3)，2.7.3.2.2.1(1)4)，2.7.3.2.2.1(1)5)，2.7.3.2.2.2(1)3)，2.7.3.2.2.2(1)4)及び 2.7.3.2.2.2(1)5)に要約した。

- その他の補助的な有効性評価項目の解析
  - 臨床評価項目（CDAI スコア及び CDAI の各変数の変化量，コルチコステロイドの使用状況，瘻孔の評価等）
  - 炎症マーカー（CRP，便中ラクトフェリン，便中カルプロテクチン）
- 疾患特異的及び全般的健康状態における健康関連 QOL（IBDQ 及び SF-36）に関する評価
- 医療資源の利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響についての解析

・ 有効性と薬物動態との関連性についての解析

・ 有効性と本剤に対する抗体との関連性についての解析

有効性の解析は，試験中断前に組み入れられた被験者を除く，ランダム化された被験者を対象に実施した（2.7.3.1.1(2)1)）。なお，CRD3002 試験では医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）について，重大な違反が認められた施設番号 1127 の 1 例を有効性の解析対象から除外した。有効性の解析は，被験者の実際の投与に関係なく，ランダムに割り付けられた投与群で実施した。

副次評価項目の解析では，多重性の調整を行わず，統計学的な有意差を名目上の p 値に基づいて提示した。

3) 寛解維持試験の有効性評価

CRD3003 試験では，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）のいずれかにおいて，本剤による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者（CRD3003 試験の主要な対象集団）を対象とした場合に，本剤の寛解維持療法の有効性を示すに十分な検出力（90%）を設定した。本項では，CRD3003 試験における 44 週目までの有効性データを提示した。主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では主要な対象集団を用い，試験中断前に組み入れられた被験者は除外した。（2.7.3.1.1(2)1)）。

主要評価項目：44 週目の clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満）

主要な副次評価項目（統計学的検定を行う順を以下に示す）：

1. 44 週目の clinical response*
2. 44 週目の clinical remission（本剤による寛解導入療法で clinical remission が 0 週目に得られた被験者が対象）
3. 44 週目の corticosteroid-free remission**
4. 44 週目の clinical remission［抗 TNF 薬治療で効果不十分又は忍容性のない被験者（CRD3001 試験から移行した被験者）が対象］

* Clinical response：CDAI スコアの寛解導入試験の 0 週目からの 100 ポイント以上の減少（0 週目の CDAI スコアが 220 以上 248 以下の被験者については，CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合，clinical response が得られたとみなした。）

** Corticosteroid-free remission：コルチコステロイド非併用で CDAI スコアが 150 ポイント未満

上記の評価項目において，44 週目以前に以下に示すような treatment failure に該当した被験者については，当該評価項目を満たさなかったものとみなした。

・ クローン病併用薬の変更

・ クローン病関連の手術（膿瘍ドレーン，串線の置換術は除く）

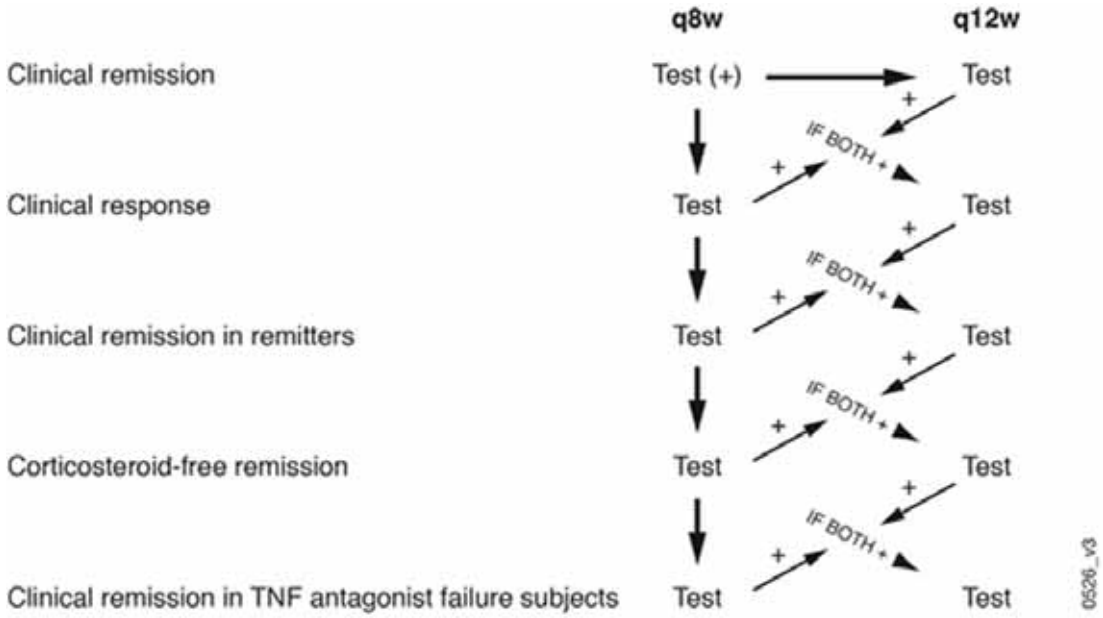
・ 効果不十分又はクローン病増悪による治験薬の投与中止

・ 8 週目から 32 週目の LOR［CDAI スコアが 0 週目（CRD3001 試験又は CRD3002 試験の 8 週目）から 100 ポイント以上増加し，かつ 220 ポイント以上となった場合と定義した。］

また，44 週目のこれらの評価項目に関するデータが十分でない被験者（得られた CDAI データが 8 変数中 4 変数に満たない場合）も当該評価項目を満たさなかったとみなした。これらの解析は，被験者の実際の投与に関係なく，ランダムに割り付けられた投与群で実施した。

上記の主要評価項目及び主要な副次評価項目では，両側有意水準 0.05 のもと，Cochran Mantel Haenszel のカイ二乗検定を用い，0 週目の clinical remission の有無，本剤の寛解導入用量（130 mg 又は～6 mg/kg），及び寛解導入試験（CRD3001 試験又は CRD3002 試験）により層別化し，本剤の各投与群とプラセボ群を比較した。ただし，0 週目に clinical remission が得られた被験者での 44 週目の clinical remission については，0 週目の clinical remission の有無は層別変数として用いなかった。

寛解維持試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目は，全体の第一種の過誤の水準をコントロールするため，固定順序法を用いて階層的に検定した（図 2.7.3.1-5）。すなわち，高用量群（本剤 90 mg SC q8w 群）で主要評価項目が達成された場合のみ，1 番目の主要な副次評価項目の検定を行い，以降の主要な副次評価項目はその前の段階の副次評価項目が高用量群で達成された場合にのみ検定した。更に，個々の評価項目においても，各投与群間で固定順序法を採用した［低用量群（本剤 90 mg SC q12w 群）での各評価項目の検定は，高用量群での当該評価項目が達成された場合のみ実施した］。ただし，前段階の主要な副次評価項目（検定項目が 1 番目の主要な副次評価項目の場合は主要評価項目）が低用量群で達成されなかった場合，次の段階の主要な副次評価項目に関する低用量群での検定は実施不可とした。



q8w：高用量群（本剤 90 mg SC q8w 群），q12w：低用量群（本剤 90 mg SC q12w 群）
q8w = 8 週間に 1 回，q12w = 12 週間に 1 回，TNF = 腫瘍壊死因子

図 2.7.3.1-5 固定順序法（CRD3003 試験）

主要評価項目の解析結果の頑健性を示すため，前述の寛解導入試験と同一の感度分析を実施した。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析結果を 2.7.3.2.2.3(1)2)に要約した。また，下記に記載した主要な対象集団におけるその他の解析結果は 2.7.3.2.2.3(1)に要約した。

・ その他の補助的な有効性評価項目の解析

  ・ 臨床評価項目（CDAI スコア及び CDAI の各変数の変化量，コルチコステロイドの使用状況，瘻孔の評価等）

  ・ 用量調節効果の解析

  ・ 炎症マーカー（CRP，便中ラクトフェリン，便中カルプロテクチン）

・ 疾患特異的及び全般的健康状態における健康関連 QOL（IBDQ 及び SF-36）に関する評価

・ 医療資源の利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響についての解析

・ 有効性と薬物動態との関連性についての解析

・ 有効性と本剤に対する抗体との関連性についての解析

44 週までの来院日ごとの CDAI スコアの変化量，並びに 44 週目の clinical response 及び clinical remission については，ランダム化されていない被験者について以下の被験者集団ごとに要約した。なお，これらの解析では，試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の 1 例は除外した。

・ プラセボによる寛解導入療法の responder であり，寛解維持療法としてプラセボが投与された被験者

・ プラセボによる寛解導入療法の non-responder であり，0 週目に本剤 130 mg の単回静脈内投与により clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与された被験者

・ 本剤による寛解導入療法の non-responder であり，0 週目に本剤 90 mg の追加の皮下投与により clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与された被験者

副次評価項目の解析では，多重性の調整を行わず，統計学的な有意差を名目上の p 値に基づいて提示した。

4) 部分集団における有効性

a) 寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

本剤による寛解導入療法における有効性を部分集団別に評価し，一貫性を検討した。寛解導入試験の各試験では，主要評価項目である 6 週目の clinical response，及び主要な副次評価項目である 8 週目の clinical remission について，ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性，クローン病に対する前治療薬及び併用薬による部分集団解析を実施した。

b) 寛解維持試験（CRD3003 試験）

本剤による寛解維持療法における有効性を部分集団別に評価し，一貫性を検討した。対象は，本剤による寛解導入療法の responder としてランダム化された主要な対象集団とした。主要評価

項目である 44 週目の clinical remission について，寛解導入試験でのベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性，寛解導入用量，クローン病の治療歴（抗 TNF 薬治療歴を含む），並びに本試験でのベースライン時のクローン病に対する併用薬による部分集団解析を実施した。加えて，本試験でのベースライン時の体重，CDAI スコア，及び炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン）による部分集団解析も実施した。

これらの部分集団解析において有効性に明らかな差異がみられた場合，本剤の異なる用法・用量により更なるベネフィットが得られる可能性のある患者集団を探索的に検討する事後解析を実施した。例えば，有効性に及ぼす体重及び CRP の影響をより明確に示すため，主要評価項目及び主要な副次評価項目について，体重と CRP を組み合わせた部分集団で探索的な事後解析を実施した。

5) 内視鏡サブ試験

中等症から重症の活動期クローン病の治療法が進展している状況下において，内視鏡検査に関する評価項目は患者及び医療関係者にとって重要であるため，申請者は第 III 相臨床開発プログラム中の内視鏡サブ試験における評価項目で，本剤の治療効果を評価する計画を策定した。内視鏡サブ試験の統計解析計画書で，重要な従来法及び新規の評価項目について事前に規定した。第 III 相国際共同試験 3 試験における内視鏡検査データは，寛解維持試験（CRD3003 試験）の 44 週目のデータベース固定時に盲検解除され，解析のために提供された。

寛解導入試験及び寛解維持試験から得られたエビデンスを総合的に評価するため，事前に規定したデータ併合による解析方法を用いた。寛解導入療法の解析では，寛解導入試験 2 試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）から得られた内視鏡検査データを併合し，寛解導入療法の本剤併合群（本剤 130 mg 及び～6 mg/kg）とした。この寛解導入療法の本剤併合群は，寛解導入療法のプラセボ群と比較した。また，寛解維持療法の解析では，寛解維持療法の本剤併合群（本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群）とした。この寛解維持療法の本剤併合群は，寛解維持療法のプラセボ群と比較した。このデータ併合による解析方法により，本内視鏡サブ試験における寛解導入療法及び寛解維持療法での群間差の検出力が増強された。

寛解導入試験 2 試験の対象はともに，通常診療下で本剤投与を開始する可能性のある（すなわち，既存治療又は抗 TNF 薬治療に対して効果不十分），中等症から重症の活動期クローン病を有する，生物学的製剤の使用が適格な患者を代表する被験者であった。寛解導入試験 2 試験は同一の用法・用量及び投与経路を用いており，組み入れも同時期に行われた。両試験の対象集団は，組入れ基準の差異（抗 TNF 薬治療に対する効果）に起因して予測され得る差異を除き，ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は全般的に同様であった。

また，プラセボと比較した本剤による寛解導入療法の有効性（臨床転帰の改善）は，寛解導入試験の 2 試験間で一貫していた（2.7.3.2.2.1 及び 2.7.3.2.2.2）。これにより，内視鏡的粘膜治癒の改善についても，プラセボと比較した本剤の寛解導入療法における有効性は上記のような一貫した傾向を示すことが予測された。

前述のとおり，内視鏡的粘膜治癒データの併合解析方法は，事前に統計解析計画書に規定した。内視鏡的粘膜治癒に関する併合解析の妥当性は，寛解導入試験 2 試験のそれぞれで臨床的に重要な結果を得ることに依存すべきではない。それより，それぞれの寛解導入試験における解析は部

分集団解析に相当するものとして考えるべきであり，部分集団で臨床的に重要な結果が得られない場合も，同様の傾向を示す全体の結果の重要性は否定されない。このため，寛解導入療法における内視鏡的粘膜治癒の解析は寛解導入試験 2 試験の併合データを対象に実施するが，部分集団解析として個々の寛解導入試験に対しても実施することとした。これにより，個々の試験結果が同様の傾向であることを検証したが，併合解析結果の妥当性を示すために個々の寛解導入試験が単独で統計学的な有意差を示す必要はないこととした。

内視鏡検査による疾患活動性の評価には，2 種類の評価方法［Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease（SES-CD）スコア及び組織学的な炎症の評価］を用いた。本内視鏡サブ試験の解析対象は，ベースライン時の SES-CD スコアが 3 ポイント以上であるか，ベースライン時にいずれかの部位に潰瘍を有することとした。事前に規定した解析では，寛解導入期終了時（寛解導入期の 8 週目）に短期間の内視鏡的粘膜治癒や改善を評価し，寛解維持期終了時（寛解維持期の 44 週目）に長期間にわたるより持続的な粘膜治癒及び改善を評価した。また，粘膜生検検体を採取し，探索的な組織学的評価を実施した。

寛解導入期における内視鏡検査の主要な対象集団は，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の併合集団であり，各本剤群のデータを併合した。寛解維持期における内視鏡検査の主要な対象集団は，寛解維持試験である CRD3003 試験でランダム化された被験者集団（本剤の寛解導入療法による responder であり，本剤 90 mg SC q12w 群，本剤 90 mg SC q8w 群，又はプラセボ群に割り付けられた被験者）であり，各本剤群のデータを併合した。また，寛解維持療法の治療効果の更なる評価のため，寛解維持期にランダム化されなかった被験者についても，事前に規定した解析を実施した。加えて，寛解維持期にランダム化された被験者及びランダム化されなかった被験者から得られたデータを併合し，探索的な事後解析を行った。

内視鏡サブ試験は，クローン病を対象とした第 III 相臨床開発プログラムにおける，独立した試験である。このため，寛解導入試験及び寛解維持試験における第一種の過誤のコントロールとは別に，内視鏡サブ試験で第一種の過誤のコントロールを実施した。本内視鏡サブ試験では，下記に示した主要評価項目及び主要な副次評価項目における全体の第一種の過誤の水準をコントロールするため，固定順序法を用いた。

主要評価項目：寛解導入期の 8 週目における，SES-CD スコアのベースラインからの変化量

主要な副次評価項目（統計学的検定を行う順に以下に示す）：

1. 寛解維持期の 44 週目における，SES-CD スコアの寛解導入期のベースラインからの変化量
2. 寛解維持期の 44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合
3. 寛解導入期の 8 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合

寛解導入期の 8 週目における，SES-CD スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）は，有意水準 0.05 のもと，ベースライン時の SES-CD スコア及び試験を共変量とした van der Waerden 正規スコアに基づく共分散分析により，本剤併合群とプラセボ群を比較した。これらの解析には，欠測値及び treatment failure に関する規定を適用した。主要評価項目について，プラセボ群と比較して本剤併合群で統計学的な有意差が認められた場合に，内視鏡サブ試験の目的が達せられたとみなした。

内視鏡サブ試験の併合解析の妥当性を裏付けるため，事前に規定した寛解導入試験別及び本剤の投与量別の部分集団解析を実施した。また，異なる欠測値の取扱いに関する規定の影響を評価するため，感度分析を実施した。

SES-CD スコアにより評価された疾患活動性の変化が組織学的な疾患活動性の変化を反映しているかどうかを評価するため，探索的な解析として，寛解導入期の 8 週目及び寛解維持期の 44 週目における Global Histology Activity Score（GHAS）のベースラインからの変化量を，対応のある t 検定を用いて本剤群内及びプラセボ群内で比較した。

内視鏡サブ試験の結果の概要を 2.7.3.2.2.4 に提示した。なお，これらの結果は，第 III 相国際共同試験の併合集団を対象とすることを事前に規定していたため，個々の試験結果については提示しなかった。

6) 盲検性の維持

クローン病を対象とした第 III 相臨床開発プログラムでは，臨床試験データの盲検解除及び報告に関して明確な手順を示すため，盲検解除手順を規定した。本項では，個々の第 III 相国際共同試験において治験依頼者に対する盲検性の解除時期，及び当該臨床開発プログラムの完全性維持のための手順について詳述する。

寛解導入試験（CRD3001 試験又は CRD3002 試験）では，各試験の最初のデータベース固定時（すべての被験者が 8 週目の来院を完了するか，8 週目以前に試験を中止した時点）に，治験依頼者に対するデータの盲検性を解除した。盲検性が解除された被験者データは，治験総括報告書を作成する一部の担当者に開示された。データベース固定前に寛解導入試験のデータにアクセスした担当者は文書で記録された。その他のすべての治験依頼者の担当者については，寛解維持試験（CRD3003 試験）の盲検解除まで，寛解導入試験の個々の被験者データに関する盲検性は維持された。

寛解維持試験（CRD3003 試験）のデータについては，44 週目のデータベース固定後に盲検性を解除した。

クローン病を対象とした第 III 相臨床試験は継続しているため，バイアス最小化及び継続中の試験の完全性維持を目的として，以下の追加の手順を規定した。

- クローン病を対象とした第 III 相国際共同試験 3 試験に直接参加した治験実施医療機関に対しては，寛解維持試験（CRD3003 試験）の 44 週目のデータ解析が終了するまで，各被験者が割り付けられた投与群に関する情報について盲検性が維持された。
- クローン病を対象とした第 III 相国際共同試験 3 試験の結果については，寛解維持試験（CRD3003 試験）の 44 週目のデータ解析が終了するまで，外部（本剤の臨床開発プログラムに直接参加した治験実施医療機関を含む）へ開示しなかった。ただし，規制当局又はデータモニタリング委員会から情報開示の要求があった場合は，この限りではない。

試験結果への治験依頼者の内部アクセスは，上記の規定を確実に遵守し，本試験結果の社外への拡散防止の必要性を徹底するために制限した。試験結果にアクセス可能な担当者は，本剤の開発チームリーダー及び消化器系領域の臨床チームリーダーにより管理された。試験結果にアクセス可能な担当者リストを文書により記録した。

2.7.3.1.2.2 クローン病を対象とした臨床試験間の有効性の比較

有効性に関する試験間の比較は，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の有効性が各試験で個別に示された寛解導入試験 2 試験での試験間の結果の比較を中心に提示した。用法・用量，主要評価項目及び主要な副次評価項目はいずれも試験間で同一であり，試験デザインについても試験対象集団が異なる他は原則的に同一とした。以下の項目について，試験間の比較を実施した。

- プラセボと比較した際の本剤の治療効果
- 有効性の用量反応性
- 効果発現までの期間，経時的な反応

寛解導入期及び寛解維持期では同一の評価項目を評価しなかったため，寛解導入試験と寛解維持試験の試験間の比較は行わなかった。

寛解維持期の有効性に関する試験間比較として，第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）の結果と海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の寛解維持期の結果を比較した。なお，C0743T26 試験では，本剤 90 mg q8w での皮下投与が検討され，寛解維持期は 14 週間（22 週目まで）であったため，CRD3003 試験との比較は，当該用量の 22 週目までのデータで行った。CRD3003 試験の抗 TNF 薬治療で効果不十分であった被験者の部分集団を用いて，C0743T26 試験の被験者集団（抗 TNF 薬治療で効果不十分であった被験者）と比較した。各試験で responder としてランダム化された被験者について，clinical remission（CRD3003 試験では 44 週目，C0743T26 試験では 22 週目）に関して記述統計量を用いて比較した。

2.7.3.1.2.3 クローン病を対象とした臨床試験における有効性の併合解析

(1) 寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の併合データ

寛解導入試験 2 試験は，各試験単独でも有効性を示すのに十分な規模であったため，全般的に有効性のデータは併合しなかった。しかし，部分集団における有効性（6 週目の clinical response 及び 8 週目の clinical remission）の推定の精度の向上のため，以下の部分集団に関する有効性データについては，寛解導入試験 2 試験のデータを併合した（併合解析の結果は 2.7.3.3）。

- 年齢（45 歳未満／45 歳以上，65 歳未満／65 歳以上）
- 体重（四分位数で区分）
- 試験地域（アジア，東欧，その他）
- 喫煙歴（非喫煙者，元喫煙者，喫煙者）
- 消化管の病変部位（回腸のみ，結腸のみ，回腸及び結腸）
- ベースライン時のクローン病関連の併用薬（経口コルチコステロイド，免疫調節薬，どちらも併用している，どちらも併用していない）

また，ウステキヌマブの薬物動態と有効性（8 週目の clinical remission，8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量，8 週目の CRP）の関連を解析するため，寛解導入試験 2 試験のデータを併合した。

(2) 寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）と C0743T26 試験の寛解導入期の併合データ

下記に示す評価項目について，C0743T26 試験の寛解導入期のデータと CRD3001 試験及び／又は CRD3002 試験のデータを併合した。

- 入院及び手術
- 瘻孔の評価
- Clinical response 及び clinical remission［抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者（CRD3002 試験の被験者は除く）］
- Clinical response 及び clinical remission（抗 TNF 薬治療歴を有する被験者）

C0743T26 試験及び寛解導入試験では異なる用量で有効性を評価したため，以下の投与群のグループ別に併合解析を行った。

- 低用量群：C0743T26 試験の本剤 1 mg/kg 群，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の本剤 130 mg 群
- 高用量群：C0743T26 試験の本剤 6 mg/kg 群，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の本剤～6 mg/kg 群
- 本剤併合群：C0743T26 試験の本剤 1，3，6 mg/kg 群，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の本剤 130 mg 群及び本剤～6 mg/kg 群

2.7.3.1.3　投与量の設定根拠

(1) 寛解導入用量の設定

クローン病患者を対象とした最初の臨床試験である海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）は，本剤の寛解導入用量を評価する proof-of-concept 試験であった。本剤 4.5 mg/kg を単回静脈内投与した場合と本剤 90 mg を 1 週間間隔で 4 週間皮下投与した場合の有効性及び安全性を比較した。皮下投与による用法・用量は過去にクローン病以外の適応症を対象とした臨床試験において用いられていたが，クローン病に対する有効性を立証し，最大化するためには静脈内投与による高用量の投与，最高血清中濃度（C_{max}）の高値，及び速やかな効果発現が重要になると考え，静脈内投与について評価することとした。また，近年，クローン病を対象とした他の生物学的製剤を用いた臨床試験において，皮下投与により最適とはいえない有効性が報告された[2),3)]。このため，C0379T07 試験では，乾癬を対象とした最初の海外第 I 相試験（C0379T01 試験）の最高用量である本剤 4.5 mg/kg の単回静脈内投与を評価した。

C0379T07 試験では，静脈内投与の用法・用量とは対照的に，皮下投与の用法・用量ではプラセボ群と比較して明確な差は認められなかった。したがって，海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）では，静脈内投与による寛解導入用量のみを評価した。評価した投与量は 1，3，6 mg/kg とした。低用量（1 mg/kg）の設定には静脈内投与による速やかな効果の発現及び C_{max} 高値が得られることが，実際に投与された用量より重要であるという前提に基づき，乾癬治療に有効な本剤 90 mg を皮下投与したときと同等のウステキヌマブの全身曝露量が得られる用量を使用した。薬

物動態モデルによると，本剤 1 mg/kg の静脈内投与によるウステキヌマブの薬物動態が，寛解導入期の終了時（8 週目）では本剤 90 mg の皮下投与で得られる薬物動態と同様であることが予測された。したがって，C0743T26 試験の寛解導入期では，最低用量として本剤 1 mg/kg の静脈内投与が設定された。最高用量（6 mg/kg）については，本剤 4.5 mg/kg の静脈内投与から 4 週間後にクローン病が増悪しなかった被験者において，C_{max} と clinical response が得られた被験者の割合に正の相関関係が認められ，高用量投与により高い有効性が得られる可能性が示唆されたことから設定された。

第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）で用いた本剤の静脈内投与の用量は，C0743T26 試験の結果に基づき設定された。C0743T26 試験で検討した 3 つの静脈内投与の用量すべてで有効性が認められたが，6 mg/kg の有効性がわずかに高いことが示唆された（8 週目の clinical response 及び CDAI スコアの減少量の平均値）。6 週目の結果はほぼ同様であったが，本剤 3 mg/kg 群又は 6 mg/kg 群の被験者と比較して，本剤 1 mg/kg 群の被験者では効果消失が早かったことから，本剤 1 mg/kg の静脈内投与（少なくとも数例の被験者）では，本剤の曝露量が 8 週目まで十分に維持されない可能性が示唆された。

寛解導入試験では，以下の用量が設定された。

- 低用量群：固定用量の本剤 130 mg を静脈内投与（C0743T26 試験では 6 週目から 8 週目の間に本剤 1 mg/kg 群における効果消失が認められたため，本剤約 2 mg/kg が最低用量であると判断した。）
- 高用量群：体重別用量の本剤～6 mg/kg（体重 55 kg 以下：本剤 260 mg，体重 55 kg 超 85 kg 以下：本剤 390 mg，体重 85 kg 超：本剤 520 mg）を静脈内投与

体重別用量は 130 mg の倍数であり，本剤 130 mg の静脈内投与用バイアルは投与ミスの可能性を最小化するとともに，本製剤が意図した投与量を含有していることから，廃棄物の削減，単回投与用バイアル中の残液の不適切な使用の可能性もなくすことができる。

(2) 寛解維持用量の設定

クローン病に対する本剤の寛解維持療法は C0743T26 試験で最初に評価され，その投与経路として皮下投与が選択されたが，それはより高い利便性があることと共に，寛解導入期には有効性を最大化するために静脈内投与が必要であり，皮下投与は clinical response 及び clinical remission を維持するという前提に基づいていた。C0379T07 試験で clinical response が得られた被験者において，血清中ウステキヌマブ濃度が約 1～2 μg/mL 以下に低下した際に clinical response が消失する傾向がみられたため，寛解維持用量として本剤 90 mg の q8w 皮下投与が選択された。薬物動態モデルによると，この寛解維持用量（90 mg q8w）の投与により，定常状態におけるウステキヌマブの血清中トラフ濃度は 1.69 μg/mL となることが予測された。なお，本剤 90 mg の q8w 投与は，過去に尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした試験でも評価され，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。

C0743T26 試験では，寛解維持用量として本剤 90 mg を q8w で皮下投与することにより，その後 22 週目まで clinical response 及び clinical remission が維持され，忍容性も良好であった。22 週目に clinical response 及び clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，

本剤 90 mg 群で有意に高かった。これらの良好な結果を踏まえて，この寛解維持用量は，寛解維持試験（CRD3003 試験）でも再度評価された。なお，更なる低用量での投与の可能性を探索する目的で，寛解維持試験では本剤 90 mg の q12w での皮下投与を評価に含めた。この寛解維持用量（定常状態におけるウステキヌマブの血清中トラフ濃度は約 0.4 μg/mL と予測された）は，尋常性乾癬を対象とした臨床試験で一段階下の用量として検討された用量であり，乾癬の適応において期待される有効性が得られていることから，この寛解維持用量は clinical response 及び clinical remission を維持するものと考えられた。

本剤 45 mg の皮下投与（q12w）は大部分の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象に承認されているが，クローン病の患者集団では，この寛解維持用量を投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度は，経時的に clinical response を維持するために必要と考えられる定常状態の血清中トラフ濃度よりも大幅に低くなると予想された（0.2 μg/mL）。その結果，本剤 45 mg の皮下投与（q12w）では有効性を示す可能性は低いとみなし，本剤 90 mg の皮下投与（q12w）がクローン病の患者集団において経時的に clinical response を維持する最小有効量であると予測した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 II 相試験

2.7.3.2.1.1 第 IIa 相試験（C0379T07 試験）

C0379T07 試験は，第 IIa 相，多施設共同，ランダム化，proof-of-concept 試験であり，寛解導入療法としてプラセボ群を対照に本剤の皮下投与及び静脈内投与を評価した。主要解析対象集団（集団 1）全体における CDAI スコアの中央値は 302.0，血清中 CRP 濃度の中央値は 7.0 mg/L，クローン病罹患期間の中央値は 9.67 年であった（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Tab8）。免疫調節薬［メトトレキサート（MTX）又は 6-メルカプトプリン（6-MP）／アザチオプリン（AZA）］治療歴を有する被験者の割合は 74.0%，コルチコステロイド治療歴を有する被験者の割合は 86.5%であり，抗 TNF 薬治療歴を有する被験者の割合は 50.0%（そのうち，インフリキシマブ治療歴を有する被験者の割合は 47.1%）であった。ベースライン時に併用薬として経口コルチコステロイドが投与されていた被験者の割合は 31.7%，MTX 又は 6-MP/AZA が投与されていた被験者の割合は 33.7%であった（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec8.3.3）。

本試験の主要評価項目は，集団 1 における 8 週目の clinical response（CDAI スコアがベースライン時より 25%以上かつ 70 ポイント以上減少）であり，本剤の皮下投与及び静脈内投与を併合した本剤併合群と，プラセボの皮下投与及び静脈内投与を併合したプラセボ併合群での寛解導入療法の有効性を比較した。

本主要評価項目では，本剤併合群とプラセボ併合群との間に統計学的な有意差は認められなかったものの，中等症から重症の活動期クローン病患者における本剤の寛解導入効果を示唆するものであった。本試験では対象被験者数が少なかった（各投与群で約 25 例）が，以下の結果が得られた（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec10.6）。

- 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ併合群（39.6%）と比較して，本剤併合群（49.0%）で高かったが，統計学的な有意差は認められなかった。

- 投与経路別では，8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，皮下投与では本剤群（48.0%）とプラセボ群（50.0%）で同程度であったが，静脈内投与ではプラセボ群（29.6%）と比較して本剤群（50.0%）で高かった。
- 8 週目以前の評価時点に clinical response が得られた被験者の割合は，本剤併合群では 4 週目及び 6 週目がともに 52.9%，プラセボ併合群では 4 週目及び 6 週目がともに 30.2%であり，両投与群間の差は 8 週目と比較して大きかった。
- インフリキシマブ治療歴がある被験者の部分集団（全体の 47.1%）では，8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ併合群（25.9%）と比較して本剤併合群（59.1%）で有意に高かった（p=0.022）。
- 8 週目に 100-point response（CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少）が得られた被験者の割合は，プラセボ併合群（30.2%）と比較して本剤併合群（49.0%）で高く，その差は主要評価項目である clinical response（CDAI スコアがベースライン時より 25%以上かつ 70 ポイント以上減少）が得られた被験者の割合でみられた差と比較して大きかった。また，投与経路別では，100-point response が得られた被験者の割合の投与群間の差は，皮下投与（本剤群：48.0%，プラセボ群：34.6%）と比較して，静脈内投与（本剤群：50.0%，プラセボ群：25.9%）で大きかった（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec10.3.3）。
- 8 週目に clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満）が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ併合群（17.0%）と比較して本剤併合群（25.5%）で高かった。投与経路別では，投与群間の差は，皮下投与（本剤群：24.0%，プラセボ群：23.1%）と比較して，静脈内投与（本剤群：26.9%，プラセボ群：11.1%）で大きかった（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec10.2.3）。
- 寛解導入療法として本剤が皮下投与又は静脈内投与された被験者のいずれにおいても，炎症マーカーである CRP 濃度の中央値のベースラインからの低下により，本剤の有効性が裏付けられた（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec10.3.7）。
- 本剤が皮下投与又は静脈内投与された被験者で，C_{max} と CDAI スコアに明確な相関関係が認められた。特に，本剤の初回投与後 8 週目に測定した CDAI スコアの減少量の中央値は，C_{max} が高い被験者グループで最も大きかった。

以上のことから，本試験では，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の proof-of-concept がなされた。本剤の寛解導入療法の有効性は，皮下投与と比較して静脈内投与で一貫して高く，皮下投与では多くの評価項目で本剤群とプラセボ群で統計学的な有意差を示すことはできなかった。本試験で得られた主要な結果に基づき，C0743T26 試験のデザインを設定した。当該試験では，静脈内投与による寛解導入療法を設定し，主要評価項目として 6 週目の clinical response*を評価した。また，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった被験者のみを対象とした。

* Clinical response：CDAI スコアのベースラインから 100 ポイント以上の減少

2.7.3.2.1.2 第 IIb 相試験（C0743T26 試験）

静脈内投与による寛解導入療法が有効であることが示唆されたため，海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）は静脈内投与による寛解導入用量範囲の決定だけでなく，寛解維持療法の有効性を確立することを目的としてデザインされた。本試験には，1 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった，中等症から重症の活動期クローン病患者が組み入れられた。予測されたとおり，これらの被験者では，先行して実施された他剤のクローン病を対象とした試験における被験者と比較して，ベースライン時のクローン病の疾患活動性が高かった[4),5),6)]。ベースライン時の疾患特性は，寛解導入期の 4 投与群で全般的に同様であった。しかし，CDAI スコアの中央値は，本剤 1 mg/kg 群（306.0）及びプラセボ群（302.5）と比較して，本剤 3 mg/kg 群（327.0）及び 6 mg/kg 群（333.0）でわずかに高かった。血清中 CRP 濃度の中央値は，プラセボ群（9.34 mg/L）と比較して，本剤 1，3 及び 6 mg/kg 群（それぞれ 11.80，13.00 及び 12.60 mg/L）でわずかに高かった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec4.2.2）。

本試験の被験者は罹患期間が長く（中央値 10.34 年），過去に複数の前治療薬を使用したが効果不十分であった。2 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった被験者の割合は約 40%であり，コルチコステロイドが効果不十分，忍容性のない，又は禁忌である被験者の割合は 50%を超えていた。特に，約 90%の被験者が免疫調節薬（AZA，6-MP 又は MTX）治療歴を有し，そのうち 85.9%がこれらの薬剤治療に対して効果不十分又は忍容性がなかった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec4.2.2 and 4.3）。

ベースライン時にコルチコステロイドを併用していた被験者の割合は約 50%であり，そのプレドニゾン換算の投与量の中央値は 20.00 mg/日であった。ベースライン時のその他の併用薬の使用割合は，免疫調節薬（6-MP/AZA 又は MTX）が 24.0%，5-ASA 化合物が 17.3%であった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec4.3）。

(1) 寛解導入期

6 週目に clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）が，プラセボ群と比較して本剤 6 mg/kg 群で有意に高かったことから，1 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった被験者での clinical response の導入における本剤の有効性が示された（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1 寛解導入期の主な有効性の結果（C0743T26 試験：ランダム化された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 1 mg/kg	Ustekinumab 3 mg/kg	Ustekinumab 6 mg/kg	Combined Ustekinumab
N	132	131	132	131	394
Clinical response (100-point response)					
Week 4 (Major Secondary Endpoint)	16.7%	27.5%*	37.1%*	30.5%*	31.7%*
Week 6 (Primary Endpoint)	23.5%	36.6%*	34.1%	39.7%*	36.8%*
Week 8	17.4%	32.1%*	31.8%*	43.5%*	35.8%*
Clinical remission					
Week 4	9.1%	10.7%	18.9%*	12.2%	14.0%
Week 6 (Major Secondary Endpoint)	10.6%	16.0%	15.9%	12.2%	14.7%
Week 8	10.6%	17.6%	18.2%	18.3%	18.0%*
Baseline CDAI mean (median)	312.4 (302.5)	318.5 (306.0)	326.8 (327.0)	338.0 (333.0)	327.7 (324.0)
CDAI change from baseline (median)					
Week 4	-14.0	-47.0*	-54.0*	-52.0*	-50.0*
Week 6	-29.5	-53.0*	-59.0*	-65.0*	-60.0*
Week 8	-23.0	-55.0*	-54.5*	-81.0*	-64.0*

*Nominal p-value <0.05 for active vs placebo comparison.
CDAI=Crohn's Disease Activity Index; N=subject number.

Adapted from: C0743T26 CSR: RE400:[E_CRES_148_A], [E_CREM_31_A], [E_CREM_1_A], [E_CRES_34_A], [E_CDAI_8_A], [P_IBD_1_A]

1) 臨床転帰の改善

- 6 週目に clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群（23.5%）と比較して本剤 6 mg/kg 群（39.7%）で有意に高かった（p=0.005）。6 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 1 mg/kg 群で 36.6%，本剤 3 mg/kg 群で 34.1%，本剤 6 mg/kg 群で 39.7%であり，3 つの本剤群間で用量反応性は認められなかった。
  - 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 6 mg/kg 群では 6 週目と比較して上昇したが，本剤 1 mg/kg 群及び本剤 3 mg/kg 群では低下した。
  - 6 週目の clinical response の導入における本剤の効果は，人口統計学的特性（体重の四分位数による区分を含む），ベースライン時の疾患特性，クローン病に対する併用薬，及び抗 TNF 薬治療歴による部分集団においても，全体集団でみられた結果とおおむね一貫していた（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.1.3）。
  - Clinical response の導入における本剤の効果は，抗 TNF 薬治療に一次無効であった被験者集団，初期に効果を示したもののその後効果が消失した（二次無効）被験者集団，及び忍容性のない被験者集団においても，全体集団でみられた結果と一貫する結果であった。本剤の治療効果は，1 剤の抗 TNF 薬治療に効果不十分であった被験者集団と比較して，2 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分であった被験者集団で高かった。

・ 6 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。しかし，特に本剤 6 mg/kg 群では 6 週目から 8 週目に大きく上昇した（6 週目では 12.2%，8 週目では 18.3%）。この結果により，クローン病を対象とした第 III 相寛解導入試験では，主要な副次評価項目として 8 週目の clinical remission を選択した。なお，本試験の短い寛解導入期（8 週間）では，クローン病の重症度が高い被験者集団で clinical remission を得ることは極めて困難であった。これは，clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満）を得るためには，クローン病の重症度が高く，ベースライン時の CDAI スコアが高かった被験者では，より大きな CDAI スコアの減少を要したためであった。更に，本剤 3 mg/kg 群及び本剤 6 mg/kg 群の被験者でベースライン時の CDAI スコアが高かったことも影響している（ランダム化の不均衡）。具体的には，ベースライン時の CDAI スコアの中央値は，プラセボ群と比較して本剤 3 mg/kg 群及び本剤 6 mg/kg 群でそれぞれ約 25 ポイント及び 30 ポイント高かった。ベースライン時の CDAI スコアが高かったこれらの投与群では，6 週目の clinical remission が得られた被験者の割合が低かった（表 2.7.3.2-1）。

・ CDAI スコアにおける減少量の中央値は，プラセボ群と比較して 4，6 及び 8 週目の各本剤群で有意に大きかった。また，6 週目及び 8 週目における減少量は，いずれも本剤 6 mg/kg 群で最も大きかった。

2) その他の評価項目

・ CRP 濃度の平均値は本剤の各投与群で 4 週目から低下し，すべての評価時期でプラセボ群と比較して本剤の各投与群で有意に低下した。6 週目に CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の各投与群で高く，本剤 6 mg/kg 群では有意に高かった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.1.8）。

・ 便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度の変化量の平均値は，プラセボ群と比較して本剤の各投与群で大きく，本剤 6 mg/kg 群ではいずれの評価時点でも有意に大きかった。6 週目の便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度は，本剤 1 mg/kg 及び本剤 3 mg/kg 群と比較して本剤 6 mg/kg 群で大きく低下した（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.1.9）。

・ ベースライン時に粘膜潰瘍を有する被験者集団における，6 週目の粘膜治癒例（完全な潰瘍消失）の割合は，プラセボ群（11.1%）と比較して本剤併合群（19.5%）で高かった。本剤の各投与群では，粘膜治癒例の割合は同程度であった。これより，各投与群の対象被験者数が少なかったものの，寛解導入期の内視鏡的粘膜治癒における本剤の有効性が示唆された（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.1.7）。

・ 6 週目の IBDQ スコアが臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の改善）を示した被験者の割合は，プラセボ群（33.1%）と比較して本剤 1 mg/kg 群（45.0%），本剤 3 mg/kg 群（47.7%）及び本剤 6 mg/kg 群（54.7%）で高かった（本剤 3 mg/kg 及び 6 mg/kg 群ではプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた）。また，6 週目の

IBDQ の 4 分野（腸症状，全身症状，社会機能及び情緒機能）は，大部分がプラセボ群と比較して本剤の各投与群で有意に改善した（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.1.10.1）。

・ 疾患が日常生産性に及ぼす影響を評価する Productivity VAS について，6 週目のベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して本剤の各投与群で有意に大きかった。6 週目のクローン病関連で入院した被験者の割合は，本剤併合群で 3.8%，プラセボ群で 8.3%であった。クローン病関連の手術を受けた被験者の割合は，本剤併合群で 3.6%，プラセボ群で 2.3%であった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec8）。

3) 有効性及び薬物動態

8 週目までの曝露量と薬物応答の関係について解析し，その結果を以下に要約した（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.4）。

・ 本剤が投与されたすべての被験者のうち，6 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が 1.5 μg/mL 未満の被験者集団で最も低く（32.7%），その他の 3 つの被験者集団（血清中ウステキヌマブ濃度：1.5 μg/mL 以上 5.0 μg/mL 未満，5.0 μg/mL 以上 10.0 μg/mL 以下，10.0 μg/mL 超）では，血清中ウステキヌマブ濃度が低い方から順に 43.2%，40.0%，37.2%であった。

  ・ 本剤併合群で 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数（1.02 μg/mL）以下の被験者集団で低く（16.0%），その他の 3 つの被験者集団では，血清中ウステキヌマブ濃度が低い方から順に 23.8%，18.8%，21.3%であった（表 2.7.3.6-付録-1）。

・ 6 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量と血清中ウステキヌマブ濃度との関係ではかなりのばらつきがみられ，明らかな傾向は認められなかった。

・ 本剤による寛解導入療法では，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど CRP 濃度が低値であった。

・ 8 週目では，6 週目と比較して血清中ウステキヌマブ濃度と有効性との間に関連性が認められた。なお，本試験の寛解維持期のデータでは，正式な曝露量と薬物応答の関係についての解析は実施しなかった。

4) 有効性及び免疫原性

8 週目までに，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者はいなかった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.5）。

(2) 寛解維持期

本剤の寛解導入療法（静脈内投与）による responder は再ランダム化され，8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg 又はプラセボを皮下投与された。22 週目に clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg 群で有意に高く，本剤の有効性が示

された（表 2.7.3.2-2）。継続して clinical response が維持された被験者（12，16，20，及び 22 週目）及び corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合についても，本剤 90 mg での皮下投与の有効性が認められた。

表 2.7.3.2-2 寛解維持期の主な有効性の結果
（C0743T26 試験：responder として再ランダム化された被験者）

	Placebo SC	Ustekinumab 90 mg SC
Subjects randomized as responders to ustekinumab induction	73	72
Clinical remission at Week 22 (major secondary endpoint)	27.4%	41.7%, p = 0.029
Clinical response at Week 22	42.5%	69.4%, p < 0.001
Sustained clinical response through Week 22	32.9%	55.6%, p = 0.005
Remission at Week 22 among subjects in clinical remission at Week 6	53.3% (16/30)	78.6% (22/28), p = 0.056
Clinical remission and not receiving corticosteroids at Week 22 (corticosteroid-free remission)	17.8%	30.6%, p = 0.048

SC=subcutaneous.
Adapted from:RE400:[E_CREM_103_A], [E_CRES_147_A], [E_SRES_2_A], [E_CREM_90_B], [E_CREM_101_A]

1) 臨床転帰改善の維持

以下の主要な結果は，本剤による寛解導入療法の responder について記載した。

- 22 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（27.4%）と比較して，本剤 90 mg 群（41.7%）で有意に高かった（p=0.029）。
  - 寛解維持期の clinical remission における本剤の有効性は，大部分の部分集団で一貫して示された（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.2.3）。
  - Clinical remission が得られた被験者の割合は，16 週目以降に本剤群とプラセボ群との間に明確な差が認められた。
  - 6 週目の clinical remission が得られた被験者のうち，22 週目に clinical remission を維持していた被験者の割合は，本剤群で 78.6%及びプラセボ群で 53.3%であった（表 2.7.3.2-2）。
- 22 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（42.5%）と比較して，本剤群（69.4%）で有意に高かった（p<0.001）。22 週目までのすべての評価時点で clinical response を維持していた被験者の割合は，プラセボ群（32.9%）と比較して，本剤群（55.6%）で有意に高かった（p=0.005）。
  - 8 週目に clinical response が得られた被験者は，寛解導入期の本剤 1 mg/kg 群（32.1%）及び本剤 3 mg/kg 群（31.8%）と比較して本剤 6 mg/kg 群（43.5%）で高かった（表 2.7.3.2-1）。しかし，22 週目の clinical response が得られた被験者の割合に寛解導入期療法の用量の違いによる特筆すべき差異はみられなかった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.1.1）。

- 22 週目の CDAI スコアの平均値は，プラセボ群（233.6）と比較して，本剤群（184.0）で有意に低かった（p=0.001）。なお，本剤群における CDAI スコアの平均値は，8 週目（176.6）と比較して 22 週目（184.0）でわずかに高かった。一方，プラセボ群における CDAI スコアの平均値は，8 週目（182.2）から 22 週目（233.6）までに大幅に増加した（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.1.4）。
- 0 週目にコルチコステロイドが投与されており，6 週目に clinical response が得られた被験者は，8 週目にコルチコステロイドの 1 日投与量の漸減を開始することとした。
  - 22 週目に clinical remission が得られ，かつコルチコステロイドを投与されていなかった被験者の割合は，プラセボ群（17.8%）と比較して本剤群（30.6%）で有意に高かった（p=0.048）ことから，本剤の寛解維持療法により corticosteroid-free remission が得られる可能性が示唆された（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.1.5）。

2) 寛解維持に関するその他の評価項目

- 22 週目の炎症マーカー（CRP 濃度，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン）は，本剤の寛解維持療法による抗炎症作用を支持するものであった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.1.9 and 6.3.2.1.10）。
  - CRP 濃度の平均値について，本剤 90 mg 群では 8 週目から 22 週目までは大きな変化はみられなかったが，プラセボ群では 8 週目以降，経時的な上昇がみられた。22 週目の CRP 濃度の平均値は，プラセボ群（25.04 mg/L）と比較して本剤 90 mg 群（13.46 mg/L）で有意に低かった（p=0.023）。
  - 22 週目の便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg 群で低かった（便中ラクトフェリン濃度では，投与群間で統計学的な有意差がみられた）。
- 本剤による寛解導入療法の responder のうち，22 例は寛解導入期の 0 週目に潰瘍を有していた。22 週目の評価可能被験者のうち，粘膜治癒例（完全な潰瘍消失）は，本剤 90 mg 群では 10 例中 1 例（10.0%），プラセボ群では 7 例中 1 例（14.3%）であった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.1.8）。
- 22 週目の IBDQ スコアの平均値は，プラセボ群（138.5）と比較して本剤群（158.8）で有意に高かった（p<0.001）。22 週目の分野別 IBDQ スコアの平均値は，プラセボ群と比較して本剤群で有意に高く維持された（4 分野いずれも p<0.05，【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.1.11.1）。
- 22 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（44.9%）と比較して本剤 90 mg 群（68.1%）で有意に高かった（p=0.005）。

3) 寛解導入期の non-responder における有効性

- 本剤による寛解導入療法の non-responder のうち，22 週目に clinical response が得られた被験者の割合は本剤 90 mg 群で 20.2%であり，プラセボ群（18.2%）と比較して差異はみられなかった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.2）。
- プラセボによる寛解導入療法の non-responder であり，8 週目に本剤 270 mg の皮下投与を受けた被験者のうち，皮下投与後 8 週目に clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，本剤の静脈内投与による寛解導入療法で認められた結果とおおむね一致した。しかし，この比較は対照群を設定したものではなかったため，解釈は困難であった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.3.2.3）。

4) 有効性及び免疫原性

本剤を投与された被験者のうち，36 週目の最終来院時までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった被験者は 3 例（0.7%）のみであった。このため，本剤の有効性と抗体発現との関連性についての解析は実施しなかった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった 3 例のうち，2 例では 6 週目に clinical response が得られ，22 週目には 3 例全例で clinical response が得られた。本剤を投与された被験者のほとんど（81.0%）で 36 週目の血清中ウステキヌマブ濃度が検出限界未満であったため，抗ウステキヌマブ抗体検出への干渉が抗体発現率に影響した可能性はほとんどなかった（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec5.2 and 6.5）。

(3) C0743T26 試験のまとめ

本試験では，（1）中等症から重症のクローン病の徴候及び症状の改善，（2）炎症マーカー（CRP，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン）により評価した炎症の減少，並びに（3）健康関連 QOL の改善により，抗 TNF 薬治療において効果不十分又は忍容性のない患者集団に対する寛解導入療法及び寛解維持療法としての本剤の有効性が示された。

寛解導入期

CDAI スコアに基づく clinical response 及び clinical remission の評価により，寛解導入における本剤の有効性が強く示唆された。評価項目の中には統計学的な有意差を示さないものもあったため，本剤の有効性を継続して検討する必要がある。特に clinical remission において，本試験の寛解導入期で統計学的な有意差を示さなかった要因としては，ランダム化された投与群間でベースライン時のクローン病の重症度に不均衡がみられたことが考えられた（本剤 1 mg/kg 群及びプラセボ群と比較して，本剤 3 mg/kg 群又は 6 mg/kg 群で重症度がやや高かった）。炎症マーカーの低下及び健康関連 QOL の改善は，寛解導入療法における本剤の有効性を裏付けるものであった。曝露量と薬物応答の関係についての解析では，ウステキヌマブ曝露量が多いほど高い有効性が得られる可能性が示唆された。このことから，寛解導入期では，高用量での投与により高い有効性が得られる可能性が示された。

寛解維持期

本剤は clinical response 及び clinical remission の維持，並びにコルチコステロイドの投与量の漸減に有効であることが示された。本試験では単一の寛解維持用量（本剤 90 mg SC q8w）が用いられたため，低用量でもクローン病の徴候及び症状の改善が維持されるか否かに関する結論は得られなかった。

2.7.3.2.2 第 III 相国際共同試験

2.7.3.2.2.1 寛解導入試験（CRD3001 試験）

(1) 試験全体

1) ベースライン時の疾患特性

試験再開後にランダム化された 741 例（プラセボ群：247 例，本剤～6 mg/kg 群：249 例，本剤 130 mg 群：245 例）を有効性解析対象とした（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.1）。

ベースライン時の疾患特性は，現在利用可能な治療，特に抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性のない，難治性の中等症から重症のクローン病患者集団を代表するものであり，3 つの投与群でおおむね偏りはなく，罹患期間の中央値は 10.14 年，CDAI スコアの中央値は 317.0，CRP 濃度の中央値は 9.88 mg/L であった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec4.2.2）。

本試験は，1 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった患者を対象とした。効果不十分又は忍容性がなかった抗 TNF 薬治療の内訳は，インフリキシマブが 78.8%，アダリムマブが 59.8%，certolizumab pegol が 22.1%であった。また，効果不十分又は忍容性がなかった抗 TNF 薬治療が 1 剤，2 剤，3 剤であった被験者の割合はそれぞれ 48.0%，40.8%，10.4%であり，一次無効例，二次無効例，忍容性がなかった被験者の割合はそれぞれ 29.1%，69.4%，36.4%であった。72.5%の被験者が 1 剤以上のクローン病治療薬を併用しており，薬剤別の併用割合は 3 つの投与群でおおむね同様であった。併用薬としてコルチコステロイド（ブデソニドを含む）を投与されていた被験者の割合は 45.9%，免疫調節薬（6-MP/AZA 又は MTX）を投与されていた被験者の割合は 31.4%であった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec4.3）。

2) 臨床転帰の改善

1 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分（一次無効又は二次無効）又は忍容性のなかった被験者において，事前に規定した固定順序法に基づいた解析により，主要評価項目（6 週目の clinical response）及び 4 つの主要な副次評価項目（8 週目の clinical remission，8 週目の clinical response，6 週目の 70-point response 及び 3 週目の 70-point response）のすべてにおいて，本剤の両投与群（～6 mg/kg 群及び 130 mg 群）で，プラセボ群との間に統計学的な有意差が示され，本剤により clinical response 及び clinical remission が得られたことが示された（表 2.7.3.2-3）。多くの評価項目において，本剤～6 mg/kg 群でより高い効果が認められ，特に 8 週目にみられた効果は臨床的に意味があると考えられた。また，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合では，治療効果（プラセボ群との差）は本剤～6 mg/kg 群で 13.6%，本剤 130 mg 群で 8.6%であり，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がなく，難治性疾患を有する本試験の対象被験者において，

本剤の両投与群間で注目すべき差が認められた。8 週目の clinical response 及び 8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量にも，本剤の両投与群間で臨床的に意味のある差が認められた。

表 2.7.3.2-3 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start	247	245	249	494
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	53 (21.5%)	84 (34.3%)	84 (33.7%)	168 (34.0%)
Treatment difference[d]		12.8%	12.3%	12.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(4.98%, 20.67%)	(4.49%, 20.07%)	(5.94%, 19.16%)
p-value		0.002	0.003	< 0.001
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	18 (7.3%)	39 (15.9%)	52 (20.9%)	91 (18.4%)
Treatment difference[d]		8.6%	13.6%	11.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.02%, 14.24%)	(7.60%, 19.60%)	(6.42%, 15.84%)
p-value		0.003	< 0.001	< 0.001
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	50 (20.2%)	82 (33.5%)	94 (37.8%)	176 (35.6%)
Treatment difference[d]		13.2%	17.5%	15.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(5.48%, 20.97%)	(9.67%, 25.34%)	(8.83%, 21.94%)
p-value		0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	75 (30.4%)	113 (46.1%)	109 (43.8%)	222 (44.9%)
Treatment difference[d]		15.8%	13.4%	14.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(7.28%, 24.23%)	(4.99%, 21.83%)	(7.36%, 21.79%)
p-value		< 0.001	0.002	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	67 (27.1%)	94 (38.4%)	101 (40.6%)	195 (39.5%)
Treatment difference[d]		11.2%	13.4%	12.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.01%, 19.48%)	(5.19%, 21.68%)	(5.33%, 19.37%)
p-value		0.009	0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.

[TEFFDAL01.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\teffdal.sas] 09OCT2015, 12:31

a) Clinical response（CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）

- 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群（21.5%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（33.7%）及び本剤 130 mg 群（34.3%）で有意に高かった（それぞれ p=0.003 及び p=0.002）。
  - 主要評価項目の解析では，欠測値の取扱いに関する異なるアプローチ，試験中断前に組み入れられた被験者の含有（表 2.7.3.6-付録-2），及びランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者の除外による感度分析において，頑健性が示された。6 種類の感度分析すべてで主解析と同様の結果が得られ，6 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に高かった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.2.2）。
  - 6 週目の clinical response における本剤の効果は，1 剤又は 2 剤以上の抗 TNF 薬治療への反応性により区分した被験者集団，並びに本剤のみを投与された被験者集団及びコルチコステロイド又は免疫調節薬を併用した被験者集団等の部分集団間でもおおむね一貫していた（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.5.1）。
- 8 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（20.2%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（37.8%）及び本剤 130 mg 群（33.5%）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.001）。
- 3 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（17.8%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（30.1%）及び本剤 130 mg 群（25.3%）で有意に高かった（それぞれ p=0.001 及び p=0.049）（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.2）。

b) Clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

- 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（7.3%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（20.9%）及び本剤 130 mg 群（15.9%）で有意に高く（それぞれ p<0.001 及び p=0.003），また本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高かった。
  - 試験中断前に組み入れられた被験者を含有した感度分析では，主解析と一貫した結果が得られた（表 2.7.3.6-付録-3）。
  - 8 週目の clinical remission における本剤の効果は，1 剤又は 2 剤以上の抗 TNF 薬治療への反応性により区分した被験者集団，並びに本剤のみを投与された被験者集団及びコルチコステロイド又は免疫調節薬を併用した被験者集団等の部分集団間でもおおむね一貫していた（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.5.2）。

c) 70-point response（CDAI スコアの 70 ポイント以上の減少）

- 3 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（27.1%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（40.6%）及び本剤 130 mg 群（38.4%）で有意に高かった（それぞれ p=0.001 及び p=0.009）。
- 6 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（30.4%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（43.8%）及び本剤 130 mg 群（46.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）。

d) CDAI スコア

- 3，6 及び 8 週目における CDAI スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に大きかった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.4）。
  - 8 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，本剤 130 mg 群（-55.0）と比較して本剤～6 mg/kg 群（-69.0）で大きかった（プラセボ群：-17.0）。
- CDAI スコアの変化量には，主に液状便の合計回数，腹痛／腹部仙痛及び全般的な健康状態の各変数の変化量が寄与していた。3，6 及び 8 週目におけるこれら 3 つの変数のベースラインからの減少量の平均値は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で大きかった（表 2.7.3.6-付録-4）。

e) 瘻孔の評価

ベースライン時に排膿性瘻孔が認められた被験者は少なかった（12.6%，93/741 例）ものの，8 週目の瘻孔反応例（ベースラインから 50%以上の減少）の割合は，プラセボ群（11.8%，4/34 例）と比較して本剤併合群（18.5%，10/54 例）で高かった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.9）。

3) その他の評価項目

a) 炎症マーカーの低下

本剤の両投与群では，CRP（すべての来院時に評価），便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン（6 週目に評価）等のクローン病に関連した炎症マーカーのベースラインからの低下又は正常化が一貫して認められた。また，CRP 濃度が正常化（ベースライン時に 3 mg/L を超えていた値が 3 mg/L 以下へ低下）した被験者の割合において，本剤～6 mg/kg 群と本剤 130 mg 群の間に明らかな臨床的な差異が認められた（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.5, 6.4.6, 6.4.7, and 6.4.8）。

- 3，6 及び 8 週目における CRP 濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群でそれぞれ 0.10，0.17，0.06 mg/L，本剤～6 mg/kg 群で-1.93，-2.00，-2.38 mg/L，本剤 130 mg 群で-1.38，-2.35，-1.42 mg/L であり，CRP 濃度のベースラインからの変化量は，プラセボ

群と比較して本剤の両投与群で有意に低下した（いずれも p<0.001）。また，3，6 及び 8 週目の CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群（それぞれ 6.3%，4.7%，8.3%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（17.3%，21.3%，21.3%）及び本剤 130 mg 群（13.6%，13.1%，16.8%）で有意に高かった（本剤～6 mg/kg 群：いずれも p<0.001，本剤 130 mg 群：それぞれ p=0.018，p=0.004，p=0.012）。

- 6 週目における便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 0.00 μg/g，本剤～6 mg/kg 群で-6.43 μg/g，本剤 130 mg 群で-3.70 μg/g であり，便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に低下した（それぞれ p<0.001，p=0.004）。また，6 週目の便中ラクトフェリン濃度が正常化（7.24 μg/g 以下に低下）した被験者の割合も，プラセボ群（2.4%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（14.0%）及び本剤 130 mg 群（11.3%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。
- 6 週目における便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 0.00 mg/kg，本剤～6 mg/kg 群で-41.25 mg/kg，本剤 130 mg 群で-38.57 mg/kg であり，便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に低下した（いずれも p<0.001）。また，ベースライン時の便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg を超えていた被験者のうち，6 週目に 100 mg/kg 以下に低下した被験者の割合も，プラセボ群（3.7%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（10.8%）及び本剤 130 mg 群（10.7%）で有意に高かった（いずれも p=0.015）。

b) 健康関連 QOL の改善

SF-36 については，異なるバージョンを使用して評価したドイツの施設を除いた再解析結果を示す。

クローン病の臨床転帰の改善は全般的に，疾患特異的及び全般的健康状態における健康関連 QOL［IBDQ スコア及び SF-36 スコア（いずれも 8 週目に評価）］の改善を伴っていた。IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合，及び SF-36 スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で高かった。また，IBDQ スコア及び SF-36 MCS スコアは，本剤～6 mg/kg 群で本剤 130 mg 群より 5%以上高かった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.11）。

① IBDQ

- 8 週目における IBDQ スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で 11.9，本剤～6 mg/kg 群で 22.1，本剤 130 mg 群で 18.1 であり，IBDQ スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった（それぞれ p<0.001，p=0.013）（表 2.7.3.3-6）。また，本剤～6 mg/kg 群では，IBDQ の 4 分野（腸症状，全身症

状，社会機能及び情緒機能）のすべてにおいて，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

・ 8 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群（36.5%）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（54.8%）及び本剤 130 mg 群（46.9%）で有意に高く（それぞれ p<0.001，p=0.019），本剤による疾患特異的健康関連 QOL の改善が示された（表 2.7.3.3-6）。

② SF-36

・ 8 週目の SF-36 PCS，MCS 及び 8 分野のスコアにおいて，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で改善が認められた。本剤～6 mg/kg 群の MCS スコアでは，プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-6，表 2.7.3.6-付録-5）。

・ 8 週目の SF-36 PCS 及び MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で高かった。本剤～6 mg/kg 群の MCS スコア（42.2%）は，プラセボ群（30.0%）と比較して有意に高く（p=0.007），本剤による全般的健康状態における健康関連 QOL の改善が示された（表 2.7.3.3-6）。

c) 医療資源の利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響

・ 8 週目までにクローン病関連の入院及び手術を受けた被験者はプラセボ群を含むすべての投与群で少なかった。また，クローン病関連の手術を受けた被験者は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で少なかった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.6）。

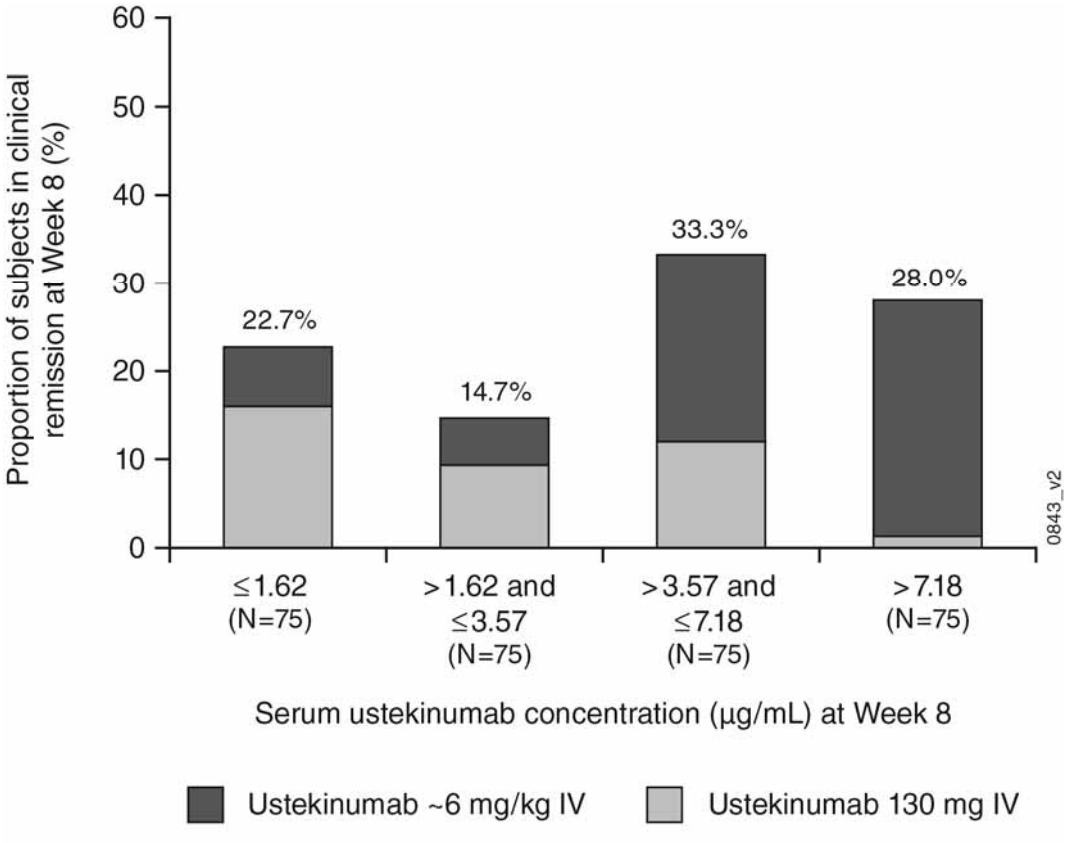
・ 8 週目の就業している被験者の損失労働時間及び WLQ については，投与群間で大きな差は認められなかった。WLQ の時間管理スコアのベースラインからの変化量では，本剤～6 mg/kg 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

・ 疾患が日常生産性に及ぼす影響を評価する Productivity VAS における，8 週目のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で-0.5，本剤～6 mg/kg 群で-1.2，本剤 130 mg 群で-0.9 であり，Productivity VAS のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった（それぞれ p=0.002 及び p=0.032）。

4) 有効性及び薬物動態

有効性と薬物動態の関連性を，6 週目又は 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分して解析した（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.7）。

主要評価項目の評価時点である 6 週目では，clinical response が得られた被験者の割合に明確な曝露量と薬物応答の関係は認められなかった。しかし，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合では，本剤併合群において，血清中ウステキヌマブ濃度との間に関連性が認められた。血清中ウステキヌマブ濃度が中央値を超える被験者集団で，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合が高かった（図 2.7.3.2-1）。



IV=intravenous; N=number of subjects.
Adapted from: [TEFCREM07A.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem07a.sas] 28OCT2015 10:55

図 2.7.3.2-1 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験：試験全体：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

6 週目の CDAI スコアには明確な曝露量と薬物応答の関係は認められなかったが，8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量では，本剤併合群において，血清中ウステキヌマブ濃度との間に関連性が認められた（表 2.7.3.6-付録-6）。8 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者集団ほど増加した。

また，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者集団ほど，本剤による寛解導入療法後である 8 週目の CRP 濃度が低値であった（表 2.7.3.6-付録-7，図 2.7.3.6-付録-1）。

5) 有効性及び免疫原性

本剤投与後に，薬剤耐性アッセイにより抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者は 1 例（0.2%）のみであった。したがって，有効性と免疫原性の関連性についての解析は実施しなかった。なお，本被験者は，6 週目に clinical response は得られていなかった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/LPKIR02）。

(2) 日本人集団

1) ベースライン時の疾患特性

試験再開後にランダム化された 56 例（プラセボ群：18 例，本剤～6 mg/kg 群：19 例，本剤 130 mg 群：19 例）を有効性解析対象とした。

日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-付録-8 に示す。また，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.6-付録-9 に，抗 TNF 薬治療歴を表 2.7.3.6-付録-10 及び表 2.7.3.6-付録-11 に，クローン病の前治療薬及び併用薬をそれぞれ表 2.7.3.6-付録-12 及び表 2.7.3.6-付録-13 に示す。

ベースライン時の疾患特性に 3 つの投与群でおおむね偏りはなく，罹患期間の中央値は 6.18 年，CDAI スコアの中央値は 305.0，CRP 濃度の中央値は 14.75 mg/L であった。

効果不十分又は忍容性がなかった抗 TNF 薬治療の内訳は，インフリキシマブが 92.9%，アダリムマブが 46.4%，certolizumab pegol が 3.6%であった。また，効果不十分又は忍容性がなかった抗 TNF 薬治療が 1 剤，2 剤，3 剤であった被験者の割合はそれぞれ 58.9%，39.3%，1.8%であり，一次無効例，二次無効例，忍容性がなかった被験者の割合はそれぞれ 1.8%，96.4%，10.7%であった。94.6%の被験者が 1 剤以上のクローン病治療薬を併用しており，薬剤別の併用割合は 3 つの投与群でおおむね同様であった。併用薬としてコルチコステロイド（ブデソニドを含む）を投与されていた被験者の割合は 32.1%，免疫調節薬（6-MP/AZA 又は MTX）を投与されていた被験者の割合は 60.7%であった。

2) 臨床転帰の改善

主要評価項目及び主要な副次評価項目について，日本人集団の結果を表 2.7.3.2-4 に示す。

表 2.7.3.2-4 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	5 (27.8%)	7 (36.8%)	6 (31.6%)	13 (34.2%)
Treatment difference[d]		9.1%	3.8%	6.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-20.91%, 39.04%)	(-25.61%, 33.21%)	(-19.17%, 32.04%)
p-value[f]		0.728	1.000	0.763
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	1 (5.6%)	2 (10.5%)	5 (26.3%)	7 (18.4%)
Treatment difference[d]		5.0%	20.8%	12.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-12.42%, 22.36%)	(-1.69%, 43.21%)	(-3.38%, 29.11%)
p-value[f]		1.000	0.180	0.414
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	5 (27.8%)	4 (21.1%)	10 (52.6%)	14 (36.8%)
Treatment difference[d]		-6.7%	24.9%	9.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-34.37%, 20.92%)	(-5.68%, 55.39%)	(-16.69%, 34.82%)
p-value[f]		0.714	0.184	0.560
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	8 (44.4%)	8 (42.1%)	10 (52.6%)	18 (47.4%)
Treatment difference[d]		-2.3%	8.2%	2.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-34.27%, 29.60%)	(-23.92%, 40.30%)	(-24.99%, 30.83%)
p-value[f]		1.000	0.746	1.000
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	5 (27.8%)	8 (42.1%)	8 (42.1%)	16 (42.1%)
Treatment difference[d]		14.3%	14.3%	14.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-16.02%, 44.68%)	(-16.02%, 44.68%)	(-11.65%, 40.30%)
p-value[f]		0.495	0.495	0.382

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] p-value is derived from an exact test for Japanese population.

[TJPFDAL01.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpfdal.sas] 29OCT2015, 02:15

a) Clinical response（CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）

- 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群で 27.8%，本剤～6 mg/kg 群で 31.6%，本剤 130 mg 群で 36.8%であった。また，治療効果（プラセボ群との差）において，試験全体集団に対する日本人集団の比は，本剤～6 mg/kg 群で 0.31，本剤 130 mg 群で 0.70 であった（表 2.7.3.6-付録-14）。
- 8 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 27.8%，本剤～6 mg/kg 群で 52.6%，本剤 130 mg 群で 21.1%であった。
- 3 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 16.7%，本剤～6 mg/kg 群で 31.6%，本剤 130 mg 群で 31.6%であった（表 2.7.3.6-付録-15）。

b) Clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

- 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 5.6%，本剤～6 mg/kg 群で 26.3%，本剤 130 mg 群で 10.5%であった。また，治療効果（プラセボ群との差）において，試験全体集団に対する日本人集団の比は，本剤～6 mg/kg 群で 1.52，本剤 130 mg 群で 0.57 であった（表 2.7.3.6-付録-16）。

c) 70-point response（CDAI スコアの 70 ポイント以上の減少）

- 3 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 27.8%，本剤～6 mg/kg 群で 42.1%，本剤 130 mg 群で 42.1%であった。
- 6 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 44.4%，本剤～6 mg/kg 群で 52.6%，本剤 130 mg 群で 42.1%であった。

d) CDAI スコア

- 8 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で-20.0，本剤～6 mg/kg 群で-95.0，本剤 130 mg 群で-65.0 であった（表 2.7.3.6-付録-17）。

3) その他の評価項目

a) 炎症マーカーの低下

日本人集団における，CRP 濃度のベースラインからの変化量及び CRP 濃度が正常化した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-付録-18 及び表 2.7.3.6-付録-19 に示す。また，便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.6-付録-20 及び表 2.7.3.6-付録-21 に示す。

- 3，6 及び 8 週目における CRP 濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群でそれぞれ 2.17，1.62，2.21 mg/L，本剤～6 mg/kg 群で-3.20，-3.83，-3.80 mg/L，本剤 130 mg

群で-2.30，-1.81，-1.61 mg/L であった。また，8 週目の CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群で 13.3%，本剤～6 mg/kg 群で 20.0%，本剤 130 mg 群で 6.3%であった。

- 6 週目における便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で-27.30 μg/g，本剤～6 mg/kg 群で-2.51 μg/g，本剤 130 mg 群で-2.79 μg/g であった。
- 6 週目における便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 15.84 mg/kg，本剤～6 mg/kg 群で 2.11 mg/kg，本剤 130 mg 群で-6.15 mg/kg であった。

b) 健康関連 QOL の改善（IBDQ）

- 8 週目における IBDQ スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で 11.9，本剤～6 mg/kg 群で 26.6，本剤 130 mg 群で 20.8 であった（表 2.7.3.6-付録-22）。
- 8 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 50.0%，本剤～6 mg/kg 群で 68.4%，本剤 130 mg 群で 52.6%であった（表 2.7.3.6-付録-23）。

4) 有効性及び薬物動態

日本人集団における有効性と薬物動態の関連性を，日本人集団での 6 週目又は 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分して解析した。日本人集団においては本解析に含まれる被験者数が少なかったため，明確な曝露量と薬物応答の関係は認められなかったが，以下の傾向がみられた。

6 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 3 四分位数を超える被験者集団で 66.7%（6/9 例）であり，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど clinical response が得られた被験者の割合が高い傾向が認められた（表 2.7.3.6-付録-24）。8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合には，明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.3.6-付録-25）。

8 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，本剤併合群において血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者集団で大きい傾向が認められた（表 2.7.3.6-付録-26）。

また，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど，8 週目の CRP 濃度が低い傾向が認められた（表 2.7.3.6-付録-27）。

5) 有効性及び免疫原性

本剤投与後に，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された日本人被験者はいなかった。

(3) CRD3001 試験のまとめ

本試験の結果より，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない患者における寛解導入療法として，本剤［体重別用量（～6 mg/kg）又は 130 mg］の静脈内投与が，（1）中等症から重症の

クローン病の徴候及び症状の改善，（2）炎症マーカー（CRP，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン）により評価した炎症の減少，並びに（3）健康関連 QOL の改善において有効であることが示された。これらの各評価項目において，本剤～6 mg/kg 群では，本剤 130 mg 群と比較して高い効果が認められた。更に，経時的な clinical response 及び clinical remission の解析では，本剤～6 mg/kg 群では 8 週目まで経時的に改善することが示された。一方，本剤 130 mg 群では，6 週目から 8 週目の間は一定又はわずかに悪化した（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.1 and 6.4.2）。8 週目の曝露量と薬物応答の関係についての解析より，本剤～6 mg/kg 群では，ウステキヌマブ曝露量が多いほど clinical remission が得られた被験者の割合が高いことが示唆された。以上より，クローン病の寛解導入療法における本剤の用法・用量として，体重別用量（～6 mg/kg）が適切であることが示唆された。

日本人集団では，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分において本剤の両投与群でプラセボ群と比較して改善が認められ，また，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でより改善が認められた。炎症マーカーに関する評価項目についても，おおむね同様の傾向が認められた。

2.7.3.2.2.2　寛解導入試験（CRD3002 試験）

(1) 試験全体

1) ベースライン時の疾患特性

試験再開後にランダム化された 628 例のうち，施設番号 1127 の 1 例を除く 627 例（プラセボ群：209 例，本剤～6 mg/kg 群：209 例，本剤 130 mg 群：209 例）を有効性解析対象とした。

ベースライン時の疾患特性は，全身性の既存治療に効果不十分又は忍容性のない，中等症から重症のクローン病の患者集団を代表するものであり，3 つの投与群でおおむね偏りはなく，CDAI スコアの中央値は 292.5，CRP 濃度の中央値は 8.05 mg/L であった。罹患期間の中央値は，本剤～6 mg/kg 群（6.21 年）及び本剤 130 mg 群（5.61 年）と比較してプラセボ群（8.28 年）でわずかに長かったが，その他の人口統計学的特性や臨床評価が同様であったことから，この差は試験結果に影響を及ぼさないと考えられた（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec4.2.2）。

本試験の選択基準に従い，被験者の大部分（99.4%）はコルチコステロイド（80.9%）又は免疫調節薬（67.5%）治療に効果不十分又は忍容性がなかった。抗 TNF 薬治療歴を有することも可としたが，効果不十分又は忍容性がないことが示されていないこととした。その結果，31.4%の被験者が抗 TNF 薬治療歴を有しており，68.6%の被験者は抗 TNF 薬未治療であった。また，77.9%の被験者がベースライン時に 1 剤以上のクローン病治療薬を併用しており，薬剤別の併用割合は 3 つの投与群でおおむね同様であった。併用薬としてコルチコステロイド（ブデソニドを含む）を投与されていた被験者の割合は 39.3%，免疫調節薬（6-MP/AZA 又は MTX）を投与されていた被験者の割合は 34.9%であった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec4.3）。

2) 臨床転帰の改善

既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者において，事前に規定した固定順序法に基づく解析により，主要評価項目（6 週目の clinical response）及び 4 つの主要な副次評価項目（8 週目

の clinical remission，8 週目の clinical response，6 週目の 70-point response 及び 3 週目の 70-point response）のすべてにおいて，本剤の両投与群（～6 mg/kg 群及び 130 mg 群）で，プラセボ群との間に統計学的な有意差が示され，本剤により clinical response 及び clinical remission が得られたことが示された（表 2.7.3.2-5）。いずれの評価項目でも本剤の寛解導入療法による有効性が認められ，更に本剤の両投与群とプラセボ群の間のみでなく，本剤～6 mg/kg 群と本剤 130 mg 群の間にも臨床的に意味のある差が認められた。本剤の両投与群間の差は 8 週目の clinical response，CDAI スコアの減少及び clinical remission に最も顕著に認められた。8 週目の clinical remission における治療効果（プラセボ群との差）は，本剤～6 mg/kg 群で 20.6%，本剤 130 mg 群で 11.0%であった。

表 2.7.3.2-5 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127	209	209	209	418
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	60 (28.7%)	108 (51.7%)	116 (55.5%)	224 (53.6%)
Treatment difference[d]		23.0%	26.8%	24.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(13.83%, 32.11%)	(17.68%, 35.91%)	(17.10%, 32.66%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	41 (19.6%)	64 (30.6%)	84 (40.2%)	148 (35.4%)
Treatment difference[d]		11.0%	20.6%	15.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(2.76%, 19.25%)	(12.02%, 29.13%)	(8.72%, 22.86%)
p-value		0.009	< 0.001	< 0.001
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	67 (32.1%)	99 (47.4%)	121 (57.9%)	220 (52.6%)
Treatment difference[d]		15.3%	25.8%	20.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(6.05%, 24.58%)	(16.63%, 35.05%)	(12.64%, 28.51%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	81 (38.8%)	123 (58.9%)	135 (64.6%)	258 (61.7%)
Treatment difference[d]		20.1%	25.8%	23.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(10.71%, 29.48%)	(16.58%, 35.09%)	(14.88%, 31.05%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	66 (31.6%)	103 (49.3%)	106 (50.7%)	209 (50.0%)
Treatment difference[d]		17.7%	19.1%	18.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(8.45%, 26.96%)	(9.88%, 28.39%)	(10.50%, 26.34%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.

[TEFFDAL02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\teffdal.sas] 09OCT2015, 12:31

a) Clinical response（CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）

- 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群（28.7%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（55.5%）及び本剤 130 mg 群（51.7%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。
  - 主要評価項目の解析では，欠測値の取扱いに関する異なるアプローチ，試験中断前に組み入れられた被験者の含有（表 2.7.3.6-付録-28），及びランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者の除外による感度分析において，頑健性が示された。6 種類の感度分析すべてで主解析と同様の結果が得られ，6 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤 130 mg 群及び本剤～6 mg/kg 群で有意に高かった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.2.2）。
  - 6 週目の clinical response における本剤の効果は，抗 TNF 薬治療歴の有無により区分した被験者集団，並びに本剤のみを投与された被験者集団及びコルチコステロイド又は免疫調節薬を併用した被験者集団等の部分集団間でもおおむね一貫していた（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.5.1）。
- 8 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（32.1%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（57.9%）及び本剤 130 mg 群（47.4%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。
  - 8 週目の clinical response が得られた被験者の割合において，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でより高い有効性が認められ，治療効果（プラセボ群との差）は本剤～6 mg/kg 群で 25.8%，本剤 130 mg 群で 15.3%であった。
- 3 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（21.5%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（38.8%）及び本剤 130 mg 群（32.5%）で有意に高かった（それぞれ p<0.001，p=0.010）（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.4.2）。

b) Clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

- 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（19.6%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（40.2%）及び本剤 130 mg 群（30.6%）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.009）。
  - 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合において，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でより高い有効性が認められ，治療効果（プラセボ群との差）は，本剤～6 mg/kg 群で 20.6%，本剤 130 mg 群で 11.0%であった。
  - 試験中断前に組み入れられた被験者を含有した感度分析では，主解析と一貫した結果が得られた（表 2.7.3.6-付録-29）。
  - 8 週目の clinical remission における本剤の効果は，抗 TNF 薬治療歴の有無により区分した被験者集団，並びに本剤のみを投与された被験者集団及びコルチコステロイド又は免

疫調節薬を併用した被験者集団等の部分集団間でもおおむね一貫していた（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.5.2）。

c) 70-point response（CDAI スコアの 70 ポイント以上の減少）

- 3 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（31.6%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（50.7%）及び本剤 130 mg 群（49.3%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。
- 6 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（38.8%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（64.6%）及び本剤 130 mg 群（58.9%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

d) CDAI スコア

- 3，6 及び 8 週目における CDAI スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に大きかった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/TEFCDAI01）。
  - 8 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，本剤 130 mg 群（-94.0）と比較して本剤～6 mg/kg 群（-118.0）で大きかった（プラセボ群：-53.0）。
- CDAI 合計スコアの変化量には，主に液状便の合計回数，腹痛／腹部仙痛及び全般的な健康状態の各変数の変化量が寄与していた。3，6 及び 8 週目におけるこれら 3 つの変数のベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で大きかった（表 2.7.3.6-付録-30）。

e) 瘻孔の評価

ベースライン時に排膿性瘻孔が認められた被験者は少なかった（10.8%，68/627 例）ものの，8 週目の瘻孔反応例（ベースラインから 50%以上の減少）の割合は，プラセボ群（17.4%，4/23 例）と比較して本剤併合群（34.1%，14/41 例）で高かった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/TEFFIST01）。

3) その他の評価項目

a) 炎症マーカーの低下

本剤の両投与群では，CRP（すべての来院時に評価），便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン（6 週目に評価）等のクローン病に関連した炎症マーカーのベースラインからの低下又は正常化が一貫して認められた。また，8 週目の CRP 濃度が正常化（ベースライン時に 3 mg/L を超えていた値が 3 mg/L 以下へ低下）した被験者の割合，8 週目の CRP 濃度及び 6 週目の便中

炎症マーカーのベースラインからの低下では，本剤～6 mg/kg 群と本剤 130 mg 群の間に差が認められ，本剤～6 mg/kg 群でより高い効果が認められた（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.4.5, 6.4.6, 6.4.7, and 6.4.8）。

- 3，6 及び 8 週目における CRP 濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群でいずれも 0.00 mg/L，本剤～6 mg/kg 群でそれぞれ-2.12，-3.04，-2.39 mg/L，本剤 130 mg 群で-1.10，-1.62，-1.29 mg/L であり，CRP 濃度のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。また，8 週目の CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群（9.4%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（26.1%）及び本剤 130 mg 群（21.0%）で有意に高かった（それぞれ $p<0.001$，$p=0.004$）。
- 6 週目の便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 0.00 μg/g，本剤～6 mg/kg 群で-25.93 μg/g，本剤 130 mg 群で-10.35 μg/g であり，便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。また，6 週目の便中ラクトフェリン濃度が正常化した被験者の割合も，プラセボ群（7.4%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（14.9%）及び本剤 130 mg 群（13.8%）で有意に高かった（それぞれ $p=0.027$，$p=0.045$）。
- 6 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 0.00 mg/kg，本剤～6 mg/kg 群で-106.32 mg/kg，本剤 130 mg 群で-55.03 mg/kg であり，便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。また，ベースライン時の便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg を超えていた被験者のうち，6 週目に 100 mg/kg 以下に低下した被験者の割合も，プラセボ群（3.9%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（17.8%）及び本剤 130 mg 群（13.5%）で有意に高かった（それぞれ $p<0.001$，$p=0.006$）。
- 以下の炎症マーカーでは，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でより高い有効性が認められた。
  - 8 週目における CRP 濃度のベースラインからの変化量の中央値
  - 6 週目における便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量の中央値
  - 6 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値

b) 健康関連 QOL の改善

SF-36 については，異なるバージョンを使用して評価したドイツの施設を除いた再解析結果を示す。

クローン病の臨床転帰の改善は全般的に，疾患特異的及び全般的健康状態における健康関連 QOL［IBDQ スコア及び SF-36 スコア（いずれも 8 週目に評価）］の改善を伴っていた。IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合，及び SF-36 スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で高かった。

また，IBDQ スコア及び SF-36 PCS スコアでは，本剤～6 mg/kg 群で本剤 130 mg 群より 5%以上高かった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.4.11）。

① IBDQ

- 8 週目における IBDQ スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で 14.7，本剤～6 mg/kg 群で 35.3，本剤 130 mg 群で 29.1 であり，IBDQ スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった（いずれも $p<0.001$）。また，IBDQ の 4 分野（腸症状，全身症状，社会機能及び情緒機能）のすべてのスコアも，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった。
- 8 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群（41.1%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（68.1%）及び本剤 130 mg 群（58.7%）で有意に高く（いずれも $p<0.001$），本剤による疾患特異的健康関連 QOL の改善が示された（表 2.7.3.3-6）。また，本剤～6 mg/kg 群で本剤 130 mg 群より改善が認められた。

② SF-36

- 8 週目における SF-36 PCS，MCS 及び 8 分野のスコアのすべてにおいて，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-6，表 2.7.3.6-付録-31）。
- 8 週目の SF-36 PCS 及び MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高く，本剤による全般的健康状態における健康関連 QOL の改善が示された（表 2.7.3.3-6）。PCS スコアでは，本剤～6 mg/kg 群（49.2%）で本剤 130 mg 群（44.0%）より高い効果が認められた（プラセボ群：31.2%）。

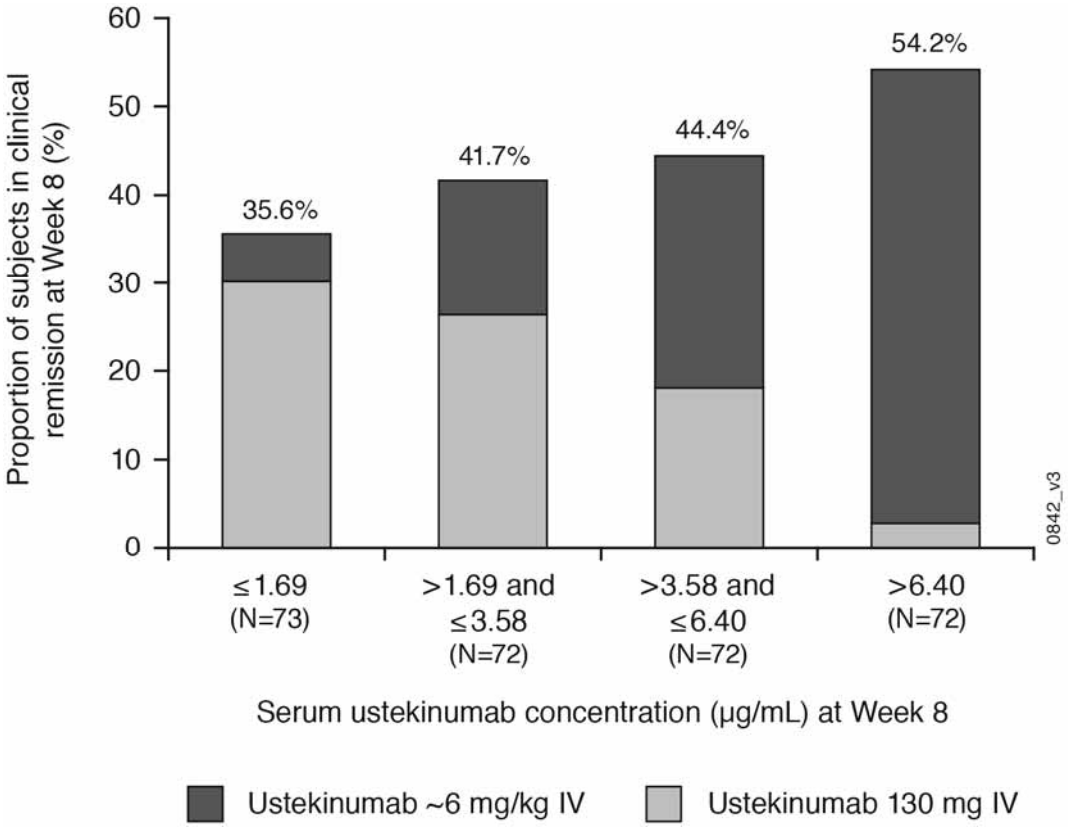
c) 医療資源の利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響

- 短期間の試験であったことから予測されたとおり，医療経済（クローン病関連の入院及び手術，損失労働時間，WLQ により測定した就労制限）の解析では，本剤の両投与群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.7）。
- 8 週目の Productivity VAS のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で-0.6，本剤～6 mg/kg 群で-2.0，本剤 130 mg 群で-1.2 であり，Productivity VAS のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった（それぞれ $p<0.001$，$p=0.036$）。

4) 有効性及び薬物動態

有効性と薬物動態の関連性を，6 週目又は 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分して解析した（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.8）。

主要評価項目の評価時点である 6 週目では，clinical response が得られた被験者の割合に明確な曝露量と薬物応答の関係は認められなかった。しかし，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合では，本剤併合群において，血清中ウステキヌマブ濃度との間に関連性が認められた。血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合が高く，血清中ウステキヌマブ濃度が中央値を超える被験者集団で高かった（図 2.7.3.2-2）。



IV=intravenous; N=number of subjects
Adapted from: [TEFCREM08A.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem08a.sas] 28OCT2015, 10:55

図 2.7.3.2-2 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3002 試験：試験全体：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

6 週目の CDAI スコアには明確な曝露量と薬物応答の関係は認められなかったが，8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量では，本剤併合群において，血清中ウステキヌマブ濃度との間に関連性が認められ（表 2.7.3.6-付録-32），血清中ウステキヌマブ濃度が第 3 四分位数を超える被験者集団で，CDAI スコアのベースラインからの減少量の中央値が最も大きかった。

また，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者集団ほど，本剤による寛解導入療法後である 8 週目の CRP 濃度が低値であった（表 2.7.3.6-付録-33，図 2.7.3.6-付録-2）。

5) 有効性及び免疫原性

本剤投与後に，薬剤耐性アッセイにより抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者は 1 例（0.2%）のみであった。したがって，有効性と免疫原性の関連性についての解析は実施しなかった。なお，本被験者は，6 週目に clinical response は得られていなかった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/LPKIR02）。

(2) 日本人集団

1) ベースライン時の疾患特性

試験再開後にランダム化された 26 例（プラセボ群：9 例，本剤～6 mg/kg 群：9 例，本剤 130 mg 群：8 例）を有効性解析対象とした。

日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-付録-34 に示す。また，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.6-付録-35 に，クローン病の前治療薬及び併用薬をそれぞれ表 2.7.3.6-付録-36 及び表 2.7.3.6-付録-37 に示す。

各群の被験者数が少ないものの，ベースライン時の疾患特性に 3 つの投与群でおおむね偏りはなく，CDAI スコアの中央値は 279.5，CRP 濃度の中央値は 10.30 mg/L であった。クローン病の罹患期間の中央値は，プラセボ群で 8.21 年，本剤～6 mg/kg 群 11.04 年，本剤 130 mg 群で 3.25 年であった。

被験者の大部分（96.2%）はコルチコステロイド（65.4%）又は免疫調節薬（46.2%）治療に効果不十分又は忍容性がなかった。57.7%の被験者が抗 TNF 薬治療歴を有していたが，その全例が，選択基準に従い，効果不十分又は忍容性がないことが示されていなかった。また，すべての被験者がベースライン時に 1 剤以上のクローン病治療薬を併用しており，薬剤別の併用割合は 3 つの投与群でおおむね同様であった。併用薬としてコルチコステロイド（ブデソニドを含む）を投与されていた被験者の割合は 11.5%，免疫調節薬（AZA，6-MP 又は MTX）を投与されていた被験者の割合は 38.5%であった。

2) 臨床転帰の改善

主要評価項目及び主要な副次評価項目について，日本人集団の結果を表 2.7.3.2-6 に示す。

表 2.7.3.2-6 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	9	8	9	17
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	1 (11.1%)	3 (37.5%)	5 (55.6%)	8 (47.1%)
Treatment difference[d]		26.4%	44.4%	35.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-12.94%, 65.72%)	(6.03%, 82.86%)	(4.57%, 67.32%)
p-value[f]		0.294	0.131	0.098
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	0	2 (25.0%)	2 (22.2%)	4 (23.5%)
Treatment difference[d]		25.0%	22.2%	23.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-5.01%, 55.01%)	(-4.94%, 49.38%)	(3.37%, 43.69%)
p-value[f]		0.206	0.471	0.263
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	0	3 (37.5%)	6 (66.7%)	9 (52.9%)
Treatment difference[d]		37.5%	66.7%	52.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.95%, 71.05%)	(35.87%, 97.46%)	(29.21%, 76.67%)
p-value[f]		0.082	0.009	0.009
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	1 (11.1%)	4 (50.0%)	7 (77.8%)	11 (64.7%)
Treatment difference[d]		38.9%	66.7%	53.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-1.39%, 79.16%)	(32.62%, 100.00%)	(22.97%, 84.22%)
p-value[f]		0.131	0.015	0.014
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	1 (11.1%)	2 (25.0%)	4 (44.4%)	6 (35.3%)
Treatment difference[d]		13.9%	33.3%	24.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-22.47%, 50.25%)	(-5.08%, 71.75%)	(-6.44%, 54.80%)
p-value[f]		0.576	0.294	0.357

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] p-value is derived from an exact test for Japanese population.

[TJPFDAL02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpfdal.sas] 29OCT2015, 02:15

a) Clinical response（CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）

- 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群で 11.1%，本剤～6 mg/kg 群で 55.6%，本剤 130 mg 群で 37.5%であった。また，治療効果（プラセボ群との差）において，試験全体集団に対する日本人集団の比は，本剤～6 mg/kg 群で 1.66，本剤 130 mg 群で 1.15 であった（表 2.7.3.6-付録-38）。
- 8 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 0%，本剤～6 mg/kg 群で 66.7%，本剤 130 mg 群で 37.5%であった。
- 3 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 11.1%，本剤～6 mg/kg 群で 33.3%，本剤 130 mg 群で 12.5%であった（表 2.7.3.6-付録-39）。

b) Clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

- 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 0%，本剤～6 mg/kg 群で 22.2%，本剤 130 mg 群で 25.0%であった。また，治療効果（プラセボ群との差）において，試験全体集団に対する日本人集団の比は，本剤～6 mg/kg 群で 1.08，本剤 130 mg 群で 2.27 であった（表 2.7.3.6-付録-40）。

c) 70-point response（CDAI スコアの 70 ポイント以上の減少）

- 3 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 11.1%，本剤～6 mg/kg 群で 44.4%，本剤 130 mg 群で 25.0%であった。
- 6 週目の 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 11.1%，本剤～6 mg/kg 群で 77.8%，本剤 130 mg 群で 50.0%であった。

d) CDAI スコア

- 8 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で-44.0，本剤～6 mg/kg 群で-111.0，本剤 130 mg 群で-81.5 であった（表 2.7.3.6-付録-41）。

3) その他の評価項目

a) 炎症マーカーの低下

日本人集団における，CRP 濃度のベースラインからの変化量及び CRP 濃度が正常化した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-付録-42 及び表 2.7.3.6-付録-43 に示す。また，便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.6-付録-44 及び表 2.7.3.6-付録-45 に示す。

- 3，6 及び 8 週目における CRP 濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群でそれぞれ 0.55，3.30，3.06 mg/L，本剤～6 mg/kg 群で-7.20，-7.59，-7.10 mg/L，本剤 130 mg

群で-1.78，-3.22，-2.24 mg/L であった。また，8 週目の CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群で 0%，本剤～6 mg/kg 群で 28.6%，本剤 130 mg 群で 12.5%であった。

- 6 週目における便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 50.66 μg/g，本剤～6 mg/kg 群で-103.21 μg/g，本剤 130 mg 群で-13.97 μg/g であった。
- 6 週目における便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 2.97 mg/kg，本剤～6 mg/kg 群で-108.23 mg/kg，本剤 130 mg 群で 0.00 mg/kg であった。

b) 健康関連 QOL の改善（IBDQ）

- 8 週目における IBDQ スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で-2.2，本剤～6 mg/kg 群で 36.3，本剤 130 mg 群で 12.8 であった（表 2.7.3.6-付録-46）。
- 8 週目に IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 22.2%，本剤～6 mg/kg 群で 66.7%，本剤 130 mg 群で 25.0%であった（表 2.7.3.6-付録-47）。

4) 有効性及び薬物動態

日本人集団における有効性と薬物動態の関連性を，日本人集団での 6 週目又は 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分して解析した。

6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（表 2.7.3.6-付録-48），8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（表 2.7.3.6-付録-49）及び 8 週目の CDAI スコア（表 2.7.3.6-付録-50）では，本解析に含まれる被験者数が少なかったため，明確な曝露量と薬物応答の関係は認められなかった。

血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど 8 週目の CRP 濃度が低い傾向が認められた（表 2.7.3.6-付録-51）。

5) 有効性及び免疫原性

本剤投与後に，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された日本人被験者はいなかった。

(3) CRD3002 試験のまとめ

本試験の結果より，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者における寛解導入療法として，本剤［体重別用量（～6 mg/kg）又は 130 mg］の静脈内投与が，（1）中等症から重症のクローン病の徴候及び症状の改善，（2）炎症マーカー（CRP，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン）により評価した炎症の減少，並びに（3）健康関連 QOL の改善において有効であることが示された。これらの各評価項目において，本剤～6 mg/kg 群では，本剤 130 mg 群と比較して高い効果が認められた。更に，経時的な clinical response の解析では，本剤～6 mg/kg 群では 8 週目まで経時的に改善することが示された。一方，本剤 130 mg 群で

は，6 週目から 8 週目の間は悪化した。8 週目の曝露量と薬物応答の関係についての解析より，ウステキヌマブ曝露量が多いほど clinical remission が得られた被験者の割合が高いことが示唆され，またウステキヌマブ曝露量が多い被験者集団の大部分が本剤～6 mg/kg 群の被験者であった。以上より，クローン病の寛解導入療法における本剤の用法・用量として，体重別用量（～6 mg/kg）が適切であることが示唆された。

日本人集団では，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分において本剤の両投与群でプラセボ群と比較して改善が認められ，また，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でより改善が認められた。炎症マーカーに関する評価項目についても，おおむね同様の傾向が認められた。

2.7.3.2.2.3 寛解維持試験（CRD3003 試験）

(1) 試験全体

1) ベースライン時の疾患特性

寛解維持試験（CRD3003 試験）は，第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）のいずれかより移行した被験者を対象とした。主要な対象集団（寛解導入試験での本剤の静脈内投与による responder，以下「ランダム化された被験者」）として合計 397 例の被験者がランダム化され，そのうち試験中断前に組み入れられた 9 例を除く 388 例（プラセボ群：131 例，本剤 90 mg SC q12w 群：129 例，本剤 90 mg SC q8w 群：128 例）を有効性解析対象とした。また，その他の対象集団（寛解導入試験でのプラセボ投与による responder，並びに本剤投与又はプラセボ投与による non-responder，以下「ランダム化されなかった被験者」）として合計 884 例がランダム化されずに組み入れられ，そのうち試験中断前に組み入れられた 17 例及び施設番号 1127 の 1 例を除く 866 例（プラセボ投与による responder：120 例，プラセボ投与による non-responder：279 例，本剤投与による non-responder：467 例）を有効性解析対象とした。

ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及びクローン病に対する併用薬は，寛解導入試験のベースライン時のデータにより評価した。ランダム化された被験者の人口統計学的特性は，寛解導入試験全体での結果と一貫したものであった（表 2.7.3.2-7）。ランダム化された被験者の特性は，中等症から重症のクローン病患者集団を代表するものであった。

ランダム化された被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は，投与群間でおおむね偏りはなく，罹患期間の中央値は 7.6 年，CDAI スコアの中央値は 311.0，CRP 濃度の中央値は 9.27 mg/L であった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec4.2.1）。

ランダム化された被験者において，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった被験者の割合は 44.8%，抗 TNF 薬治療歴を有しているが効果不十分又は忍容性がないことが示されていない被験者の割合は 15.6%，抗 TNF 薬未治療の被験者の割合は 39.5%であった。また，79.3%の被験者がベースライン時に 1 剤以上のクローン病治療薬を併用していた。併用薬としてコルチコステロイド（ブデソニドを含む）を投与されていた被験者の割合は 45.6%，免疫調節薬（6-MP/AZA 又は MTX）を投与されていた被験者の割合は 36.0%であった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec4.3.1）。

ランダム化されなかった被験者の人口統計学的特性，疾患特性，前治療薬及び併用薬は治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec4.2.2 and 4.3.2）。

表 2.7.3.2-7 寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性，クローン病の前治療薬及び併用薬［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外），CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者］

	Total CRD3001/CRD3002[a,c]	CRD3003 (Primary population)
Randomized subjects	1369	397
Demographic characteristics		
Sex, % female	55.4	56.4
Race, % white	84.4	84.9
Median age, years	37.0	36.0
Median weight, kg	68.9	69.0
Crohn's disease characteristics		
Median disease duration, years	8.7	7.6
Median CDAI	305.0	311.0
Median CRP, mg/L	9.03	9.27
Abnormal CRP (>3.0 mg/L), %	77.6	76.8
Any extraintestinal manifestations, %	53.0	51.9
Current fistula, %	17.6	14.9
Baseline concomitant medications for Crohn's disease, %		
Corticosteroids[b]	42.9	45.6
Immunomodulators (6-MP/AZA, MTX)	33.0	36.0
Crohn's disease-related medication history, %		
Previously treated with and failed full/adequate course of:		
Corticosteroids[b]	75.2	77.7
Immunomodulators	73.7	76.9
Corticosteroids and immunomodulators[b]	54.9	54.5
TNF antagonist refractory	53.9	44.8
TNF antagonist naïve	31.5	39.5

[a] Excludes subjects enrolled before study restart.
[b] Including budesonide.
[c] Demographic and baseline disease characteristics for the pooled induction studies are summarized in Section 2.7.3.3.1.
6-MP=6-mercaptopurine; AZA=azathioprine; CDAI=Crohn's Disease Activity Index; CRP=C-reactive protein; MTX=methotrexate; TNF=tumor necrosis factor.

Adapted from: [TSIDEM02.rtf], [TSIDEM03.rtf], [TSIDEM09.rtf], [TSICM01.rtf], [TSICM02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]; [TSIDEM09.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]; [TSIDEM02A.rtf], [TSIDEM03A.rtf], [TSIDEM09.rtf], [TSICM01A.rtf], [TSICM01C.rtf], [TSICM02A.rtf], [TSICM03A.rtf], [TSICM04A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR]

2) 臨床転帰改善の維持

本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれにおいても，本試験に組み入れられた幅広い対象集団で，clinical remission 及び clinical response の維持についてプラセボ群と比較して有意な結果が得られた（表 2.7.3.6-付録-52）。また，本試験開始時に clinical remission が得られていた被験者（remitter）で 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合，及び 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w

群で有意に高かった。主要評価項目及び主要な副次評価項目の要約を表 2.7.3.2-8 に示す。なお，その他の評価項目に関しては，統計学的な有意差として名目上の p 値を提示した。

本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の差は，clinical remission（抗 TNF 薬未治療の被験者での clinical remission，remitter での clinical remission，corticosteroid-free remission，sustained clinical remission）で顕著に認められ，両投与群間の差は 4～10%であった。

表 2.7.3.2-8 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab	
	Placebo*	90 mg q12w	90 mg q8w
Randomized subjects (in response to ustekinumab at Week 0 of maintenance)	131	129	128
PRIMARY ENDPOINT			
Clinical remission at Week 44	47 (35.9%)	63 (48.8%)[b]	68 (53.1%)[a]
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS			
Clinical response at Week 44	58 (44.3%)	75 (58.1%)[b]	76 (59.4%)[b]
Corticosteroid-free clinical remission at Week 44	39 (29.8%)	55 (42.6%)[c]	60 (46.9%)[a]
Subjects in remission at Week 0 of maintenance	79	78	78
Clinical remission at Week 44	36 (45.6%)	44 (56.4%)	52 (66.7%)[a]
TNF antagonist refractory population	61	57	56
Clinical remission at Week 44	16 (26.2%)	22 (38.6%)	23 (41.1%)

*The placebo group consisted of subjects who were in response to ustekinumab and were randomized to receive placebo at Week 0 of maintenance.
[a]p < 0.01
[b]p < 0.05
[c] nominal p-value <0.05
q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; TNF=tumor necrosis factor.
Adapted from: [TEFFDAL03.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\teffdal03.sas] 09OCT2015, 12:31

a) Clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

・ 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群（35.9%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（48.8%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（53.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.040，p=0.005）。

・ 感度分析の結果，本剤 90 mg SC q8w 群で頑健性が示された［最も保守的な解析方法（プラセボ群で 44 週目の clinical remission が評価できなかった被験者を remitter とし，本剤群で 44 週目の clinical remission が評価できなかった被験者を non-remitter とした解析）を除くすべての解析結果で統計学的な有意差が認められた］。一方，本剤 90 mg SC q12w 群では，主解析とおおむね同様の有効性を示したが，統計学的な有意差は認められなかった。なお，これらの感度分析は，欠測値の取扱いに関する異なるアプローチ，ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者の除外，及び試験中断前に組み入れられた被験者の含有（表 2.7.3.6-付録-53）による解析であった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.2.2）。

- 44 週目の clinical remission における本剤の有効性は，部分集団間でおおむね一貫していたが，体重及び CRP 濃度が投与群間の差に影響を与えている可能性が示唆された（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.2.3）。
- 抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者（CRD3001 試験から移行した被験者）で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（26.2%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（38.6%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（41.1%）で高かった。有効性は全体集団とおおむね同様であったが，本部分集団の被験者数は主要な対象集団の 44.8%のみであり，プラセボ群との間の統計学的な有意差を示すための十分な検出力はなかった（表 2.7.3.2-8）。
- 既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者（CRD3002 試験から移行した被験者）で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（44.3%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（56.9%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（62.5%）で高かった。本剤 90 mg SC q8w 群とプラセボ群との間には統計学的な有意差が認められた（p=0.020）（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.4.1.7.1）。
- 抗 TNF 薬未治療の被験者（CRD3002 試験から移行した被験者）で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（抗 TNF 薬未治療の被験者での clinical remission）は，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者より全般的に高かった。また，本剤 90 mg SC q8w 群（65.4%）ではプラセボ群（49.0%）と比較して有意に高く（p=0.041），本剤 90 mg SC q12w 群（56.6%）ではプラセボ群と比較して高かったが，統計学的な有意差は認められなかった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.4.1.7.1）。

- 本試験のベースライン時に clinical remission が得られていた被験者（約 60%）で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（remitter での clinical remission，主要な副次評価項目）は，プラセボ群（45.6%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（66.7%）で有意に高かった（p=0.007）。本剤 90 mg SC q12w 群（56.4%）ではプラセボ群より高かったが，統計学的な有意差は認められなかった。
- 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical remission が維持された被験者の割合（sustained clinical remission）は，プラセボ群（26.0%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（40.3%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.023，p<0.001）（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.4.1.1）。

b) Clinical response（CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）

- 44 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（44.3%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（58.1%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（59.4%）で有意に高かった（それぞれ p=0.033，p=0.018）。
- 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical response が維持された被験者の割合は，プラセボ群（38.2%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（53.5%）及び本剤 90 mg SC q8w 群

（53.1%）で有意に高かった（いずれも p=0.019）（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.4.1.2）。

c) CDAI スコア

- CDAI スコアの中央値は，各寛解導入試験のベースライン時及び本寛解維持試験のベースライン時において，プラセボ群と本剤の両投与群でおおむね同様であった。本剤の両投与群では，寛解導入期に改善した CDAI スコアを寛解維持期最後の 44 週目まで維持したが，プラセボ群では悪化した（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/TEFCDAI01A）。
  - 44 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 74.0，本剤 90 mg SC q12w 群で-10.0，本剤 90 mg SC q8w 群で-6.0 であり，CDAI スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった（それぞれ p=0.030，p<0.001）。
- CDAI スコアの変化量には，主に液状便の合計回数，腹痛／腹部仙痛及び全般的な健康状態の各変数の変化量が寄与していた。CDAI の変数別の寛解導入試験のベースラインからの減少量の平均値は，止瀉薬又はオピエートの使用ではプラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で小さかったが，他のすべての変数ではプラセボ群と比較して本剤の両投与群で大きかった（表 2.7.3.6-付録-54）。

d) コルチコステロイドに関連する有効性の結果

コルチコステロイドは白内障，耐糖能障害／糖尿病，股関節の虚血性骨壊死，感染リスクの増大等の重要な副作用に関連しているが，クローン病を含む種々の疾患に対して広く用いられている。CRD3001 試験（抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者）及び CRD3002 試験（既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者）においても高頻度に使用されており，CRD3003 試験の主要な対象集団におけるコルチコステロイド使用率は 45.6%であった（表 2.7.3.2-7）。クローン病の治療において，コルチコステロイドは寛解導入療法，レスキュー療法及び寛解維持療法の一部として使用されているが，離脱が難しく，「コルチコステロイド依存」に陥ることがある。したがって，新しい治療法を有効性のみでなく，コルチコステロイド非併用でも有効性が得られるかという観点から評価することは，患者及び処方者にとって重要である。この評価にあたっては，コルチコステロイド非併用で clinical remission が得られた被験者の割合（corticosteroid-free remission）が最も臨床的に妥当で説得力のある評価項目である。

本試験の 0 週目に clinical response が得られていた被験者のうち，コルチコステロイドを投与されていた被験者は，必ずコルチコステロイドの漸減を 0 週目から開始することとした。

- 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群（29.8%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（42.6%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.9%）で高かった。プラセボ群に対する本剤の両投与群の名目上の p 値はいずれも 0.05 未満であったが，検査手順に従い，本剤 90 mg SC q8w 群でのみプラセボ群との統計学的な有意差が認められたとみなした（p=0.004）。

・ 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合に再現性があり，また臨床的に意味のあるコルチコステロイド非併用期間が反映されていることを確認するため，コルチコステロイド非併用期間が 44 週目（主要評価項目の評価時点）以前の 30 日間以上又は 90 日間以上という条件も追加した解析を実施した。

  ・ 44 週目の corticosteroid-free remission が得られ，かつ 44 週目以前の 30 日間以上又は 90 日間以上コルチコステロイド非併用であった被験者の割合はおおむね同様であり，プラセボ群（30 日間：29.8%，90 日間：29.0%；以下同順）と比較して，本剤 90 mg SC q12w 群（42.6%，41.1%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.9%，45.3%）で有意に高かった（いずれも $p<0.05$）（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/TEFCREM06B and TEFCREM06C）。

・ 44 週目の clinical response が得られ，かつコルチコステロイド非併用の被験者の割合（corticosteroid-free response）は，プラセボ群（36.6%）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（51.2%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（50.8%）で有意に高く（それぞれ $p=0.024$，$p=0.026$），44 週目の corticosteroid-free remission の結果と一貫していた（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/TEFCRES06）。

・ ベースライン時にコルチコステロイドを投与されていた被験者（約 46%）で，44 週目の corticosteroid-free remission 又は corticosteroid-free response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（corticosteroid-free remission：15.5%，corticosteroid-free response：19.0%；以下同順）と比較して本剤併合群（30.2%，33.6%）で有意に高かった（いずれも $p<0.05$）。各投与群の被験者数が少なく，統計学的な有意差は認められなかったが，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれにおいても，プラセボ群と比較して corticosteroid-free remission 又は corticosteroid-free response が得られた被験者の割合が高かった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.4.1.6）。

以上より，本剤の寛解維持療法により，コルチコステロイドの併用を中止しても臨床的有効性の維持が可能であることが示され，コルチコステロイド非併用下で臨床的に意味のある有効性が維持できる可能性が示唆された。

3) 炎症マーカーの低下

臨床転帰に認められた有効性の結果と一貫して，0 週目の CRP 濃度及び便中カルプロテクチン濃度の低下は，プラセボ群と比較して本剤のいずれの投与群でも 44 週目まで有意に維持された（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.4.2.1）。

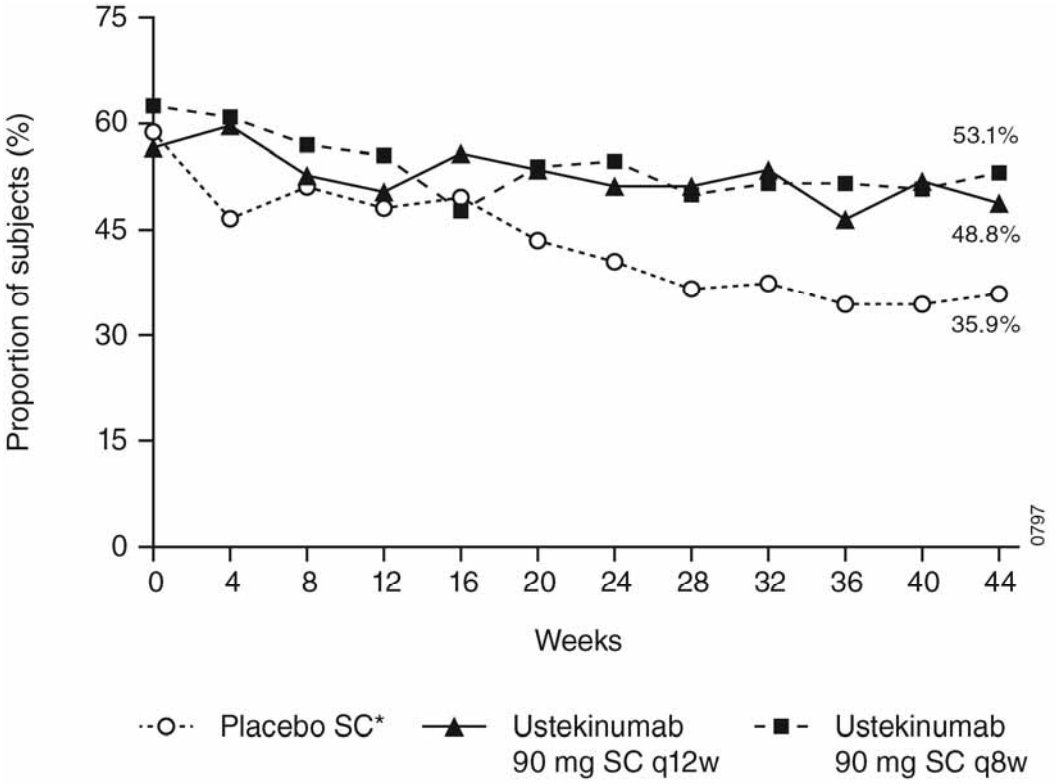
・ 本剤の寛解導入療法により低下した CRP 濃度は，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群で 44 週目まで維持された。44 週目における CRP 濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 4.07 mg/L，本剤 90 mg SC q12w 群で 0.42 mg/L，本剤 90 mg SC q8w 群で 0.51 mg/L であり，CRP 濃度のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して，本剤の両投与群で有意に少なかった（本剤 90 mg SC q12w 群：$p=0.002$，本剤 90 mg SC q8w 群：$p<0.001$）。

- 寛解導入試験のベースライン時に CRP 異常値を示した被験者における，44 週目の CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群（22.8%）ではプラセボ群（10.5%）と比較して有意に高く（p=0.019），本剤 90 mg SC q8w 群（19.6%）ではプラセボ群と比較して高かったものの，統計学的な有意差は認められなかった。

- 44 週目における便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれも 0.00 μg/g であり，本剤の寛解導入療法により低下した便中カルプロテクチン濃度が 44 週目まで維持された。一方，プラセボ群では 153.85 μg/g であり，便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量において，本剤の両投与群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた（本剤 90 mg SC q12w 群：p=0.002，本剤 90 mg SC q8w 群：p<0.001）。
  - 寛解導入試験のベースライン時に便中カルプロテクチン濃度が 250 μg/g を超えていた被験者のうち，44 週目に 250 μg/g 以下又は 100 μg/g 以下に低下した被験者の割合は，プラセボ群（250 μg/g 以下：10.8%，100 μg/g 以下：5.4%；以下同順）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（27.5%，15.4%）及び本剤 90 mg SC q8w 群（30.1%，19.3%）で有意に高かった（いずれも p<0.05）。
- 44 週目の便中ラクトフェリン濃度も，おおむね同様の傾向を示した。

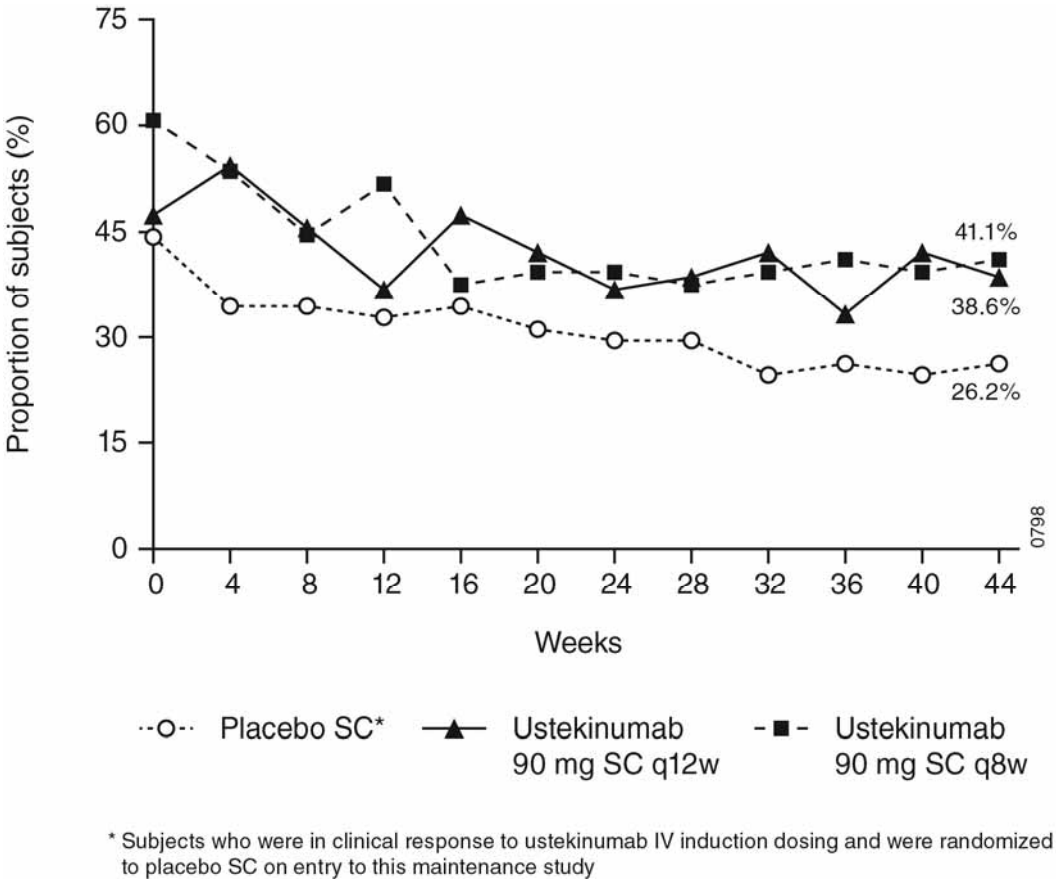
4) 経時的な有効性評価

- Clinical remission が得られた被験者の割合の経時推移は，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であった。本剤 90 mg SC q12w 群では，血清中ウステキヌマブ濃度がトラフ値となる評価時点（12，24 及び 36 週目）で clinical remission が得られた被験者の割合がやや低かったが，本剤 90 mg SC q8w 群では 16 週目を除き，全般的に安定していた（図 2.7.3.2-3）。プラセボ群では経時的に低下し，20 週目以降に本剤の両投与群との差が認められた。
  - 血清中ウステキヌマブ濃度がトラフ値となる評価時点での clinical remission が得られた被験者の割合のばらつきは，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者の本剤の両投与群でより顕著であり，特に本剤 90 mg SC q12w 群でその傾向が認められた（図 2.7.3.2-4）。一方，既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者では，clinical remission が得られた被験者の割合にばらつきは少なく，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様に維持された（図 2.7.3.6-付録-3）。



IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFCREM14.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tefcrem14.sas] 07OCT2015, 18:06

図 2.7.3.2-3 Clinical remission が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時推移
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

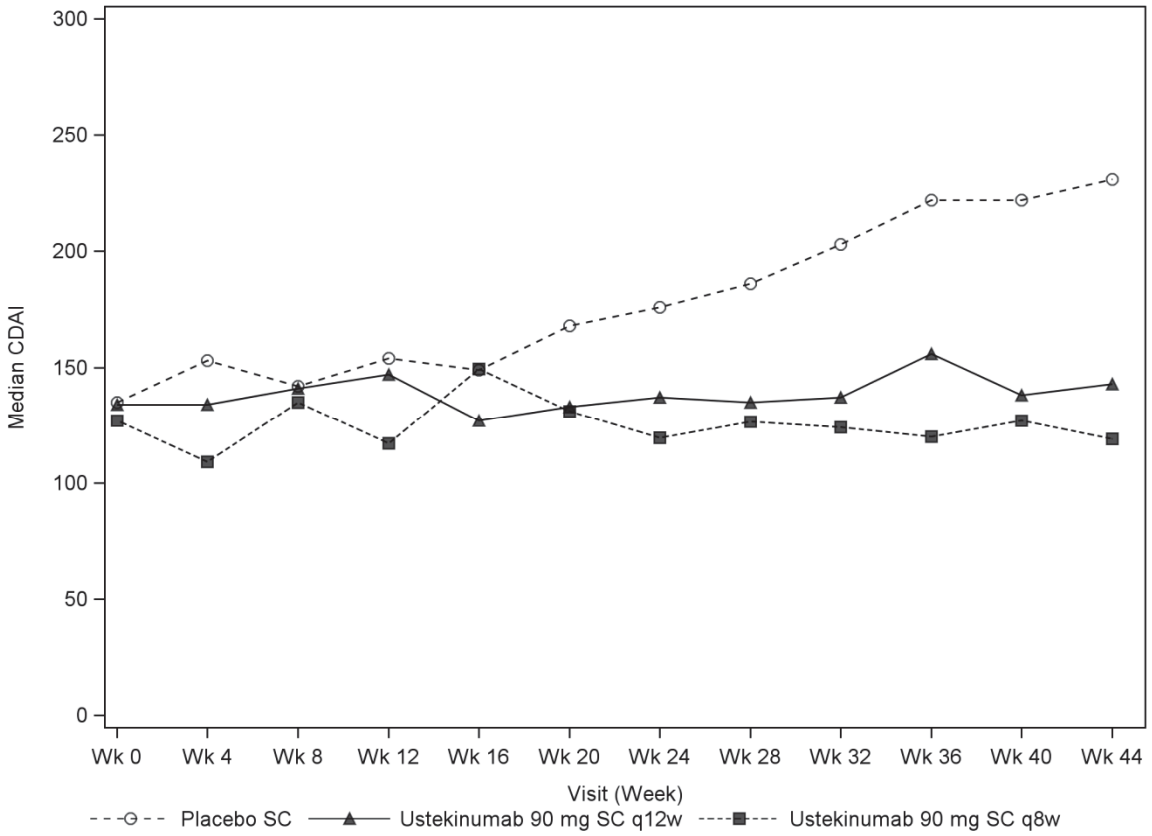


IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFCREM13B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tefcrem13b.sas] 07OCT2015, 18:06

図 2.7.3.2-4 抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者における，clinical remission が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時推移［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

- Clinical response が得られた被験者の割合及び CDAI スコアの中央値の経時推移は，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であり，20 週目以降にプラセボ群との差が明確となった。
  - Clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であり，0 週目から 28 週目にかけて低下し，その後は 44 週目まで約 60%で一定であった。一方，プラセボ群では経時的に低下し，20 週目以降に本剤の両投与群との差が明確となった。本剤の両投与群とプラセボ群の差は，28 週目以降 44 週目までに最大となった（図 2.7.3.6-付録-4）。
  - 本試験のベースライン時の CDAI スコアの中央値は，プラセボ群（135.0），本剤 90 mg SC q12w 群（134.0）及び本剤 90 mg SC q8w 群（127.0）でおおむね同様であった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/TEFCDAI01A）。CDAI スコアのベースラインからの変化量の経時推移は，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であった。CDAI スコアの中央値は，本剤の両投与群では 44 週目まで維持されたのに対して，

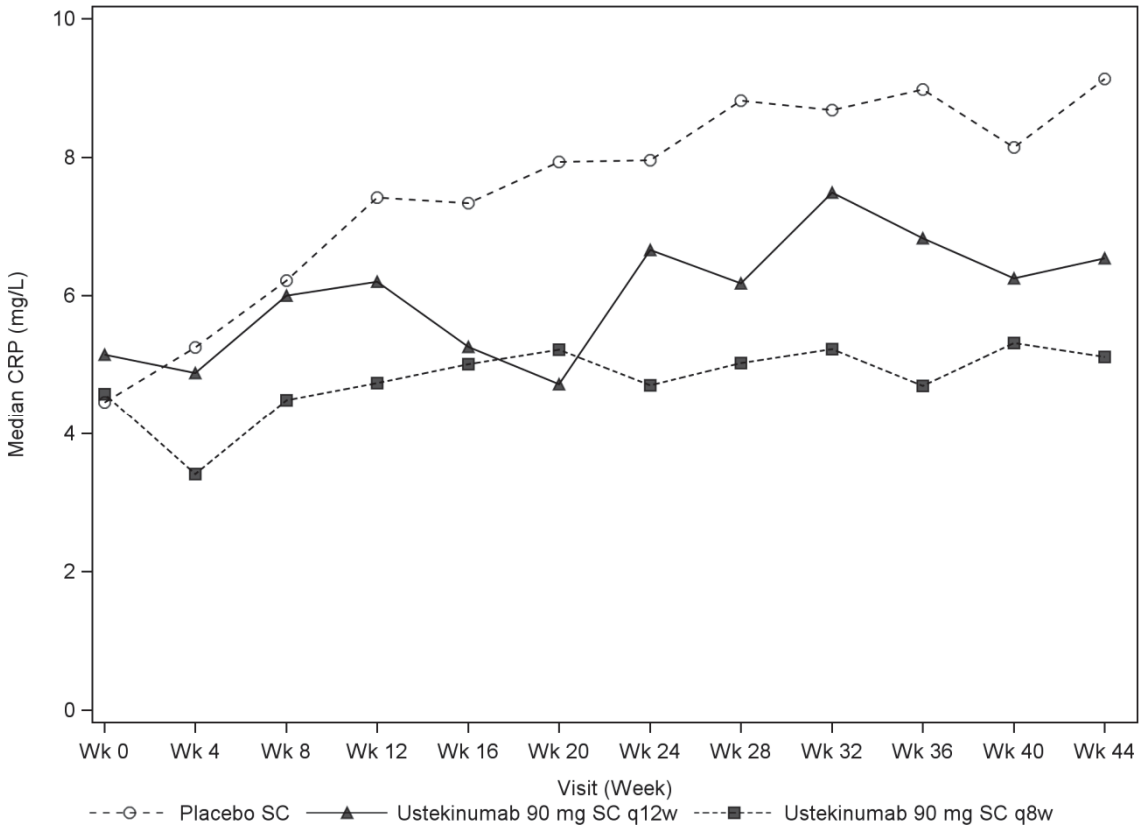
プラセボ群では増加した。プラセボ群の CDAI スコアの増加は 16 週目以降に顕著であり，20 週目以降で本剤の両投与群との差が明確となった。（図 2.7.3.2-5）。



q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from [GEFCDAI06.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\gefcdai06.sas] 07OCT2015, 17:53

図 2.7.3.2-5 CDAI スコアの中央値の 44 週目までの経時推移
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

・ 本試験のベースライン時の CRP 濃度の中央値は，プラセボ群，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であった。プラセボ群の CRP 濃度の中央値は経時的に上昇し，4 週目には本剤 90 mg SC q8w 群との差，12 週目には本剤 90 mg SC q12w 群との差が明確となった（図 2.7.3.2-6）。本剤 90 mg SC q12w 群とプラセボ群の差は，一貫して本剤 90 mg SC q8w 群とプラセボ群の差より小さく，特に 24 週目から 44 週目では小さかった。本剤 90 mg SC q8w 群では，寛解導入療法により低下した CRP 濃度が維持されたのに対して，本剤 90 mg SC q12w 群ではばらつきがあり，血清中ウステキヌマブ濃度がトラフ値となる評価時点（12 週目及び 24 週目）に上昇が認められた。



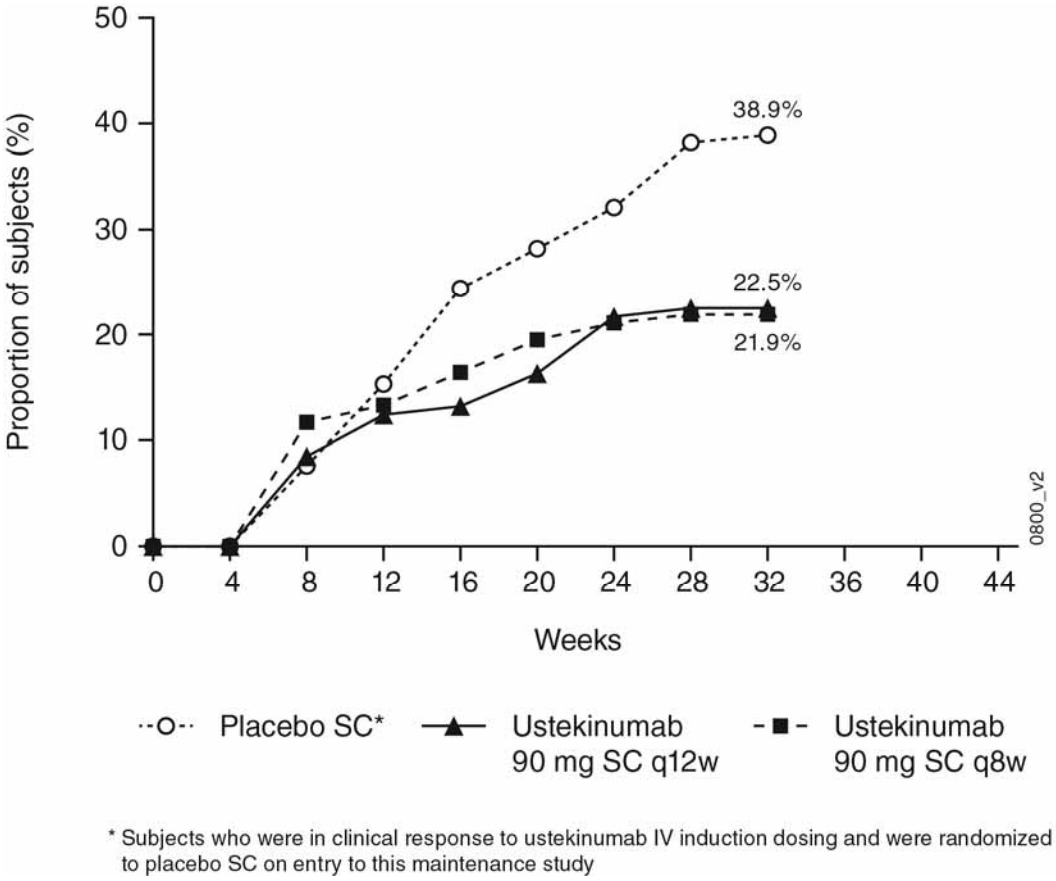
q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from [GEFCRP03.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\gefcrp03.sas] 07OCT2015, 17:56

図 2.7.3.2-6 CRP 濃度の中央値の 44 週目までの経時推移
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

5) 用量調節による有効性

CRD3001 試験又は CRD3002 試験で 8 週目に本剤による clinical response が得られた被験者（ランダム化された被験者）のうち，その後，本試験の 8 週目から 32 週目の間の評価来院時点で LOR 基準に該当した場合，用量調節を可能とした（2.7.3.1.1(2)2)）。本剤 90 mg SC q12w 群で基準に該当した被験者は 90 mg SC q8w による投与へ変更し（q12w to q8w strategy），本剤 90 mg SC q8w 群で基準に該当した被験者は 90 mg SC q8w による投与を継続した（q8w only strategy）。また，プラセボ群で基準に該当した被験者は本剤 90 mg SC q8w による投与へ変更した。用量調節した被験者は，LOR 基準に該当した評価時点から 16 週間後に，用量調節により得られた有効性を評価した。投与群別の LOR 基準に該当した被験者の累積割合を図 2.7.3.2-7 に示す。

プラセボ群の LOR 基準に該当した被験者の累積割合は経時的に上昇し，32 週目（最後の LOR 基準判定時点）に 38.9%となった。本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群の LOR 基準に該当した被験者の累積割合はおおむね同様であり，24 週目まで緩やかに上昇し，その後は 32 週目まで一定であった。



IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TSIDS08.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsids08.sas] 13OCT2015, 17:01

図 2.7.3.2-7 LOR 基準に該当した被験者の累積割合
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

a) 用量調節した被験者における有効性

LOR 基準に該当し，用量調節した被験者（q12w to q8w strategy）：

本剤 90 mg q12w 群の 29 例が LOR 基準に該当し，90 mg q8w に用量調節した。用量調節の 16 週間後の評価結果を以下に示す（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.4.1.5）。

- Clinical remission が得られた被験者の割合は 41.4%であった。
- 再度 clinical response が得られた被験者の割合は 55.2%であった。
- CDAI スコアの用量調節時からの変化量の中央値は-141.0 であった。

LOR 基準に該当したが，用量調節しなかった被験者（q8w only strategy）：

本剤 90 mg SC q8w 群の 28 例が LOR 基準に該当したが，治験実施計画書に従い，90 mg SC q8w の投与を継続した。用量調節の 16 週間後の評価結果を以下に示す。

- Clinical remission が得られた被験者の割合は 32.1%であった。
- 再度 clinical response が得られた被験者の割合は 46.4%であった。
- CDAI スコアの用量調節時からの変化量の中央値は-78.5 であった。

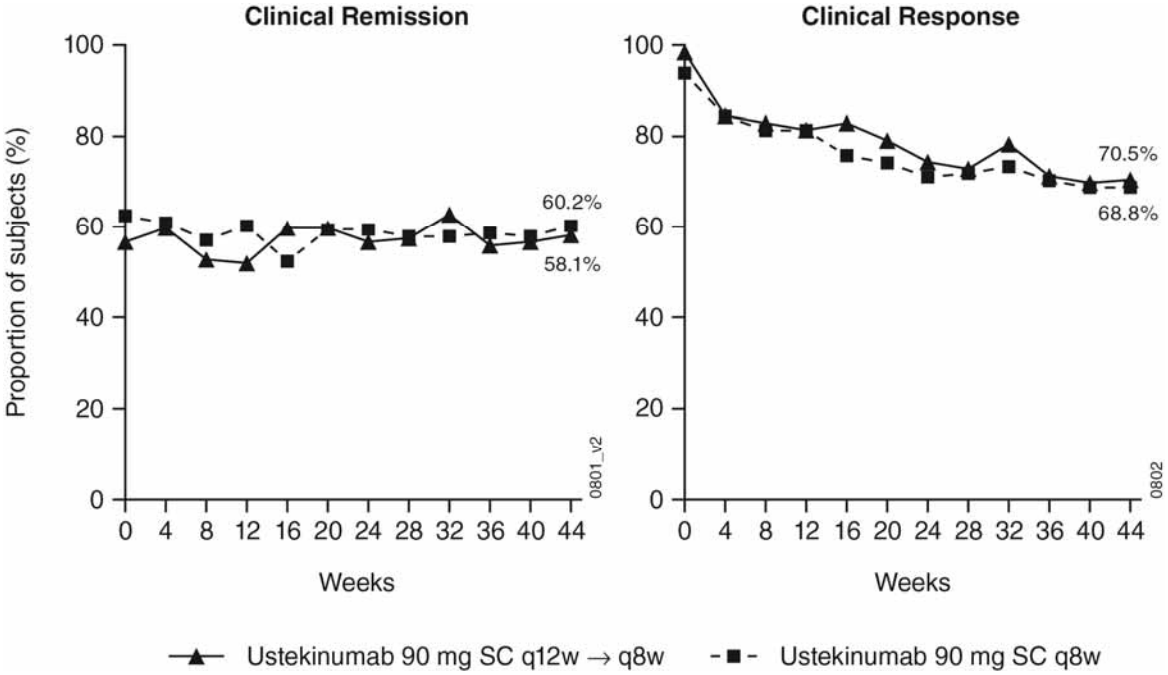
Q12w to q8w strategy では，多くの被験者において，用量調節の 16 週間後に clinical remission が得られ，また再度 clinical response が得られた。正確な対照とはならないが，q8w only strategy では，用量調節の 16 週間後に clinical remission 又は clinical response が得られた被験者の割合は低かった。また，CDAI スコアの変化量の中央値は，用量調節しなかった被験者と比較して，用量調節した被験者で約 2 倍であった。

以上より，90 mg SC q12w から 90 mg SC q8w への用量調節により，特定の被験者において臨床的な効果が認められた。対象被験者数が少なく，また非ランダム化，非対照による検討ではあったが，投与頻度を上げることで効果が得られる可能性が示された。これらの解析は非ランダム化観察データに基づくため，更に治療計画としての解析を実施した。この解析は，ランダム化した当初の投与群を保持したものであり，より正確な投与群間の比較が可能になる。

b) 治療計画としての用量調節

Q12w to q8w strategy で効果が認められたことから，ランダム化した当初の投与群を保持する，治療計画としての事後解析を実施した。本解析では，LOR 基準該当の有無，及びその後の用量調節の有無にかかわらず，被験者を当初割り付けた投与群（本剤 90 mg SC q12w 群又は本剤 90 mg SC q8w 群）に基づいて解析した。本解析では LOR 基準該当による除外をしないこと以外は，主解析と同一の方法であった。

本解析の結果，clinical remission 及び clinical response において，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の間に一貫した差は認められなかった（図 2.7.3.2-8）。例えば，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群（90 mg SC q12w から 90 mg SC q8w に用量調節した被験者を含む）で 58.1%であり，本剤 90 mg SC q8w 群（LOR 基準該当の有無によらない）で 60.2%であった。これより，本剤 90 mg SC q12w での投与を受け，寛解維持期間に LOR 基準に該当した被験者では，90 mg SC q8w に投与頻度を上げることで，効果が得られる可能性が示された。また，90 mg SC q12w から 90 mg SC q8w に用量調節した被験者では，当初から 90 mg SC q8w での投与を継続した被験者とおおむね同様の臨床転帰が得られることが示された。以上より，90 mg SC q12w で寛解維持療法を開始し，LOR 基準に該当した被験者に対して，90 mg SC q12w から 90 mg SC q8w への用量調節を可とすることの妥当性が示された。



q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.

Adapted from: [TEFCREM14N.rtf], [TEFCRES14N.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR]

図 2.7.3.2-8 治療計画としての解析に基づく clinical remission 及び clinical response の 44 週目までの経時推移［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

c) 休薬後に投薬を再開した被験者における有効性

主要な対象集団の部分集団として，プラセボ群で LOR 基準に該当し，本剤 90 mg SC q8w による投与へ変更した被験者について解析した。

投薬を再開した被験者（プラセボ → 本剤 90 mg SC q8w）：

プラセボ群の 51 例が LOR 基準に該当し，本剤 90 mg SC q8w に用量調節した。用量調節の 16 週間後の評価結果を以下に示す。

- Clinical remission が得られた被験者の割合は 39.2%であった。
- 再度 clinical response が得られた被験者の割合は 70.6%であった。
- CDAI スコアの用量調節時からの変化量の中央値は-121.0 であった。

以上より，本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られたが，本剤の皮下投与の開始が遅れ，LOR 基準に該当した被験者に対して，静脈内投与による寛解導入療法を再度実施することなく，効果が得られることが示された。ただし，この結果の解釈においては，対象被験者数が少ないこと，及び大部分の被験者（32/51 例，63%）が本試験の最初の 16 週間に用量調節を受けたことに注意する必要がある。

LOR 基準に該当し，本剤 90 mg SC q8w に用量調節した被験者で，clinical remission が得られた被験者の割合及び clinical response が得られた被験者の割合は，主解析に基づくプラセボ群と比較して，治療計画としての解析（当初割り付けた投与群に基づく解析）に基づくプラセボ群で高かった。治療計画としての解析に基づくプラセボ群の clinical response が得られた被験者の割合は本

剤の両投与群とおおむね同様であったが，clinical remission が得られた被験者の割合は低かった。これより，最適な臨床転帰を得るためには，継続した寛解維持療法が重要であることが示された。

6) その他の評価項目

a) 瘻孔の評価

主要な対象集団 388 例のうち，寛解導入試験のベースライン時に排膿性瘻孔が認められた被験者は 34 例（8.8%）であった。本試験のベースライン時の瘻孔反応例（寛解導入試験のベースラインから 50%以上の減少）の割合は，プラセボ群で 23.1%（3/13 例），本剤併合群で 42.9%（9/21 例）であった。瘻孔反応例の割合は，いずれの評価時点においてもプラセボ群と比較して本剤併合群で高く，28 週目から 40 週目においては統計学的な有意差が認められた。44 週目では，プラセボ群で 45.5%（5/11 例），本剤併合群で 80.0%（12/15 例）であった（表 2.7.3.6-付録-55）。

b) 健康関連 QOL

クローン病の臨床転帰に認められた有効性の維持は，おおむね疾患特異的及び全般的健康状態における健康関連 QOL［IBDQ スコア及び SF-36 スコア（いずれも 44 週目に評価）］の維持を伴っていた。44 週目に SF-36 MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善（寛解導入試験のベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高く，前述の臨床転帰における有効性を支持する結果であった。44 週目に SF-36 PCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善（寛解導入試験のベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q8w 群のみでプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。MCS 及び PCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高かった。また，IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善（寛解導入試験のベースラインから 16 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高く，本剤 90 mg SC q8w 群のみでプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.6）。

① IBDQ

- 44 週目における IBDQ スコアの本試験のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で-14.5，本剤 90 mg SC q12w 群で-2.5，本剤 90 mg SC q8w 群で-2.0 であり，IBDQ スコアの本試験のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に小さかった（それぞれ $p<0.001$，$p=0.003$）。
- 44 週目における IBDQ の 4 分野の各スコアの本試験のベースラインからの変化量は，いずれもプラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群で有意に小さかった。これより，寛解導入療法により改善した IBDQ の分野別スコアは，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で維持されることが示された。

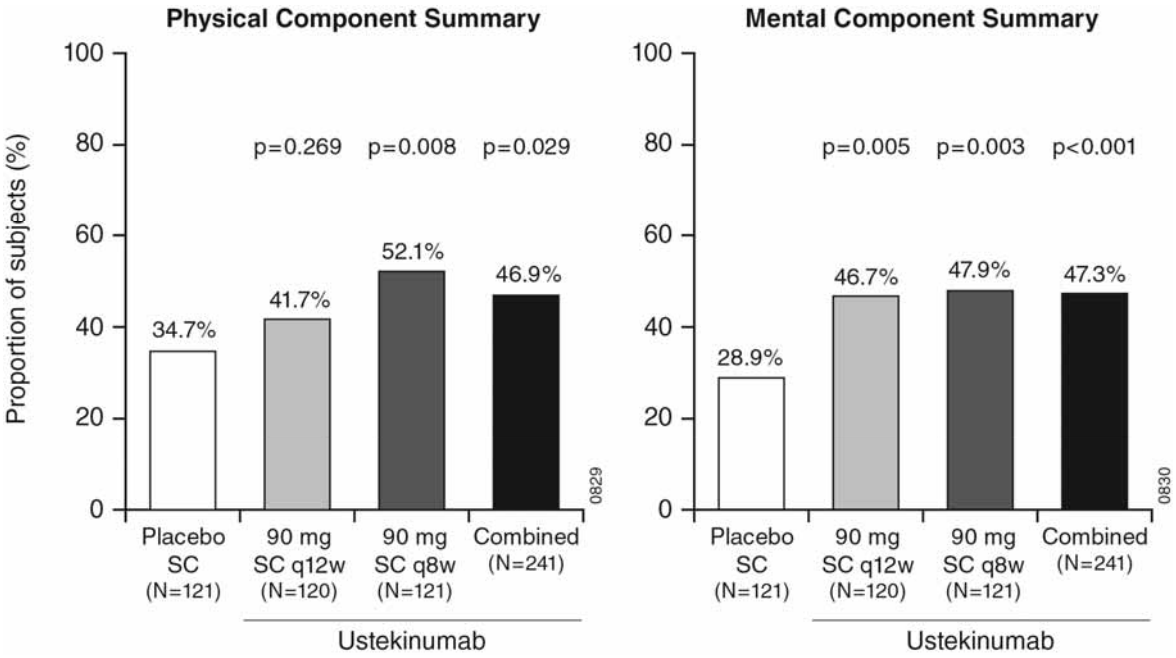
・ 44 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群（50.4%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（67.9%）で有意に高かった（p=0.014）。本剤 90 mg SC q12w 群（61.3%）ではプラセボ群と比較して高かったが，統計学的な有意差は認められなかった。

② SF-36

・ 44 週目における SF-36 PCS スコアの本試験のベースラインからの変化量（平均値±SD）は，プラセボ群（-3.56 ± 9.326）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（-0.93 ± 7.139）で有意に小さかった（p=0.003）。本剤 90 mg SC q12w 群（-2.30 ± 9.311）ではプラセボ群と比較して小さかったが，統計学的な有意差は認められなかった。44 週目における MCS スコアの本試験のベースラインからの変化量（平均値± SD）は，プラセボ群（-4.38 ± 11.058）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（-1.89 ± 12.679）及び本剤 90 mg SC q8w 群（-1.67 ± 9.759）で有意に小さかった（それぞれ p=0.014，p=0.009）。

・ SF-36 の分野別スコアは，44 週目における本試験のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね小さかった。本剤 90 mg SC q12w 群では，3 分野のスコア（全体的健康感，活力及び心の健康）の変化量の平均値がプラセボ群と比較して有意に小さかった。一方，本剤 90 mg SC q8w 群では，6 分野のスコア［身体機能，日常役割機能（身体），身体の痛み，活力，社会生活機能及び心の健康］の変化量の平均値がプラセボ群と比較して有意に小さかった。これより，寛解導入療法により改善した SF-36 の分野別スコアは，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で維持されることが示された。

・ 44 週目の SF-36 PCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で有意に高かった。図 2.7.3.2-9 に示すように，PCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群（41.7%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（52.1%）で高かった。44 週目の MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高かった。



N=subject number; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFSF03.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tefsf03.sas] 19OCT2015, 13:57

図 2.7.3.2-9 44 週目の SF-36 PCS 及び MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及びドイツの施設の被験者は除外）］

c) 医療資源の利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響

- 44 週目までにクローン病関連で入院した被験者及び手術を受けた被験者は，すべての投与群で少なかった。クローン病関連の入院をした被験者は，本剤併合群で 9.7%，プラセボ群で 11.5%，クローン病関連の手術を受けた被験者は，本剤併合群で 5.4%，プラセボ群で 8.4%であった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.7.1）。
- 44 週目の Productivity VAS の本試験のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 1.4，本剤 90 mg SC q12w 群で 0.0，本剤 90 mg SC q8w 群で 0.1 であり，Productivity VAS のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に小さかった（それぞれ p=0.006，p=0.017）（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.7.4）。
- 本試験のベースライン時に就業していた被験者において，44 週目の損失労働時間に，プラセボ群と本剤の両投与群の間で差は認められなかった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.7.2）。
- 44 週目における WLQ 及びその各項目のスコアの本試験のベースラインからの変化量に，プラセボ群と本剤の両投与群の間で差は認められなかった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.7.3）。

7) 寛解導入療法の non-responder における有効性の結果

- 本剤による寛解導入療法の non-responder のうち，本剤 90 mg の追加単回皮下投与を受けた被験者の半数超で，追加投与の 8 週間後に clinical response が得られた。これより，非対照の観察データではあるが，寛解導入療法後 8 週間目に本剤 90 mg を追加皮下投与することの効果が認められた。更にその後本剤 90 mg SC q8w による投与を継続した被験者のうち，44 週目に clinical response が得られた被験者の割合は 68.1%，clinical remission が得られた被験者の割合は 50.2%であり，response の遅い被験者に対する寛解維持療法の継続の有効性が示された（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.5）。
- プラセボの静脈内投与による寛解導入療法の non-responder のうち，本剤を追加単回静脈内投与した被験者の半数超で，追加投与の 8 週間後に clinical response が得られた。更にその後本剤 90 mg SC q12w での投与を継続した被験者のうち，44 週目に clinical response が得られた被験者の割合は 66.7%であり，clinical remission が得られた被験者の割合は 49.7%であった。この結果は，ランダム化された被験者における本剤 90 mg SC q12w 群（本剤による寛解導入療法の responder で，本剤 90 mg SC q12w の寛解維持療法を受けた被験者）の結果と一貫したものであった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.5）。

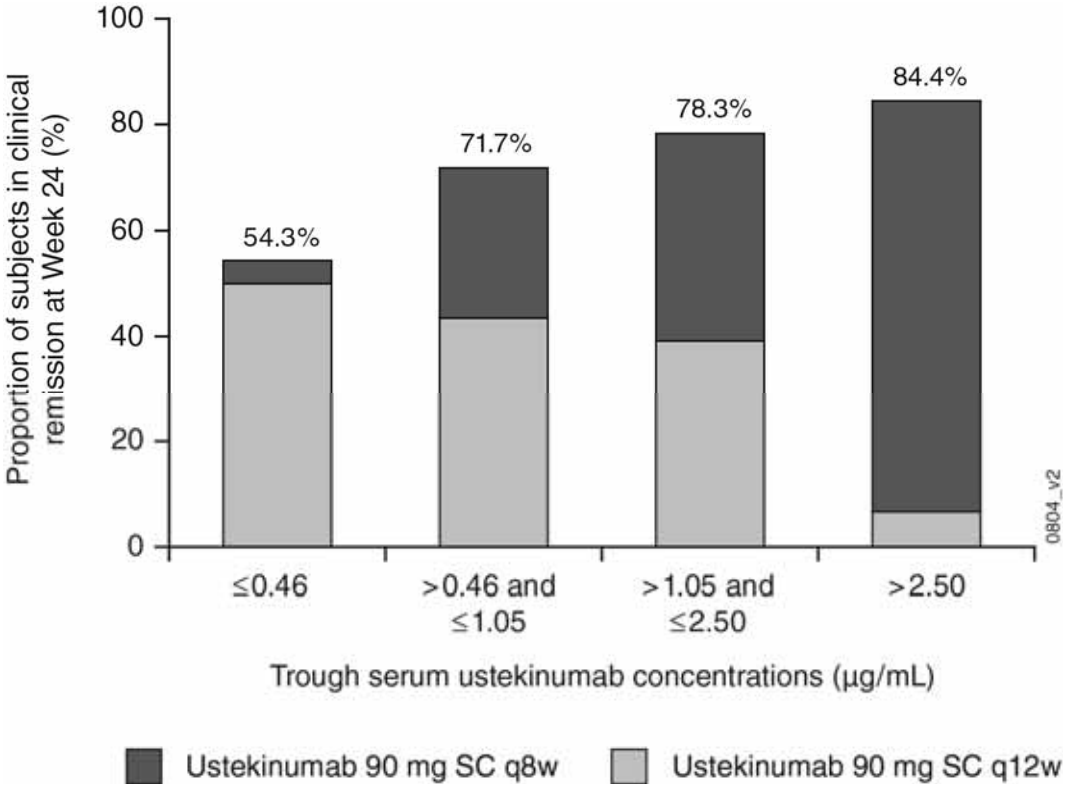
8) 有効性及び薬物動態

寛解維持期では全般的に，血清中ウステキヌマブ濃度と clinical response 及び clinical remission の結果に正の相関が認められた（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.8）。ランダム化された被験者はすべて，本試験開始時に clinical response が得られていた被験者であるため，有効性と薬物動態の関連性の解析は，より頑健性をもつ評価項目である clinical remission について主に提示した。なお，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者ほど，CRP により評価した炎症の程度が低かった。

a) Clinical remission 及び血清中ウステキヌマブ濃度

寛解維持療法における clinical remission と薬物動態の関連性は，以下の時点で評価した。

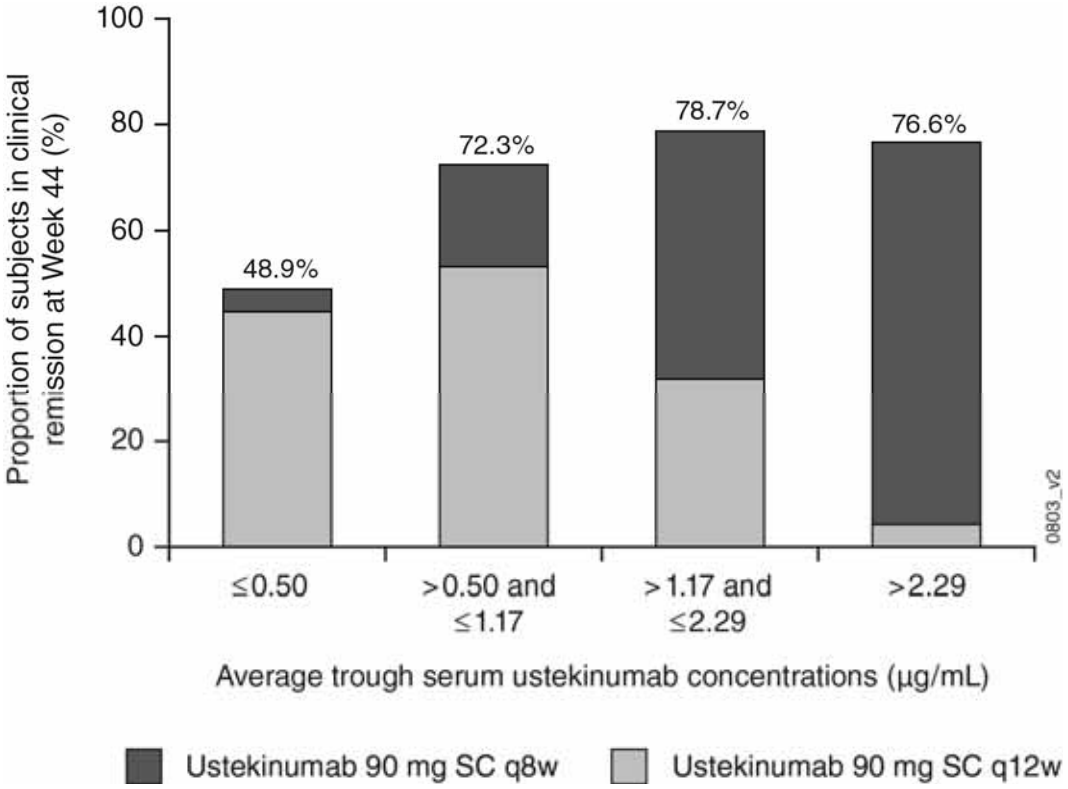
- **24 週目の血清中ウステキヌマブ濃度（四分位数で区分）別の 24 週目の clinical remission**
  - 血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値と有効性の関連性を評価する目的で，24 週目の clinical remission と 24 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の関連性を，本剤の両投与群を併合して評価した。血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど clinical remission が得られた被験者の割合が高かった。Clinical remission が得られた被験者の割合が最も低かった，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数以下の被験者集団の大部分は本剤 90 mg q12w 群の被験者であった（図 2.7.3.2-10）。



q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFCREM10Y.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\TEFCREM10Y.sas] 19OCT2015, 13:54

図 2.7.3.2-10 血清中ウステキヌマブ濃度（24 週目）別の
24 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

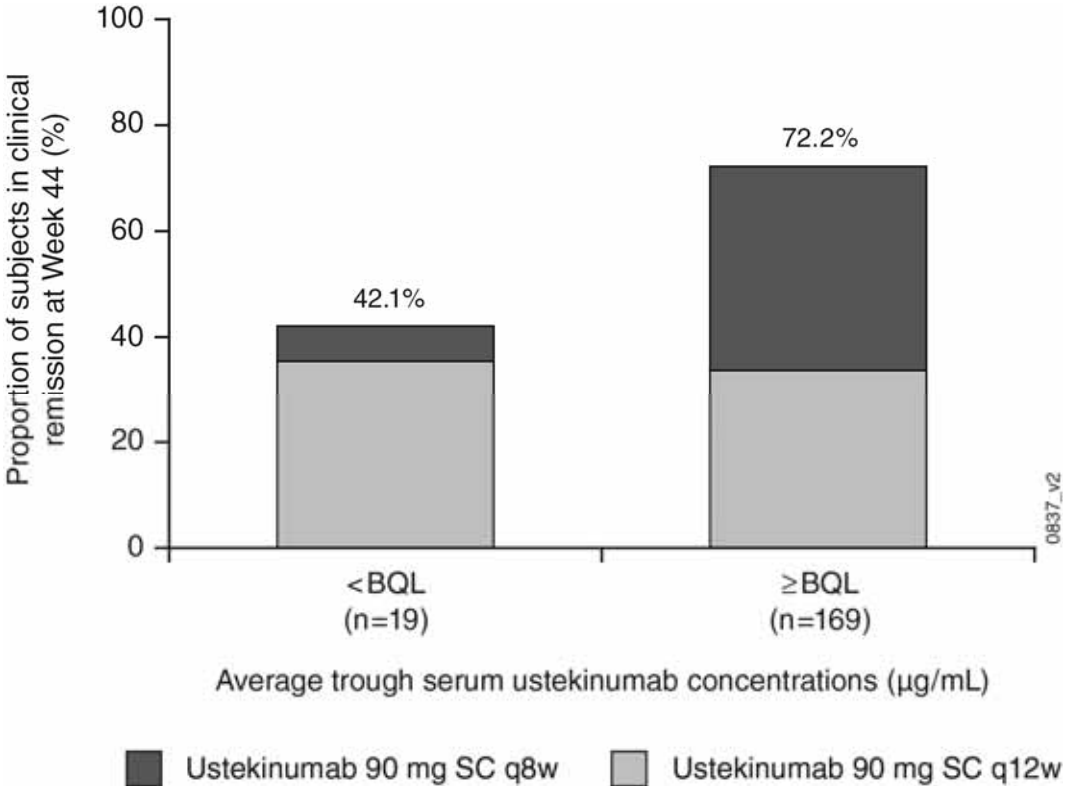
- **血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値の平均値（四分位数で区分）別の 44 週目の clinical remission**
  - 本剤併合群において，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合が最も低かったのは，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数以下（0.50 µg/mL 以下）の被験者集団であった（48.9%）（表 2.7.3.6-付録-56）。その他の 3 つの被験者集団はいずれも，約 75%であった。血清中ウステキヌマブ濃度が中央値を超える被験者集団は，大部分が本剤 90 mg SC q8w 群の被験者であった。一方，血清中ウステキヌマブ濃度が中央値以下の被験者集団は，大部分が本剤 90 mg SC q12w 群の被験者であった（図 2.7.3.2-11）。



q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFCREM09X.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TEFCREM09X.sas] 20OCT2015, 09:48

図 2.7.3.2-11 血清中ウステキヌマブ濃度（トラフ濃度の平均値）別の
44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

- **血清中ウステキヌマブ濃度（定量下限値で区分）別の clinical remission**
  - 検出限界により区分した血清中ウステキヌマブ濃度と有効性との関連性を評価した。24 週目又は 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が定量下限値（BQL，0.1688 µg/mL）未満の被験者集団と比較して，BQL 以上の被験者集団で高かった。BQL 未満の被験者集団は，大部分が本剤 90 mg SC q12w 群の被験者であった（図 2.7.3.2-12，表 2.7.3.6-付録-57，表 2.7.3.6-付録-58）。



q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFCREM11A.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TEFCREM11A.sas] 20OCT2015, 09:48

図 2.7.3.2-12 BQL による血清中ウステキヌマブ濃度（トラフ濃度の平均値）別の 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

- **44 週目の血清中ウステキヌマブ濃度（四分位数で区分）別の 44 週目の clinical remission**
  - 本剤 90 mg SC q8w 群では，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど高く，範囲は血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数以下（4.40 µg/mL 以下）の被験者集団の 70.0%から第 3 四分位数を超える（8.83 µg/mL 超）被験者集団の 94.7%までであった。本剤 90 mg SC q12w 群では，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数以下（1.07 µg/mL 以下）の被験者集団で最も低く，65.0%であった（その他の 3 つの被験者集団では，血清中ウステキヌマブ濃度が低い方から順に 78.9%，90.0%，78.9%）（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/TEFCREM10）。

b) CRP 濃度及び血清中ウステキヌマブ濃度

血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分し，CRP 濃度を解析した結果，本剤 90 mg SC q12w 群では，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど 44 週目の血清中 CRP 濃度が低値であった。一方，本剤 90 mg SC q8w 群では，血清中ウステキヌマブ濃度が中央値以下の被験者集団と比較して，中央値を超える被験者集団で CRP 濃度が低値であった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.8.1）。

9) 有効性及び免疫原性

本剤による寛解維持療法を受けた被験者で，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者は7例（2.7%）であり，これらの被験者において抗ウステキヌマブ抗体の発現による臨床的な有効性への影響は認められなかった。ただし，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者が少なかったため（大部分が中和抗体陽性），結果の解釈には注意が必要である（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.9）。

(2) 日本人集団

1) ベースライン時の疾患特性

日本人集団では，ランダム化された被験者は21例（プラセボ群：4例，本剤90 mg q12w群：8例，本剤90 mg q8w群：9例），ランダム化されなかった被験者は53例（プラセボ投与によるresponder：4例，プラセボ投与によるnon-responder：18例，本剤投与によるnon-responder：31例）であった。

ランダム化された被験者のベースライン時の人口統計学的特性を表2.7.3.6-付録-59に示す。また，ベースライン時の疾患特性を表2.7.3.6-付録-60に，クローン病の前治療薬及び併用薬をそれぞれ表2.7.3.6-付録-61及び表2.7.3.6-付録-62に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及びクローン病に対する併用薬は，寛解導入試験のベースライン時のデータにより評価した。ランダム化された被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は，寛解導入試験の結果と一貫しており，罹患期間の中央値は6.77年，CDAIスコアの中央値は297.0，CRP濃度の中央値は18.70 mg/Lであった。

ランダム化された被験者において，抗TNF薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった被験者の割合は61.9%，抗TNF薬治療歴を有しているが効果不十分又は忍容性がないことが示されていない被験者の割合は19.0%，抗TNF薬未治療の被験者の割合は19.0%であった。また，すべての被験者がベースライン時に1剤以上のクローン病治療薬を併用していた。併用薬としてコルチコステロイド（ブデソニドを含む）を投与されていた被験者の割合は19.0%，免疫調節薬（6-MP/AZA又はMTX）を投与されていた被験者の割合は66.7%であった。

ランダム化されなかった被験者については，ベースライン時の人口統計学的特性を表2.7.3.6-付録-63に示す。また，ベースライン時の疾患特性を表2.7.3.6-付録-64に，クローン病の前治療薬及び併用薬をそれぞれ表2.7.3.6-付録-65及び表2.7.3.6-付録-66に示す。

2) 臨床転帰改善の維持

主要評価項目及び主要な副次評価項目について，日本人集団の結果を表2.7.3.2-9に示す。

表 2.7.3.2-9 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized Subjects in CNTO1275CRD3003 Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	1 (25.0%)	4 (50.0%)	5 (55.6%)	9 (52.9%)
Treatment difference[d]		25.0%	30.6%	27.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-29.78%, 79.78%)	(-22.87%, 83.98%)	(-20.68%, 76.56%)
p-value[g]		0.576	0.559	0.586
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	1 (25.0%)	6 (75.0%)	6 (66.7%)	12 (70.6%)
Treatment difference[d]		50.0%	41.7%	45.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-1.97%, 100.00%)	(-10.77%, 94.10%)	(-2.05%, 93.23%)
p-value[g]		0.222	0.266	0.253
Subjects in clinical remission at Week 0	1	4	5	9
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	1 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)
Treatment difference[d]		-50.0%	-20.0%	-33.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-99.00%, -1.00%)	(-55.06%, 15.06%)	(-64.13%, -2.54%)
p-value[g]		1.000	1.000	1.000
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	1 (25.0%)	4 (50.0%)	5 (55.6%)	9 (52.9%)
Treatment difference[d]		25.0%	30.6%	27.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-29.78%, 79.78%)	(-22.87%, 83.98%)	(-20.68%, 76.56%)
p-value[g]		0.576	0.559	0.586
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	3	6	4	10
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	0	2 (33.3%)	2 (50.0%)	4 (40.0%)
Treatment difference[d]		33.3%	50.0%	40.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.39%, 71.05%)	(1.00%, 99.00%)	(9.64%, 70.36%)
p-value[g]		0.500	0.429	0.497

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.
[g] p-value is derived from an exact test for Japanese population.

[TJPFDAL03.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpfdal03.sas] 29OCT2015, 02:14

a) Clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

- 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 50.0%（4/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 55.6%（5/9 例）であった。また，治療効果（プラセボ群との差）において，試験全体集団に対する日本人集団の比は，本剤 90 mg SC q12w 群で 1.94，本剤 90 mg SC q8w 群で 1.78 であった（表 2.7.3.6-付録-67）。
  - 抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者（CRD3001 試験から移行した被験者）で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 0%（0/3 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 33.3%（2/6 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 50.0%（2/4 例）であった。
- 寛解維持試験のベースライン時に clinical remission が得られていた被験者で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（remitter での clinical remission，主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 100%（1/1 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 50.0%（2/4 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 80.0%（4/5 例）であった。
- 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical remission が維持された被験者の割合（sustained clinical remission）は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 37.5%（3/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 55.6%（5/9 例）であった（表 2.7.3.6-付録-68）。

b) Clinical response（CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）

- 44 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 75.0%（6/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 66.7%（6/9 例）であった。
- 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical response が得られていた被験者の割合は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 75.0%（6/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 66.7%（6/9 例）であった（表 2.7.3.6-付録-69）。

c) CDAI スコア

- ベースライン時の CDAI スコアの中央値は，プラセボ群及び本剤の両投与群でおおむね同様であった。本剤の両投与群では，寛解導入期に改善した CDAI スコアが寛解維持期最後の 44 週目まで維持されたが，プラセボ群では悪化した（表 2.7.3.6-付録-70）。
  - 44 週目における CDAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 90.5，本剤 90 mg SC q12w 群で-17.0，本剤 90 mg SC q8w 群で-4.0 であった。

d) コルチコステロイドに関連する有効性の結果

- 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 50.0%（4/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 55.6%（5/9 例）であった。

3) 炎症マーカーの低下

- 寛解導入試験のベースライン時に CRP 異常値を示した被験者における，44 週目に CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群で 0%（0/3 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 42.9%（3/7 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 0%（0/8 例）であった（表 2.7.3.6-付録-71）。
- 44 週目における便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で 168.15 µg/g，本剤 90 mg SC q12w 群で-102.30 µg/g，本剤 90 mg SC q8w 群で -17.90 µg/g であった（表 2.7.3.6-付録-72）。
  - 寛解導入試験のベースライン時に便中カルプロテクチン濃度が 250 µg/g を超えていた被験者のうち，44 週目に 250 µg/g 以下又は 100 µg/g 以下に低下した被験者の割合は，プラセボ群でいずれも 0%（0/3 例），本剤 90 mg SC q12w 群でいずれも 25.0%（2/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群でいずれも 0%（0/7 例）であった（表 2.7.3.6-付録-73）。
- 44 週目の便中ラクトフェリン濃度も，全般的に同様の傾向を示した（表 2.7.3.6-付録-74，表 2.7.3.6-付録-75）。

4) 経時的な有効性評価

- Clinical remission が得られた被験者の割合は，8 週目及び 12 週目を除いたすべての評価時点で，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群で高かった（図 2.7.3.6-付録-5）。また，本剤 90 mg SC q8w 群では全般的に安定していた。
- Clinical response が得られた被験者の割合及び CDAI スコアの中央値の経時推移は，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であり，20 週目以降にプラセボ群との差が明確となった。
  - Clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であり，0 週目から 20 週目にかけて低下し，その後は 44 週目まで約 70%で一定であった。一方，プラセボ群では経時的に低下し，20 週目以降に本剤群との差が明確となった。本剤の両投与群とプラセボ群の差は，44 週目に最大となった（図 2.7.3.6-付録-6）。
  - 本寛解維持試験のベースライン時の CDAI スコアの中央値は，プラセボ群（159.5），本剤 90 mg SC q12w 群（157.0）及び本剤 90 mg SC q8w 群（126.0）でおおむね同様であった（表 2.7.3.6-付録-70）。CDAI スコアのベースラインからの変化量の経時推移は，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であった。CDAI スコアの中

央値は，本剤の両投与群では 44 週目まで維持されたのに対して，プラセボ群では増加した。プラセボ群の CDAI スコアの増加は 16 週目以降に顕著であり，16 週目には本剤の両投与群との差が明確となった。（図 2.7.3.6-付録-7）。

5) その他の評価項目

a) 健康関連 QOL

① IBDQ

- 44 週目における IBDQ スコアのベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群で-7.5，本剤 90 mg SC q12w 群で-3.5，本剤 90 mg SC q8w 群で-4.0 であった（表 2.7.3.6-付録-76）。
- 44 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 50.0%（2/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 75.0%（6/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 75.0%（6/8 例）であった（表 2.7.3.6-付録-77）。

② SF-36

- 44 週目における SF-36 PCS スコアの寛解維持試験のベースラインからの変化量（平均値±SD）は，プラセボ群で-5.10 ± 4.359，本剤 90 mg SC q12w 群で-2.23 ± 9.237，本剤 90 mg SC q8w 群で 1.26 ± 6.849 であった。44 週目における MCS スコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は，プラセボ群で-7.47 ± 12.301，本剤 90 mg SC q12w 群で 0.54 ± 6.153，本剤 90 mg SC q8w 群で-7.28 ± 9.172 であった（表 2.7.3.6-付録-78）。
- 44 週目の SF-36 PCS 及び MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群でそれぞれ 25.0%（1/4 例），0%（0/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群でいずれも 62.5%（5/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群でいずれも 44.4%（4/9 例）であった（表 2.7.3.6-付録-79）。

6) 寛解導入療法の non-responder における有効性の結果

- 本剤による寛解導入療法の non-responder のうち，本剤 90 mg の追加単回皮下投与を受けた被験者の半数超で，8 週間後に clinical response が得られた。本剤 90 mg SC q8w での投与を継続した被験者で，44 週目の clinical response が得られた被験者の割合は 54.5%（12/22 例），clinical remission が得られた被験者の割合は 36.4%（8/22 例）であった（表 2.7.3.6-付録-80，表 2.7.3.6-付録-81）。
- プラセボの静脈内投与による寛解導入療法の non-responder のうち，本剤を追加単回静脈内投与した被験者の半数で，8 週間後に clinical response が得られた。更に本剤 90 mg SC q12w での投与を継続した被験者のうち，44 週目に clinical response が得られた被験者は 45.5%（5/11 例）であり，clinical remission が得られた被験者は 9.1%（1/11 例）であった。

7) 有効性及び薬物動態

日本人集団での血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分して解析した。しかし，本解析に含まれる被験者数が少なかったため，44 週目に clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合と血清中ウステキヌマブ濃度の関連性について，明らかな傾向を示すことはできなかった（表 2.7.3.6-付録-82，表 2.7.3.6-付録-83）。

8) 有効性及び免疫原性

寛解維持期に，抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者は 1 例であり，本被験者は中和抗体陽性であった（表 2.7.3.6-付録-84）。なお，本被験者は 44 週目に clinical remission が得られていた。

(3) CRD3003 試験のまとめ

- 本試験の結果により，本剤による寛解導入療法の responder であり，寛解維持療法を継続した被験者において，本剤（90 mg SC q12w 及び 90 mg SC q8w）の投与が，（1）中等症から重症のクローン病の徴候及び症状の改善の維持，（2）炎症マーカー（CRP，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン）により評価した炎症の減少の維持，並びに（3）健康関連 QOL の改善の維持において有効であることが示された。
  - 44 週目の clinical remission（抗 TNF 薬未治療の被験者での clinical remission，remitter での clinical remission，corticosteroid-free remission，sustained clinical remission）が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高く，投与群間の差は 4～10%であった。
  - 本剤の両投与群において，全般的に臨床転帰の改善が維持された。しかし，本剤 90 mg SC q12w 群における投与 12 週間後の clinical remission 及び CRP 濃度には，わずかな疾患の再燃が認められた。
  - 曝露量と薬物応答の関係についての解析より，血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値と clinical remission の関連性が示された。高い効果が得られるトラフ濃度（第 1 四分位数より高値）は，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して 90 mg SC q8w 群の被験者でより多く維持された。
  - 本剤 90 mg SC q12w で投与を開始した被験者のうち，LOR 基準に該当し，90 mg SC q8w に用量調節した被験者における有効性は，当初から 90 mg SC q8w で投与した被験者における有効性とおおむね同様であった。
- 本剤の皮下投与による寛解維持療法において，いずれの投与量でもプラセボ投与より有意な有効性が認められ，また，90 mg SC q12w と比較して 90 mg SC q8w での投与で，より高い有効性が認められた。

・ 日本人集団では，対象被験者数が少なかったものの，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分において本剤の両投与群でプラセボ群と比較して改善が認められた。炎症マーカーに関する評価項目についても，おおむね同様の傾向が認められた。

2.7.3.2.2.4 内視鏡サブ試験による粘膜治癒評価

内視鏡的粘膜治癒に対する本剤の有効性を評価した内視鏡サブ試験の結果を以下に要約する。

寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の合計 1409 例のうち 334 例（CRD3001 試験：142 例，CRD3002 試験：192 例）が内視鏡サブ試験に組み入れられた。このうち，252 例（プラセボ群：97 例，本剤併合群：155 例）が，ベースライン時に SES-CD スコア（3 ポイント以上）の基準を満たしていた（【5.3.5.3.2】Endoscopic Substudy Report/Tab3）。

寛解導入試験における内視鏡サブ試験対象被験者のベースライン時の疾患特性は，寛解導入試験全体での疾患特性とおおむね同様であり，中等症から重症のクローン病患者集団を代表するものであった。年齢の中央値は 39.0 歳であり，大部分が白人であった（83.3%）。ベースライン時の罹患期間の中央値は 8.46 年，CDAI スコアの中央値は 311.0，CRP 濃度の中央値は 8.35 mg/L であった（【5.3.5.3.2】Endoscopic Substudy Report/Sec3.1）。

ベースライン時の CDAI スコアの中央値は本剤併合群（318.0）と比較してプラセボ群（301.0）で低く，CRP 濃度の中央値も本剤併合群（9.28 mg/L）と比較してプラセボ群（7.49 mg/L）で低かった。また，腸外の症状を有している被験者の割合は，本剤併合群（50.3%）と比較してプラセボ群（61.9%）で高かった。それ以外はプラセボ群及び本剤併合群でおおむね同様であった。

クローン病治療薬を併用していた被験者の割合は 73.4%であった。併用薬としてコルチコステロイドを投与されていた被験者の割合は 40.9%，免疫調節薬を投与されていた被験者の割合は 30.2%であった。コルチコステロイド又は免疫調節薬治療に効果不十分又は忍容性がなかった被験者の割合は 96.8%であり，約半数（48.4%）の被験者がコルチコステロイド及び免疫調節薬の両方に効果不十分又は忍容性がなかった。約 2/3（62.7%）の被験者が抗 TNF 薬治療歴を有し，約半数（42.5%）の被験者が，1 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がなかった。抗 TNF 薬治療歴を有する被験者の割合は，本剤併合群（58.1%）と比較してプラセボ群（70.1%）で高かったが，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がなかった被験者の割合はプラセボ群（42.3%）と本剤併合群（42.6%）でおおむね同様であった。

本剤の寛解導入試験で clinical response が得られ，寛解維持試験（CRD3003 試験）に移行し，主要な対象集団にランダム化された被験者 397 例のうち，95 例が寛解導入試験のベースライン時に内視鏡サブ試験に組み入れられていた。この被験者のベースライン時の疾患特性は，CRD3003 試験のランダム化された被験者全体の特性とおおむね同様であった。このうち 70 例（プラセボ群：24 例，本剤併合群：46 例）が，寛解導入試験のベースライン時に SES-CD スコアの基準を満たしていた。

内視鏡的粘膜治癒導入

内視鏡的及び組織学的な総合評価より，中等症から重症のクローン病患者において，本剤は内視鏡的粘膜治癒の導入に有効であることが示された（【5.3.5.3.2】Endoscopic Substudy Report/Sec3.2 and 3.3）。

- 主要評価項目である，寛解導入期の 8 週目における SES-CD スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群（-0.7）と比較して本剤併合群（-2.8）で有意に大きかった（p=0.012）。したがって，内視鏡サブ試験により本剤の効果が裏付けられた。欠測値の取扱いの差異による感度分析の結果は，主解析結果と一貫するものであった。また，寛解導入試験別及び本剤の投与量別での部分集団解析結果も一貫していた。CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても，SES-CD スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して本剤併合群で大きかった。本剤の投与群別では，いずれの投与群でもプラセボ群と比較して大きく，更に本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で治療効果（プラセボ群との差）が高い傾向が認められた。
- 寛解導入期の 8 週目におけるその他の評価項目も，プラセボ群と比較して本剤併合群で一貫して良好な結果であった。
  - 寛解導入期の 8 週目の臨床的に意味のある内視鏡的粘膜改善（SES-CD スコアのベースラインから 3 ポイント以上の減少）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（29.9%）と比較して本剤併合群（47.7%）で有意に高かった（p=0.005）。
  - 寛解導入期の 8 週目の内視鏡的粘膜 response（SES-CD スコアのベースラインから 50% 以上の減少）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（13.4%）と比較して本剤併合群（20.6%）で高かった。
  - 寛解導入期の 8 週目の内視鏡的粘膜 remission（SES-CD スコアが 2 以下）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（4.1%）と比較して本剤併合群（7.7%）で高かった。
  - 寛解導入期の 8 週目の内視鏡的粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群（4.1%）と比較して本剤併合群（9.0%）で高かった。
- 寛解導入期の 8 週目に SES-CD スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少した被験者は，減少量が 3 ポイント未満であった被験者と比較して，clinical response，clinical remission，炎症マーカー（CRP 濃度の正常化）及び QOL（IBDQ スコアにおける臨床的に意味のある改善）の改善が得られる傾向が認められた（表 2.7.3.2-10）。これより，臨床的に意味のある内視鏡的粘膜改善の評価を用いて，本剤による寛解導入療法で高い臨床的有効性が得られる被験者を判別できる可能性が示唆された。
- 組織学的な炎症の減少より，本剤による寛解導入療法で内視鏡的疾患活動性が低下することが裏付けられた。寛解導入期の 8 週目に本剤併合群では GHAS のベースラインからの有意な減少が認められたが，プラセボ群では認められなかった。また，寛解導入試験別及び本剤の投与量別での部分集団解析結果も一貫していた。

表 2.7.3.2-10 SES-CD スコアのベースラインからの変化量（8 週目）別の
臨床的評価項目の結果
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：
内視鏡サブ試験に組み入れられた被験者）

	Change from baseline in SES-CD score at Week 8	
	< 3	≥ 3
Analysis set: Randomized subjects with eligible SES-CD score at baseline from the CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 studies response	149	103
Week 8		
N	149	103
Subjects in clinical response	50 (33.6%)	52 (50.5%)
Subjects in clinical remission	29 (19.5%)	32 (31.1%)
N	148	102
Subjects with ≥ 16-point improvement in IBDQ	67 (45.3%)	66 (64.7%)
No. of subjects with abnormal CRP (≥3 mg/L) at baseline	111	81
Subjects with normalized CRP (<3 mg/L)	14 (12.6%)	21 (25.9%)
Week 6		
No. of subjects with abnormal fecal calprotectin (>250 mg/kg) at baseline	85	61
Subjects with normalized fecal calprotectin (≤250 mg/kg)	13 (15.3%)	21 (34.4%)

CRP=C-reactive protein; IBDQ= Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N=subject number; SES-CD=Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease.

Adapted from: [TEFCOR01.RTF], [TEFCOR02.RTF], [TEFCOR03.RTF], [TEFCOR04.RTF]
[CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_ENDOSCOPY\PROD]

内視鏡的粘膜治癒維持

内視鏡的粘膜治癒維持について事前に規定した解析及び事後解析を実施した結果，内視鏡的及び組織学的な総合評価より，本剤による寛解維持療法で粘膜の炎症を長期的にコントロールできることが示唆された（【5.3.5.3.2】Endoscopic Substudy Report/Sec3.2）。しかし，内視鏡的粘膜治癒に関する評価項目において，本剤による寛解維持療法の有効性に関する明確な結論は得られなかった。

- ランダム化された被験者において，寛解維持期の 44 週目に，いずれの評価項目でも，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高い効果が得られることが示唆された。しかし，プラセボ群と本剤の両投与群の間に統計学的な有意差は認められなかった。
- ランダム化された被験者及びランダム化されなかった被験者を併合した事後解析の結果は，ランダム化された被験者の結果と一貫していた。これより，本剤による寛解維持療法の有効性が支持された。
- 組織学的な炎症の改善は，内視鏡的な粘膜の炎症改善と関連していた。プラセボ群と比較して本剤群で組織学的な炎症が改善する傾向が認められ，特に本剤 90 mg SC q8w 群で改善が認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての結果の比較と解析は，主に同一の投与方法で評価した第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）を対象として実施した。抗 TNF 薬治療に関する基準を除き，両試験で組入れ基準は類似しており，試験デザインも同一であった。これらの試験では，有効性の発現及び 8 週目までの経時推移はおおむね一貫していた。また，第 IIb 相試験である C0743T26 試験の結果も，補足データとして特定の集団を本項の解析に含めた。

2.7.3.3.1 試験対象集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の対象集団の疾患特性は，治験実施計画書に規定した選択基準（CRD3001 試験では抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がないことを規定）による差異を除き，類似していた。

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性

ベースライン時の人口統計学的特性は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験でおおむね同様であった（表 2.7.3.3-1）。各試験で女性が半数を超えており，年齢の中央値は 37.0 歳であった。人種は主に白人であり，体重の中央値は 68.9 kg であった。

表 2.7.3.3-1 ベースライン時の人口統計学的特性
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	CRD3001	CRD3002	Total CRD3001/CRD3002
Subjects Randomized[a]	741	628	1369
Age (years)			
Median	36.0	37.0	37.0
Sex			
Male	42.8%	46.7%	44.6%
Female	57.2%	53.3%	55.4%
Race			
White	84.1%	83.8%	84.4%
Black or African American	3.1%	3.2%	3.2%
Asian	8.5%	8.0%	8.3%
Other	4.3%	5.1%	4.2%
Weight (kg)			
Median	67.0	70.8	68.9

[a] Excludes those subjects enrolled prior to study restart.

Adapted from: [TSIDEM02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsidem02.sas] 09OCT2015, 12:33; [TSIDEM02.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tsidem02.sas] 16AUG2013, 15:55; [TSIDEM02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tsidem02.sas] 26NOV2014, 16:52

CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合した，投与群別のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-付録-85 に示す。ベースライン時の人口統計学的特性は，3 つの投与群間でおおむね偏りはなかった。

2.7.3.3.1.2 クローン病の疾患特性

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の対象は，いずれも中等症から重症の活動期クローン病患者であった。両試験の差異は，CRD3001 試験では抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がないことが選択基準であったのに対して，CRD3002 試験では除外基準であった点のみであった。ベースライン時の IBDQ スコアの中央値はいずれの試験でも低く，炎症性腸疾患のために健康関連 QOL が低いことを示していた[7)]。SF-36 PCS 及び MCS スコアの平均値も，米国の一般的集団（平均値 50）と比較して顕著に低く，健康関連 QOL が低いことを示していた[8)]（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/TEFSF01，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/TEFSF01）。

CRD3001 試験に組み入れられた被験者のベースライン時の疾患特性は，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がない，中等症から重症のクローン病の患者集団を代表するものであった。CRD3001 試験では，CRD3002 試験（既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者）と比較して，ベースライン時の CDAI スコアの中央値が高く（CRD3001 試験：317.0，CRD3002 試験：292.5；以下同順），罹患期間の中央値が長く（10.1 年，6.4 年），より重症であった。また，ベースライン時の CRP 濃度の中央値は，CRD3002 試験（8.05 mg/L）と比較して CRD3001 試験（9.88 mg/L）で高かった。いずれの試験でも瘻孔及び狭窄が多く認められ，CRD3002 試験と比較して CRD3001 試験でこれらの合併又は既往を有する被験者が多かった。また，CRD3002 試験と比較して CRD3001 試験で，消化管の病変部位が回腸及び結腸，並びに肛門周囲である被験者の割合が多かった（表 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-2 ベースライン時のクローン病の疾患特性
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	CRD3001	CRD3002	Total CRD3001/CRD3002
Subjects Randomized[a]	741	628	1369
Crohn's disease duration (years)			
Median	10.1	6.4	8.7
CDAI			
Median	317.0	292.5	305.0
Involved GI areas (%)			
Ileum only	13.9	23.3	18.2
Colon only	16.8	19.8	18.1
Ileum and colon	68.6	56.6	63.1
Proximal GI tract	21.1	15.2	18.4
Perianal	43.4	28.4	36.5
IBDQ score (32-224)			
Median	120.0	121.0	120.0
CRP (median; mg/L)	9.88	8.05	9.03
Abnormal (>3.0 mg/L), (%)	78.3	76.8	77.6
Crohn's disease complications (%)			
Intra-abdominal abscess (past)	14.0	10.2	12.3
Sinus tracts/perforation[b]	8.0	5.6	6.9
Fistula (%)[b]	47.5	35.0	41.8
Current	19.3	15.6	17.6
Bowel stricturing (%)[b]	44.8	31.1	38.5
Current	9.7	10.5	10.1
Any extra intestinal manifestation (%)[c]	50.8	55.6	53.0
Arthritis/arthralgia	47.3	52.5	49.7

[a] Excludes those subjects enrolled prior to study restart.
[b] Current or past.
[c] No other extraintestinal manifestation present in more than 5% overall.
CDAI=Crohn's Disease Activity Index; CRP=C-reactive protein; GI=gastrointestinal; IBDQ= Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.

Adapted from: [TSIDEM03.rtf], [TSIDEM09.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]; [TSIDEM03.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20]; [TSIDEM03.rtf], [TSIDEM09.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合した，投与群別のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.6-付録-86 に示す。ベースライン時の疾患特性は，3 つの投与群間でおおむね偏りはなかった。

2.7.3.3.1.3　クローン病の前治療薬及び併用薬

CRD3001 試験及び CRD3002 試験に組み入れられた被験者の前治療薬及び併用薬は，経口コルチコステロイド及び免疫調節薬等の既存治療歴があり，かつ効果不十分又は忍容性のない，中等症から重症の活動期クローン病の患者集団を代表するものであった（表 2.7.3.3-3，表 2.7.3.3-4）。

選択基準から予測されたとおり，CRD3001 試験では被験者の 99.2%が抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がなく，CRD3002 試験では被験者の 68.6%が抗 TNF 薬未治療であった。CRD3001 試験の被験者の 40.8%が 2 剤，10.4%が 3 剤の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がなかった。また，コルチコステロイド又は免疫調節薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者

の割合は，CRD3001 試験で 89.3%，CRD3002 試験で 99.4%であった。いずれの試験においても，70%以上の被験者が経口コルチコステロイド治療に，2/3 以上の被験者が免疫調節薬治療に効果不十分又は忍容性がなかった。

表 2.7.3.3-3 クローン病前治療薬

［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	CRD3001	CRD3002	Total CRD3001/CRD3002
Subjects Randomized [a]	741	628	1369
Previously treated with and failed full/adequate course of (%):			
Corticosteroids or immunomodulators [b,c]	89.3	99.4	93.9
Corticosteroids[c]	70.3	80.9	75.2
Immunomodulators	78.9	67.5	73.7
Previously failed ≥ 1 TNF antagonist therapies (%)	99.2	NA	53.7
1 TNF antagonist therapies	48.0	NA	26.0
2 TNF antagonist therapies	40.8	NA	22.1
3 TNF antagonist therapies	10.4	NA	5.6
TNF antagonist naïve (%)	NA	68.6	31.5

[a] Excludes those subjects enrolled prior to study restart.
[b] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators; or became dependent on corticosteroids.
[c] Includes budesonide.
TNF=tumor necrosis factor.

Adapted from: [TSICM02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]; [TSICM02B.rtf], [TSICM03.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20]; [TSICM02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合した，投与群別の前治療薬を表 2.7.3.6-付録-87 に示す。前治療薬は，3 つの投与群間でおおむね同様であった。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても，約 75%の被験者がベースライン時にクローン病治療薬を併用していた（表 2.7.3.3-4）。抗生物質を併用している被験者の割合は CRD3001 試験で高く，経口 5-ASA を併用している被験者の割合は CRD3002 試験で高かった。コルチコステロイドを併用している被験者の割合は，CRD3002 試験（39.3%）と比較して CRD3001 試験（45.9%）で高かった。プレドニゾン又は同等製剤の投与量の中央値も，CRD3002 試験（15.0 mg/日）と比較して CRD3001 試験（20.0 mg/日）で多かった。併用薬に認められた両試験の差は，CRD3001 試験がより治療に効果不十分又は忍容性のない被験者を対象としていることと合致していた。

表 2.7.3.3-4 ベースライン時のクローン病に対する併用薬
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	CRD3001	CRD3002	CRD3001/CRD3002
Subjects Randomized[a]	741	628	1369
Subjects with ≥1 medication, n (%)	537 (72.5%)	489 (77.9%)	1026 (74.9%)
Immunomodulatory drugs, n (%)	233 (31.4%)	219 (34.9%)	452 (33.0%)
6-MP/AZA, n (%)	166 (22.4%)	190 (30.3%)	356 (26.0%)
MTX, n (%)	68 (9.2%)	30 (4.8%)	98 (7.2%)
Aminosalicylates, n (%)	154 (20.8%)	271 (43.2%)	425 (31.0%)
Antibiotics, n (%)	64 (8.6%)	21 (3.3%)	85 (6.2%)
Corticosteroids (including budesonide), n (%)	340 (45.9%)	247 (39.3%)	587 (42.9%)
Prednisone-equivalent dose - mg/day, median[b]	20.0	15.0	20.0

[a] Excludes those subjects enrolled prior to study restart.
[b] Excluding budesonide.
6-MP=6-mercaptopurine; AZA=azathioprine; MTX=methotrexate.

Adapted from:[TSICM01.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsicm01.sas] 09OCT2015, 12:32
[TSICM01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tsicm01.sas] 16AUG2013, 15:55
[TSICM01.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tsicm01.sas] 26NOV2014, 16:51

CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合した，投与群別のベースライン時のクローン病に対する併用薬を表 2.7.3.6-付録-88 に示す。ベースライン時の併用薬は，3 つの投与群間でおおむね同様であった。

2.7.3.3.2　寛解導入試験の有効性の結果の比較検討（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

臨床転帰，炎症マーカー，健康関連 QOL 及び医療資源の利用について，第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）間で比較した結果を以下に示す。主にプラセボ群と比較した有効性，用量反応性及び経時的な反応について比較した。

2.7.3.3.2.1　臨床転帰の改善

CRD3001 試験及び CRD3002 試験では，いずれもプラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意かつ臨床的に意味のある臨床転帰の改善が認められた。CRD3001 試験（抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者），及び CRD3002 試験（既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者）のいずれにおいても，本剤により clinical response 及び clinical remission が得られ，本剤の両投与群（～6 mg/kg 群及び 130 mg 群）で主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目のすべてが達成された（表 2.7.3.3-5）。CRD3002 試験における 8 週目の clinical response，並びに CRD3001 試験及び CRD3002 試験における 8 週目の clinical remission では，本剤～6 mg/kg 群と本剤 130 mg 群の間に臨床的に意味のある差が認められ，CRD3002 試験の clinical remission において最も差が大きかった。

表 2.7.3.3-5 主要な臨床転帰に関する評価項目の結果
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	CRD3001 (TNF antagonist failures)			CRD3002 (Conventional therapy failures)		
		Ustekinumab			Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	~6 mg/kg	Placebo	130 mg	~6 mg/kg
Randomized[a]	247	245	249	209	209	209
PRIMARY ENDPOINT						
Clinical response at Week 6	21.5%	34.3%[c]	33.7%[c]	28.7%	51.7%[b]	55.5%[b]
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS						
Clinical remission at Week 8	7.3%	15.9%[c]	20.9%[b]	19.6%	30.6%[c]	40.2%[b]
Clinical response at Week 8	20.2%	33.5%[c]	37.8%[b]	32.1%	47.4%[b]	57.9%[b]
70-point response at Week 6	30.4%	46.1%[b]	43.8%[c]	38.8%	58.9%[b]	64.6%[b]
70-point response at Week 3	27.1%	38.4%[c]	40.6%[c]	31.6%	49.3%[b]	50.7%[b]

[a] Excludes those subjects enrolled prior to study restart and excludes Site 1127.
[b] p <0.001 compared with placebo.
[c] p <0.01 compared with placebo.
TNF=tumor necrosis factor.

