目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
全臨床試験一覧表 3
2.7.6.1 海外臨床第 I 相試験（CNTO1275NAP1002 試験，参考資料：5.3.1.2.1） 6
2.7.6.2 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 試験，評価資料：5.3.5.1.1） 12
2.7.6.3 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3002 試験，評価資料：5.3.5.1.2） 84
2.7.6.4 第 III 相国際共同試験：寛解維持試験（CNTO1275CRD3003 試験，評価資料：5.3.5.1.3-1） 137
2.7.6.5 海外臨床第 IIa 相試験（C0379T07 試験，参考資料：5.3.5.1.4） 385
2.7.6.6 海外臨床第 IIb 相試験（C0743T26 試験，参考資料：5.3.5.1.5） 393

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）
AUC_{inf}	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 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration versus time curve from time 0 to 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）
BMI	body mass index（体格指数）
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CI	confidence interval（信頼区間）
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）
DMC	Data Monitoring Committee（データモニタリング委員会）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
HBV	hepatitis B virus（B 型肝炎ウイルス）
HCV	hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
JSEQ	Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire（ジェンキンス睡眠評価質問票）
IL	interleukin（インターロイキン）
ITT	intent to treat
IV	intravenous（静脈内）
LIV	liquid in vial（液体バイアル製剤）
LOR	loss of response（response の消失）
MCS	Mental Component Summary（精神的側面の QOL サマリー）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
PCS	Physical Component Summary（身体的側面の QOL サマリー）
PDAI	Perianal Disease Activity Index
QOL	quality of life（生活の質）
RNA	ribonucleic acid（リボ核酸）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SF-36	36-item Short-form Health Survey
$T_{1/2}$	half-life（消失半減期）
TB	tuberculosis （結核）
TEAEs	Treatment Emergent Adverse Events
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
VAS	Visual Analog Scale
V_z	volume of distribution during the terminal phase（終末相の分布容積）
WLQ	Work Limitations Questionnaire

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号 [試験報告書添付場所]	試験の主目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
薬物動態	CNTO1275NAP1002 [5.3.1.2.1]	健康被験者に本剤の液体バイアル製剤（LIV）2 製剤（90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV）を 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態を比較する。	第 I 相，多施設共同，ランダム化，並行群間，非盲検，単一用量，入院／外来通院試験 対照薬：本剤 90 mg/mL LIV	90 mg/mL LIV 群： Day 1 に，本剤 90 mg/mL LIV（対照薬）を 6 mg/kg で単回静脈内投与（ポンプを使用） 5 mg/mL LIV 群： Day 1 に，本剤 5 mg/mL LIV（被験薬）を 6 mg/kg で単回静脈内投与（ポンプを使用）	140 例	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
有効性 安全性	CNTO1275CRD3001 [5.3.5.1.1]	1. 1 剤以上の抗 TNF（腫瘍壊死因子）薬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において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の clinical response での有効性を評価する。 2. 1 剤以上の抗 TNF 薬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において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の安全性を評価する。	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 対照薬：プラセボ	0 週目に，プラセボ，本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）のいずれかを単回静脈内投与	769 例（試験再開後にランダム化された被験者：741 例）	中等症から重症の活動期クローン病患者	単回	完了 完全な報告書
有効性 安全性	CNTO1275CRD3002 [5.3.5.1.2]	1. 中等症から重症の活動期クローン病患者において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の clinical response での有効性を評価する。 2. 中等症から重症の活動期クローン病患者において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の安全性を評価する。	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 対照薬：プラセボ	0 週目に，プラセボ，本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）のいずれかを単回静脈内投与	640 例（試験再開後にランダム化された被験者：628 例）	中等症から重症の活動期クローン病患者	単回	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号 [試験報告書添付場所]	試験の主目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
有効性 安全性	CNTO1275CRD3003 [5.3.5.1.3-1]	1. 寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002 で，本剤の静脈内投与により 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を対象に，本剤の皮下投与による 2 つの寛解維持療法における clinical remission を評価する。 2. 中等症から重症の活動期クローン病患者を対象に，本剤の皮下投与による 2 つの寛解維持療法における安全性を評価する。	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 対照薬：プラセボ なお，44 週目の安全性及び有効性評価終了時に継続投与が有益であると判断された場合は，長期継続投与期として最長 272 週目まで本試験を継続	主要な対象集団： 本剤による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者を，以下の 3 群にランダム化 ・ プラセボ皮下投与 ・ 本剤 90 mg q12w 皮下投与 ・ 本剤 90 mg q8w 皮下投与 その他の対象集団： ・ プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られた被験者：プラセボ皮下投与 ・ 本剤による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者：0 週目に本剤 90 mg を皮下投与 →本剤 90 mg q8w 皮下投与 ・ プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者：0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与 →本剤 90 mg q12w 皮下投与	1281 例（試験再開後にランダム化された被験者：1255 例）	中等症から重症の活動期クローン病患者	44 週間 長期継続投与：272 週目まで	実施中 (長期継続投与期) 中間報告書

試験の種類	試験番号 [試験報告書添付場所]	試験の主目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
有効性 安全性	C0379T07 [5.3.5.1.4]	1. 5-アミノサリチル酸（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を受けたにもかかわらず持続する，中等症から重症の活動期クローン病［Crohn’s Disease Activity Index（CDAI）スコアが 220 以上 450 以下］患者を対象として，クローン病の徴候及び症状の緩和における本剤の有効性を評価する。 2. クローン病患者を対象として，本剤の皮下投与時及び静脈内投与時の安全性を評価する。	第 IIa 相，多施設共同，ランダム化試験 対照薬：プラセボ	主解析対象集団（集団 1）：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にもかかわらず効果が得られなかった患者を，以下の 4 群にランダム化 ・ 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 ・ 0，1，2 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 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 ・ 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 副次解析対象集団（集団 2）：米国での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患者を，以下の 2 群にランダム化 ・ 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	集団 1： 104 例 集団 2： 27 例	中等症から重症の活動期クローン病患者	投与期間は割り付けられた集団及び投与群により異なる。 集団 1： ・ 11 週間 ・ 8 週間 集団 2： ・ 3 週間 ・ 1 日間（0 週目）	完了 完全な報告書
有効性 安全性	C0743T26 [5.3.5.1.5]	クローン病治療に対して承認された用法・用量の 1 剤以上の抗 TNF 薬治療を受けたが，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，又はこれらの治療に対して忍容性がない，中等症から重症の活動期クローン病患者において，本剤による clinical response の導入における有効性及び安全性を評価する。	第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量設定試験 対照薬：プラセボ	0 週目にランダム化され，寛解導入療法としてプラセボ，若しくは本剤 1，3 又は 6 mg/kg が静脈内投与された。8 週目に，0 週目に寛解導入療法で本剤に割り付けられた被験者を，6 週目の clinical response に基づき再ランダム化し，寛解維持期の投与として 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た。	526 例	中等症から重症の活動期クローン病患者	16 週間	完了 完全な報告書

2.7.6.1　海外臨床第 I 相試験（CNTO1275NAP1002 試験，参考資料：5.3.1.2.1）

2.7.6.1.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275NAP1002

(2) 治験の標題

ウステキヌマブ（以下，本剤）の液体バイアル 2 製剤を静脈内単回投与したときの薬物動態を比較する第 I 相，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験

(3) 治験調整医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

3 施設（米国）

(5) 公表文献（引用文献）

なし

(6) 治験実施期間

2014 年 6 月 [redacted] 日～2014 年 12 月 [redacted] 日（データベース固定：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

(7) 開発の相

第 I 相

(8) 目的

主目的

健康被験者に本剤の液体バイアル製剤（LIV）2 製剤（90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV）を 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態を比較する。

副次目的

健康被験者に本剤 6 mg/kg を単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，及び免疫原性を評価する。

(9) 治験方法

本試験は，本剤の LIV 2 製剤（90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV）を，健康被験者に 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態を比較する，多施設共同，ランダム化，並行群間，非盲検，単一用量，入院／外来通院試験である。

治験薬を投与する前に，被験者を本剤の 2 つの LIV 群のいずれかに，1：1 でランダムに割り付けた。

90 mg/mL LIV 群：Day 1 に，本剤 90 mg/mL LIV（対照薬）を 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与（ポンプを使用）した（70 例）。

5 mg/mL LIV 群：Day 1 に，本剤 5 mg/mL LIV（被験薬）を 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与（ポンプを使用）した（70 例）。

すべての被験者の治験参加期間は約 20 週間であり，その他に治験薬投与前 4 週間以内にスクリーニングのため来院した。

血清中ウステキヌマブ濃度測定用及び抗ウステキヌマブ抗体検出用の血液検体を治験実施計画書に規定した時点に採取することとし，安全性は治験期間を通して評価した。

(10) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

140 例

解析時

140 例が登録され，全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

(11) 診断及び主な選択基準

本試験の対象は，18 歳（又は治験が実施される管轄地域における同意取得可能な法定年齢）以上 55 歳以下で，体重が 50 kg 以上 90 kg 以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.0 kg/m^2 以下の健康な男性又は女性とした。また，被験者は非喫煙者か，治験期間中 1 日あたり紙巻タバコ 10 本，又は葉巻 2 本を超える喫煙をしないことに合意する必要があり，臨床的に重要な内科的疾患又は内科的障害を有していないこととした。女性被験者は，妊婦，授乳婦，又は妊娠を計画している者ではないこととし，スクリーニング期間及び治験薬投与後最低 5 カ月間を含む治験期間中，生殖補助医療の目的で卵細胞（卵子，卵母細胞）を提供できないこととした。男性被験者は，治験期間中及び治験薬投与後 5 カ月間は精子を提供できないこととした。

(12) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

本剤 5 mg/mL LIV は，30 mL ガラスバイアル［26 mL にウステキヌマブ（遺伝子組換え）130 mg を含有］に充填された単回投与用，無菌液剤として供給され，被験者に静脈内投与（ポンプを使用）された。本液剤は，1 mL あたりウステキヌマブ（遺伝子組換え）5 mg を含有する（ロット番号：[redacted]）。

(13) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

本剤 90 mg/mL LIV は，2 mL ガラスバイアルに充填された単回投与用，無菌液剤として供給され，被験者に静脈内投与（ポンプを使用）された。本液剤は，1 mL あたりウステキヌマブ（遺伝子組換え）90 mg を含有する（ロット番号：[redacted]）。

(14) 投与期間

すべての被験者の治験参加期間は約 20 週間であり，その他に治験薬投与前 4 週間以内にスクリーニングのため来院した。Day 1 の朝に治験薬を投与し，Day 4 まで入院した後，被験者は Day 6 及び 8 に外来通院することとした。また，その後，安全性の追跡調査と薬物動態用の採血のため，治験薬投与後 16 週間は，1 週間又は 2 週間に 1 回の外来通院が必要とされた。外来通院による最終の追跡調査は Day 113 に行うこととした。被験者の安全性の最終調査は，治験薬投与の 20 週間後（Day 141）に，治験実施医療機関の担当者による電話確認により行った。

(15) 評価項目

<u>薬物動態</u>

血清中ウステキヌマブ濃度の測定及び抗ウステキヌマブ抗体の検出のため，すべての被験者から静脈血を採取した。

ウステキヌマブの薬物動態パラメータは，血清中ウステキヌマブ濃度-時間のデータを用い，ノンコンパートメント解析により算出した。本剤の単回静脈内投与後の薬物動態パラメータとして，最高血清中濃度（C_{max}），終末相を外挿した 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），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（AUC_{last}），消失半減期（$T_{1/2}$），全身クリアランス（CL），終末相の分布容積（V_z）等を算出した。

<u>免疫原性</u>

すべての被験者の血清検体を用いて，抗ウステキヌマブ抗体を評価した。

<u>安全性</u>

安全性及び忍容性については，身体所見，バイタルサイン，インフュージョンリアクション，心電図（スクリーニング時，ベースライン時，及び最終来院日のみ），臨床検査値（血液学的検査，血清生化学検査，及び尿検査），有害事象及び重篤な有害事象（SAE）を評価した。また，スクリーニング時に，ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）検査，並びに QuantiFERON-Tuberculosis（TB）Gold による結核検査を実施した。

(16) 統計手法

被験者数の設定

本試験では正式な仮説検定は行わなかったため，正式な被験者数及び検出力の設定は行わなかった。本試験の被験者数について，健康被験者に単回投与後の生物学的同等性の解析を行った際の検出力を評価した。

薬物動態

少なくとも 1 つの薬物動態パラメータの正確な算出が可能な血清中ウステキヌマブ濃度-時間プロファイルを有する被験者を薬物動態解析対象集団と定義した。血清中ウステキヌマブ濃度は，規定された採血時点における記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。薬物動態パラメータは，薬物動態解析対象集団について投与群ごとに要約した。抗ウステキヌマブ抗体が検出された場合は，抗体検出の有無別に薬物動態パラメータを要約することとした。薬物動態データはグラフ化して検討した。本剤の LIV 2 製剤（90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV）の薬物動態を比較するために，5 mg/mL LIV（被験薬）と 90 mg/mL LIV（対照薬）において得られた C_{max} と AUC（AUC_{inf} 及び AUC_{last}）の幾何平均値の比，並びにパラメトリック手法による 90%信頼区間（CI）を算出した。

免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は，本剤の投与を受け，かつ抗ウステキヌマブ抗体検出用の適切な血清検体が得られたすべての被験者を対象に集計した。

安全性

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図については，治験薬投与前に完了した直近の評価をベースライン値と定義した。すべての有害事象は，それぞれの投与群ごとに，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類別及び基本語別に集計した。安全性のデータは記述統計量を用いて要約した。

(17) 結果

治験対象集団

本試験では健康被験者 140 例（男性 61 例，女性 79 例）をランダム化し 70 例が 90 mg/mL LIV，70 例が 5 mg/mL LIV の投与を受けた。ランダム化された 140 例のうち 137 例が試験を完了し，90 mg/mL LIV 群の 3 例が本試験を中止した（追跡不能が 2 例，同意撤回が 1 例）。年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 35.1（10.07）歳，BMI の平均値（SD）は 25.3（2.34）kg/m^2 であった。被験者の大多数は白人であった［104 例（74.3%）］。人口統計学的パラメータは，いずれも 2 群間で同様であった。治験薬の投与に関連した重大な治験実施計画書からの逸脱が 2 例（90 mg/mL LIV 群及び 5 mg/mL LIV 群で各 1 例）に報告され，これらの被験者では規定未満の用量で投与された。

薬物動態及び免疫原性

本剤 6 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与した後，投与終了 30 分後に最高血清中ウステキヌマブ濃度を示し，その平均値は，90 mg/mL LIV 群で 199.1 μg/mL 及び 5 mg/mL LIV 群で 193.2 μg/mL であった。C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は約 1（C_{max} では 0.967，AUC_{inf} 及び AUC_{last} ではともに 0.971）であり，これらの比の 90%CI 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。

単回静脈内投与後，139 例中 2 例（1.4%，90 mg/mL LIV 群及び 5 mg/mL LIV 群で各 1 例）で抗ウステキヌマブ抗体陽性となったが，抗体価は低かった（1：50）。

安全性

140 例の被験者のうち 80 例（57.1%）に 1 件以上の有害事象が報告された。有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は，2 群間で同程度であった。最も多く認められた有害事象は，頭痛［18 例（12.9%）］，悪心［11 例（7.9%）］，背部痛［8 例（5.7%）］，上気道感染及び血管穿刺部位出血［各 7 例（5.0%）］であった。90 mg/mL LIV 群及び 5 mg/mL LIV 群間で有害事象の発現状況に意味のある差は認められなかった。有害事象の重症度は大部分が軽度であり，いずれの投与群でも高度の有害事象は報告されなかった。治験期間中に，死亡例や有害事象による中止例は認められなかったが，SAE が 1 件報告された。治験期間中に 90 mg/mL LIV 群の被験者で発現した SAE は流産であり，治験担当医師は治験薬と合理的に関連性がある有害事象と判断した。

本試験では，140 例中 7 例（5.0%）に注射部位反応の有害事象が認められた。最も多く認められた（全被験者での発現割合が 1%超）注射部位反応は，注入部位出血［90 mg/mL LIV 群 1 例（1.4%），5 mg/mL LIV 群 2 例（2.9%）］及び注入部位紅斑［90 mg/mL LIV 群及び 5 mg/mL LIV 群で各 1 例（1.4%）］であった。

静脈内投与完了後 1 時間までに，140 例中 4 例（2.9%）で 1 件以上の有害事象が報告され，最も多く認められた有害事象は，90 mg/mL LIV 群の血管穿刺部位出血［2 例（2.9%）］であった。全身性の過敏症反応は認められなかった。

血液学的検査及び血清生化学検査に関連した有害事象がそれぞれ 2 件及び 3 件認められたが，再検査ではおおむね正常値を示した。治験期間を通じ，尿検査に関連した有害事象は認められなかった。治験薬の投与により，バイタルサインや心電図パラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった。全体的な安全性所見は 90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV の両製剤で同様であり，いずれも忍容性は良好であった。

結論

- 本剤 6 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与した後の最高血清中ウステキヌマブ濃度の平均値は，90 mg/mL LIV 群で 199.1 μg/mL 及び 5 mg/mL LIV 群で 193.2 μg/mL と両製剤で同様であった。AUC_{inf} の平均値は，90 mg/mL LIV 群で 3218.3 μg day/mL 及び 5 mg/mL LIV 群で 3132.4 μg day/mL であった。
- ウステキヌマブの全身曝露量は 5 mg/mL LIV 群と 90 mg/mL LIV 群で同様であり，C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の 90%CI 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。

- 本剤の 2 製剤間において，免疫原性に差は認められなかった。免疫原性の評価が可能であった 139 例のうち，2 例（1.4%，90 mg/mL LIV 群及び 5 mg/mL LIV 群で各 1 例）で治験期間中に抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった。
- 健康被験者における本剤の LIV 2 製剤（90 mg/mL LIV 及び 5 mg/mL LIV）を用いた 6 mg/kg の単回静脈内投与の忍容性は良好であり，重要な，又は新たな安全性所見は認められなかった。安全性所見は 90 mg/mL LIV と 5 mg/mL LIV の両製剤で同様であった。
- 本試験の結果から，本剤の LIV 2 製剤の類似性が示された。

2.7.6.2 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 試験，評価資料：5.3.5.1.1）

2.7.6.2.1 概要

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275CRD3001

(2) 治験の標題

抗 TNF 薬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を対象とする，ウステキヌマブ（以下，本剤）の寛解導入療法における安全性及び有効性の評価を目的とした第 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

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

地域	6 地域	アジア，ヨーロッパ，北米，南米，アフリカ，オセアニア
参加国	23 ヵ国	日本，韓国，チェコ共和国，ハンガリー，ポーランド，セルビア，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，デンマーク，フランス，ドイツ，アイルランド，イスラエル，イタリア，オランダ，ニュージーランド，南アフリカ，スペイン，英国，米国
実施施設	178 施設（日本 13 施設）	

(5) 公表文献（引用文献）

なし

(6) 治験実施期間

2011 年 6 月 [redacted] 日～2013 年 7 月 [redacted] 日

(7) 開発の相

第 III 相

(8) 目的

主目的

1. 1 剤以上の抗 TNF（腫瘍壊死因子）薬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において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の clinical response での有効性を評価する。

2. 1 剤以上の抗 TNF 薬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において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の安全性を評価する。

副次目的

1. 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の clinical remission での有効性を評価する。
2. 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の疾患特異的健康関連生活の質（QOL）改善での有効性を評価する。
3. 血清 C 反応性たん白（CRP），便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン及びその他の薬力学的バイオマーカーの変動を含めた本剤投与時の薬物動態及び薬力学を評価する。
4. 寛解導入試験 CNTO1275CRD3002 と併せて，寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 で評価する対象集団を提供する。

(9) 治験方法

本試験は，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，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。

- プラセボ群
- 本剤 130 mg 群
- 本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群（以下，本剤～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）

6 週目に，全被験者を対象として，主要評価項目である clinical response を評価した。0 週目に本剤群に割り付けられ，かつ 8 週目に clinical response が得られた被験者を，8 週目に，寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 の主要な対象集団として移行可能とした。本剤による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者及び 0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者（clinical response の有無は問わない）は，8 週目に寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 への移行適格例としたが，主要な対象集団には含めないこととした。寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 に移行しなかった被験者については，0 週目の治験薬投与から約 20 週間後に安全性追跡調査を実施した。

本試験を通じて，独立データモニタリング委員会が，被験者の安全性データをモニタリングした。

本試験では，中間解析は実施しなかった。

(10) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

目標症例数は 675 例とし，各投与群に 225 例ずつランダム化することとした。本試験で使用する静脈内投与製剤［ウステキヌマブ 130 mg：容量 26 mL（5 mg/mL）］のバッチに安定性上の問題が確認されたため，治験依頼者は 20[redacted] 年 [redacted]月に試験を一時中断したが，それ以前に合計 28 例がランダム化されていた。これらの被験者のデータは，この問題を認知したことにより，評価にバイアスを生じる可能性があることから，計画した解析には用いないこととした。また，当初計画した，主要評価項目の解析の検出力を得るために必要なサンプルサイズの 675 例を維持するために，統計解析計画書に記載した目標症例数を 703 例（675 例＋28 例）に変更することとした。

日本人被験者数の設定根拠

本試験全体の目標症例数は，第 2 相試験（C0743T26 試験）の結果に基づき，6 週時の clinical responder の割合をプラセボ群 25%，6 mg/kg 群 40%と見積もり，また 8 週時の clinical remission における検出力も考慮し，1 群 225 例（合計 675 例）と設定した。日本が当該国際共同試験に参加した場合に，日本人集団と全集団における結果の一貫性について，「国際共同治験に関する基本的考え方について」に示される方法 1【D (Japan)／D (all) >0.5】及び方法 2【D (Japan) >0 かつ D (all)>0】を用いて検討した。

全集団における 6 mg/kg 群のプラセボ群に対する clinical responder の割合の差を D (all)，日本人集団における 6 mg/kg 群のプラセボ群に対する割合の差を D (Japan)としたとき，方法 1 では，6 mg/kg 群においてプラセボ群に対する優越性が示されかつ D (Japan)／D (all)>0.5 を満たす確率を算出し，方法 2 では 6 mg/kg 群においてプラセボ群に対する優越性が示されかつ D (Japan)>0 を満たす確率を算出し検討した。その結果，各方法において条件を満たす確率を 80%以上にするためには，方法 1 で 1 群約 50 例（合計 150 例），方法 2 で 1 群約 20 例（合計 60 例）が必要であった。

一方，日本における集積可能症例数の検討において，クローン病の特定疾患医療受給者証は，2009 年度で 30,891 件交付されており，患者数としては約 3 万人と推計された。2011 年 3 月時点における調査の結果，クローン病患者のうち抗 TNF 薬を使用した経験のあるクローン病患者は，約 5,000 人～14,000 人程度と想定された。そのうち，抗 TNF 薬で効果不十分な患者又は忍容性のない患者は約 10%～40%程度，本 試験の対象となる患者数は，約 500～5,600 人程度と想定された。

本試験における組入れ期間が約 2 年であること，申請者の炎症性腸疾患領域（潰瘍性大腸炎）の治験経験等から，日本国内で治験実施可能な施設は 20 施設程度であること，国内治験実施機関において年間 1～3 例程度の組入れは可能であることなどを踏まえ，国内で 60 例程度までの日本人患者の集積は可能であると考えた。

したがって，前述の日本人集団と全集団の結果の一貫性を示すための方法 2 を満たす 60 例の日本人患者の確保は可能と考えたが，60 例という症例数は上記の本試験国内対象患者数の 1%を超える症例数であり，国内症例数の観点からも症例集積が容易ではない例数と想定された。

以上より，本試験に参加し，解析対象として評価できる例数が 1 群 20 例（合計 60 例）の場合，方法 1 では 80%を満たすことはできないものの，方法 2 において約 80%となることから，日本人集団と全集団の結果の一貫性を検討することは可能と考えた。

解析時

合計 769 例がランダム化されたが，特に断りのない限り，計画したすべての解析は，試験再開後にランダム化された 741 例を対象に実施した（プラセボ群：247 例，本剤 130 mg 群：245 例，本剤～6 mg/kg 群：249 例）。

安全性の解析は，ランダム化され，0 週目に治験薬を投与された 740 例を対象とした（プラセボ群の 1 例は，ランダム化されたが治験薬を投与されなかった）。

(11) 診断及び主な選択基準

本試験の対象は，Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアが 220 以上 450 以下と定義される中等症から重症の活動期クローン病に 3 カ月間以上罹患しており，クローン病治療で承認された用量の REMICADE®（インフリキシマブ），HUMIRA®（アダリムマブ）又は CIMZIA®（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，若しくはこれらの薬剤に対して忍容性がなかった，18 歳以上の患者を対象とした。また，過去に X 線検査，組織学的検査又は内視鏡検査で大腸炎，回腸炎又は回結腸炎が確認されており，過去に用いた抗 TNF 薬に対して 8 週間以上の休薬期間が設定可能である患者を対象とした。

(12) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

本剤［ウステキヌマブ（遺伝子組換え）］の静脈内投与用製剤として，2 用量［90 mg（表示量 1 mL）又は 45 mg（表示量 0.5 mL）］のガラスバイアルに充填された単回投与用，無菌液剤が供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]）。

本製剤は，1 mL あたり 90 mg のウステキヌマブを含有した。ウステキヌマブのほか，各バイアル中の製剤は L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩一水和物，ショ糖，ポリソルベート 80 を含有し，pH は 6.0 であった。保存剤は含有していなかった。

(13) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

プラセボの静脈内投与用製剤として，ガラスバイアルに充填された単回投与用，無菌液剤が供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]）。各バイアル中の製剤は L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩一水和物，ショ糖，ポリソルベート 80 を含有し，pH は 6.0 であった。保存剤は含有していなかった。

(14) 投与期間

すべての被験者は，0 週目に，プラセボ，本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）のいずれかにランダムに割り付けられ，単回静脈内投与された。6 週目に主要評価項目

である clinical response を評価し，8 週目に適格例を寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 に移行可能とした。寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 に移行しなかった被験者については，0 週目の治験薬投与から約 20 週間後に安全性追跡調査を実施した。

(15) 評価項目

- 薬物動態：血清中ウステキヌマブ濃度
- 免疫原性：抗ウステキヌマブ抗体
- 薬力学／バイオマーカー：血清を用いたバイオマーカー，末梢血のメッセンジャーリボ核酸（RNA）発現，粘膜生検における RNA 発現及び疾患と治癒の組織学的評価，全血中 DNA の解析
- 有効性：CDAI スコア，CRP 濃度，便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度，瘻孔の評価，壊疽性膿皮症の評価，大腸内視鏡検査（粘膜治癒）（指定施設で同意が得られた被験者のみ）
- 患者報告アウトカム：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），36-item Short-form Health Survey（SF-36）
- 医療経済：医療資源の利用，Productivity Visual Analog Scale，Work Limitations Questionnaire
- 安全性：有害事象，重篤な有害事象（SAE），バイタルサイン，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（以下，インフュージョンリアクション），臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査），理学的所見，12 誘導心電図

(16) 統計手法

主要評価項目は 6 週目の clinical response であり，CDAI スコアにおけるベースラインからの 100 ポイント以上の減少と定義した。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の統計学的検定を行う順を以下に示した。

- 8 週目の clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）
- 8 週目の 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）
  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。
- 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）
- 3 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）

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の要約，並びに有効性の解析は，試験再開後にランダム化された 741 例を対象に実施した。主要評価項目及び主要な副次評価項目は，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，東ヨー

ロッパ，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 initial response の有無により層別化し，本剤の各投与群とプラセボ群を比較した。全体の第 I 種の過誤の水準を 0.05 にコントロールするため，試験全体の固定順序法を採用し，主要評価項目，主要な副次評価項目の順で階層的に検定した。本試験では，主要評価項目についてプラセボ群と比較して本剤高用量群に有意差が認められた場合に，試験目的が達せられたとみなした。

安全性の解析は，試験再開後にランダム化され，0 週目に治験薬を投与された 740 例を対象とした（プラセボ群の 1 例は，ランダム化されたが，治験薬を投与されなかった）。また，本剤の安全性は，有害事象の種類及び発現割合，臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインからの変化量を要約することで評価した。

(17) 結果

治験対象集団

試験再開後に合計 741 例がランダム化された（プラセボ群：247 例，本剤 130 mg 群：245 例，本剤～6 mg/kg 群：249 例）。これらの被験者のうち，女性は 424 例（57.2%），白人は 623 例（84.1%）であり，年齢の中央値は 36.0 歳，体重の中央値は 67.0 kg であった。ベースライン時の人口統計学的特性は，3 つの投与群で同様であった（表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.6.2-1 CRD3001 試験のベースライン時の人口統計学的特性
（試験中断前に組み入れられた被検者を除く，
ランダム化された被験者）

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start	247	245	249	494	741
Age (years)					
N	247	245	249	494	741
Mean (SD)	37.3 (11.83)	37.4 (11.77)	37.3 (12.54)	37.4 (12.15)	37.3 (12.04)
Median	36.0	37.0	36.0	36.0	36.0
IQ range	(27.0; 46.0)	(27.0; 45.0)	(26.0; 45.0)	(27.0; 45.0)	(27.0; 45.0)
Range	(18; 71)	(18; 70)	(18; 71)	(18; 71)	(18; 71)
Sex					
N	247	245	249	494	741
Male	118 (47.8%)	98 (40.0%)	101 (40.6%)	199 (40.3%)	317 (42.8%)
Female	129 (52.2%)	147 (60.0%)	148 (59.4%)	295 (59.7%)	424 (57.2%)
Race					
N	247	245	249	494	741
White	210 (85.0%)	202 (82.4%)	211 (84.7%)	413 (83.6%)	623 (84.1%)
Black or African American	8 (3.2%)	7 (2.9%)	8 (3.2%)	15 (3.0%)	23 (3.1%)
Asian	20 (8.1%)	20 (8.2%)	23 (9.2%)	43 (8.7%)	63 (8.5%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Other	5 (2.0%)	6 (2.4%)	3 (1.2%)	9 (1.8%)	14 (1.9%)
Not Reported	4 (1.6%)	8 (3.3%)	4 (1.6%)	12 (2.4%)	16 (2.2%)
Unknown	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
Weight (kg)					
N	247	245	249	494	741
Mean (SD)	71.51 (17.738)	68.44 (17.401)	69.46 (19.463)	68.95 (18.458)	69.80 (18.249)
Median	69.10	65.90	66.00	66.00	67.00
IQ range	(57.50; 82.60)	(55.80; 77.50)	(56.00; 79.30)	(55.90; 78.00)	(56.70; 80.00)
Range	(35.0; 141.8)	(35.3; 124.0)	(35.0; 172.8)	(35.0; 172.8)	(35.0; 172.8)
Height (cm)					
N	247	245	249	494	741
Mean (SD)	170.65 (9.539)	168.70 (9.425)	169.66 (9.375)	169.18 (9.403)	169.67 (9.468)
Median	170.00	168.00	169.30	168.90	169.00
IQ range	(163.00; 176.50)	(162.00; 175.00)	(163.00; 175.50)	(162.60; 175.30)	(162.60; 175.50)
Range	(149.3; 197.0)	(147.3; 196.0)	(142.4; 196.0)	(142.4; 196.0)	(142.4; 197.0)

[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).