Adapted from: [TEFFDAL01.rtf], [TEFFDAL02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]

(1) Clinical response（CDAI スコアの 100 ポイント以上の減少）

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の主要評価項目はいずれも，6 週目の clinical response が得られた被験者の割合とした。CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても，本剤の静脈内投与による効果（寛解導入）が認められ，6 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に高かった。また，いずれの試験においても，8 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）も，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高かった。

CRD3001 試験で clinical response が得られた被験者の割合は，本剤群及びプラセボ群のいずれも CRD3002 試験での割合より低かった。しかし，CRD3001 試験の結果は臨床的に意味のあるものであり，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者を対象とした第 IIb 相試験（C0743T26 試験，2.7.3.2.1.2）の結果とも一貫していた。

いずれの試験においても，8 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高かった。両投与群間の差は，CRD3001 試験（4.3%）と比較して CRD3002 試験（10.5%）で大きかった。この投与量による差は，CRD3001 試験では 6 週目には明確には認められなかったが，CRD3002 試験では 6 週目に既にわずかな差が認められた。

(2) Clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

Clinical remission の達成はクローン病治療の主要な目標である。いずれの試験においても，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に高かった。

両試験ともに，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高く，投与群間の差は CRD3002 試験でより大きかった。

CRD3002 試験では，CRD3001 試験と比較してプラセボ群での割合が高かったものの，本剤の両投与群でも高く，両試験において本剤の臨床的に意味のある効果が示された。

CRD3001 試験において本剤の両投与群及びプラセボ群で clinical remission が得られた被験者の割合は，CRD3002 試験での割合より低かった。しかし，CRD3001 試験の結果は臨床的に意味のあるものであり，第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の結果とも一貫していた（2.7.3.2.1.2(1)1)）。

(3) 70-point response（CDAI スコアの 70 ポイント以上の減少）

6 週目の 70-point response（主要な副次評価項目）及び 3 週目の 70-point response（主要な副次評価項目）は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても達成された。

6 週目及び 3 週目の 70-point response が得られた被験者の割合は，clinical response と同様に，いずれの試験においても，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高く，また response の大きさ及び治療効果は，CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で大きかった。CRD3002 試験の 6 週目の 70-point response が得られた被験者の割合における治療効果（プラセボ群との差）は，本剤 130 mg 群（20.1%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（25.8%）で高かった。それ以外は，両試験ともに本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群でおおむね同様であった。

(4) 経時的な有効性評価

本剤による効果は，いずれの試験においても，clinical response，clinical remission（両試験の 3 週目の本剤 130 mg 群を除く），70-point response 及び CDAI スコアのベースラインからの変化量を含む，臨床転帰に関する多くの評価項目で認められた。いずれの試験においても，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意な効果が認められ，特に本剤～6 mg/kg 群では大きな効果が得られた。また，中等症から重症の活動期クローン病患者にとって，効果発現時期は特に重要であるが，いずれの投与群においても，ベースライン後最初の来院である 3 週目に既に効果が認められ，6 週目まで増加を続けた。本剤～6 mg/kg 群では，更に 8 週目まで増加を続けた。

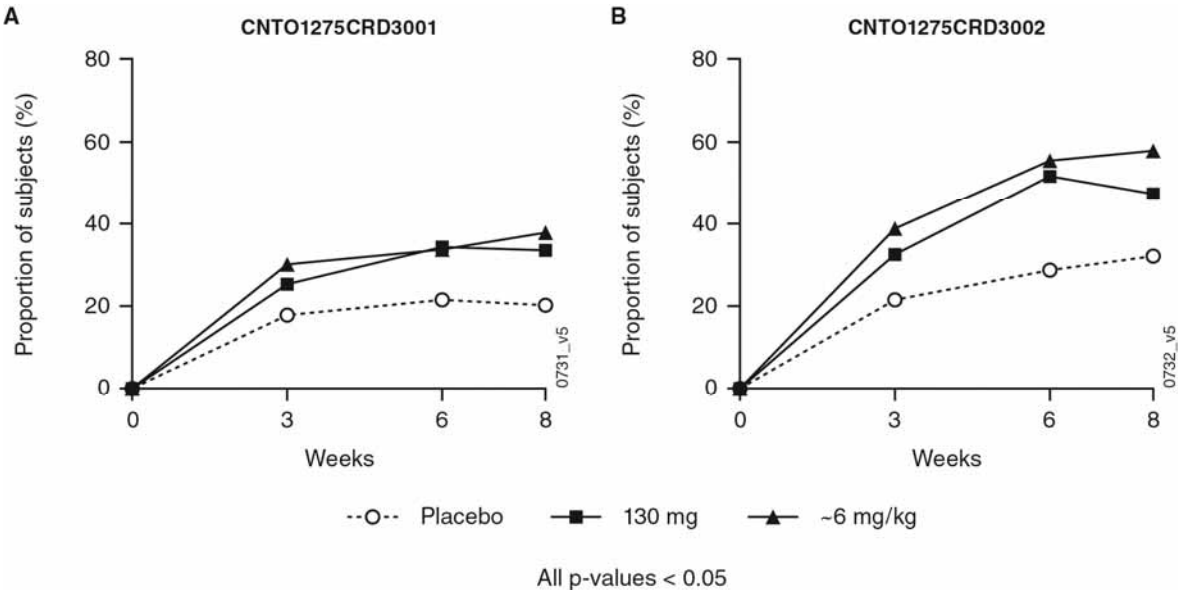
1) Clinical response

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のすべての評価時点において，clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に高かった。Clinical response が得られた被験者の割合の経時推移は，両試験間でおおむね同様であったが，CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で高かった（図 2.7.3.3-1）。

Clinical response が得られた被験者の割合は，本剤の単回静脈内投与（0 週目のベースライン来院時）後最初の来院である 3 週目に，既にプラセボ群と比較して本剤の両投与群で高かった。また，低用量群（本剤 130 mg 群）と比較して高用量群（本剤～6 mg/kg 群）では，より持続的で高い有効性が認められた。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても，clinical response が得られた被験者の割合は，8 週目の本剤～6 mg/kg 群で最も高かった。本剤の両投与群間の差は 3 週目及び 6 週目では小さかったが，8 週目では，特に CRD3002 試験で本剤 130 mg 群の有効性が低下しており，両投与群間の差がより明確であった。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合した，clinical response が得られた被験者の割合の経時推移を表 2.7.3.6-付録-89 に示す。併合解析結果は，全般的に 2 試験の結果を反映したものであった。経時推移は個々の試験結果と一貫しており，3 つの評価時点（3，6 及び 8 週目）すべてにおいて，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高かった。特に 8 週目に最も高く，プラセボ群（25.7%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（46.9%）及び 130 mg 群（39.9%）で有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。



Adapted from: [TEFCRES06.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tefcres06.sas] 16AUG2013, 16:01
[TEFCRES06.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tefcres06.sas] 26NOV2014, 16:32

図 2.7.3.3-1 Clinical response の 8 週目までの経時推移
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

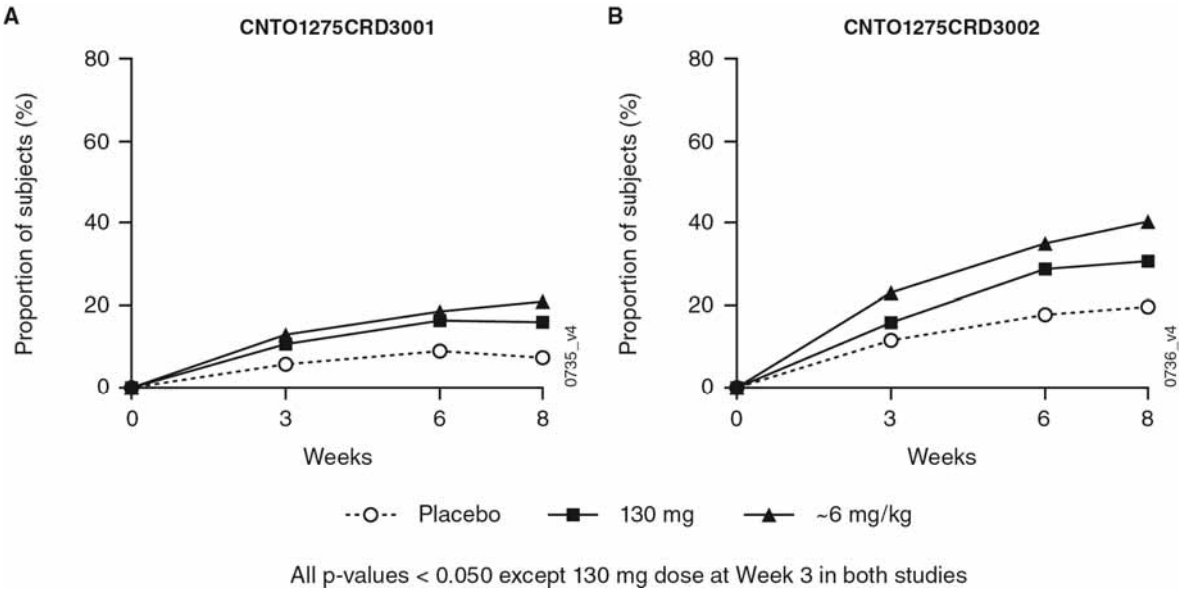
2) Clinical remission

CRD3002 試験の 3 週目の本剤 130 mg 群を除き，両試験ともに，3，6 及び 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高かった。Clinical remission が得られた被験者の割合の経時推移は両試験間でおおむね同様であったが，clinical response と同様，本剤の両投与群ともに，CRD3002 試験と比較して CRD3001 試験で低く，特に 6 週目及び 8 週目では低かった。

いずれの試験においても，clinical remission が得られた被験者の割合は，3 週目に既にプラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高く，特に CRD3002 試験ではプラセボ群との差が大きかった。図 2.7.3.3-2 に示すように，両試験ともに，本剤～6 mg/kg 群では 6 週目から 8 週目にかけて上昇を続けたが，本剤 130 mg 群では上昇は緩やかであった。Clinical remission が得られた被験者の割

合は，3 つの評価時点（3，6 及び 8 週目）すべてにおいて本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高く，特に 8 週目に両投与群間の差が明確に認められた。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合した，clinical remission が得られた被験者の割合の経時推移を表 2.7.3.6-付録-90 に示す。経時推移は個々の試験結果と一貫しており，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（12.9%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（29.7%）及び本剤 130 mg 群（22.7%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。



Adapted from: [TEFCREM02.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tefcrem02.sas] 16AUG2013, 16:00
[TEFCREM02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tefcrem02.sas] 26NOV2014, 16:32

図 2.7.3.3-2 Clinical remission の 8 週目までの経時推移
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

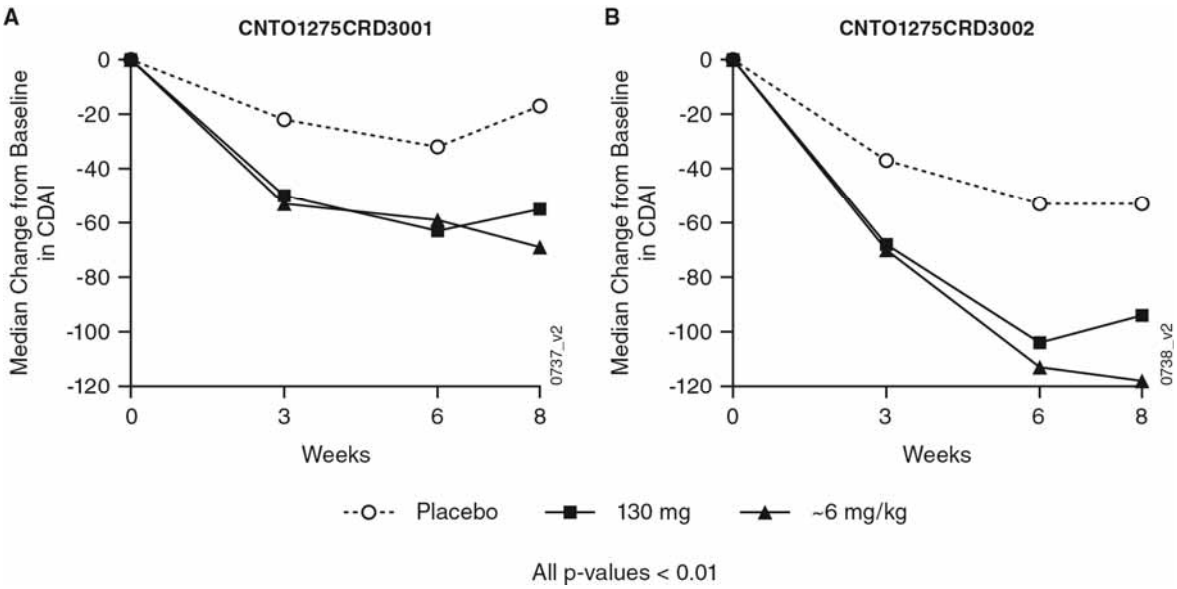
3) CDAI スコア

CRD3001 試験及び CRD3002 試験におけるベースライン時の CDAI スコアの中央値は，投与群間でおおむね同様であった。2.7.3.3.1.2 に記載したように，ベースライン時の CDAI スコアの中央値は，CRD3002 試験（292.5）と比較して CRD3001 試験（317.0）で高く，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない対象集団で疾患がより重症であることを示していた。また，CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても，3，6 及び 8 週目の CDAI スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった。

CDAI スコアのベースラインからの変化量の経時推移は，試験間でおおむね同様であった。しかし，3 つの評価時点（3，6 及び 8 週目）すべてにおいて，CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で減少量が大きく，その差は 6 週目及び 8 週目で最も大きかった（図 2.7.3.3-3）。

いずれの試験においても，CDAI スコアのベースラインからの減少量は，3 週目で既にプラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きかった。3 週目から 6 週目にかけて，各試験の本剤 130 mg 群では更に減少したが，6 週目から 8 週目にかけては効果の減弱が認められた。Clinical response 及び clinical remission と同様に，本剤～6 mg/kg 群では CDAI スコアが 8 週目まで継続し

て減少した。CDAI スコアの減少量は，CRD3002 試験の 8 週目で最も大きかった。両試験ともに，CDAI スコアの変化量の中央値において，本剤～6 mg/kg 群と本剤 130 mg 群の差は 8 週目で最も大きく，また 8 週目においては CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験（本剤～6 mg/kg 群：-118.0，本剤 130 mg 群：-94.0）で大きかった（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.4.4）。



Adapted from: [TEFCDAI01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tefcdai01.sas] 16AUG2013, 16:00
[TEFCDAI01.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tefcdai01.sas] 26NOV2014, 16:17

図 2.7.3.3-3 CDAI スコアのベースラインからの変化量の 8 週目までの経時推移
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

CDAI スコアのベースラインからの変化量について，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析結果を表 2.7.3.6-付録-91 に示す。併合解析結果は，個々の試験の結果と一貫していた。CDAI スコアのベースラインからの変化量は，各評価時点で本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で大きく，両投与群間の差は 8 週目に最も大きかった（本剤～6 mg/kg 群：-90.0，本剤 130 mg 群：-70.0）。

2.7.3.3.2.2 炎症マーカーの低下

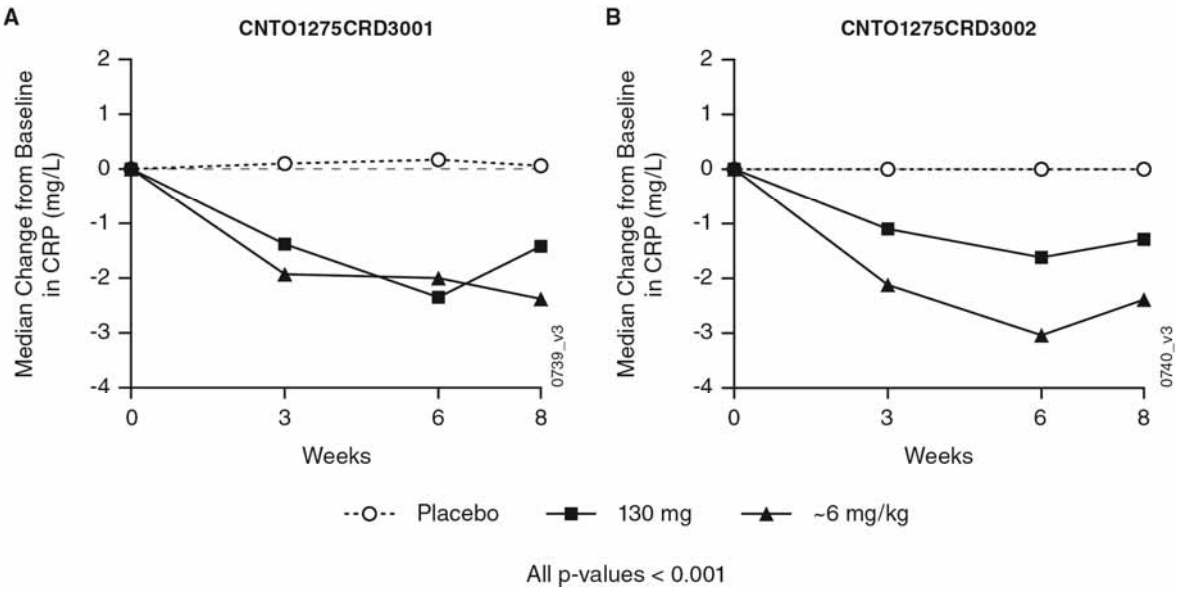
血清中炎症マーカー（CRP）及び便中炎症マーカー（ラクトフェリン及びカルプロテクチン）の低下による本剤の有効性が認められた。本剤による寛解導入療法でのクローン病関連の炎症マーカーの低下又は正常化は，臨床転帰に関する評価項目で認められた有効性を支持するものであった。

(1) CRP

ベースライン時の CRP 濃度の中央値は，CRD3002 試験（8.05 mg/L）と比較して CRD3001 試験（9.88 mg/L）でわずかに高かった。いずれの試験においても，3，6 及び 8 週目の CRP 濃度は，

プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に低下した。CRP 濃度が正常化した被験者の割合も同様の傾向を示した（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.5 and 6.4.6, 【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.4.5 and 6.4.6）。

図 2.7.3.3-4 に示すように，本剤の両投与群で，CRP 濃度はベースライン後の最初の来院である 3 週目までに急速に低下し，3 週目以降も継続して低下した。全期間にわたり，CRP 濃度はプラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に低下した。CRD3001 試験の 6 週目を除き，8 週目までの CRP 濃度の変化量の中央値は，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で大きかった。本剤～6 mg/kg 群において，CRD3002 試験では 6 週目と比較して 8 週目では変化量が小さかった。



Adapted from: [TEFCRP02.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tefcrp02.sas] 16AUG2013, 16:01
[TEFCRP02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tefcrp02.sas] 26NOV2014, 16:32

図 2.7.3.3-4 CRP 濃度のベースラインからの変化量の 8 週目までの経時推移
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

(2) 便中炎症マーカー

最新の炎症性腸疾患の管理において，より臨床的に重要なバイオマーカーであることが明らかとなったカルプロテクチンについて主に記載する[9)]。

いずれの試験においても，6 週目の便中カルプロテクチン濃度は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に低下した（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.4.8, 【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.4.8）。便中カルプロテクチン濃度の変化量の中央値は，CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で，本剤の両投与群ともに大きかった。

ベースライン時に便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg を超えていた被験者（臨床的に意味のある上昇）のうち，6 週目に 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，いずれの試験においても，プラセボ群（CRD3001 試験：10.5%，CRD3002 試験：15.7%；以下同順）と比較して本剤～6 mg/kg 群（27.8%，30.4%）及び本剤 130 mg 群（23.3%，26.3%）で有意に高く，両試験間ではおおむね同様であった。両試験ともに，6 週目に便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg 以下

となった被験者の割合は，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でわずかに高かった。便中カルプロテクチン濃度が 100 mg/kg 以下となった被験者の割合についても同様の傾向が認められた。

また，便中ラクトフェリンについても，両試験ともに同様の傾向が認められた（2.7.3.2.2.1(1)3)a)及び 2.7.3.2.2.2(1)3)a)）。

2.7.3.3.2.3 健康関連 QOL の改善

クローン病の臨床転帰の改善は全般的に，疾患特異的及び全般的健康状態における健康関連 QOL（IBDQ スコア及び SF-36 スコア）の改善を伴っていた（表 2.7.3.3-6）。いずれの試験においても，IBDQ スコアはプラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に改善した。また，CRD3002 試験では SF-36 のすべての項目でプラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意な改善が認められた。CRD3001 試験では，SF-36 MCS スコアがプラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群で有意に改善した。

表 2.7.3.3-6 8 週目の健康関連 QOL の評価結果
［CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	CNTO1275CRD3001			CNTO1275CRD3002		
		Ustekinumab			Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	~6 mg/kg	Placebo	130 mg	~6 mg/kg
Subjects Randomized[b]	247	245	249	209	209	209
IBDQ						
N	244	243	248	207	208	207
Mean (SD) change from baseline	11.9 (26.51)	18.1 (28.02)[a]	22.1 (28.59)[a]	14.7 (26.96)	29.1 (33.82)[a]	35.3 (36.05)[a]
Proportion of subjects with ≥16 point-change	36.5%	46.9%[a]	54.8%[a]	41.1%	58.7%[a]	68.1%[a]
SF-36[c]						
N	223	231	232	189	193	195
Mean (SD) change from baseline in PCS	2.62 (6.502)	3.21 (6.434)	3.57 (6.750)	2.59 (5.880)	5.05 (7.236)[a]	6.01 (7.699)[a]
Proportion of subjects with ≥5-point improvement in PCS	30.0%	33.3%	34.9%	31.2%	44.0%[a]	49.2%[a]
Mean (SD) change from baseline in MCS	2.19 (8.466)	3.34 (9.410)	4.86 (9.278)[a]	3.25 (9.468)	5.91 (10.546)[a]	6.80 (11.339)[a]
Proportion of subjects with ≥5-point improvement in MCS	30.0%	36.4%	42.2%[a]	38.6%	49.2%[a]	51.3%[a]

[a] p<0.050 vs placebo.
[b] Excludes those subjects enrolled prior to study restart and excludes Site 1127.
[c] Excluding German sites.
IBDQ= Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS=Mental Component Summary; PCS= Physical Component Summary; SD=standard deviation; SF-36=36-item short form health survey.

Adapted from:[TEFSF01.rtf], [TEFSF03.rtf], [TEFIBDQ01.rtf], [TEFIBDQ03.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20];
[TEFSF01.rtf], [TEFSF03.rtf], [TEFIBDQ01.rtf], [TEFIBDQ03.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

(1) 疾患特異的健康関連 QOL

いずれの試験においても，8 週目における IBDQ スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.3.3-6）。また，両投与群ともに，CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で大きかった。また，IBDQ の 4 分野（腸症状，全身症状，社会機能及び情緒機能）のすべてにおいて，CRD3001 試験の本剤～6 mg/kg 群及び CRD3002 試験の本剤の両投与群で，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。両試験ともに，8 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高かった。また，その割合は本剤 130 mg 群（CRD3001 試験：46.9%，CRD3002 試験：58.7%；以下同順）と比較して本剤～6 mg/kg 群（54.8%，68.1%）で顕著に高かった。以上より，本剤投与により疾患特異的健康関連 QOL が大きく改善することが示された（2.7.3.2.2.1(1)3)b)，2.7.3.2.2.2(1)3)b)）。

(2) 全般的健康状態における QOL

いずれの試験においても，8 週目における SF-36 PCS，MCS 及び 8 分野のスコアの変化量の平均値はすべて，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で大きかった。両試験ともに，PCS 及び MCS スコアでは，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で改善が認められた。

CRD3002 試験では，8 週目の PCS 及び MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合，並びに 8 週目の SF-36 の 8 分野すべてのスコアが，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高かった。一方，CRD3001 試験では，MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合のみが，プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群で有意に高かった（2.7.3.2.2.1(1)3)b)，2.7.3.2.2.2(1)3)b)）。

2.7.3.3.2.4 医療資源の利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響

いずれの試験も試験期間が短いこと，外科的手術が必要になると予測されるクローン病に関連した合併症を有する患者は対象から除外したことから，8 週目までにクローン病関連で入院した被験者及び手術を受けた被験者は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験ともに，すべての投与群で少なく，プラセボ群と本剤の両投与群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

クローン病関連で入院した被験者及び手術を受けた被験者の割合について，第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）及び C0743T26 試験の寛解導入期の併合解析を実施した（表 2.7.3.6-付録-92）。その結果，クローン病関連で入院した被験者及び手術を受けた被験者の割合は，プラセボ群（入院：5.4%，手術：2.9%；以下同順）と比較して本剤併合群（3.8%，1.9%）で低かった。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても，疾患が日常生産性に及ぼす影響を評価する Productivity VAS について，8 週目のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きく，本剤の両投与群間ではおおむね同様であった［プラセボ群（CRD3001 試験：-0.5，CRD3002 試験：-0.6；以下同順），本剤～6 mg/kg 群（-1.2，-2.0），本剤 130 mg 群（-0.9，-1.2）］。臨床転帰の結果と同様に，Productivity VAS の変化量は，CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で大きく，特に本剤～6 mg/kg 群では差が大きかった。なお，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の各試験では，8 週目の就業している被験者の損失労働時間及び WLQ スコアに，投与群間で大きな差はなかった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.6，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.7）。

2.7.3.3.2.5 瘻孔の評価

第 III 相寛解導入試験では，ベースライン時に排膿性瘻孔が認められた被験者は少なかった（CRD3001 試験：12.6%，CRD3002 試験：10.8%；2.7.3.2.2.1(1)2)e)，2.7.3.2.2.2(1)2)e)）。各寛解導入試験での 8 週目の瘻孔反応例（ベースラインから 50%以上の減少）の割合における本剤併合群の治療効果（プラセボ群との差）は，CRD3001 試験で 6.7%，CRD3002 試験で 16.7%であり，有効性が認められたことから，推定精度の向上のため，第 III 相寛解導入試験及び C0743T26 試験の寛解導入期（ベースライン時に瘻孔が認められた被験者：61 例）の併合解析を実施した。

その結果，ベースライン時に排膿性瘻孔が認められた被験者は 12.3%（238/1894 例）であった（表 2.7.3.6-付録-93）。8 週目の瘻孔反応例の割合は，プラセボ群（16.9%）と比較して本剤併合群（26.0%）で高かったが，統計学的な有意差は認められなかった。

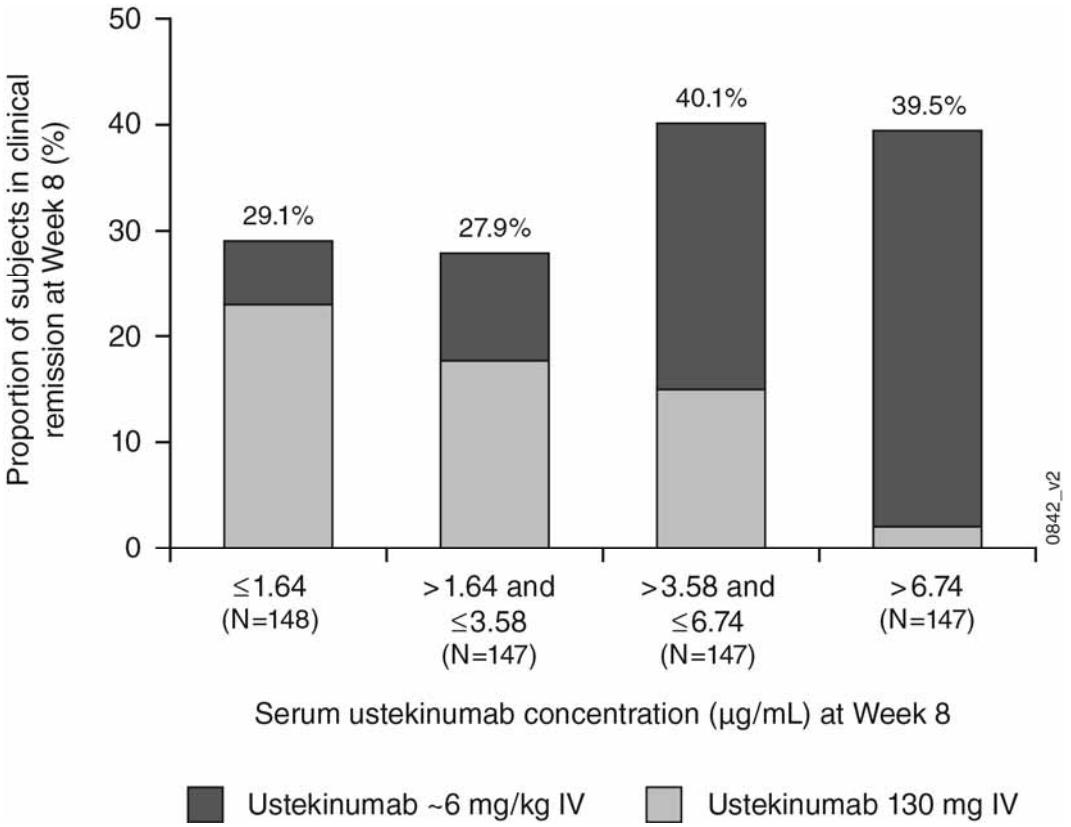
2.7.3.3.2.6 有効性及び薬物動態

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の主要評価項目は 6 週目に評価したため，曝露量と薬物応答の関係も各試験で 6 週目に評価した（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.7，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.8）。しかし，曝露量と薬物応答の関係は，8 週目の clinical remission，CDAI スコア及び CRP において，より明確に認められたため（2.7.3.2.2.1(1)4)，2.7.3.2.2.2(1)4)），8 週目のこれら 3 つの評価項目について，第 III 相寛解導入試験の併合解析を実施した。なお，寛解導入試験及び寛解維持試験における clinical remission について，モデルを用いた曝露量と薬物応答の関係についての解析結果は【2.7.2.3.3.1】に示した。

8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験でおおむね同様であった【2.7.2.3.1.1(1)】。しかし，8 週目の有効性は，CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で高かった。幅広いクローン病患者集団において，有効性とウステキヌマブ全身曝露量との関連性の頑健なデータを得るため，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析を実施した。本剤を投与した被験者を対象に，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分し，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合，CDAI スコアのベースラインからの変化量及び CRP 濃度の結果を要約した。

(1) 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度別の clinical remission

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析結果より，8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が中央値以下の 2 つの被験者集団（低い方から順に 29.1%，27.9%）と比較して，血清中ウステキヌマブ濃度が中央値を超える 2 つの被験者集団（高い方から順に 39.5%，40.1%）で高かった（表 2.7.3.6-付録-94，図 2.7.3.3-5）。

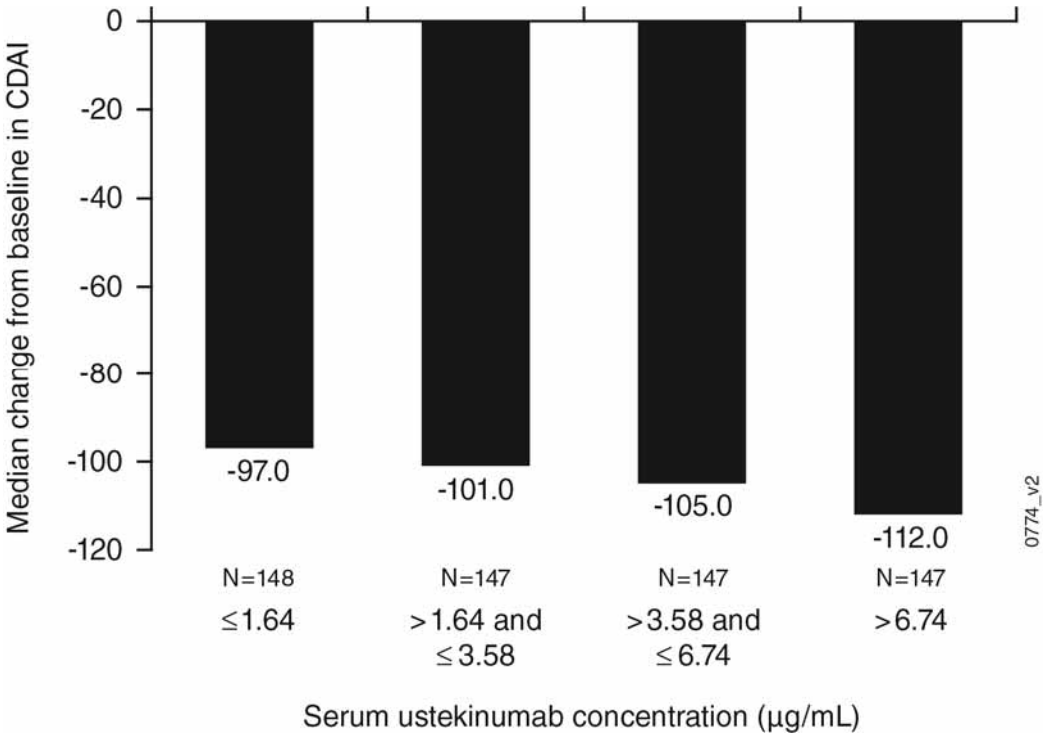


IV=intravenous; N=number of subjects.
Adapted from [TEFCREM07Y.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem07y.sas] 28OCT2015, 10:54

図 2.7.3.3-5 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

(2) 血清中ウステキヌマブ濃度別の CDAI スコア

曝露量と薬物応答の関係を評価するための連続変数としての有効性評価項目として，CDAI スコアのベースラインからの変化量を評価した。差はわずかであったが，8 週目では，本剤併合群における変化量の中央値は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 3 四分位数を超える被験者集団で-112.0，第 1 四分位数以下の被験者集団で-97.0 であり，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど増加する傾向が認められた（表 2.7.3.6-付録-95，図 2.7.3.3-6）。

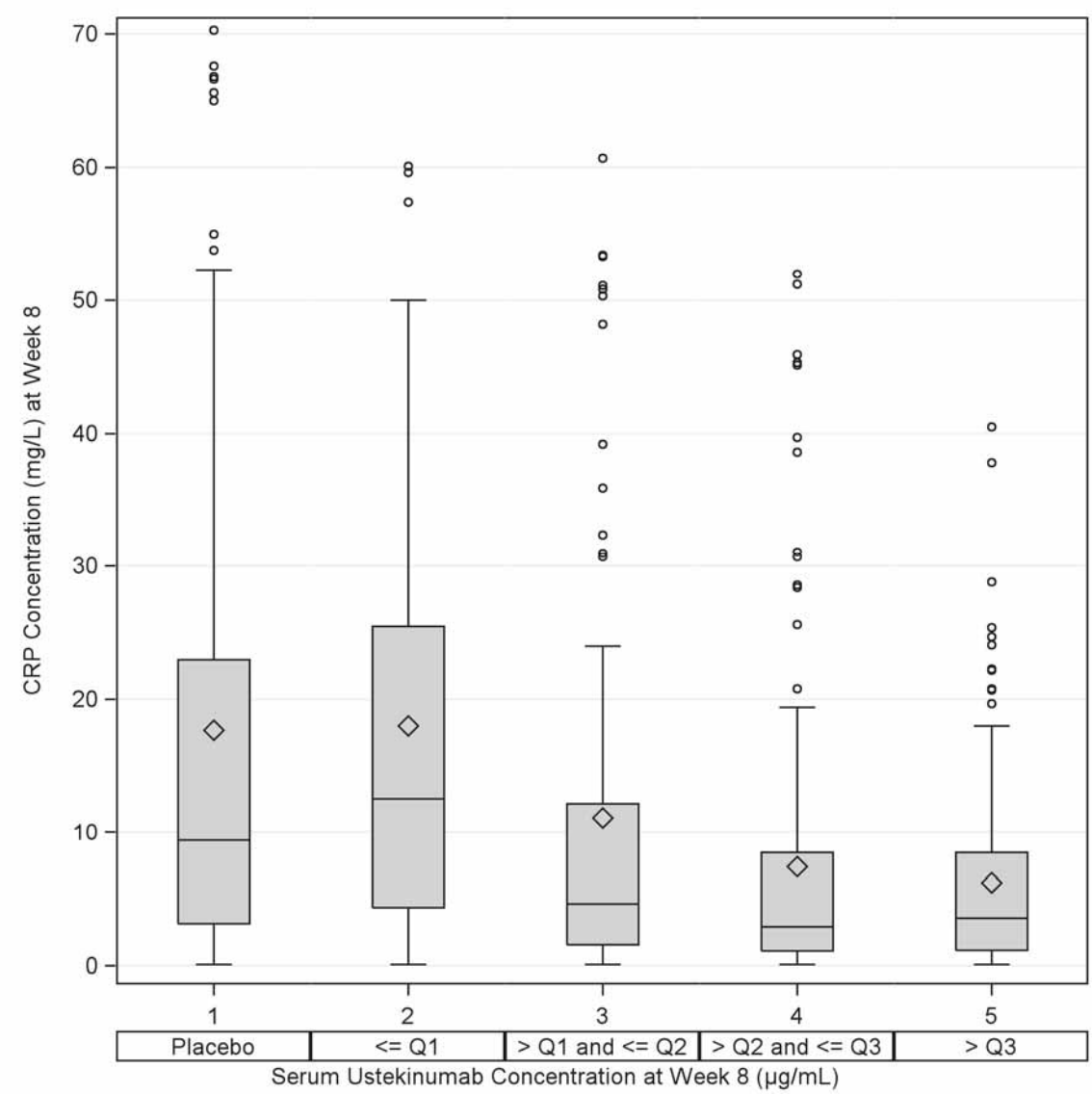


N= number of subjects.
Adapted from [TEFCDAI04.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcdai04.sas] 29SEP2015, 14:00

図 2.7.3.3-6 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

(3) 血清中ウステキヌマブ濃度別の CRP 濃度

各試験結果と同様に，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析結果においても，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど CRP 濃度が低値であった（表 2.7.3.6-付録-96，図 2.7.3.3-7）。本剤併合群では，CRP 濃度の中央値は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数以下（1.64 µg/mL 以下）の被験者集団で最も高かった（12.55 mg/L）。その他の 3 つの被験者集団では，CRP 濃度の中央値は，血清中ウステキヌマブ濃度が低い方から順に 4.62，2.93，3.57 mg/L であった。



Note: 1 st quartile=1.64 µg/mL, 2 nd quartile=3.58 µg/mL, 3 rd quartile=6.74 µg/mL are based on subjects in Ustekinumab Combined Group.

[GEFCRP041.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gefcrp041.sas] 29SEP2015, 13:53

図 2.7.3.3-7 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：本剤を投与された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

2.7.3.3.2.7 有効性及び免疫原性

薬剤耐性アッセイにより抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者が少なかったため［CRD3001 試験：本剤を投与した被験者 484 例中 1 例（0.2%），CRD3002 試験：本剤を投与した被験者 411 例中 1 例（0.2%）］，有効性及び免疫原性の関連性に関する解析は実施せず，抗ウステキヌマブ抗体が寛解導入における有効性に及ぼす影響について結論は得られなかった（2.7.3.2.2.1(1)5)，2.7.3.2.2.2(1)5)）。

2.7.3.3.3 寛解維持試験の有効性の結果の比較検討（CRD3003 試験及び C0743T26 試験）

CRD3003 試験及び C0743T26 試験の各試験で本剤による寛解導入療法の responder としてランダム化された被験者を対象に，寛解維持期の clinical remission が得られた被験者の割合を比較した。C0743T26 試験の対象被験者はすべて，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性がなく，寛解維持療法として本剤又はプラセボを q8w で投与されていた。このため，CRD3003 試験においても，本剤 90 mg SC q8w 群及びプラセボ群に割り付けられた被験者のうち，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者を対象として比較した。

C0743T26 試験における 22 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，CRD3003 試験の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者で 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合とおおむね同様であった。また，CRD3003 試験では，C0743T26 試験と比較して被験者数が少なかったため投与群間で統計学的な有意差は認められなかったが，投与群ごとの割合は両試験間でおおむね同様であった。

- Clinical remission が得られた被験者の割合
  - C0743T26 試験：22 週目（寛解維持療法開始 14 週間後）の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（27.4%）と比較して本剤群（41.7%）で有意に高かった（p=0.029）。
  - CRD3003 試験：抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者で 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（26.2%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（41.1%）で高かった。

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.4.1 寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

部分集団間の有効性の一貫性を評価するため，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の各試験で，主要評価項目である 6 週目の clinical response 及び主要な副次評価項目である 8 週目の clinical remission について，ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性，クローン病の前治療薬及び併用薬による部分集団解析を実施した（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.5，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.5）。

また，ベースライン時の年齢，体重，試験地域，消化管の病変部位，併用薬及び喫煙歴による 6 週目の clinical response 及び 8 週目の clinical remission の部分集団解析について，推定精度の向上のため，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析を実施した。また，抗 TNF 薬治療歴による部分集団については，CRD3001 試験及び CRD3002 試験に加えて第 IIb 相試験（C0743T26 試験）のデータも併合して解析した。

(1) 個々の試験における部分集団間の有効性の比較評価

6 週目の clinical response に及ぼす本剤の効果についての，ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性，併用薬及び前治療薬による部分集団解析結果は，CRD3001 試験の病変部位が回腸の

みの部分集団，及び抗 TNF 薬治療に対する一次無効例の部分集団を除き，両試験及び本剤の両投与群ともに，全体集団とおおむね一貫していた。

また，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の主要な副次評価項目である 8 週目の clinical remission についての，これらの部分集団解析結果は，CRD3002 試験の本剤 130 mg 群で体重が第 1 四分位数を超え中央値以下の部分集団（ベースライン時の四分位数で区分），及び CDAI スコアが 300 超かつコルチコステロイドを併用投与された部分集団を除き，両試験及び本剤の両投与群ともに，全体集団と一貫していた。

結果にばらつきが認められた部分集団もあったが，これは主に対象被験者数が少ない部分集団でみられており，また全体集団及び大部分の部分集団では本剤群で高い有効性が認められていることから，試験結果の一般化には影響しないと考えられた。

(2) 部分集団における有効性評価

1) 人口統計学的特性

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の各試験の結果と同様に，6 週目の clinical response が得られた被験者の割合及び 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合の併合解析結果においても，年齢（45 歳未満／45 歳以上，65 歳未満／65 歳以上），体重，及び試験地域によらず，いずれの部分集団でも本剤 130 mg 群及び本剤～6 mg/kg 群で一貫した有効性が示された（図 2.7.3.6-付録-8，図 2.7.3.6-付録-9，図 2.7.3.6-付録-10，図 2.7.3.6-付録-11）。また，各試験の部分集団解析において，性別及び人種（白人／白人以外）にかかわらず，一貫した有効性が示された。喫煙歴についても，その有無によらず一貫した有効性が示された。

2) 消化管の病変部位

CRD3001 試験では，6 週目の clinical response において，病変部位が回腸のみの部分集団で全体集団と異なる結果が得られたが，これは本部分集団の対象被験者数が少なかった（全体の約 15%）ためであった。なお，CRD3001 試験の clinical remission 並びに CRD3002 試験の clinical response 及び clinical remission ではこの不整合は認められなかった。

したがって，消化管の病変部位による部分集団について，推定精度の向上のため，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析を実施した（図 2.7.3.6-付録-8，図 2.7.3.6-付録-9）。その結果，本剤の両投与群の有効性は，結腸のみ，回腸及び結腸，並びに回腸のみの部分集団間でおおむね同様であった。

3) クローン病の前治療薬及び併用薬

a) 前治療薬

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験において，抗 TNF 薬治療歴を有する被験者に対して以下の部分集団解析を実施した。

- **抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者：**CRD3001 試験及び C0743T26 試験（補足的データ）では，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者において本剤の有効性が示された（2.7.3.2.1.2 及び 2.7.3.2.2.1）。
  - 2 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった被験者において，有効性が認められた（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.5，【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.1.3）。
  - **一次無効例：**CRD3001 試験及び C0743T26 試験の合計で，20.4%（258/1267 例）の被験者が抗 TNF 薬治療に対して一次無効（初期に効果を示さなかった）であった。CRD3001 試験及び C0743T26 試験の併合解析により，6 週目の clinical response 及び 8 週目の clinical remission において，一次無効例で本剤による有効性が認められた。一次無効例で 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（20.3%）と比較して本剤の高用量（～6 mg/kg）群（25.0%）及び低用量（130 mg 又は 1 mg/kg）群（29.4%）で高かった。また，一次無効例で 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合も，プラセボ群（9.3%）と比較して本剤の高用量群（16.7%）及び低用量群（14.7%）で高かった。なお，いずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.6-付録-97，表 2.7.3.6-付録-98）。
  - **二次無効例：**CRD3001 試験及び C0743T26 試験の合計で，大部分の被験者（70.6%，894/1267 例）は抗 TNF 薬治療に対して二次無効（初期に効果を示したもののその後効果が消失した）であった。両試験ともに，二次無効例での clinical response における本剤の寛解導入療法の有効性は，全体集団と一貫していた。CRD3001 試験では，二次無効例での clinical remission における本剤の寛解導入療法の有効性も，全体集団と一貫していた（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec6.5，【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec6.1.3）。
- **抗 TNF 薬治療歴を有する被験者：**抗 TNF 薬治療歴を有する（効果の有無は問わない）被験者で 6 週目の clinical response（表 2.7.3.6-付録-99）及び 8 週目の clinical remission（表 2.7.3.6-付録-100）が得られた被験者の割合を解析した。CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験の併合解析の結果，抗 TNF 薬治療歴を有する被験者で 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合及び 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に高かった。
- **抗 TNF 薬未治療の被験者：**CRD3002 試験では，68.6%の被験者が抗 TNF 薬未治療であった。部分集団解析の結果，6 週目の clinical response 及び 8 週目の clinical remission において，全体集団とおおむね同様の有効性が示された（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.5）。
- **既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者：**CRD3002 試験では，コルチコステロイド，AZA，6-MP 又は MTX 治療に効果不十分又は忍容性のない被験者，又はこれらの治療が禁忌とされた被験者において，本剤の有効性が示された（【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec6.5）。

b) 併用薬

第 III 相寛解導入試験の各試験結果と同様に，併合解析結果においても，併用薬にかかわらず，本剤～6 mg/kg 群及び本剤 130 mg 群で一貫した臨床的に重要な効果（6 週目の clinical response 及び 8 週目の clinical remission）が示された（図 2.7.3.6-付録-8，図 2.7.3.6-付録-9，図 2.7.3.6-付録-10，図 2.7.3.6-付録-11）。

コルチコステロイド又は免疫調節薬を併用しなかった被験者及び併用した被験者においても，一貫した有効性が認められた。

2.7.3.3.4.2　寛解維持試験（CRD3003 試験）

(1) 部分集団間の有効性の比較

部分集団間の有効性の一貫性を評価するため，主要評価項目（44 週目の clinical remission）について，寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に基づく部分集団解析を実施した。寛解導入の影響が考えられる体重，CDAI スコア，CRP 濃度及び便中カルプロテクチン濃度については，寛解維持試験のベースラインに基づく部分集団解析も実施した（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.2.3）。

44 週目の clinical remission の部分集団解析結果は，全体集団の結果と一貫していた。本剤 90 mg SC q8w 群では，体重が第 1 四分位数を超え中央値以下の部分集団（本試験のベースライン時の四分位数で区分）のみ，プラセボ群に対するオッズ比（OR）が 1 未満であった［OR = 0.5, 95%信頼区間（CI）：0.1, 1.5］。また，寛解導入試験のベースライン時の体重を用いた解析でもおおむね同様の結果であった（OR = 0.6，95% CI：0.2, 1.9）。

本剤 90 mg SC q12w 群では，体重が第 1 四分位数を超え中央値以下の部分集団（本試験のベースライン時の四分位数で区分，OR = 0.6，95% CI：0.2, 1.8），本試験のベースライン時の CDAI スコアが 75 未満の部分集団（OR = 0.6，95% CI：0.2, 2.3），及び寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度が 3 mg/L 以下の部分集団（OR = 0.9，95% CI：0.3, 2.8）で，プラセボ群に対する OR が 1 未満であった。

体重（ベースライン時の中央値で区分）及び炎症マーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）に基づく部分集団で，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群の間に注目すべき差が認められた。

寛解導入試験のベースライン時におけるクローン病に対する併用薬及び前治療薬に基づく部分集団解析では，経口コルチコステロイド並びに AZA，6-MP 又は MTX の投与を受けていた部分集団で，プラセボ群に対する OR が 1 未満であった（本剤 90 mg SC q12w 群：OR = 0.5，95% CI：0.1，2.9，本剤 90 mg SC q8w 群：OR = 0.9，95% CI：0.2，4.1）。それ以外の部分集団では，プラセボ群に対する本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群の治療効果は，全体集団の結果と一貫していた。

結果にばらつきが認められた部分集団もあったが，これは主に対象被験者数が少ない部分集団でみられており，また全体集団及び大部分の部分集団では本剤群で高い有効性が認められていることから，試験結果の一般化には影響しないと考えられた。

(2) 特定の部分集団における有効性評価

1) 抗 TNF 薬治療歴

抗 TNF 薬治療歴に基づく部分集団における 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合については，2.7.3.2.2.3(1)2)a)に記載した。

2) 体重及び CRP 濃度が有効性に及ぼす影響

前述したように，寛解導入試験及び本寛解維持試験のベースラインに基づく部分集団において，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合はいずれも，全体集団の結果と一貫していた。これより，本剤の両投与群で，ベースライン時の罹患期間，病変部位，寛解導入療法での投与量及び併用薬に基づく部分集団のいずれにおいても，本剤の皮下投与による寛解維持療法の効果が支持された。体重（ベースライン時の中央値による区分）及び炎症マーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）に基づく部分集団では，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の間に注目すべき差が認められた。

寛解導入試験及び本試験のベースラインのいずれに基づいた場合も，体重が中央値より重い部分集団及び炎症マーカーが上昇した部分集団では，clinical remission が得られた被験者の割合における治療効果（プラセボ群との差）が，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高かった。一方，寛解導入試験及び本試験のベースライン時の CRP 濃度低値（3 mg/L 以下）の部分集団及び便中カルプロテクチン濃度低値（250 μg/g 以下）の部分集団では，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であった。

以上より，本剤 90 mg SC q12w による投与でも，特定の部分集団においては，90 mg SC q8w による投与とおおむね同様の有効性が得られる可能性が示唆された。したがって，体重及び CRP 濃度が有効性に及ぼす影響を探索的に評価するための事後解析を実施した。

a) 体重

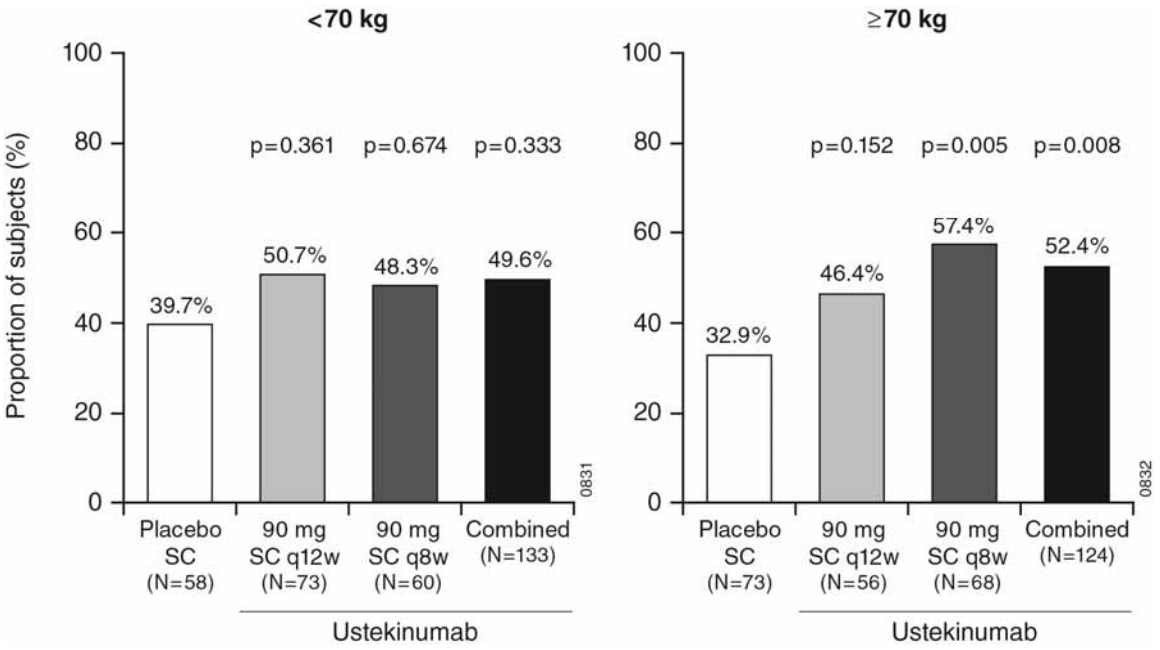
事前に規定した体重による部分集団解析では，体重が重い部分集団において，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高い有効性が認められた。このため，主要評価項目及び主要な副次評価項目について，本試験のベースライン時の体重の中央値（約 70 kg）で区分した部分集団解析を実施した（表 2.7.3.6-付録-101，表 2.7.3.6-付録-102）。

図 2.7.3.3-8 に示すように，体重が 70 kg 以上の部分集団において，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（32.9%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（57.4%）で有意に高かった（p=0.005）。一方，本剤 90 mg SC q12w 群（46.4%）ではプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。体重が 70 kg 未満の部分集団では，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様であった。

この傾向は，主要な副次評価項目においてもおおむね一貫していた。体重が 70 kg 以上の部分集団では，すべての主要な副次評価項目で，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群で有効性が高かった。また，対象被験者数は少なかったが，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者で 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤の両投与群でおおむね同様であった。しかしながら，その他のすべての評価項目では，本剤

90 mg SC q12w 群と比較して，本剤 90 mg SC q8w 群でより高かった。対照的に，体重が 70 kg 未満の部分集団では，本剤 90 mg SC q8w 群の 44 週目の clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して高くはなく，その他の 3 つの主要な副次評価項目においてのみ，わずかに高かった。

体重による本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の有効性の差異について再現性を検討するため，主要評価項目及び主要な副次評価項目について，体重の区分を 60 kg 又は 80 kg とした部分集団解析を実施した。この結果より，体重が軽い部分集団では本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の差は小さく，体重が重い部分集団では本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群でより高い有効性が認められた。しかし，抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない部分集団のように，この傾向が当てはまらない部分集団もあることから，本剤 90 mg SC q12w 群の特定の部分集団において本剤 90 mg SC q8w 群とおおむね同様の有効性が得られることを示すためには，体重の基準のみでは不十分であることが示唆された（体重 60 kg 未満の部分集団：表 2.7.3.6-付録-103，体重 60 kg 以上の部分集団：表 2.7.3.6-付録-104，体重 80 kg 未満の部分集団：表 2.7.3.6-付録-105，体重 80 kg 以上の部分集団：表 2.7.3.6-付録-106）。



N=subject number; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFDAL03E.rtf], [TEFDAL03F.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]

図 2.7.3.3-8 寛解維持試験のベースライン時の体重別（70 kg で区分）の 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

b) CRP 濃度

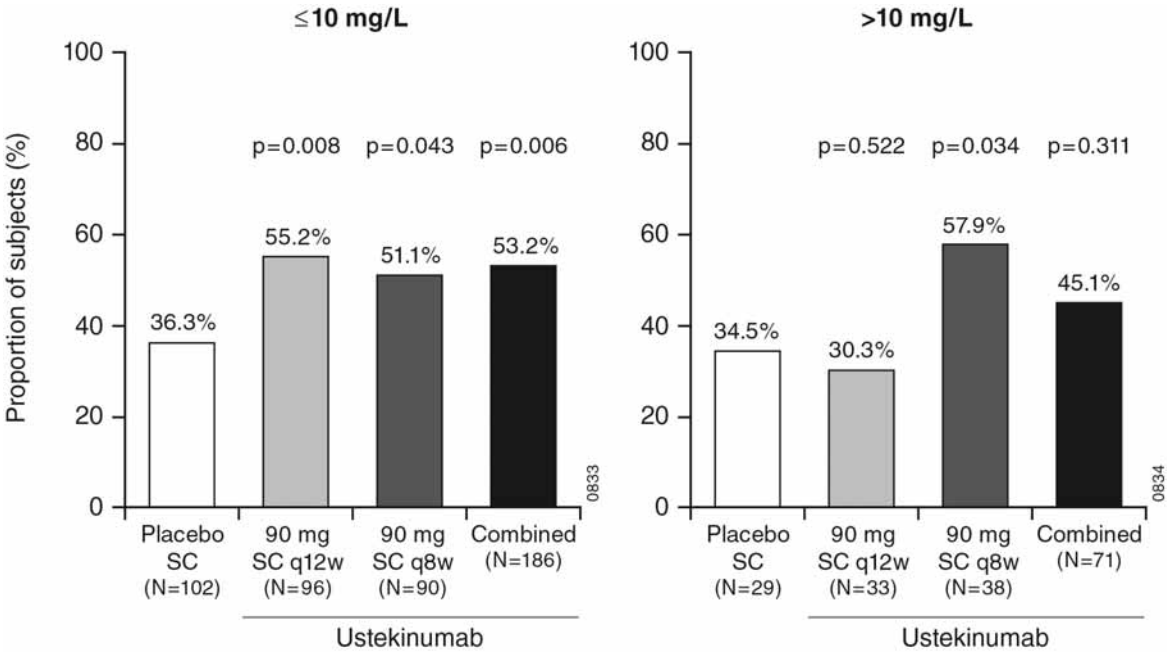
事前に規定した，寛解導入試験及び本寛解維持試験のベースライン時の血清中 CRP 濃度に基づく部分集団解析（試験の選択基準かつ CRP 濃度の正常閾値である 3 mg/L で区分）では，CRP 濃度が 3 mg/L 超の部分集団において，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で

高い有効性が認められた。一方，CRP 濃度が 3 mg/L 以下の部分集団では，本剤の両投与群でおおむね同様であった。概念的に，炎症が強い部分集団（CRP 値が高値）では，本剤による寛解導入療法前，又は本剤の寛解導入療法により臨床的な有効性が認められた後のいずれかにおいて，より投与頻度の高い 90 mg SC q8w による投与が必要とされる可能性がある。一方，炎症が弱い部分集団（CRP 値が低値）では，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様の有効性が認められた（現在得られている 44 週目までのデータ）。

別の CRP 濃度の区分（5～10 mg/L）で両投与群の有効性を更に比較した。主要評価項目及び主要な副次評価項目について，本試験のランダム化された被験者を対象に，以下の寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度で区分して解析した：5 mg/L 以下（表 2.7.3.6-付録-107），5 mg/L 超 10 mg/L 以下（表 2.7.3.6-付録-108），10 mg/L 超（表 2.7.3.6-付録-109）。

その結果，寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度が 5 mg/L 以下及び 5 mg/L 超 10 mg/L 以下の部分集団では，いずれの評価項目においても，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様の効果が認められた（表 2.7.3.6-付録-107，表 2.7.3.6-付録-108）。寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度が 10 mg/L 超の部分集団では，いずれの評価項目においても，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高い効果が認められた。例えば，主要評価項目である 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 33.9%，本剤 90 mg SC q12w 群で 43.9%，本剤 90 mg SC q8w 群で 53.3%であった（表 2.7.3.6-付録-109）。

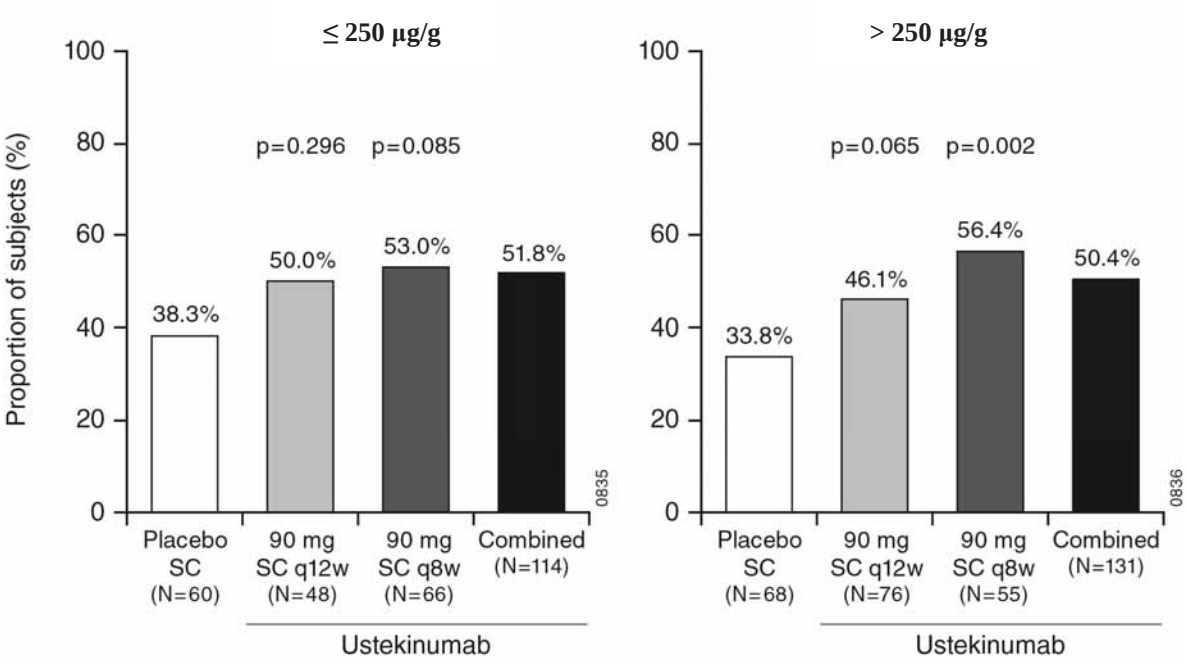
また，同様に本寛解維持試験のベースライン時の血清中 CRP 濃度（本剤による寛解導入療法の responder において残存している炎症を反映している）で区分した部分集団解析を実施した。その結果，寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度による部分集団解析結果とおおむね同様の傾向が認められ，本試験のベースライン時に強い炎症が残存している部分集団において，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で効果が高かった。例えば，本試験のベースライン時の CRP 濃度が 10 mg/L 超の部分集団では，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 34.5%，本剤 90 mg SC q12w 群で 30.3%，本剤 90 mg SC q8w 群で 57.9%であった（図 2.7.3.3-9，表 2.7.3.6-付録-110）。4 つの主要な副次評価項目において一貫して，強い炎症が残存している部分集団では，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群でより高い効果が認められた。一方，本試験のベースライン時の CRP 濃度が 10 mg/L 以下の部分集団では，すべての評価項目において，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の間に意味のある差は認められなかった。例えば，CRP 濃度が 5 mg/L 以下の部分集団における 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 37.5%，本剤 90 mg SC q12w 群で 57.1%，本剤 90 mg SC q8w 群で 52.2%であった。このことから，寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度低値の部分集団（CRP 濃度が 10 mg/L 以下の部分集団：表 2.7.3.6-付録-111，CRP 濃度が 5 mg/L 以下の部分集団：表 2.7.3.6-付録-112，CRP 濃度が 5 mg/L 超 10 mg/L 以下の部分集団：表 2.7.3.6-付録-113）では，より投与頻度の低い 90 mg SC q12w による投与でも 90 mg SC q8w による投与とおおむね同様の有効性を示し，寛解維持期の用法・用量として 90 mg SC q12w による投与開始も可能であると考えられた。



N= number of subjects; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [TEFDAL03I.rtf], [TEFDAL04A.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]

図 2.7.3.3-9 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度別（10 mg/L で区分）の 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

もう一つの臨床的に意味のある炎症マーカーである便中カルプロテクチンを，炎症の程度と適切な寛解維持療法の用法・用量の関連性を更に裏付けるために評価した。ベースライン時の便中カルプロテクチン濃度が 250 µg/g 超の部分集団では，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で高い有効性が認められたが，便中カルプロテクチン濃度が 250 µg/g 以下の，炎症が弱い部分集団では，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の差は小さかった（図 2.7.3.3-10）。この解析により，上述の CRP による評価と同様に，炎症が弱い被験者では寛解維持期の用法・用量として 90 mg SC q12w による投与開始も可能であり，炎症が強い被験者では 90 mg SC q8w でより高い有効性が得られるという結論が支持された。



N=number of subjects; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
Adapted from: [GEFCREM05A.rtf], [GEFCREM06A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR]

図 2.7.3.3-10 寛解維持試験のベースライン時の便中カルプロテクチン濃度別の 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

本試験でランダム化されずに本剤 90 mg SC q12w による投与を受けた被験者においても，CRP 濃度を 3 つに区分（5 mg/L 以下，5 mg/L 超 10 mg/L 以下，10 mg/L 超）して評価した（表 2.7.3.6-付録-114，表 2.7.3.6-付録-115）。

本解析の対象は，寛解導入試験でプラセボの静脈内投与を受けた non-responder で，本試験開始時に本剤 130 mg の静脈内投与を受けた後 clinical response が得られ，8 週目より本剤 90 mg SC q12w による投与を継続した被験者 159 例であった。この部分集団により，ベースライン時の CRP 濃度が，本剤 90 mg SC q12w での寛解維持療法による転帰の重要な予測因子であることが確認された。この集団において，寛解導入後の CRP 濃度が低値であった被験者は，高値であった被験者よりも，44 週目に clinical remission 及び clinical response を明らかに多く達成し，その割合はそれぞれ，CRP 濃度が 5 mg/L 以下の部分集団で 59.7%及び 79.2%，10 mg/L 超の部分集団で 38.8%及び 49.0%であった。これらの結果より，炎症が弱い患者において，本剤 90 mg SC q12w による寛解維持療法でも有効であることが支持された。しかし，同時に炎症が強い被験者においては本剤 90 mg SC q12w による寛解維持療法の有効性が低いことも示され，CRP 濃度高値の部分集団では本剤 90 mg SC q8w による寛解維持療法でより高い有効性が得られる可能性が示唆された。

c) 体重及び CRP 濃度

以上の結果より，ベースライン時の血清中 CRP 濃度及び体重の両方が高値の部分集団では，本剤 90 mg SC q8w による寛解維持療法が必要であることが予測された。一方，血清中 CRP 濃度及び体重の両方が低値の部分集団では，90 mg SC q12w による投与でも，90 mg SC q8w による投

与とおおむね同様の効果が得られることが予測された。本知見を裏付けるため，血清中 CRP 濃度及び体重の併合区分を用いた事後解析を実施し，血清中 CRP 濃度と体重の 2 つの要素の交互作用及びそれぞれの寄与度を評価した。CRP 濃度 10 mg/L，体重 70 kg 及び 80 kg で区分した結果から，以下の知見が得られた。

- 体重による区分にかかわらず，CRP 濃度高値（炎症が強い）の被験者集団で本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で治療効果（プラセボ群との差）が高かったが，この傾向は特に体重が重い被験者集団で顕著であった。
- 体重による区分にかかわらず，CRP 濃度低値の被験者集団では，主要評価項目及び主要な副次評価項目において，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の間に有効性の差は認められなかった。

これらの結果より，CRP 濃度低値等，炎症の程度が低い被験者では，本剤 90 mg SC q12w による投与でも有効であることが支持された（表 2.7.3.6-付録-116，表 2.7.3.6-付録-117，表 2.7.3.6-付録-118，表 2.7.3.6-付録-119，表 2.7.3.6-付録-120，表 2.7.3.6-付録-121，表 2.7.3.6-付録-122）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 寛解導入期

中等症から重症の活動期クローン病を対象とした，本剤の寛解導入療法における用法・用量（案）は，主に第 III 相国際共同試験である CRD3001 試験及び CRD3002 試験の結果に準じて以下のように設定した。

なお，両試験の用法・用量は，海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の成績に基づき設定した。

用法・用量（案）

通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として，治療の初回に以下に示す 1 回の投与量を点滴静注する。

患者体重	投与量
55 kg 以下	260 mg
55 kg を超える 85 kg 以下	390 mg
85 kg を超える	520 mg

CRD3001 試験及び CRD3002 試験では，クローン病に対する寛解導入療法として，本剤の最適な単回静脈内投与量を特定するため，本剤の 2 用量［体重別用量（～6 mg/kg）又は 130 mg］とプラセボの有効性を比較した。CRD3001 試験では 1 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者を対象とした（第 IIb 相試験の C0743T26 試験と同様）。CRD3002 試験では既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）に効果不十分又は忍容性のない被験者を対象とし，本剤投与が初めての生物学的製剤治療となる被験者も含まれた。

いずれの試験においても，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の有効性が示された。CRD3001 試験及び CRD3002 試験ともに，本剤の両投与群で，主要評価項目及び 4 つの主要な副

次評価項目のすべてが達成された。また，患者報告の QOL 評価（IBDQ），炎症マーカーの低下及び正常化，内視鏡的粘膜改善／治癒等のその他の評価項目で，プラセボ群と比較して本剤群で一貫した有効性が示された。また，本剤 130 mg 群と比較して，本剤～6 mg/kg 群でより高い効果が認められた。

CRD3002 試験の本剤～6 mg/kg 群ではプラセボ群との差が最も大きく，最も高い有効性が認められた。例えば，臨床的に重要な目標である 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群で 19.6%，本剤 130 mg 群で 30.6%であったのに対して，本剤～6 mg/kg 群では 40.2%であった。治療効果（プラセボ群との差）は，本剤～6 mg/kg 群で 20.6%，本剤 130 mg 群で 11.0%であり，臨床的に意味のある効果が示された。CRD3001 試験の clinical remission では，治療効果（プラセボ群との差）は本剤～6 mg/kg 群で 13.6%，本剤 130 mg 群で 8.6%であり，この 5%の差は，この難治性疾患を有する対象集団においては臨床的に重要な差と考えられた。8 週目の clinical response でもおおむね同様の傾向が認められたが，CRD3001 試験では治療効果（プラセボ群との差）における両投与群間の差は 5%未満であった。

寛解導入療法が必要な，症状が重いクローン病患者において，早期に有効性が得られることも重要である。3 週目に，clinical remission 及び clinical response において，本剤 130 mg 群と本剤～6 mg/kg 群に治療効果の差が認められた。CRD3001 試験及び CRD3002 試験ともに，本剤～6 mg/kg 群でのみ，3 週目の clinical remission においてプラセボ群と比較して有意な効果が認められた。また，いずれの試験においても，3 週目の clinical response が得られた被験者の割合は本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高かった。

QOL に関する評価項目の結果においても，上記の重要な評価項目と同様に，本剤 130 mg 群と本剤～6 mg/kg 群で差が認められた。疾患特異的 QOL である，8 週目の IBDQ において臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験ともに，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高く，両投与群間の差は約 9%であった。また，SF-36 MCS スコアにおいて臨床的に意味のある改善（ベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，本剤～6 mg/kg 群では，両試験ともに，プラセボ群と比較して有意に高かった。一方，本剤 130 mg 群では CRD3002 試験のみで統計学的な有意差が認められた。

本剤の 2 用量間でみられた臨床的な差異は抗炎症効果でも確認された。例えば，8 週目に CRP 濃度が正常化（ベースライン時に 3 mg/L を超えていた値が 3 mg/L 以下へ低下）した被験者の割合は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれにおいても，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高く，両投与群間の差は約 5%であった。

6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，CRD3001 試験では本剤の両投与群でおおむね同様であり，CRD3002 試験では本剤～6 mg/kg 群でわずかに高いのみであった。しかし，その経時推移については，両試験ともに，本剤～6 mg/kg 群では 6 週目から 8 週目に上昇したが，CRD3002 試験の本剤 130 mg 群では，51.7%から 47.4%に低下した。この低下は，本剤 130 mg の用量が寛解導入療法として最適ではないことを示唆するものであった。この傾向は，CDAI スコアの変化量，70-point response 及び CRP 濃度の変化量等の評価項目においても認められた。これらの傾向は重要であり，血清中ウステキヌマブ濃度が継続的に低下することで，

本剤 130 mg 群では多くの被験者において血清中ウステキヌマブが治療濃度以下にまで低下すると考えられ，本剤～6 mg/kg 群との差は経時的により顕著になると予測される。

曝露量と薬物応答の関係についての解析により，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）が，寛解導入投与後 8 週間にわたり，より最適であることが支持された。両試験の併合で，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度が低い被験者集団では，clinical remission が得られた被験者の割合も低く，この傾向は血清中ウステキヌマブ濃度が中央値以下の被験者集団で顕著であった。血清中ウステキヌマブ濃度が低い被験者集団には本剤 130 mg 群の被験者が多く含まれ，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者集団には本剤～6 mg/kg 群の被験者が多く含まれていた。曝露量と薬物応答の正の相関は，モデルを用いた解析でも認められた【2.7.2.3.3.1】。曝露量と薬物応答の関係について，有効性では正の相関が認められ，安全性では相関が認められなかった【2.7.4】ことは，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）による寛解導入療法で有用性が最大化することを裏付ける結果であった。

第 III 相寛解導入試験の併合解析結果では，安全性プロファイルに，本剤 130 mg 群と本剤～6 mg/kg 群で一貫した差異は認められなかった【2.7.4】。これより，既存治療及び抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない患者に対して，より有効性が高い本剤～6 mg/kg による寛解導入療法を推奨することの妥当性が示された。

日本人集団の結果は，試験全体の結果とおおむね一貫しており，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分において，本剤の両投与群でプラセボ群と比較して有効性が高い傾向が認められ，また，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で有効性が高い傾向が認められた。QOL 及び炎症マーカーに関する評価項目についても，おおむね同様の傾向が認められた。安全性プロファイルにも投与群間で一貫した差異はなく，日本人においても，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）による寛解導入療法が有用であると考えられた。

2.7.3.4.2 寛解維持期

中等症から重症の活動期クローン病を対象とした，本剤の寛解維持療法における用法・用量（案）は，主に第 III 相国際共同試験である CRD3003 試験の結果に準じて以下のように設定した。

なお，CRD3003 試験の用法・用量は，乾癬を対象とした用法・用量，並びに海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の成績に基づき設定した。

用法・用量（案）

ウステキヌマブによる点滴静注の初回投与 8 週後，通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として，1 回 90 mg を皮下投与し，以降 8 週間隔で 90 mg を皮下投与する。

なお，炎症の活動性が低い患者では，点滴静注 8 週後，1 回 90 mg を皮下投与し，以降 12 週間隔で 90 mg の皮下投与を行うことができる。効果が不十分な場合は，8 週間隔での 90 mg の皮下投与に変更することも可能である。

本剤の皮下投与による寛解維持療法の価値

CRD3003 試験では，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）のいずれかで静脈内投与による寛解導入療法を受けた中等症から重症のクローン病患者を対象に，本剤の 2 つの用法・用量（90 mg SC q12w 又は 90 mg SC q8w）による寛解維持療法を評価した。本剤による寛解維持

療法は，本剤による寛解導入療法の responder に対して，44 週間にわたりプラセボと比較して有意な効果を示した。本剤 90 mg SC q8w 群及び本剤 90 mg SC q12w 群はいずれも，44 週目の clinical remission（主要評価項目）及び clinical response において，プラセボ群と比較して有意な効果を示した。本試験より，本剤による寛解導入療法の responder に認められた，徴候及び症状，患者報告アウトカム及び炎症の客観的評価における臨床的に意味のある改善を維持するために，継続した寛解維持療法が必要であることが示された。寛解導入療法後に本剤の投与を中止した被験者（本試験でプラセボ群に割り付けられた被験者）では，すべての臨床評価及び臨床検査による炎症の評価（CRP 及び便中カルプロテクチン）において，緩やかな疾患の再燃が認められた。一方，本剤による寛解維持療法を継続した被験者では，疾患の再燃は最小限であった。臨床検査（CRP 及び便中カルプロテクチン）による炎症の評価では，プラセボ群と比較して本剤群で寛解導入療法による炎症マーカーの低下が有意に維持された。

主な推奨用法・用量として本剤 90 mg SC q8w を選択した根拠

CRD3003 試験において，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれも，プラセボ群と比較して高い有効性が認められたが，徴候及び症状，並びに患者報告アウトカムを含む多くの評価項目において，本剤 90 mg SC q8w 群でより高い効果が認められた。本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の差は，clinical remission（抗 TNF 薬未治療の被験者での clinical remission，remitter での clinical remission，corticosteroid-free remission，sustained clinical remission を含む）において，より明確（4～10%）であった。

- 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群で 48.8%，本剤 90 mg SC q8w 群で 53.1%であり，感度分析の結果，本剤 90 mg SC q8w 群で頑健性が示された。
- 抗 TNF 薬未治療の被験者で，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q8w 群（65.4%）ではプラセボ群（49.0%）と比較して有意に高く（p=0.041），本剤 90 mg SC q12w 群（56.6%）ではプラセボ群と比較して高かったが，統計学的な有意差は認められなかった。
- CRD3003 試験への移行時に clinical remission が得られていた被験者のうち，44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（remitter での clinical remission）は，プラセボ群（45.6%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（66.7%）で有意に高かった（p=0.007）。
- 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で高かったが，本剤 90 mg SC q8w 群でのみプラセボ群との統計学的な有意差が認められた（p=0.004）。
- 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical remission が維持された被験者の割合（sustained clinical remission）は，本剤 90 mg SC q12w 群で 40.3%，本剤 90 mg SC q8w 群で 46.1%であった。

QOL の評価項目においてみられた有効性から，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で，主要な評価項目において臨床的に意味のある改善をもたらすことが，更に支持さ

れた。これらの投与方法の違いは患者にとって意味のある違いであると解釈された。例えば，44週目の IBDQ スコアにおいて，臨床的に意味のある改善として汎用される，ベースラインから 16 ポイント以上の増加を達成した被験者の割合は，プラセボ群（50.4%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（67.9%）で有意に高かった（p=0.014）が，本剤 90 mg SC q12w 群（61.3%）では，プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。同様に，44 週目の SF-36 PCS スコアにおいて，臨床的に意味のある改善（ベースラインから 5 ポイント以上の増加）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（34.7%）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（52.1%）で有意に高かった（p=0.008）が，本剤 90 mg SC q12w 群（41.7%）では，プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

曝露量と薬物応答の関係についての解析

定常状態における血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値と clinical remission の間に関連性が認められた（2.7.3.2.2.3(1)8)）。同様に，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者では，CRP により評価した炎症の程度は低かった。

この曝露量と薬物応答の関係により，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の有効性の差が説明される。本剤 90 mg SC q12w 群の被験者は血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値が中央値以下の被験者集団に偏っており，このことは，clinical remission が得られた被験者の割合が低いことと関連していた。一方，本剤 90 mg SC q8w 群の被験者は，トラフ濃度が中央値を超える被験者集団に偏っており，このことは clinical remission が得られた被験者の割合が高いことと関連していた。また，本剤 90 mg SC q8w 群と比較して本剤 90 mg SC q12w 群では，トラフ値が BQL 未満であった被験者が多かった。本剤投与後 4 週目及び 8 週目の定常状態での血清中ウステキヌマブ濃度は，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群でわずかに高値であったのみであることから，投与間隔を q12w とすることで血清中ウステキヌマブ濃度が低くなることが，有効性に差をもたらす要素になることが示唆された。臨床的に，このことは clinical remission が得られる被験者の割合が経時的に一定ではないことにつながり，それは抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者においてより顕著であった。また，同様に，本剤投与前（トラフ値評価時点）において本剤 90 mg SC q12w 群で CRP 濃度がばらつくことにもつながった。一方，本剤 90 mg SC q8w 群では，CRP 濃度のばらつきが少なく，より安定した臨床効果がみられた。重要なことに，寛解維持期では，血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値と安全性に関するイベントの発現に関連性は認められていなかった。したがって，本剤 90 mg SC q12w と比較して 90 mg SC q8w は，CRD3003 試験の主要な評価項目及びその他の多くの評価項目において，より一貫した有用性を示す用法・用量であると考えられた。

その他の考慮すべき用法・用量

総合的に，本剤 90 mg SC q12w と比較して本剤 90 mg SC q8w の用法・用量が最適であることが示唆されたが，更に 2 つの用法・用量も評価した（2.7.3.2.2.3(1)5)，2.7.3.3.4.2(2)2)）。

LOR に基づく本剤の 90 mg SC q12w から 90 mg SC q8w への用量調節を含む用法・用量

1 つ目のアプローチとして，本剤 90 mg SC q12w で投与を開始し，LOR 基準に該当して 90 mg SC q8w へ用量調節した部分集団（q12w to q8w strategy），及び本剤 90 mg SC q8w で投与を開始し，LOR 基準に該当したが，90 mg SC q8w で投与を継続した部分集団（q8w only strategy）の 2 つの寛解維持療法を比較した。

LOR 基準に該当した被験者において，q12w to q8w strategy により，用量調節の 16 週間後に再度 clinical response が得られた被験者は 55.2%，clinical remission が得られた被験者は 41.4%であり，CDAI スコアの中央値は用量調節時から 141.0 ポイント改善した。また，q12w to q8w strategy による改善は，q8w only strategy でみられた改善より大きかった。

実際に観察された経時的データ（LOR により用量調節した被験者を考慮しない）の解析により，当初ランダム化された群に基づく比較を行った結果，主要な有効性評価項目である clinical remission 及び clinical response の結果から，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様の有効性が示された。Clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w から 90 mg SC q8w への用量調節後に上昇し，血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値の上昇と一致していた。これより，投与頻度を上げることの効果及び用量反応性が支持された。

本剤 90 mg SC q12w による寛解維持療法開始が適切な被験者の特定のための部分集団解析

2 つ目のアプローチとして，本剤 90 mg SC q12w 群において，本剤 90 mg SC q8w 群で認められた高い有効性に近い効果が得られる部分集団が存在するかを探索した。事前に規定した部分集団解析では，ベースライン時の罹患期間，病変部位，寛解導入療法の用量及び併用薬等による部分集団において，本剤の皮下投与による寛解維持療法のベネフィットが支持され，効果は用法・用量間で全般的に一貫していた。本剤 90 mg SC q8w による投与が全般的により優れた投与方法である一方で，特定の部分集団解析により，体重（ベースライン時の中央値による区分等）及び炎症マーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）が有効性に影響を与えると考えられた。

本解析結果では，体重が中央値を超える部分集団，及び炎症マーカー高値（寛解導入試験又は寛解維持試験のベースライン時）の部分集団において，プラセボ群と比較した治療効果は，本剤 90 mg SC q8w 群が本剤 90 mg SC q12w 群を上回った。一方，体重が軽く，かつ特に炎症マーカー低値の部分集団では，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様の効果が得られた。体重と炎症マーカーの両因子を併合した事後解析より，体重よりも炎症の強さが重要な因子であり，体重が軽く，かつ特に炎症マーカー低値の部分集団では，すべての主要な評価項目において本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね同様の効果が認められた。一方で，炎症マーカーが高値の被験者では，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群でより大きな効果が得られた。以上より，炎症が弱い被験者に対しては本剤 90 mg SC q12w での投与を開始し，効果が不十分な場合には 90 mg SC q8w への用法・用量変更を可能とすることが，最適であると示唆された。一方，本剤投与前若しくは投与後の CRP 濃度又は便中カルプロテクチンにより評価した炎症が強い被験者においては，本剤 90 mg SC q8w による投与でより高い有効性が認められており，これらの被験者は常に 90 mg SC q8w で投与開始する必要があることが示唆された。

部分集団解析に基づく用法・用量は，疾患活動性が低い患者に対しては本剤 90 mg SC q12w による寛解維持療法の開始，疾患活動性が高い患者に対しては直ちに 90 mg SC q8w による寛解維持療法の開始が可能であり，必要とする患者に対して適切に 90 mg SC q8w で投与できることから，すべての被験者に対して本剤 90 mg SC q12w により投与開始する用法・用量より好ましい。炎症の弱い患者のすべてが本剤 90 mg SC q12w による投与で高い有効性が得られているわけではないため，上述の用量調節を可とすることにより，すべての患者で本剤の寛解維持療法による最大の効果が得られる可能性が高くなる。

適切な投与中止（中止基準）

本剤の静脈内投与による寛解導入後 8 週目に clinical response が得られていない被験者は，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 90 mg の追加皮下投与を受けたが，これらの被験者のうち半数以上で追加投与の 8 週間後（静脈内投与による寛解導入後 16 週目）に clinical response が得られた。このうち，本剤の寛解維持療法（90 mg SC q8w）を継続した被験者で，44 週目に clinical response を維持していた被験者は 68.1%，clinical remission が得られた被験者は 50.2%であった。

以上より，本剤による有効性の最終評価及び投与継続の決定は，静脈内投与による寛解導入療法開始の 16 週間後（8 週目に本剤 90 mg を追加皮下投与）まで待つことが適切であると考えられた（2.7.3.2.2.3(1)5)）。

休薬後の投薬再開

本剤の静脈内投与による寛解導入療法の responder で，プラセボ群にランダム化された被験者のうち，LOR 基準に該当して本剤 90 mg SC q8w に用量調節した被験者において，用量調節後 16 週目に再度 clinical response が得られた被験者は 70.6%，clinical remission が得られた被験者は 39.2%であり，CDAI スコアの中央値は用量調節時から 121.0 ポイント改善した。

以上より，大部分の被験者は，32 週間までの本剤の休薬に対して，本剤の静脈内投与による寛解導入療法を再度実施しなくても，本剤の皮下投与による寛解導入療法により再度効果が得られることが示された。

安全性

CRD3003 試験では，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群の安全性プロファイルに差は認められず，いずれもプラセボ群とおおむね同様であった【2.7.4】。

日本人集団

日本人集団においては，試験全体の結果とおおむね一貫して，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目において，本剤の両投与群でプラセボ群と比較して有効性が高い傾向が認められた。安全性プロファイルにも投与群間で一貫した差異はなく，日本人においても，本剤 90 mg SC q8w による寛解維持療法が有用であると考えられた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

CRD3003 試験は，耐薬性と同時に，有効性の持続性を評価するために最も適したデータセットである。

本剤による寛解導入療法の responder において，主要評価項目である 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は高く，良好な有効性が維持された。これは本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群のいずれにおいても認められたが，前述したように，44 週目までの clinical remission が得られた被験者の割合は，おおむね一貫して，本剤 90 mg SC q8w 群でわずかに高かった。

これは，本剤 90 mg SC q8w 群では，responder として寛解維持試験に移行した被験者（移行時の clinical remission の有無は問わない）のうち，寛解維持期終了時に clinical response が得られた被験者の割合（59.4%）及び clinical remission が得られた被験者の割合（53.1%）が高かったことにより裏付けられた。また，clinical remission が得られた被験者の割合は，試験期間にわたって一貫しており，ベースライン時（60%）からの低下はわずかであった。

- CRD3003 試験移行時に clinical remission が得られていた部分集団における clinical remission が得られた被験者の割合（remitter での clinical remission）は，本剤 90 mg SC q8w 群では経時的に低下し，44 週目に 66.7%であった（本剤 90 mg SC q12w 群では 56.4%）。この低下は緩やかであり，経時的に更に緩やかとなった。これより，コルチコステロイドを強制的に漸減したことが，初期の clinical remission の消失に影響を及ぼしていると考えられた。
- 本剤による寛解導入療法の responder において，本剤の両投与群と比較してプラセボ群で LOR 基準に該当した被験者の割合が明らかに高く，また経時的に上昇した。

CRD3003 試験の主要な対象集団では，コルチコステロイドを漸減することとしたため，これが本剤の有効性の維持に関する解釈を複雑にしている。予測されたとおり，clinical response 又は clinical remission が消失した被験者は，実際にコルチコステロイドの併用を漸減した被験者に多かった。しかし，コルチコステロイドの漸減に成功し，かつ本剤により良好な効果が得られた被験者も認められたことは重要である。

中和抗体の発現に基づく本剤に対する耐薬性が，長期間にわたる有効性の維持に及ぼす影響は，あったとしてもごくわずかである。薬剤耐性アッセイにより評価した抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は，本剤 90 mg SC q12w 群で 3.0%，本剤 90 mg SC q8w 群で 2.3%であり，両投与群ともに低かった【2.7.2.4.1.1】。抗ウステキヌマブ抗体の発現は clinical response に影響せず，抗ウステキヌマブ抗体を発現した被験者のうち，clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤併合群で 4/7 例（57.1%）であり，抗ウステキヌマブ抗体が発現しなかった被験者でもおおむね同様であった（51.0%）。

クローン病を対象に 1 年を超えて本剤を投与した有効性データは現時点では得られていないが，既承認の適応症である乾癬を対象としたデータは得られている。乾癬を対象とした第 III 相長期継続投与試験の 5 年間の有効性データが公表されており[10),11)]，有効性が高いレベルで維持されること及び耐薬性の発現の可能性が低いことが示されている。なお，CRD3003 試験の長期継続投与期が現在進行中であり，クローン病患者を対象とした本剤による寛解維持療法について，更に 4 年間の有効性及び安全性データが得られる予定である。

参考文献

1） Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. Biometrics. 1975 Mar;31(1):103-15.

2） Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2001 Nov;121(5):1088-94.

3） Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, et al. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. Gastroenterology. 2001 May;120(6):1339-46.

4） Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006 Feb;130(2):323-33.

5） Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jun;146(12):829-38.

6） Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007 Jul;357:228-38.

7） Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999 Apr;28(4):S23-7.

8） Ware JE Jr. SF-36 health survey update. Spine (Phila Pa 1976). 2000 Dec;25(24):3130-9.

9） Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2015 Jun;110(6):802-19.

10） Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Dec;27(12):1535-45.

11） Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol. 2015 May;172(5):1371-83.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-付録-1 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合
（C0743T26 試験寛解導入期：本剤を投与された被験者）

	Ustekinumab			
	1 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	Combined
Analysis set: Subjects treated with ustekinumab in the induction phase of C0743T26	130	133	131	394
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8				
≤ 1st quartile[a]				
N	28	26	28	81
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	2 (7.1%)	3 (11.5%)	5 (17.9%)	13 (16.0%)
> 1st and ≤ 2nd quartile[a]				
N	27	26	27	80
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	8 (29.6%)	9 (34.6%)	2 (7.4%)	19 (23.8%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[a]				
N	27	26	27	80
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	5 (18.5%)	7 (26.9%)	5 (18.5%)	15 (18.8%)
> 3rd quartile[a]				
N	27	25	27	80
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	6 (22.2%)	4 (16.0%)	8 (29.6%)	17 (21.3%)

[a] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
1 mg/kg: 1st quartile = 0.41 µg/mL, 2nd quartile = 0.77 µg/mL, 3rd quartile = 1.50 µg/mL;
3 mg/kg: 1st quartile = 1.66 µg/mL, 2nd quartile = 3.08 µg/mL, 3rd quartile = 5.59 µg/mL;
6 mg/kg: 1st quartile = 3.52 µg/mL, 2nd quartile = 7.01 µg/mL, 3rd quartile = 11.09 µg/mL;
Combined: 1st quartile = 1.02 µg/mL, 2nd quartile = 2.52 µg/mL, 3rd quartile = 6.31 µg/mL;
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission

[TEFCREM06.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem06.sas] 29SEP2015, 14:01

表 2.7.3.6-付録-2 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（感度分析）
［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001	256	254	259	513
Week 6				
N	256	254	259	513
Subjects in clinical response [b,c]	56 (21.9%)	86 (33.9%)	88 (34.0%)	174 (33.9%)
p-value		0.003	0.002	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.

[TEFCRES01.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcres.sas] 09OCT2015, 12:20

表 2.7.3.6-付録-3 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（感度分析）
［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001	256	254	259	513
Week 8				
N	256	254	259	513
Subjects in clinical remission [b,c]	18 (7.0%)	39 (15.4%)	55 (21.2%)	94 (18.3%)
p-value		0.003	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate clinical remission are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM01.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem.sas] 09OCT2015, 12:20

表 2.7.3.6-付録-4 CDAI スコアのベースラインからの変化量［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start	247	245	249	494
CDAI Score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	319.0 (59.67)	321.0 (64.67)	327.6 (62.02)	324.4 (63.37)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-27.7 (79.82)	-57.5 (76.71)	-64.3 (77.31)	-60.9 (77.01)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-36.1 (86.47)	-67.7 (87.89)	-73.2 (93.61)	-70.5 (90.77)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-25.1 (91.41)	-62.9 (92.67)	-78.7 (91.79)	-70.9 (92.47)
Stool frequency component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	86.3 (44.80)	82.1 (47.08)	85.5 (50.36)	83.8 (48.74)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-7.2 (34.59)	-17.6 (30.12)	-20.0 (30.58)	-18.8 (30.34)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-10.0 (39.70)	-18.8 (30.72)	-22.6 (36.39)	-20.7 (33.72)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-7.0 (40.55)	-18.9 (33.45)	-23.9 (35.43)	-21.4 (34.52)
Abdominal pain component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	60.7 (24.19)	65.9 (23.02)	64.3 (25.63)	65.1 (24.36)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-5.4 (20.93)	-12.1 (23.25)	-13.4 (25.17)	-12.7 (24.22)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-8.1 (21.96)	-15.4 (26.21)	-16.3 (26.09)	-15.8 (26.13)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-6.4 (23.40)	-13.5 (26.61)	-16.8 (25.34)	-15.2 (26.00)
General well being component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	101.0 (34.91)	105.4 (34.96)	105.4 (34.64)	105.4 (34.76)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-11.1 (38.04)	-20.9 (37.07)	-21.9 (35.88)	-21.4 (36.44)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-15.0 (39.66)	-23.5 (39.43)	-26.3 (40.96)	-24.9 (40.19)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-11.1 (41.25)	-22.7 (41.58)	-29.1 (39.55)	-25.9 (40.65)
Extra intestinal manifestations component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	16.8 (15.13)	17.5 (16.55)	18.0 (16.68)	17.7 (16.60)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-2.4 (11.43)	-3.5 (12.90)	-3.4 (12.88)	-3.4 (12.88)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-2.5 (12.04)	-4.2 (14.16)	-3.1 (13.13)	-3.6 (13.65)

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-2.8 (11.83)	-3.4 (13.60)	-4.3 (14.04)	-3.9 (13.82)
Antidiarrheal drug(s) and/or opiates component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	10.0 (14.16)	8.6 (13.58)	9.0 (13.79)	8.8 (13.68)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	0.4 (10.64)	-0.4 (8.36)	-1.9 (10.60)	-1.2 (9.58)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	0.5 (10.47)	-0.1 (10.34)	-1.2 (11.68)	-0.7 (11.04)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	1.5 (11.38)	-0.9 (9.56)	-1.1 (13.83)	-1.0 (11.89)
Abdominal mass component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	3.7 (11.04)	3.2 (9.87)	3.3 (10.76)	3.3 (10.31)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-0.9 (6.66)	-1.3 (8.85)	-1.6 (8.63)	-1.4 (8.73)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-1.3 (7.73)	-1.7 (8.59)	-1.0 (9.57)	-1.4 (9.10)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-0.9 (8.34)	-1.3 (7.82)	-1.5 (8.88)	-1.4 (8.36)
Hematocrit component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	40.1 (23.94)	36.7 (25.81)	40.1 (26.47)	38.4 (26.17)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	-1.1 (16.32)	-1.4 (15.81)	-1.8 (16.51)	-1.6 (16.15)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	0.3 (16.74)	-3.3 (17.17)	-2.0 (17.66)	-2.6 (17.41)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	1.5 (17.31)	-1.4 (17.47)	-1.2 (18.28)	-1.3 (17.86)
Weight component score				
Baseline				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	0.2 (11.68)	1.6 (13.33)	2.0 (12.58)	1.8 (12.95)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	0.0 (1.82)	-0.4 (1.80)	-0.4 (2.08)	-0.4 (1.94)
Week 6 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	0.0 (2.09)	-0.8 (2.38)	-0.6 (2.46)	-0.7 (2.42)
Week 8 [b,c]				
N	247	245	249	494
Mean (SD)	0.2 (3.35)	-0.8 (2.77)	-0.8 (2.91)	-0.8 (2.84)

[a]Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b]Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint had their baseline value carried forward.
[c]Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

表 2.7.3.6-付録-5 8 週目の SF-36 スコアのベースラインからの変化量
［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及びドイツの施設の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding German sites	225	231	235	466
Physical functioning				
Baseline				
N	224	231	234	465
Mean (SD)	44.16 (8.523)	44.26 (8.612)	43.55 (8.704)	43.90 (8.656)
Median	46.06	46.06	44.15	44.15
IQ range	(38.40; 51.80)	(38.40; 49.88)	(36.49; 49.88)	(38.40; 49.88)
Range	(21.2; 57.5)	(21.2; 57.5)	(21.2; 57.5)	(21.2; 57.5)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	224	231	234	465
Mean (SD)	1.72 (6.584)	2.44 (6.763)	2.35 (7.274)	2.39 (7.017)
Median	0.00	1.91	1.91	1.91
IQ range	(-1.91; 3.83)	(0.00; 5.75)	(0.00; 7.65)	(0.00; 5.75)
Range	(-19.1; 24.9)	(-28.7; 28.7)	(-30.6; 23.0)	(-30.6; 28.7)
p-value		0.131	0.347	0.162
Role-physical				
Baseline				
N	223	231	234	465
Mean (SD)	35.20 (8.866)	35.49 (9.506)	34.69 (9.448)	35.08 (9.475)
Median	34.70	34.70	32.46	34.70
IQ range	(27.96; 41.44)	(27.96; 41.44)	(27.96; 41.44)	(27.96; 41.44)
Range	(21.2; 57.2)	(21.2; 57.2)	(21.2; 57.2)	(21.2; 57.2)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	223	231	234	465
Mean (SD)	3.86 (8.703)	4.14 (8.946)	4.97 (9.508)	4.56 (9.232)
Median	2.24	2.25	2.25	2.25
IQ range	(0.00; 8.98)	(0.00; 8.98)	(0.00; 8.99)	(0.00; 8.98)
Range	(-24.7; 31.4)	(-18.0; 33.7)	(-27.0; 35.9)	(-27.0; 35.9)
p-value		0.663	0.184	0.312
Bodily pain				
Baseline				
N	224	231	233	464
Mean (SD)	37.81 (8.110)	36.34 (7.031)	36.34 (7.717)	36.34 (7.375)
Median	38.21	38.21	34.58	38.21
IQ range	(30.55; 42.24)	(30.55; 42.24)	(30.55; 38.61)	(30.55; 38.61)
Range	(21.7; 62.0)	(21.7; 62.0)	(21.7; 62.0)	(21.7; 62.0)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	224	231	233	464
Mean (SD)	2.52 (7.754)	4.13 (8.019)	5.37 (8.073)	4.76 (8.062)
Median	0.00	4.03	4.03	4.03
IQ range	(0.00; 7.66)	(0.00; 8.47)	(0.00; 8.87)	(0.00; 8.47)
Range	(-16.1; 29.0)	(-23.8; 27.8)	(-23.4; 36.3)	(-23.8; 36.3)
p-value		0.083	< 0.001	0.002
General health				
Baseline				
N	224	231	234	465
Mean (SD)	31.65 (7.592)	31.68 (6.703)	30.43 (6.885)	31.05 (6.817)
Median	30.84	30.84	28.46	30.84
IQ range	(26.08; 35.59)	(26.08; 35.59)	(26.08; 33.22)	(26.08; 35.59)
Range	(19.0; 60.3)	(19.0; 60.3)	(19.0; 62.7)	(19.0; 62.7)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	224	231	234	465
Mean (SD)	1.55 (6.297)	2.37 (6.507)	2.93 (6.538)	2.65 (6.521)
Median	0.00	0.95	2.38	2.37
IQ range	(-0.48; 4.76)	(0.00; 5.71)	(0.00; 7.13)	(0.00; 5.71)
Range	(-27.1; 27.1)	(-24.7; 26.2)	(-22.4; 29.5)	(-24.7; 29.5)
p-value		0.227	0.063	0.079
Vitality				
Baseline				
N	224	231	232	463
Mean (SD)	35.45 (9.207)	35.26 (8.275)	34.81 (8.294)	35.03 (8.278)
Median	34.77	34.77	34.77	34.77
IQ range	(28.83; 42.21)	(28.83; 40.72)	(28.83; 40.72)	(28.83; 40.72)

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Range	(22.9; 67.5)	(22.9; 61.5)	(22.9; 58.5)	(22.9; 61.5)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	224	231	232	463
Mean (SD)	3.32 (8.124)	4.46 (9.428)	5.01 (9.046)	4.74 (9.233)
Median	2.97	2.97	2.97	2.97
IQ range	(-1.49; 8.91)	(0.00; 11.88)	(0.00; 8.92)	(0.00; 11.88)
Range	(-17.8; 26.7)	(-26.7; 32.7)	(-20.8; 35.7)	(-26.7; 35.7)
p-value		0.157	0.035	0.047
Social functioning				
Baseline				
N	224	231	234	465
Mean (SD)	35.21 (10.040)	35.55 (9.571)	34.12 (9.407)	34.83 (9.506)
Median	32.27	37.29	32.27	32.27
IQ range	(27.26; 42.30)	(27.26; 42.30)	(27.26; 42.30)	(27.26; 42.30)
Range	(17.2; 57.3)	(17.2; 57.3)	(17.2; 57.3)	(17.2; 57.3)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	224	231	234	465
Mean (SD)	3.00 (9.242)	3.47 (9.757)	5.91 (9.499)	4.70 (9.695)
Median	0.00	0.00	5.01	5.01
IQ range	(0.00; 10.02)	(0.00; 10.03)	(0.00; 10.03)	(0.00; 10.03)
Range	(-20.1; 35.1)	(-35.1; 30.1)	(-20.1; 40.1)	(-35.1; 40.1)
p-value		0.427	0.002	0.025
Role-emotional				
Baseline				
N	223	231	234	465
Mean (SD)	38.85 (12.505)	38.47 (12.169)	37.69 (12.481)	38.08 (12.320)
Median	38.76	38.76	38.76	38.76
IQ range	(31.80; 49.20)	(31.80; 49.20)	(28.31; 45.72)	(28.31; 45.72)
Range	(14.4; 56.2)	(14.4; 56.2)	(14.4; 56.2)	(14.4; 56.2)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	223	231	234	465
Mean (SD)	1.87 (10.722)	3.38 (10.843)	3.76 (11.298)	3.57 (11.064)
Median	0.00	0.00	1.74	0.00
IQ range	(-3.48; 6.97)	(0.00; 10.44)	(0.00; 10.44)	(0.00; 10.44)
Range	(-31.3; 38.3)	(-20.9; 38.3)	(-38.3; 41.8)	(-38.3; 41.8)
p-value		0.124	0.086	0.064
Mental health				
Baseline				
N	224	231	232	463
Mean (SD)	40.49 (10.631)	39.51 (10.263)	38.83 (9.335)	39.17 (9.804)
Median	40.40	40.40	40.40	40.40
IQ range	(32.56; 48.25)	(32.56; 45.64)	(32.56; 45.64)	(32.56; 45.64)
Range	(14.2; 64.0)	(11.6; 61.3)	(11.6; 58.7)	(11.6; 61.3)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	224	231	232	463
Mean (SD)	1.89 (8.170)	2.81 (9.343)	4.50 (8.593)	3.66 (9.005)
Median	0.00	2.61	2.62	2.62
IQ range	(-2.61; 6.54)	(-2.62; 7.85)	(0.00; 7.85)	(-2.61; 7.85)
Range	(-36.6; 28.8)	(-31.4; 44.5)	(-15.7; 39.2)	(-31.4; 44.5)
p-value		0.508	0.003	0.041

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward
[c] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TEFSF02.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tefsf02.sas] 11AUG2015, 16:03

表 2.7.3.6-付録-6 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3001 試験：試験全体：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start	246	249	495
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	35	41	75
Mean (SD)	-75.26 (110.802)	-84.44 (75.518)	-73.60 (99.167)
Median	-70.00	-80.00	-70.00
IQ range	(-180.00; 0.00)	(-137.00; -22.00)	(-158.00; 0.00)
Range	(-286.0; 165.0)	(-226.0; 93.0)	(-286.0; 165.0)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	34	41	75
Mean (SD)	-81.35 (96.704)	-107.34 (91.498)	-80.88 (85.125)
Median	-64.50	-127.00	-78.00
IQ range	(-147.00; 8.00)	(-185.00; -49.00)	(-134.00; -22.00)
Range	(-307.0; 62.0)	(-236.0; 102.0)	(-313.0; 83.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	34	41	75
Mean (SD)	-62.94 (88.129)	-87.98 (85.001)	-92.95 (90.882)
Median	-60.00	-90.00	-89.00
IQ range	(-116.00; 0.00)	(-154.00; -49.00)	(-168.00; -19.00)
Range	(-313.0; 83.0)	(-248.0; 68.0)	(-242.0; 102.0)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	34	40	75
Mean (SD)	-78.44 (93.452)	-105.88 (107.626)	-98.07 (99.363)
Median	-68.50	-99.00	-90.00
IQ range	(-150.00; 6.00)	(-197.00; -29.00)	(-175.00; -23.00)
Range	(-242.0; 87.0)	(-297.0; 108.0)	(-297.0; 108.0)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 1.00 µg/mL, 2 nd quartile = 2.11 µg/mL, 3 rd quartile = 3.43 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 3.30 µg/mL, 2 nd quartile = 6.38 µg/mL, 3 rd quartile = 9.64 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.62 µg/mL, 2 nd quartile = 3.57 µg/mL, 3 rd quartile = 7.18 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 had their baseline value carried forward

[TEFCDAI02.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcdai02.sas] 29SEP2015, 14:00

表 2.7.3.6-付録-7 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3001 試験：試験全体：本剤を投与された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start	246	249	495
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	35	41	75
Mean (SD)	23.21 (18.255)	19.55 (16.196)	19.94 (18.289)
Median	20.30	15.20	14.90
IQ range	(6.33; 37.00)	(7.04; 26.70)	(5.73; 30.80)
Range	(1.5; 72.0)	(0.1; 53.4)	(1.0; 95.5)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	34	41	75
Mean (SD)	12.77 (17.053)	8.54 (11.765)	12.60 (17.247)
Median	7.83	4.74	4.90
IQ range	(3.24; 16.60)	(1.25; 9.49)	(1.57; 16.50)
Range	(1.0; 95.5)	(0.2; 60.7)	(0.1; 84.3)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	34	41	75
Mean (SD)	8.84 (17.687)	5.79 (4.687)	6.65 (9.478)
Median	1.76	4.46	2.84
IQ range	(0.66; 5.42)	(2.63; 8.69)	(0.90; 8.47)
Range	(0.1; 84.3)	(0.4; 19.7)	(0.1; 45.3)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	34	40	75
Mean (SD)	6.61 (10.909)	6.51 (9.468)	6.43 (7.618)
Median	2.60	3.19	4.00
IQ range	(0.67; 8.31)	(1.64; 6.62)	(1.76; 8.01)
Range	(0.1; 45.3)	(0.1; 40.5)	(0.1; 40.5)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 1.00 µg/mL, 2 nd quartile = 2.11 µg/mL, 3 rd quartile = 3.43 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 3.30 µg/mL, 2 nd quartile = 6.38 µg/mL, 3 rd quartile = 9.64 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.62 µg/mL, 2 nd quartile = 3.57 µg/mL, 3 rd quartile = 7.18 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TEFCRP021.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrp021.sas] 29SEP2015, 14:03

表 2.7.3.6-付録-8 ベースライン時の人口統計学的特性［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38	56
Age (years)					
N	18	19	19	38	56
Mean (SD)	35.6 (9.11)	26.9 (4.18)	36.5 (14.03)	31.7 (11.29)	33.0 (10.72)
Median	34.0	26.0	35.0	28.5	30.0
IQ range	(28.0; 41.0)	(24.0; 29.0)	(25.0; 41.0)	(25.0; 35.0)	(26.0; 38.0)
Range	(22; 61)	(22; 38)	(19; 71)	(19; 71)	(19; 71)
Sex					
N	18	19	19	38	56
Male	9 (50.0%)	13 (68.4%)	13 (68.4%)	26 (68.4%)	35 (62.5%)
Female	9 (50.0%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	12 (31.6%)	21 (37.5%)
Race					
N	18	19	19	38	56
White	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	18 (100.0%)	19 (100.0%)	19 (100.0%)	38 (100.0%)	56 (100.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Weight (kg)					
N	18	19	19	38	56
Mean (SD)	53.61 (6.771)	53.69 (9.932)	59.95 (10.980)	56.82 (10.802)	55.79 (9.745)
Median	52.90	55.60	60.00	57.05	55.60
IQ range	(48.10; 57.60)	(45.00; 60.30)	(53.00; 65.60)	(48.00; 62.60)	(48.05; 60.65)
Range	(45.0; 68.9)	(37.3; 79.2)	(41.4; 86.0)	(37.3; 86.0)	(37.3; 86.0)
Height (cm)					
N	18	19	19	38	56
Mean (SD)	166.13 (8.595)	168.41 (9.069)	169.02 (8.689)	168.71 (8.766)	167.88 (8.718)
Median	167.25	170.20	172.00	171.05	169.85
IQ range	(158.80; 173.70)	(160.80; 175.50)	(166.80; 173.70)	(163.00; 175.30)	(161.55; 174.65)
Range	(149.3; 176.5)	(148.5; 180.1)	(142.4; 179.5)	(142.4; 180.1)	(142.4; 180.1)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TJPDEM01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tjpdem01.sas] 20AUG2013, 15:51

表 2.7.3.6-付録-9 ベースライン時の疾患特性［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38	56
Crohn's disease duration (yrs)					
N	18	19	19	38	56
Mean (SD)	9.12 (5.921)	6.50 (4.344)	9.61 (8.102)	8.05 (6.603)	8.40 (6.358)
Median	7.82	5.36	6.77	5.44	6.18
IQ range	(4.79; 13.05)	(2.98; 11.09)	(2.67; 17.80)	(2.98; 11.47)	(3.17; 11.78)
Range	(2.3; 21.6)	(0.7; 13.8)	(0.3; 25.4)	(0.3; 25.4)	(0.3; 25.4)
Involved GI areas					
N	18	19	19	38	56
Ileum only	1 (5.6%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	6 (15.8%)	7 (12.5%)
Colon only	4 (22.2%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	5 (13.2%)	9 (16.1%)
Ileum and colon	13 (72.2%)	12 (63.2%)	15 (78.9%)	27 (71.1%)	40 (71.4%)
Proximal gastrointestinal tract	5 (27.8%)	8 (42.1%)	6 (31.6%)	14 (36.8%)	19 (33.9%)
Perianal	12 (66.7%)	17 (89.5%)	11 (57.9%)	28 (73.7%)	40 (71.4%)
Extra intestinal involvement					
N	18	19	19	38	56
Any extra intestinal manifestations	2 (11.1%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)	10 (26.3%)	12 (21.4%)
Arthritis/arthralgia	1 (5.6%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	8 (21.1%)	9 (16.1%)
Aphthous stomatitis	1 (5.6%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	4 (10.5%)	5 (8.9%)
CDAI score					
N	18	19	19	38	56
Mean (SD)	301.8 (58.75)	334.1 (74.10)	326.3 (63.73)	330.2 (68.28)	321.1 (66.20)
Median	290.0	324.0	329.0	324.5	305.0
IQ range	(256.0; 352.0)	(292.0; 374.0)	(275.0; 386.0)	(276.0; 374.0)	(268.5; 370.5)
Range	(216; 425)	(221; 504)	(220; 422)	(220; 504)	(216; 504)
IBDQ score (32-224)					
N	18	19	19	38	56
Mean (SD)	142.9 (26.16)	143.6 (22.86)	141.5 (16.73)	142.6 (19.78)	142.7 (21.79)
Median	143.0	146.0	140.0	146.0	145.5
IQ range	(128.0; 163.0)	(128.0; 156.0)	(131.0; 153.0)	(131.0; 153.0)	(130.0; 156.5)
Range	(92; 184)	(101; 185)	(105; 173)	(101; 185)	(92; 185)
CRP (mg/L)					
N	18	19	19	38	56
Mean (SD)	21.52 (22.766)	18.35 (15.518)	21.64 (32.463)	20.00 (25.152)	20.49 (24.213)
Median	13.05	16.20	13.50	14.75	14.75
IQ range	(3.61; 40.70)	(10.30; 23.40)	(3.72; 25.60)	(5.62; 23.40)	(4.67; 24.50)
Range	(0.5; 82.4)	(0.5; 69.8)	(0.3; 145.0)	(0.3; 145.0)	(0.3; 145.0)
Crohn's Disease Complications					
N	18	19	19	38	56
Intra-abdominal abscess (Past)	1 (5.6%)	0	2 (10.5%)	2 (5.3%)	3 (5.4%)
Sinus tracts / perforation[b]	0	0	2 (10.5%)	2 (5.3%)	2 (3.6%)
Fistula[b]	14 (77.8%)	14 (73.7%)	10 (52.6%)	24 (63.2%)	38 (67.9%)
Current	10 (55.6%)	9 (47.4%)	6 (31.6%)	15 (39.5%)	25 (44.6%)
Bowel Stricturing[b]	13 (72.2%)	13 (68.4%)	14 (73.7%)	27 (71.1%)	40 (71.4%)
Current	6 (33.3%)	9 (47.4%)	6 (31.6%)	15 (39.5%)	21 (37.5%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Current or past

[TJPDEM03.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpdem03.sas] 06NOV2015, 02:44

表 2.7.3.6-付録-10 抗 TNF 薬治療歴（薬剤別）
［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38	56
Subjects with inadequate initial response	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	1 (1.8%)
Infliximab	0	0	0	0	0
Adalimumab	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	1 (1.8%)
Certolizumab pegol	0	0	0	0	0
Subjects with response followed by loss of response	18 (100.0%)	18 (94.7%)	18 (94.7%)	36 (94.7%)	54 (96.4%)
Infliximab	17 (94.4%)	17 (89.5%)	16 (84.2%)	33 (86.8%)	50 (89.3%)
Adalimumab	13 (72.2%)	7 (36.8%)	4 (21.1%)	11 (28.9%)	24 (42.9%)
Certolizumab pegol	2 (11.1%)	0	0	0	2 (3.6%)
Subjects with intolerance	2 (11.1%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	4 (10.5%)	6 (10.7%)
Infliximab	2 (11.1%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	3 (7.9%)	5 (8.9%)
Adalimumab	0	0	1 (5.3%)	1 (2.6%)	1 (1.8%)
Certolizumab pegol	0	0	0	0	0
Subjects with inadequate initial response, loss of response, or intolerance	18 (100.0%)	19 (100.0%)	19 (100.0%)	38 (100.0%)	56 (100.0%)
Infliximab	17 (94.4%)	18 (94.7%)	17 (89.5%)	35 (92.1%)	52 (92.9%)
Adalimumab	13 (72.2%)	8 (42.1%)	5 (26.3%)	13 (34.2%)	26 (46.4%)
Certolizumab pegol	2 (11.1%)	0	0	0	2 (3.6%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TJPCM04.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcm04.sas] 11AUG2015, 05:09

表 2.7.3.6-付録-11 抗 TNF 薬治療歴（薬剤数別）
［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38	56
Subjects with inadequate initial response	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	1 (1.8%)
1 TNF antagonist	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	1 (1.8%)
2 TNF antagonists	0	0	0	0	0
3 TNF antagonists	0	0	0	0	0
Subjects with response followed by loss of response	18 (100.0%)	18 (94.7%)	18 (94.7%)	36 (94.7%)	54 (96.4%)
1 TNF antagonist	5 (27.8%)	12 (63.2%)	16 (84.2%)	28 (73.7%)	33 (58.9%)
2 TNF antagonists	12 (66.7%)	6 (31.6%)	2 (10.5%)	8 (21.1%)	20 (35.7%)
3 TNF antagonists	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.8%)
Subjects with intolerance	2 (11.1%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	4 (10.5%)	6 (10.7%)
1 TNF antagonist	2 (11.1%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	4 (10.5%)	6 (10.7%)
2 TNF antagonists	0	0	0	0	0
3 TNF antagonists	0	0	0	0	0
Subjects with inadequate initial response, loss of response, or intolerance	18 (100.0%)	19 (100.0%)	19 (100.0%)	38 (100.0%)	56 (100.0%)
1 TNF antagonist	5 (27.8%)	12 (63.2%)	16 (84.2%)	28 (73.7%)	33 (58.9%)
2 TNF antagonists	12 (66.7%)	7 (36.8%)	3 (15.8%)	10 (26.3%)	22 (39.3%)
3 TNF antagonists	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.8%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TJPCM03.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcm03.sas] 11AUG2015, 05:09

表 2.7.3.6-付録-12 クローン病前治療薬

［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38	56
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators[b]	14 (77.8%)	8 (42.1%)	12 (63.2%)	20 (52.6%)	34 (60.7%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of oral corticosteroids[c]	14	11	16	27	41
Subjects who have failed to respond to corticosteroids	6 (42.9%)	2 (18.2%)	10 (62.5%)	12 (44.4%)	18 (43.9%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to corticosteroids	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)	1 (2.4%)
Subjects who have been steroid dependent	4 (28.6%)	3 (27.3%)	5 (31.3%)	8 (29.6%)	12 (29.3%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)	15	14	13	27	42
Subjects who have failed to respond to immunomodulators	9 (60.0%)	5 (35.7%)	5 (38.5%)	10 (37.0%)	19 (45.2%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to immunomodulators	4 (26.7%)	0	3 (23.1%)	3 (11.1%)	7 (16.7%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[c] Includes budesonide.

[TJPCM02.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcm02.sas] 11AUG2015, 05:08

表 2.7.3.6-付録-13 ベースライン時のクローン病に対する併用薬

［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38	56
Subjects with 1 or more concomitant medications	18 (100.0%)	18 (94.7%)	17 (89.5%)	35 (92.1%)	53 (94.6%)
Immunomodulatory drugs	9 (50.0%)	13 (68.4%)	12 (63.2%)	25 (65.8%)	34 (60.7%)
6-MP/AZA	8 (44.4%)	12 (63.2%)	10 (52.6%)	22 (57.9%)	30 (53.6%)
MTX	1 (5.6%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	3 (7.9%)	4 (7.1%)
Aminosalicylates	15 (83.3%)	15 (78.9%)	13 (68.4%)	28 (73.7%)	43 (76.8%)
Antibiotics	2 (11.1%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	6 (15.8%)	8 (14.3%)
Corticosteroids (including budesonide)	7 (38.9%)	5 (26.3%)	6 (31.6%)	11 (28.9%)	18 (32.1%)
Corticosteroids P.Eq dose (excluding budesonide) (mg/day)					
N	7	5	6	11	18
Mean (SD)	12.14 (8.591)	14.25 (8.459)	10.00 (5.477)	11.93 (6.968)	12.01 (7.391)
Median	10.00	20.00	10.00	10.00	10.00
IQ range	(5.00; 15.00)	(10.00; 20.00)	(5.00; 10.00)	(5.00; 20.00)	(5.00; 20.00)
Range	(5.0; 30.0)	(1.3; 20.0)	(5.0; 20.0)	(1.3; 20.0)	(1.3; 30.0)
Budesonide dose (mg/day)					
N	0	0	0	0	0
Mean (SD)	-	-	-	-	-
Median	-	-	-	-	-
IQ range	-	-	-	-	-
Range	-	-	-	-	-

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TJPCM01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tjpcm01.sas] 20AUG2013, 15:48

表 2.7.3.6-付録-14 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合

［CRD3001 試験：試験全体及び日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Japanese Subjects				All Subjects			
		Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start	18	19	19	38	247	245	249	494
Week 6								
N	18	19	19	38	247	245	249	494
Subjects in Clinical Response [b,c]	5 (27.8%)	7 (36.8%)	6 (31.6%)	13 (34.2%)	53 (21.5%)	84 (34.3%)	84 (33.7%)	168 (34.0%)
p-value		0.719	0.818	0.695		0.002	0.003	< 0.001
Difference vs Placebo [d]		9.1%	3.8%	6.4%		12.8%	12.3%	12.5%
D Japan / D overall [e]		0.70	0.31	0.51				
Odds Ratio		1.35	1.19	1.30		1.91	1.87	1.89

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 6 are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.
[d] Difference in clinical response at Week 6 between ustekinumab and placebo.
[e] The ratio of the difference in clinical response at Week 6 between ustekinumab and placebo in Japanese subjects compared with that in all subjects.

[TJPCRES01B.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tjpcres01b.sas] 20AUG2013, 15:50

表 2.7.3.6-付録-15 Clinical response が得られた被験者の割合

［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Week 3				
N	18	19	19	38
Subjects in clinical response[b,c]	3 (16.7%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	12 (31.6%)
p-value		0.377	0.327	0.278
Week 6				
N	18	19	19	38
Subjects in clinical response[b,c]	5 (27.8%)	7 (36.8%)	6 (31.6%)	13 (34.2%)
p-value		0.719	0.818	0.695
Week 8				
N	18	19	19	38
Subjects in clinical response[b,c]	5 (27.8%)	4 (21.1%)	10 (52.6%)	14 (36.8%)
p-value		0.530	0.143	0.531

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response.

[TJPCRES06.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcres06.sas] 11AUG2015, 05:10

表 2.7.3.6-付録-16 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合

［CRD3001 試験：試験全体及び日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Japanese Subjects				All Subjects			
		Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start	18	19	19	38	247	245	249	494
Week 8								
N	18	19	19	38	247	245	249	494
Subjects in Clinical Remission [b,c]	1 (5.6%)	2 (10.5%)	5 (26.3%)	7 (18.4%)	18 (7.3%)	39 (15.9%)	52 (20.9%)	91 (18.4%)
p-value		0.530	0.081	0.160		0.003	< 0.001	< 0.001
Difference vs Placebo [d]		4.9%	20.7%	12.8%		8.6%	13.6%	11.1%
D Japan / D overall [e]		0.57	1.52	1.15				
Odds Ratio		2.40	7.77	4.85		2.55	3.56	3.03

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission.
[d] Difference in clinical remission at Week 8 between ustekinumab and placebo.
[e] The ratio of the difference in clinical remission at Week 8 between ustekinumab and placebo in Japanese subjects compared with that in all subjects.

[TJPCREM01B.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tjpcrem01b.sas] 20AUG2013, 15:49

表 2.7.3.6-付録-17 CDAI スコアのベースラインからの変化量

［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Baseline				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	301.8 (58.75)	334.1 (74.10)	326.3 (63.73)	330.2 (68.28)
Median	290.0	324.0	329.0	324.5
IQ range	(256.0; 352.0)	(292.0; 374.0)	(275.0; 386.0)	(276.0; 374.0)
Range	(216; 425)	(221; 504)	(220; 422)	(220; 504)
Change from baseline				
Week 3[b,c]				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	-34.8 (65.40)	-73.1 (79.26)	-72.8 (73.76)	-72.9 (75.52)
Median	-29.0	-62.0	-61.0	-61.5
IQ range	(-75.0; 0.0)	(-129.0; -10.0)	(-102.0; -18.0)	(-128.0; -18.0)
Range	(-135; 114)	(-276; 48)	(-283; 29)	(-283; 48)
p-value		0.397	0.188	0.197
Week 6[b,c]				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	-45.1 (71.34)	-76.3 (84.48)	-73.9 (91.06)	-75.1 (86.65)
Median	-43.0	-37.0	-77.0	-63.5
IQ range	(-103.0; 12.0)	(-145.0; -15.0)	(-153.0; -16.0)	(-145.0; -16.0)
Range	(-165; 59)	(-243; 28)	(-289; 97)	(-289; 97)
p-value		0.379	0.494	0.350
Week 8[b,c]				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	-35.1 (75.25)	-71.1 (82.64)	-96.4 (95.04)	-83.7 (88.77)
Median	-20.0	-65.0	-95.0	-74.5
IQ range	(-118.0; 25.0)	(-96.0; -11.0)	(-181.0; -10.0)	(-158.0; -11.0)
Range	(-162; 65)	(-286; 41)	(-271; 79)	(-286; 79)
p-value		0.255	0.071	0.072

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who, prior to the designated analysis timepoint, had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCDAI01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcdai01.sas] 11AUG2015, 05:08

表 2.7.3.6-付録-18 CRP 濃度のベースラインからの変化量（mg/L）

［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Baseline				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	21.52 (22.766)	18.35 (15.518)	21.64 (32.463)	20.00 (25.152)
Median	13.05	16.20	13.50	14.75
IQ range	(3.61; 40.70)	(10.30; 23.40)	(3.72; 25.60)	(5.62; 23.40)
Range	(0.5; 82.4)	(0.5; 69.8)	(0.3; 145.0)	(0.3; 145.0)
Change from baseline				
Week 3[b,c]				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	-0.90 (15.737)	-5.86 (16.255)	-11.26 (29.446)	-8.56 (23.619)
Median	2.17	-2.30	-3.20	-2.45
IQ range	(-0.33; 4.90)	(-12.91; 0.87)	(-11.10; 0.00)	(-11.10; 0.00)
Range	(-56.6; 17.0)	(-61.9; 17.6)	(-128.0; 5.5)	(-128.0; 17.6)
p-value		0.072	0.011	0.009
Week 6[b,c]				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	-2.74 (18.096)	-2.75 (24.313)	-9.26 (28.891)	-6.00 (26.543)
Median	1.62	-1.81	-3.83	-3.32
IQ range	(-5.50; 3.90)	(-14.13; 4.00)	(-12.29; 0.01)	(-13.47; 0.09)
Range	(-68.2; 15.8)	(-63.6; 69.6)	(-120.4; 23.9)	(-120.4; 69.6)
p-value		0.366	0.100	0.122
Week 8[b,c]				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	1.13 (14.143)	-4.81 (21.338)	-7.76 (31.768)	-6.29 (26.734)
Median	2.21	-1.61	-3.80	-2.17
IQ range	(-3.70; 8.42)	(-13.30; 0.10)	(-12.00; 0.22)	(-12.00; 0.17)
Range	(-37.2; 19.1)	(-64.1; 56.3)	(-122.6; 53.2)	(-122.6; 56.3)
p-value		0.076	0.033	0.016

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who, prior to the designated analysis timepoint, had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCRP02.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcrp02.sas] 11AUG2015, 05:11

表 2.7.3.6-付録-19 CRP 濃度が正常化した被験者の割合
［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Subjects with abnormal CRP at baseline[b]	15	16	15	31
Subjects normalized at Week 3[b,c,d]	2 (13.3%)	2 (12.5%)	3 (20.0%)	5 (16.1%)
p-value		0.902	0.598	0.770
Subjects normalized at Week 6[b,c,d]	0	1 (6.3%)	2 (13.3%)	3 (9.7%)
p-value		0.355	0.171	0.231
Subjects normalized at Week 8[b,c,d]	2 (13.3%)	1 (6.3%)	3 (20.0%)	4 (12.9%)
p-value		0.504	0.694	0.902

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Abnormal CRP is defined as CRP value >3 mg/L.
[c] Subjects who, prior to the designated analysis timepoint, had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCRP01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcrp01.sas] 11AUG2015, 05:11

表 2.7.3.6-付録-20 6 週目の便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量（μg/g）
［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Baseline				
N	16	19	19	38
Mean (SD)	320.84 (370.722)	276.26 (297.791)	314.36 (331.254)	295.31 (311.281)
Median	130.66	207.17	190.18	202.81
IQ range	(58.55; 528.44)	(68.37; 319.17)	(15.53; 596.67)	(55.17; 392.67)
Range	(17.6; 1000.0)	(14.2; 1000.0)	(1.6; 1000.0)	(1.6; 1000.0)
Change from baseline				
Week 6[b,c]				
N	16	19	19	38
Mean (SD)	-36.95 (398.574)	-69.45 (234.098)	-111.04 (270.139)	-90.25 (250.212)
Median	-27.30	-2.79	-2.51	-2.65
IQ range	(-261.31; 98.93)	(-111.31; 53.79)	(-233.10; 17.38)	(-185.24; 26.83)
Range	(-681.1; 952.1)	(-817.6; 222.7)	(-753.0; 349.7)	(-817.6; 349.7)
p-value		0.902	0.204	0.409

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 6 had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 6 had their last value carried forward.

[TJPFECL01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpfecl01.sas] 11AUG2015, 05:11

表 2.7.3.6-付録-21 6 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量（mg/kg）［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Baseline				
N	16	19	18	37
Mean (SD)	909.94 (840.220)	912.03 (1065.127)	977.39 (1128.002)	943.83 (1081.293)
Median	575.19	558.03	599.08	584.50
IQ range	(269.02; 1525.64)	(200.67; 892.25)	(225.28; 1487.55)	(225.28; 1054.13)
Range	(11.9; 2733.0)	(103.8; 4021.8)	(11.9; 4497.5)	(11.9; 4497.5)
Change from baseline				
Week 6[b,c]				
N	16	19	18	37
Mean (SD)	-145.82 (1086.596)	-205.55 (992.825)	-364.66 (1207.656)	-282.95 (1089.980)
Median	15.84	-6.15	2.11	0.00
IQ range	(-919.70; 196.66)	(-320.03; 301.86)	(-250.67; 159.79)	(-250.67; 191.05)
Range	(-1966.9; 2830.9)	(-3428.8; 1235.5)	(-4439.4; 1301.0)	(-4439.4; 1301.0)
p-value		0.942	0.697	0.848

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who prior to Week 6 had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 6 had their last value carried forward.

[TJPFECL03.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpfecl03.sas] 11AUG2015, 05:11

表 2.7.3.6-付録-22 8 週目の IBDQ スコアのベースラインからの変化量
［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Baseline				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	142.9 (26.16)	143.6 (22.86)	141.5 (16.73)	142.6 (19.78)
Median	143.0	146.0	140.0	146.0
IQ range	(128.0; 163.0)	(128.0; 156.0)	(131.0; 153.0)	(131.0; 153.0)
Range	(92; 184)	(101; 185)	(105; 173)	(101; 185)
Change from baseline Week 8[b,c]				
N	18	19	19	38
Mean (SD)	11.9 (24.25)	20.8 (31.77)	26.6 (27.06)	23.7 (29.25)
Median	16.5	22.0	25.0	23.0
IQ range	(2.0; 20.0)	(-1.0; 42.0)	(15.0; 43.0)	(0.0; 42.0)
Range	(-30; 62)	(-23; 106)	(-39; 76)	(-39; 106)
p-value		0.175	0.134	0.103

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TJPIBDQ01.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpibdq01.sas] 11AUG2015, 05:11

表 2.7.3.6-付録-23 8 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Week 8				
N	18	19	19	38
Subjects with ≥ 16 points improvement[b,c]	9 (50.0%)	10 (52.6%)	13 (68.4%)	23 (60.5%)
p-value		0.803	0.276	0.495

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to have 16 points improvement.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 8 are considered not to have a ≥16-point improvement.

[TJPIBDQ03.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpibdq03.sas] 11AUG2015, 05:11

表 2.7.3.6-付録-24 血清中ウステキヌマブ濃度（6 週目）別の
6 週目の clinical response が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg	Combined
Analysis set: Treated subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	19	19	38
Serum ustekinumab concentrations (ug/mL) at Week 6			
≤ 1st quartile [b]			
n [a]	8	2	10
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	4 (50.0%)	0	4 (40.0%)
> 1st and ≤ 2nd quartile [b]			
n [a]	7	2	9
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	2 (28.6%)	0	2 (22.2%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile [b]			
n [a]	4	6	10
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
> 3rd quartile [b]			
n [a]	0	9	9
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	0 (NA)	6 (66.7%)	6 (66.7%)

[a] Number of subjects with ustekinumab concentration in the designated category.
[b] Quartiles of Japanese subgroup: 1 st quartile = 1.48, 2 nd quartile = 2.78, 3 rd quartile = 5.66
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 6 are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.

[TJPCRES08A.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjpcres08a.sas] 11AUG2015, 05:10

表 2.7.3.6-付録-25 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects treated with ustekinumab in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	19	19	38
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b]			
N	2	3	4
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	1 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b]			
N	1	2	4
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	0	1 (50.0%)	1 (25.0%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b]			
N	2	3	4
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
> 3rd quartile[b]			
N	1	2	4
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	1 (100.0%)	2 (100.0%)	2 (50.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 0.64 µg/mL, 2 nd quartile = 1.02 µg/mL, 3 rd quartile = 1.64 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 1.61 µg/mL, 2 nd quartile = 3.61 µg/mL, 3 rd quartile = 4.63 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.16 µg/mL, 2 nd quartile = 1.71 µg/mL, 3 rd quartile = 3.97 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission

[TJPCREM07.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpcrem07.sas] 29OCT2015, 03:53

表 2.7.3.6-付録-26 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3001 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	19	19	38
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	2	3	4
Mean (SD)	-90.00 (127.279)	-142.33 (30.665)	-143.25 (120.503)
Median	-90.00	-158.00	-143.50
IQ range	(-180.00; 0.00)	(-162.00; -107.00)	(-233.00; -53.50)
Range	(-180.0; 0.0)	(-162.0; -107.0)	(-286.0; 0.0)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	1	2	4
Mean (SD)	-286.00 (-)	-109.50 (38.891)	-135.50 (40.829)
Median	-286.00	-109.50	-152.50
IQ range	(-286.00; -286.00)	(-137.00; -82.00)	(-160.00; -111.00)
Range	(-286.0; -286.0)	(-137.0; -82.0)	(-162.0; -75.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	2	3	4
Mean (SD)	-111.00 (50.912)	-122.00 (105.674)	-151.50 (53.892)
Median	-111.00	-181.00	-161.00
IQ range	(-147.00; -75.00)	(-185.00; 0.00)	(-193.50; -109.50)
Range	(-147.0; -75.0)	(-185.0; 0.0)	(-202.0; -82.0)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	1	2	4
Mean (SD)	-202.00 (-)	-235.00 (50.912)	-162.75 (115.257)
Median	-202.00	-235.00	-190.00
IQ range	(-202.00; -202.00)	(-271.00; -199.00)	(-235.00; -90.50)
Range	(-202.0; -202.0)	(-271.0; -199.0)	(-271.0; 0.0)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1st quartile = 0.64 µg/mL, 2nd quartile = 1.02 µg/mL, 3rd quartile = 1.64 µg/mL;
6 mg/kg: 1st quartile = 1.61 µg/mL, 2nd quartile = 3.61 µg/mL, 3rd quartile = 4.63 µg/mL;
Combined: 1st quartile = 1.16 µg/mL, 2nd quartile = 1.71 µg/mL, 3rd quartile = 3.97 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 had their baseline value carried forward

[TJPCDAI02.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpcdai02.sas] 29OCT2015, 03:52

表 2.7.3.6-付録-27 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3001 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	19	19	38
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	2	3	4
Mean (SD)	21.80 (15.556)	10.09 (4.453)	16.12 (11.778)
Median	21.80	8.03	13.00
IQ range	(10.80; 32.80)	(7.04; 15.20)	(8.25; 24.00)
Range	(10.8; 32.8)	(7.0; 15.2)	(5.7; 32.8)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	1	2	4
Mean (SD)	5.69 (-)	2.80 (2.630)	5.35 (3.089)
Median	5.69	2.80	6.16
IQ range	(5.69; 5.69)	(0.94; 4.66)	(3.16; 7.54)
Range	(5.7; 5.7)	(0.9; 4.7)	(1.0; 8.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	2	3	4
Mean (SD)	3.16 (2.998)	14.38 (20.975)	11.92 (17.853)
Median	3.16	2.60	4.08
IQ range	(1.04; 5.28)	(1.95; 38.60)	(2.22; 21.63)
Range	(1.0; 5.3)	(2.0; 38.6)	(0.9; 38.6)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	1	2	4
Mean (SD)	3.49 (-)	0.38 (0.219)	1.33 (1.136)
Median	3.49	0.38	1.24
IQ range	(3.49; 3.49)	(0.22; 0.53)	(0.38; 2.28)
Range	(3.5; 3.5)	(0.2; 0.5)	(0.2; 2.6)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 0.64 µg/mL, 2 nd quartile = 1.02 µg/mL, 3 rd quartile = 1.64 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 1.61 µg/mL, 2 nd quartile = 3.61 µg/mL, 3 rd quartile = 4.63 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.16 µg/mL, 2 nd quartile = 1.71 µg/mL, 3 rd quartile = 3.97 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TJPCRP021.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpcrp021.sas] 29OCT2015, 03:54

表 2.7.3.6-付録-28 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合（感度分析）
［CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（施設番号 1127 の被験者は除外，試験中断前に組み入れられた被験者を含む）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3002 excluding site 1127	213	213	213	426
Week 6				
N	213	213	213	426
Subjects in clinical response [b,c]	61 (28.6%)	111 (52.1%)	117 (54.9%)	228 (53.5%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.

[TEFCRES02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcres.sas] 09OCT2015, 12:20

表 2.7.3.6-付録-29 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（感度分析）
［CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（施設番号 1127 の被験者は除外，試験中断前に組み入れられた被験者を含む）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3002 excluding site 1127	213	213	213	426
Week 8				
N	213	213	213	426
Subjects in clinical remission [b,c]	42 (19.7%)	66 (31.0%)	85 (39.9%)	151 (35.4%)
p-value		0.006	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate clinical remission are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem.sas] 09OCT2015, 12:20

表 2.7.3.6-付録-30 CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127	209	209	209	418
CDAI Score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	302.4 (61.72)	304.1 (56.97)	302.2 (58.85)	303.1 (57.86)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-44.2 (83.67)	-70.9 (81.69)	-75.4 (81.72)	-73.2 (81.64)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-57.4 (88.88)	-99.8 (94.96)	-111.7 (94.61)	-105.8 (94.86)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-66.3 (97.81)	-95.5 (103.65)	-116.3 (102.88)	-105.9 (103.66)
Stool frequency component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	67.5 (41.40)	67.5 (38.38)	65.9 (40.14)	66.7 (39.23)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-12.0 (25.66)	-19.1 (29.65)	-17.8 (29.24)	-18.5 (29.41)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-13.7 (25.56)	-23.7 (36.46)	-26.4 (31.97)	-25.1 (34.27)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-14.3 (28.74)	-21.5 (33.00)	-26.5 (34.37)	-24.0 (33.74)
Abdominal pain component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	66.7 (22.30)	67.4 (23.62)	69.2 (23.72)	68.3 (23.66)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-9.5 (24.01)	-15.2 (23.53)	-17.6 (24.38)	-16.4 (23.96)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-14.5 (24.86)	-22.6 (27.57)	-26.1 (28.72)	-24.4 (28.17)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-16.8 (27.78)	-21.7 (28.64)	-26.8 (29.89)	-24.2 (29.34)
General well being component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	103.6 (36.10)	106.3 (38.51)	103.6 (37.57)	104.9 (38.02)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-17.8 (42.41)	-26.6 (41.11)	-28.0 (40.52)	-27.3 (40.77)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-23.3 (44.16)	-37.8 (46.25)	-42.4 (45.68)	-40.1 (45.97)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-27.5 (45.27)	-36.5 (48.25)	-43.8 (48.59)	-40.2 (48.50)
Extra intestinal manifestations component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	18.8 (16.77)	18.0 (14.60)	18.9 (16.01)	18.4 (15.31)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-2.0 (11.00)	-3.5 (10.96)	-4.5 (11.64)	-4.0 (11.30)

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-3.1 (12.49)	-5.1 (12.83)	-6.9 (14.88)	-6.0 (13.91)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-4.2 (12.61)	-5.6 (13.15)	-7.8 (14.92)	-6.7 (14.09)
Antidiarrheal drug(s) and/or opiates component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	6.9 (12.65)	7.8 (13.16)	6.6 (12.46)	7.2 (12.81)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-1.6 (9.40)	-2.2 (10.17)	-2.2 (10.17)	-2.2 (10.16)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-1.0 (11.54)	-3.2 (11.33)	-2.9 (10.62)	-3.0 (10.97)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-1.7 (9.60)	-2.2 (11.75)	-3.4 (10.45)	-2.8 (11.13)
Abdominal mass component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	9.5 (16.31)	6.6 (13.50)	10.0 (16.54)	8.3 (15.17)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-2.1 (9.63)	-1.4 (8.37)	-3.7 (11.62)	-2.6 (10.18)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-3.2 (9.33)	-1.8 (9.33)	-4.5 (12.44)	-3.2 (11.07)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-3.0 (11.26)	-2.3 (9.48)	-5.4 (13.44)	-3.9 (11.72)
Hematocrit component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	30.7 (23.81)	31.5 (25.55)	28.6 (23.93)	30.0 (24.76)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	0.5 (16.34)	-2.5 (16.17)	-1.3 (14.28)	-1.9 (15.25)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	1.3 (18.04)	-4.8 (16.86)	-1.8 (16.86)	-3.3 (16.90)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	1.0 (17.84)	-5.1 (18.15)	-1.8 (18.37)	-3.4 (18.31)
Weight component score				
Baseline				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	-1.2 (11.46)	-0.8 (11.99)	-0.5 (12.31)	-0.7 (12.14)
Change from baseline				
Week 3 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	0.2 (1.54)	-0.5 (1.59)	-0.4 (1.80)	-0.4 (1.69)
Week 6 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	0.0 (1.75)	-0.8 (2.22)	-0.6 (2.41)	-0.7 (2.32)
Week 8 [b,c]				
N	209	209	209	418
Mean (SD)	0.1 (2.03)	-0.8 (2.40)	-0.8 (2.55)	-0.8 (2.47)

[a]Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b]Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint had their baseline value carried forward.
[c]Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TEFCDAI10.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcdai10.sas] 09OCT2015, 12:18

表 2.7.3.6-付録-31 8 週目の SF-36 スコアのベースラインからの変化量
［CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者，施設番号 1127 の被験者
及びドイツの施設の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 and German sites	190	194	196	390
Physical functioning				
Baseline				
N	190	193	196	389
Mean (SD)	44.90 (9.572)	44.21 (9.377)	43.68 (9.126)	43.94 (9.243)
Median	46.99	44.15	44.15	44.15
IQ range	(36.49; 53.71)	(38.40; 51.80)	(36.49; 51.80)	(36.49; 51.80)
Range	(19.3; 57.5)	(19.3; 57.5)	(21.2; 57.5)	(19.3; 57.5)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	190	193	196	389
Mean (SD)	1.75 (6.681)	3.65 (7.358)	4.23 (7.086)	3.94 (7.219)
Median	0.00	1.91	1.92	1.92
IQ range	(0.00; 3.83)	(0.00; 7.65)	(0.00; 7.66)	(0.00; 7.66)
Range	(-17.2; 23.0)	(-11.5; 30.6)	(-11.5; 26.8)	(-11.5; 30.6)
p-value		0.027	0.002	0.002
Role-physical				
Baseline				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	37.74 (9.356)	37.23 (9.924)	37.08 (9.636)	37.16 (9.768)
Median	36.95	36.95	36.95	36.95
IQ range	(30.21; 43.68)	(30.21; 45.93)	(30.21; 43.68)	(30.21; 43.68)
Range	(21.2; 57.2)	(21.2; 57.2)	(21.2; 57.2)	(21.2; 57.2)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	3.11 (7.666)	6.09 (8.595)	7.19 (9.868)	6.64 (9.261)
Median	2.25	4.50	6.73	6.73
IQ range	(0.00; 6.74)	(0.00; 11.22)	(0.00; 11.23)	(0.00; 11.23)
Range	(-15.7; 22.5)	(-15.7; 35.9)	(-24.7; 35.9)	(-24.7; 35.9)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Bodily pain				
Baseline				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	36.83 (7.265)	36.56 (8.200)	37.25 (7.268)	36.90 (7.744)
Median	36.40	38.21	38.21	38.21
IQ range	(30.55; 42.24)	(30.55; 42.24)	(30.55; 42.24)	(30.55; 42.24)
Range	(21.7; 62.0)	(21.7; 62.0)	(21.7; 62.0)	(21.7; 62.0)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	3.75 (7.311)	6.75 (9.465)	8.54 (10.004)	7.65 (9.768)
Median	3.63	4.44	7.66	5.85
IQ range	(0.00; 7.66)	(0.00; 12.50)	(0.00; 16.12)	(0.00; 13.30)
Range	(-11.7; 31.5)	(-16.5; 40.3)	(-12.1; 40.3)	(-16.5; 40.3)
p-value		0.001	< 0.001	< 0.001
General health				
Baseline				
N	190	193	196	389
Mean (SD)	33.58 (8.687)	32.93 (8.448)	33.35 (7.468)	33.14 (7.962)
Median	33.22	30.84	33.22	31.79
IQ range	(28.46; 37.97)	(26.08; 37.97)	(28.46; 37.97)	(28.46; 37.97)
Range	(19.0; 66.5)	(19.0; 60.3)	(19.0; 57.0)	(19.0; 60.3)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	190	193	196	389
Mean (SD)	2.67 (7.200)	4.82 (8.790)	5.60 (9.360)	5.21 (9.079)
Median	2.37	2.38	2.38	2.38
IQ range	(-2.37; 7.13)	(0.00; 8.08)	(0.00; 10.46)	(0.00; 9.51)
Range	(-16.6; 29.5)	(-19.0; 38.0)	(-16.6; 40.4)	(-19.0; 40.4)
p-value		0.013	< 0.001	< 0.001

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined
Vitality				
Baseline				
N	189	193	196	389
Mean (SD)	36.88 (9.151)	36.28 (9.134)	37.66 (9.566)	36.98 (9.367)
Median	34.77	34.77	37.74	34.77
IQ range	(28.83; 43.69)	(28.83; 43.69)	(31.80; 43.69)	(28.83; 43.69)
Range	(22.9; 64.5)	(22.9; 61.5)	(22.9; 64.5)	(22.9; 64.5)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	189	193	196	389
Mean (SD)	3.84 (9.166)	7.16 (10.458)	7.59 (10.319)	7.38 (10.377)
Median	2.97	5.94	5.94	5.94
IQ range	(0.00; 8.91)	(0.00; 11.89)	(0.00; 14.85)	(0.00; 14.85)
Range	(-26.7; 35.7)	(-14.9; 44.6)	(-14.9; 41.6)	(-14.9; 44.6)
p-value		0.003	< 0.001	< 0.001
Social functioning				
Baseline				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	36.81 (10.495)	36.64 (10.180)	36.16 (9.949)	36.40 (10.055)
Median	37.29	37.29	37.29	37.29
IQ range	(27.26; 47.31)	(27.26; 42.30)	(27.26; 42.30)	(27.26; 42.30)
Range	(17.2; 57.3)	(17.2; 57.3)	(17.2; 57.3)	(17.2; 57.3)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	3.40 (9.547)	6.60 (11.044)	7.94 (11.114)	7.27 (11.085)
Median	0.00	5.01	5.02	5.02
IQ range	(0.00; 10.03)	(0.00; 15.04)	(0.00; 15.04)	(0.00; 15.04)
Range	(-20.1; 30.1)	(-25.1; 40.1)	(-20.1; 40.1)	(-25.1; 40.1)
p-value		0.002	< 0.001	< 0.001
Role-emotional				
Baseline				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	38.52 (12.392)	38.40 (12.857)	38.72 (11.972)	38.56 (12.405)
Median	38.76	38.76	38.76	38.76
IQ range	(28.31; 49.20)	(28.31; 49.20)	(31.80; 45.72)	(28.31; 49.20)
Range	(14.4; 56.2)	(14.4; 56.2)	(14.4; 56.2)	(14.4; 56.2)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	190	193	195	388
Mean (SD)	2.76 (10.802)	5.30 (10.469)	6.12 (12.337)	5.72 (11.439)
Median	0.00	3.48	3.48	3.48
IQ range	(0.00; 10.45)	(0.00; 10.45)	(0.00; 13.92)	(0.00; 10.45)
Range	(-34.8; 38.3)	(-20.9; 41.8)	(-24.4; 41.8)	(-24.4; 41.8)
p-value		0.013	0.004	0.002
Mental health				
Baseline				
N	189	193	196	389
Mean (SD)	38.63 (11.159)	38.83 (10.509)	39.60 (11.366)	39.22 (10.941)
Median	40.40	40.40	40.40	40.40
IQ range	(29.94; 48.25)	(32.56; 45.64)	(29.94; 48.25)	(29.94; 45.64)
Range	(11.6; 64.0)	(11.6; 64.0)	(11.6; 64.0)	(11.6; 64.0)
Change from baseline				
Week 8[b,c]				
N	189	193	196	389
Mean (SD)	3.00 (8.556)	5.18 (10.292)	6.13 (10.914)	5.66 (10.607)
Median	2.61	2.62	5.23	2.62
IQ range	(-2.61; 7.84)	(0.00; 10.46)	(0.00; 10.47)	(0.00; 10.47)
Range	(-20.9; 41.9)	(-28.8; 44.5)	(-28.8; 47.1)	(-28.8; 47.1)
p-value		0.023	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward
[c] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TEFSF02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tefsf02.sas] 11AUG2015, 14:33

表 2.7.3.6-付録-32 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3002 試験：試験全体：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	212	207	419
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	37	36	73
Mean (SD)	-126.92 (117.612)	-146.00 (91.925)	-123.12 (114.704)
Median	-122.00	-145.00	-122.00
IQ range	(-199.00; -55.00)	(-215.50; -103.50)	(-205.00; -52.00)
Range	(-399.0; 208.0)	(-355.0; 79.0)	(-399.0; 208.0)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	36	36	72
Mean (SD)	-96.36 (106.768)	-117.56 (108.737)	-119.74 (88.990)
Median	-95.00	-104.50	-139.50
IQ range	(-154.00; -22.50)	(-209.00; -41.50)	(-174.00; -70.50)
Range	(-322.0; 110.0)	(-302.0; 160.0)	(-322.0; 123.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	36	36	72
Mean (SD)	-120.14 (88.341)	-136.42 (98.718)	-108.18 (110.463)
Median	-144.00	-154.00	-108.50
IQ range	(-176.00; -76.00)	(-206.50; -57.50)	(-189.50; -35.50)
Range	(-264.0; 123.0)	(-347.0; 38.0)	(-357.0; 189.0)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	36	36	72
Mean (SD)	-92.86 (113.742)	-130.83 (96.388)	-132.56 (98.409)
Median	-108.50	-137.00	-151.50
IQ range	(-178.50; -4.50)	(-197.00; -49.50)	(-203.50; -47.50)
Range	(-357.0; 189.0)	(-344.0; 53.0)	(-347.0; 53.0)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1st quartile = 1.13 µg/mL, 2nd quartile = 2.02 µg/mL, 3rd quartile = 3.50 µg/mL;
6 mg/kg: 1st quartile = 3.94 µg/mL, 2nd quartile = 6.24 µg/mL, 3rd quartile = 9.58 µg/mL;
Combined: 1st quartile = 1.69 µg/mL, 2nd quartile = 3.58 µg/mL, 3rd quartile = 6.40 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 had their baseline value carried forward

[TEFCDAI03.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcdai03.sas] 29SEP2015, 14:00

表 2.7.3.6-付録-33 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3002 試験：試験全体：本剤を投与された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	212	207	419
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	37	36	73
Mean (SD)	19.73 (19.307)	14.75 (15.436)	16.49 (17.489)
Median	14.80	8.47	10.10
IQ range	(6.50; 25.00)	(3.57; 26.05)	(3.55; 23.20)
Range	(0.3; 86.8)	(0.1; 52.0)	(0.1; 86.8)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	36	36	72
Mean (SD)	14.53 (32.944)	9.49 (13.061)	9.20 (23.527)
Median	5.23	3.99	4.38
IQ range	(2.87; 15.45)	(1.59; 11.55)	(1.54; 8.47)
Range	(0.5; 197.0)	(0.6; 51.2)	(0.1; 197.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	36	36	72
Mean (SD)	4.89 (5.127)	4.87 (5.750)	8.17 (12.150)
Median	4.00	2.13	3.28
IQ range	(0.79; 7.05)	(0.96; 7.49)	(1.27; 8.50)
Range	(0.1; 22.3)	(0.1; 22.3)	(0.1; 52.0)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	36	36	72
Mean (SD)	3.85 (5.995)	7.59 (7.816)	6.04 (6.942)
Median	1.69	4.00	3.04
IQ range	(0.65; 4.30)	(1.44; 13.45)	(0.97; 9.04)
Range	(0.1; 28.4)	(0.1; 25.4)	(0.1; 25.4)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 1.13 µg/mL, 2 nd quartile = 2.02 µg/mL, 3 rd quartile = 3.50 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 3.94 µg/mL, 2 nd quartile = 6.24 µg/mL, 3 rd quartile = 9.58 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.69 µg/mL, 2 nd quartile = 3.58 µg/mL, 3 rd quartile = 6.40 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TEFCRP031.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrp031.sas] 29SEP2015, 14:03

表 2.7.3.6-付録-34 ベースライン時の人口統計学的特性［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	9	8	9	17	26
Age (years)					
N	9	8	9	17	26
Mean (SD)	40.8 (9.15)	42.3 (15.06)	40.1 (10.33)	41.1 (12.40)	41.0 (11.19)
Median	37.0	42.0	36.0	37.0	37.0
IQ range	(35.0; 47.0)	(31.5; 53.0)	(33.0; 44.0)	(33.0; 48.0)	(33.0; 48.0)
Range	(31; 55)	(20; 65)	(29; 60)	(20; 65)	(20; 65)
Sex					
N	9	8	9	17	26
Male	7 (77.8%)	7 (87.5%)	6 (66.7%)	13 (76.5%)	20 (76.9%)
Female	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (33.3%)	4 (23.5%)	6 (23.1%)
Race					
N	9	8	9	17	26
White	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	9 (100.0%)	8 (100.0%)	9 (100.0%)	17 (100.0%)	26 (100.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Weight (kg)					
N	9	8	9	17	26
Mean (SD)	58.90 (9.349)	65.18 (13.252)	54.51 (12.852)	59.53 (13.767)	59.31 (12.221)
Median	60.20	65.75	57.90	62.00	61.10
IQ range	(49.60; 67.00)	(56.40; 69.50)	(45.50; 64.60)	(49.80; 68.50)	(49.60; 67.80)
Range	(45.7; 70.8)	(47.5; 90.6)	(35.0; 72.8)	(35.0; 90.6)	(35.0; 90.6)
Height (cm)					
N	9	8	9	17	26
Mean (SD)	168.51 (5.912)	170.99 (9.505)	164.38 (7.799)	167.49 (9.028)	167.84 (7.975)
Median	168.30	172.85	168.30	168.60	168.30
IQ range	(165.90; 171.00)	(165.00; 177.75)	(161.50; 169.30)	(163.50; 172.00)	(163.50; 172.00)
Range	(161.4; 180.7)	(153.5; 183.2)	(149.4; 170.5)	(149.4; 183.2)	(149.4; 183.2)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TJPDEM01A.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tjpdem01a.sas] 26NOV2014, 16:43

表 2.7.3.6-付録-35 ベースライン時の疾患特性［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	9	8	9	17	26
Crohn's disease duration (yrs)					
N	9	8	9	17	26
Mean (SD)	10.17 (9.266)	8.76 (10.350)	11.90 (9.534)	10.42 (9.743)	10.33 (9.394)
Median	8.21	3.25	11.04	6.53	7.37
IQ range	(3.95; 11.39)	(1.44; 15.13)	(6.46; 16.93)	(2.03; 16.93)	(2.36; 16.93)
Range	(1.6; 31.2)	(1.0; 29.4)	(0.3; 29.1)	(0.3; 29.4)	(0.3; 31.2)
Involved GI areas					
N	9	8	9	17	26
Ileum only	3 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (22.2%)	3 (17.6%)	6 (23.1%)
Colon only	2 (22.2%)	0	3 (33.3%)	3 (17.6%)	5 (19.2%)
Ileum and colon	4 (44.4%)	7 (87.5%)	4 (44.4%)	11 (64.7%)	15 (57.7%)
Proximal gastrointestinal tract	3 (33.3%)	2 (25.0%)	1 (11.1%)	3 (17.6%)	6 (23.1%)
Perianal	5 (55.6%)	4 (50.0%)	7 (77.8%)	11 (64.7%)	16 (61.5%)
Extra intestinal involvement					
N	9	8	9	17	26
Any extra intestinal manifestations	5 (55.6%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	7 (26.9%)
Arthritis/arthralgia	3 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	4 (15.4%)
E. nodosum	1 (11.1%)	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	2 (7.7%)
Aphthous stomatitis	2 (22.2%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	4 (15.4%)
CDAI score					
N	9	8	9	17	26
Mean (SD)	291.7 (51.19)	285.8 (46.81)	286.2 (49.28)	286.0 (46.62)	288.0 (47.30)
Median	274.0	280.5	283.0	283.0	279.5
IQ range	(259.0; 289.0)	(255.5; 306.0)	(254.0; 312.0)	(255.0; 312.0)	(256.0; 312.0)
Range	(246; 403)	(224; 378)	(233; 389)	(224; 389)	(224; 403)
IBDQ score (32-224)					
N	9	8	9	17	26
Mean (SD)	154.9 (17.84)	156.0 (15.12)	138.2 (41.75)	146.6 (32.48)	149.5 (28.16)
Median	152.0	154.0	132.0	145.0	149.5
IQ range	(146.0; 156.0)	(144.5; 160.0)	(105.0; 184.0)	(132.0; 162.0)	(142.0; 162.0)
Range	(131; 193)	(142; 189)	(81; 195)	(81; 195)	(81; 195)
CRP (mg/L)					
N	9	8	9	17	26
Mean (SD)	16.87 (14.091)	13.87 (16.367)	32.66 (45.599)	23.82 (35.360)	21.42 (29.582)
Median	10.30	8.80	13.10	10.30	10.30
IQ range	(8.72; 29.70)	(4.56; 13.75)	(5.20; 33.20)	(5.14; 17.40)	(5.14; 29.70)
Range	(4.4; 43.9)	(3.8; 53.0)	(0.4; 137.0)	(0.4; 137.0)	(0.4; 137.0)
Crohn's Disease Complications					
N	9	8	9	17	26
Intra-abdominal abscess (Past)	2 (22.2%)	2 (25.0%)	1 (11.1%)	3 (17.6%)	5 (19.2%)
Sinus tracts / perforation[b]	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	2 (7.7%)
Fistula[b]	5 (55.6%)	4 (50.0%)	6 (66.7%)	10 (58.8%)	15 (57.7%)
Current	1 (11.1%)	3 (37.5%)	5 (55.6%)	8 (47.1%)	9 (34.6%)
Bowel Stricturing[b]	7 (77.8%)	3 (37.5%)	6 (66.7%)	9 (52.9%)	16 (61.5%)
Current	4 (44.4%)	2 (25.0%)	3 (33.3%)	5 (29.4%)	9 (34.6%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Current or past

[TJPDEM03.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpdem03.sas] 06NOV2015, 02:47

表 2.7.3.6-付録-36 クローン病前治療薬［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	9	8	9	17	26
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)[b,c]	9 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	16 (94.1%)	25 (96.2%)
Corticosteroids	9 (100.0%)	4 (50.0%)	4 (44.4%)	8 (47.1%)	17 (65.4%)
Immunomodulators	4 (44.4%)	4 (50.0%)	4 (44.4%)	8 (47.1%)	12 (46.2%)
Corticosteroids and immunomodulators	4 (44.4%)	0	0	0	4 (15.4%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of oral corticosteroids[c]	9	4	6	10	19
Subjects who have failed to respond to corticosteroids	6 (66.7%)	3 (75.0%)	3 (50.0%)	6 (60.0%)	12 (63.2%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to corticosteroids	0	2 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)	3 (15.8%)
Subjects who have been steroid dependent	5 (55.6%)	0	0	0	5 (26.3%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)	4	4	6	10	14
Subjects who have failed to respond to immunomodulators	4 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (50.0%)	7 (70.0%)	11 (78.6%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to immunomodulators	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (20.0%)	4 (28.6%)
Subjects who received TNF antagonist therapy	6 (66.7%)	4 (50.0%)	5 (55.6%)	9 (52.9%)	15 (57.7%)
Subjects who had not demonstrated failure/intolerance to TNF antagonist therapy per study entry criteria[d]	6 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[c] Includes budesonide.
[d] Denominator is the number of subjects who received TNF antagonist therapy.

[TJPCM02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpcm02.sas] 11AUG2015, 05:26

表 2.7.3.6-付録-37 ベースライン時のクローン病に対する併用薬

［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	9	8	9	17	26
Subjects with 1 or more concomitant medications	9 (100.0%)	8 (100.0%)	9 (100.0%)	17 (100.0%)	26 (100.0%)
Immunomodulatory drugs	3 (33.3%)	3 (37.5%)	4 (44.4%)	7 (41.2%)	10 (38.5%)
6-MP/AZA	3 (33.3%)	3 (37.5%)	4 (44.4%)	7 (41.2%)	10 (38.5%)
MTX	0	0	0	0	0
Aminosalicylates	7 (77.8%)	7 (87.5%)	7 (77.8%)	14 (82.4%)	21 (80.8%)
Antibiotics	1 (11.1%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	3 (11.5%)
Corticosteroids (including budesonide)	2 (22.2%)	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	3 (11.5%)
Corticosteroids P.Eq dose(excluding budesonide)(mg/day)					
N	2	0	1	1	3
Mean (SD)	7.50 (3.536)	-	10 (-)	10 (-)	8.33 (2.887)
Median	7.50	-	10.00	10.00	10.00
IQ range	(5.00; 10.00)	-	(10.00; 10.00)	(10.00; 10.00)	(5.00; 10.00)
Range	(5.0; 10.0)	-	(10.0; 10.0)	(10.0; 10.0)	(5.0; 10.0)
Budesonide dose (mg/day)					
N	0	0	0	0	0
Mean (SD)	-	-	-	-	-
Median	-	-	-	-	-
IQ range	-	-	-	-	-
Range	-	-	-	-	-

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TJPCM01.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpcm01.sas] 03NOV2015, 20:19

表 2.7.3.6-付録-38 6 週目の clinical response が得られた被験者の割合［CRD3002 試験：試験全体及び日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Japanese Subjects				All Subjects			
		Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127	9	8	9	17	209	209	209	418
Week 6								
N	9	8	9	17	209	209	209	418
Subjects in Clinical Response [b,c]	1 (11.1%)	3 (37.5%)	5 (55.6%)	8 (47.1%)	60 (28.7%)	108 (51.7%)	116 (55.5%)	224 (53.6%)
p-value		0.294	0.131	0.098		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Difference vs Placebo [d]		26.4%	44.5%	36.0%		23.0%	26.8%	24.9%
D Japan / D overall [e]		1.15	1.66	1.45				
Odds Ratio		NE	NE	NE		2.91	3.29	3.09

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 6 are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.
[d] Difference in clinical response at Week 6 between ustekinumab and placebo.
[e] The ratio of the difference in clinical response at Week 6 between ustekinumab and placebo in Japanese subjects compared with that in all subjects.

[TJPCRES01B.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tjpcres01b.sas] 26NOV2014, 16:42

表 2.7.3.6-付録-39 Clinical response が得られた被験者の割合

［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	9	8	9	17
Week 3				
N	9	8	9	17
Subjects in clinical response[b,c]	1 (11.1%)	1 (12.5%)	3 (33.3%)	4 (23.5%)
p-value		1.000	0.576	0.628
Week 6				
N	9	8	9	17
Subjects in clinical response[b,c]	1 (11.1%)	3 (37.5%)	5 (55.6%)	8 (47.1%)
p-value		0.294	0.131	0.098
Week 8				
N	9	8	9	17
Subjects in clinical response[b,c]	0	3 (37.5%)	6 (66.7%)	9 (52.9%)
p-value		0.082	0.009	0.009

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to designated analysis time point are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at designated analysis endpoint are considered not to be in clinical response.

[TJPCRES06.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpcres06.sas] 11AUG2015, 05:28

表 2.7.3.6-付録-40 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合

［CRD3002 試験：試験全体及び日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Japanese Subjects				All Subjects			
		Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127	9	8	9	17	209	209	209	418
Week 8								
N	9	8	9	17	209	209	209	418
Subjects in Clinical Remission [b,c]	0	2 (25.0%)	2 (22.2%)	4 (23.5%)	41 (19.6%)	64 (30.6%)	84 (40.2%)	148 (35.4%)
p-value		0.206	0.471	0.263		0.009	< 0.001	< 0.001
Difference vs Placebo [d]		25.0%	22.2%	23.5%		11.0%	20.6%	15.8%
D Japan / D overall [e]		2.27	1.08	1.49				
Odds Ratio		NE	NE	NE		1.83	2.77	2.26

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission.
[d] Difference in clinical remission at Week 8 between ustekinumab and placebo.
[e] The ratio of the difference in clinical remission at Week 8 between ustekinumab and placebo in Japanese subjects compared with that in all subjects.

[TJPCREM01B.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tjpcrem01b.sas] 26NOV2014, 16:42

表 2.7.3.6-付録-41 CDAI スコアのベースラインからの変化量

［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127(Japanese subjects only)	9	8	9	17
Baseline				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	291.7 (51.19)	285.8 (46.81)	286.2 (49.28)	286.0 (46.62)
Median	274.0	280.5	283.0	283.0
IQ range	(259.0; 289.0)	(255.5; 306.0)	(254.0; 312.0)	(255.0; 312.0)
Range	(246; 403)	(224; 378)	(233; 389)	(224; 389)
Change from baseline				
Week 3[b,c]				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	-14.4 (65.46)	-52.9 (36.83)	-65.8 (65.81)	-59.7 (52.95)
Median	-35.0	-48.0	-65.0	-59.0
IQ range	(-44.0; 2.0)	(-83.5; -21.0)	(-110.0; -20.0)	(-98.0; -21.0)
Range	(-108; 118)	(-108; -10)	(-168; 40)	(-168; 40)
p-value		0.282	0.135	0.124
Week 6[b,c]				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	-25.2 (82.62)	-67.9 (55.32)	-104.8 (58.43)	-87.4 (58.36)
Median	-44.0	-70.0	-128.0	-99.0
IQ range	(-54.0; 18.0)	(-117.5; -18.5)	(-147.0; -87.0)	(-130.0; -41.0)
Range	(-176; 118)	(-135; 4)	(-168; 14)	(-168; 14)
p-value		0.377	0.036	0.083
Week 8[b,c]				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	-20.6 (67.01)	-90.5 (65.33)	-107.8 (58.61)	-99.6 (60.53)
Median	-44.0	-81.5	-111.0	-108.0
IQ range	(-61.0; -7.0)	(-126.0; -43.0)	(-122.0; -87.0)	(-122.0; -57.0)
Range	(-87; 118)	(-213; -10)	(-208; 0)	(-213; 0)
p-value		0.056	< 0.001	0.004

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who, prior to the designated analysis timepoint, had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCDAI01.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpcdai01.sas] 20AUG2015, 03:48

表 2.7.3.6-付録-42 CRP 濃度のベースラインからの変化量（mg/L）

［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127(Japanese subjects only)	9	8	9	17
Baseline				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	16.87 (14.091)	13.87 (16.367)	32.66 (45.599)	23.82 (35.360)
Median	10.30	8.80	13.10	10.30
IQ range	(8.72; 29.70)	(4.56; 13.75)	(5.20; 33.20)	(5.14; 17.40)
Range	(4.4; 43.9)	(3.8; 53.0)	(0.4; 137.0)	(0.4; 137.0)
Change from baseline				
Week 3[b,c]				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	1.07 (16.472)	-5.12 (12.516)	-25.26 (43.990)	-15.78 (33.816)
Median	0.55	-1.78	-7.20	-5.30
IQ range	(-0.60; 6.40)	(-6.53; 2.08)	(-20.10; -1.91)	(-8.08; -0.25)
Range	(-35.3; 25.3)	(-34.1; 5.6)	(-135.9; -0.3)	(-135.9; 5.6)
p-value		0.174	0.005	0.007
Week 6[b,c]				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	8.33 (24.335)	-6.82 (13.122)	-23.30 (45.144)	-15.54 (34.150)
Median	3.30	-3.22	-7.59	-3.83
IQ range	(-0.59; 25.30)	(-5.57; -0.99)	(-19.70; -3.43)	(-8.62; -1.26)
Range	(-37.5; 48.3)	(-38.4; 3.4)	(-135.7; 17.0)	(-135.7; 17.0)
p-value		0.026	0.002	< 0.001
Week 8[b,c]				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	6.54 (20.269)	-4.19 (13.385)	-23.66 (42.068)	-14.50 (32.612)
Median	3.06	-2.24	-7.10	-4.06
IQ range	(-0.88; 5.00)	(-5.11; 1.88)	(-24.54; -4.06)	(-7.38; -1.59)
Range	(-25.2; 48.3)	(-34.3; 11.7)	(-128.4; 10.1)	(-128.4; 11.7)
p-value		0.145	0.006	0.006

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who, prior to the designated analysis timepoint, had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCRP02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpcrp02.sas] 20AUG2015, 03:48

表 2.7.3.6-付録-43 CRP 濃度が正常化した被験者の割合

［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	9	8	9	17
Subjects with abnormal CRP at baseline[b]	9	8	7	15
Subjects normalized at Week 3[b,c,d]	0	2 (25.0%)	2 (28.6%)	4 (26.7%)
p-value		0.206	0.175	0.259
Subjects normalized at Week 6[b,c,d]	0	2 (25.0%)	3 (42.9%)	5 (33.3%)
p-value		0.206	0.063	0.118
Subjects normalized at Week 8[b,c,d]	0	1 (12.5%)	2 (28.6%)	3 (20.0%)
p-value		0.471	0.175	0.266

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Abnormal CRP is defined as CRP value >3 mg/L.
[c] Subjects who, prior to the designated analysis timepoint, had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes were considered not to be normalized.
[d] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCRP01.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpcrp01.sas] 11AUG2015, 05:28

表 2.7.3.6-付録-44 6 週目の便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量（μg/g）
［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	9	8	9	17
Baseline				
N	9	7	9	16
Mean (SD)	103.00 (148.219)	79.33 (79.830)	180.40 (136.993)	136.18 (123.450)
Median	48.50	42.21	174.95	93.47
IQ range	(28.57; 65.49)	(28.54; 110.78)	(80.90; 236.27)	(37.15; 212.89)
Range	(2.1; 467.3)	(27.3; 247.3)	(25.9; 467.8)	(25.9; 467.8)
Change from baseline Week 6[b,c]				
N	9	7	9	16
Mean (SD)	49.03 (47.145)	-8.76 (53.540)	-92.79 (92.466)	-56.03 (86.948)
Median	50.66	-13.97	-103.21	-41.25
IQ range	(0.00; 57.85)	(-51.94; 8.46)	(-132.15; -25.49)	(-103.55; -1.56)
Range	(-4.8; 121.1)	(-68.8; 95.4)	(-279.4; 23.2)	(-279.4; 95.4)
p-value		0.059	0.003	0.002

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 6 had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 6 had their last value carried forward.

[TJPFECL01.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpfecl01.sas] 11AUG2015, 05:29

表 2.7.3.6-付録-45 6 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量（mg/kg）［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	9	8	9	17
Baseline				
N	9	7	9	16
Mean (SD)	494.62 (646.558)	481.07 (321.917)	607.18 (256.796)	552.00 (284.248)
Median	294.08	436.25	551.15	529.05
IQ range	(147.42; 406.28)	(235.36; 617.85)	(445.98; 617.75)	(371.32; 617.80)
Range	(85.3; 2158.2)	(117.8; 1093.6)	(368.9; 1191.9)	(117.8; 1191.9)
Change from baseline				
Week 6[b,c]				
N	9	7	9	16
Mean (SD)	121.05 (191.722)	-129.34 (331.920)	14.79 (820.335)	-48.27 (639.083)
Median	2.97	0.00	-108.23	-56.83
IQ range	(0.00; 294.27)	(-526.05; 48.08)	(-410.11; 129.65)	(-468.08; 88.87)
Range	(-111.8; 401.2)	(-625.2; 306.3)	(-782.5; 2012.9)	(-782.5; 2012.9)
p-value		0.271	0.501	0.329

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who prior to Week 6 had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 6 had their last value carried forward.

[TJPFECL03.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpfecl03.sas] 11AUG2015, 05:29

表 2.7.3.6-付録-46 8 週目の IBDQ スコアのベースラインからの変化量

［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	9	8	9	17
Baseline				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	154.9 (17.84)	156.0 (15.12)	138.2 (41.75)	146.6 (32.48)
Median	152.0	154.0	132.0	145.0
IQ range	(146.0; 156.0)	(144.5; 160.0)	(105.0; 184.0)	(132.0; 162.0)
Range	(131; 193)	(142; 189)	(81; 195)	(81; 195)
Change from baseline Week 8[b,c]				
N	9	8	9	17
Mean (SD)	-2.2 (25.65)	12.8 (17.23)	36.3 (31.06)	25.2 (27.56)
Median	-4.0	9.5	37.0	15.0
IQ range	(-18.0; -1.0)	(2.5; 23.0)	(15.0; 69.0)	(4.0; 43.0)
Range	(-32; 49)	(-11; 43)	(-3; 77)	(-11; 77)
p-value		0.113	0.017	0.009

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TJPIBDQ01.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpibdq01.sas] 11AUG2015, 05:29

表 2.7.3.6-付録-47 8 週目の IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合［CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	9	8	9	17
Week 8				
N	9	8	9	17
Subjects with ≥ 16 points improvement[b,c]	2 (22.2%)	2 (25.0%)	6 (66.7%)	8 (47.1%)
p-value		0.881	0.060	0.178

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to have a ≥16 points improvement.
[c] Subjects who had insufficient data at Week 8 are considered not to have a ≥16-point improvement.

[TJPIBDQ03.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpibdq03.sas] 11AUG2015, 05:29

表 2.7.3.6-付録-48 血清中ウステキヌマブ濃度（6 週目）別の
6 週目の clinical response が得られた被験者の割合
［CRD3002 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg	Combined
Analysis set: Treated subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	8	9	17
Serum ustekinumab concentrations (ug/mL) at Week 6			
≤ 1st quartile [b]			
n [a]	3	1	4
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	1 (33.3%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)
> 1st and ≤ 2nd quartile [b]			
n [a]	3	1	4
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	2 (66.7%)	0	2 (50.0%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile [b]			
n [a]	1	3	4
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	0	2 (66.7%)	2 (50.0%)
> 3rd quartile [b]			
n [a]	0	4	4
Subjects in clinical response at Week 6 [c,d]	0 (NA)	2 (50.0%)	2 (50.0%)

[a] Number of subjects with ustekinumab concentration in the designated category.
[b] Quartiles of Japanese subgroup:1 st quartile = 2.81, 2 nd quartile = 3.92, 3 rd quartile = 8.59.
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 6 are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.

[TJPCRES08A.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\tjpcres08a.sas] 11AUG2015, 05:28

表 2.7.3.6-付録-49 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3002 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects treated with ustekinumab in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	8	9	17
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b]			
N	1	2	3
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	0	1 (50.0%)	0
> 1st and ≤ 2nd quartile[b]			
N	1	1	2
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	0	0	2 (100.0%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b]			
N	1	1	2
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)
> 3rd quartile[b]			
N	1	1	2
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	1 (100.0%)	0	1 (50.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 1.15 µg/mL, 2 nd quartile = 1.31 µg/mL, 3 rd quartile = 1.90 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 2.10 µg/mL, 2 nd quartile = 3.40 µg/mL, 3 rd quartile = 7.19 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.18 µg/mL, 2 nd quartile = 2.10 µg/mL, 3 rd quartile = 3.40 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission

[TJPCREM08.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpcrem08.sas] 29OCT2015, 03:53

表 2.7.3.6-付録-50 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3002 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	8	9	17
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	1	2	3
Mean (SD)	-108.00 (-)	-134.50 (33.234)	-121.33 (32.146)
Median	-108.00	-134.50	-108.00
IQ range	(-108.00; -108.00)	(-158.00; -111.00)	(-158.00; -98.00)
Range	(-108.0; -108.0)	(-158.0; -111.0)	(-158.0; -98.0)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	1	1	2
Mean (SD)	-98.00 (-)	-111.00 (-)	-162.00 (72.125)
Median	-98.00	-111.00	-162.00
IQ range	(-98.00; -98.00)	(-111.00; -111.00)	(-213.00; -111.00)
Range	(-98.0; -98.0)	(-111.0; -111.0)	(-213.0; -111.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	1	1	2
Mean (SD)	-213.00 (-)	-208.00 (-)	-127.50 (23.335)
Median	-213.00	-208.00	-127.50
IQ range	(-213.00; -213.00)	(-208.00; -208.00)	(-144.00; -111.00)
Range	(-213.0; -213.0)	(-208.0; -208.0)	(-144.0; -111.0)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	1	1	2
Mean (SD)	-144.00 (-)	-122.00 (-)	-165.00 (60.811)
Median	-144.00	-122.00	-165.00
IQ range	(-144.00; -144.00)	(-122.00; -122.00)	(-208.00; -122.00)
Range	(-144.0; -144.0)	(-122.0; -122.0)	(-208.0; -122.0)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 1.15 µg/mL, 2 nd quartile = 1.31 µg/mL, 3 rd quartile = 1.90 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 2.10 µg/mL, 2 nd quartile = 3.40 µg/mL, 3 rd quartile = 7.19 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.18 µg/mL, 2 nd quartile = 2.10 µg/mL, 3 rd quartile = 3.40 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 had their baseline value carried forward

[TJPCDAI03.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpcdai03.sas] 29OCT2015, 03:53

表 2.7.3.6-付録-51 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3002 試験：日本人集団：本剤を投与された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	8	9	17
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	1	2	3
Mean (SD)	18.70 (-)	21.70 (16.122)	18.45 (14.777)
Median	18.70	21.70	18.70
IQ range	(18.70; 18.70)	(10.30; 33.10)	(3.55; 33.10)
Range	(18.7; 18.7)	(10.3; 33.1)	(3.6; 33.1)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	1	1	2
Mean (SD)	3.55 (-)	8.66 (-)	7.33 (4.200)
Median	3.55	8.66	7.33
IQ range	(3.55; 3.55)	(8.66; 8.66)	(4.36; 10.30)
Range	(3.6; 3.6)	(8.7; 8.7)	(4.4; 10.3)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	1	1	2
Mean (SD)	4.36 (-)	0.30 (-)	6.53 (3.012)
Median	4.36	0.30	6.53
IQ range	(4.36; 4.36)	(0.30; 0.30)	(4.40; 8.66)
Range	(4.4; 4.4)	(0.3; 0.3)	(4.4; 8.7)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	1	1	2
Mean (SD)	4.40 (-)	2.83 (-)	1.57 (1.789)
Median	4.40	2.83	1.57
IQ range	(4.40; 4.40)	(2.83; 2.83)	(0.30; 2.83)
Range	(4.4; 4.4)	(2.8; 2.8)	(0.3; 2.8)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1st quartile = 1.15 µg/mL, 2nd quartile = 1.31 µg/mL, 3rd quartile = 1.90 µg/mL;
6 mg/kg: 1st quartile = 2.10 µg/mL, 2nd quartile = 3.40 µg/mL, 3rd quartile = 7.19 µg/mL;
Combined: 1st quartile = 1.18 µg/mL, 2nd quartile = 2.10 µg/mL, 3rd quartile = 3.40 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TJPCRP031.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpcrp031.sas] 29OCT2015, 03:54

表 2.7.3.6-付録-52 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized Subjects in CNTO1275CRD3003 Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start	131	129	128	257
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	47 (35.9%)	63 (48.8%)	68 (53.1%)	131 (51.0%)
Treatment difference[d]		13.0%	17.2%	15.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.05%, 24.87%)	(5.32%, 29.17%)	(4.86%, 25.33%)
p-value		0.040	0.005	0.005
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	58 (44.3%)	75 (58.1%)	76 (59.4%)	151 (58.8%)
Treatment difference[d]		13.9%	15.1%	14.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.83%, 25.90%)	(3.07%, 27.13%)	(4.06%, 24.90%)
p-value		0.033	0.018	0.009
Subjects in clinical remission at Week 0	79	78	78	156
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	36 (45.6%)	44 (56.4%)	52 (66.7%)	96 (61.5%)
Treatment difference[d]		10.8%	21.1%	16.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.71%, 26.39%)	(5.93%, 36.26%)	(2.59%, 29.34%)
p-value		0.189	0.007	0.019
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	39 (29.8%)	55 (42.6%)	60 (46.9%)	115 (44.7%)
Treatment difference[d]		12.9%	17.1%	15.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.28%, 24.45%)	(5.44%, 28.77%)	(5.06%, 24.89%)
p-value		0.035	0.004	0.004
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	61	57	56	113
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	16 (26.2%)	22 (38.6%)	23 (41.1%)	45 (39.8%)
Treatment difference[d]		12.4%	14.8%	13.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.41%, 29.15%)	(-2.13%, 31.81%)	(-0.67%, 27.85%)
p-value		0.140	0.102	0.070

	Ustekinumab		
Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFFDAL03.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\teffdal03.sas] 09OCT2015, 12:31

表 2.7.3.6-付録-53 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（感度分析）

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003	133	132	132	264
Week 44				
N	133	132	132	264
Subjects in clinical remission [b,c]	48 (36.1%)	64 (48.5%)	70 (53.0%)	134 (50.8%)
p-value		0.044	0.004	0.005

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM07.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem07.sas] 09OCT2015, 12:20

表 2.7.3.6-付録-54 CDAI スコアの寛解導入試験のベースラインからの変化量［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	130 mg IV induction			6 mg/kg IV induction			Combined		
		Ustekinumab			Ustekinumab			Ustekinumab	
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 excluding those enrolled prior to study re-start	60	59	58	71	70	70	131	129	128
CDAI Score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	315.2 (60.88)	320.4 (65.87)	325.2 (59.54)	321.0 (60.52)	322.6 (67.85)	303.1 (56.04)	318.3 (60.52)	321.6 (66.70)	313.1 (58.48)
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-172.1 (56.52)	-174.4 (52.83)	-181.4 (68.30)	-178.4 (62.26)	-182.7 (57.06)	-184.0 (60.16)	-175.5 (59.56)	-178.9 (55.11)	-182.8 (63.73)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-96.1 (101.88)	-145.2 (116.10)	-164.5 (127.00)	-104.4 (113.32)	-129.7 (122.98)	-144.5 (119.26)	-100.6 (107.90)	-136.8 (119.67)	-153.6 (122.75)
Stool frequency component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	69.0 (45.85)	71.1 (37.71)	77.2 (33.97)	83.2 (46.84)	72.0 (42.35)	77.4 (41.72)	76.7 (46.76)	71.6 (40.14)	77.3 (38.26)
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-39.8 (28.73)	-41.6 (28.08)	-45.7 (31.39)	-46.3 (37.85)	-42.3 (32.07)	-48.1 (35.66)	-43.3 (34.01)	-42.0 (30.20)	-47.0 (33.69)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-17.9 (25.61)	-34.1 (37.12)	-41.2 (41.29)	-26.8 (37.52)	-34.0 (40.09)	-34.5 (38.83)	-22.7 (32.79)	-34.0 (38.61)	-37.5 (39.95)
Abdominal pain component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	70.8 (22.66)	67.0 (22.50)	71.8 (20.14)	69.9 (26.81)	64.9 (24.27)	64.1 (24.81)	70.3 (24.90)	65.9 (23.41)	67.6 (23.05)
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-42.0 (22.80)	-38.4 (23.10)	-42.7 (21.96)	-42.7 (25.72)	-39.4 (21.12)	-41.4 (23.23)	-42.4 (24.33)	-38.9 (21.97)	-42.0 (22.58)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-24.8 (29.12)	-31.4 (30.38)	-39.1 (32.54)	-23.6 (30.57)	-27.5 (29.28)	-34.4 (32.06)	-24.1 (29.80)	-29.3 (29.73)	-36.5 (32.23)
General well being component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	109.2 (40.43)	107.4 (34.46)	113.8 (34.33)	106.8 (38.37)	106.0 (35.25)	97.0 (36.54)	107.9 (39.19)	106.6 (34.76)	104.6 (36.40)

	130 mg IV induction			6 mg/kg IV induction			Combined		
		Ustekinumab			Ustekinumab			Ustekinumab	
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-68.1 (34.56)	-71.1 (34.01)	-70.0 (31.94)	-66.2 (36.43)	-71.8 (32.07)	-66.1 (33.30)	-67.1 (35.46)	-71.5 (32.84)	-67.9 (32.62)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-38.0 (45.99)	-55.5 (49.57)	-62.0 (56.62)	-39.4 (50.23)	-43.8 (43.95)	-48.7 (48.84)	-38.8 (48.15)	-49.1 (46.78)	-54.7 (52.72)
Extra intestinal manifestations component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	18.3 (16.59)	18.3 (15.44)	18.3 (17.69)	17.7 (17.09)	19.7 (18.18)	15.7 (16.29)	18.0 (16.80)	19.1 (16.93)	16.9 (16.92)
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-8.3 (15.31)	-8.5 (11.86)	-10.3 (16.00)	-7.9 (16.38)	-10.9 (16.22)	-8.6 (13.00)	-8.1 (15.84)	-9.8 (14.39)	-9.4 (14.40)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-7.3 (14.71)	-6.8 (13.70)	-10.0 (15.56)	-3.7 (16.32)	-10.6 (17.93)	-8.6 (13.00)	-5.3 (15.65)	-8.8 (16.18)	-9.2 (14.18)
Antidiarrheal drug(s) and/or opiates component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	6.0 (12.10)	8.1 (13.45)	8.3 (13.53)	8.0 (13.38)	7.3 (12.96)	8.1 (13.44)	7.1 (12.80)	7.7 (13.14)	8.2 (13.42)
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-3.5 (11.17)	-5.1 (12.65)	-3.6 (14.95)	-5.5 (11.69)	-5.1 (11.39)	-4.3 (11.74)	-4.6 (11.45)	-5.1 (11.93)	-4.0 (13.24)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-1.5 (10.22)	-3.6 (11.26)	-1.0 (9.68)	-3.8 (10.05)	-2.1 (9.31)	-3.4 (10.89)	-2.7 (10.16)	-2.8 (10.23)	-2.3 (10.39)
Abdominal mass component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	7.8 (14.97)	7.1 (14.03)	4.3 (9.75)	6.9 (14.10)	7.9 (15.78)	8.9 (16.55)	7.3 (14.46)	7.5 (14.95)	6.8 (14.03)
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-4.3 (11.98)	-4.1 (9.31)	-2.2 (8.17)	-4.4 (11.92)	-4.7 (12.82)	-7.4 (16.74)	-4.4 (11.90)	-4.4 (11.31)	-5.1 (13.75)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-2.5 (10.35)	-4.6 (12.22)	-3.3 (9.06)	-4.2 (11.67)	-3.9 (11.83)	-6.7 (15.58)	-3.4 (11.08)	-4.2 (11.97)	-5.2 (13.10)
Hematocrit component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	32.9 (29.13)	40.1 (22.63)	32.4 (24.31)	32.2 (24.79)	43.4 (27.22)	32.5 (25.14)	32.5 (26.76)	41.9 (25.18)	32.4 (24.67)

	130 mg IV induction			6 mg/kg IV induction			Combined		
		Ustekinumab			Ustekinumab			Ustekinumab	
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-4.4 (17.60)	-4.7 (16.30)	-5.4 (19.06)	-4.4 (19.13)	-7.7 (19.39)	-7.0 (18.58)	-4.4 (18.38)	-6.3 (18.04)	-6.3 (18.75)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-3.2 (13.86)	-7.8 (17.84)	-5.3 (21.06)	-1.5 (13.78)	-6.6 (21.46)	-7.4 (24.63)	-2.3 (13.79)	-7.2 (19.82)	-6.4 (23.01)
Weight component score									
Baseline of induction study									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	1.2 (11.85)	1.2 (14.13)	-0.8 (11.96)	-3.7 (9.37)	1.6 (11.90)	-0.6 (12.17)	-1.5 (10.81)	1.4 (12.92)	-0.7 (12.03)
Change from baseline of induction study									
Week 0									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-1.5 (2.62)	-1.1 (2.93)	-1.5 (2.55)	-1.1 (2.27)	-0.8 (2.97)	-1.1 (3.00)	-1.3 (2.43)	-0.9 (2.94)	-1.3 (2.80)
Week 44[b,c]									
N	60	59	58	71	70	70	131	129	128
Mean (SD)	-0.8 (4.22)	-1.5 (3.88)	-2.7 (5.67)	-1.4 (4.27)	-1.3 (3.92)	-0.8 (3.10)	-1.1 (4.24)	-1.4 (3.89)	-1.6 (4.53)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be worsening Crohn's disease, had a loss of response, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis time point had their induction baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TEFCDAI11A.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcdai11a.sas] 09OCT2015, 12:19

表 2.7.3.6-付録-55 瘻孔反応例の割合［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start	131	129	128	257
Subjects with 1 or more fistulas at induction baseline	13	10	11	21
Week 0				
N	13	10	11	21
Subjects in fistula response	3 (23.1%)	4 (40.0%)	5 (45.5%)	9 (42.9%)
Week 4				
N	13	10	11	21
Subjects in fistula response	3 (23.1%)	6 (60.0%)	5 (45.5%)	11 (52.4%)
p-value		0.244	0.639	0.312
Week 8				
N	13	10	11	21
Subjects in fistula response	1 (7.7%)	6 (60.0%)	5 (45.5%)	11 (52.4%)
p-value		0.062	0.317	0.062
Week 12				
N	13	10	10	20
Subjects in fistula response	5 (38.5%)	7 (70.0%)	4 (40.0%)	11 (55.0%)
p-value		0.591	0.936	0.589
Week 16				
N	13	8	9	17
Subjects in fistula response	4 (30.8%)	6 (75.0%)	4 (44.4%)	10 (58.8%)
p-value		0.232	0.829	0.256
Week 20				
N	13	8	9	17
Subjects in fistula response	3 (23.1%)	6 (75.0%)	4 (44.4%)	10 (58.8%)
p-value		0.161	0.829	0.187
Week 24				
N	13	8	9	17
Subjects in fistula response	4 (30.8%)	6 (75.0%)	6 (66.7%)	12 (70.6%)
p-value		0.232	0.468	0.142
Week 28				
N	12	7	9	16
Subjects in fistula response	2 (16.7%)	6 (85.7%)	6 (66.7%)	12 (75.0%)
p-value		0.037	0.303	0.026
Week 32				
N	12	7	9	16
Subjects in fistula response	2 (16.7%)	6 (85.7%)	5 (55.6%)	11 (68.8%)
p-value		0.040	0.134	0.016
Week 36				
N	12	7	8	15
Subjects in fistula response	1 (8.3%)	6 (85.7%)	5 (62.5%)	11 (73.3%)
p-value		0.013	0.134	0.006
Week 40				
N	12	7	8	15
Subjects in fistula response	1 (8.3%)	6 (85.7%)	6 (75.0%)	12 (80.0%)
p-value		0.013	0.134	0.006
Week 44				
N	11	7	8	15
Subjects in fistula response	5 (45.5%)	5 (71.4%)	7 (87.5%)	12 (80.0%)
p-value		0.782	0.886	0.641

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.

[TEFFIST01.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\teffist01.sas] 19OCT2015, 13:56

表 2.7.3.6-付録-56 血清中ウステキヌマブ濃度（トラフ濃度の平均値）別の
44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w [a,b]	90 mg SC q8w [a,c]	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized in CNTO1275CRD3003 excluding those enrolled prior to study re-start	129	127	256
Average trough serum ustekinumab concentrations (µg/mL) through Week 44[a,b,c]			
≤ 1st quartile[d]			
N	39	8	47
Subjects in clinical remission at Week 44[e,f]	21 (53.8%)	2 (25.0%)	23 (48.9%)
> 1st and ≤ 2nd quartile[d]			
N	32	15	47
Subjects in clinical remission at Week 44[e,f]	25 (78.1%)	9 (60.0%)	34 (72.3%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[d]			
N	20	27	47
Subjects in clinical remission at Week 44[e,f]	15 (75.0%)	22 (81.5%)	37 (78.7%)
> 3rd quartile[d]			
N	4	43	47
Subjects in clinical remission at Week 44[e,f]	2 (50.0%)	34 (79.1%)	36 (76.6%)

[a] Includes data up to the dose adjustment due to meeting loss of response criteria.
[b] Trough serum ustekinumab at Weeks 24 and 36 are averaged.
[c] Trough serum ustekinumab at Weeks 24, 32, and 40 are averaged.
[d] Quartiles are based on subjects in combined group as follows:
Combined: 1st quartile = 0.50 µg/mL, 2nd quartile = 1.17 µg/mL, 3rd quartile = 2.29 µg/mL;
[e] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinue due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, loss of response, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated timepoint are considered not to have clinical remission.
[f] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated timepoint are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM09X.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TEFCREM09X.sas] 20OCT2015, 09:48

表 2.7.3.6-付録-57 BQL による血清中ウステキヌマブ濃度（トラフ濃度の平均値）別の 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Serum Ustekinumab Concentration at Week 44[abc]	
	< BQL[f]	>=BQL[f]
Analysis set: Treated subjects who were randomized in CNTO1275CRD3003 excluding those enrolled prior to study re-start	19	169
Subjects in clinical remission at Week 44[d, e]	8 (42.1%)	122 (72.2%)
Subjects randomized in ustekinumab 90 mg q12w[b]	16 (84.2%)	79 (46.7%)
Subjects randomized in ustekinumab 90 mg q8w[c]	3 (15.8%)	90 (53.3%)

[a] Includes data up to the dose adjustment .
[b] Trough Serum ustekinumab at Weeks 24 and 36 are averaged.
[c] Trough Serum ustekinumab at Weeks 24, 32, and 40 are averaged.
[d] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinue due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, loss of response, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated timepoint are considered not to have clinical remission.
[e] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated timepoint are considered not to be in clinical remission or response.
[f] BQL=0.1688 µg/mL.

[TEFCREM11A.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TEFCREM11A.sas] 20OCT2015, 09:48

表 2.7.3.6-付録-58 BQL による血清中ウステキヌマブ濃度（24 週目）別の
24 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Serum Ustekinumab Concentration at Week 24[a]	
	< BQL[d]	>=BQL[d]
Analysis set: Treated subjects who were randomized in CNTO1275CRD3003 excluding those enrolled prior to study re-start	16	167
Subjects in clinical remission at Week 24[b c]	8 (50.0%)	124 (74.3%)
Subjects randomized in ustekinumab 90 mg q12w	13 (81.3%)	79 (47.3%)
Subjects randomized in ustekinumab 90 mg q8w	3 (18.8%)	88 (52.7%)

[a] Includes data up to the dose adjustment.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinue due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, loss of response, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated timepoint are considered not to have clinical remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated timepoint are considered not to be in clinical remission or response.
[d] BQL=0.1688 µg/mL.

[TEFCREM11B.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TEFCREM11B.sas] 20OCT2015, 09:48

表 2.7.3.6-付録-59 寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者）

		ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects (Japanese subjects only)	4	8	9	17	21
Age (years)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	50.5 (18.73)	34.1 (16.47)	37.9 (11.54)	36.1 (13.75)	38.9 (15.41)
Median	52.5	30.0	36.0	35.0	35.0
IQ range	(36.0; 65.0)	(23.5; 38.0)	(32.0; 38.0)	(29.0; 38.0)	(29.0; 44.0)
Range	(27; 70)	(19; 71)	(25; 65)	(19; 71)	(19; 71)
Sex					
N	4	8	9	17	21
Male	3 (75.0%)	5 (62.5%)	6 (66.7%)	11 (64.7%)	14 (66.7%)
Female	1 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (33.3%)	6 (35.3%)	7 (33.3%)
Weight (kg)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	56.23 (7.950)	60.84 (15.940)	54.51 (11.443)	57.49 (13.683)	57.25 (12.630)
Median	57.35	60.60	57.90	58.00	57.90
IQ range	(51.25; 61.20)	(47.80; 68.95)	(48.00; 63.00)	(48.00; 65.10)	(48.00; 64.70)
Range	(45.5; 64.7)	(41.4; 90.6)	(35.0; 68.0)	(35.0; 90.6)	(35.0; 90.6)
Height (cm)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	163.68 (11.243)	166.71 (12.170)	166.47 (7.500)	166.58 (9.641)	166.03 (9.731)
Median	166.00	168.75	167.50	168.30	168.30
IQ range	(154.70; 172.65)	(162.35; 172.95)	(161.50; 170.50)	(161.50; 171.90)	(160.00; 172.00)
Range	(149.4; 173.3)	(142.4; 183.2)	(154.8; 176.9)	(142.4; 183.2)	(142.4; 183.2)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.