[TSIDEM02.rtf] [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20\tsidem02.sas] 16AUG2013, 15:55

本試験を中止した 33 例（4.5%）のうち，大部分（3.1%，23 例）は 8 週目より前の中止であった［プラセボ群：2.8%（7 例），本剤 130 mg 群：2.9%（7 例），本剤～6 mg/kg 群：3.6%（9 例）］。最も多く報告された 8 週目より前の中止理由は，同意撤回であった。

ベースライン時の疾患特性は，現在利用可能な治療法（特に抗 TNF 薬）が有効ではない，難治性の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。また，ベースライン時の疾患特性は 3 つの投与群で同様であり，ベースライン時の罹患期間の中央値は 10.14 年，CDAI スコアの中央値は 317.0，血清中 CRP 濃度の中央値は 9.88 mg/L であった。被験者の 99.2%（735/741 例）は，過去に 1 剤以上の抗 TNF 薬治療で効果不十分又は忍容性がないこととされた。その内訳は，インフリキシマブが 78.8%（584/741 例），アダリムマブが 59.8%（443/741 例），certolizumab pegol が 22.1%（164/741 例）であった。また，537/741 例（72.5%）の被験者がベー

スライン時に 1 剤以上のクローン病の治療に対する併用薬を投与されており，ベースライン時のクローン病治療薬の薬剤分類ごとの併用率は，3 つの投与群で同程度であった。合計 340/741 例（45.9%）がコルチコステロイド（ブデソニド等），233/741 例（31.4%）が免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）を投与されていた。

本試験について，試験再開後のプラセボ群と 130 mg 群の有効性解析対象集団と安全性解析対象集団の例数が異なる理由を，以下に説明する。

本試験において，すべての被験者は，Week 0 に，プラセボ群又は寛解導入療法の 2 つの本剤群のいずれかに割り付けられた。プラセボ群（247 例），本剤 130 mg 群（245 例），本剤 6 mg/kg 群（249 例）であった（【5.3.5.1.1】CRD3001/CSR/Sec4.1.1）。有効性の解析は ITT（intent-to-treat）の原則に基づき，安全性の解析は実際の投与群に基づき計画されたため，割り付けられたとおりに治験薬の投与を受けなかった下記 4 例により，解析対象集団の例数が異なる（【5.3.5.1.1】CRD3001/SAP）。

- プラセボ群に割り付けられたが治験薬の投与を受けなかった 1 例。
- プラセボ群に割り付けられたが，実際には本剤（39.6 mg）を投与され，130 mg 群として，薬物動態及び安全性の解析が行われた 1 例。
- 本剤 130 mg 群に割り付けられたが，実際には，高用量群に近い投与を受けたため，本剤 6 mg/kg 群として，薬物動態及び安全性の解析が行われた 1 例。なお，当該被験者の体重 63.5 kg に対し投与量 219.6 mg であったため，体重換算の投与量は 3.5 mg/kg であった。
- 本剤 6 mg/kg に割り付けられたが，実際の投与量は 3.1 mg で，本剤 130 mg 群として，薬物動態及び安全性の解析が行われた 1 例。なお，当該被験者は，投与中に有害事象が発現したため投与を中断した。

解析対象集団の内訳，中止例及び解析対象集団から除外された例を，表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-2 CRD3001 試験の解析対象集団（試験全体／日本人）

	Entire population (1159 subjects)				Japanese population (83 subjects)			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Total	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Total
Up to restart(82 subjects)								
IC	-	-	-	82	-	-	-	-
Randomized	9	9	10	28	-	-	-	-
Treated[a]	9	9	10	28	-	-	-	-
Discontinued[b]	2	2	0	4	-	-	-	-
After restart								
IC	-	-	-	1077	-	-	-	83
Randomized	247	245	249	741	18	19	19	56
Treated[a]	246	245	249	740	18	19	19	56
Discontinued[b]	10	9	14	33	0	0	0	0
Efficacy analysis set	247	245	249	741	18	19	19	56
Safety analysis set[c]	245	246	249	740	18	19	19	56
All								
Safety analysis set[c]	245	246	249	740	18	19	19	56

[a] By planned/randomized treatment group.
[b] Discontinued from study participation prior to Week 20(i.e. did not enter the maintenance study and did not complete Week 20 safety follow-up visit).
[c] By actual treatment group.

[TPMDASI01.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasi01.sas] 19JUL2016, 21:14

表 2.7.6.2-3 CRD3001 試験の中止例及び解析対象集団から除外された例

		Number of cases	Reasons (number of cases)
Subjects who terminated study participation before Week 20 (i.e. did not enter the maintenance study and did not complete Week 20 safety follow-up visit); Randomized Subjects Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start			
Entire population	Placebo	10	Withdrawal of consent (6), Lost to follow-up (2), Other (2)
	130 mg	9	Withdrawal of consent (5), Lost to follow-up (1), Other (3)
	6 mg/kg	14	Withdrawal of consent (10), Lost to follow-up (2), Other (2)
Cases excluded from Efficacy analysis set; Randomized Subjects			
Entire population	Placebo	9	Enrolled Prior to Study Re-start (9)
	130 mg	9	Enrolled Prior to Study Re-start (9)
	6 mg/kg	10	Enrolled Prior to Study Re-start (10)
Japanese population	Placebo	0	
	130 mg	0	
	6 mg/kg	0	
Cases excluded form Safety analysis set; Treated Subjects			
Entire population	Placebo	9	Enrolled Prior to Study Re-start (9)
	130 mg	9	Enrolled Prior to Study Re-start (9)
	6 mg/kg	10	Enrolled Prior to Study Re-start (10)
Japanese population	Placebo	0	
	130 mg	0	
	6 mg/kg	0	

Source: 3001 CSR tables: TSIDS01; Tables for answering PMDA questions: TPMDASI01.

有効性

本剤の投与により clinical response 及び clinical remission の寛解導入が達成された。試験全体の固定順序法に基づき，本剤の両投与群（～6 mg/kg 群及び 130 mg 群）について，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目すべてで統計学的な有意差が示された。

- 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（21.5%, 53/247 例）と比較して，本剤～6 mg/kg 群（33.7%，84/249 例）及び本剤 130 mg 群（34.3%, 84/245 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.003 及び p=0.002）。
  - Clinical response における本剤の効果は，部分集団における解析でもおおむね一貫していた。
  - Clinical response における本剤の効果は，データ取扱い規則の事前に規定された変更に対しても頑健性を示した。

- 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（7.3%，18/247 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（20.9%，52/249 例）及び本剤 130 mg 群（15.9%，39/245 例）で有意に高く（それぞれ p<0.001 及び p=0.003），本剤群では 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で高かった。
- Clinical remission における本剤の効果は，部分集団における解析でもおおむね一貫していた。

- 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（20.2%，50/247 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（37.8%，94/249 例）及び本剤 130 mg 群（33.5%，82/245 例）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.001）。
- 6 週目に 70-point response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（30.4%，75/247 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（43.8%，109/249 例）及び本剤 130 mg 群（46.1%，113/245 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）。
- 3 週目に 70-point response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（27.1%，67/247 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（40.6%，101/249 例）及び本剤 130 mg 群（38.4%，94/245 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.001 及び p=0.009）
- 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の中央値は，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（いずれも p<0.001）。
  - 3 週目における CDAI スコアの減少量の中央値は，プラセボ群では 22.0 であるのに対し，本剤～6 mg/kg 群で 53.0 及び本剤 130 mg 群で 50.0 であった。
  - 6 週目では，すべての投与群において CDAI スコアの中央値に更なる減少が認められ，その減少量の中央値は，本剤～6 mg/kg 群で 59.0，本剤 130 mg 群で 63.0，プラセボ群で 32.0 であった。
  - 8 週目では，CDAI スコアのベースラインからの変化量で示される治療効果は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で大きかった。CDAI スコアの減少量の中央値は，本剤群では 130 mg 群（55.0）と比較して～6 mg/kg 群（69.0）で大きく，プラセボ群では 17.0 であった。
- 3，6 及び 8 週目では，CRP 濃度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有意に大きく，また CRP 濃度が正常化した被験者の割合が有意に高かった。
- 6 週目では，便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度のベースラインからの減少量の中央値は，プラセボ群と比較して本剤の両投与群で有意に大きく，また便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度が正常化した被験者の割合が有意に高かった。
- 血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分して評価した結果，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。しかし，この傾向は 6 週目及び 8 週目の clinical response，又は 6 週目の CDAI スコ

アの変化量では明確ではなかった。CRP 濃度は，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど低下する傾向が認められた。

患者報告アウトカム及び医療経済

・ 8 週目における IBDQ 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（11.9±26.51）と比較して本剤～6 mg/kg 群（22.1±28.59）及び本剤 130 mg 群（18.1±28.02）で有意に大きかった（それぞれ p<0.001 及び p=0.013）。更に，8 週目の IBDQ スコアにおいて，ベースラインから 16 ポイント以上の改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群（36.5%，89/244 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（54.8%，136/248 例）及び本剤 130 mg 群（46.9%，114/243 例）で有意に高く，健康関連 QOL の改善が示された。また，16 ポイント以上の改善が得られた被験者の割合は，本剤群では 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で高かった。

・ 8 週目では，プラセボ群と比較して本剤群で SF-36 の身体的側面の QOL サマリー（PCS）及び精神的側面の QOL サマリー（MCS）の数値の改善が認められ，特に本剤～6 mg/kg 群の MCS において，ベースラインからの変化量（p=0.006）及び 5 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（p=0.007）で顕著であった。

・ 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すべての投与群で少なく，8 週目までにクローン病関連の手術を受けた被験者数はプラセボ群と比較して本剤群で少なかった。

薬物動態及び免疫原性

・ 本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）の単回静脈内投与後，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値はほぼ用量比例性を示し，8 週目までのすべての検体採取時期で検出可能であった。0 週目の投与 1 時間後における最高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～6 mg/kg 群で 129.1 μg/mL であった。また，8 週目の寛解導入終了時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～6 mg/kg 群で 6.4 μg/mL であった。

・ 本剤の体重別用量（～6 mg/kg）が投与された被験者では，ウステキヌマブの投与量（絶対量）の増加にしたがって，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が高くなる傾向が認められた。寛解導入療法として本剤の固定用量（130 mg）が静脈内投与された被験者では，血清中ウステキヌマブ濃度は体重にかかわらず同程度であった。この 8 週間の試験に組み入れられた被験者の体重の範囲では，血清中ウステキヌマブ濃度と体重に直線的な関係は認められなかった。

・ 本剤が投与され，抗ウステキヌマブ抗体評価のための検体が適切に採取された 484 例のうち，20 週目の安全性の最終評価時までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者は 1 例（0.2%）のみであった。

安全性

有害事象のデータを 2.7.6.2.2 に，重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.2.3 に示す。

- 本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）の静脈内投与の忍容性は良好であり，8 週目までの安全性プロファイルは全般的にプラセボ群と同様であった。
- 有害事象により中止した被験者は，プラセボ群では 14/245 例（5.7%）であり，本剤 130 mg 群では 3/246 例（1.2%），本剤～6 mg/kg 群では 7/249 例（2.8%）であった。最も多く認められた中止に至った有害事象はいずれの投与群でもクローン病であり，その発現例数はプラセボ群で 11 例，本剤 130 mg 群で 2 例，本剤～6 mg/kg 群で 1 例であった。
- クローン病を除き，いずれの投与群でも 8 週目までの SAE の発現はまれであった。いずれの本剤群でも 2 例以上に発現した SAE はなかった。
- 死亡及び治験担当医師により報告された主要心血管イベントはなかった。20 週目の安全性追跡調査後，本剤～6 mg/kg 群の被験者 1 例において，1 件の悪性腫瘍（多発性骨髄腫）が報告された。
- 8 週目までに感染症を発現した被験者の割合はすべての投与群で同程度であったが，重篤な感染症は本剤 130 mg 群及びプラセボ群と比較して本剤～6 mg/kg 群で多く報告された。
- 本試験中に活動性結核を発現した被験者は報告されなかった。本剤～6 mg/kg 群で日和見感染症（リステリア菌性髄膜炎）が 1 例において 1 件報告された。
- アナフィラキシー又は血清病様反応は報告されなかった。インフュージョンリアクションの発現割合は，プラセボ群と比較して本剤群でわずかに高かった。しかし，発現はまれで本剤併合群で発現割合が 1%超のインフュージョンリアクションはなく，いずれも非重篤であった。
- 血液学的検査において顕著な異常変動が数例の被験者で認められ，最も多く認められた顕著な異常変動（2 例以上の被験者に 2 回以上発現）はリンパ球絶対数減少であった［プラセボ群： 5.3%（13/243 例），本剤 130 mg 群：2.9%（7/243 例），本剤～6 mg/kg 群：4.0%（10/248 例）］。血液生化学検査において最も多く認められた顕著な異常変動（いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に 2 回以上発現）はアルブミン減少のみであった［プラセボ群で 2/243 例（0.8%）のみ，本剤群での該当なし］。

結論

- 本試験（CNTO1275CRD3001 試験）の結果より，抗 TNF 薬治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の成人クローン病患者において，検討した本剤 2 用量による寛解導入の clinical response 及び clinical remission での有効性が一貫して明確に示された。
- 中等症から重症の成人クローン病患者集団において，本剤の最大 6 mg/kg までの単回静脈内投与による寛解導入療法の忍容性は，8 週間にわたり全般的に良好であった。

・ 本試験の安全性及び有効性データは，中等症から重症の成人クローン病患者集団において検討した本剤 2 用量の静脈内投与による寛解導入療法に対し，ベネフィットがリスクを上回ることを示すものであった。

2.7.6.2.2 有害事象のデータ

(1) 有害事象の発現割合（試験中断前に組み入れられた被験者を除く）（8 週目まで）

表 2.7.6.2-4 有害事象の発現割合（因果関係を問わないすべての有害事象／治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（治験薬を投与された被験者）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
Analysis Set: Treated Subjects Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start	245	495	245	495
Total number of subjects with TEAEs	159 (64.9%)	323 (65.3%)	67 (27.3%)	134 (27.1%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	79 (32.2%)	123 (24.8%)	22 (9.0%)	26 (5.3%)
悪心	18 (7.3%)	33 (6.7%)	9 (3.7%)	7 (1.4%)
腹痛	13 (5.3%)	22 (4.4%)	6 (2.4%)	3 (0.6%)
嘔吐	9 (3.7%)	20 (4.0%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)
クローン病	24 (9.8%)	19 (3.8%)	4 (1.6%)	0
便秘	2 (0.8%)	9 (1.8%)	0	3 (0.6%)
上腹部痛	1 (0.4%)	7 (1.4%)	0	2 (0.4%)
裂肛	0	5 (1.0%)	0	0
下痢	9 (3.7%)	5 (1.0%)	2 (0.8%)	0
腹部膨満	2 (0.8%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	0
消化不良	3 (1.2%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	0
歯痛	0	4 (0.8%)	0	0
下腹部痛	0	3 (0.6%)	0	0
アフタ性口内炎	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
鼓腸	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
口の錯感覚	0	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
痔瘻	4 (1.6%)	2 (0.4%)	0	0
腸管皮膚瘻	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
舌痛	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
痔核	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0
肛門周囲痛	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0
直腸裂	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
直腸出血	3 (1.2%)	2 (0.4%)	0	0
腹部圧痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸障害	0	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
結腸瘻	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
齲歯	0	1 (0.2%)	0	0
口内乾燥	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
十二指腸胃逆流	0	1 (0.2%)	0	0
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血便排泄	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
腸管狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
小腸閉塞	0	1 (0.2%)	0	0
脂肪便	0	1 (0.2%)	0	0
腹部不快感	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
大腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
血性下痢	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
排便回数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉退縮	1 (0.4%)	0	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
大腸穿孔	1 (0.4%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
口蓋炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
レッチング	1 (0.4%)	0	0	0
口内炎	1 (0.4%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	55 (22.4%)	120 (24.2%)	17 (6.9%)	45 (9.1%)
鼻咽頭炎	13 (5.3%)	23 (4.6%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
上気道感染	9 (3.7%)	22 (4.4%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
胃腸炎	4 (1.6%)	7 (1.4%)	1 (0.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	5 (1.0%)	0	1 (0.2%)
インフルエンザ	0	5 (1.0%)	0	2 (0.4%)
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	5 (1.0%)	0	3 (0.6%)
肛門膿瘍	5 (2.0%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
外陰腟真菌感染	2 (0.8%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
気管支炎	4 (1.6%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	0	3 (0.6%)	0	0
クロストリジウム感染	0	3 (0.6%)	0	0
下気道感染	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
副鼻腔炎	6 (2.4%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0
尿路感染	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
毛包炎	0	2 (0.4%)	0	0
肛径部膿瘍	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽頭炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
腸管膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.2%)	0	0
急性扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	0
痔瘻感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
膀胱炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感染性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
耳感染	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
丹毒	0	1 (0.2%)	0	0
大腸菌性敗血症	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
消化管感染	0	1 (0.2%)	0	0
歯肉炎	0	1 (0.2%)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
帯状疱疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
椎間板炎	0	1 (0.2%)	0	0
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
爪真菌症	0	1 (0.2%)	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
外耳炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
爪囲炎	0	1 (0.2%)	0	0
骨盤膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
肝周囲膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
会陰膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
腹膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
毛巣嚢胞	0	1 (0.2%)	0	0
腰筋膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
歯髄炎	0	1 (0.2%)	0	0
気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	0
歯膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
ウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
外陰部炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
口腔膿瘍	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
膿痂疹	1 (0.4%)	0	0	0
感染性瘻孔	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
限局性感染	1 (0.4%)	0	0	0
精巣炎	1 (0.4%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0
歯感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	39 (15.9%)	83 (16.8%)	6 (2.4%)	20 (4.0%)
関節痛	18 (7.3%)	41 (8.3%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
背部痛	6 (2.4%)	10 (2.0%)	0	1 (0.2%)
筋肉痛	1 (0.4%)	8 (1.6%)	0	5 (1.0%)
四肢痛	1 (0.4%)	6 (1.2%)	0	3 (0.6%)
関節炎	3 (1.2%)	5 (1.0%)	0	1 (0.2%)
筋痙縮	2 (0.8%)	5 (1.0%)	0	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
側腹部痛	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顎痛	0	2 (0.4%)	0	0
腸炎性関節炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
瘻孔	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
椎間板突出	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
関節腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
筋力低下	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
変形性関節症	0	1 (0.2%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2%)	0	0
側弯症	0	1 (0.2%)	0	0
変形性脊椎症	0	1 (0.2%)	0	0
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.2%)	0	0
顎関節症候群	0	1 (0.2%)	0	0
腱炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
瘻孔分泌物	1 (0.4%)	0	0	0
関節硬直	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
中足骨痛	1 (0.4%)	0	0	0
頚部痛	2 (0.8%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (13.5%)	70 (14.1%)	10 (4.1%)	23 (4.6%)
発熱	15 (6.1%)	29 (5.9%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
疲労	13 (5.3%)	15 (3.0%)	7 (2.9%)	5 (1.0%)
無力症	1 (0.4%)	6 (1.2%)	0	4 (0.8%)
末梢性浮腫	0	5 (1.0%)	0	2 (0.4%)
インフルエンザ様疾患	0	4 (0.8%)	0	0
倦怠感	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
腋窩痛	0	1 (0.2%)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	0
異常感	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
熱感	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
全身健康状態低下	0	1 (0.2%)	0	0
炎症	0	1 (0.2%)	0	0
注入部位血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
注入部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	0
注入部位腫脹	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
注射部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
小結節	0	1 (0.2%)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乾燥症	0	1 (0.2%)	0	0
胸痛	1 (0.4%)	0	0	0
悪寒	2 (0.8%)	0	0	0
早期満腹	1 (0.4%)	0	0	0
局所腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.4%)	0	0	0
神経系障害	32 (13.1%)	60 (12.1%)	10 (4.1%)	29 (5.9%)
頭痛	22 (9.0%)	40 (8.1%)	6 (2.4%)	16 (3.2%)
体位性めまい	2 (0.8%)	5 (1.0%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
嗜眠	0	4 (0.8%)	0	3 (0.6%)
片頭痛	2 (0.8%)	4 (0.8%)	0	3 (0.6%)
錯感覚	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
浮動性めまい	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
味覚異常	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
坐骨神経痛	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脳血腫	0	1 (0.2%)	0	0
労作性めまい	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.2%)	0	0
振戦	0	1 (0.2%)	0	0
灼熱感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
頚腕症候群	1 (0.4%)	0	0	0
異常感覚	1 (0.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0	0	0
失神	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	30 (12.2%)	60 (12.1%)	19 (7.8%)	34 (6.9%)
発疹	7 (2.9%)	11 (2.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
そう痒症	1 (0.4%)	8 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
ざ瘡	2 (0.8%)	4 (0.8%)	0	0
脱毛症	2 (0.8%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚炎	1 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
湿疹	1 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
紅斑	3 (1.2%)	4 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
寝汗	4 (1.6%)	3 (0.6%)	2 (0.8%)	0
皮膚病変	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
結節性紅斑	0	2 (0.4%)	0	0
多汗症	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚障害	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
発汗障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
過角化	0	1 (0.2%)	0	0
白血球破砕性血管炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
硬化性苔癬	0	1 (0.2%)	0	0
点状出血	0	1 (0.2%)	0	0
全身性そう痒症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乾癬	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
紫斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚硬結	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
皮膚腫瘤	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
冷汗	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
糖尿病性足病変	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
紅色汗疹	1 (0.4%)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.4%)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
爪破損	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (8.6%)	31 (6.3%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
口腔咽頭痛	7 (2.9%)	10 (2.0%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
咳嗽	7 (2.9%)	8 (1.6%)	0	4 (0.8%)
鼻閉	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
呼吸困難	0	2 (0.4%)	0	0
鼻出血	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
無気肺	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
鼻潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
気道うっ血	0	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2%)	0	0
鼻漏	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.2%)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (0.2%)	0	0
肺臓炎	1 (0.4%)	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
上気道うっ血	1 (0.4%)	0	0	0
眼障害	6 (2.4%)	19 (3.8%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)
眼乾燥	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
虹彩炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼充血	0	2 (0.4%)	0	0
ブドウ膜炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力障害	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.2%)	0	0
複視	0	1 (0.2%)	0	0
眼瞼紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
角膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
羞明	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
霧視	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
眼の炎症	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
臨床検査	8 (3.3%)	16 (3.2%)	0	2 (0.4%)
血中ブドウ糖増加	0	4 (0.8%)	0	0
血中アルブミン減少	0	2 (0.4%)	0	0
ヘモグロビン減少	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中電解質異常	0	1 (0.2%)	0	0
血中免疫グロブリンＥ増加	0	1 (0.2%)	0	0
血中リン減少	0	1 (0.2%)	0	0
血圧異常	0	1 (0.2%)	0	0
体温上昇	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン異常	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.2%)	0	0
好中球数増加	0	1 (0.2%)	0	0
赤血球数減少	0	1 (0.2%)	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.2%)	0	0
白血球数減少	0	1 (0.2%)	0	0
白血球数増加	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血中鉄減少	1 (0.4%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.4%)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.4%)	0	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
血圧上昇	1 (0.4%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.4%)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.4%)	0	0	0
血小板数増加	1 (0.4%)	0	0	0
体重減少	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.3%)	15 (3.0%)	2 (0.8%)	0
節足動物咬傷	0	2 (0.4%)	0	0
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.2%)	0	0
動物咬傷	0	1 (0.2%)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.2%)	0	0
背部損傷	0	1 (0.2%)	0	0
擦過傷	0	1 (0.2%)	0	0
裂傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
靱帯捻挫	0	1 (0.2%)	0	0
筋断裂	0	1 (0.2%)	0	0
肉離れ	0	1 (0.2%)	0	0
爪損傷	0	1 (0.2%)	0	0
術後ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
処置による悪心	0	1 (0.2%)	0	0
処置による嘔吐	0	1 (0.2%)	0	0
交通事故	0	1 (0.2%)	0	0
骨格損傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
歯牙破折	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
造影剤反応	1 (0.4%)	0	0	0
環境曝露	1 (0.4%)	0	0	0
処置によるめまい	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
処置による疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (3.7%)	15 (3.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
食欲減退	3 (1.2%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
低カリウム血症	3 (1.2%)	3 (0.6%)	0	0
脱水	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
体液貯留	0	1 (0.2%)	0	0
痛風	0	1 (0.2%)	0	0
高血糖	0	1 (0.2%)	0	0
低カルシウム血症	0	1 (0.2%)	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.2%)	0	0
脂肪性浮腫	0	1 (0.2%)	0	0
栄養障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
低血糖症	1 (0.4%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害	1 (0.4%)	15 (3.0%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)
潮紅	1 (0.4%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
血栓性静脈炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.2%)	0	0
高血圧	0	1 (0.2%)	0	0
低血圧	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
リンパ嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
蒼白	0	1 (0.2%)	0	0
表在性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.2%)	13 (2.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
貧血	3 (1.2%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
白血球減少症	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
リンパ節症	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.4%)	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
特発性血腫	0	1 (0.2%)	0	0
血小板増加症	1 (0.4%)	0	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
生殖系および乳房障害	5 (2.0%)	8 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
月経困難症	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
女性生殖器瘻	0	2 (0.4%)	0	0
バルトリン嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.2%)	0	0
乳房痛	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.2%)	0	0
月経過多	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
月経遅延	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
不規則月経	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
卵巣嚢胞	1 (0.4%)	0	0	0
会陰痛	1 (0.4%)	0	0	0
腟出血	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.2%)	7 (1.4%)	0	1 (0.2%)
排尿困難	0	3 (0.6%)	0	0
腎結石症	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
頻尿	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
尿意切迫	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	3 (1.2%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
動悸	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0
心房細動	0	1 (0.2%)	0	0
心不全	0	1 (0.2%)	0	0
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
頻脈	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
不整脈	1 (0.4%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
耳痛	0	1 (0.2%)	0	0
耳そう痒症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
耳鳴	0	1 (0.2%)	0	0
乗物酔い	1 (0.4%)	0	0	0
耳漏	1 (0.4%)	0	0	0
精神障害	12 (4.9%)	3 (0.6%)	2 (0.8%)	0
うつ病	4 (1.6%)	1 (0.2%)	0	0
不眠症	3 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
自殺念慮	0	1 (0.2%)	0	0
不安	3 (1.2%)	0	0	0
気分動揺	1 (0.4%)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
睡眠障害	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
クッシング様	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
免疫系障害	0	2 (0.4%)	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.2%)	0	0
過敏症	0	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0
アクロコルドン	0	1 (0.2%)	0	0
肛門性器疣贅	1 (0.4%)	0	0	0
脂肪腫	1 (0.4%)	0	0	0
社会環境	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
パートナーの妊娠	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	0	0	0
妊娠	1 (0.4%)	0	0	0

[a] Combining 130 mg group and 6 mg/kg group.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events

(2) 有害事象の発現割合（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）

1) 全集団

表 2.7.6.2-5 有害事象の発現割合（因果関係を問わないすべての有害事象／治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
Analysis Set: Treated Subjects	254	514	254	514
Total number of subjects with TEAEs	166 (65.4%)	336 (65.4%)	67 (26.4%)	139 (27.0%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	85 (33.5%)	132 (25.7%)	22 (8.7%)	27 (5.3%)
悪心	18 (7.1%)	35 (6.8%)	9 (3.5%)	8 (1.6%)
腹痛	14 (5.5%)	24 (4.7%)	6 (2.4%)	3 (0.6%)
クローン病	29 (11.4%)	21 (4.1%)	4 (1.6%)	0
嘔吐	9 (3.5%)	20 (3.9%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)
便秘	2 (0.8%)	9 (1.8%)	0	3 (0.6%)
上腹部痛	1 (0.4%)	7 (1.4%)	0	2 (0.4%)
裂肛	1 (0.4%)	6 (1.2%)	0	0
腹部膨満	2 (0.8%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
下痢	9 (3.5%)	5 (1.0%)	2 (0.8%)	0
消化不良	3 (1.2%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	0
アフタ性口内炎	2 (0.8%)	4 (0.8%)	0	2 (0.4%)
歯痛	0	4 (0.8%)	0	0
下腹部痛	0	3 (0.6%)	0	0
鼓腸	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
口の錯感覚	0	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
痔瘻	4 (1.6%)	2 (0.4%)	0	0
腸管皮膚瘻	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
舌痛	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
痔核	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0
肛門周囲痛	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0
直腸裂	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
直腸出血	4 (1.6%)	2 (0.4%)	0	0
腹部ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
腹部圧痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸障害	0	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
結腸瘻	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
齲歯	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
口内乾燥	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
十二指腸胃逆流	0	1 (0.2%)	0	0
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血便排泄	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
腸管狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
小腸閉塞	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
脂肪便	0	1 (0.2%)	0	0
腹部不快感	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
大腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
血性下痢	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
排便回数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉退縮	1 (0.4%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.4%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
口蓋炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
レッチング	1 (0.4%)	0	0	0
口内炎	1 (0.4%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	58 (22.8%)	127 (24.7%)	17 (6.7%)	46 (8.9%)
鼻咽頭炎	14 (5.5%)	24 (4.7%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
上気道感染	9 (3.5%)	22 (4.3%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
胃腸炎	4 (1.6%)	7 (1.4%)	1 (0.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	5 (1.0%)	0	1 (0.2%)
インフルエンザ	1 (0.4%)	5 (1.0%)	0	2 (0.4%)
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	5 (1.0%)	0	3 (0.6%)
肛門膿瘍	5 (2.0%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎	6 (2.4%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	0
尿路感染	3 (1.2%)	4 (0.8%)	0	1 (0.2%)
外陰腟真菌感染	2 (0.8%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
気管支炎	5 (2.0%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	0	3 (0.6%)	0	0
クロストリジウム感染	0	3 (0.6%)	0	0
毛包炎	0	3 (0.6%)	0	0
下気道感染	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
腸管膿瘍	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
肛径部膿瘍	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽頭炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.2%)	0	0
急性扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	0
痔瘻感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
膀胱炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感染性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
耳感染	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
丹毒	0	1 (0.2%)	0	0
大腸菌性敗血症	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
消化管感染	0	1 (0.2%)	0	0
歯肉炎	0	1 (0.2%)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
帯状疱疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感染性嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
椎間板炎	0	1 (0.2%)	0	0
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
爪真菌症	0	1 (0.2%)	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.2%)	0	0
外耳炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
爪囲炎	0	1 (0.2%)	0	0
骨盤膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
肝周囲膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
会陰膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
腹膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
毛巣嚢胞	0	1 (0.2%)	0	0
腰筋膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
歯髄炎	0	1 (0.2%)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	0
歯膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
外陰部炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
口腔膿瘍	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
医療機器関連感染	1 (0.4%)	0	0	0
膿痂疹	1 (0.4%)	0	0	0
感染性瘻孔	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
限局性感染	1 (0.4%)	0	0	0
精巣炎	1 (0.4%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
術後膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0
歯感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	43 (16.9%)	85 (16.5%)	6 (2.4%)	20 (3.9%)
関節痛	19 (7.5%)	43 (8.4%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
背部痛	6 (2.4%)	10 (1.9%)	0	1 (0.2%)
筋肉痛	1 (0.4%)	8 (1.6%)	0	5 (1.0%)
四肢痛	1 (0.4%)	6 (1.2%)	0	3 (0.6%)
関節炎	3 (1.2%)	5 (1.0%)	0	1 (0.2%)
筋痙縮	2 (0.8%)	5 (1.0%)	0	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
側腹部痛	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顎痛	0	2 (0.4%)	0	0
腸炎性関節炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
瘻孔	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
椎間板突出	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
関節腫脹	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
筋力低下	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
変形性関節症	0	1 (0.2%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2%)	0	0
側弯症	0	1 (0.2%)	0	0
変形性脊椎症	0	1 (0.2%)	0	0
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.2%)	0	0
顎関節症候群	0	1 (0.2%)	0	0
腱炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
瘻孔分泌物	2 (0.8%)	0	0	0
関節硬直	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
中足骨痛	1 (0.4%)	0	0	0
頚部痛	2 (0.8%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (13.4%)	72 (14.0%)	10 (3.9%)	24 (4.7%)
発熱	15 (5.9%)	30 (5.8%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
疲労	13 (5.1%)	16 (3.1%)	7 (2.8%)	6 (1.2%)
無力症	1 (0.4%)	6 (1.2%)	0	4 (0.8%)
末梢性浮腫	1 (0.4%)	5 (1.0%)	0	2 (0.4%)
インフルエンザ様疾患	0	4 (0.8%)	0	0
倦怠感	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
腋窩痛	0	1 (0.2%)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	0
異常感	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
熱感	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
全身健康状態低下	0	1 (0.2%)	0	0
炎症	0	1 (0.2%)	0	0
注入部位血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
注入部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	0
注入部位腫脹	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
注射部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
小結節	0	1 (0.2%)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乾燥症	0	1 (0.2%)	0	0
胸痛	1 (0.4%)	0	0	0
悪寒	2 (0.8%)	0	0	0
早期満腹	1 (0.4%)	0	0	0
局所腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	30 (11.8%)	62 (12.1%)	19 (7.5%)	36 (7.0%)
発疹	7 (2.8%)	12 (2.3%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
そう痒症	1 (0.4%)	9 (1.8%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
ざ瘡	2 (0.8%)	4 (0.8%)	0	0
脱毛症	2 (0.8%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚炎	1 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
湿疹	1 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
紅斑	3 (1.2%)	4 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
蕁麻疹	0	4 (0.8%)	0	4 (0.8%)
寝汗	4 (1.6%)	3 (0.6%)	2 (0.8%)	0
皮膚病変	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
結節性紅斑	0	2 (0.4%)	0	0
多汗症	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚障害	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
発汗障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
過角化	0	1 (0.2%)	0	0
白血球破砕性血管炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
硬化性苔癬	0	1 (0.2%)	0	0
点状出血	0	1 (0.2%)	0	0
全身性そう痒症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乾癬	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
紫斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚硬結	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
皮膚腫瘤	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
冷汗	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
糖尿病性足病変	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
紅色汗疹	1 (0.4%)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.4%)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
爪破損	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
神経系障害	32 (12.6%)	61 (11.9%)	10 (3.9%)	29 (5.6%)
頭痛	22 (8.7%)	40 (7.8%)	6 (2.4%)	16 (3.1%)
体位性めまい	2 (0.8%)	5 (1.0%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
嗜眠	0	4 (0.8%)	0	3 (0.6%)
片頭痛	2 (0.8%)	4 (0.8%)	0	3 (0.6%)
錯感覚	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
浮動性めまい	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
味覚異常	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
坐骨神経痛	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脳血腫	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
労作性めまい	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
起立時振戦	0	1 (0.2%)	0	0
失神寸前の状態	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.2%)	0	0
振戦	0	1 (0.2%)	0	0
灼熱感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
頚腕症候群	1 (0.4%)	0	0	0
異常感覚	1 (0.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0	0	0
失神	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (9.1%)	35 (6.8%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
口腔咽頭痛	7 (2.8%)	11 (2.1%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
咳嗽	7 (2.8%)	9 (1.8%)	0	5 (1.0%)
鼻閉	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
呼吸困難	0	2 (0.4%)	0	0
鼻出血	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
喘息	0	1 (0.2%)	0	0
無気肺	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
鼻潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
気道うっ血	0	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2%)	0	0
鼻漏	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
上気道の炎症	0	1 (0.2%)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (0.2%)	0	0
肺臓炎	1 (0.4%)	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
上気道うっ血	1 (0.4%)	0	0	0
眼障害	6 (2.4%)	20 (3.9%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)
眼乾燥	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
虹彩炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼充血	0	2 (0.4%)	0	0
ブドウ膜炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力障害	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.2%)	0	0
結膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
複視	0	1 (0.2%)	0	0
眼瞼紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
角膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
羞明	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
霧視	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
眼の炎症	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
臨床検査	10 (3.9%)	18 (3.5%)	0	2 (0.4%)
血中ブドウ糖増加	0	4 (0.8%)	0	0
血中アルブミン減少	0	2 (0.4%)	0	0
ヘモグロビン減少	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	0
血中電解質異常	0	1 (0.2%)	0	0
血中免疫グロブリンE増加	0	1 (0.2%)	0	0
血中リン減少	0	1 (0.2%)	0	0
血圧異常	0	1 (0.2%)	0	0
体温上昇	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン異常	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
好中球数増加	0	1 (0.2%)	0	0
赤血球数減少	0	1 (0.2%)	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.2%)	0	0
体重減少	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
白血球数減少	0	1 (0.2%)	0	0
白血球数増加	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	0	0
血中鉄減少	1 (0.4%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.4%)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.4%)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.4%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.4%)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.4%)	0	0	0
リンパ球形態異常	1 (0.4%)	0	0	0
血小板数増加	1 (0.4%)	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (3.9%)	17 (3.3%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
食欲減退	3 (1.2%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
低カリウム血症	3 (1.2%)	3 (0.6%)	0	0
脱水	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0
体液貯留	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
低カルシウム血症	0	2 (0.4%)	0	0
痛風	0	1 (0.2%)	0	0
高血糖	0	1 (0.2%)	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.2%)	0	0
脂肪性浮腫	0	1 (0.2%)	0	0
栄養障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
低血糖症	1 (0.4%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.1%)	15 (2.9%)	2 (0.8%)	0
節足動物咬傷	0	2 (0.4%)	0	0
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.2%)	0	0
動物咬傷	0	1 (0.2%)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.2%)	0	0
背部損傷	0	1 (0.2%)	0	0
擦過傷	0	1 (0.2%)	0	0
裂傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
靭帯捻挫	0	1 (0.2%)	0	0
筋断裂	0	1 (0.2%)	0	0
肉離れ	0	1 (0.2%)	0	0
爪損傷	0	1 (0.2%)	0	0
術後ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
処置による悪心	0	1 (0.2%)	0	0
処置による嘔吐	0	1 (0.2%)	0	0
交通事故	0	1 (0.2%)	0	0
骨格損傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
歯牙破折	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
造影剤反応	1 (0.4%)	0	0	0
環境曝露	1 (0.4%)	0	0	0
処置によるめまい	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
処置による疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害	1 (0.4%)	15 (2.9%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)
潮紅	1 (0.4%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
血栓性静脈炎	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.2%)	0	0
高血圧	0	1 (0.2%)	0	0
低血圧	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
リンパ嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
蒼白	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
表在性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2%)	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (1.6%)	14 (2.7%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
貧血	4 (1.6%)	6 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
白血球減少症	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
リンパ節症	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.4%)	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
特発性血腫	0	1 (0.2%)	0	0
腸間膜リンパ節腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
血小板増加症	1 (0.4%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (2.0%)	8 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
月経困難症	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
女性生殖器瘻	0	2 (0.4%)	0	0
バルトリン嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.2%)	0	0
乳房痛	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.2%)	0	0
月経過多	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
月経遅延	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
不規則月経	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
卵巣嚢胞	1 (0.4%)	0	0	0
会陰痛	1 (0.4%)	0	0	0
腟出血	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (1.6%)	7 (1.4%)	0	1 (0.2%)
排尿困難	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
腎結石症	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
頻尿	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
尿意切迫	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	4 (1.6%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
動悸	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0
心房細動	0	1 (0.2%)	0	0
心不全	0	1 (0.2%)	0	0
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
頻脈	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
不整脈	1 (0.4%)	0	0	0
心臓内血栓	1 (0.4%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
耳痛	0	1 (0.2%)	0	0
耳そう痒症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
耳鳴	0	1 (0.2%)	0	0
乗物酔い	1 (0.4%)	0	0	0
耳漏	1 (0.4%)	0	0	0
精神障害	12 (4.7%)	3 (0.6%)	2 (0.8%)	0
うつ病	4 (1.6%)	1 (0.2%)	0	0
不眠症	3 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
自殺念慮	0	1 (0.2%)	0	0
不安	3 (1.2%)	0	0	0
気分動揺	1 (0.4%)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
睡眠障害	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
クッシング様	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
免疫系障害	0	2 (0.4%)	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.2%)	0	0
過敏症	0	1 (0.2%)	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）	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アクロコルドン	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
多発性骨髄腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肛門性器疣贅	1 (0.4%)	0	0	0
脂肪腫	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
妊娠	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
社会環境	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
パートナーの妊娠	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

[a] Combining 130 mg group and 6 mg/kg group.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
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.

[TPMDASF09A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf09a.sas] 20SEP2016, 21:45

2) 日本人集団

表 2.7.6.2-6 有害事象の発現割合（因果関係を問わないすべての有害事象／治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
Analysis Set: Treated Subjects (Japanese subjects only)	18	38	18	38
Total number of subjects with TEAEs	11 (61.1%)	19 (50.0%)	3 (16.7%)	4 (10.5%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	3 (16.7%)	6 (15.8%)	1 (5.6%)	0
上腹部痛	0	2 (5.3%)	0	0
悪心	1 (5.6%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	0
腹部膨満	0	1 (2.6%)	0	0
アフタ性口内炎	0	1 (2.6%)	0	0
齲歯	0	1 (2.6%)	0	0
痔核	0	1 (2.6%)	0	0
歯痛	0	1 (2.6%)	0	0
クローン病	2 (11.1%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (16.7%)	6 (15.8%)	0	1 (2.6%)
鼻咽頭炎	0	4 (10.5%)	0	0
咽頭炎	0	1 (2.6%)	0	0
上気道感染	0	1 (2.6%)	0	0
外陰部炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
肛門膿瘍	1 (5.6%)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (5.6%)	0	0	0
感染性瘻孔	1 (5.6%)	0	0	0
インフルエンザ	1 (5.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (22.2%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	2 (5.3%)
ざ瘡	1 (5.6%)	1 (2.6%)	0	0
発汗障害	0	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
発疹	0	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
皮膚炎	1 (5.6%)	0	1 (5.6%)	0
紅斑	1 (5.6%)	0	0	0
紅色汗疹	1 (5.6%)	0	0	0
多汗症	1 (5.6%)	0	1 (5.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (16.7%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	0
発熱	1 (5.6%)	2 (5.3%)	0	0
熱感	1 (5.6%)	0	1 (5.6%)	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
末梢性浮腫	1 (5.6%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
貧血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.6%)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (2.6%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6%)	1 (2.6%)	0	0
関節炎	0	1 (2.6%)	0	0
椎間板突出	1 (5.6%)	0	0	0
神経系障害	0	1 (2.6%)	0	0
頭痛	0	1 (2.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.6%)	0	0
上気道の炎症	0	1 (2.6%)	0	0
臨床検査	1 (5.6%)	0	0	0
白血球数増加	1 (5.6%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (5.6%)	0	0	0
月経困難症	1 (5.6%)	0	0	0

[a] Combining 130 mg group and 6 mg/kg group.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
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.

[TPMDASF09B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf09b.sas] 20SEP2016, 21:45

(3) 中止に至った有害事象の詳細（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）

1) 全集団

表 2.7.6.2 -7 中止に至った有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象（8 週目まで）

（治験薬を投与された被験者）

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	1004-10013	4[redacted]/F	0 mg	28/4	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1008-10707	4[redacted]/F	0 mg	18/74	クローン病	WORSENING OF CROHN'S	No	No	No	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1018-10722	4[redacted]/F	0 mg	70/7	クローン病	ACUTE FLARE OF CROHNS DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1036-10369	5[redacted]/F	0 mg	22/56	クローン病	FLARE OF CROHN'S	No	No	No	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	1043-10927	2[redacted]/F	0 mg	57/6	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1043-11057	3[redacted]/F	0 mg	27/Ongoing	妊娠	INTRAUTERINE GESTATION	No	No	No	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	1102-10181	7[redacted]/M	0 mg	56/257	糖尿病性足病変	LEFT DIABETIC FOOT ULCER	Yes	No	No	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	2703-10887	2[redacted]/F	0 mg	22/Ongoing	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	No	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3301-10739	3[redacted]/F	0 mg	28/113	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	No	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3314-10475	1[redacted]/M	0 mg	47/38	感染性瘻孔	COLONIC FISTULA WITH ABCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3406-10747	3[redacted]/F	0 mg	25/22	クローン病	WORSENING OF MORBUS CROHN DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3407-10748	3[redacted]/F	0 mg	43/3	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISESE	No	No	No	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3409-10481	4[redacted]/F	0 mg	20/24	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	No	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3415-10286	2[redacted]/F	0 mg		クローン病	WORSENING OF CROHN'S DESEASE	No	No	No	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3419-10912	2[redacted]/F	0 mg	7/31	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	No	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	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

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
Ustekinumab 130 mg IV	1008-10793	4[redacted]/F	129.6 mg	22/4	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1072-10025	4[redacted]/F	130.0 mg	43/13	腸管膿瘍	ABSCESS IN RIGHT COLON	Yes	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1073-10160	4[redacted]/M	3.1 mg	1/9	発熱	WORSENING FEVER (103.7 F)	Yes	Yes	No	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	4112-10745	5[redacted]/F	129.6 mg	33/10	クローン病	CROHN'S DISEASE RELAPSE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	1005-10200	5[redacted]/M	389.7 mg	2/Ongoing	鼠径ヘルニア	INDIRECT INGUINAL HERNIA	No	No	No	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	1025-11096	4[redacted]/F	389.7 mg	2/73	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3302-10290	3[redacted]/M	389.7 mg	21/22	リステリア菌性髄膜炎	LISTERIA MENINGITIS	Yes	No	Yes	SEVERE	VERY LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3314-10335	3[redacted]/F	389.7 mg	36/48	結腸瘻	INTERNAL COLONIC FISTULA	No	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3423-10972	2[redacted]/M	389.7 mg	56/Ongoing	血中免疫グロブリンＥ増加	HIGH TOTAL IGE	No	No	No	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4111-10672	3[redacted]/F	259.2 mg	49/28	会陰膿瘍	ANOVULVAR ABSCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	5607-10923	2[redacted]/F	283.4 mg	16/Ongoing	白血球破砕性血管炎	LEUCOCYTOCLASTIC VASCULITIS	No	No	No	SEVERE	VERY LIKELY	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 15.0.

2) 日本人集団

表 2.7.6.2-8 中止に至った有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象（8 週目まで）

（治験薬を投与された被験者）

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

2.7.6.2.3　重篤な有害事象のデータ

(1) 重篤な有害事象の詳細（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）

1) 全集団

表 2.7.6.2 -9 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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	1004-10013	4[redacted]/F	0 mg	28/4	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1018-10722	4[redacted]/F	0 mg	70/7	クローン病	ACUTE FLARE OF CROHNS DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
				154/45	クローン病	EXACERBATION OF CROHNS	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	1036-10147	3[redacted]/F	0 mg	1/4	大腸穿孔	COLON PERFORATION	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1043-10927	2[redacted]/F	0 mg	57/6	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1045-10670	4[redacted]/F	0 mg	37/3	下痢	INCREASED DIARRHEA	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	FEVER 102 F	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1045-10911	3[redacted]/M	0 mg	43/5	低カリウム血症	WORSENED HYPOKALEMIA	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1045-11106	3[redacted]/M	0 mg	48/5	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1065-10601	2[redacted]/M	0 mg	32/7	クローン病	EXACERBATION OF CROHN'S SYMPTOMS	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1069-10679	4[redacted]/F	0 mg	15/10	ウイルス性肺炎	VIRAL PNEUMONIA	Yes	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2406-11079	3[redacted]/F	0 mg	17/ Ongoing	クローン病	FLARE CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3314-10475	1[redacted]/M	0 mg	47/38	感染性瘻孔	COLONIC FISTULA WITH ABCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
				90/19	術後膿瘍	POST OPERATIVE ABCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
				100/22	心臓内血栓	INTRACARDIAC THROMBUS	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
				142/1	齲歯	TOOTH CARIES	Yes	No	Yes	MILD	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

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
	3406-10747	3[redacted]/F	0 mg	25/22	クローン病	WORSENING OF MORBUS CROHN DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3419-10912	2[redacted]/F	0 mg	40/108	下痢	PERSISTENT DIARRHEA	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	4107-10316	2[redacted]/M	0 mg	11/9	栄養障害	MALNUTRITION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	4107-10610	2[redacted]/M	0 mg	143/27	クローン病	ILEO COLONIC CROHN'S DISEASE WITH PERIANAL FISTULA, ANAL STENOSIS, MALNUTRITION, ANEMIA	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	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
	4803-10691	3[redacted]/F	0 mg	44/7	クローン病	CROHN DISEASE WORSENING	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Ustekinumab 130 mg IV	1007-10102	3[redacted]/F	129.6 mg	28/4	クローン病	CROHN'S DISEASE FLARE	No	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1008-10793	4[redacted]/F	129.6 mg	10/8	脱水	DEHYDRATION	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				22/4	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
				70/16	喘息	ASTHMA EXACERBATION	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				91/30	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1046-10180	3[redacted]/F	129.6 mg	53/7	骨盤膿瘍	RIGHT LOWER QUANDRANT PELVIC ABSCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1060-10769	2[redacted]/F	129.6 mg	5/3	クローン病	SEVERE CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				45/4	低カルシウム血症	HYPOCALCEMIA	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				46/50	低カリウム血症	HYPOKALEMIA	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					低マグネシウム血症	HYPOMAGNESEMIA	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				60/5	血中電解質異常	ELECTROLYTES ABNORMALITIES	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

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
	1066-10169	2[redacted]/F	129.6 mg	21/12	クローン病	FLARE OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1072-10025	4[redacted]/F	130.0 mg	43/13	腸管膿瘍	ABSCESS IN RIGHT COLON	Yes	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1089-10884	5[redacted]/F	129.6 mg	30/22	腎結石症	NEPHROLITHASIS	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1091-10037	2[redacted]/F	130.0 mg	305/19	腎盂腎炎	PYELONEPHRITIS ANTEPARTUM	Yes	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	1113-10243	2[redacted]/F	129.6 mg	5/5	クローン病	EXACERBATION OF CROHNS DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				18/13	クローン病	CROHN'S DISEASE EXACERBATION	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2714-10916	4[redacted]/F	129.6 mg	60/28	表在性静脈炎	SUPERFICIAL RIGHT ARM BASILIC PHLEBITIS	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	3306-10824	2[redacted]/F	129.6 mg	62/10	ウイルス性胃腸炎	VIRAL GASTROENTERITIS	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	4112-10745	5[redacted]/F	129.6 mg	33/10	クローン病	CROHN'S DISEASE RELAPSE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	4605-10842	2[redacted]/M	129.6 mg	14/45	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	5610-10835	4[redacted]/F	129.6 mg	18/20	外陰部膿瘍	VULVAL ABSCESSES (2CM), DUE TO UNDERLYING PERIANAL FISTULA	Yes	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	1007-10235	3[redacted]/M	389.7 mg	49/2	クローン病	CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1007-10262	1[redacted]/F	260.1 mg	5/2	クローン病	CROHN'S FLARE/ EXACERBATION	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				52/6	腹痛	WORSENING ABDOMINAL PAIN	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1015-10185	3[redacted]/F	520.2 mg	22/11	小腸閉塞	HIGH GRADE OBSTRUCTION IN THE SMALL BOWEL	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1025-11096	4[redacted]/F	389.7 mg	2/73	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	1039-10385	5[redacted]/M	520.2 mg	28/5	交通事故	ALOCHOL RELATED MOTOR VEHICLE ACCIDENT	No	No	Yes	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	1057-10264	4[redacted]/F	389.7 mg	14/21	腸管膿瘍	SIGMOID ABSCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

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
	1107-10978	2[redacted]/F	259.2 mg	46/20	クローン病	EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
				56/10	腹膜炎	PERITONITIS	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2203-11058	4[redacted]/M	520.2 mg	41/3	過敏症	ALLERGIC REACTION OF UNKNOWN CAUSE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2716-10897	3[redacted]/F	259.2 mg	8/8	クローン病	CROHN'S DISEASE EXACERBATION	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	3302-10290	3[redacted]/M	389.7 mg	21/22	リステリア菌性髄膜炎	LISTERIA MENINGITIS	Yes	No	Yes	SEVERE	VERY LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3306-10548	6[redacted]/M	389.7 mg	4/9	心房細動	AURICULLAR FIBRILLATION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				43/8	心不全	HEART FAILURE WITH AURICULAR FIBRILLATION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	3309-10526	4[redacted]/F	389.7 mg	40/5	リンパ嚢腫	PELVIC LYMPHOCEL	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	3314-10335	3[redacted]/F	389.7 mg	36/48	結腸瘻	INTERNAL COLONIC FISTULA	No	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	3421-10675	5[redacted]/M	389.7 mg	22/16	大腸菌性敗血症	SEPSIS WITH E.COLI BACTEREMIA	Yes	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				44/31	椎間板炎	SPONDYLODISCITIS	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				199/Ongoing	多発性骨髄腫	MULTIPLE MYELOMA	No	No	Yes	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4111-10672	3[redacted]/F	259.2 mg	49/28	女性生殖器瘻	RECTOVAGINAL FISTULA	No	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					会陰膿瘍	ANOVULVAR ABSCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	4305-10959	5[redacted]/F	259.2 mg	53/8	出血性胃潰瘍	GASTRIC ULCER BLEEDING	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	4602-10902	6[redacted]/M	389.7 mg	33/40	胆管炎	CHOLANGITIS	Yes	No	Yes	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	4603-10982	2[redacted]/F	389.7 mg	34/14	クロストリジウム感染	CLOSTRIDIUM DIFFICULE SUPERINFECTION	Yes	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	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.