[TJPDEM02A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpdem02a.sas] 28OCT2015, 23:50

表 2.7.3.6-付録-60 寛解導入試験のベースライン時の疾患特性

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者）

		ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects (Japanese subjects only)	4	8	9	17	21
Crohn's disease duration (yrs)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	17.61 (12.067)	6.21 (7.336)	10.81 (7.362)	8.65 (7.500)	10.36 (8.935)
Median	19.36	4.06	11.04	6.46	6.77
IQ range	(7.95; 27.27)	(2.27; 6.61)	(5.53; 13.43)	(2.36; 12.85)	(2.62; 13.43)
Range	(2.6; 29.1)	(0.3; 23.5)	(2.0; 22.9)	(0.3; 23.5)	(0.3; 29.1)
Involved GI areas					
N	4	8	9	17	21
Ileum only	2 (50.0%)	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	3 (14.3%)
Colon only	0	1 (12.5%)	3 (33.3%)	4 (23.5%)	4 (19.0%)
Ileum and colon	2 (50.0%)	6 (75.0%)	6 (66.7%)	12 (70.6%)	14 (66.7%)
Proximal gastrointestinal tract	1 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (22.2%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)
Perianal	2 (50.0%)	5 (62.5%)	7 (77.8%)	12 (70.6%)	14 (66.7%)
Extra intestinal involvement					
N	4	8	9	17	21
Any extra intestinal manifestations	1 (25.0%)	4 (50.0%)	0	4 (23.5%)	5 (23.8%)
Arthritis/arthralgia	1 (25.0%)	3 (37.5%)	0	3 (17.6%)	4 (19.0%)
Aphthous stomatitis	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	2 (9.5%)
CDAI score					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	324.8 (61.56)	340.0 (67.70)	300.1 (66.25)	318.9 (67.98)	320.0 (65.35)
Median	307.5	320.5	296.0	297.0	297.0
IQ range	(279.0; 370.5)	(285.0; 387.0)	(237.0; 316.0)	(276.0; 356.0)	(276.0; 356.0)
Range	(275; 409)	(275; 460)	(224; 422)	(224; 460)	(224; 460)
IBDQ score (32-224)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	138.0 (28.35)	144.8 (11.20)	136.3 (26.99)	140.3 (20.92)	139.9 (21.72)
Median	133.0	141.5	145.0	145.0	145.0
IQ range	(115.0; 161.0)	(136.5; 154.0)	(107.0; 146.0)	(136.0; 147.0)	(131.0; 149.0)
Range	(113; 173)	(131; 163)	(103; 186)	(103; 186)	(103; 186)
CRP (mg/L)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	17.17 (10.305)	21.68 (22.347)	27.86 (23.736)	24.95 (22.590)	23.47 (20.833)
Median	19.35	12.40	20.50	17.40	18.70
IQ range	(10.73; 23.60)	(9.42; 29.85)	(14.20; 33.20)	(9.86; 33.20)	(9.86; 28.80)
Range	(2.8; 27.2)	(0.3; 69.8)	(0.4; 76.0)	(0.3; 76.0)	(0.3; 76.0)
Crohn's Disease Complications					
N	4	8	9	17	21
Intra-abdominal abscess (Past)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	2 (9.5%)
Sinus tracts / perforation[b]	0	0	0	0	0
Fistula[b]	3 (75.0%)	3 (37.5%)	7 (77.8%)	10 (58.8%)	13 (61.9%)
Current	1 (25.0%)	2 (25.0%)	5 (55.6%)	7 (41.2%)	8 (38.1%)
Bowel Stricturing[b]	2 (50.0%)	3 (37.5%)	6 (66.7%)	9 (52.9%)	11 (52.4%)
Current	2 (50.0%)	2 (25.0%)	3 (33.3%)	5 (29.4%)	7 (33.3%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Current or past.

[TJPDEM03A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpdem03a.sas] 28OCT2015, 23:50

表 2.7.3.6-付録-61 クローン病前治療薬（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者）

	placebo SC[a]	ustekinumab			Total
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	
Analysis set: Randomized subjects (Japanese subjects only)	4	8	9	17	21
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)[b,c]	3 (75.0%)	5 (62.5%)	7 (77.8%)	12 (70.6%)	15 (71.4%)
Corticosteroids	2 (66.7%)	3 (60.0%)	5 (71.4%)	8 (66.7%)	10 (66.7%)
Immunomodulators	2 (66.7%)	3 (60.0%)	3 (42.9%)	6 (50.0%)	8 (53.3%)
Corticosteroids and immunomodulators	1 (33.3%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	2 (16.7%)	3 (20.0%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of oral corticosteroids [c]	3	4	6	10	13
Subjects who have failed to respond to corticosteroids	2 (66.7%)	1 (25.0%)	3 (50.0%)	4 (40.0%)	6 (46.2%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to corticosteroids	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (20.0%)	2 (15.4%)
Subjects who have been corticosteroid dependent	1 (33.3%)	2 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)	4 (30.8%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)	4	7	6	13	17
Subjects who have failed to respond to immunomodulators	2 (50.0%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)	6 (46.2%)	8 (47.1%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to immunomodulators	1 (25.0%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)	3 (17.6%)
Subjects enrolled from CNTO1275CRD3001 (TNF antagonist refractory)	3 (75.0%)	6 (75.0%)	4 (44.4%)	10 (58.8%)	13 (61.9%)
Subjects enrolled from CNTO1275CRD3002 (not TNF antagonist refractory)	1 (25.0%)	2 (25.0%)	5 (55.6%)	7 (41.2%)	8 (38.1%)
Subjects who received TNF antagonist therapy and had not demonstrated failure/intolerance prior to entry into CNTO1275CRD3002	0	1 (12.5%)	3 (33.3%)	4 (23.5%)	4 (19.0%)
Subjects who had not received TNF antagonist therapy prior to entry into CNTO1275CRD3002	1 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (22.2%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)

		ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC at entry into the maintenance study.
[b] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[c] Includes budesonide.

[TJPCM02A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcm02a.sas] 28OCT2015, 23:40

表 2.7.3.6-付録-62 寛解導入試験のベースライン時のクローン病に対する併用薬（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者）

	placebo SC[a]	ustekinumab 90 mg SC q12w	ustekinumab 90 mg SC q8w	ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects (Japanese subjects only)	4	8	9	17	21
Subjects with 1 or more concomitant medications	4 (100.0%)	8 (100.0%)	9 (100.0%)	17 (100.0%)	21 (100.0%)
Immunomodulatory drugs	3 (75.0%)	7 (87.5%)	4 (44.4%)	11 (64.7%)	14 (66.7%)
6-MP/AZA	3 (75.0%)	6 (75.0%)	4 (44.4%)	10 (58.8%)	13 (61.9%)
MTX	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Aminosalicylates	3 (75.0%)	4 (50.0%)	8 (88.9%)	12 (70.6%)	15 (71.4%)
Antibiotics	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (4.8%)
Corticosteroids (including budesonide)	2 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	4 (19.0%)
Corticosteroids (P.Eq dose ; excluding budesonide) (mg/day)[b]					
N	2	1	1	2	4
Mean (SD)	5.0 (0.00)	10.0 (-)	10.0 (-)	10.0 (0.00)	7.5 (2.89)
Median	5.0	10.0	10.0	10.0	7.5
IQ range	(5.0; 5.0)	(10.0; 10.0)	(10.0; 10.0)	(10.0; 10.0)	(5.0; 10.0)
Range	(5; 5)	(10; 10)	(10; 10)	(10; 10)	(5; 10)
Budesonide dose (mg/day)					
N	0	0	0	0	0
Mean (SD)	-	-	-	-	-
Median	-	-	-	-	-
IQ range	-	-	-	-	-
Range	-	-	-	-	-

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] P.Eq: Predinisone equivalent

表 2.7.3.6-付録-63 寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
Analysis set: Non-randomized subjects (Japanese subjects only)	4	7	11	18	9	22	31	53
Age (years)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	32.5 (6.86)	37.4 (10.60)	40.9 (10.06)	39.6 (10.11)	34.7 (10.89)	31.2 (8.78)	32.2 (9.39)	34.7 (9.96)
Median	30.5	37.0	41.0	38.0	33.0	28.0	30.0	34.0
IQ range	(27.5; 37.5)	(30.0; 45.0)	(34.0; 47.0)	(34.0; 45.0)	(28.0; 38.0)	(25.0; 35.0)	(25.0; 35.0)	(26.0; 41.0)
Range	(27; 42)	(22; 55)	(26; 61)	(22; 61)	(22; 58)	(22; 52)	(22; 58)	(22; 61)
Sex								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Male	2 (50.0%)	3 (42.9%)	7 (63.6%)	10 (55.6%)	6 (66.7%)	17 (77.3%)	23 (74.2%)	35 (66.0%)
Female	2 (50.0%)	4 (57.1%)	4 (36.4%)	8 (44.4%)	3 (33.3%)	5 (22.7%)	8 (25.8%)	18 (34.0%)
Weight (kg)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	52.83 (5.551)	56.34 (9.223)	52.85 (6.501)	54.21 (7.613)	62.27 (12.601)	56.18 (9.875)	57.95 (10.886)	56.29 (9.651)
Median	52.15	53.80	52.00	52.90	59.00	55.60	57.10	55.00
IQ range	(48.70; 56.95)	(48.40; 65.00)	(47.40; 56.50)	(48.40; 57.60)	(54.00; 64.60)	(49.00; 62.60)	(49.80; 64.60)	(49.00; 62.20)
Range	(47.0; 60.0)	(45.6; 67.8)	(45.0; 67.0)	(45.0; 67.8)	(47.5; 86.0)	(39.8; 72.8)	(39.8; 86.0)	(39.8; 86.0)
Height (cm)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	161.38 (8.644)	165.46 (9.683)	169.36 (5.620)	167.84 (7.451)	170.41 (8.494)	168.99 (7.761)	169.40 (7.863)	168.27 (7.913)
Median	164.00	164.40	171.00	167.90	173.00	170.35	170.50	169.30
IQ range	(155.15; 167.60)	(157.20; 176.00)	(162.20; 173.70)	(161.50; 173.70)	(166.80; 175.50)	(166.50; 173.70)	(166.50; 175.30)	(163.00; 173.70)
Range	(149.3; 168.2)	(155.2; 180.7)	(161.4; 176.4)	(155.2; 180.7)	(153.5; 180.1)	(148.5; 179.5)	(148.5; 180.1)	(148.5; 180.7)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.

表 2.7.3.6-付録-64 寛解導入試験のベースライン時の疾患特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
Analysis set: Non-randomized subjects (Japanese subjects only)	4	7	11	18	9	22	31	53
Crohn's disease duration (yrs)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	5.81 (2.880)	11.16 (6.694)	9.84 (8.588)	10.36 (7.722)	9.90 (9.718)	7.62 (5.543)	8.28 (6.914)	8.80 (7.017)
Median	5.40	8.21	7.81	8.01	4.89	6.34	6.14	6.53
IQ range	(3.79; 7.83)	(5.28; 18.20)	(3.80; 13.13)	(3.95; 13.13)	(3.45; 12.09)	(2.98; 11.28)	(2.98; 11.47)	(3.45; 11.47)
Range	(2.8; 9.6)	(4.0; 21.6)	(1.6; 31.2)	(1.6; 31.2)	(0.3; 29.4)	(0.7; 17.8)	(0.3; 29.4)	(0.3; 31.2)
Involved GI areas								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Ileum only	1 (25.0%)	0	3 (27.3%)	3 (16.7%)	0	6 (27.3%)	6 (19.4%)	10 (18.9%)
Colon only	1 (25.0%)	3 (42.9%)	0	3 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (9.1%)	3 (9.7%)	7 (13.2%)
Ileum and colon	2 (50.0%)	4 (57.1%)	8 (72.7%)	12 (66.7%)	8 (88.9%)	14 (63.6%)	22 (71.0%)	36 (67.9%)
Proximal gastrointestinal tract	1 (25.0%)	1 (14.3%)	4 (36.4%)	5 (27.8%)	5 (55.6%)	6 (27.3%)	11 (35.5%)	17 (32.1%)
Perianal	2 (50.0%)	6 (85.7%)	6 (54.5%)	12 (66.7%)	7 (77.8%)	16 (72.7%)	23 (74.2%)	37 (69.8%)
Extra intestinal involvement								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Any extra intestinal manifestations	1 (25.0%)	0	4 (36.4%)	4 (22.2%)	1 (11.1%)	5 (22.7%)	6 (19.4%)	11 (20.8%)
Arthritis/arthralgia	1 (25.0%)	0	2 (18.2%)	2 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (13.6%)	4 (12.9%)	7 (13.2%)
E. nodosum	0	0	1 (9.1%)	1 (5.6%)	0	1 (4.5%)	1 (3.2%)	2 (3.8%)
Aphthous stomatitis	0	0	2 (18.2%)	2 (11.1%)	0	3 (13.6%)	3 (9.7%)	5 (9.4%)
CDAI score								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	323.8 (59.70)	278.9 (38.23)	293.0 (57.94)	287.5 (50.41)	297.1 (60.35)	311.7 (65.48)	307.5 (63.39)	301.9 (59.00)
Median	324.5	259.0	282.0	271.0	292.0	294.0	292.0	289.0
IQ range	(272.5; 375.0)	(254.0; 309.0)	(256.0; 322.0)	(256.0; 316.0)	(255.0; 350.0)	(263.0; 338.0)	(256.0; 350.0)	(256.0; 338.0)
Range	(265; 381)	(248; 352)	(216; 425)	(216; 425)	(220; 386)	(221; 504)	(220; 504)	(216; 504)
IBDQ score (32-224)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	145.0 (21.65)	142.4 (28.25)	147.9 (25.61)	145.8 (25.98)	151.2 (16.20)	146.3 (28.54)	147.7 (25.40)	146.9 (24.92)
Median	150.5	147.0	146.0	146.5	147.0	147.5	147.0	147.0
IQ range	(128.5; 161.5)	(131.0; 156.0)	(129.0; 170.0)	(131.0; 156.0)	(146.0; 161.0)	(128.0; 170.0)	(131.0; 162.0)	(131.0; 161.0)
Range	(116; 163)	(92; 184)	(97; 193)	(92; 193)	(131; 184)	(81; 195)	(81; 195)	(81; 195)

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
CRP (mg/L)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	27.2 (37.12)	15.6 (16.35)	15.3 (16.63)	15.4 (16.03)	14.4 (13.76)	22.3 (39.23)	20.0 (33.78)	19.0 (28.84)
Median	11.5	10.6	8.7	9.1	13.1	10.3	10.3	10.3
IQ range	(5.5; 49.0)	(0.8; 29.7)	(4.5; 23.3)	(4.4; 23.3)	(3.7; 17.9)	(4.0; 20.6)	(3.8; 19.9)	(4.0; 20.6)
Range	(4; 82)	(1; 43)	(1; 50)	(1; 50)	(1; 46)	(0; 145)	(0; 145)	(0; 145)
Crohn's Disease Complications								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Intra-abdominal abscess (Past)	0	0	3 (27.3%)	3 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (9.1%)	3 (9.7%)	6 (11.3%)
Sinus tracts / perforation[b]	0	0	1 (9.1%)	1 (5.6%)	1 (11.1%)	2 (9.1%)	3 (9.7%)	4 (7.5%)
Fistula[b]	2 (50.0%)	6 (85.7%)	8 (72.7%)	14 (77.8%)	7 (77.8%)	13 (59.1%)	20 (64.5%)	36 (67.9%)
Current	1 (25.0%)	6 (85.7%)	3 (27.3%)	9 (50.0%)	5 (55.6%)	9 (40.9%)	14 (45.2%)	24 (45.3%)
Bowel Stricturing[b]	2 (50.0%)	6 (85.7%)	8 (72.7%)	14 (77.8%)	6 (66.7%)	17 (77.3%)	23 (74.2%)	39 (73.6%)
Current	0	4 (57.1%)	5 (45.5%)	9 (50.0%)	2 (22.2%)	9 (40.9%)	11 (35.5%)	20 (37.7%)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Current or past

表 2.7.3.6-付録-65 クローン病前治療薬（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
Analysis set: Non-randomized subjects (Japanese subjects only)	4	7	11	18	9	22	31	53
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)[b,c]	1 (25.0%)	6 (85.7%)	11 (100.0%)	17 (94.4%)	5 (55.6%)	14 (63.6%)	19 (61.3%)	37 (69.8%)
Corticosteroids	0	5 (83.3%)	8 (72.7%)	13 (76.5%)	4 (80.0%)	9 (64.3%)	13 (68.4%)	26 (70.3%)
Immunomodulators	1 (100.0%)	4 (66.7%)	8 (72.7%)	12 (70.6%)	2 (40.0%)	7 (50.0%)	9 (47.4%)	22 (59.5%)
Corticosteroids and immunomodulators	0	3 (50.0%)	5 (45.5%)	8 (47.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)	3 (15.8%)	11 (29.7%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of oral corticosteroids [c]	3	5	10	15	6	16	22	40
Subjects who have failed to respond to corticosteroids	0	2 (40.0%)	7 (70.0%)	9 (60.0%)	4 (66.7%)	7 (43.8%)	11 (50.0%)	20 (50.0%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to corticosteroids	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (9.1%)	2 (5.0%)
Subjects who have been corticosteroid dependent	0	3 (60.0%)	2 (20.0%)	5 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (18.8%)	4 (18.2%)	9 (22.5%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)	2	4	9	13	6	12	18	33
Subjects who have failed to respond to immunomodulators	0	3 (75.0%)	7 (77.8%)	10 (76.9%)	2 (33.3%)	6 (50.0%)	8 (44.4%)	18 (54.5%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to immunomodulators	1 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (33.3%)	4 (30.8%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (11.1%)	7 (21.2%)

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
Subjects enrolled from CNTO1275CRD3001 (TNF antagonist refractory)	4 (100.0%)	5 (71.4%)	6 (54.5%)	11 (61.1%)	7 (77.8%)	16 (72.7%)	23 (74.2%)	38 (71.7%)
Subjects enrolled from CNTO1275CRD3002 (not TNF antagonist refractory)	0	2 (28.6%)	5 (45.5%)	7 (38.9%)	2 (22.2%)	6 (27.3%)	8 (25.8%)	15 (28.3%)
Subjects who received TNF antagonist therapy and had not demonstrated failure/intolerance prior to entry into CNTO1275CRD3002	0	1 (14.3%)	3 (27.3%)	4 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (13.6%)	4 (12.9%)	8 (15.1%)
Subjects who had not received TNF antagonist therapy prior to entry into CNTO1275CRD3002	0	1 (14.3%)	2 (18.2%)	3 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (13.6%)	4 (12.9%)	7 (13.2%)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids
[c] Includes budesonide.

表 2.7.3.6-付録-66 寛解導入試験のベースライン時のクローン病に対する併用薬（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
Analysis set: Non-randomized subjects (Japanese subjects only)	4	7	11	18	9	22	31	53
Subjects with 1 or more concomitant medications	4 (100.0%)	7 (100.0%)	11 (100.0%)	18 (100.0%)	8 (88.9%)	21 (95.5%)	29 (93.5%)	51 (96.2%)
Immunomodulatory drugs	1 (25.0%)	2 (28.6%)	6 (54.5%)	8 (44.4%)	5 (55.6%)	11 (50.0%)	16 (51.6%)	25 (47.2%)
6-MP/AZA	1 (25.0%)	1 (14.3%)	6 (54.5%)	7 (38.9%)	4 (44.4%)	10 (45.5%)	14 (45.2%)	22 (41.5%)
MTX	0	1 (14.3%)	0	1 (5.6%)	1 (11.1%)	1 (4.5%)	2 (6.5%)	3 (5.7%)
Aminosalicylates	3 (75.0%)	7 (100.0%)	9 (81.8%)	16 (88.9%)	6 (66.7%)	19 (86.4%)	25 (80.6%)	44 (83.0%)
Antibiotics	0	0	3 (27.3%)	3 (16.7%)	2 (22.2%)	4 (18.2%)	6 (19.4%)	9 (17.0%)
Corticosteroids (including budesonide)	2 (50.0%)	1 (14.3%)	3 (27.3%)	4 (22.2%)	2 (22.2%)	6 (27.3%)	8 (25.8%)	14 (26.4%)
Corticosteroids (P.Eq dose ; excluding budesonide) (mg/day)[b]								
N	2	1	3	4	2	6	8	14
Mean (SD)	20.0 (14.14)	5.0 (-)	10.0 (5.00)	8.8 (4.79)	15.0 (7.07)	13.5 (7.76)	13.9 (7.12)	13.3 (7.84)
Median	20.0	5.0	10.0	7.5	15.0	15.0	15.0	10.0
IQ range	(10.0; 30.0)	(5.0; 5.0)	(5.0; 15.0)	(5.0; 12.5)	(10.0; 20.0)	(10.0; 20.0)	(10.0; 20.0)	(10.0; 20.0)
Range	(10; 30)	(5; 5)	(5; 15)	(5; 15)	(10; 20)	(1; 20)	(1; 20)	(1; 30)
Budesonide dose (mg/day)								
N	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	-	-	-	-	-	-	-	-
IQ range	-	-	-	-	-	-	-	-
Range	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] P.Eq: Predinisone equivalent

表 2.7.3.6-付録-67 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合［CRD3003 試験：試験全体及び日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Japanese Subjects				All Subjects			
		ustekinumab				ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start	4	8	9	17	131	129	128	257
Week 44								
N	4	8	9	17	131	129	128	257
Subjects in clinical remission[b,c]	1 (25.0%)	4 (50.0%)	5 (55.6%)	9 (52.9%)	47 (35.9%)	63 (48.8%)	68 (53.1%)	131 (51.0%)
p-value[d]		0.576	0.559	0.586		0.040	0.005	0.005
Difference vs Placebo [e]		25.0%	30.6%	27.9%		12.9%	17.2%	15.1%
D Japan / D overall [f]		1.94	1.78	1.85				
Odds Ratio		NE	NE	NE		1.75	2.17	1.95

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.
[d] p-value is derived from an exact test for Japanese subjects, whereas p-value is derived from a stratified CMH test for all subjects.
[e] Difference in clinical remission at Week 44 between ustekinumab and placebo.
[f] The ratio of the difference in clinical remission at Week 44 between ustekinumab and placebo in Japanese subjects compared with that in all subjects.

[TJPCREM01A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcrem01a.sas] 29OCT2015, 01:39

表 2.7.3.6-付録-68 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical remission が得られていた被験者の割合［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Sustained clinical remission				
N	4	8	9	17
Subjects in sustained clinical remission at Weeks 36, 40 and 44[b,c]	1 (25.0%)	3 (37.5%)	5 (55.6%)	8 (47.1%)
p-value[d]		1.000	0.559	0.603

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at any of the designated analysis timepoints are considered not to be in clinical remission.
[d] p-value is derived from an exact test.

[TJPCREM09.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcrem09.sas] 28OCT2015, 23:44

表 2.7.3.6-付録-69 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical response が得られていた被験者の割合［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Sustained clinical response				
N	4	8	9	17
Subjects in sustained clinical response at Weeks 36, 40, and 44 [b,c]	1 (25.0%)	6 (75.0%)	6 (66.7%)	12 (70.6%)
p-value [d]		0.222	0.266	0.253

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoints are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at any of the designated analysis timepoints are considered not to be in clinical response.
[d] p-value is derived from an exact test.

[TJPCRES09.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcres09.sas] 28OCT2015, 23:48

表 2.7.3.6-付録-70 CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Baseline				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	164.0 (76.83)	143.1 (54.22)	147.6 (66.78)	145.5 (59.34)
Median	159.5	157.0	126.0	147.0
IQ range	(113.0; 215.0)	(86.0; 182.0)	(93.0; 185.0)	(91.0; 185.0)
Range	(75; 262)	(76; 219)	(78; 270)	(76; 270)
Change from baseline				
Week 4 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-0.5 (90.75)	-15.8 (34.98)	-23.6 (39.52)	-19.9 (36.50)
Median	-21.5	-18.5	-3.0	-8.0
IQ range	(-64.5; 63.5)	(-33.5; 10.5)	(-47.0; 0.0)	(-36.0; 0.0)
Range	(-84; 125)	(-76; 33)	(-83; 34)	(-83; 34)
p-value		0.871	0.830	0.979
Week 8 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-6.5 (86.93)	-18.6 (35.47)	27.2 (95.84)	5.6 (75.49)
Median	-17.5	-22.0	13.0	4.0
IQ range	(-72.5; 59.5)	(-40.0; 5.5)	(4.0; 43.0)	(-26.0; 29.0)
Range	(-96; 105)	(-69; 33)	(-101; 187)	(-101; 187)
p-value		0.954	0.758	0.850
Week 12 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	0.5 (76.23)	13.1 (50.40)	17.8 (77.19)	15.6 (64.00)
Median	-27.5	5.5	12.0	11.0
IQ range	(-51.5; 52.5)	(-23.0; 24.0)	(-34.0; 31.0)	(-26.0; 31.0)
Range	(-53; 110)	(-33; 125)	(-89; 158)	(-89; 158)
p-value		0.407	0.456	0.461
Week 16 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	31.5 (53.38)	14.4 (73.49)	32.8 (65.81)	24.1 (67.96)
Median	18.5	-1.5	20.0	7.0
IQ range	(-2.5; 65.5)	(-19.0; 15.5)	(6.0; 40.0)	(-9.0; 38.0)
Range	(-18; 107)	(-60; 185)	(-61; 158)	(-61; 185)
p-value		0.461	0.708	0.684
Week 20 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	61.0 (101.33)	43.4 (82.33)	38.3 (80.18)	40.7 (78.65)
Median	50.5	21.5	22.0	22.0
IQ range	(-22.0; 144.0)	(-11.0; 92.5)	(0.0; 108.0)	(0.0; 108.0)
Range	(-38; 181)	(-44; 185)	(-83; 158)	(-83; 185)
p-value		0.843	0.695	0.873
Week 24 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	70.8 (90.30)	31.4 (82.85)	36.2 (81.24)	33.9 (79.43)
Median	58.0	-1.0	30.0	18.0
IQ range	(-2.5; 144.0)	(-25.5; 77.5)	(-11.0; 108.0)	(-25.0; 108.0)
Range	(-14; 181)	(-36; 185)	(-98; 158)	(-98; 185)
p-value		0.450	0.470	0.758
Week 28 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	59.0 (103.24)	31.6 (82.87)	25.7 (75.77)	28.5 (76.71)
Median	47.0	0.0	-2.0	-2.0
IQ range	(-26.0; 144.0)	(-23.0; 76.5)	(-18.0; 78.0)	(-22.0; 78.0)
Range	(-39; 181)	(-39; 185)	(-65; 158)	(-65; 185)
p-value		0.901	0.471	0.828

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 32 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	85.0 (75.17)	46.4 (86.96)	19.9 (91.57)	32.4 (87.67)
Median	72.5	35.5	12.0	12.0
IQ range	(26.0; 144.0)	(-34.5; 115.0)	(-41.0; 90.0)	(-41.0; 93.0)
Range	(14; 181)	(-46; 185)	(-110; 158)	(-110; 185)
p-value		0.421	0.968	0.677
Week 36 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	72.5 (99.47)	21.6 (87.57)	8.0 (94.24)	14.4 (88.57)
Median	82.5	-20.5	22.0	-14.0
IQ range	(1.0; 144.0)	(-30.0; 65.0)	(-49.0; 46.0)	(-35.0; 46.0)
Range	(-56; 181)	(-41; 185)	(-130; 158)	(-130; 185)
p-value		0.802	0.948	0.731
Week 40 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	94.0 (66.02)	16.3 (91.77)	19.8 (84.91)	18.1 (85.40)
Median	82.0	-22.5	13.0	-20.0
IQ range	(44.0; 144.0)	(-29.0; 59.5)	(-36.0; 87.0)	(-30.0; 87.0)
Range	(31; 181)	(-71; 185)	(-93; 158)	(-93; 185)
p-value		0.222	0.769	0.352
Week 44 [b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	104.0 (55.79)	16.6 (94.95)	21.8 (101.87)	19.4 (95.60)
Median	90.5	-17.0	-4.0	-7.0
IQ range	(64.0; 144.0)	(-47.5; 79.0)	(-52.0; 108.0)	(-52.0; 108.0)
Range	(54; 181)	(-81; 185)	(-99; 171)	(-99; 185)
p-value		0.112	0.876	0.255

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, had a loss of response, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis time point had their induction baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCDAI01A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcdai01a.sas] 28OCT2015, 23:38

表 2.7.3.6-付録-71 CRP 濃度が正常化した被験者の割合
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Subjects with abnormal CRP at induction baseline[b,c]	3	7	8	15
Subjects normalized at Week 0[d]	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0	2 (13.3%)
Subjects normalized at Week 4[b,c,d]	0	2 (28.6%)	1 (12.5%)	3 (20.0%)
Subjects normalized at Week 8[b,c,d]	0	2 (28.6%)	2 (25.0%)	4 (26.7%)
Subjects normalized at Week 12[b,c,d]	0	2 (28.6%)	1 (12.5%)	3 (20.0%)
Subjects normalized at Week 16[b,c,d]	0	3 (42.9%)	2 (25.0%)	5 (33.3%)
Subjects normalized at Week 20[b,c,d]	0	3 (42.9%)	1 (12.5%)	4 (26.7%)
Subjects normalized at Week 24[b,c,d]	0	2 (28.6%)	2 (25.0%)	4 (26.7%)
Subjects normalized at Week 28[b,c,d]	0	3 (42.9%)	1 (12.5%)	4 (26.7%)
Subjects normalized at Week 32[b,c,d]	0	3 (42.9%)	1 (12.5%)	4 (26.7%)
Subjects normalized at Week 36[b,c,d]	0	2 (28.6%)	1 (12.5%)	3 (20.0%)
Subjects normalized at Week 40[b,c,d]	0	3 (42.9%)	1 (12.5%)	4 (26.7%)
Subjects normalized at Week 44[b,c,d]	0	3 (42.9%)	0	3 (20.0%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Abnormal CRP is defined as CRP value >3 mg/L.
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be normalized.
[d] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPCRP01.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcrp01.sas] 28OCT2015, 23:49

表 2.7.3.6-付録-72 便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量（μg/g）
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Baseline				
N	4	8	8	16
Mean (SD)	500.65 (473.682)	626.87 (650.517)	869.63 (794.172)	748.25 (712.409)
Median	461.52	486.36	828.33	550.37
IQ range	(119.64; 881.67)	(303.38; 603.17)	(308.70; 974.66)	(303.38; 920.94)
Range	(11.9; 1067.7)	(58.1; 2171.1)	(106.9; 2626.8)	(58.1; 2626.8)
Change from baseline				
Week 24[b,c]				
N	4	8	8	16
Mean (SD)	-150.93 (231.139)	-97.94 (651.837)	-4.23 (781.522)	-51.08 (696.889)
Median	-121.91	-94.48	-14.44	-41.58
IQ range	(-308.63; 6.77)	(-311.76; 150.70)	(-287.85; 87.91)	(-311.76; 87.91)
Range	(-457.5; 97.6)	(-1301.0; 1028.6)	(-1209.9; 1604.9)	(-1301.0; 1604.9)
p-value		0.332	0.680	0.414
Week 44[b,c]				
N	4	8	8	16
Mean (SD)	366.36 (666.766)	-104.28 (680.402)	-60.28 (279.537)	-82.28 (503.015)
Median	168.15	-102.30	-17.90	-49.94
IQ range	(-121.91; 854.63)	(-431.32; 252.73)	(-182.55; 134.09)	(-259.73; 202.27)
Range	(-159.8; 1288.9)	(-1301.0; 1028.6)	(-618.0; 268.5)	(-1301.0; 1028.6)
p-value		0.384	0.222	0.438

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint had their induction baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPFECL03.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpfecl03.sas] 28OCT2015, 23:54

表 2.7.3.6-付録-73 便中カルプロテクチン濃度が 250 µg/g 以下又は 100 µg/g 以下に低下した被験者の割合［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Subjects with Fecal Calprotectin >250 µg/g at induction baseline	3	8	7	15
Subjects with Fecal Calprotectin ≤ 250 µg/g at maintenance baseline (Induction Week 6)	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0	1 (6.7%)
Week 24				
Subjects with Fecal Calprotectin ≤ 250 µg/g [b,c,d]	1 (33.3%)	2 (25.0%)	0	2 (13.3%)
Subjects with Fecal Calprotectin ≤ 100 µg/g [b,c,d]	0	1 (12.5%)	0	1 (6.7%)
Week 44				
Subjects with Fecal Calprotectin ≤ 250 µg/g [b,c,d]	0	2 (25.0%)	0	2 (13.3%)
Subjects with Fecal Calprotectin ≤ 100 µg/g [b,c,d]	0	2 (25.0%)	0	2 (13.3%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to have fecal calprotectin below or at 100 µg/g, or below or at 250 µg/g.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.
[d] Denominator is subjects with Fecal Calprotectin > 250 µg/g at induction baseline.

[TJPFECL04.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpfecl04.sas] 14FEB2016, 23:30

表 2.7.3.6-付録-74 便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量（μg/g）
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Baseline				
N	4	8	8	16
Mean (SD)	88.57 (118.020)	161.64 (146.267)	209.56 (190.212)	185.60 (165.772)
Median	50.90	147.53	157.07	147.53
IQ range	(1.59; 175.55)	(50.17; 214.74)	(48.98; 378.82)	(50.17; 281.20)
Range	(1.0; 251.5)	(4.9; 463.3)	(13.4; 493.4)	(4.9; 493.4)
Change from baseline				
Week 24[b,c]				
N	4	8	8	16
Mean (SD)	-20.65 (26.155)	52.28 (303.153)	39.85 (157.158)	46.07 (233.356)
Median	-21.29	-0.86	29.02	-0.86
IQ range	(-43.28; 1.98)	(-63.51; 41.25)	(-45.60; 89.13)	(-50.27; 69.91)
Range	(-43.4; 3.4)	(-288.5; 753.0)	(-181.7; 355.4)	(-288.5; 753.0)
p-value		0.308	0.548	0.423
Week 44[b,c]				
N	4	8	8	16
Mean (SD)	48.04 (90.629)	82.44 (312.002)	-25.05 (98.400)	28.69 (230.277)
Median	35.38	-6.76	-8.71	-7.38
IQ range	(-21.29; 117.36)	(-79.42; 183.68)	(-83.48; 41.90)	(-83.48; 85.52)
Range	(-43.2; 164.6)	(-288.5; 753.0)	(-203.1; 103.3)	(-288.5; 753.0)
p-value		0.671	0.278	0.998

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint had their induction baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPFECL01.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpfecl01.sas] 28OCT2015, 23:53

表 2.7.3.6-付録-75 便中ラクトフェリン濃度が正常化した被験者の割合
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Subjects with abnormal Fecal Lactoferrin at induction baseline [b]	3	8	8	16
Subjects with normalized Fecal Lactoferrin at maintenance baseline(Induction Week 6)	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
Subjects with normalized Fecal Lactoferrin at Week 24[c,d]	1 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)
Subjects with normalized Fecal Lactoferrin at Week 44[c,d]	0	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Abnormal Fecal Lactoferrin is defined as Fecal Lactoferrin value > 7.24 μg/g.
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be normalized.
[d] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPFECL02.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpfecl02.sas] 28OCT2015, 23:54

表 2.7.3.6-付録-76 IBDQ スコアのベースラインからの変化量

［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Baseline				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	176.5 (9.11)	185.6 (16.54)	184.8 (21.86)	185.2 (18.94)
Median	173.0	188.5	188.0	188.0
IQ range	(171.5; 181.5)	(175.5; 191.0)	(173.0; 201.0)	(173.0; 198.0)
Range	(170; 190)	(161; 214)	(148; 213)	(148; 214)
Change from baseline				
Week 20[b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-17.8 (27.13)	-11.0 (20.42)	-18.1 (28.27)	-14.8 (24.40)
Median	-9.0	-2.5	-6.0	-5.0
IQ range	(-37.0; 1.5)	(-19.0; 1.5)	(-41.0; 1.0)	(-25.0; 1.0)
Range	(-56; 3)	(-55; 7)	(-67; 16)	(-67; 16)
p-value		0.954	0.742	0.666
Week 44[b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-17.0 (26.47)	-6.9 (16.60)	-14.8 (31.67)	-11.1 (25.27)
Median	-7.5	-3.5	-4.0	-4.0
IQ range	(-32.0; -2.0)	(-19.5; 4.5)	(-12.0; 5.0)	(-14.0; 5.0)
Range	(-56; 3)	(-34; 16)	(-83; 12)	(-83; 16)
p-value		0.454	0.670	0.539

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint had their induction baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPIBDQ01.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpibdq01.sas] 11NOV2015, 21:43

表 2.7.3.6-付録-77 IBDQ スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Week 20				
N	3	7	9	16
Subjects with ≥ 16 points improvement[b,c]	1 (33.3%)	6 (85.7%)	7 (77.8%)	13 (81.3%)
Week 44				
N	4	8	8	16
Subjects with ≥ 16 points improvement[b,c]	2 (50.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	12 (75.0%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to have ≥16-points improvement.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint are considered not to have ≥16-points improvement.

[TJPIBDQ03.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpibdq03.sas] 11NOV2015, 21:44

表 2.7.3.6-付録-78 SF-36 スコアのベースラインからの変化量
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Physical component summary				
Baseline				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	48.01 (12.641)	52.08 (3.595)	50.33 (2.787)	51.16 (3.216)
Median	51.74	52.29	50.29	50.62
IQ range	(39.07; 56.96)	(49.65; 55.22)	(48.68; 52.29)	(49.09; 53.94)
Range	(30.3; 58.3)	(46.1; 56.2)	(46.4; 55.1)	(46.1; 56.2)
Change from baseline				
Week 20[b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-1.86 (5.957)	-0.44 (5.259)	-2.58 (4.587)	-1.58 (4.882)
Median	0.29	0.21	-2.24	-1.42
IQ range	(-5.37; 1.65)	(-5.22; 2.19)	(-3.33; -0.54)	(-4.24; 0.91)
Range	(-10.6; 2.6)	(-6.9; 9.0)	(-13.1; 3.7)	(-13.1; 9.0)
p-value		0.890	0.804	0.980
Week 44[b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-5.10 (4.359)	-2.23 (9.237)	1.26 (6.849)	-0.38 (8.000)
Median	-4.83	0.89	1.57	1.49
IQ range	(-8.14; -2.06)	(-3.64; 2.99)	(-2.69; 4.52)	(-2.69; 4.15)
Range	(-10.6; -0.1)	(-23.6; 5.3)	(-11.3; 12.6)	(-23.6; 12.6)
p-value		0.172	0.236	0.157
Mental component summary				
Baseline				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	49.29 (9.312)	49.59 (3.821)	53.74 (6.321)	51.79 (5.561)
Median	50.68	49.90	51.96	49.95
IQ range	(42.10; 56.47)	(46.24; 51.81)	(48.20; 60.37)	(47.96; 56.17)
Range	(37.3; 58.5)	(44.7; 56.2)	(45.9; 61.7)	(44.7; 61.7)
Change from baseline				
Week 20[b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-4.17 (10.319)	-3.38 (7.255)	-4.29 (5.938)	-3.86 (6.393)
Median	0.63	-3.70	-1.66	-1.66
IQ range	(-9.80; 1.46)	(-9.63; 2.04)	(-6.26; -0.20)	(-8.42; -0.20)
Range	(-19.6; 1.7)	(-12.1; 7.7)	(-16.3; 1.6)	(-16.3; 7.7)
p-value		0.975	0.225	0.501
Week 44[b,c]				
N	4	8	9	17
Mean (SD)	-7.47 (12.301)	0.54 (6.153)	-7.28 (9.172)	-3.60 (8.650)
Median	-8.03	2.62	-4.76	0.51
IQ range	(-17.85; 2.92)	(-1.82; 3.36)	(-10.45; 0.77)	(-10.22; 2.35)
Range	(-19.6; 5.8)	(-12.1; 8.1)	(-21.6; 2.0)	(-21.6; 8.1)
p-value		0.168	0.477	0.781

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint had their induction baseline value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPSF01.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpsf01.sas] 11NOV2015, 21:43

表 2.7.3.6-付録-79 SF-36 スコアにおいて臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Physical component summary				
Week 20				
N	4	8	9	17
Subjects with ≥ 5 points improvement [b,c]	2 (50.0%)	5 (62.5%)	3 (33.3%)	8 (47.1%)
Week 44				
N	4	8	9	17
Subjects with ≥ 5 points improvement [b,c]	1 (25.0%)	5 (62.5%)	4 (44.4%)	9 (52.9%)
Mental component summary				
Week 20				
N	4	8	9	17
Subjects with ≥ 5 points improvement [b,c]	1 (25.0%)	5 (62.5%)	5 (55.6%)	10 (58.8%)
Week 44				
N	4	8	9	17
Subjects with ≥ 5 points improvement [b,c]	0	5 (62.5%)	4 (44.4%)	9 (52.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not have ≥ 5 points improvement .
[c] Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint are considered not have ≥ 5 points improvement.

[TJPSF03.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpsf03.sas] 11NOV2015, 21:43

表 2.7.3.6-付録-80 Clinical response が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Responders to placebo IV induction dosing	Non-responders to IV induction dosing	
	placebo SC[a]	Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[b]	Non-responders to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[c]
Analysis set: Non-randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	4	18	31
Week 8			
N	4	18	31
Subjects in clinical response [d,e]	2 (50.0%)	9 (50.0%)	19 (61.3%)
Number of subjects who continued dosing at Week 8	4	11	22
Week 12			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	2 (50.0%)	6 (54.5%)	16 (72.7%)
Week 16			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	1 (25.0%)	6 (54.5%)	14 (63.6%)
Week 20			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	1 (25.0%)	5 (45.5%)	13 (59.1%)
Week 24			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	0	5 (45.5%)	14 (63.6%)
Week 28			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	0	7 (63.6%)	13 (59.1%)
Week 32			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	0	4 (36.4%)	16 (72.7%)
Week 36			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	0	5 (45.5%)	12 (54.5%)
Week 40			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	0	7 (63.6%)	13 (59.1%)
Week 44			
N	4	11	22
Subjects in clinical response [d,e]	0	5 (45.5%)	12 (54.5%)

	Responders to placebo IV induction dosing	Non-responders to IV induction dosing	
	placebo SC[a]	Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[b]	Non-responders to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[c]

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w.
[c] Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinue due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.
[e] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response.

[TJPCRES12.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcres12.sas] 28OCT2015, 23:48

表 2.7.3.6-付録-81 Clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Responders to placebo IV induction dosing	Non-responders to IV induction dosing	
	placebo SC[a]	Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[b]	Non-responders to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[c]
Analysis set: Non-randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 (Japanese subjects only)	4	18	31
Week 8			
N	4	18	31
Subjects in clinical remission [d,e]	1 (25.0%)	5 (27.8%)	12 (38.7%)
Number of subjects who continued dosing at Week 8	4	11	22
Week 12			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	1 (25.0%)	2 (18.2%)	9 (40.9%)
Week 16			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	1 (9.1%)	9 (40.9%)
Week 20			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	2 (18.2%)	9 (40.9%)
Week 24			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	3 (27.3%)	10 (45.5%)
Week 28			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	3 (27.3%)	8 (36.4%)
Week 32			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	1 (9.1%)	12 (54.5%)
Week 36			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	2 (18.2%)	9 (40.9%)
Week 40			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	3 (27.3%)	7 (31.8%)
Week 44			
N	4	11	22
Subjects in clinical remission [d,e]	0	1 (9.1%)	8 (36.4%)

	Responders to placebo IV induction dosing	Non-responders to IV induction dosing	
	placebo SC[a]	Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[b]	Non-responders to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[c]

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w.
[c] Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinue due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[e] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.

[TJPCREM12.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcrem12.sas] 28OCT2015, 23:45

表 2.7.3.6-付録-82 血清中ウステキヌマブ濃度（44 週目）別の
44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	ustekinumab[a]	
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w
Analysis set: Treated subjects who were randomized, excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	8	9
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 44		
≤ 1st quartile [b]		
n [c]	2	2
Subjects in clinical remission at Week 44 [d,e]	1 (50.0%)	1 (50.0%)
> 1st and ≤ 2nd quartile [b]		
n [c]	1	2
Subjects in clinical remission at Week 44 [d,e]	1 (100.0%)	2 (100.0%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile [b]		
n [c]	2	2
Subjects in clinical remission at Week 44 [d,e]	1 (50.0%)	1 (50.0%)
> 3rd quartile [b]		
n [c]	1	1
Subjects in clinical remission at Week 44 [d,e]	1 (100.0%)	1 (100.0%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to ustekinumab SC groups on entry into this maintenance study.
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.99 µg/mL, 2nd quartile = 2.20 µg/mL, 3rd quartile = 3.51 µg/mL.
90 mg SC q8w: 1st quartile = 3.29 µg/mL, 2nd quartile = 5.32 µg/mL, 3rd quartile = 9.29 µg/mL.
[c] Number of subjects with ustekinumab concentration in the designated category.
[d] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[e] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.

[TJPCREM10B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcrem10b.sas] 28OCT2015, 23:44

表 2.7.3.6-付録-83 血清中ウステキヌマブ濃度（44 週目）別の
44 週目の clinical response が得られた被験者の割合
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に本剤を投与された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	ustekinumab	
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w
Analysis set: Treated subjects who were randomized, excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	8	9
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 44		
≤ 1st quartile [b]		
n [c]	2	2
Subjects in clinical response at Week 44 [c,d]	2 (100.0%)	1 (50.0%)
> 1st and ≤ 2nd quartile [b]		
n [c]	1	2
Subjects in clinical response at Week 44 [d,c]	1 (100.0%)	2 (100.0%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile [b]		
n [c]	2	2
Subjects in clinical response at Week 44 [d,c]	2 (100.0%)	2 (100.0%)
> 3rd quartile [b]		
n [c]	1	1
Subjects in clinical response at Week 44 [d,c]	1 (100.0%)	1 (100.0%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to ustekinumab SC groups on entry into this maintenance study.
[b] Quartiles are based on Japanese subjects in each treatment group as follows:
90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.99 µg/mL, 2nd quartile = 2.20 µg/mL, 3rd quartile = 3.51 µg/mL.
90 mg SC q8w: 1st quartile = 3.29 µg/mL, 2nd quartile = 5.32 µg/mL, 3rd quartile = 9.29 µg/mL.
[c] Number of subjects with ustekinumab concentration in the designated category.
[d] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score.

[TJPCRES10B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpcres10b.sas] 28OCT2015, 23:48

表 2.7.3.6-付録-84 抗ウステキヌマブ中和抗体の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：寛解導入試験又は寛解維持試験で本剤を投与された被験者）

		Non-responders to IV		
	Responders to ustekinumab IV induction dosing[a]	Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[b]	Non-responders to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[c]	Total
Analysis set: Treated subjects who received a dose of ustekinumab either in induction or maintenance (Japanese subjects only)	21	18	31	70
Subjects with appropriate samples [d]	21	18	31	70
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time during maintenance [e]	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
Subjects evaluable for neutralizing antibodies [f]	1 (100.0%)	-	-	1 (100.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies [g]	1 (100.0%)	-	-	1 (100.0%)
Subjects negative for neutralizing antibodies [g]	0	-	-	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0. Subjects who achieved clinical response at Week 8 and initiated ustekinumab 90 mg SC q12w.
[c] Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0. Subjects who achieved clinical response at Week 8 and initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects with appropriate samples had 1 or more evaluable samples obtained from induction Week 6 through maintenance Week 44.
[e] Subjects who had at least 1 positive sample in the analysis at any time in this maintenance study. Denominator is number of subjects with appropriate samples.
[f] An evaluable subject is a subject who had no demonstrated interference in the neutralizing antibody assay for at least one tested sample. Denominator is subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time.
[g] Denominator is subjects evaluable for neutralizing antibodies.

[TJPIR03.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpir03.sas] 28OCT2015, 23:55

表 2.7.3.6-付録-85 ベースライン時の人口統計学的特性
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	457	454	458	912	1369
Age (years)					
N	457	454	458	912	1369
Mean (SD)	38.6 (12.51)	38.2 (12.75)	37.8 (12.81)	38.0 (12.77)	38.2 (12.68)
Median	37.0	37.0	36.0	36.0	37.0
IQ range	(29.0; 47.0)	(27.0; 47.0)	(27.0; 46.0)	(27.0; 47.0)	(28.0; 47.0)
Range	(18; 77)	(18; 75)	(18; 74)	(18; 75)	(18; 77)
Sex					
N	457	454	458	912	1369
Male	217 (47.5%)	202 (44.5%)	191 (41.7%)	393 (43.1%)	610 (44.6%)
Female	240 (52.5%)	252 (55.5%)	267 (58.3%)	519 (56.9%)	759 (55.4%)
Race					
N	457	454	458	912	1369
White	388 (84.9%)	381 (83.9%)	386 (84.3%)	767 (84.1%)	1155 (84.4%)
Black or African American	15 (3.3%)	14 (3.1%)	15 (3.3%)	29 (3.2%)	44 (3.2%)
Asian	37 (8.1%)	37 (8.1%)	39 (8.5%)	76 (8.3%)	113 (8.3%)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.1%)
Other	11 (2.4%)	11 (2.4%)	8 (1.7%)	19 (2.1%)	30 (2.2%)
Not Reported	4 (0.9%)	9 (2.0%)	7 (1.5%)	16 (1.8%)	20 (1.5%)
Unknown	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	4 (0.3%)
Weight (kg)					
N	457	454	458	912	1369
Mean (SD)	72.66 (18.792)	71.16 (19.512)	70.56 (19.191)	70.86 (19.343)	71.46 (19.173)
Median	69.80	68.50	68.00	68.30	68.90
IQ range	(58.50; 83.40)	(57.10; 80.40)	(56.70; 81.40)	(57.00; 81.00)	(57.40; 81.80)
Range	(35.0; 155.6)	(35.3; 184.0)	(35.0; 172.8)	(35.0; 184.0)	(35.0; 184.0)
Height (cm)					
N	457	454	458	912	1369
Mean (SD)	170.21 (9.615)	169.72 (9.719)	169.24 (9.630)	169.48 (9.672)	169.72 (9.656)
Median	170.00	170.00	168.90	169.10	169.50
IQ range	(163.00; 177.00)	(162.60; 176.00)	(162.60; 175.30)	(162.60; 176.00)	(162.60; 176.00)
Range	(139.7; 197.0)	(144.0; 198.1)	(142.4; 196.0)	(142.4; 198.1)	(139.7; 198.1)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TSIDEM02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsidem02.sas] 09OCT2015, 12:33

表 2.7.3.6-付録-86 ベースライン時のクローン病の疾患特性
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	457	454	458	912	1369
Crohn's disease duration (yrs)					
N	456	454	458	912	1368
Mean (SD)	11.32 (9.126)	10.36 (8.520)	10.86 (9.099)	10.61 (8.814)	10.85 (8.922)
Median	8.95	8.35	8.47	8.42	8.74
IQ range	(4.30; 15.75)	(3.84; 14.48)	(3.85; 14.86)	(3.85; 14.79)	(3.95; 15.02)
Range	(0.3; 52.4)	(0.3; 47.1)	(0.1; 51.9)	(0.1; 51.9)	(0.1; 52.4)
Involved GI areas					
N	456	453	458	911	1367
Ileum only	72 (15.8%)	91 (20.1%)	86 (18.8%)	177 (19.4%)	249 (18.2%)
Colon only	85 (18.6%)	80 (17.7%)	83 (18.1%)	163 (17.9%)	248 (18.1%)
Ileum and colon	295 (64.7%)	280 (61.8%)	288 (62.9%)	568 (62.3%)	863 (63.1%)
Proximal gastrointestinal tract	77 (16.9%)	91 (20.1%)	83 (18.1%)	174 (19.1%)	251 (18.4%)
Perianal	164 (36.0%)	167 (36.9%)	168 (36.7%)	335 (36.8%)	499 (36.5%)
Extra intestinal involvement					
N	456	454	458	912	1368
Any extra intestinal manifestations	241 (52.9%)	240 (52.9%)	244 (53.3%)	484 (53.1%)	725 (53.0%)
Arthritis/arthralgia	226 (49.6%)	230 (50.7%)	224 (48.9%)	454 (49.8%)	680 (49.7%)
Iritis/uveitis	17 (3.7%)	12 (2.6%)	10 (2.2%)	22 (2.4%)	39 (2.9%)
E. nodosum	9 (2.0%)	7 (1.5%)	21 (4.6%)	28 (3.1%)	37 (2.7%)
Pyoderma gangrenosum	0	2 (0.4%)	3 (0.7%)	5 (0.5%)	5 (0.4%)
Aphthous stomatitis	25 (5.5%)	17 (3.7%)	20 (4.4%)	37 (4.1%)	62 (4.5%)
PSC	2 (0.4%)	4 (0.9%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)	9 (0.7%)
CDAI score					
N	457	454	458	912	1369
Mean (SD)	311.3 (61.10)	313.2 (61.76)	316.0 (61.84)	314.6 (61.78)	313.5 (61.55)
Median	301.0	306.0	308.5	307.0	305.0
IQ range	(261.0; 351.0)	(265.0; 352.0)	(267.0; 359.0)	(266.0; 354.0)	(264.0; 353.0)
Range	(198; 608)	(198; 512)	(198; 498)	(198; 512)	(198; 608)
IBDQ score (32-224)					
N	452	451	455	906	1358
Mean (SD)	121.1 (30.28)	118.9 (30.15)	120.3 (29.07)	119.6 (29.61)	120.1 (29.83)
Median	120.0	119.0	121.0	120.0	120.0
IQ range	(100.5; 141.5)	(96.0; 140.0)	(98.0; 142.0)	(98.0; 141.0)	(98.0; 141.0)
Range	(49; 202)	(46; 189)	(56; 198)	(46; 198)	(46; 202)
CRP (mg/L)					
N	457	454	458	912	1369
Mean (SD)	15.86 (19.228)	17.79 (23.377)	18.60 (24.796)	18.20 (24.090)	17.42 (22.603)
Median	8.53	9.19	9.01	9.15	9.03
IQ range	(3.32; 21.70)	(3.22; 23.60)	(3.74; 24.20)	(3.47; 23.65)	(3.41; 23.30)
Range	(0.1; 180.0)	(0.1; 157.0)	(0.1; 145.0)	(0.1; 157.0)	(0.1; 180.0)
Crohn's Disease Complications					
N	457	454	458	912	1369
Intra-abdominal abscess (Past)	59 (12.9%)	49 (10.8%)	60 (13.1%)	109 (12.0%)	168 (12.3%)
Sinus tracts / perforation[b]	28 (6.1%)	35 (7.7%)	31 (6.8%)	66 (7.2%)	94 (6.9%)
Fistula[b]	204 (44.6%)	182 (40.1%)	186 (40.6%)	368 (40.4%)	572 (41.8%)
Current	86 (18.8%)	77 (17.0%)	78 (17.0%)	155 (17.0%)	241 (17.6%)
Bowel Stricturing[b]	182 (39.8%)	172 (37.9%)	173 (37.8%)	345 (37.8%)	527 (38.5%)
Current	45 (9.8%)	54 (11.9%)	39 (8.5%)	93 (10.2%)	138 (10.1%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Current or past.

[TSIDEM03.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsidem03.sas] 09OCT2015, 12:33

表 2.7.3.6-付録-87 クローン病前治療薬

［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	457	454	458	912	1369
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)[b,c]	435 (95.2%)	420 (92.5%)	431 (94.1%)	851 (93.3%)	1286 (93.9%)
Corticosteroids	354 (77.5%)	326 (71.8%)	349 (76.2%)	675 (74.0%)	1029 (75.2%)
Immunomodulators	349 (76.4%)	331 (72.9%)	329 (71.8%)	660 (72.4%)	1009 (73.7%)
Corticosteroids and immunomodulators	268 (58.6%)	237 (52.2%)	247 (53.9%)	484 (53.1%)	752 (54.9%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of oral corticosteroids[c]	440	432	441	873	1313
Subjects who have failed to respond to corticosteroids	202 (45.9%)	192 (44.4%)	229 (51.9%)	421 (48.2%)	623 (47.4%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to corticosteroids	67 (15.2%)	51 (11.8%)	45 (10.2%)	96 (11.0%)	163 (12.4%)
Subjects who have been steroid dependent	195 (44.3%)	186 (43.1%)	187 (42.4%)	373 (42.7%)	568 (43.3%)
Subjects who have ever been treated with a full and adequate course of immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)	394	378	374	752	1146
Subjects who have failed to respond to immunomodulators	259 (65.7%)	247 (65.3%)	249 (66.6%)	496 (66.0%)	755 (65.9%)
Subjects who became intolerant or developed a medical contraindication to immunomodulators	157 (39.8%)	150 (39.7%)	154 (41.2%)	304 (40.4%)	461 (40.2%)
TNF antagonist history					
TNF antagonist naive	135 (29.5%)	152 (33.5%)	144 (31.4%)	296 (32.5%)	431 (31.5%)
TNF antagonist exposed	322 (70.5%)	302 (66.5%)	314 (68.6%)	616 (67.5%)	938 (68.5%)
TNF antagonist failure[d]	247 (54.0%)	245 (54.0%)	246 (53.7%)	491 (53.8%)	738 (53.9%)
TNF antagonist experienced (not failed)[d]	75 (16.4%)	57 (12.6%)	68 (14.8%)	125 (13.7%)	200 (14.6%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[c] Includes budesonide.
[d] Per study entry criteria.

[TSICM02.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsicm02.sas] 09OCT2015, 12:33

表 2.7.3.6-付録-88 ベースライン時のクローン病に対する併用薬
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	457	454	458	912	1369
Subjects with 1 or more concomitant medications	343 (75.1%)	339 (74.7%)	344 (75.1%)	683 (74.9%)	1026 (74.9%)
Immunomodulatory drugs	154 (33.7%)	148 (32.6%)	150 (32.8%)	298 (32.7%)	452 (33.0%)
6-MP/AZA	120 (26.3%)	119 (26.2%)	117 (25.5%)	236 (25.9%)	356 (26.0%)
MTX	35 (7.7%)	30 (6.6%)	33 (7.2%)	63 (6.9%)	98 (7.2%)
Aminosalicylates	143 (31.3%)	139 (30.6%)	143 (31.2%)	282 (30.9%)	425 (31.0%)
Antibiotics	29 (6.3%)	23 (5.1%)	33 (7.2%)	56 (6.1%)	85 (6.2%)
Corticosteroids (including budesonide)	186 (40.7%)	201 (44.3%)	200 (43.7%)	401 (44.0%)	587 (42.9%)
Corticosteroids P.Eq dose(excluding budesonide)(mg/day)					
N	143	171	158	329	472
Mean (SD)	18.49 (9.728)	18.91 (10.716)	18.69 (10.759)	18.80 (10.721)	18.71 (10.421)
Median	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
IQ range	(10.00; 20.00)	(10.00; 25.00)	(10.00; 25.00)	(10.00; 25.00)	(10.00; 25.00)
Range	(5.0; 50.0)	(0.0; 50.0)	(2.5; 50.0)	(0.0; 50.0)	(0.0; 50.0)
Budesonide dose (mg/day)					
N	44	35	43	78	122
Mean (SD)	7.3 (2.09)	7.5 (1.98)	7.7 (2.19)	7.7 (2.09)	7.5 (2.09)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
IQ range	(6.0; 9.0)	(6.0; 9.0)	(6.0; 9.0)	(6.0; 9.0)	(6.0; 9.0)
Range	(3; 9)	(3; 9)	(3; 9)	(3; 9)	(3; 9)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TSICM01.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tsicm01.sas] 09OCT2015, 12:32

表 2.7.3.6-付録-89 Clinical response が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized Subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start and excluding Site 1127	456	454	458	912
Week 3				
N	456	454	458	912
Subjects in clinical response[b,c]	89 (19.5%)	130 (28.6%)	156 (34.1%)	286 (31.4%)
p-value		0.001	< 0.001	< 0.001
Week 6				
N	456	454	458	912
Subjects in clinical response[b,c]	113 (24.8%)	192 (42.3%)	200 (43.7%)	392 (43.0%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week 8				
N	456	454	458	912
Subjects in clinical response[b,c]	117 (25.7%)	181 (39.9%)	215 (46.9%)	396 (43.4%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at designated timepoint are considered not to be in clinical response.

[TEFCRES06.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcres06.sas] 09OCT2015, 12:20

表 2.7.3.6-付録-90 Clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized Subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start and excluding Site 1127	456	454	458	912
Week 3				
N	456	454	458	912
Subjects in clinical remission[b,c]	38 (8.3%)	59 (13.0%)	80 (17.5%)	139 (15.2%)
p-value		0.021	< 0.001	< 0.001
Week 6				
N	456	454	458	912
Subjects in clinical remission[b,c]	59 (12.9%)	100 (22.0%)	119 (26.0%)	219 (24.0%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week 8				
N	456	454	458	912
Subjects in clinical remission[b,c]	59 (12.9%)	103 (22.7%)	136 (29.7%)	239 (26.2%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at designated timepoint are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM06.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem06.sas] 09OCT2015, 12:20

表 2.7.3.6-付録-91 CDAI スコアのベースラインからの変化量

［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized Subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start and excluding Site 1127	456	454	458	912
CDAI score				
Baseline				
N	456	454	458	912
Mean (SD)	311.4 (61.11)	313.2 (61.76)	316.0 (61.84)	314.6 (61.78)
Median	301.0	306.0	308.5	307.0
IQ range	(261.0; 351.0)	(265.0; 352.0)	(267.0; 359.0)	(266.0; 354.0)
Range	(198; 608)	(198; 512)	(198; 498)	(198; 512)
Change from baseline				
Week 3[b,c]				
N	456	454	458	912
Mean (SD)	-35.3 (81.93)	-63.7 (79.24)	-69.4 (79.46)	-66.5 (79.36)
Median	-29.5	-58.0	-64.0	-61.0
IQ range	(-77.5; 14.0)	(-111.0; -11.0)	(-120.0; -20.0)	(-115.5; -15.0)
Range	(-419; 234)	(-348; 166)	(-296; 191)	(-348; 191)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week 6[b,c]				
N	456	454	458	912
Mean (SD)	-45.8 (88.13)	-82.5 (92.51)	-90.8 (95.91)	-86.7 (94.27)
Median	-38.5	-75.0	-81.0	-79.0
IQ range	(-96.0; 3.5)	(-147.0; -18.0)	(-157.0; -20.0)	(-153.0; -18.5)
Range	(-319; 276)	(-371; 220)	(-383; 158)	(-383; 220)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week 8[b,c]				
N	456	454	458	912
Mean (SD)	-44.0 (96.51)	-77.9 (99.11)	-95.9 (98.69)	-86.9 (99.25)
Median	-26.0	-70.0	-90.0	-80.0
IQ range	(-104.0; 8.0)	(-146.0; -5.0)	(-167.0; -23.0)	(-156.5; -14.0)
Range	(-471; 292)	(-399; 208)	(-355; 188)	(-399; 208)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated timepoint had their baseline CDAI value carried forward.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at designated timepoint had their last available CDAI value carried forward.

[TEFCDAI07.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcdai07.sas] 09OCT2015, 12:18

表 2.7.3.6-付録-92 8 週目までのクローン病関連の入院及び手術を受けた被験者の割合
［CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験寛解導入期の併合：試験全体：
ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者
及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	1mg/kg or 130 mg	6 mg/kg[a]	Combined[b]
Analysis set: Randomized subjects in the induction phase of C0743T26 and in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 (excluding those enrolled prior to study restart and excluding site 1127)	588	585	589	1306
Hospitalizations				
N	588	585	589	1306
Subjects with Crohn's disease-related hospitalizations through Week 8	32 (5.4%)	19 (3.2%)	24 (4.1%)	50 (3.8%)
p-value		0.061	0.240	0.087
Surgeries				
N	588	585	589	1306
Subjects with Crohn's disease-related surgeries through Week 8	17 (2.9%)	11 (1.9%)	11 (1.9%)	25 (1.9%)
p-value		0.245	0.208	0.138

[a] 6 mg/kg group includes 6 mg/kg group in C0743T26 and weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg) in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Combined treatment group includes 1mg/kg group, 3 mg/kg group, 6 mg/kg group, and 130 mg group.

[THEHOSP01.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\thehosp01.sas] 09OCT2015, 12:32

表 2.7.3.6-付録-93 瘻孔反応例の割合

［CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験寛解導入期の併合：試験全体：
ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者
及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	1mg/kg or 130 mg	6 mg/kg[a]	Combined[b]
Analysis set: Randomized subjects in the induction phase of C0743T26 and in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 (excluding those enrolled prior to study restart and excluding site 1127)	588	585	589	1306
Subjects with 1 or more fistulas at baseline	77	69	70	161
Week 3/Week 4[d]				
N	76	69	68	159
Subjects in fistula response	10 (13.2%)	10 (14.5%)	8 (11.8%)	20 (12.6%)
p-value		0.814	0.786	0.901
Week 6				
N	72	68	66	154
Subjects in fistula response	12 (16.7%)	16 (23.5%)	17 (25.8%)	35 (22.7%)
p-value		0.307	0.198	0.298
Week 8				
N	71	66	65	150
Subjects in fistula response	12 (16.9%)	17 (25.8%)	18 (27.7%)	39 (26.0%)
p-value		0.206	0.135	0.135

[a] 6 mg/kg group includes 6 mg/kg group in C0743T26 and weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg) in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Combined treatment group includes 1mg/kg group, 3 mg/kg group, 6 mg/kg group, and 130 mg group.
[d] Subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 had fistula assessment at Week 3 while subjects in C0743T26 had fistula assessment at Week 4.

[TEFFIST01B.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\teffist01b.sas] 09OCT2015, 12:31

表 2.7.3.6-付録-94 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：
本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start	458	456	914
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b]			
N	71	77	148
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	19 (26.8%)	23 (29.9%)	43 (29.1%)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b]			
N	70	77	147
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	24 (34.3%)	34 (44.2%)	41 (27.9%)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b]			
N	71	77	147
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	16 (22.5%)	29 (37.7%)	59 (40.1%)
> 3rd quartile[b]			
N	70	76	147
Subjects in clinical remission at Week 8[c,d]	26 (37.1%)	30 (39.5%)	58 (39.5%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1st quartile = 1.10 µg/mL, 2nd quartile = 2.09 µg/mL, 3rd quartile = 3.50 µg/mL;
6 mg/kg: 1st quartile = 3.40 µg/mL, 2nd quartile = 6.36 µg/mL, 3rd quartile = 9.58 µg/mL;
Combined: 1st quartile = 1.64 µg/mL, 2nd quartile = 3.58 µg/mL, 3rd quartile = 6.74 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission

[TEFCREM07X.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem07x.sas] 29SEP2015, 14:01

表 2.7.3.6-付録-95 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の
8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：
本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	458	456	914
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	71	77	148
Mean (SD)	-97.63 (118.697)	-113.32 (85.756)	-99.32 (110.000)
Median	-88.00	-125.00	-97.00
IQ range	(-197.00; -2.00)	(-162.00; -52.00)	(-184.00; -11.50)
Range	(-399.0; 208.0)	(-355.0; 93.0)	(-399.0; 208.0)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	70	77	147
Mean (SD)	-97.20 (99.218)	-112.62 (101.998)	-98.61 (88.412)
Median	-98.50	-127.00	-101.00
IQ range	(-156.00; -24.00)	(-199.00; -46.00)	(-156.00; -28.00)
Range	(-322.0; 110.0)	(-302.0; 160.0)	(-322.0; 123.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	71	77	147
Mean (SD)	-88.65 (92.479)	-109.90 (93.956)	-101.33 (102.185)
Median	-89.00	-105.00	-105.00
IQ range	(-146.00; -22.00)	(-175.00; -49.00)	(-181.00; -26.00)
Range	(-313.0; 123.0)	(-347.0; 68.0)	(-357.0; 189.0)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	70	76	147
Mean (SD)	-85.86 (103.884)	-117.82 (102.645)	-114.03 (98.870)
Median	-95.50	-120.00	-112.00
IQ range	(-156.00; -2.00)	(-200.00; -38.00)	(-191.00; -39.00)
Range	(-357.0; 189.0)	(-344.0; 108.0)	(-347.0; 108.0)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1st quartile = 1.10 µg/mL, 2nd quartile = 2.09 µg/mL, 3rd quartile = 3.50 µg/mL;
6 mg/kg: 1st quartile = 3.40 µg/mL, 2nd quartile = 6.36 µg/mL, 3rd quartile = 9.58 µg/mL;
Combined: 1st quartile = 1.64 µg/mL, 2nd quartile = 3.58 µg/mL, 3rd quartile = 6.74 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 had their baseline value carried forward

[TEFCDAI04.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcdai04.sas] 29SEP2015, 14:00

表 2.7.3.6-付録-96 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：

本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects Treated with Ustekinumab in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start	458	456	914
Serum ustekinumab concentrations (µg/mL) at Week 8			
≤ 1st quartile[b,c,d]			
N	71	77	148
Mean (SD)	20.48 (18.488)	16.81 (16.274)	18.04 (17.727)
Median	14.80	9.92	12.55
IQ range	(5.97; 30.80)	(4.16; 24.00)	(4.36; 25.50)
Range	(0.3; 86.8)	(0.1; 60.7)	(0.1; 95.5)
> 1st and ≤ 2nd quartile[b,c,d]			
N	70	77	147
Mean (SD)	14.84 (26.808)	9.29 (12.199)	11.13 (20.800)
Median	6.63	4.15	4.62
IQ range	(3.15; 16.60)	(1.54; 10.50)	(1.57; 12.20)
Range	(0.1; 197.0)	(0.2; 52.0)	(0.1; 197.0)
> 2nd and ≤ 3rd quartile[b,c,d]			
N	71	77	147
Mean (SD)	6.81 (12.820)	5.69 (5.364)	7.43 (10.871)
Median	2.76	3.85	2.93
IQ range	(0.80; 6.70)	(1.31; 8.69)	(1.09; 8.48)
Range	(0.1; 84.3)	(0.1; 22.3)	(0.1; 52.0)
> 3rd quartile[b,c,d]			
N	70	76	147
Mean (SD)	5.19 (8.780)	6.88 (8.663)	6.20 (7.247)
Median	1.98	3.27	3.57
IQ range	(0.67; 4.96)	(1.54; 7.75)	(1.17; 8.46)
Range	(0.1; 45.3)	(0.1; 40.5)	(0.1; 40.5)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows:
130 mg/kg: 1 st quartile = 1.10 µg/mL, 2 nd quartile = 2.09 µg/mL, 3 rd quartile = 3.50 µg/mL;
6 mg/kg: 1 st quartile = 3.40 µg/mL, 2 nd quartile = 6.36 µg/mL, 3 rd quartile = 9.58 µg/mL;
Combined: 1 st quartile = 1.64 µg/mL, 2 nd quartile = 3.58 µg/mL, 3 rd quartile = 6.74 µg/mL;
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 had their baseline value carried forward.
[d] Subjects who had insufficient data at Week 8 had their last value carried forward.

[TEFCRP041.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrp041.sas] 29SEP2015, 14:03

表 2.7.3.6-付録-97 抗 TNF 薬治療に対する一次無効例における
6 週目の clinical response が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験及び C0743T26 試験寛解導入期の併合：試験全体：
ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	1mg/kg or 130 mg	6 mg/kg[a]	Combined[b]
Analysis set: Randomized subjects in the induction phase of C0743T26 and in CNTO1275CRD3001 (excluding those enrolled prior to study re-start) who were TNF-antagonist therapy primary nonresponders	118	109	108	258
Week 6				
N	118	109	108	258
Subjects in clinical response[c,d]	24 (20.3%)	32 (29.4%)	27 (25.0%)	73 (28.3%)
p-value		0.099	0.400	0.094

[a] 6 mg/kg group includes 6 mg/kg group in C0743T26 and weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg) in CNTO1275CRD3001.
[b] Combined treatment group includes 1 mg/kg group, 3 mg/kg group, 6 mg/kg group, and 130 mg group.
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.

[TEFCRES03.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcresm03.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-98 抗 TNF 薬治療に対する一次無効例における
8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験及び C0743T26 試験寛解導入期の併合：試験全体：
ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	1mg/kg or 130 mg	6 mg/kg[a]	Combined[b]
Analysis set: Randomized subjects in the induction phase of C0743T26 and in CNTO1275CRD3001 (excluding those enrolled prior to study re-start) who were TNF-antagonist therapy primary nonresponders	118	109	108	258
Week 8				
N	118	109	108	258
Subjects in clinical remission[c,d]	11 (9.3%)	16 (14.7%)	18 (16.7%)	40 (15.5%)
p-value		0.352	0.105	0.140

[a] 6 mg/kg group includes 6 mg/kg group in C0743T26 and weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg) in CNTO1275CRD3001.
[b] Combined treatment group includes 1 mg/kg group, 3 mg/kg group, 6 mg/kg group, and 130 mg group.
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM03.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcresm03.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-99 抗 TNF 薬治療歴を有する被験者における
6 週目の clinical response が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験寛解導入期の併合：試験全体：
ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者
及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	1mg/kg or 130 mg	6 mg/kg[a]	Combined[b]
Analysis set: Randomized subjects in the induction phase of C0743T26 and in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 who had previously received TNF-antagonist therapy	453	433	445	1010
Week 6				
N	453	433	445	1010
Subjects in clinical response[c,d]	100 (22.1%)	158 (36.5%)	171 (38.4%)	374 (37.0%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] 6 mg/kg group includes 6 mg/kg group in C0743T26 and weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg) in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Combined treatment group includes 1 mg/kg group, 3 mg/kg group, 6 mg/kg group, and 130 mg group.
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 6 are considered not to be in clinical response.

[TEFCRES04.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcresm04.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-100 抗 TNF 薬治療歴を有する被験者における
8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合
［CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験寛解導入期の併合：試験全体：
ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者
及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	1mg/kg or 130 mg	6 mg/kg[a]	Combined[b]
Analysis set: Randomized subjects in the induction phase of C0743T26 and in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 who had previously received TNF-antagonist therapy	453	433	445	1010
Week 8				
N	453	433	445	1010
Subjects in clinical remission[c,d]	43 (9.5%)	77 (17.8%)	96 (21.6%)	197 (19.5%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] 6 mg/kg group includes 6 mg/kg group in C0743T26 and weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg group: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg) in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Combined treatment group includes 1 mg/kg group, 3 mg/kg group, 6 mg/kg group, and 130 mg group.
[c] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM04.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcresm04.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-101 寛解維持試験のベースライン時の体重<70 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with body weight < 70 kg at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	58	73	60	133
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	23 (39.7%)	37 (50.7%)	29 (48.3%)	66 (49.6%)
Treatment difference[d]		11.0%	8.7%	10.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-6.00%, 28.06%)	(-9.16%, 26.52%)	(-5.22%, 25.16%)
p-value		0.361	0.674	0.333
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	28 (48.3%)	45 (61.6%)	32 (53.3%)	77 (57.9%)
Treatment difference[d]		13.4%	5.1%	9.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-3.66%, 30.39%)	(-12.96%, 23.08%)	(-5.74%, 24.97%)
p-value		0.215	0.818	0.296
Subjects in clinical remission at Week 0	29	42	38	80
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	18 (62.1%)	25 (59.5%)	25 (65.8%)	50 (62.5%)
Treatment difference[d]		-2.5%	3.7%	0.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-25.62%, 20.52%)	(-19.50%, 26.95%)	(-20.17%, 21.03%)
p-value		0.880	0.602	0.735
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	19 (32.8%)	31 (42.5%)	27 (45.0%)	58 (43.6%)
Treatment difference[d]		9.7%	12.2%	10.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-6.86%, 26.27%)	(-5.20%, 29.69%)	(-3.88%, 25.58%)
p-value		0.460	0.366	0.265
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	29	34	31	65
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	10 (34.5%)	11 (32.4%)	12 (38.7%)	23 (35.4%)
Treatment difference[d]		-2.1%	4.2%	0.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-25.51%, 21.25%)	(-20.13%, 28.58%)	(-19.94%, 21.74%)
p-value		0.397	0.693	0.538

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03E.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ef.sas] 09OCT2015, 12:22

表 2.7.3.6-付録-102 寛解維持試験のベースライン時の体重≥70 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with body weight ≥ 70 kg at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	73	56	68	124
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	24 (32.9%)	26 (46.4%)	39 (57.4%)	65 (52.4%)
Treatment difference[d]		13.6%	24.5%	19.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-3.38%, 30.49%)	(8.53%, 40.42%)	(5.64%, 33.45%)
p-value		0.152	0.005	0.008
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	30 (41.1%)	30 (53.6%)	44 (64.7%)	74 (59.7%)
Treatment difference[d]		12.5%	23.6%	18.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.79%, 29.74%)	(7.60%, 39.62%)	(4.37%, 32.79%)
p-value		0.229	0.011	0.021
Subjects in clinical remission at Week 0	50	36	40	76
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	18 (36.0%)	19 (52.8%)	27 (67.5%)	46 (60.5%)
Treatment difference[d]		16.8%	31.5%	24.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.27%, 37.82%)	(11.81%, 51.19%)	(7.27%, 41.78%)
p-value		0.196	0.006	0.011
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	20 (27.4%)	24 (42.9%)	33 (48.5%)	57 (46.0%)
Treatment difference[d]		15.5%	21.1%	18.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-1.05%, 31.97%)	(5.45%, 36.81%)	(5.09%, 32.05%)
p-value		0.070	0.011	0.007
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	32	23	25	48
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	6 (18.8%)	11 (47.8%)	11 (44.0%)	22 (45.8%)
Treatment difference[d]		29.1%	25.3%	27.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(4.59%, 53.56%)	(1.55%, 48.95%)	(7.55%, 46.62%)
p-value		0.012	0.020	0.005

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03F.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ef.sas] 09OCT2015, 12:22

表 2.7.3.6-付録-103 寛解維持試験のベースライン時の体重<60 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with body weight < 60 kg at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	30	41	35	76
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	10 (33.3%)	24 (58.5%)	21 (60.0%)	45 (59.2%)
Treatment difference[d]		25.2%	26.7%	25.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(2.58%, 47.83%)	(3.26%, 50.08%)	(5.71%, 46.04%)
p-value		0.050	0.104	0.025
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	12 (40.0%)	28 (68.3%)	22 (62.9%)	50 (65.8%)
Treatment difference[d]		28.3%	22.9%	25.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(5.71%, 50.88%)	(-0.88%, 46.60%)	(5.27%, 46.31%)
p-value		0.021	0.208	0.024
Subjects in clinical remission at Week 0	15	23	23	46
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	9 (60.0%)	15 (65.2%)	18 (78.3%)	33 (71.7%)
Treatment difference[d]		5.2%	18.3%	11.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-26.30%, 36.74%)	(-11.72%, 48.24%)	(-16.26%, 39.74%)
p-value		0.740	0.244	0.334
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	9 (30.0%)	20 (48.8%)	20 (57.1%)	40 (52.6%)
Treatment difference[d]		18.8%	27.1%	22.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-3.65%, 41.21%)	(3.95%, 50.33%)	(2.76%, 42.50%)
p-value		0.198	0.086	0.053
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	14	16	16	32
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	4 (28.6%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	15 (46.9%)
Treatment difference[d]		8.9%	27.7%	18.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-24.58%, 42.44%)	(-6.25%, 61.60%)	(-11.00%, 47.61%)
p-value		0.607	0.255	0.296

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03A.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ad.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-104 寛解維持試験のベースライン時の体重≥60 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with body weight ≥ 60 kg at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	101	88	93	181
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	37 (36.6%)	39 (44.3%)	47 (50.5%)	86 (47.5%)
Treatment difference[d]		7.7%	13.9%	10.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-6.32%, 21.69%)	(0.06%, 27.74%)	(-1.00%, 22.76%)
p-value		0.338	0.052	0.074
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	46 (45.5%)	47 (53.4%)	54 (58.1%)	101 (55.8%)
Treatment difference[d]		7.9%	12.5%	10.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-6.38%, 22.11%)	(-1.44%, 26.48%)	(-1.85%, 22.37%)
p-value		0.325	0.120	0.131
Subjects in clinical remission at Week 0	64	55	55	110
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	27 (42.2%)	29 (52.7%)	34 (61.8%)	63 (57.3%)
Treatment difference[d]		10.5%	19.6%	15.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-7.36%, 28.44%)	(1.99%, 37.27%)	(-0.14%, 30.31%)
p-value		0.324	0.035	0.062
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	30 (29.7%)	35 (39.8%)	40 (43.0%)	75 (41.4%)
Treatment difference[d]		10.1%	13.3%	11.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-3.49%, 23.63%)	(-0.13%, 26.75%)	(0.29%, 23.18%)
p-value		0.160	0.049	0.041
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	47	41	40	81
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	12 (25.5%)	16 (39.0%)	14 (35.0%)	30 (37.0%)
Treatment difference[d]		13.5%	9.5%	11.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-5.96%, 32.94%)	(-9.87%, 28.80%)	(-4.80%, 27.81%)
p-value		0.168	0.336	0.171

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03B.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ad.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-105 寛解維持試験のベースライン時の体重<80 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with body weight < 80 kg at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	84	96	93	189
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	30 (35.7%)	48 (50.0%)	48 (51.6%)	96 (50.8%)
Treatment difference[d]		14.3%	15.9%	15.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-0.03%, 28.60%)	(1.47%, 30.33%)	(2.60%, 27.56%)
p-value		0.075	0.071	0.032
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	37 (44.0%)	57 (59.4%)	53 (57.0%)	110 (58.2%)
Treatment difference[d]		15.3%	12.9%	14.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(0.86%, 29.79%)	(-1.69%, 27.57%)	(1.42%, 26.89%)
p-value		0.052	0.132	0.038
Subjects in clinical remission at Week 0	44	58	59	117
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	22 (50.0%)	35 (60.3%)	39 (66.1%)	74 (63.2%)
Treatment difference[d]		10.3%	16.1%	13.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-9.07%, 29.76%)	(-2.98%, 35.18%)	(-3.92%, 30.41%)
p-value		0.290	0.087	0.092
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	23 (27.4%)	41 (42.7%)	43 (46.2%)	84 (44.4%)
Treatment difference[d]		15.3%	18.9%	17.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.59%, 29.07%)	(4.94%, 32.77%)	(5.18%, 28.94%)
p-value		0.053	0.028	0.013
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	40	45	43	88
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	12 (30.0%)	15 (33.3%)	17 (39.5%)	32 (36.4%)
Treatment difference[d]		3.3%	9.5%	6.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-16.45%, 23.12%)	(-10.84%, 29.91%)	(-11.03%, 23.76%)
p-value		0.975	0.593	0.710

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03C.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ad.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-106 寛解維持試験のベースライン時の体重≥80 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with body weight ≥ 80 kg at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	47	33	35	68
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	17 (36.2%)	15 (45.5%)	20 (57.1%)	35 (51.5%)
Treatment difference[d]		9.3%	21.0%	15.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-12.56%, 31.13%)	(-0.42%, 42.36%)	(-2.86%, 33.46%)
p-value		0.439	0.124	0.126
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	21 (44.7%)	18 (54.5%)	23 (65.7%)	41 (60.3%)
Treatment difference[d]		9.9%	21.0%	15.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-12.29%, 32.01%)	(-0.16%, 42.23%)	(-2.75%, 33.98%)
p-value		0.467	0.179	0.197
Subjects in clinical remission at Week 0	35	20	19	39
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	14 (40.0%)	9 (45.0%)	13 (68.4%)	22 (56.4%)
Treatment difference[d]		5.0%	28.4%	16.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-22.18%, 32.18%)	(1.96%, 54.88%)	(-6.08%, 38.90%)
p-value		0.808	0.123	0.227
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	16 (34.0%)	14 (42.4%)	17 (48.6%)	31 (45.6%)
Treatment difference[d]		8.4%	14.5%	11.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-13.25%, 30.01%)	(-6.86%, 35.92%)	(-6.44%, 29.54%)
p-value		0.465	0.314	0.233
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	21	12	13	25
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	4 (19.0%)	7 (58.3%)	6 (46.2%)	13 (52.0%)
Treatment difference[d]		39.3%	27.1%	33.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(6.73%, 71.85%)	(-4.78%, 58.99%)	(7.15%, 58.75%)
p-value		0.019	0.165	0.020

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03D.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ad.sas] 09OCT2015, 12:21

表 2.7.3.6-付録-107 寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度≤5 mg/L の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP ≤ 5 mg/L at Induction Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	38	44	43	87
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	18 (47.4%)	22 (50.0%)	23 (53.5%)	45 (51.7%)
Treatment difference[d]		2.6%	6.1%	4.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-19.05%, 24.32%)	(-15.66%, 27.90%)	(-14.68%, 23.39%)
p-value		0.821	0.417	0.738
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	23 (60.5%)	29 (65.9%)	26 (60.5%)	55 (63.2%)
Treatment difference[d]		5.4%	-0.1%	2.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-15.54%, 26.30%)	(-21.39%, 21.27%)	(-15.86%, 21.24%)
p-value		0.953	0.749	0.863
Subjects in clinical remission at Week 0	22	28	29	57
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	11 (50.0%)	16 (57.1%)	18 (62.1%)	34 (59.6%)
Treatment difference[d]		7.1%	12.1%	9.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-20.65%, 34.94%)	(-15.29%, 39.43%)	(-14.82%, 34.12%)
p-value		0.991	0.251	0.477
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	14 (36.8%)	18 (40.9%)	18 (41.9%)	36 (41.4%)
Treatment difference[d]		4.1%	5.0%	4.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-17.06%, 25.19%)	(-16.26%, 26.29%)	(-13.96%, 23.04%)
p-value		0.938	0.623	0.805
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	14	17	17	34
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	4 (28.6%)	8 (47.1%)	8 (47.1%)	16 (47.1%)
Treatment difference[d]		18.5%	18.5%	18.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-15.02%, 52.00%)	(-15.02%, 52.00%)	(-10.52%, 47.50%)
p-value		0.307	0.139	0.216

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03M.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03mnop.sas] 09OCT2015, 12:24

表 2.7.3.6-付録-108 寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度>5～≤10 mg/L の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 5 mg/L and ≤ 10 mg/L at Induction Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	31	28	25	53
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	8 (25.8%)	16 (57.1%)	13 (52.0%)	29 (54.7%)
Treatment difference[d]		31.3%	26.2%	28.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(7.39%, 55.28%)	(1.28%, 51.11%)	(8.49%, 49.33%)
p-value		0.029	0.016	0.008
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	9 (29.0%)	17 (60.7%)	14 (56.0%)	31 (58.5%)
Treatment difference[d]		31.7%	27.0%	29.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(7.55%, 55.82%)	(1.79%, 52.15%)	(8.69%, 50.23%)
p-value		0.044	0.018	0.009
Subjects in clinical remission at Week 0	24	17	13	30
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	7 (29.2%)	9 (52.9%)	8 (61.5%)	17 (56.7%)
Treatment difference[d]		23.8%	32.4%	27.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-6.12%, 53.67%)	(0.28%, 64.47%)	(2.10%, 52.90%)
p-value		0.126	0.050	0.041
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	8 (25.8%)	15 (53.6%)	13 (52.0%)	28 (52.8%)
Treatment difference[d]		27.8%	26.2%	27.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.71%, 51.82%)	(1.28%, 51.11%)	(6.58%, 47.47%)
p-value		0.068	0.016	0.014
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	11	11	13	24
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	3 (27.3%)	6 (54.5%)	4 (30.8%)	10 (41.7%)
Treatment difference[d]		27.3%	3.5%	14.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-12.21%, 66.75%)	(-32.86%, 39.86%)	(-18.50%, 47.28%)
p-value		0.244	0.638	0.320

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03N.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03mnop.sas] 09OCT2015, 12:24

表 2.7.3.6-付録-109 寛解導入試験のベースライン時の CRP 濃度>10 mg/L の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 10 mg/L at Induction Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	62	57	60	117
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	21 (33.9%)	25 (43.9%)	32 (53.3%)	57 (48.7%)
Treatment difference[d]		10.0%	19.5%	14.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-7.47%, 27.45%)	(2.20%, 36.73%)	(-0.01%, 29.71%)
p-value		0.308	0.045	0.077
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	26 (41.9%)	29 (50.9%)	36 (60.0%)	65 (55.6%)
Treatment difference[d]		8.9%	18.1%	13.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-8.93%, 26.81%)	(0.61%, 35.52%)	(-1.61%, 28.85%)
p-value		0.420	0.070	0.115
Subjects in clinical remission at Week 0	33	33	36	69
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	18 (54.5%)	19 (57.6%)	26 (72.2%)	45 (65.2%)
Treatment difference[d]		3.0%	17.7%	10.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-20.91%, 26.97%)	(-4.74%, 40.10%)	(-9.70%, 31.04%)
p-value		0.699	0.078	0.192
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	17 (27.4%)	22 (38.6%)	29 (48.3%)	51 (43.6%)
Treatment difference[d]		11.2%	20.9%	16.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-5.65%, 28.00%)	(4.09%, 37.74%)	(1.89%, 30.45%)
p-value		0.267	0.046	0.063
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	36	29	26	55
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	9 (25.0%)	8 (27.6%)	11 (42.3%)	19 (34.5%)
Treatment difference[d]		2.6%	17.3%	9.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-18.97%, 24.14%)	(-6.37%, 40.99%)	(-9.38%, 28.47%)
p-value		0.760	0.115	0.235

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03O.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03mnop.sas] 09OCT2015, 12:24

表 2.7.3.6-付録-110 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度>10 mg/L の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 10 mg/L at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	29	33	38	71
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	10 (34.5%)	10 (30.3%)	22 (57.9%)	32 (45.1%)
Treatment difference[d]		-4.2%	23.4%	10.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-27.53%, 19.17%)	(0.05%, 46.77%)	(-10.23%, 31.40%)
p-value		0.522	0.034	0.311
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	11 (37.9%)	12 (36.4%)	23 (60.5%)	35 (49.3%)
Treatment difference[d]		-1.6%	22.6%	11.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-25.68%, 22.54%)	(-0.93%, 46.12%)	(-9.78%, 32.51%)
p-value		0.420	0.035	0.351
Subjects in clinical remission at Week 0	19	18	20	38
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	9 (47.4%)	7 (38.9%)	17 (85.0%)	24 (63.2%)
Treatment difference[d]		-8.5%	37.6%	15.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-40.28%, 23.32%)	(10.26%, 65.00%)	(-11.40%, 42.98%)
p-value		0.548	0.036	0.382
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	8 (27.6%)	10 (30.3%)	19 (50.0%)	29 (40.8%)
Treatment difference[d]		2.7%	22.4%	13.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-19.88%, 25.31%)	(-0.33%, 45.16%)	(-6.62%, 33.14%)
p-value		0.898	0.046	0.206
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy [f]	18	14	17	31
Subjects in Clinical remission at Week 44 [b,c,f]	4 (22.2%)	2 (14.3%)	8 (47.1%)	10 (32.3%)
Treatment difference[d]		-7.9%	24.8%	10.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-34.49%, 18.61%)	(-5.69%, 55.36%)	(-15.26%, 35.33%)
p-value		0.655	0.073	0.338

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03I.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ghi.sas] 09OCT2015, 12:22

表 2.7.3.6-付録-111 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度≤10 mg/L の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP ≤ 10 mg/L at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	102	96	90	186
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	37 (36.3%)	53 (55.2%)	46 (51.1%)	99 (53.2%)
Treatment difference[d]		18.9%	14.8%	17.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(5.30%, 32.57%)	(0.92%, 28.75%)	(5.18%, 28.72%)
p-value		0.008	0.043	0.006
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	47 (46.1%)	63 (65.6%)	53 (58.9%)	116 (62.4%)
Treatment difference[d]		19.5%	12.8%	16.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(5.99%, 33.11%)	(-1.22%, 26.84%)	(4.37%, 28.21%)
p-value		0.006	0.072	0.006
Subjects in clinical remission at Week 0	60	60	58	118
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	27 (45.0%)	37 (61.7%)	35 (60.3%)	72 (61.0%)
Treatment difference[d]		16.7%	15.3%	16.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-0.93%, 34.27%)	(-2.46%, 33.15%)	(0.66%, 31.38%)
p-value		0.072	0.071	0.033
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	31 (30.4%)	45 (46.9%)	41 (45.6%)	86 (46.2%)
Treatment difference[d]		16.5%	15.2%	15.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.09%, 29.87%)	(1.54%, 28.78%)	(4.40%, 27.29%)
p-value		0.016	0.035	0.007
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy [f]	43	43	39	82
Subjects in Clinical remission at Week 44 [b,c,f]	12 (27.9%)	20 (46.5%)	15 (38.5%)	35 (42.7%)
Treatment difference[d]		18.6%	10.6%	14.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-1.45%, 38.65%)	(-9.76%, 30.87%)	(-2.38%, 31.93%)
p-value		0.070	0.448	0.136

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL04A.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal04a.sas] 09OCT2015, 12:26

表 2.7.3.6-付録-112 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度≤5 mg/L の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP ≤ 5 mg/L at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	72	63	69	132
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	27 (37.5%)	36 (57.1%)	36 (52.2%)	72 (54.5%)
Treatment difference[d]		19.6%	14.7%	17.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.08%, 36.21%)	(-1.57%, 30.92%)	(3.00%, 31.09%)
p-value		0.055	0.091	0.032
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	35 (48.6%)	42 (66.7%)	40 (58.0%)	82 (62.1%)
Treatment difference[d]		18.1%	9.4%	13.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.66%, 34.45%)	(-7.04%, 25.76%)	(-0.69%, 27.71%)
p-value		0.097	0.246	0.097
Subjects in clinical remission at Week 0	43	38	47	85
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	20 (46.5%)	24 (63.2%)	29 (61.7%)	53 (62.4%)
Treatment difference[d]		16.6%	15.2%	15.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.74%, 38.04%)	(-5.19%, 35.57%)	(-2.28%, 33.96%)
p-value		0.254	0.096	0.091
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	22 (30.6%)	30 (47.6%)	32 (46.4%)	62 (47.0%)
Treatment difference[d]		17.1%	15.8%	16.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(0.78%, 33.35%)	(-0.04%, 31.69%)	(2.79%, 30.04%)
p-value		0.066	0.065	0.028
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy [f]	26	23	27	50
Subjects in Clinical remission at Week 44 [b,c,f]	7 (26.9%)	10 (43.5%)	12 (44.4%)	22 (44.0%)
Treatment difference[d]		16.6%	17.5%	17.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-9.92%, 43.03%)	(-7.82%, 42.86%)	(-4.83%, 38.99%)
p-value		0.330	0.292	0.256

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03G.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ghi.sas] 09OCT2015, 12:22

表 2.7.3.6-付録-113 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度>5～≤10 mg/L の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 5 mg/L and ≤ 10 mg/L at maintenance baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	30	33	21	54
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	10 (33.3%)	17 (51.5%)	10 (47.6%)	27 (50.0%)
Treatment difference[d]		18.2%	14.3%	16.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-5.80%, 42.17%)	(-12.93%, 41.50%)	(-4.84%, 38.17%)
p-value		0.168	0.120	0.117
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	12 (40.0%)	21 (63.6%)	13 (61.9%)	34 (63.0%)
Treatment difference[d]		23.6%	21.9%	23.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-0.38%, 47.65%)	(-5.27%, 49.08%)	(1.21%, 44.72%)
p-value		0.061	0.050	0.027
Subjects in clinical remission at Week 0	17	22	11	33
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	7 (41.2%)	13 (59.1%)	6 (54.5%)	19 (57.6%)
Treatment difference[d]		17.9%	13.4%	16.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-13.22%, 49.05%)	(-24.22%, 50.96%)	(-12.44%, 45.24%)
p-value		0.260	0.135	0.189
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	9 (30.0%)	15 (45.5%)	9 (42.9%)	24 (44.4%)
Treatment difference[d]		15.5%	12.9%	14.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-8.16%, 39.07%)	(-13.92%, 39.63%)	(-6.64%, 35.53%)
p-value		0.211	0.213	0.155
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy [f]	17	20	12	32
Subjects in Clinical remission at Week 44 [b,c,f]	5 (29.4%)	10 (50.0%)	3 (25.0%)	13 (40.6%)
Treatment difference[d]		20.6%	-4.4%	11.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-10.22%, 51.40%)	(-37.11%, 28.29%)	(-16.33%, 38.76%)
p-value		0.172	0.415	0.234

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03H.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03ghi.sas] 09OCT2015, 12:22

表 2.7.3.6-付録-114 CRP 濃度（寛解維持試験の 8 週目）別の 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合

［CRD3003 試験：試験全体：寛解導入試験のプラセボに対する non-responder のうち寛解維持試験で本剤を 8 週目以降も継続投与した被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[a]
Analysis set: Treated subjects who were non-responders to placebo IV induction dosing, received ustekinumab in maintenance and continued at Week 8	159
CRP ≤ 5 mg/L at maintenance Week 8	
N	77
Subjects in clinical remission at Week 44 [b,c]	46 (59.7%)
CRP > 5 mg/L and CRP ≤ 10 mg/L at maintenance Week 8	
N	33
Subjects in clinical remission at Week 44 [b,c]	14 (42.4%)
CRP > 10 mg/L at maintenance Week 8	
N	49
Subjects in clinical remission at Week 44 [b,c]	19 (38.8%)

[a] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.

[TEFCREM16.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tefcrem16.sas] 07OCT2015, 18:07

表 2.7.3.6-付録-115 CRP 濃度（寛解維持試験の 8 週目）別の 44 週目の clinical response が得られた被験者の割合

［CRD3003 試験：試験全体：寛解導入試験のプラセボに対する non-responder のうち寛解維持試験で本剤を 8 週目以降も継続投与した被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

	Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[a]
Analysis set: Treated subjects who were non-responders to placebo IV induction dosing, received ustekinumab in maintenance and continued at Week 8	159
CRP ≤ 5 mg/L at maintenance Week 8	
N	77
Subjects in clinical response at Week 44 [b,c]	61 (79.2%)
CRP > 5 mg/L and CRP ≤ 10 mg/L at maintenance Week 8	
N	33
Subjects in clinical response at Week 44 [b,c]	21 (63.6%)
CRP > 10 mg/L at maintenance Week 8	
N	49
Subjects in clinical response at Week 44 [b,c]	24 (49.0%)

[a] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.

[TEFCRES16.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tefcres16.sas] 07OCT2015, 18:10

表 2.7.3.6-付録-116 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度≤5 mg/L かつ体重<80 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP ≤ 5 mg/L and Body Weight < 80 kg at Maintenance Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	49	48	53	101
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	17 (34.7%)	27 (56.3%)	27 (50.9%)	54 (53.5%)
Treatment difference[d]		21.6%	16.2%	18.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(2.20%, 40.91%)	(-2.69%, 35.19%)	(2.27%, 35.27%)
p-value		0.108	0.147	0.080
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	22 (44.9%)	32 (66.7%)	31 (58.5%)	63 (62.4%)
Treatment difference[d]		21.8%	13.6%	17.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(2.49%, 41.05%)	(-5.64%, 32.83%)	(0.65%, 34.31%)
p-value		0.086	0.197	0.086
Subjects in clinical remission at Week 0	27	31	35	66
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	12 (44.4%)	19 (61.3%)	22 (62.9%)	41 (62.1%)
Treatment difference[d]		16.8%	18.4%	17.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-8.56%, 42.25%)	(-6.24%, 43.06%)	(-4.42%, 39.77%)
p-value		0.417	0.149	0.171
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	13 (26.5%)	22 (45.8%)	24 (45.3%)	46 (45.5%)
Treatment difference[d]		19.3%	18.8%	19.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(0.55%, 38.05%)	(0.52%, 36.98%)	(3.29%, 34.73%)
p-value		0.136	0.085	0.059
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy [f]	19	17	20	37
Subjects in Clinical remission at Week 44 [b,c,f]	5 (26.3%)	6 (35.3%)	8 (40.0%)	14 (37.8%)
Treatment difference[d]		9.0%	13.7%	11.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-21.16%, 39.11%)	(-15.52%, 42.89%)	(-13.70%, 36.75%)
p-value		0.962	0.624	0.765

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03J.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03jkl.sas] 09OCT2015, 12:23

表 2.7.3.6-付録-117 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度>5～≤10 mg/L かつ体重<80 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 5 mg/L and ≤ 10 mg/L and Body Weight < 80 kg at Maintenance Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	19	25	15	40
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	6 (31.6%)	13 (52.0%)	7 (46.7%)	20 (50.0%)
Treatment difference[d]		20.4%	15.1%	18.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-8.22%, 49.06%)	(-17.69%, 47.86%)	(-7.60%, 44.44%)
p-value		0.189	0.384	0.198
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	8 (42.1%)	15 (60.0%)	8 (53.3%)	23 (57.5%)
Treatment difference[d]		17.9%	11.2%	15.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-11.46%, 47.25%)	(-22.39%, 44.85%)	(-11.58%, 42.37%)
p-value		0.222	0.310	0.132
Subjects in clinical remission at Week 0	8	18	8	26
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	3 (37.5%)	11 (61.1%)	4 (50.0%)	15 (57.7%)
Treatment difference[d]		23.6%	12.5%	20.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-16.79%, 64.02%)	(-35.73%, 60.73%)	(-18.36%, 58.74%)
p-value		0.289	0.365	0.200
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	5 (26.3%)	11 (44.0%)	6 (40.0%)	17 (42.5%)
Treatment difference[d]		17.7%	13.7%	16.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-10.08%, 45.44%)	(-18.04%, 45.41%)	(-8.85%, 41.22%)
p-value		0.115	0.481	0.141
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy [f]	9	16	10	26
Subjects in Clinical remission at Week 44 [b,c,f]	3 (33.3%)	7 (43.8%)	3 (30.0%)	10 (38.5%)
Treatment difference[d]		10.4%	-3.3%	5.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-28.82%, 49.65%)	(-45.23%, 38.56%)	(-30.90%, 41.16%)
p-value		0.977	0.918	0.865

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03K.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03jkl.sas] 09OCT2015, 12:23

表 2.7.3.6-付録-118 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度>10 mg/L かつ体重<80 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 10 mg/L and Body Weight < 80 kg at Maintenance Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	16	23	25	48
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	7 (43.8%)	8 (34.8%)	14 (56.0%)	22 (45.8%)
Treatment difference[d]		-9.0%	12.3%	2.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-40.11%, 22.17%)	(-18.89%, 43.39%)	(-26.02%, 30.18%)
p-value		0.472	0.738	0.950
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	7 (43.8%)	10 (43.5%)	14 (56.0%)	24 (50.0%)
Treatment difference[d]		-0.3%	12.3%	6.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-31.91%, 31.37%)	(-18.89%, 43.39%)	(-21.87%, 34.37%)
p-value		0.590	0.738	0.965
Subjects in clinical remission at Week 0	9	9	16	25
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	7 (77.8%)	5 (55.6%)	13 (81.3%)	18 (72.0%)
Treatment difference[d]		-22.2%	3.5%	-5.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-64.55%, 20.11%)	(-29.75%, 36.69%)	(-38.14%, 26.59%)
p-value		0.230	0.821	0.526
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	5 (31.3%)	8 (34.8%)	13 (52.0%)	21 (43.8%)
Treatment difference[d]		3.5%	20.8%	12.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-26.38%, 33.44%)	(-9.24%, 50.74%)	(-14.20%, 39.20%)
p-value		1.000	0.363	0.492
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy [f]	12	12	13	25
Subjects in Clinical remission at Week 44 [b,c,f]	4 (33.3%)	2 (16.7%)	6 (46.2%)	8 (32.0%)
Treatment difference[d]		-16.7%	12.8%	-1.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-50.67%, 17.33%)	(-25.20%, 50.84%)	(-33.67%, 31.00%)
p-value		0.359	0.507	0.979

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03L.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03jkl.sas] 09OCT2015, 12:23

表 2.7.3.6-付録-119 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度≤10 mg/L かつ体重≤70 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP ≤ 10 mg/L and Body Weight ≤ 70 kg at Maintenance Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	49	58	42	100
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	18 (36.7%)	30 (51.7%)	19 (45.2%)	49 (49.0%)
Treatment difference[d]		15.0%	8.5%	12.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-3.65%, 33.63%)	(-11.71%, 28.72%)	(-4.41%, 28.94%)
p-value		0.141	0.570	0.160
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	23 (46.9%)	37 (63.8%)	22 (52.4%)	59 (59.0%)
Treatment difference[d]		16.9%	5.4%	12.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-1.81%, 35.52%)	(-15.13%, 26.02%)	(-4.91%, 29.04%)
p-value		0.070	0.616	0.120
Subjects in clinical remission at Week 0	24	37	26	63
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	13 (54.2%)	21 (56.8%)	16 (61.5%)	37 (58.7%)
Treatment difference[d]		2.6%	7.4%	4.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-22.95%, 28.13%)	(-19.96%, 34.70%)	(-18.79%, 27.91%)
p-value		0.648	0.422	0.416
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	14 (28.6%)	24 (41.4%)	17 (40.5%)	41 (41.0%)
Treatment difference[d]		12.8%	11.9%	12.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-5.10%, 30.71%)	(-7.60%, 31.41%)	(-3.47%, 28.33%)
p-value		0.193	0.370	0.139
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	22	26	22	48
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	7 (31.8%)	9 (34.6%)	7 (31.8%)	16 (33.3%)
Treatment difference[d]		2.8%	0.0%	1.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-23.91%, 29.50%)	(-27.52%, 27.52%)	(-22.08%, 25.11%)
p-value		0.839	0.609	0.724

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03S.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03qrst.sas] 09OCT2015, 12:25

表 2.7.3.6-付録-120 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度>10 mg/L かつ体重≤70 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 10 mg/L and Body Weight ≤ 70 kg at Maintenance Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	10	18	18	36
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	6 (60.0%)	7 (38.9%)	10 (55.6%)	17 (47.2%)
Treatment difference[d]		-21.1%	-4.4%	-12.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-58.92%, 16.69%)	(-42.51%, 33.62%)	(-47.24%, 21.69%)
p-value		0.128	0.513	0.288
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	6 (60.0%)	8 (44.4%)	10 (55.6%)	18 (50.0%)
Treatment difference[d]		-15.6%	-4.4%	-10.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-53.62%, 22.51%)	(-42.51%, 33.62%)	(-44.48%, 24.48%)
p-value		0.128	0.513	0.288
Subjects in clinical remission at Week 0	6	7	12	19
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	6 (100.0%)	4 (57.1%)	9 (75.0%)	13 (68.4%)
Treatment difference[d]		-42.9%	-25.0%	-31.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-79.52%, -6.20%)	(-49.50%, -0.50%)	(-52.48%, -10.68%)
p-value		0.128	0.121	0.123
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	5 (50.0%)	7 (38.9%)	10 (55.6%)	17 (47.2%)
Treatment difference[d]		-11.1%	5.6%	-2.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-49.42%, 27.20%)	(-33.01%, 44.12%)	(-37.80%, 32.24%)
p-value		0.248	0.882	0.771
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	7	9	9	18
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	3 (42.9%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)	7 (38.9%)
Treatment difference[d]		-20.6%	12.7%	-4.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-66.26%, 24.99%)	(-36.27%, 61.67%)	(-46.99%, 39.06%)
p-value		0.199	0.796	0.486

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03T.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03qrst.sas] 09OCT2015, 12:25

表 2.7.3.6-付録-121 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度≤10 mg/L かつ体重>70 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP ≤ 10 mg/L and Body Weight > 70 kg at Maintenance Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	53	38	48	86
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	19 (35.8%)	23 (60.5%)	27 (56.3%)	50 (58.1%)
Treatment difference[d]		24.7%	20.4%	22.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(4.47%, 44.88%)	(1.33%, 39.47%)	(5.70%, 38.89%)
p-value		0.030	0.066	0.012
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	24 (45.3%)	26 (68.4%)	31 (64.6%)	57 (66.3%)
Treatment difference[d]		23.1%	19.3%	21.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.19%, 43.09%)	(0.26%, 38.34%)	(4.28%, 37.71%)
p-value		0.059	0.067	0.020
Subjects in clinical remission at Week 0	36	23	32	55
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	14 (38.9%)	16 (69.6%)	19 (59.4%)	35 (63.6%)
Treatment difference[d]		30.7%	20.5%	24.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(6.03%, 55.32%)	(-2.82%, 43.79%)	(4.37%, 45.12%)
p-value		0.057	0.100	0.025
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	17 (32.1%)	21 (55.3%)	24 (50.0%)	45 (52.3%)
Treatment difference[d]		23.2%	17.9%	20.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(2.99%, 43.38%)	(-1.00%, 36.85%)	(3.84%, 36.66%)
p-value		0.031	0.085	0.016
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	21	17	17	34
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	5 (23.8%)	11 (64.7%)	8 (47.1%)	19 (55.9%)
Treatment difference[d]		40.9%	23.2%	32.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(11.78%, 70.01%)	(-6.66%, 53.16%)	(7.37%, 56.78%)
p-value		0.005	0.154	0.013

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

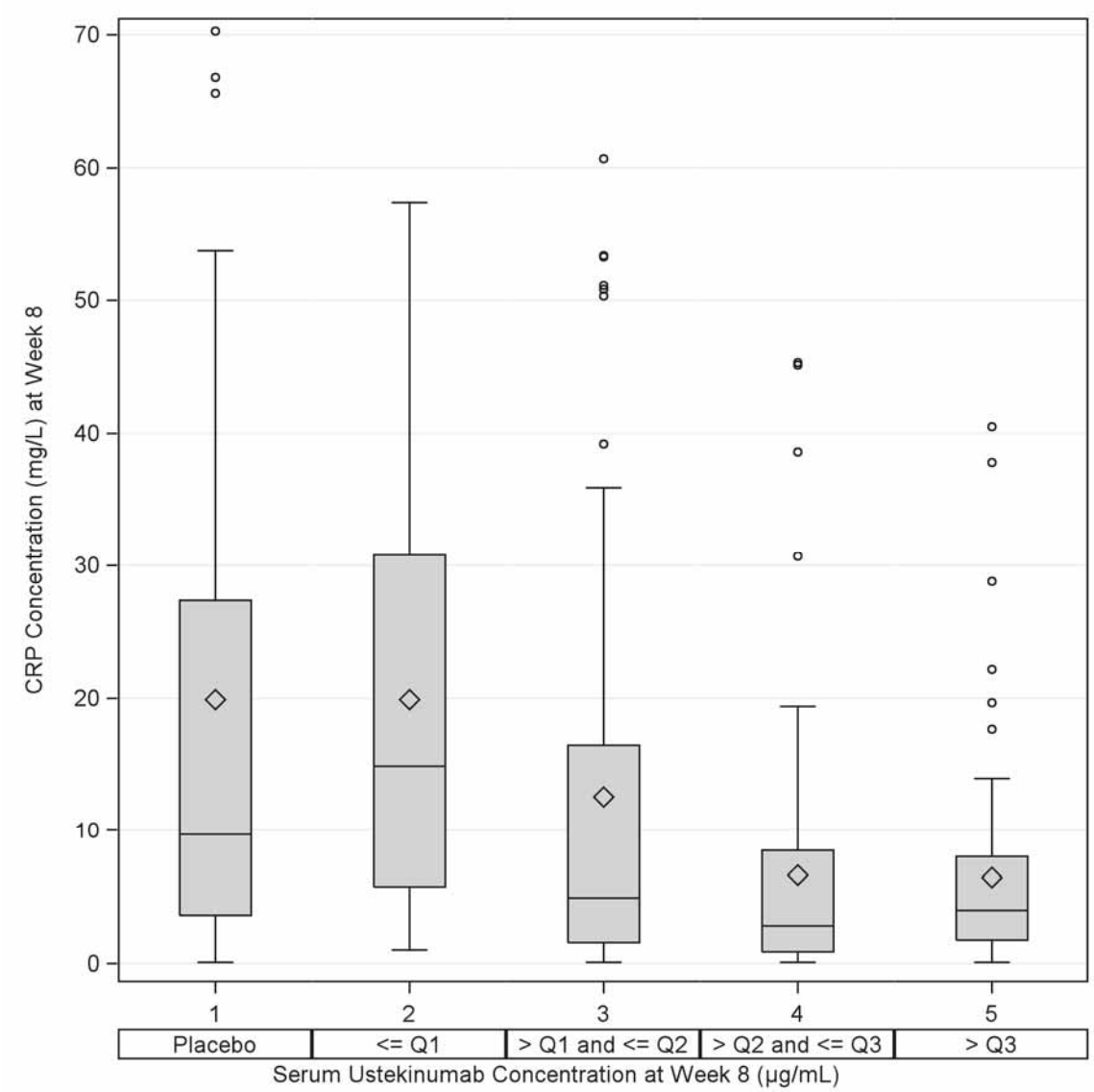
[TEFDAL03Q.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03qrst.sas] 09OCT2015, 12:25

表 2.7.3.6-付録-122 寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度>10 mg/L かつ体重>70 kg の被験者における主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3003 with CRP > 10 mg/L and Body Weight > 70 kg at Maintenance Baseline, excluding those enrolled prior to study re-start	19	15	20	35
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	4 (21.1%)	3 (20.0%)	12 (60.0%)	15 (42.9%)
Treatment difference[d]		-1.1%	38.9%	21.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-28.36%, 26.26%)	(10.72%, 67.18%)	(-2.79%, 46.40%)
p-value		0.721	0.017	0.282
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	5 (26.3%)	4 (26.7%)	13 (65.0%)	17 (48.6%)
Treatment difference[d]		0.4%	38.7%	22.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-29.53%, 30.23%)	(9.89%, 67.48%)	(-3.56%, 48.07%)
p-value		0.415	0.020	0.379
Subjects in clinical remission at Week 0	13	11	8	19
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	3 (23.1%)	3 (27.3%)	8 (100.0%)	11 (57.9%)
Treatment difference[d]		4.2%	76.9%	34.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-30.69%, 39.08%)	(54.02%, 99.83%)	(2.92%, 66.71%)
p-value		0.948	0.008	0.206
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	3 (15.8%)	3 (20.0%)	9 (45.0%)	12 (34.3%)
Treatment difference[d]		4.2%	29.2%	18.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-21.84%, 30.26%)	(1.93%, 56.49%)	(-4.22%, 41.21%)
p-value		1.000	0.097	0.373
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	11	5	8	13
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	1 (9.1%)	0	3 (37.5%)	3 (23.1%)
Treatment difference[d]		-9.1%	28.4%	14.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-26.08%, 7.90%)	(-9.19%, 66.01%)	(-14.53%, 42.50%)
p-value		0.414	0.134	0.556

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TEFDAL03R.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefdal03qrst.sas] 09OCT2015, 12:25



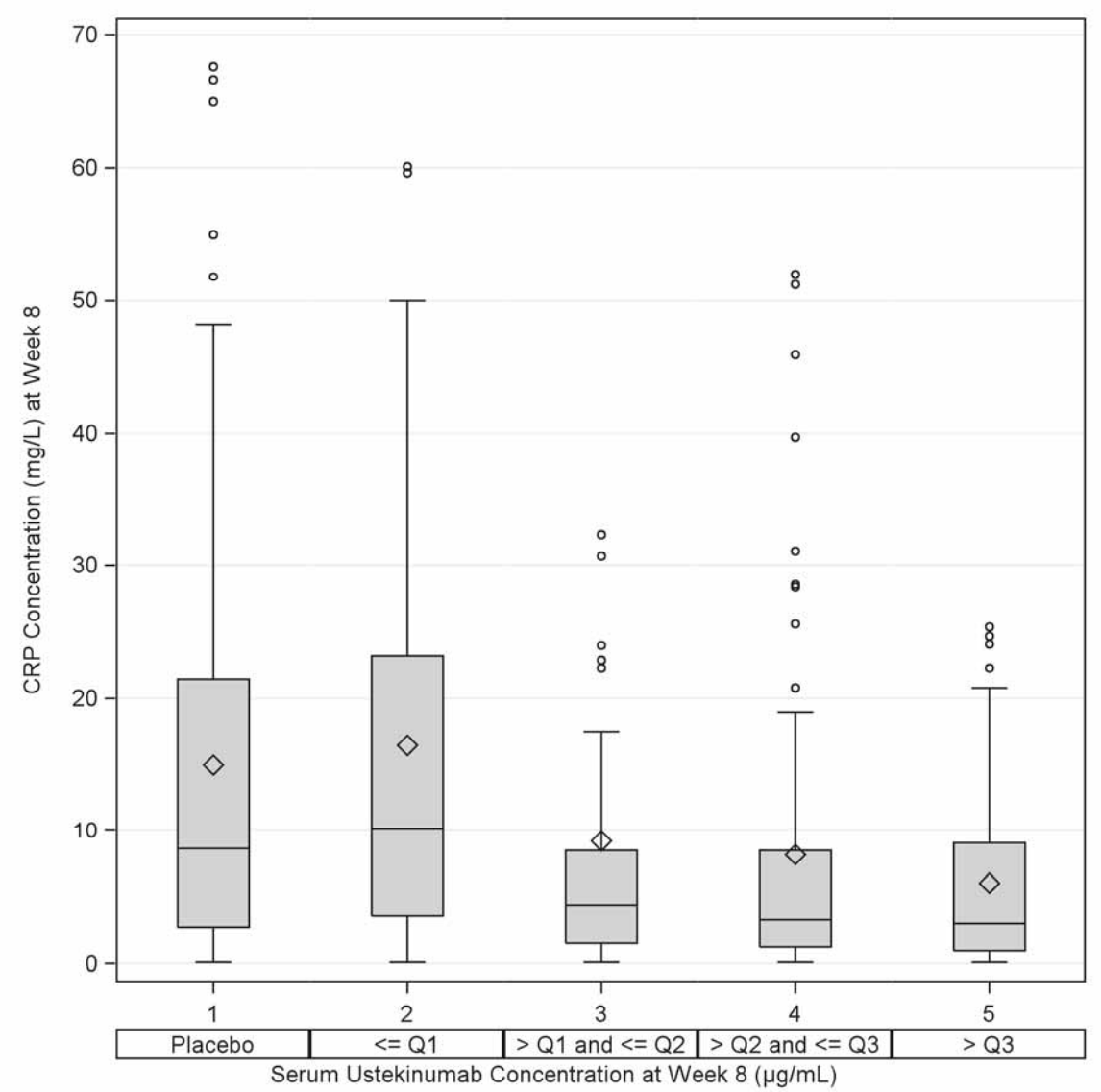
Note: 1st quartile=1.62 µg/mL, 2nd quartile=3.57 µg/mL, 3rd quartile=7.18 µg/mL are based on subjects in Ustekinumab Combined Group.

[GEFCRP02C1.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gefcrp02c1.sas] 29SEP2015, 13:53

図 2.7.3.6-付録-1 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3001 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］



Note: 1 st quartile=1.69 µg/mL, 2 nd quartile=3.58 µg/mL, 3 rd quartile=6.40 µg/mL are based on subjects in Ustekinumab Combined Group.

[GEFCRP03C1.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gefcrp03c1.sas] 29SEP2015, 13:53

図 2.7.3.6-付録-2 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の CRP 濃度

［CRD3002 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

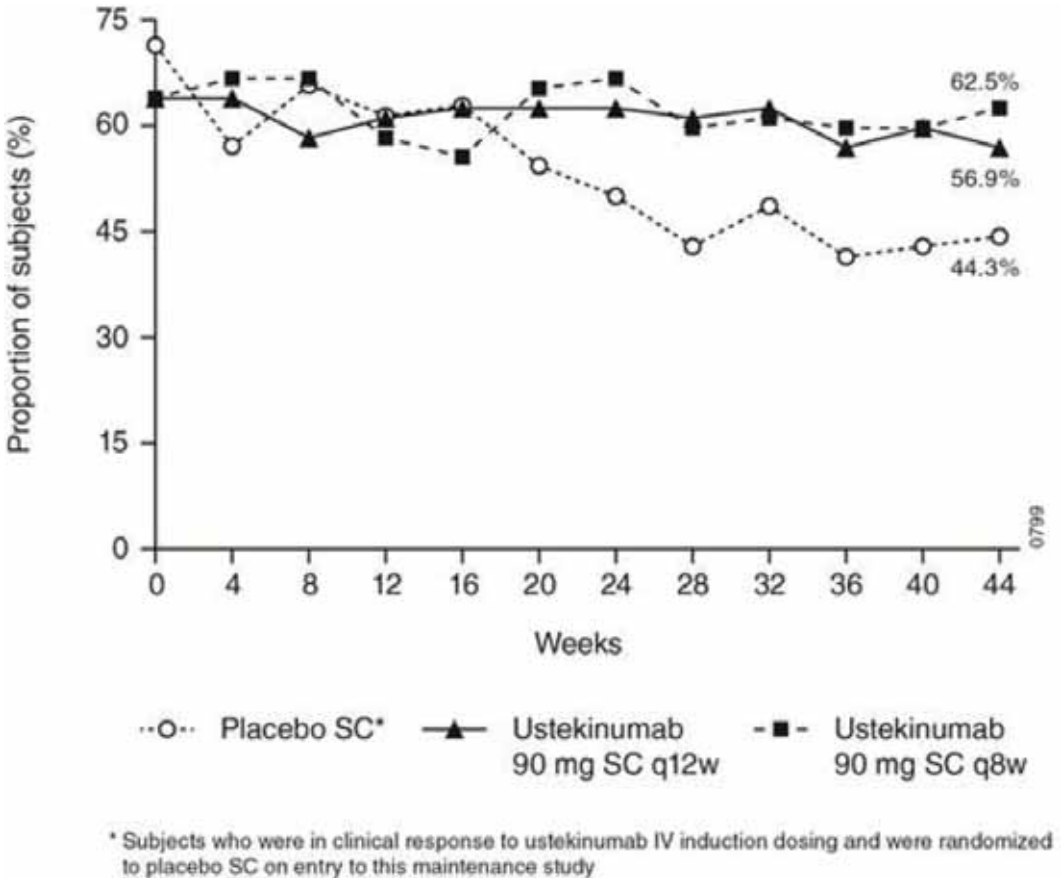
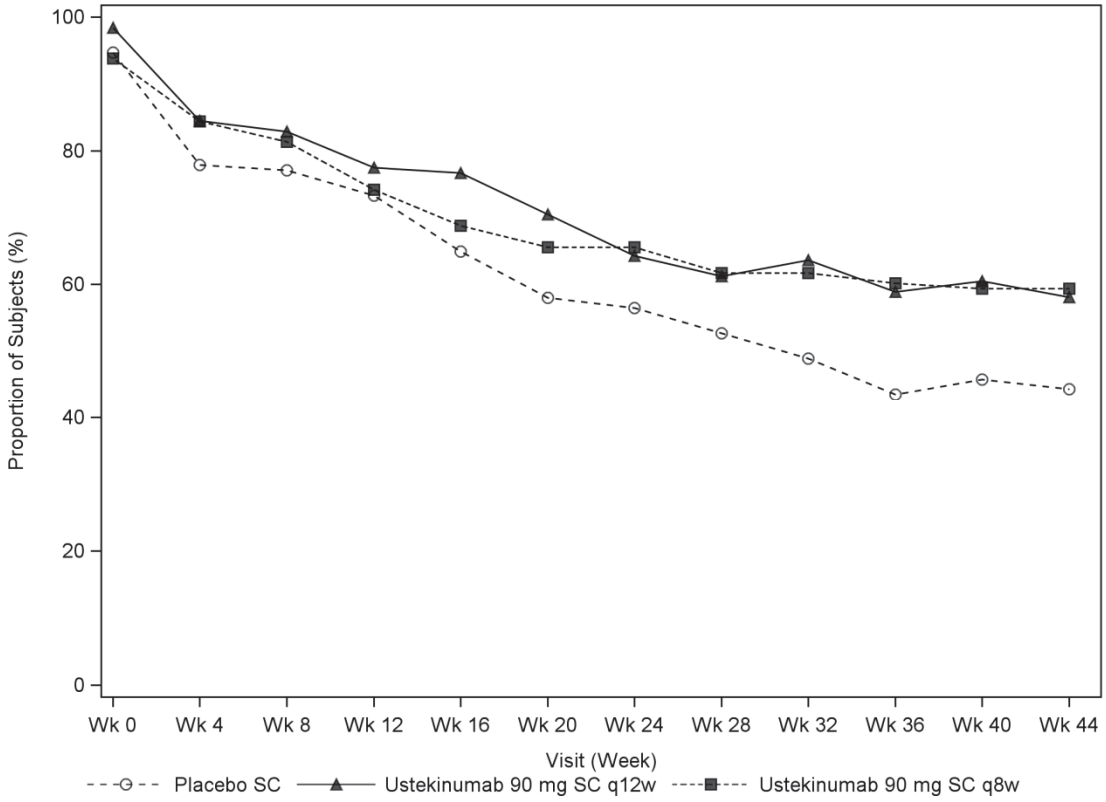
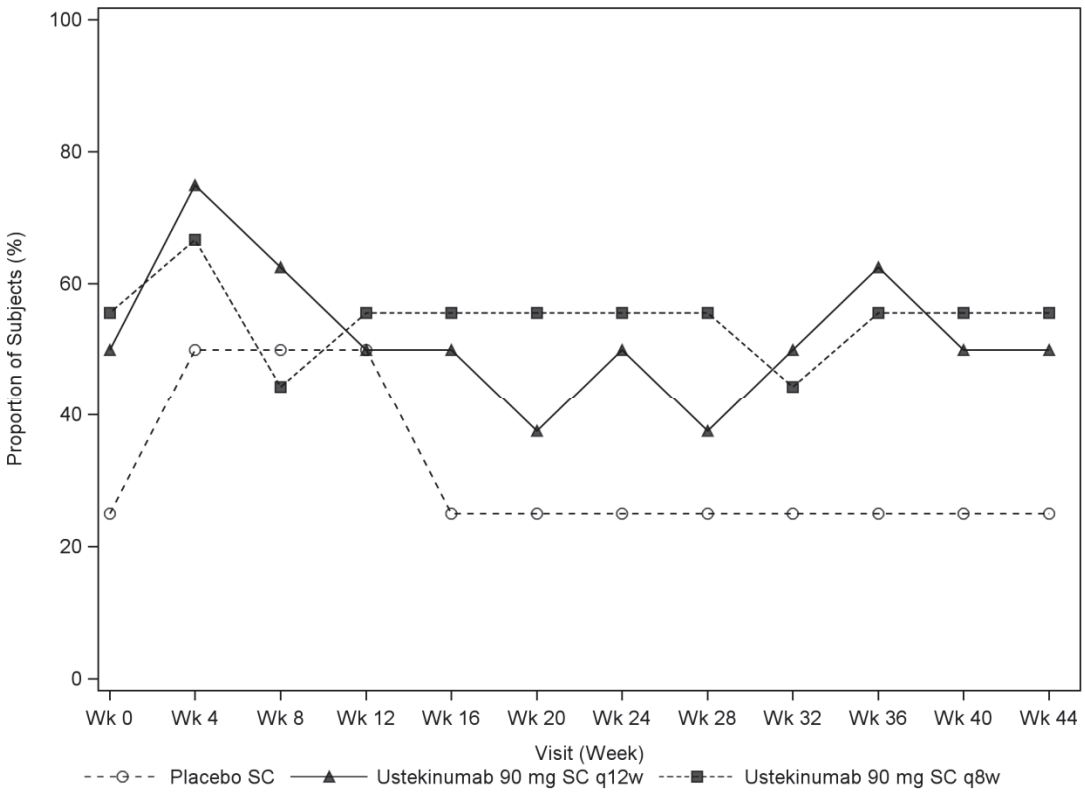


図 2.7.3.6-付録-3 既存治療に効果不十分又は忍容性のない被験者における，
clinical remission が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時推移
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］



[GEFCRES16.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\gefcres16.sas] 19OCT2015, 13:59

図 2.7.3.6-付録-4 Clinical response が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時推移
［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

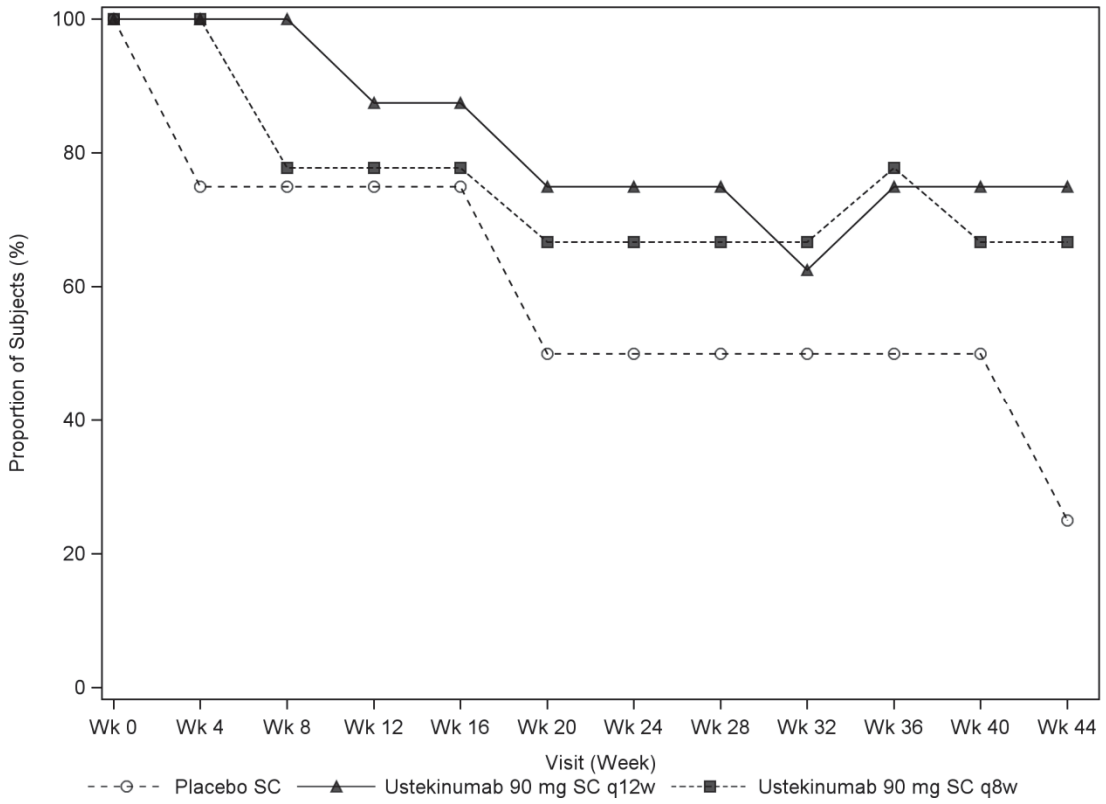


[GJPCREM04.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\gjpcrem04.sas] 28OCT2015, 23:33

図 2.7.3.6-付録-5 Clinical remission が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時推移

［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

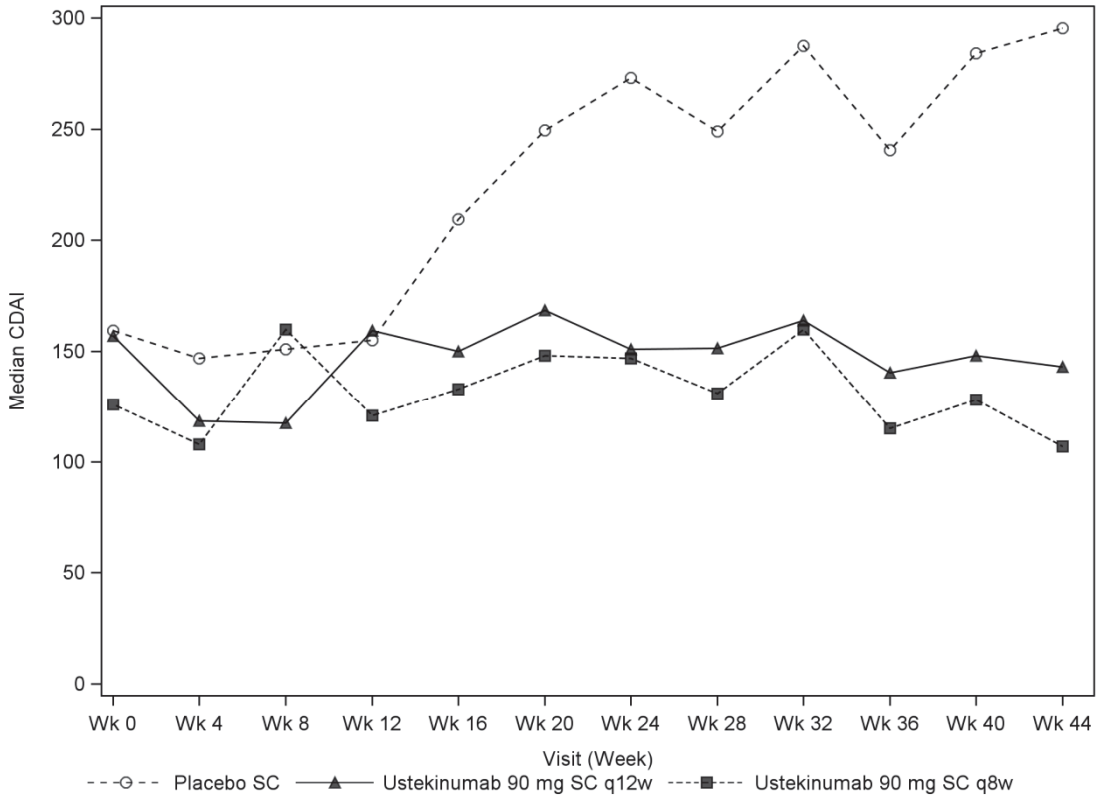


[GJPCRES16.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\gjpcres16.sas] 28OCT2015, 23:34

図 2.7.3.6-付録-6 Clinical response が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時推移

［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

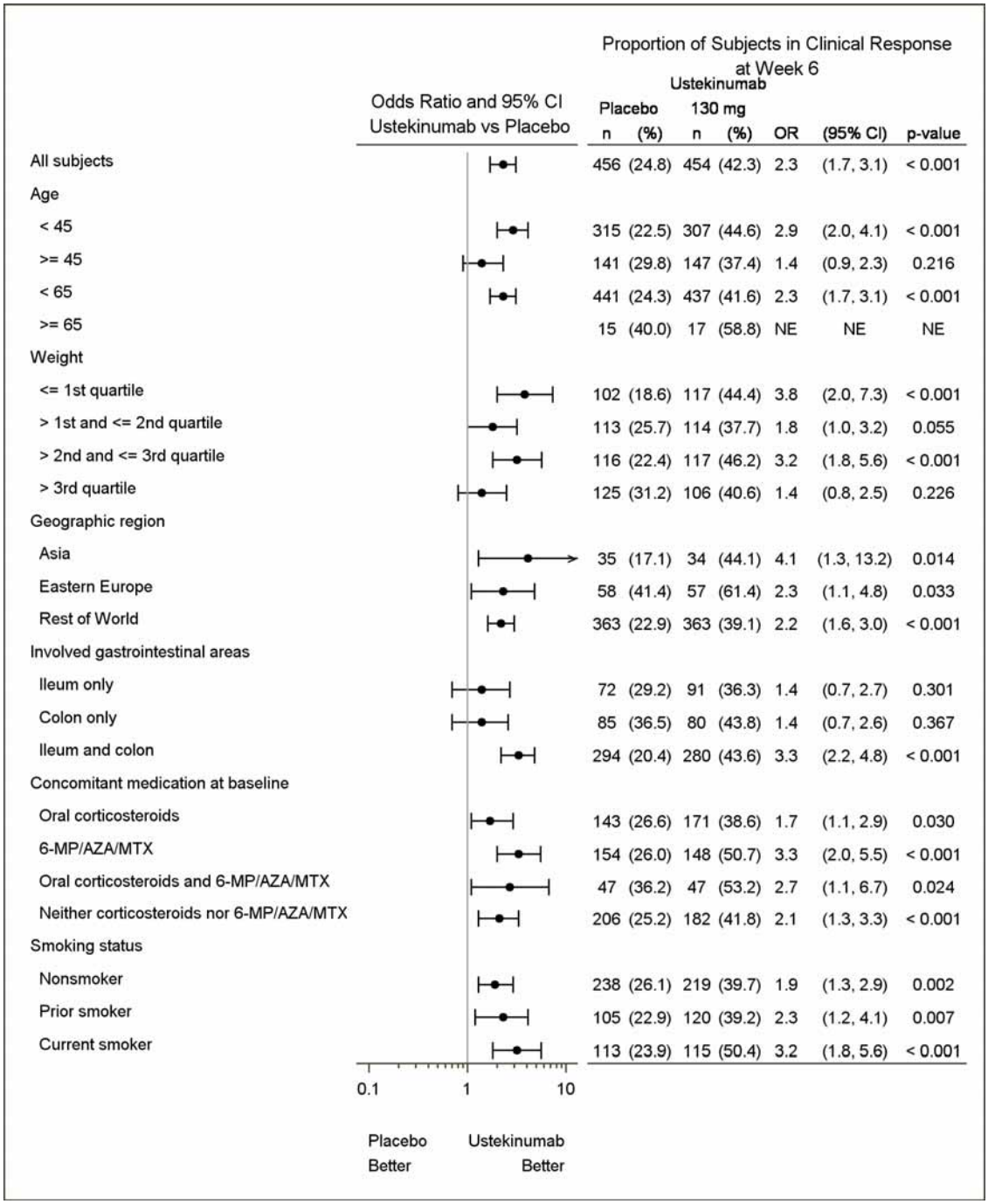


[GJPCDAI06.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\gjpcdai06.sas] 28OCT2015, 23:32

図 2.7.3.6-付録-7 CDAI スコアの中央値の 44 週目までの経時推移

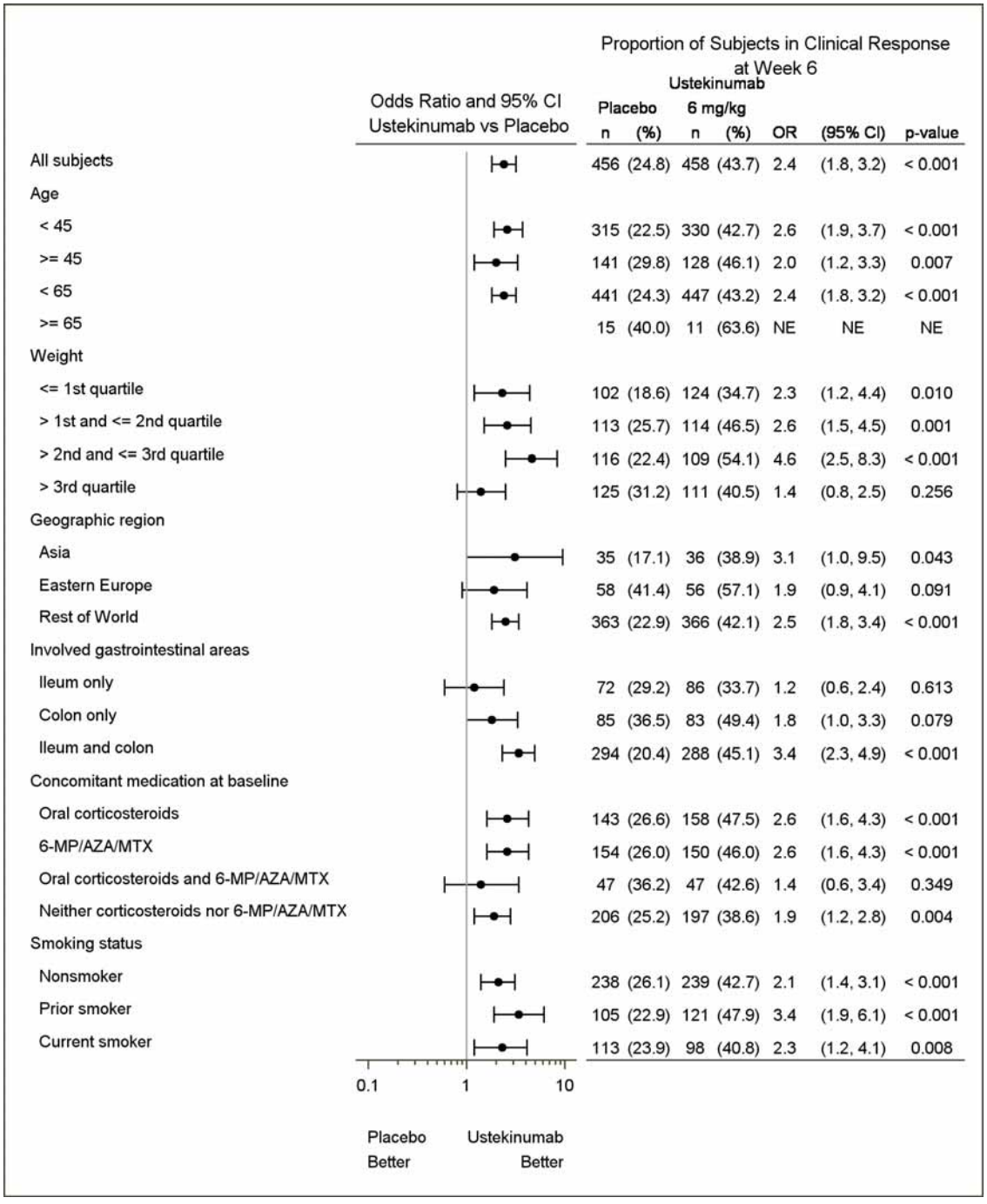
［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］



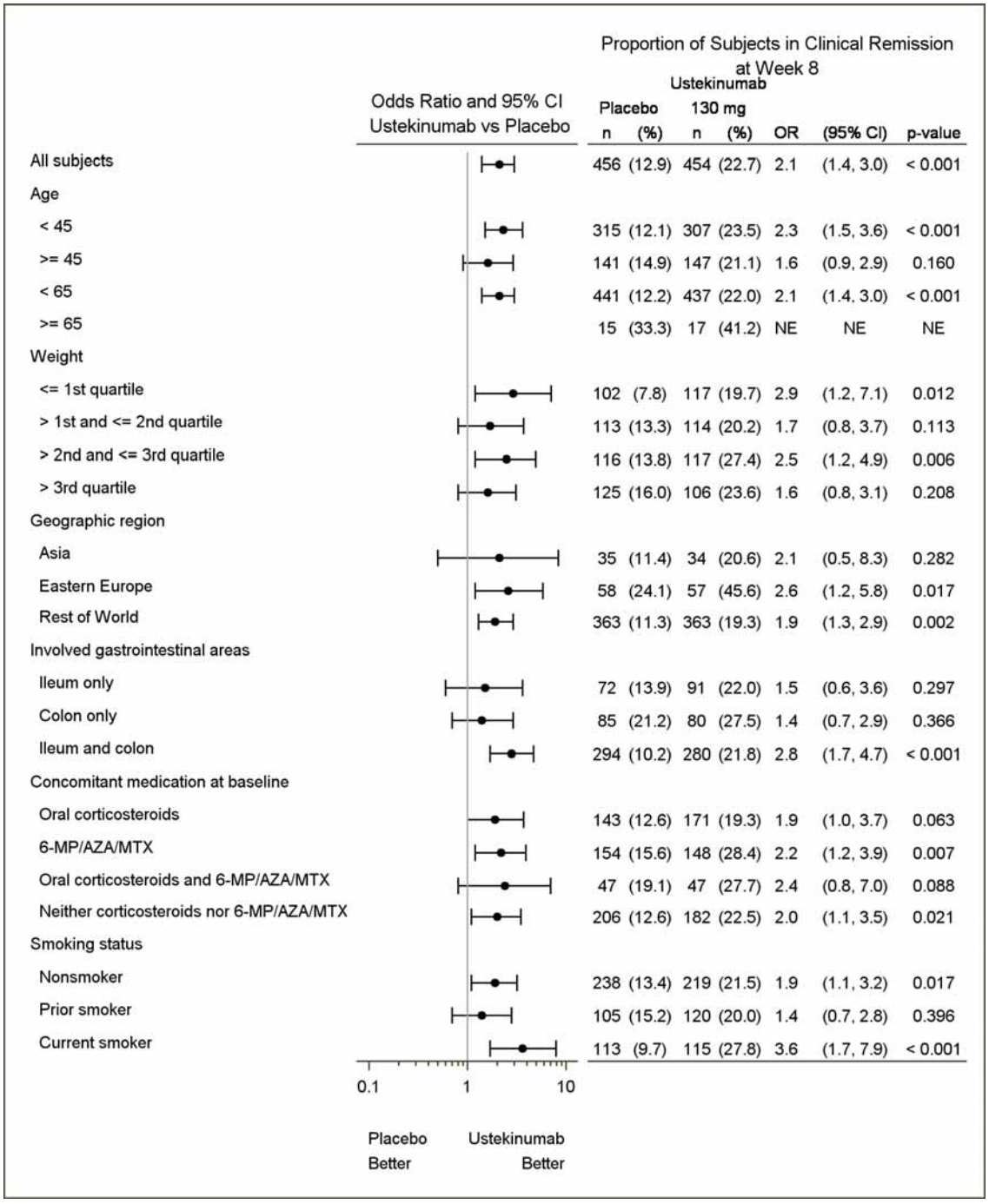
[GEFCRES01A.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gefcres01.sas] 09OCT2015, 12:16

図 2.7.3.6-付録-8 部分集団別の 6 週目に clinical response が得られた
被験者の割合における，本剤 130 mg 群とプラセボ群のオッズ比
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］



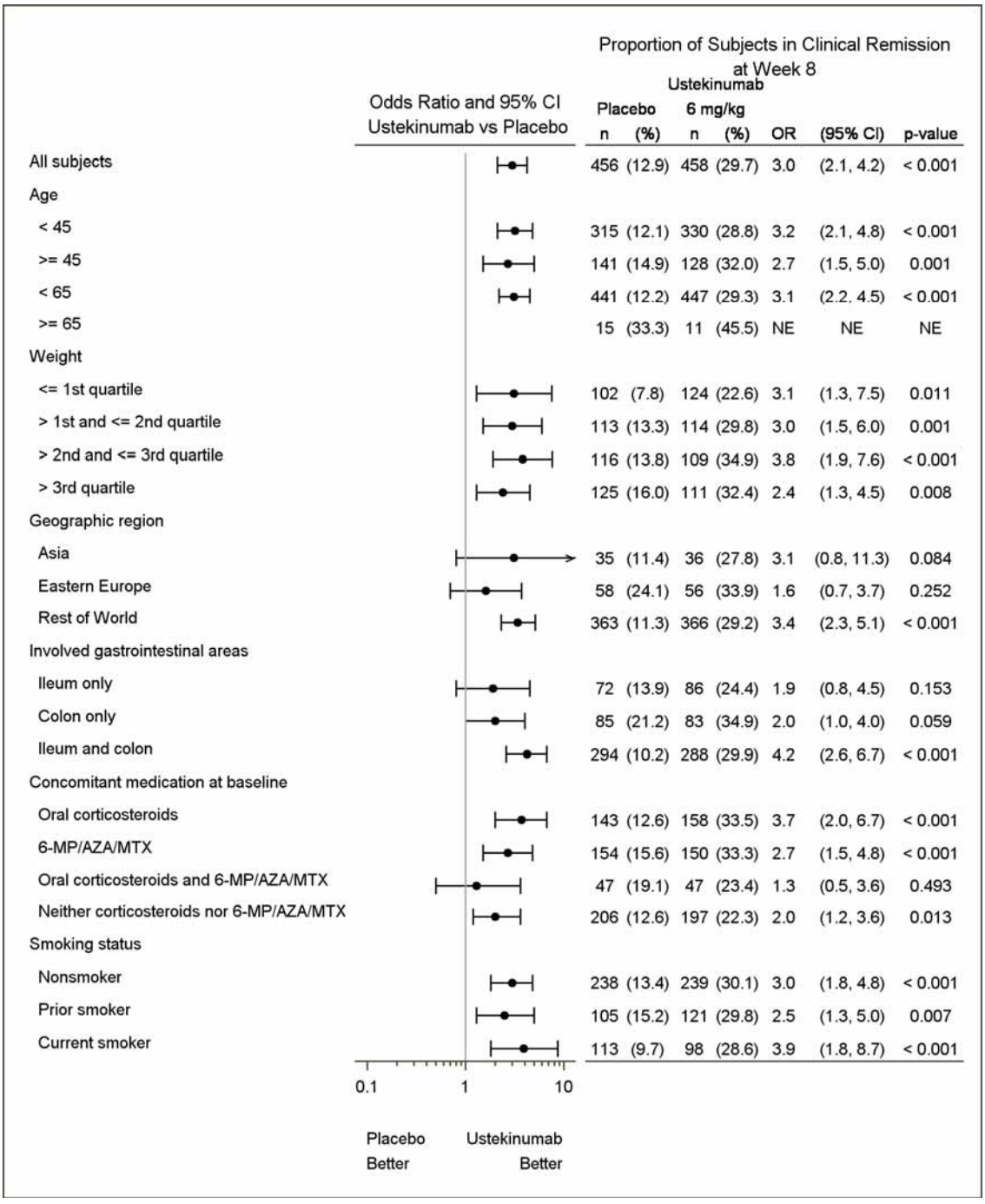
[GEFCRES01B.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gefcres01.sas] 09OCT2015, 12:16

図 2.7.3.6-付録-9 部分集団別の 6 週目に clinical response が得られた
被験者の割合における，本剤～6 mg/kg 群とプラセボ群のオッズ比
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］



[GEFCREM01A.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gefcrem01.sas] 09OCT2015, 12:16

図 2.7.3.6-付録-10 部分集団別の 8 週目に clinical remission が得られた
被験者の割合における，本剤 130 mg 群とプラセボ群のオッズ比
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］



[GEFCREM01B.rtf] [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gefcrem01.sas] 09OCT2015, 12:16

図 2.7.3.6-付録-11 部分集団別の 8 週目に clinical remission が得られた
被験者の割合における，本剤～6 mg/kg 群とプラセボ群のオッズ比
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：ランダム化された被験者
（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

2.7.3.6.1　補遺：照会事項による追加解析

有効性に関する追加解析一覧：

1）　表 2.7.3.6-付録-123 照会事項 160826-C-015-1 ベースラインの CDAI スコア別の 6 週目の CR 率（3001 試験及び 3002 試験）

2）　表 2.7.3.6-付録-124 照会事項 160826-C-016-1 既存治療別の 6 週目の CR 率（3002 試験）

3）　表 2.7.3.6-付録-125 照会事項 161007-C-002-1 抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率（3001 試験）

修正データを用いた追加解析：

「ステラーラ点滴静注 130 mg バイアル，ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ GCP 実地調査及び適合性書面調査」の結果，3001 試験の 0 週目における被験者 1 例（Subject ID 4213-11127）の CDAI スコアに誤りがあったことが確認された。その影響を確認するために，当該被験者を全体集団及び日本人集団から除外した場合と，除外せずに 3001 試験の 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果並びに患者背景データを 4)～13)に示し，2.7.3 で述べた本剤の有効性に関する結論に影響がないことを確認した。

また，本国際共同試験の治験実施医療機関の 1 施設（site1038）において，治験実施上の不遵守が確認された。その影響を確認するため，当該施設のデータを除外した 3001 試験，3002 試験及び 3003 試験の有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果を 14)～16)に示し，2.7.3 で述べた本剤の有効性に関する結論に影響がないことを確認した。

なお，本解析は医薬品医療機器総合機構からの照会を受けて実施したものである。

4）　表 2.7.3.6-付録-126 照会事項 161026-C-001-02-01-1 被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

5）　表 2.7.3.6-付録-127 照会事項 161026-C-001-02-01-2 被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

6）　表 2.7.3.6-付録-128 照会事項 161026-C-001-02-02-1 被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

7） 表 2.7.3.6-付録-129 照会事項 161026-C-001-02-02-2
被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

8） 表 2.7.3.6-付録-130 照会事項 161026-C-001-04-1
被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合のベースラインの CDAI スコア別の 6 週目の CR 率（3001 試験及び 3002 試験）

9） 表 2.7.3.6-付録-131 照会事項 161026-C-001-04-2
ベースラインの CDAI スコア別の 6 週目の CR 率の変更点（3001 試験及び 3002 試験）

10） 表 2.7.3.6-付録-132 照会事項 161026-C-001-05-1
被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合の抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率（3001 試験）

11） 表 2.7.3.6-付録-133 照会事項 161026-C-001-05-2
抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率（3001 試験）

12） 表 2.7.3.6-付録-134 照会事項 161026-C-001-07-1
被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者）］

13） 表 2.7.3.6-付録-135 照会事項 161026-C-001-07-2
被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した寛解維持試験のベースライン時のクローン病の併用薬［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者］

14） 表 2.7.3.6-付録-136 照会事項 161111-C-002-1
治験実施医療機関（site 1038）のデータを除外した主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

15） 表 2.7.3.6-付録-137 照会事項 161111-C-002-2
治験実施医療機関（site 1038）のデータを除外した主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

16） 表 2.7.3.6-付録-138 照会事項 161111-C-002-3
治験実施医療機関（site 1038）のデータを除外した主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

表 2.7.3.6-付録-123 照会事項 160826-C-015-1 ベースラインの CDAI スコア別の 6 週目の CR 率（3001 試験及び 3002 試験）

試験名	ベースラインの CDAI	全集団			日本人集団		
		プラセボ群	130 mg 群	6mg/kg 群	プラセボ群	130 mg 群	6mg/kg 群
3001 試験	300 以下	17.3% (18/104 例)	32.7% (33/101 例)	28.7% (27/94 例)	10.0% (1/10 例)	25.0% (2/8 例)	33.3% (3/9 例)
	300 超	24.5% (35/143 例)	35.4% (51/144 例)	36.8% (57/155 例)	50.0% (4/8 例)	45.5% (5/11 例)	30.0% (3/10 例)
3002 試験	300 以下	24.4% (30/123 例)	39.8% (45/113 例)	51.3% (61/119 例)	14.3% (1/7 例)	33.3% (2/6 例)	50.0% (3/6 例)
	300 超	34.9% (30/86 例)	65.6% (63/96 例)	61.1% (55/90 例)	0.0% (0/2 例)	50.0% (1/2 例)	66.7% (2/3 例)

表 2.7.3.6-付録-124 照会事項 160826-C-016-1

既存治療別の 6 週目の CR 率（3002 試験）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (209 例)	130 mg 群 (209 例)	6mg/kg 群 (209 例)	プラセボ群 (9 例)	130 mg 群 (8 例)	6mg/kg 群 (9 例)
5-ASA						
併用あり	29.2 % (26/89 例)	48.3% (43/89 例)	60.2% (56/93 例)	14.3% (1/7 例)	28.6% (2/7 例)	42.9% (3/7 例)
併用なし	28.3% (34/120 例)	54.2% (65/120 例)	51.7 % (60/116 例)	0.0 % (0/2 例)	100.0% (1/1 例)	100.0 % (2/2 例)
ステロイド						
併用あり	34.7% (26/75 例)	48.8% (39/80 例)	56.5% (52/92 例)	0.0 % (0/2 例)	- (0/0 例)	0.0% (0/1 例)
併用なし	25.4 % (34/134 例)	53.5% (69/129 例)	54.7% (64/117 例)	14.3% (1/7 例)	37.5% (3/8 例)	62.5 % (5/8 例)
6-MP/AZA/MTX						
併用あり	28.8 % (21/73 例)	58.1 % (43/74 例)	65.3 % (47/72 例)	0.0 % (0/3 例)	33.3% (1/3 例)	100.0% (4/4 例)
併用なし	28.7% (39/136 例)	48.1% (65/135 例)	50.4 % (69/137 例)	16.7% (1/6 例)	40.0% (2/5 例)	20.0 % (1/5 例)

表 2.7.3.6-付録-125 照会事項 161007-C-002-1

抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率（3001 試験）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (247 例)	130 mg 群 (245 例)	6 mg/kg 群 (249 例)	プラセボ群 (18 例)	130 mg 群 (19 例)	6 mg/kg 群 (19 例)
一次無効						
例数	74	70	72	0	1	0
CR 率	23.0 (17)	28.6 (20)	23.6 (17)	-	0.0 (0)	-
二次無効						
例数	170	173	171	18	18	18
CR 率	20.0 (34)	31.8 (55)	36.8 (63)	27.8 (5)	33.3 (6)	27.8 (5)
忍容性なし						
例数	87	78	105	2	1	3
CR 率	24.1 (21)	38.5 (30)	34.3 (36)	0.0 (0)	100.0 (1)	33.3 (1)

割合% (例数)

表 2.7.3.6-付録-126 照会事項 161026-C-001-02-01-1 被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start	247	245	249	494
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	53 (21.5%)	84 (34.3%)	83 (33.3%)	167 (33.8%)
Treatment difference[d]		12.8%	11.9%	12.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(4.98%, 20.67%)	(4.10%, 19.65%)	(5.74%, 18.95%)
p-value		0.002	0.003	< 0.001
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	18 (7.3%)	39 (15.9%)	52 (20.9%)	91 (18.4%)
Treatment difference[d]		8.6%	13.6%	11.1%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.02%, 14.24%)	(7.60%, 19.60%)	(6.42%, 15.84%)
p-value		0.003	< 0.001	< 0.001
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	50 (20.2%)	82 (33.5%)	93 (37.3%)	175 (35.4%)
Treatment difference[d]		13.2%	17.1%	15.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(5.48%, 20.97%)	(9.28%, 24.93%)	(8.63%, 21.73%)
p-value		0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	75 (30.4%)	113 (46.1%)	108 (43.4%)	221 (44.7%)
Treatment difference[d]		15.8%	13.0%	14.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(7.28%, 24.23%)	(4.60%, 21.42%)	(7.15%, 21.59%)
p-value		< 0.001	0.003	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	67 (27.1%)	94 (38.4%)	100 (40.2%)	194 (39.3%)
Treatment difference[d]		11.2%	13.0%	12.1%

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.01%, 19.48%)	(4.80%, 21.27%)	(5.13%, 19.17%)
p-value		0.009	0.002	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
Induction baseline CDAI score of subject 4213-11127 was set to 257. As such, CDAI stratification factor was set to '<= 300' and all clinical response and clinical remission for all post-baseline visits were set to 'No' for this subject.

[TPMDAEF03A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef03a.sas] 31OCT2016, 04:07

表 2.7.3.6-付録-127 照会事項 161026-C-001-02-01-2 被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3001 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	18	19	19	38
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	5 (27.8%)	7 (36.8%)	5 (26.3%)	12 (31.6%)
Treatment difference[d]		9.1%	-1.5%	3.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-20.91%, 39.04%)	(-30.10%, 27.18%)	(-21.63%, 29.23%)
p-value[f]		0.728	1.000	1.000
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	1 (5.6%)	2 (10.5%)	5 (26.3%)	7 (18.4%)
Treatment difference[d]		5.0%	20.8%	12.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-12.42%, 22.36%)	(-1.69%, 43.21%)	(-3.38%, 29.11%)
p-value[f]		1.000	0.180	0.414
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	5 (27.8%)	4 (21.1%)	9 (47.4%)	13 (34.2%)
Treatment difference[d]		-6.7%	19.6%	6.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-34.37%, 20.92%)	(-10.94%, 50.12%)	(-19.17%, 32.04%)
p-value[f]		0.714	0.313	0.763
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	8 (44.4%)	8 (42.1%)	9 (47.4%)	17 (44.7%)
Treatment difference[d]		-2.3%	2.9%	0.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-34.27%, 29.60%)	(-29.19%, 35.03%)	(-27.58%, 28.16%)
p-value[f]		1.000	1.000	1.000
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	5 (27.8%)	8 (42.1%)	7 (36.8%)	15 (39.5%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Treatment difference[d]		14.3%	9.1%	11.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-16.02%, 44.68%)	(-20.91%, 39.04%)	(-14.18%, 37.57%)
p-value[f]		0.495	0.728	0.552

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] p-value is derived from an exact test for Japanese population.
Induction baseline CDAI score of subject 4213-11127 was set to 257. As such, CDAI stratification factor was set to '<= 300' and all clinical response and clinical remission for all post-baseline visits were set to 'No' for this subject.

[TPMDAEF03B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef03b.sas] 31OCT2016, 04:08

表 2.7.3.6-付録-128 照会事項 161026-C-001-02-02-1 被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and subject 4213-11127 in CNTO1275CRD3003	131	129	127	256
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	47 (35.9%)	63 (48.8%)	68 (53.5%)	131 (51.2%)
Treatment difference[d]		13.0%	17.7%	15.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.05%, 24.87%)	(5.72%, 29.61%)	(5.05%, 25.54%)
p-value		0.040	0.004	0.004
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	58 (44.3%)	75 (58.1%)	75 (59.1%)	150 (58.6%)
Treatment difference[d]		13.9%	14.8%	14.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.83%, 25.90%)	(2.72%, 26.84%)	(3.89%, 24.75%)
p-value		0.033	0.022	0.010
Subjects in clinical remission at Week 0	79	78	78	156
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	36 (45.6%)	44 (56.4%)	52 (66.7%)	96 (61.5%)
Treatment difference[d]		10.8%	21.1%	16.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.71%, 26.39%)	(5.93%, 36.26%)	(2.59%, 29.34%)
p-value		0.189	0.007	0.019
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	39 (29.8%)	55 (42.6%)	60 (47.2%)	115 (44.9%)
Treatment difference[d]		12.9%	17.5%	15.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.28%, 24.45%)	(5.78%, 29.16%)	(5.23%, 25.07%)
p-value		0.035	0.004	0.004

	Placebo SC[a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab Combined
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	61	57	55	112
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	16 (26.2%)	22 (38.6%)	23 (41.8%)	45 (40.2%)
Treatment difference[d]		12.4%	15.6%	13.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.41%, 29.15%)	(-1.49%, 32.67%)	(-0.34%, 28.24%)
p-value		0.140	0.094	0.067

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TPMDAEF04A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef04a.sas] 31OCT2016, 04:03

表 2.7.3.6-付録-129 照会事項 161026-C-001-02-02-2 被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した場合の主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果［CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and subject 4213-11127 in CNTO1275CRD3003 (Japanese subjects only)	4	8	8	16
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	1 (25.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	9 (56.3%)
Treatment difference[d]		25.0%	37.5%	31.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-29.78%, 79.78%)	(-16.59%, 91.59%)	(-17.65%, 80.15%)
p-value[g]		0.576	0.545	0.582
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	1 (25.0%)	6 (75.0%)	5 (62.5%)	11 (68.8%)
Treatment difference[d]		50.0%	37.5%	43.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-1.97%, 100.00%)	(-16.59%, 91.59%)	(-4.38%, 91.88%)
p-value[g]		0.222	0.545	0.255
Subjects in clinical remission at Week 0	1	4	5	9
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	1 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)
Treatment difference[d]		-50.0%	-20.0%	-33.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-99.00%, -1.00%)	(-55.06%, 15.06%)	(-64.13%, -2.54%)
p-value[g]		1.000	1.000	1.000
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	1 (25.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	9 (56.3%)
Treatment difference[d]		25.0%	37.5%	31.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-29.78%, 79.78%)	(-16.59%, 91.59%)	(-17.65%, 80.15%)
p-value[g]		0.576	0.545	0.582

	Placebo SC[a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	3	6	3	9
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	0	2 (33.3%)	2 (66.7%)	4 (44.4%)
Treatment difference[d]		33.3%	66.7%	44.4%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.39%, 71.05%)	(13.32%, 100.00%)	(11.98%, 76.91%)
p-value[g]		0.500	0.400	0.491

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.
[g] p-value is derived from an exact test for Japanese population.

[TPMDAEF04B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef04b.sas] 31OCT2016, 04:02

表 2.7.3.6-付録-130 照会事項 161026-C-001-04-1 被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合のベースラインの CDAI スコア別の 6 週目の CR 率（3001 試験及び 3002 試験）

試験名	ベースラインの CDAI	全集団			日本人集団		
		プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
3001 試験	300 以下	17.3% (18/104 例)	32.7% (33/101 例)	28.4% (27/95 例)	10.0% (1/10 例)	25.0% (2/8 例)	30.0% (3/10 例)
	300 超	24.5% (35/143 例)	35.4% (51/144 例)	36.4% (56/154 例)	50.0% (4/8 例)	45.5% (5/11 例)	22.2% (2/9 例)
3002 試験	300 以下	24.4% (30/123 例)	39.8% (45/113 例)	51.3% (61/119 例)	14.3% (1/7 例)	33.3% (2/6 例)	50.0% (3/6 例)
	300 超	34.9% (30/86 例)	65.6% (63/96 例)	61.1% (55/90 例)	0.0% (0/2 例)	50.0% (1/2 例)	66.7% (2/3 例)

表 2.7.3.6-付録-131 照会事項 161026-C-001-04-2 ベースラインの CDAI スコア別の 6 週目の CR 率の変更点（3001 試験及び 3002 試験）

試験名	ベースラインの CDAI	全集団			日本人集団		
		プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
3001 試験	300 以下	17.3% (18/104 例)	32.7% (33/101 例)	28.7% (27/94 例) ↓ 28.4% (27/95 例)	10.0% (1/10 例)	25.0% (2/8 例)	33.3% (3/9 例) ↓ 30.0% (3/10 例)
	300 超	24.5% (35/143 例)	35.4% (51/144 例)	36.8% (57/155 例) ↓ 36.4% (56/154 例)	50.0% (4/8 例)	45.5% (5/11 例)	30.0% (3/10 例) ↓ 22.2% (2/9 例)
3002 試験	300 以下	24.4% (30/123 例)	39.8% (45/113 例)	51.3% (61/119 例)	14.3% (1/7 例)	33.3% (2/6 例)	50.0% (3/6 例)
	300 超	34.9% (30/86 例)	65.6% (63/96 例)	61.1% (55/90 例)	0.0% (0/2 例)	50.0% (1/2 例)	66.7% (2/3 例)

表 2.7.3.6-付録-132 照会事項 161026-C-001-05-1 被験者（Subject ID 4213-11127）が 0 週目の正しい CDAI スコアにて本剤～6 mg/kg 群に割り付けられた場合の抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率（3001 試験）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (247 例)	130 mg 群 (245 例)	6 mg/kg 群 (249 例)	プラセボ群 (18 例)	130 mg 群 (19 例)	6 mg/kg 群 (19 例)
一次無効						
例数	74	70	72	0	1	0
CR 率	23.0 (17)	28.6 (20)	23.6 (17)	-	0.0 (0)	-
二次無効						
例数	170	173	171	18	18	18
CR 率	20.0 (34)	31.8 (55)	36.3 (62)	27.8 (5)	33.3 (6)	22.2 (4)
忍容性なし						
例数	87	78	105	2	1	3
CR 率	24.1 (21)	38.5 (30)	34.3 (36)	0.0 (0)	100.0 (1)	33.3 (1)

割合% (例数)

表 2.7.3.6-付録-133 照会事項 161026-C-001-05-2 抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率（3001 試験）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (247 例)	130 mg 群 (245 例)	6 mg/kg 群 (249 例)	プラセボ群 (18 例)	130 mg 群 (19 例)	6 mg/kg 群 (19 例)
一次無効						
例数	74	70	72	0	1	0
CR 率	23.0 (17)	28.6 (20)	23.6 (17)	-	0.0 (0)	-
二次無効						
例数	170	173	171	18	18	18
CR 率	20.0 (34)	31.8 (55)	36.8 (63) ↓ 36.3 (62)	27.8 (5)	33.3 (6)	27.8 (5) ↓ 22.2 (4)
忍容性なし						
例数	87	78	105	2	1	3
CR 率	24.1 (21)	38.5 (30)	34.3 (36)	0.0 (0)	100.0 (1)	33.3 (1)

割合% (例数)

表 2.7.3.6-付録-134 照会事項 161026-C-001-07-1 被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した 44 週目の corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者

（試験中断前に組み入れられた被験者）］

		Ustekinumab		
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects who were receiving corticosteroids at baseline of this maintenance study, excluding those enrolled prior to study re-start and subject 4213-11127 in CNTO1275CRD3003	58	57	59	116
Week 44				
N	58	57	59	116
Subjects in clinical remission at Week 44 and off of corticosteroids at Week 44[b,c,d]	9 (15.5%)	17 (29.8%)	18 (30.5%)	35 (30.2%)
p-value		0.061	0.066	0.030

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had a missing value in corticosteroids use at designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TPMDAEF05.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef05.sas] 31OCT2016, 04:03

表 2.7.3.6-付録-135 照会事項 161026-C-001-07-2 被験者（Subject ID 4213-11127）を除外した寛解維持試験のベースライン時のクローン病の併用薬［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者］

		Ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding subject 4213-11127 in CNTO1275CRD3003	133	132	131	263	396
Subjects with 1 or more concomitant medications	100 (75.2%)	106 (80.3%)	106 (80.9%)	212 (80.6%)	312 (78.8%)
Immunomodulatory drugs	45 (33.8%)	51 (38.6%)	43 (32.8%)	94 (35.7%)	139 (35.1%)
6-MP/AZA	38 (28.6%)	43 (32.6%)	30 (22.9%)	73 (27.8%)	111 (28.0%)
MTX	7 (5.3%)	8 (6.1%)	13 (9.9%)	21 (8.0%)	28 (7.1%)
Aminosalicylates	46 (34.6%)	47 (35.6%)	48 (36.6%)	95 (36.1%)	141 (35.6%)
Antibiotics	6 (4.5%)	7 (5.3%)	11 (8.4%)	18 (6.8%)	24 (6.1%)
Corticosteroids (including budesonide)	59 (44.4%)	58 (43.9%)	64 (48.9%)	122 (46.4%)	181 (45.7%)
Corticosteroids (P.Eq dose ; excluding budesonide) (mg/day)[b]					
N	51	46	51	97	148
Mean (SD)	18.2 (10.97)	17.9 (11.20)	18.5 (10.08)	18.2 (10.57)	18.2 (10.67)
Median	15.0	20.0	20.0	20.0	20.0
IQ range	(10.0; 25.0)	(5.0; 30.0)	(10.0; 25.0)	(10.0; 25.0)	(10.0; 25.0)
Range	(5; 50)	(3; 40)	(3; 40)	(3; 40)	(3; 50)
Budesonide dose (mg/day)					
N	8	12	12	24	32
Mean (SD)	7.9 (1.55)	8.0 (1.95)	8.5 (1.73)	8.3 (1.82)	8.2 (1.74)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
IQ range	(6.0; 9.0)	(7.5; 9.0)	(9.0; 9.0)	(9.0; 9.0)	(9.0; 9.0)
Range	(6; 9)	(3; 9)	(3; 9)	(3; 9)	(3; 9)

	Ustekinumab			
placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] P.Eq: Predinisone equivalent

[TPMDASI09B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasi09b.sas] 31OCT2016, 04:05

表 2.7.3.6-付録-136 照会事項 161111-C-002-1 治験実施医療機関（site 1038）のデータを除外した主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3001 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3001 excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 and 1038	247	244	248	492
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	53 (21.5%)	84 (34.4%)	84 (33.9%)	168 (34.1%)
Treatment difference[d]		13.0%	12.4%	12.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(5.11%, 20.83%)	(4.61%, 20.22%)	(6.07%, 19.30%)
p-value		0.002	0.002	< 0.001
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	18 (7.3%)	39 (16.0%)	52 (21.0%)	91 (18.5%)
Treatment difference[d]		8.7%	13.7%	11.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.07%, 14.32%)	(7.67%, 19.69%)	(6.49%, 15.93%)
p-value		0.002	< 0.001	< 0.001
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	50 (20.2%)	82 (33.6%)	94 (37.9%)	176 (35.8%)
Treatment difference[d]		13.4%	17.7%	15.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(5.60%, 21.12%)	(9.81%, 25.51%)	(8.97%, 22.09%)
p-value		0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	75 (30.4%)	113 (46.3%)	108 (43.5%)	221 (44.9%)
Treatment difference[d]		15.9%	13.2%	14.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(7.46%, 24.43%)	(4.76%, 21.61%)	(7.33%, 21.78%)
p-value		< 0.001	0.003	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	67 (27.1%)	94 (38.5%)	101 (40.7%)	195 (39.6%)
Treatment difference[d]		11.4%	13.6%	12.5%
95% CI for treatment difference[d,e]		(3.15%, 19.65%)	(5.35%, 21.85%)	(5.48%, 19.54%)
p-value		0.008	0.001	< 0.001

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.

[TPMDAEF06.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef06.sas] 17NOV2016, 03:09

表 2.7.3.6-付録-137 照会事項 161111-C-002-2 治験実施医療機関（site 1038）のデータを除外した主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者及び施設番号 1127 の被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127 and 1038	209	208	208	416
Subjects in clinical response at Week 6[b,c]	60 (28.7%)	108 (51.9%)	115 (55.3%)	223 (53.6%)
Treatment difference[d]		23.2%	26.6%	24.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(14.07%, 32.36%)	(17.45%, 35.71%)	(17.11%, 32.68%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in clinical remission at Week 8[b,c]	41 (19.6%)	64 (30.8%)	83 (39.9%)	147 (35.3%)
Treatment difference[d]		11.2%	20.3%	15.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(2.89%, 19.42%)	(11.73%, 28.85%)	(8.64%, 22.80%)
p-value		0.008	< 0.001	< 0.001
Subjects in clinical response at Week 8[b,c]	67 (32.1%)	99 (47.6%)	120 (57.7%)	219 (52.6%)
Treatment difference[d]		15.5%	25.6%	20.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(6.26%, 24.82%)	(16.41%, 34.86%)	(12.65%, 28.53%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 6[b,c]	81 (38.8%)	123 (59.1%)	134 (64.4%)	257 (61.8%)
Treatment difference[d]		20.4%	25.7%	23.0%
95% CI for treatment difference[d,e]		(10.98%, 29.77%)	(16.40%, 34.94%)	(14.93%, 31.11%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Subjects in 70-point response at Week 3[b,c]	66 (31.6%)	102 (49.0%)	105 (50.5%)	207 (49.8%)
Treatment difference[d]		17.5%	18.9%	18.2%
95% CI for treatment difference[d,e]		(8.19%, 26.73%)	(9.63%, 28.17%)	(10.26%, 26.11%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg[a]	Combined

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.

[TPMDAEF07.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef07.sas] 17NOV2016, 03:11

表 2.7.3.6-付録-138 照会事項 161111-C-002-3 治験実施医療機関（site 1038）のデータを除外した主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

［CRD3003 試験：試験全体：ランダム化された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized Subjects in CNTO1275CRD3003 Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start and Excluding Site 1127 and 1038	131	129	127	256
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	47 (35.9%)	63 (48.8%)	67 (52.8%)	130 (50.8%)
Treatment difference[d]		13.0%	16.9%	14.9%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.05%, 24.87%)	(4.93%, 28.83%)	(4.66%, 25.15%)
p-value		0.040	0.005	0.005
Subjects in clinical response at Week 44[b,c]	58 (44.3%)	75 (58.1%)	75 (59.1%)	150 (58.6%)
Treatment difference[d]		13.9%	14.8%	14.3%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.83%, 25.90%)	(2.72%, 26.84%)	(3.89%, 24.75%)
p-value		0.033	0.021	0.010
Subjects in clinical remission at Week 0	79	78	77	155
Subjects in clinical remission at Week 44[b,c]	36 (45.6%)	44 (56.4%)	51 (66.2%)	95 (61.3%)
Treatment difference[d]		10.8%	20.7%	15.7%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.71%, 26.39%)	(5.43%, 35.90%)	(2.33%, 29.12%)
p-value		0.189	0.008	0.021
Subjects in Corticosteroid-free remission at Week 44[b,c]	39 (29.8%)	55 (42.6%)	59 (46.5%)	114 (44.5%)
Treatment difference[d]		12.9%	16.7%	14.8%
95% CI for treatment difference[d,e]		(1.28%, 24.45%)	(5.00%, 28.37%)	(4.84%, 24.68%)
p-value		0.035	0.004	0.004
Subjects who were refractory or intolerant to TNF antagonist therapy[f]	61	57	56	113

	Placebo SC[a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects in Clinical remission at Week 44[b,c,f]	16 (26.2%)	22 (38.6%)	23 (41.1%)	45 (39.8%)
Treatment difference[d]		12.4%	14.8%	13.6%
95% CI for treatment difference[d,e]		(-4.41%, 29.15%)	(-2.13%, 31.81%)	(-0.67%, 27.85%)
p-value		0.140	0.102	0.070

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response/remission.
[c] Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis time point are considered not to be in clinical response/remission.
[d] Treatment difference between ustekinumab and placebo.
[e] CI represents the Wald asymptotic confidence limits for the binomial proportion.
[f] Subjects from induction study CNTO1275CRD3001.

[TPMDAEF08A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdaef08a.sas] 17NOV2016, 03:13

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いたクローン病患者を対象とした臨床試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた他の疾患患者を対象とした臨床試験 10
2.7.4.1.1.3 解析方法 12
2.7.4.1.1.4 重篤な有害事象の文章による説明 29
2.7.4.1.1.5 本剤の adverse drug reaction（ADR）の解析 29
2.7.4.1.1.6 添付文書に関する補助的情報の解析 30
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 30
2.7.4.1.2.1 クローン病の被験者に対する曝露 30
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 35
2.7.4.1.3.1 クローン病の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.7.4.2 有害事象 37
2.7.4.2.1 有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 41
2.7.4.2.1.2 死亡 44
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 45
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 50
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 54
2.7.4.2.1.6 寛解導入期から寛解維持期までの全期間の安全性 67
2.7.4.2.1.7 寛解導入期から寛解維持期へのキャリーオーバー効果の解析 69
2.7.4.2.1.8 クローン病の被験者に対する安全性の要約 71
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 73
2.7.4.2.3 他の疾患患者を含めた安全性の解析 73
2.7.4.2.3.1 クローン病と尋常性乾癬及び関節症性乾癬との併合解析 73
2.7.4.2.3.2 尋常性乾癬の被験者を対象とした 5 年間のデータ 90
2.7.4.2.3.3 健康な成人被験者 91
2.7.4.2.3.4 他の適応症 92
2.7.4.2.4 Adverse drug reaction（ADR） 92
2.7.4.3 臨床検査値の評価 92
2.7.4.3.1 血液学的検査：クローン病 93
2.7.4.3.1.1 寛解導入期 93
2.7.4.3.1.2 寛解維持期 93
2.7.4.3.1.3 寛解導入期から寛解維持期までの全期間 94
2.7.4.3.2 血液生化学検査：クローン病 94
2.7.4.3.2.1 寛解導入期 94
2.7.4.3.2.2 寛解維持期 95

2.7.4.3.2.3 寛解導入期から寛解維持期までの全期間 95
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 96
2.7.4.4.1 バイタルサイン：クローン病 96
2.7.4.4.2 抗ウステキヌマブ抗体が安全性に及ぼす影響：クローン病 96
2.7.4.4.3 血清中ウステキヌマブ濃度と安全性との関連：クローン病 97
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 98
2.7.4.5.1 内因性要因 98
2.7.4.5.1.1 人口統計学的特性 98
2.7.4.5.1.2 ベースライン時の疾患特性 100
2.7.4.5.2 外因性要因 101
2.7.4.5.2.1 試験全体 101
2.7.4.5.2.2 日本人集団 104
2.7.4.5.3 薬物相互作用 104
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 104
2.7.4.5.5 過量投与 105
2.7.4.5.6 薬物乱用 105
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 105
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 106
2.7.4.6 市販後データ 106
2.7.4.6.1 世界全体（日本人含む） 106
2.7.4.6.1.1 市販後安全性情報 106
2.7.4.6.1.2 市販後の観察研究：Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry 106
2.7.4.6.2 国内 107
2.7.4.6.2.1 市販後安全性情報 107
2.7.4.7 付録（eCTD のみ） 110

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACCEPT	Active Comparator (CNTO1275/Enbrel) Psoriasis Trial
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event（有害事象）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
5-ASA	5-aminosalicylate（5-アミノサリチル酸）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
Avg	average（平均値）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
BCG	Bacille Calmette-Guérin（カルメット・ゲラン桿菌）
BMI	body mass index（体格指数）
BSA	body surface area（体表面積）
C5	Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research
CD	Crohn's Disease（クローン病）
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CNTO1275	ウステキヌマブ
CRF	case report form（症例報告書）
CT	computed tomography（コンピュータ断層撮影）
DMARD	disease modifying antirheumatic drug（疾患修飾性抗リウマチ薬）
EU	European Union（欧州連合）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin（インターロイキン）
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	intravenous（静脈内）
LOR	loss of response（response の消失）
MACE	major adverse cardiovascular event（主要心血管イベント）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
MRI	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法）
MS	multiple sclerosis（多発性硬化症）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
NMSC	nonmelanoma skin cancer（非メラノーマ性皮膚癌）
NR	not reported（未報告）
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug（非ステロイド性抗炎症薬）
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician's Global Assessment (of disease severity)（医師包括的評価）
PHOENIX	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial evaluating the Efficacy and Safety of CNTO1275 in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis followed by Long-term Extension
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy（進行性多巣性白質脳症）
PsA	psoriatic arthritis（関節症性乾癬）
PSO	psoriasis（乾癬）
PSOLAR	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry
PSUMMIT	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis
PSUR	Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告）
PT	Preferred Term（基本語）

略号又は略称	名称及び内容
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results（米国国立衛生研究所の監視疫学遠隔成績）
SIR	standardized incidence ratio（標準化罹患比）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

2.7.4 臨床的安全性

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

クローン病におけるウステキヌマブ（以下，本剤）の安全性を評価するため，クローン病患者を対象とした完了済み又は進行中の臨床試験の安全性データを示した。

なお，本剤の安全性評価にあたり，有害事象の発現割合及び／又は調査期間の 100 人年あたりの発現例数（又は発現件数）を本剤群とプラセボ群で比較した解析では，クローン病患者を対象とした試験及び既承認の適応症である乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした試験のデータを用いた。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いたクローン病患者を対象とした臨床試験

クローン病患者を対象とした本剤の安全性は，第 III 相国際共同試験 3 試験［寛解導入試験 2 試験：CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）及び CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験），寛解維持試験 1 試験：CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］を評価資料，海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）を参考資料とした。このうち，C0379T07 試験では集団 1 の「0 週目に本剤 4.5 mg/kg を，8 週目にプラセボを静脈内投与した群」及び「0 週目にプラセボを，8 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与した群」（表 2.7.4.1-1）の寛解導入期（0～8 週間）（以下，「C0379T07 試験の部分集団」）から得られたデータにより評価した。

なお，3 つの第 III 相国際共同試験には，日本人のクローン病患者が組み入れられたため，これらの試験では日本人を部分集団とした解析を実施した。これらの結果は試験全体の結果とは分けて示し，試験全体と日本人集団で安全性データを提示した。

推定精度（特に発現がまれな安全性イベントについて）の向上のため，2.7.4 における安全性評価は主として併合解析の結果に基づいて行った。クローン病患者における本剤の安全性プロファイルを詳細に検討するため，個々の試験の安全性所見も示した。

クローン病患者を対象とした 5 つの臨床試験の安全性併合データを，以下の期間別に解析した。

- 寛解導入期（0～8 週間）
- 寛解維持期（0～最大 44 週間）
- 寛解導入期から寛解維持期までの全期間［最大 52 週間の曝露期間（寛解導入試験の 8 週間＋寛解維持試験の 44 週間）］

安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示した。なお，この表には健康被験者を対象とした薬物動態比較試験（CNTO1275NAP1002 試験）も記載したが，当該試験のデータは安全性の併合解析には含めず，個別に要約した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 観察期間	試験対象集団	安全性解析対象 用法・用量 被験者数
海外第 IIa 相試験		
C0379T07 （参考：5.3.5.1.4） 54 週間	5-ASA 化合物，抗生物質，コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬（抗 TNF 薬を含む）による治療を受けた，中等症から重症の活動期クローン病患者（集団 1），又は米国添付文書に規定されているクローン病に対する最大承認用量及び用法のインフリキシマブ投与を受けたが，効果不十分又は効果を示したもののその後効果が消失した，中等症から重症の活動期クローン病患者（集団 2）	集団 1（n=104） ・0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を，8，9，10 及び 11 週目にプラセボを皮下投与（n=25） ・0，1，2 及び 3 週目にプラセボを，8，9，10 及び 11 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=26） ・0 週目に本剤 4.5 mg/kg を，8 週目にプラセボを静脈内投与（n=26） ・0 週目にプラセボを，8 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与（n=27） 集団 2（n=27） ・0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=14） ・0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与（n=13）
海外第 IIb 相試験		
C0743T26 （参考：5.3.5.1.5） 36 週間	クローン病に対する承認用量及び用法の抗 TNF 薬（インフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol）治療で効果不十分又は忍容性のない，中等症から重症の活動期クローン病患者	寛解導入期（n=526） 以下のいずれかの投与群にランダム化し，0 週目に静脈内投与した。 ・プラセボ（n=132） ・本剤 1 mg/kg（n=131） ・本剤 3 mg/kg（n=132） ・本剤 6 mg/kg（n=131） 寛解維持期（6 週目の clinical response の有無に基づく） 本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の responder を，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した（再ランダム化された被験者数：n=145）。 ・8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与（n=73） ・8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=72） 本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder を以下のいずれかの投与群に，再ランダム化した（再ランダム化された被験者数：n=219）。 ・8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与（n=110） ・8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与（n=109） ランダム化されなかった被験者（n=113） ・プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の responder（n=28）に，8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与 ・プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder（n=85）に，8 週目に本剤 270 mg，16 週目に本剤 90 mg をそれぞれ皮下投与
第 III 相国際共同試験（寛解導入試験）		
CRD3001 （評価：5.3.5.1.1） 8 週間 CRD3003 試験に移行しなかった被験者は 20 週目まで安全性追跡調査	クローン病に対する承認用量及び用法の抗 TNF 薬（インフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol）治療で効果不十分又は忍容性のない，中等症から重症の活動期クローン病患者	合計 741 例[a]（うち日本人 n=56）が 0 週目に，以下のいずれかの単回静脈内投与群にランダム化した。 ・プラセボ（n=247，うち日本人 n=18） ・本剤 130 mg（n=245，うち日本人 n=19） ・本剤の体重別用量（～6 mg/kg）（n=249，うち日本人 n=19）
CRD3002 （評価：5.3.5.1.2） 8 週間 CRD3003 試験に移行しなかった被験者は 20 週目まで安全性追跡調査	既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者。抗 TNF 薬治療歴を有する被験者も可とするが，効果不十分又は忍容性がないことが示されていないこと	合計 628 例[a]（うち日本人 n=26）が 0 週目に，以下のいずれかの単回静脈内投与群にランダム化した。 ・プラセボ（n=210，うち日本人 n=9） ・本剤 130 mg（n=209，うち日本人 n=8） ・本剤の体重別用量（～6 mg/kg）（n=209，うち日本人 n=9）

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 観察期間	試験対象集団	安全性解析対象 用法・用量 被験者数
第 III 相国際共同試験（寛解維持試験）		
CRD3003 （評価：5.3.5.1.3-1） 44 週目までの寛解維持期のデータを評価 （長期継続投与期の完了まで最大 272 週間）	2 つの寛解導入試験で，本寛解維持試験への移行が適格と判断された中等症から重症の活動期クローン病患者	主要な対象集団（ランダム化された被験者：n=397，うち日本人 n=21） 本剤による寛解導入療法の responder を，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した。 ・プラセボ皮下投与（n=133，うち日本人 n=4） ・本剤 90 mg q12w 皮下投与（n=132，うち日本人 n=8） ・本剤 90 mg q8w 皮下投与（n=132，うち日本人 n=9） その他の対象集団（ランダム化されなかった被験者：n=884，うち日本人 n=53） ・プラセボ皮下投与［プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の responder，n=123，うち日本人 n=4］ ・本剤 90 mg q8w 皮下投与[b]［本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder，n=476，うち日本人 n=31］ ・本剤 130 mg 単回静脈内投与→本剤 90 mg q12w 皮下投与[c]［プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder，n=285，うち日本人 n=18］
海外第 I 相試験（薬物動態比較試験）		
NAP1002 （参考：5.3.1.2.1） 16 週間 20 週目に電話にて安全性追跡調査	健康被験者	・本剤 90 mg/mL を 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与（n=70） ・本剤 5 mg/mL を 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与（n=70）

[a] 本試験で使用する静脈内投与製剤（ウステキヌマブ 130 mg：表示量 5 mg/mL）に安定性上の問題が確認されたため，寛解導入試験を一時中断した。その後，45 mg（表示量 0.5 mL）又は 90 mg（表示量 1 mL）を含有する液体バイアル製剤を用いて本試験を再開した。寛解導入試験が一時中断される以前に，CRD3001 試験では 28 例，CRD3002 試験では 12 例（そのうち，日本人被験者は 0 例）がランダム化された。これらの被験者は，各試験の治験総括報告書で検討した主要な対象集団からは除外したが，2.7.4 では当該被験者も対象集団に含めた（2.7.4.1.1.3(1)2)a)）。
[b] 寛解維持試験 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与し，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，試験を中止した（図 2.7.4.1-4）。
[c] 寛解維持試験 0 週目に本剤 130 mg を単回静脈内投与し，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，試験を中止した（図 2.7.4.1-4）。
5-ASA = 5-アミノサリチル酸，q8w = 8 週間に 1 回，q12w = 12 週間に 1 回，TNF = 腫瘍壊死因子

(1) 第 IIa 相試験（C0379T07 試験）

C0379T07 試験は，中等症から重症の活動期クローン病患者を対象に，寛解導入療法として 0 週目に本剤 4.5 mg/kg を単回静脈内投与，又は 0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与する，第 IIa 相，多施設共同，ランダム化，proof-of-concept 試験であった（表 2.7.4.1-1）。試験デザインの詳細を【2.7.3.1.1(1) 1)】に示す。

28 週目までの安全性について，皮下投与と静脈内投与で比較した。また，抗ウステキヌマブ抗体の発現を 54 週目までの血清検体を用いて評価するとともに，採血に関連する安全性を評価した。

2.7.4 では，これらのうち集団 1 のプラセボ対照期間における静脈内投与（2.7.4.1.1.1 で定義した部分集団）の結果を検討した。集団 2 は，本剤をプラセボ対照ではなく非盲検下で投与したため，2.7.4 の併合解析に含めなかった。

(2) 第 IIb 相試験（C0743T26 試験）

C0743T26 試験は，過去に抗 TNF（腫瘍壊死因子）薬治療に効果不十分又は忍容性のなかった中等症から重症の活動期クローン病患者に本剤を投与する，第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，

二重盲検，プラセボ対照試験であった（表 2.7.4.1-1）。試験デザインの詳細を【2.7.3.1.1(1) 2)】に示す。

(3) 第 III 相国際共同試験

1) 寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）は，第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験であり，対象集団以外のデザインは同一であった（表 2.7.4.1-1）。試験デザインの詳細を【2.7.3.1.1(2) 1)】に示す。

すべての被験者は，寛解導入療法として以下のいずれかの単回静脈内投与群に 1：1：1 の比でランダムに割り付けられた（図 2.7.4.1-1）。

- プラセボ群
- 本剤 130 mg 群
- 本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群
  - 本剤 260 mg（体重 55 kg 以下）
  - 本剤 390 mg（体重 55 kg 超 85 kg 以下）
  - 本剤 520 mg（体重 85 kg 超）

8 週目に，適格例は寛解維持試験（CRD3003 試験）に移行可能とした（2.7.4.1.1.1(3)2)）。寛解維持試験に移行しなかった被験者は，安全性追跡調査を 20 週目まで実施した。

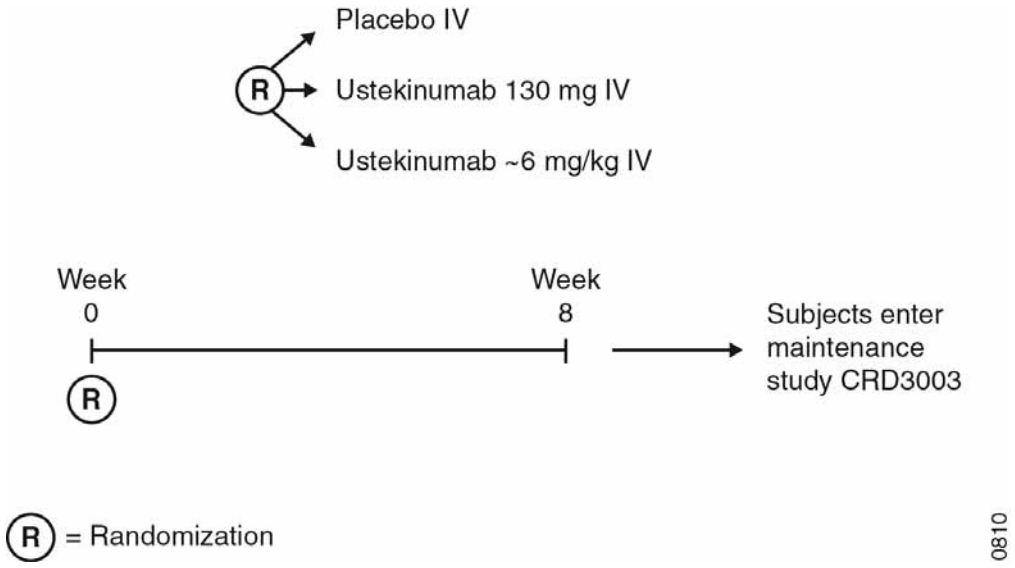


図 2.7.4.1-1 試験デザイン（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

2)　寛解維持試験（CRD3003 試験）

CRD3003 試験は，第 III 相，多施設共同，プラセボ対照，並行群間，二重盲検，ランダム化治療中止試験であった（表 2.7.4.1-1）。対象は，本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response*が得られた中等症から重症の活動期クローン病患者とし，寛解維持療法として本剤を皮下投与したときの安全性及び有効性を評価した。本試験の寛解維持期は 44 週目までとし，その後は長期継続投与期として最大 272 週目まで継続することとした。2.7.4 では，寛解維持期 44 週目までのデータを提示した。試験デザインの詳細を【2.7.3.1.1(2) 2)】に示す。

* Clinical response：Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアの寛解導入試験の 0 週目からの 100 ポイント以上の減少（0 週目の CDAI スコアが 220 以上 248 以下の被験者については，CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合，clinical response が得られたとみなした。）

寛解導入試験から寛解維持試験への被験者の移行，及び寛解維持試験での用法・用量は，clinical response の有無により決定した（図 2.7.4.1-2）。

- 本剤による寛解導入療法の responder を，0 週目に，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した。
  - プラセボ群
  - 本剤 90 mg 12 週間に 1 回皮下投与（SC q12w）群
  - 本剤 90 mg 8 週間に 1 回皮下投与（SC q8w）群
- その他の対象集団（プラセボによる寛解導入療法の responder，本剤又はプラセボによる寛解導入療法の non-responder）についてはランダム化を行わず，図 2.7.4.1-2 に示す投与群に割り付けた。

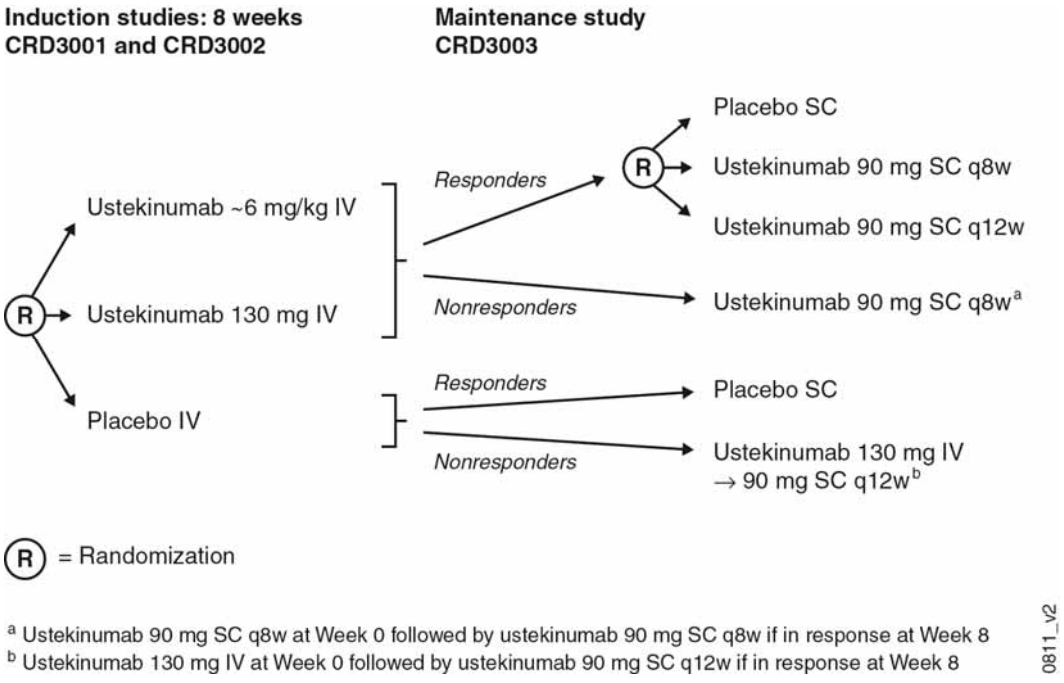


図 2.7.4.1-2 試験デザイン（CRD3003 試験）

・ いずれかの寛解導入試験で clinical response が得られた主要な対象集団のうち，その後の予定された来院日に response の消失（LOR）**基準に該当した被験者は，8 週目から 32 週目まで以下の用量調節を可能とした（図 2.7.4.1-3）。

・ プラセボ群：本剤 90 mg SC q8w への投与変更

・ 本剤 90 mg SC q12w 群：本剤 90 mg SC q8w への投与変更

・ 本剤 90 mg SC q8w 群：本剤 90 mg SC q8w を継続投与

** Response の消失（LOR）：CDAI スコアが 0 週目（寛解導入試験の 8 週目）から 100 ポイント以上増加し，かつ 220 ポイント以上となった場合と定義した。

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた他の疾患患者を対象とした臨床試験

(1) クローン病と既承認の適応症（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の比較

本剤には，海外における既承認の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する臨床試験から得られた大規模及び長期投与時の安全性データがあるため，クローン病患者を対象とした試験のデータについて，これら既承認適応症のデータと比較検討した。

本剤の全適応症（クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象とした安全性のデータは，以下のとおり提示した。

・ プラセボ対照期間における各適応症のデータ及び全適応症併合データ

・ 約 1 年の調査期間における各適応症のデータ及び全適応症併合データ

さらに，長期投与時の安全性評価のため，5 年間にわたり収集した尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験［海外第 III 相試験 2 試験（C0743T08 試験及び C0743T09 試験）］の安全性データの概要を提示した。

日本人集団については，乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした JNS009-JPN-02 試験（以下，JPN-02 試験）の安全性データと比較した。

既承認の適応症（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象とした臨床試験について，試験デザインを表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験

試験番号 観察期間 （プラセボ又は実薬比較対照期間）	開発の相	試験対象集団	安全性解析対象 用法・用量 被験者数
尋常性乾癬（海外）			
C0379T04 52 週間 （20 週間）	第 II 相	中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者 PASI スコア≥12 BSA≥10%の乾癬を有する	プラセボ週 1 回×4 回（n=64）[a] 本剤 45 mg 単回 SC（0 週目）（n=64） 本剤 90 mg 単回 SC（0 週目）（n=64） 本剤 45 mg 週 1 回×4 回 SC（n=64） 本剤 90 mg 週 1 回×4 回 SC（n=64）
C0743T08 （PHOENIX 1） 264 週間 （12 週間）	第 III 相	中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者 PASI スコア≥12 BSA≥10%の乾癬を有する	プラセボ（0，4 週目）→本剤 45 mg SC（12，16 週目），以降 q12w（n=123） プラセボ（0，4 週目）→本剤 90 mg SC（12，16 週目），以降 q12w（n=120） 本剤 45 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=255） 本剤 90 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=256） 28 週目に，responder（PASI スコア改善率 75%以上）は本剤 45 mg/90 mg SC q12w を継続し，partial responder（PASI スコア改善率 50%以上 75%未満）は本剤 45 mg/90 mg SC q12w から q8w に変更した。 40 週目に，最初本剤群に割り付けられた responder は，プラセボ群又は本剤 45 mg/90 mg SC q12w に再ランダム化した。 40 週目に，最初プラセボ群に割り付けられた responder は，本剤の投与を中断した。40 週目に，partial responder は，本剤 45 mg/90 mg SC q12w から q8w に変更した。
C0743T09 （PHOENIX 2） 264 週間 （12 週間）	第 III 相	中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者 PASI スコア≥12 BSA≥10%の乾癬を有する	プラセボ（0，4 週目）→本剤 45 mg SC（12，16 週目），以降 q12w（n=197） プラセボ（0，4 週目）→本剤 90 mg SC（12，16 週目），以降 q12w（n=195） 本剤 45 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=409） 本剤 90 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=411） 28 週目に，partial responder（PASI スコア改善率 50%以上 75%未満）のうち，最初本剤群に割り付けられた被験者は用量を変えずに SC q12w 又は q8w にランダム化し，最初プラセボ群に割り付けられた被験者は q12w から q8w に変更した。 52 週目からは，盲検解除し，長期継続投与として，治験担当医師の医学的判断に従った用量調節を可能とした。
C0743T12 （ACCEPT） 64 週間 （12 週間）	第 III 相	中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者 PASI スコア≥12 BSA≥10%の乾癬を有する	エタネルセプト 50 mg を週 2 回 12 週間 SC（n=347）[b] 本剤 45 mg SC（0，4 週目）（n=209）[b] 本剤 90 mg SC（0，4 週目）（n=347）[b]
関節症性乾癬（海外）			
C0743T10 [c] 36 週間 （12 週間）	第 II 相	現在又は過去に DMARDs 及び／又は NSAIDs 治療で効果不十分又は忍容性のない，6 カ月以上継続している活動性関節症性乾癬患者 過去に抗 TNF 薬治療を受けた被験者は最大 25%組み入れ可能とした	プラセボ（0，1，2，3 週目）→本剤 90 mg SC（12，16 週目）（n=70） 本剤 90 mg SC（0，1，2，3 週目）→プラセボ（12，16 週目）（n=76）
CNTO1275PSA3001 [c] （PSUMMIT 1） 108 週間 （16 週間）	第 III 相	現在又は過去に DMARDs 及び／又は NSAIDs 治療で効果不十分又は忍容性がなく，また抗 TNF 薬治療を受けたことのない，6 カ月以上継続している活動性関節症性乾癬患者	プラセボ（0，4，16，20 週目）→本剤 45 mg SC（24，28 週目），以降 q12w（n=206） 本剤 45 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=205） 本剤 90 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=204）
CNTO1275PSA3002 （PSUMMIT 2） 60 週間 （16 週間）	第 III 相	現在又は過去に DMARDs 及び／又は NSAIDs 治療で効果不十分又は忍容性のない，6 カ月以上継続している活動性関節症性乾癬患者 過去に抗 TNF 薬治療を受けた被験者は 50～60%組み入れ可能とした	プラセボ（0，4，16，20 週目）→本剤 45 mg SC（24，28 週目），以降 q12w（n=104）. 本剤 45 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=103） 本剤 90 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=105）

試験番号 観察期間 （プラセボ又は実薬比較対照期間）	開発の相	試験対象集団	安全性解析対象 用法・用量 被験者数
尋常性乾癬及び関節症性乾癬（日本）[d]			
JNS009-JPN-02 72 週間 （12 週間）	第 II/III 相	6 カ月以上継続している 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 PASI スコア≥12 BSA≥10%の乾癬を有する	プラセボ（0，4 週目）→本剤 45 mg SC（12，16 週目），以降 q12w（n=15） プラセボ（0，4 週目）→本剤 90 mg SC（12，16 週目），以降 q12w（n=17） 本剤 45 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=64） 本剤 90 mg SC（0，4 週目），以降 q12w（n=62）

[a] 20 週目に，プラセボ群の被験者に本剤 90 mg を単回皮下投与した。
[b] 12 週目以降の投与は，12 週目の PGA response の有無及び最初に割り付けられた投与群により決定した。
[c] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の治験実施計画書改訂で，治験薬調整時の 0.22 μm ろ過処置の追加により，治験薬投与量を 90 mg から 63 mg に変更した。全 36 例（本剤群 17 例，プラセボ群 19 例）が，当該改訂前にランダム化された。
[d] 併合データには含めなかった。
ACCEPT = Active Comparator (CNTO1275/Enbrel) Psoriasis Trial，BSA = 体表面積，DMARD = 疾患修飾性抗リウマチ薬，IL = インターロイキン，NSAIDs = 非ステロイド性抗炎症薬，PASI = Psoriasis Area and Severity Index，PGA = 医師包括的評価，PHOENIX = A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial evaluating the Efficacy and Safety of CNTO1275 in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis followed by Long-term Extension，PSUMMIT = A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis，q12w = 12 週間に 1 回，q8w = 8 週間に 1 回，SC = 皮下，TNF = 腫瘍壊死因子

(2) 健康被験者

CNTO1275NAP1002 試験では，健康被験者を対象として，クローン病患者の寛解導入療法として使用する静脈内投与用 5 mg/mL 製剤と 90 mg/mL 製剤の薬物動態を比較した。2.7.4 では，本試験の結果は安全性データの併合解析には加えず，個別に集計したものを提示した（2.7.4.2.3.3）。

2.7.4.1.1.3　解析方法

安全性の解析はいずれも記述統計量を用いて評価し，仮説検定は行わなかった。安全性の解析は，実際に治験薬を投与された被験者を対象として実施した。

- 有害事象
  - 有害事象，重篤な有害事象（SAE），治験薬と合理的に関連性がある有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象，死亡，感染症，重篤な感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，注射部位反応，注入に伴う有害事象（インフュージョンリアクション），及び臨床検査値。なお，有害事象と治験薬の因果関係は，各試験の治験実施計画書に記載された定義（「関連なし」，「多分なし」，「可能性小」，「可能性大」，「ほぼ確実」）に従って治験担当医師が判断した。この定義のうち「可能性小」，「可能性大」，「ほぼ確実」を，治験薬と合理的に関連性がある有害事象とした。
- 注目すべき有害事象
  - 悪性腫瘍，重篤な主要心血管イベント（MACE），アナフィラキシー／血清病様反応，結核，日和見感染症，及び重篤な神経学的疾患
- 部分集団解析
  - 人口統計学的特性，ベースライン時の疾患特性，クローン病に対する併用薬，又はクローン病に対する前治療歴の相違が安全性に及ぼす影響の評価

・ キャリーオーバー効果

・ 静脈内投与による寛解導入療法がキャリーオーバー効果によって寛解維持期の安全性に影響を及ぼした可能性を評価

(1) 有害事象

1) データ収集方法

a) 有害事象

有害事象は，試験ごとに収集し，また ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の version 17.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に従って分類した。また，各有害事象について，治験担当医師により重篤度，重症度，因果関係の区分，持続期間及び治験薬の処置が記録された。これらの有害事象の詳細は各治験総括報告書内に記載した。さらに，感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，注射部位反応，及びインフュージョンリアクションの詳細な解析のため，有害事象を以下のように分類した。

① 感染症

治験担当医師は有害事象が感染症であるか判断し，症例報告書（CRF/eCRF）に記録した。これらの記録に基づき，感染症と判断された有害事象を収集した。したがって，MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定していない。

② 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症

治験担当医師は有害事象が経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症であるか判断し，症例報告書に記録した。これらの記録に基づき，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症と判断された有害事象を収集した。したがって MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定していない。

③ 重篤な感染症

重篤な感染症は，併合解析においては，同一被験者で複数の感染症が報告された場合に当該有害事象を 1 件の事象とするか別々の事象とするかを再検討し，解析した（例えば，同一被験者で穿孔性虫垂炎と腹膜炎が同日の発現日で報告された場合，1 件の事象として集計した）。

④ 注射部位反応

治験担当医師は，注射部位反応であると判断した場合，治験薬投与によって反応がみられた具体的な注射部位を特定した。解析では，注射部位反応が本剤又はプラセボのどちらに関連するかを調査した（例えば，本剤 90 mg 群の被験者において本剤投与時に発現した場合は 90 mg の集計結果に，同一被験者のプラセボ投与時に発現した場合はプラセボの集計結果に含めた）。

⑤ 注入に伴う有害事象（インフュージョンリアクション）

各臨床試験では，治験薬の静脈内投与中及び投与後 1 時間以内に発現した有害事象（臨床検査値異常を除く）はすべてインフュージョンリアクションと定義していた。このうち，実際に治験薬の投与に伴い発現したと考えられるインフュージョンリアクションを 2.7.4 でレトロスペクティブに抽出した。

b) 臨床検査値

通常の血液学的検査及び血液生化学検査項目は，各試験で規定された時点で測定された。海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験では，顕著な臨床検査値異常の基準を事前に治験実施計画書で設定し，試験中に観察されたすべての臨床検査値異常は，治験担当医師の見解を必要とした。治験担当医師により臨床的に重要と判断された臨床検査値異常は，正常値に回復するまで観察するか治験担当医師の説明を症例報告書の有害事象記載欄に記録することとした。

c) 安全性に関連する他の観察項目

5 つのクローン病患者を対象とした試験では，安全性評価項目としてバイタルサインを測定したが，これらは解析用のデータベースには含めず，バイタルサインに関連する有害事象についてのみ収集した。

2) 有害事象のデータ提示

有害事象の解析（例：有害事象，死亡，SAE，治験薬投与中止に至った有害事象，感染症，重篤な感染症，注射部位反応，及びインフュージョンリアクション）は，クローン病患者を対象とした試験の併合データ，及び既承認の適応症を対象とした試験の併合データを使用して実施した。

2.7.4 では，以下の点に留意する必要がある。

- 安全性評価で最も頑健性のある結果を示すのは，ランダム化した投与群間比較である。
- 調査期間が投与群間で異なる場合は，調査期間の違いを調整した有害事象発現割合の解析がより有益である。
- 有害事象発現時に投与していた治験薬，又はその他のデータ取扱い規定に基づき，被験者は 1 つ以上の投与群にカウントされることがある。

a) クローン病

2.7.4.1.1.1 に示したとおり，クローン病患者を対象とした試験の安全性併合データは以下の時期別に解析した。

- 寛解導入期
- 寛解維持期
- 寛解導入期及び寛解維持期の全期間

① 寛解導入期

静脈内投与による寛解導入期（0～8 週間）の安全性を評価するため，以下の解析を実施した。

- 第 III 相寛解導入試験の併合データ
- 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合データ
  - 海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の寛解導入期，及び第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）における本剤最高用量群又はプラセボ群の部分集団の併合データ
  - 以下の試験の寛解導入療法で得られたすべての併合データ：
    海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験），海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験，2.7.4.1.1.1 で規定した C0379T07 試験の部分集団），及び第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

寛解導入期の調査期間はいずれの試験も同程度であるため，解析結果は有害事象が報告された被験者の割合で提示した。

なお，第 III 相寛解導入試験では，本剤の静脈内投与製剤のバッチに安定性上の問題が確認されたため，治験薬の投与が一時的に中断された。投与中断前には 40 例の被験者が組み入れられた。これらの被験者は，計画より低用量の治験薬を投与された可能性があり，各試験の治験総括報告書で検討した主要な対象集団からは除外したが，2.7.4 では治験薬を投与した全例を対象としたため，当該被験者も安全性データに含めることとした。

また，第 III 相国際共同試験の 2 試験に組み入れられた日本人のクローン病の被験者を部分集団として解析し提示した。

(i) 第 III 相寛解導入試験の併合データ

第 III 相寛解導入試験では，本剤 2 用量（130 mg 及び～6 mg/kg）についてプラセボを対照として評価したことから（2.7.4.1.1.1(3)1)），これを寛解導入期の安全性の主要解析とした。

プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）のデータは，投与群ごとに有害事象の発現割合を提示した。以下に各投与群を示す。

- プラセボ群
- 本剤 130 mg 群
- 本剤～6 mg/kg 群
- 本剤併合群（本剤 2 用量群併合）

(ii) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合データ

補助的解析として，海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験，2.7.4.1.1.1(2)）の本剤最大用量である 6 mg/kg，及び第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験，2.7.4.1.1.1(3)1)）の～6 mg/kg のデータを併合した。この併合データについて，プラセボ及び本剤での有害事象の発現割合を示した。

また，別の補助的解析として，以下の用量の寛解導入療法を受けたすべての被験者のデータを併合した。

- C0379T07 試験（海外第 IIa 相試験）：本剤 4.5 mg/kg（2.7.4.1.1.1(1)）
- C0743T26 試験（海外第 IIb 相試験）：本剤 1，3 及び 6 mg/kg（2.7.4.1.1.1(2)）
- CRD3001 試験及び CRD3002 試験（第 III 相寛解導入試験）：本剤 130 mg 及び～6 mg/kg（2.7.4.1.1.1(3)1)）

本解析は，静脈内投与経路についてプラセボを対照として比較するものであるため，C0379T07 試験からは部分集団（2.7.4.1.1.1 に規定）のみを解析に加えた。併合データでは，プラセボ及び本剤（すべての投与量を含む）の有害事象の発現割合を示した。

② 寛解維持期

寛解維持期の安全性を評価するため，以下の解析を実施した。

- 第 III 相寛解維持試験
  - 第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）で本剤の静脈内投与による responder であり，第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）の皮下投与による寛解維持療法にランダム化された被験者（2.7.4.1.1.1(3)2)，以下「ランダム化された被験者」）のデータ
  - 寛解維持試験に移行した被験者（ランダム化の有無は問わない）（以下，「全被験者」）のデータ
- 海外第 IIb 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合データ
  - 海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）で responder として再ランダム化された被験者（以下，「再ランダム化された responder」）及び第 III 相寛解維持試験でランダム化された被験者の併合データ

第 III 相寛解維持試験では，有害事象の発現割合とともに，調査期間による違い（例えば LOR まで）を調整するため，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現件数を提示した。また，海外第 IIb 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合データについても，上述のように調査期間の違いを調整するため，100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を提示した。

(i) 第 III 相寛解維持試験

第 III 相寛解維持試験でランダム化された被験者を対象として，主要解析を実施した。本試験はプラセボ対照，ランダム化比較試験であり，被験者は本剤による実際の治療（静脈内投与による寛解導入療法後，皮下投与による寛解維持療法を実施）の対象であるため，本解析を寛解維持期の主要解析とした。各投与群の 0～44 週目（又は用量調節の対象となる LOR 基準に該当した時点まで）のデータについて，有害事象の発現割合，及び投与群間の調査期間の違いを調整するため，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現件数を提示した。以下に，各投与群を示す。

・ プラセボ群（本試験でのランダム化前に，本剤の静脈内投与による寛解導入療法を受けた被験者）

・ 本剤 90 mg SC q12w 群

・ 本剤 90 mg SC q8w 群

・ 全本剤群（本剤 2 投与群の合計）

さらに，ランダム化された被験者を対象とした補助的解析は，1）LOR 基準に該当した時点までに発現した有害事象，2）LOR 基準に該当した時点以降に発現した有害事象，の 2 つに分けて実施した。用量調節方法及び投与群名を図 2.7.4.1-3 に示した。

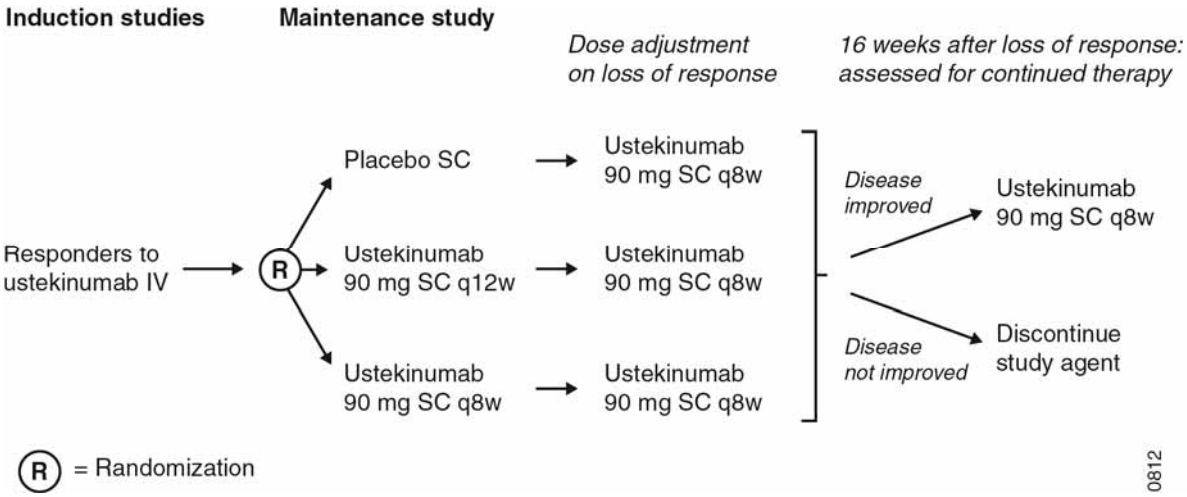


図 2.7.4.1-3 用量調節の概要（CRD3003 試験：ランダム化された被験者）

・ プラセボ群（本試験でのランダム化前に，本剤の静脈内投与による寛解導入療法を受けた被験者）

  ・ プラセボ：LOR 基準に該当した時点までのデータ

  ・ プラセボ→本剤 90 mg SC q8w：LOR 基準に該当した時点以降のデータ

  ・ 統合グループ（ランダム化された被験者）：上記 2 カテゴリーのデータを統合

・ 本剤 90 mg SC q12w 群

  ・ 90 mg SC q12w：LOR 基準に該当した時点までのデータ

  ・ 90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w：LOR 基準に該当した時点以降のデータ

  ・ 統合グループ（ランダム化された被験者）：上記 2 カテゴリーのデータを統合

・ 本剤 90 mg SC q8w 群

  ・ 90 mg SC q8w：LOR 基準に該当した時点までのデータ

  ・ 90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w：LOR 基準に該当した時点以降のデータ

・ 統合グループ（ランダム化された被験者）：上記 2 カテゴリーのデータを統合

・ 全本剤群：寛解維持試験における本剤初回投与後のデータ

各群間の比較をする際，最も有用な比較は「プラセボ群 対 全本剤群」である。また，上記各群の「統合グループ（ランダム化された被験者）」間の比較によっても重要な情報が得られると期待される。

また，別の補助的解析として CRD3003 試験の全被験者（ランダム化の有無は問わない）のデータを集計した（2.7.4.1.1.1(3)2)）。この解析により，全有害事象の総合的な情報が提供され，発現がまれな有害事象の識別が期待される。また，各投与群の 0～44 週目のデータについて，有害事象の発現割合，及び調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現件数を示した。全被験者の投与群の概要を図 2.7.4.1-4 に示した。

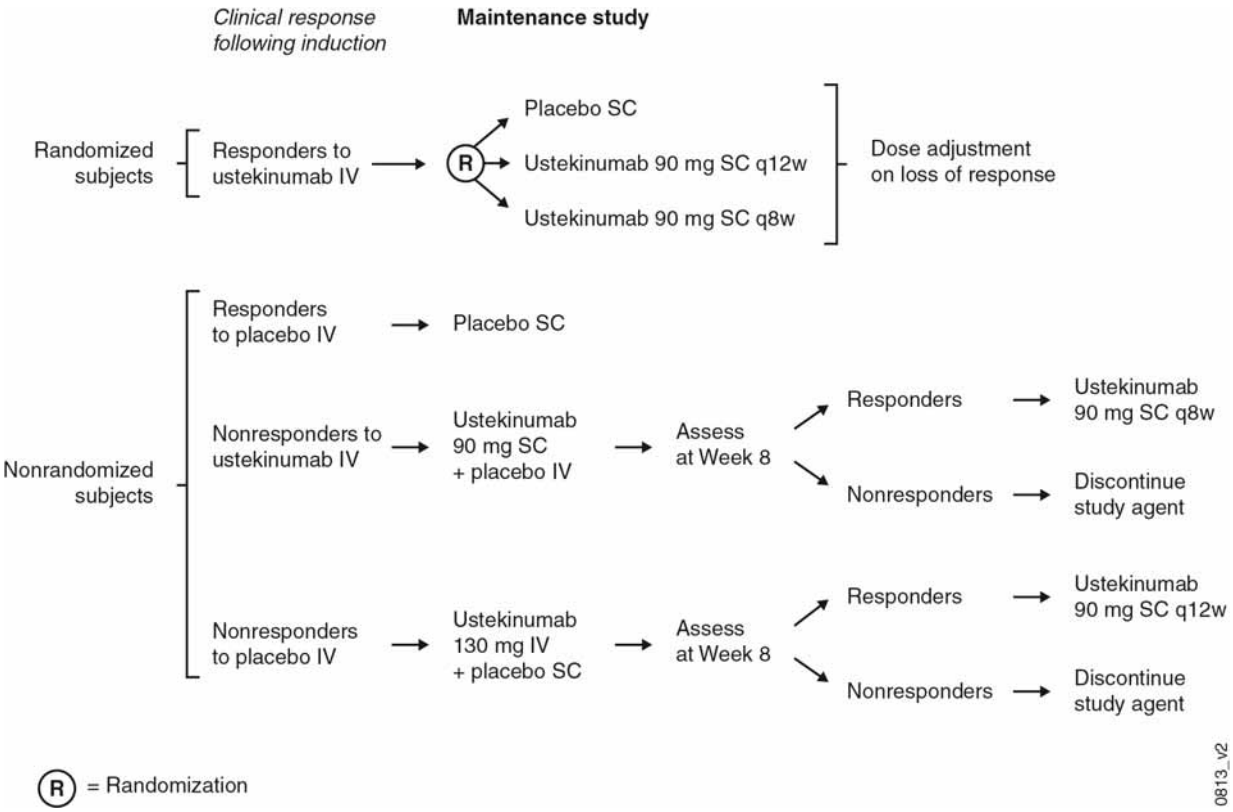


図 2.7.4.1-4 全被験者の投与群の概要（CRD3003 試験）

・ プラセボ：プラセボによる寛解導入療法の responder（ランダム化されなかった被験者）で，プラセボによる寛解維持療法を受けた被験者のデータを含めた。また，本剤による寛解導入療法の responder（ランダム化された被験者）で，寛解維持試験でプラセボ皮下投与に割り付けられた被験者の寛解維持期 8 週目以降のデータも含めた。なお，この 8 週目は，寛解導入療法での本剤単回投与後 16 週目に相当しており，本剤のクリアランス（16 週は半減期の約 5 倍の期間に相当）に基づき，発現した有害事象を本グループに振り分けるカットポイントとして選択した。

- 本剤による寛解導入療法の responder：本剤による寛解導入療法の responder（ランダム化された被験者）で，寛解維持試験で本剤皮下投与（q8w 又は q12w，用量調節の有無は問わない）に割り付けられた被験者のデータを含めた。また，寛解維持試験でプラセボ皮下投与に割り付けられた被験者の寛解維持期 0～8 週目のデータを含めた。上述のプラセボ同様に，本剤のクリアランスに基づき寛解維持期の 8 週目を，有害事象の発現時期のカットポイントとした。寛解維持試験でプラセボ皮下投与に割り付けられ，投与後に LOR 基準に該当し，用量調節で本剤皮下投与を受けた被験者については，用量調節時点以降に発現した有害事象を含めた。
- 寛解導入療法の non-responder：本剤又はプラセボによる寛解導入療法の non-responder（ランダム化されなかった被験者）で，寛解維持試験で本剤を投与された被験者のすべてのデータを含めた。データは，さらに以下に分けて集計した。
  - 寛解維持期 8 週目に clinical response が得られ，本剤（90 mg SC q8w 又は 90 mg SC q12w）を投与した被験者
  - 寛解維持期 8 週目に clinical response が得られず，治験実施計画書の規定に従い 8 週目に治験を中止した被験者
- 全本剤：寛解維持試験で本剤を投与されたすべての被験者（ランダム化の有無は問わない）で，初回投与後に発現したすべての事象を含めた。また，本剤による寛解導入療法の responder（ランダム化された被験者）で，寛解維持試験でプラセボ皮下投与に割り付けられた被験者の寛解維持期 0～8 週目の有害事象を含めた。寛解維持試験でプラセボ皮下投与に割り付けられ，投与後に LOR 基準に該当し，用量調節で本剤皮下投与を受けた被験者については，用量調節時点以降に発現した有害事象を含めた。

これらの解析結果は寛解維持試験の全被験者のデータを示しているが，投与群間で比較する際は，以下の点に留意する必要がある。

- 投与群は，被験者の様々な時点における clinical response の有無に一部依存しているため，ランダム化比較をしたものではない。
- 調査期間のばらつき（特に，寛解維持期 8 週目に治験実施計画書の規定に従い治験を中止した non-responder，及び治験期間を通してプラセボのみを投与された被験者）。
- プラセボ群には，プラセボによる寛解導入療法の responder，及び寛解導入療法で本剤を単回投与された被験者で，寛解維持試験でプラセボを皮下投与された被験者が含まれる。
- Responder には，様々な用法・用量の被験者（本剤による寛解導入療法後，寛解維持期に本剤皮下投与を受けた被験者又は寛解維持期の最初の 8 週目にプラセボ皮下投与を受けた被験者）が含まれる。
- Non-responder には，様々な被験者集団の様々な用法・用量の被験者が混在する。

(ii) 海外第 IIb 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合データ

補助的解析は，第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）でランダム化された被験者及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）で再ランダム化された responder の併合データを対象に実施した。調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を投与群ごとに示した。第 III 相寛解維持試験では，44 週目までに発現した有害事象，又は用量調節の対象となる LOR 基準に該当した時点までに発現した有害事象を含めた。海外第 IIb 相試験では，8～22 週目に発現した有害事象を含めた。以下に，各投与群を示す。

- プラセボ：海外第 IIb 相試験において，ランダム化により本剤による寛解導入療法を行い，clinical response が得られ，当該試験の寛解維持期にプラセボを投与された被験者を含めた。また，第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）での本剤による responder で，第 III 相寛解維持試験でプラセボを投与された被験者を含めた。
- 本剤：海外第 IIb 相試験において，ランダム化により本剤による寛解導入療法を行い，clinical response が得られ，当該試験の寛解維持期に本剤 90 mg を q8w で皮下投与された被験者を含めた。また，第 III 相寛解導入試験での本剤による responder で，第 III 相寛解維持試験で本剤 90 mg を q12w 又は q8w で皮下投与された被験者を含めた。

③ 寛解導入期から寛解維持期までの全期間（約 1 年）

クローン病における本剤の全般的安全性評価のため，寛解導入試験及び寛解維持試験の併合データを使用して以下の解析を実施した。

- 第 III 相国際共同試験
  - 主要解析は，第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）でランダム化された被験者を対象として，第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）で発現した有害事象，及び CRD3003 試験の 44 週目又は LOR 基準に該当した時点までに発現した有害事象を，寛解維持期の投与群ごとに要約した。
  - 補助的解析は，主要解析と同一集団を対象として，重要な安全性の項目（有害事象，SAE，感染症，重篤な感染症，死亡，及び悪性腫瘍）のみ，寛解導入 2 用量及び寛解維持期の投与群ごとに要約した。
- 海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験の併合データ
  - 海外第 II 相試験［C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で規定した定義）及び C0743T26 試験］と第 III 相国際共同試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，及び CRD3003 試験）における，全投与例の寛解導入期及び寛解維持期の併合データ

これらの解析では，投与群間の調査期間の違いを調整するため，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を提示した。

(i) 第 III 相国際共同試験

第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）でランダム化された被験者（2.7.4.1.1.3(1)2)a)で定義）において，第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の寛解導入期の 0 週目から寛解維持期の 44 週目までに発現した有害事象を含めた。したがって，本解析では最長 52 週間の投与期間のデータを示した。寛解維持期に用量調節を行った被験者では，用量調節の対象となる LOR 基準に該当した時点までに発現した有害事象のみを本解析に含めた。データは，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を，寛解維持期の投与群ごとに示した。以下に，寛解維持期の各投与群を示す。

- プラセボ群（第 III 相寛解維持試験でプラセボへのランダム化前に，本剤による寛解導入療法を受けた被験者）
- 本剤 90 mg SC q12w 群
- 本剤 90 mg SC q8w 群
- 全本剤群：本剤 90 mg SC q12w 及び 90 mg SC q8w 群の合計

解析結果を投与群間で比較する際は，有害事象が寛解導入療法で発現した場合であっても，すべての事象を寛解維持試験での投与群で集計していることに留意する必要がある（プラセボ群は，寛解導入試験での本剤の静脈内投与で発現した有害事象を含む）。これらの解析は，寛解導入期及び寛解維持期の全期間における安全性を検討することを目的としており，一方，各治療期（寛解導入期と寛解維持期）のデータは，ランダム化比較に基づくため，より頑健性のある安全性評価の結果を示している。

加えて，主要解析と同一集団を対象に，重要な安全性の項目（有害事象，SAE，感染症，重篤な感染症，死亡，及び悪性腫瘍）についても提示した（寛解導入療法の responder で，寛解導入試験の 0 週目から寛解維持試験の 44 週目又は LOR 基準に該当した時点までのデータを要約）。データは，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を，寛解導入 2 用量及び寛解維持期の投与群ごとに要約した。以下に，各投与群を示す。

- 本剤 130 mg 寛解導入療法後の寛解維持療法として：
  - プラセボ群
  - 本剤 90 mg q12w 群
  - 本剤 90 mg q8w 群
  - 全本剤群：本剤 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の合計
- 本剤～6 mg/kg 寛解導入療法後の寛解維持療法として：
  - プラセボ群
  - 本剤 90 mg q12w 群
  - 本剤 90 mg q8w 群
  - 全本剤群：本剤 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の合計

これらの解析は，寛解導入期及び寛解維持期の全期間における知見を得ることを目的としている。しかし，結果を解釈する際は，いずれの投与群も評価対象例数が比較的少ないことを考慮する必要がある。

(ii) 海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験の併合データ

補助的解析では，すべての海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験より，寛解導入療法から寛解維持療法まで（投与期間最長 52 週間）のデータが併合された。本解析では，C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で規定した定義）（28 週目まで），C0743T26 試験（36 週目まで），CRD3001 試験及び CRD3002 試験［CRD3003 試験に組み入れられた被験者は 8 週目まで，CRD3003 試験に組み入れられなかった被験者は 20 週目まで（2.7.4.1.1.1）］，CRD3003 試験（44 週目まで）のデータを含めた。データは，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。以下に，各投与群を示す。

- プラセボ群
- 本剤群

解析結果を投与群間で比較する際は，以下の点に留意する必要がある。

- ランダム化比較に基づいた解析ではない。
- データ取扱い規定に従い，初回に本剤を投与されたが，プラセボに再ランダム化又はクロスオーバーした被験者は，プラセボ群及び本剤群の両方の集計結果でカウントされる可能性がある。
    - 初回に本剤による寛解導入療法を受け，続いてプラセボによる寛解維持療法を受けた CRD3003 試験及び C0743T26 試験の被験者は，本剤投与後 16 週以内（半減期の約 5 倍）に発現した有害事象は本剤の集計結果に，16 週超に発現した有害事象はプラセボの集計結果に，それぞれ含めている。

b) クローン病と既承認の適応症（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の比較

有害事象の解析（有害事象，死亡，SAE，治験薬投与中止に至った有害事象，感染症，及び重篤な感染症）は，各適応症（クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の併合データを使用して比較した。データは以下に分けて解析した。

- プラセボ対照期間
- 1 年の調査期間

これらの解析では，試験間の調査期間の違いを調整するため，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

① プラセボ対照期間

各適応症（クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の試験（表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2）におけるプラセボ対照期間のデータを，プラセボを投与された全被験者，及び本剤を投与された全被験者でそれぞれ併合した。プラセボ群及び本剤群の以下の期間のデータを用い，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

- クローン病（0～8 週目）：C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で規定した定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験，及び CRD3002 試験において，本剤の静脈内投与（用量 130 mg，1 mg/kg，3 mg/kg，4.5 mg/kg，及び～6 mg/kg）又はプラセボの投与を受けた被験者のデータ
  - プラセボ群
  - 本剤群
- 尋常性乾癬（0～12 週目）：C0379T04 試験，C0743T08 試験，及び C0743T09 試験において，治験薬の皮下投与を受けた被験者のデータ
  - プラセボ群
  - 本剤群（用量 45 mg 及び 90 mg）
- 関節症性乾癬（0～16 週目）：C0743T10 試験，CNTO1275PSA3001 試験，及び CNTO1275PSA3002 試験において，治験薬の皮下投与を受けた被験者のデータ
  - プラセボ群
  - 本剤群（用量 45 mg 及び 90 mg）
- 全適応症併合
  - プラセボ群：プラセボ投与を受けた，すべての適応症の被験者併合データ
  - 本剤群：本剤の静脈内投与（用量 130 mg，1 mg/kg，3 mg/kg，4.5 mg/kg，及び～6 mg/kg）又は本剤皮下投与（用量 45 mg 及び 90 mg）を受けた，すべての適応症の被験者併合データ

② 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間における全般的な安全性の評価を行うため，以下の解析を各適応症の併合データを使用して実施した。

- 主要解析：すべての本剤群とプラセボ群のデータを比較
- 補助的解析：本剤 90 mg SC 群とプラセボ群のデータを比較

各適応症（クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の試験（表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2）における約 1 年の調査期間のデータを，プラセボを投与された全被験者，及び本剤を投与された全被験者でそれぞれ併合した。プラセボ群及び本剤群の以下の期間のデータを用い，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

- クローン病：C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で規定した定義）（28 週目まで），C0743T26 試験（36 週目まで），CRD3001 試験及び CRD3002 試験［CRD3003 試験に組み入れられた被験者は 8 週目まで，CRD3003 試験に組み入れられなかった被験者は 20 週目まで（2.7.4.1.1.1）］，CRD3003 試験（44 週目まで）において，治験薬の投与を受けた被験者のデータ
  - プラセボ群：初回にプラセボを投与された被験者は本剤が投与されるまでのデータ，及び初回に本剤を投与され，プラセボ群にクロスオーバー又は再ランダム化された被験者は本剤投与後 16 週超のデータ
  - 本剤群：本剤の静脈内投与（用量 130 mg，1 mg/kg，3 mg/kg，4.5 mg/kg，及び～6 mg/kg），及び本剤皮下投与（用量 90 mg）を受けた被験者のデータ。初回に本剤を投与され，プラセボ群にクロスオーバー又は再ランダム化された被験者の，本剤投与後 16 週以内のデータ。CRD3003 試験のランダム化された被験者では，寛解維持療法でプラセボ皮下投与を受け，用量調節で本剤皮下投与を受けた被験者の用量調節時点以降に発現した事象を含む
- 尋常性乾癬：C0379T04 試験，C0743T08 試験，C0743T09 試験，及び C0743T12 試験において，治験薬の皮下投与を受けた被験者の 52 週目までのデータ
  - プラセボ群：本剤へのクロスオーバー時点までのデータ
  - 本剤群：本剤初回投与後のデータ（用量 45 mg 及び 90 mg）
- 関節症性乾癬：C0743T10 試験（36 週目まで），CNTO1275PSA3001 試験（52 週目まで），及び CNTO1275PSA3002 試験（60 週目まで）において，治験薬の皮下投与を受けた被験者のデータ
  - プラセボ群：早期中止時点（C0743T10 試験の 12 週目又は第 III 相試験の 16 週目），又は本剤へのクロスオーバー時点（C0743T10 試験の 16 週目又は第 III 相試験の 24 週目）までのデータ
  - 本剤群：本剤初回投与後のデータ（用量 45 mg 及び 90 mg）
- 全適応症併合
  - プラセボ群：尋常性乾癬及び関節症性乾癬の試験では，早期中止又は本剤へのクロスオーバー時点までのプラセボを投与されたすべての被験者の併合データ。クローン病の試験では，初回にプラセボを投与された被験者は本剤が投与されるまでのデータ，及び初回に本剤を投与され，プラセボ群にクロスオーバー又は再ランダム化された被験者は本剤投与後 16 週超のデータ
  - 本剤群：本剤の静脈内投与（用量 130 mg，1 mg/kg，3 mg/kg，4.5 mg/kg，及び～6 mg/kg），及び／又は本剤皮下投与（用量 45 mg 及び 90 mg）を受けた被験者の併合データ。クローン病の試験では，初回に本剤を投与され，プラセボ群にクロスオーバー又は再ランダム化された被験者の，本剤投与後 16 週以内のデータ

補助的解析では，クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬の試験でプラセボ又は本剤を投与された被験者を対象に，本剤 90 mg 皮下投与（q8w 及び q12w を併合）のデータのみについて，上述した主要解析と同様の解析を実施した。データは，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現件数を示した。投与群名は，主要解析（すべての本剤群とプラセボ群を比較）の「本剤」を「本剤 90 mg」に置き換えた以外は同一である。

1 年の調査期間で投与群間の比較をする際は，以下の点に留意する必要がある。

- ランダム化比較に基づいた解析ではない。
- データ取扱い規定に従い，再ランダム化，早期中止，又はクロスオーバーされた被験者は，プラセボ群及び本剤群の両方の集計結果に含まれる可能性がある。
  - クローン病の試験では，初回に本剤による寛解導入療法を受け，続いてプラセボによる寛解維持療法を受けた被験者は，本剤投与後 16 週以内に発現した有害事象は本剤の集計結果に，16 週超に発現した有害事象はプラセボの集計結果に，それぞれ含めている。
  - 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の試験では，プラセボ群の被験者は，早期中止又は本剤へのクロスオーバー時点までに発現した事象をプラセボの集計結果に，本剤の初回投与後に発現した事象は本剤の集計結果にそれぞれ含めている。
- プラセボ群の調査期間は，本剤の追跡調査期間より短かった。

c) クローン病と既承認の適応症（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象とした日本人データの比較

日本人集団については，クローン病を対象とした第 III 相国際共同試験 3 試験と，既承認の適応症である尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした JPN-02 試験の結果を比較した。有害事象，SAE，治験薬と合理的に関連性がある有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象，感染症，重篤な感染症について，試験間の調査期間の違いを調整するため，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現件数を比較した。

(2) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（悪性腫瘍，重篤な MACE，結核，日和見感染症，重篤な神経学的疾患及びアナフィラキシー／血清病様反応）について，追加解析を実施した。これらの注目すべき有害事象は，クローン病及び既承認の適応症（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）別に要約した。

1) 悪性腫瘍及び主要心血管イベント（MACE）の解析

a) 悪性腫瘍

子宮頚部上皮内癌及び非メラノーマ性皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍に関し，各適応症での発現割合と一般母集団で予想される発現割合を，外部データベースを用いて比較した。

年齢，性別，及び人種で調整した一般的な米国人集団における非皮膚悪性腫瘍の発現割合を推定するため，米国国立衛生研究所の監視疫学遠隔成績（SEER）のデータベース（2000～2010

年）を選択した。この選択は，注目すべき有害事象を特定するデータベースの性能に基づいたもので，SEER データベースは，米国の国勢調査データの人口情報に基づく 300 万件を超える悪性腫瘍の情報を含んでおり，本剤の臨床試験データベースと容易に比較できる方法で収集及び分類されている。

なお，子宮頚部上皮内癌及び NMSC は SEER データベースに含まれていなかった。したがって，これらの悪性腫瘍は，本解析項目から除外した。

b) 主要心血管イベント（MACE）

すべての SAE について，重篤な MACE（心血管系の死亡，非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中等）に関連するか否かを，独立した Cleveland Clinic 財団の Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5) により，盲検下でレトロスペクティブに判定した。重篤な MACE の累積発現割合の解析は，C5 で判定された有害事象に基づいて実施した。

2) 注目すべき有害事象のデータ提示

注目すべき有害事象の概要を，クローン病の試験の併合データ及び既承認の適応症である尋常性乾癬及び関節症性乾癬の試験の併合データを使用して提示した。データは以下に分けて解析した。

- プラセボ対照期間
- 1 年の調査期間

これらの解析では，試験間の調査期間による違いを調整するため，調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

a) プラセボ対照期間

有害事象の標準的な解析のデータを示した（2.7.4.1.1.3(1)2)b)）。

b) 約 1 年の調査期間

有害事象の標準的な解析のデータを示した（2.7.4.1.1.3(1)2)b)）。

(3) 部分集団解析

1) データ収集方法

a) 内因性要因：人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

1 件以上の有害事象，SAE，感染症を発現した被験者の割合，及び治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合について，以下の部分集団により要約した。

- 人口統計学的特性（性別，人種，年齢，及び体重）
  - 人種：白人，黒人又はアフリカ系米国人，及びアジア人

・ 年齢：45 歳未満対 45 歳以上，65 歳未満対 65 歳以上

・ 体重：中央値 69.0 kg 未満対 69.0 kg 以上

・ ベースライン時の疾患特性（重症度，罹患期間，消化管の病変部位）

・ 重症度：CDAI スコア 300 以下対 CDAI スコア 300 超

・ 罹患期間：5 年以下，5 年超 15 年以下，15 年超

・ 消化管の病変部位：回腸のみ，大腸のみ，回腸及び大腸

上記の部分集団の評価項目について，日本人が組み入れられたクローン病の第 III 相国際共同試験 3 試験のデータを用いて，日本人集団の解析を実施した。

b) 外因性要因：ベースライン時の治療及び抗 TNF 薬治療歴

重要な安全性の項目（有害事象，SAE，治験薬投与中止に至った有害事象，及び感染症を発現した被験者の割合）について，以下の部分集団で要約した。

・ ベースライン時の免疫調節薬治療：6-メルカプトプリン（6-MP），アザチオプリン（AZA），又はメトトレキサート（MTX）の有無

・ ベースライン時の経口コルチコステロイド治療：有無

・ 抗 TNF 薬治療歴：無効，既投与（無効除く），未治療

上記の部分集団の評価項目について，日本人が組み入れられたクローン病の第 III 相国際共同試験 3 試験のデータを用いて，日本人集団の解析を実施した。

c) キャリーオーバー効果

CRD3003 試験のランダム化された被験者において，静脈内投与による寛解導入療法（130 mg 又は～6 mg/kg）がキャリーオーバー効果によって寛解維持期の安全性に影響を及ぼした可能性を評価するため，補助的解析を実施した。

2) 部分集団解析のデータ提示

部分集団解析における推定精度の向上のため，併合データを用いてクローン病の試験の寛解導入期及び寛解維持期の解析を実施した。

a) 寛解導入期

① 内因性要因及び外因性要因

プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の部分集団解析には，第 II 相試験［C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で規定した定義）及び C0743T26 試験］並びに第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）（2.7.4.1.1.1(1)，2.7.4.1.1.1(2)，及び 2.7.4.1.1.1(3)）の併合データを使用して実施した。以下の投与群ごとに，有害事象の発現割合を示した。

・ プラセボ群

・ 本剤群：本剤を静脈内投与された被験者（用量 130 mg，1 mg/kg，3 mg/kg，4.5 mg/kg，及び～6 mg/kg）

b) 寛解維持期

① 内因性要因及び外因性要因

部分集団解析は，海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験，2.7.4.1.1.1(2)）で再ランダム化された responder，及び第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験，2.7.4.1.1.1(3)2)）でランダム化された被験者の併合データを使用して実施した。以下の投与群ごとに，後述の期間における調査期間の 100 人年あたりの有害事象の発現件数を提示した。

・ プラセボ群：C0743T26 試験の 8～22 週目，及び CRD3003 試験の 0～44 週目又は LOR 基準に該当した時点までに，プラセボを投与された被験者

・ 本剤群：C0743T26 試験の 8～22 週目，及び CRD3003 試験の 0～44 週目又は LOR 基準に該当した時点までに，本剤 90 mg 皮下投与（q8w 又は q12w）を投与された被験者

② キャリーオーバー効果

本剤の静脈内投与による寛解導入療法（130 mg 又は～6 mg/kg）がキャリーオーバー効果によって寛解維持期の安全性に影響を及ぼした可能性を評価するため，CRD3003 試験のランダム化された被験者（2.7.4.1.1.3(1)2)a)で定義）で補助的解析を実施した。安全性のデータは，重要な安全性の項目（有害事象，SAE，治験薬投与中止に至った有害事象，感染症，及び重篤な感染症）について要約し，投与群ごとに，寛解維持試験の 0～8 週目の有害事象の発現割合を示した。寛解維持期 8 週目は，寛解導入期 0 週目の投与から半減期の約 5 倍の期間に相当するため，データ収集のカットポイントとして選択した。本剤寛解維持療法（90 mg SC q8w 及び q12w）は，いずれも 8 週目より前の本剤の投与が 1 回であることから，合算した。

・ 以下の寛解導入療法後のプラセボ寛解維持療法：

  ・ 本剤 130 mg 群

  ・ 本剤 6 mg/kg 群

・ 以下の寛解導入療法後の本剤 SC 寛解維持療法：

  ・ 本剤 130 mg 群

  ・ 本剤 6 mg/kg 群

(4) 統計解析

安全性の解析には，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。被験者の再ランダム化や，早期中止又はクロスオーバーが可能であったため，同一被験者が表中の複数のカラ

ムに重複して含まれる可能性がある。安全性は，有害事象を発現した被験者の割合を要約した。この発現割合は，調査期間又は曝露期間が長くなるほど高くなる可能性があるため，投与群間の比較には交絡が存在する可能性がある。

寛解維持期，寛解導入期及び寛解維持期の合計，全適応症で死亡，悪性腫瘍，及び重篤な MACE の解析は，調査期間の違いを調整するため，100 人年法に基づいて評価した。発現がまれな事象の 100 人年あたりの発現例数又は発現件数の推定精度を示すため，95%信頼区間も算出した。

カテゴリカルデータについては頻度及び割合を提示し，連続変数については記述統計量（平均値，中央値，標準偏差，四分位範囲，範囲）により要約した。

2.7.4.1.1.4 重篤な有害事象の文章による説明

2.7.4 に含めた試験において，本剤を投与された被験者で発現した SAE 等について，データベース固定後のデータで文章による説明を個々の治験総括報告書に示した。また，CRD3003 試験の 44 週目の来院以降，2015 年 9 月 1 日時点までに発現した死亡について，文章による説明を Integrated Summary of Safety（ISS）に示した。

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で認められた SAE（日本人のみ），治験薬と合理的に関連性がある SAE，及び重篤な感染症の文章による説明をそれぞれ【2.7.6.2.3】，【2.7.6.3.3】及び【2.7.6.4.3】に提示した。

2.7.4.1.1.5 本剤の adverse drug reaction（ADR）の解析

海外では，本剤の安全性のデータを継続して評価するため，ファーマコビジランスプログラムにより臨床試験データ，登録情報，観察データ，製造販売後調査報告書，及び文献を含む様々な資料から有害事象に関する情報を収集し，安全性への影響を示唆する事象を特定するため，事象を個別及び全体で，リアルタイム及び定期的な医学的評価を組織的に実施している。

本剤の臨床試験データは，定期的に再検討され，すべての SAE 及び有害事象はリアルタイムに確認され，データベース固定後又は盲検解除後に，安全性を検討するチームが全体を再評価した。

ADR の日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 の定義を使用して，本剤と有害事象に因果関係があると考えられる根拠がある場合，本剤の有害事象は ADR と特定した。有害事象が ADR と特定されるかどうかを判断する際は，以下の要因を考慮した。

1. 有害事象の重篤度
2. 報告される頻度
3. 本剤の有害事象の発現割合が，プラセボの発現割合を上回るかどうか（いずれかの本剤群で発現頻度 1%以上であり，かつプラセボ群に対する本剤群の相対発現リスクがの 1.5 倍以上）
4. 用量反応性の程度
5. 本剤の薬理学的特性と有害事象の関連の程度

6. 本剤の曝露時期と有害事象発現時期
7. リチャレンジ及びデチャレンジ結果の存在

2.7.4.1.1.6 添付文書に関する補助的情報の解析

添付文書情報を裏付けるため，感染症，重篤な感染症，及び悪性腫瘍では特定の解析を実施した。

これらの解析は，クローン病を対象とした海外第 II 相試験（C0379T07 試験及び C0743T26 試験）並びに第 III 相国際共同試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験），関節症性乾癬を対象とした海外第 II 相試験（C0379T10 試験）並びに海外第 III 相試験（CNTO1275PSA3001 試験及び CNTO1275PSA3002 試験），尋常性乾癬を対象とした国際共同試験の 5 年間までの調査期間（C0379T04 試験，C0743T08 試験，C0743T09 試験及び C0743T12 試験）の併合データを使用して実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

クローン病の被験者に対する本剤の曝露状況は本項に示し，他の疾患（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の被験者に対する本剤の曝露状況は 2.7.4.2.3.1(1)に示した。

2.7.4.1.2.1 クローン病の被験者に対する曝露

クローン病の被験者に対する本剤の安全性を評価した試験（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）で本剤投与を受けた被験者は合計 1749 例であった。本剤の投与期間は 849 例（48.5%）が 6 カ月以上，464 例（26.5%）が 1 年以上であり，人年単位に換算すると 1106 人年であった（表 2.7.4.1-3）。

表 2.7.4.1-3 クローン病対象試験で投与された本剤の投与期間及び投与量の要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験：
試験全体：本剤を投与された被験者 [a]）

	Crohn's Disease[b]
	Ustekinumab
Subjects treated with ustekinumab	1749
Duration of ustekinumab exposure	
Single IV	1664 (95.1%)
At least 6 months[c]	849 (48.5%)
At least 1 year[d]	464 (26.5%)
Avg duration of treatment (weeks)	19.48
Total subject-years of follow-up	1106
Total dose (mg)	
N	1749
Mean (SD)	432.1 (243.86)
Median	399.6
IQ range	(219.6; 619.2)
Range	(3; 1060)

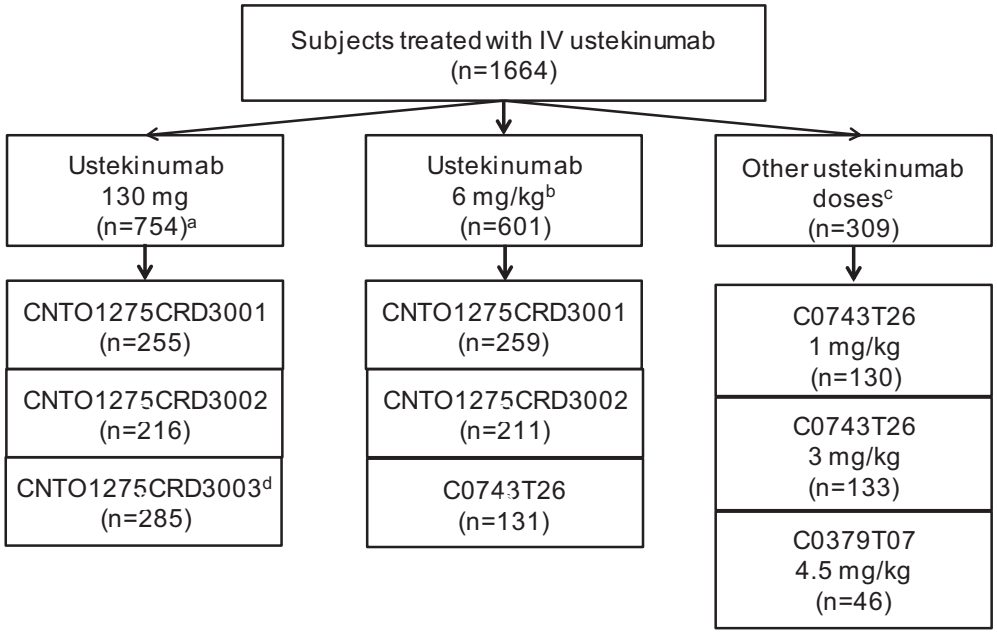
SD=standard deviation
[a] C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44).
[b] Placebo crossover subjects were included in the ustekinumab columns after crossover to ustekinumab.
[c] The duration between the first and last ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[d] The duration between the first and last ustekinumab administration was at least 38 weeks.
SOURCE: [TSFINFE91A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE91A.SAS] 09OCT2015, 16:07: [TSFEXP02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFEXP02A.SAS] 09OCT2015, 16:01

(1) 寛解導入期

(i) 試験全体

クローン病治療の寛解導入期に本剤を静脈内投与したときの安全性は，以下に示す試験で評価した：C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験。

各試験の 0 週目に本剤の単回静脈内導入投与を受けた被験者は C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験を併せて 1664 例であった（図 2.7.4.1-5）。1664 例の投与量別の内訳は，固定用量（130 mg）が 754 例，体重別用量（～6 mg/kg）が 601 例，その他の用量が 309 例であった。本剤の投与量が 130 mg であった被験者及び～6 mg/kg であった被験者は，いずれの第 III 相寛解導入試験でも同程度であった（CRD3001 試験：255 例及び 259 例，CRD3002 試験：216 例及び 211 例）。なお，ここでは CRD3003 試験で本剤の静脈内投与を受けた被験者も含めた。当該被験者は CRD3001 試験及び CRD3002 試験で寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された non-responder で，CRD3003 試験に移行後，本剤 130 mg を 0 週目に単回静脈内投与された。

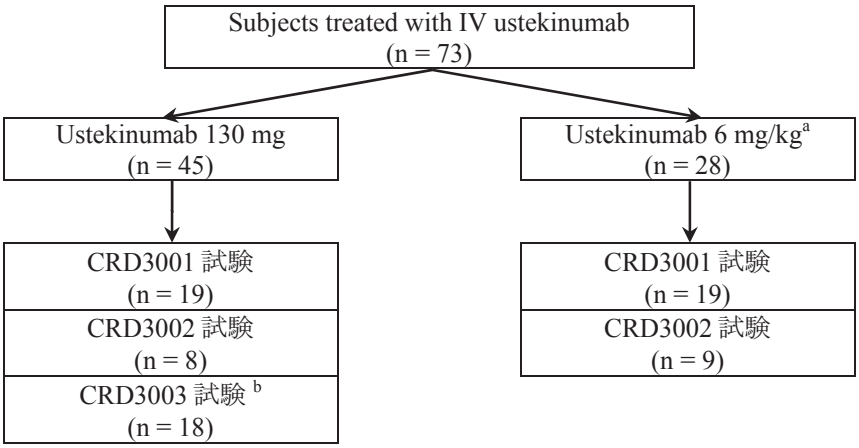


[a] Note that 2 subjects received 130 mg IV at both induction and maintenance Week 0
[b] Includes: ustekinumab 6 mg/kg in C0743T26; Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[c] Includes: ustekinumab 1 mg/kg and 3mg/kg in C0743T26; ustekinumab 4.5 mg/kg in placebo-controlled population 1 in C0379T07.
[d] Subjects not in clinical response to IV placebo induction dose received ustekinumab 130 mg at Week 0.
Adapted from [FSFEXP01.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\FSFEXP01.SAS] 09OCT2015, 15:53

図 2.7.4.1-5 クローン病の被験者に静脈内投与された本剤の要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，
CRD3003 試験：試験全体：本剤を静脈内投与された被験者）

(ii) 日本人集団

本剤の安全性を評価するクローン病対象試験のうち，日本人が組み入れられた試験は CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験であった。これら 3 試験では，合計 73 例の日本人被験者が 0 週目に単回静脈内導入投与を受けた（図 2.7.4.1-6）。73 例の投与量別の内訳は，固定用量（130 mg）が 45 例，体重別用量（～6 mg/kg）が 28 例であった。本剤の投与量が 130 mg であった被験者数及び～6 mg/kg であった被験者数は，いずれの寛解導入試験でも同程度であった（CRD3001 試験：いずれも 19 例，CRD3002 試験：8 例及び 9 例）。



a Includes: Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
b Subjects not in clinical response to IV placebo induction dose received ustekinumab 130 mg at Week 0.

図 2.7.4.1-6 クローン病の被験者に静脈内投与された本剤の要約
（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験：日本人集団：
本剤を静脈内投与された被験者）

(2) 寛解維持期

(i)　試験全体

クローン病治療の寛解維持期に本剤を皮下投与したときの安全性は，CRD3003 試験でランダム化された被験者，及び治験薬を投与された全被験者（ランダム化の有無を問わず）を対象にそれぞれ評価した。また，寛解維持期の併合解析では，CRD3003 試験でランダム化された被験者，及び C0743T26 試験で再ランダム化された responder を対象とした。

CRD3003 試験では，ランダム化後に治験薬を投与された被験者 396 例のうち 314 例が本剤投与を受けた。CRD3003 試験では本剤による寛解導入療法の responder がランダム化され，その内訳はプラセボ群が 133 例，本剤 90 mg SC q12w 群が 132 例，本剤 90 mg SC q8w 群が 131 例であった。プラセボ群では 51 例が LOR に伴う用量調節（以下，用量調節）後に本剤 90 mg を q8w で皮下投与された（表 2.7.4.1-4）。一方，プラセボ又は本剤による寛解導入療法の non-responder に対しては，ランダム化せずに本剤を投与した。8 週目で試験を中止せずに，寛解維持療法として本剤 90 mg（q8w 又は q12w）を投与された被験者は 419 例であった【表 2.7.4.7-付録-1】。

C0743T26 試験では，寛解導入療法として本剤の静脈内投与を受けた responder の 72 例に対し，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与した【表 2.7.4.7-付録-2】。

CRD3003 試験及び C0743T26 試験の併合解析では，responder としてランダム化された被験者のうち，335 例が寛解維持療法として本剤 90 mg の皮下投与（q8w 又は q12w）を受けた。この 335 例のうち 231 例（69.0%）に対して，本剤を 6 カ月以上投与した【表 2.7.4.7-付録-2】。なお，C0743T26 試験ではそのデザイン上，本剤 90 mg の q8w 投与を 6 カ月以上継続した被験者はいなかった【2.7.3.1.1(1)2】。

表 2.7.4.1-4 本剤の累積投与量の要約（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Cumulative dose (mg)										
N	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Mean (SD)	NA	266.5 (104.90)	103.5 (146.34)	285.0 (107.91)	270.0 (131.75)	344.3 (92.70)	411.5 (181.39)	276.2 (135.92)	472.7 (135.04)	385.2 (138.32)
Median	NA	270.0	0.0	360.0	270.0	360.0	540.0	270.0	540.0	360.0
IQ range	NA	(180.0; 360.0)	(0.0; 180.0)	(180.0; 360.0)	(180.0; 360.0)	(360.0; 360.0)	(270.0; 540.0)	(180.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)
Range	NA	(90; 450)	(0; 450)	(90; 360)	(0; 450)	(90; 540)	(90; 540)	(0; 450)	(90; 540)	(90; 540)

q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous; SD=standard deviation

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.

[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

[TSIEXP02A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsiexp02a.sas] 07OCT2015, 18:16

(ii) 日本人集団

寛解維持療法として日本人に本剤を投与した試験は CRD3003 試験のみであり，試験全体と同様，日本人被験者のうちランダム化された被験者及び治験薬を投与された全被験者を対象に評価した。

CRD3003 試験では，ランダム化された日本人 21 例のうち 18 例が本剤投与を受けた。ランダム化された日本人被験者の内訳はプラセボ群が 4 例，本剤 90 mg SC q12w 群が 8 例，本剤 90 mg SC q8w 群が 9 例であった。プラセボ群では 1 例が用量調節後に本剤 90 mg を q8w で皮下投与された【表 2.7.4.7-付録-3】。一方，プラセボ又は本剤による寛解導入療法の non-responder に対しては，ランダム化せずに本剤を投与した。8 週目で試験を中止せずに，寛解維持療法として本剤 90 mg（q8w 又は q12w）を投与された被験者は 33 例であった【表 2.7.4.7-付録-4】。

(3) 寛解導入期から寛解維持期までの全期間

寛解導入期から寛解維持期までの全期間にわたる本剤の安全性について，以下の被験者を対象に評価した。

- CRD3003 試験でランダム化された被験者
- C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験で治験薬を投与された全被験者

CRD3003 試験では，寛解導入療法として本剤を固定用量（130 mg）で静脈内投与された 121 例，及び体重別用量（～6 mg/kg）で静脈内投与された 142 例が本剤 SC 群にランダム化された。固定用量 61 例及び体重別用量 71 例は本剤 90 mg SC q12w 群に，固定用量 60 例及び体重別用量 71 例は本剤 90 mg SC q8w 群にそれぞれランダム化された【表 2.7.4.7-付録-5】。

C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験では，寛解導入期から寛解維持期までの全期間で合計 1749 例に本剤を投与した。本剤投与期間は 48.5%（849/1749 例）が 6 カ月以上，26.5%（464/1749 例）が 1 年以上であった（表 2.7.4.1-3）。なお，C0743T26 試験でも寛解維持期を設定したが，そのデザイン上，本剤 90 mg の q8w 投与を 6 カ月以上継続した被験者はいなかった。

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

クローン病の被験者の人口統計学的特性を本項に示し，他疾患の被験者の人口統計学的特性は 2.7.4.2.3.1(2)に示した。

2.7.4.1.3.1 クローン病の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 寛解導入期

(i) 試験全体

C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を【表 2.7.4.7-付録-6】に示した。これら試験の

併合解析の対象は 1988 例であり，その大半は白人（87.0%），過半数は女性（56.2%）であった。各項目の中央値は，年齢が 37.0 歳，体重が 69.0 kg，クローン病罹患期間が 9.24 年，CDAI スコアが 308.0 ポイント（中等症から重症の疾患活動性）であった。C0379T07 試験を除く試験では，大半の被験者（87.7%）が前治療を受けていたが，コルチコステロイド又は免疫調節薬では効果不十分であった。抗 TNF 薬治療歴あり［無効，既投与（無効除く）］が 77.5%，治療歴なし（未治療）が 22.5%であった。C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義）で抗 TNF 薬治療歴なしの被験者は 33/53 例であった。

各試験の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性はおおむね同様であった。一部の項目で差がみられたが，試験デザインの違いから一般的に予測可能な項目であった。

(ii) 日本人集団

上述の試験のうち，CRD3001 試験及び CRD3002 試験には日本人 82 例が含まれた。日本人被験者の人口統計学的特性は，体重を除き試験全体と同様であった。過半数は男性（67.1%）であり，年齢の中央値は 34.0 歳であった。体重の中央値は 56.75 kg であり，試験全体（69.0 kg）を下回った。クローン病罹患期間は 6.50 年，CDAI スコア 295.5 ポイント（中等症から重症の疾患活動性）であった。被験者の 72.0%は前治療を受けていたが，コルチコステロイド又は免疫調節薬では効果不十分であった。抗 TNF 薬治療歴あり［無効，既投与（無効除く）］が 86.6%，治療歴なし（未治療）が 13.4%であった【表 2.7.4.7-付録-7】。

CRD3001 試験，CRD3002 試験の日本人の人口学的特性及びベースライン時の疾患特性はおおむね同様であった。一部の項目で差がみられたが，体重など一般的に予測可能な項目であった。

(2) 寛解維持期

(i) 試験全体

CRD3003 試験でランダム化された被験者，及び C0743T26 試験の寛解維持期に再ランダム化された responder の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，寛解導入期の 0 週目に評価した値を要約した。

その結果は寛解導入期の併合解析とおおむね一致し，大半の被験者が白人（87.1%）であり，過半数が女性（57.7%）であった。各項目の中央値は年齢が 37.0 歳，体重が 69.0 kg であった。クローン病罹患期間は 8.29 年，CDAI スコアは 314.0 ポイントであり，寛解導入期及び寛解維持期の間で同程度であった。コルチコステロイド又は免疫調節薬による前治療が効果不十分であった被験者の割合，及び前治療で投与された抗 TNF 薬が無効であった被験者の割合も寛解導入期の併合解析と同様であった【表 2.7.4.7-付録-8】。

(ii) 日本人集団

上述の試験のうち，日本人が組み入れられた試験は CRD3003 試験のみであった。CRD3003 試験でランダム化された日本人被験者は 21 例であり，その人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は寛解導入期の結果とおおむね一致した。過半数は男性（66.7%）であり，年齢の中央値は 35.0 歳であった。体重の中央値は 57.90 kg であり，試験全体（69.0 kg）を下回った。クロ

ーン病罹患期間（6.77 年），及び CDAI スコア（297.0 ポイント）は寛解導入期の値と同程度であった【表 2.7.4.7-付録-9】，【表 2.7.4.7-付録-10】。

CRD3003 試験でランダム化されなかった日本人 53 例の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，ランダム化された被験者の結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-11】，【表 2.7.4.7-付録-12】。

2.7.4.2 有害事象

比較的よくみられる有害事象，死亡，その他の SAE 及び治験薬投与中止に至った有害事象はそれぞれ 2.7.4.2.1.1，2.7.4.2.1.2，2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.4 に要約した。器官別又は症候群別有害事象（感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，重篤な感染症，結核及び日和見感染症，インフュージョンリアクション，注射部位反応，アナフィラキシー及び血清病様反応）は 2.7.4.2.1.5 に提示した。

注目すべき有害事象（悪性腫瘍，MACE，アナフィラキシー及び血清病様反応，結核及び日和見感染症，重篤な神経学的疾患）については，クローン病及び既承認の適応症（尋常性乾癬，関節症性乾癬）の被験者を併合して集計した結果を 2.7.4.2.3.1(8)に要約した。

安全性に関するそれぞれの評価項目について，試験全体の解析結果に続き，日本人集団の解析結果を記載した。

クローン病の被験者を対象とした各試験で得られた安全性に関する結果の詳細は，それぞれの治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR，【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR，【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR，【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR）。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 寛解導入期

(i) 試験全体

プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重要な安全性の項目について，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析結果を表 2.7.4.2-1 に要約した。

治験薬を投与された被験者の調査期間及び治験薬の投与回数の平均値はプラセボ群，本剤 130 mg 群及び本剤～6 mg/kg 群でそれぞれ同様であった。有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，用量依存性はみられなかった。死亡は報告されなかった。SAE の発現割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合も低く，本剤群と比較してプラセボ群で高い値を示した。

表 2.7.4.2-1 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
重要な安全性の項目の要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who died	0	0	0	0
Subjects who discontinued because of 1 or more adverse events	19 (4.1%)	8 (1.7%)	8 (1.7%)	16 (1.7%)
Total number of subjects with				
Adverse events	282 (60.5%)	275 (58.4%)	284 (60.4%)	559 (59.4%)
Serious adverse events	28 (6.0%)	23 (4.9%)	25 (5.3%)	48 (5.1%)
Infections[b]	108 (23.2%)	92 (19.5%)	111 (23.6%)	203 (21.6%)
Serious Infections[b]	6 (1.3%)	7 (1.5%)	8 (1.7%)	15 (1.6%)
Infusion reactions	11 (2.4%)	17 (3.6%)	12 (2.6%)	29 (3.1%)
Malignancies (excluding NMSC)	0	0	0	0

[b] Infection as assessed by the investigator.
[TSFKEY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFKEY01A.SAS] 09OCT2015, 16:09

(ii) 日本人集団

プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重要な安全性の項目について，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の日本人被験者を対象とした併合解析結果を表 2.7.4.2-2 に要約した。

治験薬を投与された被験者の調査期間及び治験薬の投与回数の平均値は各投与群で同様であった。有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，死亡は報告されなかった。SAE の発現割合は低く，治験薬投与中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 例のみに認められた。

表 2.7.4.2-2 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
重要な安全性の項目の要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who died	0	0	0	0
Subjects who discontinued because of 1 or more adverse events	1 (3.7%)	0	0	0
Total number of subjects with				
Adverse events	15 (55.6%)	12 (44.4%)	14 (50.0%)	26 (47.3%)
Serious adverse events	2 (7.4%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)
Infections[b]	6 (22.2%)	5 (18.5%)	7 (25.0%)	12 (21.8%)
Serious Infections[b]	0	0	0	0
Infusion reactions	1 (3.7%)	0	0	0
Malignancies (excluding NMSC)	0	0	0	0

[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPKEY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPKEY01A.SAS] 28OCT2015, 23:47

(2) 寛解維持期

(i) 試験全体

寛解維持期の重要な安全性の項目について，CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間を対象とした解析結果を表 2.7.4.2-3 に要約した。

ランダム化後に治験薬を投与された被験者の調査期間の平均値はプラセボ群，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群で同様であった。有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，用量依存性は認められなかった。死亡は報告されず，SAE 発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。

表 2.7.4.2-3 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた重要な安全性の項目の要約
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Average duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Subjects who died	0	0	0	0
Total number of subjects with treatment emergent				
Adverse events	111 (83.5%)	106 (80.3%)	107 (81.7%)	213 (81.0%)
Serious adverse events	20 (15.0%)	16 (12.1%)	13 (9.9%)	29 (11.0%)
Infections [c]	66 (49.6%)	61 (46.2%)	63 (48.1%)	124 (47.1%)
Serious infections [c]	3 (2.3%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	8 (6.0%)	10 (7.6%)	4 (3.1%)	14 (5.3%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE13A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae13a.sas] 07OCT2015, 18:01

(ii)　日本人集団

寛解維持期の重要な安全性の項目について，CRD3003 試験の日本人被験者を対象とした 44 週目又は用量調節までの期間の解析結果を表 2.7.4.2-4 に要約した。

ランダム化された被験者の調査期間の平均値は，全本剤群では 37.6 週であった。感染症（詳細は 2.7.4.2.1.5(1)2)a)）を除き問題となる重要な安全性の項目はみられず，有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，死亡は報告されなかった。SAE の発現割合に各投与群で大きな差はなく，治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は本剤 90 mg SC q12w 群の 1 例のみであった。

表 2.7.4.2-4 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた重要な安全性の項目の要約
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Average duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Subjects who died	0	0	0	0
Total number of subjects with treatment emergent				
Adverse events	4 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	16 (94.1%)
Serious adverse events	0	2 (25.0%)	1 (11.1%)	3 (17.6%)
Infections [c]	2 (50.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)
Serious infections [c]	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TJPAE13A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae13a.sas] 28OCT2015, 23:37

なお，ランダム化された被験者，及び寛解導入療法の non-responder として本剤を投与された被験者の安全性プロファイルに大きな差はなかった【表 2.7.4.7-付録-173】。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 有害事象

1) 寛解導入期

a) 第 III 相寛解導入試験の併合解析

(i) 試験全体

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，プラセボ群の 60.5%（282/466 例），本剤 130 mg 群の 58.4%（275/471 例），本剤～6 mg/kg 群の 60.4%（284/470 例）に有害事象が発現した。本剤併合群で 5%以上にみられた有害事象及びその発現割合は，頭痛 7.5%（71/941 例），関節痛 6.4%（60/941 例），悪心 5.5%（52/941 例），発熱 5.1%（48/941 例），鼻咽頭炎 5.0%（47/941 例）であった【表 2.7.4.7-付録-13】。

本剤併合群で発現割合が高い SOC は，「胃腸障害」（プラセボ群 26.4%，本剤併合群 22.3%，以下同順）並びに「感染症および寄生虫症」（22.1%，22.0%）であった。これらの発現割合は投与群間で同程度であり，用量依存性は認められなかった。有害事象とされたクローン病は，本剤群と比較してプラセボ群で多く報告された【表 2.7.4.7-付録-13】。

無力症及びざ瘡（ざ瘡，膿疱性ざ瘡，嚢胞性ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎）の発現割合は，本剤～6 mg/kg 群がプラセボ群を 1%程度上回った。また，嘔吐の発現割合は本剤～6 mg/kg 群がプラ

セボ群を 1.7%上回った。本剤併合群の無力症の相対発現リスク及び本剤～6 mg/kg 群のざ瘡の相対発現リスクはいずれもプラセボ群の約 2.5 倍であり，本剤～6 mg/kg 群の嘔吐の相対発現リスクはプラセボ群の約 1.5 倍であった。これらの結果は無力症，ざ瘡及び嘔吐が新たな ADR であることを裏付けるものである（2.7.4.2.4）。

治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，プラセボ群が 22.5%（105/466 例），本剤 130 mg 群が 19.5%（92/471 例），本剤～6 mg/kg 群が 20.4%（96/470 例）であった。本剤併合群で 1%以上にみられた事象及びその発現割合は，頭痛 3.1%（29/941 例），悪心 1.5%（14/941 例），上気道感染 1.3%（12/941 例），嘔吐 1.2%（11/941 例），鼻咽頭炎 1.1%（10/941 例），疲労 1.0%（9/941 例）であった【表 2.7.4.7-付録-14】。

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の日本人被験者を対象とした併合解析では，プラセボ群の 55.6%（15/27 例），本剤 130 mg 群の 44.4%（12/27 例），本剤～6 mg/kg 群の 50.0%（14/28 例）に有害事象が発現した。本剤併合群で 5%以上にみられた有害事象及びその発現割合は，鼻咽頭炎 10.9%（6/55 例），頭痛 5.5%（3/55 例），発熱 5.5%（3/55 例）であった【表 2.7.4.7-付録-15】。

本剤併合群で発現割合が高い SOC は，「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 14.8%，本剤併合群 18.2%，以下同順）並びに「胃腸障害」（11.1%，16.4%）であった【表 2.7.4.7-付録-15】。

治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合はプラセボ群が 18.5%（5/27 例），本剤 130 mg 群が 11.1%（3/27 例），本剤～6 mg/kg 群が 10.7%（3/28 例）であった。いずれかの投与群で複数の被験者に認められた事象は，プラセボ群の発熱（2 例）のみであった【表 2.7.4.7-付録-16】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析

第 III 相寛解導入試験及び海外第 II 相試験の併合解析で認められた有害事象の発現傾向は，主要解析である第 III 相寛解導入試験のみの併合解析の結果とおおむね一致した。

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験の併合解析では，全般的な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり，プラセボ群が 62.5%（374/598 例），本剤～6 mg/kg 群が 60.6%（364/601 例）であった。本剤～6 mg/kg 群で 5%以上にみられた有害事象及びその発現割合は，頭痛 7.3%（44/601 例），鼻咽頭炎 5.5%（33/601 例），悪心 5.5%（33/601 例），腹痛 5.2%（31/601 例），発熱 5.0%（30/601 例），関節痛 5.0%（30/601 例）であった【表 2.7.4.7-付録-17】。

C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験に C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義）を加えた併合解析でプラセボ群と比較して本剤群で多く報告された有害事象は，第 III 相寛解導入試験のみを併合した主要解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-18】。

2) 寛解維持期

a) 第 III 相寛解維持試験

(i) 試験全体

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，プラセボ群の 83.5%（111/133 例），本剤 90 mg SC q12w 群の 80.3%（106/132 例），本剤 90 mg SC q8w 群の 81.7%（107/131 例）に有害事象が発現した。全本剤群で 10%以上にみられた有害事象及びその発現割合は，関節痛 15.2%（40/263 例），クローン病 12.2%（32/263 例），頭痛 11.8%（31/263 例），鼻咽頭炎 11.8%（31/263 例）であった【表 2.7.4.7-付録-19】。

全本剤群で発現割合が高い SOC は，「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 48.9%，全本剤群 46.8%，以下同順）並びに「胃腸障害」（47.4%，39.2%）であり，寛解導入期と同様の傾向であった。用量依存性は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-19】。「胃腸障害」の発現割合が全本剤群と比較してプラセボ群で高かったが，これは無治療時の疾患特性から予想される結果であった。

各有害事象の発現割合はいずれの投与群でもおおむね同程度であったが，尿路感染，副鼻腔炎，咳嗽，貧血，外陰腟真菌感染，肝機能検査異常，ウイルス性胃腸炎，筋肉痛及び注射部位紅斑については本剤群がプラセボ群を上回った。

外陰腟真菌感染の発現割合は，本剤 90 mg SC q8w 群がプラセボ群及び本剤 90 mg SC q12w 群を約 2%上回り【表 2.7.4.7-付録-19】，当該事象の相対発現リスクは本剤 90 mg SC q8w 群がプラセボ群の約 4 倍であった。この結果は外陰腟真菌感染が新たな ADR であることを裏付けるものである（2.7.4.2.4）。

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間に発現した有害事象の 100 人年あたりの発現件数についてランダム化された被験者を対象に解析した結果，上記の発現割合に関する解析と同様，各投与群に発現した有害事象の種類及び傾向はおおむね一致した。ただし，鼻咽頭炎の発現件数は本剤群がプラセボ群を上回った【表 2.7.4.7-付録-20】。

用量調節後を含めた 44 週目までの有害事象の発現割合，及び 100 人年あたりの発現件数は，上述の収集期間と同様の傾向を示した【表 2.7.4.7-付録-21】，【表 2.7.4.7-付録-22】。

CRD3003 試験で治験薬を投与された全被験者を対象とした有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE01F，TSFAE01E）。治験薬を投与された全被験者で認められた有害事象の発現割合は，ランダム化された被験者を対象とした上述の解析結果と同様であった。100 人年あたりの有害事象の発現件数も上述の解析結果と大きな差はみられなかった。

治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，プラセボ群が 31.6%（42/133 例），本剤 90 mg SC q12w 群が 25.8%（34/132 例），本剤 90 mg SC q8w 群が 29.8%（39/131 例）であった。全本剤群で 2%以上にみられた事象及びその発現割合は，頭痛 3.4%（9/263 例），上気道感染 3.0%（8/263 例），注射部位紅斑 3.0%（8/263 例），鼻咽頭炎 2.3%（6/263 例），悪心 2.3%（6/263 例）であった【表 2.7.4.7-付録-23】。用量調節後に発現した事象を含めた場合も，上記の用量調節までの期間を対象とした解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-24】。

(ii) 日本人集団

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，日本人被験者のうちプラセボ群の 100.0%（4/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群の 100.0%（8/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群の 88.9%（8/9 例）に有害事象が発現した。全本剤群で 2 例以上発現した有害事象及びその発現割合は，鼻咽頭炎 35.3%（6/17 例），頭痛 23.5%（4/17 例），次いで肛門膿瘍，咽頭炎，外陰部腟カンジダ症及び脱水が各 11.8%（2/17 例）であった【表 2.7.4.7-付録-25】。

全本剤群で発現割合が高い SOC は「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」及び「神経系障害」であった【表 2.7.4.7-付録-25】。

用量調節後を含めた 44 週目までの有害事象の発現割合も，上記の用量調節までの期間を対象とした解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-26】。

治験薬と合理的に関連性がある有害事象は本剤 90 mg SC q8w 群でのみ認められ，その発現割合は 55.6%（5/9 例）であった。2 例以上に発現した事象は鼻咽頭炎（2 例）のみであった。【表 2.7.4.7-付録-27】。用量調節後に発現した事象を含めた場合も，上記の用量調節までの期間を対象とした解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-28】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

C0743T26 試験及び CRD3003 試験で responder としてランダム化された被験者を対象とした併合解析の結果，有害事象の 100 人年あたりの発現例数は CRD3003 試験単独の主要解析結果と同様の傾向であった【表 2.7.4.7-付録-29】。100 人年あたりの有害事象の発現件数については，注射部位蕁麻疹を除き主要解析結果と同様であった（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE31A）。

(2) 発現時期別の有害事象

有害事象の時期別発現割合を【表 2.7.4.7-付録-30】に示した。CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で治験薬を投与された被験者を対象に，0～8 週目（寛解導入期），9～20 週目（寛解維持期 0～12 週目），21～32 週目（寛解維持期 13～24 週目），33～52 週目（寛解維持期 25～44 週目）の 4 期間に区分して解析した。

2.7.4.2.1.2 死亡

クローン病対象試験の寛解導入期及び寛解維持期では，いずれの期間でも死亡は報告されなかった（表 2.7.4.2-1，表 2.7.4.2-3，【5.3.5.3.3】ISS/LSFAE05）。ただし，進行中の CRD3003 試験の長期継続投与期で 5 例の死亡が認められた。これら 5 例の死亡は，44 週目のデータベース固定から 2015 年 9 月 1 日までに報告され，得られた情報を ISS に提示した（【5.3.5.3.3】ISS/App A）。これら死亡例について以下に要約した。

・ 男性 5[redacted]歳（事象名：心肺停止）
冠動脈性心疾患の既往歴，及び 2 種の心血管リスク因子（高血圧，高脂血症）を有し，腸の外科手術後に死亡した。本被験者は寛解導入期にプラセボの静脈内投与を受け，その後本剤 90 mg を q12w で皮下投与された。

・ 女性 7[redacted]歳（事象名：慢性腎不全）
慢性腎疾患の既往歴を有し，脱水に伴い慢性腎不全の急性増悪が認められた。人工透析治療を拒否し，死亡した。本被験者は寛解導入期に本剤の静脈内投与を受け，その後本剤 90 mg を q8w で皮下投与された。

・ 男性 4[redacted]歳（事象名：急性心筋梗塞）
3 種の心血管リスク因子（高血圧，高脂血症，喫煙）を有し，不安定狭心症を発現した約 10 日後に急性心筋梗塞で死亡した。本被験者は寛解導入期に本剤の静脈内投与を受け，その後本剤 90 mg を q12w で皮下投与された。

・ 男性 6[redacted]歳（事象名：突然死）
喫煙歴を有し，死亡状態で発見された。剖検は行われなかったが，心室性不整脈による死亡と推定された。本被験者は寛解導入期の本剤の静脈内投与後にプラセボの皮下投与を受け，さらにその後，本剤 90 mg を q8w で皮下投与された。

・ 男性 2[redacted]歳（事象名：首つりによる窒息死）
クローン病以外の既往歴なし。飲酒運転により拘束され，その直後に自殺しているところを発見された。本被験者は寛解導入期の本剤静脈内投与後にプラセボの皮下投与を受け，さらにその後，本剤 90 mg を q8w で皮下投与された。

日本人被験者については，寛解導入期，寛解維持期，及び CRD3003 試験の 44 週目のデータベース固定から 2015 年 9 月 1 日までの期間に死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 寛解導入期

1) 第 III 相寛解導入試験の併合解析

(i) 試験全体

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，プラセボ対照期間の SAE 発現割合は全般的に低く，いずれの投与群でも同程度であった。SAE の発現割合に用量依存性はみられなかった（表 2.7.4.2-5）。

本剤併合群でよくみられた SAE はクローン病であった。本剤併合群で発現割合が最も高い SOC は「胃腸障害」であり，その多くは有害事象としてのクローン病，並びに関連の症状及び合併症であった。ただし，これらの発現割合は低く，投与群間で同程度であった。用量依存性はみられなかった。本剤群で「胃腸障害」に次ぐ発現割合を示した SOC は「感染症および寄生虫症」であったが，その発現割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。用量依存性はみられなかった（表 2.7.4.2-5）。

表 2.7.4.2-5 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な有害事象の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with serious adverse events	28 (6.0%)	23 (4.9%)	25 (5.3%)	48 (5.1%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	18 (3.9%)	12 (2.5%)	13 (2.8%)	25 (2.7%)
クローン病	13 (2.8%)	12 (2.5%)	7 (1.5%)	19 (2.0%)
小腸閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
腹痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結腸瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
下痢	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腸閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (1.1%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	13 (1.4%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
肛門膿瘍	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
治癒不良	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
発熱	1 (0.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
交通事故	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
脱水	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
栄養障害	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
自然気胸	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
血管障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
リンパ嚢腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
表在性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg	Ustekinumab Combined
貧血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心房細動	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管結石	1 (0.2%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
過敏症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腎および尿路障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腎結石症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
女性生殖器瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
月経困難症	1 (0.2%)	0	0	0

[TSFSAE01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSAE01A.SAS] 09OCT2015, 16:18

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，プラセボ対照期間に日本人被験者で認められた SAE はクローン病（プラセボ群 2 例，本剤～6 mg/kg 群 1 例）及び小腸閉塞（本剤～6 mg/kg 群 1 例）のみであった【表 2.7.4.7-付録-31】。

2) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析

第 III 相寛解導入試験及び海外第 II 相試験の併合解析で認められた SAE の発現傾向は，第 III 相寛解導入試験のみを併合した主要解析結果とおおむね一致した。

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験の併合解析では，全般的な SAE の発現割合は投与群間で同程度であり，プラセボ群が 6.5%（39/598 例），本剤～6 mg/kg 群が 5.7%（34/601 例）であった。本剤～6 mg/kg 群で最も多く報告された SAE 及びその発現割合は，クローン病 1.5%（9/601 例）であった【表 2.7.4.7-付録-32】。

プラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群で多く報告された SAE は，クロストリジウム・ディフィシレ感染（プラセボ群 0 例，本剤～6 mg/kg 群 2 例）を除き主要解析結果との差は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-32】。クロストリジウム・ディフィシレ感染の詳細は 2.7.4.2.1.5(3)1)に記載した。

C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験に C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義）を加えた併合解析でプラセボ群と比較して本剤群で 2 例以上多く報告された SAE は，腹痛，ウイルス性胃腸炎及び自殺念慮（いずれの事象もプラセボ群 0 例，本剤群 2 例）を除き，主要解析結果との差はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-33】。

(2) 寛解維持期

1) 第 III 相寛解維持試験

(i) 試験全体

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，ランダム化された被験者の SAE 発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，用量依存性は認められなかった（表 2.7.4.2-6）。

全本剤群でよくみられた SAE はクローン病であった。全本剤群で発現割合が高い SOC は寛解導入期と同様，「胃腸障害」並びに「感染症および寄生虫症」であった。用量依存性は認められなかった（表 2.7.4.2-6）。SAE とされた「胃腸障害」の発現割合はプラセボ群が全本剤群を上回ったが，これは無治療時の疾患特性から予想される結果であった。「胃腸障害」の大半はクローン病であった。

全本剤群で複数の被験者に認められた SAE はクローン病のほか，大腸狭窄，小腸閉塞及び虫垂炎であった（表 2.7.4.2-6）。100 人年あたりの SAE 発現件数も，上記の発現割合と同様の傾向を示した【表 2.7.4.7-付録-34】。

表 2.7.4.2-6 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた重篤な有害事象の発現割合（CRD3003 試験：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events	20 (15.0%)	16 (12.1%)	13 (9.9%)	29 (11.0%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	11 (8.3%)	6 (4.5%)	8 (6.1%)	14 (5.3%)
クローン病	7 (5.3%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)
大腸狭窄	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
小腸閉塞	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
腹痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
大腸閉塞	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
痔瘻	2 (1.5%)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.8%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.8%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (2.3%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
虫垂炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
腹部感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肛門膿瘍	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
菌血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肺炎	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
術後創感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
血管障害	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
本態性高血圧症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
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）	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
卵巣腺腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
髄膜腫	1 (0.8%)	0	0	0
神経系障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
片頭痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
頭痛	1 (0.8%)	0	0	0
精神障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
自殺念慮	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.3%)	0	0	0
関節痛	1 (0.8%)	0	0	0
線維筋痛	1 (0.8%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	0	0	0
社会環境	1 (0.8%)	0	0	0
物質乱用者	1 (0.8%)	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TSFAE04A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae04a.sas] 07OCT2015, 17:59

用量調節後を含めた 44 週目までの SAE 発現割合も，上記の用量調節までの期間を対象とした解析と同様，投与群間の SAE 発現傾向と顕著な差は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-35】。

CRD3003 試験で治験薬を投与された全被験者を対象とした解析結果のうち，SAE 発現割合は ISS に示し（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE04F），100 人年あたりの SAE 発現件数は【表 2.7.4.7-付録-36】に示した。ランダム化された被験者を対象とした解析結果と同様，発現割合が高い SOC は「胃腸障害」並びに「感染症および寄生虫症」であった。報告数の多かった SAE はいずれの解析でもクローン病，小腸閉塞，肛門膿瘍，胃腸炎，うつ病及び深部静脈血栓症であった。

(ii) 日本人集団

CRD3003 試験の日本人被験者を対象とした解析では，44 週目又は用量調節までの期間に発現した SAE は本剤群でのみ認められた。本剤 90 mg SC q12w 群では肛門膿瘍，虫垂炎及び菌血症が各 1 例で報告され，このうち虫垂炎及び菌血症は同一被験者に発現した。本剤 90 mg SC q8w 群では大腸閉塞が 1 例に認められた【表 2.7.4.7-付録-37】。

用量調節後を含めた 44 週目までの SAE 発現割合は，上記の用量調節までの期間を対象とした解析結果と大きな差はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-38】。

2) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

C0743T26 試験の被験者，及び CRD3003 試験で responder としてランダム化された被験者を対象とした併合解析の結果，100 人年あたりの SAE 発現例数【表 2.7.4.7-付録-39】及び発現件数（【5.3.5.3.3】ISS/TSFSAE31A）の傾向はいずれも CRD3003 試験単独の主要解析結果と同様であった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬投与中止に至った有害事象

1) 寛解導入期

a) 第 III 相寛解導入試験の併合解析

(i) 試験全体

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のプラセボ対照期間の併合解析では，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は全般的に低く，投与群間の比較ではプラセボ群が本剤群を上回った（表 2.7.4.2-7）。

本剤併合群でよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象はクローン病であった。発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」であり，その大半はクローン病であった。この結果は，被験者集団の疾患特性から予想できるものであった。治験薬投与中止に至った他の有害事象はいずれも 1 例のみに認められ，SOC や PT の種類に顕著な傾向はみられなかった（表 2.7.4.2-7）。

表 2.7.4.2-7 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の
治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects who discontinued because of adverse events	19 (4.1%)	8 (1.7%)	8 (1.7%)	16 (1.7%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	15 (3.2%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)
クローン病	14 (3.0%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
結腸瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
小腸閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肛門膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0	0	0
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
発熱	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
過敏性血管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
発疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0	0	0
妊娠	1 (0.2%)	0	0	0

[TSFDCAE01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFDCAE01A.SAS] 09OCT2015, 16:00

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析で日本人被験者に認められた治験薬投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の 1 例に発現したクローン病のみであった【表 2.7.4.7-付録-40】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析

第 III 相寛解導入試験及び海外第 II 相試験の併合解析では第 III 相寛解導入試験のみを併合した主要解析結果と同様，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群が本剤群を上回った。

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び C0743T26 試験の併合解析では，当該事象の発現割合はプラセボ群が 4.0%（24/598 例），本剤～6 mg/kg 群が 1.5%（9/601 例）であった【表 2.7.4.7-付録-41】。また，C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験及

び CRD3002 試験の併合解析では，当該事象の発現割合はプラセボ群が 4.3%（27/624 例），本剤群が 1.9%（26/1362 例）であった【表 2.7.4.7-付録-42】。治験薬投与中止に至った有害事象の傾向は，第 III 相寛解導入試験のみを併合した主要解析結果と同様であった。

2) 寛解維持期

a) 第 III 相寛解維持試験

(i) 試験全体

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は全般的に低く，いずれの投与群でも同程度であった（表 2.7.4.2-8）。

全本剤群では，クローン病又は妊娠により治験薬投与を中止した被験者が多かった。治験薬投与中止に至った有害事象がよくみられた SOC は寛解導入期と同様，「胃腸障害」であり，その大半はクローン病であった。この結果は被験者集団の疾患特性から予想できるものであった。治験薬投与中止に至った他の有害事象はおおむね 1 例のみに発現し，SOC や PT の種類に顕著な傾向はみられなかった（表 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.2-8 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study agent	8 (6.0%)	10 (7.6%)	4 (3.1%)	14 (5.3%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	6 (4.5%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	7 (2.7%)
クローン病	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
大腸狭窄	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
痔瘻	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
腸管瘻	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
腸膀胱瘻	1 (0.8%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.8%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
腹部感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肛門膿瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
せつ	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
結核	1 (0.8%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
妊娠	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
内分泌障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
甲状腺炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
発疹	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TSFAE06A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae06a.sas] 07OCT2015, 17:59

用量調節後を含めた 44 週目までの治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，ランダム化後に治験薬を投与された被験者，及び治験薬を投与された全被験者を対象としたいずれの解析についても，上記と同様の結果であった【表 2.7.4.7-付録-43】，【表 2.7.4.7-付録-44】。

(ii) 日本人集団

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間に治験薬投与中止に至った有害事象を発現した日本人被験者は本剤 90 mg SC q12w 群の 1 例のみであり，当該事象名は肛門膿瘍であった【表 2.7.4.7-付録-45】。

用量調節後を含めた 44 週目までの期間では，本剤 90 mg SC q12w 群で LOR 基準に該当し q8w 投与に切り替えた 1 例，及び本剤 90 mg SC q8w 群で LOR 基準に該当した 1 例にそれぞれ腹膜炎及びクローン病が新たに認められた【表 2.7.4.7-付録-46】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

C0743T26 試験の被験者，及び CRD3003 試験で responder としてランダム化された被験者を対象とした併合解析の結果，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合及び種類は CRD3003 試験単独の主要解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-47】。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 感染症

本項では，治験担当医師により感染症と判断された有害事象について報告した。したがって，MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定していない。

1) 寛解導入期

a) 第 III 相寛解導入試験の併合解析

(i) 試験全体

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，プラセボ対照期間（0～8 週目）の感染症の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，プラセボ群が 23.2%（108/466 例），本剤 130 mg 群が 19.5%（92/471 例），本剤～6 mg/kg 群が 23.6%（111/470 例）であった。用量依存性はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-48】。

本剤併合群で 1%以上にみられた感染症及びその発現割合は，鼻咽頭炎 4.7%（44/941 例），上気道感染 3.6%（34/941 例），胃腸炎 1.2%（11/941 例），副鼻腔炎 1.1%（10/941 例），インフルエンザ 1.0%（9/941 例）であった。各事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であり，明らかな用量依存性は認められなかった。ただし，インフルエンザの発現割合は，本剤～6 mg/kg 群（1.5%）がプラセボ群（0.4%）を上回った【表 2.7.4.7-付録-48】。

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，プラセボ対照期間に日本人被験者で認められた感染症の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，プラセボ群が 22.2%（6/27 例），本剤 130 mg 群が 18.5%（5/27 例），本剤～6 mg/kg 群が 25.0%（7/28 例）であった。本剤併合群で 2 例以上にみられた感染症及びその発現割合は鼻咽頭炎 10.9%（6/55 例）であり，他の感染症の発現例数はいずれの投与群でも 1 例以下であった【表 2.7.4.7-付録-49】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析

第 III 相寛解導入試験及び海外第 II 相試験の併合解析で認められた感染症の種類及び発現割合は，第 III 相寛解導入試験のみを併合した主要解析結果と同様であった。ただし，第 III 相試験の併合解析でプラセボ群と本剤～6 mg/kg 群で差がみられたインフルエンザの発現割合は，本併合解析では同程度であった【表 2.7.4.7-付録-50】，【表 2.7.4.7-付録-51】。

2) 寛解維持期

a) 第 III 相寛解維持試験

(i) 試験全体

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，ランダム化された被験者の感染症の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，プラセボ群が 49.6%（66/133 例），本剤 90 mg SC q12w 群が 46.2%（61/132 例），本剤 90 mg SC q8w 群が 48.1%（63/131 例）であった。用量依存性は認められなかった。全本剤群で 3%以上にみられた感染症及びその発現割合は，鼻咽頭炎 11.4%（30/263 例），上気道感染 8.4%（22/263 例），インフルエンザ 4.9%（13/263 例），尿路感染 4.6%（12/263 例），副鼻腔炎 3.8%（10/263 例），ウイルス性胃腸炎 3.4%（9/263 例），胃腸炎 3.0%（8/263 例）であった【表 2.7.4.7-付録-52】。

各事象の発現割合はいずれの投与群でもおおむね同程度であり，明らかな用量依存性は認められなかった。プラセボ群の発現割合を全本剤群が上回った感染症は，尿路感染，ウイルス性胃腸炎，副鼻腔炎及び外陰腟真菌感染であった【表 2.7.4.7-付録-52】。

尿路感染及び副鼻腔炎の発現割合はプラセボ群（2.3%，1.5%）と比較して全本剤群（4.6%，3.8%）で高かったが，この差は本剤 90 mg SC q12w 群でこれらの事象が多く発現したためであった。いずれの事象についても，用量依存性は認められなかった。

ウイルス性胃腸炎の発現割合は，2.7.4.2.1.1(1)2)a)の比較的よくみられる有害事象の結果と同様，プラセボ群（0.8%）と全本剤群（3.4%）で差がみられた。しかし，臨床的に関連のある事象（胃腸炎，ウイルス性胃腸炎，カンピロバクター胃腸炎，ノロウイルス性胃腸炎，細菌性消化管感染，ウイルス性消化管感染）をまとめた場合の発現割合は，投与群間で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-52】。

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間に認められた感染症の 100 人年あたりの発現件数についても，ランダム化された被験者を対象に評価した。その結果，感染症の発現傾向は，上記の発現割合に関する解析と同様であった【表 2.7.4.7-付録-53】。

用量調節後を含めた 44 週目までの感染症の発現割合，及び 100 人年あたりの発現件数も上記の用量調節までの期間を対象とした解析と同様，投与群間で顕著な差は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-54】，【表 2.7.4.7-付録-55】。

CRD3003 試験で治験薬を投与された全被験者を対象とした感染症の発現割合，及び 100 人年あたりの発現件数は ISS に示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE07F，TSFAE07E）。これらの解析でも，CRD3003 試験でランダム化された被験者を対象とした解析結果と同様であった。

(ii) 日本人集団

CRD3003 試験の日本人被験者を対象とした解析では，44 週目又は用量調節までに認められた感染症の発現割合はプラセボ群が 50.0%（2/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群が 62.5%（5/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群が 88.9%（8/9 例）であった【表 2.7.4.7-付録-56】。

いずれかの投与群で複数の被験者に発現した感染症及びその発現割合は，鼻咽頭炎［プラセボ群 25%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群 25.0%（2/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群 44.4%（4/9 例），以下同順］，肛門膿瘍［0%（0/4 例），25.0%（2/8 例），0%（0/9 例）］，外陰部腟カン

ジダ症［0%（0/4 例），0%（0/8 例），22.2%（2/9 例）］であった。他の感染症の発現例数は，いずれの投与群でも 1 例以下であった【表 2.7.4.7-付録-56】。

用量調節後を含めた 44 週目までの感染症の発現割合は，用量調節までの期間を対象とした解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-57】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

C0743T26 試験及び CRD3003 試験で responder としてランダム化された被験者を対象とした併合解析の結果，100 人年あたりの感染症の発現例数は，CRD3003 試験単独の主要解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-58】。100 人年あたりの感染症の発現件数も，100 人年あたりの発現例数と同様の傾向を示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFINFE31A）。

(2) 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症

本項では，治験担当医師により経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症と判断された有害事象について報告した。したがって，MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定していない。

1) 寛解導入期

a) 第 III 相寛解導入試験の併合解析

(i) 試験全体

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のプラセボ対照期間の併合解析では，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，プラセボ群が 12.0%（56/466 例），本剤 130 mg 群が 8.5%（40/471 例），本剤～6 mg/kg 群が 11.5%（54/470 例）であった。用量依存性はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-59】。

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症を発現した日本人被験者の割合はプラセボ群が 18.5%（5/27 例），本剤 130 mg 群が 7.4%（2/27 例），本剤～6 mg/kg 群が 14.3%（4/28 例）であった【表 2.7.4.7-付録-60】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析

第 III 相寛解導入試験及び海外第 II 相試験の併合解析では，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，第 III 相寛解導入試験のみを併合した主要解析結果と同様であった。C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，当該事象の発現割合はプラセボ群が 11.9%（71/598 例），本剤～6 mg/kg 群が 11.0%（66/601 例）であった。C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析ではプラセボ群が 12.0%（75/624 例），本剤群が 10.1%（137/1362 例）であった（【5.3.5.3.3】ISS/TSFINFE13A，TSFINFE23A）。

2) 寛解維持期

a) 第 III 相寛解維持試験

(i) 試験全体

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，プラセボ群が 25.6%（34/133 例），本剤 90 mg SC q12w 群が 25.8%（34/132 例），本剤 90 mg SC q8w 群が 29.0%（38/131 例）であった。用量依存性は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-61】。

全本剤群で 2%以上にみられた事象及びその発現割合は尿路感染 3.8%（10/263 例），上気道感染 3.0%（8/263 例），気管支炎 2.7%（7/263 例）であった【表 2.7.4.7-付録-61】。

発現した経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症に特定の傾向は認められなかった。プラセボ群と比較して本剤群で多く報告された事象は尿路感染及び副鼻腔炎であったが，明らかな用量依存性は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-61】。

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の 100 人年あたりの発現件数についても，ランダム化された被験者を対象に評価した。その結果，当該事象の発現傾向は，上記の発現割合に関する解析と同様であった【表 2.7.4.7-付録-62】。

用量調節後を含めた 44 週目までの発現割合，及び 100 人年あたりの発現件数も上記の用量調節までの期間を対象とした解析と同様，投与群間で顕著な差は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-63】，【表 2.7.4.7-付録-64】。

また，CRD3003 試験で治験薬を投与された全被験者を対象とした解析を行い，当該事象の 100 人年あたりの発現件数を ISS に示した。本解析でも，ランダム化された被験者を対象とした解析と同様の結果であった（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE09E）。

(ii) 日本人集団

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症を発現した日本人被験者の割合はプラセボ群が 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群が 50.0%（4/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群が 66.7%（6/9 例）であった【表 2.7.4.7-付録-65】。

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた事象及びその発現割合は，肛門膿瘍［プラセボ群 0%（0/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群 25.0%（2/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群 0%（0/9 例），以下同順］，鼻咽頭炎［25.0%（1/4 例），0%（0/8 例），22.2%（2/9 例）］，外陰部腟カンジダ症［0%（0/4 例），0%（0/8 例），22.2%（2/9 例）］であった。他の感染症の発現例数は，いずれの投与群でも 1 例以下であった【表 2.7.4.7-付録-65】。

用量調節後を含めた 44 週目までに日本人被験者で認められた当該事象の発現割合は，上記の用量調節までの期間を対象とした解析結果と大きな差はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-66】。

なお，寛解導入療法の non-responder を含め，寛解維持期に本剤を投与されたすべての被験者集団でよくみられた感染症は，鼻咽頭炎 40%（28/70 例），次いで肛門膿瘍 7.1%（5/70 例）であった【表 2.7.4.7-付録-174】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

C0743T26 試験及び CRD3003 試験で responder としてランダム化された被験者を対象とした併合解析の結果，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の 100 人年あたりの発現例数及び発現件数の傾向はいずれも CRD3003 試験単独の主要解析結果と同様であった（【表 2.7.4.7-付録-67】，【5.3.5.3.3】ISS/TSFINFE33A）。

(3) 重篤な感染症

本項では，治験担当医師により重篤な感染症と判断された有害事象について報告した。したがって，MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定していない。

1) 寛解導入期

a) 第 III 相寛解導入試験の併合解析

(i) 試験全体

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，プラセボ対照期間の重篤な感染症の発現割合は全般的に低く，いずれの投与群でも同様であった。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した重篤な感染症は，クローン病の兆候とされる肛門膿瘍を除き認められなかった（表 2.7.4.2-9）。クローン病とは関連がないと考えられた重篤な感染症のうち，本剤群で発現した事象はクロストリジウム・ディフィシレ感染，大腸菌性敗血症，胃腸炎，ウイルス性胃腸炎，椎間板炎，リステリア菌性髄膜炎及び胆管炎であった。リステリア菌性髄膜炎は，日和見感染症とされた唯一の重篤な感染症であった（2.7.4.2.1.5(4)2)）。

表 2.7.4.2-9 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な感染症の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with serious infections[a]	6 (1.3%)	7 (1.5%)	8 (1.7%)	15 (1.6%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	5 (1.1%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	13 (1.4%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
肛門膿瘍	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
下痢	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
小腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

[a] Infection as assessed by the investigator.
[TSFINFE02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE02A.SAS] 09OCT2015, 16:02

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，プラセボ対照期間に重篤な感染症を発現した日本人被験者は認められなかった。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析

第 III 相寛解導入試験及び海外第 II 相試験の併合解析で認められた重篤な感染症は，第 III 寛解導入相試験のみを併合した主要解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-68】，【表 2.7.4.7-付録-69】。

2) 寛解維持期

a) 第 III 相寛解維持試験

(i) 試験全体

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，ランダム化された被験者の重篤な感染症の発現割合は低く，各投与群で同程度であった。用量依存性は認められなかった。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した重篤な感染症は，プラセボ群の 2 例に認められた肺炎のみであった（表 2.7.4.2-10）。本剤群に発現し，クローン病とは関連がないと考えられた重篤な感染症は，腹部感染，虫垂炎，菌血症，カンピロバクター胃腸炎，胃腸炎，ウイルス性胃腸炎，術後創感染，眼帯状疱疹及びウイルス感染であった。

表 2.7.4.2-10 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた重篤な感染症の発現割合
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious infections [c]	3 (2.3%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	3 (2.3%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
腹部感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肛門膿瘍	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
虫垂炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
菌血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肺炎	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
術後創感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE08A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae08a.sas] 07OCT2015, 18:00

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間に認められた重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数についても，ランダム化された被験者を対象に評価した。その結果，重篤な感染症の発現傾向は，上記の発現割合に関する解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-70】。

用量調節後を含めた 44 週目までの重篤な感染症の発現割合，及び 100 人年あたりの発現件数についても，上記の用量調節までの期間を対象とした解析と同様，投与群間で顕著な差は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-71】，【表 2.7.4.7-付録-72】。

CRD3003 試験で治験薬を投与された全被験者を対象に評価した重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE08F，TSFAE08E）。治験薬を投与された全被験者で発現した重篤な感染症は，上記のランダム化された被験者を対象とした解析結果と同様の傾向を示した。ランダム化されずに本剤を投与された 1 例に発現した伝染性単核症肝炎は重篤な感染症と判断された【2.7.6.4.3(28)】。

(ii) 日本人集団

CRD3003 試験の 44 週目又は用量調節までの期間では，重篤な感染症を発現した日本人被験者は，本剤 90 mg SC q12w 群の肛門膿瘍及び菌血症［各 12.5%（1/8 例）］のみであった【表 2.7.4.7-付録-73】。

用量調節後を含めた 44 週目までの期間では上記の事象のほか，本剤 90 mg SC q12w 群で q8w 投与に切り替えた被験者に腹膜炎及び胆嚢炎がそれぞれ 1 例に発現した【表 2.7.4.7-付録-74】。

なお，寛解導入療法の non-responder として寛解維持期に本剤を投与されたすべての被験者集団では，肛門膿瘍，ウイルス性胃腸炎，及び敗血症がそれぞれ 1 例に発現した【表 2.7.4.7-付録-175】。

b) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

C0743T26 試験及び CRD3003 試験で responder としてランダム化された被験者を対象とした併合解析の結果，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数及び発現件数は，CRD3003 試験単独の主要解析結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-75】，【表 2.7.4.7-付録-76】。

(4) 結核及び日和見感染症

1) 結核

クローン病対象試験の寛解導入期に活動性結核は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-51】。

CRD3002 試験で寛解導入療法として本剤 130 mg を静脈内投与され，CRD3003 試験の寛解維持療法でプラセボ群にランダム化された 1 例で，原発性の活動性結核（推定）（presumed active primary TB）が 44 週目までに 1 件報告された【表 2.7.4.7-付録-77】。本被験者（ハンガリー人男性 31 歳）は Bacille Calmette-Guérin（BCG）ワクチンの接種歴を有し，スクリーニング時の胸部 X 線及びクォンティフェロン検査の結果はいずれも陰性であった。本剤の単回静脈内投与から約 10 カ月後，発熱，悪寒，咽喉痛，咳嗽及び黄色痰を伴うインフルエンザ様症状が発現した。クォンティフェロン検査，喀痰塗抹標本及び *mycobacterium tuberculosis* 培養の結果はいずれも陰性であったが，胸部 X 線及び computed tomography（CT）検査の結果が結核の所見と一致した。このため，本被験者に対し抗結核薬 3 剤を投与し，症状は消失した（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Narratives_3605-20285）。

また，潜在性結核（latent TB）に対する治療をランダム化の時点で受けていた被験者のうち，寛解導入期で本剤を投与された被験者は 24 例，プラセボを投与された被験者は 1 例であった。プラセボ群の被験者はその後，寛解維持期で本剤を投与された。これら被験者のうち，試験期間中に活動性結核を発現した者はいなかった。

2) 日和見感染症

クローン病対象試験で認められた日和見感染症の発現件数は少なく，8 件であった。複数の被験者で発現した日和見感染症は，非重篤の食道カンジダ症（本剤群 3 例，プラセボ群 2 例）のみであった。また，日和見感染症が認められた被験者の大半は，治験薬と免疫抑制薬（経口 AZA，6-MP，MTX，経口コルチコステロイド等）の併用投与を受けていた。発現件数の少なさ，及び大半が免疫抑制薬を併用していたことを考慮すると，本剤投与による日和見感染症のリスク上昇はないと考えられる。

クローン病対象試験で認められた日和見感染症 8 件について以下に要約した。

- C0379T07 試験（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec11.3.3.4.3）
  - 播種性ヒストプラスマ症（重篤）：
    本事象は本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与された被験者（集団 2）に発現した。本被験者は，承認された最大用量のインフリキシマブを非盲検下で投与されたが効果不十分であった。併用薬はコルチコステロイド及び AZA であった。約 3 年間継続したインフリキシマブ（10 mg/kg）投与を本試験のランダム化 3 カ月前に中止した。ランダム化の 2 日前に一時的なスパイク熱が発現し，約 2 週間継続した。その後，血液培養検査，尿中抗原検査及び胸部 CT 検査により播種性ヒストプラスマ症と診断された。
- C0743T26 試験（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec7.2.3.2.3）。
  - 食道カンジダ症（非重篤）：
    本剤 270 mg 及び 90 mg の皮下投与，並びにエソメプラゾールの併用投与を受けた被験者に食道カンジダ症が 1 件発現した。
  - 食道カンジダ症（非重篤）：
    本剤 270 mg の皮下投与，並びに prednisone 及びブデソニドの経口併用投与を受けた被験者に食道カンジダ症が 1 件発現した。本事象は，SAE として報告された胃腸出血のため入院した際に認められた。
  - 食道カンジダ症（非重篤）：
    本剤 3 mg/kg の単回静脈内投与を受けた 123 日後，寛解維持療法としてプラセボの皮下投与及びコルチコステロイドの併用投与を受けていた被験者に食道カンジダ症が 1 件発現した。本事象は通常の内視鏡検査で認められた。
  - クリプトスポリジウム感染（非重篤）：
    本剤 1 mg/kg の単回静脈内投与を受けた 92 日後，寛解維持療法としてプラセボの皮下投与及びコルチコステロイドの併用投与を受けていた被験者にクリプトスポリジウム感染が 1 件発現した。
- CRD3001 試験
  - リステリア菌性髄膜炎（重篤）：
    本剤～6 mg/kg 群で prednisone 30 mg 1 日 1 回の併用投与を受けていた被験者（白人男性 33 歳）に重篤なリステリア菌性髄膜炎が 1 件発現した（21 日目）。腰椎穿刺により

Listeria monocytogenes の感染が確認された。抗菌薬療法により，本事象は後遺症なく消失した【2.7.6.2.3(3)】。本被験者は屋外作業に従事しているが，その地域でリステリア菌感染が流行したとの報告はない。

- CRD3002 試験
  - 食道カンジダ症（非重篤）：
    プラセボ群でグルココルチコイド及び MTX の併用投与を受けた被験者に食道カンジダ症が 1 件発現した（【5.3.5.1.2】CRD3002 試験/CSR/Sec7.3.3.2.2）。
- CRD3003 試験
  - 食道カンジダ症（非重篤）：
    本剤～6 mg/kg による寛解導入療法の non-responder で，寛解維持期に本剤 90 mg を q8w で皮下投与された白人被験者に食道カンジダ症が 1 件認められた。24 週目の本剤投与から約 2 週間後，本被験者はクローン病増悪のため治験薬投与を中止し，その数日後にインフリキシマブを投与された。投与同年*12 月 2 日に受けた内視鏡検査で食道カンジダ症が認められた。他の併用薬は pantoprazole であった（【5.3.5.1.3-1】CRD3003 試験/CSR/Narratives_3417-20377）。

(5) インフュージョンリアクション

(i) 試験全体

インフュージョンリアクションについては，治験薬の静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象（臨床検査値異常を除く）を基に解析し，続いてその結果を基に実際に治験薬の投与に伴って発現したと考えられるインフュージョンリアクションを評価した。最初に，治験薬の静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象について以下に記載した。

クローン病対象試験（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）の併合解析では，治験薬の静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象の割合は全般的に低く，投与群間で同程度であった。各投与群の発現割合はプラセボ群が 2.9%（32/1122 例），本剤群が 3.4%（56/1664 例）であった。本剤群でよくみられた事象及びその発現割合は頭痛 0.5%（8/1664 例），発熱 0.4%（7/1664 例），悪心 0.4%（6/1664 例），そう痒症 0.4%（6/1664 例）であり，発現割合が 0.5%を上回る事象は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-78】。

クローン病を対象とした海外第 II 相試験及び第 III 相試験の併合解析と同様，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析，並びに CRD3003 試験単独でも，静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象の割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。用量依存性はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-79】，【表 2.7.4.7-付録-80】。

C0743T26 試験の寛解導入期に本剤 6 mg/kg を投与された被験者，並びに CRD3001 試験及び CRD3002 試験で本剤～6 mg/kg を投与された被験者の併合解析結果は，第 III 相寛解導入試験のみの併合解析結果とおおむね一致した。当該有害事象の発現割合は低く，いずれの投与群でも同

*新薬承認情報提供時に置き換え

程度であった。本剤～6 mg/kg 群で最も多く報告された有害事象は悪心（0.7%）であった【表 2.7.4.7-付録-81】。

実際に治験薬の投与に伴って発現したと考えられるインフュージョンリアクションを特定するため，上記のとおり治験薬の静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象を総合的に評価した。インフュージョンリアクション発現時に予想されるアレルギー性（アナフィラキシー）又は非アレルギー性（アナフィラキシー様）の臨床的兆候又は症状と一致する有害事象名［例：アナフィラキシー反応，発熱，悪寒（chills），悪寒（rigors），低血圧，高血圧，気管支痙攣，喉頭痙攣，喘鳴，呼吸困難，失神，失神寸前の状態，蕁麻疹，血管浮腫，全身性そう痒症，潮紅，発疹，悪心］を抽出し，治験薬の静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に報告されたすべての有害事象をレトロスペクティブに評価した。

その結果，実際に治験薬の投与に伴って発現したと考えられるインフュージョンリアクションが 4 例（プラセボ群 2 例，本剤群 2 例）に認められた（表 2.7.4.2-11）。これら有害事象の重症度は，プラセボ投与を受けた被験者で報告された呼吸困難（高度）を除き，いずれも軽度又は中等度であった。いずれの事象も自然経過の中で消失し，経口抗ヒスタミン薬以外の介入は行われなかった。治験薬投与を中断又は中止した被験者は 2 例であった。本剤の静脈内投与 2790 回を対象とした本解析で認められたインフュージョンリアクションはごくわずかであり，本剤の静脈内投与はインフュージョンリアクションの発現に関連しないことが示唆された。

表 2.7.4.2-11 インフュージョンリアクションが実際に治験薬の投与に伴って発現したと考えられる被験者一覧

（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者）

Subject ID	Phase	IV Treatment Associated with AE	IV Dose	Study Day of Study Agent Administration Prior to AE	Study Day of AE	MedDRA Preferred Term	Verbatim Term	SAE?	Severity	Action Taken	Relation to Study Agent	Resolved/ Duration	Concomitant Treatment(s) for AE
C0743T26-0129-00004	INDC	Placebo IV	0 mg	1	1	Cough	COUGH	N	Moderate	NONE/NOT APPLICABLE	Related	Yes / 1 day	Diphenhydramine
						Hyperhidrosis	SWEATING	N	Moderate	NONE/NOT APPLICABLE	Related	Yes / 1 day	Diphenhydramine
						Wheezing	WHEEZING	N	Moderate	NONE/NOT APPLICABLE	Related	Yes / 1 day	Diphenhydramine
CNTO1275CRD3001-10465	INDC	6 mg/kg IV	390 mg	1	1	Dysgeusia	PARAGEUSIA	N	Mild	DOSE NOT CHANGED	Related	Yes / 2.1 hrs	None
						Flushing	FLUSHING	N	Mild	DOSE NOT CHANGED	Related	Yes / 2.1 hrs	None
						Presyncope	PRESYNCOPE	N	Mild	DOSE NOT CHANGED	Related	Yes / 5 days	None
CNTO1275CRD3002-20618	INDC	130 mg IV	195 mg	1	1	Body temperature increased	INCREASED BASAL TEMPERATURE	N	Moderate	DOSE NOT CHANGED	Related	Yes / 1 hr	Loratadine
						Chest discomfort	TIGHTNESS IN CHEST	N	Moderate	DRUG WITHDRAWN	Related	Yes / 1 hr	Loratadine
						Flushing	FLUSHED (RED) FACE	N	Moderate	DOSE NOT CHANGED	Related	Yes / 1 hr	Loratadine
						Infusion site extravasation	IV INFILTRATION	N	Moderate	DOSE NOT CHANGED	Not related	Yes / 0 hrs[b]	Loratadine
						Pruritus	ITCHING	N	Moderate	DOSE NOT CHANGED	Related	Yes / 1 hr	Loratadine
						Urticaria	GENERAL URTICARIA	N	Moderate	DOSE NOT CHANGED	Related	Yes / 1 hr	Loratadine
CNTO1275CRD3002-20753	MAIN	Placebo IV	0 mg	59	59	Dyspnoea	SHORTNES OF BREATH	N	Severe	DRUG INTERRUPTED	Related	Yes / 0.4 hr	Chlorophenamine, hydrocortisone
						Flushing	FLUSHED	N	Moderate	DRUG INTERRUPTED	Related	Yes / 0.4 hr	Chlorophenamine, hydrocortisone
						Throat tightness	TIGHTNESS OF THROAT	N	Mild	DRUG INTERRUPTED	Related	Yes / 0.4 hr	Chlorophenamine, hydrocortisone

[a] C0379T07 only includes the placebo-controlled IV population.
[b] Event start time and event stop time recorded as the same time.

AE=adverse event; IV=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event Adapted from: LSFIR51A: 09OCT2015

Adapted from: LSFIR51A: 09OCT2015

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析では，静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に有害事象を発現した日本人被験者はプラセボ群の 1 例のみであった。本被験者では発熱及び頭痛が認められた。本剤群で当該事象を発現した日本人被験者はいなかった【表 2.7.4.7-付録-82】。
CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合解析でも，第 III 相寛解導入試験のみの併合解析と同様の結果であり【表 2.7.4.7-付録-83】，実際に治験薬の投与に伴って発現したと考えられるインフュージョンリアクションが認められた本剤群の日本人被験者はいなかった。

(6) 注射部位反応

皮下投与時の注射部位に発現し，治験担当医師により症例報告書で特定された有害事象を注射部位反応と定義した。なお，クローン病対象試験で皮下投与を行った試験は，寛解維持期を設定した CRD3003 試験及び C0743T26 試験のみであった。

1) 第 III 相寛解維持試験

(i) 試験全体

CRD3003 試験で治験薬を投与された被験者では，用量調節後を含めた 44 週目までに認められた注射部位反応の発現割合は全般的に低く，プラセボ群が 1.7%（18/1032 例），本剤 SC 群が 3.0%（28/947 例）であった【表 2.7.4.7-付録-84】。重篤な注射部位反応，及び重症度が高度の注射部位反応は報告されなかった【表 2.7.4.7-付録-36】，【表 2.7.4.7-付録-85】。
よくみられた注射部位反応は注射部位紅斑であり，その発現割合はプラセボ群が 1.1%（11/1032 例），本剤 SC 群が 1.7%（16/947 例）であった【表 2.7.4.7-付録-84】。

(ii) 日本人集団

CRD3003 試験で治験薬を投与された日本人被験者では，用量調節後を含めた 44 週までに注射部位反応は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-86】。

2) 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

C0743T26 試験及び CRD3003 試験との併合解析では CRD3003 試験単独の解析と同様，注射部位反応の発現割合は低く，プラセボ群が 2.1%（11/530 例），本剤群が 4.7%（18/386 例）であった【表 2.7.4.7-付録-87】。重症度が高度の注射部位反応は報告されなかった【表 2.7.4.7-付録-88】。

(7) アナフィラキシー及び血清病様反応

本項では，報告された全有害事象のうちアナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，1 型過敏症，血清病及び血清病様反応について評価した。

C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で本剤を投与された被験者を対象とした併合解析では，アナフィラキシー反応又は血清病様反応は認められなかった。C0743T26 試験の安全性追跡調査では，本剤投与を完了した被験者にインフリキシマブに対する血清病様反応が 1 件認められた。本事象はインフリキシマブ投与 7 日後（本剤投与 209 日後）に発現した（【5.3.5.3.3】ISS/LSFHPS81A）（【5.3.5.1.5】C074T26 試験/CSR/Att5_0453-00002）。

2.7.4.2.1.6 寛解導入期から寛解維持期までの全期間の安全性

(i) 試験全体

前項までは本剤の安全性について寛解導入期及び寛解維持期に分けて説明したが，本項では第 III 相国際共同試験の寛解導入期から寛解維持期までの全期間を通じて評価した。本解析はランダム化された被験者を対象とし，寛解導入期から用量調節までの最大 52 週間（寛解導入期 8 週間＋寛解維持期 44 週間）の調査期間のデータを評価した。海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験を併合した最大 52 週間の調査期間のデータについても解析した。

第 III 相国際共同試験の併合解析，並びに海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験の併合解析で 52 週目までに認められた重要な安全性の項目について，それぞれ表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-13 に示した。

重要な安全性の項目では，クローン病に対する推奨用法・用量（寛解導入療法として約 6 mg/kg を静脈内投与後，90 mg を q8w 又は q12w で皮下投与）で本剤を投与した部分集団を含めて，寛解導入期から寛解維持期までの全期間に本剤群間で用量依存性は認められなかった。この結果は，寛解導入期と寛解維持期を分けた解析結果と同様であった（2.7.4.2.1～2.7.4.2.1.5）。

表 2.7.4.2-12 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
重要な安全性の項目の 100 人年あたりの発現例数
（CRD3003 試験：試験全体：
ランダム化後に CRD3003 試験で治験薬を投与された本剤投与による responder）

		Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	40.10	44.89	43.29	44.09
Avg duration of treatment (weeks)	34.75	34.64	37.06	35.85
Total subject-years of follow-up	103	114	109	223
Number of subjects (with key safety event) per 100 subject-years				
Adverse events	112.13	100.05	107.29	103.59
Serious adverse events	21.45	16.67	16.51	16.59
Infections[b]	75.08	62.31	70.61	66.37
Serious Infections[b]	3.90	7.90	3.67	5.83

Avg=average; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks
[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[b] Infection as assessed by the investigator.

SOURCE: TSFAE41b; TSFSAE41b; TSFINFE41b; TSFINFE42b: 09OCT2015

表 2.7.4.2-13 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
重要な安全性の項目の 100 人年あたりの発現例数
（C0379T07 試験 [a]，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び
CRD3003 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[b]	Ustekinumab[c]
Subjects treated	943	1749
Avg duration of follow-up (weeks)	19.12	32.89
Avg duration of treatment (weeks)	9.87	18.80
Total subject-years of follow-up	347	1106
Number of subjects (with key safety event) per 100 subject-years		
Adverse events	197.87	131.36
Serious adverse events	34.04	25.86
Infections[d]	95.47	72.69
Serious Infections[d]	6.35	6.06

Avg=average
[a] C0379T07 only includes the placebo-controlled IV population.
[b] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[c] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[d] Infection as assessed by the investigator.

SOURCE: TSFAE51b; TSFSAE51b; TSFINFE51b; TSFINFE52b: 09OCT2015

(ii) 日本人集団

第 III 相国際共同試験の寛解導入期から寛解維持期までの全期間（最大 52 週間）に日本人被験者に認められた有害事象，SAE 及び感染症の 100 人年あたりの発現例数をそれぞれ【表 2.7.4.7-付録-89】，【表 2.7.4.7-付録-90】及び【表 2.7.4.7-付録-91】に示した。

有害事象の発現例数はいずれの投与群でも同程度であり，SAE の発現例数は本剤群では同様であった。感染症の発現例数はプラセボ群が 68.42 例，本剤 90 mg SC q12w 群が 68.86 例，本剤 90 mg SC q8w 群が 104.90 例であった。この結果は，寛解維持期単独の結果と同様であった（2.7.4.2.1.1(1)2)a)，2.7.4.2.1.3(2)1)，2.7.4.2.1.5(1)2)a)）。

第 III 相国際共同試験の寛解導入期から寛解維持期までの全期間（最大 52 週間）に日本人被験者に認められた有害事象，SAE 及び感染症の 100 人年あたりの発現件数は【表 2.7.4.7-付録-92】，【表 2.7.4.7-付録-93】及び【表 2.7.4.7-付録-94】に示した。SAE 及び感染症の投与群間の発現傾向は，上記の結果と大きな差はみられなかった。

2.7.4.2.1.7 寛解導入期から寛解維持期へのキャリーオーバー効果の解析

寛解導入期の本剤投与がキャリーオーバー効果により寛解維持期の安全性に影響を及ぼす可能性について，CRD3003 試験のランダム化された被験者を対象として解析した。具体的には，CRD3003 試験の 0～8 週目でプラセボ群及び本剤 SC 群に発現した重要な安全性の項目について，寛解導入療法で静脈内投与された本剤の用量別（130 mg 又は～6 mg/kg）に比較してキャリーオーバー効果を評価した（表 2.7.4.2-14）。

本剤 SC 群の有害事象，SAE 及び感染症の発現割合は，寛解導入期の本剤用量（130 mg 又は～6 mg/kg）に関わらず同様であった。プラセボ群でも本剤 SC 群と同様に，キャリーオーバー効果は認められないことが示唆された。ただし，有害事象を除く重要な安全性の項目については発現割合が低いため，明確な解釈は困難であった。

表 2.7.4.2-14 寛解維持期の 0～8 週目に認められた重要な安全性の項目の用法・用量別要約

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された本剤投与による responder）

	Placebo SC Maintenance		Ustekinumab SC Maintenance	
	130 mg IV Induction	6 mg/kg IV Induction	130 mg IV Induction	6 mg/kg IV Induction
Subjects treated	61	72	121	142
Avg duration of follow-up (weeks)	8.47	8.12	8.29	8.15
Subjects who discontinued study agent because of 1 or more adverse events	0	0	1 (0.8%)	2 (1.4%)
Number of subjects with				
Adverse events	28 (45.9%)	33 (45.8%)	62 (51.2%)	71 (50.0%)
Serious adverse events	2 (3.3%)	0	4 (3.3%)	6 (4.2%)
Infections[a]	8 (13.1%)	12 (16.7%)	19 (15.7%)	29 (20.4%)
Serious Infections[a]	0	0	1 (0.8%)	2 (1.4%)
Death	0	0	0	0
Malignancies (excluding NMSC)	0	0	0	0

NMSC=nonmelanoma skin cancer ; SC=subcutaneous

[a] Infection as assessed by the investigator.

[TSFKEY61A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFKEY61A.SAS] 09OCT2015, 16:11

2.7.4.2.1.8 クローン病の被験者に対する安全性の要約

クローン病を対象とした 5 試験の寛解導入期及び寛解維持期で得られた本剤の安全性データについて，第 III 相試験の併合解析結果を中心に以下に要約した。なお，注目すべき有害事象については既承認の適応症を対象としたデータを含めた併合解析で評価し，悪性腫瘍，重篤な MACE 及び重篤な神経学的疾患の要約を 2.7.4.2.3.1(9)に示した。

寛解導入期

- 試験全体
  - 第 III 相寛解導入試験の併合解析
    - 本剤の固定用量（130 mg）及び体重別用量（～6 mg/kg）を静脈内投与したときの忍容性はいずれも良好であり，8 週目までの安全性プロファイルはプラセボを投与したときとおおむね一致した。
    - 有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，用量依存性はみられなかった。
    - 治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群と比較してプラセボ群で高かった。
    - SAE 発現割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。用量依存性はみられなかった。主な SAE はクローン病，若しくはクローン病に関連する症状又は合併症であった。
    - 感染症及び経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，用量依存性はみられなかった。
    - 重篤な感染症の発現割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。用量依存性はみられなかった。クローン病の兆候である事象を除き，いずれの投与群でも複数の被験者に発現した重篤な感染症は認められなかった。
    - 新規の ADR として無力症，ざ瘡及び嘔吐が特定された。
  - クローン病対象 5 試験
    - 本剤の静脈内投与 2790 回を対象とした解析では，4 例（プラセボ群 2 例，本剤群 2 例）にのみ実際に治験薬の投与に伴って発現したと考えられるインフュージョンリアクションが認められ，本剤の静脈内投与はインフュージョンリアクションの発現に関連しないことが示唆された。また重篤又は重症度が高度とされた事象は，本剤群では認められなかった。
  - 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析
    - 死亡，アナフィラキシー反応，血清病様反応及び活動性結核は報告されなかった。
    - 日和見感染症が 2 件報告された。本事象を発現した被験者（プラセボ群 1 例，本剤群 1 例）はいずれもコルチコステロイドを併用していた。

・ 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解導入試験の併合解析結果は，第 III 相寛解導入試験のみの併合解析結果と全般的に一致した。

・ 日本人集団

・ 有害事象及び SAE の発現割合は試験全体と大きな差はみられなかった。死亡は認められず，治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者はプラセボ群の 1 例のみであった。

・ 重篤な感染症，実際に治験薬の投与に伴って発現したと考えられるインフュージョンリアクション，アナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。

寛解維持期

・ 試験全体

・ 第 III 相寛解維持試験

・ ランダム化された被験者に対し，本剤 90 mg を q8w 又は q12w で皮下投与したときの忍容性はいずれも良好であり，44 週目までの安全性プロファイルはプラセボを投与したときとおおむね一致した。

・ ランダム化された被験者に発現した有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の割合は，いずれの投与群でも同程度であり，用量依存性はみられなかった。

・ ランダム化された被験者の SAE 発現割合はいずれの投与群でも同程度であり，用量依存性はみられなかった。複数の被験者で報告された主な SAE はクローン病，若しくはクローン病に関連する症状又は合併症であった。

・ ランダム化された被験者に発現した感染症，及び経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の割合は，いずれの投与群でも同程度であり，用量依存性はみられなかった。

・ ランダム化された被験者の重篤な感染症の発現割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。用量依存性はみられなかった。いずれの本剤群でも，複数の被験者に発現した重篤な感染症はみられなかった。

・ 治験薬を投与された全被験者を対象とした解析で得られた結果は，ランダム化された被験者のみを対象とした結果とおおむね一致した。

・ 新規の ADR として外陰腟真菌感染が特定された。

・ 海外第 II 相試験及び第 III 相寛解維持試験の併合解析

・ C0743T26 試験で再ランダム化された responder，及び CRD3003 試験でランダム化された被験者の併合解析結果は，CRD3003 試験単独の結果とおおむね一致した。

・ 注射部位反応の発現割合はいずれの投与群でも低く，最も多く報告された事象は注射部位紅斑であった。重篤及び重症度が高度とされた事象はみられなかった。

・ 寛解維持期（44 週目まで）では，死亡は報告されなかった。

- 寛解維持期では，本剤に対するアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。
- 活動性の原発性結核（推定）（presumed active primary TB）が 1 件報告された。本事象は，寛解導入療法として本剤 130 mg を静脈内投与後，CRD3003 試験の寛解維持療法でプラセボを投与された 1 例で，本剤最終投与から 10 カ月後に認められた。
- 試験終了時までに発現した日和見感染症はわずかであり，複数の被験者で発現した事象は食道カンジダ症（プラセボ群 2 例，本剤群 3 例）のみであった。また，日和見感染症が報告された大半の被験者は，免疫抑制薬の併用投与を受けていた。

- 日本人集団
  - 有害事象及び SAE の発現割合は試験全体と大きな差はみられなかった。死亡は認められず，治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は本剤 90 mg SC q12w 群の 1 例のみであった。
  - 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに発現した重篤な感染症は，本剤 90 mg SC q12w 群の肛門膿瘍及び菌血症（各 1 例）のみであった。注射部位反応，アナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で認められた重篤な有害事象（日本人被験者のみ），治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象，及び重篤な感染症の文章による説明をそれぞれ【2.7.6.2.3】，【2.7.6.3.3】及び【2.7.6.4.3】に提示した。なお，これら 3 試験で発現した全有害事象の詳細については，それぞれの治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR，【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR）。CRD3003 試験の 44 週目から 2015 年 9 月 1 日までに認められた死亡については，文章による簡潔な説明を ISS に示した（【5.3.5.3.3】ISS/App A）。

2.7.4.2.3 他の疾患患者を含めた安全性の解析

2.7.4.2.3.1 クローン病と尋常性乾癬及び関節症性乾癬との併合解析

本項では，クローン病を対象とした臨床試験で得られた本剤の安全性データについて，全適応症（クローン病，尋常性乾癬，関節症性乾癬）を対象とした試験の併合解析結果と比較し，既承認の適応症で確立されている安全性プロファイルと比較検討した。なお，クローン病対象試験の詳細な結果は，2.7.4.2.1 で示した内容のほか，注目すべき有害事象（悪性腫瘍，MACE，重篤な神経学的疾患等）について 2.7.4.2.3.1(8)に示した。

日本人集団については，クローン病対象試験及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象とした国内試験（JPN-02 試験）の結果【1.13】を 2.7.4.2.3.1(10)で比較した。

(1) 曝露

全適応症の併合解析では 5884 例に本剤が投与され，人年単位に換算すると 4521 人年であった【表 2.7.4.7-付録-95】。これら被験者のうち，3503 例は本剤 90 mg を q8w 又は q12w で皮下投与された【表 2.7.4.7-付録-96】。

約 1 年の調査期間で本剤を投与された期間及び本剤投与量を適応症別に表 2.7.4.2-15 に要約した。本剤の総投与量は，クローン病対象試験が尋常性乾癬対象試験及び関節症性乾癬対象試験を上回った。一方，本剤の投与期間はクローン病対象試験が最も短かった。

表 2.7.4.2-15 本剤の投与期間及び投与量の要約
（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis[b]	PsA[c]	Crohn's Disease[d]
	Ustekinumab	Ustekinumab	Ustekinumab
Subjects treated with ustekinumab	3117	1018	1749
Duration of ustekinumab exposure			
Single IV[g]	0	0	1664 (95.1%)
At least 6 months[e]	2413 (77.4%)	842 (82.7%)	849 (48.5%)
At least 1 year[f]	1142 (36.6%)	527 (51.8%)	464 (26.5%)
Avg duration of treatment (weeks)	26.49	27.66	19.48
Total dose (mg)			
N	3117	1018	1749
Mean (SD)	270.4 (122.38)	264.5 (126.34)	432.1 (243.86)
Median	225.0	225.0	399.6
IQ range	(180.0; 360.0)	(135.0; 450.0)	(219.6; 619.2)
Range	(45; 630)	(45; 540)	(3; 1060)

PsA=psoriatic arthritis; SD=standard deviation
[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Placebo crossover subjects and etanercept crossover subjects were included in the ustekinumab columns after crossover to ustekinumab.
[c] Placebo crossover subjects were included in the ustekinumab column after crossover to ustekinumab.
[d] Placebo crossover subjects were included in the ustekinumab columns after crossover to ustekinumab.
[e] The duration between the first and last ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[f] The duration between the first and last ustekinumab administration was at least 38 weeks.
[g] Only for Crohn's disease studies.

[TSFEXP02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFEXP02A.SAS] 09OCT2015, 16:01

(2) 人口統計学的特性及びその他の特性

全適応症の併合解析では，大半の被験者は白人（91.2%）であった。尋常性乾癬及び関節症性乾癬の被験者と比較すると，クローン病の被験者の体重（中央値）は軽く（尋常性乾癬 89.2 kg，関節症性乾癬 87.4 kg，クローン病 69.0 kg，以下同順），BMI（中央値）は小さく（29.7 kg/m^2，30.0 kg/m^2，23.8 kg/m^2），平均年齢は低かった（45.6 歳，47.6 歳，38.6 歳）。心血管リスク因子を有する被験者の割合は，尋常性乾癬及び関節症性乾癬の被験者と比較してクローン病の被験者で低かった【表 2.7.4.7-付録-97】。

免疫抑制薬（経口 AZA，6-MP，MTX，経口コルチコステロイド等）の併用は，クローン病又は関節症性乾癬を対象とした試験でのみ可とした。疾患により既存治療が異なるため，優先的に用いられた免疫調節薬，及びコルチコステロイドの併用割合は適応症により差がみられた。しかし，ベースライン時にコルチコステロイド又は免疫調節薬を併用していた割合は，クローン病対象試験と関節症性乾癬対象試験の間で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-97】。

(3) 比較的よくみられる有害事象

1) プラセボ対照期間

プラセボ対照期間に認められた有害事象の発現例数（100 人年あたり）は，尋常性乾癬対象試験（プラセボ群 213.12 例，本剤群 220.59 例，以下同順）及び関節症性乾癬対象試験（174.86 例，168.00 例）と比較してクローン病対象試験（402.06 例，389.66 例）で多かった。一方，同じ適応症内で投与群を比較した場合，プラセボ群と本剤群の発現例数は同程度であり，全適応症の併合解析ではプラセボ群が 250.12 例，本剤群が 250.92 例であった【表 2.7.4.7-付録-98】。

全適応症併合の本剤群でよくみられた有害事象は，鼻咽頭炎（29.90 例），頭痛（27.85 例），上気道感染（20.62 例）であった。多く報告された SOC はクローン病対象試験の結果と同様（2.7.4.2.1.1(1)1)），「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。いずれの SOC でも，既承認の適応症の被験者と比較してクローン病の被験者で多く発現したが，プラセボ群と本剤群の間では同程度であった【表 2.7.4.7-付録-98】。

有害事象の発現件数（100 人年あたり）の傾向についても，上記の発現例数に基づいた解析結果と同様であった（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE71A）。

2) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間に認められた有害事象の発現例数（100 人年あたり）は，全適応症の併合解析ではプラセボ群が 190.07 例，本剤群が 102.67 例であった【表 2.7.4.7-付録-95】。本剤群の有害事象発現例数は，クローン病対象試験が他の適応症を対象とした試験を上回った。ただし，クローン病対象試験の発現例数は，プラセボ群（197.87 例）が本剤群（131.36 例）を上回った。

全適応症併合の本剤群でよくみられた有害事象はプラセボ対照期間と同様，鼻咽頭炎（20.83 例），上気道感染（16.46 例），頭痛（12.19 例），関節痛（10.28 例）であった。全適応症の併合解析でよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であり，クローン病対象試験では「胃腸障害」の SOC に分類されるクローン病関連の有害事象が多く報告された。「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」の発現例数は，いずれの適応症でもプラセボ群が本剤群を上回った。全適応症併合の本剤群では，新たな重要な有害事象は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-95】。

有害事象の発現件数に関する解析では，ADR とされる鼻咽頭炎を除き発現例数による解析結果と同様の傾向を示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE81A）。本剤 90 mg の投与を受けた被験者（本剤 45 mg 投与の被験者は除く）で約 1 年の調査期間に発現した有害事象の要約も，上記の結果と同様であった【表 2.7.4.7-付録-96】。

(4) 死亡

1) プラセボ対照期間

クローン病対象試験及び関節症性乾癬対象試験では，プラセボ対照期間に死亡は認められなかった。尋常性乾癬対象試験では，90 mg レジメンで本剤を投与された 1 例が拡張型心筋症で死亡した。全適応症を併合したときのプラセボ対照期間の死亡例数（100 人年あたり）は，プラセボ群が 0.00 例（95%信頼区間：0.00～0.78 例），本剤群が 0.12 例（95%信頼区間：0.00～0.67 例）であった【表 2.7.4.7-付録-99】。

2) 約 1 年の調査期間

クローン病対象試験及び関節症性乾癬対象試験では，いずれも約 1 年の調査期間に死亡はみられなかった。尋常性乾癬対象試験では，約 1 年の調査期間に本剤群で 5 例の死亡が認められた。全適応症を併合したときの約 1 年の調査期間の死亡例数（100 人年あたり）は，プラセボ群が 0.00 例（95%信頼区間：0.00～0.44 例），本剤群が 0.11 例（95%信頼区間：0.04～0.26 例）であった【表 2.7.4.7-付録-100】。

約 1 年の調査期間で死亡した被験者の一覧を ISS に示した（【5.3.5.3.3】ISS/LSFDTH81A】）。

(5) その他の重篤な有害事象

1) プラセボ対照期間

プラセボ対照期間に SAE を発現した被験者は比較的少なく，全適応症の併合解析で認められた SAE の発現例数（100 人年あたり）はプラセボ群（16.36 例）及び本剤群（13.14 例）で同程度であった。適応症別の発現例数は，クローン病対象試験（プラセボ群 40.92 例，本剤群 33.68 例，以下同順）が尋常性乾癬対象試験（6.22 例，6.89 例）及び関節症性乾癬対象試験（10.87 例，4.31 例）を上回った。この結果はプラセボ群及び本剤群のいずれにも該当したことから，クローン病対象試験で SAE が多く報告された一因は，本剤の投与ではなくクローン病の疾患特性に関連することが示唆された。クローン病対象試験の SAE 発現例数は，プラセボ群と本剤群で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-101】。

全適応症併合の本剤群で認められた SAE の発現例数（100 人年あたり）は，クローン病（3.01 例）を除き 1.0 例未満であった。本剤群で最もよくみられた SAE はクローン病（3.01 例），小腸閉塞（0.72 例），肛門膿瘍及び蜂巣炎（各 0.36 例）であった【表 2.7.4.7-付録-101】。

全適応症の併合解析で多く認められた SOC は，「胃腸障害」並びに「感染症および寄生虫症」であった。プラセボ群及び本剤群の発現例数は同程度であった。クローン病対象試験で SAE とされた「胃腸障害」の発現例数は全適応症の併合解析結果を上回ったが，その多くは SAE とされたクローン病によるものであった【表 2.7.4.7-付録-101】。

SAE の発現件数（100 人年あたり）も，上記で検討した発現例数と同様の傾向を示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFSAE71A）。

2) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間の SAE 発現例数（100 人年あたり）は，全適応症の併合解析ではプラセボ群（21.51 例）が本剤群（10.90 例）を上回った。各適応症を対象とした試験の SAE 発現例数はクローン病対象試験（プラセボ群 34.04 例，本剤群 25.86 例，以下同順）で多く，尋常性乾癬対象試験（6.04 例，6.12 例）及び関節症性乾癬対象試験（11.03 例，5.89 例）を上回った。ただし，クローン病対象試験の SAE 発現例数は本剤群がプラセボ群を下回った【表 2.7.4.7-付録-102】。

全適応症の併合解析及びクローン病対象試験で認められた SAE 発現例数（100 人年あたり）は，クローン病関連の事象を除きいずれも 1.0 例未満であった。本剤群で多く報告された SAE は，主にクローン病の被験者に発現したクローン病，小腸閉塞及び肛門膿瘍，並びに主に尋常性乾癬の被験者に発現した心筋梗塞及び冠動脈疾患であった【表 2.7.4.7-付録-102】。

全適応症の併合解析で多く認められた SOC は「胃腸障害」（大半はクローン病）並びに「感染症および寄生虫症」であった。クローン病対象試験で SAE とされた「胃腸障害」の発現例数（100 人年あたり）は，全適応症の併合解析結果を上回った。ただし，プラセボ対照期間と同様，クローン病対象試験の SAE 発現例数はプラセボ群と比較して本剤群で少なかった【表 2.7.4.7-付録-102】。

SAE 発現件数（100 人年あたり）も，上記で検討した発現例数（100 人年あたり）と同様の傾向を示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFSAE81A）。

本剤 90 mg の投与を受けた被験者（本剤 45 mg 投与の被験者は除く）で約 1 年の調査期間に認められた SAE も上記の結果とおおむね一致した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFSAE81C）。

(6) その他の重要な有害事象

1) 治験薬投与中止に至った有害事象

a) プラセボ対照期間

プラセボ対照期間に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は少数であった。全適応症を併合したときの発現割合はプラセボ群が 3.4%（59/1735 例），本剤群が 1.6%（58/3636 例）であり，プラセボ群がわずかに高かった。同様の傾向はクローン病対象試験でもみられ，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群が 4.3%（27/624 例），本剤群が 1.9%（26/1362 例）であった【表 2.7.4.7-付録-103】。

全適応症併合の本剤群で最もよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象及びその発現割合はクローン病 0.2%（9/3636 例）であり，すべてクローン病対象試験で発現した【表 2.7.4.7-付録-103】。

全適応症の併合解析で治験薬投与中止に至った有害事象が最も多く報告された SOC は「胃腸障害」であり，その多くはクローン病対象試験のプラセボ群で有害事象とされたクローン病によるものであった（2.7.4.2.1.1）。全適応症の併合解析及びクローン病対象試験で「胃腸障害」に次いで当該事象が多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であった。治験薬投与中止に至った「感染症および寄生虫症」の発現割合は，よくみられる有害事象及び SAE と同様，クローン病対象試験で全適応症の併合解析結果を上回った。ただし，クローン病対象試験では，プラセボ群及び本剤群の発現割合は同程度であった【表 2.7.4.7-付録-103】。

b) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間に治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は少数であった。全適応症の併合解析では，投与群間の発現割合は同程度であり，プラセボ群が 4.1%（84/2055 例），本剤群が 3.8%（225/5884 例）であった。クローン病対象試験でも同様であり，当該事象の発現割合はプラセボ群が 4.8%（45/943 例），本剤群が 6.2%（108/1749 例）であった【表 2.7.4.7-付録-104】。

全適応症併合の本剤群で最もよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象及びその発現割合はクローン病 0.8%（49/5884 例）であり，すべてクローン病対象試験で発現した【表 2.7.4.7-付録-104】。

全適応症の併合解析で治験薬投与中止に至った有害事象が最も多く報告された SOC はプラセボ対照期間と同様，「胃腸障害」であり，その大半はクローン病対象試験で有害事象とされたクローン病によるものであった。治験薬投与中止に至ったクローン病の発現割合は，クローン病対象試験のプラセボ群及び本剤群で同程度であった。全適応症の併合解析及びクローン病対象試験で「胃腸障害」に次いで当該事象が多く報告された SOC は，「感染症および寄生虫症」であった【表 2.7.4.7-付録-104】。

(7) 器官別又は症候群別有害事象の解析

1) 感染症

a) プラセボ対照期間

プラセボ対照期間の感染症の発現例数（100 人年あたり）は，全適応症の併合解析ではプラセボ群（107.01 例）及び本剤群（107.92 例）で同程度であった。クローン病対象試験でもプラセボ群（150.39 例）及び本剤群（138.93 例）で同程度であったが，いずれの投与群でも全適応症併合の発現例数を上回った【表 2.7.4.7-付録-105】。

全適応症併合のプラセボ群と本剤群の発現例数に差がみられ，かつ本剤群で多く報告された感染症は歯膿瘍のみであった【表 2.7.4.7-付録-105】。感染症の発現件数（100 人年あたり）についても，上記の発現例数と同様の傾向を示した【表 2.7.4.7-付録-106】。

b) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間に認められた感染症の発現例数（100 人年あたり）は，全適応症の併合解析ではプラセボ群（90.21 例）が本剤群（67.13 例）を上回った。クローン病対象試験の本剤群は 72.69 例であり，全適応症併合の本剤群と同程度であった【表 2.7.4.7-付録-77】。

全適応症の併合解析では，いずれの感染症の発現例数もプラセボ群及び本剤群で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-77】。感染症の発現件数（100 人年あたり）は，鼻咽頭炎及び上気道感染を除き，上記の発現例数と同様の傾向を示した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFINFE81A）。

本剤 90 mg の投与を受けた被験者（本剤 45 mg 投与の被験者は除く）で約 1 年の調査期間に認められた感染症も上記の結果とおおむね一致した（【5.3.5.3.3】ISS/TSFINFE81C）。

2) 重篤な感染症

a) プラセボ対照期間

プラセボ対照期間の重篤な感染症の発現例数（100 人年あたり）は少数であり，全適応症の併合解析ではプラセボ群（2.86 例）及び本剤群（3.14 例）で同程度であった。各適応症を対象とした試験の発現例数は，尋常性乾癬対象試験（プラセボ群 1.70 例，本剤群 1.23 例，以下同順）及び関節症性乾癬対象試験（0.91 例，0.00 例）と比較してクローン病対象試験（7.16 例，9.82 例）で多かった。ただし，プラセボ群及び本剤群のいずれでもクローン病対象試験で多かったため，他の適応症を対象とした試験と比較してクローン病対象試験で重篤な感染症の発現例数が多かった一因は，クローン病の疾患特性に関連することが示唆された【表 2.7.4.7-付録-107】。

全適応症の併合解析及びクローン病対象試験の本剤群で認められた重篤な感染症の発現例数（100 人年あたり）は，肛門膿瘍（クローン病対象試験の本剤群）を除きいずれの事象も 1.0 例未満であった。なお，当該事象はプラセボ群で多く発現した。全適応症の併合解析で多く報告された重篤な感染症は肛門膿瘍，並びにプラセボ群及び本剤群で同程度発現した蜂巣炎であった【表 2.7.4.7-付録-107】。

重篤な感染症の発現件数（100 人年あたり）は，上記の発現例数の解析結果と大きな差はみられなかった（【5.3.5.3.3】ISS/TSFINFE73A）。

b) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間に認められた重篤な感染症の発現例数（100 人年あたり）は少数であり，全適応症の併合解析ではプラセボ群（3.86 例）及び本剤群（2.39 例）で同程度であった。クローン病対象試験の発現例数はプラセボ対照期間と同様，全適応症の併合解析結果を上回り，プラセボ群が 6.35 例，本剤群が 6.06 例であった。クローン病対象試験では，プラセボ群及び本剤群で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-108】。

全適応症の併合解析及びクローン病対象試験で認められた重篤な感染症の発現例数は，プラセボ群で多く発現した肛門膿瘍を除きいずれの事象も 1.0 例未満であった。報告数が多かった重篤な感染症は肛門膿瘍及び肺炎であった【表 2.7.4.7-付録-108】。

重篤な感染症の発現件数（100 人年あたり）は，上記の発現例数の解析結果と大きな差はみられなかった（【5.3.5.3.3】ISS/TSFINFE83A）。

(8) 注目すべき有害事象

悪性腫瘍及び重篤な MACE は，クローン病対象試験及び既承認の適応症（尋常性乾癬，関節症性乾癬）を対象とした試験の併合解析で評価した。発現がまれであったアナフィラキシー及び血清病様反応，結核及び日和見感染症，重篤な神経学的疾患についても本項で言及した。

1) 悪性腫瘍

悪性腫瘍のリスクに及ぼす本剤の影響は，全悪性腫瘍，NMSC（基底細胞癌，扁平上皮癌）及び NMSC 以外の悪性腫瘍に分類して評価した。

a) プラセボ対照期間

クローン病対象試験では，プラセボ対照期間に悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4.2-16）。ただし，クローン病対象試験のプラセボ対照期間は 8 週間と短期間であるのに対し，当該事象は長い潜伏期間を有することに留意する必要がある。なお CRD3002 試験では，プラセボ群の 1 例に前頭部の基底細胞癌が発現していたことが判明したが，本安全性データベースには含まれていない。

全適応症の併合解析では，プラセボ対照期間の全悪性腫瘍の発現例数は少数であり，各投与群の発現例数（100 人年あたり）は同程度であった（表 2.7.4.2-16）。

表 2.7.4.2-16 プラセボ対照期間に認められた悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Type of malignancy								
Nonmelanoma skin cancer								
Total subject-years of follow-up	176	406	110	209	98	214	385	829
Median subject-years of follow-up	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
Observed number of subjects with event	2	3	0	1	0	0	2	4
Incidence per 100 subject-years	1.13	0.74	0.00	0.48	0.00	0.00	0.52	0.48
95% confidence interval[b]	(0.14, 4.09)	(0.15, 2.16)	(0.00, 2.71)	(0.01, 2.67)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.06, 1.88)	(0.13, 1.24)
Malignancies other than nonmelanoma skin cancer								
Total subject-years of follow-up	177	406	110	209	98	214	385	829
Median subject-years of follow-up	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
Observed number of subjects with event	1	1	0	0	0	0	1	1
Incidence per 100 subject-years	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
95% confidence interval[b]	(0.01, 3.15)	(0.01, 1.37)	(0.00, 2.71)	(0.00, 1.43)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.01, 1.45)	(0.00, 0.67)
All malignancies								
Total subject-years of follow-up	176	406	110	209	98	214	384	829
Median subject-years of follow-up	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
Observed number of subjects with event	3	4	0	1	0	0	3	5
Incidence per 100 subject-years	1.70	0.99	0.00	0.48	0.00	0.00	0.78	0.60
95% confidence interval[b]	(0.35, 4.98)	(0.27, 2.52)	(0.00, 2.71)	(0.01, 2.67)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.16, 2.28)	(0.20, 1.41)

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.

[b] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

[TSFMAL71A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFMAL71A.SAS] 09OCT2015, 16:16

b) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間に認められた全悪性腫瘍はクローン病対象試験ではわずかであり，プラセボ群及び本剤群の発現例数（100 人年あたり）は同程度であった。NMSC，NMSC 以外の悪性腫瘍の発現例数も少なく，いずれも投与群間に差はみられなかった（表 2.7.4.2-17）。NMSC 以外の悪性腫瘍は，以下に示す 3 例に 4 件認められた（【5.3.5.3.3】ISS/LSFMAL81A）。

- CRD3001 試験登録前に 6 年にわたる単クローン性ガンマグロブリン血症（意義不明）の既往歴を有し，当該試験で本剤～6 mg/kg を静脈内投与された被験者に多発性骨髄腫が発現した【2.7.6.2.3(5)】。
- プラセボによる寛解導入療法後に CRD3003 試験で本剤 130 mg 静脈内投与，本剤 90 mg 皮下投与を受けた被験者に小腸腺癌及び偶発的なカルチノイド腫瘍（incidental carcinoid tumor）が発現した。【2.7.6.4.3(20)】。
- C0379T07 試験で本剤 4.5 mg/kg を単回静脈内投与後，プラセボを投与された被験者に前立腺癌が発現した（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR）。

全適応症の併合解析では，約 1 年の調査期間に認められた全悪性腫瘍はわずかであり，プラセボ群及び本剤群の発現例数（100 人年あたり）は同程度であった。発現した悪性腫瘍の大半は NMSC であり，主に尋常性乾癬対象試験で認められた。一方，NMSC 以外の悪性腫瘍はわずかであった（表 2.7.4.2-17）。尋常性乾癬対象試験では，C0743T12 試験でリンパ腫が 1 件認められた（【5.3.5.3.3】ISS/LSFMAL81A）。

全適応症の併合解析では，基底細胞癌及び扁平上皮癌がそれぞれ 26 例及び 10 例に発現した（【5.3.5.3.3】ISS/LSFMAL81A）。免疫応答が正常な集団で発現する基底細胞癌と扁平上皮癌の比は 4：1 であるが，免疫抑制剤を投与されている患者（臓器移植後の免疫抑制）では扁平上皮癌の発現割合が上昇するとの報告がある[1)]。しかし，本剤による約 1 年の調査期間では，基底細胞癌と扁平上皮癌の比は免疫応答が正常な集団に近い値を示した。

表 2.7.4.2-17 約 1 年の調査期間に認められた悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Type of malignancy								
Nonmelanoma skin cancer								
Total subject-years of follow-up	182	2558	145	849	346	1105	673	4512
Median subject-years of follow-up	0.2	0.9	0.4	1.0	0.2	0.6	0.2	0.8
Observed number of subjects with event	2	24	0	2	2	4	4	30
Incidence per 100 subject-years	1.10	0.94	0.00	0.24	0.58	0.36	0.59	0.66
95% confidence interval[h]	(0.13, 3.97)	(0.60, 1.40)	(0.00, 2.07)	(0.03, 0.85)	(0.07, 2.09)	(0.10, 0.93)	(0.16, 1.52)	(0.45, 0.95)
Malignancies other than nonmelanoma skin cancer								
Total subject-years of follow-up	182	2563	145	849	347	1106	674	4519
Median subject-years of follow-up	0.2	0.9	0.4	1.0	0.2	0.6	0.2	0.8
Observed number of subjects with event	1	11	0	1	0	3	1	15
Incidence per 100 subject-years	0.55	0.43	0.00	0.12	0.00	0.27	0.15	0.33
95% confidence interval[h]	(0.01, 3.06)	(0.21, 0.77)	(0.00, 2.07)	(0.00, 0.66)	(0.00, 0.86)	(0.06, 0.79)	(0.00, 0.83)	(0.19, 0.55)
All malignancies								
Total subject-years of follow-up	181	2556	145	849	346	1105	673	4510
Median subject-years of follow-up	0.2	0.9	0.4	1.0	0.2	0.6	0.2	0.8
Observed number of subjects with event	3	35	0	3	2	7	5	45
Incidence per 100 subject-years	1.65	1.37	0.00	0.35	0.58	0.63	0.74	1.00
95% confidence interval[h]	(0.34, 4.83)	(0.95, 1.90)	(0.00, 2.07)	(0.07, 1.03)	(0.07, 2.09)	(0.25, 1.31)	(0.24, 1.73)	(0.73, 1.34)

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

[TSFMAL81A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFMAL81A.SAS] 09OCT2015, 16:17

c) 自然発生率との比較

本剤の臨床試験で得られた悪性腫瘍の発現割合を一般的な米国人集団の自然発生率と比較するため，米国国立衛生研究所の SEER データベースを用いて標準化罹患比（SIR）を評価した（2.7.4.1.1.3(2)1)a)）。SIR とは，実際の患者数（実測値）の標準的な集団で発生する患者数（期待値）に対する比であり，この比が 1 を超える場合に実測値が期待値を上回ることを意味する。ここでは，本剤の臨床試験で悪性腫瘍を発現した被験者数を実測値とし，年齢，性別及び人種で調整した一般的な米国人集団の患者数を期待値として SIR を算出した。

クローン病対象試験の SIR は本剤群が 0.56（95%信頼区間： 0.07～2.01）であったのに対し，プラセボ群は 0.00（95%信頼区間：0.00～2.56）であった。ただし，イベント数が少なく，調査期間が短いため，明確な解釈は困難であった。全適応症の併合解析では本剤群の SIR が 0.60（95%信頼区間： 0.32～1.02），プラセボ群の SIR が 0.34（95%信頼区間：0.01～1.87）であった【表 2.7.4.7-付録-109】。

悪性腫瘍は潜伏期間が長いため，尋常性乾癬を対象とした 5 年間のデータ，並びに関節症性乾癬及びクローン病を対象とした 1 年間のデータの併合解析を行った。その結果，本剤群の SIR は 0.87（95%信頼区間： 0.66～1.14）であり（【5.3.5.3.3】ISS/TSFMAL91B），臨床試験で本剤を投与された被験者及び一般的な米国人集団の悪性腫瘍の発現割合は同程度であった。

2) 主要心血管イベント（MACE）

重篤な MACE について，これまでに心筋梗塞や脳卒中を含む閉塞性心血管障害のリスク上昇が報告された尋常性乾癬及び関節症性乾癬の被験者を対象に評価してきた[2),3)]。尋常性乾癬及び関節症性乾癬の被験者でみられるこのリスク上昇は，高血圧，高脂血症，糖尿病，肥満及び喫煙等の心血管リスクが高いことに起因する。なお，中等症から重症の尋常性乾癬を対象とした 5 年間のデータ，及び関節症性乾癬の 1 年間のデータに基づく報告では，本剤による心血管リスク上昇を裏付ける結果は認められなかった。

a) プラセボ対照期間

クローン病対象試験では，プラセボ対照期間に重篤な MACE は発現しなかった【表 2.7.4.7-付録-110】。

全適応症の併合解析では，プラセボ対照期間に認められた重篤な MACE の発現件数（100 人年あたり）はプラセボ群が 0.26 件（95%信頼区間：0.01～1.45 件），本剤群が 0.60 件（95%信頼区間：0.20～1.41 件）であった。ただし，イベント数が少なく，調査期間が短いため，明確な解釈は困難であった【表 2.7.4.7-付録-110】。

b) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間に認められた重篤な MACE は，クローン病対象試験では非致死性の脳卒中と判断されたくも膜下出血が 1 件認められた。本事象は動脈瘤破裂（aneurysm rupture）によるものであり，本剤による寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として

CRD3003 試験の 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与された被験者に発現した（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR）。

全適応症の併合解析では，約 1 年の調査期間に認められた重篤な MACE の発現件数（100 人年あたり）は投与群間で同程度であり，プラセボ群が 0.30 件（95%信頼区間：0.04～1.07 件），本剤群が 0.46 件（95%信頼区間：0.29～0.71 件）であった【表 2.7.4.7-付録-111】。

クローン病対象試験の結果を考慮した場合も，重篤な MACE に対し本剤が影響を及ぼす根拠は認められなかった。

3) アナフィラキシー及び血清病様反応

本項では，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，1 型過敏症，血清病及び血清病様反応について検討した。

a) プラセボ対照期間

プラセボ対照期間では，いずれの適応症を対象とした試験でも，本剤に対するアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-112】。

b) 約 1 年の調査期間

約 1 年の調査期間では，いずれの適応症を対象とした試験でも，本剤に対するアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。ただし，尋常性乾癬の被験者 1 例で蜂刺傷によるアナフィラキシー反応が 1 件，試験中止後にインフリキシマブ投与を開始したクローン病の被験者 1 例でインフリキシマブに対する血清病様反応が 1 件発現した（2.7.4.2.1.5(7)，【5.3.5.3.3】ISS/LSFHPS81A）。

4) 結核及び日和見感染症

a) 結核

全適応症の併合解析では，クローン病の被験者で原発性の活動性結核（推定）（presumed active primary TB）が本剤最終投与から 10 カ月後に 1 件報告された（2.7.4.2.1.5(4)1)）。

b) 日和見感染症

約 1 年の調査期間に発現した日和見感染症は，全適応症の併合解析ではわずかであり，複数の被験者に発現した事象は非重篤な食道カンジダ症を除き認められなかった。非重篤な日和見感染症はクローン病対象試験以外では認められなかったが，重篤な日和見感染症とされた皮膚播種性帯状疱疹が尋常性乾癬対象試験の本剤群で 1 件報告された。なお，クローン病対象試験で報告された日和見感染症は 2.7.4.2.1.5(4)2)で述べた。

インターロイキン（IL）-12 又は IL-23 が欠損した患者で特徴的とされる播種性サルモネラ感染（disseminated Salmonella infections）及び非定型マイコバクテリア感染[4)]は，クローン病対象試

験では約 1 年の調査期間，尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした試験ではその試験期間のいずれでも認められなかった【表 2.7.4.7-付録-95】，【表 2.7.4.7-付録-108】。

5) 重篤な神経学的疾患

いずれの適応症を対象とした試験でも，プラセボ対照期間及び約 1 年の調査期間に可逆性後白質脳症症候群は報告されなかった【表 2.7.4.7-付録-98】，【表 2.7.4.7-付録-95】。1 年を超える期間では，尋常性乾癬を対象とした第 III 相試験（C0743T09 試験）で本剤 45 mg を投与された被験者に可逆性後白質脳症症候群が 1 件認められた。本事象については Gratton et al が当該被験者は神経学的に完全に回復したこと，及び本剤との因果関係は依然として不明であることを報告している [5)]。

クローン病対象試験では脱髄が 1 例に認められたが，他の適応症を対象とした試験では，進行性多巣性白質脳症（PML），並びに多発性硬化症及び末梢性脱髄（peripheral demyelinating）等の脱髄性疾患（demyelinating disorders）は認められなかった。クローン病の被験者で発現した脱髄について以下に記載した。

> 本被験者（白人女性 58 歳）は，寛解導入療法としてプラセボの静脈内投与を受けた non-responder であった。その後，CRD3003 試験で本剤 130 mg を静脈内投与され（0 週目），その 8 週後に本剤 90 mg の単回皮下投与を受けた。寛解維持試験開始から約 2 カ月後，本被験者は浮動性めまい，並びに口腔のしびれ感及びピリピリ感を訴えた。複視及び他の視覚症状も発現した。Magnetic resonance imaging（MRI）検査により微小血管疾患（microvascular disease）及び微小血管損傷痕（previous small vessel insults）と一致する所見が認められたため，非重篤な有害事象として「中枢神経系の他の脱髄性疾患」が報告された。脱髄性疾患は除外基準に該当することから，本被験者は試験を中止した（【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR）。

(9) クローン病と既承認の適応症（尋常性乾癬，関節症性乾癬）を併せた安全性の要約

全適応症を併せると，約 1 年の調査期間で 5884 例に本剤が投与された。適応症別の内訳は，クローン病が 1749 例，尋常性乾癬が 3117 例，関節症性乾癬が 1018 例であった。人年単位に換算すると 4521 人年であった。

クローン病対象試験で得られた安全性データは，既承認の尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした試験を基に構築された本剤の安全性プロファイルと大きな差は認められなかった。

- 全適応症の併合解析では，プラセボ対照期間及び約 1 年の調査期間に認められた有害事象及び SAE の発現例数は，いずれも本剤群がプラセボ群を上回ることはなかった。クローン病対象試験の有害事象の発現例数は全適応症の併合解析結果を全体的に上回ったが，クローン病対象試験では本剤群がプラセボ群を下回るか同程度であった。
- クローン病対象試験では，プラセボ対照期間及び約 1 年の調査期間のいずれの期間でも死亡は報告されなかった。したがって，クローン病対象試験の結果が，尋常性乾癬及び関節

症性乾癬を対象とした試験を基に構築された致死的事象に関する本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすことはないと考えられた。

- 全適応症の併合解析では，プラセボ対照期間及び約 1 年の調査期間のいずれの期間でも治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。いずれの適応症でも，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群及び本剤群で同程度であった。
- 全適応症の併合解析では，プラセボ対照期間及び約 1 年の調査期間に認められた感染症及び重篤な感染症の発現例数（100 人年あたり）は，いずれも本剤群がプラセボ群を下回るか同程度であった。クローン病対象試験の感染症の発現例数は，全適応症の併合解析結果を全体的に上回ったが，クローン病対象試験の本剤群及びプラセボ群では同程度であった。
- プラセボ対照期間及び約 1 年の調査期間に認められた悪性腫瘍の発現例数（100 人年あたり）は，いずれの適応症でもプラセボ群，本剤群に関わらず少数であった。投与群間の発現例数は同程度であり，NMSC が多く報告された。全適応症併合の SIR は，プラセボ群が 0.34，本剤群が 0.60 であった。クローン病又は全適応症を併合した被験者の悪性腫瘍のリスクに対し，本剤が及ぼす明らかな影響は試験期間中には認められなかった。
- クローン病対象試験のプラセボ対照期間に重篤な MACE は認められなかった。約 1 年の調査期間では，動脈瘤破裂によるくも膜下出血が 1 件認められ，本事象は非致死性の脳卒中とされた。中等症から重症の尋常性乾癬を対象とした 5 年間のデータ，及び関節症性乾癬を対象とした 1 年間のデータによる報告と同様，今回解析したいずれの適応症でも本剤による心血管リスク上昇を裏付ける根拠は認められなかった。
- いずれの適応症を対象とした試験のプラセボ対照期間及び約 1 年の調査期間でも，本剤に対するアナフィラキシー反応及び血清病様反応は認められなかった。
- 全適応症の併合解析では，約 1 年の調査期間に日和見感染症を発現した被験者は少数であった。複数の被験者に発現した日和見感染症は，非重篤な食道カンジダ症を除き認められなかった。播種性サルモネラ感染（disseminated Salmonella infections）及び非定型マイコバクテリア感染はみられなかった。
- 全適応症の併合解析では，原発性の活動性結核（推定）（presumed active primary TB）が本剤最終投与から 10 カ月後にクローン病の被験者で 1 件報告された。
- いずれの適応症を対象とした試験でも，重篤な神経学的疾患はまれであった。約 1 年の調査期間では，クローン病対象試験で発現した非重篤な「中枢神経系の他の脱髄性疾患」を除き，可逆性後白質脳症症候群，PML 及び脱髄性疾患（demyelinating disorders）は認められなかった。

結論として，クローン病の被験者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは，中等症から重症の尋常性乾癬を対象とした 5 年間のデータ，及び関節症性乾癬を対象とした 1 年間のデータに基づいて既に構築されたものとおおむね一致した。

(10) クローン病と乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象とした試験における日本人データの比較

日本人集団については，クローン病を対象とした第 III 相国際共同試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）の併合解析結果と乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象とした国内試験（JPN-02 試験）の結果を比較した。

- 対象例数は，JPN-02 試験ではプラセボ群（0～12 週目）が 32 例，本剤群（0～72 週目）が 154 例，クローン病対象試験ではプラセボ群（0～52 週目）が 27 例，本剤群（0～52 週目）が 73 例であった。人年単位に換算すると，JPN-02 試験ではプラセボ群が 6.5 人年，本剤群が 197.2 人年，クローン病対象試験ではプラセボ群が 7.3 人年，本剤群が 56.1 人年であった【表 2.7.4.7-付録-113】。
- 有害事象の発現件数（100 人年あたり）はいずれの投与群でもクローン病対象試験で少なく，JPN-02 試験ではプラセボ群が 630.77 件，本剤群が 519.27 件，クローン病対象試験ではプラセボ群が 452.05 件，本剤群が 424.24 件であった【表 2.7.4.7-付録-113】。
- JPN-02 試験の本剤群と比較してクローン病対象試験の本剤群で発現件数が上回った主な有害事象は，頭痛（JPN-02 試験 3.55 件，クローン病対象試験 17.83 件，以下同順），クローン病（0.00 件，17.83 件），発熱（3.04 件，14.26 件），貧血（1.01 件，8.91 件），肛門膿瘍（0.51 件，8.91 件），脱水（0.00 件，8.91 件）であった【表 2.7.4.7-付録-113】。
- 治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現件数（100 人年あたり）はいずれの投与群でもクローン病対象試験で低く，JPN-02 試験ではプラセボ群が 461.54 件，本剤群が 366.13 件，クローン病対象試験ではプラセボ群が 95.89 件，本剤群が 48.13 件であった【表 2.7.4.7-付録-114】。
- いずれの試験でも死亡は報告されなかった。
- 本剤群で認められた SAE の発現件数（100 人年あたり）はクローン病対象試験で多く，JPN-02 試験が 9.13 件，クローン病対象試験が 39.22 件であった。ただし，クローン病対象試験で認められた主な SAE は対象疾患であるクローン病であり，その発現件数は 17.83 件であった【表 2.7.4.7-付録-115】。
- 本剤群で認められた治験薬投与中止に至った有害事象の発現件数（100 人年あたり）はいずれの試験でも少なく，JPN-02 試験が 3.04 件，クローン病対象試験が 12.48 件であった。クローン病対象試験で認められた治験薬投与中止に至った主な有害事象は対象疾患であるクローン病であり，その発現件数は 8.91 件であった【表 2.7.4.7-付録-116】。
- 感染症の発現件数（100 人年あたり）はいずれの投与群でもクローン病対象試験で多く，JPN-02 試験ではプラセボ群が 123.08 件，本剤群が 121.20 件，クローン病対象試験ではプラセボ群が 150.68 件，本剤群が 180.04 件であった。JPN-02 試験と比較してクローン病対象試験で発現件数が上回った主な感染症は肛門膿瘍であった【表 2.7.4.7-付録-117】。
- 重篤な感染症は，いずれの試験でもプラセボ群では認められなかった。本剤群の発現件数（100 人年あたり）は，JPN-02 試験が 1.52 件，クローン病対象試験が 12.48 件であった。

JPN-02 試験と比較してクローン病対象試験で発現件数が上回った主な重篤な感染症は肛門膿瘍であった【表 2.7.4.7-付録-118】。

- NMSC 以外の悪性腫瘍，MACE 並びにアナフィラキシー及び血清病様反応は，クローン病対象試験では認められなかった（100 人年あたり）。JPN-02 試験では，悪性腫瘍が 2 件及び MACE が 1 件，いずれも本剤群の被験者で報告された【表 2.7.4.7-付録-119】，【表 2.7.4.7-付録-120】，【表 2.7.4.7-付録-121】。

クローン病の日本人被験者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは，SAE，治験薬投与中止に至った有害事象及び重篤な感染症を除き日本人の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした JPN-02 試験の結果とおおむね一致した。

2.7.4.2.3.2 尋常性乾癬の被験者を対象とした 5 年間のデータ

尋常性乾癬の被験者を対象に本剤を投与した海外試験（C0379T04 試験，C0743T08 試験，C0743T09 試験，C0743T12 試験）では 5 年間を通じた成績を評価した。これら 4 試験の要約を以下に示した。

- 尋常性乾癬を対象とした海外試験で本剤を投与された被験者は合計 3117 例であった。うち 533 例は本剤 90 mg を q8w で皮下投与された。本剤投与期間は 4 年以上が 1482 例，5 年以上が 838 例であり，人年単位に換算すると合計 8998 人年であった。

- C0743T08 試験及び C0743T09 試験の併合解析でよくみられた有害事象のプロファイルは，5 年間の評価期間中で一貫していた。

- SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれも本剤 45 mg 群及び本剤 90 mg 群で同程度であった。有害事象の発現傾向に時期別変動はみられず，投与期間の長期化に伴う発現割合上昇のリスクは認められなかった。

- 全体の死亡例数（100 人年あたり）は 0.22 例（95%信頼区間：0.14～0.34 例）であり，本剤 45 mg 群及び本剤 90 mg 群ではそれぞれ 0.13 例及び 0.29 例であった。これら死亡率は一般的な米国人集団の自然発生率以下であった。死因の内訳は心血管関連事象 5 例，悪性腫瘍関連事象 5 例，感染症関連事象 3 例，その他 7 例であった。全死亡例数に占めるその他の割合は投与群間で異なり，本剤 45 mg 群では 5 例中 1 例，本剤 90 mg 群では 15 例中 6 例であった。

- 重篤な感染症，悪性腫瘍（NMSC，NMSC 以外の悪性腫瘍）及び重篤な MACE については調査期間で調整して解析した。その結果，これら事象の発現割合は低く，米国一般集団及び尋常性乾癬患者の集団の自然発生率以下であった。したがって，これら注目すべき有害事象の発現割合は本剤の投与期間によらず一定であることが示唆され，投与期間の長期化に伴う発現リスク上昇の根拠は認められなかった。

- 重篤な感染症の発現件数（100 人年あたり）は 1.10 件（95%信頼区間：0.89～1.34 件）であり，5 年間で変動はみられなかった。抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は本剤 45 mg 群及び本剤 90 mg 群で同程度であった。

- 悪性腫瘍の発現例数（100 人年あたり）は 1.13 例であり，5 年間で変動はみられなかった。NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍のいずれについても用量依存性は認められなかった。
- 独立した C5 が盲検下でレトロスペクティブに各事象を評価した結果，重篤な MACE の発現件数（100 人年あたり）は 0.44 件（95%信頼区間：0.32～0.61 件）であり，5 年間で変動はみられなかった。治験担当医師の報告に基づく発現件数は 0.37 件（95%信頼区間：0.25～0.52 件）であり，C5 の評価に基づく解析結果と同程度であった。
- 活動性結核，非結核性マイコバクテリア症（nontuberculous mycobacterial diseases），全身性真菌感染（systemic fungal infections）及び播種性サルモネラ感染（disseminated salmonellosis）は認められなかった。
- 本剤を投与された被験者の有害事象プロファイルから，尋常性乾癬増悪に対する本剤の関与を示唆する結果は認められなかった。
- 本剤の忍容性は 5 年間を通じておおむね良好であった。注射部位反応の重症度は主に軽度であり，治療を受けずに消失した。治験薬投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。また，注射部位反応の発現割合は 5 年間を通じて低く，投与期間の長期化に伴う上昇はみられなかった。抗ウステキヌマブ抗体の産生と注射部位反応の発現に関連はみられなかった。
- 本剤に対するアナフィラキシー及び血清病様反応は認められなかった。
- 可逆性後白質脳症症候群が 1 件認められた（2.7.4.2.3.1(8)5)）。
- C0743T08 試験及び C0743T09 試験の併合解析では，5 年間に認められた血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常変動は概してまれであり，その割合は本剤 45 mg 群及び本剤 90 mg 群で同程度であった。
- 破傷風トキソイドワクチン及び肺炎球菌ワクチンに対する免疫反応は，本剤を長期間投与された被験者，及び全身療法を受けなかった中等症から重症の尋常性乾癬の被験者で同程度であった。

2.7.4.2.3.3 健康な成人被験者

健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（NAP1002 試験）では，本剤の液体バイアル製剤（LIV）2 製剤（90 mg/mL 及び 5 mg/mL）を用いて体重別用量（6 mg/kg）で単回静脈内投与したときの薬物動態を比較した。

本試験では，治験薬を投与された被験者の 57.1%（80/140 例）に有害事象が報告された。有害事象の発現割合は本剤 90 mg/mL LIV 群及び本剤 5 mg/mL LIV 群で同程度であった。有害事象の重症度は大半が軽度であり，いずれの投与群でも高度の事象はみられなかった。試験期間中の死亡及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。SAE は，本剤 90 mg/mL LIV 群に流産が 1 件発現した。本被験者の文章による説明は治験総括報告書に記載した（【5.3.1.2.1】NAP1002/CSR）。

本剤投与終了後 1 時間以内に有害事象を発現した被験者は 4 例（2.9%）であり，内訳は血管穿刺部位出血 2 例（いずれも本剤 90 mg/mL LIV 群），注入部位腫脹 1 例（本剤 5 mg/mL LIV 群），頭痛 1 例（本剤 5 mg/mL LIV 群）であった。全身性過敏症反応（systemic hypersensitivity reactions）は報告されなかった。

本剤 2 製剤（90 mg/mL 及び 5 mg/mL）を健康被験者に投与したときの安全性は同様であり，忍容性はいずれも良好であった（【5.3.1.2.1】NAP1002/CSR）。

2.7.4.2.3.4 他の適応症

アトピー性皮膚炎，多発性硬化症，原発性胆汁性肝硬変，サルコイドーシス及び関節リウマチを対象とした安全性データは，それぞれの治験総括報告書に記載した。現在は，これら適応症に対する本剤の開発は実施していない。

アトピー性皮膚炎，多発性硬化症，原発性胆汁性肝硬変，サルコイドーシス及び関節リウマチを対象とした試験で評価した本剤の安全性プロファイルは，尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした試験に基づく安全性プロファイルとおおむね一致した。有害事象，感染症及び SAE の発現割合は，本剤群及びプラセボ群で同程度であった。

2.7.4.2.4 Adverse drug reaction（ADR）

クローン病対象試験のデータを含む解析により，以下に示す事象を ADR として特定した。ADR の特定方法は 2.7.4.1.1.5 に記載した。なお，発現頻度を含む全事象の一覧は【2.5.5.2.4】に示した。

- ざ瘡（2.7.4.2.1.1(1)1)）
- 無力症（2.7.4.2.1.1(1)1)）
- 嘔吐（2.7.4.2.1.1(1)1)）
- 外陰腟真菌感染（2.7.4.2.1.1(1)2)）

2.7.4.3 臨床検査値の評価

クローン病対象試験の臨床検査値の詳細はそれぞれの治験総括報告書に示し，ここでは複数の臨床検査値異常が認められた被験者の割合に注目して解析した。各試験で規定した臨床検査値異常の基準は，それぞれの統計解析計画書に記載した。

クローン病を対象とした海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験では，血液学的検査及び血液生化学検査で認められた臨床検査値異常の発現割合は低く，投与群間（プラセボ群，すべての本剤群）で同程度であった。本剤投与と臨床検査値の変動との関連を示唆する傾向はみられなかった。

2.7.4.3.1 血液学的検査：クローン病

2.7.4.3.1.1 寛解導入期

(i) 試験全体

クローン病対象試験の寛解導入期では，8 週目までに認められた血液学的検査値の顕著な異常変動はまれであり，その発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験において 8 週目までに認められた血液学的検査値の変動に臨床的に重要なものはなく，経時的変化に明らかな傾向はみられなかった。

クローン病治療の寛解導入期（0～8 週目）に投与された本剤の安全性を評価した C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の血液学的検査値に関する詳細データは，それぞれの治験総括報告書に提示した（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec11.4.1，【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec7.3.1，【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec7.4.1，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec7.4.1）。

(ii) 日本人集団

日本人被験者の血液学的検査値は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の結果に基づき評価した。いずれの試験でも 8 週目の血液学的検査値の変動に臨床的に重要なものはなく，経時的変化に明らかな傾向は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-122】，【表 2.7.4.7-付録-123】。

2.7.4.3.1.2 寛解維持期

(i) 試験全体

CRD3003 試験で 44 週目までに認められた血液学的検査値の変動は小さく，臨床的に重要な変動は認められなかった。

C0743T26 試験の寛解維持期（8～22 週目）の血液学的検査値は CRD3003 試験の結果と同様，臨床的に重要な変動はみられなかった。顕著な異常変動はまれであり，その発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。

C0743T26 試験及び CRD3003 試験で評価した血液学的検査値に関する詳細データはそれぞれの治験総括報告書に提示した（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec7.3.1，【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec7.4.1）。

(ii) 日本人集団

日本人被験者の血液学的検査値は，CRD3003 試験の結果に基づき評価した。解析対象は少数であったが，44 週目に認められた血液学的検査値の変動は小さく，臨床的に重要な変動は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-124】，【表 2.7.4.7-付録-125】。

2.7.4.3.1.3 寛解導入期から寛解維持期までの全期間

(i) 試験全体

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験でランダム化された被験者の併合解析では，寛解導入期から寛解維持期までの全期間に認められた血液学的検査値の顕著な異常変動はリンパ球数減少を除きまれであり，寛解維持期 44 週目までの発現割合はいずれの検査項目もプラセボ群及び本剤群で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-126】。治験薬を投与された全被験者を対象とした併合解析でも，ランダム化された被験者の併合解析と同様の結果であった【表 2.7.4.7-付録-127】。

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で治験薬を投与された日本人被験者を対象とした併合解析の結果，寛解導入期から寛解維持期までの全期間に認められた血液学的検査値の顕著な異常変動はリンパ球数減少を除きまれであり，寛解維持期 44 週目までの発現割合はいずれの検査項目もプラセボ群及び本剤群で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-128】。

2.7.4.3.2 血液生化学検査：クローン病

2.7.4.3.2.1 寛解導入期

(i) 試験全体

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の 8 週目までに認められた血液生化学検査値の変動はいずれも臨床的に重要なものではなく，経時的変化に明らかな傾向はみられなかった。同じ検査項目の異常変動が複数回，同一被験者に発現し，その発現例数が本剤群で 2 例以上であった検査項目は，いずれの試験でも認められなかった。

C0743T26 試験及び C0379T07 試験の 8 週目までに認められた血液生化学検査値の変動は第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験）と同様に，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。

C0743T26 試験の 8 週目までの期間では，血液生化学検査値の経時的変化に明らかな傾向は示されなかった。同じ検査項目の異常変動が複数回，同一被験者に発現し，その発現例数が 2 例以上であった検査項目は，いずれの投与群でも認められなかった。

C0379T07 試験の 8 週目までの期間では，2 例に血糖値上昇の異常変動がそれぞれの被験者に複数回発現した。その他，同じ検査項目の異常変動が複数回，同一被験者に発現し，その発現例数が 2 例以上であった検査項目は認められなかった。ベースライン後に顕著な異常変動が認められた被験者の割合は，プラセボ群及び本剤群で同程度であった。

クローン病治療の寛解導入期（0～8 週目）に投与された本剤の安全性を評価した C0379T07 試験の部分集団（2.7.4.1.1.1 で定義），C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の血液生化学検査値に関する詳細データは，それぞれの治験総括報告書に提示した（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec11.4.2，【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec7.3.2，【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec7.4.2，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec7.4.2）。

(ii) 日本人集団

日本人被験者の血液生化学検査値は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の結果に基づき評価した。いずれの試験でも 8 週目の血液生化学検査値の変動に臨床的に重要なものはなく，経時的変化に明らかな傾向は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-129】，【表 2.7.4.7-付録-130】。

2.7.4.3.2.2 寛解維持期

(i) 試験全体

CRD3003 試験の 44 週目までに認められた血液生化学検査値の変動は概して小さく，顕著な異常変動の発現割合は低かった。また，顕著な異常変動が複数回認められた被験者はまれであった。いずれも臨床的に重要な変動とは判断されなかった。

C0743T26 試験の寛解維持期（8～22 週目）に認められた血液生化学検査値の変動は CRD3003 試験と同様，いずれも臨床的に重要とは判断されず，経時的変化に明らかな傾向はみられなかった。36 週目まででは顕著な異常変動はまれであり，臨床的に重要な変動が認められた被験者は，ALT 及び AST の異常値（16 週目）が後日，A 型肝炎と診断された 1 例のみであった。

CRD3003 試験及び C0743T26 試験で評価した血液生化学検査値に関する詳細データは，それぞれの治験総括報告書に提示した（【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec7.3.2，【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec7.4.2）。

(ii) 日本人集団

日本人被験者の血液生化学検査値は，CRD3003 試験の結果に基づき評価した。解析対象は少数であったが，44 週目に認められた血液生化学検査値の変動は小さく，臨床的に重要な変動は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-131】，【表 2.7.4.7-付録-132】。

2.7.4.3.2.3 寛解導入期から寛解維持期までの全期間

(i) 試験全体

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験でランダム化された被験者の併合解析では，血液生化学検査値の顕著な異常変動はまれであり，寛解維持期 44 週目までの発現割合はプラセボ群及び本剤群で同程度であった。臨床的に問題となる傾向はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-133】。治験薬を投与された全被験者の併合解析でも，ランダム化された被験者を対象とした併合解析と同様の結果を示した【表 2.7.4.7-付録-134】。

(ii) 日本人集団

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で治験薬を投与された日本人被験者を対象とした併合解析の結果，寛解導入期から寛解維持期までの全期間に認められた血液生化学検査値の顕著な異常変動はまれであり，寛解維持期 44 週目までの発現割合はいずれもプラセボ群及び本剤群で同程度であった【表 2.7.4.7-付録-135】。臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン：クローン病

クローン病対象試験では安全性評価項目としてバイタルサインを測定したが，これらは解析用のデータベースには含めず，バイタルサインに関連する有害事象についてのみ収集した。なお，バイタルサイン関連の有害事象の解析結果からは安全性シグナルは特定されなかった。

2.7.4.4.2 抗ウステキヌマブ抗体が安全性に及ぼす影響：クローン病

(i) 試験全体

クローン病対象試験で認められた抗ウステキヌマブ抗体に関する詳細なデータは各治験総括報告書に提示した（【5.3.5.1.4】C0379T07/CSR/Sec9.2，【5.3.5.1.5】C0743T26/CSR/Sec5.2，【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec7.3.3.8，【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec7.3.3.8，【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec7.3.3.8）。各試験の要約を以下に示した。

- C0379T07 試験
  抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は認められなかった。
- C0743T26 試験
  抗ウステキヌマブ抗体検査で 3 例が陽性反応を示したが，いずれの被験者でもインフュージョンリアクション及び注射部位反応は認められなかった。
- CRD3001 試験
  抗ウステキヌマブ抗体検査で 2 例が陽性反応を示したが，いずれの被験者でも試験期間中にインフュージョンリアクションは認められなかった。
- CRD3002 試験
  20 週目までの抗ウステキヌマブ抗体検査で 1 例が陽性反応を示したが，本被験者は試験期間中にインフュージョンリアクションを発現しなかった。
- CRD3003 試験
  ランダム化された被験者のうち 14 例が抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示したが，いずれの被験者でも注射部位反応は認められなかった。

クローン病対象試験では，抗ウステキヌマブ抗体の陽性割合【2.7.2.4.1】，及び治験薬投与に関連した有害事象（インフュージョンリアクション，注射部位反応）の発現割合はいずれも低かった（2.7.4.2.1.5(5)，2.7.4.2.1.5(6)）。抗ウステキヌマブ抗体陽性，かつ治験薬投与に関連した有害事象を発現した被験者は認められなかった。ただし，抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者が少なかったため，抗ウステキヌマブ抗体と治験薬投与に関連した有害事象のデータに関する明確な解釈は困難であった。

(ii) 日本人集団

日本人被験者を対象とした抗ウステキヌマブ抗体検査は CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験で実施した。各試験の要約を以下に示した。

・ CRD3001 試験
試験中断前に組み入れられた被験者を除く 38 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-136】。

・ CRD3002 試験
試験中断前に組み入れられた被験者を除く 17 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-137】。

・ CRD3003 試験
寛解導入期又は寛解維持期に本剤を投与された 70 例のうち，寛解維持期 44 週目までの抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は 1 例であった。本被験者は，本剤による寛解導入療法の responder であり，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与された。本被験者は本剤の用量調節を受けず，注射部位反応は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-138】，【表 2.7.4.7-付録-139】，【表 2.7.4.7-付録-140】。

2.7.4.4.3 血清中ウステキヌマブ濃度と安全性との関連：クローン病

(i) 試験全体

本剤の曝露と安全性の関連は，血清中ウステキヌマブ濃度と有害事象（感染症，重篤な感染症，SAE）の関連を検討することで評価した。本評価は，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合解析，並びに CRD3003 試験単独の解析でそれぞれ検討した。

本解析では，被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位点を算出し，有害事象の発現割合をこの四分位点で区分したグループごとに要約した。なお，各試験でプラセボを投与された被験者に発現した有害事象についても要約に含めた。

解析対象試験で用いた投与量の範囲では，寛解導入期及び寛解維持期のいずれの期間でも，本剤の曝露と有害事象（感染症，重篤な感染症，SAE）の発現割合は血清中ウステキヌマブ濃度の四分位点で分類したいずれのグループでも同程度であり，当該事象と血清中ウステキヌマブ濃度の関連は認められなかった【2.7.2.3.3.2】。

(ii) 日本人集団

日本人集団については，感染症及び SAE の発現割合を用いて血清中ウステキヌマブ濃度と有害事象の関連を検討した。重篤な感染症を発現した日本人被験者はごく少数であったため，当該事象と血清中ウステキヌマブ濃度の関連は評価しなかった。

本剤の曝露と有害事象（感染症，SAE）の発現割合は試験全体と同様，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位点で分類したいずれのグループでも同程度であり，当該事象と血清中ウステキヌマブ濃度との関連は認められなかった。ただし，対象例数が少なかったため，明確な解釈は困難であった【表 2.7.4.7-付録-141】，【表 2.7.4.7-付録-142】。

2.7.4.5 特別な患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

安全性に影響を及ぼす内因性要因を評価するため，クローン病対象試験を対象に人口統計学的特性（性別，人種，年齢，体重）及びベースライン時の疾患特性に基づく部分集団解析を行った。ただし，各部分集団の被験者数は少なく，明確な解釈は困難であった。

2.7.4.5.1.1 人口統計学的特性

(1) 試験全体

人口統計学的特性別に集計したプラセボ対照寛解導入期の安全性データについて，有害事象を【表 2.7.4.7-付録-143】に，SAE を【表 2.7.4.7-付録-144】に，感染症を【表 2.7.4.7-付録-145】に，治験薬投与中止に至った有害事象を【表 2.7.4.7-付録-146】に要約した。

また，寛解維持期の安全性データについて，有害事象を【表 2.7.4.7-付録-147】に，SAE を【表 2.7.4.7-付録-148】に，感染症を【表 2.7.4.7-付録-149】に，治験薬投与中止に至った有害事象を【表 2.7.4.7-付録-150】に要約した。

寛解導入期及び寛解維持期で認められた有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象を性別，人種，年齢及び体重ごとに集計した結果，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向はみられなかった。

クローン病対象 5 試験のベースライン時の人口統計学的特性は 2.7.4.1.3.1 に示した。

1) 性別

a) 寛解導入期

性別ごとに集計した寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。ただし，各部分集団の発現割合が低かった SAE に関する明確な解釈は困難であった。

b) 寛解維持期

性別ごとに集計した寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

2) 人種

a) 寛解導入期

人種別に集計した寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。ただし，白人以外の人種（黒人，アフリカ系米国人，アジア人，その他）が少数であったため，安全性に及ぼす人種の影響に関する明確な解釈は困難であった。

b) 寛解維持期

人種別に集計した寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。ただし，白人以外の人種（黒人，アフリカ系米国人，アジア人，その他）が少数であったため，安全性に及ぼす人種の影響に関する明確な解釈は困難であった。

3) 年齢

a) 寛解導入期

年齢別に集計した寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。ただし，65 歳以上の被験者が少数であり，SAE の発現割合も低かったため，安全性に及ぼす年齢の影響に関する明確な解釈は困難であった。

b) 寛解維持期

年齢別に集計した寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

4) 体重

a) 寛解導入期

体重別に集計した寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

b) 寛解維持期

体重別に集計した寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

(2) 日本人集団

日本人被験者を対象として人口統計学的特性別に集計したプラセボ対照寛解導入期（CRD3001 試験，CRD3002 試験）の安全性データについて，有害事象を【表 2.7.4.7-付録-151】に，SAE を【表 2.7.4.7-付録-152】に，感染症を【表 2.7.4.7-付録-153】に要約した。これら部分集団解析について，試験全体の結果と明確な違いは認められなかった。

なお，治験薬投与中止に至った有害事象については，当該事象を発現した被験者がプラセボ群の 1 例（クローン病）のみであったため，人口統計学的特性別の部分集団解析は行わなかった。寛解維持期（CRD3003 試験）では，日本人被験者が少なかったため人口統計学的特性別の部分集団解析は行わなかった。

2.7.4.5.1.2 ベースライン時の疾患特性

(1) 試験全体

ベースライン時の疾患特性別に集計したプラセボ対照寛解導入期の安全性データについて，有害事象を【表 2.7.4.7-付録-154】に，SAE を【表 2.7.4.7-付録-155】に，感染症を【表 2.7.4.7-付録-156】に，治験薬投与中止に至った有害事象を【表 2.7.4.7-付録-157】に要約した。

寛解維持期の安全性データについては，有害事象を【表 2.7.4.7-付録-158】に，SAE を【表 2.7.4.7-付録-159】に，感染症を【表 2.7.4.7-付録-160】に，治験薬投与中止に至った有害事象を【表 2.7.4.7-付録-161】に要約した。

寛解導入期及び寛解維持期の CDAI スコアによる疾患重症度，罹患期間及び病変部位ごとに集計した有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

1) CDAI スコアによる疾患重症度

a) 寛解導入期

ベースライン時の CDAI スコアによる疾患重症度別に集計した寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

b) 寛解維持期

寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は，寛解導入期のベースライン時に評価した CDAI スコアによる疾患重症度に基づき解析した。その結果，寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

2) 罹患期間

a) 寛解導入期

罹患期間別に集計した寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

b) 寛解維持期

罹患期間別に集計した寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象については，発現割合が低いため，明確な解釈は困難であった。

3) 消化管の病変部位

a) 寛解導入期

ベースライン時の消化管の病変部位（回腸のみ，結腸のみ，回腸及び結腸）別に集計した寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

b) 寛解維持期

寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は，寛解導入期のベースライン時に評価した消化管の病変部位に基づき解析した。その結果，寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

(2) 日本人集団

日本人被験者を対象としてベースライン時の疾患特性別に集計したプラセボ対照寛解導入期（CRD3001 試験，CRD3002 試験）の安全性データについて，有害事象を【表 2.7.4.7-付録-162】に，感染症を【表 2.7.4.7-付録-163】に要約した。これら部分集団解析について，試験全体の結果と明確な違いは認められなかった。

寛解維持期（CRD3003 試験）では，日本人被験者が少なかったためベースライン時の疾患特性別の部分集団解析は行わなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

安全性に影響を及ぼす外因性要因を評価するため，クローン病対象試験を対象にクローン病に対する併用薬及び治療歴に基づく部分集団解析を行った。

クローン病に対する併用薬及び治療歴別に集計した有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

2.7.4.5.2.1 試験全体

(1) ベースライン時の免疫調節薬治療

ベースライン時の免疫調節薬の使用実態に基づいて有害事象，SAE，感染症，治験薬投与中止に至った有害事象を解析した。C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験で試験期間中に投与可能なクローン病に対する治療薬は AZA，6-MP 及び MTX であった。なお，ベースライン前から一定用量を投与され，試験期間中も一定用量で維持された被験者を集計対象とした。

クローン病対象試験のベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者の割合については【表 2.7.4.7-付録-6】に示した。

1) 寛解導入期

ベースライン時の免疫調節薬の使用実態に基づく寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-164】。なお，発現割合が低かった SAE 及び治験薬投与中止に至った有害事象に関する明確な解釈は困難であった。

2) 寛解維持期

寛解導入期のベースライン時に評価した免疫調節薬の使用実態に基づく寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-165】。なお，発現割合が低かった SAE 及び治験薬投与中止に至った有害事象に関する明確な解釈は困難であった。

(2) ベースライン時の経口コルチコステロイド治療

ベースライン時の経口コルチコステロイドの使用実態に基づく有害事象，SAE，感染症，治験薬投与中止に至った有害事象を解析した。クローン病対象試験で認められた経口コルチコステロイド投与の条件は下記のとおりであった。

- C0379T07 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験
  試験期間中の経口コルチコステロイド投与を可とした。ただし，ベースライン前から一定用量を投与し，試験期間中も一定用量で維持することとした。

- C0743T26 試験
  0 週目で経口コルチコステロイドを投与されていた被験者が 6 週目に clinical response が得られた場合，8 週目からコルチコステロイドの漸減を開始した。他の被験者については，治験担当医師の判断でステロイドの漸減を可とした。

- CRD3003 試験
  試験期間中の経口コルチコステロイド投与を可とした。ただし，ベースライン前から一定用量を投与することとした。Responder が 0 週目に経口コルチコステロイド投与を受けていた場合は，0 週目からコルチコステロイドの漸減を開始した。他の被験者については，治験担当医師の判断でステロイドの漸減を可とした。

クローン病対象試験のベースライン時に経口コルチコステロイドを使用していた被験者の割合については【表 2.7.4.7-付録-6】に示した。

1) 寛解導入期

ベースライン時の経口コルチコステロイドの使用実態に基づく寛解導入期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象については，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-166】。

2) 寛解維持期

寛解導入期のベースライン時に評価した経口コルチコステロイドの使用実態に基づく寛解維持期の有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象は寛解導入期と同様，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった【表 2.7.4.7-付録-167】。

(3) 抗 TNF 薬治療歴

抗 TNF 薬治療歴に基づく有害事象，SAE，感染症，治験薬投与中止に至った有害事象を解析した。収集項目が他試験と異なる C0379T07 試験のデータは本解析に含めなかった。

C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の抗 TNF 薬に関する選択基準は以下のとおりであった。

- C0743T26 試験，CRD3001 試験：
  クローン病に対する承認用量のインフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol による治療歴を有し，これらが一次無効であった患者，初期に効果を示したもののその後効果が消失した患者，及び忍容性のなかった患者
- CRD3002 試験：
  抗 TNF 薬治療に対して効果不十分であったか忍容性がないことが過去に示されていない患者，及び抗 TNF 薬未治療の患者
- CRD3003 試験：
  抗 TNF 薬治療に対して効果不十分であった患者，効果不十分であったか忍容性がないことが過去に示されていない患者，及び抗 TNF 薬未治療の患者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験から移行した患者）

1) 寛解導入期

抗 TNF 薬治療歴別に集計した有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの投与群（プラセボ群，本剤群）でも抗 TNF 薬治療歴あり［無効，既投与（無効除く）］と比較して治療歴なし（未治療）でわずかに低かった。各部分集団［無効，既投与（無効除く），未治療］の各投与群間で比較した場合，いずれの発現割合も同程度であった。したがって，抗 TNF 薬の投与は本剤の安全性には影響を及ぼさないことが示唆された【表 2.7.4.7-付録-168】。

2) 寛解維持期

寛解維持期に認められた有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の本剤群の発現割合は寛解導入期と同様，抗 TNF 薬治療歴あり［無効，既投与（無効除く）］と比較して治療歴なし（未治療）でわずかに低かった【表 2.7.4.7-付録-169】。

2.7.4.5.2.2 日本人集団

日本人被験者を対象として外因性要因別に集計したプラセボ対照寛解導入期（CRD3001 試験，CRD3002 試験）の安全性データ（有害事象，SAE，感染症，治験薬投与中止に至った有害事象）について，ベースライン時の免疫調節薬の使用実態別に集計した結果を【表 2.7.4.7-付録-170】に，ベースライン時の経口コルチコステロイドの使用実態別に集計した結果を【表 2.7.4.7-付録-171】に，抗 TNF 薬治療歴別に集計した結果を【表 2.7.4.7-付録-172】に要約した。これら部分集団解析について，試験全体の結果と明確な違いは認められなかった。

寛解維持期（CRD3003 試験）では，日本人被験者が少なかったため外因性要因別の部分集団解析は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤に対する薬物間相互作用を評価した試験は実施しなかった。なお，クローン病対象試験における有害事象，SAE，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象について，併用薬による部分集団解析を行った結果，いずれの発現割合も部分集団間で異なる傾向は認められなかった（2.7.4.5.2）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性に対し本剤を投与した試験は実施しなかった。本剤の治験実施計画書では，試験期間中は有効な避妊法を用いるよう規定し，被験者が妊娠した場合は治験薬投与を中止することとした。

本項では，本剤を用いた試験で 2015 年 7 月 8 日までに認められた妊娠転帰を要約した。

2015 年 7 月 8 日時点で，クローン病，尋常性乾癬，関節症性乾癬，多発性硬化症及び健康被験者を対象とした試験で合計 137 例の妊娠が報告された。報告の内訳は妊婦が 67 例，妊婦のパートナーが 70 例であった。妊娠転帰は表 2.7.4.5-1（妊婦）及び表 2.7.4.5-2（パートナー）に要約した。

本剤を投与された妊婦，及び本剤を投与されたパートナーを持つ妊婦の妊娠転帰は，全体的に一般集団と同様であった[6),7),8),9)]。

表 2.7.4.5-1 本剤を投与された妊婦の妊娠転帰（2015 年 7 月 8 日時点）

Pregnancy Outcome	Clinical Trial					
	PSO	PsA	CD	MS	Other[a]	Total
Live birth	15	0	8	1	1	25
Congenital anomaly/birth defect	0	0	0	0	0	0
Other AE	2	0	0	0	0	2
No AE/congenital anomaly/birth defect	13	0	8	1	1	23
Spontaneous abortion	5	0	3	0	0	8
Elective abortion	9	1	4	0	1	15
Abortion (Unspecified)	0	0	0	0	1	1
Premature birth	0	0	2	0	0	2
Ectopic pregnancy	1	0	0	0	0	1
Non-viable foetus/foetal demise	0	0	1	0	0	1
NR/continuing	9	1	4	0	0	14
Total number of cases[b]	39	2	22	1	3	67

AE= adverse event; CD= Crohn's Disease; MS= Multiple Sclerosis; NR= not reported; PsA= Psoriatic Arthritis; PSO= Psoriasis.
[a]Other includes cases where indication was not reported and the case where study was a Pharmacokinetic (PK) study.
[b]Case counts include cases from long-term extension portions of the Crohn's disease study (CRD3003).