2) 日本人集団

表 2.7.6.2 -10 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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

2.7.6.2.3.1 Narratives

治験薬と合理的に関連性がある SAE 及び重篤な感染症を発現した被験者の詳細を以下に示す。

Table of Narratives

Subject Number	Death	Japanese	Related SAE	Serious infection
1057-10264			X	X
1072-10025			X	X
3302-10290			X	X
3314-10335			X	
3421-10675			X	X
4602-10902			X	X
1046-10180				X
1091-10037				X
1107-10978				X
3306-10824				X
4111-10672				X
4603-10982				X
5610-10835				X

(1) Subject CNTO1275CRD3001-1057-10264

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-06-19 (8)	嗜眠 (INCREASED LETHARGY)	N	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-06-25 (14)	腸管膿瘍 (SIGMOID ABSCESS)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-07-15 (34)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 71.2 Height (cm): 170.2

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-06-12	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	389.7 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1995

Disease duration: 16.45 years

Involved areas: 結腸のみ

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	10 mg	10

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
ETHINYL ESTRADIOL W/NORGESTREL	-	-	OTHER (BIRTH CONTROL)	ORAL
IRON	2012	2012	OTHER (IRON DEFICIENCY)	INTRAVENOUS
PREDNISONE	2012-01	2012-08-27	CROHN'S DISEASE	ORAL
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2012-06-12	2012-06-12	OTHER (INFUSION PREMEDICATION)	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2012-06-12	2012-06-12	OTHER (INFUSION PRE MEDICATION)	ORAL
METRONIDAZOLE	2012-06-25	2012-06-27	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CIPROFLOXACIN	2012-06-26	2012-06-27	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CIPROFLOXACIN	2012-06-27	2012-07-15	ADVERSE EVENT	ORAL
METRONIDAZOLE	2012-06-27	2012-07-15	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 6 月 12 日に寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，機会飲酒，S 状結腸膿瘍による背部痛，大腸内視鏡検査実施時にみられた S 状結腸の高度の炎症及び左右結腸曲の深い潰瘍（2011 年 12 月 9 日）並びに薬剤誘発性ループス（遺伝子組換え薬のインフリキシマブ，アダリムマブ及び certolizumab pegol による）であった。家族歴は，冠動脈性心疾患及び結腸癌（祖父）であった。

SAE/Serious infection：腸管膿瘍（Day 14）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 6 月 25 日に下背部痛（2 ヵ月前に発現し，2 日前に悪化）がみられたため，入院した。被験者は痛みを数値で表す疼痛スケールで 10/10 と評価し，仰臥位になると悪化すると訴えた。理学的検査では，仙骨両側に及ぶ背部全体で圧痛がみられた。2012

年 6 月 25 日に実施した腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，S 状結腸付近にフレグモーネ様変化がみられ，S 状結腸の上部に 2.8×2.0 cm の半固体の貯留物がみられた。消化器病学の専門家は，S 状結腸にフレグモーネを伴う炎症がみられるが，排膿可能な膿瘍はないと診断した。被験者は抗生物質を 2 日間静脈内投与された後，シプロフロキサシン及びメトロニダゾールの経口投与に移行し，2012 年 6 月 27 日に退院した。退院時，被験者は経口摂取可能であり，腹部は柔らかく，腹膜症状及び圧痛はみられなかった。退院時に，経口剤のシプロフロキサシン，メトロニダゾール，prednisone 及びパラセタモール／オキシコドンが処方された。
2012 年 7 月 2 日の追跡調査時に実施された CT 腸運動記録法では，S 状結腸に 2 cm の膿瘍を伴うフレグモーネがみられた。膿瘍にはわずかな液体が含まれ，膿瘍周辺及び小腸の短い区域に及ぶ炎症反応がみられた。小腸には瘻孔はみられなかった。腸のその他の部分に異常はなく，クローン病の所見はみられなかった。便性状は，水様便から粘液の付着したやわらかい便で，排便回数が多かった（1 日 6 回）が，2012 年 7 月 3 日に，大きな改善がみられた。また，被験者は間欠的な寝汗を訴えた。2012 年 7 月 15 日に抗生物質投与を終了し，同日に S 状結腸膿瘍は消散したと報告された。

(2) Subject CNTO1275CRD3001-1072-10025

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2011-09-06 (-13)	動悸 (HEART PALPITATIONS)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-28 (10)
2011-09-06 (-13)	貧血 (WORSENING ANEMIA)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-14 (-5)
2011-09-16 (-3)	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2011-09-16 (-3)	アレルギー性輸血反応 (ALLERGIC REACTION TO BLOOD TRANSFUSION)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-18 (-1)
2011-09-16 (-3)	蕁麻疹 (HIVES)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-18 (-1)
2011-09-16 (-3)	そう痒症 (ITCHING)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-18 (-1)
2011-09-16 (-3)	悪心 (NAUSEA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-18 (-1)
2011-09-19 (1)	蕁麻疹 (HIVES)	N	MILD/ PROBABLE	N/ NA	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-19 (1)
2011-09-19 (1)	そう痒症 (ITCHING)	N	MILD/ PROBABLE	N/ NA	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2011-09-19 (1)

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2011-10-15 (27)	関節痛 (ARTHRALGIAS)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2011-10-31 (43)	腸管膿瘍 (ABSCESS IN RIGHT COLON)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2011-11-12 (55)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 65.9 Height (cm): 160.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2011-09-19	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	130 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1995

Disease duration: 15.72 years

Involved areas: 回腸及び結腸，腸管外症状（関節炎／関節痛，原発性硬化性胆管炎）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
切除－回腸	2011-11-02	Y

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	30 mg	30

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
URSODEOXYCHOLIC ACID	2010-11	-	OTHER (SCHLEROSING CHOLANGITIS)	ORAL
CHLORDIAZEPOXIDE W/CLIDINIUM	2011-01-21	-	OTHER (ABDOMINAL CRAMPING)	ORAL
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	2011-04-25	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
LOMOTIL	2011-06-03	-	OTHER (DIARRHEA)	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
PREDNISONE	2011-08-11	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
VICODIN	2011-09-16	-	OTHER (ABDOMINAL PAIN)	ORAL
PROMETHAZINE	2011-09-16	-	OTHER (NAUSEA)	ORAL
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	2011-09-16	-	OTHER (HIVES AND ITCHING)	ORAL
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2011-09-19	2012-09-19	OTHER (PREDMEDICATED BEFORE MEDICATION INFUSION)	ORAL
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2011-09-19	2011-09-19	OTHER (ITCHING/HIVES)	INTRAVENOUS
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2011-11-02	2011-11-08	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2011-11-02	2011-11-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2011-11-02	2011-11-08	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2011-11-02	2011-11-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2011-11-02	2011-11-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PIP/TAZO	2011-11-02	2011-11-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ENOXAPARIN SODIUM	2011-11-04	2011-11-12	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
SALBUTAMOL	2011-11-05	2011-11-07	ADVERSE EVENT	RESPIRATORY (INHALATION)
ERYTHROMYCIN	2011-11-07	2011-11-07	ADVERSE EVENT	ORAL
NEOMYCIN	2011-11-07	2011-11-07	ADVERSE EVENT	ORAL
PROMETHAZINE	2011-11-07	2011-11-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2011-11-08	2011-11-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
LABETALOL	2011-11-08	2011-11-08	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
RINGER-LACTATE	2011-11-08	2011-11-08	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
FAMOTIDINE	2011-11-08	2011-11-12	ADVERSE EVENT	ORAL
HYOSCINE	2011-11-08	2011-11-08	ADVERSE EVENT	TRANSDERMAL
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	2011-11-08	2011-11-08	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
VICODIN	2011-11-11	-	ADVERSE EVENT	ORAL
AZATHIOPRINE	2011-11-12	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
ADALIMUMAB	2011-12-13	-	CROHN'S DISEASE	SUBCUTANEOUS

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2011 年 9 月 19 日に寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，貧血，軽度の上気道感染，腹部痙攣，慢性腹痛，下痢，悪心，モルヒネアレルギー，胆嚢切除，帝王切開，卵管結紮，肝生検のための内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）及び狭窄に対するステント留置

であった。組入れ前の 2011 年 3 月 11 日から 2011 年 6 月 11 日まで，インフリキシマブを 4 回投与されていたことが報告された。2011 年 9 月 6 日の大腸内視鏡検査では，回腸は正常に見えたが，外科的吻合部の狀潰瘍，直腸部での正常組織の明らかな遷移を伴う S 状結腸での持続的炎症を伴う活動期の結腸疾患がみられた。

SAE：アレルギー性輸血反応（Day -3）

CIOMS によると，被験者は，治験薬による寛解導入療法前の 2011 年 9 月 14 日に，貧血に対して 12 時間かけて 3 単位の赤血球輸血を受けた［2011 年 9 月（日付不明）のヘモグロビン値：7 g/dL（正常範囲 12-16 g/dL）］。輸血中に突然，そう痒，発疹，並びに浮動性めまいを伴う前頭部及び後頭部の頭痛を発現し，ジフェンヒドラミンが投与された。さらにその後数日間に，背部痛，短期間の呼吸困難を伴う間歇的な動悸（胸痛はなし），浮動性めまい感，及び潮紅を発現した。これら事象の発現に続いて失神がみられた。2011 年 9 月 16 日に，輸血に対するアレルギー反応と診断され，入院した。バイタルサインは，体温は 97.7°F，心拍数は 62 拍／分，呼吸数は 18 回／分，血圧は 138/80 mmHg，室内空気呼吸時の酸素飽和度は 98%であった。被験者は覚醒しており，見当識が保たれ，急迫症状のない軽度の不安がみられた。発疹は報告されなかった。テレメトリーでは，心室性期外収縮及び正常な洞調律がみられた。入院時にヘモグロビン値は 11.6 g/dL，白血球数（WBC）は $15.5\times10^3/mm^3$［正常範囲（NR）$3.8\text{-}10.6\times10^3/mm^3$）］であった。同日に実施した心電図，胸部 X 線検査，頭部コンピュータ断層撮影（CT），肝機能検査及び尿中薬物スクリーニングでは，異常はなかった。溶血もみられなかった。2011 年 9 月 17 日の C 反応性たん白濃度は正常範囲内であり，直接クームス試験は陰性であった。2011 年 9 月 18 日にヘモグロビン値は 10 g/dL に減少した。ジフェンヒドラミンによる対症療法を行い，バイタルサイン及びヘモグロビン値は改善し，安定した状態となった。2011 年 9 月 18 日に，本事象は消散したと判断され，被験者は退院した。

SAE：腸管膿瘍（Day 43）

CIOMS によると，2011 年 10 月 31 日の 6 週目の来院時に血便ではないが頻回の夜間軟便及び右側腹部痛を訴えたため，再検査を行った。同日の臨床検査の結果では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の軽度増加がみられ，ヘモグロビン値は 10.6（単位及び NR の記載なし）であり，白血球数及び血小板数は正常範囲内であった。2011 年 11 月 1 日に腹痛は悪化した。翌日の腹部及び骨盤部の CT スキャンでは，炎症性腸疾患と一致する右側結腸及び横行結腸の炎症性変化がみられた。右側の結腸吻合の縫合線にそって，早期の膿瘍と考えられる少量の液体及び空気の貯留がみられた。2011 年 11 月 2 日に右側結腸の膿瘍と診断され，入院した。入院時の理学的所見では，腹部全体に軽度の圧痛及び右中腹部に顕著な圧痛がみられた。極度の疼痛がみられたのは臍よりわずか上部の右側約 2 インチの箇所であった。抗生物質及びコルチコステロイドの注射薬，静脈内補液及び鎮痛薬の投与を開始した。2011 年 11 月 8 日に，回腸結腸吻合部と関連する部位の膿瘍を除去し，隣接する腸区域を一次再吻合した。除去組織の病理学的検査の結果では，固有筋層に局所的に存在する小膿瘍，顕著な炎症を起こしているが大部分は正常な小腸，及び完全に粘膜が潰瘍化した結腸部位がみられた。明確な肉芽腫は検出されなかったが，クローン病に一致する組織学的変化がみられた。被験者の術後経過は良好であり，術後 3 日で食事が可能であった。抗生物質の投与を中止したが，発熱は再発しなかった。

2011 年 11 月 12 日に，被験者は右側腸管膿瘍から回復し，同日，安定した状態で退院した。退院前の臨床検査の結果では，ヘモグロビン 8.8，WBC 13,000，血小板数 348,000（単位及び NR のいずれも記載なし）であった。退院時に，prednisone，被験者のメンテナンス用薬である ursodiol 及び鉄欠乏性貧血のための鉄補充薬を処方された。アザチオプリン投与も開始した。

(3) Subject CNTO1275CRD3001-3302-10290

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Opportunistic infection

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-07-18 (21)	リステリア菌性髄膜炎 (LISTERIA MENINGITIS)	Y	SEVERE/ VERY LIKELY	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-08 (42)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 65.0 Height (cm): 181.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-06-28	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	389.7 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: N

Reason for induction early termination: WITHDRAWAL OF CONSENT

Date of early termination: 2012-07-30

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 09OCT2000

Disease duration: 11.72 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Currently present

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	30 mg	30
EARLY TERMINATION	PREDNISOLONE	20 mg	20
EARLY TERMINATION	PREDNISOLONE	30 mg	30

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
PREDNISOLONE SODIUM SULFOBENZOATE	2012-05-18	2012-07-18	CROHN'S DISEASE	ORAL
ACICLOVIR	2012-07-18	2012-07-22	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
AMOXICILLIN	2012-07-18	2012-08-08	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
GENTAMICIN	2012-07-18	2012-07-23	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CEFTRIAXONE SODIUM	2012-07-18	2012-07-22	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PREDNISOLONE	2012-07-19	2012-07-21	ADVERSE EVENT	ORAL
PREDNISOLONE	2012-07-22	-	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 6 月 28 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，コルチコステロイド依存，メトトレキサート及びアザチオプリン服用時の治療抵抗性であった。被験者は非喫煙者であった。

SAE/Serious infection/Opportunistic infection/Discontinuation of study agent due to AE：リステリア菌性髄膜炎（Day 21）

被験者は 2012 年 7 月 14 日より発熱，2012 年 7 月 17 日より嘔吐，頭痛及び羞明を訴えていた。2012 年 7 月 18 日の救急外来受診時に実施された腰椎穿刺の結果，リンパ球 60%及び好中球 40%であり，髄膜炎と診断された。髄液培養検査の結果は，リステリア・モノサイトゲネス陽性であった。被験者の居住区域でリステリア菌による集団感染はなかったが，被験者は屋外作業をしたとのことであった。

被験者は同日入院し，当初ゲンタマイシン，セフトリアキソン（ロセフィン），アシクロビル及びアモキシシリンを静脈内投与されたが，リステリア菌性髄膜炎の診断後は，ゲンタマイシン 400 mg の 5 日間静脈内投与及びアモキシシリン 1 日 12 g の 3 週間静脈内投与へと変更された。被験者は治療が奏効したと報告された。2012 年 7 月 19 日に発熱及び髄膜刺激症状は消散し，C 反応性たん白濃度も 200 mg/L から 90 mg/L に低下した。クローン病の症状は安定したと報告された。

被験者は 2012 年 7 月 30 日に退院し，2012 年 8 月 8 日に完全に回復したと報告された。本事象に対する治療（アモキシシリンを含む）もまた 2012 年 8 月 8 日に中止された。

(4) Subject CNTO1275CRD3001-3314-10335

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-11 -	副鼻腔炎 (SINUSITIS)	N	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-07-07 (10)	乾癬 (WORSENING OF PSORIASIS)	N	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09 -
2012-08-02 (36)	発熱 (FEVER)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-03 (37)
2012-08-02 (36)	頭痛 (HEADACHE)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-03 (37)
2012-08-02 (36)	結腸瘻 (INTERNAL COLONIC FISTULA)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-18 (83)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 66.5 Height (cm): 171.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-06-28	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	389.7 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1999

Disease duration: 12.50 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
切除-回盲部	2012-09-18	N

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 6	PREDNISOLONE	30 mg	30
WEEK 6	BUDESONIDE	0 mg	-
WEEK 8	PREDNISOLONE	0 mg	0
SAFETY FOLLOW-UP	BETAMETHASONE	4 mg	26.68

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
EUGYNON /00022701/	1995	-	OTHER (CONTRACEPTION)	ORAL
ACEBUTOLOL HYDROCHLORIDE	2005	-	OTHER (TACHYCARDIA (MEDICAL HISTORY))	ORAL
PARACETAMOL	2012-01	2012-08	CROHN'S DISEASE	ORAL
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2012-01	2012-07	CROHN'S DISEASE	ORAL
BUDESONIDE	2012-05	2012-07-15	CROHN'S DISEASE	ORAL
PREDNISOLONE SODIUM SULFOBENZOATE	2012-07-15	2012-08-10	CROHN'S DISEASE	ORAL
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2012-08	2012-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2012-08-11	2012-08-17	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CEFTRIAXONE SODIUM	2012-08-11	2012-08-17	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SPASFON /00765801/	2012-08-13	2012-08	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
TRIMEBUTINE MALEATE	2012-08-17	2012-09-17	CROHN'S DISEASE	ORAL
AMOXI-CLAVULANICO	2012-08-18	2012-09-23	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2012-08-18	2012-11	CROHN'S DISEASE	ORAL
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	2012-09	2012-10	CROHN'S DISEASE	ORAL
ENOXAPARIN SODIUM	2012-09	2012-10	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
ADALIMUMAB	2012-10-26	2012-10-26	CROHN'S DISEASE	SUBCUTANEOUS
PARACETAMOL	2012-11	-	ADVERSE EVENT	ORAL
ADALIMUMAB	2012-11-09	2012-11-09	CROHN'S DISEASE	SUBCUTANEOUS
ADALIMUMAB	2012-11-23	2012-12-06	CROHN'S DISEASE	SUBCUTANEOUS
AMOXI-CLAVULANICO	2012-12-03	-	ADVERSE EVENT	ORAL
BETAMETHASONE	2012-12-04	2012-12-05	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 6 月 28 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，帝王切開（2 回），回盲部切除，乾癬及び頻脈であった。

SAE/Discontinuation of study agent due to an AE：結腸瘻（Day 36）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 8 月 10 日に発熱，頭痛，悪寒及び主に右腸骨窩の痛みのため入院した。腹部から骨盤部のスキャンで，腹膜後面と接触し隠れた位置にある結腸瘻を伴う横行結腸炎が認められた。特定の貯留物はみられなかった。コンピュータ断層撮影スキャンにより診断が確定した。同日実施された臨床検査の結果では C 反応性たん白濃度は 25 mg/L（正常範囲 <6 mg/L）であった。脳スキャンでは異常を認めず，脊椎穿刺の結果も髄膜炎を示唆するものではなかった。

入院中，コルチコステロイド薬の投与は中止され，セフトリアキソン及びメトロニダゾールの投与が行われた。2012 年 8 月 17 日に，手術計画を立てて被験者は退院した。退院時に発熱はなく，腹痛は軽減していた。2012 年 9 月 18 日に，正中開腹術を実施し，小腸を約 10 cm 及び結腸を約 20 cm 切除して，回腸と横行結腸左側の端々吻合を行った。本事象は消散したと報告された。生検の結果，結腸切断縁まで達する急性の腹膜反応を伴う活動期の肉芽腫性炎症がみられるクローン病であることが判明した。術後の経過は順調で，術後 4 日目までに正常機能に戻り，腹部も治癒しつつあった。術後 5 日目までアモキシシリン／クラブラン酸が投与され，退院時には paracetamol，エソメプラゾール及びエノキサパリンを処方された。

(5) Subject CNTO1275CRD3001-3421-10675

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Malignancy

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-10-23 (22)	大腸菌性敗血症 (SEPSIS WITH E.COLI BACTEREMIA)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-07 (37)
2012-11-13 (43)	発疹 (EXANTHEMA AT THE BACK)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-27 (57)
2012-11-14 (44)	椎間板炎 (SPONDYLODISCITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-14 (74)
2012-12-06 (66)	低カルシウム血症 (HYPOCALCAEMIA)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-12 (72)
2012-12-07 (67)	悪心 (NAUSEA)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-07 (67)
2013-04-18 (199)	多発性骨髄腫 (MULTIPLE MYELOMA)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 5[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 62.1 Height (cm): 167.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-10-02	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	389.7 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31MAR1979

Disease duration: 33.51 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Previous history

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Previous history

Stricture complications of (CD): Previous history

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
結腸狭窄部拡張術	2012-11-02	N

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 6	PREDNISOLONE	60 mg	-
WEEK 6	PREDNISOLONE	50 mg	-
WEEK 6	PREDNISOLONE	40 mg	-
WEEK 8	PREDNISOLONE	30 mg	30
WEEK 8	PREDNISOLONE	25 mg	25
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	20 mg	20

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
METAMIZOLE SODIUM	2012-10-22	2012-10-23	OTHER (BACK PAIN)	ORAL
CIPROFLOXACIN	2012-10-23	2012-10-24	ADVERSE EVENT	ORAL
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	2012-10-23	-	OTHER (GASTRIC ULCER PROPHYLAXIS)	ORAL
PIPERACILLIN W/TAZOBACTAM /01606301/	2012-10-23	2012-11-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
COLECALCIFEROL	2012-10-23	-	OTHER (OSTEOPOROSIS PROPHYLAXIS)	ORAL
PREDNISOLONE	2012-10-24	2012-11-01	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PREDNISOLONE	2012-11-02	2012-11-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
MESALAZINE	2012-11-07	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
MESALAZINE	2012-11-07	-	ADVERSE EVENT	RECTAL
PREDNISOLONE	2012-11-10	2012-11-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
VALORON N /00628301/	2012-11-12	2012-11-13	ADVERSE EVENT	ORAL
POLYETHYL. GLYC. W/POTAS. CHLOR./SOD. BICARB.	2012-11-14	2012-11-15	OTHER (PREPATRATION FOR COLONOSCOPY)	ORAL
RIFAMYCIN	2012-11-14	2012-12-05	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
FLUCLOXACILLIN SODIUM	2012-11-14	2012-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
TARGIN	2012-11-14	2013-01-24	OTHER (BACK PAIN)	ORAL
LEVOFLOXACIN	2012-11-14	2012-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PREDNISOLONE	2012-11-17	2012-11-19	ADVERSE EVENT	ORAL
VITAMIN B12 NOS	2012-11-17	2012-11-17	OTHER (VITAMIN B 12 DEFICIENCY)	INTRAVENOUS
PREDNISOLONE	2012-11-20	2012-11-26	ADVERSE EVENT	ORAL
PREDNISOLONE	2012-11-27	-	ADVERSE EVENT	ORAL
FLUCLOXACILLIN SODIUM	2012-12	-	ADVERSE EVENT	ORAL
LEVOFLOXACIN	2012-12	-	ADVERSE EVENT	ORAL
CERTOPARIN SODIUM	2012-12-01	2012-12-11	OTHER (PROPHYLAXIS AGAINST THROMBOSIS)	SUBCUTANEOUS
RIFINAH	2012-12-06	2012-12-10	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
POTASSIUM CHLORIDE	2012-12-06	2012-12-12	ADVERSE EVENT	ORAL
METAMIZOLE SODIUM	2012-12-06	2013-01-24	ADVERSE EVENT	ORAL
ONDANSETRON	2012-12-07	2012-12-07	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 5[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 10 月 2 日に寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS に報告されたその他の既往歴は，回盲部切除，S 状結腸部分切除（1989 年），回腸横行吻合を伴う回腸結腸吻合部の切除，回腸切除及び狭窄形成術（2000 年），回腸結腸吻合部切除，回腸横行吻合術及び狭窄形成術（2003 年），小腸切除（20 cm）及び癒着剥離術（2004 年），並びに回腸結腸吻合部切除，回腸横行吻合術，瘻孔切除及び癒着剥離術（2011 年）であった。その他に，意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）（2006 年），膵臓脂肪腫症及び肛門周囲膿瘍（1995 年），外傷性脾臓破裂（1991 年）並びにビタミン B12 欠乏症があった。

被験者は，リンパ増殖性疾患である MGUS のため除外基準 19 に抵触しており，遡及的に本試験の参加者として不適格であるとみなされた。

SAE/Serious infection：大腸菌性敗血症（Day 22）

CIOMS によると，2012 年 10 月 23 日に，被験者は最高で 40°C の発熱及び背部痛（腰部）のため入院したが，当初はクローン病の再燃と考えられていた。臨床検査で C 反応性たん白（CRP）

増加（正確な値は報告なし）が認められ，血液培養検査では大腸菌が陽性であったため，大腸菌による敗血症と診断された。治療では，シプロフロキサシンの経口投与後，血液培養及び感受性試験に基づきピペラシン／タゾバクタムが静脈内投与された。感染病巣は特定されなかった。その他の治療では，prednisone 及びメタミゾールが投与された。2012 年 11 月 7 日に本事象は消散したと報告され，同日被験者は退院した。

SAE/Serious infection：椎間板炎（Day 44）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 11 月 14 日の追跡調査の来院時に，激しい背部痛を訴え入院した。2012 年 11 月 15 日の CRP 濃度は 46.2 mg/L（正常範囲 <5.0 mg/L）であった。2012 年 11 月 13 日に実施した核磁気共鳴画像法（MRI）で以下が認められた：胸椎下部及び胸腰椎移行部の椎間板腔水分減少を伴う脊椎退行変性，腰椎椎体（L1）上終板のシュモール結節，椎体高が明らかに減少した椎間板隙（T8/T9），椎体内水分貯留，下終板及び上終板の不整及び右側周辺領域の特異反応。感染性脊椎椎間板炎（T8/T9）と診断され，上述の大腸菌による敗血症が原因である可能性が最も高かった。被験者にはリファンピシン，flucloxacillin（Staphylex）及びレボフロキサシン（Tavanic）が投与された。背部痛にはオキシコドン及びナロキソンが投与された。

2012 年 11 月 26 日に追跡調査のため実施された MRI では，病巣周囲に炎症反応があり，脊椎椎間板炎の悪化がみられた。同日の CRP 濃度は 4.8 mg/L まで減少していた。再度実施した血液培養検査の結果は陰性であった。

被験者の背部痛は，当初は軽減していたものの，抗生物質及び鎮痛剤の投与にも関わらず再発した。2012 年 12 月 6 日に，T6/T7 から T10/T11 椎体の脊椎固定術を実施した。2012 年 12 月 7 日に実施した術後の脊椎 CT スキャンは，脊椎固定術の術後所見であり，左側の脊椎茎ねじから脊柱管に個別に圧力がかかり，緩みはなく，骨折もみられなかった。椎体，椎弓根及び棘突起のいくつかで意義不明の多発性斑状病変がみられた。

2012 年 12 月 14 日に脊椎椎間板炎は回復／消散したと報告され，同日に被験者は退院した。

SAE/Malignancy：多発性骨髄腫（Day 199）

CIOMS によると，被験者は安全性のための追跡調査期間中に多発性骨髄腫と診断された。2012 年 12 月に実施された陽電子放出断層撮影（PET）／CT 検査では，椎骨，右腸骨稜並びに右上腕骨及び骨幹端に多発性骨溶解が認められた。また，長期間にわたる慢性炎症反応に伴う対称的かつ均質な高度の骨髄活性化もみられた。2013 年 2 月 18 日に血清単クローン性免疫グロブリン血症がみられ，総 γ グロブリンの 47%が免疫グロブリン G（IgG）κ型で構成されていた。IgG κ値は 152 mg/L（正常範囲 3.3-19.4 mg/L）であった。2013 年 3 月 6 日の骨髄細胞診では，90%を形質細胞が占め，組織学所見では形質細胞が産生するκ軽鎖の増殖がみられた。分子細胞遺伝学的所見では *IGH-CCNDI* の再構成がみられた。

症候性多発性骨髄腫の導入療法は，BCD 療法（ボルテゾミブ，シクロホスファミド，デキサメタゾン）の手順に従って実施され，高用量化学療法及び自家幹細胞移植が計画された。被験者は多発性骨髄腫のため，2013 年 4 月 6 日から 2013 年 4 月 18 日まで入院した。

ベースライン時の保存血清検体（治験薬投与前）を遡及的に血清たん白電気泳動（SPEP）で検査した結果，濃度 32 g/L の γ-M たん白のスパイクが検出された。

(6) Subject CNTO1275CRD3001-4602-10902

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-12-06 (1)	熱感 (WARM FEET)	N	MILD/ PROBABLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-07 (33)	胆管炎 (CHOLANGITIS)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-15 (72)
2013-01-11 (37)	脂肪便 (STEATORHOE)	N	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-11 (68)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 6[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: -	Weight (kg): 75.8 Height (cm): 174.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-06	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	389.7 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1960

Disease duration: 51.93 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Previous history

Stricture complications of (CD): Previous history

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 0	FLUTICASON	27.5	-

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
FOLINIC ACID	-	-	OTHER (PREVENTION)	ORAL
ASCORBIC ACID	-	-	OTHER (DIET SUPPLEMENT)	ORAL
VITAMIN B12 NOS	2004-08	-	OTHER (PREVENTION)	INTRAMUSCULAR
BUDESONIDE	2008-12	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
TRAMADOL	2009-02	2012-12-13	CROHN'S DISEASE	ORAL
LEKOVIT CA	2009-04	-	OTHER (PREVENTION OSTEOPOROSIS)	ORAL
OMEPRAZOLE	2009-04	-	OTHER (PREVENTION PYROSIS)	ORAL
METOPROLOL	2011-12	-	OTHER (HYPERTENSION)	ORAL
FLUTICASONE PROPIONATE	2012-10	-	OTHER (COMMON COLD)	NASAL
DIAZEPAM	2012-11-01	-	OTHER (RELAXATION)	ORAL
PARACETAMOL	2012-11-11	-	OTHER (ABDOMINAL PAIN)	ORAL
AUGMENTIN /00756801/	2013-01-08	2013-01-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS

12) Narrative Text

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 12 月 6 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，腹痛，腹壁ヘルニア，過敏症（包帯），高血圧，腸切除及び複数回の手術（クローン病関連，膿瘍及び瘻孔）であった。

SAE/Serious infection：胆管炎（Day 33）

CIOMS によると，被験者は前日から続く発熱のため 2013 年 1 月 8 日に入院した。腹部超音波検査では，結石及び胆泥を伴う胆嚢拡張並びに胆管中央の拡張がみられた。内視鏡的逆行性胆道膵管影では，総胆管拡張症及び胆石症がみられた。括約筋切開及びバルーンによる胆泥除去を，合併症を発症することなく実施した。アモキシシリン／クラブラン酸を投与された。被験者は 2013 年 1 月 11 日に退院したが，2013 年 2 月 11 日に再入院し，2013 年 2 月 12 日に開腹胆嚢摘出術を受けた。胆嚢の病理学的所見では，胆石症及び慢性胆嚢炎が認められ，活動期の炎症及び異形成はなかった。免疫グロブリン G4 は陰性であり，自己免疫性の胆嚢炎は示唆されなかった。2013 年 2 月 15 日に胆管炎は消散したと報告され，同日被験者は退院した。