表 2.7.4.5-2 本剤を投与されたパートナーを持つ妊婦の妊娠転帰（2015 年 7 月 8 日時点）

Pregnancy Outcome	Clinical Trial					
	PSO	PsA	CD	MS	Other[a]	Total
Live birth	35	0	6	0	0	41
Congenital anomaly/birth defect	1	0	0	0	0	1
Other AE	4	0	0	0	0	4
No AE/congenital anomaly/birth defect	30	0	6	0	0	36
Premature birth	5	0	0	0	0	5
Elective abortion	1	0	2	0	0	3
Spontaneous abortion	3	1	2	0	0	6
Neonatal death	0	0	0	0	0	0
NR/continuing	7	2	3	1	2	15
Total number of cases[b]	51	3	13	1	2	70

AE= adverse event; CD= Crohn's Disease; MS= Multiple Sclerosis; NR= not reported; PsA= Psoriatic Arthritis; PSO= Psoriasis.
[a]Other includes cases where indication was not reported and the case where study was a Pharmacokinetic (PK) study.
[b]Case counts include cases from long-term extension portion of the Crohn's disease study (CRD3003).

2.7.4.5.5 過量投与

体重別用量 6 mg/kg を上限として本剤を単回静脈内投与した臨床試験では，本剤による直接的な毒性は認められなかった。6 mg/kg を上回る用量による投与及びその他の過量投与は，臨床試験では報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤に対する依存性及び乱用を示す根拠は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

関節症性乾癬及びクローン病には反跳現象の定義が存在しないため，関節症性乾癬及びクローン病を対象とした試験では離脱症状及び反跳現象を検討しなかった。一方，尋常性乾癬対象試験

では離脱症状及び反跳現象を検討した。尋常性乾癬の反跳現象の定義は，Psoriasis Area and Severity Index（PASI）がベースラインの 125%に上昇にするか，治療中止後 3 カ月以内に新たな膿疱性乾癬（汎発型）（generalized pustular psoriasis），乾癬性紅皮症又は炎症性乾癬の悪化（more inflammatory psoriasis）が発現することとされている[10)]。この定義で検討した結果，C0743T08 試験では，本剤中止後の追跡調査期間に乾癬の反跳現象を示唆する傾向は認められなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響，及び精神機能の障害に関する報告はない。

2.7.4.6 市販後データ

市販後データについては，本剤が全世界で初めて承認された 2008 年 12 月 31 日以降の蓄積がある。本剤は 2015 年 12 月 31 日時点で，中等症から重症の尋常性乾癬（12 歳以上の小児若しくは成人）又は活動性関節症性乾癬（成人）を適応として 86 の国と地域で承認されている。

2.7.4.6.1 世界全体（日本人含む）

2008 年 12 月 31 日から 2015 年 12 月 31 日の期間に報告された市販後 SAE は合計 6692 件であった。報告数が多かった主な SAE は乾癬（218 件），心筋梗塞（128 件），肺炎（108 件），乾癬性関節症（94 件），うつ病（82 件），死亡（69 件），脳血管発作（67 件），蜂巣炎（54 件），前立腺癌（52 件）であった【5.3.6.4】。

2.7.4.6.1.1 市販後安全性情報

発売から 2015 年 12 月 31 日までに本剤を投与された患者数は，世界全体で 551966 人年と推計される。定期的安全性最新報告（PSUR）は本剤に関する市販後のデータを反映して作成し，特定された重要なリスク及び潜在的なリスクについても評価した【5.3.6.6】。

本項に記載した市販後データのカットオフ日である 2015 年 12 月 31 日までのデータを基に 12 報の PSUR が作成され，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，過敏症反応（発疹，蕁麻疹等），重篤な過敏症反応（アナフィラキシー，血管浮腫等），嘔吐，無力症，外陰腟真菌感染及びざ瘡が ADR として特定された【5.3.6.6】。発現頻度を含む当該事象の一覧は【2.5.5.2.4】に示した。

本剤は，中等症から重症の尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者の治療に対し良好なベネフィット・リスクプロファイルを継続して示している。申請者は本剤の安全性プロファイルを引き続きモニタリングし，必要に応じてその結果を報告する。

2.7.4.6.1.2 市販後の観察研究：Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry

本剤の市販後の安全性については，長期間の安全性，及び全身療法可能な乾癬の被験者の臨床状態を追跡する多施設プロスペクティブ観察研究（Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry：PSOLAR）でも評価した[11)]。PSOLAR には本剤投与を受けている患者のほか，本剤以

外の生物学的製剤（インフリキシマブ，ゴリムマブ，アダリムマブ，エタネルセプト等）を投与されている患者，生物学的製剤による治療を受けていない患者が含まれている。本試験では，患者を 8 年間追跡することとした。

PSOLAR への登録は既に完了している。最新のデータカットオフ日は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日であり，12093 例が登録された。データカットオフ日までの集計では，追跡期間の中央値は 3.3 年，累積で 40388 人年のデータが得られた。

有害事象，SAE，原因を問わない死亡，重篤な MACE，悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現件数（100 人年あたり）は，本剤投与を受けた集団と他の集団で同様であった（表 2.7.4.6-1）。PSOLAR で注目した有害事象については，新たな安全性シグナルは認められず，発現件数の少ない事象もみられた。本剤の安全性プロファイルは良好であり，抗 TNF 薬を含む本剤以外の治療法と比較して同様であることが示された。

表 2.7.4.6-1 PSOLAR で注目した有害事象の 100 人年あたりの累積発現件数

Events of special interest Rate/100 patient years [number of events]	Ustekinumab (N=12472 PY)	Other Sponsor biologic (N=5176 PY)	Non-Sponsor biologic (N=15991 PY)	Non-biologic (N=6749 PY)	All (N=40388 PY)
All-cause mortality	0.41 [51]	0.41 [21]	0.42 [67]	0.68 [46]	0.46 [185]
Cardiovascular	0.12 [15]	0.1 [5]	0.09 [14]	0.21 [14]	0.12 [48]
Other	0.2 [25]	0.23 [12]	0.22 [35]	0.3 [20]	0.23 [92]
Unexplained death	0.09 [11]	0.08 [4]	0.11 [18]	0.18 [12]	0.11 [45]
Major adverse cardiovascular events	0.32 [40]	0.33 [17]	0.28 [45]	0.47 [32]	0.33 [134]
Cardiovascular death	0.12 [15]	0.1 [5]	0.09 [14]	0.21 [14]	0.12 [48]
Non-fatal cerebrovascular accident	0.07 [9]	0.08 [4]	0.08 [13]	0.1 [7]	0.08 [33]
Non-fatal myocardial infarction	0.13 [16]	0.15 [8]	0.13 [21]	0.19 [13]	0.14 [58]
Malignancy excluding non-melanoma skin cancers	0.48 [60]	0.79 [41]	0.73 [116]	0.84 [57]	0.68 [274]
Serious infections and infestations	1.19 [149]	2.94 [152]	1.67 [267]	1.19 [80]	1.6 [648]

Note: The ‘Ustekinumab’ cohort represents patients who received ustekinumab at any point, including prior to registration. ‘Other Sponsor biologic’ refers to the cohort of patients who received (infliximab or golimumab) and not ustekinumab at any point, including prior to registration. ‘Non-Sponsor biologic’ refers to the cohort of patients who received only non-Sponsor biologics predominately etanercept or adalimumab at any point, including prior to registration.
The incidence of adverse events is reported as rate of adverse events per 100 pateint-years. Patient-years are defined as the number of years from baseline until discontinuation or 23 August 2014.
Patient-years = number of days enrolled in registry / 365.25.
The determination of incidence of adverse events is subject to attribution rules based on the following hierarchy: ustekinumab, Other Sponsor, Non sponsor and Non-biologic. Therefore events and patient-years accrued in therapies lower on the hierarchy are ultimately attributed to the highest therapy received.
Classification of mortality as cardiovascular was determined by the sponsor after reviewing patient narratives and available data.
Classification of malignancy was determined by medical review by the sponsor without knowledge of treatment cohort, based upon the MedDRA preferred term and data available for an individual case.
Adpted from: [TSFSTEAE10.rtf] [CNTO312\C0168Z03\DBR_2014ANNRPT\RE_2014ANNRPT\tsfsteae10.sas] 11NOV2014, 16:14

2.7.4.6.2　国内

2.7.4.6.2.1　市販後安全性情報

国内では，既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する本剤の承認を 2011 年 1 月に取得した。本剤は 2011 年 3 月に発売され，　　発売翌年から3年間で*　　46502 回処方された。性別による内訳は男性 66%，女性 34%であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

最新の PSUR から，2015 年 1 月から 12 月の期間では，国内で本剤投与を受けた患者のうち 13 例で致死的事象が報告された。このうち 4 例は死因が特定できず，他の 9 例の事象名には特別な傾向は認められなかった。

また，PSUR で抜粋された，日本人で認められた有害事象及びその発現例数は，「NMSC 以外の悪性腫瘍」23 例，「マイコバクテリア感染及びサルモネラ感染を含む重篤な感染症」19 例，「自殺傾向を含む重篤なうつ病」1 例であった。なお，間質性肺疾患関連事象を発現した 6 例について評価したが，新たな安全性の懸念は認められなかった【5.3.6.6】。

参考文献

1） Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005 Nov;353(21):2262-9.

2） Li WQ, Han JL, Manson JE, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):811-8.

3） Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2010 Jul;37(7):1386-94.

4） de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12Rβ1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore). 2010 Nov;89(6):381-402.

5） Gratton D, Szapary P, Goyal K, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. Arch Dermatol. 2011 Oct;147(10):1197-202.

6） Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice. Strategies to reduce bilirubin-induced complications. Postgrad Med. 1999 Nov;106(6):167-8, 171-4, 177-8.

7） Orioli IM. Segregation distortion in the offspring of Afro-American fathers with postaxial polydactyly. Am J Hum Genet. 1995 May;56(5):1207-11.

8） Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2005. 1069-94 p.

9） Woolf CM, Myrianthopoulos NC. Polydactyly in American negroes and whites. Am J Hum Genet. 1973 Jul;25(4):397-404.

10） Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, et al. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. Arch Dermatol. 2005 Jan;141(1):82-4.

11） Papp KA, Strober B, Augustin M, et al. PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. J Drugs Dermatol. 2012 Oct;11(10):1210-7.

2.7.4.7 付録

表

表 2.7.4.7-付録-1 本剤の累積投与量の要約（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者） 125
表 2.7.4.7-付録-2 寛解維持期（最大 44 週間）を対象とした本剤の皮下投与期間及び総投与量の要約 （C0743T26 試験，CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された responder） 126
表 2.7.4.7-付録-3 本剤の累積投与量の要約（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 127
表 2.7.4.7-付録-4 本剤の累積投与量の要約（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者） 128
表 2.7.4.7-付録-5 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた重要な安全性の項目の要約 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 129
表 2.7.4.7-付録-6 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性，併用薬及び疾患特性の要約（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者） 130
表 2.7.4.7-付録-7 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性，併用薬及び疾患特性の要約（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者） 133
表 2.7.4.7-付録-8 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性，併用薬及び疾患特性の要約（C0743T26 試験，CRD3003 試験：試験全体： ランダム化された本剤投与による responder） 136
表 2.7.4.7-付録-9 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者） 138
表 2.7.4.7-付録-10 寛解導入期（0 週目）の疾患特性 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者） 139
表 2.7.4.7-付録-11 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者） 140
表 2.7.4.7-付録-12 寛解導入期（0 週目）の疾患特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者） 141
表 2.7.4.7-付録-13 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 143
表 2.7.4.7-付録-14 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 159
表 2.7.4.7-付録-15 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 166

表 2.7.4.7-付録-16 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 168
表 2.7.4.7-付録-17 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合 （C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 169
表 2.7.4.7-付録-18 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 179
表 2.7.4.7-付録-19 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの有害事象発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 191
表 2.7.4.7-付録-20 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 200
表 2.7.4.7-付録-21 寛解維持期（最大 44 週間）の有害事象発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 209
表 2.7.4.7-付録-22 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 226
表 2.7.4.7-付録-23 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 243
表 2.7.4.7-付録-24 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 246
表 2.7.4.7-付録-25 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの有害事象発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 253
表 2.7.4.7-付録-26 寛解維持期（最大 44 週間）の有害事象発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 255
表 2.7.4.7-付録-27 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 259
表 2.7.4.7-付録-28 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 260
表 2.7.4.7-付録-29 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 有害事象の 100 人年あたりの発現例数 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 262
表 2.7.4.7-付録-30 有害事象の時期別発現割合 （CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 271

表 2.7.4.7-付録-31 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な有害事象の発現割合（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 302
表 2.7.4.7-付録-32 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な有害事象の発現割合（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 303
表 2.7.4.7-付録-33 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な有害事象の発現割合（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 305
表 2.7.4.7-付録-34 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 307
表 2.7.4.7-付録-35 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 309
表 2.7.4.7-付録-36 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者） 312
表 2.7.4.7-付録-37 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 重篤な有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 318
表 2.7.4.7-付録-38 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 319
表 2.7.4.7-付録-39 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 320
表 2.7.4.7-付録-40 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 322
表 2.7.4.7-付録-41 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の 治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 323
表 2.7.4.7-付録-42 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の 治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 324
表 2.7.4.7-付録-43 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 325
表 2.7.4.7-付録-44 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者） 327
表 2.7.4.7-付録-45 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 330

表 2.7.4.7-付録-46 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 331
表 2.7.4.7-付録-47 寛解維持期（最大 44 週間）の 治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 332
表 2.7.4.7-付録-48 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の感染症の発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 333
表 2.7.4.7-付録-49 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の感染症の発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 337
表 2.7.4.7-付録-50 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の感染症の発現割合 （C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 338
表 2.7.4.7-付録-51 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の感染症の発現割合 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 341
表 2.7.4.7-付録-52 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの感染症の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 344
表 2.7.4.7-付録-53 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 感染症の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 347
表 2.7.4.7-付録-54 寛解維持期（最大 44 週間）の感染症の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 350
表 2.7.4.7-付録-55 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた感染症の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 355
表 2.7.4.7-付録-56 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 360
表 2.7.4.7-付録-57 寛解維持期（最大 44 週間）の感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 361
表 2.7.4.7-付録-58 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 感染症の 100 人年あたりの発現例数 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 363
表 2.7.4.7-付録-59 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 366
表 2.7.4.7-付録-60 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 369

表 2.7.4.7-付録-61 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 370
表 2.7.4.7-付録-62 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 372
表 2.7.4.7-付録-63 寛解維持期（最大 44 週間）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 374
表 2.7.4.7-付録-64 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 378
表 2.7.4.7-付録-65 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 382
表 2.7.4.7-付録-66 寛解維持期（最大 44 週間）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 383
表 2.7.4.7-付録-67 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症を発現した 100 人年あたりの発現例数 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 385
表 2.7.4.7-付録-68 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な感染症の発現割合 （C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 387
表 2.7.4.7-付録-69 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な感染症の発現割合 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 388
表 2.7.4.7-付録-70 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 389
表 2.7.4.7-付録-71 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な感染症の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 390
表 2.7.4.7-付録-72 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 392
表 2.7.4.7-付録-73 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた 重篤な感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 394

表 2.7.4.7-付録-74 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 395
表 2.7.4.7-付録-75 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 396
表 2.7.4.7-付録-76 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 397
表 2.7.4.7-付録-77 約 1 年の調査期間に認められた感染症の 100 人年あたりの発現例数（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者） 398
表 2.7.4.7-付録-78 プラセボ対照寛解導入期又は寛解維持期の インフュージョンリアクション （治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 411
表 2.7.4.7-付録-79 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）のインフュージョンリアクション （治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 413
表 2.7.4.7-付録-80 寛解導入期 0 週目のインフュージョンリアクション （治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された non-responder） 415
表 2.7.4.7-付録-81 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の インフュージョンリアクション （治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 416
表 2.7.4.7-付録-82 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）のインフュージョンリアクション （治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 418
表 2.7.4.7-付録-83 プラセボ対照寛解導入期又は寛解維持期のインフュージョンリアクション （治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 419
表 2.7.4.7-付録-84 寛解維持期（最大 44 週間）の注射部位反応の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者） 420
表 2.7.4.7-付録-85 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重症度が高度な有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者） 421

表 2.7.4.7-付録-86 寛解維持期（最大 44 週間）の有害事象発現割合（CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 428
表 2.7.4.7-付録-87 寛解維持期（最大 44 週間）の注射部位反応の発現割合 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 433
表 2.7.4.7-付録-88 寛解維持期（最大 44 週間）の注射部位反応の重症度別要約（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 434
表 2.7.4.7-付録-89 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた 有害事象の 100 人年あたりの発現例数 （CRD3003 試験：日本人集団： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 435
表 2.7.4.7-付録-90 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数 （CRD3003 試験：日本人集団： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 437
表 2.7.4.7-付録-91 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた 感染症の 100 人年あたりの発現例数 （CRD3003 試験：日本人集団： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 438
表 2.7.4.7-付録-92 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた 有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：日本人集団： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 439
表 2.7.4.7-付録-93 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：日本人集団： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 441
表 2.7.4.7-付録-94 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた 感染症の 100 人年あたりの発現件数 （CRD3003 試験：日本人集団： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 442
表 2.7.4.7-付録-95 約 1 年の調査期間に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現例数（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者） 443
表 2.7.4.7-付録-96 約 1 年の調査期間に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現件数（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：プラセボ又は本剤 90 mg を投与された被験者） 494
表 2.7.4.7-付録-97 ベースライン時の人口統計学的特性，併用薬及び既往歴の要約 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験： ランダム化された被験者） 538
表 2.7.4.7-付録-98 プラセボ対照期間に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現例数（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 540

表 2.7.4.7-付録-99 プラセボ対照期間に認められた 100 人年あたりの死亡 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：試験全体：治験薬を投与された被験者） 570
表 2.7.4.7-付録-100 約 1 年の調査期間に認められた死亡の 100 人年あたりの発現件数 （尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者） 571
表 2.7.4.7-付録-101 プラセボ対照期間に認められた重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 572
表 2.7.4.7-付録-102 約 1 年の調査期間に認められた重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数 （尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者） 577
表 2.7.4.7-付録-103 プラセボ対照期間の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 590
表 2.7.4.7-付録-104 約 1 年の調査期間の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合 （尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者） 594
表 2.7.4.7-付録-105 プラセボ対照期間に認められた感染症の 100 人年あたりの発現例数 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 601
表 2.7.4.7-付録-106 プラセボ対照期間に認められた感染症の 100 人年あたりの発現件数 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 608
表 2.7.4.7-付録-107 プラセボ対照期間に認められた重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 615
表 2.7.4.7-付録-108 約 1 年の調査期間に認められた重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数 （尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者） 617
表 2.7.4.7-付録-109 約 1 年の調査期間に認められた悪性腫瘍の発現例数と SEER データとの比較 （尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者） 621
表 2.7.4.7-付録-110 プラセボ対照期間に認められた重篤な主要心血管イベント （心血管系の死亡，非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中）の 100 人年あたりの発現件数 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 622
表 2.7.4.7-付録-111 約 1 年の調査期間に認められた重篤な主要心血管イベント （心血管系の死亡，非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中）の 100 人年あたりの発現件数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 623
表 2.7.4.7-付録-112 プラセボ対照期間にアナフィラキシー反応又は血清病様反応が発現した被験者一覧 （尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者） 625
表 2.7.4.7-付録-113 有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 626
表 2.7.4.7-付録-114 治験薬と合理的に関連性がある有害事象の 100 人年あたりの発現件数（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 638
表 2.7.4.7-付録-115 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 647
表 2.7.4.7-付録-116 治験薬投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数 （JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 649
表 2.7.4.7-付録-117 感染症の 100 人年あたりの発現件数 （JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 650
表 2.7.4.7-付録-118 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数 （JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 653
表 2.7.4.7-付録-119 悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数 （JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 654
表 2.7.4.7-付録-120 主要心血管イベント（MACE）の 100 人年あたりの発現件数 （JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 655
表 2.7.4.7-付録-121 アナフィラキシー及び血清病様反応の 100 人年あたりの発現件数（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 656
表 2.7.4.7-付録-122 寛解導入期 8 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動 ［CRD3001 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 657
表 2.7.4.7-付録-123 寛解導入期 8 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動 ［CRD3002 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 658

表 2.7.4.7-付録-124 寛解維持期 44 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 659
表 2.7.4.7-付録-125 寛解維持期 44 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者） 661
表 2.7.4.7-付録-126 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた血液学的検査値の顕著な異常変動の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された responder） 663
表 2.7.4.7-付録-127 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた 血液学的検査値の顕著な異常変動の発現割合 （CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 665
表 2.7.4.7-付録-128 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた 血液学的検査値の顕著な異常変動の発現割合 （CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合： 日本人集団：治験薬を投与された被験者） 666
表 2.7.4.7-付録-129 寛解導入期 8 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動 ［CRD3001 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 667
表 2.7.4.7-付録-130 寛解導入期 8 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動 ［CRD3002 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 668
表 2.7.4.7-付録-131 寛解維持期 44 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者） 669
表 2.7.4.7-付録-132 寛解維持期 44 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動 （CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者） 670
表 2.7.4.7-付録-133 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた血液生化学検査値の顕著な異常変動の発現割合 （CRD3003 試験：試験全体：ランダム化され，治験薬を投与された responder） 672
表 2.7.4.7-付録-134 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた 血液生化学検査値の顕著な異常変動の発現割合 （CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 675
表 2.7.4.7-付録-135 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた 血液生化学検査値の顕著な異常変動の発現割合 （CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合： 日本人集団：治験薬を投与された被験者） 677
表 2.7.4.7-付録-136 寛解導入期 6 週目及び最終安全性追跡調査時の 抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約 ［CRD3001 試験：日本人集団： 本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 679

表 2.7.4.7-付録-137 寛解導入期 6 週目の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約 ［CRD3002 試験：日本人集団： 本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 680
表 2.7.4.7-付録-138 寛解維持期（最大 44 週間）の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約（CRD3003 試験：日本人集団：寛解導入期又は寛解維持期に本剤を投与された被験者） 681
表 2.7.4.7-付録-139 寛解維持期（最大 44 週間）の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬の用量調節を受けた被験者） 682
表 2.7.4.7-付録-140 寛解維持期（最大 44 週間）の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬の用量調節を受けなかった被験者） 683
表 2.7.4.7-付録-141 寛解導入期（0～8 週目）に認められた感染症の血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別発現割合 ［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 684
表 2.7.4.7-付録-142 寛解導入期（0～8 週目）に認められた重篤な有害事象の血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別発現割合 ［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］ 685
表 2.7.4.7-付録-143 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 有害事象の人口統計学的特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 686
表 2.7.4.7-付録-144 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 重篤な有害事象の人口統計学的特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 688
表 2.7.4.7-付録-145 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 感染症の人口統計学的特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 690
表 2.7.4.7-付録-146 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 治験薬投与中止に至った有害事象の人口統計学的特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 692
表 2.7.4.7-付録-147 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象の 寛解導入期の人口統計学的特性別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 694
表 2.7.4.7-付録-148 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な有害事象の 寛解導入期の人口統計学的特性別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 696
表 2.7.4.7-付録-149 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた感染症の 寛解導入期の人口統計学的特性別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 698

表 2.7.4.7-付録-150 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 治験薬投与中止に至った有害事象の寛解導入期の人口統計学的特性別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 700
表 2.7.4.7-付録-151 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 有害事象の人口統計学的特性別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 703
表 2.7.4.7-付録-152 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 重篤な有害事象の人口統計学的特性別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 704
表 2.7.4.7-付録-153 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 感染症の人口統計学的特性別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 705
表 2.7.4.7-付録-154 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 有害事象のベースライン時の疾患特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 706
表 2.7.4.7-付録-155 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 重篤な有害事象のベースライン時の疾患特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 707
表 2.7.4.7-付録-156 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 感染症のベースライン時の疾患特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 708
表 2.7.4.7-付録-157 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 治験薬投与中止に至った有害事象のベースライン時の疾患特性別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 709
表 2.7.4.7-付録-158 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象の 寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 710
表 2.7.4.7-付録-159 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な有害事象の 寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 712
表 2.7.4.7-付録-160 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた感染症の 寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 714
表 2.7.4.7-付録-161 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 治験薬投与中止に至った有害事象の寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 716

表 2.7.4.7-付録-162 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた有害事象の ベースライン時の疾患特性別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 718
表 2.7.4.7-付録-163 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた感染症の ベースライン時の疾患特性別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 719
表 2.7.4.7-付録-164 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の ベースライン時に評価した免疫調節薬の使用実態別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 720
表 2.7.4.7-付録-165 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の 寛解導入期のベースライン時に評価した免疫調節薬の使用実態別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 721
表 2.7.4.7-付録-166 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の ベースライン時に評価した経口コルチコステロイドの使用実態別要約 （C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合： 試験全体：治験薬を投与された被験者） 722
表 2.7.4.7-付録-167 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた 有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の 寛解導入期のベースライン時に評価した経口コルチコステロイドの使用実態別要約（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体： ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 723
表 2.7.4.7-付録-168 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた有害事象，重篤な有害事象，感染症及び 治験薬投与中止に至った有害事象の抗 TNF 薬治療歴別要約 （C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者） 724
表 2.7.4.7-付録-169 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象，重篤な有害事象，感染症及び 治験薬投与中止に至った有害事象の抗 TNF 薬治療歴別要約 （C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder） 725
表 2.7.4.7-付録-170 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の ベースライン時に評価した免疫調節薬の使用実態別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 726
表 2.7.4.7-付録-171 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた 有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の ベースライン時に評価した経口コルチコステロイドの使用実態別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 727

表 2.7.4.7-付録-172 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象，重篤な有害事象，感染症 及び治験薬投与中止に至った有害事象の抗 TNF 薬治療歴別要約 （CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 728
表 2.7.4.7-付録-173 寛解維持期（最大 44 週間）の重要な安全性の項目の要約 （CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 729
表 2.7.4.7-付録-174 寛解維持期（最大 44 週間）の感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 730
表 2.7.4.7-付録-175 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な感染症の発現割合 （CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者） 732
表 2.7.4.7-付録-176 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events through Week 44 of maintenance study by MedDRA system-organ class and preferred term （treated subjects in Crohn's disease studies：Study CRD3001, CRD3002 and CRD3003） 733
表 2.7.4.7-付録-177 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term （treated Japanese subjects：Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002 and CRD3003） 740
表 2.7.4.7-付録-178 照会事項 160826-C-001-1 いずれかの群で 2 %以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3001 試験の治験薬が投与された全集団） 746
表 2.7.4.7-付録-179 照会事項 160826-C-001-2 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3001 試験の治験薬が投与された日本人集団） 747
表 2.7.4.7-付録-180 照会事項 160826-C-002-1 重篤な有害事象（3001 試験の治験薬が投与された全集団） 748
表 2.7.4.7-付録-181 照会事項 160826-C-002-2 重篤な副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3001 試験の治験薬が投与された全集団） 749
表 2.7.4.7-付録-182 照会事項 160826-C-003-1 中止に至った有害事象（3001 試験の治験薬が投与された全集団） 750
表 2.7.4.7-付録-183 照会事項 160826-C-003-2 中止に至った副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3001 試験の治験薬が投与された全集団） 751
表 2.7.4.7-付録-184 照会事項表 160826-C-004-1 3001 試験の日本人集団において認められた重篤な有害事象 752
表 2.7.4.7-付録-185 照会事項表 160826-C-004-2 3001 試験の日本人集団において認められた中止に至った有害事象 753
表 2.7.4.7-付録-186 照会事項表 160826-C-005-1 いずれかの群で 2 %以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3002 試験の治験薬が投与された全集団） 754

表 2.7.4.7-付録-187 照会事項 160826-C-005-2 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3002 試験の治験薬が投与された日本人集団） 755
表 2.7.4.7-付録-188 照会事項 160826-C-006-1 重篤な有害事象（3002 試験の治験薬が投与された全集団） 756
表 2.7.4.7-付録-189 照会事項 160826-C-006-2 重篤な副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3002 試験の治験薬が投与された全集団） 757
表 2.7.4.7-付録-190 照会事項 160826-C-007-1 中止に至った副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3002 試験の治験薬が投与された全集団［試験中断前を含む］） 758
表 2.7.4.7-付録-191 照会事項 160826-C-008-1 3003 試験のランダム化後に治験薬が投与された全集団の 44 週目又は用量調節時点までに認められた転帰が Recovered/resolved（回復）以外の重篤な有害事象 759
表 2.7.4.7-付録-192 照会事項 160826-C-009-1 3003 試験のランダム化後に治験薬が投与された全集団の 44 週目又は用量調節時点までに中止に至った副作用 （治験薬と合理的に関連性がある有害事象） 760
表 2.7.4.7-付録-193 照会事項 160826-C-010-1 3003 試験で治験薬が投与された全集団の 44 週までの副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）の概要 （個別事象：いずれかの集団で 5%以上に認められた事象［Preferred Term］） 761
表 2.7.4.7-付録-194 照会事項 160826-C-010-2 3003 試験で治験薬が投与された日本人集団の 44 週までの副作用 （治験薬と合理的に関連性がある有害事象）の概要（個別事象：いずれかの集団で 2 例以上に認められた事象［Preferred Term］） 762

表 2.7.4.7-付録-1 本剤の累積投与量の要約（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were not randomized	123	121	164	285	221	255	476	761
Cumulative dose (mg)								
N	NA	121	164	285	221	255	476	761
Mean (SD)	NA	129.6 (0.04)	369.4 (70.68)	267.6 (130.26)	90.0 (0.00)	480.7 (127.44)	299.3 (216.18)	287.4 (189.17)
Median	NA	129.6	399.6	309.6	90.0	540.0	180.0	219.6
IQ range	NA	(129.6; 129.6)	(399.6; 399.6)	(129.6; 399.6)	(90.0; 90.0)	(540.0; 540.0)	(90.0; 540.0)	(90.0; 540.0)
Range	NA	(130; 130)	(130; 400)	(130; 400)	(90; 90)	(90; 540)	(90; 540)	(90; 540)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.

[TSIEXP02B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsiexp02b.sas] 07OCT2015, 18:16

表 2.7.4.7-付録-2 寛解維持期（最大 44 週間）を対象とした本剤の皮下投与期間及び総投与量の要約

（C0743T26 試験，CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に本剤を投与された responder）

	Ustekinumab					
	90 mg q12w		90 mg q8w			
	CRD3003		CRD3003	T26	Combined	
	Up to dose adjustment[b]	total (including data after dose adjustment to q8w)[c]				Total
Subjects treated with ustekinumab	132	132	131	72	203	335
Duration of SC ustekinumab exposure						
At least 6 months[a]	91 (68.9%)	115 (87.1%)	116 (88.5%)	0	116 (57.1%)	231 (69.0%)
Avg duration of treatment (weeks)	26.52	32.22	34.44	7.52	24.89	27.78
Total dose (mg)						
N	132	132	131	72	203	335
Mean (SD)	285.0 (107.91)	344.3 (92.70)	472.7 (135.04)	172.5 (25.05)	366.2 (180.78)	357.6 (152.48)
Median	360.0	360.0	540.0	180.0	450.0	360.0
IQ range	(180.0; 360.0)	(360.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(180.0; 180.0)	(180.0; 540.0)	(180.0; 540.0)
Range	(90; 360)	(90; 540)	(90; 540)	(90; 180)	(90; 540)	(90; 540)

[a] The duration between the first and last SC ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data after the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

[TSFEXP01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFEXP01A.SAS] 13OCT2015, 11:14

表 2.7.4.7-付録-3 本剤の累積投与量の要約（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized (Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Cumulative dose (mg)										
N	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Mean (SD)	NA	270.0 (-)	67.5 (135.00)	303.8 (106.90)	90.0 (-)	315.0 (96.21)	440.0 (198.43)	270.0 (254.56)	500.0 (120.00)	405.0 (142.30)
Median	NA	270.0	0.0	360.0	90.0	360.0	540.0	270.0	540.0	360.0
IQ range	NA	(270.0; 270.0)	(0.0; 135.0)	(270.0; 360.0)	(90.0; 90.0)	(315.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(90.0; 450.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)
Range	NA	(270; 270)	(0; 270)	(90; 360)	(90; 90)	(90; 360)	(90; 540)	(90; 450)	(180; 540)	(90; 540)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

[TJPEXP02A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpexp02a.sas] 28OCT2015, 23:53

表 2.7.4.7-付録-4 本剤の累積投与量の要約（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were not randomized (Japanese subjects only)	4	7	11	18	9	22	31	49
Cumulative dose (mg)								
N	NA	7	11	18	9	22	31	49
Mean (SD)	NA	129.6 (0.00)	358.7 (93.22)	269.6 (135.34)	90.0 (0.00)	466.4 (143.35)	357.1 (211.05)	325.0 (190.11)
Median	NA	129.6	399.6	309.6	90.0	540.0	540.0	399.6
IQ range	NA	(129.6; 129.6)	(399.6; 399.6)	(129.6; 399.6)	(90.0; 90.0)	(450.0; 540.0)	(90.0; 540.0)	(129.6; 540.0)
Range	NA	(130; 130)	(130; 400)	(130; 400)	(90; 90)	(90; 540)	(90; 540)	(90; 540)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.

[TJPEXP02B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpexp02b.sas] 28OCT2015, 23:53

表 2.7.4.7-付録-5 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた重要な安全性の項目の要約

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Ustekinumab induction 130 mg				Ustekinumab induction 6 mg/kg			
		Ustekinumab maintenance				Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated	61	61	60	121	72	71	71	142
Avg duration of follow-up (weeks)	39.97	45.60	44.66	45.13	40.21	44.28	42.12	43.20
Avg duration of treatment (weeks)	34.41	35.68	37.99	36.83	35.04	33.74	36.28	35.01
Total subject-years of follow-up	47	53	52	105	56	60	58	118
Event rate per 100 subject-years (number of events)								
Adverse events	629.20 (295)	630.04 (337)	562.72 (290)	597.00 (627)	651.96 (363)	525.98 (318)	620.75 (357)	572.18 (675)
Serious adverse events	25.59 (12)	18.70 (10)	19.40 (10)	19.04 (20)	17.96 (10)	23.16 (14)	20.87 (12)	22.04 (26)
Infections[b]	121.58 (57)	145.82 (78)	95.08 (49)	120.92 (127)	152.66 (85)	133.98 (81)	161.71 (93)	147.50 (174)
Serious Infections[b]	4.27 (2)	7.48 (4)	0.00 (0)	3.81 (4)	3.59 (2)	11.58 (7)	6.96 (4)	9.32 (11)
Death	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
Malignancy (excluding NMSC)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TSFKEY42A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFKEY42A.SAS] 13OCT2015, 11:14

表 2.7.4.7-付録-6 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性，併用薬及び疾患特性の要約

（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験：試験全体：ランダム化された被験者）

	T07[d]	T26	CRD3001	CRD3002	CRD3001 and CRD3002	All Studies
Subjects randomized	53	526	769	640	1409	1988
Age (years)						
N	53	526	769	640	1409	1988
Mean (SD)	43.3 (11.70)	39.0 (12.69)	37.4 (12.05)	39.4 (13.48)	38.3 (12.75)	38.6 (12.73)
Median	42.0	38.0	36.0	37.0	37.0	37.0
IQ range	(34.0; 53.0)	(29.0; 47.0)	(27.0; 45.0)	(29.0; 49.0)	(28.0; 47.0)	(28.0; 47.0)
Range	(22; 67)	(18; 76)	(18; 71)	(18; 77)	(18; 77)	(18; 77)
Sex						
N	53	526	769	640	1409	1988
Male	27 (50.9%)	217 (41.3%)	329 (42.8%)	298 (46.6%)	627 (44.5%)	871 (43.8%)
Female	26 (49.1%)	309 (58.7%)	440 (57.2%)	342 (53.4%)	782 (55.5%)	1117 (56.2%)
Race						
N	53	526	769	640	1409	1988
White	48 (90.6%)	490 (93.2%)	649 (84.4%)	542 (84.7%)	1191 (84.5%)	1729 (87.0%)
Black or African American	3 (5.7%)	14 (2.7%)	28 (3.6%)	20 (3.1%)	48 (3.4%)	65 (3.3%)
Asian	0	9 (1.7%)	63 (8.2%)	50 (7.8%)	113 (8.0%)	122 (6.1%)
American Indian or Alaska native	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)
Other	2 (3.8%)	13 (2.5%)	11 (1.4%)	19 (3.0%)	30 (2.1%)	45 (2.3%)
Unknown	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	4 (0.2%)
Not reported	0	0	16 (2.1%)	4 (0.6%)	20 (1.4%)	20 (1.0%)
Weight (kg)						
N	53	526	769	640	1409	1988
Mean (SD)	80.63 (25.650)	73.33 (20.026)	69.92 (18.237)	73.23 (20.060)	71.42 (19.151)	72.17 (19.640)
Median	75.80	69.00	67.10	70.60	68.70	69.00
IQ range	(62.00; 89.00)	(58.20; 85.00)	(56.70; 80.00)	(58.50; 84.00)	(57.40; 81.90)	(57.95; 82.50)
Range	(48.0; 164.6)	(36.3; 150.0)	(35.0; 172.8)	(35.0; 184.0)	(35.0; 184.0)	(35.0; 184.0)
Crohn’s disease duration (years)						
N	53	526	768	640	1408	1987

	T07[d]	T26	CRD3001	CRD3002	CRD3001 and CRD3002	All Studies
Mean (SD)	11.90 (10.953)	12.31 (8.627)	12.20 (8.694)	9.37 (9.187)	10.91 (9.029)	11.31 (8.998)
Median	7.93	10.34	10.14	6.50	8.81	9.24
IQ range	(2.57; 17.63)	(5.76; 16.90)	(5.57; 16.65)	(2.28; 13.11)	(3.97; 15.10)	(4.47; 15.87)
Range	(0.2; 50.3)	(0.5; 44.9)	(0.1; 51.9)	(0.1; 53.7)	(0.1; 53.7)	(0.1; 53.7)
Involved GI areas						
N	53	526	767	639	1406	1985
Ileum only	22 (41.5%)	133 (25.3%)	109 (14.2%)	147 (23.0%)	256 (18.2%)	411 (20.7%)
Colon only	12 (22.6%)	152 (28.9%)	126 (16.4%)	128 (20.0%)	254 (18.1%)	418 (21.1%)
Ileum and colon	19 (35.8%)	235 (44.7%)	527 (68.7%)	362 (56.7%)	889 (63.2%)	1143 (57.6%)
CDAI score						
N	53	526	769	640	1409	1988
Mean (SD)	320.6 (60.67)	323.9 (64.79)	322.4 (62.46)	303.0 (59.17)	313.6 (61.73)	316.5 (62.66)
Median	309.0	316.0	318.0	293.0	306.0	308.0
IQ range	(271.0; 368.0)	(272.0; 370.0)	(274.0; 360.0)	(257.0; 342.0)	(264.0; 353.0)	(266.0; 358.0)
Range	(226; 445)	(154; 483)	(198; 515)	(198; 608)	(198; 608)	(154; 608)
Subjects receiving concomitant therapies						
Corticosteroids (excluding budesonide)	15 (28.3%)	223 (42.4%)	297 (38.6%)	192 (30.0%)	489 (34.7%)	727 (36.6%)
≥ 20 mg/day P.Eq	9 (17.0%)	140 (26.6%)	171 (22.2%)	95 (14.8%)	266 (18.9%)	415 (20.9%)
Immunomodulatory drugs	20 (37.7%)	126 (24.0%)	238 (30.9%)	221 (34.5%)	459 (32.6%)	605 (30.4%)
6-MP/AZA	17 (32.1%)	79 (15.0%)	169 (22.0%)	191 (29.8%)	360 (25.6%)	456 (22.9%)
MTX	3 (5.7%)	51 (9.7%)	70 (9.1%)	31 (4.8%)	101 (7.2%)	155 (7.8%)
5-ASA	24 (45.3%)	91 (17.3%)	159 (20.7%)	276 (43.1%)	435 (30.9%)	550 (27.7%)
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)[a,b,e]	-	422 (80.2%)	685 (89.1%)	636 (99.4%)	1321 (93.8%)	1743 (87.7%)
Corticosteroids	-	135 (25.7%)	535 (69.6%)	517 (80.8%)	1052 (74.7%)	1187 (59.7%)
Immunomodulators	-	401 (76.2%)	603 (78.4%)	428 (66.9%)	1031 (73.2%)	1432 (72.0%)
Corticosteroids and immunomodulators	-	114 (21.7%)	453 (58.9%)	309 (48.3%)	762 (54.1%)	876 (44.1%)
TNF antagonist history[e]						
N	0	526	769	640	1409	1935
TNF antagonist naïve	-	0	0	436 (68.1%)	436 (30.9%)	436 (22.5%)
TNF antagonist exposed [c]	-	526 (100.0%)	769 (100.0%)	204 (31.9%)	973 (69.1%)	1499 (77.5%)

	T07[d]	T26	CRD3001	CRD3002	CRD3001 and CRD3002	All Studies
TNF antagonist failure	-	524 (99.6%)	763 (99.2%)	3 (0.5%)	766 (54.4%)	1290 (66.7%)
TNF antagonist experienced (not failed)	-	2 (0.4%)	6 (0.8%)	201 (31.4%)	207 (14.7%)	209 (10.8%)

[a] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[b] Includes budesonide.
[c] Incudes TNF antagonist failure and TNF antagonist experienced (not failed).
[d] C0379T07 only includes placebo-controlled IV population.
[e] For C0379T07, data was not collected in the same way as in the other studies.

[TSIDEM01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSIDEM01A.SAS] 23OCT2015, 15:56

表 2.7.4.7-付録-7 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性，併用薬及び疾患特性の要約

（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験：日本人集団：ランダム化された被験者）

	T07[d]	T26	CRD3001	CRD3002	CRD3001 and CRD3002	All Studies
Subjects randomized(Japanese subjects only)	-	-	56	26	82	82
Age (years)						
N	0	0	56	26	82	82
Mean (SD)	-	-	33.0 (10.72)	41.0 (11.19)	35.5 (11.44)	35.5 (11.44)
Median	-	-	30.0	37.0	34.0	34.0
IQ range	-	-	(26.0; 38.0)	(33.0; 48.0)	(27.0; 41.0)	(27.0; 41.0)
Range	-	-	(19; 71)	(20; 65)	(19; 71)	(19; 71)
Sex						
N	0	0	56	26	82	82
Male	-	-	35 (62.5%)	20 (76.9%)	55 (67.1%)	55 (67.1%)
Female	-	-	21 (37.5%)	6 (23.1%)	27 (32.9%)	27 (32.9%)
Race						
N	0	0	56	26	82	82
White	-	-	0	0	0	0
Black or African American	-	-	0	0	0	0
Asian	-	-	56 (100.0%)	26 (100.0%)	82 (100.0%)	82 (100.0%)
American Indian or Alaska native	-	-	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	-	-	0	0	0	0
Other	-	-	0	0	0	0
Unknown	-	-	0	0	0	0
Not reported	-	-	0	0	0	0
Weight (kg)						
N	0	0	56	26	82	82
Mean (SD)	-	-	55.79 (9.745)	59.31 (12.221)	56.91 (10.644)	56.91 (10.644)
Median	-	-	55.60	61.10	56.75	56.75
IQ range	-	-	(48.05; 60.65)	(49.60; 67.80)	(48.40; 64.60)	(48.40; 64.60)
Range	-	-	(37.3; 86.0)	(35.0; 90.6)	(35.0; 90.6)	(35.0; 90.6)
Crohn’s disease duration (years)						
N	0	0	56	26	82	82

	T07[d]	T26	CRD3001	CRD3002	CRD3001 and CRD3002	All Studies
Mean (SD)	-	-	8.40 (6.358)	10.33 (9.394)	9.01 (7.450)	9.01 (7.450)
Median	-	-	6.18	7.37	6.50	6.50
IQ range	-	-	(3.17; 11.78)	(2.36; 16.93)	(3.02; 12.85)	(3.02; 12.85)
Range	-	-	(0.3; 25.4)	(0.3; 31.2)	(0.3; 31.2)	(0.3; 31.2)
Involved GI areas						
N	0	0	56	26	82	82
Ileum only	-	-	7 (12.5%)	6 (23.1%)	13 (15.9%)	13 (15.9%)
Colon only	-	-	9 (16.1%)	5 (19.2%)	14 (17.1%)	14 (17.1%)
Ileum and colon	-	-	40 (71.4%)	15 (57.7%)	55 (67.1%)	55 (67.1%)
CDAI score						
N	0	0	56	26	82	82
Mean (SD)	-	-	321.1 (66.20)	288.0 (47.30)	310.6 (62.50)	310.6 (62.50)
Median	-	-	305.0	279.5	295.5	295.5
IQ range	-	-	(268.5; 370.5)	(256.0; 312.0)	(260.0; 352.0)	(260.0; 352.0)
Range	-	-	(216; 504)	(224; 403)	(216; 504)	(216; 504)
Subjects receiving concomitant therapies						
Corticosteroids (excluding budesonide)	-	-	18 (32.1%)	3 (11.5%)	21 (25.6%)	21 (25.6%)
≥ 20 mg/day P.Eq	-	-	5 (8.9%)	0	5 (6.1%)	5 (6.1%)
Immunomodulatory drugs	-	-	34 (60.7%)	10 (38.5%)	44 (53.7%)	44 (53.7%)
6-MP/AZA	-	-	30 (53.6%)	10 (38.5%)	40 (48.8%)	40 (48.8%)
MTX	-	-	4 (7.1%)	0	4 (4.9%)	4 (4.9%)
5-ASA	-	-	43 (76.8%)	21 (80.8%)	64 (78.0%)	64 (78.0%)
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)[a,b,e]	-	-	34 (60.7%)	25 (96.2%)	59 (72.0%)	59 (72.0%)
Corticosteroids	-	-	25 (44.6%)	17 (65.4%)	42 (51.2%)	42 (51.2%)
Immunomodulators	-	-	23 (41.1%)	12 (46.2%)	35 (42.7%)	35 (42.7%)
Corticosteroids and immunomodulators	-	-	14 (25.0%)	4 (15.4%)	18 (22.0%)	18 (22.0%)
TNF antagonist history[e]						
N	0	0	56	26	82	82
TNF antagonist naïve	-	-	0	11 (42.3%)	11 (13.4%)	11 (13.4%)
TNF antagonist exposed [c]	-	-	56 (100.0%)	15 (57.7%)	71 (86.6%)	71 (86.6%)

	T07[d]	T26	CRD3001	CRD3002	CRD3001 and CRD3002	All Studies
TNF antagonist failure	-	-	56 (100.0%)	0	56 (68.3%)	56 (68.3%)
TNF antagonist experienced (not failed)	-	-	0	15 (57.7%)	15 (18.3%)	15 (18.3%)

[a] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[b] Includes budesonide.
[c] Incudes TNF antagonist failure and TNF antagonist experienced (not failed).
[d] C0379T07 only includes placebo-controlled IV population.
[e] Not available in C0379T07 study.

表 2.7.4.7-付録-8 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性，併用薬及び疾患特性の要約
（C0743T26 試験，CRD3003 試験：試験全体：
ランダム化された本剤投与による responder）

	T26	CRD3003	Combined
Subjects randomized	145	397	542
Age (years)			
N	145	397	542
Mean (SD)	39.0 (12.97)	38.7 (13.17)	38.8 (13.10)
Median	39.0	36.0	37.0
IQ range	(29.0; 47.0)	(28.0; 48.0)	(28.0; 47.0)
Range	(18; 76)	(18; 75)	(18; 76)
Sex			
N	145	397	542
Male	56 (38.6%)	173 (43.6%)	229 (42.3%)
Female	89 (61.4%)	224 (56.4%)	313 (57.7%)
Race			
N	145	397	542
White	135 (93.1%)	337 (84.9%)	472 (87.1%)
Black or African American	5 (3.4%)	13 (3.3%)	18 (3.3%)
Asian	1 (0.7%)	32 (8.1%)	33 (6.1%)
American Indian or Alaska native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	4 (2.8%)	8 (2.0%)	12 (2.2%)
Unknown	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
Not reported	0	5 (1.3%)	5 (0.9%)
Weight (kg)			
N	145	397	542
Mean (SD)	73.10 (19.322)	70.97 (17.923)	71.54 (18.314)
Median	69.00	69.00	69.00
IQ range	(59.40; 85.30)	(57.90; 81.30)	(58.00; 81.80)
Range	(43.5; 142.3)	(35.0; 172.8)	(35.0; 172.8)
Crohn’s disease duration (years)			
N	145	397	542
Mean (SD)	11.54 (7.841)	10.13 (8.938)	10.51 (8.674)
Median	10.29	7.57	8.29
IQ range	(5.67; 15.75)	(3.64; 13.81)	(4.14; 14.38)
Range	(0.5; 39.0)	(0.3; 53.7)	(0.3; 53.7)
Involved GI areas			
N	145	397	542
Ileum only	38 (26.2%)	64 (16.1%)	102 (18.8%)
Colon only	41 (28.3%)	80 (20.2%)	121 (22.3%)
Ileum and colon	65 (44.8%)	253 (63.7%)	318 (58.7%)
CDAI score			
N	145	397	542
Mean (SD)	330.1 (66.17)	317.5 (61.88)	320.9 (63.24)
Median	327.0	311.0	314.0
IQ range	(274.0; 380.0)	(269.0; 355.0)	(270.0; 363.0)
Range	(212; 482)	(210; 498)	(210; 498)
Subjects receiving concomitant therapies			
Corticosteroids (excluding budesonide)	62 (42.8%)	150 (37.8%)	212 (39.1%)
≥ 20 mg/day P.Eq	37 (25.5%)	80 (20.2%)	117 (21.6%)
Immunomodulatory drugs	39 (26.9%)	143 (36.0%)	182 (33.6%)
6-MP/AZA	25 (17.2%)	113 (28.5%)	138 (25.5%)
MTX	18 (12.4%)	30 (7.6%)	48 (8.9%)
5-ASA	32 (22.1%)	142 (35.8%)	174 (32.1%)

	T26	CRD3003	Combined
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX)[a,b]	110 (75.9%)	376 (94.7%)	486 (89.7%)
Corticosteroids	37 (25.5%)	292 (73.6%)	329 (60.7%)
Immunomodulators	103 (71.0%)	289 (72.8%)	392 (72.3%)
Corticosteroids and immunomodulators	30 (20.7%)	205 (51.6%)	235 (43.4%)
TNF antagonist history			
TNF antagonist naïve	0	157 (39.5%)	157 (29.0%)
TNF antagonist exposed [c]	145 (100.0%)	240 (60.5%)	385 (71.0%)
TNF antagonist failure	145 (100.0%)	179 (45.1%)	324 (59.8%)
TNF antagonist experienced (not failed)	0	61 (15.4%)	61 (11.3%)

[a] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[b] Includes budesonide.
[c] Incudes TNF antagonist failure and TNF antagonist experienced (not failed).

[TSIDEM02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSIDEM02A.SAS] 09OCT2015, 16:30

表 2.7.4.7-付録-9 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者）

	placebo SC[a]	ustekinumab			Total
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	
Analysis set: Randomized subjects (Japanese subjects only)	4	8	9	17	21
Age (years)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	50.5 (18.73)	34.1 (16.47)	37.9 (11.54)	36.1 (13.75)	38.9 (15.41)
Median	52.5	30.0	36.0	35.0	35.0
IQ range	(36.0; 65.0)	(23.5; 38.0)	(32.0; 38.0)	(29.0; 38.0)	(29.0; 44.0)
Range	(27; 70)	(19; 71)	(25; 65)	(19; 71)	(19; 71)
Sex					
N	4	8	9	17	21
Male	3 (75.0%)	5 (62.5%)	6 (66.7%)	11 (64.7%)	14 (66.7%)
Female	1 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (33.3%)	6 (35.3%)	7 (33.3%)
Weight (kg)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	56.23 (7.950)	60.84 (15.940)	54.51 (11.443)	57.49 (13.683)	57.25 (12.630)
Median	57.35	60.60	57.90	58.00	57.90
IQ range	(51.25; 61.20)	(47.80; 68.95)	(48.00; 63.00)	(48.00; 65.10)	(48.00; 64.70)
Range	(45.5; 64.7)	(41.4; 90.6)	(35.0; 68.0)	(35.0; 90.6)	(35.0; 90.6)
Height (cm)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	163.68 (11.243)	166.71 (12.170)	166.47 (7.500)	166.58 (9.641)	166.03 (9.731)
Median	166.00	168.75	167.50	168.30	168.30
IQ range	(154.70; 172.65)	(162.35; 172.95)	(161.50; 170.50)	(161.50; 171.90)	(160.00; 172.00)
Range	(149.4; 173.3)	(142.4; 183.2)	(154.8; 176.9)	(142.4; 183.2)	(142.4; 183.2)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.

表 2.7.4.7-付録-10 寛解導入期（0 週目）の疾患特性
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化された被験者）

		ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects (Japanese subjects only)	4	8	9	17	21
Crohn's disease duration (yrs)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	17.61 (12.067)	6.21 (7.336)	10.81 (7.362)	8.65 (7.500)	10.36 (8.935)
Median	19.36	4.06	11.04	6.46	6.77
IQ range	(7.95; 27.27)	(2.27; 6.61)	(5.53; 13.43)	(2.36; 12.85)	(2.62; 13.43)
Range	(2.6; 29.1)	(0.3; 23.5)	(2.0; 22.9)	(0.3; 23.5)	(0.3; 29.1)
Involved GI areas					
N	4	8	9	17	21
Ileum only	2 (50.0%)	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	3 (14.3%)
Colon only	0	1 (12.5%)	3 (33.3%)	4 (23.5%)	4 (19.0%)
Ileum and colon	2 (50.0%)	6 (75.0%)	6 (66.7%)	12 (70.6%)	14 (66.7%)
Proximal gastrointestinal tract	1 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (22.2%)	3 (17.6%)	4 (19.0%)
Perianal	2 (50.0%)	5 (62.5%)	7 (77.8%)	12 (70.6%)	14 (66.7%)
Extra intestinal involvement					
N	4	8	9	17	21
Any extra intestinal manifestations	1 (25.0%)	4 (50.0%)	0	4 (23.5%)	5 (23.8%)
Arthritis/arthralgia	1 (25.0%)	3 (37.5%)	0	3 (17.6%)	4 (19.0%)
Aphthous stomatitis	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	2 (9.5%)
CDAI score					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	324.8 (61.56)	340.0 (67.70)	300.1 (66.25)	318.9 (67.98)	320.0 (65.35)
Median	307.5	320.5	296.0	297.0	297.0
IQ range	(279.0; 370.5)	(285.0; 387.0)	(237.0; 316.0)	(276.0; 356.0)	(276.0; 356.0)
Range	(275; 409)	(275; 460)	(224; 422)	(224; 460)	(224; 460)
IBDQ score (32-224)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	138.0 (28.35)	144.8 (11.20)	136.3 (26.99)	140.3 (20.92)	139.9 (21.72)
Median	133.0	141.5	145.0	145.0	145.0
IQ range	(115.0; 161.0)	(136.5; 154.0)	(107.0; 146.0)	(136.0; 147.0)	(131.0; 149.0)
Range	(113; 173)	(131; 163)	(103; 186)	(103; 186)	(103; 186)
CRP (mg/L)					
N	4	8	9	17	21
Mean (SD)	17.17 (10.305)	21.68 (22.347)	27.86 (23.736)	24.95 (22.590)	23.47 (20.833)
Median	19.35	12.40	20.50	17.40	18.70
IQ range	(10.73; 23.60)	(9.42; 29.85)	(14.20; 33.20)	(9.86; 33.20)	(9.86; 28.80)
Range	(2.8; 27.2)	(0.3; 69.8)	(0.4; 76.0)	(0.3; 76.0)	(0.3; 76.0)
Crohn's Disease Complications					
N	4	8	9	17	21
Intra-abdominal abscess (Past)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	2 (9.5%)
Sinus tracts / perforation[b]	0	0	0	0	0
Fistula[b]	3 (75.0%)	3 (37.5%)	7 (77.8%)	10 (58.8%)	13 (61.9%)
Current	1 (25.0%)	2 (25.0%)	5 (55.6%)	7 (41.2%)	8 (38.1%)
Bowel Stricturing[b]	2 (50.0%)	3 (37.5%)	6 (66.7%)	9 (52.9%)	11 (52.4%)
Current	2 (50.0%)	2 (25.0%)	3 (33.3%)	5 (29.4%)	7 (33.3%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Current or past.

[TJPDEM03A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpdem03a.sas] 28OCT2015, 23:50

表 2.7.4.7-付録-11 寛解導入期（0 週目）の人口統計学的特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
Analysis set: Non-randomized subjects (Japanese subjects only)	4	7	11	18	9	22	31	53
Age (years)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	32.5 (6.86)	37.4 (10.60)	40.9 (10.06)	39.6 (10.11)	34.7 (10.89)	31.2 (8.78)	32.2 (9.39)	34.7 (9.96)
Median	30.5	37.0	41.0	38.0	33.0	28.0	30.0	34.0
IQ range	(27.5; 37.5)	(30.0; 45.0)	(34.0; 47.0)	(34.0; 45.0)	(28.0; 38.0)	(25.0; 35.0)	(25.0; 35.0)	(26.0; 41.0)
Range	(27; 42)	(22; 55)	(26; 61)	(22; 61)	(22; 58)	(22; 52)	(22; 58)	(22; 61)
Sex								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Male	2 (50.0%)	3 (42.9%)	7 (63.6%)	10 (55.6%)	6 (66.7%)	17 (77.3%)	23 (74.2%)	35 (66.0%)
Female	2 (50.0%)	4 (57.1%)	4 (36.4%)	8 (44.4%)	3 (33.3%)	5 (22.7%)	8 (25.8%)	18 (34.0%)
Weight (kg)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	52.83 (5.551)	56.34 (9.223)	52.85 (6.501)	54.21 (7.613)	62.27 (12.601)	56.18 (9.875)	57.95 (10.886)	56.29 (9.651)
Median	52.15	53.80	52.00	52.90	59.00	55.60	57.10	55.00
IQ range	(48.70; 56.95)	(48.40; 65.00)	(47.40; 56.50)	(48.40; 57.60)	(54.00; 64.60)	(49.00; 62.60)	(49.80; 64.60)	(49.00; 62.20)
Range	(47.0; 60.0)	(45.6; 67.8)	(45.0; 67.0)	(45.0; 67.8)	(47.5; 86.0)	(39.8; 72.8)	(39.8; 86.0)	(39.8; 86.0)
Height (cm)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	161.38 (8.644)	165.46 (9.683)	169.36 (5.620)	167.84 (7.451)	170.41 (8.494)	168.99 (7.761)	169.40 (7.863)	168.27 (7.913)
Median	164.00	164.40	171.00	167.90	173.00	170.35	170.50	169.30
IQ range	(155.15; 167.60)	(157.20; 176.00)	(162.20; 173.70)	(161.50; 173.70)	(166.80; 175.50)	(166.50; 173.70)	(166.50; 175.30)	(163.00; 173.70)
Range	(149.3; 168.2)	(155.2; 180.7)	(161.4; 176.4)	(155.2; 180.7)	(153.5; 180.1)	(148.5; 179.5)	(148.5; 180.1)	(148.5; 180.7)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.

表 2.7.4.7-付録-12 寛解導入期（0 週目）の疾患特性（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化されなかった被験者）

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
Analysis set: Non-randomized subjects (Japanese subjects only)	4	7	11	18	9	22	31	53
Crohn's disease duration (yrs)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	5.81 (2.880)	11.16 (6.694)	9.84 (8.588)	10.36 (7.722)	9.90 (9.718)	7.62 (5.543)	8.28 (6.914)	8.80 (7.017)
Median	5.40	8.21	7.81	8.01	4.89	6.34	6.14	6.53
IQ range	(3.79; 7.83)	(5.28; 18.20)	(3.80; 13.13)	(3.95; 13.13)	(3.45; 12.09)	(2.98; 11.28)	(2.98; 11.47)	(3.45; 11.47)
Range	(2.8; 9.6)	(4.0; 21.6)	(1.6; 31.2)	(1.6; 31.2)	(0.3; 29.4)	(0.7; 17.8)	(0.3; 29.4)	(0.3; 31.2)
Involved GI areas								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Ileum only	1 (25.0%)	0	3 (27.3%)	3 (16.7%)	0	6 (27.3%)	6 (19.4%)	10 (18.9%)
Colon only	1 (25.0%)	3 (42.9%)	0	3 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (9.1%)	3 (9.7%)	7 (13.2%)
Ileum and colon	2 (50.0%)	4 (57.1%)	8 (72.7%)	12 (66.7%)	8 (88.9%)	14 (63.6%)	22 (71.0%)	36 (67.9%)
Proximal gastrointestinal tract	1 (25.0%)	1 (14.3%)	4 (36.4%)	5 (27.8%)	5 (55.6%)	6 (27.3%)	11 (35.5%)	17 (32.1%)
Perianal	2 (50.0%)	6 (85.7%)	6 (54.5%)	12 (66.7%)	7 (77.8%)	16 (72.7%)	23 (74.2%)	37 (69.8%)
Extra intestinal involvement								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Any extra intestinal manifestations	1 (25.0%)	0	4 (36.4%)	4 (22.2%)	1 (11.1%)	5 (22.7%)	6 (19.4%)	11 (20.8%)
Arthritis/arthralgia	1 (25.0%)	0	2 (18.2%)	2 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (13.6%)	4 (12.9%)	7 (13.2%)
E. nodosum	0	0	1 (9.1%)	1 (5.6%)	0	1 (4.5%)	1 (3.2%)	2 (3.8%)
Aphthous stomatitis	0	0	2 (18.2%)	2 (11.1%)	0	3 (13.6%)	3 (9.7%)	5 (9.4%)
CDAI score								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	323.8 (59.70)	278.9 (38.23)	293.0 (57.94)	287.5 (50.41)	297.1 (60.35)	311.7 (65.48)	307.5 (63.39)	301.9 (59.00)
Median	324.5	259.0	282.0	271.0	292.0	294.0	292.0	289.0
IQ range	(272.5; 375.0)	(254.0; 309.0)	(256.0; 322.0)	(256.0; 316.0)	(255.0; 350.0)	(263.0; 338.0)	(256.0; 350.0)	(256.0; 338.0)
Range	(265; 381)	(248; 352)	(216; 425)	(216; 425)	(220; 386)	(221; 504)	(220; 504)	(216; 504)
IBDQ score (32-224)								

	Responders to placebo IV	Non-responders to IV						
		Non-responders to placebo IV induction dosing			Non-responders to ustekinumab IV induction dosing			
	placebo SC[a]	ustekinumab 130 mg IV at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 130 mg IV at W0 → 90 mg SC q12w (from Week 8)	Combined	ustekinumab 90 mg SC at W0 → discontinuation at Week 8	ustekinumab 90 mg SC at W0 → 90 mg SC q8w (from Week 8)	Combined	Total
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	145.0 (21.65)	142.4 (28.25)	147.9 (25.61)	145.8 (25.98)	151.2 (16.20)	146.3 (28.54)	147.7 (25.40)	146.9 (24.92)
Median	150.5	147.0	146.0	146.5	147.0	147.5	147.0	147.0
IQ range	(128.5; 161.5)	(131.0; 156.0)	(129.0; 170.0)	(131.0; 156.0)	(146.0; 161.0)	(128.0; 170.0)	(131.0; 162.0)	(131.0; 161.0)
Range	(116; 163)	(92; 184)	(97; 193)	(92; 193)	(131; 184)	(81; 195)	(81; 195)	(81; 195)
CRP (mg/L)								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Mean (SD)	27.2 (37.12)	15.6 (16.35)	15.3 (16.63)	15.4 (16.03)	14.4 (13.76)	22.3 (39.23)	20.0 (33.78)	19.0 (28.84)
Median	11.5	10.6	8.7	9.1	13.1	10.3	10.3	10.3
IQ range	(5.5; 49.0)	(0.8; 29.7)	(4.5; 23.3)	(4.4; 23.3)	(3.7; 17.9)	(4.0; 20.6)	(3.8; 19.9)	(4.0; 20.6)
Range	(4; 82)	(1; 43)	(1; 50)	(1; 50)	(1; 46)	(0; 145)	(0; 145)	(0; 145)
Crohn's Disease Complications								
N	4	7	11	18	9	22	31	53
Intra-abdominal abscess (Past)	0	0	3 (27.3%)	3 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (9.1%)	3 (9.7%)	6 (11.3%)
Sinus tracts / perforation[b]	0	0	1 (9.1%)	1 (5.6%)	1 (11.1%)	2 (9.1%)	3 (9.7%)	4 (7.5%)
Fistula[b]	2 (50.0%)	6 (85.7%)	8 (72.7%)	14 (77.8%)	7 (77.8%)	13 (59.1%)	20 (64.5%)	36 (67.9%)
Current	1 (25.0%)	6 (85.7%)	3 (27.3%)	9 (50.0%)	5 (55.6%)	9 (40.9%)	14 (45.2%)	24 (45.3%)
Bowel Stricturing[b]	2 (50.0%)	6 (85.7%)	8 (72.7%)	14 (77.8%)	6 (66.7%)	17 (77.3%)	23 (74.2%)	39 (73.6%)
Current	0	4 (57.1%)	5 (45.5%)	9 (50.0%)	2 (22.2%)	9 (40.9%)	11 (35.5%)	20 (37.7%)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Current or past

表 2.7.4.7-付録-13 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with adverse events	282 (60.5%)	275 (58.4%)	284 (60.4%)	559 (59.4%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	123 (26.4%)	108 (22.9%)	102 (21.7%)	210 (22.3%)
悪心	22 (4.7%)	27 (5.7%)	25 (5.3%)	52 (5.5%)
腹痛	20 (4.3%)	14 (3.0%)	24 (5.1%)	38 (4.0%)
クローン病	35 (7.5%)	22 (4.7%)	14 (3.0%)	36 (3.8%)
嘔吐	12 (2.6%)	14 (3.0%)	20 (4.3%)	34 (3.6%)
便秘	2 (0.4%)	9 (1.9%)	2 (0.4%)	11 (1.2%)
上腹部痛	3 (0.6%)	4 (0.8%)	5 (1.1%)	9 (1.0%)
消化不良	8 (1.7%)	4 (0.8%)	5 (1.1%)	9 (1.0%)
腹部膨満	4 (0.9%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)
裂肛	0	5 (1.1%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)
下痢	10 (2.1%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	7 (0.7%)
下腹部痛	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
痔核	2 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
直腸出血	5 (1.1%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
小腸閉塞	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)
歯痛	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
アフタ性口内炎	5 (1.1%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	5 (1.1%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
肛門周囲痛	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
痔瘻	5 (1.1%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
齲歯	0	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
放屁	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
口の錯感覚	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
肛門直腸不快感	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
口内乾燥	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腸管皮膚瘻	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
舌痛	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
血便排泄	3 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
単径ヘルニア	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
過敏性腸症候群	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
直腸裂	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腹部ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腹部圧痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肛門ポリープ	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肛門直腸障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結腸瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心窩部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
変色便	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃炎	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腸管狭窄	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
直腸狭窄	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
脂肪便	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
埋伏歯	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腹部不快感	2 (0.4%)	0	0	0
腹部腫瘤	1 (0.2%)	0	0	0
肛門出血	1 (0.2%)	0	0	0
口腔内被膜	1 (0.2%)	0	0	0
血性下痢	1 (0.2%)	0	0	0
軟便	1 (0.2%)	0	0	0
食中毒	1 (0.2%)	0	0	0
排便回数増加	2 (0.4%)	0	0	0
歯肉退縮	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
吐血	1 (0.2%)	0	0	0
痔出血	1 (0.2%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
レッチング	1 (0.2%)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
口内炎	2 (0.4%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	103 (22.1%)	99 (21.0%)	108 (23.0%)	207 (22.0%)
鼻咽頭炎	23 (4.9%)	22 (4.7%)	25 (5.3%)	47 (5.0%)
上気道感染	20 (4.3%)	17 (3.6%)	17 (3.6%)	34 (3.6%)
胃腸炎	4 (0.9%)	6 (1.3%)	5 (1.1%)	11 (1.2%)
副鼻腔炎	9 (1.9%)	7 (1.5%)	4 (0.9%)	11 (1.2%)
気管支炎	10 (2.1%)	4 (0.8%)	5 (1.1%)	9 (1.0%)
インフルエンザ	2 (0.4%)	2 (0.4%)	7 (1.5%)	9 (1.0%)
口腔ヘルペス	3 (0.6%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)
肛門膿瘍	6 (1.3%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)
尿路感染	5 (1.1%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
毛包炎	0	4 (0.8%)	0	4 (0.4%)
咽頭炎	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
外陰腟真菌感染	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
鼠径部膿瘍	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
下気道感染	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
膀胱炎	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
耳感染	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
帯状疱疹	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
中耳炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
膿疱性皮疹	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
鼻炎	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腟感染	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
ウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
痔瘻感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
真菌性肛門感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚真菌感染	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
消化管感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
歯肉炎	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
単純ヘルペス	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咬傷感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
迷路炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
限局性感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪真菌症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外耳炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
肝周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
毛巣嚢胞	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
歯髄炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	2 (0.4%)	0	0	0
性器膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0	0	0
膿痂疹	1 (0.2%)	0	0	0
感染性瘻孔	3 (0.6%)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	0
精巣炎	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
歯感染	2 (0.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	58 (12.4%)	71 (15.1%)	63 (13.4%)	134 (14.2%)
関節痛	22 (4.7%)	36 (7.6%)	24 (5.1%)	60 (6.4%)
背部痛	9 (1.9%)	9 (1.9%)	10 (2.1%)	19 (2.0%)
筋肉痛	5 (1.1%)	9 (1.9%)	5 (1.1%)	14 (1.5%)
関節炎	7 (1.5%)	2 (0.4%)	7 (1.5%)	9 (1.0%)
四肢痛	2 (0.4%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)
筋痙縮	3 (0.6%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)
筋骨格痛	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
関節腫脹	2 (0.4%)	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)
頚部痛	3 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
変形性関節症	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
顎痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腸炎性関節炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
瘻孔	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
側腹部痛	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
骨折痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
椎間板障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
椎間板突出	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋緊張	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
筋力低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
仙腸骨炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
側弯症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
変形性脊椎症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
顎関節症候群	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腱炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨痛	1 (0.2%)	0	0	0
瘻孔分泌物	1 (0.2%)	0	0	0
関節硬直	1 (0.2%)	0	0	0
中足骨痛	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (11.4%)	54 (11.5%)	63 (13.4%)	117 (12.4%)
発熱	25 (5.4%)	21 (4.5%)	27 (5.7%)	48 (5.1%)
疲労	16 (3.4%)	9 (1.9%)	14 (3.0%)	23 (2.4%)
無力症	2 (0.4%)	4 (0.8%)	7 (1.5%)	11 (1.2%)
非心臓性胸痛	3 (0.6%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)
末梢性浮腫	3 (0.6%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
末梢腫脹	0	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
倦怠感	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
小結節	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
腋窩痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
顔面痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
異常感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
熱感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
全身健康状態低下	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
治癒不良	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
炎症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
注入部位血管外漏出	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
注入部位血腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
注入部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
注入部位腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
注射部位紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
疼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乾燥症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
胸痛	1 (0.2%)	0	0	0
悪寒	2 (0.4%)	0	0	0
早期満腹	1 (0.2%)	0	0	0
局所腫脹	1 (0.2%)	0	0	0
浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
活動状態低下	1 (0.2%)	0	0	0
口渇	1 (0.2%)	0	0	0
神経系障害	56 (12.0%)	53 (11.3%)	46 (9.8%)	99 (10.5%)
頭痛	37 (7.9%)	40 (8.5%)	31 (6.6%)	71 (7.5%)
片頭痛	5 (1.1%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)
体位性めまい	4 (0.9%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)
嗜眠	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
錯感覚	3 (0.6%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
浮動性めまい	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
味覚異常	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg	Ustekinumab Combined
坐骨神経痛	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
失神	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
灼熱感	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
脳血腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
注意力障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
労作性めまい	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
姿勢時振戦	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
傾眠	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
振戦	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
失語症	1 (0.2%)	0	0	0
手根管症候群	1 (0.2%)	0	0	0
頚髄神経根障害	1 (0.2%)	0	0	0
異常感覚	1 (0.2%)	0	0	0
多発性硬化症	1 (0.2%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	41 (8.8%)	33 (7.0%)	48 (10.2%)	81 (8.6%)
発疹	9 (1.9%)	6 (1.3%)	9 (1.9%)	15 (1.6%)
そう痒症	2 (0.4%)	5 (1.1%)	7 (1.5%)	12 (1.3%)
ざ瘡	2 (0.4%)	2 (0.4%)	5 (1.1%)	7 (0.7%)
脱毛症	4 (0.9%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
湿疹	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)
蕁麻疹	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
皮膚炎	3 (0.6%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
寝汗	4 (0.9%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
皮膚病変	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
紅斑	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
結節性紅斑	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
多汗症	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
紅斑性皮疹	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
皮膚障害	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
異汗性湿疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
過角化	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
過敏性血管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
嵌入爪	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
硬化性苔癬	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
爪破損	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
点状出血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
全身性そう痒症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
乾癬	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
紫斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
そう痒性皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚線条	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
日光角化症	1 (0.2%)	0	0	0
冷汗	2 (0.4%)	0	0	0
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0	0	0
汗疹	1 (0.2%)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (6.4%)	29 (6.2%)	24 (5.1%)	53 (5.6%)
咳嗽	11 (2.4%)	12 (2.5%)	8 (1.7%)	20 (2.1%)
口腔咽頭痛	7 (1.5%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	13 (1.4%)
鼻閉	3 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
鼻出血	3 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
呼吸困難	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
鼻乾燥	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
自然気胸	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
上気道咳症候群	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
無気肺	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
鼻潰瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咽頭の炎症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
気道うっ血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
鼻漏	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔うっ血	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
喘息	1 (0.2%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.2%)	0	0	0
上気道うっ血	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害	11 (2.4%)	15 (3.2%)	15 (3.2%)	30 (3.2%)
眼乾燥	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)
虹彩炎	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
ぶどう膜炎	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
視力障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
眼痛	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
眼充血	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
白内障	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
複視	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上強膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
眼のアレルギー	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
眼刺激	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
眼球浮腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
角膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
羞明	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
霧視	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
視力低下	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
眼の炎症	2 (0.4%)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
瞼裂斑	1 (0.2%)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	10 (2.1%)	14 (3.0%)	14 (3.0%)	28 (3.0%)
血中ブドウ糖増加	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
血中アルブミン減少	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
肝機能検査異常	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
血圧上昇	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
体温上昇	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
好中球数増加	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
血小板数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中リン減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血圧異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ヘモグロビン異常	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
赤血球数減少	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ビタミンＢ１２減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
体重増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
白血球数減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
白血球数増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中鉄減少	1 (0.2%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2%)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.2%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg	Ustekinumab Combined
体重減少	1 (0.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (2.8%)	13 (2.8%)	13 (2.8%)	26 (2.8%)
節足動物咬傷	0	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)
靭帯捻挫	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
肉離れ	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
動物咬傷	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
節足動物刺傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
背部損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨挫傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
脳振盪	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
頭部損傷	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
関節損傷	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
裂傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
四肢損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋断裂	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
爪損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
術後ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
処置による悪心	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
処置による嘔吐	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
交通事故	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚創傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
歯牙破折	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
創傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
造影剤反応	1 (0.2%)	0	0	0
挫傷	2 (0.4%)	0	0	0
環境曝露	1 (0.2%)	0	0	0
眼の熱傷	1 (0.2%)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
血液およびリンパ系障害	12 (2.6%)	12 (2.5%)	13 (2.8%)	25 (2.7%)
貧血	8 (1.7%)	8 (1.7%)	4 (0.9%)	12 (1.3%)
白血球減少症	0	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
リンパ節症	0	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
リンパ節痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
特発性血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
血小板減少症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2%)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.2%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.2%)	0	0	0
好中球増加症	1 (0.2%)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.2%)	0	0	0
血小板増加症	1 (0.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	12 (2.6%)	15 (3.2%)	10 (2.1%)	25 (2.7%)
食欲減退	3 (0.6%)	6 (1.3%)	1 (0.2%)	7 (0.7%)
低カリウム血症	3 (0.6%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)
糖尿病	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
脱水	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
体液貯留	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
痛風	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高血糖	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低アルブミン血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
脂肪性浮腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低血糖症	1 (0.2%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2%)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害	5 (1.1%)	9 (1.9%)	9 (1.9%)	18 (1.9%)
潮紅	3 (0.6%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
ほてり	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
高血圧	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低血圧	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ嚢腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
蒼白	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
静脈炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
表在性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
精神障害	17 (3.6%)	9 (1.9%)	7 (1.5%)	16 (1.7%)
不眠症	6 (1.3%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)	6 (0.6%)
不安	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
うつ病	5 (1.1%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
攻撃性	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
睡眠障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
自殺念慮	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
不安障害	1 (0.2%)	0	0	0
気分動揺	1 (0.2%)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (1.5%)	4 (0.8%)	11 (2.3%)	15 (1.6%)
乳房痛	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
女性生殖器瘙	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
月経困難症	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
月経過多	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
バルトリン嚢腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乳房嚢胞	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
過長過多不規則月経	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
希発月経	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
会陰硬結	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
性交困難	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
不規則月経	1 (0.2%)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
会陰痛	1 (0.2%)	0	0	0
腟出血	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (0.9%)	5 (1.1%)	6 (1.3%)	11 (1.2%)
腎結石症	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
排尿困難	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
失禁	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
頻尿	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿閉	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
尿意切迫	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	4 (0.9%)	2 (0.4%)	6 (1.3%)	8 (0.9%)
動悸	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
頻脈	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
心房細動	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
徐脈	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
心不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
洞性頻脈	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
不整脈	1 (0.2%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	6 (1.3%)	7 (0.7%)
耳そう痒症	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
耳鳴	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
回転性めまい	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
耳痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乗物酔い	1 (0.2%)	0	0	0
耳漏	1 (0.2%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)
季節性アレルギー	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
食物アレルギー	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
過敏症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
内分泌障害	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
クッシング様症状	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
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）	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
アクロコルドン	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
神経腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肛門性器疣贅	1 (0.2%)	0	0	0
脂肪腫	1 (0.2%)	0	0	0
甲状腺新生物	1 (0.2%)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
抜歯	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
肝胆道系障害	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管結石	1 (0.2%)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0	0	0
社会環境	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
パートナーの妊娠	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0	0	0
妊娠	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.4.7-付録-14 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with reasonably related adverse events	105 (22.5%)	92 (19.5%)	96 (20.4%)	188 (20.0%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	27 (5.8%)	33 (7.0%)	30 (6.4%)	63 (6.7%)
上気道感染	7 (1.5%)	5 (1.1%)	7 (1.5%)	12 (1.3%)
鼻咽頭炎	5 (1.1%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)	10 (1.1%)
口腔ヘルペス	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
外陰腟真菌感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
肛門膿瘍	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
気管支炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
膀胱炎	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
帯状疱疹	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
インフルエンザ	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
下気道感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
耳感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肛径部膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
単純ヘルペス	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿路感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腟感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	2 (0.4%)	0	0	0
胃腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
歯感染	2 (0.4%)	0	0	0
神経系障害	22 (4.7%)	24 (5.1%)	21 (4.5%)	45 (4.8%)
頭痛	14 (3.0%)	14 (3.0%)	15 (3.2%)	29 (3.1%)
体位性めまい	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
片頭痛	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
浮動性めまい	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
嗜眠	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
味覚異常	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
労作性めまい	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
錯感覚	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
坐骨神経痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
傾眠	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
灼熱感	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	25 (5.4%)	16 (3.4%)	26 (5.5%)	42 (4.5%)
悪心	9 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.9%)	14 (1.5%)
嘔吐	3 (0.6%)	3 (0.6%)	8 (1.7%)	11 (1.2%)
腹痛	8 (1.7%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
便秘	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
腹部膨満	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
上腹部痛	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
クローン病	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
口内乾燥	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
消化不良	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
口の錯感覚	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
結腸瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
下痢	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
舌痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
直腸出血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腹部不快感	1 (0.2%)	0	0	0
口腔内被膜	1 (0.2%)	0	0	0
血性下痢	1 (0.2%)	0	0	0
排便回数増加	2 (0.4%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0	0	0
口内炎	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	24 (5.2%)	20 (4.2%)	20 (4.3%)	40 (4.3%)
発疹	5 (1.1%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)
そう痒症	1 (0.2%)	5 (1.1%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)
蕁麻疹	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
脱毛症	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
皮膚炎	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
湿疹	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
紅斑	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
皮膚病変	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
ざ瘡	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
異汗性湿疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
多汗症	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
過敏性血管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪破損	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
全身性そう痒症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
乾癬	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
紫斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
冷汗	2 (0.4%)	0	0	0
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
寝汗	2 (0.4%)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.2%)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (3.6%)	15 (3.2%)	20 (4.3%)	35 (3.7%)
疲労	9 (1.9%)	1 (0.2%)	8 (1.7%)	9 (1.0%)
無力症	0	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)
発熱	5 (1.1%)	6 (1.3%)	1 (0.2%)	7 (0.7%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)
倦怠感	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
顔面痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
異常感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
熱感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
注入部位血腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
疼痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
末梢腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
活動状態低下	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (2.1%)	13 (2.8%)	9 (1.9%)	22 (2.3%)
関節痛	4 (0.9%)	5 (1.1%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)
筋肉痛	2 (0.4%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)
四肢痛	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
関節炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
背部痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
瘻孔	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
関節腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋痙縮	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
筋力低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋骨格痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
関節硬直	1 (0.2%)	0	0	0
腱炎	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.3%)	7 (1.5%)	7 (1.5%)	14 (1.5%)
咳嗽	1 (0.2%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)	6 (0.6%)
口腔咽頭痛	2 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
鼻出血	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
鼻閉	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
上気道咳症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
無気肺	1 (0.2%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.2%)	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害	6 (1.3%)	3 (0.6%)	5 (1.1%)	8 (0.9%)
眼乾燥	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
視力障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
虹彩炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
羞明	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ぶどう膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
眼の炎症	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
眼痛	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
瞼裂斑	1 (0.2%)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害	4 (0.9%)	5 (1.1%)	3 (0.6%)	8 (0.9%)
潮紅	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ほてり	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低血圧	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
高血圧	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	1 (0.2%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)
体温上昇	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
肝機能検査異常	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	3 (0.6%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)
貧血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
白血球減少症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ節痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ節症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ球減少症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
白血球増加症	1 (0.2%)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
頻脈	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
動悸	1 (0.2%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
耳そう痒症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳鳴	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
回転性めまい	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
食欲減退	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
体液貯留	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
精神障害	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
不眠症	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
攻撃性	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
月経困難症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
月経過多	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
希発月経	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
不規則月経	1 (0.2%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
クッシング様症状	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
頻尿	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.6%)	0	0	0
挫傷	1 (0.2%)	0	0	0
眼の熱傷	1 (0.2%)	0	0	0
歯牙破折	1 (0.2%)	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）	1 (0.2%)	0	0	0
アクロコルドン	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.4.7-付録-15 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合

（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with adverse events	15 (55.6%)	12 (44.4%)	14 (50.0%)	26 (47.3%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	4 (14.8%)	5 (18.5%)	5 (17.9%)	10 (18.2%)
鼻咽頭炎	2 (7.4%)	4 (14.8%)	2 (7.1%)	6 (10.9%)
医療機器関連感染	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
インフルエンザ	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
咽頭炎	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
上気道感染	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
外陰部炎	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
肛門膿瘍	1 (3.7%)	0	0	0
感染性瘻孔	1 (3.7%)	0	0	0
胃腸障害	3 (11.1%)	2 (7.4%)	7 (25.0%)	9 (16.4%)
上腹部痛	0	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
齲歯	0	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)
悪心	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
腹部膨満	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
下腹部痛	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
クローン病	2 (7.4%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
痔核	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
小腸閉塞	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
歯痛	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	4 (14.8%)	2 (7.4%)	2 (7.1%)	4 (7.3%)
ざ瘡	1 (3.7%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
異汗性湿疹	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
発疹	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
皮膚炎	1 (3.7%)	0	0	0
紅斑	1 (3.7%)	0	0	0
多汗症	1 (3.7%)	0	0	0
汗疹	1 (3.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (14.8%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)	3 (5.5%)
発熱	3 (11.1%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)	3 (5.5%)
熱感	1 (3.7%)	0	0	0
神経系障害	1 (3.7%)	2 (7.4%)	1 (3.6%)	3 (5.5%)
頭痛	1 (3.7%)	2 (7.4%)	1 (3.6%)	3 (5.5%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
貧血	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
節足動物刺傷	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
関節炎	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
椎間板突出	1 (3.7%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
過長過多不規則月経	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
月経困難症	1 (3.7%)	0	0	0
臨床検査	1 (3.7%)	0	0	0
体重増加	1 (3.7%)	0	0	0
白血球数増加	1 (3.7%)	0	0	0

表 2.7.4.7-付録-16 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合

（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with reasonably related adverse events	5 (18.5%)	3 (11.1%)	3 (10.7%)	6 (10.9%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	0	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
外陰部炎	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	2 (7.4%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
異汗性湿疹	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
発疹	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
皮膚炎	1 (3.7%)	0	0	0
多汗症	1 (3.7%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
貧血	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
神経系障害	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
頭痛	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
胃腸障害	1 (3.7%)	0	0	0
悪心	1 (3.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (11.1%)	0	0	0
熱感	1 (3.7%)	0	0	0
発熱	2 (7.4%)	0	0	0

[TJPAE03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPAE03A.SAS] 28OCT2015, 23:45

表 2.7.4.7-付録-17 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合
（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
Subjects treated	598	601
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with adverse events	374 (62.5%)	364 (60.6%)
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	135 (22.6%)	135 (22.5%)
鼻咽頭炎	28 (4.7%)	33 (5.5%)
上気道感染	20 (3.3%)	22 (3.7%)
インフルエンザ	5 (0.8%)	7 (1.2%)
口腔ヘルペス	4 (0.7%)	7 (1.2%)
気管支炎	11 (1.8%)	6 (1.0%)
胃腸炎	5 (0.8%)	6 (1.0%)
副鼻腔炎	12 (2.0%)	6 (1.0%)
肛門膿瘍	9 (1.5%)	4 (0.7%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	4 (0.7%)
尿路感染	8 (1.3%)	4 (0.7%)
外陰腟真菌感染	3 (0.5%)	4 (0.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2%)	3 (0.5%)
単径部膿瘍	0	3 (0.5%)
耳感染	1 (0.2%)	2 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
外耳炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
鼻炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
腟感染	0	2 (0.3%)
ウイルス性咽頭炎	0	2 (0.3%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性扁桃炎	0	1 (0.2%)
痔瘻感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)
真菌性肛門感染	0	1 (0.2%)
細菌性腟症	0	1 (0.2%)
医療機器関連感染	0	1 (0.2%)
丹毒	0	1 (0.2%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.2%)
毛包炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯肉膿瘍	0	1 (0.2%)
単純ヘルペス	2 (0.3%)	1 (0.2%)
咬傷感染	0	1 (0.2%)
感染性嚢腫	0	1 (0.2%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.2%)
椎間板炎	0	1 (0.2%)
下気道感染	3 (0.5%)	1 (0.2%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)
爪真菌症	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
口腔カンジダ症	3 (0.5%)	1 (0.2%)
中耳炎	0	1 (0.2%)
爪囲炎	0	1 (0.2%)
肝周囲膿瘍	0	1 (0.2%)
会陰膿瘍	0	1 (0.2%)
腹膜炎	0	1 (0.2%)
咽頭炎	0	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.2%)
細菌性気道感染	0	1 (0.2%)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.2%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.2%)
ワクチン接種部位蜂巣炎	0	1 (0.2%)
腟膿瘍	0	1 (0.2%)
ウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2%)
外陰部炎	0	1 (0.2%)
口腔膿瘍	2 (0.3%)	0
真菌感染	1 (0.2%)	0
皮膚真菌感染	3 (0.5%)	0
せつ	1 (0.2%)	0
胃感染	1 (0.2%)	0
性器膿瘍	1 (0.2%)	0
歯肉炎	2 (0.3%)	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2%)	0
帯状疱疹	2 (0.3%)	0
麦粒腫	1 (0.2%)	0
膿痂疹	1 (0.2%)	0
感染性瘻孔	3 (0.5%)	0
喉頭炎	1 (0.2%)	0
限局性感染	1 (0.2%)	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0
精巣炎	1 (0.2%)	0
肺炎	2 (0.3%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
歯髄炎	1 (0.2%)	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	0
歯感染	3 (0.5%)	0
胃腸障害	169 (28.3%)	131 (21.8%)
悪心	33 (5.5%)	33 (5.5%)
腹痛	29 (4.8%)	31 (5.2%)
嘔吐	15 (2.5%)	23 (3.8%)
クローン病	48 (8.0%)	19 (3.2%)
上腹部痛	3 (0.5%)	8 (1.3%)
下痢	12 (2.0%)	6 (1.0%)
腹部膨満	7 (1.2%)	5 (0.8%)
消化不良	8 (1.3%)	5 (0.8%)
下腹部痛	1 (0.2%)	4 (0.7%)
小腸閉塞	3 (0.5%)	4 (0.7%)
裂肛	1 (0.2%)	3 (0.5%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
アフタ性口内炎	7 (1.2%)	3 (0.5%)
齲歯	0	3 (0.5%)
痔核	2 (0.3%)	3 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	5 (0.8%)	3 (0.5%)
歯痛	0	3 (0.5%)
痔瘻	5 (0.8%)	2 (0.3%)
便秘	5 (0.8%)	2 (0.3%)
放屁	3 (0.5%)	2 (0.3%)
血便排泄	4 (0.7%)	2 (0.3%)
鼠径ヘルニア	0	2 (0.3%)
直腸出血	5 (0.8%)	2 (0.3%)
腹部腫瘤	2 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門直腸不快感	2 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門直腸障害	0	1 (0.2%)
大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
結腸瘻	0	1 (0.2%)
口内乾燥	2 (0.3%)	1 (0.2%)
腸管皮膚瘻	0	1 (0.2%)
変色便	0	1 (0.2%)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	3 (0.5%)	1 (0.2%)
舌痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇腫脹	0	1 (0.2%)
口の錯感覚	0	1 (0.2%)
肛門周囲痛	3 (0.5%)	1 (0.2%)
直腸裂	2 (0.3%)	1 (0.2%)
脂肪便	0	1 (0.2%)
舌腫脹	0	1 (0.2%)
腹部不快感	2 (0.3%)	0
腹部圧痛	1 (0.2%)	0
空気嚥下	1 (0.2%)	0
肛門出血	1 (0.2%)	0
口腔内被膜	1 (0.2%)	0
血性下痢	1 (0.2%)	0
便失禁	2 (0.3%)	0
軟便	1 (0.2%)	0
食中毒	1 (0.2%)	0
排便回数増加	2 (0.3%)	0
胃炎	2 (0.3%)	0
胃腸障害	1 (0.2%)	0
歯肉出血	1 (0.2%)	0
歯肉退縮	1 (0.2%)	0
吐血	1 (0.2%)	0
痔出血	1 (0.2%)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0
腸閉塞	1 (0.2%)	0
大腸穿孔	1 (0.2%)	0
膵炎	1 (0.2%)	0
嚢炎	1 (0.2%)	0
レッチング	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0
口内炎	2 (0.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (11.0%)	76 (12.6%)
発熱	28 (4.7%)	30 (5.0%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
疲労	16 (2.7%)	15 (2.5%)
無力症	3 (0.5%)	7 (1.2%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.3%)	4 (0.7%)
末梢性浮腫	4 (0.7%)	4 (0.7%)
末梢腫脹	0	4 (0.7%)
非心臓性胸痛	3 (0.5%)	2 (0.3%)
浮腫	1 (0.2%)	2 (0.3%)
疼痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)
胸痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)
悪寒	2 (0.3%)	1 (0.2%)
薬物不耐性	0	1 (0.2%)
顔面痛	0	1 (0.2%)
異常感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
熱感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
全身健康状態低下	0	1 (0.2%)
炎症	0	1 (0.2%)
注入部位血腫	0	1 (0.2%)
注入部位腫脹	0	1 (0.2%)
倦怠感	1 (0.2%)	1 (0.2%)
小結節	1 (0.2%)	1 (0.2%)
温度変化不耐症	0	1 (0.2%)
胸部不快感	1 (0.2%)	0
嚢胞	1 (0.2%)	0
早期満腹	1 (0.2%)	0
注入部位血管外漏出	1 (0.2%)	0
注入部位そう痒感	1 (0.2%)	0
局所腫脹	1 (0.2%)	0
活動状態低下	1 (0.2%)	0
口渇	1 (0.2%)	0
血管穿刺部位疼痛	1 (0.2%)	0
乾燥症	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	69 (11.5%)	76 (12.6%)
関節痛	27 (4.5%)	30 (5.0%)
背部痛	12 (2.0%)	14 (2.3%)
関節炎	9 (1.5%)	8 (1.3%)
筋肉痛	6 (1.0%)	5 (0.8%)
筋痙縮	3 (0.5%)	4 (0.7%)
四肢痛	2 (0.3%)	4 (0.7%)
関節腫脹	2 (0.3%)	3 (0.5%)
筋骨格痛	2 (0.3%)	3 (0.5%)
筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)
頚部痛	3 (0.5%)	2 (0.3%)
腸炎性関節炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
側腹部痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)
椎間板突出	1 (0.2%)	1 (0.2%)
変形性関節症	0	1 (0.2%)
顎痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2%)
仙腸骨炎	0	1 (0.2%)
脊椎痛	0	1 (0.2%)
腱炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
骨痛	1 (0.2%)	0
瘻孔分泌物	1 (0.2%)	0
関節硬直	1 (0.2%)	0

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
中足骨痛	1 (0.2%)	0
筋力低下	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	51 (8.5%)	68 (11.3%)
発疹	11 (1.8%)	12 (2.0%)
そう痒症	3 (0.5%)	9 (1.5%)
脱毛症	5 (0.8%)	6 (1.0%)
蕁麻疹	2 (0.3%)	6 (1.0%)
ざ瘡	3 (0.5%)	5 (0.8%)
湿疹	4 (0.7%)	4 (0.7%)
結節性紅斑	0	4 (0.7%)
皮膚炎	3 (0.5%)	3 (0.5%)
紅斑	4 (0.7%)	3 (0.5%)
接触性皮膚炎	0	2 (0.3%)
皮膚乾燥	2 (0.3%)	2 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	2 (0.3%)
急性熱性好中球性皮膚症	0	1 (0.2%)
頭部粃糠疹	0	1 (0.2%)
多汗症	3 (0.5%)	1 (0.2%)
過角化	0	1 (0.2%)
過敏性血管炎	0	1 (0.2%)
嵌入爪	0	1 (0.2%)
寝汗	5 (0.8%)	1 (0.2%)
爪破損	1 (0.2%)	1 (0.2%)
光線過敏性反応	0	1 (0.2%)
全身性そう痒症	0	1 (0.2%)
乾癬	1 (0.2%)	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮膚病変	3 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚腫瘤	0	1 (0.2%)
皮膚反応	0	1 (0.2%)
皮膚線条	0	1 (0.2%)
顔面腫脹	0	1 (0.2%)
日光角化症	1 (0.2%)	0
冷汗	2 (0.3%)	0
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0
汗疹	1 (0.2%)	0
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0
皮膚疼痛	1 (0.2%)	0
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0
皮膚硬結	1 (0.2%)	0
神経系障害	68 (11.4%)	63 (10.5%)
頭痛	44 (7.4%)	44 (7.3%)
片頭痛	6 (1.0%)	5 (0.8%)
浮動性めまい	2 (0.3%)	4 (0.7%)
錯感覚	4 (0.7%)	4 (0.7%)
体位性めまい	4 (0.7%)	3 (0.5%)
味覚異常	1 (0.2%)	3 (0.5%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)	2 (0.3%)
嗜眠	0	2 (0.3%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)
脳血腫	0	1 (0.2%)
痙攣	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
坐骨神経痛	0	1 (0.2%)
傾眠	0	1 (0.2%)
失語症	1 (0.2%)	0
灼熱感	1 (0.2%)	0
手根管症候群	1 (0.2%)	0
頚髄神経根障害	1 (0.2%)	0
異常感覚	1 (0.2%)	0
ジストニア	1 (0.2%)	0
多発性硬化症	1 (0.2%)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	0
失神	2 (0.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (6.4%)	31 (5.2%)
咳嗽	13 (2.2%)	11 (1.8%)
口腔咽頭痛	7 (1.2%)	10 (1.7%)
鼻閉	3 (0.5%)	3 (0.5%)
呼吸困難	1 (0.2%)	2 (0.3%)
鼻出血	3 (0.5%)	2 (0.3%)
副鼻腔不快感	0	1 (0.2%)
自然気胸	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2%)
鼻漏	3 (0.5%)	1 (0.2%)
副鼻腔うっ血	3 (0.5%)	1 (0.2%)
上気道咳症候群	1 (0.2%)	1 (0.2%)
喘息	1 (0.2%)	0
無気肺	1 (0.2%)	0
発声障害	1 (0.2%)	0
鼻部不快感	1 (0.2%)	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0
気胸	1 (0.2%)	0
肺塞栓症	1 (0.2%)	0
咽喉絞扼感	1 (0.2%)	0
上気道うっ血	1 (0.2%)	0
喘鳴	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	19 (3.2%)	21 (3.5%)
貧血	12 (2.0%)	7 (1.2%)
リンパ節症	0	5 (0.8%)
白血球減少症	0	4 (0.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2%)	2 (0.3%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2%)	1 (0.2%)
リンパ節痛	0	1 (0.2%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血小板減少症	0	1 (0.2%)
白血球増加症	3 (0.5%)	0
好中球減少症	1 (0.2%)	0
好中球増加症	1 (0.2%)	0
汎血球減少症	1 (0.2%)	0
血小板増加症	1 (0.2%)	0
眼障害	12 (2.0%)	18 (3.0%)
眼乾燥	2 (0.3%)	4 (0.7%)
眼瞼痙攣	0	2 (0.3%)
視力障害	2 (0.3%)	2 (0.3%)
白内障	0	1 (0.2%)
複視	0	1 (0.2%)
眼球浮腫	0	1 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
眼痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)
虹彩炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼充血	0	1 (0.2%)
羞明	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	0	1 (0.2%)
霧視	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼の炎症	2 (0.3%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	0
瞼裂斑	1 (0.2%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.2%)	0
臨床検査	15 (2.5%)	18 (3.0%)
好中球数増加	0	3 (0.5%)
血中アルブミン減少	0	2 (0.3%)
血中ブドウ糖増加	0	2 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	2 (0.3%)
肝機能検査異常	2 (0.3%)	2 (0.3%)
白血球数増加	1 (0.2%)	2 (0.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.2%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	1 (0.2%)
血中リン減少	0	1 (0.2%)
血圧異常	0	1 (0.2%)
リンパ球数減少	0	1 (0.2%)
リンパ球数増加	0	1 (0.2%)
血小板数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.2%)
体重増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白血球数減少	0	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	0
血中鉄減少	1 (0.2%)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2%)	0
血中カリウム減少	1 (0.2%)	0
血中カリウム増加	1 (0.2%)	0
血圧上昇	3 (0.5%)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	0
体重減少	2 (0.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	18 (3.0%)	17 (2.8%)
節足動物咬傷	0	3 (0.5%)
裂傷	2 (0.3%)	2 (0.3%)
皮膚擦過傷	0	2 (0.3%)
節足動物刺傷	0	1 (0.2%)
背部損傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)
骨挫傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)
軟骨損傷	0	1 (0.2%)
脳振盪	0	1 (0.2%)
挫傷	2 (0.3%)	1 (0.2%)
四肢損傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋損傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)
爪損傷	0	1 (0.2%)
処置による悪心	0	1 (0.2%)
交通事故	0	1 (0.2%)
皮膚創傷	0	1 (0.2%)
創傷	0	1 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
造影剤反応	1 (0.2%)	0
環境曝露	1 (0.2%)	0
眼の熱傷	1 (0.2%)	0
腸管吻合合併症	1 (0.2%)	0
靱帯捻挫	2 (0.3%)	0
処置による疼痛	1 (0.2%)	0
歯牙破折	2 (0.3%)	0
輸血反応	1 (0.2%)	0
生殖系および乳房障害	8 (1.3%)	15 (2.5%)
乳房痛	0	2 (0.3%)
月経困難症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
女性生殖器瘙	0	2 (0.3%)
月経過多	0	2 (0.3%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.2%)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.2%)
過長過多不規則月経	0	1 (0.2%)
月経障害	0	1 (0.2%)
希発月経	0	1 (0.2%)
卵巣嚢胞	1 (0.2%)	1 (0.2%)
会陰硬結	0	1 (0.2%)
子宮出血	0	1 (0.2%)
腟出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
性交困難	1 (0.2%)	0
月経遅延	1 (0.2%)	0
不規則月経	1 (0.2%)	0
会陰痛	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	18 (3.0%)	11 (1.8%)
糖尿病	1 (0.2%)	2 (0.3%)
体液貯留	1 (0.2%)	2 (0.3%)
低カリウム血症	4 (0.7%)	2 (0.3%)
食欲減退	4 (0.7%)	1 (0.2%)
脱水	4 (0.7%)	1 (0.2%)
痛風	0	1 (0.2%)
低アルブミン血症	0	1 (0.2%)
亜鉛欠乏	0	1 (0.2%)
食物不耐性	1 (0.2%)	0
低血糖症	1 (0.2%)	0
栄養障害	1 (0.2%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2%)	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.2%)	0
精神障害	21 (3.5%)	11 (1.8%)
不眠症	8 (1.3%)	3 (0.5%)
不安	3 (0.5%)	2 (0.3%)
うつ病	6 (1.0%)	2 (0.3%)
攻撃性	0	1 (0.2%)
気分変化	0	1 (0.2%)
睡眠障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
自殺念慮	0	1 (0.2%)
不安障害	1 (0.2%)	0
気分動揺	1 (0.2%)	0
精神的機能代償不全	1 (0.2%)	0
落ち着きのなさ	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	4 (0.7%)	10 (1.7%)
回転性めまい	2 (0.3%)	4 (0.7%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
耳鳴	1 (0.2%)	3 (0.5%)
耳そう痒症	0	2 (0.3%)
耳痛	0	1 (0.2%)
乗物酔い	1 (0.2%)	0
耳漏	1 (0.2%)	0
血管障害	6 (1.0%)	10 (1.7%)
高血圧	2 (0.3%)	3 (0.5%)
潮紅	3 (0.5%)	2 (0.3%)
ほてり	0	1 (0.2%)
低血圧	1 (0.2%)	1 (0.2%)
リンパ嚢腫	0	1 (0.2%)
蒼白	0	1 (0.2%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.2%)
心臓障害	4 (0.7%)	7 (1.2%)
動悸	1 (0.2%)	3 (0.5%)
頻脈	1 (0.2%)	2 (0.3%)
心房細動	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心不全	0	1 (0.2%)
洞性頻脈	0	1 (0.2%)
不整脈	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	7 (1.2%)	7 (1.2%)
排尿困難	2 (0.3%)	2 (0.3%)
腎結石症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.2%)
失禁	0	1 (0.2%)
頻尿	1 (0.2%)	1 (0.2%)
尿意切迫	1 (0.2%)	0
腎機能障害	1 (0.2%)	0
免疫系障害	1 (0.2%)	4 (0.7%)
季節性アレルギー	1 (0.2%)	2 (0.3%)
食物アレルギー	0	1 (0.2%)
過敏症	0	1 (0.2%)
内分泌障害	0	2 (0.3%)
クッシング様症状	0	2 (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）	4 (0.7%)	2 (0.3%)
アクロコルドン	1 (0.2%)	1 (0.2%)
神経腫	0	1 (0.2%)
肛門性器疣贅	1 (0.2%)	0
脂肪腫	1 (0.2%)	0
甲状腺新生物	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)
胆管結石	1 (0.2%)	0
高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0
社会環境	1 (0.2%)	1 (0.2%)
パートナーの妊娠	1 (0.2%)	1 (0.2%)
外科および内科処置	0	1 (0.2%)
抜歯	0	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0
妊娠	1 (0.2%)	0

[a] Includes: ustekinumab 6 mg/kg in C0743T26; Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]

表 2.7.4.7-付録-18 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象発現割合
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with adverse events	393 (63.0%)	833 (61.2%)
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	181 (29.0%)	312 (22.9%)
悪心	36 (5.8%)	71 (5.2%)
腹痛	31 (5.0%)	62 (4.6%)
クローン病	51 (8.2%)	54 (4.0%)
嘔吐	15 (2.4%)	42 (3.1%)
上腹部痛	5 (0.8%)	16 (1.2%)
便秘	5 (0.8%)	15 (1.1%)
腹部膨満	7 (1.1%)	12 (0.9%)
下痢	12 (1.9%)	12 (0.9%)
消化不良	8 (1.3%)	12 (0.9%)
直腸出血	6 (1.0%)	9 (0.7%)
裂肛	1 (0.2%)	8 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	5 (0.8%)	8 (0.6%)
肛門周囲痛	3 (0.5%)	8 (0.6%)
小腸閉塞	4 (0.6%)	8 (0.6%)
アフタ性口内炎	8 (1.3%)	7 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	3 (0.5%)	7 (0.5%)
下腹部痛	1 (0.2%)	6 (0.4%)
痔瘻	6 (1.0%)	6 (0.4%)
放屁	3 (0.5%)	6 (0.4%)
痔核	2 (0.3%)	5 (0.4%)
歯痛	0	5 (0.4%)
齲歯	0	3 (0.2%)
血便排泄	5 (0.8%)	3 (0.2%)
口の錯感覚	0	3 (0.2%)
肛門直腸不快感	2 (0.3%)	2 (0.1%)
口内乾燥	2 (0.3%)	2 (0.1%)
腸管皮膚瘻	0	2 (0.1%)
胃炎	2 (0.3%)	2 (0.1%)
舌痛	2 (0.3%)	2 (0.1%)
鼡径ヘルニア	0	2 (0.1%)
過敏性腸症候群	0	2 (0.1%)
直腸裂	2 (0.3%)	2 (0.1%)
腹部ヘルニア	0	1 (0.1%)
腹部腫瘤	2 (0.3%)	1 (0.1%)
腹部圧痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)
肛門ポリープ	0	1 (0.1%)
肛門狭窄	0	1 (0.1%)
肛門直腸障害	0	1 (0.1%)
大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結腸瘻	0	1 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
心窩部不快感	1 (0.2%)	1 (0.1%)
おくび	0	1 (0.1%)
便失禁	2 (0.3%)	1 (0.1%)
変色便	0	1 (0.1%)
硬便	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.1%)
回腸狭窄	0	1 (0.1%)
腸管狭窄	0	1 (0.1%)
口唇腫脹	0	1 (0.1%)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (0.1%)
口腔粘膜疹	0	1 (0.1%)
口腔内痛	0	1 (0.1%)
膵炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
直腸狭窄	0	1 (0.1%)
脂肪便	0	1 (0.1%)
舌腫脹	0	1 (0.1%)
埋伏歯	0	1 (0.1%)
腹部不快感	3 (0.5%)	0
空気嚥下	1 (0.2%)	0
肛門出血	1 (0.2%)	0
口腔内被膜	1 (0.2%)	0
血性下痢	1 (0.2%)	0
軟便	1 (0.2%)	0
食中毒	1 (0.2%)	0
排便回数増加	2 (0.3%)	0
胃腸障害	1 (0.2%)	0
胃腸音異常	2 (0.3%)	0
歯肉出血	1 (0.2%)	0
歯肉退縮	1 (0.2%)	0
吐血	1 (0.2%)	0
痔出血	1 (0.2%)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0
腸閉塞	1 (0.2%)	0
大腸穿孔	1 (0.2%)	0
口唇障害	1 (0.2%)	0
嚢炎	1 (0.2%)	0
レッチング	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0
口内炎	2 (0.3%)	0
感染症および寄生虫症	145 (23.2%)	306 (22.5%)
鼻咽頭炎	28 (4.5%)	69 (5.1%)
上気道感染	23 (3.7%)	49 (3.6%)
副鼻腔炎	12 (1.9%)	16 (1.2%)
インフルエンザ	5 (0.8%)	15 (1.1%)
口腔ヘルペス	5 (0.8%)	14 (1.0%)
気管支炎	11 (1.8%)	13 (1.0%)
胃腸炎	5 (0.8%)	13 (1.0%)
肛門膿瘍	9 (1.4%)	9 (0.7%)
尿路感染	10 (1.6%)	9 (0.7%)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.5%)	8 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	7 (0.5%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	7 (0.5%)
外陰腟真菌感染	3 (0.5%)	6 (0.4%)
毛包炎	1 (0.2%)	5 (0.4%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
下気道感染	3 (0.5%)	5 (0.4%)
膿疱性皮疹	0	5 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.3%)	4 (0.3%)
肛径部膿瘍	0	4 (0.3%)
咽頭炎	1 (0.2%)	4 (0.3%)
外陰部腟カンジダ症	0	4 (0.3%)
結膜炎	0	3 (0.2%)
帯状疱疹	2 (0.3%)	3 (0.2%)
鼻炎	2 (0.3%)	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	2 (0.1%)
膿疱性ざ瘡	0	2 (0.1%)
痔瘻感染	1 (0.2%)	2 (0.1%)
膀胱炎	0	2 (0.1%)
耳感染	1 (0.2%)	2 (0.1%)
限局性感染	1 (0.2%)	2 (0.1%)
口腔カンジダ症	3 (0.5%)	2 (0.1%)
外耳炎	2 (0.3%)	2 (0.1%)
中耳炎	0	2 (0.1%)
気道感染	0	2 (0.1%)
腟感染	0	2 (0.1%)
ウイルス感染	2 (0.3%)	2 (0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	2 (0.1%)
膿瘍	0	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性扁桃炎	0	1 (0.1%)
真菌性肛門感染	0	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	1 (0.1%)
乳房膿瘍	0	1 (0.1%)
カンジダ感染	0	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	1 (0.1%)
丹毒	0	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.1%)
皮膚真菌感染	3 (0.5%)	1 (0.1%)
せつ	1 (0.2%)	1 (0.1%)
真菌性消化管感染	0	1 (0.1%)
消化管感染	0	1 (0.1%)
歯肉膿瘍	0	1 (0.1%)
歯肉炎	2 (0.3%)	1 (0.1%)
単純ヘルペス	2 (0.3%)	1 (0.1%)
麦粒腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咬傷感染	0	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	1 (0.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	1 (0.1%)
迷路炎	0	1 (0.1%)
喉頭炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.1%)
爪真菌症	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.1%)
肝周囲膿瘍	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	1 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
腹膜炎	0	1 (0.1%)
毛巣嚢胞	0	1 (0.1%)
肺炎	2 (0.3%)	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.1%)
歯髄炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腎盂腎炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚感染	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.1%)
癜風	0	1 (0.1%)
扁桃炎	0	1 (0.1%)
歯感染	3 (0.5%)	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.1%)
ワクチン接種部位蜂巣炎	0	1 (0.1%)
膣膿瘍	0	1 (0.1%)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	1 (0.1%)
四肢膿瘍	1 (0.2%)	0
口腔膿瘍	2 (0.3%)	0
真菌感染	2 (0.3%)	0
胃感染	1 (0.2%)	0
性器膿瘍	1 (0.2%)	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2%)	0
膿痂疹	1 (0.2%)	0
感染性瘻孔	3 (0.5%)	0
乳腺炎	1 (0.2%)	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0
精巣炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	74 (11.9%)	185 (13.6%)
関節痛	29 (4.6%)	83 (6.1%)
背部痛	12 (1.9%)	32 (2.3%)
筋肉痛	6 (1.0%)	15 (1.1%)
関節炎	9 (1.4%)	11 (0.8%)
四肢痛	2 (0.3%)	11 (0.8%)
筋痙縮	4 (0.6%)	9 (0.7%)
筋骨格痛	2 (0.3%)	6 (0.4%)
関節腫脹	2 (0.3%)	5 (0.4%)
瘻孔	0	4 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	3 (0.2%)
頚部痛	3 (0.5%)	3 (0.2%)
側腹部痛	2 (0.3%)	2 (0.1%)
変形性関節症	0	2 (0.1%)
顎痛	2 (0.3%)	2 (0.1%)
腱炎	1 (0.2%)	2 (0.1%)
腸炎性関節炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨折痛	0	1 (0.1%)
椎間板障害	0	1 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
椎間板突出	1 (0.2%)	1 (0.1%)
単関節炎	0	1 (0.1%)
筋緊張	0	1 (0.1%)
筋力低下	1 (0.2%)	1 (0.1%)
関節リウマチ	0	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.1%)
仙腸骨炎	0	1 (0.1%)
側弯症	0	1 (0.1%)
変形性脊椎症	0	1 (0.1%)
脊椎痛	0	1 (0.1%)
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.1%)
顎関節症候群	0	1 (0.1%)
骨痛	1 (0.2%)	0
瘻孔分泌物	1 (0.2%)	0
関節硬直	2 (0.3%)	0
中足骨痛	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	72 (11.5%)	164 (12.0%)
発熱	29 (4.6%)	62 (4.6%)
疲労	20 (3.2%)	32 (2.3%)
無力症	3 (0.5%)	15 (1.1%)
末梢性浮腫	4 (0.6%)	9 (0.7%)
インフルエンザ様疾患	4 (0.6%)	8 (0.6%)
非心臓性胸痛	3 (0.5%)	6 (0.4%)
末梢腫脹	0	5 (0.4%)
悪寒	2 (0.3%)	4 (0.3%)
倦怠感	1 (0.2%)	4 (0.3%)
小結節	1 (0.2%)	4 (0.3%)
浮腫	1 (0.2%)	3 (0.2%)
胸部不快感	1 (0.2%)	2 (0.1%)
胸痛	2 (0.3%)	2 (0.1%)
熱感	1 (0.2%)	2 (0.1%)
炎症	0	2 (0.1%)
注入部位疼痛	0	2 (0.1%)
注入部位腫脹	0	2 (0.1%)
疼痛	2 (0.3%)	2 (0.1%)
乾燥症	1 (0.2%)	2 (0.1%)
腋窩痛	0	1 (0.1%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.1%)
薬物不耐性	0	1 (0.1%)
早期満腹	1 (0.2%)	1 (0.1%)
顔面痛	0	1 (0.1%)
異常感	1 (0.2%)	1 (0.1%)
全身健康状態低下	0	1 (0.1%)
治癒不良	0	1 (0.1%)
注入部位血管外漏出	1 (0.2%)	1 (0.1%)
注入部位血腫	0	1 (0.1%)
注射部位紅斑	0	1 (0.1%)
温度変化不耐症	0	1 (0.1%)
嚢胞	1 (0.2%)	0
注入部位そう痒感	1 (0.2%)	0
局所腫脹	1 (0.2%)	0
活動状態低下	1 (0.2%)	0
口渇	2 (0.3%)	0
血管穿刺部位疼痛	1 (0.2%)	0

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
神経系障害	76 (12.2%)	147 (10.8%)
頭痛	48 (7.7%)	103 (7.6%)
浮動性めまい	4 (0.6%)	15 (1.1%)
片頭痛	6 (1.0%)	10 (0.7%)
体位性めまい	4 (0.6%)	6 (0.4%)
錯感覚	4 (0.6%)	6 (0.4%)
嗜眠	0	5 (0.4%)
味覚異常	1 (0.2%)	4 (0.3%)
感覚鈍麻	2 (0.3%)	2 (0.1%)
失神寸前の状態	1 (0.2%)	2 (0.1%)
坐骨神経痛	0	2 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2%)	2 (0.1%)
失神	3 (0.5%)	2 (0.1%)
灼熱感	1 (0.2%)	1 (0.1%)
脳血腫	0	1 (0.1%)
痙攣	0	1 (0.1%)
注意力障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)
労作性めまい	0	1 (0.1%)
薬物離脱性頭痛	0	1 (0.1%)
構語障害	0	1 (0.1%)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.1%)
姿勢時振戦	0	1 (0.1%)
傾眠	0	1 (0.1%)
振戦	0	1 (0.1%)
第７脳神経麻痺	0	1 (0.1%)
失語症	1 (0.2%)	0
手根管症候群	1 (0.2%)	0
頚髄神経根障害	1 (0.2%)	0
異常感覚	1 (0.2%)	0
ジストニア	1 (0.2%)	0
多発性硬化症	1 (0.2%)	0
嗅覚錯誤	1 (0.2%)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	55 (8.8%)	140 (10.3%)
そう痒症	3 (0.5%)	26 (1.9%)
発疹	13 (2.1%)	26 (1.9%)
蕁麻疹	2 (0.3%)	11 (0.8%)
脱毛症	5 (0.8%)	10 (0.7%)
ざ瘡	3 (0.5%)	8 (0.6%)
寝汗	5 (0.8%)	6 (0.4%)
皮膚炎	3 (0.5%)	5 (0.4%)
皮膚乾燥	2 (0.3%)	5 (0.4%)
湿疹	4 (0.6%)	5 (0.4%)
結節性紅斑	0	5 (0.4%)
紅斑	4 (0.6%)	4 (0.3%)
多汗症	5 (0.8%)	3 (0.2%)
皮膚障害	0	3 (0.2%)
皮膚病変	3 (0.5%)	3 (0.2%)
接触性皮膚炎	0	2 (0.1%)
光線過敏性反応	0	2 (0.1%)
全身性そう痒症	0	2 (0.1%)
乾癬	1 (0.2%)	2 (0.1%)
紅斑性皮疹	0	2 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
そう痒性皮疹	1 (0.2%)	2 (0.1%)
小水疱性皮疹	0	2 (0.1%)
顔面腫脹	0	2 (0.1%)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.1%)
急性熱性好中球性皮膚症	0	1 (0.1%)
頭部粃糠疹	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.1%)
異汗性湿疹	0	1 (0.1%)
毛髪成長異常	0	1 (0.1%)
過角化	0	1 (0.1%)
過敏性血管炎	0	1 (0.1%)
嵌入爪	0	1 (0.1%)
硬化性苔癬	0	1 (0.1%)
爪破損	1 (0.2%)	1 (0.1%)
点状出血	0	1 (0.1%)
紫斑	0	1 (0.1%)
壊疽性膿皮症	0	1 (0.1%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.1%)
酒さ	0	1 (0.1%)
皮膚変色	0	1 (0.1%)
皮膚剥脱	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚腫瘤	0	1 (0.1%)
皮膚反応	0	1 (0.1%)
皮膚線条	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.1%)
日光角化症	1 (0.2%)	0
冷汗	3 (0.5%)	0
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0
汗疹	1 (0.2%)	0
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0
皮膚疼痛	1 (0.2%)	0
皮膚硬結	1 (0.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (6.6%)	80 (5.9%)
咳嗽	14 (2.2%)	33 (2.4%)
口腔咽頭痛	9 (1.4%)	22 (1.6%)
鼻閉	3 (0.5%)	6 (0.4%)
呼吸困難	1 (0.2%)	4 (0.3%)
鼻出血	3 (0.5%)	3 (0.2%)
鼻乾燥	0	2 (0.1%)
自然気胸	0	2 (0.1%)
気道うっ血	0	2 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	0	2 (0.1%)
鼻漏	3 (0.5%)	2 (0.1%)
副鼻腔うっ血	4 (0.6%)	2 (0.1%)
咽喉刺激感	0	2 (0.1%)
上気道咳症候群	1 (0.2%)	2 (0.1%)
窒息	0	1 (0.1%)
無気肺	1 (0.2%)	1 (0.1%)
鼻潰瘍	0	1 (0.1%)
副鼻腔不快感	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咽頭の炎症	0	1 (0.1%)
胸膜痛	0	1 (0.1%)
喘息	1 (0.2%)	0

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
発声障害	1 (0.2%)	0
鼻部不快感	1 (0.2%)	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0
気胸	1 (0.2%)	0
肺塞栓症	1 (0.2%)	0
咽喉絞扼感	1 (0.2%)	0
上気道うっ血	1 (0.2%)	0
喘鳴	1 (0.2%)	0
眼障害	13 (2.1%)	42 (3.1%)
眼乾燥	2 (0.3%)	6 (0.4%)
ぶどう膜炎	0	4 (0.3%)
視力障害	2 (0.3%)	4 (0.3%)
眼痛	2 (0.3%)	3 (0.2%)
虹彩炎	1 (0.2%)	3 (0.2%)
霧視	1 (0.2%)	3 (0.2%)
眼瞼痙攣	0	2 (0.1%)
白内障	0	2 (0.1%)
眼刺激	1 (0.2%)	2 (0.1%)
眼充血	0	2 (0.1%)
潰瘍性角膜炎	0	2 (0.1%)
視力低下	0	2 (0.1%)
結膜出血	0	1 (0.1%)
複視	0	1 (0.1%)
上強膜炎	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.1%)
眼のアレルギー	0	1 (0.1%)
眼球浮腫	0	1 (0.1%)
角膜炎	0	1 (0.1%)
羞明	0	1 (0.1%)
眼の炎症	2 (0.3%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	0
瞼裂斑	1 (0.2%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	19 (3.0%)	40 (2.9%)
貧血	12 (1.9%)	18 (1.3%)
白血球減少症	0	6 (0.4%)
リンパ節症	0	6 (0.4%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2%)	5 (0.4%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)	5 (0.4%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ節痛	0	1 (0.1%)
特発性血腫	0	1 (0.1%)
血小板減少症	0	1 (0.1%)
白血球増加症	3 (0.5%)	0
好中球減少症	1 (0.2%)	0
好中球増加症	1 (0.2%)	0
汎血球減少症	1 (0.2%)	0
血小板増加症	1 (0.2%)	0
臨床検査	19 (3.0%)	38 (2.8%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2%)	4 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	4 (0.3%)
肝機能検査異常	2 (0.3%)	4 (0.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	3 (0.2%)
血中アルブミン減少	0	3 (0.2%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
好中球数増加	0	3 (0.2%)
体重増加	1 (0.2%)	3 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.2%)	3 (0.2%)
血圧上昇	3 (0.5%)	2 (0.1%)
体温上昇	0	2 (0.1%)
血小板数増加	1 (0.2%)	2 (0.1%)
ビタミンＢ１２減少	0	2 (0.1%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.1%)
血中葉酸減少	0	1 (0.1%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	1 (0.1%)
血中リン減少	0	1 (0.1%)
血圧異常	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン異常	0	1 (0.1%)
肝酵素上昇	0	1 (0.1%)
リンパ節触知	0	1 (0.1%)
リンパ球数減少	0	1 (0.1%)
リンパ球数増加	0	1 (0.1%)
赤血球数減少	1 (0.2%)	1 (0.1%)
白血球数減少	0	1 (0.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	0
Ｂリンパ球数増加	1 (0.2%)	0
血中鉄減少	1 (0.2%)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2%)	0
血中カリウム減少	1 (0.2%)	0
血中カリウム増加	1 (0.2%)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	0
体重減少	2 (0.3%)	0
代謝および栄養障害	20 (3.2%)	35 (2.6%)
食欲減退	5 (0.8%)	10 (0.7%)
低カリウム血症	4 (0.6%)	9 (0.7%)
糖尿病	1 (0.2%)	3 (0.2%)
脱水	4 (0.6%)	2 (0.1%)
体液貯留	2 (0.3%)	2 (0.1%)
栄養障害	1 (0.2%)	2 (0.1%)
痛風	0	1 (0.1%)
高血糖	0	1 (0.1%)
低アルブミン血症	0	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.1%)
低リン酸血症	0	1 (0.1%)
血液量減少症	0	1 (0.1%)
脂肪性浮腫	0	1 (0.1%)
亜鉛欠乏	0	1 (0.1%)
食物不耐性	1 (0.2%)	0
低血糖症	1 (0.2%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2%)	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	18 (2.9%)	33 (2.4%)
節足動物咬傷	0	3 (0.2%)
挫傷	2 (0.3%)	3 (0.2%)
裂傷	2 (0.3%)	2 (0.1%)
靭帯捻挫	2 (0.3%)	2 (0.1%)
肉離れ	0	2 (0.1%)
皮膚擦過傷	0	2 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.1%)
動物咬傷	0	1 (0.1%)
節足動物刺傷	0	1 (0.1%)
背部損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨挫傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)
軟骨損傷	0	1 (0.1%)
脳振盪	0	1 (0.1%)
頭部損傷	0	1 (0.1%)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.1%)
関節損傷	0	1 (0.1%)
四肢損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋断裂	0	1 (0.1%)
爪損傷	0	1 (0.1%)
術後ヘルニア	0	1 (0.1%)
処置による悪心	0	1 (0.1%)
処置による嘔吐	0	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	1 (0.1%)
交通事故	0	1 (0.1%)
皮膚創傷	0	1 (0.1%)
サンバーン	0	1 (0.1%)
歯牙破折	2 (0.3%)	1 (0.1%)
創傷	0	1 (0.1%)
造影剤反応	1 (0.2%)	0
環境曝露	1 (0.2%)	0
眼の熱傷	1 (0.2%)	0
腸管吻合合併症	1 (0.2%)	0
処置による疼痛	1 (0.2%)	0
輸血反応	1 (0.2%)	0
精神障害	23 (3.7%)	31 (2.3%)
不眠症	10 (1.6%)	13 (1.0%)
不安	3 (0.5%)	8 (0.6%)
うつ病	7 (1.1%)	5 (0.4%)
自殺念慮	0	3 (0.2%)
睡眠障害	1 (0.2%)	2 (0.1%)
攻撃性	0	1 (0.1%)
精神障害	0	1 (0.1%)
気分変化	0	1 (0.1%)
不安障害	1 (0.2%)	0
気分動揺	1 (0.2%)	0
精神的機能代償不全	1 (0.2%)	0
落ち着きのなさ	1 (0.2%)	0
血管障害	6 (1.0%)	24 (1.8%)
潮紅	3 (0.5%)	8 (0.6%)
高血圧	2 (0.3%)	4 (0.3%)
血腫	0	2 (0.1%)
ほてり	0	2 (0.1%)
血栓性静脈炎	0	2 (0.1%)
低血圧	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ嚢腫	0	1 (0.1%)
蒼白	0	1 (0.1%)
静脈炎	0	1 (0.1%)
表在性静脈炎	0	1 (0.1%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
生殖系および乳房障害	9 (1.4%)	19 (1.4%)
乳房痛	0	3 (0.2%)
女性生殖器瘙	0	3 (0.2%)
月経困難症	3 (0.5%)	2 (0.1%)
月経過多	0	2 (0.1%)
バルトリン嚢腫	0	1 (0.1%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.1%)
乳房嚢胞	0	1 (0.1%)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.1%)
過長過多不規則月経	0	1 (0.1%)
月経障害	0	1 (0.1%)
希発月経	0	1 (0.1%)
卵巣嚢胞	1 (0.2%)	1 (0.1%)
会陰硬結	0	1 (0.1%)
子宮出血	0	1 (0.1%)
腟出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)
性交困難	1 (0.2%)	0
月経遅延	1 (0.2%)	0
不規則月経	1 (0.2%)	0
会陰痛	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	7 (1.1%)	16 (1.2%)
排尿困難	2 (0.3%)	5 (0.4%)
腎結石症	2 (0.3%)	5 (0.4%)
失禁	0	2 (0.1%)
頻尿	1 (0.2%)	2 (0.1%)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.1%)
尿意切迫	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腎仙痛	0	1 (0.1%)
尿閉	0	1 (0.1%)
腎機能障害	1 (0.2%)	0
心臓障害	5 (0.8%)	13 (1.0%)
動悸	1 (0.2%)	6 (0.4%)
頻脈	1 (0.2%)	3 (0.2%)
心房細動	1 (0.2%)	1 (0.1%)
徐脈	0	1 (0.1%)
心不全	0	1 (0.1%)
冠動脈疾患	0	1 (0.1%)
心膜炎	0	1 (0.1%)
洞性頻脈	0	1 (0.1%)
狭心症	1 (0.2%)	0
不整脈	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	4 (0.6%)	11 (0.8%)
回転性めまい	2 (0.3%)	5 (0.4%)
耳鳴	1 (0.2%)	3 (0.2%)
耳そう痒症	0	2 (0.1%)
耳痛	0	1 (0.1%)
乗物酔い	1 (0.2%)	0
耳漏	1 (0.2%)	0
免疫系障害	1 (0.2%)	7 (0.5%)
季節性アレルギー	1 (0.2%)	4 (0.3%)
薬物過敏症	0	1 (0.1%)
食物アレルギー	0	1 (0.1%)
過敏症	0	1 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
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）	4 (0.6%)	7 (0.5%)
メラノサイト性母斑	0	2 (0.1%)
アクロコルドン	1 (0.2%)	1 (0.1%)
神経腫	0	1 (0.1%)
脂漏性角化症	0	1 (0.1%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.1%)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.1%)
肛門性器疣贅	1 (0.2%)	0
脂肪腫	1 (0.2%)	0
甲状腺新生物	1 (0.2%)	0
外科および内科処置	0	3 (0.2%)
抜歯	0	3 (0.2%)
内分泌障害	0	2 (0.1%)
クッシング様症状	0	2 (0.1%)
肝胆道系障害	2 (0.3%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	1 (0.1%)
胆管結石	1 (0.2%)	0
高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0
社会環境	1 (0.2%)	1 (0.1%)
パートナーの妊娠	1 (0.2%)	1 (0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0
妊娠	1 (0.2%)	0

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.

[TSFAE21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFAE21A.SAS] 09OCT2015, 15:56

表 2.7.4.7-付録-19 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの有害事象発現割合
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Average duration of follow-up (Weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events	111 (83.5%)	106 (80.3%)	107 (81.7%)	213 (81.0%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	65 (48.9%)	60 (45.5%)	63 (48.1%)	123 (46.8%)
鼻咽頭炎	10 (7.5%)	17 (12.9%)	14 (10.7%)	31 (11.8%)
上気道感染	21 (15.8%)	9 (6.8%)	13 (9.9%)	22 (8.4%)
インフルエンザ	5 (3.8%)	8 (6.1%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)
尿路感染	3 (2.3%)	8 (6.1%)	4 (3.1%)	12 (4.6%)
副鼻腔炎	2 (1.5%)	6 (4.5%)	4 (3.1%)	10 (3.8%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)
胃腸炎	5 (3.8%)	4 (3.0%)	4 (3.1%)	8 (3.0%)
気管支炎	4 (3.0%)	1 (0.8%)	6 (4.6%)	7 (2.7%)
外陰腟真菌感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
咽頭炎	1 (0.8%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
結膜炎	0	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
膀胱炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
耳感染	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
皮膚真菌感染	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
鼻炎	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
ウイルス感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
肛門膿瘍	3 (2.3%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
虫垂炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
蜂巣炎	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
慢性副鼻腔炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
せつ	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
麦粒腫	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
下気道感染	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
肺炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
白癬感染	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
扁桃炎	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
腹部感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肛門カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
菌血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クラミジア感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
憩室炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
細菌性消化管感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
陰部ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
歯肉炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肛径部膿瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
帯状疱疹	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
切開部位感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
喉頭炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻前庭炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔ヘルペス	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
耳下腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
術後創感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
歯髄炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
気道感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
副鼻腔気管支炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
歯感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
気管気管支炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
細菌性膣炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
水痘	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腹部膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.8%)	0	0	0
感染性下痢	1 (0.8%)	0	0	0
単純ヘルペス	2 (1.5%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.8%)	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.8%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
小腸内細菌過剰増殖	1 (0.8%)	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	0	0
胃腸障害	63 (47.4%)	56 (42.4%)	47 (35.9%)	103 (39.2%)
クローン病	19 (14.3%)	16 (12.1%)	16 (12.2%)	32 (12.2%)
腹痛	16 (12.0%)	13 (9.8%)	11 (8.4%)	24 (9.1%)
下痢	7 (5.3%)	11 (8.3%)	5 (3.8%)	16 (6.1%)
悪心	9 (6.8%)	10 (7.6%)	4 (3.1%)	14 (5.3%)
便秘	4 (3.0%)	6 (4.5%)	3 (2.3%)	9 (3.4%)
嘔吐	9 (6.8%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)
上腹部痛	3 (2.3%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
痔瘻	4 (3.0%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
腹部膨満	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
アフタ性口内炎	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
消化不良	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
大腸狭窄	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
肛門周囲痛	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
小腸閉塞	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
下腹部痛	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
裂肛	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
齲歯	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
放屁	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
食中毒	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
胃炎	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
吐血	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
痔核	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
肛門そう痒症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肛門直腸不快感	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口唇炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
便意切迫	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血性下痢	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
嚥下障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
便失禁	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
変色便	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃腸管瘻	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血便排泄	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
回腸瘻	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
回腸狭窄	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腸管瘻	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
大腸閉塞	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
食道炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
口の錯感覚	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
歯周病	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
嚢炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
直腸出血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肛門の炎症	2 (1.5%)	0	0	0
肛門皮膚垂	1 (0.8%)	0	0	0
歯不快感	1 (0.8%)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.8%)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.8%)	0	0	0
痔出血	1 (0.8%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.8%)	0	0	0
直腸しぶり	1 (0.8%)	0	0	0
歯痛	1 (0.8%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (26.3%)	35 (26.5%)	37 (28.2%)	72 (27.4%)
関節痛	19 (14.3%)	22 (16.7%)	18 (13.7%)	40 (15.2%)
背部痛	6 (4.5%)	5 (3.8%)	6 (4.6%)	11 (4.2%)
筋肉痛	1 (0.8%)	5 (3.8%)	1 (0.8%)	6 (2.3%)
四肢痛	0	0	5 (3.8%)	5 (1.9%)
関節炎	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
筋力低下	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
骨粗鬆症	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
滑液嚢腫	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
弾発指	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
滑液包炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
関節滲出液	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
筋痙縮	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
筋緊張	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
筋骨格系胸痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
筋骨格硬直	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
頚部痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
変形性関節症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
骨減少症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
顎痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腱鞘炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
斜頚	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肋軟骨炎	1 (0.8%)	0	0	0
線維筋痛	1 (0.8%)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.8%)	0	0	0
鼡径部痛	1 (0.8%)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.8%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.8%)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.8%)	0	0	0
関節リウマチ	1 (0.8%)	0	0	0
顎関節症候群	1 (0.8%)	0	0	0
腱痛	1 (0.8%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (21.8%)	27 (20.5%)	24 (18.3%)	51 (19.4%)
発熱	10 (7.5%)	11 (8.3%)	8 (6.1%)	19 (7.2%)
疲労	6 (4.5%)	8 (6.1%)	6 (4.6%)	14 (5.3%)
注射部位紅斑	0	1 (0.8%)	7 (5.3%)	8 (3.0%)
インフルエンザ様疾患	5 (3.8%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)
無力症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
注射部位疼痛	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
倦怠感	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
末梢性浮腫	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
腋窩痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
悪寒	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
冷感	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位内出血	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位神経損傷	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位発疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位小水疱	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
局所腫脹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
非心臓性胸痛	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
末梢腫脹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
恥骨上痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胸部不快感	2 (1.5%)	0	0	0
嚢胞	1 (0.8%)	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.8%)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.8%)	0	0	0
疼痛	1 (0.8%)	0	0	0
口渇	1 (0.8%)	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	1 (0.8%)	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
ワクチン接種部位腫脹	1 (0.8%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	25 (18.8%)	19 (14.4%)	28 (21.4%)	47 (17.9%)
発疹	5 (3.8%)	4 (3.0%)	7 (5.3%)	11 (4.2%)
そう痒症	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)
ざ瘡	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
接触性皮膚炎	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
湿疹	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
そう痒性皮疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
水疱	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
多汗症	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
扁平苔癬	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
寝汗	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
蕁麻疹	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
日光角化症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
脱毛症	4 (3.0%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
冷汗	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
紅斑	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
結節性紅斑	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
汗腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
過角化	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
汗疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
乾癬	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚病変	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚潰瘍	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
網状皮斑	1 (0.8%)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.8%)	0	0	0
神経系障害	24 (18.0%)	19 (14.4%)	24 (18.3%)	43 (16.3%)
頭痛	15 (11.3%)	15 (11.4%)	16 (12.2%)	31 (11.8%)
片頭痛	3 (2.3%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	6 (2.3%)
浮動性めまい	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
体位性めまい	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
嗜眠	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
錯感覚	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
失神	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
手根管症候群	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
振戦	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (0.8%)	0	0	0
記憶障害	1 (0.8%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.8%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8%)	0	0	0
松果体嚢胞	1 (0.8%)	0	0	0
感覚障害	1 (0.8%)	0	0	0
傾眠	1 (0.8%)	0	0	0
三叉神経痛	2 (1.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (11.3%)	13 (9.8%)	15 (11.5%)	28 (10.6%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
咳嗽	3 (2.3%)	4 (3.0%)	7 (5.3%)	11 (4.2%)
口腔咽頭痛	4 (3.0%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
副鼻腔うっ血	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
鼻閉	6 (4.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
上気道咳症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
喘息	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
呼吸困難	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
咽頭紅斑	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
湿性咳嗽	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
鼻漏	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻出血	1 (0.8%)	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.8%)	0	0	0
臨床検査	8 (6.0%)	12 (9.1%)	11 (8.4%)	23 (8.7%)
肝機能検査異常	2 (1.5%)	0	4 (3.1%)	4 (1.5%)
好中球数増加	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
体重減少	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
心拍数増加	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血中カリウム減少	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
体温上昇	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肝酵素上昇	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血小板数増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
血清フェリチン減少	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ビタミンD減少	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
白血球数増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
血中アルブミン減少	1 (0.8%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8%)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.8%)	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.8%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (6.0%)	9 (6.8%)	7 (5.3%)	16 (6.1%)
挫傷	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
足骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
肉離れ	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
足関節部骨折	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
節足動物咬傷	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
転倒	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
裂傷	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
靭帯捻挫	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
半月板損傷	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
処置によるめまい	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
処置による疼痛	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
脊柱損傷	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
腱断裂	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
創傷	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
頭部損傷	1 (0.8%)	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.8%)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.8%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (2.3%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	14 (5.3%)
貧血	0	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)
白血球増加症	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
リンパ球減少症	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
鉄欠乏性貧血	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
白血球減少症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血小板増加症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	3 (2.3%)	7 (5.3%)	7 (5.3%)	14 (5.3%)
脱水	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
食欲減退	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
低カリウム血症	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
ビタミンD欠乏	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
痛風	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
高血糖	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
鉄欠乏	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ビタミンＢ６欠乏	1 (0.8%)	0	0	0
精神障害	4 (3.0%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	14 (5.3%)
うつ病	2 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
不安	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
不眠症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
パニック発作	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
異常な夢	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
錯乱状態	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
抑うつ気分	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
睡眠障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
自殺念慮	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
眼障害	8 (6.0%)	8 (6.1%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)
眼精疲労	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼瞼炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
白内障	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
霰粒腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
結膜出血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼乾燥	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼刺激	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
眼部腫脹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
虹彩炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
流涙増加	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ぶどう膜炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
霧視	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼そう痒症	1 (0.8%)	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.8%)	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
角膜炎	1 (0.8%)	0	0	0
眼充血	2 (1.5%)	0	0	0
視力低下	1 (0.8%)	0	0	0
視力障害	1 (0.8%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (3.0%)	1 (0.8%)	8 (6.1%)	9 (3.4%)
排尿困難	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
腎結石症	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
腎仙痛	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
膀胱痙縮	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
失禁	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
蛋白尿	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
夜間頻尿	1 (0.8%)	0	0	0
頻尿	1 (0.8%)	0	0	0
血管障害	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.0%)
高血圧	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
ほてり	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
本態性高血圧症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
潮紅	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
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）	4 (3.0%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
基底細胞癌	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
卵巣良性腫瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
唾液腺の良性新生物	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
大腸腺腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ケラトアカントーマ	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
卵巣腺腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
アクロコルドン	1 (0.8%)	0	0	0
髄膜腫	1 (0.8%)	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.8%)	0	0	0
免疫系障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
季節性アレルギー	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
薬物過敏症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
過敏症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肝胆道系障害	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
胆石症	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
肝機能異常	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
妊娠	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
生殖系および乳房障害	6 (4.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
乳房痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
乳房分泌	1 (0.8%)	0	0	0
乳房腫瘤	1 (0.8%)	0	0	0
月経困難症	2 (1.5%)	0	0	0
女性生殖器瘙	1 (0.8%)	0	0	0
月経過多	1 (0.8%)	0	0	0
月経前症候群	1 (0.8%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
心房細動	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
動悸	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
耳および迷路障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
耳鳴	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
回転性めまい	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
内分泌障害	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
副腎機能不全	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
甲状腺炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
社会環境	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
パートナーの妊娠	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
物質乱用者	1 (0.8%)	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TSFAE01A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae01a.sas] 07OCT2015, 17:58

表 2.7.4.7-付録-20 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
有害事象の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total subject-years of follow-up	81.8	93.0	88.7	181.7
Number of treatment-emergent adverse events per hundred subject-years of follow-up	599.27	500.00	534.27	516.73
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	123.52	120.43	130.75	125.47
鼻咽頭炎	13.45	25.81	24.80	25.31
上気道感染	30.57	12.90	15.78	14.31
インフルエンザ	6.11	9.68	7.89	8.80
尿路感染	3.67	10.75	4.51	7.70
副鼻腔炎	2.45	8.60	4.51	6.60
ウイルス性胃腸炎	1.22	5.38	5.64	5.50
気管支炎	4.89	1.08	9.02	4.95
胃腸炎	7.34	4.30	5.64	4.95
外陰腟真菌感染	2.45	1.08	5.64	3.30
耳感染	0	3.23	1.13	2.20
咽頭炎	1.22	2.15	2.25	2.20
結膜炎	0	3.23	0	1.65
膀胱炎	1.22	1.08	2.25	1.65
皮膚真菌感染	1.22	2.15	1.13	1.65
せつ	1.22	2.15	1.13	1.65
鼻炎	0	0	3.38	1.65
ウイルス感染	1.22	1.08	2.25	1.65
肛門膿瘍	4.89	2.15	0	1.10
虫垂炎	0	2.15	0	1.10
蜂巣炎	0	1.08	1.13	1.10
慢性副鼻腔炎	0	2.15	0	1.10
麦粒腫	1.22	1.08	1.13	1.10
下気道感染	0	0	2.25	1.10
肺炎	2.45	0	2.25	1.10
白癬感染	0	1.08	1.13	1.10
扁桃炎	0	1.08	1.13	1.10
外陰部腟カンジダ症	0	0	2.25	1.10
腹部感染	0	1.08	0	0.55
肛門カンジダ症	0	0	1.13	0.55
菌血症	0	1.08	0	0.55
カンピロバクター胃腸炎	0	1.08	0	0.55
クラミジア感染	0	1.08	0	0.55
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1.22	0	1.13	0.55
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.22	0	1.13	0.55
憩室炎	0	1.08	0	0.55
大腸菌性尿路感染	0	0	1.13	0.55

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
眼感染	0	1.08	0	0.55
ノロウイルス性胃腸炎	0	1.08	0	0.55
細菌性消化管感染	0	0	1.13	0.55
ウイルス性消化管感染	0	0	1.13	0.55
陰部ヘルペス	1.22	0	1.13	0.55
歯肉炎	0	0	1.13	0.55
肛径部膿瘍	0	1.08	0	0.55
帯状疱疹	2.45	0	1.13	0.55
切開部位感染	0	0	1.13	0.55
喉頭炎	0	1.08	0	0.55
マイコプラズマ感染	0	0	1.13	0.55
鼻前庭炎	0	0	1.13	0.55
眼帯状疱疹	0	0	1.13	0.55
口腔カンジダ症	0	0	1.13	0.55
口腔ヘルペス	8.56	0	1.13	0.55
耳下腺炎	0	0	1.13	0.55
術後創感染	0	1.08	0	0.55
歯髄炎	0	0	1.13	0.55
気道感染	0	1.08	0	0.55
副鼻腔気管支炎	0	1.08	0	0.55
皮膚感染	0	1.08	0	0.55
歯感染	2.45	0	1.13	0.55
気管気管支炎	1.22	1.08	0	0.55
細菌性膣炎	0	0	1.13	0.55
水痘	0	0	1.13	0.55
腹部膿瘍	1.22	0	0	0
細菌性結膜炎	1.22	0	0	0
感染性下痢	1.22	0	0	0
単純ヘルペス	3.67	0	0	0
感染性嚢腫	1.22	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1.22	0	0	0
爪囲炎	1.22	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2.45	0	0	0
腎盂腎炎	1.22	0	0	0
ウイルス性気道感染	1.22	0	0	0
小腸内細菌過剰増殖	1.22	0	0	0
結核	1.22	0	0	0
胃腸障害	147.98	125.81	95.81	111.16
クローン病	23.24	19.35	20.29	19.81
腹痛	29.35	19.35	15.78	17.61
下痢	13.45	11.83	10.14	11.01
便秘	4.89	11.83	3.38	7.70
悪心	14.68	10.75	4.51	7.70
嘔吐	13.45	7.53	4.51	6.05
上腹部痛	6.11	4.30	2.25	3.30
痔瘻	4.89	3.23	2.25	2.75
消化不良	1.22	4.30	0	2.20
大腸狭窄	1.22	1.08	3.38	2.20
小腸閉塞	0	1.08	3.38	2.20
腹部膨満	3.67	2.15	1.13	1.65
アフタ性口内炎	3.67	3.23	0	1.65
肛門周囲痛	1.22	3.23	0	1.65

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
下腹部痛	0	1.08	1.13	1.10
裂肛	0	2.15	0	1.10
齲歯	0	0	2.25	1.10
放屁	0	1.08	1.13	1.10
食中毒	0	2.15	0	1.10
胃炎	1.22	0	2.25	1.10
胃腸管瘻	0	2.15	0	1.10
胃食道逆流性疾患	2.45	1.08	1.13	1.10
吐血	0	0	2.25	1.10
痔核	2.45	1.08	1.13	1.10
口の錯感覚	0	0	2.25	1.10
肛門そう痒症	0	1.08	0	0.55
肛門直腸不快感	0	0	1.13	0.55
口唇炎	0	0	1.13	0.55
便意切迫	0	1.08	0	0.55
血性下痢	0	1.08	0	0.55
十二指腸潰瘍	0	0	1.13	0.55
嚥下障害	1.22	0	1.13	0.55
腸炎	0	1.08	0	0.55
便失禁	0	1.08	0	0.55
変色便	0	1.08	0	0.55
血便排泄	0	1.08	0	0.55
回腸瘻	0	1.08	0	0.55
回腸狭窄	1.22	0	1.13	0.55
腸管瘻	0	1.08	0	0.55
大腸閉塞	0	0	1.13	0.55
口腔内潰瘍形成	2.45	1.08	0	0.55
食道炎	0	0	1.13	0.55
口腔粘膜水疱形成	0	1.08	0	0.55
歯周病	1.22	0	1.13	0.55
嚢炎	0	0	1.13	0.55
直腸出血	1.22	0	1.13	0.55
肛門の炎症	2.45	0	0	0
肛門皮膚垂	1.22	0	0	0
歯不快感	2.45	0	0	0
腸膀胱瘻	1.22	0	0	0
排便回数増加	1.22	0	0	0
痔出血	1.22	0	0	0
大腸穿孔	1.22	0	0	0
直腸しぶり	1.22	0	0	0
歯痛	1.22	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	61.15	50.54	54.10	52.28
関節痛	30.57	26.88	22.54	24.76
背部痛	7.34	5.38	9.02	7.15
筋肉痛	1.22	5.38	1.13	3.30
四肢痛	0	0	5.64	2.75
関節炎	3.67	3.23	1.13	2.20
筋力低下	0	1.08	1.13	1.10
骨粗鬆症	0	1.08	1.13	1.10
滑液嚢腫	0	0	2.25	1.10
弾発指	0	1.08	1.13	1.10
滑液包炎	0	0	1.13	0.55

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
関節滲出液	0	0	1.13	0.55
筋痙縮	0	1.08	0	0.55
筋緊張	0	0	1.13	0.55
筋骨格系胸痛	1.22	1.08	0	0.55
筋骨格硬直	2.45	1.08	0	0.55
頚部痛	0	1.08	0	0.55
変形性関節症	0	1.08	0	0.55
骨減少症	0	0	1.13	0.55
顎痛	0	1.08	0	0.55
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	1.13	0.55
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1.13	0.55
腱鞘炎	0	0	1.13	0.55
斜頚	0	0	1.13	0.55
肋軟骨炎	1.22	0	0	0
線維筋痛	1.22	0	0	0
側腹部痛	1.22	0	0	0
帙径部痛	1.22	0	0	0
関節腫脹	1.22	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1.22	0	0	0
関節周囲炎	1.22	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1.22	0	0	0
関節リウマチ	2.45	0	0	0
顎関節症候群	1.22	0	0	0
腱痛	1.22	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	55.03	46.24	57.48	51.73
発熱	20.79	24.73	11.27	18.16
注射部位紅斑	0	1.08	15.78	8.25
疲労	7.34	8.60	6.76	7.70
インフルエンザ様疾患	6.11	2.15	5.64	3.85
注射部位小水疱	0	0	3.38	1.65
無力症	1.22	1.08	1.13	1.10
注射部位疼痛	1.22	2.15	0	1.10
倦怠感	0	2.15	0	1.10
末梢性浮腫	1.22	0	2.25	1.10
末梢腫脹	0	0	2.25	1.10
腋窩痛	0	0	1.13	0.55
悪寒	2.45	1.08	0	0.55
冷感	0	0	1.13	0.55
注射部位内出血	0	0	1.13	0.55
注射部位神経損傷	0	0	1.13	0.55
注射部位知覚異常	0	0	1.13	0.55
注射部位発疹	0	0	1.13	0.55
注射部位腫脹	0	0	1.13	0.55
注射部位蕁麻疹	0	1.08	0	0.55
局所腫脹	0	0	1.13	0.55
非心臓性胸痛	3.67	1.08	0	0.55
恥骨上痛	0	1.08	0	0.55
胸部不快感	2.45	0	0	0
嚢胞	1.22	0	0	0
顔面浮腫	1.22	0	0	0
限局性浮腫	1.22	0	0	0
疼痛	1.22	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
口渇	1.22	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	1.22	0	0	0
ワクチン接種部位腫脹	1.22	0	0	0
神経系障害	73.38	27.96	47.34	37.42
頭痛	50.14	20.43	27.05	23.66
片頭痛	3.67	1.08	7.89	4.40
浮動性めまい	2.45	2.15	2.25	2.20
錯感覚	1.22	0	3.38	1.65
体位性めまい	2.45	0	2.25	1.10
嗜眠	0	1.08	1.13	1.10
失神	2.45	1.08	1.13	1.10
手根管症候群	0	1.08	0	0.55
下肢静止不能症候群	0	1.08	0	0.55
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1.13	0.55
振戦	0	0	1.13	0.55
感覚鈍麻	1.22	0	0	0
記憶障害	1.22	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	1.22	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1.22	0	0	0
松果体嚢胞	1.22	0	0	0
感覚障害	1.22	0	0	0
傾眠	1.22	0	0	0
三叉神経痛	2.45	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	33.02	26.88	38.32	32.47
発疹	6.11	4.30	7.89	6.05
そう痒症	3.67	2.15	5.64	3.85
ざ瘡	2.45	2.15	2.25	2.20
そう痒性皮疹	1.22	1.08	3.38	2.20
接触性皮膚炎	0	1.08	2.25	1.65
湿疹	1.22	2.15	1.13	1.65
水疱	0	1.08	1.13	1.10
多汗症	0	0	2.25	1.10
扁平苔癬	0	2.15	0	1.10
寝汗	4.89	2.15	0	1.10
皮膚潰瘍	1.22	2.15	0	1.10
蕁麻疹	1.22	2.15	0	1.10
日光角化症	0	0	1.13	0.55
脱毛症	4.89	1.08	0	0.55
冷汗	0	0	1.13	0.55
褥瘡性潰瘍	0	1.08	0	0.55
乾癬様皮膚炎	0	0	1.13	0.55
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1.13	0.55
紅斑	0	0	1.13	0.55
結節性紅斑	0	1.08	0	0.55
汗腺炎	0	0	1.13	0.55
過角化	0	1.08	0	0.55
汗疹	0	0	1.13	0.55
乾癬	0	0	1.13	0.55
脂漏性皮膚炎	0	0	1.13	0.55
皮膚障害	0	0	1.13	0.55
皮膚病変	3.67	0	1.13	0.55
網状皮斑	1.22	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
紅斑性皮疹	1.22	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26.91	16.13	19.16	17.61
咳嗽	4.89	5.38	7.89	6.60
口腔咽頭痛	4.89	3.23	4.51	3.85
副鼻腔うっ血	1.22	1.08	2.25	1.65
鼻閉	11.01	1.08	1.13	1.10
上気道咳症候群	0	1.08	1.13	1.10
喘息	0	0	1.13	0.55
呼吸困難	0	1.08	0	0.55
労作性呼吸困難	0	1.08	0	0.55
咽頭紅斑	0	1.08	0	0.55
湿性咳嗽	0	1.08	0	0.55
鼻漏	2.45	0	1.13	0.55
鼻出血	1.22	0	0	0
副鼻腔不快感	1.22	0	0	0
臨床検査	13.45	16.13	14.65	15.41
肝機能検査異常	2.45	0	4.51	2.20
好中球数増加	0	1.08	2.25	1.65
体重減少	3.67	3.23	0	1.65
クロストリジウム検査陽性	0	2.15	0	1.10
心拍数増加	0	2.15	0	1.10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1.13	0.55
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1.13	0.55
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1.08	0	0.55
血中ブドウ糖増加	0	1.08	0	0.55
血中カリウム減少	0	0	1.13	0.55
拡張期血圧上昇	0	1.08	0	0.55
体温上昇	0	0	1.13	0.55
肝酵素上昇	0	1.08	0	0.55
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1.08	0	0.55
血小板数増加	0	0	1.13	0.55
血清フェリチン減少	0	1.08	0	0.55
トランスアミナーゼ上昇	0	1.08	0	0.55
ビタミンD減少	0	0	1.13	0.55
白血球数増加	0	0	1.13	0.55
血中アルブミン減少	2.45	0	0	0
血中クレアチニン増加	1.22	0	0	0
好酸球数増加	1.22	0	0	0
ヘマトクリット減少	1.22	0	0	0
総蛋白減少	1.22	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9.78	10.75	10.14	10.46
節足動物咬傷	0	0	2.25	1.10
挫傷	1.22	1.08	1.13	1.10
足骨折	0	1.08	1.13	1.10
肉離れ	0	1.08	1.13	1.10
アレルギー性輸血反応	0	1.08	0	0.55
足関節部骨折	0	0	1.13	0.55
転倒	0	1.08	0	0.55
裂傷	0	1.08	0	0.55
靭帯捻挫	2.45	1.08	0	0.55

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
半月板損傷	0	1.08	0	0.55
処置によるめまい	0	0	1.13	0.55
処置による疼痛	2.45	0	1.13	0.55
脊柱損傷	0	1.08	0	0.55
腱断裂	0	1.08	0	0.55
創傷	0	0	1.13	0.55
頭部損傷	1.22	0	0	0
外傷後頚部症候群	1.22	0	0	0
皮膚擦過傷	1.22	0	0	0
代謝および栄養障害	3.67	9.68	9.02	9.36
脱水	0	1.08	3.38	2.20
低カリウム血症	0	3.23	0	1.65
食欲減退	0	2.15	0	1.10
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	2.25	1.10
ビタミンＤ欠乏	1.22	1.08	1.13	1.10
痛風	1.22	0	1.13	0.55
高コレステロール血症	0	0	1.13	0.55
高血糖	0	1.08	0	0.55
鉄欠乏	0	1.08	0	0.55
ビタミンＢ６欠乏	1.22	0	0	0
精神障害	6.11	11.83	6.76	9.36
うつ病	2.45	3.23	2.25	2.75
不安	1.22	2.15	0	1.10
不眠症	1.22	1.08	1.13	1.10
パニック発作	0	1.08	1.13	1.10
自殺念慮	0	2.15	0	1.10
異常な夢	0	1.08	0	0.55
錯乱状態	1.22	0	1.13	0.55
抑うつ気分	0	1.08	0	0.55
睡眠障害	0	0	1.13	0.55
血液およびリンパ系障害	4.89	10.75	6.76	8.80
貧血	0	5.38	3.38	4.40
白血球増加症	0	2.15	1.13	1.65
リンパ球減少症	0	1.08	1.13	1.10
鉄欠乏性貧血	2.45	0	1.13	0.55
白血球減少症	2.45	1.08	0	0.55
血小板増加症	0	1.08	0	0.55
眼障害	11.01	10.75	6.76	8.80
白内障	1.22	2.15	0	1.10
虹彩炎	0	2.15	0	1.10
眼精疲労	0	0	1.13	0.55
眼瞼炎	0	1.08	0	0.55
霰粒腫	0	0	1.13	0.55
結膜出血	0	1.08	0	0.55
アレルギー性結膜炎	0	0	1.13	0.55
眼乾燥	0	0	1.13	0.55
眼瞼湿疹	0	0	1.13	0.55
眼刺激	0	1.08	0	0.55
眼部腫脹	1.22	1.08	0	0.55
流涙増加	0	1.08	0	0.55
ぶどう膜炎	0	1.08	0	0.55
霧視	0	0	1.13	0.55

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
眼そう痒症	1.22	0	0	0
虹彩毛様体炎	1.22	0	0	0
角膜炎	1.22	0	0	0
眼充血	2.45	0	0	0
視力低下	1.22	0	0	0
視力障害	1.22	0	0	0
腎および尿路障害	4.89	1.08	12.40	6.60
排尿困難	0	0	3.38	1.65
腎結石症	2.45	1.08	2.25	1.65
腎仙痛	0	0	3.38	1.65
膀胱痙縮	0	0	1.13	0.55
失禁	0	0	1.13	0.55
蛋白尿	0	0	1.13	0.55
夜間頻尿	1.22	0	0	0
頻尿	1.22	0	0	0
血管障害	2.45	4.30	5.64	4.95
高血圧	0	2.15	2.25	2.20
ほてり	0	0	2.25	1.10
深部静脈血栓症	0	1.08	0	0.55
本態性高血圧症	0	1.08	0	0.55
潮紅	2.45	0	1.13	0.55
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）	4.89	2.15	4.51	3.30
基底細胞癌	1.22	0	1.13	0.55
卵巣良性腫瘍	0	1.08	0	0.55
唾液腺の良性新生物	0	1.08	0	0.55
大腸腺腫	0	0	1.13	0.55
ケラトアカントーマ	0	0	1.13	0.55
卵巣腺腫	0	0	1.13	0.55
アクロコルドン	1.22	0	0	0
髄膜腫	1.22	0	0	0
子宮平滑筋腫	1.22	0	0	0
免疫系障害	2.45	1.08	3.38	2.20
季節性アレルギー	2.45	0	2.25	1.10
薬物過敏症	0	0	1.13	0.55
過敏症	0	1.08	0	0.55
肝胆道系障害	0	0	3.38	1.65
胆石症	0	0	2.25	1.10
肝機能異常	0	0	1.13	0.55
妊娠、産褥および周産期の状態	1.22	1.08	2.25	1.65
妊娠	1.22	1.08	2.25	1.65
生殖系および乳房障害	8.56	2.15	1.13	1.65
乳房痛	0	1.08	0	0.55
子宮頚部上皮異形成	0	1.08	0	0.55
卵巣嚢胞	0	0	1.13	0.55
乳房分泌	1.22	0	0	0
乳房腫瘤	1.22	0	0	0
月経困難症	2.45	0	0	0
女性生殖器瘙	1.22	0	0	0
月経過多	1.22	0	0	0
月経前症候群	1.22	0	0	0
心臓障害	1.22	1.08	1.13	1.10

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
心房細動	0	1.08	0	0.55
動悸	1.22	0	1.13	0.55
耳および迷路障害	2.45	1.08	1.13	1.10
耳鳴	0	0	1.13	0.55
回転性めまい	2.45	1.08	0	0.55
内分泌障害	0	1.08	1.13	1.10
副腎機能不全	0	0	1.13	0.55
甲状腺炎	0	1.08	0	0.55
社会環境	1.22	1.08	1.13	1.10
パートナーの妊娠	0	1.08	1.13	1.10
物質乱用者	1.22	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TSFAE01B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae01b.sas] 07OCT2015, 17:58

表 2.7.4.7-付録-21 寛解維持期（最大 44 週間）の有害事象発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events	111 (83.5%)	42 (82.4%)	115 (86.5%)	106 (80.3%)	24 (82.8%)	109 (82.6%)	107 (81.7%)	22 (75.9%)	112 (85.5%)	263 (83.8%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	65 (48.9%)	20 (39.2%)	79 (59.4%)	60 (45.5%)	10 (34.5%)	65 (49.2%)	63 (48.1%)	10 (34.5%)	67 (51.1%)	152 (48.4%)
鼻咽頭炎	10 (7.5%)	4 (7.8%)	14 (10.5%)	17 (12.9%)	4 (13.8%)	20 (15.2%)	14 (10.7%)	0	14 (10.7%)	38 (12.1%)
上気道感染	21 (15.8%)	1 (2.0%)	21 (15.8%)	9 (6.8%)	0	9 (6.8%)	13 (9.9%)	1 (3.4%)	14 (10.7%)	24 (7.6%)
インフルエンザ	5 (3.8%)	2 (3.9%)	7 (5.3%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	17 (5.4%)
副鼻腔炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	6 (4.5%)	2 (6.9%)	8 (6.1%)	4 (3.1%)	2 (6.9%)	6 (4.6%)	14 (4.5%)
尿路感染	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.8%)	4 (3.1%)	1 (3.4%)	4 (3.1%)	14 (4.5%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	3 (5.9%)	4 (3.0%)	5 (3.8%)	0	5 (3.8%)	4 (3.1%)	2 (6.9%)	5 (3.8%)	13 (4.1%)
気管支炎	4 (3.0%)	4 (7.8%)	7 (5.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	6 (4.6%)	0	6 (4.6%)	11 (3.5%)
胃腸炎	5 (3.8%)	1 (2.0%)	6 (4.5%)	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	4 (3.1%)	0	4 (3.1%)	9 (2.9%)
咽頭炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	5 (1.6%)
外陰腟真菌感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (3.1%)	0	4 (3.1%)	5 (1.6%)
結膜炎	0	0	0	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	4 (1.3%)
膀胱炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
耳感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
皮膚真菌感染	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
ウイルス感染	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
肛門膿瘍	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
麦粒腫	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
口腔ヘルペス	3 (2.3%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
肺炎	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	3 (1.0%)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
虫垂炎	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
せつ	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
喉頭炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
白癬感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
汗腺膿瘍	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
菌血症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
クラミジア感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
憩室炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
毛包炎	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
陰部ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肛径部膿瘍	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
単純ヘルペス	2 (1.5%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
帯状疱疹	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
鼻前庭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
術後創感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
気道感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
気管気管支炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性膣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹部膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
細菌性結膜炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸内細菌過剰増殖	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	63 (47.4%)	17 (33.3%)	72 (54.1%)	56 (42.4%)	17 (58.6%)	64 (48.5%)	47 (35.9%)	15 (51.7%)	57 (43.5%)	138 (43.9%)
クローン病	19 (14.3%)	9 (17.6%)	27 (20.3%)	16 (12.1%)	6 (20.7%)	20 (15.2%)	16 (12.2%)	4 (13.8%)	19 (14.5%)	48 (15.3%)
腹痛	16 (12.0%)	3 (5.9%)	19 (14.3%)	13 (9.8%)	5 (17.2%)	15 (11.4%)	11 (8.4%)	1 (3.4%)	12 (9.2%)	30 (9.6%)
悪心	9 (6.8%)	3 (5.9%)	12 (9.0%)	10 (7.6%)	3 (10.3%)	13 (9.8%)	4 (3.1%)	1 (3.4%)	5 (3.8%)	21 (6.7%)
下痢	7 (5.3%)	2 (3.9%)	9 (6.8%)	11 (8.3%)	1 (3.4%)	12 (9.1%)	5 (3.8%)	0	5 (3.8%)	19 (6.1%)
嘔吐	9 (6.8%)	3 (5.9%)	12 (9.0%)	5 (3.8%)	2 (6.9%)	7 (5.3%)	4 (3.1%)	2 (6.9%)	6 (4.6%)	16 (5.1%)
便秘	4 (3.0%)	1 (2.0%)	5 (3.8%)	6 (4.5%)	2 (6.9%)	8 (6.1%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	12 (3.8%)
上腹部痛	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)	1 (3.4%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	2 (6.9%)	4 (3.1%)	10 (3.2%)
腹部膨満	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	5 (1.6%)
痔瘻	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	5 (1.6%)
アフタ性口内炎	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (3.4%)	4 (3.0%)	0	0	0	5 (1.6%)
痔核	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	5 (1.6%)
消化不良	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	4 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	2 (1.5%)	2 (3.9%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
小腸閉塞	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
下腹部痛	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
裂肛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
齲歯	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	3 (1.0%)
食中毒	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
大腸狭窄	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
肛門周囲痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	0	0	3 (1.0%)
肛門直腸不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
血性下痢	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
放屁	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
胃炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
吐血	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
血便排泄	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肛門そう痒症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肛門狭窄	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胆汁酸吸収不良	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
結腸瘻	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
便意切迫	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
歯不快感	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
嚥下障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
便失禁	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
変色便	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
排便回数増加	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃十二指腸炎	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸管瘻	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯肉潰瘍	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
回腸瘻	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
回腸狭窄	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腸管瘻	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
口腔内痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯周病	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
直腸出血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
舌潰瘍	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肛門の炎症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肛門皮膚垂	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (26.3%)	8 (15.7%)	41 (30.8%)	35 (26.5%)	9 (31.0%)	41 (31.1%)	37 (28.2%)	6 (20.7%)	39 (29.8%)	88 (28.0%)
関節痛	19 (14.3%)	6 (11.8%)	24 (18.0%)	22 (16.7%)	5 (17.2%)	26 (19.7%)	18 (13.7%)	3 (10.3%)	18 (13.7%)	50 (15.9%)
背部痛	6 (4.5%)	2 (3.9%)	8 (6.0%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.5%)	6 (4.6%)	2 (6.9%)	8 (6.1%)	16 (5.1%)
筋肉痛	1 (0.8%)	2 (3.9%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)	0	5 (3.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	9 (2.9%)
四肢痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	8 (2.5%)
関節炎	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
筋力低下	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
筋骨格痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
骨粗鬆症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
弾発指	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
椎間関節症候群	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
指変形	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
瘻孔分泌物	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
尚径部痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
関節滲出液	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
筋痙縮	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
筋緊張	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
筋骨格硬直	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
頚部痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
変形性関節症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
骨減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
顎痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
脊椎痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腱痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
斜頚	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肋軟骨炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (21.8%)	10 (19.6%)	37 (27.8%)	27 (20.5%)	8 (27.6%)	33 (25.0%)	24 (18.3%)	5 (17.2%)	28 (21.4%)	71 (22.6%)
発熱	10 (7.5%)	2 (3.9%)	12 (9.0%)	11 (8.3%)	3 (10.3%)	13 (9.8%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.9%)	24 (7.6%)
疲労	6 (4.5%)	2 (3.9%)	8 (6.0%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.8%)	6 (4.6%)	0	6 (4.6%)	17 (5.4%)
注射部位紅斑	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	7 (5.3%)	1 (3.4%)	7 (5.3%)	10 (3.2%)
インフルエンザ様疾患	5 (3.8%)	0	5 (3.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	5 (3.8%)	0	5 (3.8%)	7 (2.2%)
無力症	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	5 (1.6%)
末梢性浮腫	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
注射部位疼痛	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
注射部位そう痒感	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	3 (1.0%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
倦怠感	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
非心臓性胸痛	2 (1.5%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
胸部不快感	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
悪寒	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
治癒不良	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位神経損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位浮腫	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
恥骨上痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
嚢胞	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	25 (18.8%)	16 (31.4%)	35 (26.3%)	19 (14.4%)	4 (13.8%)	22 (16.7%)	28 (21.4%)	6 (20.7%)	33 (25.2%)	71 (22.6%)
発疹	5 (3.8%)	3 (5.9%)	7 (5.3%)	4 (3.0%)	1 (3.4%)	5 (3.8%)	7 (5.3%)	2 (6.9%)	9 (6.9%)	17 (5.4%)
そう痒症	3 (2.3%)	2 (3.9%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	10 (3.2%)
ざ瘡	1 (0.8%)	3 (5.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	7 (2.2%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
脱毛症	4 (3.0%)	2 (3.9%)	6 (4.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	3 (1.0%)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
湿疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
紅斑	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
寝汗	4 (3.0%)	1 (2.0%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
そう痒性皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
蕁麻疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	3 (1.0%)
水疱	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
結節性紅斑	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
多汗症	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
扁平苔癬	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
日光角化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
冷汗	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
過角化	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
機械性蕁麻疹	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
汗疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
斑状皮疹	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
丘疹性皮疹	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
酒さ	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚病変	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
皮膚局面	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚潰瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
網状皮斑	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	24 (18.0%)	8 (15.7%)	30 (22.6%)	19 (14.4%)	3 (10.3%)	22 (16.7%)	24 (18.3%)	4 (13.8%)	26 (19.8%)	56 (17.8%)
頭痛	15 (11.3%)	6 (11.8%)	19 (14.3%)	15 (11.4%)	2 (6.9%)	17 (12.9%)	16 (12.2%)	2 (6.9%)	17 (13.0%)	40 (12.7%)
片頭痛	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	7 (2.2%)
浮動性めまい	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
失神	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)
手根管症候群	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
体位性めまい	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
嗜眠	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
錯感覚	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
味覚異常	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
振戦	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
記憶障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
松果体嚢胞	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
三叉神経痛	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (11.3%)	6 (11.8%)	18 (13.5%)	13 (9.8%)	3 (10.3%)	16 (12.1%)	15 (11.5%)	1 (3.4%)	16 (12.2%)	38 (12.1%)
咳嗽	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	7 (5.3%)	0	7 (5.3%)	12 (3.8%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
口腔咽頭痛	4 (3.0%)	2 (3.9%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	2 (6.9%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	1 (3.4%)	4 (3.1%)	10 (3.2%)
副鼻腔うっ血	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
鼻漏	2 (1.5%)	2 (3.9%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
鼻閉	6 (4.5%)	0	6 (4.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
喘息	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
咽頭紅斑	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
鼻出血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	8 (6.0%)	5 (9.8%)	13 (9.8%)	12 (9.1%)	3 (10.3%)	15 (11.4%)	11 (8.4%)	2 (6.9%)	13 (9.9%)	33 (10.5%)
肝機能検査異常	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	4 (3.1%)	0	4 (3.1%)	4 (1.3%)
好中球数増加	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
体重減少	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	0	0	4 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
心拍数増加	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
血小板数増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
血中カルシウム増加	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヘマトクリット減少	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
リンパ球数減少	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
血清フェリチン減少	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
血中アルブミン減少	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	4 (3.0%)	6 (11.8%)	10 (7.5%)	9 (6.8%)	3 (10.3%)	12 (9.1%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	24 (7.6%)
うつ病	2 (1.5%)	2 (3.9%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	8 (2.5%)
不安	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (6.9%)	4 (3.0%)	0	0	0	5 (1.6%)
不眠症	1 (0.8%)	2 (3.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
パニック発作	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
異常な夢	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
錯乱状態	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
易刺激性	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
落ち着きのなさ	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (6.0%)	3 (5.9%)	11 (8.3%)	9 (6.8%)	2 (6.9%)	10 (7.6%)	7 (5.3%)	3 (10.3%)	9 (6.9%)	22 (7.0%)
挫傷	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (6.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	5 (1.6%)
肉離れ	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
足骨折	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
半月板損傷	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
アレルギー性輸血反応	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
動物咬傷	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
胸部損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
転倒	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸吻合部漏出	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
裂傷	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
靭帯捻挫	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
処置後血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
処置によるめまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
処置による疼痛	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
脊柱損傷	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
腱断裂	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
頭部損傷	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	9 (6.8%)	3 (10.3%)	12 (9.1%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	19 (6.1%)
貧血	0	0	0	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.5%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	9 (2.9%)
鉄欠乏性貧血	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
白血球増加症	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
白血球減少症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
慢性疾患の貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
血小板増加症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
眼障害	8 (6.0%)	2 (3.9%)	10 (7.5%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	17 (5.4%)
白内障	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
結膜出血	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼瞼炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼刺激	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
眼痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
眼部腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
虹彩炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
流涙増加	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
網膜梗塞	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ぶどう膜炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
霧視	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼そう痒症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (2.3%)	2 (3.9%)	5 (3.8%)	7 (5.3%)	0	7 (5.3%)	7 (5.3%)	1 (3.4%)	8 (6.1%)	17 (5.4%)
食欲減退	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	3 (1.0%)
脱水	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
痛風	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
低カリウム血症	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
鉄欠乏	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
ビタミンD欠乏	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
高血糖	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ビタミンＢ６欠乏	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (3.0%)	1 (2.0%)	5 (3.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	8 (6.1%)	0	8 (6.1%)	11 (3.5%)
腎結石症	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	3 (1.0%)
腎仙痛	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
失禁	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
夜間頻尿	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	10 (3.2%)
高血圧	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
ほてり	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
本態性高血圧症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
潮紅	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
免疫系障害	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	5 (1.6%)
季節性アレルギー	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
動物アレルギー	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
過敏症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
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）	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	5 (1.6%)
基底細胞癌	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
卵巣良性腫瘍	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
唾液腺の良性新生物	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大腸腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
ケラトアカントーマ	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
卵巣腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
アクロコルドン	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
髄膜腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (4.5%)	1 (2.0%)	7 (5.3%)	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	5 (1.6%)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
乳房痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
生殖器痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
乳房分泌	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
女性生殖器瘻	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
月経前症候群	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	4 (1.3%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
心臓障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
心房細動	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
動悸	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
内分泌障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)
副腎機能不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
続発性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
甲状腺炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
妊娠	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
耳および迷路障害	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
回転性めまい	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
社会環境	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
パートナーの妊娠	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
物質乱用者	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

表 2.7.4.7-付録-22 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total subject-years of follow-up	81.8	25.4	107.0	93.0	15.1	108.0	88.7	14.6	103.3	236.6
Number of treatment-emergent adverse events per hundred subject-years of follow-up	599.27	637.70	609.17	500.00	750.04	535.25	534.27	554.21	537.50	547.23
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	123.52	149.58	129.87	120.43	112.84	119.46	130.75	109.47	127.84	126.35
鼻咽頭炎	13.45	31.49	17.75	25.81	33.19	26.86	24.80	0	21.31	24.93
上気道感染	30.57	3.94	24.29	12.90	0	11.11	15.78	6.84	14.53	11.83
インフルエンザ	6.11	11.81	7.47	9.68	6.64	9.26	7.89	6.84	7.75	8.87
尿路感染	3.67	3.94	3.74	10.75	6.64	10.19	4.51	6.84	4.84	7.18
ウイルス性胃腸炎	1.22	15.75	4.67	5.38	0	4.63	5.64	13.68	6.78	6.76
副鼻腔炎	2.45	0	1.87	8.60	13.27	9.26	4.51	13.68	5.81	6.76
気管支炎	4.89	19.68	8.41	1.08	0	0.93	9.02	0	7.75	5.92
胃腸炎	7.34	3.94	6.54	4.30	0	3.70	5.64	0	4.84	4.23
外陰腟真菌感染	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	5.64	0	4.84	2.54
結膜炎	0	0	0	3.23	0	2.78	0	13.68	1.94	2.11
耳感染	0	3.94	0.93	3.23	0	2.78	1.13	0	0.97	2.11
口腔ヘルペス	8.56	11.81	9.34	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	2.11
咽頭炎	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	2.25	6.84	2.91	2.11
膀胱炎	1.22	0	0.93	1.08	6.64	1.85	2.25	0	1.94	1.69

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
皮膚真菌感染	1.22	3.94	1.87	2.15	0	1.85	1.13	0	0.97	1.69
ウイルス感染	1.22	3.94	1.87	1.08	0	0.93	2.25	0	1.94	1.69
肛門膿瘍	4.89	3.94	4.67	2.15	0	1.85	0	0	0	1.27
せつ	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	1.13	0	0.97	1.27
麦粒腫	1.22	3.94	1.87	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	1.27
肺炎	2.45	3.94	2.80	0	0	0	2.25	0	1.94	1.27
鼻炎	0	0	0	0	0	0	3.38	0	2.91	1.27
扁桃炎	0	0	0	1.08	6.64	1.85	1.13	0	0.97	1.27
外陰部腟カンジダ症	0	3.94	0.93	0	0	0	2.25	0	1.94	1.27
虫垂炎	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
蜂巣炎	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
慢性副鼻腔炎	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.22	3.94	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.85
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
歯肉炎	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	0.85
喉頭炎	0	0	0	1.08	6.64	1.85	0	0	0	0.85
下気道感染	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
レンサ球菌性咽頭炎	2.45	0	1.87	0	6.64	0.93	0	6.84	0.97	0.85
白癬感染	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
腹部感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
汗腺膿瘍	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
菌血症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
クラミジア感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
医療機器関連感染	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
憩室炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
毛包炎	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
陰部ヘルペス	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
肛径部膿瘍	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
単純ヘルペス	3.67	3.94	3.74	0	0	0	0	0	0	0.42
帯状疱疹	2.45	0	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
鼻前庭炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腹膜炎	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
術後創感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
気道感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
副鼻腔気管支炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
皮膚感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
軟部組織感染	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
歯感染	2.45	0	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
気管気管支炎	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
細菌性膣炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
水痘	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腹部膿瘍	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
小腸内細菌過剰増殖	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
結核	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	147.98	141.71	146.69	125.81	225.67	139.83	95.81	150.53	103.63	124.24
クローン病	23.24	35.43	26.16	19.35	53.10	24.08	20.29	34.21	22.27	24.51
腹痛	29.35	11.81	25.23	19.35	46.46	23.15	15.78	6.84	14.53	18.17
下痢	13.45	7.87	12.15	11.83	6.64	11.11	10.14	0	8.72	9.72
悪心	14.68	11.81	14.01	10.75	26.55	12.96	4.51	6.84	4.84	9.30
嘔吐	13.45	15.75	14.01	7.53	13.27	8.33	4.51	13.68	5.81	8.03
便秘	4.89	3.94	4.67	11.83	13.27	12.04	3.38	0	2.91	7.18
上腹部痛	6.11	3.94	5.61	4.30	6.64	4.63	2.25	20.53	4.84	4.65
腹部膨満	3.67	0	2.80	2.15	6.64	2.78	1.13	6.84	1.94	2.11
痔瘻	4.89	0	3.74	3.23	0	2.78	2.25	0	1.94	2.11
アフタ性口内炎	3.67	3.94	3.74	3.23	6.64	3.70	0	0	0	2.11
消化不良	1.22	0	0.93	4.30	0	3.70	0	6.84	0.97	2.11
痔核	2.45	3.94	2.80	1.08	6.64	1.85	1.13	6.84	1.94	2.11
小腸閉塞	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	3.38	0	2.91	2.11
胃食道逆流性疾患	2.45	7.87	3.74	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	1.69
大腸狭窄	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	3.38	0	2.91	1.69
下腹部痛	0	0	0	1.08	6.64	1.85	1.13	0	0.97	1.27
裂肛	0	3.94	0.93	2.15	0	1.85	0	0	0	1.27
齲歯	0	0	0	0	0	0	2.25	6.84	2.91	1.27

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
食中毒	0	3.94	0.93	2.15	0	1.85	0	0	0	1.27
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1.13	13.68	2.91	1.27
肛門周囲痛	1.22	0	0.93	3.23	0	2.78	0	0	0	1.27
肛門直腸不快感	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
血性下痢	0	0	0	1.08	0	0.93	0	6.84	0.97	0.85
放屁	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
胃炎	1.22	0	0.93	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
胃腸管瘻	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
吐血	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
血便排泄	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
口腔内潰瘍形成	2.45	0	1.87	1.08	6.64	1.85	0	0	0	0.85
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
肛門そう痒症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
肛門狭窄	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
胆汁酸吸収不良	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
結腸瘻	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
便意切迫	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
歯不快感	2.45	0	1.87	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
嚥下障害	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腸炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
便失禁	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
変色便	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
排便回数増加	1.22	3.94	1.87	0	0	0	0	0	0	0.42
胃十二指腸炎	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
歯肉潰瘍	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
回腸瘻	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
回腸狭窄	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腸管瘻	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
食道炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
口腔内痛	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
歯周病	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
直腸出血	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
舌潰瘍	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
肛門の炎症	2.45	0	1.87	0	0	0	0	0	0	0
肛門皮膚垂	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	61.15	59.05	60.73	50.54	86.29	55.56	54.10	54.74	54.23	55.36
関節痛	30.57	27.55	29.90	26.88	33.19	27.78	22.54	20.53	22.27	25.35
背部痛	7.34	7.87	7.47	5.38	6.64	5.56	9.02	13.68	9.68	7.61
筋肉痛	1.22	11.81	3.74	5.38	0	4.63	1.13	6.84	1.94	4.23
四肢痛	0	3.94	0.93	0	6.64	0.93	5.64	6.84	5.81	3.38
関節炎	3.67	0	2.80	3.23	0	2.78	1.13	0	0.97	1.69
筋力低下	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
筋骨格痛	0	3.94	0.93	0	6.64	0.93	0	0	0	0.85
骨粗鬆症	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	0.85
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
弾発指	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
椎間関節症候群	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
指変形	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
瘻孔分泌物	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
尺径部痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
関節滲出液	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
筋痙縮	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
筋緊張	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
筋骨格系胸痛	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
筋骨格硬直	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
頚部痛	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
変形性関節症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
骨減少症	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
顎痛	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
脊椎痛	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
腱痛	1.22	0	0.93	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
斜頚	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
肋軟骨炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	2.45	0	1.87	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	55.03	55.11	55.12	46.24	99.56	53.71	57.48	47.89	56.17	54.93
発熱	20.79	7.87	17.75	24.73	53.10	28.71	11.27	6.84	10.65	18.59
注射部位紅斑	0	3.94	0.93	1.08	6.64	1.85	15.78	13.68	15.50	8.03
疲労	7.34	7.87	7.47	8.60	6.64	8.33	6.76	0	5.81	7.18
インフルエンザ様疾患	6.11	0	4.67	2.15	0	1.85	5.64	0	4.84	2.96
無力症	1.22	3.94	1.87	1.08	13.27	2.78	1.13	6.84	1.94	2.54

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
注射部位疼痛	1.22	15.75	4.67	2.15	0	1.85	0	0	0	2.54
末梢性浮腫	1.22	3.94	1.87	0	6.64	0.93	2.25	0	1.94	1.69
注射部位そう痒感	0	3.94	0.93	0	6.64	0.93	0	6.84	0.97	1.27
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	3.38	0	2.91	1.27
倦怠感	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
非心臓性胸痛	3.67	3.94	3.74	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
胸部不快感	2.45	0	1.87	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
悪寒	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
冷感	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
治癒不良	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
注射部位神経損傷	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
注射部位浮腫	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
注射部位知覚異常	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
恥骨上痛	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
嚢胞	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位腫脹	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	33.02	78.73	43.91	26.88	39.82	28.71	38.32	61.58	41.64	39.72

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
発疹	6.11	11.81	7.47	4.30	13.27	5.56	7.89	20.53	9.68	8.03
そう痒症	3.67	7.87	4.67	2.15	0	1.85	5.64	6.84	5.81	4.23
ざ瘡	2.45	15.75	5.61	2.15	0	1.85	2.25	6.84	2.91	3.80
そう痒性皮疹	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	3.38	0	2.91	1.69
脱毛症	4.89	7.87	5.61	1.08	0	0.93	0	0	0	1.27
接触性皮膚炎	0	0	0	1.08	0	0.93	2.25	0	1.94	1.27
湿疹	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	1.13	0	0.97	1.27
紅斑	0	3.94	0.93	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	1.27
結節性紅斑	0	3.94	0.93	1.08	6.64	1.85	0	0	0	1.27
寝汗	4.89	3.94	4.67	2.15	0	1.85	0	0	0	1.27
蕁麻疹	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	0	6.84	0.97	1.27
水疱	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
多汗症	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
扁平苔癬	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
斑状皮疹	0	7.87	1.87	0	0	0	0	0	0	0.85
皮膚潰瘍	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
日光角化症	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
冷汗	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
皮膚乾燥	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
過角化	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
機械性蕁麻疹	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
汗疹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
光線過敏性反応	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
乾癬	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
丘疹性皮疹	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
酒さ	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
皮膚病変	3.67	0	2.80	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
皮膚局面	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
網状皮斑	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	73.38	35.43	64.47	27.96	26.55	27.78	47.34	34.21	45.52	36.34
頭痛	50.14	27.55	44.85	20.43	13.27	19.45	27.05	13.68	25.18	22.82
片頭痛	3.67	0	2.80	1.08	0	0.93	7.89	6.84	7.75	3.80
浮動性めまい	2.45	0	1.87	2.15	0	1.85	2.25	0	1.94	1.69
錯感覚	1.22	0	0.93	0	0	0	3.38	0	2.91	1.27
失神	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	1.13	6.84	1.94	1.27
手根管症候群	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
体位性めまい	2.45	0	1.87	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
嗜眠	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
味覚異常	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
感覚鈍麻	1.22	0	0.93	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
失神寸前の状態	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
下肢静止不能症候群	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
振戦	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
記憶障害	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
松果体嚢胞	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
三叉神経痛	2.45	0	1.87	0	0	0	0	0	0	0

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26.91	31.49	28.03	16.13	19.91	16.67	19.16	6.84	17.43	18.59
咳嗽	4.89	3.94	4.67	5.38	0	4.63	7.89	0	6.78	5.49
口腔咽頭痛	4.89	11.81	6.54	3.23	13.27	4.63	4.51	6.84	4.84	5.49
鼻漏	2.45	11.81	4.67	0	0	0	1.13	0	0.97	1.69
副鼻腔うっ血	1.22	3.94	1.87	1.08	0	0.93	2.25	0	1.94	1.69
鼻閉	11.01	0	8.41	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
上気道咳症候群	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
喘息	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
呼吸困難	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
労作性呼吸困難	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
咽頭紅斑	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
湿性咳嗽	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
咽喉刺激感	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
鼻出血	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔不快感	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	13.45	19.68	14.95	16.13	46.46	20.37	14.65	13.68	14.53	17.75
肝機能検査異常	2.45	0	1.87	0	0	0	4.51	0	3.87	1.69
好中球数増加	0	0	0	1.08	6.64	1.85	2.25	0	1.94	1.69
体重減少	3.67	3.94	3.74	3.23	0	2.78	0	0	0	1.69
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	6.84	1.94	1.27
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	0.85
血中ブドウ糖増加	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
心拍数増加	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
血小板数増加	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	0.85
白血球数増加	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	0.85

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
血中カルシウム増加	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
拡張期血圧上昇	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
ヘマトクリット減少	1.22	0	0.93	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
肝酵素上昇	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
リンパ球数減少	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
血清フェリチン減少	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
ブドウ球菌検査陽性	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
血中アルブミン減少	2.45	0	1.87	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9.78	11.81	10.28	10.75	13.27	11.11	10.14	27.37	12.59	11.83
挫傷	1.22	3.94	1.87	1.08	13.27	2.78	1.13	0	0.97	2.11
肉離れ	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	1.27

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
足骨折	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
半月板損傷	0	0	0	1.08	0	0.93	0	6.84	0.97	0.85
アレルギー性輸血反応	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
動物咬傷	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
胸部損傷	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
転倒	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
胃腸吻合部漏出	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
裂傷	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
靭帯捻挫	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
処置後血腫	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
処置によるめまい	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
処置による疼痛	2.45	0	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
脊柱損傷	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
腱断裂	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
創傷	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
頭部損傷	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	6.11	23.62	10.28	11.83	26.55	13.89	6.76	6.84	6.78	11.83
うつ病	2.45	7.87	3.74	3.23	0	2.78	2.25	6.84	2.91	3.38
不安	1.22	3.94	1.87	2.15	13.27	3.70	0	0	0	2.11
不眠症	1.22	7.87	2.80	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	1.69
パニック発作	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
睡眠障害	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	0.85
自殺念慮	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
異常な夢	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
錯乱状態	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
抑うつ気分	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
易刺激性	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
落ち着きのなさ	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
血液およびリンパ系障害	4.89	3.94	4.67	10.75	19.91	12.04	6.76	6.84	6.78	8.87
貧血	0	0	0	5.38	6.64	5.56	3.38	0	2.91	3.80
鉄欠乏性貧血	2.45	3.94	2.80	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	1.27
白血球増加症	0	0	0	2.15	0	1.85	1.13	0	0.97	1.27
白血球減少症	2.45	0	1.87	1.08	6.64	1.85	0	0	0	0.85
リンパ球減少症	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
慢性疾患の貧血	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
血小板増加症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
眼障害	11.01	7.87	10.28	10.75	6.64	10.19	6.76	6.84	6.78	8.45
白内障	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	0	6.84	0.97	1.27
結膜出血	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
虹彩炎	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼瞼炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼刺激	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
眼痛	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
眼部腫脹	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
流涙増加	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
網膜梗塞	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
ぶどう膜炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
霧視	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼そう痒症	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	2.45	0	1.87	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
代謝および栄養障害	3.67	7.87	4.67	9.68	0	8.33	9.02	6.84	8.72	8.45
脱水	0	0	0	1.08	0	0.93	3.38	0	2.91	1.69
食欲減退	0	0	0	2.15	0	1.85	0	6.84	0.97	1.27
低カリウム血症	0	0	0	3.23	0	2.78	0	0	0	1.27
痛風	1.22	3.94	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.85
鉄欠乏	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
ビタミンＤ欠乏	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
高血糖	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
ビタミンＢ６欠乏	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4.89	3.94	4.67	1.08	6.64	1.85	12.40	0	10.65	5.92
腎結石症	2.45	3.94	2.80	1.08	6.64	1.85	2.25	0	1.94	2.11
排尿困難	0	0	0	0	0	0	3.38	0	2.91	1.27
腎仙痛	0	0	0	0	0	0	3.38	0	2.91	1.27
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
失禁	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
夜間頻尿	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2.45	3.94	2.80	4.30	0	3.70	5.64	6.84	5.81	4.65
高血圧	0	0	0	2.15	0	1.85	2.25	0	1.94	1.69
深部静脈血栓症	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
ほてり	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
本態性高血圧症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
潮紅	2.45	0	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
血腫	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
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）	4.89	0	3.74	2.15	0	1.85	4.51	0	3.87	2.54

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
基底細胞癌	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
卵巣良性腫瘍	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
唾液腺の良性新生物	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
大腸腺腫	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
ケラトアカントーマ	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
卵巣腺腫	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
アクロコルドン	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
髄膜腫	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2.45	0	1.87	1.08	6.64	1.85	3.38	0	2.91	2.11
季節性アレルギー	2.45	0	1.87	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
動物アレルギー	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
過敏症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
生殖系および乳房障害	8.56	3.94	7.47	2.15	6.64	2.78	1.13	0	0.97	2.11
卵巣嚢胞	0	0	0	0	6.64	0.93	1.13	0	0.97	0.85
乳房痛	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
生殖器痛	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
乳房分泌	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	2.45	0	1.87	0	0	0	0	0	0	0
女性生殖器瘙痒	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
月経前症候群	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	6.64	0.93	3.38	0	2.91	1.69
胆石症	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
胆嚢炎	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
心臓障害	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	1.13	6.84	1.94	1.27
心房細動	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
動悸	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
内分泌障害	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	6.84	1.94	1.27
副腎機能不全	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
続発性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
甲状腺炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
妊娠、産褥および周産期の状態	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	2.25	0	1.94	1.27
妊娠	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	2.25	0	1.94	1.27
耳および迷路障害	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
回転性めまい	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
社会環境	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
パートナーの妊娠	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
物質乱用者	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

表 2.7.4.7-付録-23 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	42 (31.6%)	34 (25.8%)	39 (29.8%)	73 (27.8%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	20 (15.0%)	15 (11.4%)	21 (16.0%)	36 (13.7%)
上気道感染	9 (6.8%)	2 (1.5%)	6 (4.6%)	8 (3.0%)
鼻咽頭炎	3 (2.3%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
皮膚真菌感染	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
インフルエンザ	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
副鼻腔炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
外陰腟真菌感染	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
結膜炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
耳感染	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
腹部感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肛門カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
気管支炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
蜂巣炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
せつ	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃腸炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肛径部膿瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
切開部位感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
下気道感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
咽頭炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肺炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
白癬感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
尿路感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
水痘	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肛門膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.8%)	0	0	0
単純ヘルペス	2 (1.5%)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.8%)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.5%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8%)	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
歯感染	1 (0.8%)	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.8%)	7 (5.3%)	13 (9.9%)	20 (7.6%)
注射部位紅斑	0	1 (0.8%)	7 (5.3%)	8 (3.0%)
疲労	2 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
発熱	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
悪寒	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位神経損傷	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位疼痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位発疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位小水疱	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胸部不快感	1 (0.8%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8%)	0	0	0
胃腸障害	14 (10.5%)	9 (6.8%)	8 (6.1%)	17 (6.5%)
悪心	4 (3.0%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
クローン病	5 (3.8%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
腹痛	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
上腹部痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
痔瘻	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
便秘	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
下痢	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胃腸管瘻	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
大腸狭窄	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
口の錯感覚	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
小腸閉塞	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
嘔吐	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
嚥下障害	1 (0.8%)	0	0	0
胃炎	1 (0.8%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (6.0%)	5 (3.8%)	8 (6.1%)	13 (4.9%)
発疹	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
湿疹	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
そう痒症	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
脱毛症	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
水疱	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚病変	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
寝汗	1 (0.8%)	0	0	0
神経系障害	7 (5.3%)	4 (3.0%)	8 (6.1%)	12 (4.6%)
頭痛	3 (2.3%)	4 (3.0%)	5 (3.8%)	9 (3.4%)
浮動性めまい	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
嗜眠	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
片頭痛	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
錯感覚	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
失神	1 (0.8%)	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
三叉神経痛	1 (0.8%)	0	0	0
臨床検査	3 (2.3%)	6 (4.5%)	3 (2.3%)	9 (3.4%)
心拍数増加	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
肝機能検査異常	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
体温上昇	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肝酵素上昇	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血中アルブミン減少	1 (0.8%)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8%)	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.8%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (7.5%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
関節痛	7 (5.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
背部痛	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
筋肉痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
四肢痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
関節腫脹	1 (0.8%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
呼吸困難	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
上気道咳症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻閉	2 (1.5%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.8%)	0	0	0
鼻漏	1 (0.8%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
耳鳴	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
回転性めまい	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肝胆道系障害	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
胆石症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肝機能異常	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
乳房痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
内分泌障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
甲状腺炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
眼障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
霧視	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
血管障害	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ほてり	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
潮紅	2 (1.5%)	0	0	0
精神障害	1 (0.8%)	0	0	0
うつ病	1 (0.8%)	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TSFAE05A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae05a.sas] 07OCT2015, 17:59

表 2.7.4.7-付録-24 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	42 (31.6%)	17 (33.3%)	52 (39.1%)	34 (25.8%)	8 (27.6%)	38 (28.8%)	39 (29.8%)	7 (24.1%)	43 (32.8%)	98 (31.2%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	20 (15.0%)	9 (17.6%)	25 (18.8%)	15 (11.4%)	2 (6.9%)	17 (12.9%)	21 (16.0%)	1 (3.4%)	22 (16.8%)	48 (15.3%)
上気道感染	9 (6.8%)	1 (2.0%)	9 (6.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	6 (4.6%)	1 (3.4%)	7 (5.3%)	10 (3.2%)
鼻咽頭炎	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	4 (3.1%)	0	4 (3.1%)	7 (2.2%)
皮膚真菌感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
気管支炎	0	2 (3.9%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
耳感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
インフルエンザ	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
副鼻腔炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
外陰膣真菌感染	0	0	0	0	0	0	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	3 (1.0%)
結膜炎	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
尿路感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
ウイルス感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
汗腺膿瘍	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
膀胱炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
せつ	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肛径部膿瘍	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
単純ヘルペス	2 (1.5%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
麦粒腫	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	2 (1.5%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
咽頭炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
白癬感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.8%)	4 (7.8%)	12 (9.0%)	7 (5.3%)	3 (10.3%)	10 (7.6%)	13 (9.9%)	2 (6.9%)	14 (10.7%)	28 (8.9%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
注射部位紅斑	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	7 (5.3%)	1 (3.4%)	7 (5.3%)	10 (3.2%)
疲労	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (3.4%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	6 (1.9%)
発熱	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	5 (1.6%)
注射部位そう痒感	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	3 (1.0%)
注射部位疼痛	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
無力症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
悪寒	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
治癒不良	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位神経損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
胸部不快感	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (6.0%)	8 (15.7%)	15 (11.3%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.5%)	8 (6.1%)	3 (10.3%)	11 (8.4%)	25 (8.0%)
発疹	4 (3.0%)	2 (3.9%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (6.9%)	4 (3.1%)	8 (2.5%)
そう痒症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)
ざ瘡	0	2 (3.9%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)
脱毛症	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
湿疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
紅斑	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
水疱	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
機械性蕁麻疹	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
斑状皮疹	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
丘疹性皮疹	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚病変	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚局面	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
寝汗	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	14 (10.5%)	3 (5.9%)	15 (11.3%)	9 (6.8%)	2 (6.9%)	10 (7.6%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.9%)	22 (7.0%)
悪心	4 (3.0%)	1 (2.0%)	5 (3.8%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	7 (2.2%)
クローン病	5 (3.8%)	1 (2.0%)	6 (4.5%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	6 (1.9%)
嘔吐	2 (1.5%)	2 (3.9%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	4 (1.3%)
便秘	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
腹痛	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
上腹部痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
痔瘻	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
下痢	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
血性下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
胃腸管瘻	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大腸狭窄	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
口腔内痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
嚥下障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	7 (5.3%)	2 (3.9%)	9 (6.8%)	4 (3.0%)	1 (3.4%)	5 (3.8%)	8 (6.1%)	0	8 (6.1%)	15 (4.8%)
頭痛	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	5 (3.8%)	0	5 (3.8%)	10 (3.2%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
味覚異常	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
嗜眠	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
片頭痛	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
失神	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
三叉神経痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (2.3%)	2 (3.9%)	5 (3.8%)	6 (4.5%)	2 (6.9%)	8 (6.1%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	13 (4.1%)
心拍数増加	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
肝機能検査異常	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
リンパ球数減少	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
好中球数増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
体重減少	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
血中アルブミン減少	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
筋骨格系および結合組織障害	10 (7.5%)	4 (7.8%)	13 (9.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (3.4%)	4 (3.1%)	10 (3.2%)
関節痛	7 (5.3%)	3 (5.9%)	9 (6.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	5 (1.6%)
筋肉痛	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	3 (1.0%)
背部痛	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
関節腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.0%)	2 (3.9%)	5 (3.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	6 (1.9%)
副鼻腔うっ血	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
鼻漏	1 (0.8%)	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
鼻閉	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	2 (6.9%)	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
うつ病	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
易刺激性	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
乳房痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
内分泌障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
甲状腺炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
霧視	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
血管障害	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
潮紅	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

表 2.7.4.7-付録-25 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの有害事象発現割合
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	8	9	17
Average duration of follow-up (Weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events	4 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	16 (94.1%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)
鼻咽頭炎	1 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (44.4%)	6 (35.3%)
肛門膿瘍	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
咽頭炎	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
虫垂炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
菌血症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
気管支炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
胃腸炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
肺炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
扁桃炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
胃腸障害	1 (25.0%)	1 (12.5%)	4 (44.4%)	5 (29.4%)
痔瘻	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
齲歯	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
下痢	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
大腸閉塞	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
歯周病	1 (25.0%)	0	0	0
神経系障害	0	3 (37.5%)	2 (22.2%)	5 (29.4%)
頭痛	0	3 (37.5%)	1 (11.1%)	4 (23.5%)
体位性めまい	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
失神	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (25.0%)	2 (22.2%)	4 (23.5%)
関節痛	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
背部痛	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
頚部痛	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
四肢痛	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%)	0	4 (44.4%)	4 (23.5%)
接触性皮膚炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
汗疹	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
発疹	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
湿疹	1 (25.0%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (25.0%)	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
血液およびリンパ系障害	1 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
貧血	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
白血球減少症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
鉄欠乏性貧血	1 (25.0%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
胆石症	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
肝機能異常	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
代謝および栄養障害	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
脱水	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
卵巣良性腫瘍	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
大腸腺腫	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
眼障害	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
眼精疲労	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
非心臓性胸痛	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
発熱	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
免疫系障害	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
過敏症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
挫傷	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
皮膚擦過傷	1 (25.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
咳嗽	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TJPAE01A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae01a.sas] 28OCT2015, 23:35

表 2.7.4.7-付録-26 寛解維持期（最大 44 週間）の有害事象発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized (Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	31.7	38.1	39.3	22.9	42.2	36.0	21.5	40.8	40.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events	4 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)	1 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	9 (100.0%)	18 (100.0%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)	5 (62.5%)	1 (100.0%)	6 (75.0%)	8 (88.9%)	0	8 (88.9%)	15 (83.3%)
鼻咽頭炎	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)	4 (44.4%)	0	4 (44.4%)	7 (38.9%)
肛門膿瘍	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)	0	0	0	2 (11.1%)
咽頭炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
虫垂炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
菌血症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
胃腸障害	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (100.0%)	2 (25.0%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	5 (55.6%)	7 (38.9%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
結腸瘻	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
クローン病	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
齲歯	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
腸炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
歯周病	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (25.0%)	1 (100.0%)	3 (37.5%)	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	5 (27.8%)
関節痛	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
背部痛	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
頚部痛	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
神経系障害	0	0	0	3 (37.5%)	0	3 (37.5%)	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	5 (27.8%)
頭痛	0	0	0	3 (37.5%)	0	3 (37.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	4 (22.2%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
失神	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	0	0	0	4 (44.4%)	0	4 (44.4%)	4 (22.2%)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
汗疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
湿疹	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	3 (16.7%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
白血球減少症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
脱水	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
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	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
卵巣良性腫瘍	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
大腸腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
発熱	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
免疫系障害	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
過敏症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
挫傷	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
皮膚擦過傷	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
咳嗽	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

表 2.7.4.7-付録-27 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	0	0	5 (55.6%)	5 (29.4%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	0	0	3 (33.3%)	3 (17.6%)
鼻咽頭炎	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
肝胆道系障害	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
胆石症	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
肝機能異常	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
発疹	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
胃腸障害	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
下痢	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TJPAE05A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae05a.sas] 28OCT2015, 23:36

表 2.7.4.7-付録-28 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	31.7	38.1	39.3	22.9	42.2	36.0	21.5	40.8	40.9
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	0	0	0	0	0	0	5 (55.6%)	0	5 (55.6%)	5 (27.8%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	3 (33.3%)	0	3 (33.3%)	3 (16.7%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)

	placebo[a]			ustekinumab					
			90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

[TJPAE05C.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpaec.sas] 28OCT2015, 23:37

表 2.7.4.7-付録-29 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
有害事象の 100 人年あたりの発現例数
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Avg duration of follow-up (weeks)[a]	25.51	31.30
Avg duration of treatment (weeks)	19.69	23.40
Total subject-years of follow-up	101	202
Number of subjects with adverse events	165	259
Number of subjects with adverse events per 100 subject-years	163.30	128.43
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	83.13	70.42
鼻咽頭炎	13.86	16.86
上気道感染	22.76	12.89
副鼻腔炎	2.97	6.94
インフルエンザ	5.94	6.45
尿路感染	2.97	6.45
ウイルス性胃腸炎	0.99	4.46
気管支炎	3.96	3.97
胃腸炎	6.93	3.97
外陰腟真菌感染	0.99	2.98
耳感染	0.99	2.48
鼻炎	0.99	2.48
咽頭炎	0.99	1.98
結膜炎	0.00	1.49
膀胱炎	0.99	1.49
皮膚真菌感染	0.99	1.49
ウイルス感染	0.99	1.49
肛門膿瘍	3.96	0.99
虫垂炎	0.00	0.99
蜂巣炎	0.99	0.99
慢性副鼻腔炎	0.00	0.99
せつ	0.99	0.99
麦粒腫	1.98	0.99
下気道感染	0.00	0.99
肺炎	1.98	0.99
皮膚感染	0.00	0.99
白癬感染	0.00	0.99
扁桃炎	0.00	0.99
外陰部腟カンジダ症	0.00	0.99
腹部感染	0.00	0.50
肛門カンジダ症	0.00	0.50
菌血症	0.00	0.50
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.50
カンジダ感染	1.98	0.50
クラミジア感染	0.00	0.50
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.99	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.99	0.50
憩室炎	0.00	0.50
大腸菌性尿路感染	0.00	0.50
眼感染	0.00	0.50
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	0.50
細菌性消化管感染	0.00	0.50
ウイルス性消化管感染	0.00	0.50
陰部ヘルペス	0.99	0.50
歯肉炎	0.00	0.50
肛径部膿瘍	0.00	0.50
帯状疱疹	1.98	0.50
切開部位感染	0.00	0.50
喉頭炎	0.00	0.50
マイコプラズマ感染	0.00	0.50
鼻前庭炎	0.00	0.50
眼帯状疱疹	0.00	0.50
口腔カンジダ症	0.00	0.50
口腔ヘルペス	3.96	0.50
耳下腺炎	0.00	0.50
術後創感染	0.00	0.50
歯髄炎	0.00	0.50
気道感染	0.00	0.50
副鼻腔気管支炎	0.00	0.50
ブドウ球菌皮膚感染	0.00	0.50
歯感染	0.99	0.50
気管気管支炎	0.99	0.50
細菌性膣炎	0.00	0.50
水痘	0.00	0.50
ウイルス性上気道感染	0.00	0.50
腹部膿瘍	0.99	0.00
細菌性結膜炎	0.99	0.00
クリプトスポリジウム感染	0.99	0.00
感染性下痢	0.99	0.00
単純ヘルペス	1.98	0.00
膿痂疹	0.99	0.00
感染性嚢腫	0.99	0.00
注入部位蜂巣炎	0.99	0.00
迷路炎	0.99	0.00
限局性感染	0.99	0.00
爪囲炎	0.99	0.00
レンサ球菌性咽頭炎	1.98	0.00
腎盂腎炎	0.99	0.00
ウイルス性気道感染	0.99	0.00
小腸内細菌過剰増殖	0.99	0.00
結核	0.99	0.00
細菌性尿路感染	0.99	0.00
前庭神経炎	0.99	0.00
胃腸障害	88.08	60.00
クローン病	29.69	18.84
腹痛	18.80	12.89
悪心	12.87	8.93
下痢	8.91	7.93
嘔吐	12.87	5.95
便秘	3.96	4.46

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
上腹部痛	4.95	3.47
痔瘻	5.94	2.48
裂肛	0.00	1.98
肛門周囲痛	0.99	1.98
腹部膨満	2.97	1.49
アフタ性口内炎	1.98	1.49
消化不良	0.99	1.49
放屁	0.00	1.49
胃食道逆流性疾患	2.97	1.49
大腸狭窄	0.99	1.49
小腸閉塞	0.00	1.49
下腹部痛	0.00	0.99
齲歯	0.00	0.99
食中毒	0.00	0.99
胃炎	0.99	0.99
吐血	0.00	0.99
痔核	1.98	0.99
直腸出血	1.98	0.99
肛門そう痒症	0.00	0.50
肛門直腸不快感	0.00	0.50
口唇炎	0.00	0.50
便意切迫	0.99	0.50
血性下痢	0.99	0.50
十二指腸潰瘍	0.00	0.50
嚥下障害	0.99	0.50
腸炎	0.00	0.50
便失禁	0.00	0.50
変色便	0.00	0.50
胃腸管瘻	0.00	0.50
血便排泄	0.99	0.50
回腸瘻	0.00	0.50
回腸狭窄	0.99	0.50
腸管瘻	0.00	0.50
大腸閉塞	0.00	0.50
大腸ポリープ	0.00	0.50
口腔内潰瘍形成	2.97	0.50
食道炎	0.00	0.50
口腔粘膜水疱形成	0.00	0.50
口の錯感覚	0.00	0.50
歯周病	0.99	0.50
嚢炎	0.00	0.50
舌変色	0.00	0.50
腹部不快感	1.98	0.00
肛門の炎症	1.98	0.00
肛門皮膚垂	0.99	0.00
歯不快感	0.99	0.00
腸膀胱瘻	0.99	0.00
排便回数増加	0.99	0.00
痔出血	0.99	0.00
口の感覚鈍麻	0.99	0.00
大腸穿孔	0.99	0.00
直腸しぶり	0.99	0.00
歯痛	1.98	0.00
筋骨格系および結合組織障害	44.54	39.17

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
関節痛	19.79	21.82
背部痛	8.91	5.95
筋肉痛	1.98	2.98
四肢痛	0.00	2.98
関節炎	4.95	2.48
筋力低下	0.00	0.99
骨粗鬆症	0.00	0.99
滑液嚢腫	0.00	0.99
弾発指	0.00	0.99
滑液包炎	0.00	0.50
椎間板突出	0.00	0.50
関節滲出液	0.00	0.50
筋痙縮	0.00	0.50
筋緊張	0.00	0.50
筋骨格系胸痛	1.98	0.50
筋骨格硬直	1.98	0.50
頚部痛	0.00	0.50
変形性関節症	0.00	0.50
骨減少症	0.00	0.50
顎痛	0.00	0.50
膝蓋大腿関節痛症候群	0.00	0.50
肩回旋筋腱板症候群	0.00	0.50
腱鞘炎	0.00	0.50
斜頚	0.00	0.50
肋軟骨炎	0.99	0.00
線維筋痛	0.99	0.00
側腹部痛	1.98	0.00
鼡径部痛	0.99	0.00
関節腫脹	0.99	0.00
腰部脊柱管狭窄症	0.99	0.00
筋骨格不快感	0.99	0.00
関節周囲炎	0.99	0.00
リウマチ性多発筋痛	0.99	0.00
関節リウマチ	0.99	0.00
顎関節症候群	0.99	0.00
腱痛	0.99	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	39.59	28.76
発熱	10.89	9.92
疲労	10.89	7.93
インフルエンザ様疾患	5.94	4.46
注射部位紅斑	0.99	3.97
無力症	0.99	1.49
倦怠感	0.99	1.49
注射部位疼痛	0.99	0.99
注射部位蕁麻疹	0.00	0.99
末梢性浮腫	1.98	0.99
末梢腫脹	0.00	0.99
腋窩痛	0.00	0.50
悪寒	0.99	0.50
冷感	0.00	0.50
注射部位内出血	0.00	0.50
注射部位神経損傷	0.00	0.50
注射部位知覚異常	0.00	0.50
注射部位発疹	0.00	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
注射部位腫脹	0.00	0.50
注射部位小水疱	0.00	0.50
局所腫脹	0.00	0.50
非心臓性胸痛	1.98	0.50
恥骨上痛	0.00	0.50
胸部不快感	1.98	0.00
嚢胞	0.99	0.00
顔面浮腫	0.99	0.00
熱感	0.99	0.00
限局性浮腫	0.99	0.00
疼痛	1.98	0.00
口渇	0.99	0.00
ワクチン接種部位炎症	0.99	0.00
ワクチン接種部位腫脹	0.99	0.00
皮膚および皮下組織障害	38.60	28.27
発疹	5.94	5.95
そう痒症	2.97	4.96
ざ瘡	0.99	1.98
湿疹	1.98	1.98
蕁麻疹	1.98	1.98
接触性皮膚炎	0.00	1.49
そう痒性皮疹	0.99	1.49
脱毛症	6.93	0.99
水疱	0.00	0.99
多汗症	0.00	0.99
扁平苔癬	0.00	0.99
寝汗	4.95	0.99
皮膚病変	3.96	0.99
日光角化症	0.00	0.50
冷汗	0.00	0.50
褥瘡性潰瘍	0.00	0.50
皮膚炎	0.00	0.50
乾癬様皮膚炎	0.00	0.50
斑状出血	0.00	0.50
皮脂欠乏性湿疹	0.00	0.50
紅斑	0.99	0.50
結節性紅斑	0.00	0.50
汗腺炎	0.00	0.50
過角化	0.00	0.50
汗疹	0.00	0.50
乾癬	0.00	0.50
脂漏性皮膚炎	0.00	0.50
皮膚障害	0.00	0.50
皮膚潰瘍	0.99	0.50
アトピー性皮膚炎	0.99	0.00
皮膚乾燥	1.98	0.00
網状皮斑	0.99	0.00
紅斑性皮疹	0.99	0.00
全身性皮疹	0.99	0.00
皮膚灼熱感	0.99	0.00
皮膚刺激	0.99	0.00
皮膚腫瘤	0.99	0.00
神経系障害	30.68	24.30
頭痛	18.80	16.86

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
片頭痛	2.97	2.98
浮動性めまい	5.94	2.48
体位性めまい	0.99	0.99
嗜眠	0.00	0.99
錯感覚	0.99	0.99
失神	1.98	0.99
手根管症候群	0.00	0.50
意識消失	0.00	0.50
下肢静止不能症候群	0.00	0.50
副鼻腔炎に伴う頭痛	0.00	0.50
振戦	0.00	0.50
味覚異常	0.99	0.00
感覚鈍麻	0.99	0.00
記憶障害	0.99	0.00
前兆を伴う片頭痛	0.99	0.00
末梢性ニューロパチー	0.99	0.00
松果体嚢胞	0.99	0.00
感覚障害	0.99	0.00
傾眠	0.99	0.00
三叉神経痛	1.98	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20.78	14.88
咳嗽	5.94	5.45
口腔咽頭痛	5.94	2.98
鼻閉	5.94	1.49
副鼻腔うっ血	0.99	1.49
上気道咳症候群	0.00	0.99
喘息	0.00	0.50
呼吸困難	0.00	0.50
労作性呼吸困難	0.00	0.50
咽頭紅斑	0.00	0.50
湿性咳嗽	0.00	0.50
鼻漏	1.98	0.50
鼻出血	0.99	0.00
喀血	0.99	0.00
副鼻腔不快感	0.99	0.00
臨床検査	8.91	11.90
肝機能検査異常	1.98	1.98
好中球数増加	0.00	1.49
体重減少	2.97	1.49
心拍数増加	0.00	0.99
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.00	0.50
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.00	0.50
血中アルブミン減少	0.99	0.50
血中アルカリホスファターゼ増加	0.00	0.50
血中ブドウ糖増加	0.00	0.50
血中カリウム減少	0.00	0.50
拡張期血圧上昇	0.00	0.50
体温上昇	0.00	0.50
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.50
ヘモグロビン減少	0.00	0.50
肝酵素上昇	0.00	0.50
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0.00	0.50
血小板数増加	0.00	0.50
血清フェリチン減少	0.00	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
トランスアミナーゼ上昇	0.00	0.50
ビタミンD減少	0.00	0.50
白血球数増加	0.00	0.50
血中クレアチニン増加	0.99	0.00
好酸球数増加	0.99	0.00
ヘマトクリット減少	0.99	0.00
総蛋白減少	0.99	0.00
白血球数減少	0.99	0.00
傷害、中毒および処置合併症	11.88	8.93
肉離れ	0.00	1.49
挫傷	1.98	0.99
足骨折	0.00	0.99
アレルギー性輸血反応	0.00	0.50
足関節部骨折	0.99	0.50
節足動物咬傷	0.00	0.50
転倒	0.00	0.50
裂傷	0.00	0.50
靭帯捻挫	1.98	0.50
半月板損傷	0.00	0.50
処置によるめまい	0.00	0.50
処置による疼痛	1.98	0.50
皮膚擦過傷	1.98	0.50
脊柱損傷	0.00	0.50
腱断裂	0.00	0.50
創傷	0.00	0.50
頭部損傷	0.99	0.00
筋損傷	0.99	0.00
外傷後頚部症候群	0.99	0.00
血液およびリンパ系障害	3.96	7.93
貧血	0.00	4.96
白血球増加症	0.00	1.49
リンパ球減少症	0.99	0.99
鉄欠乏性貧血	1.98	0.50
白血球減少症	0.99	0.50
血小板増加症	0.00	0.50
精神障害	8.91	7.93
うつ病	3.96	2.98
不眠症	1.98	1.98
不安	0.99	1.49
パニック発作	0.00	0.99
異常な夢	0.00	0.50
錯乱状態	0.99	0.50
抑うつ気分	0.00	0.50
睡眠障害	0.99	0.50
自殺念慮	0.00	0.50
気分動揺	0.99	0.00
眼障害	9.90	7.44
白内障	0.99	0.99
ぶどう膜炎	0.00	0.99
眼精疲労	0.00	0.50
眼瞼炎	0.00	0.50
霰粒腫	0.00	0.50
結膜出血	0.00	0.50
アレルギー性結膜炎	0.00	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
眼の隈	0.00	0.50
眼乾燥	0.00	0.50
眼瞼湿疹	0.00	0.50
眼刺激	0.00	0.50
眼部腫脹	0.99	0.50
虹彩炎	0.00	0.50
流涙増加	0.00	0.50
霧視	0.00	0.50
眼脂	0.99	0.00
眼そう痒症	0.99	0.00
虹彩毛様体炎	0.99	0.00
角膜炎	0.99	0.00
眼充血	2.97	0.00
視力低下	0.99	0.00
視力障害	0.99	0.00
代謝および栄養障害	2.97	6.94
脱水	0.00	1.49
食欲減退	0.00	0.99
低カリウム血症	0.00	0.99
ビタミンＢ１２欠乏	0.00	0.99
ビタミンＤ欠乏	0.99	0.99
痛風	0.99	0.50
高コレステロール血症	0.00	0.50
高血糖	0.00	0.50
鉄欠乏	0.00	0.50
ビタミンＢ６欠乏	0.99	0.00
腎および尿路障害	7.92	4.96
排尿困難	0.00	1.98
腎結石症	3.96	0.99
腎仙痛	0.00	0.99
膀胱痙縮	0.00	0.50
失禁	0.00	0.50
蛋白尿	0.00	0.50
血尿	0.99	0.00
夜間頻尿	0.99	0.00
頻尿	0.99	0.00
多尿	0.99	0.00
腎臓痛	0.99	0.00
血管障害	2.97	4.96
高血圧	0.99	1.98
ほてり	0.00	1.49
深部静脈血栓症	0.00	0.50
本態性高血圧症	0.00	0.50
潮紅	1.98	0.50
起立性高血圧	0.00	0.50
免疫系障害	2.97	2.98
季節性アレルギー	2.97	1.98
薬物過敏症	0.00	0.50
過敏症	0.00	0.50
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）	3.96	2.98
基底細胞癌	0.99	0.50
卵巣良性腫瘍	0.00	0.50
唾液腺の良性新生物	0.00	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
大腸腺腫	0.00	0.50
ケラトアカントーマ	0.00	0.50
メラノサイト性母斑	0.00	0.50
卵巣腺腫	0.00	0.50
アクロコルドン	0.99	0.00
髄膜腫	0.99	0.00
子宮平滑筋腫	0.99	0.00
生殖系および乳房障害	6.93	2.48
卵巣嚢胞	0.00	0.99
乳房痛	0.00	0.50
子宮頚部上皮異形成	0.00	0.50
不正子宮出血	0.00	0.50
乳房分泌	0.99	0.00
乳房腫瘤	0.99	0.00
月経困難症	1.98	0.00
女性生殖器瘙	0.99	0.00
月経過多	0.99	0.00
月経前症候群	0.99	0.00
外陰腟灼熱感	0.99	0.00
肝胆道系障害	0.00	1.98
胆石症	0.00	0.99
胆道仙痛	0.00	0.50
肝機能異常	0.00	0.50
心臓障害	0.99	1.49
動悸	0.99	0.99
心房細動	0.00	0.50
耳および迷路障害	3.96	1.49
回転性めまい	2.97	0.99
耳鳴	0.99	0.50
妊娠、産褥および周産期の状態	0.99	1.49
妊娠	0.99	1.49
内分泌障害	0.00	0.99
副腎機能不全	0.00	0.50
甲状腺炎	0.00	0.50
社会環境	0.99	0.99
パートナーの妊娠	0.00	0.99
物質乱用者	0.99	0.00

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFAE31B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFAE31B.SAS] 09OCT2015, 15:57

表 2.7.4.7-付録-30 有害事象の時期別発現割合

（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
Analysis Set: treated subjects	466	941	123	1157	121	1056	112	832
Total number of subjects with TEAEs	282 (60.5%)	559 (59.4%)	71 (57.7%)	690 (59.6%)	78 (64.5%)	533 (50.5%)	69 (61.6%)	505 (60.7%)
MedDRA SOC/preferred term [g]								
血液およびリンパ系障害	12 (2.6%)	25 (2.7%)	1 (0.8%)	21 (1.8%)	4 (3.3%)	21 (2.0%)	3 (2.7%)	23 (2.8%)
貧血	8 (1.7%)	12 (1.3%)	1 (0.8%)	8 (0.7%)	4 (3.3%)	12 (1.1%)	1 (0.9%)	5 (0.6%)
白血球減少症	0	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	4 (0.5%)
鉄欠乏性貧血	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.4%)	0	7 (0.8%)
リンパ節症	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.2%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	3 (0.4%)
リンパ節痛	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
特発性血腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
血小板減少症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
慢性疾患の貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
好中球減少症	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
好中球増加症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脾腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
血小板増加症	1 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0
心臓障害	4 (0.9%)	8 (0.9%)	1 (0.8%)	9 (0.8%)	0	8 (0.8%)	0	5 (0.6%)
動悸	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
頻脈	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)	0	4 (0.4%)	0	1 (0.1%)
心房細動	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
徐脈	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
心不全	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
心膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
不整脈	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
心粗動	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
大動脈二尖弁	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.4%)	7 (0.7%)	0	9 (0.8%)	2 (1.7%)	6 (0.6%)	0	6 (0.7%)
耳そう痒症	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.2%)
回転性めまい	0	2 (0.2%)	0	5 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
耳痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
耳管機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
乗物酔い	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
耳漏	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
鼓膜障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
内分泌障害	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
クッシング様症状	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
続発性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
眼障害	11 (2.4%)	30 (3.2%)	1 (0.8%)	19 (1.6%)	1 (0.8%)	17 (1.6%)	4 (3.6%)	24 (2.9%)
眼乾燥	2 (0.4%)	5 (0.5%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
虹彩炎	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ぶどう膜炎	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
視力障害	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
眼痛	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
眼充血	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
白内障	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
複視	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
眼のアレルギー	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
眼球浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
羞明	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
視力低下	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
乱視	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼炎	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
霰粒腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.2%)
結膜出血	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
結膜充血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
眼の炎症	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	3 (0.3%)	0	0
眼部腫脹	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
緑内障	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
遠視	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
流涙増加	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
黄斑円孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
高眼圧症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
光視症	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
瞼裂斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
老視	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
瞳孔反射障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
瞳孔不同	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
網膜梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
斜視	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.9%)	0
胃腸障害	123 (26.4%)	210 (22.3%)	28 (22.8%)	266 (23.0%)	36 (29.8%)	195 (18.5%)	32 (28.6%)	218 (26.2%)
悪心	22 (4.7%)	52 (5.5%)	1 (0.8%)	46 (4.0%)	8 (6.6%)	23 (2.2%)	5 (4.5%)	31 (3.7%)
腹痛	20 (4.3%)	38 (4.0%)	4 (3.3%)	50 (4.3%)	6 (5.0%)	27 (2.6%)	5 (4.5%)	44 (5.3%)
クローン病	35 (7.5%)	36 (3.8%)	10 (8.1%)	69 (6.0%)	6 (5.0%)	59 (5.6%)	7 (6.3%)	54 (6.5%)
嘔吐	12 (2.6%)	34 (3.6%)	1 (0.8%)	23 (2.0%)	1 (0.8%)	26 (2.5%)	3 (2.7%)	25 (3.0%)
便秘	2 (0.4%)	11 (1.2%)	0	16 (1.4%)	1 (0.8%)	9 (0.9%)	0	8 (1.0%)
上腹部痛	3 (0.6%)	9 (1.0%)	2 (1.6%)	13 (1.1%)	4 (3.3%)	13 (1.2%)	2 (1.8%)	11 (1.3%)
消化不良	8 (1.7%)	9 (1.0%)	1 (0.8%)	5 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	1 (0.9%)	7 (0.8%)
腹部膨満	4 (0.9%)	8 (0.9%)	1 (0.8%)	8 (0.7%)	1 (0.8%)	7 (0.7%)	2 (1.8%)	5 (0.6%)
裂肛	0	7 (0.7%)	0	8 (0.7%)	2 (1.7%)	3 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
下痢	10 (2.1%)	7 (0.7%)	3 (2.4%)	13 (1.1%)	2 (1.7%)	20 (1.9%)	5 (4.5%)	18 (2.2%)
下腹部痛	1 (0.2%)	5 (0.5%)	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	4 (0.4%)	1 (0.9%)	6 (0.7%)
痔核	2 (0.4%)	5 (0.5%)	3 (2.4%)	5 (0.4%)	1 (0.8%)	4 (0.4%)	1 (0.9%)	6 (0.7%)
直腸出血	5 (1.1%)	5 (0.5%)	1 (0.8%)	6 (0.5%)	0	3 (0.3%)	0	5 (0.6%)
小腸閉塞	2 (0.4%)	5 (0.5%)	0	9 (0.8%)	1 (0.8%)	7 (0.7%)	0	6 (0.7%)
歯痛	0	5 (0.5%)	2 (1.6%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
アフタ性口内炎	5 (1.1%)	4 (0.4%)	0	10 (0.9%)	3 (2.5%)	7 (0.7%)	0	7 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	4 (0.3%)	1 (0.8%)	8 (0.8%)	2 (1.8%)	4 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	5 (1.1%)	4 (0.4%)	0	7 (0.6%)	0	2 (0.2%)	0	5 (0.6%)
肛門周囲痛	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	7 (0.6%)	0	5 (0.5%)	0	1 (0.1%)
痔瘻	5 (1.1%)	3 (0.3%)	1 (0.8%)	11 (1.0%)	2 (1.7%)	9 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (0.6%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
齲歯	0	3 (0.3%)	2 (1.6%)	3 (0.3%)	0	4 (0.4%)	0	1 (0.1%)
放屁	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
口の錯感覚	0	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0
肛門直腸不快感	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
口内乾燥	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腸管皮膚瘻	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
舌痛	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
血便排泄	3 (0.6%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	1 (0.9%)	5 (0.6%)
単径ヘルニア	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.9%)	0
直腸裂	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
腹部圧痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
肛門ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
肛門直腸障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
心窩部不快感	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
変色便	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血性胃潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
胃炎	2 (0.4%)	1 (0.1%)	0	5 (0.4%)	0	3 (0.3%)	0	3 (0.4%)
腸管狭窄	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
直腸狭窄	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
脂肪便	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腹部癒着	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
腹部不快感	2 (0.4%)	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
腹部腫瘤	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部硬直	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
肛門びらん	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
肛門出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.5%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
肛門そう痒症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
肛門皮膚垂	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
肛門狭窄	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肛門直腸狭窄	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
唾液欠乏	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
胆汁酸吸収不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
便通不規則	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
呼気臭	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口腔内被膜	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
周期性嘔吐症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
便意切迫	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.9%)	0
歯不快感	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血性下痢	1 (0.2%)	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
十二指腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
細菌叢異常症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
嚥下障害	0	0	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
小腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.9%)	0
腸膀胱瘻	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
びらん性食道炎	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0
おくび	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
便失禁	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
便量増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
糞塊	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
軟便	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	1 (0.2%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	3 (0.4%)
排便回数増加	2 (0.4%)	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	4 (0.5%)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
胃十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
胃腸管瘻	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
胃腸出血	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
胃腸音異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
歯肉出血	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
歯肉退縮	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
吐血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	0
痔出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
回腸瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
回腸狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
麻痺性イレウス	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腸管瘻	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
腸閉塞	1 (0.2%)	0	0	4 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
大腸閉塞	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
大腸狭窄	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
大腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
メレナ	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
粘液便	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
嚥下痛	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
食道不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
食道狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
膵炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
歯周病	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
嚢炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
直腸しぶり	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
レッチング	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
小腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸狭窄	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
口内炎	2 (0.4%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (11.4%)	117 (12.4%)	14 (11.4%)	117 (10.1%)	7 (5.8%)	59 (5.6%)	11 (9.8%)	88 (10.6%)
発熱	25 (5.4%)	48 (5.1%)	7 (5.7%)	38 (3.3%)	4 (3.3%)	24 (2.3%)	6 (5.4%)	27 (3.2%)
疲労	16 (3.4%)	23 (2.4%)	5 (4.1%)	28 (2.4%)	2 (1.7%)	12 (1.1%)	3 (2.7%)	12 (1.4%)
無力症	2 (0.4%)	11 (1.2%)	0	5 (0.4%)	0	4 (0.4%)	1 (0.9%)	6 (0.7%)
非心臓性胸痛	3 (0.6%)	6 (0.6%)	0	6 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
末梢性浮腫	3 (0.6%)	6 (0.6%)	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (1.8%)	5 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	5 (0.5%)	1 (0.8%)	6 (0.5%)	1 (0.8%)	5 (0.5%)	1 (0.9%)	8 (1.0%)
末梢腫脹	0	4 (0.4%)	0	4 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.2%)
倦怠感	0	3 (0.3%)	0	5 (0.4%)	0	0	0	0
小結節	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)
顔面痛	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
異常感	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
熱感	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
治癒不良	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
炎症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
注入部位血腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
注入部位腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	1 (0.1%)	2 (1.6%)	10 (0.9%)	0	6 (0.6%)	0	12 (1.4%)
疼痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
乾燥症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
悪寒	2 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
異形成	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
早期満腹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
冷感	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
注入部位発疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位内出血	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
注射部位炎症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
注射部位神経損傷	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
注射部位浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位疼痛	0	0	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
注射部位知覚異常	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	3 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)
注射部位発疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	3 (0.3%)	0	0	0	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
局所腫脹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
活動状態低下	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
口渇	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
ワクチン接種部位腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
肝胆道系障害	2 (0.4%)	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	5 (0.6%)
胆管炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
胆管結石	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
胆石症	0	0	0	0	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
肝嚢胞	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.2%)	5 (0.5%)	1 (0.8%)	10 (0.9%)	0	3 (0.3%)	2 (1.8%)	6 (0.7%)
季節性アレルギー	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.8%)	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	4 (0.5%)
食物アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
医療機器アレルギー	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
４型過敏症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
感染症および寄生虫症	103 (22.1%)	207 (22.0%)	25 (20.3%)	262 (22.6%)	39 (32.2%)	218 (20.6%)	31 (27.7%)	235 (28.2%)
鼻咽頭炎	23 (4.9%)	47 (5.0%)	5 (4.1%)	61 (5.3%)	6 (5.0%)	49 (4.6%)	7 (6.3%)	50 (6.0%)
上気道感染	20 (4.3%)	34 (3.6%)	3 (2.4%)	42 (3.6%)	1 (0.8%)	34 (3.2%)	4 (3.6%)	35 (4.2%)
胃腸炎	4 (0.9%)	11 (1.2%)	2 (1.6%)	17 (1.5%)	2 (1.7%)	11 (1.0%)	0	20 (2.4%)
副鼻腔炎	9 (1.9%)	11 (1.2%)	2 (1.6%)	15 (1.3%)	2 (1.7%)	13 (1.2%)	2 (1.8%)	23 (2.8%)
気管支炎	10 (2.1%)	9 (1.0%)	0	10 (0.9%)	1 (0.8%)	8 (0.8%)	1 (0.9%)	10 (1.2%)
インフルエンザ	2 (0.4%)	9 (1.0%)	1 (0.8%)	16 (1.4%)	1 (0.8%)	10 (0.9%)	2 (1.8%)	14 (1.7%)
口腔ヘルペス	3 (0.6%)	7 (0.7%)	2 (1.6%)	9 (0.8%)	0	6 (0.6%)	0	8 (1.0%)
肛門膿瘍	6 (1.3%)	6 (0.6%)	0	8 (0.7%)	4 (3.3%)	5 (0.5%)	2 (1.8%)	5 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	0
尿路感染	5 (1.1%)	6 (0.6%)	2 (1.6%)	19 (1.6%)	4 (3.3%)	9 (0.9%)	2 (1.8%)	13 (1.6%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	5 (0.5%)	3 (2.4%)	10 (0.9%)	0	6 (0.6%)	2 (1.8%)	15 (1.8%)
毛包炎	0	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	1 (0.9%)	0
咽頭炎	0	4 (0.4%)	0	5 (0.4%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	6 (0.7%)
外陰部腟カンジダ症	0	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	4 (0.5%)
外陰腟真菌感染	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	4 (0.3%)	2 (1.7%)	7 (0.7%)	0	4 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
単径部膿瘍	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
下気道感染	2 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.8%)	4 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腸管膿瘍	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
膀胱炎	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	3 (0.4%)
耳感染	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	5 (0.4%)	0	7 (0.7%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
帯状疱疹	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	3 (0.4%)
口腔カンジダ症	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	1 (0.8%)	6 (0.6%)	0	2 (0.2%)
中耳炎	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
気道感染	0	2 (0.2%)	2 (1.6%)	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)
鼻炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	4 (0.5%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	5 (0.5%)	0	3 (0.4%)
腟感染	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.8%)	6 (0.5%)	2 (1.7%)	6 (0.6%)	1 (0.9%)	4 (0.5%)
ウイルス性咽頭炎	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
急性扁桃炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
痔瘻感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	0
真菌性肛門感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
細菌性腟症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
医療機器関連感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
丹毒	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	3 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
消化管感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	2 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
単純ヘルペス	2 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
咬傷感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
椎間板炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
迷路炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
限局性感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
爪囲炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
肝周囲膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
会陰膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
毛巣嚢胞	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腰筋膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	0	2 (1.8%)	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.1%)	0	0	2 (1.7%)	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	0	0	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
膿瘍	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
口腔膿瘍	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
汗腺膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
歯槽骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
肛門カンジダ症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
菌血症	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
クラミジア感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
結膜炎	0	0	0	7 (0.6%)	0	5 (0.5%)	2 (1.8%)	1 (0.1%)
細菌性結膜炎	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
感染性下痢	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
感染性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
感染性腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
細菌性腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
眼感染	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0
せつ	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
細菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
細菌性消化管感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
性器膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
真菌性性器感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
伝染性単核症肝炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
麦粒腫	0	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
膿痂疹	1 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
切開部位感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	2 (0.2%)
感染性瘻孔	3 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
喉頭炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
粘膜感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
鼻前庭炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
精巣炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	2 (1.8%)	0
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
肺炎	1 (0.2%)	0	0	3 (0.3%)	0	4 (0.4%)	0	5 (0.6%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
ロタウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
敗血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
小腸内細菌過剰増殖	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
軟部組織感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
ストーマ部膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
足部白癬	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
歯感染	2 (0.4%)	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	2 (1.7%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
気管炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)
結核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
膣膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
細菌性膣炎	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)
水痘	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
前庭神経炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
トリコモナス性外陰部膣炎	0	0	0	0	2 (1.7%)	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	13 (2.8%)	26 (2.8%)	4 (3.3%)	34 (2.9%)	1 (0.8%)	25 (2.4%)	7 (6.3%)	39 (4.7%)
節足動物咬傷	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
靭帯捻挫	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	0	4 (0.5%)
肉離れ	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
動物咬傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
節足動物刺傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
背部損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
骨挫傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脳振盪	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (0.2%)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
裂傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
四肢損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
筋損傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
筋断裂	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
爪損傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
術後ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
処置による嘔吐	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
交通事故	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
皮膚創傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	2 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
創傷	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腹部損傷	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腹部創離開	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
アルコール中毒	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
術後貧血	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
吻合部出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
吻合部狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
胸部損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
造影剤反応	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	2 (0.4%)	0	0	5 (0.4%)	0	4 (0.4%)	2 (1.8%)	4 (0.5%)
環境曝露	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
眼の熱傷	1 (0.2%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
足骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
手骨折	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	0
熱射病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
上腕骨骨折	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
切開部位痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
注入に伴う反応	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
半月板損傷	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
神経損傷	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
処置後下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
術後イレウス	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
処置によるめまい	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	5 (0.5%)	1 (0.9%)	3 (0.4%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脊柱損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
胸骨損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ストーマ部炎症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
眼の擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
滑膜断裂	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
腱断裂	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
各種物質毒性	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
臨床検査	10 (2.1%)	28 (3.0%)	2 (1.6%)	26 (2.2%)	1 (0.8%)	29 (2.7%)	7 (6.3%)	29 (3.5%)
血中ブドウ糖増加	0	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
血中アルブミン減少	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	3 (0.3%)	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	0
肝機能検査異常	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	5 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
血圧上昇	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
体温上昇	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
好中球数増加	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
血小板数増加	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンＥ増加	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血圧異常	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン異常	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
体重増加	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
白血球数減少	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	0
白血球数増加	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	1 (0.9%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.4%)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
出血時間延長	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
血中電解質異常	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
血中鉄減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
血中カリウム増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心拍数増加	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
臨床検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0
子宮頚部スミア異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
体重減少	1 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	8 (0.8%)	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
代謝および栄養障害	12 (2.6%)	25 (2.7%)	1 (0.8%)	32 (2.8%)	3 (2.5%)	17 (1.6%)	3 (2.7%)	18 (2.2%)
食欲減退	3 (0.6%)	7 (0.7%)	0	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	3 (0.6%)	6 (0.6%)	0	9 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
糖尿病	0	3 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
脱水	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	8 (0.7%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	4 (0.5%)
体液貯留	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
痛風	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
高血糖	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
低アルブミン血症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	0	0
脂肪性浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
低血糖症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
血液量減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
鉄欠乏	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2%)	0	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0
ビタミンＢ６欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ビタミンD欠乏	1 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	3 (0.4%)
亜鉛欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	58 (12.4%)	134 (14.2%)	16 (13.0%)	141 (12.2%)	19 (15.7%)	91 (8.6%)	17 (15.2%)	102 (12.3%)
関節痛	22 (4.7%)	60 (6.4%)	9 (7.3%)	75 (6.5%)	11 (9.1%)	43 (4.1%)	11 (9.8%)	49 (5.9%)
背部痛	9 (1.9%)	19 (2.0%)	1 (0.8%)	19 (1.6%)	0	14 (1.3%)	1 (0.9%)	16 (1.9%)
筋肉痛	5 (1.1%)	14 (1.5%)	1 (0.8%)	12 (1.0%)	0	4 (0.4%)	0	4 (0.5%)
関節炎	7 (1.5%)	9 (1.0%)	1 (0.8%)	8 (0.7%)	5 (4.1%)	4 (0.4%)	1 (0.9%)	6 (0.7%)
四肢痛	2 (0.4%)	8 (0.9%)	0	7 (0.6%)	0	4 (0.4%)	0	8 (1.0%)
筋痙縮	3 (0.6%)	7 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋骨格痛	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	4 (0.3%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	1 (0.9%)	5 (0.6%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
関節腫脹	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
頚部痛	3 (0.6%)	3 (0.3%)	2 (1.6%)	3 (0.3%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
変形性関節症	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)
顎痛	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
腸炎性関節炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
瘻孔	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	2 (0.4%)	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
骨折痛	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
椎間板障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
筋緊張	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
筋力低下	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
仙腸骨炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
側弯症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腱炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
骨喪失	0	0	0	0	0	0	2 (1.8%)	0
骨痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
尾骨痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
椎間関節症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
線維筋痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
瘻孔分泌物	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0
足変形	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
鼡径部痛	0	0	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0
椎間板変性症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
関節硬直	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
中足骨痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
骨減少症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
骨粗鬆症	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)
多発性関節炎	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脊柱変形	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
脊椎痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
腱痛	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
斜頚	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
弾発指	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
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）	4 (0.9%)	2 (0.2%)	2 (1.6%)	5 (0.4%)	0	7 (0.7%)	1 (0.9%)	11 (1.3%)
アクロコルドン	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	3 (0.4%)
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
卵巣良性腫瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
唾液腺の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
カルチノイド腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
大腸腺腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
乳腺線維腺腫	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
血管腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
ケラトアカントーマ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
脂肪腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
髄膜腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
小腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺新生物	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0
神経系障害	56 (12.0%)	99 (10.5%)	9 (7.3%)	97 (8.4%)	11 (9.1%)	61 (5.8%)	8 (7.1%)	67 (8.1%)
頭痛	37 (7.9%)	71 (7.5%)	7 (5.7%)	62 (5.4%)	8 (6.6%)	32 (3.0%)	2 (1.8%)	41 (4.9%)
片頭痛	5 (1.1%)	8 (0.9%)	2 (1.6%)	7 (0.6%)	2 (1.7%)	9 (0.9%)	3 (2.7%)	8 (1.0%)
体位性めまい	4 (0.9%)	6 (0.6%)	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
嗜眠	0	5 (0.5%)	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	0
錯感覚	3 (0.6%)	4 (0.4%)	1 (0.8%)	5 (0.4%)	0	3 (0.3%)	2 (1.8%)	0
浮動性めまい	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	4 (0.3%)	1 (0.8%)	4 (0.4%)	1 (0.9%)	4 (0.5%)
味覚異常	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.8%)	0	0	5 (0.5%)	0	1 (0.1%)
坐骨神経痛	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
失神	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	5 (0.5%)	0	2 (0.2%)
灼熱感	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
脳血腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
労作性めまい	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
姿勢時振戦	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.1%)
傾眠	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
振戦	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
失語症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
自律神経ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
平衡障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
手根管症候群	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
頚髄神経根障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
脱髄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
異常感覚	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
記憶障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
多発性硬化症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
周期性四肢運動障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
松果体嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
神経根障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
側頭葉てんかん	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
三叉神経痛	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
妊娠	1 (0.2%)	0	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
精神障害	17 (3.6%)	16 (1.7%)	1 (0.8%)	35 (3.0%)	1 (0.8%)	16 (1.5%)	1 (0.9%)	20 (2.4%)
不眠症	6 (1.3%)	6 (0.6%)	0	8 (0.7%)	1 (0.8%)	4 (0.4%)	0	0
不安	3 (0.6%)	4 (0.4%)	0	7 (0.6%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.5%)
うつ病	5 (1.1%)	3 (0.3%)	0	11 (1.0%)	0	8 (0.8%)	0	10 (1.2%)
攻撃性	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
自殺念慮	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
異常な夢	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
不安障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
双極性障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
錯乱状態	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
解離性障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
幻覚	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
リビドー減退	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
気分動揺	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
パニック発作	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心的外傷後ストレス障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.2%)	0	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
ストレス	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (0.9%)	11 (1.2%)	0	17 (1.5%)	1 (0.8%)	13 (1.2%)	2 (1.8%)	11 (1.3%)
腎結石症	1 (0.2%)	4 (0.4%)	0	4 (0.3%)	1 (0.8%)	6 (0.6%)	0	5 (0.6%)
排尿困難	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	0
失禁	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
頻尿	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.2%)
尿閉	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
尿管結石	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血尿	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
多尿	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎仙痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腎嚢胞	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
腎機能障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
腎尿細管壊死	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
尿道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	7 (1.5%)	15 (1.6%)	1 (0.8%)	15 (1.3%)	5 (4.1%)	9 (0.9%)	3 (2.7%)	9 (1.1%)
乳房痛	0	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
女性生殖器瘙	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0
月経困難症	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
月経過多	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
バルトリン嚢腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.9%)	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
過長過多不規則月経	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
希発月経	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
会陰硬結	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
無月経	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
バルトリン腺炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
乳房分泌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
性交困難	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
勃起不全	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
生殖器痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
女性化乳房	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
閉経期症状	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
不規則月経	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
性器浮腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2%)	0	0	3 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
会陰瘙	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
会陰痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
閉経後出血	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
月経前症候群	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
処女膜強靭	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
陰嚢嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
性機能不全	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
精巣痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
子宮脱	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腟嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腟排気音	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腟出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
女性外陰部潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (6.4%)	53 (5.6%)	7 (5.7%)	72 (6.2%)	7 (5.8%)	46 (4.4%)	6 (5.4%)	40 (4.8%)
咳嗽	11 (2.4%)	20 (2.1%)	3 (2.4%)	24 (2.1%)	3 (2.5%)	18 (1.7%)	1 (0.9%)	11 (1.3%)
口腔咽頭痛	7 (1.5%)	13 (1.4%)	1 (0.8%)	18 (1.6%)	1 (0.8%)	7 (0.7%)	0	10 (1.2%)
鼻閉	3 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.8%)	10 (0.9%)	2 (1.7%)	7 (0.7%)	1 (0.9%)	6 (0.7%)
鼻出血	3 (0.6%)	3 (0.3%)	0	4 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
呼吸困難	0	2 (0.2%)	0	5 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
鼻乾燥	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
自然気胸	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0	0	0	0
無気肺	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
鼻潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
副鼻腔不快感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
咽頭の炎症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
鼻漏	3 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (1.6%)	4 (0.3%)	1 (0.8%)	4 (0.4%)	2 (1.8%)	5 (0.6%)
副鼻腔うっ血	3 (0.6%)	1 (0.1%)	0	5 (0.4%)	2 (1.7%)	3 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.2%)
喘息	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
鼻粘膜障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
鼻茸	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
鼻中隔弯曲	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
非感染性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
咽頭紅斑	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
咽頭浮腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血管運動性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	41 (8.8%)	81 (8.6%)	8 (6.5%)	117 (10.1%)	7 (5.8%)	76 (7.2%)	6 (5.4%)	61 (7.3%)
発疹	9 (1.9%)	15 (1.6%)	2 (1.6%)	23 (2.0%)	2 (1.7%)	14 (1.3%)	0	8 (1.0%)
そう痒症	2 (0.4%)	12 (1.3%)	1 (0.8%)	10 (0.9%)	0	14 (1.3%)	0	4 (0.5%)
ざ瘡	2 (0.4%)	7 (0.7%)	0	11 (1.0%)	0	7 (0.7%)	0	4 (0.5%)
脱毛症	4 (0.9%)	5 (0.5%)	0	9 (0.8%)	0	5 (0.5%)	0	3 (0.4%)
湿疹	3 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.8%)	7 (0.6%)	0	3 (0.3%)	0	3 (0.4%)
蕁麻疹	0	5 (0.5%)	0	4 (0.3%)	2 (1.7%)	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
皮膚炎	3 (0.6%)	4 (0.4%)	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
寝汗	4 (0.9%)	4 (0.4%)	0	5 (0.4%)	0	5 (0.5%)	0	2 (0.2%)
皮膚病変	3 (0.6%)	3 (0.3%)	0	6 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
紅斑	3 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
結節性紅斑	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.4%)
多汗症	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	5 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	0
紅斑性皮疹	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚障害	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	5 (0.6%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
異汗性湿疹	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
過角化	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
過敏性血管炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
硬化性苔癬	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
爪破損	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
全身性そう痒症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
乾癬	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
紫斑	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
そう痒性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
皮膚線条	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
日光角化症	1 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
水疱	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0
冷汗	2 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
皮膚嚢腫	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
温熱性紅斑	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
汗腺炎	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
多毛症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
扁平苔癬	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.8%)	0	0	0
網状皮斑	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
汗疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
壊疽性膿皮症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
麻疹様発疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
酒さ	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	3 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚浮腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚局面	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
中毒性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
社会環境	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	1 (0.9%)	0
パートナーの妊娠	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)	1 (0.9%)	0
人工乳房使用者	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
物質乱用者	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
外科および内科処置	0	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
抜歯	0	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
血管障害	5 (1.1%)	18 (1.9%)	1 (0.8%)	11 (1.0%)	2 (1.7%)	15 (1.4%)	0	13 (1.6%)
潮紅	3 (0.6%)	5 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ほてり	0	2 (0.2%)	0	3 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)
高血圧	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.8%)	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	5 (0.6%)
血栓性静脈炎	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
血腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
低血圧	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
リンパ嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
静脈炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
表在性静脈炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.1%)	0	5 (0.5%)	0	2 (0.2%)
本態性高血圧症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
末梢冷感	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
血栓症	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maitenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maitenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maitenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]

[a] Relative to the first treatment date of induction study.
[b] Relative to the first treatment date of maitenance study.
[c] Subjects who received placebo induction dosing in CRD3001 or CRD3002 study.
[d] Subjects who received Ustekinumab 130 mg IV or Ustekinumab 6 mg/kg IV induction dosing in CRD3001 or CRD3002 study.
[e] Subjects who received placebo SC only during induction + maintenance study and continued the study at the beginning of this period.
[f] Subjects who ever received Ustekinumab during induction + maintenance study and continued the study at the beginning of this period.
[g] A patient who had multiple occurrences of an AE during an onset period was counted only once in the numerator of that AE category. A patient who had multiple adverse events within a primary system organ class during an onset period was counted only once in the numerator of that SOC.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1.

表 2.7.4.7-付録-31 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な有害事象の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with serious adverse events	2 (7.4%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	2 (7.4%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)
クローン病	2 (7.4%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
小腸閉塞	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)

[TJPSAE01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSAE01A.SAS] 28OCT2015, 23:49

表 2.7.4.7-付録-32 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な有害事象の発現割合
（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
Subjects treated	598	601
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with serious adverse events	39 (6.5%)	34 (5.7%)
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	25 (4.2%)	16 (2.7%)
クローン病	18 (3.0%)	9 (1.5%)
小腸閉塞	2 (0.3%)	3 (0.5%)
腹部腫瘤	0	1 (0.2%)
腹痛	0	1 (0.2%)
大腸炎	0	1 (0.2%)
結腸瘻	0	1 (0.2%)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2%)
便秘	1 (0.2%)	0
下痢	2 (0.3%)	0
腸閉塞	1 (0.2%)	0
大腸穿孔	1 (0.2%)	0
膵炎	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症	7 (1.2%)	12 (2.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)
肛門膿瘍	4 (0.7%)	1 (0.2%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.2%)
胃腸炎	0	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)
椎間板炎	0	1 (0.2%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)
会陰膿瘍	0	1 (0.2%)
腹膜炎	0	1 (0.2%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.2%)
腟膿瘍	0	1 (0.2%)
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0
肺炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
心臓障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心房細動	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心不全	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)
胆管結石	1 (0.2%)	0
免疫系障害	0	1 (0.2%)
過敏症	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
交通事故	0	1 (0.2%)
腸管吻合合併症	1 (0.2%)	0

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
精神障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
自殺念慮	0	1 (0.2%)
精神的機能代償不全	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.2%)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
女性生殖器瘻	0	1 (0.2%)
月経困難症	1 (0.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
自然気胸	0	1 (0.2%)
肺塞栓症	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2%)
急性熱性好中球性皮膚症	0	1 (0.2%)
血管障害	0	1 (0.2%)
リンパ嚢腫	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.3%)	0
貧血	1 (0.2%)	0
汎血球減少症	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3%)	0
末梢性浮腫	1 (0.2%)	0
発熱	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	2 (0.3%)	0
低カリウム血症	1 (0.2%)	0
栄養障害	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	0
関節痛	1 (0.2%)	0

[a] Includes: ustekinumab 6 mg/kg in C0743T26; Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

[TSFSAE11A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSAE11A.SAS] 09OCT2015, 16:18

表 2.7.4.7-付録-33 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な有害事象の発現割合
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with serious adverse events	40 (6.4%)	72 (5.3%)
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	26 (4.2%)	39 (2.9%)
クローン病	19 (3.0%)	25 (1.8%)
小腸閉塞	3 (0.5%)	6 (0.4%)
腹痛	0	2 (0.1%)
腹部腫瘤	0	1 (0.1%)
肛門狭窄	0	1 (0.1%)
大腸炎	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	1 (0.1%)
下痢	2 (0.3%)	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.1%)
胃炎	0	1 (0.1%)
回腸狭窄	0	1 (0.1%)
肛門周囲痛	0	1 (0.1%)
直腸出血	0	1 (0.1%)
便秘	1 (0.2%)	0
腸閉塞	1 (0.2%)	0
大腸穿孔	1 (0.2%)	0
膵炎	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症	7 (1.1%)	19 (1.4%)
肛門膿瘍	4 (0.6%)	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	2 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.1%)
胃腸炎	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	1 (0.1%)
腹膜炎	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)
腟膿瘍	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.1%)
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0
肺炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
心臓障害	1 (0.2%)	2 (0.1%)
心房細動	1 (0.2%)	1 (0.1%)
心不全	0	1 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
冠動脈疾患	0	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3%)	2 (0.1%)
治癒不良	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)	0
発熱	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2%)	2 (0.1%)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.1%)
交通事故	0	1 (0.1%)
腸管吻合合併症	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	2 (0.3%)	2 (0.1%)
脱水	0	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.1%)
栄養障害	1 (0.2%)	0
精神障害	1 (0.2%)	2 (0.1%)
自殺念慮	0	2 (0.1%)
精神的機能代償不全	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	0	2 (0.1%)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.1%)
腎結石症	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	2 (0.1%)
自然気胸	0	2 (0.1%)
肺塞栓症	1 (0.2%)	0
血管障害	0	2 (0.1%)
リンパ嚢腫	0	1 (0.1%)
表在性静脈炎	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.3%)	1 (0.1%)
貧血	1 (0.2%)	1 (0.1%)
汎血球減少症	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	1 (0.1%)
胆管結石	1 (0.2%)	0
免疫系障害	0	1 (0.1%)
過敏症	0	1 (0.1%)
神経系障害	0	1 (0.1%)
第７脳神経麻痺	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)
女性生殖器瘻	0	1 (0.1%)
月経困難症	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.1%)
急性熱性好中球性皮膚症	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	0
関節痛	1 (0.2%)	0

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.

[TSFSAE21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSAE21A.SAS] 09OCT2015, 16:18

表 2.7.4.7-付録-34 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total subject-years of follow-up	81.8	93.0	88.7	181.7
Number of treatment-emergent serious adverse events per hundred subject-years of follow-up	24.46	21.51	18.03	19.81
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	13.45	7.53	12.40	9.91
クローン病	8.56	6.45	5.64	6.05
小腸閉塞	0	1.08	2.25	1.65
大腸狭窄	0	0	2.25	1.10
腹痛	0	0	1.13	0.55
大腸閉塞	0	0	1.13	0.55
痔瘻	2.45	0	0	0
腸膀胱瘻	1.22	0	0	0
大腸穿孔	1.22	0	0	0
感染症および寄生虫症	3.67	9.68	3.38	6.60
虫垂炎	0	2.15	0	1.10
腹部感染	0	1.08	0	0.55
肛門膿瘍	1.22	1.08	0	0.55
菌血症	0	1.08	0	0.55
カンピロバクター胃腸炎	0	1.08	0	0.55
胃腸炎	0	1.08	0	0.55
ウイルス性胃腸炎	0	1.08	0	0.55
眼帯状疱疹	0	0	1.13	0.55
肺炎	2.45	0	1.13	0.55
術後創感染	0	1.08	0	0.55
ウイルス感染	0	0	1.13	0.55
血管障害	0	2.15	0	1.10
深部静脈血栓症	0	1.08	0	0.55
本態性高血圧症	0	1.08	0	0.55
傷害、中毒および処置合併症	0	1.08	0	0.55
アレルギー性輸血反応	0	1.08	0	0.55
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）	1.22	0	1.13	0.55
卵巣腺腫	0	0	1.13	0.55
髄膜腫	1.22	0	0	0
神経系障害	1.22	0	1.13	0.55
片頭痛	0	0	1.13	0.55
頭痛	1.22	0	0	0
精神障害	0	1.08	0	0.55
自殺念慮	0	1.08	0	0.55
筋骨格系および結合組織障害	3.67	0	0	0
関節痛	1.22	0	0	0
線維筋痛	1.22	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
腰部脊柱管狭窄症	1.22	0	0	0
社会環境	1.22	0	0	0
物質乱用者	1.22	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TSFAE04B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae04b.sas] 07OCT2015, 17:59

表 2.7.4.7-付録-35 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な有害事象の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events	20 (15.0%)	7 (13.7%)	26 (19.5%)	16 (12.1%)	5 (17.2%)	21 (15.9%)	13 (9.9%)	5 (17.2%)	18 (13.7%)	46 (14.6%)
System-organ class/preferred term										
胃腸障害	11 (8.3%)	4 (7.8%)	14 (10.5%)	6 (4.5%)	3 (10.3%)	9 (6.8%)	8 (6.1%)	4 (13.8%)	12 (9.2%)	25 (8.0%)
クローン病	7 (5.3%)	4 (7.8%)	10 (7.5%)	5 (3.8%)	3 (10.3%)	8 (6.1%)	4 (3.1%)	2 (6.9%)	6 (4.6%)	18 (5.7%)
小腸閉塞	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
大腸狭窄	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
痔瘻	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	7 (5.3%)	1 (3.4%)	8 (6.1%)	3 (2.3%)	2 (6.9%)	5 (3.8%)	14 (4.5%)
虫垂炎	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
菌血症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
インフルエンザ	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
術後創感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
うつ病	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
血管障害	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
本態性高血圧症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
無力症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
アレルギー性輸血反応	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
関節痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
線維筋痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	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）	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
卵巣腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
髄膜腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎結石症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
社会環境	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
物質乱用者	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

表 2.7.4.7-付録-36 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects	242	396	419	342	1157
Avg duration of follow-up (weeks)	34.0	30.0	41.9	18.7	30.9
Total subject-years of follow-up	158.0	258.2	337.3	122.6	718.1
Number of treatment-emergent serious adverse events per hundred subject-years of follow-up	24.05	23.63	27.57	47.31	29.52
System-organ class/preferred term					
胃腸障害	12.03	13.17	13.34	29.36	16.01
クローン病	6.96	9.30	5.63	22.02	9.75
小腸閉塞	0.63	1.55	3.56	2.45	2.65
腹痛	0	0.39	0.59	0	0.42
腸閉塞	0	0	0.89	0	0.42
痔瘻	1.27	0	0.59	0	0.28
糞塊	0	0	0.59	0	0.28
腸管狭窄	0	0	0.30	0.82	0.28
大腸閉塞	0	0.39	0	0.82	0.28
大腸狭窄	0	0.77	0	0	0.28
腹部癒着	0	0	0	0.82	0.14
腹部不快感	0	0	0.30	0	0.14
腹部ヘルニア	0	0.39	0	0	0.14
大腸炎	0	0	0.30	0	0.14
周期性嘔吐症候群	0	0	0.30	0	0.14
下痢	0	0	0	0.82	0.14
腸管皮膚瘻	0	0	0	0.82	0.14

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
便量増加	0	0	0.30	0	0.14
胃腸出血	0	0.39	0	0	0.14
小腸狭窄	0	0	0	0.82	0.14
裂肛	0.63	0	0	0	0
便秘	0.63	0	0	0	0
腸膀胱瘻	0.63	0	0	0	0
大腸穿孔	0.63	0	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	0.63	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3.16	6.20	4.74	5.71	5.43
肛門膿瘍	1.27	0.39	0.89	1.63	0.84
胃腸炎	0	0.39	0.30	0.82	0.42
腹部膿瘍	0	0	0.30	0.82	0.28
虫垂炎	0	0.77	0	0	0.28
菌血症	0	0.39	0.30	0	0.28
ウイルス性胃腸炎	0	0.39	0.30	0	0.28
直腸周囲膿瘍	0	0	0.59	0	0.28
肺炎	1.27	0.39	0.30	0	0.28
ウイルス感染	0	0.39	0	0.82	0.28
腹部感染	0	0.39	0	0	0.14
急性副鼻腔炎	0	0	0.30	0	0.14
気管支炎	0	0	0.30	0	0.14
カンピロバクター胃腸炎	0	0.39	0	0	0.14
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.63	0	0	0.82	0.14
医療機器関連感染	0	0	0	0.82	0.14
伝染性単核症肝炎	0	0	0.30	0	0.14
インフルエンザ	0	0.39	0	0	0.14
大葉性肺炎	0	0.39	0	0	0.14
眼帯状疱疹	0	0.39	0	0	0.14

	placebo SC[a]	ustekinumab			
		Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Non-responders to IV induction dosing		All ustekinumab
			Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	
腹膜炎	0	0.39	0	0	0.14
肺炎球菌性肺炎	0	0.39	0	0	0.14
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0.30	0	0.14
術後創感染	0	0.39	0	0	0.14
直腸膿瘍	0	0	0.30	0	0.14
敗血症	0	0	0.30	0	0.14
傷害、中毒および処置合併症	0.63	0.39	2.37	0	1.25
靭帯捻挫	0	0	0.59	0	0.28
アルコール中毒	0	0	0.30	0	0.14
アレルギー性輸血反応	0	0.39	0	0	0.14
挫傷	0	0	0.30	0	0.14
熱射病	0	0	0.30	0	0.14
上腕骨骨折	0	0	0.30	0	0.14
処置による疼痛	0	0	0.30	0	0.14
胸骨損傷	0	0	0.30	0	0.14
吻合部出血	0.63	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.39	1.19	1.63	0.97
非心臓性胸痛	0	0	0.59	0	0.28
発熱	0	0	0.59	0	0.28
無力症	0	0.39	0	0	0.14
異形成	0	0	0	0.82	0.14
末梢性浮腫	0	0	0	0.82	0.14
筋骨格系および結合組織障害	2.53	0.39	1.48	0.82	0.97
関節痛	0.63	0	0.30	0	0.14
背部痛	0	0	0.30	0	0.14
肋軟骨炎	0	0	0.30	0	0.14
多発性関節炎	0	0	0	0.82	0.14
肩回旋筋腱板症候群	0.63	0.39	0	0	0.14

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
脊柱管狭窄症	0	0	0.30	0	0.14
変形性脊椎症	0	0	0.30	0	0.14
線維筋痛	0.63	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0.63	0	0	0	0
神経系障害	0.63	0.39	0	3.26	0.70
痙攣	0	0	0	0.82	0.14
片頭痛	0	0.39	0	0	0.14
神経根障害	0	0	0	0.82	0.14
くも膜下出血	0	0	0	0.82	0.14
失神	0	0	0	0.82	0.14
頭痛	0.63	0	0	0	0
精神障害	0	0.77	0.59	0.82	0.70
うつ病	0	0.39	0.30	0.82	0.42
幻覚	0	0	0.30	0	0.14
自殺念慮	0	0.39	0	0	0.14
腎および尿路障害	0	0.39	0.59	1.63	0.70
腎結石症	0	0.39	0.30	0	0.28
尿管結石	0	0	0	0.82	0.14
腎仙痛	0	0	0.30	0	0.14
腎尿細管壊死	0	0	0	0.82	0.14
血管障害	0	0.77	0.89	0	0.70
深部静脈血栓症	0	0.39	0.89	0	0.56
本態性高血圧症	0	0.39	0	0	0.14
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）	1.27	0.39	0.59	0	0.42
卵巣腺腫	0	0.39	0	0	0.14
小腸腺癌	0	0	0.30	0	0.14
子宮平滑筋腫	0	0	0.30	0	0.14

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
乳腺線維腺腫	0.63	0	0	0	0
髄膜腫	0.63	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0.30	0.82	0.28
貧血	0	0	0	0.82	0.14
鉄欠乏性貧血	0	0	0.30	0	0.14
心臓障害	0	0	0.30	0.82	0.28
心房細動	0	0	0	0.82	0.14
心筋症	0	0	0.30	0	0.14
肝胆道系障害	0.63	0.39	0	0.82	0.28
胆嚢炎	0.63	0.39	0	0.82	0.28
臨床検査	0	0	0	1.63	0.28
血中電解質異常	0	0	0	0.82	0.14
肝酵素上昇	0	0	0	0.82	0.14
代謝および栄養障害	0	0	0.59	0	0.28
栄養障害	0	0	0.59	0	0.28
生殖系および乳房障害	0.63	0	0.59	0	0.28
バルトリン嚢腫	0	0	0.30	0	0.14
子宮脱	0	0	0.30	0	0.14
女性生殖器瘻	0.63	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0.63	0	0	0	0
自然流産	0.63	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.63	0	0	0	0
鼻茸	0.63	0	0	0	0
社会環境	1.27	0	0	0	0
人工乳房使用者	0.63	0	0	0	0
物質乱用者	0.63	0	0	0	0

	ustekinumab			
		Non-responders to IV induction dosing		
placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes data up to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study.
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.

[TSFAE04E.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae04e.sas] 07OCT2015, 17:59

表 2.7.4.7-付録-37 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
重篤な有害事象の発現割合
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events	0	2 (25.0%)	1 (11.1%)	3 (17.6%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
肛門膿瘍	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
虫垂炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
菌血症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
胃腸障害	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
大腸閉塞	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TJPAE04A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae04a.sas] 28OCT2015, 23:36

表 2.7.4.7-付録-38 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な有害事象の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	31.7	38.1	39.3	22.9	42.2	36.0	21.5	40.8	40.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events	0	0	0	2 (25.0%)	1 (100.0%)	3 (37.5%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (22.2%)	5 (27.8%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (25.0%)	1 (100.0%)	3 (37.5%)	0	0	0	3 (16.7%)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
虫垂炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
菌血症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (22.2%)	2 (11.1%)
クローン病	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

表 2.7.4.7-付録-39 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[c]
Subjects treated	206	335
Avg duration of follow-up (weeks)[a]	25.51	31.30
Avg duration of treatment (weeks)	19.69	23.40
Total subject-years of follow-up	101	202
Number of subjects with serious adverse events	24	33
Number of subjects with serious adverse events per 100 subject-years	23.75	16.36
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	13.86	8.43
クローン病	9.90	5.45
大腸狭窄	0.00	0.99
小腸閉塞	0.00	0.99
腹痛	0.00	0.50
大腸閉塞	0.00	0.50
肛門周囲痛	0.00	0.50
痔瘻	1.98	0.00
腸膀胱瘻	0.99	0.00
大腸穿孔	0.99	0.00
感染症および寄生虫症	2.97	4.96
虫垂炎	0.00	0.99
腹部感染	0.00	0.50
肛門膿瘍	0.99	0.50
菌血症	0.00	0.50
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.50
胃腸炎	0.00	0.50
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.50
眼帯状疱疹	0.00	0.50
肺炎	1.98	0.50
術後創感染	0.00	0.50
ウイルス感染	0.00	0.50
血管障害	0.00	0.99
深部静脈血栓症	0.00	0.50
本態性高血圧症	0.00	0.50
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	0.50
倦怠感	0.00	0.50
傷害、中毒および処置合併症	0.00	0.50
アレルギー性輸血反応	0.00	0.50
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）	0.99	0.50
卵巣腺腫	0.00	0.50
髄膜腫	0.99	0.00
神経系障害	0.99	0.50
片頭痛	0.00	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[c]
頭痛	0.99	0.00
精神障害	0.00	0.50
自殺念慮	0.00	0.50
筋骨格系および結合組織障害	2.97	0.00
関節痛	0.99	0.00
線維筋痛	0.99	0.00
腰部脊柱管狭窄症	0.99	0.00
腎および尿路障害	0.99	0.00
腎結石症	0.99	0.00
社会環境	0.99	0.00
物質乱用者	0.99	0.00

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFSAE31B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSAE31B.SAS] 09OCT2015, 16:18

表 2.7.4.7-付録-40 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合

（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects who discontinued because of adverse events	1 (3.7%)	0	0	0
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	1 (3.7%)	0	0	0
クローン病	1 (3.7%)	0	0	0

[TJPDCAE01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPDCAE01A.SAS] 28OCT2015, 23:46

表 2.7.4.7-付録-41 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の
治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合
（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
Subjects treated	598	601
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects who discontinued because of adverse events	24 (4.0%)	9 (1.5%)
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	20 (3.3%)	3 (0.5%)
結腸瘻	0	1 (0.2%)
クローン病	19 (3.2%)	1 (0.2%)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.2%)
小腸閉塞	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症	2 (0.3%)	3 (0.5%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)
会陰膿瘍	0	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.2%)
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
過敏性血管炎	0	1 (0.2%)
発疹	0	1 (0.2%)
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0
臨床検査	0	1 (0.2%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0
妊娠	1 (0.2%)	0

[a] Includes: ustekinumab 6 mg/kg in C0743T26; Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

[TSFDCAE11A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFDCAE11A.SAS] 09OCT2015, 16:00

表 2.7.4.7-付録-42 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の
治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects who discontinued because of adverse events	27 (4.3%)	26 (1.9%)
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	22 (3.5%)	13 (1.0%)
クローン病	20 (3.2%)	9 (0.7%)
腹痛	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	1 (0.1%)
下痢	0	1 (0.1%)
胃炎	0	1 (0.1%)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.1%)
小腸閉塞	2 (0.3%)	1 (0.1%)
痔瘻	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症	3 (0.5%)	5 (0.4%)
腸管膿瘍	0	1 (0.1%)
肛門膿瘍	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.1%)
四肢膿瘍	1 (0.2%)	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2%)	3 (0.2%)
過敏性血管炎	0	1 (0.1%)
発疹	0	1 (0.1%)
酒さ	0	1 (0.1%)
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.1%)
胸部不快感	0	1 (0.1%)
発熱	0	1 (0.1%)
臨床検査	0	1 (0.1%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.1%)
関節炎	0	1 (0.1%)
神経系障害	0	1 (0.1%)
第７脳神経麻痺	0	1 (0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0
妊娠	1 (0.2%)	0

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.

[TSFDCAE21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFDCAE21A.SAS] 09OCT2015, 16:00

表 2.7.4.7-付録-43 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study agent	8 (6.0%)	2 (3.9%)	10 (7.5%)	10 (7.6%)	2 (6.9%)	12 (9.1%)	4 (3.1%)	2 (6.9%)	6 (4.6%)	20 (6.4%)
System-organ class/preferred term										
胃腸障害	6 (4.5%)	1 (2.0%)	7 (5.3%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.5%)	2 (1.5%)	2 (6.9%)	4 (3.1%)	11 (3.5%)
クローン病	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	1 (3.4%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	7 (2.2%)
大腸狭窄	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
痔瘻	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
腸管瘻	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腸膀胱瘻	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (2.3%)	1 (3.4%)	4 (3.0%)	0	0	0	4 (1.3%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
せつ	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
結核	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
妊娠	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
内分泌障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
甲状腺炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
無力症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
うつ病	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
発疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

[TSFAE06B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae06b.sas] 07OCT2015, 17:59

表 2.7.4.7-付録-44 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects	242	396	419	342	1157
Avg duration of follow-up (weeks)	34.0	30.0	41.9	18.7	30.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study agent	15 (6.2%)	20 (5.1%)	25 (6.0%)	14 (4.1%)	59 (5.1%)
System-organ class/preferred term					
胃腸障害	10 (4.1%)	11 (2.8%)	16 (3.8%)	10 (2.9%)	37 (3.2%)
クローン病	7 (2.9%)	7 (1.8%)	12 (2.9%)	7 (2.0%)	26 (2.2%)
小腸閉塞	0	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.3%)
腸管狭窄	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
大腸狭窄	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)
痔瘻	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
下痢	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
腸管瘻	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
嚢炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
腸膀胱瘻	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.8%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	8 (0.7%)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
腹部感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
肛門膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
せつ	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
C型肝炎	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4%)	0	0	0	0
結核	1 (0.4%)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.3%)
妊娠	1 (0.4%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.3%)
神経系障害	0	0	1 (0.2%)	2 (0.6%)	3 (0.3%)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
脱髄	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
くも膜下出血	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)
無力症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
疼痛	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
臨床検査	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
好中球数増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
関節痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
骨喪失	1 (0.4%)	0	0	0	0
内分泌障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
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 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
精神障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
うつ病	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
発疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	0	0	0
女性生殖器瘙	1 (0.4%)	0	0	0	0

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study, and data from Week 0 to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.

[TSFAE06F.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfaef.sas] 07OCT2015, 18:02

表 2.7.4.7-付録-45 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study agent	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
肛門膿瘍	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).

[TJPAE06A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae06a.sas] 28OCT2015, 23:36

表 2.7.4.7-付録-46 寛解維持期（最大 44 週間）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	31.7	38.1	39.3	22.9	42.2	36.0	21.5	40.8	40.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study agent	0	0	0	1 (12.5%)	1 (100.0%)	2 (25.0%)	0	1 (50.0%)	1 (11.1%)	3 (16.7%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (12.5%)	1 (100.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	2 (11.1%)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
クローン病	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.

[TJPAE06B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae06b.sas] 28OCT2015, 23:36

表 2.7.4.7-付録-47 寛解維持期（最大 44 週間）の
治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Avg duration of follow-up (weeks)[a]	25.51	31.30
Avg duration of treatment (weeks)	19.69	23.40
Number of subjects who discontinued study agent because of 1 or more adverse events	13 (6.3%)	15 (4.5%)
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	10 (4.9%)	8 (2.4%)
クローン病	6 (2.9%)	5 (1.5%)
大腸狭窄	0	2 (0.6%)
痔瘻	2 (1.0%)	1 (0.3%)
腸管瘻	0	1 (0.3%)
腸膀胱瘻	1 (0.5%)	0
大腸穿孔	1 (0.5%)	0
感染症および寄生虫症	2 (1.0%)	3 (0.9%)
腹部感染	0	1 (0.3%)
肛門膿瘍	0	1 (0.3%)
せつ	0	1 (0.3%)
クリプトスポリジウム感染	1 (0.5%)	0
結核	1 (0.5%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.5%)	3 (0.9%)
妊娠	1 (0.5%)	3 (0.9%)
内分泌障害	0	1 (0.3%)
甲状腺炎	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.3%)
発疹	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	0
関節炎	1 (0.5%)	0

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFDCAE31A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFDCAE31A.SAS] 09OCT2015, 16:01

表 2.7.4.7-付録-48 プラセボ対照寛解導入期（0〜8 週目）の感染症の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[a]	108 (23.2%)	92 (19.5%)	111 (23.6%)	203 (21.6%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	98 (21.0%)	90 (19.1%)	108 (23.0%)	198 (21.0%)
鼻咽頭炎	20 (4.3%)	19 (4.0%)	25 (5.3%)	44 (4.7%)
上気道感染	20 (4.3%)	17 (3.6%)	17 (3.6%)	34 (3.6%)
胃腸炎	4 (0.9%)	6 (1.3%)	5 (1.1%)	11 (1.2%)
副鼻腔炎	9 (1.9%)	6 (1.3%)	4 (0.9%)	10 (1.1%)
インフルエンザ	2 (0.4%)	2 (0.4%)	7 (1.5%)	9 (1.0%)
気管支炎	9 (1.9%)	3 (0.6%)	5 (1.1%)	8 (0.9%)
口腔ヘルペス	3 (0.6%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)
肛門膿瘍	6 (1.3%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)
尿路感染	5 (1.1%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
外陰腟真菌感染	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
肛径部膿瘍	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
下気道感染	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
咽頭炎	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
膀胱炎	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
耳感染	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
毛包炎	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
帯状疱疹	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
中耳炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腟感染	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
ウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
痔瘻感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
真菌性肛門感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
消化管感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
歯肉炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
単純ヘルペス	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
咬傷感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
迷路炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
限局性感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪真菌症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外耳炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
肝周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
歯髄炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
鼻炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	2 (0.4%)	0	0	0
皮膚真菌感染	3 (0.6%)	0	0	0
性器膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0	0	0
膿痂疹	1 (0.2%)	0	0	0
感染性瘻孔	3 (0.6%)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	0
精巣炎	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
歯感染	2 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
発熱	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
咽頭の炎症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
虹彩炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
眼の炎症	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
下痢	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
痔瘻	1 (0.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
口内炎	1 (0.2%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
臨床検査	1 (0.2%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	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）	1 (0.2%)	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (0.2%)	0	0	0

[a] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-49 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の感染症の発現割合

（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[a]	6 (22.2%)	5 (18.5%)	7 (25.0%)	12 (21.8%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	4 (14.8%)	5 (18.5%)	5 (17.9%)	10 (18.2%)
鼻咽頭炎	2 (7.4%)	4 (14.8%)	2 (7.1%)	6 (10.9%)
医療機器関連感染	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
インフルエンザ	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
咽頭炎	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
上気道感染	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
外陰部炎	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
肛門膿瘍	1 (3.7%)	0	0	0
感染性瘻孔	1 (3.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
発熱	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
ざ瘡	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
皮膚炎	1 (3.7%)	0	0	0

[a] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-50 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の感染症の発現割合
（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
Subjects treated	598	601
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[b]	140 (23.4%)	140 (23.3%)
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	128 (21.4%)	135 (22.5%)
鼻咽頭炎	24 (4.0%)	32 (5.3%)
上気道感染	20 (3.3%)	22 (3.7%)
インフルエンザ	5 (0.8%)	7 (1.2%)
口腔ヘルペス	4 (0.7%)	7 (1.2%)
気管支炎	10 (1.7%)	6 (1.0%)
胃腸炎	5 (0.8%)	6 (1.0%)
副鼻腔炎	12 (2.0%)	6 (1.0%)
肛門膿瘍	9 (1.5%)	4 (0.7%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	4 (0.7%)
尿路感染	8 (1.3%)	4 (0.7%)
外陰腟真菌感染	3 (0.5%)	4 (0.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2%)	3 (0.5%)
肛径部膿瘍	0	3 (0.5%)
耳感染	1 (0.2%)	2 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)
外耳炎	1 (0.2%)	2 (0.3%)
腟感染	0	2 (0.3%)
ウイルス性咽頭炎	0	2 (0.3%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性扁桃炎	0	1 (0.2%)
痔瘻感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)
真菌性肛門感染	0	1 (0.2%)
細菌性腟症	0	1 (0.2%)
医療機器関連感染	0	1 (0.2%)
丹毒	0	1 (0.2%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.2%)
毛包炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯肉膿瘍	0	1 (0.2%)
単純ヘルペス	2 (0.3%)	1 (0.2%)
咬傷感染	0	1 (0.2%)
感染性嚢腫	0	1 (0.2%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.2%)
椎間板炎	0	1 (0.2%)
下気道感染	3 (0.5%)	1 (0.2%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)
爪真菌症	0	1 (0.2%)
口腔カンジダ症	3 (0.5%)	1 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
中耳炎	0	1 (0.2%)
爪囲炎	0	1 (0.2%)
肝周囲膿瘍	0	1 (0.2%)
会陰膿瘍	0	1 (0.2%)
腹膜炎	0	1 (0.2%)
咽頭炎	0	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.2%)
細菌性気道感染	0	1 (0.2%)
鼻炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.2%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.2%)
ワクチン接種部位蜂巣炎	0	1 (0.2%)
腟膿瘍	0	1 (0.2%)
ウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2%)
外陰部炎	0	1 (0.2%)
口腔膿瘍	2 (0.3%)	0
真菌感染	1 (0.2%)	0
皮膚真菌感染	3 (0.5%)	0
せつ	1 (0.2%)	0
胃感染	1 (0.2%)	0
性器膿瘍	1 (0.2%)	0
歯肉炎	1 (0.2%)	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2%)	0
帯状疱疹	2 (0.3%)	0
膿痂疹	1 (0.2%)	0
感染性瘻孔	3 (0.5%)	0
喉頭炎	1 (0.2%)	0
限局性感染	1 (0.2%)	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0
精巣炎	1 (0.2%)	0
肺炎	2 (0.3%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	0
歯感染	3 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.5%)	3 (0.5%)
発熱	2 (0.3%)	2 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.5%)
口腔咽頭痛	0	2 (0.3%)
咳嗽	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ざ瘡	0	1 (0.2%)
皮膚腫瘤	0	1 (0.2%)
皮膚炎	1 (0.2%)	0
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2%)
リンパ節症	0	1 (0.2%)
眼障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
虹彩炎	0	1 (0.2%)
眼の炎症	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)
皮膚擦過傷	0	1 (0.2%)
胃腸障害	5 (0.8%)	0
腹部腫瘤	1 (0.2%)	0
痔瘻	1 (0.2%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0
口内炎	1 (0.2%)	0
臨床検査	1 (0.2%)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	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 (0.2%)	0
肛門性器疣贅	1 (0.2%)	0

[a] Includes: ustekinumab 6 mg/kg in C0743T26; Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE11A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE11A.SAS] 09OCT2015, 16:02

表 2.7.4.7-付録-51 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の感染症の発現割合
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[c]	147 (23.6%)	297 (21.8%)
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	135 (21.6%)	288 (21.1%)
鼻咽頭炎	24 (3.8%)	62 (4.6%)
上気道感染	23 (3.7%)	49 (3.6%)
インフルエンザ	5 (0.8%)	15 (1.1%)
副鼻腔炎	12 (1.9%)	15 (1.1%)
胃腸炎	5 (0.8%)	13 (1.0%)
口腔ヘルペス	4 (0.6%)	13 (1.0%)
気管支炎	10 (1.6%)	12 (0.9%)
尿路感染	10 (1.6%)	9 (0.7%)
肛門膿瘍	9 (1.4%)	8 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.3%)	8 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	7 (0.5%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	7 (0.5%)
外陰腟真菌感染	3 (0.5%)	6 (0.4%)
下気道感染	3 (0.5%)	5 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.3%)	4 (0.3%)
肛径部膿瘍	0	4 (0.3%)
外陰部腟カンジダ症	0	4 (0.3%)
結膜炎	0	3 (0.2%)
毛包炎	1 (0.2%)	3 (0.2%)
帯状疱疹	2 (0.3%)	3 (0.2%)
咽頭炎	0	3 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	2 (0.1%)
痔瘻感染	1 (0.2%)	2 (0.1%)
膀胱炎	0	2 (0.1%)
耳感染	1 (0.2%)	2 (0.1%)
限局性感染	1 (0.2%)	2 (0.1%)
外耳炎	1 (0.2%)	2 (0.1%)
中耳炎	0	2 (0.1%)
気道感染	0	2 (0.1%)
鼻炎	1 (0.2%)	2 (0.1%)
腟感染	0	2 (0.1%)
ウイルス感染	2 (0.3%)	2 (0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	2 (0.1%)
膿瘍	0	1 (0.1%)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性扁桃炎	0	1 (0.1%)
真菌性肛門感染	0	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	1 (0.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
カンジダ感染	0	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	1 (0.1%)
丹毒	0	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.1%)
消化管感染	0	1 (0.1%)
歯肉膿瘍	0	1 (0.1%)
歯肉炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
単純ヘルペス	2 (0.3%)	1 (0.1%)
麦粒腫	0	1 (0.1%)
咬傷感染	0	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	1 (0.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	1 (0.1%)
迷路炎	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.1%)
爪真菌症	0	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	3 (0.5%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.1%)
肝周囲膿瘍	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	1 (0.1%)
腹膜炎	0	1 (0.1%)
肺炎	2 (0.3%)	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.1%)
歯髄炎	0	1 (0.1%)
腎盂腎炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚感染	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.1%)
扁桃炎	0	1 (0.1%)
歯感染	3 (0.5%)	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.1%)
ワクチン接種部位蜂巣炎	0	1 (0.1%)
膣膿瘍	0	1 (0.1%)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	1 (0.1%)
四肢膿瘍	1 (0.2%)	0
口腔膿瘍	2 (0.3%)	0
真菌感染	2 (0.3%)	0
皮膚真菌感染	3 (0.5%)	0
せつ	1 (0.2%)	0
胃感染	1 (0.2%)	0
性器膿瘍	1 (0.2%)	0
Ｃ型肝炎	1 (0.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2%)	0
膿痂疹	1 (0.2%)	0
感染性瘻孔	3 (0.5%)	0

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
喉頭炎	1 (0.2%)	0
乳腺炎	1 (0.2%)	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0
精巣炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	8 (0.6%)
口腔咽頭痛	0	4 (0.3%)
咳嗽	0	3 (0.2%)
咽頭の炎症	0	1 (0.1%)
副鼻腔うっ血	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.5%)	5 (0.4%)
発熱	2 (0.3%)	3 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	2 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3%)	3 (0.2%)
ざ瘡	0	1 (0.1%)
皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚腫瘤	0	1 (0.1%)
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.1%)
リンパ節症	0	1 (0.1%)
眼障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)
虹彩炎	0	1 (0.1%)
眼の炎症	1 (0.2%)	0
胃腸障害	5 (0.8%)	1 (0.1%)
下痢	0	1 (0.1%)
腹部腫瘤	1 (0.2%)	0
痔瘻	1 (0.2%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0
口内炎	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.1%)
胆管炎	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.1%)
皮膚擦過傷	0	1 (0.1%)
臨床検査	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ節触知	0	1 (0.1%)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	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 (0.2%)	0
肛門性器疣贅	1 (0.2%)	0

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE21A.SAS] 09OCT2015, 16:02

表 2.7.4.7-付録-52 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの感染症の発現割合
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [c]	66 (49.6%)	61 (46.2%)	63 (48.1%)	124 (47.1%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	63 (47.4%)	59 (44.7%)	60 (45.8%)	119 (45.2%)
鼻咽頭炎	10 (7.5%)	17 (12.9%)	13 (9.9%)	30 (11.4%)
上気道感染	21 (15.8%)	9 (6.8%)	13 (9.9%)	22 (8.4%)
インフルエンザ	4 (3.0%)	8 (6.1%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)
尿路感染	3 (2.3%)	8 (6.1%)	4 (3.1%)	12 (4.6%)
副鼻腔炎	2 (1.5%)	6 (4.5%)	4 (3.1%)	10 (3.8%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)
胃腸炎	5 (3.8%)	4 (3.0%)	4 (3.1%)	8 (3.0%)
気管支炎	4 (3.0%)	1 (0.8%)	6 (4.6%)	7 (2.7%)
外陰腟真菌感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
膀胱炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
耳感染	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
皮膚真菌感染	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
咽頭炎	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
ウイルス感染	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
肛門膿瘍	3 (2.3%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
蜂巣炎	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
慢性副鼻腔炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
結膜炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
せつ	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
下気道感染	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
肺炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
鼻炎	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
白癬感染	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
扁桃炎	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
腹部感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
肛門カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
虫垂炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
菌血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クラミジア感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
憩室炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
細菌性消化管感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
陰部ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
歯肉炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肛径部膿瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
帯状疱疹	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
麦粒腫	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
切開部位感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔ヘルペス	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
耳下腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
術後創感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
気道感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
副鼻腔気管支炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
歯感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
気管気管支炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
細菌性膣炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
水痘	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腹部膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.8%)	0	0	0
感染性下痢	1 (0.8%)	0	0	0
単純ヘルペス	2 (1.5%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.8%)	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.8%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.8%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
痔瘻	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
クローン病	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
下痢	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
食道炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
嚢炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
歯周病	1 (0.8%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
発熱	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
臨床検査	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
水疱	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
汗腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ざ瘡	1 (0.8%)	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
皮膚潰瘍	1 (0.8%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻閉	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔咽頭痛	2 (1.5%)	0	0	0
眼障害	1 (0.8%)	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.8%)	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE07A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae07a.sas] 07OCT2015, 17:59

表 2.7.4.7-付録-53 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
感染症の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total subject-years of follow-up	81.8	93.0	88.7	181.7
Number of treatment-emergent infections[c] per hundred subject-years of follow-up	127.19	126.88	131.88	129.32
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	118.63	117.20	122.86	119.96
鼻咽頭炎	12.23	25.81	22.54	24.21
上気道感染	30.57	12.90	15.78	14.31
インフルエンザ	4.89	9.68	7.89	8.80
尿路感染	3.67	10.75	4.51	7.70
副鼻腔炎	2.45	8.60	4.51	6.60
ウイルス性胃腸炎	1.22	5.38	5.64	5.50
気管支炎	4.89	1.08	9.02	4.95
胃腸炎	7.34	4.30	5.64	4.95
外陰腟真菌感染	2.45	1.08	5.64	3.30
耳感染	0	3.23	1.13	2.20
膀胱炎	1.22	1.08	2.25	1.65
皮膚真菌感染	1.22	2.15	1.13	1.65
せつ	1.22	2.15	1.13	1.65
咽頭炎	1.22	2.15	1.13	1.65
ウイルス感染	0	1.08	2.25	1.65
肛門膿瘍	4.89	2.15	0	1.10
蜂巣炎	0	1.08	1.13	1.10
慢性副鼻腔炎	0	2.15	0	1.10
結膜炎	0	2.15	0	1.10
下気道感染	0	0	2.25	1.10
肺炎	2.45	0	2.25	1.10
鼻炎	0	0	2.25	1.10
白癬感染	0	1.08	1.13	1.10
扁桃炎	0	1.08	1.13	1.10
外陰部腟カンジダ症	0	0	2.25	1.10
腹部感染	0	1.08	0	0.55
肛門カンジダ症	0	0	1.13	0.55
虫垂炎	0	1.08	0	0.55
菌血症	0	1.08	0	0.55
カンピロバクター胃腸炎	0	1.08	0	0.55
クラミジア感染	0	1.08	0	0.55
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1.22	0	1.13	0.55
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.22	0	1.13	0.55
憩室炎	0	1.08	0	0.55
大腸菌性尿路感染	0	0	1.13	0.55
眼感染	0	1.08	0	0.55

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
ノロウイルス性胃腸炎	0	1.08	0	0.55
細菌性消化管感染	0	0	1.13	0.55
ウイルス性消化管感染	0	0	1.13	0.55
陰部ヘルペス	1.22	0	1.13	0.55
歯肉炎	0	0	1.13	0.55
肛径部膿瘍	0	1.08	0	0.55
帯状疱疹	2.45	0	1.13	0.55
麦粒腫	1.22	1.08	0	0.55
切開部位感染	0	0	1.13	0.55
マイコプラズマ感染	0	0	1.13	0.55
眼帯状疱疹	0	0	1.13	0.55
口腔カンジダ症	0	0	1.13	0.55
口腔ヘルペス	8.56	0	1.13	0.55
耳下腺炎	0	0	1.13	0.55
術後創感染	0	1.08	0	0.55
気道感染	0	1.08	0	0.55
副鼻腔気管支炎	0	1.08	0	0.55
皮膚感染	0	1.08	0	0.55
歯感染	2.45	0	1.13	0.55
気管気管支炎	1.22	1.08	0	0.55
細菌性膣炎	0	0	1.13	0.55
水痘	0	0	1.13	0.55
腹部膿瘍	1.22	0	0	0
細菌性結膜炎	1.22	0	0	0
感染性下痢	1.22	0	0	0
単純ヘルペス	3.67	0	0	0
感染性嚢腫	1.22	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1.22	0	0	0
爪囲炎	1.22	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2.45	0	0	0
腎盂腎炎	1.22	0	0	0
ウイルス性気道感染	1.22	0	0	0
結核	1.22	0	0	0
胃腸障害	1.22	4.30	5.64	4.95
痔瘻	0	0	1.13	0.55
クローン病	0	1.08	0	0.55
下痢	0	1.08	0	0.55
十二指腸潰瘍	0	0	1.13	0.55
腸炎	0	1.08	0	0.55
胃炎	0	0	1.13	0.55
口腔内潰瘍形成	0	1.08	0	0.55
食道炎	0	0	1.13	0.55
嚢炎	0	0	1.13	0.55
歯周病	1.22	0	0	0
臨床検査	0	3.23	0	1.65
クロストリジウム検査陽性	0	2.15	0	1.10
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1.08	0	0.55
一般・全身障害および投与部位の状態	1.22	1.08	1.13	1.10
インフルエンザ様疾患	0	0	1.13	0.55
発熱	1.22	1.08	0	0.55
皮膚および皮下組織障害	2.45	1.08	1.13	1.10
水疱	0	1.08	0	0.55

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
汗腺炎	0	0	1.13	0.55
ざ瘡	1.22	0	0	0
皮膚潰瘍	1.22	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2.45	0	1.13	0.55
鼻閉	0	0	1.13	0.55
口腔咽頭痛	2.45	0	0	0
眼障害	1.22	0	0	0
眼部腫脹	1.22	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE07B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae07b.sas] 07OCT2015, 17:59

表 2.7.4.7-付録-54 寛解維持期（最大 44 週間）の感染症の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [d]	66 (49.6%)	22 (43.1%)	80 (60.2%)	61 (46.2%)	9 (31.0%)	65 (49.2%)	63 (48.1%)	12 (41.4%)	67 (51.1%)	154 (49.0%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	63 (47.4%)	20 (39.2%)	77 (57.9%)	59 (44.7%)	9 (31.0%)	63 (47.7%)	60 (45.8%)	10 (34.5%)	64 (48.9%)	147 (46.8%)
鼻咽頭炎	10 (7.5%)	4 (7.8%)	14 (10.5%)	17 (12.9%)	3 (10.3%)	19 (14.4%)	13 (9.9%)	0	13 (9.9%)	36 (11.5%)
上気道感染	21 (15.8%)	1 (2.0%)	21 (15.8%)	9 (6.8%)	0	9 (6.8%)	13 (9.9%)	1 (3.4%)	14 (10.7%)	24 (7.6%)
インフルエンザ	4 (3.0%)	2 (3.9%)	6 (4.5%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	17 (5.4%)
尿路感染	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	8 (6.1%)	1 (3.4%)	9 (6.8%)	4 (3.1%)	1 (3.4%)	4 (3.1%)	14 (4.5%)
副鼻腔炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	6 (4.5%)	1 (3.4%)	7 (5.3%)	4 (3.1%)	2 (6.9%)	6 (4.6%)	13 (4.1%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	3 (5.9%)	4 (3.0%)	5 (3.8%)	0	5 (3.8%)	4 (3.1%)	1 (3.4%)	4 (3.1%)	12 (3.8%)
気管支炎	4 (3.0%)	4 (7.8%)	7 (5.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	6 (4.6%)	0	6 (4.6%)	11 (3.5%)
胃腸炎	5 (3.8%)	1 (2.0%)	6 (4.5%)	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	4 (3.1%)	0	4 (3.1%)	9 (2.9%)
外陰腟真菌感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (3.1%)	0	4 (3.1%)	5 (1.6%)
膀胱炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
耳感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
皮膚真菌感染	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.3%)
咽頭炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	4 (1.3%)
ウイルス感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
肛門膿瘍	3 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
結膜炎	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	3 (1.0%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
肺炎	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
せつ	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)
麦粒腫	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)
口腔ヘルペス	3 (2.3%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.6%)
白癬感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
汗腺膿瘍	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
菌血症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
クラミジア感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
憩室炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
毛包炎	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
陰部ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肛径部膿瘍	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
単純ヘルペス	2 (1.5%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
帯状疱疹	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
喉頭炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
術後創感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
気道感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
気管気管支炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性膣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹部膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
感染性嚢腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.8%)	1 (2.0%)	2 (1.5%)	4 (3.0%)	0	4 (3.0%)	3 (2.3%)	2 (6.9%)	4 (3.1%)	9 (2.9%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
クローン病	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
下痢	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
食中毒	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯周病	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
発熱	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
臨床検査	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
水疱	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
ざ瘡	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
眼障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE07C.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfaec.sas] 07OCT2015, 18:02

表 2.7.4.7-付録-55 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた感染症の 100 人年あたりの発現件数

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total subject-years of follow-up	81.8	25.4	107.0	93.0	15.1	108.0	88.7	14.6	103.3	236.6
Number of treatment-emergent infections [d] per hundred subject-years of follow-up	127.19	157.46	134.54	126.88	92.92	122.24	131.88	116.32	129.78	129.31
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	118.63	145.65	125.20	117.20	79.65	112.05	122.86	102.63	120.09	119.17
鼻咽頭炎	12.23	31.49	16.82	25.81	19.91	25.00	22.54	0	19.37	23.24
上気道感染	30.57	3.94	24.29	12.90	0	11.11	15.78	6.84	14.53	11.83
インフルエンザ	4.89	7.87	5.61	9.68	6.64	9.26	7.89	6.84	7.75	8.45
尿路感染	3.67	3.94	3.74	10.75	6.64	10.19	4.51	6.84	4.84	7.18
ウイルス性胃腸炎	1.22	15.75	4.67	5.38	0	4.63	5.64	6.84	5.81	6.34
副鼻腔炎	2.45	0	1.87	8.60	6.64	8.33	4.51	13.68	5.81	6.34
気管支炎	4.89	19.68	8.41	1.08	0	0.93	9.02	0	7.75	5.92
胃腸炎	7.34	3.94	6.54	4.30	0	3.70	5.64	0	4.84	4.23
外陰膣真菌感染	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	5.64	0	4.84	2.54
耳感染	0	3.94	0.93	3.23	0	2.78	1.13	0	0.97	2.11
結膜炎	0	0	0	2.15	0	1.85	0	13.68	1.94	1.69
膀胱炎	1.22	0	0.93	1.08	6.64	1.85	2.25	0	1.94	1.69
皮膚真菌感染	1.22	3.94	1.87	2.15	0	1.85	1.13	0	0.97	1.69
口腔ヘルペス	8.56	11.81	9.34	0	0	0	1.13	0	0.97	1.69
咽頭炎	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	1.13	6.84	1.94	1.69
ウイルス感染	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	2.25	0	1.94	1.69

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
肛門膿瘍	4.89	3.94	4.67	2.15	0	1.85	0	0	0	1.27
せつ	1.22	0	0.93	2.15	0	1.85	1.13	0	0.97	1.27
肺炎	2.45	3.94	2.80	0	0	0	2.25	0	1.94	1.27
扁桃炎	0	0	0	1.08	6.64	1.85	1.13	0	0.97	1.27
外陰部腟カンジダ症	0	3.94	0.93	0	0	0	2.25	0	1.94	1.27
蜂巣炎	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
慢性副鼻腔炎	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.22	3.94	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.85
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
麦粒腫	1.22	3.94	1.87	1.08	0	0.93	0	0	0	0.85
下気道感染	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
レンサ球菌性咽頭炎	2.45	0	1.87	0	6.64	0.93	0	6.84	0.97	0.85
鼻炎	0	0	0	0	0	0	2.25	0	1.94	0.85
白癬感染	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
腹部感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
汗腺膿瘍	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
虫垂炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
菌血症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
クラミジア感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
医療機器関連感染	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
憩室炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
毛包炎	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
陰部ヘルペス	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
肛径部膿瘍	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
単純ヘルペス	3.67	3.94	3.74	0	0	0	0	0	0	0.42
帯状疱疹	2.45	0	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
喉頭炎	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腹膜炎	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
術後創感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
気道感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
副鼻腔気管支炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
皮膚感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
軟部組織感染	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
歯感染	2.45	0	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
気管気管支炎	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
細菌性膣炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
水痘	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腹部膿瘍	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
結核	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1.22	3.94	1.87	4.30	0	3.70	5.64	13.68	6.78	5.07

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
クローン病	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
下痢	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腸炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
食中毒	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
胃炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
食道炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
歯周病	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	3.94	0.93	3.23	0	2.78	0	0	0	1.69
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
ブドウ球菌検査陽性	0	3.94	0.93	0	0	0	0	0	0	0.42
一般・全身障害および投与部位の状態	1.22	0	0.93	1.08	6.64	1.85	1.13	0	0.97	1.27
発熱	1.22	0	0.93	1.08	6.64	1.85	0	0	0	0.85
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2.45	3.94	2.80	0	0	0	1.13	0	0.97	0.85
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
口腔咽頭痛	2.45	3.94	2.80	0	0	0	0	0	0	0.42
皮膚および皮下組織障害	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
水疱	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
ざ瘡	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
胆嚢炎	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
眼障害	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-56 寛解維持期 44 週目又は用量調節までの感染症の発現割合
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [c]	2 (50.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)
鼻咽頭炎	1 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (44.4%)	6 (35.3%)
肛門膿瘍	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
咽頭炎	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
菌血症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
気管支炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
胃腸炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
肺炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
扁桃炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
胃腸障害	1 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
痔瘻	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
歯周病	1 (25.0%)	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TJPAE07A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae07a.sas] 28OCT2015, 23:36

表 2.7.4.7-付録-57 寛解維持期（最大 44 週間）の感染症の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	31.7	38.1	39.3	22.9	42.2	36.0	21.5	40.8	40.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [d]	2 (50.0%)	1 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (62.5%)	1 (100.0%)	6 (75.0%)	8 (88.9%)	0	8 (88.9%)	15 (83.3%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)	5 (62.5%)	1 (100.0%)	6 (75.0%)	8 (88.9%)	0	8 (88.9%)	15 (83.3%)
鼻咽頭炎	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)	4 (44.4%)	0	4 (44.4%)	7 (38.9%)
肛門膿瘍	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)	0	0	0	2 (11.1%)
咽頭炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
菌血症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
マイコプラズマ										
感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
胃腸障害	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
腸炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
歯周病	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-58 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
感染症の 100 人年あたりの発現例数
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Avg duration of follow-up (weeks)[a]	25.51	31.30
Avg duration of treatment (weeks)	19.69	23.40
Total subject-years of follow-up	101	202
Number of subjects with infections[d]	85	141
Number of subjects with infections[d] per 100 subject-years	84.12	69.92
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	80.17	66.94
鼻咽頭炎	13.86	15.87
上気道感染	22.76	12.89
副鼻腔炎	2.97	6.94
インフルエンザ	4.95	6.45
尿路感染	2.97	6.45
ウイルス性胃腸炎	0.99	4.46
気管支炎	3.96	3.97
胃腸炎	6.93	3.97
外陰腟真菌感染	0.99	2.98
耳感染	0.99	2.48
膀胱炎	0.99	1.49
皮膚真菌感染	0.99	1.49
咽頭炎	0.99	1.49
ウイルス感染	0.00	1.49
肛門膿瘍	3.96	0.99
蜂巣炎	0.99	0.99
慢性副鼻腔炎	0.00	0.99
結膜炎	0.00	0.99
せつ	0.99	0.99
下気道感染	0.00	0.99
肺炎	1.98	0.99
鼻炎	0.00	0.99
皮膚感染	0.00	0.99
白癬感染	0.00	0.99
扁桃炎	0.00	0.99
外陰部腟カンジダ症	0.00	0.99
腹部感染	0.00	0.50
肛門カンジダ症	0.00	0.50
虫垂炎	0.00	0.50
菌血症	0.00	0.50
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.50
カンジダ感染	1.98	0.50
クラミジア感染	0.00	0.50
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.99	0.50
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.99	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
憩室炎	0.00	0.50
大腸菌性尿路感染	0.00	0.50
眼感染	0.00	0.50
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	0.50
細菌性消化管感染	0.00	0.50
ウイルス性消化管感染	0.00	0.50
陰部ヘルペス	0.99	0.50
歯肉炎	0.00	0.50
肛径部膿瘍	0.00	0.50
帯状疱疹	1.98	0.50
麦粒腫	1.98	0.50
切開部位感染	0.00	0.50
マイコプラズマ感染	0.00	0.50
眼帯状疱疹	0.00	0.50
口腔カンジダ症	0.00	0.50
口腔ヘルペス	3.96	0.50
耳下腺炎	0.00	0.50
術後創感染	0.00	0.50
気道感染	0.00	0.50
副鼻腔気管支炎	0.00	0.50
ブドウ球菌皮膚感染	0.00	0.50
歯感染	0.99	0.50
気管気管支炎	0.99	0.50
細菌性膣炎	0.00	0.50
水痘	0.00	0.50
ウイルス性上気道感染	0.00	0.50
腹部膿瘍	0.99	0.00
細菌性結膜炎	0.99	0.00
クリプトスポリジウム感染	0.99	0.00
感染性下痢	0.99	0.00
単純ヘルペス	1.98	0.00
膿痂疹	0.99	0.00
感染性嚢腫	0.99	0.00
注入部位蜂巣炎	0.99	0.00
限局性感染	0.99	0.00
爪囲炎	0.99	0.00
レンサ球菌性咽頭炎	1.98	0.00
腎盂腎炎	0.99	0.00
ウイルス性気道感染	0.99	0.00
結核	0.99	0.00
胃腸障害	0.99	3.47
痔瘻	0.00	0.50
クローン病	0.00	0.50
下痢	0.00	0.50
十二指腸潰瘍	0.00	0.50
腸炎	0.00	0.50
胃炎	0.00	0.50
口腔内潰瘍形成	0.00	0.50
食道炎	0.00	0.50
嚢炎	0.00	0.50
歯周病	0.99	0.00
皮膚および皮下組織障害	2.97	1.49
ざ瘡	0.99	0.50
水疱	0.00	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
汗腺炎	0.00	0.50
皮膚腫瘤	0.99	0.00
皮膚潰瘍	0.99	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.99	0.99
インフルエンザ様疾患	0.00	0.50
発熱	0.99	0.50
臨床検査	0.00	0.99
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.50
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0.00	0.50
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2.97	0.99
鼻閉	0.00	0.50
口腔咽頭痛	2.97	0.50
眼障害	0.99	0.00
眼部腫脹	0.99	0.00

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE31B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE31B.SAS] 09OCT2015, 16:03

表 2.7.4.7-付録-59 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[a] requiring treatment	56 (12.0%)	40 (8.5%)	54 (11.5%)	94 (10.0%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	50 (10.7%)	37 (7.9%)	51 (10.9%)	88 (9.4%)
副鼻腔炎	8 (1.7%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)
上気道感染	5 (1.1%)	5 (1.1%)	3 (0.6%)	8 (0.9%)
気管支炎	8 (1.7%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)
鼻咽頭炎	3 (0.6%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)
尿路感染	4 (0.9%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
肛門膿瘍	6 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
外陰腟真菌感染	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
膀胱炎	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
胃腸炎	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
単径部膿瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
帯状疱疹	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
下気道感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
中耳炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
咽頭炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腟感染	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性膣症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
インフルエンザ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
限局性感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肝周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
歯髄炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	2 (0.4%)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.2%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2%)	0	0	0
感染性瘻孔	3 (0.6%)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
精巣炎	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
歯感染	2 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
発熱	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
咽頭の炎症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
糖尿病性足病変	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
虹彩炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃腸障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
下痢	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
痔瘻	1 (0.2%)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
臨床検査	1 (0.2%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2%)	0	0	0

[a] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-60 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合

（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[a] requiring treatment	5 (18.5%)	2 (7.4%)	4 (14.3%)	6 (10.9%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	3 (11.1%)	2 (7.4%)	3 (10.7%)	5 (9.1%)
鼻咽頭炎	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)
医療機器関連感染	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
咽頭炎	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
上気道感染	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
外陰部炎	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
肛門膿瘍	1 (3.7%)	0	0	0
感染性瘻孔	1 (3.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
ざ瘡	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)
皮膚炎	1 (3.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.7%)	0	0	0
発熱	1 (3.7%)	0	0	0

[a] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-61 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [c] requiring oral or parenteral antimicrobial treatment	34 (25.6%)	34 (25.8%)	38 (29.0%)	72 (27.4%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	33 (24.8%)	32 (24.2%)	35 (26.7%)	67 (25.5%)
尿路感染	2 (1.5%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
上気道感染	6 (4.5%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.0%)
気管支炎	4 (3.0%)	1 (0.8%)	6 (4.6%)	7 (2.7%)
鼻咽頭炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
副鼻腔炎	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
膀胱炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
インフルエンザ	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
外陰腟真菌感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
肛門膿瘍	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
蜂巣炎	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
耳感染	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
咽頭炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
肺炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
扁桃炎	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
腹部感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
虫垂炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
菌血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クラミジア感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
憩室炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
せつ	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃腸炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
細菌性消化管感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
歯肉炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
切開部位感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
下気道感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
耳下腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
歯感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
気管気管支炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
細菌性腟炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
水痘	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腹部膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.8%)	0	0	0

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
帯状疱疹	1 (0.8%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.8%)	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.8%)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.8%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.8%)	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	0	0
胃腸障害	0	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
痔瘻	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
クローン病	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胃炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
食道炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
嚢炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
水疱	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
汗腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ざ瘡	1 (0.8%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.8%)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻閉	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE09A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae09a.sas] 07OCT2015, 18:00

表 2.7.4.7-付録-62 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total subject-years of follow-up	81.8	93.0	88.7	181.7
Number of treatment-emergent infections[c] requiring oral or parenteral antimicrobial treatment per hundred subject-years of follow-up	48.92	50.54	66.50	58.33
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	45.25	46.24	58.61	52.28
尿路感染	2.45	9.68	3.38	6.60
上気道感染	7.34	6.45	5.64	6.05
気管支炎	4.89	1.08	9.02	4.95
鼻咽頭炎	2.45	2.15	4.51	3.30
副鼻腔炎	0	3.23	2.25	2.75
インフルエンザ	2.45	1.08	3.38	2.20
膀胱炎	1.22	1.08	2.25	1.65
外陰腟真菌感染	2.45	1.08	2.25	1.65
肛門膿瘍	2.45	2.15	0	1.10
蜂巣炎	0	1.08	1.13	1.10
耳感染	0	1.08	1.13	1.10
せつ	0	2.15	0	1.10
ウイルス性胃腸炎	0	2.15	0	1.10
咽頭炎	1.22	1.08	1.13	1.10
肺炎	2.45	0	2.25	1.10
扁桃炎	0	1.08	1.13	1.10
外陰部腟カンジダ症	0	0	2.25	1.10
腹部感染	0	1.08	0	0.55
虫垂炎	0	1.08	0	0.55
菌血症	0	1.08	0	0.55
カンピロバクター胃腸炎	0	1.08	0	0.55
クラミジア感染	0	1.08	0	0.55
慢性副鼻腔炎	0	1.08	0	0.55
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1.22	0	1.13	0.55
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.22	0	1.13	0.55
憩室炎	0	1.08	0	0.55
大腸菌性尿路感染	0	0	1.13	0.55
眼感染	0	1.08	0	0.55
胃腸炎	0	0	1.13	0.55
細菌性消化管感染	0	0	1.13	0.55
歯肉炎	0	0	1.13	0.55
切開部位感染	0	0	1.13	0.55
下気道感染	0	0	1.13	0.55
マイコプラズマ感染	0	0	1.13	0.55
眼帯状疱疹	0	0	1.13	0.55
口腔カンジダ症	0	0	1.13	0.55
耳下腺炎	0	0	1.13	0.55
歯感染	0	0	1.13	0.55
気管気管支炎	0	1.08	0	0.55
細菌性腟炎	0	0	1.13	0.55
水痘	0	0	1.13	0.55
腹部膿瘍	1.22	0	0	0
細菌性結膜炎	1.22	0	0	0

	placebo SC[a,b]	ustekinumab[b]		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
帯状疱疹	1.22	0	0	0
感染性嚢腫	1.22	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1.22	0	0	0
口腔ヘルペス	1.22	0	0	0
爪囲炎	1.22	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2.45	0	0	0
腎盂腎炎	1.22	0	0	0
結核	1.22	0	0	0
胃腸障害	0	2.15	5.64	3.85
痔瘻	0	0	1.13	0.55
クローン病	0	1.08	0	0.55
十二指腸潰瘍	0	0	1.13	0.55
胃炎	0	0	1.13	0.55
口腔内潰瘍形成	0	1.08	0	0.55
食道炎	0	0	1.13	0.55
嚢炎	0	0	1.13	0.55
皮膚および皮下組織障害	2.45	1.08	1.13	1.10
水疱	0	1.08	0	0.55
汗腺炎	0	0	1.13	0.55
ざ瘡	1.22	0	0	0
皮膚潰瘍	1.22	0	0	0
臨床検査	0	1.08	0	0.55
クロストリジウム検査陽性	0	1.08	0	0.55
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1.22	0	1.13	0.55
鼻閉	0	0	1.13	0.55
口腔咽頭痛	1.22	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE09B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae09b.sas] 07OCT2015, 18:00

表 2.7.4.7-付録-63 寛解維持期（最大 44 週間）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [d] requiring oral or parenteral antimicrobial treatment	34 (25.6%)	10 (19.6%)	41 (30.8%)	34 (25.8%)	5 (17.2%)	38 (28.8%)	38 (29.0%)	10 (34.5%)	44 (33.6%)	92 (29.3%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	33 (24.8%)	10 (19.6%)	40 (30.1%)	32 (24.2%)	5 (17.2%)	36 (27.3%)	35 (26.7%)	8 (27.6%)	40 (30.5%)	86 (27.4%)
気管支炎	4 (3.0%)	4 (7.8%)	7 (5.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	6 (4.6%)	0	6 (4.6%)	11 (3.5%)
尿路感染	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	7 (5.3%)	0	7 (5.3%)	3 (2.3%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	11 (3.5%)
上気道感染	6 (4.5%)	0	6 (4.5%)	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	5 (3.8%)	1 (3.4%)	6 (4.6%)	9 (2.9%)
副鼻腔炎	0	0	0	3 (2.3%)	1 (3.4%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (6.9%)	4 (3.1%)	8 (2.5%)
鼻咽頭炎	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (3.1%)	0	4 (3.1%)	6 (1.9%)
インフルエンザ	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (3.4%)	3 (2.3%)	5 (1.6%)
膀胱炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	4 (1.3%)
肛門膿瘍	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
耳感染	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
咽頭炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	3 (1.0%)
肺炎	2 (1.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (1.0%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
外陰腟真菌感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (1.0%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
菌血症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
クラミジア感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
憩室炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
せつ	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
気管気管支炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性膣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹部膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (6.9%)	4 (3.1%)	6 (1.9%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
クローン病	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)
水疱	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
ざ瘡	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-64 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total subject-years of follow-up	81.8	25.4	107.0	93.0	15.1	108.0	88.7	14.6	103.3	236.6
Number of treatment-emergent infections [d] requiring oral or parenteral antimicrobial treatment per hundred subject-years of follow-up	48.92	47.24	48.58	50.54	46.46	50.01	66.50	95.79	70.70	58.74
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	45.25	47.24	45.78	46.24	39.82	45.38	58.61	82.11	61.98	52.82
気管支炎	4.89	19.68	8.41	1.08	0	0.93	9.02	0	7.75	5.92
尿路感染	2.45	3.94	2.80	9.68	0	8.33	3.38	6.84	3.87	5.92
上気道感染	7.34	0	5.61	6.45	0	5.56	5.64	6.84	5.81	5.07
副鼻腔炎	0	0	0	3.23	6.64	3.70	2.25	13.68	3.87	3.38
鼻咽頭炎	2.45	3.94	2.80	2.15	0	1.85	4.51	0	3.87	2.96
インフルエンザ	2.45	3.94	2.80	1.08	0	0.93	3.38	6.84	3.87	2.54
膀胱炎	1.22	0	0.93	1.08	6.64	1.85	2.25	0	1.94	1.69
肛門膿瘍	2.45	3.94	2.80	2.15	0	1.85	0	0	0	1.27
耳感染	0	3.94	0.93	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	1.27
咽頭炎	1.22	0	0.93	1.08	0	0.93	1.13	6.84	1.94	1.27
肺炎	2.45	3.94	2.80	0	0	0	2.25	0	1.94	1.27
扁桃炎	0	0	0	1.08	6.64	1.85	1.13	0	0.97	1.27
外陰部腟カンジダ症	0	3.94	0.93	0	0	0	2.25	0	1.94	1.27
外陰腟真菌感染	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	2.25	0	1.94	1.27
蜂巣炎	0	0	0	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	13.68	1.94	0.85
せつ	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	2.15	0	1.85	0	0	0	0.85
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
レンサ球菌性咽頭炎	2.45	0	1.87	0	6.64	0.93	0	6.84	0.97	0.85
腹部感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
虫垂炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
菌血症	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
クラミジア感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
医療機器関連感染	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
憩室炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼感染	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腹膜炎	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
歯感染	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
気管気管支炎	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
細菌性膣炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
水痘	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腹部膿瘍	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
結核	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	2.15	0	1.85	5.64	13.68	6.78	3.80
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1.13	6.84	1.94	0.85
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
クローン病	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
胃炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
食道炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
皮膚および皮下組織障害	2.45	0	1.87	1.08	0	0.93	1.13	0	0.97	0.85
水疱	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
ざ瘡	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
胆嚢炎	0	0	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
臨床検査	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1.22	0	0.93	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
口腔咽頭痛	1.22	0	0.93	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE09D.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae09d.sas] 07OCT2015, 18:00

表 2.7.4.7-付録-65 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [c] requiring oral or parenteral antimicrobial treatment	1 (25.0%)	4 (50.0%)	6 (66.7%)	10 (58.8%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	4 (50.0%)	6 (66.7%)	10 (58.8%)
肛門膿瘍	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
鼻咽頭炎	1 (25.0%)	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
咽頭炎	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)
菌血症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
気管支炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
肺炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
扁桃炎	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
胃腸障害	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)
痔瘻	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TJPAE09A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae09a.sas] 28OCT2015, 23:36

表 2.7.4.7-付録-66 寛解維持期（最大 44 週間）の経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	31.7	38.1	39.3	22.9	42.2	36.0	21.5	40.8	40.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [d] requiring oral or parenteral antimicrobial treatment	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (100.0%)	5 (62.5%)	6 (66.7%)	0	6 (66.7%)	12 (66.7%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (100.0%)	5 (62.5%)	6 (66.7%)	0	6 (66.7%)	12 (66.7%)
鼻咽頭炎	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (50.0%)	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	3 (16.7%)
肛門膿瘍	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)	0	0	0	2 (11.1%)
咽頭炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	2 (11.1%)
菌血症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)

	placebo[a]			ustekinumab					
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w		
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
腹膜炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-67 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症を発現した 100 人年あたりの発現例数
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Avg duration of follow-up (weeks)[a]	25.51	31.30
Avg duration of treatment (weeks)	19.69	23.40
Total subject-years of follow-up	101	202
Number of subjects with infections[d] requiring treatment	45	83
Number of subjects with infections[d] requiring treatment per 100 subject-years	44.54	41.16
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	42.56	38.18
尿路感染	1.98	5.45
上気道感染	6.93	4.96
気管支炎	3.96	3.97
副鼻腔炎	0.99	3.97
鼻咽頭炎	1.98	2.48
耳感染	0.99	1.98
膀胱炎	0.99	1.49
インフルエンザ	1.98	1.49
外陰腟真菌感染	0.99	1.49
肛門膿瘍	2.97	0.99
蜂巣炎	0.99	0.99
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.99
咽頭炎	0.99	0.99
肺炎	1.98	0.99
扁桃炎	0.00	0.99
外陰部腟カンジダ症	0.00	0.99
腹部感染	0.00	0.50
虫垂炎	0.00	0.50
菌血症	0.00	0.50
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.50
クラミジア感染	0.00	0.50
慢性副鼻腔炎	0.00	0.50
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.99	0.50
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.99	0.50
憩室炎	0.00	0.50
大腸菌性尿路感染	0.00	0.50
眼感染	0.00	0.50
せつ	0.00	0.50
胃腸炎	0.99	0.50
細菌性消化管感染	0.00	0.50
歯肉炎	0.00	0.50
切開部位感染	0.00	0.50
下気道感染	0.00	0.50
マイコプラズマ感染	0.00	0.50

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
眼帯状疱疹	0.00	0.50
口腔カンジダ症	0.00	0.50
耳下腺炎	0.00	0.50
皮膚感染	0.00	0.50
ブドウ球菌皮膚感染	0.00	0.50
歯感染	0.00	0.50
気管気管支炎	0.00	0.50
細菌性膣炎	0.00	0.50
水痘	0.00	0.50
腹部膿瘍	0.99	0.00
カンジダ感染	1.98	0.00
細菌性結膜炎	0.99	0.00
クリプトスポリジウム感染	0.99	0.00
帯状疱疹	0.99	0.00
麦粒腫	0.99	0.00
感染性嚢腫	0.99	0.00
注入部位蜂巣炎	0.99	0.00
限局性感染	0.99	0.00
口腔ヘルペス	0.99	0.00
爪囲炎	0.99	0.00
レンサ球菌性咽頭炎	1.98	0.00
腎盂腎炎	0.99	0.00
結核	0.99	0.00
胃腸障害	0.00	2.48
痔瘻	0.00	0.50
クローン病	0.00	0.50
十二指腸潰瘍	0.00	0.50
胃炎	0.00	0.50
口腔内潰瘍形成	0.00	0.50
食道炎	0.00	0.50
嚢炎	0.00	0.50
皮膚および皮下組織障害	2.97	1.49
ざ瘡	0.99	0.50
水疱	0.00	0.50
汗腺炎	0.00	0.50
皮膚腫瘤	0.99	0.00
皮膚潰瘍	0.99	0.00
臨床検査	0.00	0.50
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.50
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.99	0.50
鼻閉	0.00	0.50
口腔咽頭痛	0.99	0.00

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE33B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE33B.SAS] 09OCT2015, 16:03

表 2.7.4.7-付録-68 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な感染症の発現割合
（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
Subjects treated	598	601
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with serious infections[b]	7 (1.2%)	13 (2.2%)
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	6 (1.0%)	12 (2.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.3%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)
肛門膿瘍	3 (0.5%)	1 (0.2%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.2%)
胃腸炎	0	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)
椎間板炎	0	1 (0.2%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)
会陰膿瘍	0	1 (0.2%)
腹膜炎	0	1 (0.2%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.2%)
腟膿瘍	0	1 (0.2%)
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0
肺炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	0

[a] Includes: ustekinumab 6 mg/kg in C0743T26; Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE12A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE12A.SAS] 09OCT2015, 16:02

表 2.7.4.7-付録-69 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の重篤な感染症の発現割合
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Total number of subjects with serious infections[c]	7 (1.1%)	21 (1.5%)
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	6 (1.0%)	19 (1.4%)
肛門膿瘍	3 (0.5%)	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	2 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.1%)
胃腸炎	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	1 (0.1%)
腹膜炎	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)
膣膿瘍	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.1%)
感染性瘻孔	1 (0.2%)	0
肺炎	1 (0.2%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2%)	0
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)
下痢	0	1 (0.1%)
小腸穿孔	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.1%)
胆管炎	0	1 (0.1%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE22A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE22A.SAS] 09OCT2015, 16:02

表 2.7.4.7-付録-70 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Total subject-years of follow-up	81.8	93.0	88.7	181.7
Number of treatment-emergent serious infections[c] per hundred subject-years of follow-up	3.67	8.60	3.38	6.05
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	3.67	8.60	3.38	6.05
腹部感染	0	1.08	0	0.55
肛門膿瘍	1.22	1.08	0	0.55
虫垂炎	0	1.08	0	0.55
菌血症	0	1.08	0	0.55
カンピロバクター胃腸炎	0	1.08	0	0.55
胃腸炎	0	1.08	0	0.55
ウイルス性胃腸炎	0	1.08	0	0.55
眼帯状疱疹	0	0	1.13	0.55
肺炎	2.45	0	1.13	0.55
術後創感染	0	1.08	0	0.55
ウイルス感染	0	0	1.13	0.55

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFAE08B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae08b.sas] 07OCT2015, 18:00

表 2.7.4.7-付録-71 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な感染症の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious infections [d]	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	7 (5.3%)	1 (3.4%)	8 (6.1%)	3 (2.3%)	2 (6.9%)	5 (3.8%)	13 (4.1%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	7 (5.3%)	1 (3.4%)	8 (6.1%)	3 (2.3%)	2 (6.9%)	5 (3.8%)	13 (4.1%)
腹部感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
菌血症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺炎	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
術後創感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-72 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized	133	51	133	132	29	132	131	29	131	314
Avg duration of follow-up (weeks)	32.0	25.9	41.8	36.6	27.0	42.5	35.2	26.2	41.0	39.2
Total subject-years of follow-up	81.8	25.4	107.0	93.0	15.1	108.0	88.7	14.6	103.3	236.6
Number of treatment-emergent serious infections [d] per hundred subject-years of follow-up	3.67	.	2.80	8.60	13.27	9.26	3.38	13.68	4.84	6.34
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	3.67	.	2.80	8.60	6.64	8.33	3.38	13.68	4.84	5.92
腹部感染	0	.	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
肛門膿瘍	1.22	.	0.93	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
虫垂炎	0	.	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
菌血症	0	.	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
カンピロバクター胃腸炎	0	.	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
胃腸炎	0	.	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
ウイルス性胃腸炎	0	.	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
大葉性肺炎	0	.	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
眼帯状疱疹	0	.	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
腹膜炎	0	.	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
肺炎	2.45	.	1.87	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42
肺炎球菌性肺炎	0	.	0	0	0	0	0	6.84	0.97	0.42
術後創感染	0	.	0	1.08	0	0.93	0	0	0	0.42
ウイルス感染	0	.	0	0	0	0	1.13	0	0.97	0.42

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
肝胆道系障害	0	.	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42
胆嚢炎	0	.	0	0	6.64	0.93	0	0	0	0.42

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-73 寛解維持期 44 週目又は用量調節までに認められた
重篤な感染症の発現割合
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious infections [c]	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
肛門膿瘍	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)
菌血症	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TJPAE08A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae08a.sas] 28OCT2015, 23:36

表 2.7.4.7-付録-74 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な感染症の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	placebo[a]			ustekinumab						
				90 mg SC q12w			90 mg SC q8w			
	placebo SC[b]	placebo SC → ustekinumab 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q12w[b]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	90 mg SC q8w[b]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w[c]	Combined (As randomized)	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects who were randomized(Japanese subjects only)	4	1	4	8	1	8	9	2	9	18
Avg duration of follow-up (weeks)	30.2	31.7	38.1	39.3	22.9	42.2	36.0	21.5	40.8	40.9
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious infections [d]	0	0	0	2 (25.0%)	1 (100.0%)	3 (37.5%)	0	0	0	3 (16.7%)
System-organ class/preferred term										
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (25.0%)	1 (100.0%)	3 (37.5%)	0	0	0	3 (16.7%)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
菌血症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] Includes data from the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment onward.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-75 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Avg duration of follow-up (weeks)[a]	25.51	31.30
Avg duration of treatment (weeks)	19.69	23.40
Total subject-years of follow-up	101	202
Number of subjects with serious infections[d]	3	10
Number of subjects with serious infections[d] per 100 subject-years	2.97	4.96
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	2.97	4.96
腹部感染	0.00	0.50
肛門膿瘍	0.99	0.50
虫垂炎	0.00	0.50
菌血症	0.00	0.50
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.50
胃腸炎	0.00	0.50
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.50
眼帯状疱疹	0.00	0.50
肺炎	1.98	0.50
術後創感染	0.00	0.50
ウイルス感染	0.00	0.50

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE32B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE32B.SAS] 09OCT2015, 16:03

表 2.7.4.7-付録-76 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Number of subjects with serious infections[d]	3 (1.5%)	10 (3.0%)
Total subject-years of follow-up	101	202
Number of serious infections[d]	3	11
Event rate per 100 subject-years	2.97	5.45
95% Confidence Interval[e]	(0.61, 8.68)	(2.72, 9.76)

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] Infection as assessed by the investigator.
[e] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

[TSFINFE32C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE32C.SAS] 13OCT2015, 11:15

表 2.7.4.7-付録-77 約 1 年の調査期間に認められた感染症の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Avg duration of follow-up (weeks)	12.93	42.80	19.90	43.40	19.12	32.89	17.05	39.96
Avg duration of treatment (weeks)[h]	4.90	26.49	11.96	27.66	9.87	18.80	8.41	24.41
Total subject-years of follow-up	182	2566	145	850	347	1106	674	4521
Number of subjects with infections[i]	177 (24.1%)	1833 (58.8%)	100 (26.4%)	398 (39.1%)	331 (35.1%)	804 (46.0%)	608 (29.6%)	3035 (51.6%)
Number of subjects with infections[i] per 100 subject-years	97.12	71.45	68.96	46.85	95.47	72.69	90.21	67.13
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	93.83	68.99	64.82	45.32	88.84	70.07	85.02	64.81
鼻咽頭炎	32.37	24.32	13.10	10.59	14.42	17.09	18.99	19.97
上気道感染	20.30	19.53	15.17	10.24	15.29	14.01	16.62	16.43
副鼻腔炎	6.04	5.38	6.21	2.71	7.50	6.42	6.83	5.13
インフルエンザ	2.74	5.85	2.76	2.35	5.19	5.33	4.01	5.06
気管支炎	3.29	4.21	4.14	3.18	6.06	4.07	4.90	3.98
胃腸炎	3.84	4.44	2.07	1.53	5.48	4.70	4.30	3.96
尿路感染	2.74	2.49	4.14	3.30	8.08	5.06	5.79	3.27
口腔ヘルペス	0.55	1.72	3.45	1.41	2.31	2.98	2.08	1.97
咽頭炎	4.39	2.38	2.07	1.18	0.87	1.36	2.08	1.90
ウイルス性胃腸炎	2.19	1.72	1.38	0.82	2.31	3.07	2.08	1.88
ウイルス性上気道感染	1.65	2.81	0.69	0.71	0.87	0.36	1.04	1.81
歯膿瘍	0.00	1.83	1.38	0.71	0.87	1.90	0.74	1.64
耳感染	0.55	1.21	0.69	0.82	0.58	1.81	0.59	1.28
下気道感染	0.55	0.86	1.38	1.65	1.44	1.08	1.19	1.06
肺炎	1.10	1.25	0.69	0.47	1.15	0.99	1.04	1.04
ウイルス感染	1.10	0.74	0.00	0.82	2.02	1.72	1.34	1.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
外陰腟真菌感染	1.65	0.66	0.00	0.82	1.73	1.72	1.34	0.95
歯感染	0.00	1.21	0.69	0.71	2.02	0.45	1.19	0.93
蜂巣炎	2.19	0.90	0.69	0.59	0.58	0.99	1.04	0.86
結膜炎	1.10	0.86	0.00	0.35	0.58	1.18	0.59	0.84
鼻炎	1.10	0.97	1.38	0.47	0.58	0.45	0.89	0.75
中耳炎	1.65	0.78	0.00	0.71	0.00	0.45	0.45	0.69
肛門膿瘍	0.00	0.08	0.00	0.00	6.06	2.53	3.12	0.66
帯状疱疹	0.55	0.51	0.69	0.82	1.44	0.90	1.04	0.66
ウイルス性気道感染	0.55	0.12	3.45	2.71	0.58	0.27	1.19	0.64
膀胱炎	1.10	0.35	0.69	0.71	0.29	1.18	0.59	0.62
毛包炎	1.10	0.78	0.69	0.24	0.29	0.54	0.59	0.62
レンサ球菌性咽頭炎	0.55	0.62	0.00	0.24	1.15	0.90	0.74	0.62
歯肉炎	0.00	0.58	0.00	0.71	0.58	0.27	0.30	0.53
単純ヘルペス	1.10	0.74	0.00	0.47	1.15	0.09	0.89	0.53
せつ	1.10	0.55	0.69	0.35	0.58	0.45	0.74	0.49
外耳炎	1.65	0.58	0.00	0.47	0.29	0.27	0.59	0.49
気道感染	0.00	0.12	2.07	1.41	1.15	0.63	1.04	0.49
足部白癬	0.00	0.58	1.38	0.35	0.00	0.18	0.30	0.44
喉頭炎	0.55	0.58	0.00	0.24	0.58	0.18	0.45	0.42
麦粒腫	0.00	0.43	0.00	0.35	0.58	0.36	0.30	0.40
外陰部腟カンジダ症	0.55	0.12	0.00	0.35	0.00	1.08	0.15	0.40
扁桃炎	0.00	0.31	0.00	0.24	0.29	0.63	0.15	0.38
皮下組織膿瘍	0.00	0.12	0.00	0.35	0.00	0.81	0.00	0.33
消化管感染	0.00	0.47	0.69	0.00	0.00	0.18	0.15	0.31
口腔カンジダ症	0.00	0.04	0.00	0.12	1.73	1.08	0.89	0.31
憩室炎	0.00	0.31	0.69	0.35	0.00	0.18	0.15	0.29
皮膚真菌感染	0.00	0.04	0.69	0.59	1.15	0.54	0.74	0.27
膿瘍	0.00	0.27	0.00	0.12	0.58	0.27	0.30	0.24
腟感染	0.55	0.31	0.00	0.00	0.00	0.27	0.15	0.24
急性副鼻腔炎	0.00	0.04	0.00	0.59	0.29	0.36	0.15	0.22
ウイルス性気管支炎	0.55	0.35	0.00	0.12	0.00	0.00	0.15	0.22
眼感染	1.10	0.31	0.00	0.00	0.00	0.18	0.30	0.22
真菌感染	0.00	0.39	0.69	0.00	0.58	0.00	0.45	0.22

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
限局性感染	0.00	0.19	2.07	0.24	0.87	0.27	0.89	0.22
爪囲炎	1.10	0.23	0.69	0.24	0.29	0.18	0.59	0.22
皮膚感染	0.00	0.16	0.00	0.12	0.00	0.45	0.00	0.22
創傷感染	0.00	0.27	1.38	0.24	0.29	0.09	0.45	0.22
カンジダ感染	0.00	0.19	0.00	0.00	0.29	0.36	0.15	0.20
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.73	0.81	0.89	0.20
膿痂疹	0.55	0.23	0.00	0.00	0.29	0.27	0.30	0.20
癜風	0.00	0.31	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.20
陰部ヘルペス	0.00	0.19	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.18
ブドウ球菌感染	0.00	0.23	0.69	0.00	0.29	0.18	0.30	0.18
股部白癬	0.55	0.31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.18
耳下腺炎	0.00	0.12	0.69	0.12	0.00	0.27	0.15	0.15
歯周炎	0.00	0.19	0.00	0.12	0.87	0.09	0.45	0.15
ブドウ球菌皮膚感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.13
ウイルス性咽頭炎	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.13
急性扁桃炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.36	0.00	0.11
痔瘻感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.45	0.15	0.11
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.11
肛径部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.11
ヘリコバクター感染	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.11
腎盂腎炎	0.00	0.12	0.69	0.00	0.58	0.18	0.45	0.11
白癬感染	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.11
水痘	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.11
細菌性結膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.09
丹毒	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.09
ウイルス性消化管感染	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.36	0.15	0.09
咬傷感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
感染性嚢腫	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.09
迷路炎	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.18	0.15	0.09
食道カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.36	0.30	0.09
爪真菌症	0.00	0.08	0.69	0.12	0.00	0.09	0.15	0.09
腹膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.09
術後創感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.09

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
膿疱性皮疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.09
直腸膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.36	0.45	0.09
敗血症	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
気管気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.18	0.15	0.09
腹部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.07
菌血症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
慢性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.07
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.07
大腸菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
歯肉膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.07
感染性皮膚嚢腫	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
カンジダ性間擦疹	1.10	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.07
腎感染	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.07
骨髄炎	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
気管炎	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
腟膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
細菌性腟炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
四肢膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
真菌性肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
細菌感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
細菌性腟症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
ウイルス性結膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
感染性湿疹	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
ウイルス性眼感染	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
眼瞼感染	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
性器カンジダ症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
泌尿生殖器感染	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
Ｃ型肝炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
切開部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
爪感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
急性中耳炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
直腸周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
ブドウ球菌性肺炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
処置後感染	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
歯髄炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
膿皮症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
細菌性気道感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
ロタウイルス感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
皮膚カンジダ	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ストーマ部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
腸球菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
ウイルス性発疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
腹部感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
顎膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口腔膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.02
軟部組織膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
汗腺膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ダニ皮膚炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
膿疱性ざ瘡	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
歯槽骨炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肛門カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
穿孔性虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
β溶血性レンサ球菌感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
体部白癬	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ボレリア感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
気管支肺炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
カンピロバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
癰	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
カテーテル留置部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
眼窩蜂巣炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮頚管炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
クラミジア感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
クリプトスポリジウム感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
サイトメガロウイルス症候群	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性耳感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
耳垂感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
膿瘡	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ヘルペス性状湿疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
感染性腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌性腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
精巣上体炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼内感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
細菌性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌性消化管感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化器カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
真菌性性器感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
泌尿生殖器クラミジア感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ジアルジア症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ＨＩＶ感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血腫感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ヘリコバクター性胃炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
Ａ型肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
Ｂ型肝炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
伝染性単核症肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ヘルペスウイルス感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.02
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.09	0.45	0.02
感染性皮膚潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.02
伝染性単核症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
注入部位感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
注射部位感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
大葉性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
粘膜感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
爪床感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
眼帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
口腔真菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
中咽頭カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肝周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼窩周囲蜂巣炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
細菌性咽頭炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
咽喉頭膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
咽頭扁桃炎	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
肺炎球菌性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
前立腺感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
シュードモナス感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腰筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
慢性腎盂腎炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
卵管炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
陰嚢膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
敗血症性ショック	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
副鼻腔気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌性副鼻腔炎	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
小腸内細菌過剰増殖	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
軟部組織感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ブドウ球菌性膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ブドウ球菌性菌血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ブドウ球菌性膿痂疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
レンサ球菌感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
重複感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
トリコモナス症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
尿管炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
真菌性尿路感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性尿路感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿路性敗血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ワクチン接種部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ウイルス血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性迷路炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性鼻炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ウイルス性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ブドウ球菌性創感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
エルシニア感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頚部膿瘍	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
大腸菌性膀胱炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
感染性皮膚炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
感染性下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
細菌性眼感染	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
胃感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
サルモネラ菌性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
性器膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ヘモフィルス感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
注入部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
乳腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
術後膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
結核	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
トリコモナス性外陰部腟炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2.74	3.20	5.52	1.65	2.31	2.17	3.12	2.65
口腔咽頭痛	1.10	1.48	0.00	0.71	1.15	0.99	0.89	1.22

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
咳嗽	1.10	0.86	2.76	0.12	0.29	0.81	1.04	0.71
鼻閉	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.22
副鼻腔うっ血	1.10	0.27	1.38	0.24	0.29	0.00	0.74	0.20
湿性咳嗽	0.00	0.12	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.09
気道うっ血	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09
鼻漏	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
上気道うっ血	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.07
カタル	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
慢性閉塞性肺疾患	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
間質性肺疾患	0.00	0.04	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
咽頭の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胸膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
誤嚥性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肺臓炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肺水腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
呼吸障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
上気道の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血管運動性鼻炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
喘鳴	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
喘息	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
労作性呼吸困難	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
胃腸障害	2.19	1.79	2.07	1.29	3.46	2.44	2.82	1.86
下痢	1.10	0.74	1.38	1.29	0.29	0.27	0.74	0.73
歯痛	0.55	0.27	0.00	0.00	0.29	0.09	0.30	0.18
胃炎	0.00	0.16	0.69	0.00	0.00	0.27	0.15	0.15
齲歯	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.11
痔瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.36	0.15	0.09
悪心	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
クローン病	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
小腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
腸炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
食中毒	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.15	0.04
歯肉の炎症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
口腔内潰瘍形成	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
歯周病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
嘔吐	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
上腹部痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
アフタ性口内炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口唇炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
憩室穿孔	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
十二指腸潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌叢異常症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
歯肉出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
限局性腹腔内液貯留	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
粘液便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
食道炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化性潰瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
歯の障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口蓋垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腸管皮膚瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
口内炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.55	1.29	0.69	0.47	1.73	1.54	1.19	1.19
インフルエンザ様疾患	0.55	0.86	0.69	0.24	0.58	0.72	0.59	0.71
発熱	0.00	0.43	0.00	0.24	1.15	0.81	0.59	0.49
炎症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
浮腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚および皮下組織障害	1.10	1.33	0.00	0.24	1.73	0.81	1.19	1.00
ざ瘡	0.00	0.23	0.00	0.00	0.29	0.36	0.15	0.22
間擦疹	0.00	0.23	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.15
皮膚嚢腫	0.55	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.13
皮膚炎	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.09
汗腺炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.07

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
乾癬	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
皮膚潰瘍	0.55	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.04
嚢胞性ざ瘡	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
急性熱性好中球性皮膚症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
水疱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ざ瘡様皮膚炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
接触性皮膚炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
過角化	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ばら色粃糠疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
膿疱性乾癬	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
酒さ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
皮膚刺激	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚病変	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
糖尿病性足病変	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	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）	0.00	0.58	0.69	0.00	0.58	0.18	0.45	0.38
皮膚乳頭腫	0.00	0.58	0.69	0.00	0.29	0.18	0.30	0.38
肛門性器疣贅	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
生殖系および乳房障害	0.00	0.43	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.27
前立腺炎	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15
亀頭包皮炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
バルトリン腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
良性前立腺肥大症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
乳房嚢胞	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
生殖器の炎症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
バルトリン嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
臨床検査	0.00	0.16	0.00	0.12	0.58	0.36	0.30	0.20
好中球数増加	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
細菌検査	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
体温上昇	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
Ｃ－反応性蛋白増加	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
リンパ節触知	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
バーセル陽性	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ブドウ球菌検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
白血球数増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
便寄生虫検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血液およびリンパ系障害	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.18
リンパ節症	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.11
リンパ節炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
白血球増加症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼障害	0.00	0.16	0.00	0.12	0.87	0.27	0.45	0.18
眼瞼炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
霰粒腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
アレルギー性結膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼部腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
虹彩炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼充血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
角膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
傷害、中毒および処置合併症	0.00	0.23	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.18
裂傷	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
節足動物咬傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
挫傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
顔面損傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚擦過傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
歯牙破折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
有毒性刺傷	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肝胆道系障害	0.00	0.04	0.00	0.24	0.29	0.27	0.15	0.13
胆嚢炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.09
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
急性胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.02
耳および迷路障害	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
耳痛	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
鼓膜障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
回転性めまい	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腎および尿路障害	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
排尿困難	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血尿	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腎仙痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿路の炎症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
筋骨格系および結合組織障害	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.07
関節滲出液	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
関節腫脹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
骨炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
神経系障害	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
副鼻腔炎に伴う頭痛	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
第７脳神経麻痺	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
先天性、家族性および遺伝性障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
陰嚢水瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Total number of IV and SC administrations.
[i] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-78 プラセボ対照寛解導入期又は寛解維持期の
インフュージョンリアクション
（治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び
CRD3003 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[b]	Ustekinumab[c]
Subjects treated	1122	1664
Avg number of infusions	1.00	1.00
Total number of infusions	1123	1667
Number of infusions with infusion reaction	32 (2.8%)	56 (3.4%)
Total number of subjects with infusion reactions	32 (2.9%)	56 (3.4%)
System-organ class/preferred term		
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.5%)	17 (1.0%)
発熱	1 (0.1%)	7 (0.4%)
胸部不快感	1 (0.1%)	2 (0.1%)
熱感	0	2 (0.1%)
無力症	0	1 (0.1%)
胸痛	0	1 (0.1%)
悪寒	1 (0.1%)	1 (0.1%)
疲労	0	1 (0.1%)
異常感	0	1 (0.1%)
注入部位血管外漏出	1 (0.1%)	1 (0.1%)
注入部位疼痛	0	1 (0.1%)
注入部位腫脹	0	1 (0.1%)
冷感	1 (0.1%)	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.1%)	0
血管穿刺部位紅斑	1 (0.1%)	0
神経系障害	10 (0.9%)	17 (1.0%)
頭痛	6 (0.5%)	8 (0.5%)
味覚異常	3 (0.3%)	4 (0.2%)
浮動性めまい	0	2 (0.1%)
体位性めまい	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	0	1 (0.1%)
片頭痛	0	1 (0.1%)
錯感覚	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胃腸障害	5 (0.4%)	11 (0.7%)
悪心	3 (0.3%)	6 (0.4%)
腹痛	1 (0.1%)	3 (0.2%)
口の錯感覚	0	2 (0.1%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.1%)
口内乾燥	1 (0.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.4%)	10 (0.6%)
そう痒症	1 (0.1%)	6 (0.4%)
蕁麻疹	1 (0.1%)	5 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.1%)
ざ瘡	1 (0.1%)	0
多汗症	1 (0.1%)	0

	Placebo[b]	Ustekinumab[c]
血管障害	5 (0.4%)	6 (0.4%)
潮紅	3 (0.3%)	4 (0.2%)
ほてり	2 (0.2%)	1 (0.1%)
低血圧	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.4%)	4 (0.2%)
咳嗽	2 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.1%)
咽喉刺激感	0	1 (0.1%)
喘息	1 (0.1%)	0
呼吸困難	1 (0.1%)	0
咽喉絞扼感	1 (0.1%)	0
喘鳴	1 (0.1%)	0
眼障害	1 (0.1%)	2 (0.1%)
視力障害	0	2 (0.1%)
霧視	1 (0.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.1%)
処置によるめまい	0	1 (0.1%)
処置による悪心	0	1 (0.1%)
処置による嘔吐	0	1 (0.1%)
臨床検査	0	2 (0.1%)
体温上昇	0	2 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2%)	2 (0.1%)
背部痛	0	1 (0.1%)
四肢痛	0	1 (0.1%)
側腹部痛	1 (0.1%)	0
筋肉痛	1 (0.1%)	0
心臓障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)
頻脈	0	1 (0.1%)
動悸	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)
耳鳴	0	1 (0.1%)
回転性めまい	1 (0.1%)	0

[a] C0379T07 only includes the placebo-controlled IV population.
[b] Includes: IV placebo at Week 0 or Week 8 of C0379T07; IV placebo at Week 0 of C0743T26; IV placebo at Week 0 of CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; IV placebo at Week 0 of CNTO1275CRD3003 for subjects not in clinical response to ustekinumab at Week 8 of induction.
[c] Includes: IV ustekinumab 4.5 mg/kg at Week 0 or Week 8 of C0379T07; IV ustekinumab 1 mg/kg, 3 mg/kg, and 6 mg/kg at Week 0 of C0743T26; IV ustekinumab 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg at Week 0 of CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; IV ustekinumab 130 mg at Week 0 of CNTO1275CRD3003 for subjects not in clinical response to placebo at Week 8 of induction.

[TSFIR51A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFIR51A.SAS] 09OCT2015, 16:09

表 2.7.4.7-付録-79 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）のインフュージョンリアクション
（治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg number of infusions	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infusion reactions	11 (2.4%)	17 (3.6%)	12 (2.6%)	29 (3.1%)
System-organ class/preferred term				
神経系障害	4 (0.9%)	6 (1.3%)	3 (0.6%)	9 (1.0%)
頭痛	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	3 (0.3%)
浮動性めまい	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
味覚異常	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
体位性めまい	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
片頭痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
胃腸障害	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (1.1%)	7 (0.7%)
悪心	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	4 (0.4%)
口の錯感覚	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
腹痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
口内乾燥	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)
発熱	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
無力症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
異常感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
熱感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
注入部位血管外漏出	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)

	Placebo	Ustekinumab		
		130 mg	6 mg/kg	Combined
そう痒症	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	3 (0.3%)
蕁麻疹	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血管障害	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
潮紅	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
低血圧	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
眼障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
視力障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
臨床検査	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
体温上昇	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
処置による嘔吐	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
四肢痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
喘息	1 (0.2%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.2%)	0	0	0

[TSFIR01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFIR01A.SAS] 09OCT2015, 16:08

表 2.7.4.7-付録-80 寛解導入期 0 週目のインフュージョンリアクション
（治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合
（CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された non-responder）

	Non-responders to placebo IV induction dosing	Non-responders to ustekinumab IV induction dosing
	ustekinumab 130 mg IV[a]	placebo IV[b]
Analysis set: treated subjects who were non-responders to IV induction	285	476
Subjects with 1 or more infusion reactions	5 (1.8%)	12 (2.5%)
System-organ class/preferred term		
神経系障害	2 (0.7%)	4 (0.8%)
味覚異常	0	2 (0.4%)
頭痛	2 (0.7%)	2 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7%)	3 (0.6%)
胸部不快感	1 (0.4%)	1 (0.2%)
冷感	0	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.2%)
疲労	1 (0.4%)	0
発熱	1 (0.4%)	0
血管障害	0	3 (0.6%)
ほてり	0	2 (0.4%)
潮紅	0	1 (0.2%)
心臓障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.2%)
頻脈	1 (0.4%)	0
眼障害	0	1 (0.2%)
霧視	0	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
悪心	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.2%)
側腹部痛	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2%)
呼吸困難	0	1 (0.2%)
咽喉絞扼感	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2%)
ざ瘡	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	0
処置によるめまい	1 (0.4%)	0
処置による悪心	1 (0.4%)	0

[a] Subjects who were Not in clinical response to placebo IV induction dosing and received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 in this maintenance study.
[b] Subjects who were Not in clinical response to ustekinumab IV induction and received ustekinumab 90mg SC + placebo IV in this maintenance study.

[TSFAE11.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae11.sas] 07OCT2015, 18:01

表 2.7.4.7-付録-81 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の
インフュージョンリアクション
（治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合
（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
Subjects treated	598	601
Avg number of infusions	1.00	1.00
Total number of infusions	598.0	601.0
Number of infusions with infusion reaction	17 (2.8%)	19 (3.2%)
Total number of subjects with infusion reaction	17 (2.8%)	19 (3.2%)
System-organ class/preferred term		
胃腸障害	4 (0.7%)	6 (1.0%)
悪心	2 (0.3%)	4 (0.7%)
腹痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)
口の錯感覚	0	1 (0.2%)
口内乾燥	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3%)	6 (1.0%)
発熱	1 (0.2%)	2 (0.3%)
悪寒	0	1 (0.2%)
異常感	0	1 (0.2%)
熱感	0	1 (0.2%)
注入部位腫脹	0	1 (0.2%)
注入部位血管外漏出	1 (0.2%)	0
神経系障害	5 (0.8%)	6 (1.0%)
味覚異常	1 (0.2%)	3 (0.5%)
頭痛	3 (0.5%)	2 (0.3%)
浮動性めまい	0	1 (0.2%)
感覚鈍麻	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.5%)	4 (0.7%)
蕁麻疹	1 (0.2%)	3 (0.5%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.2%)
多汗症	1 (0.2%)	0
そう痒症	1 (0.2%)	0
血管障害	2 (0.3%)	2 (0.3%)
潮紅	2 (0.3%)	1 (0.2%)
低血圧	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
耳鳴	0	1 (0.2%)
回転性めまい	1 (0.2%)	0
眼障害	0	1 (0.2%)
視力障害	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.2%)
四肢痛	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.5%)	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.2%)
喘息	1 (0.2%)	0

	Placebo	Ustekinumab 6 mg/kg[a]
咳嗽	2 (0.3%)	0
喘鳴	1 (0.2%)	0

[a] Includes: ustekinumab 6 mg/kg in C0743T26; Tiered ustekinumab doses approximating 6 mg/kg in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

[TSFIR11A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFIR11A.SAS] 09OCT2015, 16:08

表 2.7.4.7-付録-82 プラセボ対照寛解導入期（0〜8 週目）のインフュージョンリアクション
（治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg number of infusions	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infusion reactions	1 (3.7%)	0	0	0
System-organ class/preferred term				
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.7%)	0	0	0
発熱	1 (3.7%)	0	0	0
神経系障害	1 (3.7%)	0	0	0
頭痛	1 (3.7%)	0	0	0

[TJPIR01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPIR01A.SAS] 28OCT2015, 23:47

表 2.7.4.7-付録-83 プラセボ対照寛解導入期又は寛解維持期のインフュージョンリアクション
（治験薬静脈内投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象）の発現割合
（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo[a]	130 mg[b]	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	58	45	28	73
Avg number of infusions	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of infusions	58.0	45.0	28.0	73.0
Number of infusions with infusion reaction	1 (1.7%)	0	0	0
Total number of subjects with infusion reactions	1 (1.7%)	0	0	0
System-organ class/preferred term				
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7%)	0	0	0
発熱	1 (1.7%)	0	0	0
神経系障害	1 (1.7%)	0	0	0
頭痛	1 (1.7%)	0	0	0

[a] Includes IV placebo at Week 0 of CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 and IV placebo at Week 0 of CNTO1275CRD3003 for subjects not in clinical response to ustekinumab at Week 8 of induction.
[b] Includes IV ustekinumab 130 mg at Week 0 of CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 and IV ustekinumab 130 mg at Week 0 of CNTO1275CRD3003 for subjects not in clinical response to placebo at Week 8 of induction.

[TJPIR02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPIR02A.SAS] 28OCT2015, 23:47

表 2.7.4.7-付録-84 寛解維持期（最大 44 週間）の注射部位反応の発現割合
（CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者）

	placebo SC[a]	ustekinumab SC[b]
Analysis set: Treated subjects	1032	947
Total number of injections	5209	3366
Total number of injections with injection-site reactions	22	39
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent injection-site reactions	18 (1.7%)	28 (3.0%)
System-organ class/preferred term		
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (1.7%)	28 (3.0%)
注射部位紅斑	11 (1.1%)	16 (1.7%)
注射部位そう痒感	1 (0.1%)	5 (0.5%)
注射部位疼痛	5 (0.5%)	3 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	3 (0.3%)
注射部位内出血	0	2 (0.2%)
注射部位炎症	0	1 (0.1%)
注射部位神経損傷	0	1 (0.1%)
注射部位浮腫	0	1 (0.1%)
注射部位知覚異常	0	1 (0.1%)
注射部位発疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)
注射部位腫脹	2 (0.2%)	1 (0.1%)
注射部位小水疱	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.1%)
水疱	0	1 (0.1%)

[a] Includes all placebo SC injections including those occuring in ustekinumab SC regimens in this maintenance study.
[b] Includes data from all ustekinumab SC injections in this maintenance study.

[TSFAE10C.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae10c.sas] 07OCT2015, 18:00

表 2.7.4.7-付録-85 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重症度が高度な有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（CRD3003 試験：試験全体：治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects	242	396	419	342	1157
Avg duration of follow-up (weeks)	34.0	30.0	41.9	18.7	30.9
Total subject-years of follow-up	158.0	258.2	337.3	122.6	718.1
Number of treatment-emergent adverse events of severe intensity per hundred subject-years of follow-up	35.44	33.31	39.73	55.46	40.11
System-organ class/preferred term					
胃腸障害	16.46	18.20	14.53	30.18	18.52
クローン病	6.33	9.30	3.56	16.31	7.80
腹痛	3.16	3.49	2.08	3.26	2.79
小腸閉塞	0	0.77	2.37	2.45	1.81
下痢	0.63	0.77	0.59	0	0.56
上腹部痛	0.63	0	0.89	0	0.42
便秘	0.63	0.77	0.30	0	0.42
腸閉塞	0	0	0.89	0	0.42
悪心	1.27	0	0.30	1.63	0.42
下腹部痛	0	0.39	0.30	0	0.28
胃炎	0	0.39	0.30	0	0.28
胃食道逆流性疾患	0	0	0.30	0.82	0.28
腸管狭窄	0	0	0.30	0.82	0.28
大腸狭窄	0	0.77	0	0	0.28
嘔吐	0.63	0	0.30	0.82	0.28
腹部癒着	0	0	0	0.82	0.14

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
腹部膨満	0	0	0	0.82	0.14
腹部ヘルニア	0	0.39	0	0	0.14
大腸炎	0	0	0.30	0	0.14
周期性嘔吐症候群	0	0	0.30	0	0.14
十二指腸潰瘍	0	0.39	0	0	0.14
消化不良	0	0	0.30	0	0.14
腸管皮膚瘻	0	0	0	0.82	0.14
びらん性食道炎	0	0	0.30	0	0.14
便量増加	0	0	0.30	0	0.14
胃腸出血	0	0.39	0	0	0.14
食道狭窄	0	0	0.30	0	0.14
食道炎	0	0.39	0	0	0.14
肛門周囲痛	0	0	0	0.82	0.14
レッチング	0	0	0.30	0	0.14
小腸狭窄	0	0	0	0.82	0.14
裂肛	0.63	0	0	0	0
痔瘻	0.63	0	0	0	0
腸膀胱瘻	0.63	0	0	0	0
大腸穿孔	0.63	0	0	0	0
歯痛	0.63	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	5.70	6.58	4.74	2.45	5.01
上気道感染	0	0.77	0.30	0	0.42
肛門膿瘍	1.90	0.39	0	0.82	0.28
虫垂炎	0	0.77	0	0	0.28
菌血症	0	0.39	0.30	0	0.28
胃腸炎	0	0.39	0.30	0	0.28
インフルエンザ	0	0	0.59	0	0.28
腹膜炎	0	0.39	0.30	0	0.28
肺炎	0.63	0.39	0.30	0	0.28

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
副鼻腔炎	0	0.39	0.30	0	0.28
腹部膿瘍	0.63	0	0.30	0	0.14
腹部感染	0	0.39	0	0	0.14
汗腺膿瘍	0	0.39	0	0	0.14
気管支炎	0	0	0.30	0	0.14
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.63	0	0	0.82	0.14
膀胱炎	0	0.39	0	0	0.14
細菌性腸炎	0	0	0.30	0	0.14
ウイルス性胃腸炎	0.63	0.39	0	0	0.14
口腔ヘルペス	0	0	0.30	0	0.14
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0.30	0	0.14
肺炎球菌性肺炎	0	0.39	0	0	0.14
直腸膿瘍	0	0	0.30	0	0.14
敗血症	0	0	0.30	0	0.14
水痘	0	0.39	0	0	0.14
前庭神経炎	0	0	0.30	0	0.14
ウイルス感染	0	0.39	0	0	0.14
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0.82	0.14
歯感染	0.63	0	0	0	0
尿路感染	0.63	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2.53	2.32	5.63	6.53	4.60
関節痛	0.63	1.55	1.78	4.08	2.09
筋肉痛	0	0	0.89	0	0.42
関節炎	0	0	0.30	0.82	0.28
背部痛	0	0	0.59	0	0.28
骨痛	0	0	0	0.82	0.14
肋軟骨炎	0	0	0.30	0	0.14
側腹部痛	0	0	0.30	0	0.14

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
関節滲出液	0	0.39	0	0	0.14
骨壊死	0	0	0.30	0	0.14
骨粗鬆症	0	0.39	0	0	0.14
四肢痛	0	0	0.30	0	0.14
関節周囲炎	0	0	0.30	0	0.14
多発性関節炎	0	0	0	0.82	0.14
脊柱管狭窄症	0	0	0.30	0	0.14
変形性脊椎症	0	0	0.30	0	0.14
骨喪失	0.63	0	0	0	0
線維筋痛	0.63	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0.63	0	0	0	0
神経系障害	3.16	1.16	2.96	4.89	2.65
頭痛	2.53	0.39	2.08	1.63	1.39
片頭痛	0	0.39	0.59	0.82	0.56
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	0.82	0.14
痙攣	0	0	0	0.82	0.14
くも膜下出血	0	0	0	0.82	0.14
失神	0	0.39	0	0	0.14
緊張性頭痛	0	0	0.30	0	0.14
三叉神経痛	0.63	0	0	0	0
精神障害	0.63	1.16	1.48	1.63	1.39
うつ病	0.63	0.77	0.59	0.82	0.70
不安	0	0	0.30	0	0.14
不眠症	0	0	0.30	0	0.14
精神状態変化	0	0	0.30	0	0.14
睡眠障害	0	0	0	0.82	0.14
自殺念慮	0	0.39	0	0	0.14
傷害、中毒および処置合併症	0.63	0.39	1.78	0.82	1.11
上腕骨骨折	0	0	0.59	0	0.28

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
アルコール中毒	0	0	0.30	0	0.14
アレルギー性輸血反応	0	0.39	0	0	0.14
術後貧血	0	0	0	0.82	0.14
裂傷	0	0	0.30	0	0.14
処置による疼痛	0.63	0	0.30	0	0.14
胸骨損傷	0	0	0.30	0	0.14
血管障害	0	0.77	1.78	0	1.11
深部静脈血栓症	0	0.77	1.19	0	0.84
低血圧	0	0	0.59	0	0.28
一般・全身障害および投与部位の状態	0.63	0.39	0.59	2.45	0.84
無力症	0	0.39	0	0	0.14
異形成	0	0	0	0.82	0.14
疲労	0.63	0	0	0.82	0.14
インフルエンザ様疾患	0	0	0.30	0	0.14
末梢性浮腫	0	0	0	0.82	0.14
発熱	0	0	0.30	0	0.14
腎および尿路障害	0	0	1.48	0	0.70
腎結石症	0	0	0.59	0	0.28
腎不全	0	0	0.59	0	0.28
腎仙痛	0	0	0.30	0	0.14
臨床検査	0	0.77	0.59	0	0.56
ヘモグロビン減少	0	0.39	0	0	0.14
肝酵素上昇	0	0.39	0	0	0.14
血小板数増加	0	0	0.30	0	0.14
体重増加	0	0	0.30	0	0.14
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1.27	0	0.89	0.82	0.56
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0.30	0	0.14
呼吸困難	0	0	0	0.82	0.14

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
鼻閉	0	0	0.30	0	0.14
鼻粘膜障害	0	0	0.30	0	0.14
鼻茸	0.63	0	0	0	0
鼻漏	0.63	0	0	0	0
耳および迷路障害	0.63	0	0.89	0	0.42
メニエール病	0	0	0.30	0	0.14
鼓膜穿孔	0	0	0.30	0	0.14
回転性めまい	0.63	0	0.30	0	0.14
肝胆道系障害	0.63	0.39	0.30	0.82	0.42
胆嚢炎	0.63	0.39	0	0.82	0.28
胆管炎	0	0	0.30	0	0.14
代謝および栄養障害	0	0.39	0.30	0.82	0.42
低カリウム血症	0	0	0	0.82	0.14
栄養障害	0	0	0.30	0	0.14
ビタミンＢ１２欠乏	0	0.39	0	0	0.14
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）	0.63	0.39	0.59	0	0.42
卵巣腺腫	0	0.39	0	0	0.14
小腸腺癌	0	0	0.30	0	0.14
子宮平滑筋腫	0	0	0.30	0	0.14
髄膜腫	0.63	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.30	1.63	0.42
乾癬	0	0	0	0.82	0.14
酒さ	0	0	0.30	0	0.14
皮膚病変	0	0	0	0.82	0.14
血液およびリンパ系障害	0	0.39	0	0.82	0.28
貧血	0	0.39	0	0.82	0.28
心臓障害	0	0	0	1.63	0.28

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
狭心症	0	0	0	0.82	0.14
心房細動	0	0	0	0.82	0.14
生殖系および乳房障害	0.63	0	0.59	0	0.28
卵巣嚢胞	0	0	0.30	0	0.14
処女膜強靭	0	0	0.30	0	0.14
女性生殖器瘻	0.63	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0.30	0	0.14
薬物過敏症	0	0	0.30	0	0.14
妊娠、産褥および周産期の状態	1.27	0	0	0	0
自然流産	0.63	0	0	0	0
妊娠	0.63	0	0	0	0
社会環境	0.63	0	0	0	0
物質乱用者	0.63	0	0	0	0

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes data up to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study.
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.

表 2.7.4.7-付録-86 寛解維持期（最大 44 週間）の有害事象発現割合（CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects (Japanese subjects only)	8	21	33	16	70
Avg duration of follow-up (weeks)	27.3	35.0	40.8	16.5	33.5
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events	7 (87.5%)	18 (85.7%)	29 (87.9%)	9 (56.3%)	56 (80.0%)
System-organ class/preferred term					
感染症および寄生虫症	3 (37.5%)	15 (71.4%)	23 (69.7%)	6 (37.5%)	44 (62.9%)
鼻咽頭炎	2 (25.0%)	7 (33.3%)	18 (54.5%)	3 (18.8%)	28 (40.0%)
肛門膿瘍	1 (12.5%)	2 (9.5%)	2 (6.1%)	1 (6.3%)	5 (7.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (4.8%)	2 (6.1%)	0	3 (4.3%)
インフルエンザ	0	0	3 (9.1%)	0	3 (4.3%)
咽頭炎	0	2 (9.5%)	1 (3.0%)	0	3 (4.3%)
胃腸炎	0	1 (4.8%)	0	1 (6.3%)	2 (2.9%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (9.5%)	0	0	2 (2.9%)
虫垂炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
菌血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
気管支炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
結膜炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
医療機器関連感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
感染性腸炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
細菌性腸炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
帯状疱疹	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
感染性瘻孔	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
マイコプラズマ感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
耳下腺炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腹膜炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
肺炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
直腸膿瘍	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
鼻炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
敗血症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
扁桃炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
ウイルス感染	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
胃腸障害	4 (50.0%)	7 (33.3%)	14 (42.4%)	6 (37.5%)	27 (38.6%)
クローン病	1 (12.5%)	1 (4.8%)	5 (15.2%)	3 (18.8%)	9 (12.9%)
齲歯	0	1 (4.8%)	3 (9.1%)	0	4 (5.7%)
上腹部痛	0	0	1 (3.0%)	1 (6.3%)	2 (2.9%)
痔瘻	0	1 (4.8%)	0	1 (6.3%)	2 (2.9%)
肛門狭窄	0	0	1 (3.0%)	1 (6.3%)	2 (2.9%)
嘔吐	0	0	1 (3.0%)	1 (6.3%)	2 (2.9%)
腹痛	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
肛門びらん	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
結腸瘻	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
下痢	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
小腸炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腸炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
胃腸出血	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
痔核	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
大腸閉塞	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
大腸狭窄	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
悪心	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
食道不快感	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
消化不良	1 (12.5%)	0	0	0	0
歯周病	1 (12.5%)	0	0	0	0
口内炎	1 (12.5%)	0	0	0	0
神経系障害	0	5 (23.8%)	4 (12.1%)	0	9 (12.9%)
頭痛	0	4 (19.0%)	2 (6.1%)	0	6 (8.6%)
体位性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
意識消失	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
失神	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
側頭葉てんかん	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	5 (23.8%)	4 (12.1%)	0	9 (12.9%)
蕁麻疹	0	1 (4.8%)	1 (3.0%)	0	2 (2.9%)
ざ瘡	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
接触性皮膚炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
汗疹	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
そう痒症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
発疹	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
そう痒性皮疹	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
中毒性皮疹	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
湿疹	1 (12.5%)	0	0	0	0
紅斑	1 (12.5%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	5 (23.8%)	3 (9.1%)	0	8 (11.4%)
背部痛	0	1 (4.8%)	3 (9.1%)	0	4 (5.7%)
関節痛	1 (12.5%)	2 (9.5%)	0	0	2 (2.9%)
筋骨格痛	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
頚部痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
四肢痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
血液およびリンパ系障害	1 (12.5%)	2 (9.5%)	3 (9.1%)	2 (12.5%)	7 (10.0%)
貧血	0	1 (4.8%)	2 (6.1%)	1 (6.3%)	4 (5.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (12.5%)	0	1 (3.0%)	1 (6.3%)	2 (2.9%)
白血球減少症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5%)	1 (4.8%)	5 (15.2%)	0	6 (8.6%)
挫傷	0	1 (4.8%)	1 (3.0%)	0	2 (2.9%)
節足動物刺傷	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
熱射病	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
靭帯捻挫	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
処置による疼痛	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
皮膚擦過傷	1 (12.5%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.8%)	2 (6.1%)	2 (12.5%)	5 (7.1%)
発熱	0	1 (4.8%)	2 (6.1%)	2 (12.5%)	5 (7.1%)
非心臓性胸痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	0	2 (9.5%)	2 (6.1%)	1 (6.3%)	5 (7.1%)
脱水	0	2 (9.5%)	2 (6.1%)	1 (6.3%)	5 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.8%)	3 (9.1%)	0	4 (5.7%)
咳嗽	0	1 (4.8%)	3 (9.1%)	0	4 (5.7%)
肝胆道系障害	0	3 (14.3%)	0	0	3 (4.3%)
胆嚢炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
胆石症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
肝機能異常	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
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 (9.5%)	1 (3.0%)	0	3 (4.3%)
卵巣良性腫瘍	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
大腸腺腫	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
腎および尿路障害	0	0	3 (9.1%)	0	3 (4.3%)
尿管結石	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腎結石症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腎機能障害	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
生殖系および乳房障害	1 (12.5%)	0	2 (6.1%)	1 (6.3%)	3 (4.3%)
バルトリン腺炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
月経困難症	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
女性生殖器瘙	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
バルトリン嚢腫	1 (12.5%)	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (4.8%)	0	1 (6.3%)	2 (2.9%)
過敏症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
４型過敏症	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
眼障害	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
眼精疲労	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
臨床検査	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
社会環境	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
パートナーの妊娠	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study, and data from Week 0 to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.