(7) Subject CNTO1275CRD3001-1046-10180

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-05-23 (22)	リンパ球減少症 (LYMPHOCYTOPENIA)	N	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-06-13 (43)
2012-05-23 (22)	腸管皮膚瘻 (PERI-UMBILICAL FISTULA)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-06-13 (43)
2012-06-23 (53)	骨盤膿瘍 (RIGHT LOWER QUANDRANT PELVIC ABSCESS)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-06-29 (59)

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-06-27 (57)	鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 43.8 Height (cm): 154.9

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-05-02	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	129.6 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1987

Disease duration: 24.34 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Previous history

Sinus tracts/perforation: Currently present

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Previous history

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	MOMETASONE	0.05 mg	-
WEEK 8	METHYLPREDNISOLONE	20 mg	-
WEEK 8	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
WEEK 8	PREDNISONE	40 mg	40
WEEK 8	PREDNISONE	20 mg	20
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISONE	10 mg	10
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISONE	5 mg	5
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISONE	0 mg	0

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
PARACETAMOL	-	-	OTHER (FIBROMYALGIAS)	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
SALBUTAMOL	-	-	OTHER (ASTHMA)	RESPIRATORY (INHALATION)
MULTIVITAMINS	-	-	OTHER (PREVENTATIVE CARE)	ORAL
MOMETASONE FUROATE	-	2012-07-09	OTHER (ENVIROMENTAL ALLERGIES)	NASAL
OMEPRAZOLE	-	-	OTHER (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE)	ORAL
PREDNISONE	-	2012-04-11	CROHN'S DISEASE	ORAL
PROBIOTICS	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
MONTELUKAST SODIUM	-	-	OTHER (ASTHMA)	ORAL
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	-	-	OTHER (ASTHMA)	ORAL
MOXIFLOXACIN	2011-06-28	2012-06-23	CROHN'S DISEASE	ORAL
FENTANYL	2012-04-16	2012-04-16	OTHER (PRE-MEDICATION FOR PROCEDURE)	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM	2012-04-16	2012-04-16	OTHER (PRE-MEDICATION FOR PROCEDURE)	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2012-06-23	2012-06-25	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2012-06-23	-	ADVERSE EVENT	ORAL
GALENIC /GLUCOSE/SODIUM CL/POTASSIUM CL/	2012-06-23	2012-06-28	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2012-06-23	2012-06-25	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
FENTANYL	2012-06-23	2012-06-23	OTHER (SEDATIVE FOR CT-GUIDED ASPIRATION)	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM	2012-06-23	2012-06-23	OTHER (SEDATION FOR CT-GUIDED ASPIRATION)	INTRAVENOUS
PANTOPRAZOLE	2012-06-23	2012-06-29	OTHER (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE)	ORAL
PIP/TAZO	2012-06-23	2012-06-28	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
DIPHENHYDRAMINE	2012-06-25	2012-06-25	OTHER (PREVENTATIVE TREATMENT PRIOR TO RECEIVING TRANSFUSION)	INTRAVENOUS
FERROUS SULFATE	2012-06-27	-	ADVERSE EVENT	ORAL
AMOXI-CLAVULANICO	2012-06-28	2012-07-18	ADVERSE EVENT	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2012-06-28	2012-06-28	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
PREDNISONE	2012-06-28	2012-08-01	CROHN'S DISEASE	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 5 月 2 日に寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，貧血，腎結石，線維筋痛，骨盤膿瘍，瘻孔（皮膚，肛門周囲，膣），カルシウム低値，埋伏智歯抜歯，胃食道逆流，S 状結腸拡張症，結腸切除（結腸切除時の穿孔のため），回腸瘻造設，空腸瘻造設，喘息，アレルギー性鼻炎，以下の薬剤に対する薬物アレルギー又は不耐性：アスピリン（蕁麻疹），インフリキシマブ（息切れ），メトトレキサート（疼痛，感染症及び挫傷），モルヒネ（悪心及び嘔吐），hydromorphone（そう痒），イブプロフェン（蕁麻疹）及びサルファ剤であった。家族歴は，喘息，アレルギー性鼻炎及び冠動脈疾患であった。

SAE/Serious infection：骨盤膿瘍（Day 53）

CIOMS によると，2012 年 6 月 23 日に，被験者は発熱，悪寒，腹痛増強（間欠性で鋭く，強度 9/10 の痛み），腹部膨満感及びその後下痢となった腸管運動の減少（ガス及び便の通過障害）を訴え，救急外来を受診した。理学的所見では，腸雑音減少，恥骨上部及び右下腹部に中等度の腹部圧痛がみられた。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，右下腹部にフレグモーネ／膿瘍（直径 4×4×7 cm）及び小腸閉塞がみられた。同日に外科処置及び消化管（GI）検査のため，入院した。便グアヤック試験は陰性であり，尿培養検査ではコンタミネーションと考えられる混合細菌叢のコロニー（25,000 colonies/mL）が報告された。CT ガイド下経皮針による吸引により，わずかに血液の混入した液体 1 mL が吸引された。骨盤からの吸引物のグラム染色の結果，多形核（PMN）白血球はほとんどみられず，細菌培養検査は陰性であった。入院期間中のその他の治療として，絶食並びにピペラシリン／タゾバクタム，アモキシシリン／クラブラン酸，静脈内補液（塩化ナトリウム），硫酸鉄，赤血球 1 単位（慢性貧血に対処），パラセタモール，フェンタニル，ミダゾラム，pantoprazole，ジフェンヒドラミン，prednisone 及びメチルプレドニゾロンの投与が行われた。退院時には，腸管運動は回復し，腹部の状態は良好だった。2012 年 6 月 29 日に，被験者は右下 4 分の 1 の部分の骨盤膿瘍から回復し，退院した。結腸切除を相談するため，4 週間後に追跡調査来院することとした。

検査項目	正常範囲／基準範囲	2012 年 6 月 23 日
アルブミン	3.4-5.0 g/dL	2.7
ヘモグロビン	11.8-15.8 g/dL	9.3
白血球数	4.6-10.5 k/μL	11.3
リンパ球	18%-47%	6
平均赤血球容積	81-97 L	69
好中球	40%-75%	82
血小板数	140-420 k/μL	548

(8) Subject CNTO1275CRD3001-1091-10037

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2011-10-10 (-9)	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	N	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2011-10-19 (1)
2011-11-03 (16)	起立時振戦 (INTERMITTENT MILD POSTURAL TREMORS)	N	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-01-27 (101)
2012-01-13 (87)	妊娠 (PREGNANCY)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-05 (323)
2012-08-18 (305)	腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS ANTEPARTUM)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-05 (323)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 63.6 Height (cm): 168.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2011-10-19	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	130 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31JAN2004

Disease duration: 7.72 years

Involved areas: 回腸及び結腸，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Previous history

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	20 mg	20
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISONE	10 mg	10
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	20 mg	20

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
EUGYNON /00022701/	2011-04	2011-11-05	OTHER (BIRTH PROPHYLAXIS)	ORAL
PREDNISONE	2011-06-23	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
PARACETAMOL	2011-06-23	-	OTHER (PAIN)	ORAL
LIBRAX /00033301/	2011-07-18	2012-01-13	OTHER (ANXIETY)	ORAL
OMEPRAZOLE	2011-07-18	2011-12-22	OTHER (GASTROESOPHAGEAL REFLUX)	ORAL
ONDANSETRON	2011-07-18	-	OTHER (ANTI NAUSEA)	ORAL
ATROPA BELLADONNA EXTRACT	2011-09-01	2012-01-13	CROHN'S DISEASE	ORAL
TRAMADOL	2011-09-01	-	OTHER (PAIN)	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
CIPROFLOXACIN	2011-10-11	2011-10-18	ADVERSE EVENT	ORAL
LOPERAMIDE	2011-11-13	2011-11-13	OTHER (DIARRHEA)	ORAL
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2011-11-14	2012-01-13	OTHER (INSOMNIA)	ORAL
HYOSCYAMINE	2011-11-20	2012-01-13	OTHER (ABDOMINAL CRAMPING)	ORAL
HYDROCODONE	2011-12-10	2011-12-17	OTHER (PAIN CONTROL)	ORAL
FOLIC ACID	2012-01-14	-	OTHER (NUTRITIONAL SUPPLEMENT)	ORAL
PRENATAL VITAMINS /01549301/	2012-01-14	-	OTHER (NUTRITIONAL SUPPLEMENT)	ORAL
CEFAZOLIN SODIUM	2012-08-18	2012-08-21	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
GENTAMICIN	2012-08-18	2012-08-21	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
RINGER-LACTATE	2012-08-18	2012-08-21	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CEFALEXIN	2012-08-21	2012-09-05	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の白人女性で，2011 年 10 月 19 日に寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。本被験者は，試験が再開される前にランダム化されていた。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，胆嚢切除，尿路感染，腸切除（2005 年の瘻孔修復を含む），狭窄形成及び瘻孔修復（3 回），飲酒（週に 1～2 回），喫煙（1 日 1 箱）並びにアダリムマブ，アザチオプリン，エスシタロプラム，セファクロル及びブデソニドに対する薬物アレルギーであった。

SAE/Serious infection：腎盂腎炎（Day 305）

治験薬が入手できないため，2011 年 12 月 15 日に被験者は寛解維持試験から除外された。CIOMS によると，2012 年 1 月 13 日（Day 87）の血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン β 分画検査の結果は陽性であり，2012 年 2 月 1 日のドップラー超音波スキャンは正常であった。妊娠中，被験者は悪心，腹痛，背部痛及び悪寒を訴え 2012 年 8 月 18 日に入院した。入院時，熱はなくバイタルサインは正常であった。理学的所見では，肋骨脊柱角圧痛（右側）及び両下肢浮腫（痕跡）がみられた。尿検査は白血球陽性（20-50）で，尿培養検査はグラム陰性桿菌陽性（>100,000）であった。腎ドップラー超音波検査により両側水腎症（妊娠に続発）が判明した。2012 年 8 月 20 日の尿培養検査の結果は，大腸菌>100,000 cfu/mL であったが，2012 年 8 月 31 日の尿培養再検査では陰性であった。治療にはセファゾリン，ゲンタマイシン，静脈内補液（乳酸リンゲル液）及び対症療法が用いられた。被験者は 2012 年 8 月 21 日に退院し，セファレキシンの投与を開始した。2012 年 9 月 5 日に，被験者は妊娠 37.6 週で予定されていた通常の帝王切開を受けて健康な女児（体重 5 ポンド 4 オンス）を出産し，同日，腎盂腎炎は消散したと報告された。

(9) Subject CNTO1275CRD3001-1107-10978

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-11-29 (-19)	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	N	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-29 (-19)
2013-01-01 (15)	発熱 (FEVER)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-18 (32)
2013-01-08 (22)	関節痛 (ARTHRALGIA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-30 (44)
2013-02-01 (46)	クローン病 (EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2013-02-20 (65)
2013-02-01 (46)	肝周囲膿瘍 (PERIHEPATIC ABSCESS)	N	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-26 (71)
2013-02-04 (49)	そう痒症 (ITCHINESS)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-20 (65)
2013-02-07 (52)	口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	UNKNOWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-20 (65)
2013-02-10 (55)	悪心 (NAUSEA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-16 (61)
2013-02-10 (55)	嘔吐 (VOMITTING)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-16 (61)
2013-02-11 (56)	腹膜炎 (PERITONITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-20 (65)
2013-02-15 (60)	発疹 (RASH LEFT LEG AND FLANK)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	UNKNOWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-19 (64)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 42.6 Height (cm): 157.5

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-18	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	259.2 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: N

Reason for induction early termination: OTHER

Date of early termination: 2013-03-11

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2004

Disease duration: 7.97 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
結腸切除-全摘又は亜全摘	2013-02-06	Y

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
ERYTHROMYCIN	2013-01-15	2013-01-26	CROHN'S DISEASE	ORAL
PARACETAMOL	2013-02-01	2013-02-20	CROHN'S DISEASE	ORAL
PARACETAMOL	2013-02-01	2013-02-01	CROHN'S DISEASE	RECTAL
AZTREONAM	2013-02-01	2013-02-17	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
CLINDAMYCIN	2013-02-01	2013-02-17	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
GASTROGRAFIN	2013-02-01	2013-02-01	OTHER (PRE-MEDICATION FOR CT SCAN CHEST-ABDOMEN-PELVIS)	ORAL
HEPARIN	2013-02-01	2013-02-20	OTHER (PROPHYLACTIC)	SUBCUTANEOUS
INFLUENZA VACCINE	2013-02-01	2013-02-01	OTHER (PROPHYLAXIS- VACCINATION)	INTRAMUSCULAR
LEVOFLOXACIN	2013-02-01	2013-02-01	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
METOCLOPRAMIDE	2013-02-01	2013-02-20	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2013-02-01	2013-02-01	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
MORPHINE SULFATE	2013-02-01	2013-02-06	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
MAGNESIUM SULFATE	2013-02-02	2013-02-11	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
POTASSIUM CHLORIDE	2013-02-02	2013-02-02	CROHN'S DISEASE	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
HEPARIN	2013-02-03	2013-02-20	OTHER (PICC LINE PROTOCOL)	INTRAVENOUS
LIDOCAINE	2013-02-03	2013-02-03	OTHER (PICC LINE PLACEMENT)	OTHER
POTASSIUM CHLORIDE	2013-02-03	2013-02-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CAMPHOR W/MENTHOL	2013-02-04	2013-02-20	ADVERSE EVENT	TOPICAL
PARACETAMOL	2013-02-05	2013-02-12	OTHER (PREMEDICATION PRIOR TO BLOOD TRANSFUSIONS)	ORAL
DIPHENHYDRAMINE	2013-02-05	2013-02-12	OTHER (PRE- MEDICATION - PRIOR TO BLOOD TRANSFUSION)	INTRAVENOUS
PHYTOMENADIONE	2013-02-05	2013-02-05	OTHER (SUPPLEMENT)	INTRAVENOUS
PHYTOMENADIONE	2013-02-05	2013-02-05	OTHER (SUPPLEMENT)	ORAL
BUPIVACAINE W/FENTANYL	2013-02-06	2013-02-08	OTHER (EPIDURAL- POST OPERATIVE)	OTHER
BENZOCAINE-MENTHOL	2013-02-07	2013-02-20	ADVERSE EVENT	ORAL
DIPHENHYDRAMINE	2013-02-10	2013-02-20	ADVERSE EVENT	ORAL
HYDROMORPHONE	2013-02-10	2013-02-10	OTHER (POST OP)	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2013-02-10	2013-02-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN	2013-02-11	2013-02-20	CROHN'S DISEASE	INTRAVENOUS
FUROSEMIDE	2013-02-12	2013-02-15	OTHER (PRIOR TO INFUSIONS)	INTRAVENOUS
MAGNESIUM OXIDE	2013-02-12	2013-02-12	OTHER (SUPPLEMENT)	ORAL
ALBUMIN HUMAN	2013-02-14	2013-02-14	OTHER (SUPPLEMENT)	INTRAVENOUS
ZINC OXIDE	2013-02-15	2013-02-19	ADVERSE EVENT	TOPICAL
OXYCODONE	2013-02-16	2013-02-26	OTHER (PAIN MANAGEMENT)	ORAL
FENTANYL CITRATE	2013-02-20	2013-02-20	OTHER (PRE- MED FOR PROCEDURE (ABCESS DRAINAGE))	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM	2013-02-20	2013-02-20	OTHER (PREMEDICATION FOR PROCEDURE (ABCESS DRAINAGE))	INTRAVENOUS

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted]歳の白人女性で，2012 年 12 月 18 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，膿瘍ドレナージ，痔瘻修復，貧血，扁桃摘出，並びにアモキシシリン，ペニシリン，シプロフロキサシン，メトロニダゾール，メルカプトプリン，prednisone 及びセファクロルに対する薬物アレルギーであった。被験者のクローン病にはインフリキシマブ，メルカプトプリン，アダリムマブ及び certolizumab pegol は無効であった。

SAE：クローン病（Day 46）

SAE/Serious infection：腹膜炎（Day 56）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 2 月 1 日に，左下腹部の腹痛，発熱，水性下痢，嘔吐及び脱力を訴え入院した。完全非経口栄養を受け，経皮的中心静脈カテーテルが挿入された。腹部及

び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，左結腸曲近傍に小膿瘍が複数みられ，最大の膿瘍は炎症のある結腸と腹壁の 2.2 cm の間隙を埋めていた。左結腸曲上部の小膿瘍の集合体の大きさは 1.7×1.1 cm であった。前回，2013 年 1 月 16 日のスキャンと比較して，回腸末端及び盲腸に炎症性変化の増大がみられた。結腸周囲のフレグモーネ及び膿瘍の所見を伴う顕著な汎大腸炎を呈していた。2013 年 2 月 6 日に，被験者は回腸瘻造設術を伴う腹式結腸全摘術を受けた。2013 年 2 月 7 日の腹水培養検査の結果は，*Enterococcus avium* 陽性であった。2013 年 2 月 9 日の画像スキャンでは，左下肺葉に肺炎と一致する浸潤影がみられた。血液培養検査の結果は陰性であった。

2013 年 2 月 11 日に，胸部 X 線で右横隔膜下の遊離ガス，潜在性無気肺又は肺炎に随伴した左胸水及び少量の右胸水がみられた。腹部及び骨盤部の CT スキャンでは，結腸亜全摘術の後遺症，腹膜炎を示唆する広範な腹膜肥厚（peritoneal enhancement）を伴う腹水，直腸断端壁の肥厚，両側性の胸水，及び全身浮腫がみられた。理学的所見としては，触診では腹部に軽度の硬さがみられたが圧痛はなく，手術部位に蜂巣炎の疑い及び両脛に浮腫（1+）がみられた。2013 年 2 月 19 日の腹部及び骨盤部の CT スキャンでは，主に肝臓下縁に膿瘍の集合体，同様に骨盤部に膿瘍の小さな集合体がみられ，直腸壁の肥厚，S 状結腸の炎症性変化及び肝腫大がみられた。

2013 年 2 月 20 日に，画像化治療による膿瘍ドレナージが実施された。薬物治療にはバンコマイシン，アズトレオナム，クリンダマイシン，フロセミド及びジフェンヒドラミンが用いられた。2013 年 2 月 20 日に，クローン病及び腹膜炎は消散したと報告され，同日，被験者は退院した。

(10) Subject CNTO1275CRD3001-3306-10824

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-10-23 (-13)	医療機器関連感染 (INFECTION ON PICCLINE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-25 (-11)
2012-11-26 (22)	悪心 (NAUSEA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-17 (43)
2013-01-05 (62)	ウイルス性胃腸炎 (VIRAL GASTROENTERITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-14 (71)
2013-01-18 (75)	腸管狭窄 (INTRA INTESTINAL STENOSIS)	N	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-21 (78)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 41.0 Height (cm): 164.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-11-05	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	129.6 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2002

Disease duration: 9.85 years

Involved areas: 回腸及び結腸，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Previous history

Stricture complications of (CD): Previous history

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
AZATHIOPRINE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
MESALAZINE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2012-10-10	2012-10-19	OTHER (PREVIOUS HISTORY)	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2012-10-10	2012-10-19	OTHER (PREVIOUS HISTORY)	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2012-10-24	2012-10-29	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	2012-10-24	2012-10-27	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PIP/TAZO	2012-10-24	2012-10-29	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	2012-10-25	2012-10-29	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ALPRAZOLAM	2012-10-29	2012-10-29	OTHER (PREVENTION ANXIETY)	ORAL
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2012-10-29	2012-11-04	OTHER	ORAL
CLOXACILLIN SODIUM	2012-10-29	2012-11-04	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2012-10-29	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
ULTRACET	2013-01-05	2013-01-06	CROHN'S DISEASE	ORAL
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-01-05	2013-01-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PHLOROGLUCINOL	2013-01-05	2013-01-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
ACETORPHAN	2013-01-05	2013-01-06	CROHN'S DISEASE	ORAL
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2013-01-07	2013-01-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2013-01-07	2013-01-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-01-08	2013-01-10	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-01-08	2013-01-10	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
NEFOPAM HYDROCHLORIDE	2013-01-09	2013-01-10	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2013-01-09	2013-01-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-01-10	2013-01-16	ADVERSE EVENT	ORAL
PANADEINE CO	2013-01-20	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	2013-01-21	2013-01-29	CROHN'S DISEASE	OTHER

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の白人女性で，2012 年 11 月 5 日に，寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，喫煙，アレルギー，吻合部瘻孔（回腸瘻造設に伴う修正術及び再切除），腸の修復術及び結腸亜全摘（回腸 S 状結腸吻合術）であった。被験者はインフリキシマブ及びアダリムマブの投与後に薬物過敏症の既往があり，アザチオプリン及びメサラジンは効果不十分であった。

SAE/Serious infection：ウイルス性胃腸炎（Day 62）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 1 月 5 日に発現したウイルス性胃腸炎のため，粘液を伴う非出血性下痢（1 日 30 回の排便），悪心，嘔吐を伴う広汎性の腹痛を訴え 2013 年 1 月 7 日に救急部へ入院した。症状が改善しなかったため，肝臓消化器科へ転科となった。2013 年 1 月 7 日に実施された腹部及び骨盤部の超音波検査では異常は認められなかった。便培養検査では *Acinetobacter calcaoceticus* 陽性であり，経験的にシプロフロキサシンが投与されたが，治験担当医師は，病因はウイルスの可能性が最も高いと考えた。追加治療では paracetamol，メトクロプラミド，メトロニダゾール，acetorphan，トラマドール，メサラジン，アザチオプリン及び phloroglucinol dehydrate が投与された。

被験者の下痢の頻度は減少し（1 日 5～6 回の非粘液便），炎症反応検査でも同様に改善した［C 反応性たん白濃度は 350 mg/L から 68 mg/L へ減少（正常範囲 0-10 mg/L）］。2013 年 1 月 14 日にウイルス性胃腸炎は消散したと報告され，同日，被験者は退院した。

(11) Subject CNTO1275CRD3001-4111-10672

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-09-12 (-13)	クローン病 (ANAEMIA, DUE TO CROHN'S DISEASE ACTIVITY)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-04 (192)
2012-09-12 (-13)	食欲減退 (HYPOREXIA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-16 (22)
2012-09-12 (-13)	炎症マーカー上昇 (INCREASE IN INFLAMMATORY MARKERS)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-09-12 (-13)	悪心 (NAUSEA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-16 (22)
2012-09-15 (-10)	発熱 (FEVER)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-16 (-9)
2012-09-26 (2)	発熱 (FEVER)	N	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-26 (2)
2012-11-03 (40)	月経困難症 (DYSMENORREA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-03 (40)
2012-11-12 (49)	会陰膿瘍 (ANOVULVAR ABSCESS)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-09 (76)
2012-11-12 (49)	女性生殖器瘻 (RECTOVAGINAL FISTULA)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-09 (76)
2012-11-20 (57)	発熱 (FEVER)	N	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-22 (59)
2013-04-04 (192)	貧血 (ANAEMIA)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-04-04 (192)	消化不良 (EPIGASTRIC BURNING)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Not reported	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 49.0 Height (cm): 169.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-09-25	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	259.2 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31OCT2004

Disease duration: 7.90 years

Involved areas: 結腸，肛門周囲，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Previous history

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2012-11-21	Y
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2012-12-04	Y
ドレナージ-シートン留置	2012-12-04	Y
その他肛門周囲瘻手術（瘻孔切開，瘻孔切除など）	2012-12-04	Y
回腸瘻造設	2012-12-04	Y

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
FENTANYL CITRATE	2012-09-12	2012-09-12	OTHER (CONSCIOUS SEDATION FOR ENDOSCOPY)	INTRAVENOUS
PROPOFOL	2012-09-12	2012-09-12	OTHER (CONSCIOUS SEDATION FOR COLONOSCOPY)	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2012-09-15	2012-09-16	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2012-09-26	2012-09-26	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2012-11-03	2012-11-03	ADVERSE EVENT	ORAL
CIPROFLOXACIN	2012-11-12	2012-11-21	ADVERSE EVENT	ORAL
AMOXI-CLAVULANICO	2012-11-21	2012-12-16	ADVERSE EVENT	ORAL
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2012-11-26	2012-12-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PRIMAXIN	2012-11-26	2012-12-04	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HEPARIN SODIUM	2012-12-09	2012-12-19	OTHER (POST-SURGICAL PROPHYLAXIS)	SUBCUTANEOUS
CIPROFLOXACIN	2013-03-26	2013-03-30	OTHER (CONCOMITANT TREATMENT WITH ADALIMUMAB IN FISTULATING DISEASE)	ORAL
ADALIMUMAB	2013-03-28	-	CROHN'S DISEASE	SUBCUTANEOUS
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	2013-04-04	-	OTHER (EPIGASTRIC BURN)	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳女性（人種未報告）で，2012 年 9 月 25 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，喫煙，結節性紅斑，ステロイド依存，月経困難症，アダリムマブ及びインフリキシマブでは効果不十分，アザチオプリンでは胃腸不耐性であった。家族歴は結腸直腸癌（叔母）であった。

SAEs：会陰膿瘍，女性生殖器瘻（Day 49）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 11 月 12 日に発熱，腟膿瘍，持続的な膿排出及び局所痛があり，直腸腟瘻及び肛門周囲膿瘍と診断された。治験薬は，効果不十分のため投与を中止した。2012 年 11 月 21 日に膿瘍の外科的ドレナージを受けた。シプロフロキサシン及びアモキシシリン／クラブラン酸も投与された。ドレナージ後も膿瘍が持続し，肛門周囲膿瘍及び大陰唇からの膿排出がみられたため，被験者は 2012 年 11 月 26 日に入院した。体温は 37.5°C であった。

2012 年 11 月（日付不明）の臨床検査では，ヘマトクリット 27.9，ヘモグロビン 8.6，白血球数 10.44 であった（単位及び正常範囲は記載なし）。骨盤部の核磁気共鳴画像法では，左バルトリン腺と臀裂後方の肛門周囲をつなぐ複雑な瘻管がみられ，直腸肛門病変を有するクローン病と診断された。2012 年 12 月 4 日に，膿瘍ドレナージ並びに回腸瘻造設術及びシートン留置術を実施した。手術後，手術合併症はみられなかった。

2012 年 12 月 9 日に直腸腟瘻及び肛門周囲膿瘍は回復し，同日，被験者は退院した。

(12) Subject CNTO1275CRD3001-4603-10982

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-12-26 (8)	インフルエンザ (INFLUENZA)	N	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-06 (19)
2013-01-21 (34)	クロストリジウム感染 (CLOSTRIDIUM DIFFICULE SUPERINFECTION)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-03 (47)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: -	Weight (kg): 62.6 Height (cm): 162.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-19	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	389.7 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 24JAN2012

Disease duration: 0.91 years

Involved areas: 回腸及び結腸，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
COLESTYRAMINE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
FOLIC ACID	2012-02-16	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
METHOTREXATE	2012-02-16	2013-05-08	CROHN'S DISEASE	SUBCUTANEOUS
METRONIDAZOLE	2012-12-03	2012-12-10	OTHER (CLOSTRIDIUM DIFFICILE TREATMENT)	ORAL
MOVPREP	2012-12-09	2012-12-09	OTHER (BOWEL PREPARATION)	ORAL
FENTANYL	2012-12-10	2012-12-10	OTHER (COLONOSCOPY SEDATION)	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM MALEATE	2012-12-10	2012-12-10	OTHER (COLONOSCOPY SEDATION)	INTRAVENOUS
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-01-23	2013-01-25	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
MORPHINE	2013-01-23	2013-01-24	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
METRONIDAZOLE	2013-01-25	2013-02-03	ADVERSE EVENT	ORAL
MOVPREP	2013-02-03	2013-02-03	OTHER (BOWEL PREPARATION)	ORAL
FENTANYL	2013-02-04	2013-02-04	OTHER (COLONSOCOPY SEDATION)	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM MALEATE	2013-02-04	2013-02-04	OTHER (COLONOSCOPY SEDATION)	INTRAVENOUS

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted]歳の白人女性で，2012 年 12 月 19 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，クロストリジウム・ディフィシレ感染及び冠動脈性心疾患の家族性危険因子であった。