表 2.7.4.7-付録-87 寛解維持期（最大 44 週間）の注射部位反応の発現割合
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo	Ustekinumab[b]
Treated subjects by study agent injection received	530	386
Avg number of injections	4.80	3.84
Total number of injections	2545	1484
Injections with injection-site reactions	14 (0.6%)	25 (1.7%)
Total number of subjects with injection-site reactions	11 (2.1%)	18 (4.7%)
System-organ class/preferred term		
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (1.7%)	18 (4.7%)
注射部位紅斑	4 (0.8%)	9 (2.3%)
注射部位そう痒感	0	3 (0.8%)
注射部位疼痛	3 (0.6%)	2 (0.5%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.2%)	2 (0.5%)
注射部位内出血	0	1 (0.3%)
注射部位炎症	0	1 (0.3%)
注射部位神経損傷	0	1 (0.3%)
注射部位浮腫	0	1 (0.3%)
注射部位知覚異常	0	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	1 (0.3%)
注射部位腫脹	0	1 (0.3%)
注射部位小水疱	1 (0.2%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4%)	1 (0.3%)
水疱	0	1 (0.3%)
全身性皮疹	1 (0.2%)	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	0

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFISR32A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFISR32A.SAS] 09OCT2015, 16:09

表 2.7.4.7-付録-88 寛解維持期（最大 44 週間）の注射部位反応の重症度別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo	Ustekinumab[b]
Treated subjects by study agent injection received	530	386
Avg number of injections	4.80	3.84
Total number of subjects with injection-site reactions	11 (2.1%)	18 (4.7%)
Total number of injections	2545	1484
Injections with injection-site reactions	14 (0.6%)	25 (1.7%)
Mild	13 (0.5%)	23 (1.5%)
Moderate	1 (< 0.1%)	2 (0.1%)
Severe	0	0

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFISR31A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFISR31A.SAS] 09OCT2015, 16:09

表 2.7.4.7-付録-89 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
有害事象の 100 人年あたりの発現例数
（CRD3003 試験：日本人集団：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

		Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	38.00	47.20	44.06	45.54
Avg duration of treatment (weeks)	32.93	36.89	39.21	38.12
Total subject-years of follow-up	3	7	8	15
Number of subjects with adverse events	4	8	9	17
Number of subjects with adverse events per 100 subject-years	136.84	110.18	118.01	114.19
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	34.21	68.86	104.90	87.32
鼻咽頭炎	34.21	27.54	52.45	40.30
肛門膿瘍	0.00	27.54	0.00	13.43
咽頭炎	0.00	13.77	13.11	13.43
外陰部腟カンジダ症	0.00	0.00	26.22	13.43
虫垂炎	0.00	13.77	0.00	6.72
菌血症	0.00	13.77	0.00	6.72
気管支炎	0.00	0.00	13.11	6.72
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
胃腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
ウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	13.11	6.72
肺炎	0.00	0.00	13.11	6.72
扁桃炎	0.00	0.00	13.11	6.72
上気道感染	0.00	13.77	0.00	6.72
外陰部炎	0.00	13.77	0.00	6.72
インフルエンザ	34.21	0.00	0.00	0.00
胃腸障害	34.21	27.54	65.56	47.02
齲歯	0.00	13.77	13.11	13.43
痔瘻	0.00	0.00	13.11	6.72
下痢	0.00	0.00	13.11	6.72
腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
大腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72
小腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72
歯周病	34.21	0.00	0.00	0.00
神経系障害	0.00	41.32	26.22	33.59
頭痛	0.00	41.32	13.11	26.87
体位性めまい	0.00	0.00	13.11	6.72
失神	0.00	0.00	13.11	6.72
筋骨格系および結合組織障害	0.00	27.54	26.22	26.87
関節痛	0.00	0.00	13.11	6.72
背部痛	0.00	13.77	0.00	6.72
頚部痛	0.00	13.77	0.00	6.72
四肢痛	0.00	0.00	13.11	6.72
皮膚および皮下組織障害	68.42	0.00	52.45	26.87
接触性皮膚炎	0.00	0.00	13.11	6.72
異汗性湿疹	0.00	0.00	13.11	6.72

	Placebo maintenance[a]	Ustekinumab maintenance		
		90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
皮脂欠乏性湿疹	0.00	0.00	13.11	6.72
汗疹	0.00	0.00	13.11	6.72
発疹	0.00	0.00	13.11	6.72
そう痒性皮疹	0.00	0.00	13.11	6.72
脂漏性皮膚炎	0.00	0.00	13.11	6.72
湿疹	34.21	0.00	0.00	0.00
蕁麻疹	34.21	0.00	0.00	0.00
血液およびリンパ系障害	34.21	27.54	13.11	20.15
貧血	0.00	13.77	13.11	13.43
白血球減少症	0.00	13.77	0.00	6.72
鉄欠乏性貧血	34.21	0.00	0.00	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	13.77	26.22	20.15
発熱	0.00	13.77	26.22	20.15
非心臓性胸痛	0.00	13.77	0.00	6.72
肝胆道系障害	0.00	0.00	26.22	13.43
胆石症	0.00	0.00	13.11	6.72
肝機能異常	0.00	0.00	13.11	6.72
傷害、中毒および処置合併症	34.21	27.54	0.00	13.43
節足動物刺傷	0.00	13.77	0.00	6.72
挫傷	0.00	13.77	0.00	6.72
皮膚擦過傷	34.21	0.00	0.00	0.00
代謝および栄養障害	0.00	13.77	13.11	13.43
脱水	0.00	13.77	13.11	13.43
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）	0.00	13.77	13.11	13.43
卵巣良性腫瘍	0.00	13.77	0.00	6.72
大腸腺腫	0.00	0.00	13.11	6.72
眼障害	0.00	0.00	13.11	6.72
眼精疲労	0.00	0.00	13.11	6.72
アレルギー性結膜炎	0.00	0.00	13.11	6.72
免疫系障害	0.00	13.77	0.00	6.72
過敏症	0.00	13.77	0.00	6.72
生殖系および乳房障害	0.00	13.77	0.00	6.72
過長過多不規則月経	0.00	13.77	0.00	6.72
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.00	13.77	0.00	6.72
咳嗽	0.00	13.77	0.00	6.72

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

[TJPAE41B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPAE41B.SAS] 28OCT2015, 23:45

表 2.7.4.7-付録-90 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数
（CRD3003 試験：日本人集団：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo maintenance[a]	Ustekinumab maintenance		
		90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	38.00	47.20	44.06	45.54
Avg duration of treatment (weeks)	32.93	36.89	39.21	38.12
Total subject-years of follow-up	3	7	8	15
Number of subjects with serious adverse events	0	2	2	4
Number of subjects with serious adverse events per 100 subject-years	0.00	27.54	26.22	26.87
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	0.00	0.00	26.22	13.43
大腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72
小腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72
感染症および寄生虫症	0.00	27.54	0.00	13.43
肛門膿瘍	0.00	13.77	0.00	6.72
虫垂炎	0.00	13.77	0.00	6.72
菌血症	0.00	13.77	0.00	6.72

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

[TJPSAE41B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSAE41B.SAS] 28OCT2015, 23:49

表 2.7.4.7-付録-91 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
感染症の 100 人年あたりの発現例数
（CRD3003 試験：日本人集団：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo maintenance[a]	Ustekinumab maintenance		
		90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	38.00	47.20	44.06	45.54
Avg duration of treatment (weeks)	32.93	36.89	39.21	38.12
Total subject-years of follow-up	3	7	8	15
Number of subjects with infections[b]	2	5	8	13
Number of subjects with infections[b] per 100 subject-years	68.42	68.86	104.90	87.32
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	34.21	68.86	104.90	87.32
鼻咽頭炎	34.21	27.54	52.45	40.30
肛門膿瘍	0.00	27.54	0.00	13.43
咽頭炎	0.00	13.77	13.11	13.43
外陰部腟カンジダ症	0.00	0.00	26.22	13.43
菌血症	0.00	13.77	0.00	6.72
気管支炎	0.00	0.00	13.11	6.72
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
胃腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
ウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	13.11	6.72
肺炎	0.00	0.00	13.11	6.72
扁桃炎	0.00	0.00	13.11	6.72
上気道感染	0.00	13.77	0.00	6.72
外陰部炎	0.00	13.77	0.00	6.72
インフルエンザ	34.21	0.00	0.00	0.00
胃腸障害	34.21	13.77	13.11	13.43
痔瘻	0.00	0.00	13.11	6.72
腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
歯周病	34.21	0.00	0.00	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	0.00	13.11	6.72
発熱	0.00	0.00	13.11	6.72

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPINFE41B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPINFE41B.SAS] 28OCT2015, 23:47

表 2.7.4.7-付録-92 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
有害事象の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：日本人集団：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

		Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	38.00	47.20	44.06	45.54
Avg duration of treatment (weeks)	32.93	36.89	39.21	38.12
Total subject-years of follow-up	3	7	8	15
Number of adverse events	7	33	41	74
Event rate per 100 subject-years	239.47	454.48	537.61	497.07
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	68.42	179.04	183.57	181.36
鼻咽頭炎	34.21	55.09	65.56	60.45
肛門膿瘍	0.00	27.54	0.00	13.43
咽頭炎	0.00	13.77	13.11	13.43
外陰部腟カンジダ症	0.00	0.00	26.22	13.43
虫垂炎	0.00	13.77	0.00	6.72
菌血症	0.00	13.77	0.00	6.72
気管支炎	0.00	0.00	13.11	6.72
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
胃腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
ウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	13.11	6.72
肺炎	0.00	0.00	13.11	6.72
扁桃炎	0.00	0.00	13.11	6.72
上気道感染	0.00	13.77	0.00	6.72
外陰部炎	0.00	13.77	0.00	6.72
インフルエンザ	34.21	0.00	0.00	0.00
神経系障害	0.00	68.86	39.34	53.74
頭痛	0.00	68.86	13.11	40.30
体位性めまい	0.00	0.00	13.11	6.72
失神	0.00	0.00	13.11	6.72
皮膚および皮下組織障害	68.42	0.00	104.90	53.74
発疹	0.00	0.00	26.22	13.43
接触性皮膚炎	0.00	0.00	13.11	6.72
異汗性湿疹	0.00	0.00	13.11	6.72
皮脂欠乏性湿疹	0.00	0.00	13.11	6.72
汗疹	0.00	0.00	13.11	6.72
そう痒性皮疹	0.00	0.00	13.11	6.72
脂漏性皮膚炎	0.00	0.00	13.11	6.72
湿疹	34.21	0.00	0.00	0.00
蕁麻疹	34.21	0.00	0.00	0.00
胃腸障害	34.21	27.54	65.56	47.02
齲歯	0.00	13.77	13.11	13.43
痔瘻	0.00	0.00	13.11	6.72
下痢	0.00	0.00	13.11	6.72
腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
大腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72
小腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72

	Placebo maintenance[a]	Ustekinumab maintenance		
		90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
歯周病	34.21	0.00	0.00	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	27.54	26.22	26.87
発熱	0.00	13.77	26.22	20.15
非心臓性胸痛	0.00	13.77	0.00	6.72
筋骨格系および結合組織障害	0.00	27.54	26.22	26.87
関節痛	0.00	0.00	13.11	6.72
背部痛	0.00	13.77	0.00	6.72
頚部痛	0.00	13.77	0.00	6.72
四肢痛	0.00	0.00	13.11	6.72
血液およびリンパ系障害	34.21	27.54	13.11	20.15
貧血	0.00	13.77	13.11	13.43
白血球減少症	0.00	13.77	0.00	6.72
鉄欠乏性貧血	34.21	0.00	0.00	0.00
眼障害	0.00	0.00	26.22	13.43
眼精疲労	0.00	0.00	13.11	6.72
アレルギー性結膜炎	0.00	0.00	13.11	6.72
肝胆道系障害	0.00	0.00	26.22	13.43
胆石症	0.00	0.00	13.11	6.72
肝機能異常	0.00	0.00	13.11	6.72
傷害、中毒および処置合併症	34.21	27.54	0.00	13.43
節足動物刺傷	0.00	13.77	0.00	6.72
挫傷	0.00	13.77	0.00	6.72
皮膚擦過傷	34.21	0.00	0.00	0.00
代謝および栄養障害	0.00	13.77	13.11	13.43
脱水	0.00	13.77	13.11	13.43
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）	0.00	13.77	13.11	13.43
卵巣良性腫瘍	0.00	13.77	0.00	6.72
大腸腺腫	0.00	0.00	13.11	6.72
免疫系障害	0.00	13.77	0.00	6.72
過敏症	0.00	13.77	0.00	6.72
生殖系および乳房障害	0.00	13.77	0.00	6.72
過長過多不規則月経	0.00	13.77	0.00	6.72
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.00	13.77	0.00	6.72
咳嗽	0.00	13.77	0.00	6.72

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

[TJPAE41A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPAE41A.SAS] 28OCT2015, 23:45

表 2.7.4.7-付録-93 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：日本人集団：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

		Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	38.00	47.20	44.06	45.54
Avg duration of treatment (weeks)	32.93	36.89	39.21	38.12
Total subject-years of follow-up	3	7	8	15
Number of serious adverse events	0	3	2	5
Event rate per 100 subject-years	0.00	41.32	26.22	33.59
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	0.00	41.32	0.00	20.15
肛門膿瘍	0.00	13.77	0.00	6.72
虫垂炎	0.00	13.77	0.00	6.72
菌血症	0.00	13.77	0.00	6.72
胃腸障害	0.00	0.00	26.22	13.43
大腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72
小腸閉塞	0.00	0.00	13.11	6.72

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

[TJPSAE41A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSAE41A.SAS] 28OCT2015, 23:49

表 2.7.4.7-付録-94 寛解導入期及び寛解維持期（最大 52 週間）に認められた
感染症の 100 人年あたりの発現件数
（CRD3003 試験：日本人集団：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

		Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Avg duration of follow-up (weeks)	38.00	47.20	44.06	45.54
Avg duration of treatment (weeks)	32.93	36.89	39.21	38.12
Total subject-years of follow-up	3	7	8	15
Number of infections[b]	3	13	16	29
Event rate per 100 subject-years	102.63	179.04	209.80	194.80
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	68.42	165.27	183.57	174.64
鼻咽頭炎	34.21	55.09	65.56	60.45
肛門膿瘍	0.00	27.54	0.00	13.43
咽頭炎	0.00	13.77	13.11	13.43
外陰部腟カンジダ症	0.00	0.00	26.22	13.43
菌血症	0.00	13.77	0.00	6.72
気管支炎	0.00	0.00	13.11	6.72
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
胃腸炎	0.00	0.00	13.11	6.72
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
ウイルス性胃腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	13.11	6.72
肺炎	0.00	0.00	13.11	6.72
扁桃炎	0.00	0.00	13.11	6.72
上気道感染	0.00	13.77	0.00	6.72
外陰部炎	0.00	13.77	0.00	6.72
インフルエンザ	34.21	0.00	0.00	0.00
胃腸障害	34.21	13.77	13.11	13.43
痔瘻	0.00	0.00	13.11	6.72
腸炎	0.00	13.77	0.00	6.72
歯周病	34.21	0.00	0.00	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	0.00	13.11	6.72
発熱	0.00	0.00	13.11	6.72

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPINFE41A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPINFE41A.SAS] 28OCT2015, 23:47

表 2.7.4.7-付録-95 約 1 年の調査期間に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Avg duration of follow-up (weeks)	12.93	42.80	19.90	43.40	19.12	32.89	17.05	39.96
Avg duration of treatment (weeks)[h]	4.90	26.49	11.96	27.66	9.87	18.80	8.41	24.41
Total subject-years of follow-up	182	2566	145	850	347	1106	674	4521
Number of subjects with adverse events	377	2537	218	652	686	1453	1281	4642
Number of subjects with adverse events per 100 subject-years	206.86	98.89	150.33	76.74	197.87	131.36	190.07	102.67
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	98.22	70.47	67.58	46.61	93.17	73.23	89.03	66.66
鼻咽頭炎	32.92	24.87	13.79	12.12	15.58	18.17	19.88	20.83
上気道感染	20.30	19.57	15.17	10.24	15.29	14.01	16.62	16.46
副鼻腔炎	6.04	5.46	6.21	2.71	7.50	6.51	6.83	5.20
インフルエンザ	2.74	5.89	3.45	2.35	5.48	5.42	4.30	5.11
胃腸炎	4.94	4.72	2.76	1.77	5.48	4.79	4.75	4.18
気管支炎	3.29	4.21	4.14	3.18	6.35	4.16	5.04	4.00
尿路感染	2.74	2.49	4.14	3.30	8.08	5.06	5.79	3.27
口腔ヘルペス	1.10	1.83	3.45	1.41	2.60	3.25	2.37	2.10
ウイルス性胃腸炎	2.19	1.91	1.38	0.82	2.60	3.44	2.23	2.08
咽頭炎	4.94	2.46	2.07	1.29	1.15	1.72	2.37	2.06
ウイルス性上気道感染	1.65	2.81	0.69	0.71	0.87	0.36	1.04	1.81
歯膿瘍	0.00	1.91	1.38	0.71	0.87	1.90	0.74	1.68
耳感染	0.55	1.29	0.69	0.82	0.58	1.81	0.59	1.33
鼻炎	1.65	1.48	2.07	0.82	1.44	1.27	1.63	1.30
結膜炎	1.65	1.09	0.69	0.59	0.58	1.63	0.89	1.13
下気道感染	0.55	0.90	1.38	1.65	1.44	1.08	1.19	1.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
肺炎	1.10	1.25	0.69	0.47	1.15	0.99	1.04	1.04
ウイルス感染	1.10	0.78	0.00	0.82	2.31	1.81	1.48	1.04
外陰腟真菌感染	1.65	0.66	0.00	0.82	1.73	1.72	1.34	0.95
歯感染	0.00	1.21	0.69	0.71	2.02	0.45	1.19	0.93
蜂巣炎	2.19	0.90	0.69	0.59	0.58	0.99	1.04	0.86
毛包炎	1.10	1.05	0.69	0.24	1.44	0.90	1.19	0.86
肛門膿瘍	0.00	0.08	0.00	0.00	6.06	2.62	3.12	0.69
帯状疱疹	0.55	0.55	0.69	0.82	1.44	0.90	1.04	0.69
中耳炎	1.65	0.78	0.00	0.71	0.00	0.45	0.45	0.69
ウイルス性気道感染	0.55	0.12	3.45	2.71	0.58	0.27	1.19	0.64
膀胱炎	1.10	0.35	0.69	0.71	0.29	1.18	0.59	0.62
歯肉炎	0.00	0.70	0.00	0.71	0.87	0.36	0.45	0.62
レンサ球菌性咽頭炎	0.55	0.62	0.00	0.24	1.15	0.90	0.74	0.62
喉頭炎	0.55	0.78	0.00	0.35	0.58	0.36	0.45	0.60
外耳炎	1.65	0.70	0.00	0.47	0.58	0.36	0.74	0.58
せつ	1.10	0.58	0.69	0.35	0.58	0.63	0.74	0.55
単純ヘルペス	1.10	0.78	0.00	0.47	1.15	0.09	0.89	0.55
足部白癬	0.00	0.70	1.38	0.35	0.00	0.27	0.30	0.53
麦粒腫	0.55	0.51	0.00	0.35	0.87	0.54	0.59	0.49
気道感染	0.00	0.12	2.07	1.41	1.15	0.63	1.04	0.49
外陰部腟カンジダ症	0.55	0.12	0.00	0.35	0.00	1.08	0.15	0.40
扁桃炎	0.00	0.31	0.00	0.24	0.29	0.63	0.15	0.38
口腔カンジダ症	0.00	0.04	0.00	0.12	1.73	1.18	0.89	0.33
皮下組織膿瘍	0.00	0.12	0.00	0.35	0.00	0.81	0.00	0.33
憩室炎	0.00	0.31	0.69	0.47	0.00	0.18	0.15	0.31
皮膚真菌感染	0.00	0.08	0.69	0.59	1.15	0.63	0.74	0.31
消化管感染	0.00	0.47	0.69	0.00	0.00	0.18	0.15	0.31
膿疱性皮疹	0.00	0.31	0.00	0.00	0.00	0.54	0.00	0.31
膿瘍	0.00	0.27	0.00	0.12	0.58	0.27	0.30	0.24
爪囲炎	1.10	0.27	0.69	0.24	0.29	0.18	0.59	0.24
腟感染	0.55	0.31	0.00	0.00	0.00	0.27	0.15	0.24
急性副鼻腔炎	0.00	0.04	0.00	0.59	0.29	0.36	0.15	0.22
ウイルス性気管支炎	0.55	0.35	0.00	0.12	0.00	0.00	0.15	0.22

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
眼感染	1.10	0.31	0.00	0.00	0.00	0.18	0.30	0.22
真菌感染	0.00	0.39	0.69	0.00	0.58	0.00	0.45	0.22
限局性感染	0.00	0.19	2.07	0.24	0.87	0.27	0.89	0.22
歯周炎	0.00	0.31	0.00	0.12	0.87	0.09	0.45	0.22
皮膚感染	0.00	0.16	0.00	0.12	0.00	0.45	0.00	0.22
癜風	0.00	0.31	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.22
創傷感染	0.00	0.27	1.38	0.24	0.29	0.09	0.45	0.22
カンジダ感染	0.00	0.19	0.00	0.00	0.29	0.36	0.15	0.20
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.73	0.81	0.89	0.20
陰部ヘルペス	0.00	0.23	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.20
膿痂疹	0.55	0.23	0.00	0.00	0.29	0.27	0.30	0.20
耳下腺炎	0.00	0.12	0.69	0.12	0.00	0.36	0.15	0.18
ブドウ球菌感染	0.00	0.23	0.69	0.00	0.29	0.18	0.30	0.18
股部白癬	0.55	0.31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.18
迷路炎	0.00	0.04	0.69	0.24	0.58	0.27	0.45	0.13
ブドウ球菌皮膚感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.13
ウイルス性咽頭炎	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.13
急性扁桃炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.36	0.00	0.11
痔瘻感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.45	0.15	0.11
丹毒	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.11
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.11
肛径部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.11
ヘリコバクター感染	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.11
感染性嚢腫	0.00	0.12	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.11
腎盂腎炎	0.00	0.12	0.69	0.00	0.58	0.18	0.45	0.11
白癬感染	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.11
水痘	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.11
細菌性結膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.09
ウイルス性消化管感染	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.36	0.15	0.09
咬傷感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
食道カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.36	0.30	0.09
爪真菌症	0.00	0.08	0.69	0.12	0.29	0.09	0.30	0.09
腹膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.09

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
毛巣嚢胞	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
術後創感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.09
直腸膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.36	0.45	0.09
敗血症	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
気管炎	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.09
気管気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.18	0.15	0.09
腹部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.07
ダニ皮膚炎	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
膿疱性ざ瘡	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
歯槽骨炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
菌血症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
慢性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.07
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.07
大腸菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
歯肉膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.07
感染性皮膚嚢腫	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
カンジダ性間擦疹	1.10	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.07
腎感染	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.07
骨髄炎	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
歯髄炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.07
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
腟膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
細菌性腟炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
四肢膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
真菌性肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
細菌感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
細菌性腟症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
ウイルス性結膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
感染性湿疹	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
ウイルス性眼感染	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
眼瞼感染	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
性器カンジダ症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
泌尿生殖器感染	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
Ｃ型肝炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
切開部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
リンパ管炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
爪感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
急性中耳炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
歯冠周囲炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
直腸周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
ブドウ球菌性肺炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
処置後感染	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
膿皮症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
細菌性気道感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
ロタウイルス感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
皮膚カンジダ	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ストーマ部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
腸球菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
前庭神経炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
ウイルス性発疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
腹部感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
顎膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口腔膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.02
軟部組織膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
汗腺膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肛門カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
穿孔性虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
β溶血性レンサ球菌感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
体部白癬	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ボレリア感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
乳房膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
気管支肺炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
カンピロバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
癰	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
カテーテル留置部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼窩蜂巣炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮頚管炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
クラミジア感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
クリプトスポリジウム感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
サイトメガロウイルス症候群	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性耳感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
耳垂感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
膿瘡	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ヘルペス性状湿疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
感染性腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌性腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
精巣上体炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼内感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
細菌性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌性消化管感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化器カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
真菌性消化管感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
真菌性性器感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
泌尿生殖器クラミジア感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ジアルジア症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ＨＩＶ感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血腫感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ヘリコバクター性胃炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
Ａ型肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
Ｂ型肝炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
伝染性単核症肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ヘルペスウイルス感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.09	0.45	0.02
感染性皮膚潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.02
伝染性単核症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
注入部位感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
注射部位感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
シラミ寄生	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
大葉性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
乳腺炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
無菌性髄膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
粘膜感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
爪床感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
鼻前庭炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
口腔真菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
中咽頭カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌の過剰増殖	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
骨盤内炎症性疾患	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肝周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼窩周囲蜂巣炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
細菌性咽頭炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
咽喉頭膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
咽頭扁桃炎	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
肺炎球菌性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
前立腺感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
シュードモナス感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腰筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
慢性腎盂腎炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
卵管炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
陰嚢膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
敗血症性ショック	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
副鼻腔気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌性副鼻腔炎	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
小腸内細菌過剰増殖	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
軟部組織感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ブドウ球菌性膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ブドウ球菌性菌血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ブドウ球菌性膿痂疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
レンサ球菌感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
重複感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
トリコモナス症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿管炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
真菌性尿路感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性尿路感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿路性敗血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ワクチン接種部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ウイルス血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性迷路炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ウイルス性鼻炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ウイルス性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ブドウ球菌性創感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
エルシニア感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頚部膿瘍	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
細菌性疾患キャリアー	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
大腸菌性膀胱炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
感染性皮膚炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
感染性下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
細菌性眼感染	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
胃感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
サルモネラ菌性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
性器膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ヘモフィルス感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
注入部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
術後膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
結核	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
トリコモナス性外陰部腟炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
胃腸障害	27.43	20.31	20.00	14.83	104.70	73.95	65.58	32.40
悪心	6.04	3.66	2.76	3.88	18.75	15.46	11.87	6.59
クローン病	0.00	0.00	0.00	0.00	37.79	23.69	19.44	5.79
下痢	7.13	4.83	4.14	4.47	9.81	5.88	7.86	5.02
腹痛	1.65	1.52	1.38	1.18	20.48	15.37	11.28	4.84
嘔吐	2.19	1.75	1.38	1.18	10.10	9.85	6.08	3.63
上腹部痛	1.65	1.33	1.38	0.94	4.33	4.97	2.97	2.15
消化不良	2.19	1.52	2.07	0.82	4.04	2.71	3.12	1.68
便秘	0.55	0.66	1.38	0.82	3.17	3.89	2.08	1.48
胃食道逆流性疾患	1.10	1.36	0.69	0.59	1.73	2.35	1.34	1.46
歯痛	2.19	2.03	1.38	0.12	1.73	0.90	1.78	1.39
腹部膨満	0.55	0.31	0.00	0.35	4.33	2.80	2.37	0.93
齲歯	0.00	1.01	0.00	0.12	1.15	0.99	0.59	0.84
痔核	0.00	0.47	0.00	0.71	2.31	1.81	1.19	0.84
アフタ性口内炎	0.00	0.19	0.00	0.12	3.75	2.44	1.93	0.73
胃炎	0.00	0.66	1.38	0.47	0.87	1.08	0.74	0.73
下腹部痛	0.00	0.08	0.00	0.47	1.44	2.17	0.74	0.66
痔瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	4.33	2.53	2.23	0.62
小腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	2.02	2.53	1.04	0.62
直腸出血	0.00	0.16	0.69	0.12	3.46	1.90	1.93	0.58
裂肛	0.00	0.04	0.00	0.00	2.31	2.17	1.19	0.55
血便排泄	0.55	0.23	0.00	0.35	2.02	1.27	1.19	0.51
肛門周囲痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.87	1.99	0.45	0.51

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
腹部不快感	0.55	0.55	0.69	0.24	1.73	0.54	1.19	0.49
放屁	0.55	0.12	0.00	0.12	2.02	1.45	1.19	0.44
口腔内潰瘍形成	0.00	0.04	0.00	0.24	2.88	1.54	1.48	0.44
鼡径ヘルニア	0.00	0.39	0.00	0.24	0.00	0.18	0.00	0.31
肛門直腸不快感	0.00	0.04	0.00	0.00	0.87	0.72	0.45	0.20
嚥下障害	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.20
食中毒	1.10	0.19	0.00	0.00	0.58	0.36	0.59	0.20
口内乾燥	0.00	0.16	1.38	0.12	0.58	0.27	0.59	0.18
口唇炎	0.00	0.16	0.69	0.00	0.00	0.27	0.15	0.15
歯不快感	0.00	0.19	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.15
胃腸出血	0.00	0.08	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.15
裂孔ヘルニア	0.00	0.16	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.15
口の錯感覚	0.00	0.08	0.69	0.00	0.00	0.45	0.15	0.15
埋伏歯	0.00	0.16	0.69	0.00	0.00	0.27	0.15	0.15
憩室	0.00	0.19	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.13
胃潰瘍	0.55	0.19	0.00	0.12	0.00	0.00	0.15	0.13
腸閉塞	0.00	0.04	0.00	0.00	0.87	0.45	0.45	0.13
過敏性腸症候群	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.27	0.15	0.13
臍ヘルニア	0.00	0.16	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.13
腹部ヘルニア	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.11
便失禁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.45	0.30	0.11
排便回数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	1.44	0.45	0.74	0.11
大腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.45	0.15	0.11
口腔粘膜水疱形成	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.11
歯の障害	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.11
肛門狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36	0.00	0.09
血性下痢	0.55	0.00	0.00	0.00	0.58	0.36	0.45	0.09
びらん性食道炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.27	0.00	0.09
変色便	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.09
歯肉の炎症	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09
舌痛	0.00	0.00	0.00	0.12	0.58	0.27	0.30	0.09
腸管狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.36	0.15	0.09
大腸ポリープ	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
膵炎	0.55	0.08	0.69	0.00	0.29	0.18	0.45	0.09
口内炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.87	0.27	0.45	0.09
肛門そう痒症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
便意切迫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.07
小腸炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
腸管皮膚瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.07
心窩部不快感	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.07
おくび	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
糞塊	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
出血性胃潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.09	0.15	0.07
胃腸音異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.07
吐血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.07
痔出血	0.00	0.08	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.07
イレウス	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
腸管瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
弛緩歯	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.07
粘液便	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
口腔内痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.07
消化性潰瘍	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
歯周病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
レッチング	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.07
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.18	0.45	0.04
腹部圧痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
肛門の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
肛門皮膚垂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
結腸瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
腸炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
胃十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
胃腸障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
口の感覚鈍麻	0.55	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.30	0.04
回腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
大腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
口唇乾燥	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
メレナ	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.04
食道炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
直腸裂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
直腸ポリープ	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
直腸しぶり	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.04
舌腫脹	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
舌変色	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
舌潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
上部消化管出血	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
腹部癒着	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
腹部硬直	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
後天性食道ウエッブ	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肛門びらん	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肛門ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肛門直腸障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肛門直腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
唾液欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腹水	0.55	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
胆汁酸吸収不良	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
便通不規則	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
呼気臭	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.02
口唇のひび割れ	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
慢性胃炎	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
潰瘍性大腸炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
周期性嘔吐症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
憩室穿孔	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腸憩室	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
十二指腸潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
細菌叢異常症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腸膀胱瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
びらん性十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
便量増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
硬便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胃静脈瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
びらん性胃炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胃腸管瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化管運動障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
消化器痛	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.02
歯肉出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.02
歯肉障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
歯肉痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
歯肉腫脹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
歯肉潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
回腸瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
麻痺性イレウス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腸出血	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
口腔内白斑症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口唇腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
口唇潰瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
限局性腹腔内液貯留	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
下部消化管出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
食道不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
食道痙攣	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
食道狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
口腔内不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
口腔扁平苔癬	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口腔粘膜疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
口腔そう痒症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
膵脂肪変性	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
急性膵炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
慢性膵炎	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
耳下腺腫大	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
出血性消化性潰瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.02
直腸炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
直腸分泌物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
直腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
吐き戻し	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
唾液管閉塞	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
唾液腺結石	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
唾液腺嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
歯の知覚過敏	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
小腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脂肪便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
舌発疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
歯の沈着物	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
歯の脱落	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
歯の吸収症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口蓋垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
食道静脈瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
空気嚥下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
肛門出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
バレット食道	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
口腔内被膜	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
軟便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
歯肉退縮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
大腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
口唇障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
マロリー・ワイス症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
嚥下痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
筋骨格系および結合組織障害	41.15	26.58	33.79	20.36	48.17	41.05	43.18	28.95
関節痛	12.07	7.37	2.76	4.94	22.50	21.16	15.43	10.28
背部痛	4.39	6.35	4.14	2.71	7.50	7.59	5.94	5.97
筋肉痛	3.29	2.88	2.07	0.71	2.60	3.44	2.67	2.61
四肢痛	2.74	2.18	2.07	1.77	1.15	3.07	1.78	2.32

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
筋骨格痛	1.65	2.10	2.07	1.29	1.15	2.08	1.48	1.95
乾癬性関節症	6.58	1.60	10.34	3.88	0.00	0.00	4.01	1.64
関節炎	2.74	1.13	0.69	0.35	6.63	2.71	4.30	1.37
筋痙縮	0.55	1.29	1.38	0.94	1.44	1.36	1.19	1.24
頚部痛	0.55	0.86	0.69	0.47	1.44	1.27	1.04	0.88
腱炎	2.74	0.82	1.38	0.71	1.15	0.63	1.63	0.75
関節腫脹	0.55	0.62	0.69	0.59	1.73	0.90	1.19	0.69
変形性関節症	0.55	0.55	0.69	0.82	0.00	0.54	0.30	0.60
側腹部痛	0.55	0.51	0.00	0.24	0.87	0.63	0.59	0.49
筋骨格系胸痛	0.55	0.51	0.00	0.24	1.15	0.63	0.74	0.49
滑液包炎	2.74	0.47	2.07	0.35	0.00	0.27	1.19	0.40
筋骨格硬直	0.00	0.47	1.38	0.24	0.87	0.36	0.74	0.40
肩回旋筋腱板症候群	0.55	0.23	0.00	0.71	0.29	0.36	0.30	0.35
椎間板突出	0.55	0.43	0.00	0.00	0.29	0.36	0.30	0.33
帷径部痛	0.00	0.23	0.00	0.24	0.00	0.45	0.00	0.29
肋軟骨炎	1.65	0.35	0.00	0.24	0.29	0.09	0.59	0.27
筋力低下	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.63	0.15	0.22
関節硬直	0.00	0.27	0.00	0.12	0.58	0.09	0.30	0.20
滑液嚢腫	0.55	0.19	0.00	0.12	0.00	0.27	0.15	0.20
骨粗鬆症	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.45	0.00	0.18
関節周囲炎	0.00	0.04	0.00	0.47	0.29	0.27	0.15	0.18
瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.63	0.45	0.15
関節滲出液	0.00	0.08	0.69	0.47	0.29	0.09	0.30	0.15
足底筋膜炎	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15
椎間板変性症	0.00	0.19	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.13
顎痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.87	0.36	0.45	0.11
変形性脊椎症	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.18	0.00	0.11
腱痛	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.11
弾発指	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.27	0.00	0.11
線維筋痛	0.00	0.00	0.00	0.47	0.58	0.00	0.30	0.09
筋攣縮	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.09
仙腸骨炎	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.09
脊柱管狭窄症	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
脊椎痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.09
滑膜炎	0.55	0.04	1.38	0.24	0.00	0.09	0.45	0.09
腱鞘炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.09
骨痛	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.07
指変形	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.07
足変形	0.55	0.08	0.69	0.00	0.00	0.09	0.30	0.07
筋緊張	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.18	0.15	0.07
骨減少症	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.18	0.15	0.07
多発性関節炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
顎関節症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
腸炎性関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
尾骨痛	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
指炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
外骨腫	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
椎間板障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
顎骨嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
関節過伸展	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
膝関節変形	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
四肢不快感	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
脛骨内側過労性症候群	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
筋骨格不快感	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
筋炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
骨壊死	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.04
膝蓋大腿関節痛症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
リウマチ性障害	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
全身性エリテマトーデス	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
腱石灰化	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
腱障害	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
斜頚	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
強直性脊椎炎	0.55	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.02
関節障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
骨嚢腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
骨病変	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
骨喪失	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.02
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
軟骨軟化症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
軟骨疾患	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
コンパートメント症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腱付着部症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
椎間関節症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
瘻孔分泌物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.09	0.45	0.02
骨折痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
凧径部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
関節摩擦音	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
関節可動域低下	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
運動性低下	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
単関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
筋肉疲労	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
神経障害性関節症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
骨炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
関節リウマチ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
側弯症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
シェーグレン症候群	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
脊柱変形	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脊椎関節障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腰部脊柱管狭窄症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
中足骨痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
筋萎縮	1.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00
リウマチ性多発筋痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
皮膚および皮下組織障害	32.92	19.72	18.62	12.59	32.31	33.72	29.53	21.81
そう痒症	5.49	3.70	0.00	1.29	2.31	5.51	2.67	3.69
発疹	0.00	0.86	0.69	1.41	7.50	7.50	4.01	2.59
乾癬	8.78	1.91	6.90	3.06	0.58	0.90	4.15	1.88
蕁麻疹	1.65	1.48	0.69	0.47	1.15	2.17	1.19	1.46
ざ瘡	0.55	1.09	0.00	0.35	1.44	2.71	0.89	1.35

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
接触性皮膚炎	0.55	1.75	0.00	0.71	0.00	0.72	0.15	1.30
寝汗	2.74	1.21	0.00	0.82	2.02	1.90	1.78	1.30
脱毛症	1.65	0.43	0.00	0.35	2.60	2.80	1.78	1.00
紅斑	0.00	0.55	2.07	0.59	1.44	1.18	1.19	0.71
多汗症	1.10	0.62	0.00	0.35	1.73	0.99	1.19	0.66
皮膚炎	1.10	0.58	0.00	0.12	0.87	0.90	0.74	0.58
斑状出血	1.65	0.86	0.00	0.12	0.29	0.18	0.59	0.55
湿疹	0.00	0.23	1.38	0.12	2.02	1.63	1.34	0.55
日光角化症	1.10	0.74	0.69	0.12	0.58	0.36	0.74	0.53
皮膚乾燥	0.00	0.27	0.00	0.35	1.15	1.27	0.59	0.53
皮膚病変	0.00	0.39	0.00	0.12	2.02	1.08	1.04	0.51
皮膚嚢腫	1.10	0.55	0.69	0.12	0.58	0.45	0.74	0.44
全身性そう痒症	0.55	0.55	2.07	0.35	0.00	0.18	0.59	0.42
酒さ	0.00	0.43	0.00	0.24	0.00	0.36	0.00	0.38
光線過敏性反応	0.00	0.23	0.00	0.35	0.00	0.45	0.00	0.31
間擦疹	0.00	0.43	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.27
水疱	0.00	0.19	0.69	0.00	0.00	0.45	0.15	0.22
結節性紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.90	0.45	0.22
過角化	0.00	0.23	0.00	0.12	0.00	0.27	0.00	0.22
そう痒性皮疹	0.00	0.08	0.00	0.00	0.58	0.72	0.30	0.22
異汗性湿疹	0.00	0.23	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.20
嵌入爪	0.00	0.12	0.69	0.59	0.00	0.09	0.15	0.20
脂漏性皮膚炎	0.55	0.27	0.00	0.12	0.00	0.09	0.15	0.20
丘疹	0.00	0.27	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.18
汗疹	0.00	0.19	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.15
紅斑性皮疹	0.00	0.04	0.00	0.24	0.58	0.36	0.30	0.15
丘疹性皮疹	0.00	0.12	0.69	0.12	0.00	0.27	0.15	0.15
皮膚潰瘍	0.55	0.12	0.69	0.12	0.29	0.27	0.45	0.15
顔面腫脹	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.27	0.00	0.15
皮膚疼痛	0.00	0.23	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.13
全身性皮疹	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.36	0.15	0.13
皮膚剥脱	0.00	0.08	0.00	0.00	0.87	0.36	0.45	0.13
冷汗	0.00	0.12	0.00	0.00	0.87	0.18	0.45	0.11

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
薬疹	0.00	0.16	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.11
膿疱性乾癬	0.55	0.08	0.69	0.35	0.29	0.00	0.45	0.11
斑状丘疹状皮疹	0.00	0.00	0.69	0.00	0.29	0.45	0.30	0.11
皮膚障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.36	0.00	0.11
円形脱毛症	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09
アレルギー性皮膚炎	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.09
びまん性脱毛症	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09
汗腺炎	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.09
機械性蕁麻疹	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
小水疱性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.27	0.00	0.09
皮膚亀裂	0.55	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.09
うっ滞性皮膚炎	1.10	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.09
手皮膚炎	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
ばら色粃糠疹	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
アレルギー性そう痒症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.07
紫斑	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
壊疽性膿皮症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.18	0.15	0.07
皮膚灼熱感	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.07
皮膚変色	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
皮膚びらん	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
皮膚色素過剰	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
皮膚刺激	0.55	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.30	0.07
皮膚腫瘤	0.00	0.08	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.07
嚢胞性ざ瘡	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
急性熱性好中球性皮膚症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
血管浮腫	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ざ瘡様皮膚炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
乾癬様皮膚炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
貨幣状湿疹	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
扁平苔癬	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
硬化性苔癬	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
苔癬様角化症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
爪変色	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
神経皮膚炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
点状出血	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.04
多形日光疹	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
炎症後色素沈着変化	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
皮膚局面	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
接触蕁麻疹	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
急性汎発性発疹性膿疱症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
慢性色素性紫斑	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頭部粃糠疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
褥瘡性潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
アトピー性皮膚炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.58	0.09	0.45	0.02
糖尿病性潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
皮脂欠乏性湿疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
温熱性紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
環状紅斑	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
乾癬性紅皮症	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
滴状乾癬	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
毛髪成長異常	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.02
過敏性血管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
多毛症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
後天性剥脱性角質剥離	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ケブナー現象	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
斑	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
爪の障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
爪痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
爪破損	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
色素沈着障害	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
斑状皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
麻疹様発疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
痂皮	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚色素脱失	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚色素減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚臭異常	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
皮膚浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
皮膚反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
皮膚線条	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
日光黒子	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
中毒性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
一過性棘融解性皮膚症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
尋常性白斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
黄色腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
剥脱性皮膚炎	1.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00
糖尿病性足病変	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
内方発育毛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
網状皮斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
毛孔性紅色粃糠疹	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
皮膚硬結	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
神経系障害	34.02	18.79	15.86	11.89	36.34	29.83	31.31	20.19
頭痛	19.20	11.03	7.59	6.00	21.63	19.62	17.95	12.19
浮動性めまい	4.94	2.81	1.38	0.71	3.46	3.07	3.41	2.48
片頭痛	0.00	0.74	3.45	0.82	3.46	2.80	2.52	1.26
錯感覚	0.00	0.90	0.00	0.94	2.31	1.45	1.19	1.04
感覚鈍麻	1.65	0.58	0.69	0.35	2.02	0.99	1.63	0.64
坐骨神経痛	1.65	0.39	0.69	0.71	0.29	0.63	0.74	0.51
失神	0.55	0.35	0.69	0.59	1.73	0.81	1.19	0.51
副鼻腔炎に伴う頭痛	0.55	0.62	0.69	0.12	0.29	0.45	0.45	0.49
失神寸前の状態	0.55	0.51	0.00	0.12	0.58	0.27	0.45	0.38
体位性めまい	0.00	0.04	0.00	0.35	1.44	1.08	0.74	0.35
味覚異常	0.55	0.27	0.00	0.24	0.29	0.63	0.30	0.35
嗜眠	0.55	0.19	0.00	0.12	0.00	0.90	0.15	0.35
緊張性頭痛	1.10	0.35	0.69	0.12	0.29	0.18	0.59	0.27
手根管症候群	0.00	0.27	0.00	0.12	0.29	0.27	0.15	0.24
振戦	0.55	0.12	0.00	0.00	0.00	0.63	0.15	0.22
神経圧迫	0.00	0.27	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.18
下肢静止不能症候群	0.00	0.12	0.00	0.24	0.29	0.18	0.15	0.15
傾眠	1.10	0.16	0.69	0.00	0.29	0.18	0.59	0.13

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
痙攣	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.27	0.00	0.11
頭部不快感	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.11
神経痛	0.00	0.08	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.11
脳血管発作	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09
頚髄神経根障害	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.09
知覚過敏	0.55	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.09
健忘	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
平衡障害	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
灼熱感	0.55	0.00	0.00	0.24	0.29	0.09	0.30	0.07
頚腕症候群	0.55	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.15	0.07
糖尿病性ニューロパチー	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
注意力障害	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.07
不全片麻痺	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
意識消失	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
前兆を伴う片頭痛	0.00	0.04	0.00	0.24	0.29	0.00	0.15	0.07
末梢性ニューロパチー	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.07
パーキンソン病	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
第７脳神経麻痺	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
頚動脈狭窄	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
労作性めまい	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
異常感覚	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
構語障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
記憶障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
感覚異常性大腿神経痛	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
嗅覚錯誤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
精神運動亢進	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
神経根障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
視野欠損	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
筋萎縮性側索硬化症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
自律神経ニューロパチー	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
良性頭蓋内圧亢進	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頚動脈疾患	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頚動脈閉塞	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
大脳石灰化	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
脳血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
虚血性脳小血管疾患	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
舞踏病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
複合性局所疼痛症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脱髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
薬物離脱性頭痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
本態性振戦	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
顔面不全麻痺	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
出血性卒中	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
反射亢進	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肋間神経痛	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
頭蓋内動脈瘤	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
腰髄神経根障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
運動機能障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
脊髄症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
麻痺	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
周期性四肢運動障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腓骨神経麻痺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
多発ニューロパチー	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
睡眠の質低下	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
姿勢時振戦	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
感覚障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脊髄圧迫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
くも膜下出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
側頭葉てんかん	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
三叉神経痛	0.55	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.30	0.02
失語症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
脳血管不全	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
ジストニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
多発性硬化症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
小発作てんかん	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
松果体嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
ヘルペス後神経痛	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	22.50	16.80	18.62	9.30	43.27	34.72	32.35	19.77
疲労	7.68	4.44	3.45	2.35	10.10	8.14	8.01	4.95
発熱	0.00	1.05	2.07	0.71	16.73	12.21	9.05	3.72
注射部位紅斑	1.65	2.46	3.45	1.53	0.87	2.44	1.63	2.28
末梢性浮腫	2.19	1.05	3.45	1.29	3.46	2.26	3.12	1.39
インフルエンザ様疾患	0.55	1.05	0.69	0.47	5.48	2.71	3.12	1.35
注射部位疼痛	1.65	1.33	0.00	1.53	0.00	0.81	0.45	1.24
胸痛	1.65	1.68	1.38	0.24	0.58	0.63	1.04	1.15
無力症	0.00	0.31	0.00	0.35	2.02	2.62	1.04	0.88
末梢腫脹	1.10	0.55	0.00	0.35	0.58	1.27	0.59	0.69
悪寒	2.19	0.55	0.00	0.00	1.15	0.90	1.19	0.53
非心臓性胸痛	0.00	0.04	0.69	0.35	1.15	1.72	0.74	0.51
疼痛	1.10	0.55	2.07	0.35	1.15	0.45	1.34	0.49
胸部不快感	1.10	0.43	0.69	0.00	0.87	0.81	0.89	0.44
注射部位腫脹	0.55	0.55	0.69	0.12	0.00	0.45	0.30	0.44
注射部位そう痒感	0.00	0.43	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00	0.42
倦怠感	0.55	0.31	0.00	0.00	0.87	0.99	0.59	0.42
注射部位内出血	0.55	0.47	0.00	0.12	0.00	0.18	0.15	0.33
浮腫	0.55	0.23	0.00	0.00	0.58	0.45	0.45	0.24
注射部位蕁麻疹	0.00	0.16	0.00	0.12	0.00	0.45	0.00	0.22
嚢胞	0.00	0.35	0.69	0.00	0.58	0.00	0.45	0.20
熱感	0.00	0.19	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.18
注射部位硬結	0.00	0.27	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.15
炎症	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.13
注射部位血腫	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13
注射部位出血	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.13
注射部位反応	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.13
小結節	0.55	0.04	0.00	0.12	0.29	0.36	0.30	0.13
乾燥症	0.55	0.16	0.00	0.00	0.58	0.18	0.45	0.13
冷感	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.11
注射部位結節	0.00	0.16	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.11
薬物不耐性	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.09

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
治癒不良	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.09
注射部位浮腫	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
注射部位発疹	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.18	0.00	0.09
口渇	0.00	0.16	0.00	0.00	0.87	0.00	0.45	0.09
医薬品副作用	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
顔面浮腫	0.55	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.15	0.07
注射部位炎症	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.09	0.15	0.07
注射部位知覚異常	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
腋窩痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
不快感	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
早期満腹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
顔面痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
異常感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
歩行障害	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.04
注入部位血管外漏出	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
注入部位疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
注入部位腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
注射部位不快感	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
注射部位丘疹	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
恥骨上痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
腫脹	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
カテーテル留置部位疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
捻髪音	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
医療機器破損	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
医療機器不具合	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
薬剤離脱症候群	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
異形成	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
活力増進	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
運動耐性低下	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
全身健康状態低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肉芽腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
重力性浮腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
宿酔	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
ヘルニア	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
過形成	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
低体温	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
注入部位紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
注入部位血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
注入部位そう痒感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
注入部位発疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
注射部位過敏反応	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
注射部位知覚低下	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
注射部位神経損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
注射部位蒼白	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
注射部位小水疱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
医療機器関連損傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
局所腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
限局性浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
医療機器合併症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
粘膜の炎症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
多臓器不全	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ポリープ	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
温度変化不耐症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
評価不能の事象	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ワクチン接種部位紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ワクチン接種部位腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
血管穿刺部位紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
注射部位肥厚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
注射部位熱感	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
骨盤腔内腫瘤	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
活動状態低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ワクチン接種部位炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血管穿刺部位疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18.11	16.18	17.24	8.24	24.81	20.97	21.37	15.86
咳嗽	6.58	4.68	5.52	2.35	9.23	7.78	7.72	5.00
口腔咽頭痛	3.84	3.47	1.38	1.88	4.62	5.61	3.71	3.69

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
鼻閉	1.65	2.14	2.07	0.94	3.46	2.26	2.67	1.95
副鼻腔うっ血	2.19	1.72	1.38	0.59	2.02	1.08	1.93	1.35
呼吸困難	2.19	1.09	0.69	0.47	0.87	1.36	1.19	1.04
鼻漏	0.55	0.78	0.00	0.24	1.73	1.27	1.04	0.80
喘息	0.55	0.82	0.69	0.47	0.87	0.72	0.74	0.73
アレルギー性鼻炎	0.55	0.70	0.00	0.71	0.00	0.45	0.15	0.64
鼻出血	0.55	0.51	0.69	0.47	1.15	0.72	0.89	0.55
上気道咳症候群	0.00	0.39	0.00	0.00	0.29	0.45	0.15	0.33
湿性咳嗽	0.00	0.27	0.00	0.24	0.29	0.27	0.15	0.27
気道うっ血	0.00	0.31	0.69	0.12	0.00	0.27	0.15	0.27
睡眠時無呼吸症候群	0.00	0.31	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.24
労作性呼吸困難	0.00	0.19	0.69	0.24	0.29	0.09	0.30	0.18
咽喉刺激感	0.00	0.19	0.69	0.00	0.00	0.27	0.15	0.18
副鼻腔不快感	0.00	0.16	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.13
慢性閉塞性肺疾患	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.11
上気道うっ血	0.00	0.08	1.38	0.35	0.29	0.00	0.45	0.11
喘鳴	0.55	0.19	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.11
咽喉乾燥	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.09
鼻乾燥	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.15	0.09
くしゃみ	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09
アレルギー性咳嗽	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
無気肺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.07
鼻部不快感	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.07
胸膜炎	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.07
咽喉絞扼感	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.07
血管運動性鼻炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
アレルギー性副鼻腔炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
気管支反応性亢進	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
慢性気管支炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
間質性肺疾患	0.00	0.08	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
鼻中隔彎曲	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
咽頭紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
肺臓炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
自然気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
肺塞栓症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.04
呼吸不全	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
急性呼吸窮迫症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
窒息	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
誤嚥	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
カタル	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
息詰まり	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
発声障害	0.55	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.02
肺気腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
喉頭刺激感	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肺浸潤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
鼻粘膜障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
鼻茸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
鼻甲介肥大	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
鼻潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
非感染性気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
副鼻腔分泌過多	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
咽頭の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
咽頭浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胸水	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胸膜痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
誤嚥性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
肺肉芽腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肺腫瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肺水腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ラ音	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
呼吸障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
上気道の炎症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.02
声帯嚢胞	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
声帯の炎症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
気管支痙攣	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
喀血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
鼻閉塞	0.00	0.00	0.69	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
咽頭潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
副鼻腔ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
傷害、中毒および処置合併症	17.01	16.10	15.86	8.95	14.13	12.66	15.28	13.91
肉離れ	4.39	2.61	1.38	0.71	0.00	0.99	1.48	1.86
裂傷	1.65	2.26	0.00	0.71	0.87	1.08	0.89	1.68
挫傷	1.65	1.48	0.00	0.94	2.02	1.36	1.48	1.35
靭帯捻挫	0.55	1.68	0.69	0.82	1.73	0.45	1.19	1.22
処置による疼痛	0.00	1.01	0.69	0.12	1.15	0.72	0.74	0.77
節足動物咬傷	0.55	0.47	0.69	0.24	0.00	0.72	0.30	0.49
熱傷	0.00	0.58	1.38	0.47	0.29	0.09	0.45	0.44
皮膚擦過傷	0.00	0.55	1.38	0.24	0.87	0.27	0.74	0.42
サンバーン	0.00	0.62	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.40
足骨折	1.10	0.51	0.69	0.24	0.29	0.18	0.59	0.38
歯牙破折	1.65	0.51	0.00	0.00	0.58	0.36	0.74	0.38
創傷	0.00	0.27	0.00	0.59	0.29	0.45	0.15	0.38
肋骨骨折	0.00	0.43	0.69	0.24	0.00	0.27	0.15	0.35
上顆炎	0.00	0.35	0.00	0.24	0.00	0.18	0.00	0.29
手骨折	0.00	0.27	0.00	0.24	0.00	0.36	0.00	0.29
関節損傷	0.00	0.19	0.00	0.47	0.29	0.27	0.15	0.27
四肢損傷	0.55	0.35	0.00	0.24	0.87	0.09	0.59	0.27
軟部組織損傷	0.00	0.27	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.20
半月板損傷	0.00	0.12	0.69	0.12	0.00	0.36	0.15	0.18
動物咬傷	0.55	0.19	1.38	0.00	0.29	0.18	0.59	0.15
転倒	0.00	0.08	0.69	0.24	0.00	0.27	0.15	0.15
手首関節骨折	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15
擦過傷	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.13
頭部損傷	0.00	0.12	0.00	0.12	0.58	0.18	0.30	0.13
損傷	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13
腱損傷	0.55	0.23	1.38	0.00	0.00	0.00	0.45	0.13
足関節部骨折	0.55	0.12	0.00	0.12	0.29	0.09	0.30	0.11
背部損傷	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.11

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
脳振盪	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.11
関節脱臼	0.00	0.08	1.38	0.35	0.29	0.00	0.45	0.11
靭帯断裂	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11
節足動物刺傷	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
骨挫傷	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.18	0.15	0.09
鎖骨骨折	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.09
筋損傷	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.09
処置による悪心	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.09
第２度熱傷	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
軟骨損傷	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
毒性物質曝露	0.00	0.12	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.07
眼外傷	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
上腕骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
切開部位痛	0.00	0.04	0.69	0.00	0.29	0.18	0.30	0.07
靭帯損傷	0.55	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.07
下肢骨折	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
筋断裂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
神経損傷	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
外傷後頚部症候群	0.55	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.30	0.07
骨格損傷	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.07
脊柱損傷	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.07
滑膜断裂	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
腱断裂	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
各種物質毒性	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
上肢骨折	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
咬刺傷	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
胸部損傷	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.15	0.04
角膜擦過傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
顔面骨骨折	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
瘢痕ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
口腔内損傷	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
処置によるめまい	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
交通事故	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
瘢痕	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
引っかき傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
漿液腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
脊椎圧迫骨折	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
刺創	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
脛骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
外傷性血腫	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
創離開	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
腹部損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腹部創離開	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
アルコール中毒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
アレルギー性輸血反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
術後貧血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
麻酔合併症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
麻酔による血管系合併症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
吻合部狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
動物による引っかき傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
第１度熱傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頚椎骨折	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
耳擦過傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼の貫通性外傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
顔面損傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
前腕骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
体内異物	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
仙骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胃腸吻合部漏出	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化管ストーマ合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
銃創	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
熱射病	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.02
注入に伴う反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
注射に伴う反応	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
四肢圧挫損傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
口唇損傷	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
多発骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
爪損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
開放骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処置後合併症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処置後便秘	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処置後下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
処置後不快感	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処置後血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
処置後出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処置後浮腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
外傷後疼痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
術後ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
術後イレウス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
処置による頭痛	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
処置による嘔吐	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
放射線甲状腺炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
フューム吸引性呼吸障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
坐骨神経損傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮膚創傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脊椎骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
表在性異物	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
胸骨損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ストーマ部炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼の擦過傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胸椎骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
外傷性関節炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ワクチン接種合併症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
有毒性刺傷	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
創合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
吻合部出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
吻合部潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
造影剤反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
環境曝露	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
眼の熱傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
切開部位出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腸管吻合合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
処置後甲状腺機能低下症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
橈骨骨折	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
輸血反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
外傷性骨折	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
外傷性出血	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
臨床検査	10.97	8.11	20.69	10.83	13.85	11.30	14.54	9.40
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.55	2.14	3.45	3.06	0.87	0.81	1.34	1.99
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.55	1.29	1.38	1.77	0.29	0.72	0.59	1.24
血中ブドウ糖増加	0.55	0.55	4.83	1.29	0.58	0.81	1.48	0.75
肝機能検査異常	0.00	0.27	2.07	1.65	2.31	0.99	1.63	0.71
血圧上昇	1.65	0.66	1.38	0.82	0.87	0.36	1.19	0.62
体重減少	1.10	0.58	0.00	0.00	2.31	0.99	1.48	0.58
肝酵素上昇	1.65	0.62	1.38	0.35	0.00	0.54	0.74	0.55
体重増加	0.00	0.70	0.69	0.00	0.29	0.54	0.30	0.53
血中クレアチニン増加	0.55	0.39	2.07	0.12	0.87	0.36	1.04	0.33
Ｃ－反応性蛋白増加	0.55	0.04	1.38	1.29	0.00	0.00	0.45	0.27
ヘモグロビン減少	0.00	0.00	0.00	0.12	0.58	0.99	0.30	0.27
好中球数増加	0.00	0.12	0.69	0.00	0.29	0.72	0.30	0.24
血中コレステロール増加	0.55	0.27	0.00	0.35	0.00	0.00	0.15	0.22
白血球数減少	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.22
白血球数増加	1.65	0.08	0.00	0.00	0.58	0.72	0.74	0.22
血小板数増加	0.55	0.00	0.69	0.12	0.58	0.72	0.59	0.20
リンパ球数減少	0.00	0.12	0.69	0.00	0.00	0.45	0.15	0.18
血中尿酸増加	0.00	0.04	0.00	0.71	0.00	0.00	0.00	0.15
トランスアミナーゼ上昇	0.00	0.19	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.15
血中ビリルビン増加	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.13
好酸球数増加	1.10	0.16	0.00	0.24	0.29	0.00	0.45	0.13

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
血中アルカリホスファターゼ増加	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.27	0.00	0.11
血中カリウム減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.36	0.15	0.11
血中トリグリセリド増加	0.00	0.04	0.69	0.35	0.00	0.09	0.15	0.11
体温上昇	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.11
ＣＤ４リンパ球減少	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11
心拍数増加	0.55	0.08	0.00	0.12	0.00	0.18	0.15	0.11
血中アルブミン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.36	0.30	0.09
血中尿素増加	0.00	0.12	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.09
フィブリンＤダイマー増加	0.55	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.09
グリコヘモグロビン増加	0.55	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.07
ヘマトクリット減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.07
血小板数減少	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.07
前立腺特異性抗原増加	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.07
血清フェリチン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
Ｔリンパ球数減少	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
ビタミンＢ１２減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
ビタミンＤ減少	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
アミラーゼ増加	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血中クレアチン増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
血中葉酸減少	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
血中リン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
血圧低下	0.00	0.08	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
血中ナトリウム増加	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
ブドウ球菌検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
細菌検査	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
抱合ビリルビン増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血中重炭酸塩増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血中カルシウム増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血中電解質異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血中フィブリノゲン増加	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
血中ブドウ糖異常	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
血中重金属増加	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
血中免疫グロブリンＥ増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血中鉄減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
血中マグネシウム減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
血中リン増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血中カリウム増加	0.00	0.00	0.69	0.12	0.29	0.00	0.30	0.02
血圧異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
拡張期血圧上昇	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
収縮期血圧上昇	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血中ナトリウム減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿中血陽性	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心雑音	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
好酸球百分率増加	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
フルクトース増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
胃内ｐＨ低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ヘマトクリット増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ヘモグロビン異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ヘモグロビン増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心拍数不整	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肝酵素異常	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
国際標準比増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼圧上昇	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
脂質増加	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
季肋下肝触知	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
低比重リポ蛋白増加	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
リンパ節触知	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
リンパ球数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
単球数減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
好中球数減少	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
酸素飽和度低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
バーセル陽性	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
赤血球数減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
血清アミロイドA蛋白増加	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮頚部スミア異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
ツベルクリン反応陽性	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿中アルコール検査陽性	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿中ケトン体	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
Bリンパ球数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
出血時間延長	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血中重炭酸塩減少	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
血中カルシウム減少	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
血中コルチコトロピン増加	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
収縮期血圧低下	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
C－反応性蛋白異常	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
臨床検査異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
リンパ球形態異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
便寄生虫検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
総蛋白減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精神障害	6.04	6.86	6.90	3.88	10.10	11.30	8.31	7.39
うつ病	1.65	1.87	4.14	1.65	3.46	3.44	3.12	2.21
不眠症	2.74	2.30	1.38	0.94	3.46	2.89	2.82	2.19
不安	0.55	1.91	1.38	0.59	1.44	2.26	1.19	1.75
睡眠障害	0.00	0.08	0.69	0.00	0.87	0.90	0.59	0.27
パニック発作	0.55	0.19	0.00	0.24	0.00	0.18	0.15	0.20
自殺念慮	0.00	0.04	0.69	0.12	0.00	0.45	0.15	0.15
注意欠陥多動性障害	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.13
易刺激性	0.00	0.12	0.00	0.12	0.29	0.18	0.15	0.13
気分動揺	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.11
落ち着きのなさ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.45	0.15	0.11
抑うつ気分	0.00	0.08	0.69	0.12	0.00	0.09	0.15	0.09
神経過敏	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
アルコール乱用	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
抑うつ症状	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
感情的苦悩	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
幻覚	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
大うつ病	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
異常な夢	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
双極性障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
燃え尽き症候群	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
錯乱状態	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
リビドー消失	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
精神状態変化	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
気分変化	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
心的外傷後ストレス障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
身体表現性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
ストレス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
自殺企図	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
急性精神病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
攻撃性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
激越	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
アルコール離脱症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
怒り	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
双極１型障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
転換性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
譫妄	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
解離性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
薬物乱用	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
幻聴	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
リビドー減退	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
躁病	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
精神障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
多物質依存	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
精神病性障害	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
統合失調症	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
物質乱用	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
物質誘発性精神病性障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
不安障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精神的機能代償不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血管障害	8.23	6.63	7.59	5.53	3.46	6.15	5.64	6.30
高血圧	6.58	4.44	5.52	3.88	0.87	1.54	3.41	3.63
ほてり	0.00	0.58	0.00	0.35	0.29	0.81	0.15	0.60
潮紅	0.55	0.23	0.00	0.00	1.15	0.99	0.74	0.38
血腫	1.10	0.43	0.00	0.12	0.29	0.45	0.45	0.38
低血圧	0.00	0.19	1.38	0.35	0.29	0.54	0.45	0.31
深部静脈血栓症	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.72	0.00	0.24
静脈瘤	0.00	0.12	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.13
末梢静脈疾患	0.55	0.12	0.00	0.24	0.00	0.00	0.15	0.11
動脈硬化症	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.07
起立性低血圧	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
末梢冷感	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
大動脈瘤	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
蒼白	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
表在性静脈炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
血栓性静脈炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
表在性血栓性静脈炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
血栓症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
動脈瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
動脈閉塞性疾患	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
本態性高血圧症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
高血圧性血管障害	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
虚血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
リンパ嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
リンパ浮腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
悪性高血圧	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
微小血管症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
虚血性壊死	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
起立性高血圧	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
末梢動脈閉塞性疾患	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
末梢血管障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
静脈炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.02
レイノー現象	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
代謝および栄養障害	8.78	5.15	5.52	4.83	10.67	9.40	9.05	6.13
糖尿病	1.65	0.94	0.69	1.53	0.58	0.27	0.89	0.88
低カリウム血症	0.55	0.39	0.69	0.24	2.02	1.99	1.34	0.75
食欲減退	1.10	0.23	0.00	0.00	2.02	1.81	1.34	0.58
高コレステロール血症	0.55	0.78	0.69	0.59	0.00	0.09	0.30	0.58
脱水	0.00	0.12	0.00	0.24	2.02	1.72	1.04	0.53
高脂血症	1.10	0.62	0.00	0.24	0.00	0.09	0.30	0.42
痛風	0.00	0.47	0.00	0.24	0.87	0.36	0.45	0.40
高血糖	1.10	0.43	1.38	0.35	0.00	0.27	0.59	0.38
体液貯留	0.00	0.08	0.00	0.24	0.58	0.36	0.30	0.18
ビタミンＤ欠乏	0.00	0.00	0.00	0.24	0.87	0.54	0.45	0.18
鉄欠乏	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.54	0.30	0.15
２型糖尿病	1.65	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.15
ビタミンＢ１２欠乏	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.36	0.15	0.15
高尿酸血症	0.00	0.08	1.38	0.35	0.00	0.00	0.30	0.11
栄養障害	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.36	0.15	0.11
脂質異常症	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09
低アルブミン血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.36	0.30	0.09
低カルシウム血症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
低マグネシウム血症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.09
低ナトリウム血症	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.09
食欲亢進	1.10	0.12	0.00	0.12	0.00	0.00	0.30	0.09
高トリグリセリド血症	0.00	0.04	0.69	0.24	0.00	0.00	0.15	0.07
低血糖症	0.00	0.08	0.69	0.00	0.29	0.09	0.30	0.07
肥満	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
アルコール不耐性	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
低リン酸血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
血液量減少症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
亜鉛欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
耐糖能障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ヘモクロマトーシス	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
空腹時血中ブドウ糖不良	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
乳酸アシドーシス	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
脂肪性浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
代謝症候群	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
多飲症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ビタミンＢ６欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
食物不耐性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ラクトース不耐性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
眼障害	3.29	2.88	2.07	3.30	11.25	9.22	7.12	4.51
霧視	1.10	0.47	0.00	0.47	0.58	1.08	0.59	0.62
白内障	0.00	0.27	0.00	0.71	0.87	0.54	0.45	0.42
眼乾燥	0.55	0.19	0.00	0.47	0.87	0.90	0.59	0.42
眼痛	0.00	0.27	0.00	0.00	1.15	0.81	0.59	0.35
ぶどう膜炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.81	0.00	0.22
眼瞼炎	0.00	0.08	0.00	0.24	0.29	0.45	0.15	0.20
結膜出血	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.18
眼刺激	0.55	0.16	0.00	0.00	0.29	0.36	0.30	0.18
眼充血	0.00	0.04	0.00	0.35	0.87	0.36	0.45	0.18
視力障害	0.00	0.04	0.00	0.24	0.87	0.36	0.45	0.15
霰粒腫	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.11
アレルギー性結膜炎	0.00	0.12	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.11
眼そう痒症	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.18	0.15	0.11
流涙増加	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.36	0.15	0.11
眼瞼痙攣	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
眼部腫脹	0.00	0.04	0.69	0.12	0.00	0.18	0.15	0.09
虹彩炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.09
視力低下	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.09
硝子体剥離	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09
結膜充血	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
潰瘍性角膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
硝子体浮遊物	0.00	0.08	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.07

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
眼精疲労	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
複視	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
眼瞼湿疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
上強膜炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.04
眼瞼紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
眼のアレルギー	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
眼出血	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
眼球浮腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
緑内障	0.00	0.04	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.04
黄斑円孔	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
眼部不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
高眼圧症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
光視症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
老視	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
乱視	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
結膜刺激	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
角膜浮腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼の隈	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼瞼内反	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼脂	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
眼瞼嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
眼瞼下垂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ホームズ・アディー瞳孔	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
遠視	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
角膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.02
黄斑浮腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
近視	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼窩脂肪ヘルニア	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
羞明	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
瞳孔反射障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
瞳孔不同	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
網膜梗塞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
網膜裂孔	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
斜視	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
一過性視力低下	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
硝子体出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼瞼外反	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
眼の炎症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.45	0.00
眼瞼浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
虹彩毛様体炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
瞼裂斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血液およびリンパ系障害	3.84	2.26	1.38	2.24	11.25	9.04	7.12	3.91
貧血	0.55	0.39	0.69	0.71	7.21	3.89	4.01	1.30
リンパ節症	0.00	0.74	0.00	0.35	0.00	0.81	0.00	0.69
白血球減少症	0.00	0.27	0.00	0.35	0.58	0.99	0.30	0.46
鉄欠乏性貧血	0.00	0.08	0.00	0.24	1.15	1.45	0.59	0.44
リンパ球減少症	1.10	0.00	0.00	0.00	0.87	1.08	0.74	0.27
白血球増加症	0.00	0.08	0.00	0.12	1.15	0.36	0.59	0.15
血小板減少症	0.55	0.12	0.00	0.35	0.00	0.09	0.15	0.15
内出血発生の増加傾向	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.09
好中球減少症	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.09
血小板増加症	0.55	0.04	0.00	0.00	0.29	0.27	0.30	0.09
脾腫	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
好酸球増加症	1.10	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.04
リンパ節炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
小球性貧血	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
特発性血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
慢性疾患の貧血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血液障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
骨髄機能不全	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
クームス試験陽性溶血性貧血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
低色素性貧血	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
リンパ節痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
リンパ球増加症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
大赤血球症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
汎血球減少症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
悪性貧血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
偽リンパ腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腹部リンパ節腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
脾機能亢進	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
単球増加症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
好中球増加症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
生殖系および乳房障害	1.65	3.35	2.76	2.12	7.50	5.06	4.90	3.54
月経困難症	0.55	0.51	0.00	0.00	1.73	0.36	1.04	0.38
良性前立腺肥大症	0.00	0.43	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.29
月経過多	0.00	0.27	0.00	0.12	0.58	0.36	0.30	0.27
卵巣嚢胞	0.00	0.12	0.00	0.12	0.87	0.72	0.45	0.27
乳房痛	0.00	0.16	0.00	0.24	0.00	0.36	0.00	0.22
前立腺炎	0.00	0.31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18
腟出血	0.00	0.12	0.69	0.24	0.58	0.27	0.45	0.18
子宮頚部上皮異形成	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.11
女性生殖器瘙	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.45	0.15	0.11
乳房嚢胞	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
乳房圧痛	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
外陰腟そう痒症	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09
勃起不全	0.55	0.08	0.69	0.00	0.00	0.09	0.30	0.07
不規則月経	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.07
不正子宮出血	0.00	0.04	0.00	0.12	0.58	0.09	0.30	0.07
希発月経	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
無月経	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
バルトリン嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
乳房腫瘤	0.00	0.08	0.69	0.00	0.29	0.00	0.30	0.04
子宮頚管ポリープ	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
機能不全性子宮出血	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
月経障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
乳頭痛	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
月経前症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
前立腺腫大	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.04
陰嚢嚢胞	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
子宮出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
腟分泌物	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
外陰腟灼熱感	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
外陰腟乾燥	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
子宮付属器捻転	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
亀頭包皮炎	0.00	0.04	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
バルトリン腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
乳房線維化	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
乳房腫脹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮頚部障害	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮内膜増殖症	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
性器紅斑	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
生殖器痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
生殖器の炎症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血精液症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
過長過多不規則月経	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
閉経期症状	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
月経遅延	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
性器浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
卵巣嚢胞破裂	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
会陰瘙	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
会陰硬結	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
会陰痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
頻発月経	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
閉経後出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
持続勃起症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
前立腺症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処女膜強靭	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
陰嚢痛	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
性機能不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
精巣障害	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮癒着	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
子宮脱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腟嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腟瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
腟排気音	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腟ポリープ	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
精索静脈瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
女性外陰部潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
乳房分泌	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
性交困難	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
女性化乳房	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精巣痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腎および尿路障害	2.19	2.38	2.76	2.35	5.19	5.88	3.86	3.23
腎結石症	1.10	0.86	2.07	0.35	2.02	1.81	1.78	1.00
排尿困難	0.00	0.16	0.00	0.00	0.87	1.08	0.45	0.35
頻尿	0.00	0.27	0.00	0.47	0.87	0.36	0.45	0.33
血尿	0.00	0.19	0.00	0.24	0.00	0.36	0.00	0.24
腎仙痛	0.00	0.16	0.00	0.12	0.29	0.36	0.15	0.20
急性腎不全	0.00	0.12	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.13
腎嚢胞	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.18	0.15	0.11
腎不全	0.55	0.12	0.00	0.00	0.00	0.18	0.15	0.11
失禁	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.09
夜間頻尿	0.00	0.08	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.09
多尿	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
尿管結石	0.55	0.04	0.69	0.00	0.00	0.18	0.30	0.07
腎臓痛	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.07
尿失禁	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
急性腎前性腎不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
尿路結石	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
尿意切迫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.04
乏尿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
蛋白尿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
腎機能障害	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.04
腹圧性尿失禁	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
膀胱痙縮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
着色尿	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
水腎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
水尿管症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腎損傷	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
腎尿細管壊死	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
尿細管間質性腎炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
尿道狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
尿閉	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
尿路の炎症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
尿路閉塞	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
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）	3.29	3.78	1.38	0.82	3.46	2.71	2.97	2.96
皮膚乳頭腫	0.55	1.05	0.69	0.00	0.29	0.36	0.45	0.69
基底細胞癌	0.55	0.78	0.00	0.12	0.58	0.27	0.45	0.53
メラノサイト性母斑	0.55	0.39	0.00	0.00	0.00	0.27	0.15	0.29
脂漏性角化症	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.20
子宮平滑筋腫	0.00	0.08	0.00	0.24	0.29	0.18	0.15	0.13
アクロコルドン	0.00	0.12	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.11
扁平上皮癌	0.55	0.16	0.00	0.12	0.29	0.00	0.30	0.11
ケラトアカントーマ	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
前立腺癌	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
大腸腺腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
血管腫	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.07
脂肪腫	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.07
皮膚有棘細胞癌	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.07
唾液腺の良性新生物	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
乳癌	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
線維性組織球腫	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
神経腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
棘細胞腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
良性腺腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
乳房の良性新生物	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
膀胱の良性新生物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
皮膚良性新生物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
卵巣良性腫瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ボーエン病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
カルチノイド腫瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
慢性リンパ性白血病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
乳腺線維腺腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
胃腸管腺腫	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
グロームス腫瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
浸潤性乳管癌	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
良性髄膜腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
菌状息肉症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口腔新生物	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
卵巣腺腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
乳頭腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
形質細胞性骨髄腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
小腸腺癌	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
甲状腺癌	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
舌の悪性新生物、病期不明	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
移行上皮癌	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肛門性器疣贅	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
軟部組織の良性新生物	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
肝細胞癌	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
髄膜腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
甲状腺新生物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
心臓障害	2.19	2.65	3.45	2.12	2.60	3.25	2.67	2.70
動悸	1.10	0.47	0.00	0.24	0.87	1.18	0.74	0.60
頻脈	0.55	0.12	0.69	0.12	0.29	1.18	0.45	0.38
心筋梗塞	0.55	0.31	0.69	0.47	0.00	0.00	0.30	0.27
狭心症	0.00	0.19	0.69	0.47	0.29	0.18	0.30	0.24
心房細動	0.00	0.27	0.00	0.12	0.29	0.27	0.15	0.24
冠動脈疾患	0.55	0.35	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.22
不整脈	0.00	0.23	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.13

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
不安定狭心症	0.00	0.16	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.11
うっ血性心不全	0.00	0.12	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.11
急性心筋梗塞	0.00	0.08	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.09
期外収縮	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09
心室性期外収縮	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
冠動脈硬化症	0.00	0.00	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.07
洞性頻脈	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
第一度房室ブロック	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
徐脈	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
右脚ブロック	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
心拡大	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
大動脈弁閉鎖不全症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
大動脈弁狭窄	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心房頻脈	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
心粗動	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
心筋症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
心血管障害	0.00	0.04	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
うっ血性心筋症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心室拡張	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
虚血性心筋症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
左室肥大	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
僧帽弁閉鎖不全症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
発作性不整脈	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心嚢液貯留	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
三尖弁閉鎖不全症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
心室性頻脈	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心臓内血栓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
心筋虚血	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
耳および迷路障害	1.65	2.30	2.07	1.29	2.60	2.98	2.23	2.28
回転性めまい	1.10	1.17	0.69	0.59	1.73	1.36	1.34	1.11
耳痛	0.55	0.47	0.69	0.24	0.00	0.36	0.30	0.40

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
耳鳴	0.00	0.12	0.00	0.12	0.29	0.45	0.15	0.20
耳不快感	0.00	0.08	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.09
耳そう痒症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
メニエール病	0.00	0.12	0.69	0.00	0.00	0.09	0.15	0.09
難聴	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
耳閉	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
中耳滲出液	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
耳漏	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.09	0.15	0.04
頭位性回転性めまい	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
耳管機能障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
聴覚障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
聴力低下	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
内耳障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
中耳障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
鼓膜障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
鼓膜穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
乗物酔い	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
免疫系障害	2.19	1.91	3.45	0.82	2.60	2.53	2.67	1.86
季節性アレルギー	1.10	1.13	2.76	0.71	1.73	1.45	1.78	1.13
過敏症	0.55	0.27	0.00	0.00	0.29	0.27	0.30	0.22
薬物過敏症	0.55	0.08	0.69	0.12	0.29	0.36	0.45	0.15
食物アレルギー	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
複合アレルギー	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
動物アレルギー	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
節足動物咬傷アレルギー	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ゴム過敏症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
４型過敏症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
アナフィラキシー反応	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
医療機器アレルギー	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
家塵アレルギー	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血清病様反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
肝胆道系障害	1.10	1.01	0.69	1.41	1.44	1.45	1.19	1.19
胆石症	0.00	0.19	0.69	0.35	0.00	0.63	0.15	0.33

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
脂肪肝	0.00	0.35	0.00	0.35	0.00	0.09	0.00	0.29
胆嚢炎	0.00	0.19	0.00	0.24	0.29	0.18	0.15	0.20
胆道仙痛	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
肝嚢胞	0.00	0.08	0.69	0.00	0.29	0.09	0.30	0.07
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
急性胆嚢炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.04
肝硬変	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.04
アルコール性肝疾患	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
薬物性肝障害	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
肝機能異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
アルコール性肝炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肝脾腫大	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肝毒性	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
高ビリルビン血症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.02
黄疸	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
胆管結石	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
慢性胆嚢炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
門脈圧亢進症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
内分泌障害	1.10	0.51	0.00	0.71	0.29	0.90	0.45	0.64
甲状腺機能低下症	1.10	0.27	0.00	0.35	0.00	0.09	0.30	0.24
甲状腺機能亢進症	0.00	0.16	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.13
副腎機能不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.36	0.15	0.09
自己免疫性甲状腺炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
クッシング様症状	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
甲状腺腫	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
バセドウ病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
副腎機能亢進症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
続発性副腎皮質機能不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
甲状腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
社会環境	0.00	0.62	0.69	0.35	1.44	0.36	0.89	0.51
パートナーの妊娠	0.00	0.62	0.00	0.35	0.87	0.36	0.45	0.51
人工乳房使用者	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
物質乱用者	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
虐待の被害者	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
妊娠、産褥および周産期の状態	0.55	0.47	1.38	0.24	0.87	0.63	0.89	0.46
妊娠	0.55	0.47	1.38	0.24	0.58	0.63	0.74	0.46
自然流産	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.07
外科および内科処置	0.00	0.35	0.00	0.12	0.00	0.45	0.00	0.33
抜歯	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.20
副鼻腔手術	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
白内障手術	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
嚢胞ドレナージ	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
指切断	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
皮脂腺嚢胞切除	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
先天性、家族性および遺伝性障害	0.55	0.16	0.00	0.24	0.29	0.00	0.30	0.13
デュアン症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
第Ｖ因子欠乏症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ジルベール症候群	0.55	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
陰嚢水瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
魚鱗癬	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血管奇形	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
大動脈二尖弁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Total number of IV and SC administrations.

表 2.7.4.7-付録-96 約 1 年の調査期間に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：プラセボ又は本剤 90 mg を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
Subjects treated	733	1801	379	497	943	1205	2055	3503
Avg duration of follow-up (weeks)	12.93	41.19	19.90	43.53	19.12	31.90	17.05	38.33
Avg duration of treatment (weeks)[h]	4.90	24.04	11.96	26.23	9.87	19.36	8.41	22.74
Number of subjects with adverse events	377 (51.4%)	1430 (79.4%)	218 (57.5%)	345 (69.4%)	686 (72.7%)	946 (78.5%)	1281 (62.3%)	2721 (77.7%)
Total subject-years of follow-up	182	1427	145	416	347	739	674	2582
Number of adverse events	756	5517	498	1183	2469	4072	3723	10772
Event rate per 100 subject-years	414.81	386.71	343.41	284.31	712.16	550.90	552.41	417.21
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	118.52	129.53	97.92	89.64	141.34	123.79	125.82	121.46
鼻咽頭炎	35.67	33.58	15.17	17.78	19.61	23.13	23.00	28.04
上気道感染	21.40	26.29	18.62	15.14	18.17	13.39	19.14	20.80
副鼻腔炎	6.04	6.31	6.21	6.01	8.65	7.44	7.42	6.58
インフルエンザ	2.74	7.15	3.45	3.12	5.77	4.87	4.45	5.85
胃腸炎	4.94	4.63	2.76	1.68	5.77	6.09	4.90	4.57
気管支炎	3.29	4.49	4.14	4.33	6.35	4.46	5.04	4.45
尿路感染	2.74	2.59	4.14	5.53	8.36	6.90	5.94	4.30
ウイルス性胃腸炎	2.19	1.75	1.38	0.96	3.17	4.46	2.52	2.40
咽頭炎	6.04	2.66	2.76	1.68	1.44	1.89	2.97	2.29
口腔ヘルペス	1.10	1.75	3.45	1.68	3.75	3.52	2.97	2.25
ウイルス性上気道感染	1.65	2.87	0.69	0.72	0.87	0.54	1.04	1.86
歯膿瘍	0.00	2.31	1.38	0.48	0.87	1.62	0.74	1.82
鼻炎	1.65	2.38	2.07	0.72	1.73	1.08	1.78	1.74
耳感染	0.55	1.47	0.69	0.72	0.58	2.44	0.59	1.63
結膜炎	1.65	1.19	0.69	0.96	0.58	1.89	0.89	1.36

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
下気道感染	1.10	1.12	1.38	2.88	1.44	0.81	1.34	1.32
ウイルス感染	1.10	1.05	0.00	1.20	2.31	1.62	1.48	1.24
肺炎	1.10	1.61	2.07	0.48	1.15	0.81	1.34	1.20
外陰腟真菌感染	2.19	0.84	0.00	0.96	2.02	1.89	1.63	1.16
毛包炎	1.10	1.26	0.69	0.72	2.02	0.81	1.48	1.05
帯状疱疹	0.55	0.98	0.69	0.96	1.44	0.95	1.04	0.97
歯感染	0.00	1.05	0.69	1.44	2.02	0.27	1.19	0.89
せつ	1.10	0.70	0.69	0.72	0.58	0.81	0.74	0.74
肛門膿瘍	0.00	0.14	0.00	0.00	6.92	2.16	3.56	0.70
単純ヘルペス	1.10	1.05	0.00	0.24	1.44	0.14	1.04	0.66
喉頭炎	0.55	0.84	0.00	0.48	0.58	0.41	0.45	0.66
中耳炎	1.65	0.70	0.00	0.96	0.00	0.41	0.45	0.66
ウイルス性気道感染	0.55	0.21	3.45	2.88	1.15	0.27	1.48	0.66
蜂巣炎	2.19	0.70	1.38	0.72	0.58	0.41	1.19	0.62
足部白癬	0.00	0.84	1.38	0.48	0.00	0.27	0.30	0.62
膀胱炎	1.10	0.14	0.69	0.48	0.29	1.49	0.59	0.58
歯肉炎	0.00	0.70	0.00	0.72	0.87	0.27	0.45	0.58
麦粒腫	0.55	0.56	0.00	0.48	0.87	0.68	0.59	0.58
レンサ球菌性咽頭炎	0.55	0.42	0.00	0.00	1.15	1.08	0.74	0.54
気道感染	0.00	0.21	2.07	1.68	1.15	0.54	1.04	0.54
扁桃炎	0.00	0.49	0.00	0.24	0.29	0.81	0.15	0.54
外耳炎	1.65	0.63	0.00	0.48	0.58	0.27	0.74	0.50
皮下組織膿瘍	0.00	0.42	0.00	0.48	0.00	0.68	0.00	0.50
口腔カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.24	1.73	1.49	0.89	0.46
憩室炎	0.00	0.42	0.69	0.72	0.00	0.14	0.15	0.39
外陰部腟カンジダ症	0.55	0.21	0.00	0.24	0.00	0.81	0.15	0.39
膿瘍	0.00	0.42	0.00	0.24	0.58	0.27	0.30	0.35
皮膚真菌感染	0.00	0.07	2.07	0.72	1.15	0.68	1.04	0.35
消化管感染	0.00	0.56	0.69	0.00	0.00	0.14	0.15	0.35
陰部ヘルペス	0.00	0.42	0.00	0.00	0.58	0.41	0.30	0.35
爪囲炎	1.10	0.42	0.69	0.24	0.29	0.14	0.59	0.31
皮膚感染	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.54	0.00	0.27

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
ブドウ球菌感染	0.00	0.42	0.69	0.00	0.29	0.14	0.30	0.27
腟感染	0.55	0.42	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.27
迷路炎	0.00	0.07	0.69	0.48	0.58	0.41	0.45	0.23
限局性感染	0.00	0.28	2.07	0.24	0.87	0.14	0.89	0.23
歯周炎	0.00	0.28	0.00	0.24	1.44	0.14	0.74	0.23
膿疱性皮疹	0.00	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23
ブドウ球菌皮膚感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.68	0.00	0.23
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.73	0.68	0.89	0.19
眼感染	1.10	0.21	0.00	0.00	0.00	0.27	0.30	0.19
真菌感染	0.00	0.35	0.69	0.00	0.58	0.00	0.45	0.19
膿痂疹	0.55	0.28	0.00	0.00	0.29	0.14	0.30	0.19
耳下腺炎	0.00	0.07	0.69	0.00	0.00	0.54	0.15	0.19
股部白癬	0.55	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.19
急性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.41	0.15	0.15
急性扁桃炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.54	0.00	0.15
痔瘻感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.54	0.15	0.15
ウイルス性気管支炎	0.55	0.28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.15
ウイルス性消化管感染	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.54	0.15	0.15
直腸膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.54	0.45	0.15
敗血症	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.15
創傷感染	0.00	0.14	1.38	0.24	0.29	0.14	0.45	0.15
歯槽骨炎	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
虫垂炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.12
菌血症	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.12
カンジダ感染	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.12
慢性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	0.00	0.12
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.41	0.30	0.12
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
食道カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.41	0.30	0.12
腹膜炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.12
術後創感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.12

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
癜風	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
気管炎	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
細菌性腟炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	0.00	0.12
腹部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.08
四肢膿瘍	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.08
ダニ皮膚炎	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
体部白癬	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
細菌性結膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.08
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
丹毒	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08
大腸菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
性器カンジダ症	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
泌尿生殖器感染	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
ヘリコバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
Ｃ型肝炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
ヘルペスウイルス感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.29	0.00	0.15	0.08
切開部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
咬傷感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
感染性嚢腫	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
リンパ管炎	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
爪真菌症	0.00	0.07	0.69	0.24	0.29	0.00	0.30	0.08
急性中耳炎	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
直腸周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
ブドウ球菌性肺炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
歯髄炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
腎盂腎炎	0.00	0.14	0.69	0.00	0.58	0.00	0.45	0.08
皮膚カンジダ	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
白癬感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
気管気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
腟膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
水痘	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
ウイルス性発疹	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
腹部感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
顎膿瘍	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
口腔膿瘍	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.04
軟部組織膿瘍	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
汗腺膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
膿疱性ざ瘡	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
肛門カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
真菌性肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
細菌性膣症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ボレリア感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
カンピロバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
癰	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼窩蜂巣炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
クラミジア感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
ウイルス性結膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
ウイルス性耳感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
膿瘡	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
感染性湿疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
感染性腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
細菌性腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
精巣上体炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼内感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ウイルス性眼感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼瞼感染	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
細菌性消化管感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
消化器カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
真菌性性器感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
泌尿生殖器クラミジア感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
歯肉膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
肛径部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
ＨＩＶ感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
Ｂ型肝炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
伝染性単核症肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.14	0.45	0.04
伝染性単核症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
注入部位感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
注射部位感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
腎感染	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
大葉性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
乳腺炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
無菌性髄膜炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
粘膜感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
爪床感染	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
鼻前庭炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
眼帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
口腔真菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
骨髄炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
細菌の過剰増殖	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
眼窩周囲蜂巣炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
細菌性咽頭炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
咽喉頭膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
毛巣嚢胞	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
肺炎球菌性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
前立腺感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
シュードモナス感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ロタウイルス感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
陰嚢膿瘍	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
敗血症性ショック	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
副鼻腔気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
小腸内細菌過剰増殖	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
軟部組織感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
ブドウ球菌性膿瘍	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ブドウ球菌性菌血症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ブドウ球菌性膿痂疹	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ストーマ部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腸球菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
尿路性敗血症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
前庭神経炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
ウイルス血症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ウイルス性咽頭炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ウイルス性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
エルシニア感染	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
頚部膿瘍	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
細菌性疾患キャリアー	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
β溶血性レンサ球菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
大腸菌性膀胱炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
感染性皮膚炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
感染性下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
細菌性眼感染	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
胃感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
サルモネラ菌性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
性器膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ヘモフィルス感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
感染性皮膚潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
注入部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
カンジダ性間擦疹	1.65	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00
筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
歯冠周囲炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
咽頭扁桃炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
処置後感染	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
術後膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
細菌性副鼻腔炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
結核	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
トリコモナス性外陰部腟炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
胃腸障害	32.37	30.07	26.89	26.20	192.39	136.24	113.51	59.84
クローン病	0.00	0.00	0.00	0.00	45.57	28.14	23.44	8.06
悪心	6.04	3.93	2.76	5.05	22.21	13.80	13.65	6.93
腹痛	1.65	1.82	1.38	1.68	23.65	17.45	12.91	6.27
下痢	7.13	5.33	4.83	5.77	10.96	6.63	8.61	5.77
嘔吐	2.19	1.82	1.38	1.92	11.54	11.23	6.83	4.53
上腹部痛	2.19	1.61	1.38	1.20	5.77	4.60	3.86	2.40
便秘	0.55	0.84	1.38	1.44	3.46	4.33	2.23	1.94
消化不良	2.19	1.89	2.07	0.48	4.33	1.89	3.26	1.67
胃食道逆流性疾患	1.10	1.61	0.69	0.48	2.02	2.03	1.48	1.55
歯痛	2.19	2.10	1.38	0.00	1.73	0.27	1.78	1.24
アフタ性口内炎	0.00	0.21	0.00	0.24	4.04	3.11	2.08	1.05
齲歯	0.00	1.19	0.00	0.00	1.15	1.08	0.59	0.97
小腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	2.02	3.38	1.04	0.97
腹部膨満	0.55	0.14	0.00	0.48	4.33	2.71	2.37	0.93
胃炎	0.00	0.77	1.38	0.48	0.87	0.95	0.74	0.77
痔瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	4.62	2.57	2.37	0.74
痔核	0.00	0.21	0.00	0.96	2.31	1.49	1.19	0.70
下腹部痛	0.00	0.00	0.00	0.48	1.44	2.03	0.74	0.66
肛門周囲痛	0.00	0.14	0.00	0.00	0.87	2.03	0.45	0.66
直腸出血	0.00	0.21	0.69	0.00	3.75	1.89	2.08	0.66
血便排泄	0.55	0.28	0.00	0.48	2.02	1.35	1.19	0.62
裂肛	0.00	0.07	0.00	0.00	2.60	1.89	1.34	0.58
口腔内潰瘍形成	0.00	0.07	0.00	0.48	2.88	1.62	1.48	0.58
腹部不快感	0.55	0.49	0.69	0.24	1.73	0.68	1.19	0.50
放屁	0.55	0.07	0.00	0.24	2.02	1.35	1.19	0.46
腸閉塞	0.00	0.14	0.00	0.00	1.15	0.95	0.59	0.35
歯不快感	0.00	0.35	0.00	0.24	0.58	0.14	0.30	0.27

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
食中毒	1.10	0.21	0.00	0.00	0.58	0.54	0.59	0.27
肛門直腸不快感	0.00	0.07	0.00	0.00	1.15	0.68	0.59	0.23
口唇炎	0.00	0.21	0.69	0.00	0.00	0.41	0.15	0.23
胃腸出血	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.54	0.00	0.23
憩室	0.00	0.28	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.19
嚥下障害	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.41	0.00	0.19
排便回数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	1.73	0.68	0.89	0.19
胃潰瘍	0.55	0.21	0.00	0.48	0.00	0.00	0.15	0.19
鼠径ヘルニア	0.00	0.28	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.19
口の錯感覚	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.68	0.15	0.19
大腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.54	0.15	0.15
レッチング	0.00	0.07	0.00	0.24	0.29	0.27	0.15	0.15
埋伏歯	0.00	0.14	0.69	0.00	0.00	0.27	0.15	0.15
肛門そう痒症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.12
血性下痢	0.55	0.00	0.00	0.00	0.58	0.41	0.45	0.12
口内乾燥	0.00	0.21	1.38	0.00	0.58	0.00	0.59	0.12
吐血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.41	0.30	0.12
裂孔ヘルニア	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
腸管狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.41	0.15	0.12
口腔粘膜水疱形成	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.41	0.30	0.12
腹部ヘルニア	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
肛門の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.08
肛門皮膚垂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.08
肛門狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
小腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
腸炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
心窩部不快感	0.00	0.07	0.00	0.24	0.29	0.00	0.15	0.08
びらん性食道炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
おくび	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
便失禁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.08
変色便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
出血性胃潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.48	0.00	0.00	0.15	0.08
胃十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08
胃腸管瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
胃腸音異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.08
歯肉の炎症	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
痔出血	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.08
イレウス	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
腸管瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
過敏性腸症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
大腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
大腸ポリープ	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
口唇乾燥	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
粘液便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
口腔内痛	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
膵炎	0.55	0.07	0.69	0.00	0.29	0.14	0.45	0.08
消化性潰瘍	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
口内炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.08
舌潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
歯の沈着物	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
臍ヘルニア	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
腹部硬直	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腹部圧痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.04
後天性食道ウエッブ	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
肛門びらん	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
肛門直腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
胆汁酸吸収不良	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
呼気臭	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.14	0.15	0.04
大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
潰瘍性大腸炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
結腸瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
周期性嘔吐症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
便意切迫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
十二指腸潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
細菌叢異常症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腸管皮膚瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
腸膀胱瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
びらん性十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
便量増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
糞塊	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
びらん性胃炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
胃腸障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
歯肉障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
歯肉腫脹	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
歯肉潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
舌痛	0.00	0.00	0.00	0.24	0.58	0.00	0.30	0.04
回腸瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
回腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
腸出血	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
口腔内白斑症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
弛緩歯	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
メレナ	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.04
食道不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
食道痙攣	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
食道狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
食道炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
口腔内不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
口腔扁平苔癬	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
口腔そう痒症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
慢性膵炎	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.00	0.15	0.04
出血性消化性潰瘍	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
歯周病	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
直腸分泌物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
直腸ポリープ	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
直腸しぶり	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.04
吐き戻し	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
唾液管閉塞	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
唾液腺嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
歯の知覚過敏	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
小腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
舌腫脹	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
舌変色	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
歯の障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
口蓋垂炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	1.15	0.00	0.59	0.00
空気嚥下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
肛門出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腹水	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
バレット食道	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
慢性胃炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
口腔内被膜	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
軟便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
消化器痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
歯肉出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
歯肉退縮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
口の感覚鈍麻	0.55	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
大腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
口唇障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
マロリー・ワイス症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
嚥下痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
直腸裂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
筋骨格系および結合組織障害	49.93	38.69	36.55	37.97	66.63	50.33	55.64	41.91
関節痛	12.62	9.04	2.76	8.41	27.98	20.56	18.40	12.24
背部痛	4.39	7.22	4.14	4.09	7.50	7.58	5.94	6.82

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
四肢痛	2.74	2.52	2.07	3.12	1.15	2.98	1.78	2.75
筋肉痛	3.29	2.94	2.07	1.44	2.60	2.44	2.67	2.56
筋骨格痛	1.65	1.96	2.07	1.44	1.15	1.89	1.48	1.86
乾癬性関節症	7.13	1.47	11.03	5.29	0.00	0.00	4.30	1.67
関節炎	2.74	1.47	0.69	0.96	7.21	2.16	4.60	1.59
筋痙縮	0.55	1.89	1.38	1.92	1.73	0.54	1.34	1.51
腱炎	2.74	0.98	1.38	1.44	1.15	0.54	1.63	0.93
頚部痛	0.55	0.98	0.69	0.00	1.73	0.95	1.19	0.81
関節腫脹	0.55	0.63	0.69	0.72	1.73	0.54	1.19	0.62
滑液包炎	2.74	0.63	2.07	0.48	0.00	0.27	1.19	0.50
側腹部痛	0.55	0.56	0.00	0.24	0.87	0.54	0.59	0.50
変形性関節症	0.55	0.49	0.69	0.72	0.00	0.41	0.30	0.50
筋骨格系胸痛	0.55	0.42	0.00	0.48	1.15	0.41	0.74	0.43
筋骨格硬直	0.00	0.49	1.38	0.24	0.87	0.27	0.74	0.39
鼡径部痛	0.00	0.28	0.00	0.48	0.00	0.41	0.00	0.35
筋力低下	0.00	0.07	0.00	0.24	0.29	0.81	0.15	0.31
肩回旋筋腱板症候群	0.55	0.21	0.00	0.24	0.29	0.54	0.30	0.31
滑液嚢腫	0.55	0.28	0.00	0.24	0.00	0.41	0.15	0.31
肋軟骨炎	1.65	0.35	0.00	0.24	0.29	0.14	0.59	0.27
骨粗鬆症	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.68	0.00	0.27
椎間板突出	0.55	0.21	0.00	0.00	0.29	0.41	0.30	0.23
関節滲出液	0.00	0.07	0.69	0.72	0.29	0.14	0.30	0.19
関節硬直	0.00	0.21	0.00	0.24	0.58	0.14	0.30	0.19
足底筋膜炎	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19
変形性脊椎症	0.00	0.07	0.00	0.72	0.00	0.14	0.00	0.19
椎間板変性症	0.00	0.21	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.15
関節周囲炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.29	0.27	0.15	0.15
脊柱管狭窄症	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.15
滑膜炎	0.55	0.07	1.38	0.48	0.00	0.14	0.45	0.15
腱痛	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.15
弾発指	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.41	0.00	0.15
顎痛	0.00	0.07	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.12

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
リウマチ性障害	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
全身性エリテマトーデス	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腱鞘炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.12
骨痛	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
尾骨痛	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08
指変形	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08
筋緊張	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.14	0.15	0.08
筋骨格不快感	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
筋炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
骨減少症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.27	0.15	0.08
多発性関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
仙腸骨炎	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
脊椎痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
腱障害	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
斜頚	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
腸炎性関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
関節障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
骨病変	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
骨喪失	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.04
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
軟骨軟化症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
外骨腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
椎間関節症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
線維筋痛	0.00	0.00	0.00	0.24	0.58	0.00	0.30	0.04
瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.14	0.45	0.04
瘻孔分泌物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.14	0.45	0.04
足変形	0.55	0.00	0.69	0.00	0.00	0.14	0.30	0.04
凧径部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
椎間板障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
関節過伸展	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
膝関節変形	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
四肢不快感	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
脛骨内側過労性症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
運動性低下	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
筋攣縮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
神経障害性関節症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
骨炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
骨壊死	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.04
膝蓋大腿関節痛症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
シェーグレン症候群	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
脊柱変形	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
顎関節症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
腱石灰化	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
強直性脊椎炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
腰部脊柱管狭窄症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
中足骨痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
筋萎縮	1.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00
リウマチ性多発筋痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
関節リウマチ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	27.43	27.27	25.51	15.86	65.48	47.49	46.59	31.22
注射部位紅斑	2.19	5.82	5.52	2.40	0.87	5.68	2.23	5.23
発熱	0.00	1.19	2.07	0.72	26.82	13.80	14.24	4.73
疲労	8.23	4.49	4.14	2.88	10.96	5.95	8.75	4.65
インフルエンザ様疾患	0.55	1.33	0.69	0.72	5.48	2.84	3.12	1.67
注射部位疼痛	1.65	1.68	0.00	1.92	0.00	1.35	0.45	1.63
末梢性浮腫	2.19	1.40	3.45	1.44	4.33	1.49	3.56	1.43
胸痛	2.19	1.96	1.38	0.48	0.58	0.68	1.19	1.36
無力症	0.00	0.35	0.00	0.48	2.02	2.44	1.04	0.97
末梢腫脹	1.10	0.35	0.00	0.72	1.44	1.08	1.04	0.62
注射部位そう痒感	0.00	0.63	0.00	0.00	0.00	0.81	0.00	0.58
注射部位腫脹	0.55	0.70	0.69	0.24	0.00	0.54	0.30	0.58
疼痛	1.10	0.77	2.07	0.24	1.15	0.41	1.34	0.58
悪寒	2.19	0.49	0.00	0.00	1.44	0.81	1.34	0.50

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
注射部位内出血	1.10	0.77	0.00	0.00	0.00	0.27	0.30	0.50
胸部不快感	1.10	0.49	0.69	0.00	0.87	0.68	0.89	0.46
注射部位蕁麻疹	0.00	0.28	0.00	0.24	0.00	0.95	0.00	0.46
非心臓性胸痛	0.00	0.00	0.69	0.00	1.15	1.62	0.74	0.46
異常感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	1.35	0.15	0.39
倦怠感	0.55	0.21	0.00	0.00	0.87	0.81	0.59	0.35
注射部位硬結	0.00	0.49	1.38	0.00	0.00	0.00	0.30	0.27
浮腫	0.55	0.35	0.00	0.00	0.58	0.14	0.45	0.23
嚢胞	0.00	0.35	0.69	0.00	0.58	0.00	0.45	0.19
冷感	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.19
炎症	0.00	0.28	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.19
注射部位血腫	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19
注射部位反応	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.41	0.00	0.19
熱感	0.00	0.28	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.15
注射部位出血	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.15
注射部位結節	0.00	0.14	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.15
注射部位発疹	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.27	0.00	0.15
薬物不耐性	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.12
治癒不良	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.12
注射部位炎症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.29	0.14	0.15	0.12
注射部位小水疱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	0.00	0.12
口渇	0.00	0.21	0.00	0.00	0.87	0.00	0.45	0.12
不快感	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
注射部位浮腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
注射部位丘疹	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
注射部位知覚異常	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
ワクチン接種部位腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
腋窩痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
捻髪音	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
医療機器不具合	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
早期満腹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
活力増進	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
歩行障害	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.04
ヘルニア	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
過形成	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
低体温	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
注入部位血管外漏出	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
注入部位発疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
注射部位不快感	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
注射部位過敏反応	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
注射部位神経損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
局所腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
限局性浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
医療機器合併症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
粘膜の炎症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
多臓器不全	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
小結節	0.55	0.00	0.00	0.24	0.29	0.00	0.30	0.04
ポリープ	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
恥骨上痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腫脹	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
評価不能の事象	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ワクチン接種部位紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
乾燥症	0.55	0.07	0.00	0.00	0.58	0.00	0.45	0.04
顔面浮腫	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
注入部位そう痒感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
注射部位肥厚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
注射部位熱感	0.00	0.00	1.38	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00
骨盤腔内腫瘤	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
活動状態低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ワクチン接種部位炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血管穿刺部位疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
神経系障害	43.35	30.14	22.07	16.10	54.52	34.63	44.51	29.16
頭痛	25.24	17.66	11.72	7.45	29.71	19.08	24.63	16.42
浮動性めまい	4.94	3.50	1.38	0.48	3.75	2.16	3.56	2.63

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
片頭痛	0.00	0.70	4.14	1.44	6.92	3.25	4.45	1.55
錯感覚	0.00	0.91	0.00	1.20	2.31	1.08	1.19	1.01
失神	0.55	0.49	0.69	1.20	1.73	0.95	1.19	0.74
感覚鈍麻	2.19	0.70	0.69	0.24	2.31	0.81	1.93	0.66
副鼻腔炎に伴う頭痛	0.55	0.70	0.69	0.00	0.29	0.41	0.45	0.50
坐骨神経痛	1.65	0.35	0.69	0.48	0.29	0.68	0.74	0.46
味覚異常	0.55	0.14	0.00	0.48	0.29	0.68	0.30	0.35
嗜眠	0.55	0.28	0.00	0.24	0.00	0.54	0.15	0.35
失神寸前の状態	0.55	0.56	0.00	0.00	0.58	0.14	0.45	0.35
緊張性頭痛	1.10	0.42	0.69	0.24	0.29	0.27	0.59	0.35
手根管症候群	0.00	0.35	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.27
神経圧迫	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27
体位性めまい	0.00	0.00	0.00	0.24	1.73	0.68	0.89	0.23
振戦	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.68	0.15	0.23
運動機能障害	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19
不全片麻痺	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
意識消失	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.12
前兆を伴う片頭痛	0.00	0.07	0.00	0.48	0.29	0.00	0.15	0.12
パーキンソン病	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.12
傾眠	1.10	0.14	0.69	0.00	0.29	0.14	0.59	0.12
健忘	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
灼熱感	0.55	0.00	0.00	0.48	0.29	0.00	0.30	0.08
頚腕症候群	0.55	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.15	0.08
痙攣	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
異常感覚	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
頭部不快感	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
知覚過敏	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.08
神経痛	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
末梢性ニューロパチー	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
嗅覚錯誤	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
神経根障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
下肢静止不能症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
脊髄圧迫	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
視野欠損	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
筋萎縮性側索硬化症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
自律神経ニューロパチー	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
平衡障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
良性頭蓋内圧亢進	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
頚動脈狭窄	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
頚髄神経根障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
舞踏病	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
複合性局所疼痛症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
脱髄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
糖尿病性ニューロパチー	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
労作性めまい	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
本態性振戦	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
出血性卒中	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
反射亢進	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
腰髄神経根障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
記憶障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
感覚異常性大腿神経痛	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
脊髄症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
麻痺	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
多発ニューロパチー	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
精神運動亢進	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
くも膜下出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
側頭葉てんかん	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
第７脳神経麻痺	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
失語症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
脳血管不全	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
注意力障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ジストニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
多発性硬化症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
小発作てんかん	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
松果体嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ヘルペス後神経痛	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
三叉神経痛	0.55	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
皮膚および皮下組織障害	37.31	26.01	22.07	16.82	40.67	37.34	35.76	27.77
そう痒症	5.49	4.63	0.00	1.68	2.31	4.06	2.67	3.99
発疹	0.00	0.77	0.69	1.44	7.50	7.04	4.01	2.67
乾癬	9.33	2.31	7.59	3.36	0.58	0.41	4.45	1.94
ざ瘡	0.55	0.84	0.00	0.72	1.73	2.57	1.04	1.32
接触性皮膚炎	0.55	1.82	0.00	0.48	0.00	0.81	0.15	1.32
寝汗	2.74	1.40	0.00	0.72	2.02	1.49	1.78	1.32
蕁麻疹	1.65	1.33	1.38	0.96	1.15	1.35	1.34	1.28
脱毛症	1.65	0.35	0.00	0.24	2.60	1.89	1.78	0.77
日光角化症	1.65	0.98	0.69	0.24	0.87	0.54	1.04	0.74
斑状出血	1.65	1.12	0.00	0.00	0.29	0.41	0.59	0.74
紅斑	0.00	0.70	2.07	0.48	1.44	0.95	1.19	0.74
皮膚病変	0.00	0.77	0.00	0.00	2.60	1.08	1.34	0.74
湿疹	0.00	0.14	1.38	0.00	2.31	2.03	1.48	0.66
多汗症	1.10	0.49	0.00	0.48	1.73	1.08	1.19	0.66
全身性そう痒症	0.55	0.56	2.07	0.96	0.00	0.00	0.59	0.46
皮膚嚢腫	1.10	0.49	0.69	0.00	0.58	0.54	0.74	0.43
皮膚乾燥	0.00	0.28	0.00	0.48	1.15	0.68	0.59	0.43
水疱	0.00	0.21	1.38	0.00	0.00	0.81	0.30	0.35
皮膚炎	1.10	0.28	0.00	0.00	0.87	0.68	0.74	0.35
酒さ	0.00	0.28	0.00	0.48	0.00	0.41	0.00	0.35
間擦疹	0.00	0.49	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.31
結節性紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.95	0.45	0.27
光線過敏性反応	0.00	0.21	0.00	0.48	0.00	0.27	0.00	0.27
そう痒性皮疹	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.81	0.30	0.27
丘疹	0.00	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23
顔面腫脹	0.00	0.21	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.23
円形脱毛症	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19
汗疹	0.00	0.21	0.00	0.24	0.29	0.14	0.15	0.19

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
紅斑性皮疹	0.00	0.14	0.00	0.24	0.58	0.27	0.30	0.19
冷汗	0.00	0.14	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.15
薬疹	0.00	0.21	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.15
過角化	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.15
皮膚疼痛	0.00	0.28	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.15
膿疱性乾癬	0.55	0.14	0.69	0.48	0.58	0.00	0.59	0.15
丘疹性皮疹	0.00	0.07	0.69	0.00	0.00	0.41	0.15	0.15
脂漏性皮膚炎	0.55	0.21	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.15
皮膚剥脱	0.00	0.14	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.15
皮膚潰瘍	0.55	0.07	0.69	0.24	0.29	0.27	0.45	0.15
アレルギー性皮膚炎	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.12
異汗性湿疹	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
ばら色粃糠疹	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.12
全身性皮疹	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	0.15	0.12
皮膚色素過剰	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.12
びまん性脱毛症	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
手皮膚炎	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
汗腺炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.14	0.15	0.08
扁平苔癬	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
機械性蕁麻疹	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
爪変色	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
壊疽性膿皮症	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.14	0.15	0.08
斑状皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
斑状丘疹状皮疹	0.00	0.00	0.69	0.00	0.29	0.27	0.30	0.08
麻疹様発疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
痂皮	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
皮膚灼熱感	0.00	0.07	0.00	0.24	0.29	0.00	0.15	0.08
皮膚障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
皮膚亀裂	0.55	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.08
皮膚刺激	0.55	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.08
皮膚腫瘤	0.00	0.14	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.08
皮膚局面	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
接触蕁麻疹	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
急性熱性好中球性皮膚症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血管浮腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
褥瘡性潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
ざ瘡様皮膚炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
乾癬様皮膚炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
皮脂欠乏性湿疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
温熱性紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
環状紅斑	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
乾癬性紅皮症	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.00	0.15	0.04
滴状乾癬	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
多毛症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
後天性剥脱性角質剥離	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
苔癬様角化症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
斑	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
爪の障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
神経皮膚炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
炎症後色素沈着変化	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
アレルギー性そう痒症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
紫斑	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
小水疱性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
皮膚色素脱失	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
皮膚変色	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
皮膚びらん	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
皮膚臭異常	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
皮膚浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
尋常性白斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
アトピー性皮膚炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.45	0.00
剥脱性皮膚炎	1.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00
糖尿病性足病変	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
毛髪成長異常	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
嵌入爪	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
内方発育毛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
網状皮斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
爪破損	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
点状出血	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
毛孔性紅色粃糠疹	1.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00
皮膚硬結	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
うっ滞性皮膚炎	1.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00
一過性棘融解性皮膚症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23.05	23.83	18.62	10.33	32.59	21.92	27.00	21.11
咳嗽	6.58	5.89	5.52	1.92	10.67	7.31	8.46	5.65
口腔咽頭痛	3.84	4.07	1.38	1.92	5.19	4.60	4.01	3.87
鼻閉	2.19	2.73	2.07	1.20	3.75	1.62	2.97	2.17
副鼻腔うっ血	2.19	2.24	1.38	0.24	2.02	1.08	1.93	1.59
呼吸困難	2.19	1.47	0.69	0.48	0.87	0.95	1.19	1.16
喘息	1.65	1.12	0.69	0.72	0.87	0.81	1.04	0.97
鼻漏	0.55	0.77	0.00	0.24	2.88	1.62	1.63	0.93
鼻出血	0.55	0.70	0.69	0.96	1.15	0.27	0.89	0.62
アレルギー性鼻炎	0.55	0.42	0.00	0.48	0.00	0.41	0.15	0.43
湿性咳嗽	0.00	0.21	0.00	0.72	0.29	0.41	0.15	0.35
上気道咳症候群	0.00	0.42	0.00	0.00	0.29	0.41	0.15	0.35
気道うっ血	0.00	0.35	0.69	0.24	0.00	0.14	0.15	0.27
労作性呼吸困難	0.00	0.28	0.69	0.24	0.29	0.14	0.30	0.23
睡眠時無呼吸症候群	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19
くしゃみ	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19
咽喉刺激感	0.00	0.28	0.69	0.00	0.00	0.14	0.15	0.19
喘鳴	0.55	0.28	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.15
気管支反応性亢進	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
慢性閉塞性肺疾患	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.12
鼻部不快感	0.00	0.21	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.12
副鼻腔不快感	0.00	0.21	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.12
アレルギー性咳嗽	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
無気肺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
咽喉乾燥	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08
間質性肺疾患	0.00	0.14	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.08
鼻中隔彎曲	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
咽頭紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
咽喉絞扼感	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
アレルギー性副鼻腔炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
カタル	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
息詰まり	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
肺気腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
肺浸潤	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
鼻乾燥	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
鼻粘膜障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
鼻茸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
非感染性気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
副鼻腔分泌過多	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
咽頭浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
胸水	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
胸膜炎	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.04
肺臓炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.00	0.15	0.04
肺腫瘤	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
肺水腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
呼吸不全	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
上気道うっ血	0.00	0.00	1.38	0.24	0.29	0.00	0.45	0.04
血管運動性鼻炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
声帯の炎症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
気管支痙攣	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
発声障害	0.55	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
喀血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
鼻閉塞	0.00	0.00	0.69	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
咽頭潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
肺塞栓症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
副鼻腔ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
上気道の炎症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
傷害、中毒および処置合併症	18.11	18.43	17.24	12.74	15.86	15.96	16.77	16.81
裂傷	1.65	2.66	0.00	0.72	1.15	1.08	1.04	1.90
肉離れ	4.39	2.17	2.07	1.20	0.00	1.08	1.63	1.70
挫傷	2.19	1.19	0.00	1.44	2.02	1.62	1.63	1.36
処置による疼痛	0.00	1.19	0.69	0.00	1.15	1.08	0.74	0.97
靱帯捻挫	0.55	0.91	0.69	1.20	1.73	0.54	1.19	0.85
熱傷	0.00	0.63	1.38	0.72	0.29	0.14	0.45	0.50
手骨折	0.00	0.42	0.00	0.48	0.00	0.54	0.00	0.46
皮膚擦過傷	0.00	0.70	1.38	0.24	0.87	0.14	0.74	0.46
創傷	0.00	0.35	0.00	0.96	0.29	0.41	0.15	0.46
節足動物咬傷	0.55	0.28	0.69	0.24	0.00	0.81	0.30	0.43
足骨折	1.10	0.63	0.69	0.00	0.29	0.27	0.59	0.43
歯牙破折	1.65	0.63	0.00	0.00	0.58	0.27	0.74	0.43
サンバーン	0.00	0.56	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.39
上顆炎	0.00	0.42	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.31
肋骨骨折	0.00	0.42	0.69	0.24	0.00	0.14	0.15	0.31
関節損傷	0.00	0.21	0.00	0.72	0.29	0.14	0.15	0.27
四肢損傷	0.55	0.42	0.00	0.24	0.87	0.00	0.59	0.27
動物咬傷	0.55	0.35	1.38	0.00	0.58	0.14	0.74	0.23
半月板損傷	0.00	0.07	0.69	0.24	0.00	0.54	0.15	0.23
軟部組織損傷	0.00	0.35	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.23
転倒	0.00	0.07	0.69	0.24	0.00	0.41	0.15	0.19
足関節部骨折	0.55	0.07	0.00	0.24	0.29	0.14	0.30	0.12
節足動物刺傷	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
脳振盪	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.12
上腕骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	0.00	0.12
靱帯損傷	0.55	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.12
神経損傷	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
処置による頭痛	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00	0.00	0.00	0.12
腱損傷	0.55	0.21	1.38	0.00	0.00	0.00	0.45	0.12

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
手首関節骨折	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
背部損傷	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
骨挫傷	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.14	0.15	0.08
第２度熱傷	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
胸部損傷	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.15	0.08
擦過傷	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
毒性物質曝露	0.00	0.14	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.08
眼外傷	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
顔面骨骨折	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
切開部位痛	0.00	0.07	0.69	0.00	0.29	0.14	0.30	0.08
関節脱臼	0.00	0.07	1.38	0.24	0.29	0.00	0.45	0.08
下肢骨折	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08
筋損傷	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
筋断裂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
引っかき傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
漿液腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
骨格損傷	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.08
滑膜断裂	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
腱断裂	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
各種物質毒性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
腹部損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腹部創離開	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
アルコール中毒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
アレルギー性輸血反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
吻合部狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
咬刺傷	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
軟骨損傷	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
頚椎骨折	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
鎖骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
角膜擦過傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
耳擦過傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼の貫通性外傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
顔面損傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
前腕骨折	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
体内異物	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
仙骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
胃腸吻合部漏出	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
頭部損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.04
熱射病	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.04
瘢痕ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
注入に伴う反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
注射に伴う反応	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
損傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
四肢圧挫損傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
口唇損傷	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
口腔内損傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
多発骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
処置後合併症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
処置後便秘	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
処置後下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
処置後不快感	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
処置後血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
処置後浮腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
外傷後頚部症候群	0.55	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.30	0.04
外傷後疼痛	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
術後イレウス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
処置によるめまい	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
放射線甲状腺炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
フューム吸引性呼吸障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
交通事故	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
瘢痕	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
坐骨神経損傷	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
脊柱損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
脊椎骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
表在性異物	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
刺創	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
胸骨損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
眼の擦過傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
脛骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
吻合部出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
吻合部潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
造影剤反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
環境曝露	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
眼の熱傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
切開部位出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腸管吻合合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
処置後甲状腺機能低下症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
橈骨骨折	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
輸血反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
外傷性骨折	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
外傷性出血	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
ワクチン接種合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
臨床検査	13.72	13.60	26.20	17.30	16.73	13.39	17.95	14.14
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.55	3.43	3.45	4.09	0.87	0.54	1.34	2.71
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.55	2.31	1.38	2.16	0.29	0.68	0.59	1.82
血中ブドウ糖増加	0.55	0.84	4.83	1.20	0.58	0.41	1.48	0.77
体重減少	1.10	0.56	0.00	0.00	2.31	1.22	1.48	0.66
体重増加	0.00	0.91	0.69	0.00	0.29	0.41	0.30	0.62
肝酵素上昇	2.19	0.56	1.38	0.72	0.00	0.54	0.89	0.58
肝機能検査異常	0.00	0.14	2.07	1.44	2.31	0.68	1.63	0.50
血中クレアチニン増加	0.55	0.49	2.07	0.24	0.87	0.41	1.04	0.43
Ｃ－反応性蛋白増加	0.55	0.07	1.38	2.40	0.00	0.00	0.45	0.43
血圧上昇	1.65	0.49	1.38	0.48	0.87	0.14	1.19	0.39
好中球数増加	0.00	0.21	0.69	0.00	0.29	0.81	0.30	0.35

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
血中コレステロール増加	0.55	0.35	0.00	0.72	0.00	0.00	0.15	0.31
トランスアミナーゼ上昇	0.00	0.35	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.27
白血球数増加	1.65	0.14	0.00	0.00	0.58	0.68	0.74	0.27
ヘモグロビン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.81	0.45	0.23
リンパ球数減少	0.00	0.21	0.69	0.00	0.00	0.41	0.15	0.23
血小板数増加	0.55	0.00	0.69	0.24	0.58	0.68	0.59	0.23
血中カリウム減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.68	0.15	0.19
心拍数増加	0.55	0.07	0.00	0.24	0.00	0.27	0.15	0.15
白血球数減少	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.15
血中アルカリホスファターゼ増加	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.12
血中トリグリセリド増加	0.00	0.00	0.69	0.48	0.00	0.14	0.15	0.12
ヘマトクリット減少	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.12
ビタミンD減少	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.12
アミラーゼ増加	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
血中ビリルビン増加	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
血中尿素増加	0.00	0.14	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.08
血中尿酸増加	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.08
体温上昇	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
ＣＤ４リンパ球減少	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
血小板数減少	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
血清フェリチン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
細菌検査	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
抱合ビリルビン増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
血中アルブミン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.14	0.45	0.04
血中重炭酸塩増加	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血中カルシウム増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
血中電解質異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
血中フィブリノゲン増加	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
血中ブドウ糖異常	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
血中鉄減少	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
血中マグネシウム減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
血中リン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
血中リン増加	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血圧低下	0.00	0.07	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
拡張期血圧上昇	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
血中ナトリウム減少	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血中ナトリウム増加	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
心雑音	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
好酸球数増加	1.10	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.45	0.04
好酸球百分率増加	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
フィブリンＤダイマー増加	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
フルクトース増加	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
胃内ｐＨ低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
グリコヘモグロビン増加	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
ヘマトクリット増加	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
国際標準比増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
眼圧上昇	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
季肋下肝触知	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
低比重リポ蛋白増加	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
単球数減少	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
好中球数減少	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
酸素飽和度低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
前立腺特異性抗原増加	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
バーセル陽性	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血清アミロイドＡ蛋白増加	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
子宮頚部スミア異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
ブドウ球菌検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
Ｔリンパ球数減少	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
ツベルクリン反応陽性	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
ビタミンＢ１２減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
Ｂリンパ球数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
出血時間延長	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血中重炭酸塩減少	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
血中カルシウム減少	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
血中コルチコトロピン増加	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
血中カリウム増加	0.00	0.00	0.69	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
収縮期血圧低下	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
Ｃ－反応性蛋白異常	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
臨床検査異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
リンパ球形態異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
便寄生虫検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
総蛋白減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
赤血球数減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精神障害	6.58	7.08	10.34	5.77	11.83	12.31	10.09	8.37
うつ病	1.65	1.89	4.83	2.40	3.46	4.06	3.26	2.60
不眠症	2.74	1.75	2.07	1.44	3.75	2.03	3.12	1.78
不安	0.55	1.54	1.38	0.96	1.73	1.76	1.34	1.51
睡眠障害	0.00	0.07	0.69	0.00	0.87	0.81	0.59	0.27
注意欠陥多動性障害	0.00	0.28	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.23
パニック発作	0.55	0.21	0.00	0.24	0.00	0.27	0.15	0.23
神経過敏	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.15
幻覚	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.12
易刺激性	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.12
自殺念慮	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.41	0.15	0.12
アルコール乱用	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
抑うつ気分	0.00	0.07	0.69	0.00	0.00	0.14	0.15	0.08
感情的苦悩	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
精神状態変化	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.08
気分動揺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
心的外傷後ストレス障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
落ち着きのなさ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.08
ストレス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
異常な夢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
急性精神病	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
激越	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
アルコール離脱症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
双極１型障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
双極性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
燃え尽き症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
錯乱状態	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
解離性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
幻聴	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
リビドー減退	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
リビドー消失	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
多物質依存	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
統合失調症	0.55	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
身体表現性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
自殺企図	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
不安障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精神的機能代償不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
精神病性障害	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
代謝および栄養障害	8.78	5.61	6.90	6.01	13.27	9.47	10.68	6.78
低カリウム血症	0.55	0.42	0.69	0.00	2.02	2.30	1.34	0.89
糖尿病	1.65	0.84	0.69	2.16	0.58	0.00	0.89	0.81
脱水	0.00	0.21	0.00	0.24	2.02	1.89	1.04	0.70
痛風	0.00	0.77	0.00	0.48	0.87	0.41	0.45	0.62
食欲減退	1.10	0.28	0.00	0.00	2.02	1.08	1.34	0.46
高コレステロール血症	0.55	0.56	0.69	0.72	0.00	0.14	0.30	0.46
高脂血症	1.10	0.63	0.00	0.48	0.00	0.14	0.30	0.46
高血糖	1.10	0.35	2.07	0.24	0.00	0.27	0.74	0.31
２型糖尿病	1.65	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.23
ビタミンＤ欠乏	0.00	0.00	0.00	0.24	0.87	0.68	0.45	0.23

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
鉄欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.68	0.30	0.19
ビタミンＢ１２欠乏	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.54	0.15	0.19
脂質異常症	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
高尿酸血症	0.00	0.07	1.38	0.48	0.00	0.00	0.30	0.12
低アルブミン血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.41	0.30	0.12
低マグネシウム血症	0.00	0.14	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.12
アルコール不耐性	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
体液貯留	0.00	0.00	0.00	0.48	0.58	0.00	0.30	0.08
低カルシウム血症	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
低ナトリウム血症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.87	0.14	0.45	0.08
低リン酸血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
食欲亢進	1.10	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.30	0.08
肥満	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
ヘモクロマトーシス	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血液量減少症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
栄養障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
代謝症候群	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
ビタミンＢ６欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
食物不耐性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
高トリグリセリド血症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
低血糖症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.29	0.00	0.30	0.00
ラクトース不耐性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血管障害	8.78	7.22	7.59	6.25	3.46	5.95	5.79	6.70
高血圧	6.58	4.70	5.52	3.85	0.87	1.76	3.41	3.72
ほてり	0.00	0.56	0.00	0.72	0.29	1.08	0.15	0.74
低血圧	0.00	0.35	1.38	0.24	0.29	0.68	0.45	0.43
深部静脈血栓症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	1.08	0.00	0.39
潮紅	0.55	0.35	0.00	0.00	1.15	0.27	0.74	0.27
血腫	1.10	0.28	0.00	0.00	0.29	0.27	0.45	0.23
末梢静脈疾患	0.55	0.21	0.00	0.48	0.00	0.00	0.15	0.19
動脈硬化症	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
起立性低血圧	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
末梢冷感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
血栓症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.08
動脈瘤	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
大動脈瘤	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
本態性高血圧症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
出血	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
悪性高血圧	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
微小血管症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
起立性高血圧	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
末梢動脈閉塞性疾患	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
末梢血管障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
表在性静脈炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
静脈瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
動脈閉塞性疾患	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
静脈炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
眼障害	3.29	3.43	2.07	6.25	12.11	9.47	7.57	5.62
霧視	1.10	0.42	0.00	0.96	0.58	1.22	0.59	0.74
白内障	0.00	0.21	0.00	1.68	1.15	0.54	0.59	0.54
眼痛	0.00	0.42	0.00	0.00	1.15	0.81	0.59	0.46
眼乾燥	0.55	0.28	0.00	0.24	0.87	0.68	0.59	0.39
眼瞼炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.68	0.15	0.23
結膜出血	0.00	0.28	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.23
ぶどう膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.68	0.00	0.19
結膜充血	0.00	0.07	0.00	0.48	0.00	0.14	0.00	0.15
眼刺激	0.55	0.14	0.00	0.00	0.29	0.27	0.30	0.15
流涙増加	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.41	0.15	0.15
霰粒腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.12
アレルギー性結膜炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.27	0.30	0.12
眼そう痒症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.27	0.15	0.12
緑内障	0.00	0.14	0.69	0.00	0.00	0.14	0.15	0.12
眼充血	0.00	0.07	0.00	0.24	0.87	0.14	0.45	0.12
視力障害	0.00	0.07	0.00	0.48	0.87	0.00	0.45	0.12

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
眼瞼痙攣	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
眼部腫脹	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.14	0.15	0.08
虹彩炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.87	0.27	0.45	0.08
黄斑円孔	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
高眼圧症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
老視	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
視力低下	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.08
一過性視力低下	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.08
硝子体浮遊物	0.00	0.14	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.08
眼精疲労	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
乱視	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
角膜浮腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼の隈	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
複視	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼瞼湿疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
眼瞼内反	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
上強膜炎	0.00	0.00	0.00	0.24	0.29	0.00	0.15	0.04
眼瞼紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
眼のアレルギー	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼脂	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
眼出血	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
眼球浮腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼瞼下垂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
ホームズ・アディー瞳孔	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
遠視	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
眼部不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
眼窩脂肪ヘルニア	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
光視症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
瞳孔反射障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
瞳孔不同	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
網膜梗塞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
網膜裂孔	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
斜視	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
硝子体剥離	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
眼瞼外反	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
眼の炎症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.45	0.00
眼瞼浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
虹彩毛様体炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
角膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
瞼裂斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血液およびリンパ系障害	4.39	2.66	1.38	2.40	13.56	7.98	8.46	4.14
貧血	0.55	0.35	0.69	1.20	7.50	3.38	4.15	1.36
リンパ節症	0.00	0.84	0.00	0.24	0.00	0.41	0.00	0.62
鉄欠乏性貧血	0.00	0.14	0.00	0.00	1.15	1.35	0.59	0.46
白血球減少症	0.00	0.21	0.00	0.48	0.87	0.68	0.45	0.39
リンパ球減少症	1.10	0.00	0.00	0.00	0.87	0.95	0.74	0.27
白血球増加症	0.00	0.14	0.00	0.00	1.15	0.54	0.59	0.23
血小板減少症	0.55	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.12
血小板増加症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.58	0.41	0.45	0.12
内出血発生の増加傾向	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
小球性貧血	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
慢性疾患の貧血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
血液障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
骨髄機能不全	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
クームス試験陽性溶血性貧血	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
好酸球増加症	1.10	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.04
低色素性貧血	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
リンパ節炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
大赤血球症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
好中球減少症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
脾腫	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
特発性血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腹部リンパ節腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
脾機能亢進	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
単球増加症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
好中球増加症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
汎血球減少症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
生殖系および乳房障害	1.65	4.07	3.45	3.36	8.94	4.19	5.79	3.99
月経過多	0.00	0.42	0.00	0.48	0.58	0.14	0.30	0.35
卵巣嚢胞	0.00	0.21	0.00	0.00	0.87	0.68	0.45	0.31
良性前立腺肥大症	0.00	0.49	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.27
月経困難症	0.55	0.42	0.00	0.00	2.02	0.14	1.19	0.27
乳房痛	0.00	0.14	0.00	0.48	0.00	0.14	0.00	0.19
腟出血	0.00	0.14	0.69	0.24	0.58	0.27	0.45	0.19
無月経	0.00	0.21	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.12
乳房圧痛	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
子宮頚部上皮異形成	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
前立腺炎	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
乳房嚢胞	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
勃起不全	0.55	0.07	0.69	0.00	0.00	0.14	0.30	0.08
不規則月経	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
乳頭痛	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
陰嚢嚢胞	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
腟分泌物	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
子宮付属器捻転	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
亀頭包皮炎	0.00	0.07	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
バルトリン嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
バルトリン腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
乳房線維化	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
乳房腫瘤	0.00	0.07	0.69	0.00	0.29	0.00	0.30	0.04
子宮頚管ポリープ	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
子宮頚部障害	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
機能不全性子宮出血	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
子宮内膜増殖症	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.00	0.15	0.04
女性生殖器瘙	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
性器紅斑	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
生殖器痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
生殖器の炎症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
血精液症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
閉経期症状	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
不正子宮出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.04
性器浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
希発月経	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
卵巣嚢胞破裂	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
会陰瘙	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
会陰痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.04
閉経後出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
月経前症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
持続勃起症	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
前立腺症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
処女膜強靭	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
陰嚢痛	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
精巣障害	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
子宮出血	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
子宮ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
子宮脱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腟嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腟瘙	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
腟排気音	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
女性外陰部潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
外陰腟乾燥	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
外陰腟そう痒症	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
乳房分泌	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
性交困難	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
女性化乳房	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
月経遅延	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
前立腺腫大	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
精巣痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
腎および尿路障害	2.19	2.52	2.76	3.85	6.06	6.09	4.30	3.76
腎結石症	1.10	1.12	2.07	0.48	2.02	2.03	1.78	1.28
頻尿	0.00	0.21	0.00	0.96	0.87	0.27	0.45	0.35
排尿困難	0.00	0.14	0.00	0.00	0.87	0.68	0.45	0.27
腎仙痛	0.00	0.14	0.00	0.24	0.29	0.54	0.15	0.27
血尿	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.41	0.00	0.23
腎不全	0.55	0.21	0.00	0.00	0.00	0.27	0.15	0.19
腎嚢胞	0.00	0.07	0.00	0.48	0.29	0.14	0.15	0.15
急性腎不全	0.00	0.14	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.15
夜間頻尿	0.00	0.14	0.00	0.24	0.29	0.00	0.15	0.12
蛋白尿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
腎臓痛	0.00	0.07	0.00	0.24	0.58	0.00	0.30	0.08
尿失禁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
急性腎前性腎不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
膀胱痙縮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
尿管結石	0.55	0.00	0.69	0.00	0.00	0.14	0.30	0.04
着色尿	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
失禁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
乏尿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
多尿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腎機能障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.04
腎損傷	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
腎尿細管壊死	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
腹圧性尿失禁	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
尿道狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
尿路の炎症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
尿意切迫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	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）	4.39	4.35	1.38	0.72	4.04	3.11	3.56	3.41
基底細胞癌	0.55	1.12	0.00	0.24	0.87	0.41	0.59	0.77
メラノサイト性母斑	0.55	0.70	0.00	0.00	0.00	0.41	0.15	0.50
皮膚乳頭腫	0.55	0.77	0.69	0.00	0.29	0.27	0.45	0.50

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
脂漏性角化症	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.23
扁平上皮癌	0.55	0.28	0.00	0.24	0.29	0.00	0.30	0.19
子宮平滑筋腫	0.00	0.14	0.00	0.24	0.29	0.14	0.15	0.15
大腸腺腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.12
ケラトアカントーマ	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.12
アクロコルドン	0.00	0.07	0.00	0.00	0.58	0.14	0.30	0.08
唾液腺の良性新生物	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.08
皮膚有棘細胞癌	1.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.30	0.08
棘細胞腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
膀胱の良性新生物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
皮膚良性新生物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
卵巣良性腫瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
ボーエン病	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
カルチノイド腫瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
慢性リンパ性白血病	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
脂肪腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
良性髄膜腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
菌状息肉症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
卵巣腺腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
乳頭腫	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
前立腺癌	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
小腸腺癌	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
舌の悪性新生物、病期不明	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
肛門性器疣贅	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
軟部組織の良性新生物	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
乳腺線維腺腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血管腫	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
肝細胞癌	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
髄膜腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
甲状腺新生物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
心臓障害	2.74	3.93	4.83	2.16	2.60	2.84	3.12	3.33
動悸	1.10	0.63	0.00	0.24	0.87	1.08	0.74	0.70

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
頻脈	0.55	0.14	0.69	0.24	0.29	0.95	0.45	0.39
冠動脈疾患	0.55	0.56	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.31
狭心症	0.00	0.14	1.38	0.72	0.29	0.27	0.45	0.27
心房細動	0.00	0.35	0.00	0.00	0.29	0.14	0.15	0.23
心筋梗塞	0.55	0.35	1.38	0.24	0.00	0.00	0.45	0.23
うっ血性心不全	0.00	0.28	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.19
心室性期外収縮	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.15
不安定狭心症	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.12
期外収縮	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
急性心筋梗塞	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
不整脈	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
第一度房室ブロック	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
心筋症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.08
大動脈弁閉鎖不全症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
大動脈弁狭窄	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
徐脈	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
心血管障害	0.00	0.07	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
うっ血性心筋症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
左室肥大	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
洞性頻脈	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
心室性頻脈	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
心粗動	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
心臓内血栓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
心筋虚血	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
耳および迷路障害	1.65	2.45	2.07	1.20	2.88	2.30	2.37	2.21
回転性めまい	1.10	1.19	0.69	0.48	1.73	0.95	1.34	1.01
耳痛	0.55	0.42	0.69	0.00	0.00	0.27	0.30	0.31
耳鳴	0.00	0.07	0.00	0.24	0.29	0.41	0.15	0.19
耳不快感	0.00	0.14	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.12
メニエール病	0.00	0.14	0.69	0.00	0.00	0.14	0.15	0.12
中耳滲出液	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
頭位性回転性めまい	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
耳閉	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
耳そう痒症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
耳管機能障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
聴覚障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
聴力低下	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
内耳障害	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
鼓膜障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
鼓膜穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
乗物酔い	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
耳漏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
免疫系障害	2.19	2.17	3.45	0.96	2.60	2.30	2.67	2.01
季節性アレルギー	1.10	0.84	2.76	0.72	1.73	1.49	1.78	1.01
過敏症	0.55	0.49	0.00	0.00	0.29	0.14	0.30	0.31
ゴム過敏症	0.00	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23
薬物過敏症	0.55	0.07	0.69	0.24	0.29	0.41	0.45	0.19
食物アレルギー	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
動物アレルギー	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
節足動物咬傷アレルギー	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
家塵アレルギー	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
複合アレルギー	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
４型過敏症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
血清病様反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
肝胆道系障害	2.19	1.05	2.07	0.48	1.73	1.76	1.93	1.16
胆石症	0.00	0.21	0.69	0.00	0.00	0.81	0.15	0.35
脂肪肝	0.00	0.42	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.27
胆道仙痛	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.27	0.00	0.15
胆嚢炎	0.00	0.07	0.00	0.24	0.29	0.14	0.15	0.12
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
薬物性肝障害	1.10	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.04
肝硬変	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.15	0.04
肝嚢胞	0.00	0.07	0.69	0.00	0.29	0.00	0.30	0.04
肝機能異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
アルコール性肝炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
肝毒性	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
胆管結石	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
急性胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
慢性胆嚢炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
高ビリルビン血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
門脈圧亢進症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
内分泌障害	1.10	0.63	0.00	0.72	0.29	0.95	0.45	0.74
甲状腺機能亢進症	0.00	0.35	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.27
副腎機能不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.54	0.15	0.15
甲状腺機能低下症	1.10	0.14	0.00	0.48	0.00	0.00	0.30	0.15
自己免疫性甲状腺炎	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
バセドウ病	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
続発性副腎皮質機能不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
甲状腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.04
妊娠、産褥および周産期の状態	0.55	0.77	1.38	0.48	0.87	0.54	0.89	0.66
妊娠	0.55	0.63	1.38	0.48	0.58	0.54	0.74	0.58
自然流産	0.00	0.14	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.08
社会環境	0.00	0.49	0.69	0.24	1.44	0.41	0.89	0.43
パートナーの妊娠	0.00	0.49	0.00	0.24	0.87	0.41	0.45	0.43
人工乳房使用者	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
物質乱用者	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
虐待の被害者	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
外科および内科処置	0.00	0.49	0.00	0.24	0.00	0.14	0.00	0.35
抜歯	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.15
副鼻腔手術	0.00	0.07	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.08
白内障手術	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
指切断	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
皮脂腺嚢胞切除	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
先天性、家族性および遺伝性障害	0.55	0.21	0.00	0.24	0.29	0.00	0.30	0.15
デュアン症候群	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
第Ｖ因子欠乏症	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab 90 mg[c]	Placebo[d]	Ustekinumab 90 mg[e]	Placebo[f]	Ustekinumab 90 mg[g]	Placebo	Ustekinumab 90 mg
ジルベール症候群	0.55	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.15	0.04
魚鱗癬	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
大動脈二尖弁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first 90 mg ustekinumab dose (q8w or q12w dose) onward for subjects who crossed over from placebo or other ustekinumab dose.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first 90 mg ustekinumab dose (q12w dose only) onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo or other ustekinumab dose.
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data from the first 90 mg ustekinumab dose (q8w or q12w dose) onward for subjects who were crossed over or rerandomized from placebo or other ustekinumab dose.
[h] Total number of IV and SC administrations.

表 2.7.4.7-付録-97 ベースライン時の人口統計学的特性，併用薬及び既往歴の要約（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：ランダム化された被験者）

	Psoriasis Studies[a]	PsA Studies[a]	Crohn's Disease Studies[a]	All Studies[a]
Subjects randomized	3219	1073	1988	6280
Age (years)				
N	3219	1073	1988	6280
Mean (SD)	45.6 (12.37)	47.6 (11.87)	38.6 (12.73)	43.7 (12.90)
Median	46.0	48.0	37.0	44.0
IQ range	(37.0; 55.0)	(40.0; 56.0)	(28.0; 47.0)	(34.0; 53.0)
Range	(18; 86)	(18; 81)	(18; 77)	(18; 86)
Sex				
N	3219	1073	1988	6280
Male	2207 (68.6%)	560 (52.2%)	871 (43.8%)	3638 (57.9%)
Female	1012 (31.4%)	513 (47.8%)	1117 (56.2%)	2642 (42.1%)
Race				
N	3219	1072	1988	6279
White	2960 (92.0%)	1038 (96.8%)	1729 (87.0%)	5727 (91.2%)
Black or African American	68 (2.1%)	5 (0.5%)	65 (3.3%)	138 (2.2%)
Asian	106 (3.3%)	15 (1.4%)	122 (6.1%)	243 (3.9%)
American Indian or Alaska native	0	0	1 (0.1%)	1 (< 0.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	2 (0.1%)	2 (< 0.1%)
Other	85 (2.6%)	14 (1.3%)	45 (2.3%)	144 (2.3%)
Unknown	0	0	4 (0.2%)	4 (0.1%)
Not reported	0	0	20 (1.0%)	20 (0.3%)
Weight (kg)				
N	3218	1071	1988	6277
Mean (SD)	91.81 (22.150)	89.40 (21.071)	72.17 (19.640)	85.18 (22.988)
Median	89.20	87.40	69.00	83.00
IQ range	(76.20; 104.30)	(75.00; 101.60)	(57.95; 82.50)	(68.60; 98.60)
Range	(37.4; 220.4)	(41.0; 200.1)	(35.0; 184.0)	(35.0; 220.4)
Height (cm)				
N	3217	1070	1988	6275
Mean (SD)	172.29 (9.779)	170.08 (9.970)	169.70 (9.678)	171.09 (9.856)
Median	173.00	170.00	169.30	171.00
IQ range	(165.00; 179.00)	(163.00; 177.00)	(162.60; 176.35)	(164.00; 178.00)
Range	(132.0; 208.0)	(125.0; 198.1)	(132.6; 202.0)	(125.0; 208.0)
BMI (kg/m^2)				
N	3216	1069	1988	6273
Mean (SD)	30.90 (6.991)	30.95 (7.134)	24.98 (6.218)	29.03 (7.320)
Median	29.68	30.00	23.80	28.05
IQ range	(26.01; 34.63)	(25.90; 35.10)	(20.40; 28.10)	(23.85; 33.00)
Range	(16.7; 70.9)	(16.0; 67.9)	(12.5; 61.9)	(12.5; 70.9)
Subjects receiving concomitant therapies[b]				
Corticosteroids	-	146 (13.6%)	728 (36.6%)	874 (13.9%)
Immunomodulators	-	482 (44.9%)	605 (30.4%)	1087 (17.3%)
6-MP/AZA[c]	-	-	456 (22.9%)	456 (7.3%)
MTX	-	482 (44.9%)	155 (7.8%)	637 (10.1%)
Corticosteroids and immunomodulators	-	100 (9.3%)	201 (10.1%)	301 (4.8%)
Medical history and current diagnoses[d]				
Congestive heart failure[e]	0.2% (5/2899)	1.1% (12/1073)	0.4% (7/1935)	0.4% (24/5907)
Subject had current or past ASCVD				
Peripheral vascular disease[e]	1.2% (35/2899)	3.4% (36/1073)	1.5% (29/1935)	1.7% (100/5907)
Transient ischemic attack[e]	0.8% (24/2899)	1.0% (11/1073)	0.8% (15/1935)	0.8% (50/5907)
Stroke[e]	0.6% (17/2899)	1.4% (15/1073)	0.7% (14/1935)	0.8% (46/5907)
Ischemic heart/coronary artery disease	3.9% (125/3219)	5.7% (61/1073)	2.3% (44/1935)	3.7% (230/6227)
Subjects who had cardiovascular risk factors				

	Psoriasis Studies[a]	PsA Studies[a]	Crohn's Disease Studies[a]	All Studies[a]
Hyperlipidemia	20.2% (649/3219)	17.6% (189/1073)	5.8% (113/1935)	15.3% (951/6227)
Hypertension	27.5% (886/3219)	38.1% (409/1073)	13.6% (264/1935)	25.0% (1559/6227)
Diabetes mellitus	10.6% (342/3219)	12.0% (129/1073)	3.2% (61/1935)	8.5% (532/6227)
Family history of early coronary artery disease[e]	11.7% (340/2899)	8.7% (93/1073)	7.3% (142/1935)	9.7% (575/5907)
Current smoking[e]	33.2% (963/2899)	21.4% (230/1073)	24.7% (491/1988)	28.3% (1684/5960)

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08, C0743T09 and C0743T12; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Corticosteroids and immunomodulators are prohibited medications for psoriasis.
[c] Not collected in PsA studies.
[d] Not collected in Crohn's phase 2 C0379T07 study (smoking information was collected).
[e] Not collected in psoriasis phase 2 C0379T04 study.

[TSIDEM03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSIDEM03A.SAS] 09OCT2015, 16:30

表 2.7.4.7-付録-98 プラセボ対照期間に認められた有害事象の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Avg duration of follow-up (weeks)	12.57	13.37	15.14	15.70	8.15	8.16	11.54	11.86
Avg exposure (number of administrations)[b]	2.21	2.12	2.29	2.20	1.00	1.00	1.79	1.72
Total subject-years of follow-up	177	407	110	209	98	214	385	829
Number of subjects with adverse events	377 (51.5%)	897 (56.7%)	193 (50.9%)	351 (50.7%)	393 (63.0%)	833 (61.2%)	963 (55.5%)	2081 (57.2%)
Number of subjects with adverse events per 100 subject-years	213.12	220.59	174.86	168.00	402.06	389.66	250.12	250.92
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	100.06	107.47	77.92	75.15	148.34	143.14	105.97	108.52
鼻咽頭炎	33.35	32.95	13.59	21.54	28.65	32.28	26.49	29.90
上気道感染	19.79	22.13	18.12	15.32	23.53	22.92	20.26	20.62
副鼻腔炎	6.22	5.66	8.15	4.31	12.28	7.48	8.31	5.79
インフルエンザ	2.83	3.93	4.53	3.83	5.12	7.02	3.90	4.70
胃腸炎	5.09	4.67	2.72	2.39	5.12	6.08	4.42	4.46
尿路感染	2.83	3.44	2.72	2.39	10.23	4.21	4.68	3.38
口腔ヘルペス	0.57	2.46	4.53	1.44	5.12	6.55	2.86	3.26
気管支炎	3.39	2.71	5.44	0.96	11.25	6.08	5.97	3.14
咽頭炎	5.09	3.44	1.81	1.91	1.02	1.87	3.12	2.65
蜂巣炎	2.26	2.95	0.91	0.48	1.02	3.27	1.56	2.41
歯膿瘍	0.00	2.46	0.91	1.44	1.02	3.27	0.52	2.41
鼻炎	1.70	2.71	1.81	1.44	2.05	1.40	1.82	2.05
ウイルス性胃腸炎	2.26	1.72	1.81	0.48	3.07	3.74	2.34	1.93
歯感染	0.00	2.46	0.91	2.39	3.07	0.47	1.04	1.93
毛包炎	1.13	1.97	0.91	0.96	1.02	2.34	1.04	1.81
下気道感染	0.57	1.23	0.91	2.39	3.07	2.34	1.30	1.81

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
ウイルス性上気道感染	1.70	3.20	0.91	0.48	0.00	0.47	1.04	1.81
結膜炎	1.70	1.72	0.91	0.96	0.00	1.40	1.04	1.45
外陰腟真菌感染	1.70	0.49	0.00	1.91	3.07	2.81	1.56	1.45
耳感染	0.57	1.48	0.91	0.96	1.02	0.94	0.78	1.21
外耳炎	1.70	1.48	0.00	0.96	2.05	0.94	1.30	1.21
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	9.21	4.21	2.34	1.09
中耳炎	1.70	0.98	0.00	1.44	0.00	0.94	0.78	1.09
ウイルス感染	1.13	1.23	0.00	0.96	2.05	0.94	1.04	1.09
膿疱性皮疹	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	2.34	0.00	0.96
膀胱炎	1.13	0.49	0.91	1.44	0.00	0.94	0.78	0.84
単純ヘルペス	1.13	1.23	0.00	0.00	2.05	0.47	1.04	0.72
帯状疱疹	0.57	0.74	0.91	0.00	2.05	1.40	1.04	0.72
喉頭炎	0.57	1.23	0.00	0.00	1.02	0.47	0.52	0.72
肺炎	1.13	0.98	0.00	0.48	2.05	0.47	1.04	0.72
足部白癬	0.00	0.98	0.91	0.96	0.00	0.00	0.26	0.72
外陰部腟カンジダ症	0.57	0.25	0.00	0.48	0.00	1.87	0.26	0.72
麦粒腫	0.57	0.98	0.00	0.00	1.02	0.47	0.52	0.60
気道感染	0.00	0.00	2.72	1.44	0.00	0.94	0.78	0.60
ウイルス性気道感染	0.57	0.00	2.72	1.91	1.02	0.47	1.30	0.60
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	1.87	0.52	0.48
せつ	1.13	0.74	0.91	0.00	1.02	0.47	1.04	0.48
歯肉炎	0.00	0.25	0.00	0.96	2.05	0.47	0.52	0.48
鼡径部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.87	0.00	0.48
限局性感染	0.00	0.25	2.72	0.48	1.02	0.94	1.04	0.48
扁桃炎	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.48
急性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.96	1.02	0.47	0.26	0.36
ウイルス性気管支炎	0.57	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.36
憩室炎	0.00	0.49	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.36
皮膚真菌感染	0.00	0.00	0.91	0.96	3.07	0.47	1.04	0.36
膿痂疹	0.57	0.74	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.36
口腔カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.48	3.07	0.94	0.78	0.36
爪囲炎	1.13	0.25	0.91	0.48	0.00	0.47	0.78	0.36
レンサ球菌性咽頭炎	0.57	0.49	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.36

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
ブドウ球菌感染	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
皮下組織膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.36
癜風	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
腟感染	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.26	0.36
ウイルス性咽頭炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.36
膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
膿疱性ざ瘡	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
痔瘻感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.24
カンジダ感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
眼感染	1.13	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.24
消化管感染	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.24
歯肉膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
咬傷感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
爪真菌症	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.24
耳下腺炎	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
歯周炎	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
腎盂腎炎	0.00	0.25	0.91	0.00	1.02	0.47	0.52	0.24
気管炎	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
腸球菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
口腔膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.12
急性扁桃炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
真菌性肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
細菌性腟症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
体部白癬	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
乳房膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
カテーテル留置部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼窩蜂巣炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ウイルス性結膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
丹毒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
真菌感染	0.00	0.25	0.91	0.00	2.05	0.00	0.78	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
真菌性消化管感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
性器カンジダ症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
陰部ヘルペス	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
泌尿生殖器感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
ヘリコバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
感染性嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
感染性皮膚潰瘍	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腎感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
迷路炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
リンパ管炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
爪床感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肝周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼窩周囲蜂巣炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
毛巣嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腰筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
歯髄炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
細菌性気道感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
ロタウイルス感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
股部白癬	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
白癬感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
ウイルス性尿路感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ワクチン接種部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
膣膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
水痘	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ウイルス性鼻炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
創傷感染	0.00	0.25	1.81	0.00	0.00	0.00	0.52	0.12
四肢膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
頚部膿瘍	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
大腸菌性膀胱炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
感染性皮膚炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
細菌性眼感染	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胃感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ウイルス性消化管感染	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
性器膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
Ｃ型肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ヘルペスウイルス感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	3.07	0.00	0.78	0.00
カンジダ性間擦疹	1.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00
乳腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
食道カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
精巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
咽頭扁桃炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
処置後感染	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
細菌性副鼻腔炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胃腸障害	27.13	32.71	18.12	28.24	185.17	145.95	64.67	60.77
悪心	6.22	6.39	1.81	9.09	36.83	33.21	12.73	13.99
腹痛	1.70	1.97	0.91	3.35	31.71	29.00	9.09	9.28
下痢	6.78	9.59	4.53	9.09	12.28	5.61	7.53	8.44
嘔吐	2.26	2.95	1.81	2.39	15.35	19.65	5.45	7.11
クローン病	0.00	0.00	0.00	0.00	52.18	25.26	13.25	6.51
消化不良	2.26	2.71	2.72	2.39	8.18	5.61	3.90	3.38
上腹部痛	1.70	1.72	0.91	1.44	5.12	7.48	2.34	3.14
便秘	0.57	0.74	1.81	0.96	5.12	7.02	2.08	2.41
歯痛	2.26	3.20	0.91	0.00	0.00	2.34	1.30	2.17
腹部膨満	0.00	0.25	0.00	0.48	7.16	5.61	1.82	1.69

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
胃食道逆流性疾患	1.13	0.98	0.91	0.48	3.07	3.27	1.56	1.45
アフタ性口内炎	0.00	0.49	0.00	0.48	8.18	3.27	2.08	1.21
痔核	0.00	0.74	0.00	0.96	2.05	2.34	0.52	1.21
口腔内潰瘍形成	0.00	0.00	0.00	0.96	5.12	3.74	1.30	1.21
肛門周囲痛	0.00	0.25	0.00	0.00	3.07	3.74	0.78	1.09
直腸出血	0.00	0.00	0.91	0.00	6.14	4.21	1.82	1.09
下腹部痛	0.00	0.25	0.00	0.48	1.02	2.81	0.26	0.96
裂肛	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	3.74	0.26	0.96
小腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	4.09	3.74	1.04	0.96
放屁	0.57	0.25	0.00	0.00	3.07	2.81	1.04	0.84
痔瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	6.14	2.81	1.56	0.72
齲歯	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.72
胃炎	0.00	0.98	0.91	0.00	2.05	0.94	0.78	0.72
腹部不快感	0.57	0.98	0.91	0.48	3.07	0.00	1.30	0.60
口内乾燥	0.00	0.25	1.81	0.48	2.05	0.94	1.04	0.48
食中毒	1.13	0.98	0.00	0.00	1.02	0.00	0.78	0.48
血便排泄	0.57	0.00	0.00	0.48	5.12	1.40	1.56	0.48
口の錯感覚	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.48
臍径ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.36
過敏性腸症候群	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.36
肛門直腸不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.94	0.52	0.24
歯不快感	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
腸管皮膚瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
舌痛	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.94	0.52	0.24
裂孔ヘルニア	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
弛緩歯	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
口腔粘膜水疱形成	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
直腸裂	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.94	0.52	0.24
腹部ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.47	0.52	0.12
腹部圧痛	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
肛門ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肛門そう痒症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
肛門狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肛門直腸障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
慢性胃炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
結腸瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
憩室	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
心窩部不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
おくび	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
便失禁	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.47	0.52	0.12
変色便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
硬便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
出血性胃潰瘍	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
胃十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
消化管運動障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
歯肉痛	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
歯肉腫脹	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
回腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腸管狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
口唇腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
口唇潰瘍	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
食道痙攣	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
食道炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
口腔粘膜疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
口腔内痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
膵炎	0.57	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.52	0.12
慢性膵炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
直腸ポリープ	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
直腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
レッチング	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
脂肪便	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
口内炎	0.00	0.00	0.00	0.48	2.05	0.00	0.52	0.12
舌腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
埋伏歯	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
空気嚥下	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
肛門出血	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
腹水	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
バレット食道	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
口腔内被膜	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血性下痢	0.57	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.00
軟便	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
排便回数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.00
胃潰瘍	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胃腸障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
胃腸音異常	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.00
歯肉出血	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
歯肉退縮	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
吐血	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
痔出血	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
口の感覚鈍麻	0.57	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.00
腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
大腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
口唇障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
メレナ	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
筋骨格系および結合組織障害	41.27	39.59	38.96	32.55	75.71	86.54	49.35	49.92
関節痛	11.87	12.79	3.62	9.57	29.67	38.83	14.03	18.69
背部痛	4.52	7.87	3.62	5.27	12.28	14.97	6.23	9.04
筋肉痛	3.39	6.39	1.81	1.91	6.14	7.02	3.64	5.43
四肢痛	2.83	2.21	2.72	3.83	2.05	5.15	2.60	3.38
筋骨格痛	1.70	3.69	1.81	0.96	2.05	2.81	1.82	2.77
関節炎	2.83	1.97	0.91	0.96	9.21	5.15	3.90	2.53
乾癬性関節症	6.78	2.21	13.59	4.79	0.00	0.00	7.01	2.29
筋痙縮	0.57	0.98	0.91	1.91	4.09	4.21	1.56	2.05
関節腫脹	0.57	1.48	0.91	1.44	2.05	2.34	1.04	1.69

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
筋骨格系胸痛	0.57	0.98	0.00	0.48	1.02	1.40	0.52	0.96
頚部痛	0.57	0.74	0.91	0.00	3.07	1.40	1.30	0.72
腱炎	2.26	0.74	1.81	0.48	1.02	0.94	1.82	0.72
瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.87	0.00	0.48
椎間板突出	0.57	0.74	0.00	0.00	1.02	0.47	0.52	0.48
変形性関節症	0.57	0.49	0.91	0.00	0.00	0.94	0.52	0.48
滑液包炎	2.26	0.74	1.81	0.00	0.00	0.00	1.56	0.36
側腹部痛	0.57	0.25	0.00	0.00	2.05	0.94	0.78	0.36
筋力低下	0.00	0.25	0.00	0.48	1.02	0.47	0.26	0.36
肩回旋筋腱板症候群	0.57	0.00	0.00	0.96	0.00	0.47	0.26	0.36
凧径部痛	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
椎間板障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
関節硬直	0.00	0.49	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.24
顎痛	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.94	0.52	0.24
変形性脊椎症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
脊椎痛	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
弾発指	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
腸炎性関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
骨嚢腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
尾骨痛	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
コンパートメント症候群	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
指炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
線維筋痛	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
足変形	0.57	0.25	0.91	0.00	0.00	0.00	0.52	0.12
骨折痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
凧径部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
椎間板変性症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
関節滲出液	0.00	0.00	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
関節可動域低下	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
単関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
筋緊張	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
筋攣縮	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
筋骨格不快感	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
筋骨格硬直	0.00	0.25	1.81	0.00	0.00	0.00	0.52	0.12
骨炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
骨減少症	0.00	0.00	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
膝蓋大腿関節痛症候群	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
関節周囲炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
関節リウマチ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
仙腸骨炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
側弯症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
滑膜炎	0.57	0.00	0.91	0.48	0.00	0.00	0.52	0.12
全身性エリテマトーデス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
顎関節症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腱障害	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
腱痛	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腱鞘炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
強直性脊椎炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
骨痛	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
肋軟骨炎	1.70	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.78	0.00
瘻孔分泌物	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
中足骨痛	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
筋萎縮	1.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00
骨壊死	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
滑液嚢腫	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	22.61	37.13	17.21	25.37	73.66	76.72	34.02	44.37
疲労	7.91	11.56	3.62	6.70	20.46	14.97	9.87	11.21
発熱	0.00	1.48	1.81	1.44	29.67	29.00	8.05	8.56
注射部位紅斑	1.70	5.41	2.72	4.31	0.00	0.47	1.56	3.86
注射部位疼痛	1.70	3.93	0.00	3.83	0.00	0.00	0.78	2.89
無力症	0.00	0.49	0.00	1.44	3.07	7.02	0.78	2.41
末梢性浮腫	2.26	1.48	4.53	1.91	4.09	4.21	3.38	2.29
インフルエンザ様疾患	0.57	0.98	0.91	0.48	4.09	3.74	1.56	1.57
末梢腫脹	1.13	1.48	0.00	0.96	0.00	2.34	0.52	1.57
悪寒	2.26	1.97	0.00	0.00	2.05	1.87	1.56	1.45
胸痛	1.70	1.72	0.91	0.48	2.05	0.94	1.56	1.21

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
倦怠感	0.57	1.23	0.00	0.00	1.02	1.87	0.52	1.09
疼痛	1.13	0.98	2.72	1.44	2.05	0.94	1.82	1.09
非心臓性胸痛	0.00	0.00	0.00	0.96	3.07	2.81	0.78	0.96
胸部不快感	0.57	0.74	0.00	0.00	1.02	0.94	0.52	0.60
小結節	0.57	0.00	0.00	0.48	1.02	1.87	0.52	0.60
乾燥症	0.57	0.74	0.00	0.00	1.02	0.94	0.52	0.60
注射部位出血	0.00	0.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.48
注射部位腫脹	0.57	0.98	0.91	0.00	0.00	0.00	0.52	0.48
浮腫	0.57	0.25	0.00	0.00	1.02	1.40	0.52	0.48
嚢胞	0.00	0.74	0.91	0.00	1.02	0.00	0.52	0.36
熱感	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.36
炎症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.36
注射部位内出血	0.57	0.49	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.36
注射部位硬結	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
注射部位そう痒感	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
注入部位血管外漏出	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.24
注入部位疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
注入部位腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
口渇	0.00	0.49	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.24
腋窩痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
カテーテル留置部位疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
捻髪音	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
薬物不耐性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
薬剤離脱症候群	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
早期満腹	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
顔面浮腫	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
顔面痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
異常感	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
冷感	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
歩行障害	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
全身健康状態低下	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肉芽腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
過形成	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
治癒不良	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
注入部位血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
注射部位不快感	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位過敏反応	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位知覚低下	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位炎症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位結節	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位浮腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位蒼白	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位丘疹	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
注射部位発疹	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
医療機器関連損傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
粘膜の炎症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腫脹	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
温度変化不耐症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
注入部位そう痒感	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
局所腫脹	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
活動状態低下	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血管穿刺部位疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
神経系障害	34.48	40.33	17.21	23.45	77.75	68.76	40.52	43.41
頭痛	19.22	24.35	9.06	13.88	49.11	48.18	23.89	27.85
浮動性めまい	5.09	6.64	0.91	2.39	4.09	7.02	3.64	5.67
片頭痛	0.00	1.23	4.53	1.44	6.14	4.68	2.86	2.17
錯感覚	0.00	1.97	0.00	1.44	4.09	2.81	1.04	2.05
味覚異常	0.57	0.98	0.00	0.48	1.02	1.87	0.52	1.09
副鼻腔炎に伴う頭痛	0.57	1.23	0.00	0.48	1.02	0.94	0.52	0.96
失神	0.57	0.98	0.91	0.96	3.07	0.94	1.30	0.96
体位性めまい	0.00	0.00	0.00	0.48	4.09	2.81	1.04	0.84
失神寸前の状態	0.57	1.23	0.00	0.00	1.02	0.94	0.52	0.84
感覚鈍麻	1.70	0.74	0.91	0.48	2.05	0.94	1.56	0.72
坐骨神経痛	1.70	0.25	0.91	1.44	0.00	0.94	1.04	0.72
嗜眠	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	2.34	0.26	0.60
傾眠	1.13	0.74	0.91	0.00	0.00	0.47	0.78	0.48

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
健忘	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
手根管症候群	0.00	0.25	0.00	0.48	1.02	0.00	0.26	0.24
脳血管発作	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
痙攣	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
注意力障害	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.24
異常感覚	0.00	0.49	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.24
構語障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
不全片麻痺	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
知覚過敏	0.57	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
平衡障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
灼熱感	0.57	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.52	0.12
頚動脈狭窄	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
脳血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
労作性めまい	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
薬物離脱性頭痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
神経圧迫	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
末梢性ニューロパチー	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腓骨神経麻痺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
姿勢時振戦	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
精神運動亢進	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
下肢静止不能症候群	0.00	0.00	0.00	0.48	1.02	0.00	0.26	0.12
緊張性頭痛	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
振戦	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
第７脳神経麻痺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
失語症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
脳血管不全	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
頚髄神経根障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
頚腕症候群	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
ジストニア	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
多発性硬化症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
嗅覚錯誤	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
小発作てんかん	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
ヘルペス後神経痛	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
三叉神経痛	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
皮膚および皮下組織障害	32.79	35.66	17.21	21.06	56.27	65.49	34.28	39.67
そう痒症	5.65	8.12	0.00	3.35	3.07	12.16	3.38	7.96
発疹	0.00	1.48	0.91	1.91	13.30	12.16	3.64	4.34
乾癬	9.04	3.44	8.15	2.39	1.02	0.94	6.75	2.53
ざ瘡	0.57	2.21	0.00	0.48	3.07	3.74	1.04	2.17
斑状出血	1.70	3.69	0.00	0.48	0.00	0.00	0.78	1.93
脱毛症	1.70	0.74	0.00	0.96	5.12	4.68	2.08	1.81
蕁麻疹	1.13	0.49	0.00	0.96	2.05	5.15	1.04	1.81
接触性皮膚炎	0.57	2.71	0.00	0.48	0.00	0.94	0.26	1.69
多汗症	1.13	2.21	0.00	0.48	5.12	1.40	1.82	1.57
紅斑	0.00	0.98	1.81	1.44	4.09	1.87	1.56	1.33
皮膚炎	1.13	0.98	0.00	0.48	3.07	2.34	1.30	1.21
寝汗	2.83	0.25	0.00	1.44	5.12	2.81	2.60	1.21
皮膚乾燥	0.00	0.49	0.00	0.48	2.05	2.34	0.52	0.96
皮膚嚢腫	1.13	1.48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.72
湿疹	0.00	0.00	0.91	0.48	4.09	2.34	1.30	0.72
異汗性湿疹	0.00	0.74	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.60
結節性紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.34	0.00	0.60
全身性そう痒症	0.57	0.74	1.81	0.00	0.00	0.94	0.78	0.60
酒さ	0.00	0.74	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.60
皮膚病変	0.00	0.25	0.00	0.48	3.07	1.40	0.78	0.60
光線過敏性反応	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.48
皮膚潰瘍	0.57	0.49	0.00	0.48	0.00	0.47	0.26	0.48
間擦疹	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
膿疱性乾癬	0.57	0.25	0.91	0.96	0.00	0.00	0.52	0.36
紅斑性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.36
小水疱性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.36
皮膚灼熱感	0.00	0.49	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.36
皮膚障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.36
顔面腫脹	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.36
アレルギー性皮膚炎	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
びまん性脱毛症	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
汗腺炎	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
過角化	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
嵌入爪	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.24
機械性蕁麻疹	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
皮膚疼痛	0.00	0.49	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.24
壊疽性膿皮症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
斑状丘疹状皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
丘疹性皮疹	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.24
そう痒性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.24
皮膚亀裂	0.57	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
嚢胞性ざ瘡	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
日光角化症	1.13	0.25	0.91	0.00	1.02	0.00	1.04	0.12
急性熱性好中球性皮膚症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
急性汎発性発疹性膿疱症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
頭部粃糠疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
ざ瘡様皮膚炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
乾癬様皮膚炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
乾癬性紅皮症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
滴状乾癬	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
毛髪成長異常	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
過敏性血管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
硬化性苔癬	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
汗疹	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
爪破損	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
丘疹	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
点状出血	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
色素沈着障害	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
紫斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
全身性皮疹	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
脂漏性皮膚炎	0.57	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
皮膚変色	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
皮膚びらん	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚剥脱	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
皮膚腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
皮膚臭異常	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
皮膚線条	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
日光黒子	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
接触蕁麻疹	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
水疱	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
冷汗	0.00	0.00	0.00	0.00	3.07	0.00	0.78	0.00
アトピー性皮膚炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
剥脱性皮膚炎	1.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00
糖尿病性足病変	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
神経皮膚炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
毛孔性紅色粃糠疹	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
皮膚硬結	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
皮膚刺激	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
うっ滞性皮膚炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18.09	23.61	19.03	15.32	41.94	37.42	24.41	25.08
咳嗽	6.78	4.67	7.25	4.79	14.32	15.44	8.83	7.48
口腔咽頭痛	3.96	5.66	1.81	5.27	9.21	10.29	4.68	6.75
鼻閉	1.70	3.20	2.72	1.91	3.07	2.81	2.34	2.77
副鼻腔うっ血	2.26	3.69	1.81	0.48	4.09	0.94	2.60	2.17
アレルギー性鼻炎	0.57	1.72	0.00	1.44	0.00	0.94	0.26	1.45
呼吸困難	1.70	0.98	0.00	0.48	1.02	1.87	1.04	1.09
鼻出血	0.57	0.98	0.91	0.96	3.07	1.40	1.30	1.09
鼻漏	0.57	1.48	0.00	0.48	3.07	0.94	1.04	1.09
喘息	0.57	0.98	0.91	0.48	1.02	0.00	0.78	0.60
上気道咳症候群	0.00	0.74	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.60
気道うっ血	0.00	0.25	0.91	0.48	0.00	0.94	0.26	0.48
咽喉刺激感	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.94	0.26	0.36
鼻乾燥	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.26	0.24
副鼻腔不快感	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.24
自然気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
上気道うっ血	0.00	0.00	0.91	0.96	1.02	0.00	0.52	0.24

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
アレルギー性咳嗽	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
アレルギー性副鼻腔炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
窒息	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
無気肺	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
咽喉乾燥	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
労作性呼吸困難	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
鼻部不快感	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
鼻潰瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
咽頭の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胸膜痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
湿性咳嗽	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
睡眠時無呼吸症候群	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
くしゃみ	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
気管支痙攣	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
発声障害	0.57	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.00
間質性肺疾患	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
鼻閉塞	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
咽頭潰瘍	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胸膜炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
肺臓炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
肺塞栓症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
咽喉絞扼感	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
喘鳴	0.57	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.00
傷害、中毒および処置合併症	17.52	21.15	16.31	12.44	18.41	15.44	17.40	17.48
肉離れ	4.52	3.20	0.91	0.48	0.00	0.94	2.34	1.93
挫傷	1.70	1.97	0.00	1.91	2.05	1.40	1.30	1.81
裂傷	1.70	2.46	0.00	0.96	2.05	0.94	1.30	1.69
靱帯捻挫	0.57	2.71	0.91	0.48	2.05	0.94	1.04	1.69
歯牙破折	1.70	1.72	0.00	0.00	2.05	0.47	1.30	0.96
節足動物咬傷	0.57	0.49	0.91	0.48	0.00	1.40	0.52	0.72
皮膚擦過傷	0.00	0.74	1.81	0.00	0.00	0.94	0.52	0.60
処置による疼痛	0.00	0.74	0.91	0.48	1.02	0.00	0.52	0.48

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
サンバーン	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.48
熱傷	0.00	0.49	1.81	0.96	0.00	0.00	0.52	0.48
創傷	0.00	0.00	0.00	1.44	0.00	0.47	0.00	0.48
脳振盪	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.36
擦過傷	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
肋骨骨折	0.00	0.25	0.91	0.48	0.00	0.47	0.26	0.36
軟部組織損傷	0.00	0.25	0.00	0.96	0.00	0.00	0.00	0.36
手首関節骨折	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
動物咬傷	0.57	0.25	1.81	0.00	0.00	0.47	0.78	0.24
足関節部骨折	0.57	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.24
鎖骨骨折	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
上顆炎	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
眼外傷	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
足骨折	1.13	0.25	0.91	0.48	0.00	0.00	0.78	0.24
損傷	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
関節損傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
四肢損傷	0.57	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.52	0.24
処置による悪心	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
脊椎圧迫骨折	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
アレルギー性輸血反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
節足動物刺傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
背部損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
骨挫傷	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
軟骨損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
転倒	0.00	0.00	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
手骨折	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
頭部損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
瘢痕ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
筋損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
筋断裂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
爪損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
神経損傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
術後ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
処置による頭痛	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
処置による嘔吐	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
交通事故	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
坐骨神経損傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
漿液腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚創傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腱損傷	0.57	0.25	1.81	0.00	0.00	0.00	0.78	0.12
脛骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
創離開	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
胸部損傷	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
造影剤反応	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
環境曝露	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
眼の熱傷	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
体内異物	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
熱射病	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
腸管吻合合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
関節脱臼	0.00	0.00	1.81	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00
靭帯損傷	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
半月板損傷	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
外傷後頚部症候群	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
橈骨骨折	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
骨格損傷	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
輸血反応	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
外傷性骨折	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
臨床検査	11.31	12.30	23.56	13.88	19.44	17.78	16.88	14.11
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.57	2.46	3.62	6.22	3.07	1.40	2.08	3.14
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.57	0.98	0.91	2.87	1.02	0.00	0.78	1.21
血中ブドウ糖増加	0.57	0.98	4.53	0.96	1.02	1.87	1.82	1.21
肝機能検査異常	0.00	0.74	2.72	1.44	2.05	1.87	1.30	1.21
血圧上昇	1.70	1.23	1.81	0.48	3.07	0.94	2.08	0.96
肝酵素上昇	1.70	1.23	1.81	0.00	0.00	0.47	1.30	0.72

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
体重増加	0.00	0.74	0.91	0.00	1.02	1.40	0.52	0.72
ヘモグロビン減少	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	1.87	0.00	0.60
血中クレアチニン増加	0.57	0.74	0.91	0.48	0.00	0.00	0.52	0.48
Ｃ－反応性蛋白増加	0.57	0.25	1.81	1.44	0.00	0.00	0.78	0.48
ＣＤ４リンパ球減少	0.00	0.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.48
好中球数増加	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	1.40	0.26	0.48
白血球数増加	1.70	0.25	0.00	0.00	1.02	1.40	1.04	0.48
血中アルブミン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.36
血小板数増加	0.57	0.00	0.91	0.48	1.02	0.94	0.78	0.36
Ｔリンパ球数減少	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
白血球数減少	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
アミラーゼ増加	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
血中尿素増加	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
血中尿酸増加	0.00	0.00	0.00	0.96	0.00	0.00	0.00	0.24
体温上昇	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
フィブリンＤダイマー増加	0.57	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
トランスアミナーゼ上昇	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
ビタミンＢ１２減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
体重減少	1.13	0.49	0.00	0.00	2.05	0.00	1.04	0.24
血中アルカリホスファターゼ増加	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
血中ビリルビン増加	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
血中クレアチン増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
血中フィブリノゲン増加	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
血中葉酸減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
血中免疫グロブリンＥ増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
血中リン減少	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
血中カリウム減少	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
血圧異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
血圧低下	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
尿中血陽性	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
好酸球数増加	1.13	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.12
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
グリコヘモグロビン増加	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
ヘモグロビン異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
心拍数増加	0.57	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
心拍数不整	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
リンパ節触知	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
リンパ球数減少	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
リンパ球数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
赤血球数減少	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
血清アミロイドA蛋白増加	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
尿中アルコール検査陽性	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
尿中ケトン体	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ビタミンD減少	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
Bリンパ球数増加	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血中重炭酸塩減少	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
血中コレステロール増加	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
血中コルチコトロピン増加	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
血中鉄減少	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血中マグネシウム減少	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血中カリウム増加	0.00	0.00	0.91	0.00	1.02	0.00	0.52	0.00
収縮期血圧低下	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
血中トリグリセリド増加	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
C－反応性蛋白異常	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
精神障害	6.22	11.56	7.25	7.18	23.53	14.50	10.91	11.21
不眠症	2.83	3.20	1.81	2.87	10.23	6.08	4.42	3.86
うつ病	1.70	3.20	4.53	2.39	7.16	2.34	3.90	2.77
不安	0.57	2.21	0.91	1.44	3.07	3.74	1.30	2.41
易刺激性	0.00	0.74	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.48
睡眠障害	0.00	0.49	0.91	0.00	1.02	0.94	0.52	0.48
注意欠陥多動性障害	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
自殺念慮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.36
感情的苦悩	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
攻撃性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
アルコール乱用	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
アルコール離脱症候群	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
怒り	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
抑うつ気分	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
抑うつ症状	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
幻覚	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
幻聴	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
リビドー消失	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
精神障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
気分変化	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
神経過敏	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
パニック発作	0.57	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
物質誘発性精神病性障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
不安障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
気分動揺	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
精神的機能代償不全	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
精神病性障害	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
落ち着きのなさ	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
統合失調症	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
血管障害	7.91	9.59	8.15	8.14	6.14	11.23	7.53	9.65
高血圧	6.22	5.41	5.44	6.22	2.05	1.87	4.93	4.70
潮紅	0.57	0.74	0.00	0.00	3.07	3.74	1.04	1.33
ほてり	0.00	0.49	0.00	1.44	0.00	0.94	0.00	0.84
血腫	1.13	0.74	0.00	0.48	0.00	0.94	0.52	0.72
低血圧	0.00	0.25	1.81	0.00	1.02	0.47	0.78	0.24
血栓性静脈炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
静脈瘤	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
深部静脈血栓症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
リンパ嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
虚血性壊死	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
蒼白	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
末梢冷感	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
末梢血管障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
末梢静脈疾患	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
静脈炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
表在性静脈炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
表在性血栓性静脈炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
血栓症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
眼障害	2.83	5.41	2.72	6.70	13.30	19.65	5.45	9.41
眼乾燥	0.57	0.25	0.00	1.91	2.05	2.81	0.78	1.33
霧視	1.13	1.23	0.00	0.96	1.02	1.40	0.78	1.21
白内障	0.00	0.25	0.00	0.96	0.00	0.94	0.00	0.60
ぶどう膜炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	1.87	0.00	0.60
視力障害	0.00	0.00	0.00	0.48	2.05	1.87	0.52	0.60
眼充血	0.00	0.00	0.00	0.96	0.00	0.94	0.00	0.48
眼瞼炎	0.00	0.49	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.36
眼刺激	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.36
眼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	1.40	0.52	0.36
虹彩炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	1.40	0.26	0.36
視力低下	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.36
眼瞼痙攣	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
結膜出血	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
複視	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
上強膜炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
眼そう痒症	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
潰瘍性角膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
眼精疲労	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
結膜充血	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
アレルギー性結膜炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
眼瞼湿疹	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
眼瞼紅斑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼のアレルギー	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼出血	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
眼球浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
角膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
黄斑円孔	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
黄斑浮腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
近視	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
羞明	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
網膜裂孔	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
硝子体剥離	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
硝子体浮遊物	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
眼瞼外反	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
眼の炎症	0.57	0.00	0.00	0.00	2.05	0.00	0.78	0.00
眼部腫脹	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
眼瞼浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
緑内障	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
流涙増加	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
瞼裂斑	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
代謝および栄養障害	9.04	5.41	5.44	6.70	20.46	16.37	10.91	8.56
低カリウム血症	0.57	0.74	0.91	0.00	4.09	4.21	1.56	1.45
食欲減退	1.13	0.00	0.00	0.00	5.12	4.68	1.82	1.21
糖尿病	1.70	0.74	0.91	1.44	1.02	1.40	1.30	1.09
高コレステロール血症	0.57	0.74	0.91	0.48	0.00	0.00	0.52	0.48
脱水	0.00	0.00	0.00	0.48	4.09	0.94	1.04	0.36
脂質異常症	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
体液貯留	0.00	0.00	0.00	0.48	2.05	0.94	0.52	0.36
痛風	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.36
高血糖	1.13	0.25	1.81	0.48	0.00	0.47	1.04	0.36
高尿酸血症	0.00	0.25	0.91	0.96	0.00	0.00	0.26	0.36
高脂血症	1.13	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.24
食欲亢進	1.13	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.52	0.24
栄養障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.24
アルコール不耐性	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
高トリグリセリド血症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
低アルブミン血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
低カルシウム血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
低マグネシウム血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
低リン酸血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
血液量減少症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
空腹時血中ブドウ糖不良	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
脂肪性浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
代謝症候群	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
多飲症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
２型糖尿病	1.70	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.78	0.12
ビタミンＢ１２欠乏	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
亜鉛欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
食物不耐性	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
低血糖症	0.00	0.00	0.91	0.00	1.02	0.00	0.52	0.00
ビタミンＤ欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血液およびリンパ系障害	3.39	3.44	1.81	3.83	19.44	18.71	7.01	7.48
貧血	0.00	0.00	0.91	1.44	12.28	8.42	3.38	2.53
リンパ節症	0.00	1.48	0.00	0.48	0.00	2.81	0.00	1.57
白血球減少症	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	2.81	0.00	0.96
鉄欠乏性貧血	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	2.34	0.26	0.60
リンパ球減少症	1.13	0.00	0.00	0.00	1.02	2.34	0.78	0.60
血小板減少症	0.57	0.49	0.00	0.96	0.00	0.47	0.26	0.60
好酸球増加症	1.13	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.24
内出血発生の増加傾向	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.24
白血球増加症	0.00	0.00	0.00	0.48	3.07	0.00	0.78	0.12
リンパ節痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
好中球減少症	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
特発性血腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
血小板増加症	0.57	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.12
脾機能亢進	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
単球増加症	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
好中球増加症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
汎血球減少症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
腎および尿路障害	2.26	4.18	2.72	3.83	7.16	7.48	3.64	4.94
腎結石症	1.13	0.98	1.81	0.48	2.05	2.34	1.56	1.21
排尿困難	0.00	0.74	0.00	0.00	2.05	2.34	0.52	0.96
頻尿	0.00	0.74	0.00	0.96	1.02	0.94	0.26	0.84

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
血尿	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
失禁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
尿意切迫	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.24
夜間頻尿	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
腎仙痛	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
急性腎前性腎不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
尿路結石	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
着色尿	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
多尿	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腎嚢胞	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
急性腎不全	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
腎損傷	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
腹圧性尿失禁	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
尿閉	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
尿管結石	0.57	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00
腎不全	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
腎機能障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
生殖系および乳房障害	1.70	3.44	2.72	3.83	9.21	8.89	3.90	4.94
乳房痛	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	1.40	0.00	0.48
月経困難症	0.57	0.49	0.00	0.00	3.07	0.94	1.04	0.48
月経過多	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.94	0.00	0.48
良性前立腺肥大症	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
女性生殖器瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.36
腟出血	0.00	0.25	0.91	0.48	1.02	0.47	0.52	0.36
外陰腟そう痒症	0.00	0.49	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.36
乳房嚢胞	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
不規則月経	0.00	0.49	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.24
子宮出血	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
無月経	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
バルトリン嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
子宮頚部上皮異形成	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
子宮頚管ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
子宮頚部障害	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
子宮内膜増殖症	0.00	0.00	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
性器紅斑	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
過長過多不規則月経	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
月経障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
月経遅延	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
希発月経	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
卵巣嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
会陰硬結	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
陰嚢嚢胞	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腟分泌物	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
外陰腟灼熱感	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
外陰腟乾燥	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
亀頭包皮炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
乳房腫瘤	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
性交困難	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
勃起不全	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
会陰痛	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
前立腺腫大	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
心臓障害	1.70	3.20	4.53	2.39	5.12	6.08	3.38	3.74
動悸	1.13	0.49	0.00	0.96	1.02	2.81	0.78	1.21
頻脈	0.57	0.25	0.91	0.48	1.02	1.40	0.78	0.60
狭心症	0.00	0.49	0.91	0.48	1.02	0.00	0.52	0.36
心房細動	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.24
徐脈	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
冠動脈疾患	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
急性心筋梗塞	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
不安定狭心症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
不整脈	0.00	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.12
右脚ブロック	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
心不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
うっ血性心筋症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
左室肥大	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
心筋梗塞	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
心膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
洞性頻脈	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
心室性期外収縮	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
心血管障害	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
心筋虚血	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
耳および迷路障害	1.70	3.69	1.81	2.39	4.09	5.15	2.34	3.74
回転性めまい	1.13	1.72	0.91	0.96	2.05	2.34	1.30	1.69
耳痛	0.57	1.48	0.91	0.48	0.00	0.47	0.52	0.96
耳鳴	0.00	0.00	0.00	0.48	1.02	1.40	0.26	0.48
耳そう痒症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.36
難聴	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
耳不快感	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
聴力低下	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
乗物酔い	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
耳漏	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	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）	3.39	4.43	1.81	0.48	4.09	3.27	3.12	3.14
皮膚乳頭腫	0.57	1.48	0.91	0.00	0.00	0.47	0.52	0.84
アクロコルドン	0.00	0.49	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.36
メラノサイト性母斑	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.26	0.36
基底細胞癌	0.57	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
神経腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
脂漏性角化症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
扁平上皮癌	0.57	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.24
子宮平滑筋腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
棘細胞腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
良性髄膜腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
前立腺癌	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
肛門性器疣贅	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
軟部組織の良性新生物	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
血管腫	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
肝細胞癌	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
脂肪腫	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
皮膚有棘細胞癌	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
甲状腺新生物	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
免疫系障害	2.26	2.46	1.81	1.44	1.02	3.27	1.82	2.41
季節性アレルギー	1.13	0.98	0.91	0.96	1.02	1.87	1.04	1.21
過敏症	0.57	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.26	0.36
薬物過敏症	0.57	0.00	0.91	0.48	0.00	0.47	0.52	0.24
食物アレルギー	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
節足動物咬傷アレルギー	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
複合アレルギー	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ゴム過敏症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
肝胆道系障害	1.13	0.98	0.91	1.91	2.05	0.47	1.30	1.09
胆嚢炎	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
脂肪肝	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
薬物性肝障害	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
肝脾腫大	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
肝毒性	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
高ビリルビン血症	0.00	0.00	0.00	0.48	1.02	0.00	0.26	0.12
胆管結石	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
慢性胆嚢炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胆石症	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
肝硬変	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
肝嚢胞	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
門脈圧亢進症	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
外科および内科処置	0.00	0.49	0.00	0.48	0.00	1.40	0.00	0.72
抜歯	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.60
副鼻腔手術	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
社会環境	0.00	0.74	0.91	0.48	1.02	0.47	0.52	0.60
パートナーの妊娠	0.00	0.74	0.00	0.48	1.02	0.47	0.26	0.60
虐待の被害者	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
内分泌障害	1.13	0.00	0.00	0.96	0.00	0.94	0.52	0.48
クッシング様症状	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
甲状腺機能低下症	1.13	0.00	0.00	0.96	0.00	0.00	0.52	0.24

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
妊娠、産褥および周産期の状態	0.57	0.25	0.00	0.96	1.02	0.00	0.52	0.36
妊娠	0.57	0.25	0.00	0.96	1.02	0.00	0.52	0.36
先天性、家族性および遺伝性障害	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
ジルベール症候群	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Psoriasis SC administration; PSA SC administration; Crohn's IV administration.

表 2.7.4.7-付録-99 プラセボ対照期間に認められた 100 人年あたりの死亡

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Total subject-years of follow-up	177	407	110	209	98	214	385	829
Number of deaths	0	1	0	0	0	0	0	1
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
95% Confidence Interval[b]	(0.00, 1.69)	(0.01, 1.37)	(0.00, 2.71)	(0.00, 1.43)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.00, 0.78)	(0.00, 0.67)

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population in population 1), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

[TSFDTH71A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFDTH71A.SAS] 09OCT2015, 16:01

表 2.7.4.7-付録-100 約 1 年の調査期間に認められた死亡の 100 人年あたりの発現件数

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Total subject-years of follow-up	182	2566	145	850	347	1106	674	4521
Number of deaths	0	5	0	0	0	0	0	5
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11
95% Confidence Interval[h]	(0.00, 1.64)	(0.06, 0.45)	(0.00, 2.07)	(0.00, 0.35)	(0.00, 0.86)	(0.00, 0.27)	(0.00, 0.44)	(0.04, 0.26)

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

[TSFDTH81A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFDTH81A.SAS] 09OCT2015, 16:01

表 2.7.4.7-付録-101 プラセボ対照期間に認められた重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Avg duration of follow-up (weeks)	12.57	13.37	15.14	15.70	8.15	8.16	11.54	11.86
Avg exposure (number of administrations)[b]	2.21	2.12	2.29	2.20	1.00	1.00	1.79	1.72
Total subject-years of follow-up	177	407	110	209	98	214	385	829
Number of subjects with serious adverse events	11 (1.5%)	28 (1.8%)	12 (3.2%)	9 (1.3%)	40 (6.4%)	72 (5.3%)	63 (3.6%)	109 (3.0%)
Number of subjects with serious adverse events per 100 subject-years	6.22	6.89	10.87	4.31	40.92	33.68	16.36	13.14
System-organ class/preferred term								
胃腸障害	0.57	0.00	0.91	1.44	26.60	18.24	7.27	5.06
クローン病	0.00	0.00	0.00	0.00	19.44	11.69	4.93	3.01
小腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	3.07	2.81	0.78	0.72
腹痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肛門狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
結腸瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.47	0.52	0.12
十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
出血性胃潰瘍	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
胃炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胃十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
回腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
鼠径ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
慢性膵炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
肛門周囲痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
直腸出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腹水	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
便秘	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
大腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
膵炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
感染症および寄生虫症	1.70	1.23	0.00	0.00	7.16	8.89	2.60	2.89
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	4.09	1.40	1.04	0.36
蜂巣炎	1.13	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.36
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
帯状疱疹	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肺炎	0.57	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.12
ブドウ球菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腟膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
心臓障害	0.00	1.48	1.81	0.00	1.02	0.94	0.78	0.96
冠動脈疾患	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
急性心筋梗塞	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
狭心症	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
心房細動	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
心不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
うっ血性心筋症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
心筋梗塞	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
動悸	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
心室性期外収縮	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
傷害、中毒および処置合併症	0.00	0.74	1.81	0.48	1.02	0.94	0.78	0.72
鎖骨骨折	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
瘢痕ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肋骨骨折	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
交通事故	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
漿液腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
脊椎圧迫骨折	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
腸管吻合合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
関節脱臼	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
橈骨骨折	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
神経系障害	0.57	0.74	0.91	0.48	0.00	0.47	0.52	0.60
脳血管発作	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
坐骨神経痛	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
失神	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
第７脳神経麻痺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
脳血管不全	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
頚腕症候群	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
精神障害	0.57	0.49	0.91	0.48	1.02	0.94	0.78	0.60
自殺念慮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
アルコール離脱症候群	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
不安	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
うつ病	0.00	0.00	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.12
物質誘発性精神病性障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
精神的機能代償不全	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
精神病性障害	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
腎および尿路障害	0.00	0.25	0.00	0.96	0.00	0.94	0.00	0.60
腎結石症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
急性腎前性腎不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
急性腎不全	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
腎損傷	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
血管障害	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.94	0.26	0.48
高血圧	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
リンパ嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
表在性静脈炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
一般・全身障害および投与部位の状態	0.57	0.25	1.81	0.00	2.05	0.94	1.30	0.36
胸痛	0.57	0.25	0.91	0.00	0.00	0.00	0.52	0.12
治癒不良	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
非心臓性胸痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
末梢性浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
発熱	0.00	0.00	0.91	0.00	1.02	0.00	0.52	0.00
筋骨格系および結合組織障害	0.57	0.74	0.91	0.00	1.02	0.00	0.78	0.36
椎間板突出	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
指炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
関節痛	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
足変形	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
乾癬性関節症	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
皮膚および皮下組織障害	1.13	0.25	0.00	0.48	0.00	0.47	0.52	0.36
急性熱性好中球性皮膚症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
乾癬性紅皮症	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
乾癬	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
毛孔性紅色粃糠疹	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
肝胆道系障害	0.00	0.00	0.91	0.48	1.02	0.47	0.52	0.24
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
胆管結石	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
慢性胆嚢炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
代謝および栄養障害	0.00	0.00	0.91	0.00	2.05	0.94	0.78	0.24
脱水	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
低カルシウム血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
低カリウム血症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
低マグネシウム血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
高血糖	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
栄養障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	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）	0.57	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
良性髄膜腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
子宮平滑筋腫	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
肝細胞癌	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
生殖系および乳房障害	0.00	0.00	0.00	0.48	1.02	0.47	0.26	0.24
子宮頚管ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
女性生殖器瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
月経困難症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.57	0.00	0.91	0.00	1.02	0.94	0.78	0.24
自然気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
喘息	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
間質性肺疾患	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
肺塞栓症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血液およびリンパ系障害	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.47	0.52	0.12
貧血	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
汎血球減少症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
耳および迷路障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
回転性めまい	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
免疫系障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
過敏症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Psoriasis SC administration; PSA SC administration; Crohn's IV administration.

表 2.7.4.7-付録-102 約 1 年の調査期間に認められた重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Avg duration of follow-up (weeks)	12.93	42.80	19.90	43.40	19.12	32.89	17.05	39.96
Avg duration of treatment (weeks)[h]	4.90	26.49	11.96	27.66	9.87	18.80	8.41	24.41
Total subject-years of follow-up	182	2566	145	850	347	1106	674	4521
Number of subjects with serious adverse events	11 (1.5%)	157 (5.0%)	16 (4.2%)	50 (4.9%)	118 (12.5%)	286 (16.4%)	145 (7.1%)	493 (8.4%)
Number of subjects with serious adverse events per 100 subject-years	6.04	6.12	11.03	5.89	34.04	25.86	21.51	10.90
System-organ class/preferred term								
胃腸障害	0.55	0.55	0.69	1.29	20.19	14.83	10.68	4.18
クローン病	0.00	0.00	0.00	0.00	13.27	10.22	6.83	2.50
小腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	1.44	1.90	0.74	0.46
腹痛	0.00	0.04	0.00	0.12	0.58	0.63	0.30	0.20
胃腸出血	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.18	0.00	0.09
出血性胃潰瘍	0.00	0.00	0.69	0.24	0.00	0.09	0.15	0.07
腸閉塞	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.07
腸管狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
大腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.07
腹部ヘルニア	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
痔瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
糞塊	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
胃炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
鼠径ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.04
大腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
膵炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.04
腹部癒着	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腹部不快感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
上腹部痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肛門狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
結腸瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
周期性嘔吐症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
憩室穿孔	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
憩室	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
腸炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腸管皮膚瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
腸膀胱瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
便量増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
胃十二指腸炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
胃食道逆流性疾患	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
回腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
イレウス	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腸出血	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
限局性腹腔内液貯留	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
悪心	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
急性膵炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
慢性膵炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
出血性消化性潰瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肛門周囲痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
直腸分泌物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
直腸出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
小腸狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
臍ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
上部消化管出血	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
口蓋垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
嘔吐	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
裂肛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腹水	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
便秘	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
齲歯	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
大腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
マロリー・ワイス症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
食道狭窄	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
感染症および寄生虫症	1.65	1.13	0.00	0.71	6.06	5.79	3.56	2.19
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	2.31	0.90	1.19	0.22
肺炎	0.55	0.16	0.00	0.00	0.87	0.27	0.59	0.15
胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.11
蜂巣炎	1.10	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.09
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36	0.00	0.09
敗血症	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
ウイルス感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
菌血症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
憩室炎	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
腹膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
腹部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
丹毒	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
消化管感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
骨髄炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
直腸周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
ブドウ球菌性肺炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
気道感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
腹部感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
急性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
穿孔性虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
カンピロバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化器カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
泌尿生殖器感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ＨＩＶ感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血腫感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
伝染性単核症肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
帯状疱疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
大葉性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
無菌性髄膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
咽喉頭膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肺炎球菌性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
術後創感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腎盂腎炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
膿疱性皮疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
直腸膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
ウイルス性気道感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
卵管炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
敗血症性ショック	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
ブドウ球菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ストーマ部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
皮下組織膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
上気道感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
尿路感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
尿路性敗血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腟膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ブドウ球菌性創感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
β溶血性レンサ球菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
陰部ヘルペス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
インフルエンザ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
術後膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
心臓障害	0.55	0.97	1.38	1.06	0.58	0.36	0.74	0.84
心筋梗塞	0.55	0.31	0.69	0.47	0.00	0.00	0.30	0.27
冠動脈疾患	0.55	0.35	0.00	0.00	0.00	0.09	0.15	0.22
急性心筋梗塞	0.00	0.08	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.09
心房細動	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.18	0.15	0.09
うっ血性心不全	0.00	0.08	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.09
狭心症	0.00	0.08	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
不安定狭心症	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
心不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
心筋症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
うっ血性心筋症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
虚血性心筋症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
動悸	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頻脈	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心室性期外収縮	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心室性頻脈	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
心臓内血栓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
傷害、中毒および処置合併症	0.00	0.43	2.07	0.35	0.58	1.36	0.74	0.64
交通事故	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
漿液腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
アルコール中毒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
アレルギー性輸血反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
麻酔合併症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頚椎骨折	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
鎖骨骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
挫傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
仙骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化管ストーマ合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
銃創	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
手骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
熱射病	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
上腕骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
瘢痕ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
靱帯捻挫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
下肢骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
多発骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
神経損傷	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
開放骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処置後出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
処置による疼痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肋骨骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
瘢痕	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
脊椎圧迫骨折	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
胸骨損傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脛骨骨折	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
各種物質毒性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
上肢骨折	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
吻合部出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腸管吻合合併症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
関節脱臼	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
処置後甲状腺機能低下症	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
橈骨骨折	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
神経系障害	0.55	0.55	0.69	0.82	0.58	0.72	0.59	0.64
失神	0.00	0.04	0.00	0.35	0.00	0.18	0.00	0.13

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
脳血管発作	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09
頭痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.04
片頭痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
第７脳神経麻痺	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
良性頭蓋内圧亢進	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
舞踏病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
痙攣	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
浮動性めまい	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
顔面不全麻痺	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
出血性卒中	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
感覚鈍麻	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
頭蓋内動脈瘤	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
運動機能障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
失神寸前の状態	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
神経根障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
坐骨神経痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
くも膜下出血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脳血管不全	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
頚腕症候群	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	1.10	0.55	2.07	0.24	1.44	1.08	1.48	0.62
胸痛	0.55	0.31	0.69	0.12	0.00	0.00	0.30	0.20
非心臓性胸痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36	0.00	0.09
無力症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
嚢胞	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
治癒不良	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
発熱	0.00	0.04	0.69	0.00	0.87	0.09	0.59	0.04
医療機器破損	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
異形成	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
疲労	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
倦怠感	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
多臓器不全	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
末梢性浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
疼痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
胸部不快感	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
ヘルニア	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
骨盤腔内腫瘤	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
筋骨格系および結合組織障害	0.55	0.43	1.38	0.71	2.02	0.72	1.48	0.55
椎間板突出	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
変形性関節症	0.00	0.08	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.07
脊柱管狭窄症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
背部痛	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
関節痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.09	0.30	0.02
関節炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
滑液包炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肋軟骨炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
指炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
指変形	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
側腹部痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
椎間板変性症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.02
関節滲出液	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
四肢痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
多発性関節炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肩回旋筋腱板症候群	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
変形性脊椎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
全身性エリテマトーデス	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腱炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
線維筋痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
足変形	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
椎間板障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腰部脊柱管狭窄症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
乾癬性関節症	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
滑膜炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
精神障害	0.55	0.39	1.38	0.35	0.29	0.90	0.59	0.51
うつ病	0.00	0.04	1.38	0.12	0.00	0.27	0.30	0.11
自殺念慮	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.27	0.15	0.09

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
身体表現性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
自殺企図	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
急性精神病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
アルコール離脱症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
不安	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
転換性障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
譫妄	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
幻覚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
パニック発作	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
多物質依存	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
精神病性障害	0.55	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.02
統合失調症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
物質乱用	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
物質誘発性精神病性障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
精神的機能代償不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血管障害	0.00	0.35	0.69	0.71	0.00	0.72	0.15	0.51
高血圧	0.00	0.19	0.69	0.35	0.00	0.00	0.15	0.18
深部静脈血栓症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.45	0.00	0.13
動脈閉塞性疾患	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
本態性高血圧症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
低血圧	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
虚血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
リンパ嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
悪性高血圧	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
微小血管症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
末梢動脈閉塞性疾患	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
表在性静脈炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
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）	0.55	0.55	0.00	0.24	0.58	0.45	0.45	0.46
前立腺癌	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
子宮平滑筋腫	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.07
乳癌	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
慢性リンパ性白血病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
大腸腺腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
グロームス腫瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
浸潤性乳管癌	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
良性髄膜腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
菌状息肉症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
口腔新生物	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
卵巣腺腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
形質細胞性骨髄腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
小腸腺癌	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
甲状腺癌	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
舌の悪性新生物、病期不明	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
移行上皮癌	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
乳腺線維腺腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
肝細胞癌	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
髄膜腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腎および尿路障害	0.00	0.35	0.00	0.47	0.87	0.72	0.45	0.46
腎結石症	0.00	0.16	0.00	0.00	0.58	0.36	0.30	0.18
急性腎不全	0.00	0.04	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.07
尿管結石	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
腎仙痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
腎不全	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
急性腎前性腎不全	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腎損傷	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
腎尿細管壊死	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
尿細管間質性腎炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肝胆道系障害	0.00	0.23	0.69	0.35	0.87	0.54	0.59	0.33
胆嚢炎	0.00	0.08	0.00	0.24	0.29	0.18	0.15	0.13
胆石症	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.07
胆道仙痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
急性胆嚢炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.04
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肝硬変	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
脂肪肝	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
胆管結石	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
慢性胆嚢炎	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1.10	0.35	0.69	0.12	0.58	0.45	0.74	0.33
喘息	0.55	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.15	0.04
呼吸困難	0.55	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
自然気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
肺塞栓症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
呼吸不全	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
急性呼吸窮迫症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
誤嚥	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
鼻閉	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
肺臓炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
気胸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肺肉芽腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肺水腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
睡眠時無呼吸症候群	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
間質性肺疾患	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
鼻茸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
代謝および栄養障害	0.00	0.23	0.69	0.12	1.44	0.63	0.89	0.31
脱水	0.00	0.04	0.00	0.12	0.29	0.18	0.15	0.09
低カルシウム血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
低カリウム血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04
栄養障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
食欲減退	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
糖尿病	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
高脂血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
低マグネシウム血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
鉄欠乏	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
肥満	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
高血糖	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
低ナトリウム血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
生殖系および乳房障害	0.00	0.08	0.00	0.24	0.87	0.27	0.45	0.15
子宮付属器捻転	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
バルトリン嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
良性前立腺肥大症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
乳房腫瘤	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
子宮頚管ポリープ	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
女性生殖器瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
子宮脱	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
月経困難症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
卵巣嚢胞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
血液およびリンパ系障害	0.00	0.04	0.00	0.12	0.87	0.27	0.45	0.11
貧血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.07
鉄欠乏性貧血	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血小板減少症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
汎血球減少症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
臨床検査	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.11
肝酵素上昇	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
血中電解質異常	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血圧上昇	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
国際標準比増加	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
皮膚および皮下組織障害	1.10	0.04	0.69	0.35	0.00	0.09	0.45	0.11
乾癬	0.55	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.15	0.04
急性熱性好中球性皮膚症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
乾癬性紅皮症	0.00	0.00	0.69	0.12	0.00	0.00	0.15	0.02
蕁麻疹	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
毛孔性紅色粃糠疹	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
妊娠、産褥および周産期の状態	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.07
自然流産	0.00	0.12	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.07
内分泌障害	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
甲状腺腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
甲状腺機能亢進症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼障害	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
眼痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
硝子体出血	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
免疫系障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
薬物過敏症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
過敏症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
血清病様反応	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
耳および迷路障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
回転性めまい	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
外科および内科処置	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
指切断	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
社会環境	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.30	0.00
人工乳房使用者	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
物質乱用者	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Total number of IV and SC administrations.

[TSFSAE81B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSAE81B.SAS] 09OCT2015, 16:19

表 2.7.4.7-付録-103 プラセボ対照期間の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Avg duration of follow-up (weeks)	12.57	13.37	15.14	15.70	8.15	8.16	11.54	11.86
Avg exposure (number of administrations)[b]	2.21	2.12	2.29	2.20	1.00	1.00	1.79	1.72
Number of subjects who discontinued because of adverse events	17 (2.3%)	24 (1.5%)	15 (4.0%)	8 (1.2%)	27 (4.3%)	26 (1.9%)	59 (3.4%)	58 (1.6%)
System-organ class/preferred term								
胃腸障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	22 (3.5%)	13 (1.0%)	23 (1.3%)	14 (0.4%)
クローン病	0	0	0	0	20 (3.2%)	9 (0.7%)	20 (1.2%)	9 (0.2%)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
結腸瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
消化不良	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
小腸閉塞	0	0	0	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	1 (< 0.1%)
痔瘻	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
腹水	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.1%)	4 (0.3%)	0	0	3 (0.5%)	5 (0.4%)	4 (0.2%)	9 (0.2%)
蜂巣炎	1 (0.1%)	2 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
帯状疱疹	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
尿路感染	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
Ｃ型肝炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (1.4%)	1 (0.1%)	3 (0.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	14 (0.8%)	6 (0.2%)
乾癬	6 (0.8%)	1 (0.1%)	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	9 (0.5%)	2 (0.1%)
乾癬性紅皮症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
過敏性血管炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
発疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
酒さ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
剥脱性皮膚炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
膿疱性乾癬	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0
全身性皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	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 (0.1%)	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	5 (0.1%)
基底細胞癌	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
良性髄膜腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
前立腺癌	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0
神経系障害	0	4 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	5 (0.1%)
脳血管発作	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
頭痛	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
第７脳神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
心臓障害	0	4 (0.3%)	0	0	0	0	0	4 (0.1%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
うっ血性心筋症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
動悸	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
心室性期外収縮	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3%)	1 (0.1%)	9 (2.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	11 (0.6%)	4 (0.1%)
関節痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
コンパートメント症候群	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
尺骨部痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
乾癬性関節症	2 (0.3%)	0	9 (2.4%)	1 (0.1%)	0	0	11 (0.6%)	1 (< 0.1%)
精神障害	1 (0.1%)	4 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.1%)	4 (0.1%)
不安	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
アルコール乱用	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
アルコール離脱症候群	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
怒り	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
物質誘発性精神病性障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
うつ病	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
精神病性障害	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
発熱	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
胸痛	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)
妊娠	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)	3 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.1%)
好中球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
腎および尿路障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.1%)
腎結石症	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
急性腎不全	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
耳および迷路障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
回転性めまい	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
肝胆道系障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
薬物性肝障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
血管障害	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
高血圧	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
間質性肺疾患	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Psoriasis SC administration; PSA SC administration; Crohn's IV administration.

[TSFDCAE71A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFDCAE71A.SAS] 09OCT2015, 16:01

表 2.7.4.7-付録-104 約 1 年の調査期間の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Avg duration of follow-up (weeks)	12.93	42.80	19.90	43.40	19.12	32.89	17.05	39.96
Avg duration of treatment (weeks)[h]	4.90	26.49	11.96	27.66	9.87	18.80	8.41	24.41
Number of subjects who discontinued study agent because of adverse events	17 (2.3%)	86 (2.8%)	22 (5.8%)	31 (3.0%)	45 (4.8%)	108 (6.2%)	84 (4.1%)	225 (3.8%)
System-organ class/preferred term								
胃腸障害	1 (0.1%)	4 (0.1%)	0	2 (0.2%)	34 (3.6%)	67 (3.8%)	35 (1.7%)	73 (1.2%)
クローン病	0	0	0	0	29 (3.1%)	49 (2.8%)	29 (1.4%)	49 (0.8%)
小腸閉塞	0	0	0	0	2 (0.2%)	4 (0.2%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)
腹痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
痔瘻	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (< 0.1%)
下痢	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
胃炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
腸管狭窄	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
大腸狭窄	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
結腸瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
憩室穿孔	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
消化不良	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
胃腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
消化器痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
腸管瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
膵炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
出血性消化性潰瘍	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
腹水	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)	0
腸膀胱瘻	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0
大腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.1%)	12 (0.4%)	1 (0.3%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)	16 (0.9%)	8 (0.4%)	32 (0.5%)
蜂巣炎	1 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0	0	0	1 (< 0.1%)	3 (0.1%)
腹部膿瘍	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)	1 (< 0.1%)	2 (< 0.1%)
Ｃ型肝炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (< 0.1%)	2 (< 0.1%)
骨髄炎	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (< 0.1%)
肺炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
腹部感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
カンピロバクター感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
クリプトスポリジウム感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
丹毒	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
消化管感染	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
帯状疱疹	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
無菌性髄膜炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
腹膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
卵管炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
尿路感染	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
尿路性敗血症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
ウイルス感染	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
創傷感染	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (< 0.1%)	0
結核	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	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 (0.1%)	27 (0.9%)	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (< 0.1%)	31 (0.5%)
基底細胞癌	0	15 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	16 (0.3%)
扁平上皮癌	0	3 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	4 (0.1%)
乳癌	0	1 (< 0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (< 0.1%)
前立腺癌	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (< 0.1%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1%)	1 (< 0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (< 0.1%)	2 (< 0.1%)
ボーエン病	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
大腸腺腫	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
浸潤性乳管癌	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
良性髄膜腫	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
菌状息肉症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
甲状腺癌	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
舌の悪性新生物、病期不明	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
移行上皮癌	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3%)	4 (0.1%)	10 (2.6%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	5 (0.3%)	13 (0.6%)	15 (0.3%)
乾癬性関節症	2 (0.3%)	1 (< 0.1%)	10 (2.6%)	5 (0.5%)	0	0	12 (0.6%)	6 (0.1%)
関節痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)	0	3 (0.1%)
関節炎	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
コンパートメント症候群	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
瘻孔	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
鼠径部痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
神経障害性関節症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
骨壊死	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
骨喪失	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.1%)	8 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	5 (0.3%)	5 (0.2%)	15 (0.3%)
妊娠	1 (0.1%)	8 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	5 (0.3%)	5 (0.2%)	15 (0.3%)

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
自然流産	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
神経系障害	0	7 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	5 (0.3%)	0	14 (0.2%)
頭痛	0	3 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	4 (0.1%)
脳血管発作	0	2 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	3 (0.1%)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
舞踏病	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
脱髄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
浮動性めまい	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
出血性卒中	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
第７脳神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
心臓障害	0	10 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	12 (0.2%)
心筋梗塞	0	3 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	5 (0.1%)
急性心筋梗塞	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (< 0.1%)
冠動脈疾患	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (< 0.1%)
不安定狭心症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
うっ血性心筋症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
動悸	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
心室性期外収縮	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
皮膚および皮下組織障害	10 (1.4%)	3 (0.1%)	5 (1.3%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.2%)	17 (0.8%)	11 (0.2%)
乾癬	6 (0.8%)	3 (0.1%)	4 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0	10 (0.5%)	4 (0.1%)
発疹	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
乾癬性紅皮症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)
過敏性血管炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
酒さ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
剥脱性皮膚炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0
膿疱性乾癬	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)	0
全身性皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (0.1%)	2 (0.5%)	0	0	4 (0.2%)	2 (0.1%)	8 (0.1%)
無力症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
胸痛	0	2 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (< 0.1%)	2 (< 0.1%)
疲労	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (< 0.1%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
肉芽腫	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
発熱	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (< 0.1%)	0
精神障害	1 (0.1%)	6 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)	7 (0.1%)
不安	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (< 0.1%)
うつ病	0	1 (< 0.1%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (< 0.1%)	2 (< 0.1%)
アルコール乱用	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
アルコール離脱症候群	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
怒り	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
譫妄	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
物質誘発性精神病性障害	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
精神病性障害	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)	0
臨床検査	0	1 (< 0.1%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)	0	6 (0.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
血中ビリルビン増加	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
血中免疫グロブリンＥ増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (< 0.1%)	6 (0.1%)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
誤嚥	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
呼吸困難	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
肺気腫	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
間質性肺疾患	0	1 (< 0.1%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)
肺臓炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
肝胆道系障害	0	4 (0.1%)	0	0	0	0	0	4 (0.1%)
脂肪肝	0	2 (0.1%)	0	0	0	0	0	2 (< 0.1%)
薬物性肝障害	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
アルコール性肝炎	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
腎および尿路障害	0	3 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (< 0.1%)	4 (0.1%)
急性腎不全	0	1 (< 0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (< 0.1%)
腎結石症	0	1 (< 0.1%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)
腎不全	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (< 0.1%)	0	2 (0.2%)	0	0	0	3 (0.1%)
血小板減少症	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	2 (< 0.1%)
好中球減少症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
内分泌障害	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (< 0.1%)
甲状腺機能亢進症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)
血管障害	0	1 (< 0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (< 0.1%)
高血圧	0	1 (< 0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (< 0.1%)
耳および迷路障害	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
回転性めまい	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
靭帯断裂	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
開放骨折	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
代謝および栄養障害	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
鉄欠乏	0	1 (< 0.1%)	0	0	0	0	0	1 (< 0.1%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)
持続勃起症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (< 0.1%)
女性生殖器瘻	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (< 0.1%)	0

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Total number of IV and SC administrations.