SAE/Serious infection：クロストリジウム感染（Day 34）

CIOMS によると，2013 年 1 月 21 日に被験者は筋痙攣，腹部の刺痛，腹部膨満感及び粘液と血液が混ざった水様便の頻度増加（1 日に 10～20 回）を訴えた。失神が発現し，2013 年 1 月 22 日に入院した。バイタルサインは正常であり，活発な腸音及び漠然とした腹部圧痛がみられた。2013 年 1 月 23 日の臨床検査では，白血球数 13.1 giga/L（正常範囲 4-10 giga/L），C 反応性たん白濃度 6 mg/L（正常範囲 <6 mg/L）であった。2013 年 1 月 24 日のクロストリジウム・ディフィシレ毒素検査では，競合ポリメラーゼ連鎖反応が陽性であったが，確認検査では陰性であった。治験担当医師はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と診断した。メトロニダゾール，hyoscine butylbromide 及びモルヒネの投与を受けた。2013 年 2 月 3 日に本事象は消散したと報告され，同日被験者は退院した。

(13) Subject CNTO1275CRD3001-5610-10835

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2012-12-02 (18)	外陰部膿瘍 (VULVAL ABSCESSES (2CM), DUE TO UNDERLYING PERIANAL FISTULA)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-21 (37)
2012-12-14 (30)	カテーテル留置部位疼痛 (PAINFUL LEFT WRIST (PREVIOUS CANNULA SITE))	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-15 (62)
2012-12-26 (42)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	N	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-26 (42)
2013-01-01 (48)	膿疱性皮疹 (PUSTULAR RASH (TO LEFT AND RIGHT HANDS, AND LEFT AND RIGHT FEET).)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-15 (62)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 65.0 Height (cm): 154.9

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-11-15	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	129.6 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintainance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01DEC1999

Disease duration: 12.96 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Previous history

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Previous history

Stricture complications of (CD): Previous history

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-シートン留置	2012-12-13	N

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	10 mg	10

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
ALENDRONIC ACID	-	2012-09-18	OTHER (OSTEOPOROSIS)	ORAL
AMITRIPTYLINE	-	-	OTHER (DEPRESSION AND ANALGESIA)	ORAL
LEKOVIT CA	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
CITALOPRAM	-	-	OTHER (DEPRESSION)	ORAL
PANADEINE CO	-	-	OTHER (ANALGESIA)	ORAL
DICLOFENAC	-	-	OTHER (UNKNOWN)	TOPICAL
OMEPRAZOLE	-	-	OTHER (GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX)	ORAL
PREDNISOLONE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
PROPRANOLOL	-	-	OTHER (PANIC ATTACKS)	ORAL
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	-	-	OTHER (ASTHMA)	RESPIRATORY (INHALATION)
SALBUTAMOL SULFATE	-	-	OTHER (ASTHMA)	RESPIRATORY (INHALATION)
METRONIDAZOLE	2012-12-04	2012-12-28	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2012-12-12	2012-12-21	ADVERSE EVENT	ORAL
TRAMADOL	2012-12-12	2012-12-21	ADVERSE EVENT	ORAL
FENTANYL	2012-12-13	2012-12-13	OTHER (ANAESTHETIC)	INTRAVENOUS
RINGER-LACTATE	2012-12-13	2012-12-13	OTHER (UNKNOWN)	INTRAVENOUS
AMOXI-CLAVULANICO	2012-12-14	2012-12-21	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 11 月 15 日に，寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，肛門周囲瘻，肛門周囲膿瘍，喘息，うつ病，胃食道逆流性疾患及びパニック発作であった。

SAE/Serious infection：外陰部膿瘍（Day 18）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 12 月 2 日から持続する会陰部の疼痛及び腫脹の悪化を訴えた。2012 年 12 月 6 日に外陰部膿瘍が自然破裂し，疼痛が悪化したため，2012 年 12 月 11 日に入院した。臨床検査では，C 反応性たん白濃度 29 mg/dL［正常範囲（NR）<6 mg/dL），白血球数 12.6 giga/L（NR 4-11 giga/L），好中球数 9.2 giga/L（NR 1.7-7.5 giga/L）であった。2012 年 12 月 13 日に，外科的ドレナージ及びシートン留置を受けた。陰唇膿瘍拭い液の培養検査の結果は陰性であった。アモキシシリン／クラブラン酸，paracetamol，トラマドール及びメトロニダゾールを投与された。本事象は 2012 年 12 月 21 日に消散したと報告され，被験者は 2012 年 12 月 14 日に退院した。

2.7.6.3 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3002 試験，評価資料：5.3.5.1.2）

2.7.6.3.1 概要

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275CRD3002

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とする，ウステキヌマブ（以下，本剤）の寛解導入療法における安全性及び有効性の評価を目的とした第 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

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

地域	6 地域	アジア，ヨーロッパ，北米，南米，アフリカ，オセアニア
参加国	23 ヵ国	日本，韓国，ブルガリア，クロアチア，ハンガリー，ポーランド，ロシア，セルビア，オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，フランス，ドイツ，アイスランド，イスラエル，イタリア，オランダ，ニュージーランド，南アフリカ，スペイン，英国，米国
実施施設	175 施設（日本 16 施設）	

(5) 公表文献（引用文献）

なし

(6) 治験実施期間

2011 年 6 月 [redacted] 日～2014 年 10 月 [redacted] 日

(7) 開発の相

第 III 相

(8) 目的

主目的

1. 中等症から重症の活動期クローン病患者において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の clinical response での有効性を評価する。
2. 中等症から重症の活動期クローン病患者において，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の安全性を評価する。

副次目的

1. 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の clinical remission での有効性を評価する。
2. 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の疾患特異的健康関連生活の質（QOL）改善での有効性を評価する。
3. 血清 C 反応性たん白（CRP），便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン，及びその他の薬力学的バイオマーカーの変動を含めた本剤投与時の薬物動態及び薬力学を評価する。
4. 寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 と併せて，寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 で評価する対象集団を提供する。

(9) 治験方法

本試験（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）では，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。

- プラセボ群
- 本剤 130 mg 群
- 本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群（以下，本剤～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）

6 週目に，全被験者を対象として，主要評価項目である clinical response を評価した。0 週目に本剤群に割り付けられ，かつ 8 週目に clinical response が得られた被験者を，8 週目に，寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 の主要な対象集団として移行可能とした。本剤による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者及び 0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者（clinical response の有無は問わない）は，8 週目に寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 への移行適格例としたが，主要な対象集団には含めないこととした。寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 に移行しなかった被験者については，0 週目の治験薬投与から約 20 週間後に安全性追跡調査を実施した。

本試験を通じて，独立データモニタリング委員会が，被験者の安全性データをモニタリングした。

本試験では，中間解析は実施しなかった。

(10) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

目標症例数は 600 例とし，各投与群に 200 例ずつランダム化することとした。本試験で使用する静脈内投与製剤［ウステキヌマブ 130 mg：容量 26 mL（5 mg/mL）］のバッチに安定性上の問題が確認されたため，治験依頼者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に試験を一時中断したが，それ以前に合計 12

例がランダム化されていた。これらの被験者のデータは，この問題を認知したことにより評価にバイアスを生じる可能性があることから，計画した解析には用いないこととした。また，当初計画した，主要評価項目の解析の検出力を得るために必要なサンプルサイズの 600 例を維持するために，統計解析計画書に記載した目標症例数を 612 例（600 例＋12 例）に変更することとした。

日本人被験者数の設定根拠

3001 試験と同様，日本人集団と全集団の結果の一貫性を検討するために必要な症例数は，「国際共同治験に関する基本的考え方について」に示される方法 2【D (Japan) >0 かつ D (all)>0】により 1 群約 20 例（合計 60 例）と見積もられたが，当該試験の対象被験者数は極めて少ないことが予想され，さらにプラセボ対照試験であることも考慮すると，責任医師候補への予備的な調査より 20 例程度が現実的に集積可能な症例数と考えられた。したがって，集積目標症例数を 20 例とし，可能な場合は，より多くの日本人症例数確保に努めることとした。

解析時

合計 640 例がランダム化されたが，特に断りのない限り，計画したすべての解析は，試験再開後にランダム化された 628 例を対象に実施した［プラセボ群：210 例，本剤 130 mg 群：209 例，本剤～6 mg/kg 群：209 例］。

有効性の解析対象集団は，GCP 上の懸念から，データの正確性及び妥当性が担保できないとする治験依頼者の判断により 1 例が除外され，627 例であった。しかしながら，本被験者が治験薬を投与されたことは確認されたため，安全性及び薬物動態の解析には本被験者を含めることとした。安全性及び薬物動態の解析対象集団は，プラセボ群に割り付けられたが治験薬は投与されなかった 1 例を除いた，627 例であった。

(11) 診断及び主な選択基準

本試験の対象は，Crohn’s Disease Activity Index（CDAI）スコアが 220 以上 450 以下と定義される中等症から重症の活動期クローン病に 3 カ月間以上罹患しており，加えて 1）CRP 濃度が 3.0 mg/L 超，2）スクリーニング時の便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg 超，3）ベースライン前 3 カ月以内の内視鏡検査で活動性クローン病の徴候のいずれかが認められる，18 歳以上の患者とした。また，過去に X 線検査，組織学的検査又は内視鏡検査で大腸炎，回腸炎又は回結腸炎が確認されていること，過去に用いた既存治療が効果不十分であり，過去に 1 種類以上の抗 TNF 薬治療（インフリキシマブ，アダリムマブ，certolizumab pegol）に対して効果不十分又は忍容性のないことが示されていないこととした。

(12) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

本剤［ウステキヌマブ（遺伝子組換え）］の静脈内投与用製剤として，2 用量［90 mg（表示量 1 mL）又は 45 mg（表示量 0.5 mL）］のガラスバイアルに充填された単回投与用，無菌液剤が供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）。

本製剤は，1 mL あたり 90 mg のウステキヌマブを含有した。ウステキヌマブのほか，各バイアル中の製剤は L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩一水和物，ショ糖，ポリソルベート 80 を含有し，pH は 6.0 であった。保存剤は含有していなかった。

(13) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

プラセボの静脈内投与用製剤として，ガラスバイアルに充填された単回投与用，無菌液剤が供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）。各バイアル中の製剤は L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩一水和物，ショ糖，ポリソルベート 80 を含有し，pH は 6.0 であった。保存剤は含有していなかった。

(14) 投与期間

すべての被験者は，0 週目に，プラセボ，本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～ 6 mg/kg）のいずれかにランダムに割り付けられ，単回静脈内投与された。6 週目に主要評価項目である clinical response を評価し，8 週目に適格例を寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 に移行可能とした。寛解維持試験 CNTO1275CRD3003 に移行しなかった被験者については，0 週目の治験薬投与から約 20 週間後に安全性追跡調査を実施した。

(15) 評価項目

- 薬物動態：血清中ウステキヌマブ濃度
- 免疫原性：抗ウステキヌマブ抗体
- 薬力学／バイオマーカー：血清を用いたバイオマーカー，末梢血のメッセンジャーリボ核酸（RNA）発現，粘膜生検における RNA 発現及び疾患と治癒の組織学的評価，全血中 DNA の解析
- 有効性：CDAI スコア，CRP 濃度，便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度，瘻孔の評価，壊疽性膿皮症の評価，大腸内視鏡検査（粘膜治癒）（指定施設で同意が得られた被験者のみ）
- 患者報告アウトカム：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），36-item Short-form Health Survey（SF-36）
- 医療経済：医療資源の利用，Productivity Visual Analog Scale（VAS），Work Limitations Questionnaire（WLQ）
- 安全性：有害事象，重篤な有害事象（SAE），バイタルサイン，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（以下，インフュージョンリアクション），臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査），理学的所見，12 誘導心電図

(16) 統計手法

主要評価項目は 6 週目の clinical response であり，CDAI スコアにおけるベースラインからの 100 ポイント以上の減少と定義した。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の統計学的検定を行う順を以下に示した。

- 8 週目の clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）
- 8 週目の 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）
  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。
- 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）
- 3 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）

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の要約は，試験再開後にランダム化された 628 例を対象に実施した。有効性の解析は，試験再開後にランダム化された 1 例の被験者のデータが，その正確性及び妥当性が担保できないとする治験依頼者の判断により除外されたことから，627 例を対象に実施した。主要評価項目及び主要な副次評価項目は，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，東ヨーロッパ，その他）及び CDAI スコア（300 以下又は 300 超）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。全体の第 I 種の過誤の水準を 0.05 にコントロールするため，試験全体の固定順序法を採用し，主要評価項目，主要な副次評価項目の順で階層的に検定した。本試験では，主要評価項目についてプラセボ群と比較して本剤高用量群に有意差が認められた場合に，試験目的が達せられたとみなした。

安全性の解析は，試験再開後にランダム化され，0 週目に治験薬を投与された 627 例を対象とした（プラセボ群の 1 例は，ランダム化されたが，治験薬を投与されなかった）。また，本剤の安全性は，有害事象の種類及び発現割合，臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインからの変化量を要約することで評価した。

(17) 結果

治験対象集団

試験再開後に合計 628 例がランダム化された（プラセボ群：210 例，本剤 130 mg 群：209 例，本剤～6 mg/kg 群：209 例）。これらの被験者のうち，女性は 335 例（53.3%），白人は 526 例（83.8%）であり，年齢の中央値は 37.0 歳，体重の中央値は 70.8 kg であった。ベースライン時の人口統計学的特性は，3 つの投与群でおおむね同様であった（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1 ベースライン時の人口統計学的特性
（CRD3002 試験：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）

	Placebo	Ustekinumab 130 mg	Ustekinumab 6 mg/kg[a]	Ustekinumab Combined	Total
Analysis set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start	210	209	209	418	628
Age (years)					
N	210	209	209	418	628
Mean (SD)	40.2 (13.10)	39.1 (13.78)	38.4 (13.12)	38.7 (13.45)	39.2 (13.34)
Median	39.0	37.0	36.0	36.0	37.0
IQ range	(30.0; 50.0)	(28.0; 49.0)	(27.0; 49.0)	(28.0; 49.0)	(29.0; 49.0)
Range	(18; 77)	(18; 75)	(18; 74)	(18; 75)	(18; 77)
Sex					
N	210	209	209	418	628
Male	99 (47.1%)	104 (49.8%)	90 (43.1%)	194 (46.4%)	293 (46.7%)
Female	111 (52.9%)	105 (50.2%)	119 (56.9%)	224 (53.6%)	335 (53.3%)
Race					
N	210	209	209	418	628
White	177 (84.3%)	175 (83.7%)	174 (83.3%)	349 (83.5%)	526 (83.8%)
Black or African American	7 (3.3%)	6 (2.9%)	7 (3.3%)	13 (3.1%)	20 (3.2%)
Asian	17 (8.1%)	17 (8.1%)	16 (7.7%)	33 (7.9%)	50 (8.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.3%)
Other	7 (3.3%)	10 (4.8%)	6 (2.9%)	16 (3.8%)	23 (3.7%)
Not Reported	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)	4 (0.6%)
Unknown	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.3%)
Weight (kg)					
N	210	209	209	418	628
Mean (SD)	74.02 (19.919)	74.36 (21.329)	71.87 (18.825)	73.11 (20.130)	73.41 (20.049)
Median	70.00	70.50	71.70	70.90	70.80
IQ range	(60.20; 85.40)	(59.00; 85.00)	(58.00; 82.30)	(58.00; 84.00)	(58.70; 84.10)
Range	(40.0; 155.6)	(37.0; 184.0)	(35.0; 154.0)	(35.0; 184.0)	(35.0; 184.0)
Height (cm)					
N	210	209	209	418	628
Mean (SD)	169.68 (9.700)	170.93 (9.939)	168.73 (9.923)	169.83 (9.980)	169.78 (9.880)
Median	169.55	172.00	168.20	170.00	170.00
IQ range	(161.50; 177.00)	(164.00; 177.00)	(161.50; 175.30)	(162.60; 177.00)	(162.60; 177.00)
Range	(139.7; 195.0)	(144.0; 198.1)	(147.0; 195.6)	(144.0; 198.1)	(139.7; 198.1)

[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).

[TSIDEM02.rtf] [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20\tsidem02.sas] 26NOV2014, 16:52

本試験を中止した 23 例（3.7%）のうち，大部分（2.2%，14 例）は 8 週目より前の中止であった［プラセボ群：4.3%（9 例），本剤 130 mg 群：1.4%（3 例），本剤～6 mg/kg 群：1.0%（2 例）］。最も多く報告された 8 週目より前の中止理由は，同意撤回であった。

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った。また，ベースライン時の疾患特性は 3 つの投与群でおおむね同様であり，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。ランダム化された 628 例のうち，大部分［プラセボ群：91.0%（191 例），本剤 130 mg 群：92.3%（193 例），本剤～6 mg/kg 群：92.8%（194 例）］の被験者では，ベースライン時に CRP 濃度の異常（3.0 mg/L 超），便中カルプロテクチン濃度の上昇（250 mg/kg 超）又は

便中ラクトフェリン濃度の異常（7.24 μg/g 超）が認められた。ベースライン時のクローン病の罹病期間の中央値は，プラセボ群（8.28 年）が本剤の両投与群［130 mg 群：5.61 年，～6 mg/kg 群：6.21 年］よりわずかに長かったが，他の人口統計学的特性や臨床指標のバランスが取れていることから，この差は試験結果に影響を与える可能性は少ないものと考えられた。

本試験の選択基準に従い，被験者の 99.4%はコルチコステロイド又は免疫調節薬での前治療が効果不十分であった。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のないことが示されていないこととした。合計で 31.4%（197/628 例）の被験者が抗 TNF 薬治療歴を有しており，それらの被験者のうち 98.5%（194/197 例）が，選択基準に従い抗 TNF 薬が効果不十分又は忍容性のないことが示されていなかった。一方，68.6%（431/628 例）の被験者は，抗 TNF 薬未治療であった。また，77.9%（489/628 例）の被験者がベースライン時に 1 剤以上のクローン病併用薬を投与されており，薬剤分類ごとの併用割合は 3 つの投与群で同程度であった。ベースラインにおいて，~~約~~ 39.3%（247/628 例）の被験者がコルチコステロイド（ブデソニド等），~~約 35~~34.9%（219/628 例）の被験者が免疫調節薬（6-メルカプトプリン，アザチオプリン又はメトトレキサート）を投与されていた。

本試験について，GCP 上の懸念にかかわる具体的な内容と，有効性解析対象から除外し薬物動態及び安全性の解析対象に含めた理由を，以下に説明する。

本試験において，申請者は，試験中に 1 つの治験実施医療機関（施設番号 1127）で生じた重大な GCP 逸脱の報告を受け，監査を実施した。その結果，当該施設で組み入れられた被験者 2 例のうち 1 例が，偽造されている可能性があることが分かり，該当する被験者のすべてのデータをデータベースから削除した。従って，すべての解析対象集団の被験者数は，この被験者 1 例が除かれている。当該施設で組み入れられた被験者 2 例のうち他の 1 例（被験者 20961）は，治験参加への同意，治験薬投与，試験参加を確認できたが，申請者は，その被験者のデータの正確性及び妥当性を担保できなかったため，有効性の解析からその被験者のデータを除いた。しかしながら，その被験者は治験薬が投与されていたため，薬物動態及び安全性の解析対象集団には含めることにした【5.3.5.1.2】CRD3002/CSR/Sec4.4.4）。

解析対象集団の内訳，中止例及び解析対象集団から除外された例を，表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-2 CRD3002 試験の解析対象集団（試験全体／日本人）

	Entire population (1030 subjects)				Japanese population (33 subjects)			
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Total	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Total
Up to restart(34 subjects)								
IC	-	-	-	34	-	-	-	-
Randomized	4	4	4	12	-	-	-	-
Treated[a]	4	4	4	12	-	-	-	-
Discontinued[b]	1	0	1	2	-	-	-	-
After restart								
IC	-	-	-	996	-	-	-	33
Randomized	210	209	209	628	9	8	9	26
Treated[a]	209	209	209	627	9	8	9	26
Discontinued[b]	12	9	2	23	2	1	0	3
Efficacy analysis set	209	209	209	627	9	8	9	26
Safety analysis set[c]	208	212	207	627	9	8	9	26
All								
Safety analysis set[c]	208	212	207	627	9	8	9	26

[a] By planned/randomized treatment group.
[b] Discontinued from study participation prior to Week 20(i.e. did not enter the maintenance study and did not complete Week 20 safety follow-up visit).
[c] By actual treatment group.

[TPMDASI02.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasi02.sas] 19JUL2016, 21:14

表 2.7.6.3-3 CRD3002 試験の中止例及び解析対象集団から除外された例

		Number of cases	Reasons (number of cases)
Subjects who terminated study participation before Week 20 (i.e. did not enter the maintenance study and did not complete Week 20 safety follow-up visit); Randomized Subjects Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start			
Entire population	Placebo	12	Withdrawal of consent (7), Lost to follow-up (4), Other (1)
	130 mg	9	Withdrawal of consent (7), Lost to follow-up (2)
	6 mg/kg	2	Withdrawal of consent (1), Lost to follow-up (1)
Cases excluded from Efficacy analysis set; Randomized Subjects			
Entire population	Placebo	5	Enrolled Prior to Study Re-start (4); Site 1127 (1)
	130 mg	4	Enrolled Prior to Study Re-start (4)
	6 mg/kg	4	Enrolled Prior to Study Re-start (4)
Japanese population	Placebo	0	
	130 mg	0	
	6 mg/kg	0	
Cases excluded form Safety analysis set; Treated Subjects			
Entire population	Placebo	4	Enrolled Prior to Study Re-start (4)
	130 mg	4	Enrolled Prior to Study Re-start (4)
	6 mg/kg	4	Enrolled Prior to Study Re-start (4)
Japanese population	Placebo	0	
	130 mg	0	
	6 mg/kg	0	

Source: 3002 CSR tables: TSIDS01; TSIDEM01; Tables for answering PMDA questions: TPMDASI02

有効性

本剤投与により，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活動期クローン病患者において，clinical response 及び clinical remission が得られた。

- 試験全体の固定順序法に基づき，本剤の両投与群［130 mg 群及び～6 mg/kg 群］について，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目すべてで統計学的な有意差が示された。
  - 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（28.7%，60/209 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（55.5%，116/209 例）及び本剤 130 mg 群（51.7%，108/209 例）で有意に高かった（ともに $p<0.001$）。
  - Clinical response における本剤の効果は，部分集団（抗 TNF 薬未治療の被験者も含め）における解析でもおおむね一貫しており，データ取扱い規則の事前に規定された変更に対しても頑健性を示した。

- 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（19.6%，41/209 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（40.2%，84/209 例）及び本剤 130 mg 群（30.6%，64/209 例）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.009）。
  - Clinical remission における本剤の効果は，部分集団（抗 TNF 薬未治療の被験者も含め）における解析でもおおむね一貫していた。
- 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（32.1%，67/209 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（57.9%，121/209 例）及び本剤 130 mg 群（47.4%，99/209 例）で有意に高かった（ともに p<0.001）。
- 6 週目に 70-point response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（38.8%，81/209 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（64.6%，135/209 例）及び本剤 130 mg 群（58.9%，123/209 例）で有意に高かった（ともに p<0.001）。
- 3 週目に 70-point response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（31.6%，66/209 例）と比較して本剤～6 mg/kg 群（50.7%，106/209 例）及び本剤 130 mg 群（49.3%，103/209 例）で有意に高かった（ともに p<0.001）。

- 多くの臨床評価項目において本剤による早期の response が認められ，その効果はベースライン後の最初の外来訪問日（3 週目）に認められた。主要な副次評価項目である 3 週目の 70-point response に加え，3 週目に clinical response が得られた被験者の割合もプラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。3 週目に 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群が高かったものの，本剤～6 mg/kg 群でのみ有意に高かった。
- CDAI スコアのベースラインからの減少量の中央値は，すべての評価時期で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった。
- CRP 濃度のベースラインからの減少量の平均値及び CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，すべての評価時期で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。
- 6 週目の便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの減少量の中央値，及び便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン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群で有意に高かった。
- 以下の臨床評価項目の解析では，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高い有効性が認められた。
  - 8 週目の clinical remission：本剤～6 mg/kg 群の治療効果（20.6%）は，本剤 130 mg 群（11.0%）のほぼ 2 倍であった。
  - 8 週目の clinical response：本剤～6 mg/kg 群の治療効果（25.8%）は，本剤 130 mg 群（15.3%）より大きかった。
  - 8 週目の 70-point response：本剤～6 mg/kg 群の治療効果（22.5%）は，本剤 130 mg 群（13.9%）より大きかった。

・ 8 週目の CDAI スコアのベースラインからの変化量：本剤～6 mg/kg 群の治療効果（-65.0）は，本剤 130 mg 群（-41.0）より大きかった。

・ 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 群で高い有効性が認められた。

・ CRP 濃度のベースラインからの変化量の平均値：8 週目の本剤～6 mg/kg 群の治療効果（-8.42 mg/L）は，本剤 130 mg 群（-3.83 mg/L）と比較して大きかった。

・ 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：本剤～6 mg/kg 群の治療効果（-25.93 μg/g）は，本剤 130 mg 群（-10.35 μg/g）と比較して大きかった。

・ 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：本剤～6 mg/kg 群の治療効果（-106.32 mg/kg）は，本剤 130 mg 群（-55.03 mg/kg）と比較して大きかった。

・ 血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分して評価した結果，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かった。しかし，この傾向は 6 週目及び 8 週目の clinical response，又は 6 週目の CDAI スコアの変化量では明確ではなかった。6 週目の CRP 濃度は，本剤 130 mg 群では血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど低下する傾向が認められた。本剤～6 mg/kg 群ではその様な傾向は認められなかったが，6 週目の CRP 濃度は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で最も高値であった。

薬物動態及び免疫原性

・ 本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）の単回静脈内投与後，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値はほぼ用量比例性を示し，8 週目までのすべての検体採取時期で検出可能であった。0 週目の投与 1 時間後における最高血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 130 mg 群で 39.81 μg/mL，本剤～6 mg/kg 群で 124.37 μg/mL であった。また，8 週目の寛解導入療法終了時の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 130 mg 群で 2.02 μg/mL，本剤～6 mg/kg 群で 6.31 μg/mL であった。

・ 本剤の体重別用量（～6 mg/kg）が投与された被験者では，ウステキヌマブの投与量（絶対量）の増加にしたがって，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が高くなる傾向が認められた。本剤の固定用量（130 mg）が静脈内投与された被験者では，血清中ウステキヌマブ濃度は体重にかかわらず同程度であった。この 8 週間の試験に組み入れられた被験者の体重の範囲では，血清中ウステキヌマブ濃度と体重に直線的な関係は認められなかった。

・ 本剤が投与され，抗ウステキヌマブ抗体評価のための検体が適切に採取された 411 例のうち，20 週目の安全性の最終評価時までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者は 1 例（0.2%）のみであった。

患者報告アウトカム及び医療経済

- 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群で有意に大きかった。更に，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群で有意に高く，疾患特異的な健康関連 QOL の改善が示された。その治療効果は，本剤 130 mg 群（17.6%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（27.0%）で大きかった。
- 8 週目では，プラセボ群と比較して本剤群で SF-36 の身体的側面の QOL サマリー（PCS），精神的側面の QOL サマリー（MCS）及び 8 分野すべての数値の改善が認められた。更に，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）を達成した被験者の割合も，プラセボ群と比較して本剤群で有意に高く，全般的な健康関連 QOL の改善が示された。PCS における治療効果は，本剤 130 mg 群（12.8%）と比較して本剤～6 mg/kg 群（18.0%）で大きかった。
- 医療経済の解析（クローン病関連の入院及び手術，損失労働時間，就労制限）では，本剤群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。しかし， 8 週目の Productivity VAS のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった。

安全性

有害事象のデータを 2.7.6.3.2，重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.3.3 に示す。

- 本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）の静脈内投与の忍容性は良好であり，8 週目までの安全性プロファイルは全般的にプラセボと同様であった。
- 8 週目までに有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であり，器官別大分類では「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」が最も多かった。
- 中止に至った有害事象の発現割合は低く，プラセボ群と本剤併合群で同程度であった。本剤 130 mg 群では，本剤～6 mg/kg 群より有害事象による中止例が多かった。最も多くみられた中止に至った有害事象はクローン病であった。
- 8 週目までの 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。肛門膿瘍，腸閉塞及びクローン病を除き，いずれの投与群でも 2 例以上に発現した SAE はなかった。
- 8 週目までに感染症及び重篤な感染症を発現した被験者の割合は，すべての投与群で同程度であった。本剤の両投与群において，日和見感染症の発現はなく，結核の報告例もなかった。
- 死亡及び主要心血管イベントはいずれの投与群においてもなかった。プラセボ群の被験者 1 例で 1 件の非重篤な基底細胞癌が報告された。
- 発現したインフュージョンリアクションは非重篤で，発現割合はすべての投与群で同程度であった。すべての投与群で発現割合が 1%超であったインフュージョンリアクションはなく，アナフィラキシーと判断された事象もなかった。

・ 血液学的検査において，8 週目までにいずれかの投与群において認められた顕著な異常変動（2 例以上の被験者に 2 回以上発現）はリンパ球減少であったが，いずれの投与群においてもリンパ球減少の発現割合は 6%未満であった。

・ 血液生化学検査において，8 週目までにいずれの投与群においても顕著な異常変動（2 例以上の被験者に 2 回以上発現）はなかった。

結論

・ 本試験（CNTO1275CRD3002 試験）の結果より，既存治療で効果不十分であった中等症から重症の成人クローン病患者において，検討した本剤の 2 用量による寛解導入の clinical response 及び clinical remission での有効性が一貫して明確に示された。

・ 中等症から重症の成人クローン病患者集団において，本剤の最大 6 mg/kg までの単回静脈内投与による寛解導入療法の忍容性は，8 週間にわたり全般的に良好であった。

・ 本試験の安全性及び有効性データは，本剤の静脈内投与による寛解導入療法に対し，ベネフィットがリスクを上回ることを示すものであった。また，この中等症から重症の成人クローン病患者集団では，～6 mg/kg の投与量において，安全性のリスクが高まることもなく，より高いベネフィットが得られた。

2.7.6.3.2 有害事象のデータ

(1) 有害事象の発現割合（試験中断前に組み入れられた被験者を除く）

表 2.7.6.3-4 有害事象の発現割合
（因果関係を問わないすべての有害事象／治験薬と合理的に関連性がある有害事象）
（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
Analysis Set: Treated Subjects Excluding Those Enrolled Prior to Study Re-start	208	419	208	419
Total number of subjects with TEAEs	113 (54.3%)	221 (52.7%)	37 (17.8%)	53 (12.6%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	42 (20.2%)	84 (20.0%)	4 (1.9%)	15 (3.6%)
悪心	5 (2.4%)	18 (4.3%)	1 (0.5%)	6 (1.4%)
腹痛	7 (3.4%)	15 (3.6%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
クローン病	10 (4.8%)	15 (3.6%)	0	2 (0.5%)
嘔吐	3 (1.4%)	14 (3.3%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
消化不良	5 (2.4%)	5 (1.2%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	3 (1.4%)	4 (1.0%)	0	0
小腸閉塞	2 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0
痔核	0	3 (0.7%)	0	0
直腸出血	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
歯痛	0	3 (0.7%)	0	0
腹部膨満	2 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0
下腹部痛	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
上腹部痛	2 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0
アフタ性口内炎	3 (1.4%)	2 (0.5%)	0	0
便秘	0	2 (0.5%)	0	0
齲歯	0	2 (0.5%)	0	0
下痢	2 (1.0%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
過敏性腸症候群	0	2 (0.5%)	0	0
肛門周囲痛	0	2 (0.5%)	0	0
裂肛	0	1 (0.2%)	0	0
痔瘻	0	1 (0.2%)	0	0
肛門ポリープ	0	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
大腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
口内乾燥	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心窩部不快感	0	1 (0.2%)	0	0
変色便	0	1 (0.2%)	0	0
放屁	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
胃炎	2 (1.0%)	1 (0.2%)	0	0
血便排泄	2 (1.0%)	1 (0.2%)	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
埋伏歯	0	1 (0.2%)	0	0
腹部腫瘤	1 (0.5%)	0	0	0
肛門出血	1 (0.5%)	0	0	0
食中毒	1 (0.5%)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
吐血	1 (0.5%)	0	0	0
痔出血	1 (0.5%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.5%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
直腸裂	1 (0.5%)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	46 (22.1%)	83 (19.8%)	9 (4.3%)	17 (4.1%)
鼻咽頭炎	10 (4.8%)	24 (5.7%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
上気道感染	10 (4.8%)	11 (2.6%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
副鼻腔炎	4 (1.9%)	8 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
気管支炎	6 (2.9%)	6 (1.4%)	0	1 (0.2%)
胃腸炎	0	4 (1.0%)	0	0
インフルエンザ	2 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0
蜂巣炎	1 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
尿路感染	2 (1.0%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
肛門膿瘍	2 (1.0%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
中耳炎	0	2 (0.5%)	0	0
咽頭炎	0	2 (0.5%)	0	0
鼻炎	0	2 (0.5%)	0	0
腟感染	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
真菌性肛門感染	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性腟症	0	1 (0.2%)	0	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.2%)	0	0
膀胱炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
医療機器関連感染	0	1 (0.2%)	0	0
耳感染	0	1 (0.2%)	0	0
毛包炎	0	1 (0.2%)	0	0
肛径部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
迷路炎	0	1 (0.2%)	0	0
限局性感染	0	1 (0.2%)	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.2%)	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
歯膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0
性器膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0
歯肉炎	2 (1.0%)	0	0	0
C型肝炎	1 (0.5%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.5%)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0
肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
歯髄炎	1 (0.5%)	0	0	0
歯感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (8.7%)	47 (11.2%)	4 (1.9%)	2 (0.5%)
関節痛	4 (1.9%)	17 (4.1%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
背部痛	3 (1.4%)	9 (2.1%)	0	0
筋肉痛	4 (1.9%)	6 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
頚部痛	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
関節炎	4 (1.9%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節腫脹	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
筋痙縮	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
四肢痛	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
骨折痛	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
椎間板障害	0	1 (0.2%)	0	0
筋緊張	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格痛	2 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
仙腸骨炎	0	1 (0.2%)	0	0
瘻孔分泌物	1 (0.5%)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.5%)	0	0	0
顎痛	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (10.1%)	44 (10.5%)	7 (3.4%)	13 (3.1%)
発熱	10 (4.8%)	17 (4.1%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
疲労	4 (1.9%)	7 (1.7%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
無力症	0	5 (1.2%)	0	3 (0.7%)
非心臓性胸痛	1 (0.5%)	5 (1.2%)	0	0
末梢性浮腫	3 (1.4%)	3 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
顔面痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
治癒不良	0	1 (0.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注入部位血管外漏出	0	1 (0.2%)	0	0
局所腫脹	0	1 (0.2%)	0	0
倦怠感	0	1 (0.2%)	0	0
小結節	0	1 (0.2%)	0	0
疼痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
活動状態低下	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
口渇	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	23 (11.1%)	38 (9.1%)	10 (4.8%)	16 (3.8%)
頭痛	14 (6.7%)	30 (7.2%)	6 (2.9%)	13 (3.1%)
片頭痛	3 (1.4%)	4 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	2 (0.5%)	0	0
失神	0	2 (0.5%)	0	0
灼熱感	0	1 (0.2%)	0	0
注意力障害	0	1 (0.2%)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
体位性めまい	2 (1.0%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
嗜眠	0	1 (0.2%)	0	0
錯感覚	2 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
傾眠	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
失語症	1 (0.5%)	0	0	0
手根管症候群	1 (0.5%)	0	0	0
多発性硬化症	1 (0.5%)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (4.8%)	20 (4.8%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
発疹	2 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
そう痒症	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
ざ瘡	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
脱毛症	2 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (1.0%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚乾燥	0	1 (0.2%)	0	0
湿疹	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
嵌入爪	0	1 (0.2%)	0	0
寝汗	0	1 (0.2%)	0	0
光線過敏性反応	0	1 (0.2%)	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚線条	0	1 (0.2%)	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
多汗症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚剥脱	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚病変	2 (1.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.3%)	18 (4.3%)	2 (1.0%)	5 (1.2%)
咳嗽	4 (1.9%)	9 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
鼻閉	2 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
鼻乾燥	0	2 (0.5%)	0	0
鼻出血	2 (1.0%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
咽頭の炎症	0	1 (0.2%)	0	0
自然気胸	0	1 (0.2%)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
喘息	1 (0.5%)	0	0	0
鼻漏	1 (0.5%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
臨床検査	2 (1.0%)	13 (3.1%)	1 (0.5%)	5 (1.2%)
血圧上昇	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
肝機能検査異常	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)
血小板数増加	0	2 (0.5%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中アルブミン減少	0	1 (0.2%)	0	0
血中クレアチン増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
体温上昇	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2%)	0	0
好中球数増加	0	1 (0.2%)	0	0
体重増加	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害	5 (2.4%)	13 (3.1%)	0	3 (0.7%)
不眠症	3 (1.4%)	5 (1.2%)	0	2 (0.5%)
不安	0	4 (1.0%)	0	0
うつ病	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
攻撃性	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
睡眠障害	0	1 (0.2%)	0	0
不安障害	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (2.4%)	12 (2.9%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
貧血	3 (1.4%)	6 (1.4%)	0	0
白血球減少症	0	3 (0.7%)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ節痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
リンパ球減少症	0	1 (0.2%)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.2%)	0	0
好中球減少症	1 (0.5%)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
眼障害	5 (2.4%)	12 (2.9%)	4 (1.9%)	1 (0.2%)
眼乾燥	0	2 (0.5%)	0	0
白内障	0	1 (0.2%)	0	0
上強膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
眼のアレルギー	0	1 (0.2%)	0	0
眼刺激	0	1 (0.2%)	0	0
眼球浮腫	0	1 (0.2%)	0	0
眼痛	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
虹彩炎	0	1 (0.2%)	0	0
ブドウ膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
霧視	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
視力低下	0	1 (0.2%)	0	0
視力障害	2 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (1.0%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
瞼裂斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.9%)	10 (2.4%)	2 (1.0%)	0
節足動物咬傷	0	1 (0.2%)	0	0
脳振盪	0	1 (0.2%)	0	0
挫傷	2 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
頭部損傷	0	1 (0.2%)	0	0
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
関節損傷	0	1 (0.2%)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
四肢損傷	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
筋損傷	0	1 (0.2%)	0	0
肉離れ	0	1 (0.2%)	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0
背部損傷	1 (0.5%)	0	0	0
眼の熱傷	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	3 (1.4%)	10 (2.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
糖尿病	0	3 (0.7%)	0	0
低カリウム血症	0	3 (0.7%)	0	0
食欲減退	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
脱水	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
低アルブミン血症	0	1 (0.2%)	0	0
体液貯留	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.5%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.0%)	6 (1.4%)	0	0
乳房痛	0	2 (0.5%)	0	0
乳房嚢胞	0	1 (0.2%)	0	0
月経困難症	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
女性生殖器瘙	0	1 (0.2%)	0	0
月経過多	0	1 (0.2%)	0	0
性交困難	1 (0.5%)	0	0	0
血管障害	3 (1.4%)	5 (1.2%)	3 (1.4%)	2 (0.5%)
高血圧	1 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
潮紅	2 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
静脈炎	0	1 (0.2%)	0	0
耳および迷路障害	0	4 (1.0%)	0	2 (0.5%)
回転性めまい	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
耳そう痒症	0	1 (0.2%)	0	0
耳鳴	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.2%)	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.2%)	0	0
頻脈	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心房細動	1 (0.5%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
腎および尿路障害	0	3 (0.7%)	0	0
失禁	0	1 (0.2%)	0	0
腎結石症	0	1 (0.2%)	0	0
尿閉	0	1 (0.2%)	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 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
神経腫	0	1 (0.2%)	0	0
アクロコルドン	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
胆管結石	1 (0.5%)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

[a] Combining 130 mg group and 6 mg/kg group.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events

(2) 有害事象の発現割合（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）

1) 全集団

表 2.7.6.3-5 有害事象の発現割合（因果関係を問わないすべての有害事象／治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
Analysis Set: Treated Subjects	212	427	212	427
Total number of subjects with TEAEs	117 (55.2%)	224 (52.5%)	37 (17.5%)	54 (12.6%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	43 (20.3%)	85 (19.9%)	4 (1.9%)	15 (3.5%)
悪心	5 (2.4%)	18 (4.2%)	1 (0.5%)	6 (1.4%)
クローン病	10 (4.7%)	16 (3.7%)	0	2 (0.5%)
腹痛	7 (3.3%)	15 (3.5%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
嘔吐	3 (1.4%)	14 (3.3%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
消化不良	5 (2.4%)	5 (1.2%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	3 (1.4%)	4 (0.9%)	0	0
小腸閉塞	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0
痔核	0	3 (0.7%)	0	0
直腸出血	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
歯痛	0	3 (0.7%)	0	0
腹部膨満	2 (0.9%)	2 (0.5%)	0	0
下腹部痛	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
上腹部痛	2 (0.9%)	2 (0.5%)	0	0
アフタ性口内炎	3 (1.4%)	2 (0.5%)	0	0
便秘	0	2 (0.5%)	0	0
齲歯	0	2 (0.5%)	0	0
下痢	2 (0.9%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
過敏性腸症候群	0	2 (0.5%)	0	0
肛門周囲痛	0	2 (0.5%)	0	0
裂肛	0	1 (0.2%)	0	0
痔瘻	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
肛門ポリープ	0	1 (0.2%)	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
大腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
口内乾燥	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心窩部不快感	0	1 (0.2%)	0	0
変色便	0	1 (0.2%)	0	0
放屁	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
胃炎	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
血便排泄	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
限局性腹腔内液貯留	0	1 (0.2%)	0	0
埋伏歯	0	1 (0.2%)	0	0
腹部腫瘤	1 (0.5%)	0	0	0
肛門出血	1 (0.5%)	0	0	0
食中毒	1 (0.5%)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
吐血	1 (0.5%)	0	0	0
痔出血	1 (0.5%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.5%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	0
直腸裂	1 (0.5%)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	50 (23.6%)	84 (19.7%)	9 (4.2%)	18 (4.2%)
鼻咽頭炎	10 (4.7%)	24 (5.6%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
上気道感染	11 (5.2%)	11 (2.6%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
副鼻腔炎	4 (1.9%)	8 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
気管支炎	6 (2.8%)	7 (1.6%)	0	2 (0.5%)
胃腸炎	0	4 (0.9%)	0	0
インフルエンザ	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0
蜂巣炎	1 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
尿路感染	2 (0.9%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
肛門膿瘍	4 (1.9%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
中耳炎	0	2 (0.5%)	0	0
咽頭炎	0	2 (0.5%)	0	0
鼻炎	0	2 (0.5%)	0	0
腟感染	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
真菌性肛門感染	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性腟症	0	1 (0.2%)	0	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.2%)	0	0
膀胱炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
医療機器関連感染	0	1 (0.2%)	0	0
耳感染	0	1 (0.2%)	0	0
毛包炎	0	1 (0.2%)	0	0
肛径部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
迷路炎	0	1 (0.2%)	0	0
限局性感染	0	1 (0.2%)	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.2%)	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性気道感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
歯膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.9%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0
性器膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.5%)	0	0	0
歯肉炎	2 (0.9%)	0	0	0
Ｃ型肝炎	1 (0.5%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.5%)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0
肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
歯髄炎	1 (0.5%)	0	0	0
歯感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (8.5%)	48 (11.2%)	4 (1.9%)	2 (0.5%)
関節痛	4 (1.9%)	18 (4.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
背部痛	3 (1.4%)	9 (2.1%)	0	0
筋肉痛	4 (1.9%)	6 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)
頚部痛	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
関節炎	4 (1.9%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
関節腫脹	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
筋痙縮	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
四肢痛	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
骨折痛	0	1 (0.2%)	0	0
椎間板障害	0	1 (0.2%)	0	0
筋緊張	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格痛	2 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
仙腸骨炎	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
瘻孔分泌物	1 (0.5%)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.5%)	0	0	0
顎痛	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (9.9%)	46 (10.8%)	7 (3.3%)	13 (3.0%)
発熱	10 (4.7%)	17 (4.0%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
疲労	4 (1.9%)	7 (1.6%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
無力症	0	5 (1.2%)	0	3 (0.7%)
非心臓性胸痛	1 (0.5%)	5 (1.2%)	0	0
末梢性浮腫	3 (1.4%)	3 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胸痛	0	1 (0.2%)	0	0
顔面痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
治癒不良	0	1 (0.2%)	0	0
注入部位血管外漏出	0	1 (0.2%)	0	0
局所腫脹	0	1 (0.2%)	0	0
倦怠感	0	1 (0.2%)	0	0
小結節	0	1 (0.2%)	0	0
疼痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
活動状態低下	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
口渇	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	23 (10.8%)	39 (9.1%)	10 (4.7%)	16 (3.7%)
頭痛	14 (6.6%)	30 (7.0%)	6 (2.8%)	13 (3.0%)
片頭痛	3 (1.4%)	4 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	2 (0.5%)	0	0
失神	0	2 (0.5%)	0	0
灼熱感	0	1 (0.2%)	0	0
手根管症候群	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
注意力障害	0	1 (0.2%)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
体位性めまい	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
嗜眠	0	1 (0.2%)	0	0
錯感覚	2 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
傾眠	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
失語症	1 (0.5%)	0	0	0
多発性硬化症	1 (0.5%)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.2%)	20 (4.7%)	2 (0.9%)	5 (1.2%)
咳嗽	4 (1.9%)	9 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
鼻閉	2 (0.9%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
鼻乾燥	0	2 (0.5%)	0	0
自然気胸	0	2 (0.5%)	0	0
鼻出血	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
咽頭の炎症	0	1 (0.2%)	0	0
肺肉芽腫	0	1 (0.2%)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
喘息	1 (0.5%)	0	0	0
鼻漏	1 (0.5%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (5.7%)	20 (4.7%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
発疹	3 (1.4%)	4 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
そう痒症	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
ざ瘡	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
脱毛症	2 (0.9%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)	0
そう痒性皮疹	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚乾燥	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
湿疹	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
嵌入爪	0	1 (0.2%)	0	0
寝汗	0	1 (0.2%)	0	0
光線過敏性反応	0	1 (0.2%)	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚線条	0	1 (0.2%)	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0
多汗症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚剥脱	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚病変	2 (0.9%)	0	0	0
臨床検査	2 (0.9%)	13 (3.0%)	1 (0.5%)	5 (1.2%)
血圧上昇	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
肝機能検査異常	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)
血小板数増加	0	2 (0.5%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中アルブミン減少	0	1 (0.2%)	0	0
血中クレアチン増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
体温上昇	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2%)	0	0
好中球数増加	0	1 (0.2%)	0	0
体重増加	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害	5 (2.4%)	13 (3.0%)	0	3 (0.7%)
不眠症	3 (1.4%)	5 (1.2%)	0	2 (0.5%)
不安	0	4 (0.9%)	0	0
うつ病	1 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
攻撃性	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
睡眠障害	0	1 (0.2%)	0	0
不安障害	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (2.4%)	12 (2.8%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
貧血	3 (1.4%)	6 (1.4%)	0	0
白血球減少症	0	3 (0.7%)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ節痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
リンパ球減少症	0	1 (0.2%)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.2%)	0	0
好中球減少症	1 (0.5%)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
眼障害	5 (2.4%)	12 (2.8%)	4 (1.9%)	1 (0.2%)
眼乾燥	0	2 (0.5%)	0	0
白内障	0	1 (0.2%)	0	0
上強膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
眼のアレルギー	0	1 (0.2%)	0	0
眼刺激	0	1 (0.2%)	0	0
眼球浮腫	0	1 (0.2%)	0	0
眼痛	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
虹彩炎	0	1 (0.2%)	0	0
ブドウ膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
霧視	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
視力低下	0	1 (0.2%)	0	0
視力障害	2 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.9%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
瞼裂斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.8%)	10 (2.3%)	2 (0.9%)	0
節足動物咬傷	0	1 (0.2%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
脳振盪	0	1 (0.2%)	0	0
挫傷	2 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
頭部損傷	0	1 (0.2%)	0	0
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
関節損傷	0	1 (0.2%)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
四肢損傷	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
筋損傷	0	1 (0.2%)	0	0
肉離れ	0	1 (0.2%)	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0
背部損傷	1 (0.5%)	0	0	0
眼の熱傷	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	3 (1.4%)	10 (2.3%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
糖尿病	0	3 (0.7%)	0	0
低カリウム血症	0	3 (0.7%)	0	0
食欲減退	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
脱水	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
低アルブミン血症	0	1 (0.2%)	0	0
体液貯留	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.5%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.9%)	6 (1.4%)	0	0
乳房痛	0	2 (0.5%)	0	0
乳房嚢胞	0	1 (0.2%)	0	0
月経困難症	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
女性生殖器瘙	0	1 (0.2%)	0	0
月経過多	0	1 (0.2%)	0	0
性交困難	1 (0.5%)	0	0	0
血管障害	3 (1.4%)	5 (1.2%)	3 (1.4%)	2 (0.5%)
高血圧	1 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
潮紅	2 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.9%)	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
静脈炎	0	1 (0.2%)	0	0
耳および迷路障害	0	4 (0.9%)	0	2 (0.5%)
回転性めまい	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
耳そう痒症	0	1 (0.2%)	0	0
耳鳴	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	0	4 (0.9%)	0	0
水腎症	0	1 (0.2%)	0	0
水尿管症	0	1 (0.2%)	0	0
失禁	0	1 (0.2%)	0	0
腎結石症	0	1 (0.2%)	0	0
尿閉	0	1 (0.2%)	0	0
心臓障害	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.2%)	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.2%)	0	0
頻脈	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心房細動	1 (0.5%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
神経腫	0	1 (0.2%)	0	0
アクロコルドン	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
胆管結石	1 (0.5%)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]

[a] Combining 130 mg group and 6 mg/kg group.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
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.

[TPMDASF10A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf10a.sas] 20SEP2016, 21:45

2) 日本人集団

表 2.7.6.3-6 有害事象の発現割合（因果関係を問わないすべての有害事象／治験薬と合理的に関連性がある有害事象）（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
Analysis Set: Treated Subjects (Japanese subjects only)	9	17	9	17
Total number of subjects with TEAEs	4 (44.4%)	8 (47.1%)	2 (22.2%)	1 (5.9%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	0	4 (23.5%)	0	0
下腹部痛	0	1 (5.9%)	0	0
クローン病	0	1 (5.9%)	0	0
齲歯	0	1 (5.9%)	0	0
小腸閉塞	0	1 (5.9%)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (22.2%)	4 (23.5%)	0	0
鼻咽頭炎	2 (22.2%)	2 (11.8%)	0	0
医療機器関連感染	0	1 (5.9%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (5.9%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2%)	1 (5.9%)	2 (22.2%)	0
発熱	2 (22.2%)	1 (5.9%)	2 (22.2%)	0
神経系障害	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (11.1%)	1 (5.9%)
頭痛	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (11.1%)	1 (5.9%)

[a] Combining 130 mg group and 6 mg/kg group.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
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.

[TPMDASF10B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasf10b.sas] 20SEP2016, 21:45

(3) 中止に至った有害事象の詳細（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）

1) 全集団

表 2.7.6.3-7 中止に至った有害事象（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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
Placebo IV	1049-20829	3[redacted]/F	0 mg	47/Ongoing	C型肝炎	HEPATITIS C	Yes	No	No	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	1119-20897	2[redacted]/F	0 mg	9/4	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	4705-20606	2[redacted]/F	0 mg	14/6	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	5302-20695	4[redacted]/F	0 mg	15/10	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	5615-20084	4[redacted]/M	0 mg	57/271	肛門膿瘍	PERI-ANAL ABSCESSES	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
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
	2212-20633	4[redacted]/F	129.6 mg	3/15	クローン病	EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	2213-20598	6[redacted]/M	129.6 mg	21/Ongoing	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	No	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3604-20820	3[redacted]/M	129.6 mg	58/36	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
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.

[LPMDASF15A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf15a.sas] 20SEP2016, 21:43

表 2.7.6.3-8 治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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

2) 日本人集団

表 2.7.6.3-9 中止に至った有害事象（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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

No Data to Report

[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.

[LPMDASF15B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf15b.sas] 20SEP2016, 21:43

表 2.7.6.3-10 治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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

No Data to Report

[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.

[LPMDASF14B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf14b.sas] 20SEP2016, 21:43

2.7.6.3.3　重篤な有害事象のデータ

(1) 重篤な有害事象の詳細（試験中断前に組み入れられた被験者を含む）

1) 全集団

表 2.7.6.3-11 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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
Placebo IV	1004-20631	3[redacted]/M	0 mg	88/2	頭痛	HEADACHE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1006-20484	2[redacted]/M	0 mg	55/2	クローン病	CROHN'S EXACERBATION	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1007-20647	3[redacted]/F	0 mg	10/5	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1119-20897	2[redacted]/F	0 mg	9/4	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	1134-20970	3[redacted]/F	0 mg	49/14	胆管結石	GALLSTONES WITH DILATED COMMON BILE DUCT	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	2212-20054	5[redacted]/M	0 mg	5/1	腸閉塞	BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	2711-20704	2[redacted]/F	0 mg	14/5	月経困難症	DYSMENORRHEA	No	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	3417-20795	4[redacted]/M	0 mg	57/5	肛門膿瘍	ABSCESS PERIANAL	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	3610-20397	4[redacted]/F	0 mg	21/6	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	4705-20606	2[redacted]/F	0 mg	14/6	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		2[redacted]/F		109/9	陰部ヘルペス	GENITAL HERPES	Yes	No	Yes	MILD	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	5302-20695	4[redacted]/F	0 mg	15/10	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		4[redacted]/F		16/9	小腸穿孔	PERITONITIS AFTER SMALL BOWEL PERFORATION	Yes	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

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
	5309-20149	4[redacted]/M	0 mg	29/62	汎血球減少症	PANCYTOPENIA ON FBC	No	No	Yes	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	5309-20244	3[redacted]/M	0 mg	49/2	貧血	ANAEMIA	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	5607-20288	6[redacted]/F	0 mg	15/24	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
		6[redacted]/F		29/1	心房細動	FAST ATRIAL FIBRILLATION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
		6[redacted]/F			肺炎	HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA	Yes	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	5615-20084	4[redacted]/M	0 mg	57/271	肛門膿瘍	PERI-ANAL ABSCESSES	Yes	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
Ustekinumab 130 mg IV	1005-20229	2[redacted]/F	129.6 mg	20/3	クローン病	CROHN'S EXACERBATION	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1032-20466	3[redacted]/F	129.6 mg	45/3	クローン病	CROHN'S DISEASE EXACERBATION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1048-20746	2[redacted]/M	129.6 mg	4/5	自然気胸	SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX	No	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1114-20051	5[redacted]/F	129.6 mg	35/1	非心臓性胸痛	NON-CARDIAC CHEST PAIN	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	2212-20633	4[redacted]/F	129.6 mg	3/15	クローン病	EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		4[redacted]/F		45/46	クローン病	CROHN'S ILEITIS (COMPLICATED)	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
		4[redacted]/F		104/8	限局性腹腔内液貯留	INTRA-ABDOMINAL FLUID COLLECTION	Yes	No	Yes	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	3314-20944	3[redacted]/F	129.6 mg	22/11	下痢	DIARRHEA	Yes	No	Yes	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		3[redacted]/F		46/2	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		3[redacted]/F		47/2	貧血	WORSENING OF ANEMIA	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		3[redacted]/F		54/8	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	3404-20986	2[redacted]/M	129.6 mg	8/10	瘢痕ヘルニア	INCISIONAL HERNIA	No	No	Yes	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

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
		2[redacted]/M		35/Ongoing	治癒不良	DISORDER OF POST-OPERATIVE WOUND HEALING	No	No	Yes	MILD	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
	3604-20820	3[redacted]/M	129.6 mg	58/36	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	4002-20328	4[redacted]/M	129.6 mg	28/3	肛門膿瘍	PERI-ANAL ABSCESS	Yes	No	Yes	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	5606-20407	7[redacted]/F	129.6 mg	17/19	クローン病	FLARE IN CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	1013-20022	7[redacted]/F	390.0 mg	146/3	胸痛	ATYPICAL CHEST PAIN	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1015-20011	2[redacted]/M	390.0 mg	54/15	自然気胸	SPONTANEOUS LEFT SIDED PNEUMOTHORAX	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1022-20641	3[redacted]/F	259.2 mg	6/3	小腸閉塞	POSSIBLE SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	1025-20928	2[redacted]/F	389.7 mg	44/3	大腸炎	COLITIS, DUE TO CHEMICAL IRRITATION FOLLOWING COLONOSCOPY	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	3415-20142	5[redacted]/M	389.7 mg	92/Ongoing	肺肉芽腫	LUNG OPACITIES RIGHT UPPER LUNG LOBE	No	No	Yes	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
	3606-20372	4[redacted]/F	259.2 mg	54/12	胃腸炎	INFECTIOUS GASTROENTERITIS	Yes	No	Yes	MILD	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	4202-20293	3[redacted]/M	389.7 mg	21/14	小腸閉塞	TEMPORAL OBSTRUCTION OF SMALL BOWEL	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	4212-20536	4[redacted]/M	259.2 mg	3/70	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	5302-20747	2[redacted]/M	389.7 mg	5/7	クローン病	CROHN'S EXACERBATION	No	No	Yes	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	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 17.0.

2) 日本人集団

表 2.7.6.3-12 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象

（8 週目まで）（治験薬を投与された被験者）

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 Approximating 6 mg/kg IV	4202-20293	3[redacted]/M	389.7 mg	21/14	小腸閉塞	TEMPORAL OBSTRUCTION OF SMALL BOWEL	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	4212-20536	4[redacted]/M	259.2 mg	3/70	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Yes	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	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 17.0.