表 2.7.4.7-付録-105 プラセボ対照期間に認められた感染症の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Avg duration of follow-up (weeks)	12.57	13.37	15.14	15.70	8.15	8.16	11.54	11.86
Avg exposure (number of administrations)[b]	2.21	2.12	2.29	2.20	1.00	1.00	1.79	1.72
Total subject-years of follow-up	177	407	110	209	98	214	385	829
Number of subjects with infections[c]	176 (24.0%)	439 (27.7%)	89 (23.5%)	159 (23.0%)	147 (23.6%)	297 (21.8%)	412 (23.7%)	895 (24.6%)
Number of subjects with infections[c] per 100 subject-years	99.49	107.96	80.63	76.10	150.39	138.93	107.01	107.92
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	96.10	101.32	75.20	71.32	138.11	134.72	100.77	102.37
鼻咽頭炎	32.79	31.23	13.59	19.15	24.55	29.00	25.19	27.61
上気道感染	19.79	21.89	18.12	15.32	23.53	22.92	20.26	20.50
副鼻腔炎	6.22	5.41	8.15	4.31	12.28	7.02	8.31	5.55
インフルエンザ	2.83	3.93	3.62	3.83	5.12	7.02	3.64	4.70
胃腸炎	3.96	4.43	1.81	1.91	5.12	6.08	3.64	4.22
尿路感染	2.83	3.44	2.72	2.39	10.23	4.21	4.68	3.38
口腔ヘルペス	0.57	2.46	4.53	1.44	4.09	6.08	2.60	3.14
気管支炎	3.39	2.71	5.44	0.96	10.23	5.61	5.71	3.01
咽頭炎	4.52	3.44	1.81	1.91	0.00	1.40	2.60	2.53
蜂巣炎	2.26	2.95	0.91	0.48	1.02	3.27	1.56	2.41
歯膿瘍	0.00	2.46	0.91	1.44	1.02	3.27	0.52	2.41
歯感染	0.00	2.46	0.91	2.39	3.07	0.47	1.04	1.93
ウイルス性胃腸炎	2.26	1.48	1.81	0.48	2.05	3.74	2.08	1.81
ウイルス性上気道感染	1.70	3.20	0.91	0.48	0.00	0.47	1.04	1.81
下気道感染	0.57	0.98	0.91	2.39	3.07	2.34	1.30	1.69
外陰腟真菌感染	1.70	0.49	0.00	1.91	3.07	2.81	1.56	1.45

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
結膜炎	1.13	1.48	0.00	0.00	0.00	1.40	0.52	1.09
毛包炎	1.13	0.98	0.91	0.96	1.02	1.40	1.04	1.09
外耳炎	1.70	1.23	0.00	0.96	1.02	0.94	1.04	1.09
中耳炎	1.70	0.98	0.00	1.44	0.00	0.94	0.78	1.09
鼻炎	1.13	1.23	0.91	0.96	1.02	0.94	1.04	1.09
ウイルス感染	1.13	1.23	0.00	0.96	2.05	0.94	1.04	1.09
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	9.21	3.74	2.34	0.96
耳感染	0.57	0.98	0.91	0.96	1.02	0.94	0.78	0.96
膀胱炎	1.13	0.49	0.91	1.44	0.00	0.94	0.78	0.84
単純ヘルペス	1.13	1.23	0.00	0.00	2.05	0.47	1.04	0.72
帯状疱疹	0.57	0.74	0.91	0.00	2.05	1.40	1.04	0.72
肺炎	1.13	0.98	0.00	0.48	2.05	0.47	1.04	0.72
外陰部腟カンジダ症	0.57	0.25	0.00	0.48	0.00	1.87	0.26	0.72
麦粒腫	0.00	0.98	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.60
気道感染	0.00	0.00	2.72	1.44	0.00	0.94	0.78	0.60
ウイルス性気道感染	0.57	0.00	2.72	1.91	1.02	0.47	1.30	0.60
足部白癬	0.00	0.74	0.91	0.96	0.00	0.00	0.26	0.60
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	1.87	0.52	0.48
歯肉炎	0.00	0.25	0.00	0.96	1.02	0.47	0.26	0.48
鼡径部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.87	0.00	0.48
限局性感染	0.00	0.25	2.72	0.48	1.02	0.94	1.04	0.48
急性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.96	1.02	0.47	0.26	0.36
ウイルス性気管支炎	0.57	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.36
憩室炎	0.00	0.49	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.36
せつ	1.13	0.74	0.91	0.00	1.02	0.00	1.04	0.36
膿痂疹	0.57	0.74	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.36
爪囲炎	1.13	0.25	0.91	0.48	0.00	0.47	0.78	0.36
レンサ球菌性咽頭炎	0.57	0.49	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.36
膿疱性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.36
ブドウ球菌感染	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
皮下組織膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.36
扁桃炎	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
腟感染	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.26	0.36

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
ウイルス性咽頭炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.36
膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
痔瘻感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.24
カンジダ感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
眼感染	1.13	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.24
皮膚真菌感染	0.00	0.00	0.91	0.96	3.07	0.00	1.04	0.24
消化管感染	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.24
歯肉膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
咬傷感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
喉頭炎	0.57	0.49	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.24
爪真菌症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
口腔カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.48	3.07	0.47	0.78	0.24
耳下腺炎	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
腎盂腎炎	0.00	0.25	0.91	0.00	1.02	0.47	0.52	0.24
癜風	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
気管炎	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
腸球菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
口腔膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.12
膿疱性ざ瘡	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
急性扁桃炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
真菌性肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
細菌性膣症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
体部白癬	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
カテーテル留置部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼窩蜂巣炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ウイルス性結膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
丹毒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
真菌感染	0.00	0.25	0.91	0.00	2.05	0.00	0.78	0.12
性器カンジダ症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
陰部ヘルペス	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
泌尿生殖器感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
ヘリコバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
感染性嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
感染性皮膚潰瘍	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腎感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
迷路炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
爪床感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肝周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼窩周囲蜂巣炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腰筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
歯髄炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
細菌性気道感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
ロタウイルス感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
股部白癬	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
白癬感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
ウイルス性尿路感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ワクチン接種部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
膣膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
水痘	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ウイルス性鼻炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
創傷感染	0.00	0.25	1.81	0.00	0.00	0.00	0.52	0.12
四肢膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
頚部膿瘍	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
大腸菌性膀胱炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
感染性皮膚炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
細菌性眼感染	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胃感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ウイルス性消化管感染	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
性器膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
Ｃ型肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ヘルペスウイルス感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	3.07	0.00	0.78	0.00
カンジダ性間擦疹	1.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00
乳腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
食道カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
精巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
咽頭扁桃炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
処置後感染	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
細菌性副鼻腔炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2.83	3.44	7.25	3.83	1.02	3.74	3.64	3.62
口腔咽頭痛	1.13	1.48	0.00	2.39	0.00	1.87	0.52	1.81
咳嗽	1.13	1.23	3.62	0.48	0.00	1.40	1.56	1.09
鼻閉	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
咽頭の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
湿性咳嗽	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
気道うっ血	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
鼻漏	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
副鼻腔うっ血	1.13	0.25	1.81	0.00	1.02	0.00	1.30	0.12
上気道うっ血	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
喘息	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
間質性肺疾患	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胃腸障害	1.70	2.21	2.72	2.87	5.12	0.47	2.86	1.93
下痢	0.57	1.23	1.81	2.87	0.00	0.47	0.78	1.45
胃炎	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
アフタ性口内炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
歯痛	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
痔瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
食中毒	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
口腔内潰瘍形成	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
口内炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
皮膚および皮下組織障害	1.13	2.71	0.00	0.00	2.05	1.40	1.04	1.69
ざ瘡	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.48
皮膚嚢腫	0.57	0.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.48
間擦疹	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
皮膚炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
汗腺炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
皮膚潰瘍	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
糖尿病性足病変	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.57	1.23	0.91	0.48	3.07	2.34	1.30	1.33
インフルエンザ様疾患	0.57	0.74	0.91	0.48	1.02	0.94	0.78	0.72
発熱	0.00	0.49	0.00	0.00	2.05	1.40	0.52	0.60
傷害、中毒および処置合併症	0.00	0.98	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.60
節足動物咬傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
挫傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
裂傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚擦過傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
歯牙破折	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
眼障害	0.00	0.49	0.00	0.48	1.02	0.47	0.26	0.48
眼瞼炎	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
アレルギー性結膜炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
虹彩炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血液およびリンパ系障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
リンパ節症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
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）	0.00	0.49	0.91	0.00	1.02	0.00	0.52	0.24
皮膚乳頭腫	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
肛門性器疣贅	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
神経系障害	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
副鼻腔炎に伴う頭痛	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
腎および尿路障害	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
血尿	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腎仙痛	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
肝胆道系障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
臨床検査	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
リンパ節触知	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
筋骨格系および結合組織障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
骨炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
生殖系および乳房障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
乳房嚢胞	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Psoriasis SC administration; PSA SC administration; Crohn's IV administration.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE71B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE71B.SAS] 09OCT2015, 16:05

表 2.7.4.7-付録-106 プラセボ対照期間に認められた感染症の 100 人年あたりの発現件数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Avg duration of follow-up (weeks)	12.57	13.37	15.14	15.70	8.15	8.16	11.54	11.86
Avg exposure (number of administrations)[b]	2.21	2.12	2.29	2.20	1.00	1.00	1.79	1.72
Number of subjects with infections[c]	176 (24.0%)	439 (27.7%)	89 (23.5%)	159 (23.0%)	147 (23.6%)	297 (21.8%)	412 (23.7%)	895 (24.6%)
Total subject-years of follow-up	177	407	110	209	98	214	385	829
Number of infections[c]	216	575	124	210	183	360	523	1145
Event rate per 100 subject-years	122.11	141.40	112.34	100.51	187.22	168.40	135.84	138.06
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	115.32	127.88	100.56	91.90	171.87	157.64	125.45	126.49
鼻咽頭炎	35.61	33.45	14.50	22.97	27.62	29.94	27.53	29.90
上気道感染	20.92	25.08	20.84	16.75	25.58	23.86	22.08	22.67
副鼻腔炎	6.22	5.41	8.15	5.74	13.30	7.48	8.57	6.03
インフルエンザ	2.83	4.18	3.62	4.31	5.12	7.48	3.64	5.06
胃腸炎	3.96	4.43	1.81	2.39	5.12	6.08	3.64	4.34
尿路感染	2.83	3.69	2.72	2.39	10.23	4.21	4.68	3.50
口腔ヘルペス	0.57	2.71	4.53	1.91	4.09	6.08	2.60	3.38
気管支炎	3.39	2.95	5.44	0.96	10.23	5.61	5.71	3.14
蜂巣炎	2.26	3.20	1.81	0.48	1.02	3.27	1.82	2.53
咽頭炎	5.09	3.44	1.81	1.91	0.00	1.40	2.86	2.53
歯膿瘍	0.00	2.46	0.91	1.44	1.02	3.27	0.52	2.41
歯感染	0.00	2.46	0.91	3.35	3.07	0.47	1.04	2.17
ウイルス性上気道感染	1.70	3.20	0.91	0.96	0.00	0.47	1.04	1.93
ウイルス性胃腸炎	2.26	1.48	1.81	0.48	2.05	3.74	2.08	1.81
下気道感染	1.13	0.98	0.91	2.39	3.07	2.34	1.56	1.69

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
外陰腟真菌感染	2.26	0.49	0.00	1.91	3.07	3.27	1.82	1.57
結膜炎	1.13	1.48	0.00	0.00	0.00	1.40	0.52	1.09
耳感染	0.57	1.23	0.91	0.96	1.02	0.94	0.78	1.09
毛包炎	1.13	0.98	0.91	0.96	2.05	1.40	1.30	1.09
外耳炎	1.70	1.23	0.00	0.96	1.02	0.94	1.04	1.09
中耳炎	1.70	0.98	0.00	1.44	0.00	0.94	0.78	1.09
鼻炎	1.13	1.23	0.91	0.96	1.02	0.94	1.04	1.09
ウイルス感染	1.13	1.23	0.00	0.96	2.05	0.94	1.04	1.09
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	9.21	3.74	2.34	0.96
膀胱炎	1.13	0.49	0.91	1.44	0.00	0.94	0.78	0.84
単純ヘルペス	1.13	1.23	0.00	0.00	2.05	0.47	1.04	0.72
帯状疱疹	0.57	0.74	0.91	0.00	2.05	1.40	1.04	0.72
麦粒腫	0.00	1.23	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.72
肺炎	1.13	0.98	0.00	0.48	2.05	0.47	1.04	0.72
外陰部腟カンジダ症	0.57	0.25	0.00	0.48	0.00	1.87	0.26	0.72
気道感染	0.00	0.00	2.72	1.44	0.00	0.94	0.78	0.60
ウイルス性気道感染	0.57	0.00	2.72	1.91	1.02	0.47	1.30	0.60
足部白癬	0.00	0.74	0.91	0.96	0.00	0.00	0.26	0.60
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	1.87	0.52	0.48
せつ	1.13	0.98	0.91	0.00	1.02	0.00	1.04	0.48
歯肉炎	0.00	0.25	0.00	0.96	1.02	0.47	0.26	0.48
鼡径部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.87	0.00	0.48
限局性感染	0.00	0.25	2.72	0.48	1.02	0.94	1.04	0.48
ブドウ球菌感染	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.48
急性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.96	1.02	0.47	0.26	0.36
ウイルス性気管支炎	0.57	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.36
カンジダ感染	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
憩室炎	0.00	0.49	0.91	0.48	0.00	0.00	0.26	0.36
陰部ヘルペス	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36
膿痂疹	0.57	0.74	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.36
爪囲炎	1.13	0.25	0.91	0.48	0.00	0.47	0.78	0.36
レンサ球菌性咽頭炎	0.57	0.49	0.00	0.48	0.00	0.00	0.26	0.36
膿疱性皮疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.36

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
皮下組織膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.36
扁桃炎	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.36
腟感染	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.26	0.36
ウイルス性咽頭炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.36
膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
痔瘻感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.94	0.26	0.24
ウイルス性結膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
眼感染	1.13	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.24
皮膚真菌感染	0.00	0.00	2.72	0.96	3.07	0.00	1.56	0.24
消化管感染	0.00	0.25	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.24
歯肉膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
咬傷感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
喉頭炎	0.57	0.49	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.24
爪真菌症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
口腔カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.48	3.07	0.47	0.78	0.24
耳下腺炎	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
腎盂腎炎	0.00	0.25	0.91	0.00	1.02	0.47	0.52	0.24
癜風	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
気管炎	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
腸球菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.47	0.00	0.24
口腔膿瘍	0.00	0.25	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.12
膿疱性ざ瘡	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
急性扁桃炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
真菌性肛門感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
細菌性腟症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
体部白癬	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
カテーテル留置部位感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼窩蜂巣炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
丹毒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
真菌感染	0.00	0.25	0.91	0.00	2.05	0.00	0.78	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
性器カンジダ症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
泌尿生殖器感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
ヘリコバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
感染性嚢腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
感染性皮膚潰瘍	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腎感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
迷路炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.47	0.26	0.12
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
爪床感染	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肝周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼窩周囲蜂巣炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腰筋膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
歯髄炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
細菌性気道感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
ロタウイルス感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
股部白癬	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
白癬感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
ウイルス性尿路感染	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ワクチン接種部位蜂巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
膣膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
水痘	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
ウイルス性鼻炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
創傷感染	0.00	0.25	1.81	0.00	0.00	0.00	0.52	0.12
四肢膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05	0.00	0.52	0.00

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
頚部膿瘍	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
大腸菌性膀胱炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
感染性皮膚炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
細菌性眼感染	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胃感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ウイルス性消化管感染	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
性器膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
Ｃ型肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ヘルペスウイルス感染	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	3.07	0.00	0.78	0.00
カンジダ性間擦疹	1.70	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.78	0.00
乳腺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
食道カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
精巣炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
咽頭扁桃炎	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
処置後感染	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
細菌性副鼻腔炎	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3.39	3.93	7.25	4.31	1.02	4.21	3.90	4.10
口腔咽頭痛	1.13	1.48	0.00	2.87	0.00	2.34	0.52	2.05
咳嗽	1.13	1.23	3.62	0.48	0.00	1.40	1.56	1.09
鼻閉	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
咽頭の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
湿性咳嗽	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
気道うっ血	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
鼻漏	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
副鼻腔うっ血	1.13	0.25	1.81	0.00	1.02	0.00	1.30	0.12
上気道うっ血	0.00	0.00	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.12
喘息	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
間質性肺疾患	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
胃腸障害	1.70	2.21	2.72	2.87	5.12	0.47	2.86	1.93
下痢	0.57	1.23	1.81	2.87	0.00	0.47	0.78	1.45
胃炎	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
アフタ性口内炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
歯痛	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
腹部腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
痔瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
食中毒	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
口腔内潰瘍形成	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
口内炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
皮膚および皮下組織障害	1.13	2.71	0.00	0.00	2.05	1.40	1.04	1.69
ざ瘡	0.00	0.74	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.48
皮膚嚢腫	0.57	0.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.48
間擦疹	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
皮膚炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
汗腺炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚腫瘤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
皮膚潰瘍	0.57	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.12
糖尿病性足病変	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	0.57	1.23	0.91	0.48	4.09	2.34	1.56	1.33
インフルエンザ様疾患	0.57	0.74	0.91	0.48	1.02	0.94	0.78	0.72
発熱	0.00	0.49	0.00	0.00	3.07	1.40	0.78	0.60
傷害、中毒および処置合併症	0.00	0.98	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.60
節足動物咬傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
挫傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
裂傷	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
皮膚擦過傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
歯牙破折	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
眼障害	0.00	0.49	0.00	0.48	1.02	0.47	0.26	0.48
眼瞼炎	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
アレルギー性結膜炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
虹彩炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
眼の炎症	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
血液およびリンパ系障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24
リンパ節症	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.24

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
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）	0.00	0.49	0.91	0.00	1.02	0.00	0.52	0.24
皮膚乳頭腫	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
肛門性器疣贅	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
神経系障害	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
副鼻腔炎に伴う頭痛	0.00	0.25	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00	0.24
腎および尿路障害	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
血尿	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
腎仙痛	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
肝胆道系障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
臨床検査	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
リンパ節触知	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
クロストリジウム検査陽性	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
筋骨格系および結合組織障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
骨炎	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
生殖系および乳房障害	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
乳房嚢胞	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Psoriasis SC administration; PSA SC administration; Crohn's IV administration.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE71A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE71A.SAS] 09OCT2015, 16:04

表 2.7.4.7-付録-107 プラセボ対照期間に認められた重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Avg duration of follow-up (weeks)	12.57	13.37	15.14	15.70	8.15	8.16	11.54	11.86
Avg exposure (number of administrations)[b]	2.21	2.12	2.29	2.20	1.00	1.00	1.79	1.72
Total subject-years of follow-up	177	407	110	209	98	214	385	829
Number of subjects with serious infections[c]	3 (0.4%)	5 (0.3%)	1 (0.3%)	0	7 (1.1%)	21 (1.5%)	11 (0.6%)	26 (0.7%)
Number of subjects with serious infections[c] per 100 subject-years	1.70	1.23	0.91	0.00	7.16	9.82	2.86	3.14
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	1.70	1.23	0.00	0.00	6.14	8.89	2.34	2.89
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	3.07	1.40	0.78	0.36
蜂巣炎	1.13	0.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.36
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.24
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
帯状疱疹	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
肺炎	0.57	0.25	0.00	0.00	1.02	0.00	0.52	0.12
ブドウ球菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
膣膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
胃腸障害	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.47	0.26	0.12
下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02	0.00	0.26	0.00
肝胆道系障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.12
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00
間質性肺疾患	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Psoriasis SC administration; PSA SC administration; Crohn's IV administration.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE72B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFINFE72B.SAS] 09OCT2015, 16:05

表 2.7.4.7-付録-108 約 1 年の調査期間に認められた重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Avg duration of follow-up (weeks)	12.93	42.80	19.90	43.40	19.12	32.89	17.05	39.96
Avg duration of treatment (weeks)[h]	4.90	26.49	11.96	27.66	9.87	18.80	8.41	24.41
Total subject-years of follow-up	182	2566	145	850	347	1106	674	4521
Number of subjects with serious infections[i]	3 (0.4%)	33 (1.1%)	1 (0.3%)	8 (0.8%)	22 (2.3%)	67 (3.8%)	26 (1.3%)	108 (1.8%)
Number of subjects with serious infections[i] per 100 subject-years	1.65	1.29	0.69	0.94	6.35	6.06	3.86	2.39
System-organ class/preferred term								
感染症および寄生虫症	1.65	1.09	0.00	0.71	5.48	5.79	3.26	2.17
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	2.02	0.90	1.04	0.22
肺炎	0.55	0.16	0.00	0.00	0.87	0.27	0.59	0.15
胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.11
蜂巣炎	1.10	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.09
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36	0.00	0.09
敗血症	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
ウイルス感染	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.09
菌血症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.07
憩室炎	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
腹膜炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.07
腹部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.18	0.30	0.04
腸管膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.04
丹毒	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.04
消化管感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
骨髄炎	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
直腸周囲膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.18	0.15	0.04
ブドウ球菌性肺炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.04
気道感染	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.09	0.00	0.04
腹部感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
急性副鼻腔炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
穿孔性虫垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
気管支炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
カンピロバクター胃腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
カンピロバクター感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
医療機器関連感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
大腸菌性敗血症	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
消化器カンジダ症	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
泌尿生殖器感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
ＨＩＶ感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
血腫感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
伝染性単核症肝炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
帯状疱疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
椎間板炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
大葉性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
リステリア菌性髄膜炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
眼帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
骨盤膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
会陰膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
咽喉頭膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
肺炎球菌性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
術後創感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
腎盂腎炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
膿疱性皮疹	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
直腸膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.09	0.15	0.02
ウイルス性気道感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
卵管炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
敗血症性ショック	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.02
ブドウ球菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ストーマ部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
皮下組織膿瘍	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
上気道感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
尿路感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
細菌性尿路感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
尿路性敗血症	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腟膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
外陰部膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
ブドウ球菌性創感染	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
β溶血性レンサ球菌感染	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
陰部ヘルペス	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
感染性瘻孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
ウイルス性肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
術後膿瘍	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
肝胆道系障害	0.00	0.04	0.00	0.24	0.29	0.27	0.15	0.13
胆嚢炎	0.00	0.04	0.00	0.12	0.00	0.18	0.00	0.09
胆管炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
急性胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	0.12	0.29	0.00	0.15	0.02
胃腸障害	0.00	0.12	0.00	0.00	1.15	0.18	0.59	0.11
下痢	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
憩室穿孔	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
腸炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
限局性腹腔内液貯留	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.02
口蓋垂炎	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
齲歯	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腸管皮膚瘻	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
腸閉塞	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
小腸穿孔	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.15	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.00	0.08	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.04
鼻閉	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
肺水腫	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
間質性肺疾患	0.00	0.00	0.69	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
眼障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
眼痛	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
発熱	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
神経系障害	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
第７脳神経麻痺	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Total number of IV and SC administrations.
[i] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-109 約 1 年の調査期間に認められた悪性腫瘍の発現例数と SEER データとの比較

（尋常性乾癬対象試験[a]，関節症性乾癬対象試験[a]，クローン病対象試験[a]：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
N[h]	722	3033	373	1005	914	1689	2009	5727
Total subject-years of follow-up	179	2497	143	839	334	1068	656	4403
Median subject-years of follow-up	0.2	0.9	0.5	1.0	0.2	0.6	0.2	0.8
Observed number of subjects with event	1	10	0	1	0	2	1	13
Expected number of subjects[i] with event	0.96	13.20	0.85	4.90	1.17	3.60	2.97	21.70
SIR[j]	1.05	0.76	0.00	0.20	0.00	0.56	0.34	0.60
SIR 95% confidence interval[k]	(0.03, 5.83)	(0.36, 1.39)	(0.00, 3.54)	(0.01, 1.14)	(0.00, 2.56)	(0.07, 2.01)	(0.01, 1.87)	(0.32, 1.02)

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Only subjects with race belonging to White, Black or African American, Asian, American Indian/Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander were included since SEER only contains incidence rates for these populations.
[i] The expected number of subjects with malignancies is based on the SEER Database (year 2013), adjusted for age, gender, and race.
[j] SIR = Standardized Incidence Ratio (observed number of subjects with malignancy divided by expected number of subjects with malignancy).
[k] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

表 2.7.4.7-付録-110 プラセボ対照期間に認められた重篤な主要心血管イベント
（心血管系の死亡，非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中）の 100 人年あたりの発現件数
（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis (0-12 weeks)[a]		PsA (0-16 weeks)[a]		Crohn's (0-8 weeks)[a]		All Diseases Pooled	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	732	1582	379	692	624	1362	1735	3636
Total subject-years of follow-up	177	407	110	209	98	214	385	829
Median subject-years of follow-up	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
Type of events								
Cardiovascular death								
Observed number of events	0	1	0	0	0	0	0	1
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
95% confidence interval[b]	(0.00, 1.69)	(0.01, 1.37)	(0.00, 2.71)	(0.00, 1.43)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.00, 0.78)	(0.00, 0.67)
Nonfatal myocardial infarction								
Observed number of events	0	2	1	0	0	0	1	2
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.49	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.24
95% confidence interval[b]	(0.00, 1.69)	(0.06, 1.78)	(0.02, 5.05)	(0.00, 1.43)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.01, 1.45)	(0.03, 0.87)
Nonfatal stroke								
Observed number of events	0	2	0	0	0	0	0	2
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
95% confidence interval[b]	(0.00, 1.69)	(0.06, 1.78)	(0.00, 2.71)	(0.00, 1.43)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.00, 0.78)	(0.03, 0.87)
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke								
Observed number of events	0	5	1	0	0	0	1	5
Event rate per 100 subject-years	0.00	1.23	0.91	0.00	0.00	0.00	0.26	0.60
95% confidence interval[b]	(0.00, 1.69)	(0.40, 2.87)	(0.02, 5.05)	(0.00, 1.43)	(0.00, 3.06)	(0.00, 1.40)	(0.01, 1.45)	(0.20, 1.41)

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population in population 1), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

[TSFMACE71A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFMACE71A.SAS] 09OCT2015, 16:16

表 2.7.4.7-付録-111 約 1 年の調査期間に認められた重篤な主要心血管イベント
（心血管系の死亡，非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中）の 100 人年あたりの発現件数
（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Total subject-years of follow-up	182	2566	145	850	347	1106	674	4521
Median subject-years of follow-up	0.2	0.9	0.4	1.0	0.2	0.6	0.2	0.8
Type of events								
Cardiovascular death								
Observed number of events	0	2	0	0	0	0	0	2
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
95% confidence interval[h]	(0.00, 1.64)	(0.01, 0.28)	(0.00, 2.07)	(0.00, 0.35)	(0.00, 0.86)	(0.00, 0.27)	(0.00, 0.44)	(0.01, 0.16)
Nonfatal myocardial infarction								
Observed number of events	1	9	1	4	0	0	2	13
Event rate per 100 subject-years	0.55	0.35	0.69	0.47	0.00	0.00	0.30	0.29
95% confidence interval[h]	(0.01, 3.06)	(0.16, 0.67)	(0.02, 3.84)	(0.13, 1.21)	(0.00, 0.86)	(0.00, 0.27)	(0.04, 1.07)	(0.15, 0.49)
Nonfatal stroke								
Observed number of events	0	3	0	2	0	1	0	6
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.12	0.00	0.24	0.00	0.09	0.00	0.13
95% confidence interval[h]	(0.00, 1.64)	(0.02, 0.34)	(0.00, 2.07)	(0.03, 0.85)	(0.00, 0.86)	(0.00, 0.50)	(0.00, 0.44)	(0.05, 0.29)
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke								
Observed number of events	1	14	1	6	0	1	2	21
Event rate per 100 subject-years	0.55	0.55	0.69	0.71	0.00	0.09	0.30	0.46
95% confidence interval[h]	(0.01, 3.06)	(0.30, 0.92)	(0.02, 3.84)	(0.26, 1.54)	(0.00, 0.86)	(0.00, 0.50)	(0.04, 1.07)	(0.29, 0.71)

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab

[a] Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[b] Includes data up to the time of crossover.
[c] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
[d] Includes data up to the time of early escape or crossover.
[e] Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[f] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
[g] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
[h] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

表 2.7.4.7-付録-112 プラセボ対照期間にアナフィラキシー反応又は血清病様反応が発現した被験者一覧

（尋常性乾癬対象試験，関節症性乾癬対象試験，クローン病対象試験：治験薬を投与された被験者）

Indication	Subject ID[a]	Treatment Group	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Administration Prior to AE	Study Day of AE	MedDRA Preferred Term[b,c]	Verbatim Term	Relationship to Study Agent
No Data to Report								

[a] Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population in population 1), C0743T26, CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002; Psoriasis: C0379T04, C0743T08 and C0743T09; PsA: C0743T10, CNTO1275PSA3001 and CNTO1275PSA3002.
[b] Anaphylaxis reactions are defined by the following preferred terms: Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, Type I hypersensitivity.
[c] Serum-sickness reactions are defined by the following preferred terms: Serum sickness, Serum sickness-like reaction.

表 2.7.4.7-付録-113 有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of TEAEs	41	1024	33	238	74	1262
Event rate per 100 subject-years	630.77	519.27	452.05	424.24	536.23	498.42
MedDRA SOC/preferred term						
臨床検査	92.31	168.86	27.40	3.57	57.97	132.31
血中トリグリセリド増加	15.38	25.35	0.00	0.00	7.25	19.75
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15.38	21.30	0.00	0.00	7.25	16.59
好酸球数増加	15.38	10.14	0.00	0.00	7.25	7.90
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15.38	9.13	0.00	1.78	7.25	7.50
好塩基球数増加	0.00	7.61	0.00	0.00	0.00	5.92
白血球数増加	0.00	7.61	13.70	0.00	7.25	5.92
尿中ブドウ糖陽性	0.00	7.10	0.00	0.00	0.00	5.53
リンパ球数減少	0.00	7.10	0.00	0.00	0.00	5.53
血中ビリルビン増加	0.00	5.58	0.00	0.00	0.00	4.34
血中コレステロール増加	0.00	5.07	0.00	0.00	0.00	3.95
血中乳酸脱水素酵素増加	0.00	5.07	0.00	0.00	0.00	3.95
血中尿酸増加	0.00	4.06	0.00	0.00	0.00	3.16
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15.38	4.06	0.00	0.00	7.25	3.16
尿中蛋白陽性	0.00	3.55	0.00	0.00	0.00	2.76
血中リン減少	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
Ｃ－反応性蛋白増加	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
赤血球数増加	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
アミラーゼ増加	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.00	2.03	0.00	1.78	0.00	1.97
血中アルカリホスファターゼ増加	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
白血球数減少	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
血中リン増加	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
肝機能検査異常	15.38	2.03	0.00	0.00	7.25	1.58
血中クレアチニン増加	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
血圧上昇	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
好中球数増加	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
血小板数増加	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
血中アルブミン減少	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
血中コレステロール減少	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
血中クレアチニン減少	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
血中尿素増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
尿中血陽性	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
ヘモグロビン増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
心拍数減少	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
リンパ球形態異常	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
総蛋白増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
体重増加	0.00	1.01	13.70	0.00	7.25	0.79
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血中アルブミン増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血圧低下	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
拡張期血圧上昇	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
収縮期血圧上昇	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血中尿素減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
心電図異常	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
フィブリンDダイマー増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ヘマトクリット増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
心拍数増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
便潜血陽性	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ペプシノーゲン１減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
総蛋白減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
感染症および寄生虫症	123.08	121.20	109.59	160.43	115.94	129.94
鼻咽頭炎	61.54	77.08	41.10	76.65	50.72	77.01
毛包炎	0.00	6.59	0.00	0.00	0.00	5.13

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
インフルエンザ	0.00	4.56	13.70	7.13	7.25	5.13
足部白癬	0.00	5.58	0.00	0.00	0.00	4.34
咽頭炎	0.00	2.03	0.00	7.13	0.00	3.16
口腔ヘルペス	0.00	3.04	0.00	1.78	0.00	2.76
肛門膿瘍	0.00	0.51	27.40	8.91	14.49	2.37
結膜炎	0.00	2.03	0.00	1.78	0.00	1.97
上気道感染	0.00	2.03	0.00	1.78	0.00	1.97
外耳炎	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
外陰部腟カンジダ症	0.00	1.01	0.00	3.57	0.00	1.58
細菌性膀胱炎	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
胃腸炎	0.00	0.51	0.00	3.57	0.00	1.18
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	5.35	0.00	1.18
歯周炎	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
鼻炎	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
扁桃炎	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
気管支炎	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
膀胱炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
医療機器関連感染	0.00	0.00	13.70	3.57	7.25	0.79
感染性皮膚嚢腫	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
口腔カンジダ症	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
耳下腺炎	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
肺炎	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
股部白癬	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
虫垂炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
菌血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
蜂巣炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
感染性腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
細菌性腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
歯肉炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
ヘリコバクター感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
単純ヘルペス	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
麦粒腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
感染性瘻孔	0.00	0.00	13.70	1.78	7.25	0.39
感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
爪真菌症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
爪囲炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
直腸膿瘍	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
敗血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
皮膚細菌感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮下組織膿瘍	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
ウイルス感染	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
伝染性軟属腫	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
副鼻腔炎	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
胃腸障害	15.38	32.45	82.19	89.13	50.72	45.02
齲歯	0.00	5.58	0.00	10.70	0.00	6.71
下痢	0.00	5.07	0.00	1.78	0.00	4.34
クローン病	0.00	0.00	41.10	17.83	21.74	3.95
悪心	0.00	1.52	13.70	5.35	7.25	2.37
上腹部痛	0.00	0.51	0.00	7.13	0.00	1.97
胃炎	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
痔核	15.38	1.01	0.00	3.57	7.25	1.58
歯周病	0.00	1.52	0.00	1.78	0.00	1.58
歯の障害	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
腹痛	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
腸炎	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
胃腸出血	0.00	0.00	0.00	5.35	0.00	1.18
胃食道逆流性疾患	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
歯痛	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
嘔吐	0.00	0.51	0.00	3.57	0.00	1.18
腹部不快感	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
痔瘻	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
肛門狭窄	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
胃ポリープ	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
腹部膨満	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
下腹部痛	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
肛門びらん	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
アフタ性口内炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
口唇炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
虚血性大腸炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
結腸瘻	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
便秘	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
十二指腸炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
小腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
食中毒	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
痔出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
胃酸過多	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
口の感覚鈍麻	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
過敏性腸症候群	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
大腸閉塞	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
大腸狭窄	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
大腸ポリープ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
食道不快感	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
膵脂肪変性	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
唾液腺結石	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
小腸閉塞	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
消化不良	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
口内炎	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
皮膚および皮下組織障害	169.23	36.00	82.19	28.52	123.19	34.36
湿疹	0.00	7.61	0.00	1.78	0.00	6.32
蕁麻疹	0.00	3.55	0.00	3.57	0.00	3.55
ざ瘡	0.00	2.54	13.70	5.35	7.25	3.16
乾癬	138.46	4.06	0.00	0.00	65.22	3.16
接触性皮膚炎	15.38	3.04	0.00	1.78	7.25	2.76
乾皮症	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
汗疹	0.00	1.52	13.70	1.78	7.25	1.58
そう痒症	0.00	1.52	0.00	1.78	0.00	1.58
異汗性湿疹	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
発疹	0.00	0.51	0.00	3.57	0.00	1.18

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
脂漏性皮膚炎	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
機械性蕁麻疹	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
丘疹	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
脱毛症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮膚乾燥	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮脂欠乏性湿疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
過角化	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
嵌入爪	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
苔癬様角化症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
爪乾癬	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
神経皮膚炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
全身性そう痒症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
そう痒性皮疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
酒さ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
日光皮膚炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
中毒性皮疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
皮膚炎	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
剥脱性皮膚炎	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
紅斑	0.00	0.00	27.40	0.00	14.49	0.00
多汗症	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
筋骨格系および結合組織障害	30.77	29.41	27.40	17.83	28.99	26.86
背部痛	0.00	7.61	0.00	7.13	0.00	7.50
関節痛	0.00	5.58	13.70	3.57	7.25	5.13
筋骨格痛	0.00	2.03	0.00	1.78	0.00	1.97
関節周囲炎	15.38	2.54	0.00	0.00	7.25	1.97
四肢痛	0.00	1.52	0.00	1.78	0.00	1.58
腰部脊柱管狭窄症	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
筋骨格硬直	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
頚部痛	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
変形性脊椎症	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
腱鞘炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
関節炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
滑液包炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
指変形	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
側腹部痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
椎間板突出	0.00	0.51	13.70	0.00	7.25	0.39
筋痙縮	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
筋肉痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
変形性関節症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
骨壊死	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
乾癬性関節症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
関節リウマチ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
筋骨格不快感	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
傷害、中毒および処置合併症	15.38	20.79	0.00	14.26	7.25	19.35
節足動物刺傷	0.00	5.58	0.00	3.57	0.00	5.13
転倒	0.00	5.07	0.00	0.00	0.00	3.95
挫傷	0.00	1.01	0.00	3.57	0.00	1.58
擦過傷	15.38	1.52	0.00	0.00	7.25	1.18
処置後腫脹	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
靭帯捻挫	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
肉離れ	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
処置による疼痛	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
創傷	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
足関節部骨折	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
第２度熱傷	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
足骨折	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
手骨折	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
熱射病	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
損傷	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
関節脱臼	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮膚擦過傷	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
一般・全身障害および投与部位の状態	15.38	13.69	82.19	16.04	50.72	14.22
発熱	15.38	3.04	54.79	14.26	36.23	5.53
適用部位血腫	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
医療機器破損	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
注射部位紅斑	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
医療機器位置異常	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
疲労	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
胸部不快感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
異常感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
注射部位内出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
注射部位蕁麻疹	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
倦怠感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
非心臓性胸痛	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
末梢性浮腫	0.00	0.51	13.70	0.00	7.25	0.39
熱感	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
神経系障害	30.77	10.14	13.70	26.74	21.74	13.82
頭痛	15.38	3.55	13.70	17.83	14.49	6.71
浮動性めまい	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
体位性めまい	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
感覚鈍麻	15.38	1.01	0.00	0.00	7.25	0.79
脳出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
脳梗塞	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肋間神経痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ラクナ梗塞	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
意識消失	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
末梢性ニューロパチー	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
後頭神経痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
失神寸前の状態	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
傾眠	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
失神	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
側頭葉てんかん	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
緊張性頭痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15.38	14.20	0.00	8.91	7.25	13.03
アレルギー性鼻炎	0.00	4.56	0.00	0.00	0.00	3.55
咳嗽	0.00	2.03	0.00	7.13	0.00	3.16
口腔咽頭痛	15.38	2.03	0.00	0.00	7.25	1.58
上気道の炎症	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
喘息	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
鼻漏	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
鼻出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
間質性肺疾患	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
喉頭痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
口腔咽頭不快感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
扁桃肥大	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
免疫系障害	0.00	13.18	0.00	3.57	0.00	11.06
季節性アレルギー	0.00	11.66	0.00	0.00	0.00	9.08
動物アレルギー	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
過敏症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
４型過敏症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
代謝および栄養障害	46.15	11.16	0.00	8.91	21.74	10.66
高脂血症	0.00	5.58	0.00	0.00	0.00	4.34
脱水	0.00	0.00	0.00	8.91	0.00	1.97
糖尿病	15.38	1.52	0.00	0.00	7.25	1.18
痛風	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
高コレステロール血症	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
高トリグリセリド血症	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
高尿酸血症	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
２型糖尿病	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
高アルカリホスファターゼ血症	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
肝胆道系障害	15.38	9.63	0.00	5.35	7.25	8.69
肝機能異常	0.00	5.58	0.00	1.78	0.00	4.74
肝障害	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
脂肪肝	15.38	1.01	0.00	0.00	7.25	0.79
アルコール性肝疾患	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
胆石症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
薬物性肝障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
胆嚢ポリープ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼障害	0.00	9.13	0.00	3.57	0.00	7.90
アレルギー性結膜炎	0.00	1.52	0.00	1.78	0.00	1.58
白内障	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
結膜充血	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
眼そう痒症	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
眼精疲労	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
眼瞼紅斑	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼脂	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼瞼浮腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
瞼板腺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼充血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
点状角膜炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
硝子体浮遊物	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血液およびリンパ系障害	0.00	2.03	0.00	16.04	0.00	5.13
貧血	0.00	1.01	0.00	8.91	0.00	2.76
鉄欠乏性貧血	0.00	0.00	0.00	5.35	0.00	1.18
白血球減少症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
リンパ節炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
リンパ節症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
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）	30.77	4.56	0.00	5.35	14.49	4.74
皮膚乳頭腫	30.77	1.52	0.00	0.00	14.49	1.18
子宮平滑筋腫	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
肛門性器疣贅	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
十二指腸の良性新生物	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
卵巣良性腫瘍	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
子宮頚部癌第０期	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
大腸腺腫	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
肝臓血管腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
前立腺癌	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
腎および尿路障害	0.00	4.56	0.00	5.35	0.00	4.74
尿管結石	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
血尿	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
腎結石症	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
尿道結石	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
尿路結石	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
膀胱炎様症状	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
腎萎縮	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
腎機能障害	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
生殖系および乳房障害	0.00	3.55	27.40	8.91	14.49	4.74
月経困難症	0.00	1.01	13.70	3.57	7.25	1.58
後天性陰嚢水瘤	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
バルトリン腺炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
乳房腫脹	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
女性生殖器瘻	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
女性化乳房	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
過長過多不規則月経	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
月経障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
前立腺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
バルトリン嚢腫	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
血管障害	15.38	5.07	0.00	0.00	7.25	3.95
高血圧	15.38	4.06	0.00	0.00	7.25	3.16
動脈硬化症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血栓症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
心臓障害	15.38	4.56	0.00	0.00	7.25	3.55
心室性期外収縮	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
上室性期外収縮	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
不整脈	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
左室肥大	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
うっ血性心不全	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
耳および迷路障害	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
耳鳴	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
感音性難聴	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
耳漏	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
回転性めまい	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
精神障害	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
うつ病	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
初期不眠症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
不眠症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
内分泌障害	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
バセドウ病	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
甲状腺腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
社会環境	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
パートナーの妊娠	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

表 2.7.4.7-付録-114 治験薬と合理的に関連性がある有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of TEAEs	30	722	7	27	37	749
Event rate per 100 subject-years	461.54	366.13	95.89	48.13	268.12	295.81
MedDRA SOC/preferred term						
臨床検査	92.31	129.82	0.00	0.00	43.48	101.11
血中トリグリセリド増加	15.38	16.73	0.00	0.00	7.25	13.03
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15.38	13.18	0.00	0.00	7.25	10.27
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15.38	8.62	0.00	0.00	7.25	6.71
好塩基球数増加	0.00	7.61	0.00	0.00	0.00	5.92
好酸球数増加	15.38	7.61	0.00	0.00	7.25	5.92
白血球数増加	0.00	6.59	0.00	0.00	0.00	5.13
尿中ブドウ糖陽性	0.00	6.09	0.00	0.00	0.00	4.74
リンパ球数減少	0.00	5.58	0.00	0.00	0.00	4.34
血中乳酸脱水素酵素増加	0.00	5.07	0.00	0.00	0.00	3.95
血中コレステロール増加	0.00	4.06	0.00	0.00	0.00	3.16
血中尿酸増加	0.00	4.06	0.00	0.00	0.00	3.16
血中ビリルビン増加	0.00	3.55	0.00	0.00	0.00	2.76
血中リン減少	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
Ｃ－反応性蛋白増加	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
赤血球数増加	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15.38	2.54	0.00	0.00	7.25	1.97
白血球数減少	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
アミラーゼ増加	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
血中アルカリホスファターゼ増加	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
肝機能検査異常	15.38	2.03	0.00	0.00	7.25	1.58
尿中蛋白陽性	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
血中リン増加	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
血小板数増加	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
血中クレアチニン減少	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
血中クレアチニン増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
血中尿素増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
尿中血陽性	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
ヘモグロビン増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
総蛋白増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
体重増加	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
血中アルブミン減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血中アルブミン増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血中コレステロール減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血圧低下	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
拡張期血圧上昇	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血圧上昇	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
収縮期血圧上昇	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血中尿素減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
フィブリンDダイマー増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ヘマトクリット増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
心拍数増加	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
リンパ球形態異常	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
便潜血陽性	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ペプシノーゲン１減少	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
感染症および寄生虫症	76.92	98.38	0.00	16.04	36.23	80.17
鼻咽頭炎	30.77	64.91	0.00	5.35	14.49	51.74
毛包炎	0.00	6.09	0.00	0.00	0.00	4.74
インフルエンザ	0.00	3.55	0.00	0.00	0.00	2.76
口腔ヘルペス	0.00	2.03	0.00	1.78	0.00	1.97
咽頭炎	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
足部白癬	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
結膜炎	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
歯周炎	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
上気道感染	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
外陰部腟カンジダ症	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
膀胱炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
感染性皮膚嚢腫	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
鼻炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
扁桃炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
肛門膿瘍	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
気管支炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
蜂巣炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
細菌性膀胱炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
感染性腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
歯肉炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
ヘリコバクター感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
単純ヘルペス	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
麦粒腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
爪真菌症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
口腔カンジダ症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
外耳炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
爪囲炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
敗血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
皮膚細菌感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
股部白癬	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
副鼻腔炎	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
皮膚および皮下組織障害	92.31	26.37	27.40	10.70	57.97	22.91
湿疹	0.00	5.07	0.00	0.00	0.00	3.95
乾癬	76.92	3.55	0.00	0.00	36.23	2.76
蕁麻疹	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
乾皮症	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
ざ瘡	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
異汗性湿疹	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
発疹	0.00	0.51	0.00	3.57	0.00	1.18
脂漏性皮膚炎	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
汗疹	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
そう痒症	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
脱毛症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
接触性皮膚炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
皮膚乾燥	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮脂欠乏性湿疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
嵌入爪	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
苔癬様角化症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
機械性蕁麻疹	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
爪乾癬	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
神経皮膚炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
丘疹	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
全身性そう痒症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
日光皮膚炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
中毒性皮疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
皮膚炎	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
多汗症	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
胃腸障害	15.38	21.30	13.70	8.91	14.49	18.56
齲歯	0.00	3.55	0.00	0.00	0.00	2.76
下痢	0.00	3.04	0.00	1.78	0.00	2.76
腹痛	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
胃炎	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
胃腸出血	0.00	0.00	0.00	5.35	0.00	1.18
歯周病	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
腹部不快感	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
腸炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
胃食道逆流性疾患	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
痔核	15.38	1.01	0.00	0.00	7.25	0.79
上腹部痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
虚血性大腸炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
十二指腸炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
胃ポリープ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
痔出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
胃酸過多	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
過敏性腸症候群	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
大腸ポリープ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
悪心	0.00	0.51	13.70	0.00	7.25	0.39
膵脂肪変性	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
歯の障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
歯痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
嘔吐	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
筋骨格系および結合組織障害	30.77	15.21	0.00	0.00	14.49	11.85
関節痛	0.00	4.56	0.00	0.00	0.00	3.55
背部痛	0.00	2.54	0.00	0.00	0.00	1.97
腰部脊柱管狭窄症	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
筋骨格痛	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
筋骨格硬直	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
四肢痛	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
滑液包炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
指変形	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
椎間板突出	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
筋痙縮	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
関節周囲炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
乾癬性関節症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
関節リウマチ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
筋骨格不快感	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15.38	10.14	0.00	0.00	7.25	7.90
アレルギー性鼻炎	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
咳嗽	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
喘息	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
口腔咽頭痛	15.38	1.01	0.00	0.00	7.25	0.79
鼻出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
喉頭痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
口腔咽頭不快感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
鼻漏	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
扁桃肥大	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
上気道の炎症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
一般・全身障害および投与部位の状態	15.38	9.13	41.10	1.78	28.99	7.50
発熱	15.38	2.03	27.40	1.78	21.74	1.97

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
適用部位血腫	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
注射部位紅斑	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
胸部不快感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
医療機器破損	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
疲労	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
異常感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
注射部位内出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
注射部位蕁麻疹	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
倦怠感	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
末梢性浮腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
熱感	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
神経系障害	15.38	8.62	13.70	1.78	14.49	7.11
頭痛	0.00	3.55	13.70	1.78	7.25	3.16
感覚鈍麻	15.38	1.01	0.00	0.00	7.25	0.79
脳出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
脳梗塞	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
浮動性めまい	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
体位性めまい	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肋間神経痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ラクナ梗塞	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
後頭神経痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
緊張性頭痛	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
代謝および栄養障害	46.15	7.61	0.00	0.00	21.74	5.92
高脂血症	0.00	4.56	0.00	0.00	0.00	3.55
高コレステロール血症	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
糖尿病	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
痛風	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
高トリグリセリド血症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
高尿酸血症	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
高アルカリホスファターゼ血症	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
肝胆道系障害	15.38	6.09	0.00	3.57	7.25	5.53
肝機能異常	0.00	3.55	0.00	1.78	0.00	3.16
脂肪肝	15.38	1.01	0.00	0.00	7.25	0.79
アルコール性肝疾患	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
胆石症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
胆嚢ポリープ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肝障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
免疫系障害	0.00	6.09	0.00	0.00	0.00	4.74
季節性アレルギー	0.00	4.56	0.00	0.00	0.00	3.55
動物アレルギー	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
眼障害	0.00	5.07	0.00	0.00	0.00	3.95
白内障	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
結膜充血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
アレルギー性結膜炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼瞼紅斑	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼脂	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼そう痒症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼瞼浮腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
瞼板腺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
眼充血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
点状角膜炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
心臓障害	15.38	3.55	0.00	0.00	7.25	2.76
心室性期外収縮	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
不整脈	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
左室肥大	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
上室性期外収縮	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
うっ血性心不全	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
生殖系および乳房障害	0.00	3.04	0.00	1.78	0.00	2.76
月経困難症	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
後天性陰嚢水瘤	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
バルトリン腺炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
女性化乳房	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
月経障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
前立腺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血管障害	15.38	3.55	0.00	0.00	7.25	2.76
高血圧	15.38	3.04	0.00	0.00	7.25	2.37
動脈硬化症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
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）	15.38	3.04	0.00	0.00	7.25	2.37
皮膚乳頭腫	15.38	1.52	0.00	0.00	7.25	1.18

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
肛門性器疣贅	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肝臓血管腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
前立腺癌	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
腎および尿路障害	0.00	3.04	0.00	0.00	0.00	2.37
尿管結石	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
尿道結石	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
尿路結石	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
膀胱炎様症状	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血尿	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
腎萎縮	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
血液およびリンパ系障害	0.00	1.01	0.00	3.57	0.00	1.58
貧血	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
リンパ節炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
リンパ節症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
耳および迷路障害	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
耳鳴	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
耳漏	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
回転性めまい	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
傷害、中毒および処置合併症	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
節足動物刺傷	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
擦過傷	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肉離れ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
内分泌障害	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
バセドウ病	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
甲状腺腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
精神障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
初期不眠症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1
Note: An AE is considered as a reasonably related AE if the causality is "possible", "probable", "very likely" or "doubtful"for Psoriasis; an AE is considered as a reasonably related AE if the causality is "possible", "probable", or "very likely" for Crohn disease.

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab

表 2.7.4.7-付録-115 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of TEAEs	3	18	2	22	5	40
Event rate per 100 subject-years	46.15	9.13	27.40	39.22	36.23	15.80
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	0.00	0.51	27.40	21.39	14.49	5.13
クローン病	0.00	0.00	27.40	17.83	14.49	3.95
大腸閉塞	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
大腸ポリープ	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
小腸閉塞	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
感染症および寄生虫症	0.00	1.52	0.00	12.48	0.00	3.95
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
虫垂炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
菌血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
蜂巣炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
咽頭炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
敗血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
傷害、中毒および処置合併症	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
転倒	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
熱射病	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
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）	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
子宮頚部癌第０期	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
前立腺癌	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
子宮平滑筋腫	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
眼障害	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
白内障	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
医療機器位置異常	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
筋骨格系および結合組織障害	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
腰部脊柱管狭窄症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
骨壊死	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肝胆道系障害	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
臨床検査	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
心電図異常	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
代謝および栄養障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
糖尿病	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
神経系障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
脳出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮膚および皮下組織障害	30.77	0.51	0.00	0.00	14.49	0.39
乾癬	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
剥脱性皮膚炎	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
心臓障害	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
うっ血性心不全	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

[TJPCAE04B.rtf] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_ISS_2015\RE_ISS_JAPAN\tjpcae04b.sas] 15OCT2015, 16:12

表 2.7.4.7-付録-116 治験薬投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of TEAEs	4	6	2	7	6	13
Event rate per 100 subject-years	61.54	3.04	27.40	12.48	43.48	5.13
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	0.00	0.00	27.40	8.91	14.49	1.97
クローン病	0.00	0.00	27.40	8.91	14.49	1.97
感染症および寄生虫症	0.00	0.51	0.00	3.57	0.00	1.18
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
肺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
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）	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
子宮頚部癌第０期	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
前立腺癌	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮膚および皮下組織障害	46.15	1.01	0.00	0.00	21.74	0.79
乾癬	30.77	1.01	0.00	0.00	14.49	0.79
剥脱性皮膚炎	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
神経系障害	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
脳出血	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肝胆道系障害	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
脂肪肝	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

表 2.7.4.7-付録-117 感染症の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of TEAEs	8	239	11	101	19	340
Event rate per 100 subject-years	123.08	121.20	150.68	180.04	137.68	134.28
MedDRA SOC/preferred term						
感染症および寄生虫症	123.08	121.20	109.59	156.86	115.94	129.15
鼻咽頭炎	61.54	77.08	41.10	76.65	50.72	77.01
毛包炎	0.00	6.59	0.00	0.00	0.00	5.13
インフルエンザ	0.00	4.56	13.70	7.13	7.25	5.13
足部白癬	0.00	5.58	0.00	0.00	0.00	4.34
咽頭炎	0.00	2.03	0.00	7.13	0.00	3.16
口腔ヘルペス	0.00	3.04	0.00	1.78	0.00	2.76
肛門膿瘍	0.00	0.51	27.40	8.91	14.49	2.37
結膜炎	0.00	2.03	0.00	1.78	0.00	1.97
上気道感染	0.00	2.03	0.00	1.78	0.00	1.97
外耳炎	0.00	2.03	0.00	0.00	0.00	1.58
外陰部腟カンジダ症	0.00	1.01	0.00	3.57	0.00	1.58
細菌性膀胱炎	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
胃腸炎	0.00	0.51	0.00	3.57	0.00	1.18
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	5.35	0.00	1.18
歯周炎	0.00	1.52	0.00	0.00	0.00	1.18
扁桃炎	0.00	1.01	0.00	1.78	0.00	1.18
気管支炎	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
膀胱炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
医療機器関連感染	0.00	0.00	13.70	3.57	7.25	0.79
感染性皮膚嚢腫	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
口腔カンジダ症	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
耳下腺炎	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
肺炎	0.00	0.51	0.00	1.78	0.00	0.79
鼻炎	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
股部白癬	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
菌血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
蜂巣炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
感染性腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
細菌性腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
ノロウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
歯肉炎	15.38	0.51	0.00	0.00	7.25	0.39
ヘリコバクター感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
単純ヘルペス	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
帯状疱疹	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
麦粒腫	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
感染性瘻孔	0.00	0.00	13.70	1.78	7.25	0.39
感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
マイコプラズマ感染	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
爪真菌症	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
爪囲炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
直腸膿瘍	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
敗血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
皮膚細菌感染	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
皮下組織膿瘍	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
ウイルス感染	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
外陰部炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
伝染性軟属腫	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
副鼻腔炎	15.38	0.00	0.00	0.00	7.25	0.00
胃腸障害	0.00	0.00	0.00	12.48	0.00	2.76
痔瘻	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
齲歯	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
小腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
歯周病	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
皮膚および皮下組織障害	0.00	0.00	13.70	3.57	7.25	0.79
ざ瘡	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
皮膚炎	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
一般・全身障害および投与部位の状態	0.00	0.00	13.70	1.78	7.25	0.39
発熱	0.00	0.00	13.70	1.78	7.25	0.39
肝胆道系障害	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
生殖系および乳房障害	0.00	0.00	13.70	1.78	7.25	0.39
バルトリン腺炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
バルトリン嚢腫	0.00	0.00	13.70	0.00	7.25	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
上気道の炎症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

表 2.7.4.7-付録-118 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of TEAEs	0	3	0	7	0	10
Event rate per 100 subject-years	0.00	1.52	0.00	12.48	0.00	3.95
MedDRA SOC/preferred term						
感染症および寄生虫症	0.00	1.52	0.00	10.70	0.00	3.55
肛門膿瘍	0.00	0.00	0.00	3.57	0.00	0.79
菌血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
蜂巣炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
ウイルス性胃腸炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
腹膜炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
咽頭炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
肺炎	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
敗血症	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
肝胆道系障害	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39
胆嚢炎	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.39

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

[TJPCAE06B.rtf] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_ISS_2015\RE_ISS_JAPAN\tjpcae06b.sas] 15OCT2015, 16:13

表 2.7.4.7-付録-119 悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of Malignancy	0	2	0	0	0	2
Event rate per 100 subject-years	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
Type of Malignancy						
Nonmelanoma skin cancer	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Malignancies other than nonmelanoma skin cancer	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79
All malignancies	0.00	1.01	0.00	0.00	0.00	0.79

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

[TJPCAE07B.rtf] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_ISS_2015\RE_ISS_JAPAN\tjpcae07b.sas] 15OCT2015, 16:14

表 2.7.4.7-付録-120 主要心血管イベント（MACE）の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of MACE	0	1	0	0	0	1
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
Type of MACE						
Cardiovascular death	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Nonfatal myocardial infarction	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Nonfatal stroke	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	0.00	0.51	0.00	0.00	0.00	0.39

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

[TJPCAE08B.rtf] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_ISS_2015\RE_ISS_JAPAN\tjpcae08b.sas] 15OCT2015, 16:14

表 2.7.4.7-付録-121 アナフィラキシー及び血清病様反応の 100 人年あたりの発現件数

（JPN-02 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Psoriasis		Crohn disease			
	JPN-02		Crohn Diseases Pooled		All Diseases Pooled [d]	
	Placebo (0-12 weeks)	Ustekinumab (0-72 weeks) [a]	Placebo (0-52 weeks) [b]	Ustekinumab (0-52 weeks) [c]	Placebo	Ustekinumab
Analysis set: Treated Japanese subjects	32	154	27	73	59	227
Avg duration of follow-up (weeks)	10.58	66.80	14.17	40.09	12.23	58.21
Total subject-years of follow-up	6.5	197.2	7.3	56.1	13.8	253.2
Number of TEAEs	0	0	0	0	0	0
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MedDRA SOC/preferred term						
No data to report	-	-	-	-	-	-

[a] Subjects who ever received Ustekinumab 90 mg SC or Ustekinumab 45 mg SC during the study (Placebo -> Ustekinumab 45 mg SC, Placebo -> Ustekinumab 90 mg SC, Ustekinumab 45 mg SC, Ustekinumab 90 mg SC).
[b] Subjects who received placebo during the induction study, including subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC only during 44 weeks of the maintenance study.
[c] Subjects who ever received Ustekinumab treatment during the induction + maintenance study (52 weeks).
[d] JPN-02 + Crohns disease pooled
Key: TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1

[TJPCAE09B.rtf] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_ISS_2015\RE_ISS_JAPAN\tjpcae09b.sas] 15OCT2015, 16:15

表 2.7.4.7-付録-122 寛解導入期 8 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動

［CRD3001 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Treatment Group and Evaluation at Baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo				130 mg				6 mg/kg			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Hematocrit[a]												
Week 8												
N	9	9	0	18	8	11	0	19	9	10	0	19
Low	7 (77.8%)	3 (33.3%)	-	10 (55.6%)	6 (75.0%)	1 (9.1%)	-	7 (36.8%)	8 (88.9%)	2 (20.0%)	-	10 (52.6%)
Normal	2 (22.2%)	6 (66.7%)	-	8 (44.4%)	2 (25.0%)	10 (90.9%)	-	12 (63.2%)	1 (11.1%)	8 (80.0%)	-	9 (47.4%)
High	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0
Platelets[a]												
Week 8												
N	0	12	6	18	0	12	7	19	0	17	2	19
Low	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
Normal	-	12 (100.0%)	0	12 (66.7%)	-	12 (100.0%)	4 (57.1%)	16 (84.2%)	-	16 (94.1%)	1 (50.0%)	17 (89.5%)
High	-	0	6 (100.0%)	6 (33.3%)	-	0	3 (42.9%)	3 (15.8%)	-	1 (5.9%)	1 (50.0%)	2 (10.5%)
Total WBC[a]												
Week 8												
N	0	16	2	18	0	14	5	19	0	19	0	19
Low	-	1 (6.3%)	0	1 (5.6%)	-	0	0	0	-	1 (5.3%)	-	1 (5.3%)
Normal	-	13 (81.3%)	0	13 (72.2%)	-	13 (92.9%)	3 (60.0%)	16 (84.2%)	-	17 (89.5%)	-	17 (89.5%)
High	-	2 (12.5%)	2 (100.0%)	4 (22.2%)	-	1 (7.1%)	2 (40.0%)	3 (15.8%)	-	1 (5.3%)	-	1 (5.3%)
Absolute lymphocytes[a]												
Week 8												
N	8	10	0	18	4	15	0	19	5	14	0	19
Low	7 (87.5%)	3 (30.0%)	-	10 (55.6%)	2 (50.0%)	1 (6.7%)	-	3 (15.8%)	3 (60.0%)	4 (28.6%)	-	7 (36.8%)
Normal	1 (12.5%)	7 (70.0%)	-	8 (44.4%)	2 (50.0%)	14 (93.3%)	-	16 (84.2%)	2 (40.0%)	10 (71.4%)	-	12 (63.2%)
High	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0

[a] Cell counts represent the number of subjects.

[TJPLAB08.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\tjplab08.sas] 11AUG2015, 05:11

表 2.7.4.7-付録-123 寛解導入期 8 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動

［CRD3002 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Treatment Group and Evaluation at Baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo				130 mg				6 mg/kg			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Hematocrit[a]												
Week 8												
N	4	3	0	7	3	4	0	7	4	5	0	9
Low	3 (75.0%)	1 (33.3%)	-	4 (57.1%)	2 (66.7%)	0	-	2 (28.6%)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	-	4 (44.4%)
Normal	1 (25.0%)	2 (66.7%)	-	3 (42.9%)	1 (33.3%)	4 (100.0%)	-	5 (71.4%)	3 (75.0%)	2 (40.0%)	-	5 (55.6%)
High	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0
Platelets[a]												
Week 8												
N	0	5	2	7	0	5	2	7	0	6	3	9
Low	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
Normal	-	5 (100.0%)	0	5 (71.4%)	-	5 (100.0%)	0	5 (71.4%)	-	5 (83.3%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)
High	-	0	2 (100.0%)	2 (28.6%)	-	0	2 (100.0%)	2 (28.6%)	-	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)
Total WBC[a]												
Week 8												
N	0	7	0	7	0	6	1	7	0	8	1	9
Low	-	0	-	0	-	0	0	0	-	2 (25.0%)	0	2 (22.2%)
Normal	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	6 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)	-	6 (75.0%)	1 (100.0%)	7 (77.8%)
High	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0	0	0
Absolute lymphocytes[a]												
Week 8												
N	3	4	0	7	1	6	0	7	2	7	0	9
Low	3 (100.0%)	1 (25.0%)	-	4 (57.1%)	0	0	-	0	0	1 (14.3%)	-	1 (11.1%)
Normal	0	3 (75.0%)	-	3 (42.9%)	1 (100.0%)	6 (100.0%)	-	7 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (85.7%)	-	8 (88.9%)
High	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0

[a] Cell counts represent the number of subjects.

表 2.7.4.7-付録-124 寛解維持期 44 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
	placebo SC[a,b]				ustekinumab[b] 90 mg SC q12w				ustekinumab[b] 90 mg SC q8w			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Hematocrit[c]												
Week 44												
N	2	0	0	2	4	2	0	6	1	6	0	7
Low	1 (50.0%)	-	-	1 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	-	3 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (16.7%)	-	2 (28.6%)
Normal	1 (50.0%)	-	-	1 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	-	3 (50.0%)	0	5 (83.3%)	-	5 (71.4%)
High	0	-	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0
Platelets[c]												
Week 44												
N	0	1	1	2	0	4	2	6	0	4	3	7
Low	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
Normal	-	1 (100.0%)	0	1 (50.0%)	-	4 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	-	4 (100.0%)	2 (66.7%)	6 (85.7%)
High	-	0	1 (100.0%)	1 (50.0%)	-	0	0	0	-	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)
Total WBC[c]												
Week 44												
N	0	2	0	2	0	5	1	6	0	6	1	7
Low	-	0	-	0	-	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	-	0	0	0
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	-	4 (80.0%)	1 (100.0%)	5 (83.3%)	-	6 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (100.0%)
High	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0	0	0
Absolute lymphocytes[c]												
Week 44												
N	1	1	0	2	0	6	0	6	1	6	0	7
Low	0	0	-	0	-	1 (16.7%)	-	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	-	2 (28.6%)
Normal	1 (100.0%)	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	-	5 (83.3%)	-	5 (83.3%)	1 (100.0%)	4 (66.7%)	-	5 (71.4%)
High	0	0	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Cell counts represent the number of subjects.

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
					ustekinumab[b]							
	placebo SC[a,b]				90 mg SC q12w				90 mg SC q8w			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total

表 2.7.4.7-付録-125 寛解維持期 44 週目のヘマトクリット値，血小板数，白血球数及びリンパ球数の変動

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者）

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
	Responders to placebo IV induction dosing				Non-responders to IV induction dosing							
	placebo SC[a,b]				Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[b]				Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[c]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Hematocrit [d]												
Week 44												
N	1	1	0	2	11	12	0	23	0	0	0	0
Low	0	0	-	0	6 (54.5%)	2 (16.7%)	-	8 (34.8%)	-	-	-	-
Normal	1 (100.0%)	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	5 (45.5%)	10 (83.3%)	-	15 (65.2%)	-	-	-	-
High	0	0	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-
Platelets [d]												
Week 44												
N	0	1	1	2	0	17	6	23	0	0	0	0
Low	-	0	0	0	-	0	0	0	-	-	-	-
Normal	-	0	0	0	-	17 (100.0%)	3 (50.0%)	20 (87.0%)	-	-	-	-
High	-	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	-	0	3 (50.0%)	3 (13.0%)	-	-	-	-
Total WBC [d]												
Week 44												
N	0	2	0	2	0	22	1	23	0	0	0	0
Low	-	0	-	0	-	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)	-	-	-	-
Normal	-	1 (50.0%)	-	1 (50.0%)	-	21 (95.5%)	1 (100.0%)	22 (95.7%)	-	-	-	-
High	-	1 (50.0%)	-	1 (50.0%)	-	0	0	0	-	-	-	-
Absolute lymphocytes [d]												
Week 44												
N	0	2	0	2	7	16	0	23	0	0	0	0
Low	-	0	-	0	7 (100.0%)	5 (31.3%)	-	12 (52.2%)	-	-	-	-
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	0	11 (68.8%)	-	11 (47.8%)	-	-	-	-
High	-	0	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-

Treatment group and Evaluation at Baseline								
Responders to placebo IV induction dosing				Non-responders to IV induction dosing				
placebo SC[a,b]				Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[b]				Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[c]			
Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total

[a] Subjects who were in clinical response to Placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[c] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.
[d] Cell counts represent the number of subjects.

表 2.7.4.7-付録-126 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた血液学的検査値の顕著な異常変動の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された responder）

		Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated	133	132	131	263
Hemoglobin (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.8%)	0	0	0
Hematocrit (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
WBC (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
WBC (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Neutrophils, absolute (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	3 (2.3%)	6 (4.5%)	5 (3.8%)	11 (4.2%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Lymphocytes, absolute (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	37 (27.8%)	31 (23.5%)	33 (25.2%)	64 (24.3%)
Subjects with > 1 abnormal value	17 (12.8%)	17 (12.9%)	15 (11.5%)	32 (12.2%)
Eosinophils, absolute (elevated)				
N	133	132	131	263

	Placebo maintenance[a]	Ustekinumab maintenance		
		90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects with any abnormal value	1 (0.8%)	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Platelets (decreased)				
N	133	131	131	262
Subjects with any abnormal value	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

[TSFLAB41A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFLAB41A.SAS] 09OCT2015, 16:13

表 2.7.4.7-付録-127 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた
血液学的検査値の顕著な異常変動の発現割合
（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	593	1224
Hemoglobin (decreased)		
N	583	1220
Subjects with any abnormal value	7 (1.2%)	13 (1.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.2%)	6 (0.5%)
Hematocrit (decreased)		
N	583	1220
Subjects with any abnormal value	12 (2.1%)	20 (1.6%)
Subjects with > 1 abnormal value	4 (0.7%)	7 (0.6%)
WBC (elevated)		
N	583	1220
Subjects with any abnormal value	8 (1.4%)	19 (1.6%)
Subjects with > 1 abnormal value	3 (0.5%)	5 (0.4%)
WBC (decreased)		
N	583	1220
Subjects with any abnormal value	2 (0.3%)	5 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.2%)	0
Neutrophils, absolute (decreased)		
N	583	1220
Subjects with any abnormal value	6 (1.0%)	28 (2.3%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.2%)	5 (0.4%)
Lymphocytes, absolute (decreased)		
N	583	1220
Subjects with any abnormal value	115 (19.7%)	306 (25.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	54 (9.3%)	148 (12.1%)
Eosinophils, absolute (elevated)		
N	583	1220
Subjects with any abnormal value	2 (0.3%)	3 (0.2%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Platelets (decreased)		
N	582	1219
Subjects with any abnormal value	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0

[a] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo.
[b] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were rerandomized to placebo.

[TSFLAB41B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFLAB41B.SAS] 09OCT2015, 16:13

表 2.7.4.7-付録-128 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた
血液学的検査値の顕著な異常変動の発現割合
（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：
日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	31	73
Hemoglobin (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Hematocrit (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	3 (4.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
WBC (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
WBC (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	1 (1.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Neutrophils, absolute (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	3 (4.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (1.4%)
Lymphocytes, absolute (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	4 (12.9%)	14 (19.2%)
Subjects with > 1 abnormal value	3 (9.7%)	9 (12.3%)
Eosinophils, absolute (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Platelets (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0

[a] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo.
[b] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were rerandomized to placebo.

[TJPLAB41B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPLAB41B.SAS] 28OCT2015, 23:48

表 2.7.4.7-付録-129 寛解導入期 8 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動

［CRD3001 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Treatment Group and Evaluation at Baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo				130 mg				6 mg/kg			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Creatinine[a]												
Week 8												
N	0	18	0	18	0	19	0	19	0	19	0	19
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
Normal	-	18 (100.0%)	-	18 (100.0%)	-	19 (100.0%)	-	19 (100.0%)	-	19 (100.0%)	-	19 (100.0%)
High	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
Total bilirubin[a]												
Week 8												
N	3	15	0	18	1	18	0	19	2	17	0	19
Low	2 (66.7%)	6 (40.0%)	-	8 (44.4%)	1 (100.0%)	6 (33.3%)	-	7 (36.8%)	1 (50.0%)	3 (17.6%)	-	4 (21.1%)
Normal	1 (33.3%)	9 (60.0%)	-	10 (55.6%)	0	12 (66.7%)	-	12 (63.2%)	1 (50.0%)	14 (82.4%)	-	15 (78.9%)
High	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0
ALT[a]												
Week 8												
N	0	18	0	18	0	18	1	19	0	18	1	19
Low	-	1 (5.6%)	-	1 (5.6%)	-	0	0	0	-	1 (5.6%)	0	1 (5.3%)
Normal	-	17 (94.4%)	-	17 (94.4%)	-	18 (100.0%)	1 (100.0%)	19 (100.0%)	-	17 (94.4%)	0	17 (89.5%)
High	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0	1 (100.0%)	1 (5.3%)
AST[a]												
Week 8												
N	0	18	0	18	2	16	1	19	2	16	1	19
Low	-	1 (5.6%)	-	1 (5.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal	-	17 (94.4%)	-	17 (94.4%)	2 (100.0%)	16 (100.0%)	1 (100.0%)	19 (100.0%)	2 (100.0%)	15 (93.8%)	0	17 (89.5%)
High	-	0	-	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (100.0%)	2 (10.5%)

[a] Cell counts represent the number of subjects.

表 2.7.4.7-付録-130 寛解導入期 8 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動

［CRD3002 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Treatment Group and Evaluation at Baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo				130 mg				6 mg/kg			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Creatinine[a]												
Week 8												
N	0	7	0	7	0	7	0	7	0	9	0	9
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
Normal	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	9 (100.0%)	-	9 (100.0%)
High	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
Total bilirubin[a]												
Week 8												
N	3	4	0	7	1	6	0	7	2	7	0	9
Low	3 (100.0%)	0	-	3 (42.9%)	1 (100.0%)	0	-	1 (14.3%)	0	2 (28.6%)	-	2 (22.2%)
Normal	0	4 (100.0%)	-	4 (57.1%)	0	6 (100.0%)	-	6 (85.7%)	2 (100.0%)	5 (71.4%)	-	7 (77.8%)
High	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0
ALT[a]												
Week 8												
N	0	7	0	7	0	7	0	7	1	8	0	9
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0
Normal	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (87.5%)	-	8 (88.9%)
High	-	0	-	0	-	0	-	0	0	1 (12.5%)	-	1 (11.1%)
AST[a]												
Week 8												
N	0	7	0	7	0	7	0	7	1	7	1	9
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	0	0
Normal	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (85.7%)	1 (100.0%)	8 (88.9%)
High	-	0	-	0	-	0	-	0	0	1 (14.3%)	0	1 (11.1%)

[a] Cell counts represent the number of subjects.

表 2.7.4.7-付録-131 寛解維持期 44 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
	placebo SC[a,b]				ustekinumab[b] 90 mg SC q12w				ustekinumab[b] 90 mg SC q8w			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Creatinine[c]												
Week 44												
N	0	2	0	2	0	6	0	6	0	7	0	7
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	-	6 (100.0%)	-	6 (100.0%)	-	7 (100.0%)	-	7 (100.0%)
High	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
Total bilirubin[c]												
Week 44												
N	0	2	0	2	0	6	0	6	2	5	0	7
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	1 (50.0%)	1 (20.0%)	-	2 (28.6%)
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	-	6 (100.0%)	-	6 (100.0%)	1 (50.0%)	4 (80.0%)	-	5 (71.4%)
High	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0
ALT[c]												
Week 44												
N	0	2	0	2	0	6	0	6	1	5	0	6
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	-	6 (100.0%)	-	6 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	-	6 (100.0%)
High	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0
AST[c]												
Week 44												
N	0	2	0	2	1	5	0	6	1	5	0	6
Low	-	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	-	6 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	-	6 (100.0%)
High	-	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Cell counts represent the number of subjects.

表 2.7.4.7-付録-132 寛解維持期 44 週目のクレアチニン，総ビリルビン，ALT 及び AST の変動

（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化なしで治験薬を投与された被験者）

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
	Responders to placebo IV induction dosing				Non-responders to IV induction dosing							
	placebo SC[a,b]				Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[b]				Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[c]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Creatinine[d]												
Week 44												
N	0	2	0	2	0	24	0	24	0	0	0	0
Low	-	0	-	0	-	0	-	0	-	-	-	-
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	-	24 (100.0%)	-	24 (100.0%)	-	-	-	-
High	-	0	-	0	-	0	-	0	-	-	-	-
Total bilirubin[d]												
Week 44												
N	0	2	0	2	6	18	0	24	0	0	0	0
Low	-	0	-	0	2 (33.3%)	4 (22.2%)	-	6 (25.0%)	-	-	-	-
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	4 (66.7%)	14 (77.8%)	-	18 (75.0%)	-	-	-	-
High	-	0	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-
ALT[d]												
Week 44												
N	0	2	0	2	0	24	0	24	0	0	0	0
Low	-	0	-	0	-	1 (4.2%)	-	1 (4.2%)	-	-	-	-
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	-	21 (87.5%)	-	21 (87.5%)	-	-	-	-
High	-	0	-	0	-	2 (8.3%)	-	2 (8.3%)	-	-	-	-
AST[d]												
Week 44												
N	0	2	0	2	2	22	0	24	0	0	0	0
Low	-	0	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-
Normal	-	2 (100.0%)	-	2 (100.0%)	2 (100.0%)	19 (86.4%)	-	21 (87.5%)	-	-	-	-
High	-	0	-	0	0	3 (13.6%)	-	3 (12.5%)	-	-	-	-

Treatment group and Evaluation at Baseline												
Responders to placebo IV induction dosing				Non-responders to IV induction dosing							
placebo SC[a,b]				Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[b]				Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[c]			
Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total

[a] Subjects who were in clinical response to Placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[c] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8..
[d] Cell counts represent the number of subjects.

表 2.7.4.7-付録-133 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた血液生化学検査値の顕著な異常変動の発現割合

（CRD3003 試験：試験全体：ランダム化され，治験薬を投与された responder）

		Ustekinumab maintenance		
	Placebo maintenance[a]	90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects treated	133	132	131	263
Alkaline Phosphatase (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
ALT (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
AST (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Total bilirubin (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Sodium (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Sodium (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Potassium (elevated)				
N	133	132	131	263

	Placebo maintenance[a]	Ustekinumab maintenance		
		90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Subjects with any abnormal value	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Potassium (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Chloride (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Chloride (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
BUN/urea (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Creatinine (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Albumin (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Total protein (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0

	Placebo maintenance[a]	Ustekinumab maintenance		
		90 mg q12w[a]	90 mg q8w[a]	Combined
Total protein (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Calcium (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Calcium (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Phosphate, inorganic (elevated)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0
Phosphate, inorganic (decreased)				
N	133	132	131	263
Subjects with any abnormal value	6 (4.5%)	5 (3.8%)	5 (3.8%)	10 (3.8%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0	0	0

[a] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.

表 2.7.4.7-付録-134 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた
血液生化学検査値の顕著な異常変動の発現割合
（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	593	1224
Alkaline Phosphatase (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	2 (0.3%)	6 (0.5%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (0.1%)
ALT (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	4 (0.7%)	9 (0.7%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.2%)	1 (0.1%)
AST (elevated)		
N	581	1218
Subjects with any abnormal value	5 (0.9%)	8 (0.7%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	2 (0.2%)
Total bilirubin (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	0	1 (0.1%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (0.1%)
Sodium (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Sodium (decreased)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Potassium (elevated)		
N	581	1220
Subjects with any abnormal value	4 (0.7%)	7 (0.6%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (0.1%)
Potassium (decreased)		
N	581	1220
Subjects with any abnormal value	1 (0.2%)	10 (0.8%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	3 (0.2%)
Chloride (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Chloride (decreased)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
BUN/urea (elevated)		
N	582	1220

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Creatinine (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	2 (0.3%)	5 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Albumin (decreased)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	8 (1.4%)	7 (0.6%)
Subjects with > 1 abnormal value	3 (0.5%)	2 (0.2%)
Total protein (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Total protein (decreased)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	1 (0.2%)	3 (0.2%)
Subjects with > 1 abnormal value	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Calcium (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	1 (0.2%)	5 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	2 (0.2%)
Calcium (decreased)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	1 (0.2%)	5 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (0.1%)
Phosphate, inorganic (elevated)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	0	5 (0.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Phosphate, inorganic (decreased)		
N	582	1220
Subjects with any abnormal value	10 (1.7%)	43 (3.5%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	7 (0.6%)

[a] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo.
[b] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were rerandomized to placebo.

[TSFLAB42B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFLAB42B.SAS] 09OCT2015, 16:15

表 2.7.4.7-付録-135 寛解導入期から寛解維持期の全期間に認められた
血液生化学検査値の顕著な異常変動の発現割合
（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の併合：
日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	31	73
Alkaline Phosphatase (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
ALT (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
AST (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Total bilirubin (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Sodium (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Sodium (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Potassium (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Potassium (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Chloride (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Chloride (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
BUN/urea (elevated)		
N	31	73

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Creatinine (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Albumin (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	2 (2.7%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	1 (1.4%)
Total protein (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Total protein (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	1 (1.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Calcium (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Calcium (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	1 (1.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Phosphate, inorganic (elevated)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	0	0
Subjects with > 1 abnormal value	0	0
Phosphate, inorganic (decreased)		
N	31	73
Subjects with any abnormal value	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Subjects with > 1 abnormal value	0	0

[a] Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo.
[b] Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were rerandomized to placebo.

表 2.7.4.7-付録-136 寛解導入期 6 週目及び最終安全性追跡調査時の
抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約
［CRD3001 試験：日本人集団：
本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg	Combined
Analysis set: Treated subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	19	19	38
Week 6			
Subjects with appropriate samples [a]	19	19	38
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [b,c]	0	0	0
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [b,d]	19 (100.0%)	19 (100.0%)	38 (100.0%)
Final Safety Visit			
Subjects with appropriate samples [a]	19	19	38
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [b,c]	0	0	0
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [b,d]	19 (100.0%)	19 (100.0%)	38 (100.0%)

[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first study agent administration through the evaluation visit.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples at the evaluation visit.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time up to the evaluation visit.
[d] Excludes subjects who were positive at any time up to the evaluation visit and includes subjects whose samples may contain ustekinumab at the evaluation visit.

[TJPIR01A.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tjpir01a.sas] 09JAN2014, 11:30

表 2.7.4.7-付録-137 寛解導入期 6 週目の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約
［CRD3002 試験：日本人集団：
本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

	Ustekinumab		
	130 mg	6 mg/kg	Combined
Analysis set: Treated subjects excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	8	9	17
Week 6			
Subjects with appropriate samples [a]	8	9	17
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [b,c]	0	0	0
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [b,d]	8 (100.0%)	9 (100.0%)	17 (100.0%)

[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first study agent administration through the evaluation visit.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples at the evaluation visit.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time up to the evaluation visit.
[d] Excludes subjects who were positive at any time up to the evaluation visit and includes subjects whose samples may contain ustekinumab at the evaluation visit.

[TJPIR01A.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\TJPIR01a.sas] 17DEC2014, 09:22

表 2.7.4.7-付録-138 寛解維持期（最大 44 週間）の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約

（CRD3003 試験：日本人集団：寛解導入期又は寛解維持期に本剤を投与された被験者）

	Responders to ustekinumab IV induction dosing[a]	Non-responders to IV		Total
		Non-responders to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[b]	Non-responders to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance[c]	
Analysis set: Treated subjects who received a dose of ustekinumab either in induction or maintenance(Japanese subjects only)	21	18	31	70
Subjects with appropriate samples [d]	21	18	31	70
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time during maintenance [e,f]	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
Titers				
1:50	0	-	-	0
1:100	1	-	-	1
1:200	0	-	-	0
1:400	0	-	-	0
1:800	0	-	-	0
1:1600	0	-	-	0
1:3200	0	-	-	0
1:6400	0	-	-	0
1:51200	0	-	-	0
Subjects negative for antibodies to ustekinumab during maintenance [e,g]	20 (95.2%)	18 (100.0%)	31 (100.0%)	69 (98.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0. Subject who achieved clinical response at Week 8 and initiated ustekinumab 90 mg SC q12w.
[c] Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0. Subject who achieved clinical response at Week 8 and initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects with appropriate samples had 1 or more evaluable samples obtained from induction Week 6 through maintenance Week 44.
[e] Denominator is number of subjects with appropriate samples.
[f] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time from induction Week 6 through maintenance Week 44.
[g] Excludes subjects who were positive at any time from induction Week 6 through maintenance Week 44 and includes subjects whose samples may contain ustekinumab at the evaluation visit.

表 2.7.4.7-付録-139 寛解維持期（最大 44 週間）の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬の用量調節を受けた被験者）

		ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total
Analysis set: Treated subjects who were randomized and had a dose adjustment(Japanese subjects only)	1	1	2	3	4
Subjects with appropriate samples [b]	1	1	2	3	4
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time during maintenance [c,d]	0	0	0	0	0
Titers					
1:50	-	-	-	-	-
1:100	-	-	-	-	-
1:200	-	-	-	-	-
1:400	-	-	-	-	-
1:800	-	-	-	-	-
1:1600	-	-	-	-	-
1:3200	-	-	-	-	-
1:6400	-	-	-	-	-
1:51200	-	-	-	-	-
Subjects negative for antibodies to ustekinumab during maintenance [c,e]	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects with appropriate samples had 1 or more evaluable samples obtained from induction Week 6 through maintenance Week 44.
[c] Denominator is number of subjects with appropriate samples.
[d] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time from induction Week 6 through maintenance Week 44.
[e] Excludes subjects who were positive at any time from induction Week 6 through maintenance Week 44 and includes subjects whose samples may contain ustekinumab at the evaluation visit.

[TJPIR02AA.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpir02aa.sas] 28OCT2015, 23:55

表 2.7.4.7-付録-140 寛解維持期（最大 44 週間）の抗ウステキヌマブ抗体検査結果の要約
（CRD3003 試験：日本人集団：ランダム化後に治験薬の用量調節を受けなかった被験者）

		ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total
Analysis set: Treated subjects who were randomized and did not had a dose adjustment(Japanese subjects only)	3	7	7	14	17
Subjects with appropriate samples [b]	3	7	7	14	17
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time during maintenance [c,d]	0	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)	1 (5.9%)
Titers					
1:50	-	0	-	0	0
1:100	-	1	-	1	1
1:200	-	0	-	0	0
1:400	-	0	-	0	0
1:800	-	0	-	0	0
1:1600	-	0	-	0	0
1:3200	-	0	-	0	0
1:6400	-	0	-	0	0
1:51200	-	0	-	0	0
Subjects negative for antibodies to ustekinumab during maintenance [c,e]	3 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)	16 (94.1%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects with appropriate samples had 1 or more evaluable samples obtained from induction Week 6 through maintenance Week 44.
[c] Denominator is number of subjects with appropriate samples.
[d] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time from induction Week 6 through maintenance Week 44.
[e] Excludes subjects who were positive at any time from induction Week 6 through maintenance Week 44 and includes subjects whose samples may contain ustekinumab at the evaluation visit.

[TJPIR02BA.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpir02ba.sas] 28OCT2015, 23:55

表 2.7.4.7-付録-141 寛解導入期（0～8 週目）に認められた感染症の血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別発現割合

［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
		Serum Concentration Quartiles at Week 8[a]			
	Placebo	≤1st Quartile	>1st and ≤2nd Quartile	>2nd and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: Treated subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	27	7	6	6	6
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	8.41	8.12	8.00	7.88
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[b]	6 (22.2%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
System-organ class/preferred term					
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.7%)	0	1 (16.7%)	0	0
発熱	1 (3.7%)	0	1 (16.7%)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (14.8%)	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
肛門膿瘍	1 (3.7%)	0	0	0	0
感染性瘻孔	1 (3.7%)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (16.7%)
鼻咽頭炎	2 (7.4%)	1 (14.3%)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (16.7%)	0
外陰部炎	0	0	0	1 (16.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (3.7%)	0	0	0	0

[a] 1st quartile = 1.18 µg/mL, 2nd quartile = 1.78 µg/mL, 3rd quartile = 3.87 µg/mL are based on Japanese subjects in ustekinumab 6 mg/kg, and 130 mg combined group.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPINFE02.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpinfe02.sas] 29OCT2015, 03:54

表 2.7.4.7-付録-142 寛解導入期（0～8 週目）に認められた重篤な有害事象の血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別発現割合

［CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：本剤を投与された被験者（試験中断前に組み入れられた被験者は除外）］

		Ustekinumab			
		Serum Concentration Quartiles at Week 8[a]			
	Placebo	≤1st Quartile	>1st and ≤2nd Quartile	>2nd and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: Treated subjects in CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start (Japanese subjects only)	27	7	6	6	6
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	8.41	8.12	8.00	7.88
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	2 (7.4%)	0	0	1 (16.7%)	0
System-organ class/preferred term					
胃腸障害	2 (7.4%)	0	0	1 (16.7%)	0
クローン病	2 (7.4%)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (16.7%)	0

[a] 1st quartile = 1.18 µg/mL, 2nd quartile = 1.78 µg/mL, 3rd quartile = 3.87 µg/mL are based on Japanese subjects in ustekinumab 6 mg/kg, and 130 mg combined group.

[TJPSAE02.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_JPKK\tjpsae02.sas] 29OCT2015, 03:52

表 2.7.4.7-付録-143 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
有害事象の人口統計学的特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Weight (kg)		
< 69.0 [c]		
N	290	693
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.15
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	185 (63.8%)	420 (60.6%)
≥ 69.0 [c]		
N	334	669
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	208 (62.3%)	413 (61.7%)
Age (yrs)		
<45		
N	419	943
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	264 (63.0%)	586 (62.1%)
≥45		
N	205	419
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	129 (62.9%)	247 (58.9%)
<65		
N	605	1313
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	379 (62.6%)	805 (61.3%)
≥65		
N	19	49
Avg duration of follow-up (weeks)	8.02	8.00
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	14 (73.7%)	28 (57.1%)
Sex		
Male		
N	298	573
Avg duration of follow-up (weeks)	8.20	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	160 (53.7%)	316 (55.1%)
Female		
N	326	789
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	233 (71.5%)	517 (65.5%)
Race		
White		
N	545	1182
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	350 (64.2%)	723 (61.2%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Black or African American		
N	21	44
Avg duration of follow-up (weeks)	8.01	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	15 (71.4%)	31 (70.5%)
Asian		
N	39	83
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	21 (53.8%)	42 (50.6%)
Other		
N	19	53
Avg duration of follow-up (weeks)	8.38	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	7 (36.8%)	37 (69.8%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Median.

[TSFSUB21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB21A.SAS] 09OCT2015, 16:20

表 2.7.4.7-付録-144 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
重篤な有害事象の人口統計学的特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Weight (kg)		
< 69.0 [c]		
N	290	693
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.15
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	23 (7.9%)	47 (6.8%)
≥ 69.0 [c]		
N	334	669
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	17 (5.1%)	25 (3.7%)
Age (yrs)		
<45		
N	419	943
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	31 (7.4%)	51 (5.4%)
≥45		
N	205	419
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	9 (4.4%)	21 (5.0%)
<65		
N	605	1313
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	39 (6.4%)	69 (5.3%)
≥65		
N	19	49
Avg duration of follow-up (weeks)	8.02	8.00
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	1 (5.3%)	3 (6.1%)
Sex		
Male		
N	298	573
Avg duration of follow-up (weeks)	8.20	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	19 (6.4%)	25 (4.4%)
Female		
N	326	789
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	21 (6.4%)	47 (6.0%)
Race		
White		
N	545	1182
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	35 (6.4%)	60 (5.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Black or African American		
N	21	44
Avg duration of follow-up (weeks)	8.01	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	3 (14.3%)	1 (2.3%)
Asian		
N	39	83
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	2 (5.1%)	4 (4.8%)
Other		
N	19	53
Avg duration of follow-up (weeks)	8.38	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	0	7 (13.2%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] Number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events during placebo-controlled induction (Week 0 to Week 8) by demographic factors; treated subjects in Phase 2 (C0379T07 and C0743T26) and Phase 3 (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002) Crohn's disease studies.
[c] Median.

[TSFSUB21B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB21B.SAS] 09OCT2015, 16:20

表 2.7.4.7-付録-145 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
感染症の人口統計学的特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Weight (kg)		
< 69.0 [c]		
N	290	693
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.15
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	61 (21.0%)	151 (21.8%)
≥ 69.0 [c]		
N	334	669
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	86 (25.7%)	146 (21.8%)
Age (yrs)		
<45		
N	419	943
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	98 (23.4%)	225 (23.9%)
≥45		
N	205	419
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	49 (23.9%)	72 (17.2%)
<65		
N	605	1313
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	142 (23.5%)	290 (22.1%)
≥65		
N	19	49
Avg duration of follow-up (weeks)	8.02	8.00
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	5 (26.3%)	7 (14.3%)
Sex		
Male		
N	298	573
Avg duration of follow-up (weeks)	8.20	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	58 (19.5%)	93 (16.2%)
Female		
N	326	789
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	89 (27.3%)	204 (25.9%)
Race		
White		
N	545	1182
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	129 (23.7%)	256 (21.7%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Black or African American		
N	21	44
Avg duration of follow-up (weeks)	8.01	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	7 (33.3%)	10 (22.7%)
Asian		
N	39	83
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	8 (20.5%)	13 (15.7%)
Other		
N	19	53
Avg duration of follow-up (weeks)	8.38	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	3 (15.8%)	18 (34.0%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] Number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events during placebo-controlled induction (Week 0 to Week 8) by demographic factors; treated subjects in Phase 2 (C0379T07 and C0743T26) and Phase 3 (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002) Crohn's disease studies.
[c] Median.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB21C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB21C.SAS] 09OCT2015, 16:21

表 2.7.4.7-付録-146 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
治験薬投与中止に至った有害事象の人口統計学的特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
Weight (kg)		
< 69.0 [c]		
N	290	693
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.15
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	17 (5.9%)	17 (2.5%)
≥ 69.0 [c]		
N	334	669
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	10 (3.0%)	9 (1.3%)
Age (yrs)		
<45		
N	419	943
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	20 (4.8%)	15 (1.6%)
≥45		
N	205	419
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	7 (3.4%)	11 (2.6%)
<65		
N	605	1313
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	26 (4.3%)	25 (1.9%)
≥65		
N	19	49
Avg duration of follow-up (weeks)	8.02	8.00
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	1 (5.3%)	1 (2.0%)
Sex		
Male		
N	298	573
Avg duration of follow-up (weeks)	8.20	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	6 (2.0%)	10 (1.7%)
Female		
N	326	789
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	21 (6.4%)	16 (2.0%)
Race		
White		
N	545	1182
Avg duration of follow-up (weeks)	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	25 (4.6%)	25 (2.1%)

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Black or African American		
N	21	44
Avg duration of follow-up (weeks)	8.01	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	1 (4.8%)	0
Asian		
N	39	83
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	1 (2.6%)	0
Other		
N	19	53
Avg duration of follow-up (weeks)	8.38	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	0	1 (1.9%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] Number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events during placebo-controlled induction (Week 0 to Week 8) by demographic factors; treated subjects in Phase 2 (C0379T07 and C0743T26) and Phase 3 (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002) Crohn's disease studies.
[c] Median.

[TSFSUB21D.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB21D.SAS] 09OCT2015, 16:22

表 2.7.4.7-付録-147 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象の
寛解導入期の人口統計学的特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Weight (kg)		
< 69.0[d]		
N	92	174
Avg duration of follow-up (weeks)	25.82	31.51
Avg duration of treatment (weeks)	19.67	23.21
Subjects with adverse events	69 (75.0%)	137 (78.7%)
Total subject-years of follow-up	46	105
Number of adverse events	268	592
Event rate per 100 subject-years	586.64	561.52
≥ 69.0[d]		
N	114	161
Avg duration of follow-up (weeks)	25.25	31.08
Avg duration of treatment (weeks)	19.70	23.61
Subjects with adverse events	96 (84.2%)	122 (75.8%)
Total subject-years of follow-up	55	96
Number of adverse events	365	461
Event rate per 100 subject-years	659.35	479.06
Age (yrs)		
< 45		
N	136	232
Avg duration of follow-up (weeks)	25.88	30.79
Avg duration of treatment (weeks)	19.98	22.80
Subjects with adverse events	111 (81.6%)	178 (76.7%)
Total subject-years of follow-up	68	137
Number of adverse events	453	693
Event rate per 100 subject-years	669.15	504.48
≥45		
N	70	103
Avg duration of follow-up (weeks)	24.77	32.46
Avg duration of treatment (weeks)	19.11	24.76
Subjects with adverse events	54 (77.1%)	81 (78.6%)
Total subject-years of follow-up	33	64
Number of adverse events	180	360
Event rate per 100 subject-years	539.84	559.95
< 65		
N	197	320
Avg duration of follow-up (weeks)	25.66	31.22
Avg duration of treatment (weeks)	19.83	23.27
Subjects with adverse events	158 (80.2%)	245 (76.6%)
Total subject-years of follow-up	97	192
Number of adverse events	607	1004
Event rate per 100 subject-years	624.43	522.60
≥65		
N	9	15
Avg duration of follow-up (weeks)	22.14	33.09
Avg duration of treatment (weeks)	16.57	26.26
Subjects with adverse events	7 (77.8%)	14 (93.3%)
Total subject-years of follow-up	4	10
Number of adverse events	26	49
Event rate per 100 subject-years	678.42	513.41

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Sex		
Male		
N	91	138
Avg duration of follow-up (weeks)	26.18	32.49
Avg duration of treatment (weeks)	20.31	24.46
Subjects with adverse events	74 (81.3%)	102 (73.9%)
Total subject-years of follow-up	46	86
Number of adverse events	258	349
Event rate per 100 subject-years	563.16	404.79
Female		
N	115	197
Avg duration of follow-up (weeks)	24.97	30.47
Avg duration of treatment (weeks)	19.19	22.66
Subjects with adverse events	91 (79.1%)	157 (79.7%)
Total subject-years of follow-up	55	115
Number of adverse events	375	704
Event rate per 100 subject-years	679.00	609.83
Race		
White		
N	184	288
Avg duration of follow-up (weeks)	24.99	30.97
Avg duration of treatment (weeks)	19.16	23.26
Subjects with adverse events	144 (78.3%)	220 (76.4%)
Total subject-years of follow-up	88	172
Number of adverse events	557	890
Event rate per 100 subject-years	629.91	518.80
Black or African American		
N	9	9
Avg duration of follow-up (weeks)	29.56	34.75
Avg duration of treatment (weeks)	22.65	23.16
Subjects with adverse events	8 (88.9%)	8 (88.9%)
Total subject-years of follow-up	5	6
Number of adverse events	37	47
Event rate per 100 subject-years	723.31	781.54
Asian		
N	7	26
Avg duration of follow-up (weeks)	33.39	36.62
Avg duration of treatment (weeks)	28.61	28.51
Subjects with adverse events	7 (100.0%)	22 (84.6%)
Total subject-years of follow-up	4	18
Number of adverse events	14	74
Event rate per 100 subject-years	311.49	404.14
Other		
N	6	12
Avg duration of follow-up (weeks)	26.05	25.07
Avg duration of treatment (weeks)	21.19	15.98
Subjects with adverse events	6 (100.0%)	9 (75.0%)
Total subject-years of follow-up	3	6
Number of adverse events	25	42
Event rate per 100 subject-years	831.81	725.93

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] median.

表 2.7.4.7-付録-148 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な有害事象の
寛解導入期の人口統計学的特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Weight (kg)		
< 69.0[d]		
N	92	174
Avg duration of follow-up (weeks)	25.82	31.51
Avg duration of treatment (weeks)	19.67	23.21
Subjects with serious adverse events	10 (10.9%)	21 (12.1%)
Total subject-years of follow-up	46	105
Number of serious adverse events	11	27
Event rate per 100 subject-years	24.08	25.61
≥ 69.0[d]		
N	114	161
Avg duration of follow-up (weeks)	25.25	31.08
Avg duration of treatment (weeks)	19.70	23.61
Subjects with serious adverse events	14 (12.3%)	12 (7.5%)
Total subject-years of follow-up	55	96
Number of serious adverse events	14	13
Event rate per 100 subject-years	25.29	13.51
Age (yrs)		
< 45		
N	136	232
Avg duration of follow-up (weeks)	25.88	30.79
Avg duration of treatment (weeks)	19.98	22.80
Subjects with serious adverse events	17 (12.5%)	21 (9.1%)
Total subject-years of follow-up	68	137
Number of serious adverse events	18	25
Event rate per 100 subject-years	26.59	18.20
≥45		
N	70	103
Avg duration of follow-up (weeks)	24.77	32.46
Avg duration of treatment (weeks)	19.11	24.76
Subjects with serious adverse events	7 (10.0%)	12 (11.7%)
Total subject-years of follow-up	33	64
Number of serious adverse events	7	15
Event rate per 100 subject-years	20.99	23.33
< 65		
N	197	320
Avg duration of follow-up (weeks)	25.66	31.22
Avg duration of treatment (weeks)	19.83	23.27
Subjects with serious adverse events	22 (11.2%)	29 (9.1%)
Total subject-years of follow-up	97	192
Number of serious adverse events	23	34
Event rate per 100 subject-years	23.66	17.70
≥65		
N	9	15
Avg duration of follow-up (weeks)	22.14	33.09
Avg duration of treatment (weeks)	16.57	26.26
Subjects with serious adverse events	2 (22.2%)	4 (26.7%)
Total subject-years of follow-up	4	10
Number of serious adverse events	2	6
Event rate per 100 subject-years	52.19	62.87

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Sex		
Male		
N	91	138
Avg duration of follow-up (weeks)	26.18	32.49
Avg duration of treatment (weeks)	20.31	24.46
Subjects with serious adverse events	11 (12.1%)	16 (11.6%)
Total subject-years of follow-up	46	86
Number of serious adverse events	11	21
Event rate per 100 subject-years	24.01	24.36
Female		
N	115	197
Avg duration of follow-up (weeks)	24.97	30.47
Avg duration of treatment (weeks)	19.19	22.66
Subjects with serious adverse events	13 (11.3%)	17 (8.6%)
Total subject-years of follow-up	55	115
Number of serious adverse events	14	19
Event rate per 100 subject-years	25.35	16.46
Race		
White		
N	184	288
Avg duration of follow-up (weeks)	24.99	30.97
Avg duration of treatment (weeks)	19.16	23.26
Subjects with serious adverse events	22 (12.0%)	28 (9.7%)
Total subject-years of follow-up	88	172
Number of serious adverse events	23	34
Event rate per 100 subject-years	26.01	19.82
Black or African American		
N	9	9
Avg duration of follow-up (weeks)	29.56	34.75
Avg duration of treatment (weeks)	22.65	23.16
Subjects with serious adverse events	2 (22.2%)	1 (11.1%)
Total subject-years of follow-up	5	6
Number of serious adverse events	2	1
Event rate per 100 subject-years	39.10	16.63
Asian		
N	7	26
Avg duration of follow-up (weeks)	33.39	36.62
Avg duration of treatment (weeks)	28.61	28.51
Subjects with serious adverse events	0	4 (15.4%)
Total subject-years of follow-up	4	18
Number of serious adverse events	0	5
Event rate per 100 subject-years	0.00	27.31
Other		
N	6	12
Avg duration of follow-up (weeks)	26.05	25.07
Avg duration of treatment (weeks)	21.19	15.98
Subjects with serious adverse events	0	0
Total subject-years of follow-up	3	6
Number of serious adverse events	0	0
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.00

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] median.

[TSFSUB31B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB31B.SAS] 09OCT2015, 16:25

表 2.7.4.7-付録-149 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた感染症の
寛解導入期の人口統計学的特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Weight (kg)		
< 69.0[d]		
N	92	174
Avg duration of follow-up (weeks)	25.82	31.51
Avg duration of treatment (weeks)	19.67	23.21
Subjects with infections[e]	37 (40.2%)	74 (42.5%)
Total subject-years of follow-up	46	105
Number of infections[e]	59	144
Event rate per 100 subject-years	129.15	136.59
≥ 69.0[d]		
N	114	161
Avg duration of follow-up (weeks)	25.25	31.08
Avg duration of treatment (weeks)	19.70	23.61
Subjects with infections[e]	48 (42.1%)	67 (41.6%)
Total subject-years of follow-up	55	96
Number of infections[e]	67	113
Event rate per 100 subject-years	121.03	117.43
Age (yrs)		
< 45		
N	136	232
Avg duration of follow-up (weeks)	25.88	30.79
Avg duration of treatment (weeks)	19.98	22.80
Subjects with infections[e]	56 (41.2%)	96 (41.4%)
Total subject-years of follow-up	68	137
Number of infections[e]	89	183
Event rate per 100 subject-years	131.47	133.22
≥45		
N	70	103
Avg duration of follow-up (weeks)	24.77	32.46
Avg duration of treatment (weeks)	19.11	24.76
Subjects with infections[e]	29 (41.4%)	45 (43.7%)
Total subject-years of follow-up	33	64
Number of infections[e]	37	74
Event rate per 100 subject-years	110.97	115.10
< 65		
N	197	320
Avg duration of follow-up (weeks)	25.66	31.22
Avg duration of treatment (weeks)	19.83	23.27
Subjects with infections[e]	81 (41.1%)	132 (41.3%)
Total subject-years of follow-up	97	192
Number of infections[e]	122	242
Event rate per 100 subject-years	125.50	125.97
≥65		
N	9	15
Avg duration of follow-up (weeks)	22.14	33.09
Avg duration of treatment (weeks)	16.57	26.26
Subjects with infections[e]	4 (44.4%)	9 (60.0%)
Total subject-years of follow-up	4	10
Number of infections[e]	4	15
Event rate per 100 subject-years	104.37	157.17

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Sex		
Male		
N	91	138
Avg duration of follow-up (weeks)	26.18	32.49
Avg duration of treatment (weeks)	20.31	24.46
Subjects with infections[e]	40 (44.0%)	52 (37.7%)
Total subject-years of follow-up	46	86
Number of infections[e]	54	85
Event rate per 100 subject-years	117.87	98.59
Female		
N	115	197
Avg duration of follow-up (weeks)	24.97	30.47
Avg duration of treatment (weeks)	19.19	22.66
Subjects with infections[e]	45 (39.1%)	89 (45.2%)
Total subject-years of follow-up	55	115
Number of infections[e]	72	172
Event rate per 100 subject-years	130.37	148.99
Race		
White		
N	184	288
Avg duration of follow-up (weeks)	24.99	30.97
Avg duration of treatment (weeks)	19.16	23.26
Subjects with infections[e]	77 (41.8%)	118 (41.0%)
Total subject-years of follow-up	88	172
Number of infections[e]	113	214
Event rate per 100 subject-years	127.79	124.75
Black or African American		
N	9	9
Avg duration of follow-up (weeks)	29.56	34.75
Avg duration of treatment (weeks)	22.65	23.16
Subjects with infections[e]	4 (44.4%)	4 (44.4%)
Total subject-years of follow-up	5	6
Number of infections[e]	9	9
Event rate per 100 subject-years	175.94	149.66
Asian		
N	7	26
Avg duration of follow-up (weeks)	33.39	36.62
Avg duration of treatment (weeks)	28.61	28.51
Subjects with infections[e]	3 (42.9%)	15 (57.7%)
Total subject-years of follow-up	4	18
Number of infections[e]	3	29
Event rate per 100 subject-years	66.75	158.38
Other		
N	6	12
Avg duration of follow-up (weeks)	26.05	25.07
Avg duration of treatment (weeks)	21.19	15.98
Subjects with infections[e]	1 (16.7%)	4 (33.3%)
Total subject-years of follow-up	3	6
Number of infections[e]	1	5
Event rate per 100 subject-years	33.27	86.42

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] median.
[e] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-150 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
治験薬投与中止に至った有害事象の寛解導入期の人口統計学的特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
Weight (kg)		
< 69.0[d]		
N	92	174
Avg duration of follow-up (weeks)	25.82	31.51
Avg duration of treatment (weeks)	19.67	23.21
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	6 (6.5%)	12 (6.9%)
Total subject-years of follow-up	46	105
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	6	14
Event rate per 100 subject-years	13.13	13.28
≥ 69.0[d]		
N	114	161
Avg duration of follow-up (weeks)	25.25	31.08
Avg duration of treatment (weeks)	19.70	23.61
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	7 (6.1%)	3 (1.9%)
Total subject-years of follow-up	55	96
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	8	3
Event rate per 100 subject-years	14.45	3.12
Age (yrs)		
< 45		
N	136	232
Avg duration of follow-up (weeks)	25.88	30.79
Avg duration of treatment (weeks)	19.98	22.80
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	10 (7.4%)	10 (4.3%)
Total subject-years of follow-up	68	137
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	10	12
Event rate per 100 subject-years	14.77	8.74
≥45		
N	70	103
Avg duration of follow-up (weeks)	24.77	32.46
Avg duration of treatment (weeks)	19.11	24.76
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	3 (4.3%)	5 (4.9%)
Total subject-years of follow-up	33	64
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	4	5
Event rate per 100 subject-years	12.00	7.78
< 65		
N	197	320
Avg duration of follow-up (weeks)	25.66	31.22
Avg duration of treatment (weeks)	19.83	23.27
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	13 (6.6%)	15 (4.7%)
Total subject-years of follow-up	97	192
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	14	17

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Event rate per 100 subject-years	14.40	8.85
≥65		
N	9	15
Avg duration of follow-up (weeks)	22.14	33.09
Avg duration of treatment (weeks)	16.57	26.26
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	0	0
Total subject-years of follow-up	4	10
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	0	0
Event rate per 100 subject-years	0.00	0.00
Sex		
Male		
N	91	138
Avg duration of follow-up (weeks)	26.18	32.49
Avg duration of treatment (weeks)	20.31	24.46
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	8 (8.8%)	4 (2.9%)
Total subject-years of follow-up	46	86
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	8	4
Event rate per 100 subject-years	17.46	4.64
Female		
N	115	197
Avg duration of follow-up (weeks)	24.97	30.47
Avg duration of treatment (weeks)	19.19	22.66
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	5 (4.3%)	11 (5.6%)
Total subject-years of follow-up	55	115
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	6	13
Event rate per 100 subject-years	10.86	11.26
Race		
White		
N	184	288
Avg duration of follow-up (weeks)	24.99	30.97
Avg duration of treatment (weeks)	19.16	23.26
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	11 (6.0%)	11 (3.8%)
Total subject-years of follow-up	88	172
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	12	13
Event rate per 100 subject-years	13.57	7.58
Black or African American		
N	9	9
Avg duration of follow-up (weeks)	29.56	34.75
Avg duration of treatment (weeks)	22.65	23.16
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	2 (22.2%)	1 (11.1%)
Total subject-years of follow-up	5	6
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	2	1
Event rate per 100 subject-years	39.10	16.63
Asian		
N	7	26
Avg duration of follow-up (weeks)	33.39	36.62
Avg duration of treatment (weeks)	28.61	28.51
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	0	2 (7.7%)

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Total subject-years of follow-up	4	18
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	0	2
Event rate per 100 subject-years	0.00	10.92
Other		
N	6	12
Avg duration of follow-up (weeks)	26.05	25.07
Avg duration of treatment (weeks)	21.19	15.98
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	0	1 (8.3%)
Total subject-years of follow-up	3	6
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	0	1
Event rate per 100 subject-years	0.00	17.28

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] median.

[TSFSUB31D.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB31D.SAS] 09OCT2015, 16:26

表 2.7.4.7-付録-151 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
有害事象の人口統計学的特性別要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	55
Weight (kg)		
< 56.8 [c]		
N	17	24
Avg duration of follow-up (weeks)	8.05	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	11 (64.7%)	15 (62.5%)
≥ 56.8 [c]		
N	10	31
Avg duration of follow-up (weeks)	7.39	7.94
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	4 (40.0%)	11 (35.5%)
Age (yrs)		
<45		
N	22	46
Avg duration of follow-up (weeks)	7.65	8.01
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	12 (54.5%)	24 (52.2%)
≥45		
N	5	9
Avg duration of follow-up (weeks)	8.49	8.06
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	3 (60.0%)	2 (22.2%)
<65		
N	27	52
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	8.03
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	15 (55.6%)	25 (48.1%)
≥65		
N	0	3
Avg duration of follow-up (weeks)	-	7.81
Avg exposure (number of administrations)	-	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	-	1 (33.3%)
Sex		
Male		
N	16	39
Avg duration of follow-up (weeks)	7.58	7.99
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	8 (50.0%)	16 (41.0%)
Female		
N	11	16
Avg duration of follow-up (weeks)	8.13	8.08
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	7 (63.6%)	10 (62.5%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Median based on Japanese subjects.

[TJPSUB21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSUB21A.SAS] 28OCT2015, 23:49

表 2.7.4.7-付録-152 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
重篤な有害事象の人口統計学的特性別要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	55
Weight (kg)		
< 56.8 [c]		
N	17	24
Avg duration of follow-up (weeks)	8.05	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	1 (5.9%)	1 (4.2%)
≥ 56.8 [c]		
N	10	31
Avg duration of follow-up (weeks)	7.39	7.94
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	1 (10.0%)	1 (3.2%)
Age (yrs)		
<45		
N	22	46
Avg duration of follow-up (weeks)	7.65	8.01
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	2 (9.1%)	2 (4.3%)
≥45		
N	5	9
Avg duration of follow-up (weeks)	8.49	8.06
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	0	0
<65		
N	27	52
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	8.03
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	2 (7.4%)	2 (3.8%)
≥65		
N	0	3
Avg duration of follow-up (weeks)	-	7.81
Avg exposure (number of administrations)	-	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	-	0
Sex		
Male		
N	16	39
Avg duration of follow-up (weeks)	7.58	7.99
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	1 (6.3%)	2 (5.1%)
Female		
N	11	16
Avg duration of follow-up (weeks)	8.13	8.08
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	1 (9.1%)	0

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] Number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events during placebo-controlled induction (Week 0 to Week 8) by demographic factors; treated subjects in Phase 2 (C0379T07 and C0743T26) and Phase 3 (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002) Crohn's disease studies.
[c] Median based on Japanese subjects.

[TJPSUB21B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSUB21B.SAS] 28OCT2015, 23:50

表 2.7.4.7-付録-153 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
感染症の人口統計学的特性別要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	55
Weight (kg)		
< 56.8 [c]		
N	17	24
Avg duration of follow-up (weeks)	8.05	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	5 (29.4%)	9 (37.5%)
≥ 56.8 [c]		
N	10	31
Avg duration of follow-up (weeks)	7.39	7.94
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	1 (10.0%)	3 (9.7%)
Age (yrs)		
<45		
N	22	46
Avg duration of follow-up (weeks)	7.65	8.01
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	4 (18.2%)	11 (23.9%)
≥45		
N	5	9
Avg duration of follow-up (weeks)	8.49	8.06
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	2 (40.0%)	1 (11.1%)
<65		
N	27	52
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	8.03
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	6 (22.2%)	12 (23.1%)
≥65		
N	0	3
Avg duration of follow-up (weeks)	-	7.81
Avg exposure (number of administrations)	-	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	-	0
Sex		
Male		
N	16	39
Avg duration of follow-up (weeks)	7.58	7.99
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	3 (18.8%)	8 (20.5%)
Female		
N	11	16
Avg duration of follow-up (weeks)	8.13	8.08
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[d]	3 (27.3%)	4 (25.0%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] Number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events during placebo-controlled induction (Week 0 to Week 8) by demographic factors; treated subjects in Phase 2 (C0379T07 and C0743T26) and Phase 3 (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002) Crohn's disease studies.
[c] Median based on Japanese subjects.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSUB21C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSUB21C.SAS] 28OCT2015, 23:50

表 2.7.4.7-付録-154 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
有害事象のベースライン時の疾患特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
CDAI score		
≤ 300		
N	307	599
Avg duration of follow-up (weeks)	8.23	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	187 (60.9%)	344 (57.4%)
> 300		
N	317	763
Avg duration of follow-up (weeks)	8.07	8.11
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	206 (65.0%)	489 (64.1%)
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	165	391
Avg duration of follow-up (weeks)	8.21	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	100 (60.6%)	229 (58.6%)
> 5 to ≤ 15		
N	283	614
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	177 (62.5%)	378 (61.6%)
> 15		
N	176	357
Avg duration of follow-up (weeks)	8.09	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	116 (65.9%)	226 (63.3%)
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	115	295
Avg duration of follow-up (weeks)	8.22	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	79 (68.7%)	166 (56.3%)
Colon only		
N	136	282
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	76 (55.9%)	159 (56.4%)
Ileum and colon		
N	366	777
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	234 (63.9%)	502 (64.6%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.

[TSFSUB22A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB22A.SAS] 09OCT2015, 16:22

表 2.7.4.7-付録-155 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
重篤な有害事象のベースライン時の疾患特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
CDAI score		
≤ 300		
N	307	599
Avg duration of follow-up (weeks)	8.23	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	15 (4.9%)	24 (4.0%)
> 300		
N	317	763
Avg duration of follow-up (weeks)	8.07	8.11
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	25 (7.9%)	48 (6.3%)
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	165	391
Avg duration of follow-up (weeks)	8.21	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	4 (2.4%)	19 (4.9%)
> 5 to ≤ 15		
N	283	614
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	28 (9.9%)	31 (5.0%)
> 15		
N	176	357
Avg duration of follow-up (weeks)	8.09	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	8 (4.5%)	22 (6.2%)
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	115	295
Avg duration of follow-up (weeks)	8.22	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	6 (5.2%)	10 (3.4%)
Colon only		
N	136	282
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	7 (5.1%)	16 (5.7%)
Ileum and colon		
N	366	777
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	27 (7.4%)	44 (5.7%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.

[TSFSUB22B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB22B.SAS] 09OCT2015, 16:23

表 2.7.4.7-付録-156 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
感染症のベースライン時の疾患特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
CDAI score		
≤ 300		
N	307	599
Avg duration of follow-up (weeks)	8.23	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	63 (20.5%)	104 (17.4%)
> 300		
N	317	763
Avg duration of follow-up (weeks)	8.07	8.11
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	84 (26.5%)	193 (25.3%)
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	165	391
Avg duration of follow-up (weeks)	8.21	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	34 (20.6%)	75 (19.2%)
> 5 to ≤ 15		
N	283	614
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	75 (26.5%)	129 (21.0%)
> 15		
N	176	357
Avg duration of follow-up (weeks)	8.09	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	38 (21.6%)	93 (26.1%)
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	115	295
Avg duration of follow-up (weeks)	8.22	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	24 (20.9%)	59 (20.0%)
Colon only		
N	136	282
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	32 (23.5%)	59 (20.9%)
Ileum and colon		
N	366	777
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	91 (24.9%)	178 (22.9%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB22C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB22C.SAS] 09OCT2015, 16:23

表 2.7.4.7-付録-157 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
治験薬投与中止に至った有害事象のベースライン時の疾患特性別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	624	1362
CDAI score		
≤ 300		
N	307	599
Avg duration of follow-up (weeks)	8.23	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	6 (2.0%)	6 (1.0%)
> 300		
N	317	763
Avg duration of follow-up (weeks)	8.07	8.11
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	21 (6.6%)	20 (2.6%)
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	165	391
Avg duration of follow-up (weeks)	8.21	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	5 (3.0%)	4 (1.0%)
> 5 to ≤ 15		
N	283	614
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	15 (5.3%)	17 (2.8%)
> 15		
N	176	357
Avg duration of follow-up (weeks)	8.09	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	7 (4.0%)	5 (1.4%)
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	115	295
Avg duration of follow-up (weeks)	8.22	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	2 (1.7%)	8 (2.7%)
Colon only		
N	136	282
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.22
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	5 (3.7%)	3 (1.1%)
Ileum and colon		
N	366	777
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	20 (5.5%)	15 (1.9%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.

[TSFSUB22D.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB22D.SAS] 09OCT2015, 16:24

表 2.7.4.7-付録-158 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象の
寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
CDAI score		
≤ 300		
N	83	146
Avg duration of follow-up (weeks)	28.75	34.27
Avg duration of treatment (weeks)	23.58	26.53
Subjects with adverse events	68 (81.9%)	107 (73.3%)
Total subject-years of follow-up	46	96
Number of adverse events	291	465
Event rate per 100 subject-years	634.20	483.20
> 300		
N	123	189
Avg duration of follow-up (weeks)	23.32	29.01
Avg duration of treatment (weeks)	17.06	20.99
Subjects with adverse events	97 (78.9%)	152 (80.4%)
Total subject-years of follow-up	55	105
Number of adverse events	342	588
Event rate per 100 subject-years	620.05	557.74
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	58	112
Avg duration of follow-up (weeks)	28.72	34.31
Avg duration of treatment (weeks)	23.38	26.69
Subjects with adverse events	50 (86.2%)	84 (75.0%)
Total subject-years of follow-up	32	74
Number of adverse events	220	317
Event rate per 100 subject-years	686.85	428.94
> 5 to ≤ 15		
N	100	146
Avg duration of follow-up (weeks)	25.07	29.41
Avg duration of treatment (weeks)	18.97	21.60
Subjects with adverse events	78 (78.0%)	114 (78.1%)
Total subject-years of follow-up	48	83
Number of adverse events	302	487
Event rate per 100 subject-years	626.37	589.83
> 15		
N	48	77
Avg duration of follow-up (weeks)	22.53	30.52
Avg duration of treatment (weeks)	16.74	22.05
Subjects with adverse events	37 (77.1%)	61 (79.2%)
Total subject-years of follow-up	21	45
Number of adverse events	111	249
Event rate per 100 subject-years	533.74	551.01
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	41	61
Avg duration of follow-up (weeks)	21.77	31.92
Avg duration of treatment (weeks)	16.27	25.02
Subjects with adverse events	31 (75.6%)	48 (78.7%)
Total subject-years of follow-up	17	37
Number of adverse events	122	211

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Event rate per 100 subject-years	710.76	563.49
Colon only		
N	43	78
Avg duration of follow-up (weeks)	24.49	27.53
Avg duration of treatment (weeks)	17.81	19.67
Subjects with adverse events	34 (79.1%)	58 (74.4%)
Total subject-years of follow-up	20	41
Number of adverse events	150	194
Event rate per 100 subject-years	740.84	469.83
Ileum and colon		
N	121	196
Avg duration of follow-up (weeks)	27.24	32.61
Avg duration of treatment (weeks)	21.61	24.39
Subjects with adverse events	100 (82.6%)	153 (78.1%)
Total subject-years of follow-up	63	123
Number of adverse events	361	648
Event rate per 100 subject-years	569.61	527.16

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFSUB32A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB32A.SAS] 09OCT2015, 16:27

表 2.7.4.7-付録-159 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた重篤な有害事象の
寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
CDAI score		
≤ 300		
N	83	146
Avg duration of follow-up (weeks)	28.75	34.27
Avg duration of treatment (weeks)	23.58	26.53
Subjects with serious adverse events	10 (12.0%)	15 (10.3%)
Total subject-years of follow-up	46	96
Number of serious adverse events	11	19
Event rate per 100 subject-years	23.97	19.74
> 300		
N	123	189
Avg duration of follow-up (weeks)	23.32	29.01
Avg duration of treatment (weeks)	17.06	20.99
Subjects with serious adverse events	14 (11.4%)	18 (9.5%)
Total subject-years of follow-up	55	105
Number of serious adverse events	14	21
Event rate per 100 subject-years	25.38	19.92
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	58	112
Avg duration of follow-up (weeks)	28.72	34.31
Avg duration of treatment (weeks)	23.38	26.69
Subjects with serious adverse events	5 (8.6%)	8 (7.1%)
Total subject-years of follow-up	32	74
Number of serious adverse events	6	9
Event rate per 100 subject-years	18.73	12.18
> 5 to ≤ 15		
N	100	146
Avg duration of follow-up (weeks)	25.07	29.41
Avg duration of treatment (weeks)	18.97	21.60
Subjects with serious adverse events	12 (12.0%)	18 (12.3%)
Total subject-years of follow-up	48	83
Number of serious adverse events	12	22
Event rate per 100 subject-years	24.89	26.65
> 15		
N	48	77
Avg duration of follow-up (weeks)	22.53	30.52
Avg duration of treatment (weeks)	16.74	22.05
Subjects with serious adverse events	7 (14.6%)	7 (9.1%)
Total subject-years of follow-up	21	45
Number of serious adverse events	7	9
Event rate per 100 subject-years	33.66	19.92
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	41	61
Avg duration of follow-up (weeks)	21.77	31.92
Avg duration of treatment (weeks)	16.27	25.02
Subjects with serious adverse events	2 (4.9%)	3 (4.9%)
Total subject-years of follow-up	17	37
Number of serious adverse events	2	3

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Event rate per 100 subject-years	11.65	8.01
Colon only		
N	43	78
Avg duration of follow-up (weeks)	24.49	27.53
Avg duration of treatment (weeks)	17.81	19.67
Subjects with serious adverse events	7 (16.3%)	7 (9.0%)
Total subject-years of follow-up	20	41
Number of serious adverse events	7	7
Event rate per 100 subject-years	34.57	16.95
Ileum and colon		
N	121	196
Avg duration of follow-up (weeks)	27.24	32.61
Avg duration of treatment (weeks)	21.61	24.39
Subjects with serious adverse events	15 (12.4%)	23 (11.7%)
Total subject-years of follow-up	63	123
Number of serious adverse events	16	30
Event rate per 100 subject-years	25.25	24.41

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFSUB32B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB32B.SAS] 09OCT2015, 16:27

表 2.7.4.7-付録-160 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた感染症の
寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
CDAI score		
≤ 300		
N	83	146
Avg duration of follow-up (weeks)	28.75	34.27
Avg duration of treatment (weeks)	23.58	26.53
Subjects with infections[d]	33 (39.8%)	65 (44.5%)
Total subject-years of follow-up	46	96
Number of infections[d]	52	117
Event rate per 100 subject-years	113.33	121.58
> 300		
N	123	189
Avg duration of follow-up (weeks)	23.32	29.01
Avg duration of treatment (weeks)	17.06	20.99
Subjects with infections[d]	52 (42.3%)	76 (40.2%)
Total subject-years of follow-up	55	105
Number of infections[d]	74	140
Event rate per 100 subject-years	134.16	132.79
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	58	112
Avg duration of follow-up (weeks)	28.72	34.31
Avg duration of treatment (weeks)	23.38	26.69
Subjects with infections[d]	29 (50.0%)	47 (42.0%)
Total subject-years of follow-up	32	74
Number of infections[d]	38	80
Event rate per 100 subject-years	118.64	108.25
> 5 to ≤ 15		
N	100	146
Avg duration of follow-up (weeks)	25.07	29.41
Avg duration of treatment (weeks)	18.97	21.60
Subjects with infections[d]	35 (35.0%)	62 (42.5%)
Total subject-years of follow-up	48	83
Number of infections[d]	57	116
Event rate per 100 subject-years	118.22	140.49
> 15		
N	48	77
Avg duration of follow-up (weeks)	22.53	30.52
Avg duration of treatment (weeks)	16.74	22.05
Subjects with infections[d]	21 (43.8%)	32 (41.6%)
Total subject-years of follow-up	21	45
Number of infections[d]	31	61
Event rate per 100 subject-years	149.06	134.99
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	41	61
Avg duration of follow-up (weeks)	21.77	31.92
Avg duration of treatment (weeks)	16.27	25.02
Subjects with infections[d]	15 (36.6%)	25 (41.0%)
Total subject-years of follow-up	17	37
Number of infections[d]	25	43

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Event rate per 100 subject-years	145.65	114.83
Colon only		
N	43	78
Avg duration of follow-up (weeks)	24.49	27.53
Avg duration of treatment (weeks)	17.81	19.67
Subjects with infections[d]	22 (51.2%)	24 (30.8%)
Total subject-years of follow-up	20	41
Number of infections[d]	32	45
Event rate per 100 subject-years	158.05	108.98
Ileum and colon		
N	121	196
Avg duration of follow-up (weeks)	27.24	32.61
Avg duration of treatment (weeks)	21.61	24.39
Subjects with infections[d]	48 (39.7%)	92 (46.9%)
Total subject-years of follow-up	63	123
Number of infections[d]	69	169
Event rate per 100 subject-years	108.87	137.48

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB32C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB32C.SAS] 09OCT2015, 16:28

表 2.7.4.7-付録-161 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
治験薬投与中止に至った有害事象の寛解導入期のベースライン時疾患特性別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Subjects treated	206	335
CDAI score		
≤ 300		
N	83	146
Avg duration of follow-up (weeks)	28.75	34.27
Avg duration of treatment (weeks)	23.58	26.53
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	4 (4.8%)	5 (3.4%)
Total subject-years of follow-up	46	96
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	4	5
Event rate per 100 subject-years	8.72	5.20
> 300		
N	123	189
Avg duration of follow-up (weeks)	23.32	29.01
Avg duration of treatment (weeks)	17.06	20.99
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	9 (7.3%)	10 (5.3%)
Total subject-years of follow-up	55	105
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	10	12
Event rate per 100 subject-years	18.13	11.38
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	58	112
Avg duration of follow-up (weeks)	28.72	34.31
Avg duration of treatment (weeks)	23.38	26.69
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	3 (5.2%)	3 (2.7%)
Total subject-years of follow-up	32	74
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	3	5
Event rate per 100 subject-years	9.37	6.77
> 5 to ≤ 15		
N	100	146
Avg duration of follow-up (weeks)	25.07	29.41
Avg duration of treatment (weeks)	18.97	21.60
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	9 (9.0%)	8 (5.5%)
Total subject-years of follow-up	48	83
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	10	8
Event rate per 100 subject-years	20.74	9.69
> 15		
N	48	77
Avg duration of follow-up (weeks)	22.53	30.52
Avg duration of treatment (weeks)	16.74	22.05
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	1 (2.1%)	4 (5.2%)
Total subject-years of follow-up	21	45
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	1	4

	Placebo[b]	Ustekinumab[bc]
Event rate per 100 subject-years	4.81	8.85
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	41	61
Avg duration of follow-up (weeks)	21.77	31.92
Avg duration of treatment (weeks)	16.27	25.02
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Total subject-years of follow-up	17	37
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	1	1
Event rate per 100 subject-years	5.83	2.67
Colon only		
N	43	78
Avg duration of follow-up (weeks)	24.49	27.53
Avg duration of treatment (weeks)	17.81	19.67
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	4 (9.3%)	5 (6.4%)
Total subject-years of follow-up	20	41
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	4	7
Event rate per 100 subject-years	19.76	16.95
Ileum and colon		
N	121	196
Avg duration of follow-up (weeks)	27.24	32.61
Avg duration of treatment (weeks)	21.61	24.39
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	8 (6.6%)	9 (4.6%)
Total subject-years of follow-up	63	123
Number of adverse events leading to discontinuation of study agent	9	9
Event rate per 100 subject-years	14.20	7.32

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[c] ustekinumab q8w and q12w combined.

[TSFSUB32D.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB32D.SAS] 09OCT2015, 16:28

表 2.7.4.7-付録-162 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた有害事象のベースライン時の疾患特性別要約

（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	55
CDAI score		
≤ 300		
N	17	29
Avg duration of follow-up (weeks)	7.94	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	8 (47.1%)	16 (55.2%)
> 300		
N	10	26
Avg duration of follow-up (weeks)	7.57	7.86
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	7 (70.0%)	10 (38.5%)
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	9	24
Avg duration of follow-up (weeks)	7.56	7.87
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	3 (33.3%)	8 (33.3%)
> 5 to ≤ 15		
N	13	21
Avg duration of follow-up (weeks)	7.75	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	8 (61.5%)	14 (66.7%)
> 15		
N	5	10
Avg duration of follow-up (weeks)	8.40	8.09
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	4 (80.0%)	4 (40.0%)
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	4	9
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	3 (75.0%)	4 (44.4%)
Colon only		
N	6	8
Avg duration of follow-up (weeks)	7.40	8.27
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	1 (16.7%)	2 (25.0%)
Ileum and colon		
N	17	38
Avg duration of follow-up (weeks)	7.86	7.92
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	11 (64.7%)	20 (52.6%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.

[TJPSUB22A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSUB22A.SAS] 28OCT2015, 23:51

表 2.7.4.7-付録-163 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた感染症の
ベースライン時の疾患特性別要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	55
CDAI score		
≤ 300		
N	17	29
Avg duration of follow-up (weeks)	7.94	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	3 (17.6%)	8 (27.6%)
> 300		
N	10	26
Avg duration of follow-up (weeks)	7.57	7.86
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	3 (30.0%)	4 (15.4%)
Duration of disease (yrs)		
≤ 5		
N	9	24
Avg duration of follow-up (weeks)	7.56	7.87
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	0	3 (12.5%)
> 5 to ≤ 15		
N	13	21
Avg duration of follow-up (weeks)	7.75	8.16
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	5 (38.5%)	6 (28.6%)
> 15		
N	5	10
Avg duration of follow-up (weeks)	8.40	8.09
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	1 (20.0%)	3 (30.0%)
Involved gastrointestinal areas		
Ileum only		
N	4	9
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	1 (25.0%)	2 (22.2%)
Colon only		
N	6	8
Avg duration of follow-up (weeks)	7.40	8.27
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	0	1 (12.5%)
Ileum and colon		
N	17	38
Avg duration of follow-up (weeks)	7.86	7.92
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	5 (29.4%)	9 (23.7%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-164 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の
ベースライン時に評価した免疫調節薬の使用実態別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Receiving IMM[c] at Baseline		Not Receiving IMM[c] at Baseline	
	Placebo[a]	Ustekinumab[b]	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	195	410	429	952
Avg duration of follow-up (weeks)	8.23	8.14	8.11	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	7 (3.6%)	3 (0.7%)	20 (4.7%)	23 (2.4%)
Subjects with 1 or more				
adverse events	110 (56.4%)	237 (57.8%)	283 (66.0%)	596 (62.6%)
serious adverse events	17 (8.7%)	16 (3.9%)	23 (5.4%)	56 (5.9%)
infections[d]	51 (26.2%)	77 (18.8%)	96 (22.4%)	220 (23.1%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Immunomodulators (6-MP, AZA, or MTX).
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB23A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB23A.SAS] 09OCT2015, 16:24

表 2.7.4.7-付録-165 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の
寛解導入期のベースライン時に評価した免疫調節薬の使用実態別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Receiving IMM[b] at Baseline		Not Receiving IMM[b] at Baseline	
	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]
Subjects treated	70	112	136	223
Avg duration of follow-up (weeks)	27.17	33.40	24.65	30.25
Avg duration of treatment (weeks)	21.13	25.55	18.94	22.33
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	2 (2.9%)	5 (4.5%)	11 (8.1%)	10 (4.5%)
Subjects with 1 or more				
Adverse events	54 (77.1%)	81 (72.3%)	111 (81.6%)	178 (79.8%)
Serious adverse events	8 (11.4%)	11 (9.8%)	16 (11.8%)	22 (9.9%)
Infections[e]	28 (40.0%)	46 (41.1%)	57 (41.9%)	95 (42.6%)
Total subject-years of follow-up	37	72	64	130
Event rate per 100 subject-years (number of events)				
Adverse events	585.02 (214)	443.48 (319)	650.00 (419)	565.80 (734)
Serious adverse events	24.60 (9)	19.46 (14)	24.82 (16)	20.04 (26)
Infections[e]	123.02 (45)	127.90 (92)	125.66 (81)	127.19 (165)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	5.47 (2)	9.73 (7)	18.62 (12)	7.71 (10)

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Immunomodulators (AZA, 6-MP, or MTX).
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[d] ustekinumab q8w and q12w combined.
[e] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB33A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB33A.SAS] 09OCT2015, 16:29

表 2.7.4.7-付録-166 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の
ベースライン時に評価した経口コルチコステロイドの使用実態別要約
（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：
試験全体：治験薬を投与された被験者）

	Receiving corticosteriod[c] at Baseline		Not Receiving corticosteriod[c] at Baseline	
	Placebo[a]	Ustekinumab[b]	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated	219	509	405	853
Avg duration of follow-up (weeks)	8.22	8.14	8.10	8.18
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	8 (3.7%)	16 (3.1%)	19 (4.7%)	10 (1.2%)
Subjects with 1 or more				
adverse events	124 (56.6%)	316 (62.1%)	269 (66.4%)	517 (60.6%)
serious adverse events	14 (6.4%)	34 (6.7%)	26 (6.4%)	38 (4.5%)
infections[d]	45 (20.5%)	107 (21.0%)	102 (25.2%)	190 (22.3%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Includes budesonide.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB24A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB24A.SAS] 09OCT2015, 16:24

表 2.7.4.7-付録-167 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた
有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の
寛解導入期のベースライン時に評価した経口コルチコステロイドの使用実態別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：
ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	Receiving corticosteriod[b] at Baseline		Not Receiving corticosteriod[b] at Baseline	
	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]
Subjects treated	78	133	128	202
Avg duration of follow-up (weeks)	23.48	28.43	26.74	33.19
Avg duration of treatment (weeks)	17.05	20.49	21.30	25.32
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	7 (9.0%)	6 (4.5%)	6 (4.7%)	9 (4.5%)
Subjects with 1 or more				
Adverse events	68 (87.2%)	109 (82.0%)	97 (75.8%)	150 (74.3%)
Serious adverse events	12 (15.4%)	14 (10.5%)	12 (9.4%)	19 (9.4%)
Infections[e]	38 (48.7%)	57 (42.9%)	47 (36.7%)	84 (41.6%)
Total subject-years of follow-up	35	73	66	129
Event rate per 100 subject-years (number of events)				
Adverse events	721.30 (254)	618.81 (450)	575.75 (379)	467.66 (603)
Serious adverse events	34.08 (12)	22.00 (16)	19.75 (13)	18.61 (24)
Infections[e]	139.15 (49)	130.64 (95)	116.97 (77)	125.64 (162)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	22.72 (8)	11.00 (8)	9.11 (6)	6.98 (9)

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes budesonide.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[d] ustekinumab q8w and q12w combined.
[e] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB34A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB34A.SAS] 09OCT2015, 16:29

表 2.7.4.7-付録-168 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の抗 TNF 薬治療歴別要約

（C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：試験全体：治験薬を投与された被験者）

	TNF antagonist-exposed[b]							
	TNF antagonist failure		TNF antagonist experienced (not failed)		Combined		TNF antagonist naïve	
	Placebo	Ustekinumab[a]	Placebo	Ustekinumab[a]	Placebo	Ustekinumab[a]	Placebo	Ustekinumab[a]
Subjects treated	386	904	76	132	462	1036	136	299
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.15	8.04	8.13	8.13	8.14	8.29	8.26
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	20 (5.2%)	19 (2.1%)	1 (1.3%)	3 (2.3%)	21 (4.5%)	22 (2.1%)	3 (2.2%)	2 (0.7%)
Subjects with 1 or more								
adverse events	258 (66.8%)	587 (64.9%)	45 (59.2%)	81 (61.4%)	303 (65.6%)	668 (64.5%)	71 (52.2%)	145 (48.5%)
serious adverse events	27 (7.0%)	52 (5.8%)	7 (9.2%)	8 (6.1%)	34 (7.4%)	60 (5.8%)	5 (3.7%)	10 (3.3%)
infections[c]	90 (23.3%)	215 (23.8%)	24 (31.6%)	30 (22.7%)	114 (24.7%)	245 (23.6%)	26 (19.1%)	48 (16.1%)

[a] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg.
[b] Includes TNF antagonist failure and TNF antagonist experienced (not failed).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB25A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB25A.SAS] 09OCT2015, 16:24

表 2.7.4.7-付録-169 寛解維持期（最大 44 週間）に認められた有害事象，重篤な有害事象，感染症及び
治験薬投与中止に至った有害事象の抗 TNF 薬治療歴別要約
（C0743T26 試験及び CRD3003 試験の併合[a]：試験全体：ランダム化後に治験薬を投与された，本剤投与による responder）

	TNF antagonist-exposed[b]							
	TNF antagonist failure		TNF antagonist experienced (not failed)		Combined		TNF antagonist naïve	
	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]	Placebo[c]	Ustekinumab[cd]
Subjects treated	134	189	20	41	154	230	52	105
Avg duration of follow-up (weeks)	19.74	25.78	32.15	38.83	21.35	28.11	37.81	38.30
Avg duration of treatment (weeks)	13.58	17.38	26.41	31.49	15.25	19.90	32.84	31.08
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	8 (6.0%)	12 (6.3%)	2 (10.0%)	1 (2.4%)	10 (6.5%)	13 (5.7%)	3 (5.8%)	2 (1.9%)
Subjects with 1 or more								
Adverse events	108 (80.6%)	152 (80.4%)	16 (80.0%)	34 (82.9%)	124 (80.5%)	186 (80.9%)	41 (78.8%)	73 (69.5%)
Serious adverse events	17 (12.7%)	26 (13.8%)	3 (15.0%)	3 (7.3%)	20 (13.0%)	29 (12.6%)	4 (7.7%)	4 (3.8%)
Infections[e]	54 (40.3%)	78 (41.3%)	5 (25.0%)	19 (46.3%)	59 (38.3%)	97 (42.2%)	26 (50.0%)	44 (41.9%)
Total subject-years of follow-up	51	94	12	31	63	124	38	77
Event rate per 100 subject-years (number of events)								
Adverse events	751.00 (382)	660.56 (619)	485.23 (60)	574.93 (176)	699.03 (442)	639.47 (795)	505.15 (191)	333.60 (258)
Serious adverse events	35.39 (18)	35.22 (33)	24.26 (3)	9.80 (3)	33.21 (21)	28.96 (36)	10.58 (4)	5.17 (4)
Infections[e]	151.38 (77)	160.07 (150)	80.87 (10)	114.33 (35)	137.59 (87)	148.81 (185)	103.15 (39)	93.10 (72)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	17.69 (9)	14.94 (14)	16.17 (2)	3.27 (1)	17.40 (11)	12.07 (15)	7.93 (3)	2.59 (2)

[a] C0743T26 from Week 8 to Week 22; CNTO1275CRD3003 from Week 0 to Week 44.
[b] Includes TNF antagonist failure and TNF antagonist experienced (not failed).
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for dose adjustment.
[d] ustekinumab q8w and q12w combined.
[e] Infection as assessed by the investigator.

[TSFSUB35A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFSUB35A.SAS] 09OCT2015, 16:29

表 2.7.4.7-付録-170 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の
ベースライン時に評価した免疫調節薬の使用実態別要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Receiving IMM[c] at Baseline		Not Receiving IMM[c] at Baseline	
	Placebo[a]	Ustekinumab[b]	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	12	32	15	23
Avg duration of follow-up (weeks)	7.76	7.89	7.84	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	1 (8.3%)	0	0	0
Subjects with 1 or more				
adverse events	6 (50.0%)	16 (50.0%)	9 (60.0%)	10 (43.5%)
serious adverse events	1 (8.3%)	1 (3.1%)	1 (6.7%)	1 (4.3%)
infections[d]	3 (25.0%)	7 (21.9%)	3 (20.0%)	5 (21.7%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Immunomodulators (6-MP, AZA, or MTX).
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSUB23A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSUB23A.SAS] 28OCT2015, 23:52

表 2.7.4.7-付録-171 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）に認められた
有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の
ベースライン時に評価した経口コルチコステロイドの使用実態別要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	Receiving corticosteriod[c] at Baseline		Not Receiving corticosteriod[c] at Baseline	
	Placebo[a]	Ustekinumab[b]	Placebo[a]	Ustekinumab[b]
Subjects treated (Japanese subjects only)	9	12	18	43
Avg duration of follow-up (weeks)	7.67	8.18	7.87	7.97
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	1 (11.1%)	0	0	0
Subjects with 1 or more				
adverse events	5 (55.6%)	7 (58.3%)	10 (55.6%)	19 (44.2%)
serious adverse events	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	2 (4.7%)
infections[d]	2 (22.2%)	2 (16.7%)	4 (22.2%)	10 (23.3%)

[a] For C0379T07, only IV placebo is included.
[b] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0379T07: 4.5 mg/kg; C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg; data from SC and non-placebo-controlled populations in C0379T07 are excluded.
[c] Includes budesonide.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSUB24A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSUB24A.SAS] 28OCT2015, 23:52

表 2.7.4.7-付録-172 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬投与中止に至った有害事象の抗 TNF 薬治療歴別要約

（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

	TNF antagonist-exposed[b]							
	TNF antagonist failure		TNF antagonist experienced (not failed)		Combined		TNF antagonist naïve	
	Placebo	Ustekinumab[a]	Placebo	Ustekinumab[a]	Placebo	Ustekinumab[a]	Placebo	Ustekinumab[a]
Subjects treated (Japanese subjects only)	18	38	6	9	24	47	3	8
Avg duration of follow-up (weeks)	8.15	8.14	6.45	7.30	7.73	7.98	8.43	8.23
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who discontinued because of adverse events	1 (5.6%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0
Subjects with 1 or more								
adverse events	11 (61.1%)	18 (47.4%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	14 (58.3%)	22 (46.8%)	1 (33.3%)	4 (50.0%)
serious adverse events	2 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)	2 (8.3%)	1 (2.1%)	0	1 (12.5%)
infections[c]	3 (16.7%)	8 (21.1%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (20.8%)	10 (21.3%)	1 (33.3%)	2 (25.0%)

[a] All IV ustekinumab doses for placebo-controlled populations are included: C0743T26: 1 mg/kg, 3mg/kg, and 6 mg/kg; CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002: 130 mg and Tiered doses approximating 6 mg/kg.
[b] Includes TNF antagonist failure and TNF antagonist experienced (not failed).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSUB25A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPSUB25A.SAS] 28OCT2015, 23:44

表 2.7.4.7-付録-173 寛解維持期（最大 44 週間）の重要な安全性の項目の要約
（CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects (Japanese subjects only)	8	21	33	16	70
Average duration of follow-up (weeks)	27.3	35.0	40.8	16.5	33.5
Subjects who died	0	0	0	0	0
Number of subjects with specified events					
Adverse events	7 (87.5%)	18 (85.7%)	29 (87.9%)	9 (56.3%)	56 (80.0%)
Serious adverse events	0	5 (23.8%)	9 (27.3%)	3 (18.8%)	17 (24.3%)
Infections[e]	4 (50.0%)	15 (71.4%)	25 (75.8%)	7 (43.8%)	47 (67.1%)
Serious Infections[e]	0	3 (14.3%)	3 (9.1%)	0	6 (8.6%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	1 (12.5%)	3 (14.3%)	4 (12.1%)	0	7 (10.0%)

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes data up to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study.
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.
[e] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-174 寛解維持期（最大 44 週間）の感染症の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects (Japanese subjects only)	8	21	33	16	70
Avg duration of follow-up (weeks)	27.3	35.0	40.8	16.5	33.5
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent infections [e]	4 (50.0%)	15 (71.4%)	25 (75.8%)	7 (43.8%)	47 (67.1%)
System-organ class/preferred term					
感染症および寄生虫症	3 (37.5%)	15 (71.4%)	23 (69.7%)	6 (37.5%)	44 (62.9%)
鼻咽頭炎	2 (25.0%)	7 (33.3%)	18 (54.5%)	3 (18.8%)	28 (40.0%)
肛門膿瘍	1 (12.5%)	2 (9.5%)	2 (6.1%)	1 (6.3%)	5 (7.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (4.8%)	2 (6.1%)	0	3 (4.3%)
インフルエンザ	0	0	3 (9.1%)	0	3 (4.3%)
咽頭炎	0	2 (9.5%)	1 (3.0%)	0	3 (4.3%)
胃腸炎	0	1 (4.8%)	0	1 (6.3%)	2 (2.9%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (9.5%)	0	0	2 (2.9%)
菌血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
気管支炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
結膜炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
医療機器関連感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
感染性腸炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
細菌性腸炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
帯状疱疹	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
感染性瘻孔	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
マイコプラズマ感染	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
耳下腺炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腹膜炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)

	placebo SC[a]	ustekinumab			
		Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Non-responders to IV induction dosing		All ustekinumab
			Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	
肺炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
直腸膿瘍	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
敗血症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.4%)
扁桃炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
ウイルス感染	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
胃腸障害	1 (12.5%)	2 (9.5%)	3 (9.1%)	1 (6.3%)	6 (8.6%)
痔瘻	0	1 (4.8%)	0	1 (6.3%)	2 (2.9%)
齲歯	0	0	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
小腸炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腸炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
歯周病	1 (12.5%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
胆嚢炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
生殖系および乳房障害	1 (12.5%)	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
バルトリン腺炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
バルトリン嚢腫	1 (12.5%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
ざ瘡	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes data up to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study.
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.
[e] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-175 寛解維持期（最大 44 週間）の重篤な感染症の発現割合

（CRD3003 試験：日本人集団：治験薬を投与された被験者）

		ustekinumab			
			Non-responders to IV induction dosing		
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]	All ustekinumab
Analysis set: Treated subjects (Japanese subjects only)	8	21	33	16	70
Avg duration of follow-up (weeks)	27.3	35.0	40.8	16.5	33.5
Total number of subjects with 1 or more treatment-emergent serious infections [e]	0	3 (14.3%)	3 (9.1%)	0	6 (8.6%)
System-organ class/preferred term					
感染症および寄生虫症	0	3 (14.3%)	3 (9.1%)	0	6 (8.6%)
肛門膿瘍	0	1 (4.8%)	1 (3.0%)	0	2 (2.9%)
菌血症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腹膜炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
敗血症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
肝胆道系障害	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)
胆嚢炎	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.4%)

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes data up to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study.
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.
[e] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4.7-付録-176 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events through Week 44 of maintenance study by MedDRA system-organ class and preferred term

（treated subjects in Crohn's disease studies：Study CRD3001, CRD3002 and CRD3003）

	Ustekinumab[a,b,c]	SOC/PT Code
Analysis Set: Subjects treated	1224	
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	412 (33.7%)	
System-organ class/preferred term		
感染症および寄生虫症	179 (14.6%)	10021881
上気道感染	39 (3.2%)	10046306
鼻咽頭炎	26 (2.1%)	10028810
副鼻腔炎	13 (1.1%)	10040753
尿路感染	13 (1.1%)	10046571
口腔ヘルペス	12 (1.0%)	10067152
気管支炎	8 (0.7%)	10006451
インフルエンザ	7 (0.6%)	10022000
外陰腟真菌感染	7 (0.6%)	10064899
耳感染	6 (0.5%)	10014011
肛門膿瘍	5 (0.4%)	10048946
皮膚真菌感染	5 (0.4%)	10017543
外陰部腟カンジダ症	5 (0.4%)	10047784
膀胱炎	4 (0.3%)	10011781
帯状疱疹	4 (0.3%)	10019974
下気道感染	4 (0.3%)	10024968
咽頭炎	4 (0.3%)	10034835
皮下組織膿瘍	4 (0.3%)	10042343
ウイルス感染	4 (0.3%)	10047461
結膜炎	3 (0.2%)	10010741
口腔カンジダ症	3 (0.2%)	10030963
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.2%)	10034839
歯膿瘍	3 (0.2%)	10044016
腸管膿瘍	2 (0.2%)	10000285
急性副鼻腔炎	2 (0.2%)	10001076
急性扁桃炎	2 (0.2%)	10001093
蜂巣炎	2 (0.2%)	10007882
大腸菌性尿路感染	2 (0.2%)	10052238
毛包炎	2 (0.2%)	10016936
胃腸炎	2 (0.2%)	10017888
ウイルス性胃腸炎	2 (0.2%)	10017918
肛径部膿瘍	2 (0.2%)	10050269
麦粒腫	2 (0.2%)	10020377
鼻炎	2 (0.2%)	10039083
腹部膿瘍	1 (0.1%)	10060921
腹部感染	1 (0.1%)	10056519
汗腺膿瘍	1 (0.1%)	10000318
肛門カンジダ症	1 (0.1%)	10002140
痔瘻感染	1 (0.1%)	10051540
菌血症	1 (0.1%)	10003997
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.1%)	10054236
細菌性結膜炎	1 (0.1%)	10061784
ウイルス性結膜炎	1 (0.1%)	10010755
医療機器関連感染	1 (0.1%)	10064687
感染性腸炎	1 (0.1%)	10058839

	Ustekinumab[a,b,c]	SOC/PT Code
せつ	1 (0.1%)	10017553
ウイルス性消化管感染	1 (0.1%)	10069049
陰部ヘルペス	1 (0.1%)	10018150
真菌性性器感染	1 (0.1%)	10061180
伝染性単核症肝炎	1 (0.1%)	10019781
単純ヘルペス	1 (0.1%)	10019948
膿痂疹	1 (0.1%)	10021531
切開部位感染	1 (0.1%)	10065616
迷路炎	1 (0.1%)	10023567
リステリア菌性髄膜炎	1 (0.1%)	10027248
食道カンジダ症	1 (0.1%)	10030154
眼帯状疱疹	1 (0.1%)	10030865
中耳炎	1 (0.1%)	10033078
爪囲炎	1 (0.1%)	10034016
耳下腺炎	1 (0.1%)	10034038
肺炎	1 (0.1%)	10035664
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.1%)	10035734
膿疱性皮疹	1 (0.1%)	10037888
ウイルス性気道感染	1 (0.1%)	10062106
敗血症	1 (0.1%)	10040047
皮膚感染	1 (0.1%)	10040872
白癬感染	1 (0.1%)	10060889
足部白癬	1 (0.1%)	10043873
細菌性尿路感染	1 (0.1%)	10054088
腸球菌性尿路感染	1 (0.1%)	10046572
腟感染	1 (0.1%)	10046914
水痘	1 (0.1%)	10046980
ウイルス性上気道感染	1 (0.1%)	10047482
外陰部炎	1 (0.1%)	10047780
皮膚および皮下組織障害	106 (8.7%)	10040785
発疹	23 (1.9%)	10037844
そう痒症	14 (1.1%)	10037087
脱毛症	9 (0.7%)	10001760
ざ瘡	8 (0.7%)	10000496
蕁麻疹	6 (0.5%)	10046735
皮膚炎	4 (0.3%)	10012431
湿疹	4 (0.3%)	10014184
紅斑	4 (0.3%)	10015150
多汗症	4 (0.3%)	10020642
乾癬	4 (0.3%)	10037153
寝汗	3 (0.2%)	10029410
斑状丘疹状皮疹	3 (0.2%)	10037868
皮膚病変	3 (0.2%)	10040882
水疱	2 (0.2%)	10005191
乾癬様皮膚炎	2 (0.2%)	10058675
皮膚乾燥	2 (0.2%)	10013786
紅斑性皮疹	2 (0.2%)	10037855
嚢胞性ざ瘡	1 (0.1%)	10000503
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1%)	10012432
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)	10012434
異汗性湿疹	1 (0.1%)	10013913
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1%)	10014190
過角化	1 (0.1%)	10020649
過敏性血管炎	1 (0.1%)	10020764

	Ustekinumab[a,b,c]	SOC/PT Code
機械性蕁麻疹	1 (0.1%)	10068773
爪の障害	1 (0.1%)	10028694
爪破損	1 (0.1%)	10048886
全身性そう痒症	1 (0.1%)	10052576
紫斑	1 (0.1%)	10037549
壊疽性膿皮症	1 (0.1%)	10037635
全身性皮疹	1 (0.1%)	10037858
斑状皮疹	1 (0.1%)	10037867
丘疹性皮疹	1 (0.1%)	10037876
そう痒性皮疹	1 (0.1%)	10037884
脂漏性皮膚炎	1 (0.1%)	10039793
皮膚障害	1 (0.1%)	10040831
皮膚剥脱	1 (0.1%)	10040844
皮膚浮腫	1 (0.1%)	10058679
皮膚局面	1 (0.1%)	10067723
皮膚潰瘍	1 (0.1%)	10040943
顔面腫脹	1 (0.1%)	10042682
中毒性皮疹	1 (0.1%)	10057970
胃腸障害	101 (8.3%)	10017947
悪心	28 (2.3%)	10028813
嘔吐	17 (1.4%)	10047700
腹痛	15 (1.2%)	10000081
クローン病	12 (1.0%)	10011401
上腹部痛	7 (0.6%)	10000087
便秘	7 (0.6%)	10010774
腹部膨満	5 (0.4%)	10000060
アフタ性口内炎	5 (0.4%)	10002958
下痢	5 (0.4%)	10012735
口の錯感覚	4 (0.3%)	10057372
口内乾燥	3 (0.2%)	10013781
下腹部痛	2 (0.2%)	10000084
痔瘻	2 (0.2%)	10002156
消化不良	2 (0.2%)	10013946
胃炎	2 (0.2%)	10017853
胃食道逆流性疾患	2 (0.2%)	10017885
舌痛	2 (0.2%)	10018388
血便排泄	2 (0.2%)	10018836
口腔内潰瘍形成	2 (0.2%)	10028034
口内炎	2 (0.2%)	10042128
結腸瘻	1 (0.1%)	10009995
血性下痢	1 (0.1%)	10012741
腸管皮膚瘻	1 (0.1%)	10051425
排便回数増加	1 (0.1%)	10017367
胃腸管瘻	1 (0.1%)	10017877
胃腸出血	1 (0.1%)	10017955
痔核	1 (0.1%)	10019022
口の感覚鈍麻	1 (0.1%)	10057371
大腸狭窄	1 (0.1%)	10074061
口腔内痛	1 (0.1%)	10031009
直腸出血	1 (0.1%)	10038063
レッチング	1 (0.1%)	10038776
小腸閉塞	1 (0.1%)	10041101
一般・全身障害および投与部位の状態	101 (8.3%)	10018065
注射部位紅斑	22 (1.8%)	10022061

	Ustekinumab[a,b,c]	SOC/PT Code
疲労	21 (1.7%)	10016256
発熱	16 (1.3%)	10037660
無力症	11 (0.9%)	10003549
注射部位そう痒感	6 (0.5%)	10022093
注射部位疼痛	5 (0.4%)	10022086
末梢性浮腫	5 (0.4%)	10030124
胸部不快感	4 (0.3%)	10008469
注射部位腫脹	3 (0.2%)	10053425
注射部位蕁麻疹	3 (0.2%)	10022107
末梢腫脹	3 (0.2%)	10048959
悪寒	2 (0.2%)	10008531
異常感	2 (0.2%)	10016322
インフルエンザ様疾患	2 (0.2%)	10022004
注射部位発疹	2 (0.2%)	10022094
倦怠感	2 (0.2%)	10025482
疼痛	2 (0.2%)	10033371
胸痛	1 (0.1%)	10008479
顔面痛	1 (0.1%)	10016059
冷感	1 (0.1%)	10016326
熱感	1 (0.1%)	10016334
治癒不良	1 (0.1%)	10021519
注入部位血腫	1 (0.1%)	10065463
注射部位内出血	1 (0.1%)	10022052
注射部位炎症	1 (0.1%)	10022078
注射部位神経損傷	1 (0.1%)	10022083
注射部位知覚異常	1 (0.1%)	10022088
注射部位小水疱	1 (0.1%)	10022111
非心臓性胸痛	1 (0.1%)	10062501
神経系障害	88 (7.2%)	10029205
頭痛	61 (5.0%)	10019211
浮動性めまい	9 (0.7%)	10013573
体位性めまい	8 (0.7%)	10013578
味覚異常	5 (0.4%)	10013911
嗜眠	5 (0.4%)	10024264
片頭痛	4 (0.3%)	10027599
感覚鈍麻	3 (0.2%)	10020937
錯感覚	3 (0.2%)	10033775
労作性めまい	2 (0.2%)	10013576
失神寸前の状態	2 (0.2%)	10036653
脱髄	1 (0.1%)	10012305
坐骨神経痛	1 (0.1%)	10039674
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1%)	10040744
傾眠	1 (0.1%)	10041349
失神	1 (0.1%)	10042772
振戦	1 (0.1%)	10044565
筋骨格系および結合組織障害	50 (4.1%)	10028395
関節痛	22 (1.8%)	10003239
筋肉痛	10 (0.8%)	10028411
四肢痛	7 (0.6%)	10033425
背部痛	3 (0.2%)	10003988
関節炎	2 (0.2%)	10003246
筋力低下	2 (0.2%)	10028372
筋骨格痛	2 (0.2%)	10028391
瘻孔	1 (0.1%)	10016717

	Ustekinumab[a,b,c]	SOC/PT Code
肩径部痛	1 (0.1%)	10018735
関節腫脹	1 (0.1%)	10023232
筋痙縮	1 (0.1%)	10028334
筋攣縮	1 (0.1%)	10028347
筋骨格系胸痛	1 (0.1%)	10050819
筋骨格硬直	1 (0.1%)	10052904
変形性関節症	1 (0.1%)	10031161
多発性関節炎	1 (0.1%)	10036030
脊椎痛	1 (0.1%)	10072005
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (3.0%)	10038738
口腔咽頭痛	15 (1.2%)	10068319
咳嗽	11 (0.9%)	10011224
鼻閉	4 (0.3%)	10028735
副鼻腔うっ血	3 (0.2%)	10040742
呼吸困難	2 (0.2%)	10013968
鼻出血	2 (0.2%)	10015090
上気道咳症候群	2 (0.2%)	10070488
鼻粘膜障害	1 (0.1%)	10061305
咽頭紅斑	1 (0.1%)	10057009
咽頭浮腫	1 (0.1%)	10034829
湿性咳嗽	1 (0.1%)	10036790
鼻漏	1 (0.1%)	10039101
咽喉絞扼感	1 (0.1%)	10043528
血管運動性鼻炎	1 (0.1%)	10047145
臨床検査	27 (2.2%)	10022891
肝機能検査異常	4 (0.3%)	10024690
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.2%)	10001551
体温上昇	3 (0.2%)	10005911
リンパ球数減少	3 (0.2%)	10025256
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2%)	10003481
ヘモグロビン減少	2 (0.2%)	10018884
心拍数増加	2 (0.2%)	10019303
体重増加	2 (0.2%)	10047899
白血球数増加	2 (0.2%)	10047943
血中ビリルビン増加	1 (0.1%)	10005364
血中クレアチン増加	1 (0.1%)	10005464
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)	10005483
血中リン減少	1 (0.1%)	10049471
拡張期血圧上昇	1 (0.1%)	10005739
クロストリジウム検査陽性	1 (0.1%)	10070027
ヘマトクリット減少	1 (0.1%)	10018838
肝酵素上昇	1 (0.1%)	10060795
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.1%)	10064328
好中球数増加	1 (0.1%)	10029368
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1%)	10054889
体重減少	1 (0.1%)	10047895
血管障害	17 (1.4%)	10047065
潮紅	5 (0.4%)	10016825
ほてり	5 (0.4%)	10060800
高血圧	2 (0.2%)	10020772
深部静脈血栓症	1 (0.1%)	10051055
血腫	1 (0.1%)	10018852
低血圧	1 (0.1%)	10021097
末梢冷感	1 (0.1%)	10034568

	Ustekinumab[a,b,c]	SOC/PT Code
血栓性静脈炎	1 (0.1%)	10043570
眼障害	15 (1.2%)	10015919
霧視	4 (0.3%)	10047513
眼乾燥	2 (0.2%)	10013774
視力障害	2 (0.2%)	10047571
乱視	1 (0.1%)	10003569
眼瞼紅斑	1 (0.1%)	10015237
眼刺激	1 (0.1%)	10015946
緑内障	1 (0.1%)	10018304
遠視	1 (0.1%)	10020675
虹彩炎	1 (0.1%)	10022955
流涙増加	1 (0.1%)	10023644
羞明	1 (0.1%)	10034960
老視	1 (0.1%)	10036628
瞳孔不同	1 (0.1%)	10037538
斜視	1 (0.1%)	10042159
ぶどう膜炎	1 (0.1%)	10046851
血液およびリンパ系障害	13 (1.1%)	10005329
貧血	3 (0.2%)	10002034
リンパ球減少症	3 (0.2%)	10025327
白血球減少症	2 (0.2%)	10024384
リンパ節症	2 (0.2%)	10025197
鉄欠乏性貧血	1 (0.1%)	10022972
白血球増加症	1 (0.1%)	10024378
リンパ節痛	1 (0.1%)	10025182
精神障害	12 (1.0%)	10037175
うつ病	5 (0.4%)	10012378
不眠症	2 (0.2%)	10022437
攻撃性	1 (0.1%)	10001488
不安	1 (0.1%)	10002855
幻覚	1 (0.1%)	10019063
易刺激性	1 (0.1%)	10022998
落ち着きのなさ	1 (0.1%)	10038743
睡眠障害	1 (0.1%)	10040984
耳および迷路障害	8 (0.7%)	10013993
回転性めまい	4 (0.3%)	10047340
耳鳴	2 (0.2%)	10043882
耳そう痒症	1 (0.1%)	10052138
鼓膜穿孔	1 (0.1%)	10045210
生殖系および乳房障害	7 (0.6%)	10038604
バルトリン腺炎	1 (0.1%)	10004142
乳房痛	1 (0.1%)	10006298
子宮頚部上皮異形成	1 (0.1%)	10008263
月経困難症	1 (0.1%)	10013935
月経過多	1 (0.1%)	10027313
希発月経	1 (0.1%)	10030295
会陰痛	1 (0.1%)	10061339
腟排気音	1 (0.1%)	10064227
腟出血	1 (0.1%)	10046910
心臓障害	6 (0.5%)	10007541
頻脈	3 (0.2%)	10043071
動悸	2 (0.2%)	10033557
心膜炎	1 (0.1%)	10034484
代謝および栄養障害	5 (0.4%)	10027433

	Ustekinumab[a,b,c]	SOC/PT Code
食欲減退	4 (0.3%)	10061428
体液貯留	1 (0.1%)	10016807
肝胆道系障害	3 (0.2%)	10019805
胆管炎	1 (0.1%)	10008604
胆石症	1 (0.1%)	10008629
肝機能異常	1 (0.1%)	10019670
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.2%)	10022117
注入に伴う反応	1 (0.1%)	10051792
処置によるめまい	1 (0.1%)	10066964
処置による悪心	1 (0.1%)	10066962
眼の擦過傷	1 (0.1%)	10042530
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 (0.2%)	10029104
カルチノイド腫瘍	1 (0.1%)	10007275
形質細胞性骨髄腫	1 (0.1%)	10035226
皮膚乳頭腫	1 (0.1%)	10040907
小腸腺癌	1 (0.1%)	10073373
内分泌障害	2 (0.2%)	10014698
クッシング様症状	1 (0.1%)	10011655
甲状腺炎	1 (0.1%)	10043778
腎および尿路障害	2 (0.2%)	10038359
頻尿	1 (0.1%)	10036018
蛋白尿	1 (0.1%)	10037032

[a] Includes all data for subjects who received ustekinumab only during the induction + maintenance study.
[b] Includes data up to the first placebo dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo.
[c] Includes data after dose adjustment for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo and had a dose adjustment.
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1
Note: An AE is considered as a reasonably related AE if the causality is "possible", "probable", or "very likely".

[TJPLBLAE02A.rtf] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_ISS_2015\RE_ISS_JAPAN\tjplblae02a.sas] 01FEB2016, 15:48

表 2.7.4.7-付録-177 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term
（treated Japanese subjects：Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002 and CRD3003）

	Psoriasis[a]	Crohn's disease[b,c,d,e]	Total	SOC/PT Code
Analysis Set: Subjects treated	172	73	245	
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	154 (89.5%)	17 (23.3%)	171 (69.8%)	
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	96 (55.8%)	8 (11.0%)	104 (42.4%)	10021881
鼻咽頭炎	72 (41.9%)	3 (4.1%)	75 (30.6%)	10028810
毛包炎	8 (4.7%)	0	8 (3.3%)	10016936
インフルエンザ	7 (4.1%)	0	7 (2.9%)	10022000
口腔ヘルペス	3 (1.7%)	1 (1.4%)	4 (1.6%)	10067152
咽頭炎	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10034835
足部白癬	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10043873
結膜炎	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10010741
上気道感染	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10046306
膀胱炎	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10011781
帯状疱疹	1 (0.6%)	1 (1.4%)	2 (0.8%)	10019974
感染性皮膚嚢腫	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10071367
歯周炎	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10034539
鼻炎	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10039083
扁桃炎	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10044008
外陰部腟カンジダ症	1 (0.6%)	1 (1.4%)	2 (0.8%)	10047784
肛門膿瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10048946
気管支炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10006451
蜂巣炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10007882
細菌性膀胱炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10065198
感染性腸炎	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10058839
歯肉炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10018292
ヘリコバクター感染	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10054263
単純ヘルペス	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10019948
麦粒腫	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10020377
感染	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10021789
伝染性軟属腫	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10027807
爪真菌症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10030338
口腔カンジダ症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10030963
外耳炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10033072
爪囲炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10034016
肺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10035664
敗血症	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10040047
皮膚細菌感染	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10052891
股部白癬	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10043868
外陰部炎	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10047780
臨床検査	98 (57.0%)	0	98 (40.0%)	10022891
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	24 (14.0%)	0	24 (9.8%)	10005470
血中トリグリセリド増加	22 (12.8%)	0	22 (9.0%)	10005839
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (8.1%)	0	14 (5.7%)	10001551
白血球数増加	12 (7.0%)	0	12 (4.9%)	10047943
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (5.8%)	0	10 (4.1%)	10005630

	Psoriasis[a]	Crohn's disease[b,c,d,e]	Total	SOC/PT Code
好酸球数増加	10 (5.8%)	0	10 (4.1%)	10014945
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (4.1%)	0	7 (2.9%)	10000636
好塩基球数増加	7 (4.1%)	0	7 (2.9%)	10004169
リンパ球数減少	7 (4.1%)	0	7 (2.9%)	10025256
Ｂリンパ球数減少	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10051313
血中ビリルビン増加	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10005364
血中コレステロール増加	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10005425
血中リン減少	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10049471
尿中ブドウ糖陽性	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10018478
アミラーゼ増加	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	10002016
Ｃ－反応性蛋白増加	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	10006825
赤血球数増加	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	10038155
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10003481
血中尿酸増加	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10005861
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10017693
ナチュラルキラー細胞数減少	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10068497
プロトロンビン時間延長	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10037063
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10059570
血中リン増加	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10050196
血中尿素増加	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10005851
ヘマトクリット増加	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10018840
ヘモグロビン増加	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10018888
心拍数増加	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10019303
肝機能検査異常	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10024690
リンパ球百分率減少	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10052231
尿中蛋白陽性	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10053123
白血球数減少	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10047942
血中クレアチニン増加	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10005483
血中トリグリセリド減少	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10005838
尿中血陽性	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10018870
好酸球百分率増加	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10052222
単球百分率増加	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10052230
好中球百分率増加	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10052224
血小板数増加	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10051608
体重増加	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10047899
血中アルブミン減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005287
血中アルブミン増加	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005288
血中コレステロール減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005424
血中クレアチニン減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005482
血中ブドウ糖増加	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005557
血圧低下	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005734
拡張期血圧上昇	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005739
血圧上昇	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005750
収縮期血圧上昇	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005760
血中尿素減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005850
ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10007839
ＣＤ４／ＣＤ８比増加	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10051121
ＣＤ８リンパ球増加	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10007847
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10016581
心拍数減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10019301

	Psoriasis[a]	Crohn's disease[b,c,d,e]	Total	SOC/PT Code
リンパ球形態異常	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10062047
好中球百分率減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10052223
便潜血陽性	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10061880
ペプシノーゲン１減少	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10065250
総蛋白増加	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10037016
皮膚および皮下組織障害	40 (23.3%)	4 (5.5%)	44 (18.0%)	10040785
乾癬	7 (4.1%)	0	7 (2.9%)	10037153
湿疹	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10014184
蕁麻疹	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	10046735
乾皮症	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	10048218
ざ瘡	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10000496
異汗性湿疹	2 (1.2%)	1 (1.4%)	3 (1.2%)	10013913
そう痒症	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10037087
脂漏性皮膚炎	2 (1.2%)	1 (1.4%)	3 (1.2%)	10039793
汗疹	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10027627
発疹	1 (0.6%)	1 (1.4%)	2 (0.8%)	10037844
脱毛症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10001760
接触性皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10012442
皮膚乾燥	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10013786
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10014190
嵌入爪	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10022013
苔癬様角化症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10064000
機械性蕁麻疹	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10068773
爪乾癬	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10028703
神経皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10029263
丘疹	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10033733
全身性そう痒症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10052576
日光皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10041303
顔面腫脹	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10042682
中毒性皮疹	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10057970
胃腸障害	33 (19.2%)	3 (4.1%)	36 (14.7%)	10017947
齲歯	7 (4.1%)	0	7 (2.9%)	10012318
下痢	5 (2.9%)	1 (1.4%)	6 (2.4%)	10012735
腹部不快感	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10000059
腹痛	2 (1.2%)	1 (1.4%)	3 (1.2%)	10000081
胃炎	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10017853
歯周病	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10034536
上腹部痛	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10000087
腸炎	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10014893
胃食道逆流性疾患	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10017885
痔核	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10019022
虚血性大腸炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10009895
十二指腸炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10013864
胃ポリープ	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10017817
胃腸出血	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10017955
痔出血	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10054787
胃酸過多	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10020601
過敏性腸症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10023003
大腸ポリープ	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10051589
悪心	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10028813
膵脂肪変性	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10072787
歯の障害	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10044034
歯痛	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10044055

	Psoriasis[a]	Crohn's disease[b,c,d,e]	Total	SOC/PT Code
嘔吐	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10047700
筋骨格系および結合組織障害	27 (15.7%)	0	27 (11.0%)	10028395
関節痛	8 (4.7%)	0	8 (3.3%)	10003239
背部痛	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10003988
筋骨格硬直	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10052904
椎間板突出	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10050296
腰部脊柱管狭窄症	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10025005
筋骨格痛	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10028391
四肢痛	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10033425
滑液包炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10006811
指変形	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10061156
筋痙縮	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10028334
筋肉痛	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10028411
関節周囲炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10034464
乾癬性関節症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10037162
関節リウマチ	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10039073
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (12.2%)	0	21 (8.6%)	10038738
アレルギー性鼻炎	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10039085
咳嗽	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10011224
口腔咽頭痛	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10068319
喘息	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10003553
上気道の炎症	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10049590
鼻出血	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10015090
喉頭痛	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10023848
口腔咽頭不快感	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10068318
鼻漏	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10039101
扁桃肥大	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10044003
神経系障害	18 (10.5%)	1 (1.4%)	19 (7.8%)	10029205
頭痛	8 (4.7%)	1 (1.4%)	9 (3.7%)	10019211
感覚鈍麻	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10020937
脳出血	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10008111
脳梗塞	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10008118
浮動性めまい	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10013573
体位性めまい	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10013578
肋間神経痛	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10049949
ラクナ梗塞	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10051078
後頭神経痛	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10068106
錯感覚	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10033775
緊張性頭痛	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10043269
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.1%)	1 (1.4%)	15 (6.1%)	10018065
発熱	4 (2.3%)	1 (1.4%)	5 (2.0%)	10037660
注射部位紅斑	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10022061
末梢性浮腫	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10030124
適用部位血腫	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10068317
胸部不快感	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10008469
医療機器破損	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10012575
疲労	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10016256
異常感	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10016322
注射部位内出血	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10022052
注射部位蕁麻疹	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10022107
倦怠感	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10025482
肝胆道系障害	10 (5.8%)	2 (2.7%)	12 (4.9%)	10019805
肝機能異常	6 (3.5%)	1 (1.4%)	7 (2.9%)	10019670

	Psoriasis[a]	Crohn's disease[b,c,d,e]	Total	SOC/PT Code
脂肪肝	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10019708
アルコール性肝疾患	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10001627
胆石症	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10008629
胆嚢ポリープ	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10049704
肝障害	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10024670
眼障害	10 (5.8%)	0	10 (4.1%)	10015919
アレルギー性結膜炎	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10010744
眼瞼痙攣	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10005159
白内障	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10007739
結膜充血	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10051625
眼瞼紅斑	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10015237
眼脂	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10015915
眼そう痒症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10052140
眼瞼浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10015993
瞼板腺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10027137
眼充血	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10030041
点状角膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10037508
心臓障害	9 (5.2%)	0	9 (3.7%)	10007541
心室性期外収縮	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10047289
洞性徐脈	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10040741
不整脈	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10003119
左室肥大	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10049773
上室性期外収縮	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10042602
免疫系障害	9 (5.2%)	0	9 (3.7%)	10021428
季節性アレルギー	8 (4.7%)	0	8 (3.3%)	10048908
動物アレルギー	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10001742
代謝および栄養障害	9 (5.2%)	0	9 (3.7%)	10027433
高脂血症	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10062060
高コレステロール血症	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10020603
糖尿病	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10012601
痛風	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10018627
高トリグリセリド血症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10020869
高尿酸血症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10020903
血管障害	7 (4.1%)	0	7 (2.9%)	10047065
高血圧	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10020772
動脈硬化症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10003210
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）	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	10029104
皮膚乳頭腫	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10040907
肛門性器疣贅	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10059313
肝臓血管腫	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10018821
前立腺癌	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10060862
生殖系および乳房障害	5 (2.9%)	1 (1.4%)	6 (2.4%)	10038604
後天性陰嚢水瘤	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10000555
バルトリン腺炎	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	10004142
月経困難症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10013935
女性化乳房	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10018800
月経障害	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10027327
前立腺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10036978
腎および尿路障害	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	10038359
尿管結石	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10007025
尿道結石	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10007026
尿路結石	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10007027

	Psoriasis[a]	Crohn's disease[b,c,d,e]	Total	SOC/PT Code
膀胱炎様症状	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10050687
血尿	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10018867
腎萎縮	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10038381
血液およびリンパ系障害	2 (1.2%)	2 (2.7%)	4 (1.6%)	10005329
貧血	0	2 (2.7%)	2 (0.8%)	10002034
リンパ節炎	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10025188
リンパ節症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10025197
耳および迷路障害	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10013993
耳鳴	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10043882
耳漏	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10033101
回転性めまい	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10047340
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	10022117
節足動物刺傷	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10003402
擦過傷	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10049796
肉離れ	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10050031
創合併症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10053692
精神障害	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	10037175
初期不眠症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10022035
中期不眠症	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10027590
ストレス	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10042209
内分泌障害	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	10014698
バセドウ病	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10004161
甲状腺腫	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	10018498

[a] Includes Studies JPN-01 and JPN-02
[b] Includes Studies CRD3001, CRD3002, and CRD3003
[c] Includes all data for subjects who received ustekinumab only during the induction + maintenance study.
[d] Includes data up to the first placebo dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo.
[e] Includes data after dose adjustment for subjects who were initially treated with ustekinumab and were rerandomized to placebo and had a dose adjustment.
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 17.1
Note: An AE is considered as a reasonably related AE if the causality is "possible", "probable", "very likely" or "doubtful"for Psoriasis; an AE is considered as a reasonably related AE if the causality is "possible", "probable", or "very likely" for Crohn's disease.

表 2.7.4.7-付録-178 照会事項 160826-C-001-1

いずれかの群で 2 %以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）

（3001 試験の治験薬が投与された全集団）

		Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]
Analysis set: Treated subjects	254	255	259
Incidence of subjects with any reasonably related adverse events	26.4% (67)	25.5% (65)	28.6% (74)
Preferred term			
頭痛	2.4% (6)	2.7% (7)	3.5% (9)
疲労	2.8% (7)	0	2.3% (6)
悪心	3.5% (9)	0.8% (2)	2.3% (6)
嘔吐	0.8% (2)	0.8% (2)	2.3% (6)
腹痛	2.4% (6)	0	1.2% (3)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
Adverse events are coded using MedDRA 15.0.

[TPMDASF05A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf05a.sas] 20SEP2016, 21:44

表 2.7.4.7-付録-179 照会事項 160826-C-001-2

いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）

（3001 試験の治験薬が投与された日本人集団）

		Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]
Analysis set: Treated subjects (Japanese subjects only)	18	19	19
Incidence of subjects with any reasonably related adverse events	16.7% (3)	10.5% (2)	10.5% (2)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
Adverse events are coded using MedDRA 15.0.

[TPMDASF05B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf05b.sas] 20SEP2016, 21:44

表 2.7.4.7-付録-180 照会事項 160826-C-002-1

重篤な有害事象（3001 試験の治験薬が投与された全集団）

	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
治験薬が投与された全集団	254 例	255 例	259 例
重篤な有害事象	7.1 % (18 例)	5.5 % (14 例)	6.9 % (18 例)
重篤な有害事象の個別事象名 (複数例の場合の例数)	ウイルス性肺炎 クローン病 (8) クローン病* (2) 栄養障害 下痢 大腸穿孔 低カリウム血症 肛門膿瘍 下痢・発熱 感染性瘻孔・術後膿瘍*・心臓内血栓*・齲歯*	ウイルス性胃腸炎 クローン病 (5) 外陰部膿瘍 骨盤膿瘍 腎結石症 腎盂腎炎* 腸管膿瘍 表在性静脈炎 脱水・クローン病・喘息*・肺塞栓症* クローン病・低カルシウム血症・低カリウム血症・低マグネシウム血症・血中電解質異常*	クローン病 (3) クロストリジウム感染 リステリア菌性髄膜炎 リンパ嚢腫 過敏症 結腸瘻 交通事故 出血性胃潰瘍 小腸閉塞 胆管炎 腸管膿瘍 クローン病・腹痛 クローン病・腹膜炎 会陰膿瘍・女性生殖器瘻 心房細動・心不全 大腸菌性敗血症・椎間板炎・多発性骨髄腫*

MedDRA ver.15.0
* : 3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与8 週後以降に発現した事象

[TPMDASF06.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\TEMPFILE.sas] 12SEP2016, 15:04

表 2.7.4.7-付録-181 照会事項 160826-C-002-2

重篤な副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3001 試験の治験薬が投与された全集団）

	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
治験薬が投与された全集団	254 例	255 例	259 例
重篤な副作用	0.8 % (2 例)	0.4 % (1 例)	1.9 % (5 例)
重篤な副作用の個別事象名	ウイルス性肺炎	腸管膿瘍	リステリア菌性髄膜炎
(複数例の場合の例数)	感染性瘻孔･術後膿瘍*		結腸瘻
			多発性骨髄腫*
			胆管炎
			腸管膿瘍

MedDRA ver.15.0
*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与8 週後以降に発現した事象

[TPMDASF07.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\TEMPFILE.sas] 12SEP2016, 15:04

表 2.7.4.7-付録-182 照会事項 160826-C-003-1

中止に至った有害事象（3001 試験の治験薬が投与された全集団）

	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
治験薬が投与された全集団	254 例	255 例	259 例
中止に至った有害事象	6.3 % (16 例)	1.6 % (4 例)	2.7 % (7 例)
中止に至った有害事象の個別事象名 (複数例の場合の例数)	クローン病 (12) クローン病* 感染性瘻孔 糖尿病性足病変 妊娠	クローン病 (2) 腸管膿瘍 発熱	クローン病 リステリア菌性髄膜炎 会陰膿瘍 結腸瘻 血中免疫グロブリンＥ増加 白血球破砕性血管炎 単径ヘルニア

MedDRA ver.15.0
*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与8 週後以降に発現した事象

[TPMDASF08.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\TEMPFILE.sas] 12SEP2016, 15:06

表 2.7.4.7-付録-183 照会事項 160826-C-003-2

中止に至った副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3001 試験の治験薬が投与された全集団）

	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
治験薬が投与された全集団	254 例	255 例	259 例
中止に至った副作用	1.6 % (4 例)	0.4 % (1 例)	1.2 % (3 例)
中止に至った副作用の個別事象名 (複数例の場合の例数)	クローン病 (2) 感染性瘻孔 糖尿病性足病変	腸管膿瘍	リステリア菌性髄膜炎 結腸瘻 白血球破砕性血管炎

MedDRA ver.15.0
*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与8 週後以降に発現した事象

[TPMDASF09.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_JPKK\TEMPFILE.sas] 12SEP2016, 15:06

表 2.7.4.7-付録-184 照会事項表 160826-C-004-1

3001 試験の日本人集団において認められた重篤な有害事象

Treatment Group	Subject ID	Age (yrs)/ Sex	Study Agent Dose Prior to AE	Start Day of AE / Duration (days)	MedDRA Preferred Term	Verbatim Term	Infection[a]	Infusion Reaction	Serious	Severity	Relation to Study Agent	Action Taken	Outcome
Placebo IV	4211-10853	4[redacted]/M	0 mg	15/75	クローン病	WORSENING OF THE CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	4216-11134	2[redacted]/F	0 mg	53/87	クローン病	DETERIORATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

[a] Infection as assessed by the investigator.
Include all the AEs through Week 8 and the AEs after Week 8 occurred in the subjects who did not enter maintenance study.
Adverse events are coded using MedDRA 15.0.

[LPMDASF10B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf10b.sas] 20SEP2016, 21:43

表 2.7.4.7-付録-185 照会事項表 160826-C-004-2

3001 試験の日本人集団において認められた中止に至った有害事象

Treatment Group	Subject ID	Age (yrs)/ Sex	Study Agent Dose Prior to AE	Start Day of AE / Duration (days)	MedDRA Preferred Term	Verbatim Term	Infection[a]	Infusion Reaction	Serious	Severity	Relation to Study Agent	Action Taken	Outcome
Placebo IV	4216-11134	2[redacted]/F	0 mg	53/87	クローン病	DETERIORATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

[a] Infection as assessed by the investigator.
Include all the AEs through Week 8 and the AEs after Week 8 occurred in the subjects who did not enter maintenance study.
Adverse events are coded using MedDRA 15.0.

[LPMDASF11B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf11b.sas] 20SEP2016, 21:43

表 2.7.4.7-付録-186 照会事項表 160826-C-005-1

いずれかの群で 2 %以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）

（3002 試験の治験薬が投与された全集団）

		Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]
Analysis set: Treated subjects	212	216	211
Incidence of subjects with any reasonably related adverse events	17.5% (37)	13.0% (28)	12.3% (26)
Preferred term			
頭痛	2.8% (6)	3.2% (7)	2.8% (6)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
Adverse events are coded using MedDRA 17.0.

[TPMDASF06A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf06a.sas] 20SEP2016, 21:44

表 2.7.4.7-付録-187 照会事項 160826-C-005-2

いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）

（3002 試験の治験薬が投与された日本人集団）

		Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]
Analysis set: Treated subjects (Japanese subjects only)	9	8	9
Incidence of subjects with any reasonably related adverse events	22.2% (2)	12.5% (1)	0
Preferred term			
発熱	22.2% (2)	0	0

a Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
Adverse events are coded using MedDRA 17.0.

[TPMDASF06B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf06b.sas] 20SEP2016, 21:44

表 2.7.4.7-付録-188 照会事項 160826-C-006-1

重篤な有害事象（3002 試験の治験薬が投与された全集団）

	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
治験薬が投与された全集団	212 例	216 例	211 例
重篤な有害事象	7.1 % (15 例)	4.6 % (10 例)	4.3 % (9 例)
重篤な有害事象の個別事象名 (複数例の場合の例数)	クローン病 (3) 月経困難症 胆管結石 腸閉塞 頭痛* 汎血球減少症 貧血 肛門膿瘍 肛門膿瘍* (2) クローン病・陰部ヘルペス* 小腸閉塞・小腸穿孔 クローン病・心房細動・肺炎	クローン病 (3) 自然気胸 非心臓性胸痛 肛門膿瘍 (2) クローン病・限局性腹腔内液貯留* 瘢痕ヘルニア・治癒不良 下痢・小腸閉塞・貧血・クローン病	クローン病 (2) 胃腸炎 胸痛* 自然気胸 小腸閉塞 (2) 大腸炎 肺肉芽腫*

MedDRA ver.17.0
*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与8 週後以降に発現した事象

[TPMDASF12.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\TEMPFILE.sas] 13SEP2016, 11:30

表 2.7.4.7-付録-189 照会事項 160826-C-006-2

重篤な副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3002 試験の治験薬が投与された全集団）

	プラセボ群	130 mg 群	6 mg/kg 群
治験薬が投与された全集団	212 例	216 例	211 例
重篤な副作用	0.5 % (1 例)	0.9 % (2 例)	0
重篤な副作用の個別事象名 (複数例の場合の例数)	汎血球減少症	下痢 肛門膿瘍	該当なし

MedDRA ver.17.0
*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与8 週後以降に発現した事象

[TPMDASF13.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_JPKK\TEMPFILE.sas] 13SEP2016, 11:36

表 2.7.4.7-付録-190 照会事項 160826-C-007-1

中止に至った副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（3002 試験の治験薬が投与された全集団［試験中断前を含む］）

Treatment Group	Subject ID	Age (yrs)/ Sex	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE/ Duration (days)	MedDRA Preferred Term	Verbatim Term	Infection[a]	Infusion Reaction	Serious	Severity	Relation to Study Drug	Action Taken	Outcome
Ustekinumab 130 mg IV	1029-20618	6[redacted]/F	194.9 mg	1/1	胸部不快感	TIGHTNESS IN CHEST	No	Yes	No	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	1117-20973	5[redacted]/F	520.2 mg	6/Ongoing	発疹	SKIN RASH	No	No	No	MILD	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[a] Infection as assessed by the investigator.
Include all the AEs through Week 8 and the AEs after Week 8 occurred in the subjects who did not enter maintenance study.
Adverse events are coded using MedDRA 17.0.

[LPMDASF14A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf14a.sas] 20SEP2016, 21:43

表 2.7.4.7-付録-191 照会事項 160826-C-008-1

3003 試験のランダム化後に治験薬が投与された全集団の 44 週目又は用量調節時点までに認められた転帰が Recovered/resolved（回復）以外の重篤な有害事象

Maintenance Treatment Group	Induction treatment group	Subject ID	Age (yrs)/ Sex	Treatment group after Dose Adjustment/ Study Day[a]	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE[a]/ Duration (days)	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection[b]	Infusion Reaction	Serious AE	Severity	Relation to Study Drug	Action Taken	Outcome
90 mg SC q12w	130 mg IV	1039-10681	2[redacted]/F		0 mg	135/Ongoing	腹部感染	INTRA-ABDOMINAL INFECTION WITHOUT ABSCESS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
		2406-11023	4[redacted]/F		0 mg	132/2	クローン病	FLARE CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
	6 mg/kg IV	4216-10754	1[redacted]/F		90.0 mg	80/Ongoing	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Placebo SC	130 mg IV	2702-10624	2[redacted]/F		0 mg	77/5	クローン病	CROHN'S DISEASE FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
	6 mg/kg IV	2711-10412	3[redacted]/M		0 mg	128/Ongoing	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

[a] Relative to the date of first treatment in maintenance study.
[b] Infection as assessed by the investigator.
Adverse events are coded using MedDRA 17.1.

表 2.7.4.7-付録-192 照会事項 160826-C-009-1

3003 試験のランダム化後に治験薬が投与された全集団の 44 週目又は用量調節時点までに中止に至った副作用

（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）

Maintenance Treatment Group	Induction treatment group	Subject ID	Age (yrs)/ Sex	Treatment group after Dose Adjustment / Study Day[a]	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE[a]/ Duration (days)	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection[b]	Infusion Reaction	Serious AE	Severity	Relation to Study Drug	Action Taken	Outcome
90 mg SC q12w	130 mg IV	1018-10162	4[redacted]/F		0 mg	238/66	甲状腺炎	THYROIDITIS	No	No	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
		1039-10681	2[redacted]/F		0 mg	134/Ongoing	クローン病	MICROPERFORATION DUE TO CROHNS DISEASE	Yes	No	N	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
			2[redacted]/F		0 mg		大腸狭窄	COLONIC STRICTURE	No	No	N	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
			2[redacted]/F		0 mg	135/Ongoing	腹部感染	INTRA-ABDOMINAL INFECTION WITHOUT ABSCESS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	6 mg/kg IV	1113-10977	3[redacted]/F		0 mg	117/3	発疹	RASH RIGHT UPPER EXTRIMITY	No	No	N	MILD	VERY LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
		5615-20818	3[redacted]/F		90.0 mg	234/Ongoing	せつ	BOILS IN ARMPIT AND GROIN	Yes	No	N	MODERATE	VERY LIKELY	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Placebo SC	130 mg IV	3605-20285	3[redacted]/M		0 mg	288/296	結核	TUBERCULOSIS CONFIRMED BY CT SCAN AND X-RAY	Yes	No	N	MILD	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

[a] Relative to the date of first treatment in maintenance study.
[b] Infection as assessed by the investigator.
Adverse events are coded using MedDRA 17.1.

表 2.7.4.7-付録-193 照会事項 160826-C-010-1

3003 試験で治験薬が投与された全集団の 44 週までの副作用（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）の概要

（個別事象：いずれかの集団で 5%以上に認められた事象［Preferred Term］）

		Ustekinumab		
			Non-responders to IV induction dosing	
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]
Analysis set: Treated subjects	242	396	419	342
Avg duration of follow-up (weeks)	34.0	30.0	41.9	18.7
Avg number of SC administrations received	7.6	6.1	8.8	1.0
Incidence of subjects with any reasonably related adverse events	27.7% (67)	28.5% (113)	34.1% (143)	18.1% (62)

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study, and data from Week 0 to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.
Adverse events are coded using MedDRA 17.1.

[TPMDASF07A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf07a.sas] 20SEP2016, 21:44

表 2.7.4.7-付録-194 照会事項 160826-C-010-2

3003 試験で治験薬が投与された日本人集団の 44 週までの副作用

（治験薬と合理的に関連性がある有害事象）の概要（個別事象：いずれかの集団で 2 例以上に認められた事象［Preferred Term］）

		Ustekinumab		
			Non-responders to IV induction dosing	
	placebo SC[a]	Responders to ustekinumab IV induction dosing[b]	Subsequent responders at Week 8 of maintenance → continue ustekinumab SC[c]	Subsequent non-responders at Week 8 of maintenance → discontinue at Week 8[d]
Analysis set: Treated subjects(Japanese subjects only)	8	21	33	16
Avg duration of follow-up (weeks)	27.3	35.0	40.8	16.5
Avg number of SC administrations received	5.8	7.3	8.5	1.0
Incidence of subjects with any reasonably related adverse events	0	23.8% (5)	21.2% (7)	6.3% (1)
Preferred term				
鼻咽頭炎	0	9.5% (2)	3.0% (1)	0

[a] Includes all data for subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study, and the data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study.
[b] Includes all data for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab SC (q8w or q12w, with or without dose adjustment) in this maintenance study, and data from Week 0 to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC in this maintenance study
[c] Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q12w. Subjects who achieved clinical response at Week 8 initiated ustekinumab 90 mg SC q8w.
[d] Subjects who received ustekinumab 130 mg IV at Week 0 and discontinued at Week 8. Subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 0 and discontinued at Week 8.
Adverse events are coded using MedDRA 17.1.

[TPMDASF07B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf07b.sas] 20SEP2016, 21:44

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項