[LPMDASF22B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf22b.sas] 20SEP2016, 21:43

2.7.6.3.3.1 Narratives

SAE（日本人に発現した事象のみ），治験薬と合理的に関連性がある SAE 及び重篤な感染症の詳細を被験者ごとに以下に示す。

Table of Narratives

Subject Number	Death	Japanese	Related SAE	Serious infection
4202-20293		X		
4212-20536		X		
3314-20944			X	X
4002-20328			X	X
2212-20633				X
2401-20315				X
3604-20820				X
3606-20372				X

(1) CNTO1275CRD3002-4202-20293

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2013-02-01 (21)	小腸閉塞 (TEMPORAL OBSTRUCTION OF SMALL BOWEL)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-14 (34)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth:[redacted]	Weight (kg): 57.9 Height (cm): 170.5

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-01-12	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	389.7 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintenance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2001

Disease duration: 11.04 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Currently present

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
METRONIDAZOLE	2012-09-21	2013-08-16	CROHN'S DISEASE	ORAL
AZATHIOPRINE	2012-10-15	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
OTHER NUTRIENTS	2013-02-04	2014-03-26	CROHN'S DISEASE	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の日本人男性で，2013 年 1 月 12 日に寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

SAE：小腸閉塞（Day 21）

CIOMS によると，被験者は来院予定日の 2013 年 2 月 1 日に，7～8 日前より持続する腹部膨満と腹痛を訴えた。同日，被験者は入院した。理学的所見では腹部は柔軟であったが，膨満しており，反跳痛はなかった。腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，回腸狭窄区域近位の小腸に液体貯留及び拡張が認められた。遊離ガス，腹水及び腹腔内膿瘍はなかった。これらの所見より，クローン病による腸病変の悪化に起因した回腸閉塞が強く示唆された。被験者にイレウス管を挿入し，腸の減圧を行った。2013 年 2 月 2 日には被験者の症状は改善し，同日の腹部 X 線検査では，腸内ガス及び腸内液の減少が認められた。イレウス管からの排液はなかった。2013 年 2 月 3 日のヨード造影剤（ガストログラフイン）を用いた回腸造影では，多数の狭窄及び狭窄前（prestenotic）拡張が確認されたが，造影剤は狭窄部を通過した。本事象はクローン病による腸病変の悪化に起因するものではなく，試験参加前から存在した腸狭窄部位に食物残渣が停滞したことで発現したと判断された。この時点でイレウス管を抜管し，クローン病に対し，栄養剤（ラコール NF）による治療を行った。被験者は 2013 年 2 月 5 日に流動食を経口摂取し，その後は固形食に切り替えた。2013 年 2 月 13 日の CT スキャンでは，依然として回腸の狭窄が認められたが，回腸区域の狭窄前はなかった。被験者は 2013 年 2 月 14 日に小腸閉塞から回復し，同日退院した。

(2) CNTO1275CRD3002-4212-20536

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2013-08-09 (3)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-10-17 (72)
2013-08-29 (23)	医療機器関連感染 (CENTRAL LINE INFECTION)	N	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-07 (32)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 49.8 Height (cm): 169.3

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-08-07	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	259.2 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintenance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01SEP1996

Disease duration: 16.93 years

Involved areas: 回腸のみ，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Previous history

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Currently present

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
RABBIT VACCINIA EXTRACT	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
TROPHICARD	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
BIFIDOBACTERIUM NOS	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
EPERISONE HYDROCHLORIDE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
FERROUS SODIUM CITRATE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
FLUNITRAZEPAM	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
GABAPENTIN	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
LIMAPROST ALFADEX	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	-	2014-01-27	CROHN'S DISEASE	ORAL
MECOBALAMIN	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
MESALAZINE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
KETOPROFEN	-	-	CROHN'S DISEASE	TRANSDERMAL
REBAMIPIDE	-	2014-01-27	CROHN'S DISEASE	ORAL
TOCOPHEROL	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
ZOLPIDEM TARTRATE	-	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
FAMOTIDINE	2013-06-25	2014-01-20	CROHN'S DISEASE	ORAL
HEPARIN SODIUM	2013-08-09	2013-08-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-08-09	2013-08-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
POVIDONE-IODINE	2013-08-09	2013-08-09	ADVERSE EVENT	TOPICAL
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-08-09	2013-08-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	2013-08-09	2013-08-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-08-09	2013-08-09	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
NEOLAMIN 3B /00520001/	2013-08-10	2013-08-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ALBUMIN HUMAN	2013-08-10	2013-08-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
OSMOSAL /00501801/	2013-08-10	2013-08-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
GLYCINE MAX SEED OIL	2013-08-11	2013-08-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2013-08-12	2013-08-15	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-08-13	2013-08-14	ADVERSE EVENT	INTRAMUSCULAR
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-08-14	2013-08-14	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-08-16	2013-09-05	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
POVIDONE-IODINE	2013-08-16	2013-08-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-08-20	2013-08-20	ADVERSE EVENT	INTRAMUSCULAR
DIMETICONE	2013-08-20	2013-08-20	ADVERSE EVENT	ORAL
MIDAZOLAM	2013-08-20	2013-08-20	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
COLYTE /00751601/	2013-08-20	2013-08-20	ADVERSE EVENT	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-08-20	2013-08-20	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-08-20	2013-08-20	ADVERSE EVENT	TOPICAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-08-22	2013-08-22	ADVERSE EVENT	INTRAMUSCULAR
POVIDONE-IODINE	2013-08-23	2013-08-23	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
INTRALIPID /00272201/	2013-08-27	2013-08-29	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	2013-08-29	2013-09-02	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-08-29	2013-08-29	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-08-29	2013-08-30	ADVERSE EVENT	INTRAMUSCULAR
SODIUM CHLORIDE	2013-08-29	2013-09-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2013-08-29	2013-09-02	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-08-29	2013-08-30	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METAMIZOLE SODIUM	2013-08-29	2013-08-29	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	2013-08-29	2013-09-02	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CEFAZOLIN SODIUM	2013-09-03	2013-09-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-09-04	2013-09-04	ADVERSE EVENT	INTRAMUSCULAR
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-09-06	2013-09-11	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
NUTRIENTS NOS	2013-09-07	2013-09-08	ADVERSE EVENT	ORAL
NUTRIENTS NOS	2013-09-09	2013-09-12	ADVERSE EVENT	ORAL
OSMOSAL /00501801/	2013-09-12	2013-09-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ASCORBIC ACID W/BIOTIN/CALCIUM CARB/07421001/	2013-09-13	2013-09-14	ADVERSE EVENT	ORAL
NUTRIENTS NOS	2013-09-15	2013-09-30	ADVERSE EVENT	ORAL
DIMETICONE	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	ORAL
MIDAZOLAM	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
COLYTE /00751601/	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	ORAL
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PRONASE	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	TOPICAL
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-09-27	2013-09-27	ADVERSE EVENT	TOPICAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-09-28	2013-09-30	ADVERSE EVENT	INTRAMUSCULAR
NEOLAMIN 3B /00520001/	2013-09-28	2013-10-01	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
OSMOSAL /00501801/	2013-09-28	2013-10-01	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
NUTRIENTS NOS	2013-10-01	2013-10-01	ADVERSE EVENT	ORAL
NUTRIENTS NOS	2013-10-02	2013-10-02	ADVERSE EVENT	ORAL
NUTRIENTS NOS	2013-10-03	2013-10-06	ADVERSE EVENT	ORAL
SODIUM CHLORIDE	2013-10-03	2013-10-04	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の日本人男性で，2013 年 8 月 7 日に寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，穿孔性腹膜炎，回腸穿孔，回盲部切除（2003 年），回腸膀胱瘻による回腸切除及び瘻閉鎖（2000 年），痔核手術（2003 年）であった。被験者は喫煙者であった。

SAE：クローン病（Day 3）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 8 月 9 日に血便のため，救急搬送され，クローン病悪化のため，入院した。同日その後，被験者は頭痛，浮動性めまい及び悪心を訴えた。理学的検査では，腸雑音の増加以外，明らかな所見はなかった。同日の下部消化器内視鏡検査では，小さい環状の潰瘍及び肛門に潰瘍の進展が認められた。頭部及び胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，脳の局所病変及び新規の肺病変はなかった。腹部 CT スキャンでは軽度の小腸壁肥厚，並びに吻合部端の小腸，上行結腸及び S 状結腸に軽度の肥厚及び拡張が認められた。

2013 年 8 月 10 日に再度実施した腹部 CT 検査では，回盲切除部位周辺の腸管に浮腫性の肥厚が認められ，これはクローン病による活動期の炎症に起因すると考えられた。上行結腸の拡張は，前回の CT スキャン結果時と比較して改善していた。2013 年 8 月 20 日の下部消化器内視鏡検査では，小腸側の吻合部端及び S 状結腸から直腸（肛門縁から 15 cm）までの部位に，びらん，浅い潰瘍及び化膿性分泌物が散在性に認められた。2013 年 9 月 27 日の消化器内視鏡検査では，上部消化管に異常所見はなかったが，下部消化器内視鏡検査では，大腸吻合部に浅い潰瘍及び化膿性分泌物が認められた。状態はやや改善したが，S 状結腸のびらん及び浅い潰瘍は持続した。2013 年 9 月 28 日の腹部 CT スキャンでは，回盲切除部位周辺の腸管に浮腫性の肥厚がみられ，クローン病の悪化，骨盤内の小腸拡張の軽度悪化及び腹水量の増加に起因すると考えられた。

2013 年 8 月 9 日から 2013 年 10 月 30 日までの臨床検査値には以下の変動が認められた：アラニンアミノトランスフェラーゼ 49-76 IU/L［正常範囲（NR）4-44 IU/L］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ 115-475 IU/L（NR 16-73 IU/L），ヘマトクリット 29.8%-37%（NR 40%-55%），ヘモグロビン 8.4-11.3 g/dL（NR 14-18 g/dL），赤血球数 270-391×10^4/mcL（NR 400-570×10^4/mcL），総たん白 3.6-5.8 g/dL（NR 6-8 g/dL），白血球数 27-80×10^2/mcL（NR 40-90×10^2/mcL）。

被験者は，2013 年 10 月 17 日にクローン病の悪化から回復し，同日退院した。

(3) CNTO1275CRD3002-3314-20944

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2014-05-22 (18)	貧血 (ANEMIA)	N	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-07-04 (61)
2014-05-26 (22)	下痢 (DIARRHEA)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-05 (32)
2014-06-19 (46)	小腸閉塞 (SMALL BOWEL OBSTRUCTION)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-20 (47)
2014-06-20 (47)	貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-21 (48)
2014-06-27 (54)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-07-04 (61)
2014-07-01 (58)	静脈炎 (CHEMICALLY-INDUCED PHLEBITIS)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Not reported	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 78.0 Height (cm): 171.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-05-05	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	129.6 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintenance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31JAN2001

Disease duration: 13.26 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Currently present

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
NORMENSAL	2012-07	-	OTHER (ORAL CONTRACEPTIVE)	ORAL
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2014-03	2014-04-18	CROHN'S DISEASE	NASOGASTRIC
ULTRACET	2014-03	2014-05-30	CROHN'S DISEASE	ORAL
ENOXAPARIN SODIUM	2014-03	2014-04-21	OTHER (PROPHYLAXY)	SUBCUTANEOUS
DESLORATADINE	2014-04-15	2014-04-17	OTHER (PREVENTION BEFORE MRI EXAM)	ORAL
HYDROXYZINE	2014-04-16	2014-04-17	OTHER (PREVENTION BEFORE MRI EXAM)	ORAL
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2014-04-17	2014-04-22	CROHN'S DISEASE	ORAL
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2014-04-24	2014-04-28	CROHN'S DISEASE	ORAL
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2014-05-08	2014-05-08	CROHN'S DISEASE	ORAL
ALPRAZOLAM	2014-05-13	2014-05-31	OTHER (ANXIETY (MEDICAL HISTORY))	ORAL
PAROXETINE HYDROCHLORIDE	2014-05-27	2014-05-31	OTHER (ANXIETY (MEDICAL HISTORY))	ORAL
CEFTRIAXONE	2014-05-31	2014-06-04	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ORNIDAZOLE	2014-05-31	2014-06-04	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-05-31	2014-06-03	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SPASFON /00765801/	2014-05-31	2014-06-03	ADVERSE EVENT	ORAL
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2014-05-31	2014-06-03	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2014-06-04	2014-06-05	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ENOXAPARIN SODIUM	2014-06-04	2014-06-04	OTHER (VEINOUS THROMBOLIS PROPHYLAXY)	SUBCUTANEOUS
CIPROFLOXACIN	2014-06-05	2014-06-08	ADVERSE EVENT	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-06-05	2014-06-08	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2014-06-12	2014-06-12	CROHN'S DISEASE	ORAL
ULTRACET	2014-06-13	2014-06-18	CROHN'S DISEASE	ORAL
PARACETAMOL	2014-06-15	2014-06-18	CROHN'S DISEASE	ORAL
ENOXAPARIN SODIUM	2014-06-19	2014-06-23	OTHER (VEINOUS THROMBOSIS PROPHYLAXY)	SUBCUTANEOUS
PARACETAMOL	2014-06-19	2014-06-20	ADVERSE EVENT	ORAL
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2014-06-19	2014-06-19	ADVERSE EVENT	ORAL
RED BLOOD CELLS	2014-06-20	2014-06-20	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-06-21	2014-06-22	ADVERSE EVENT	ORAL
HYDROXYZINE	2014-06-23	2014-06-23	OTHER (MADICAL HISTORY (ANXIETY))	ORAL
ULTRACET	2014-06-26	2014-06-26	CROHN'S DISEASE	ORAL
NEFOPAM HYDROCHLORIDE	2014-06-27	2014-07-02	ADVERSE EVENT	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
PARACETAMOL	2014-06-27	2014-06-27	ADVERSE EVENT	ORAL
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	2014-06-27	2014-07-03	ADVERSE EVENT	ORAL
ENOXAPARIN SODIUM	2014-06-27	2014-07-03	OTHER (VEINOUS THROMBOSIS PROPHYLAXY)	SUBCUTANEOUS
PARACETAMOL	2014-06-27	2014-07-01	ADVERSE EVENT	ORAL
CEFTRIAXONE SODIUM	2014-06-27	2014-07-01	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SPASFON /00765801/	2014-06-27	2014-06-28	ADVERSE EVENT	ORAL
ORNIDAZOLE	2014-06-27	2014-07-01	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PERIKABIVEN	2014-06-28	2014-06-30	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-07-03	2014-07-03	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳女性（人種不明）で，2014 年 5 月 5 日に寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，虫垂切除（2000 年），膿瘍ドレナージ（2008 年），左結腸部分切除術（2008 年），一時的右結腸瘻造設術（2009 年），並びに複数回の大腸内視鏡及び内視鏡検査であった。また，肛門周囲膿瘍及び痔瘻の複数回の再発並びに結腸狭窄，更に，多発性関節痛，左膝痛浸潤（gonalgia infiltration），乾癬，結節性紅斑及び不安の既往もあった。以下の薬剤に対する過敏症又はアレルギーがあった：重クロム酸カリウム，塩化コバルト，硫酸ニッケル，セスキテルペン ラクトン，インフリキシマブ，アダリムマブ，certolizumab pegol。クローン病の家族歴（いとこ及び叔母）及び喫煙歴があった（1 年以上前に禁煙）。

SAE/Serious infection：下痢（Day 22）

CIOMS によると，2014 年 5 月 23 日に普段とは異なる食事（ケバブ）をした後に，中等度から高度の腹痛を伴う 1 日 14～16 回の下痢を発現した。2014 年 5 月 26 日には下痢，嘔吐及び血便が発現した。被験者は 2014 年 5 月 31 日に入院したが，発熱はなく，血圧も安定していた。2014 年 5 月 31 日のクロストリジウム・ディフィシレ毒素検査では，被験者はクロストリジウム・ディフィシレの非毒素原性株の保菌者であったが，クロストリジウム・ディフィシレ感染症はなかった。同日（2014 年 5 月 31 日）の臨床検査では，以下の項目に異常値が認められ，これらの結果により，炎症性症候群が示唆された：C 反応性たん白（CRP）濃度 89.9 mg/L［正常範囲（NR）<1.0］，ヘモグロビン 9.5 g/dL（NR 12-15.4 g/dL），血小板数 479×10^9/L（NR 150-400$\times10^9$/L）。2014 年 6 月 4 日の便検査では，毒素原性クロストリジウム・ディフィシレは検出されず，サルモネラ，赤痢菌，カンピロバクター及び *Yersinia enterocolitica* のいずれも陰性であった。セフトリアキソン，ornidazole，メトロニダゾール，シプロフロキサシン及び phloroglucinol による治療を行った。被験者は抗生物質の投与のみで改善したため，クローン病の発作に起因するのではなく，食中毒が疑われた。被験者は 2014 年 6 月 5 日に下痢から回復し，同日に退院した。

SAE：小腸閉塞（Day 46），貧血（Day 47）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 6 月 19 日に，嘔吐及び腹痛のため入院した。画像検査では，回腸拡張を伴う小腸閉塞が認められた。同日の臨床検査値は，CRP 69.5 mg/L（NR<1.0）及びヘモグロビン 8.7 g/dL（NR 12-15.4 g/dL）であった。被験者は 2014 年 6 月 20 日に小腸閉塞から回復したが，貧血は悪化し，入院期間が延長された。同日の臨床検査値は減少した：ヘモグロビン 7.3 g/dL（NR 12-15.4 g/dL），ヘマトクリット 24.8%（NR 37%-46%），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）24.9 pg（NR 28-33 pg），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）29.4 g/dL（NR 32-36 g/dL），血清鉄 14 µg/100 mL（NR 60-180 µg/100 mL），トランスフェリン 1.74 g/L（NR 2.00-3.60 g/L），CRP 50.8 mg/L（NR<1.0），総鉄結合能 243 µg/100 mL（NR 279-502 µg/100 mL），トランスフェリン飽和度 6%（NR 25%-35%）及び赤血球数 2.93×10^{12}/L（NR $3.8\text{-}5.4\times10^{12}$/L）。治験担当医師は，貧血の原因として既存のクローン病が疑われると判断した。被験者は赤血球 2 単位を輸血され，ヘモグロビンは 10.5 g/dL に回復し，安定した。貧血は 2014 年 6 月 21 日に消散したが，被験者は引き続き経過観察が行われた。2014 年 6 月 23 日のファイバースコープを用いた直腸 S 状結腸鏡検査（rectosigmoidoscopy）では，肛門縁の 5 時の方向に慢性の裂肛が確認され，瘻孔外口部（fistula orifice）との関連が疑われた。また，肛門管粘膜には著明な炎症が認められ，易出血性であり，自然出血を伴った。残留便は血便ではなく，粘液は正常であった。被験者は 2014 年 6 月 24 日に退院した。

SAE：クローン病（Day 54）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 6 月 27 日に，腹痛，下痢及び心窩部痛が発現し，クローン病の悪化が疑われたため，同日入院した。被験者の排便回数は増加し，1 日 5〜10 回であった。臨床検査で閉塞は除外された。臨床検査値は以下のとおりであった：CRP 39 mg/L（NR <1.0），ヘモグロビン 10.5 g/dL（NR 12-15.4 g/dL）及び白血球数 3500/mm^3（NR 不明）。入院中の血液及び尿培養，並びに尿検査の結果に異常は認められなかった。被験者は，2014 年 7 月 4 日にクローン病の悪化から回復し，通常食に戻った。同日退院した。

(4) CNTO1275CRD3002-4002-20328

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2013-03-12 (28)	肛門膿瘍 (PERI-ANAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-14 (30)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 75.0 Height (cm): 175.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-02-13	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	129.6 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintenance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1997

Disease duration: 15.12 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-03-13	N

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
MESALAZINE	2012-11	2013-08-19	CROHN'S DISEASE	ORAL

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人男性で，2013 年 2 月 13 日に寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

CIOMS によると，被験者は喫煙者であった。

SAE/Serious infection：肛門膿瘍（Day 28）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 3 月 12 日に肛門の疼痛及び腫脹，並びに瘻孔開口部からの分泌物を訴え，救急搬送された。診察で肛門周囲膿瘍，部分的ドレナージ，局所硬結，圧痛及び肛門の 2 時の方向に液排出を伴う瘻孔が確認された。腹部は柔らかく，圧痛はなかった。被験者は同日入院した。臨床検査値は，白血球数 14.4 k/μL［正常範囲（NR）4.50-11.00 k/μL］，好中球 79.4%（NR 40.0%-74.0%）であった。

被験者は，2013 年 3 月 13 日に全身麻酔下で膿瘍の切開手術を受けた。肛門周囲膿瘍は以前からある瘻孔に隣接し，1 時から 2 時の方向に位置していた。術後の患者の状態は安定しており，発熱及び手術創からの出血もなかった。2013 年 3 月 14 日に肛門膿瘍は消散したと報告され，同日被験者は退院した。

(5) CNTO1275CRD3002-2212-20633

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2013-12 -	外陰部腟カンジダ症 (VAGINAL CANDIDIASIS)	N	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-02-23 (90)
2013-11-28 (3)	クローン病 (EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-12-12 (17)
2014-01-09 (45)	クローン病 (CROHN'S ILEITIS (COMPLICATED))	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-02-23 (90)
2014-03-09 (104)	限局性腹腔内液貯留 (INTRA-ABDOMINAL FLUID COLLECTION)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-16 (111)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 66.1 Height (cm): 160.5

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-11-26	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	129.6 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintenance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2000

Disease duration: 12.91 years

Involved areas: 回腸のみ，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Previous history

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
切除-回盲部	2014-02-07	N

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	20 mg	20
WEEK 3	METHYLPREDNISOLONE	40 mg	-
WEEK 3	PREDNISOLONE	40 mg	40
WEEK 3	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
WEEK 3	PREDNISOLONE	0 mg	0
WEEK 6	PREDNISOLONE	30 mg	30
WEEK 8	PREDNISOLONE	25 mg	25
WEEK 8	METHYLPREDNISOLONE	40 mg	-
WEEK 8	METHYLPREDNISOLONE	30 mg	-
WEEK 8	PREDNISOLONE	0 mg	0
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	25 mg	25
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	0 mg	0
SAFETY FOLLOW-UP	DEXAMETHASONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	0 mg	0
SAFETY FOLLOW-UP	HYDROCORTISONE	100 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP	DEXAMETHASONE	4 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	40 mg	40
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	30 mg	30
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	20 mg	20
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	15 mg	15
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	10 mg	10
SAFETY FOLLOW-UP	PREDNISOLONE	5 mg	5

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
MESALAZINE	2000	2013-11-29	CROHN'S DISEASE	ORAL
ORAL CONTRACEPTIVE NOS	2003	-	OTHER (CONTRACEPTION)	ORAL
CALCIUM	2013-09	-	OTHER (CALCIUM REPLACEMENT)	ORAL
KENDURAL C	2013-09	2013-11-21	CROHN'S DISEASE	ORAL
JORIX	2013-09	-	OTHER (TREATMENT OF JOINTS)	ORAL
PREDNISOLONE	2013-09	2013-10-22	CROHN'S DISEASE	ORAL
RABEPRAZOLE	2013-09	2014-02-06	OTHER (EPIGASTRIC BURNING)	ORAL
FISH OIL	2013-09	-	OTHER (JOINT TREATMENT)	ORAL
VITAMIN D NOS	2013-09	-	OTHER (LOW VITAMIN D PREVENTION)	ORAL
PREDNISOLONE	2013-10-23	2013-11-29	CROHN'S DISEASE	ORAL
PARACETAMOL	2013-11-21	-	OTHER (ANALGESIA)	ORAL
MOVICOL /01749801/	2013-11-23	2013-11-25	OTHER (EXACERBATION TO CD)	ORAL
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2013-11-28	2013-11-29	ADVERSE EVENT	ORAL
ONDANSETRON	2013-11-28	2013-11-29	ADVERSE EVENT	SUBLINGUAL
ENOXAPARIN SODIUM	2013-11-29	2013-12-12	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2013-11-29	2013-12-07	ADVERSE EVENT	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-11-29	2013-12-03	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
MORPHINE	2013-11-29	2013-11-29	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CIPROFLOXACIN	2013-11-30	2013-12-04	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
MESALAZINE	2013-11-30	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-11-30	2013-12-04	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
MORPHINE	2013-11-30	2013-12-04	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
CLOTRIMAZOLE	2013-12	2014-01-19	OTHER (CANDIASIS)	OTHER
PHOSPHATE-SANDOZ	2013-12-02	2013-12-12	ADVERSE EVENT	ORAL
PREDNISOLONE	2013-12-03	2013-12-18	ADVERSE EVENT	ORAL
OXYCODONE	2013-12-04	2013-12-05	ADVERSE EVENT	ORAL
POTASSIUM CHLORIDE	2013-12-05	2013-12-12	ADVERSE EVENT	ORAL
CIPROFLOXACIN	2013-12-05	2013-12-23	ADVERSE EVENT	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
METRONIDAZOLE	2013-12-05	2013-12-23	ADVERSE EVENT	ORAL
OXYCODONE	2013-12-05	2013-12-06	ADVERSE EVENT	ORAL
PREDNISOLONE	2013-12-19	2014-01-09	CROHN'S DISEASE	ORAL
PREDNISOLONE	2014-01-10	2014-01-15	CROHN'S DISEASE	ORAL
CIPROFLOXACIN	2014-01-16	2014-01-20	ADVERSE EVENT	ORAL
ENOXAPARIN SODIUM	2014-01-16	2014-03-11	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
METHYLPREDNISOLONE	2014-01-16	2014-01-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METOCLOPRAMIDE	2014-01-16	2014-01-16	CROHN'S DISEASE	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-01-16	2014-01-20	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
MORPHINE	2014-01-16	2014-01-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2014-01-16	2014-01-16	ADVERSE EVENT	SUBLINGUAL
OXYCODONE	2014-01-16	2014-02-17	ADVERSE EVENT	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2014-01-17	2014-01-21	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
MOVICOL /01749801/	2014-01-18	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-01-20	2014-02-07	ADVERSE EVENT	ORAL
MORPHINE	2014-01-21	2014-01-22	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
PREDNISOLONE	2014-01-22	2014-02-07	CROHN'S DISEASE	ORAL
CIPROFLOXACIN	2014-01-25	2014-02-07	ADVERSE EVENT	ORAL
CEFAZOLIN SODIUM	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
DEXAMETHASONE	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
DROPERIDOL	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
FENTANYL	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
HYDROCORTISONE	2014-02-07	2014-02-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
KETAMINE	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METARAMINOL	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2014-02-07	2014-02-10	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PARECOXIB	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PROPOFOL	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ROCURONIUM	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SUGAMMADEX	2014-02-07	2014-02-07	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CIPROFLOXACIN	2014-02-09	2014-02-12	ADVERSE EVENT	ORAL
PANTOPRAZOLE	2014-02-09	2014-02-21	ADVERSE EVENT	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-02-10	2014-02-17	ADVERSE EVENT	ORAL
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2014-02-11	2014-02-17	ADVERSE EVENT	ORAL
PREDNISOLONE	2014-02-13	2014-02-19	CROHN'S DISEASE	ORAL
FOSFOSODA /01544501/	2014-02-14	2014-02-17	ADVERSE EVENT	RECTAL
LACTULOSE	2014-02-15	2014-02-17	ADVERSE EVENT	ORAL
METOCLOPRAMIDE	2014-02-16	2014-02-20	ADVERSE EVENT	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-02-17	2014-02-22	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2014-02-17	2014-02-17	ADVERSE EVENT	ORAL
TRAMADOL	2014-02-17	2014-02-20	ADVERSE EVENT	ORAL
AMPICILLIN	2014-02-18	2014-02-21	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
CEFTRIAXONE	2014-02-18	2014-02-20	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PREDNISOLONE	2014-02-20	2014-02-26	CROHN'S DISEASE	ORAL
SPEKTRAMOX	2014-02-21	2014-02-21	ADVERSE EVENT	ORAL
CIPROFLOXACIN	2014-02-23	2014-03-03	ADVERSE EVENT	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-02-23	-	ADVERSE EVENT	ORAL
RABEPRAZOLE	2014-02-23	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
PREDNISOLONE	2014-02-27	2014-03-05	CROHN'S DISEASE	ORAL
METHOTREXATE	2014-03-04	-	CROHN'S DISEASE	SUBCUTANEOUS
FOLIC ACID	2014-03-05	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
PREDNISOLONE	2014-03-06	2014-03-13	CROHN'S DISEASE	ORAL
CIPROFLOXACIN	2014-03-12	2014-03-12	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
ENOXAPARIN SODIUM	2014-03-12	2014-03-15	ADVERSE EVENT	SUBCUTANEOUS
METRONIDAZOLE	2014-03-12	2014-03-16	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
TRAMADOL	2014-03-12	2014-03-12	ADVERSE EVENT	ORAL
CEFTRIAXONE	2014-03-13	2014-03-15	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
PANTOPRAZOLE	2014-03-14	2014-03-19	ADVERSE EVENT	ORAL
PREDNISOLONE	2014-03-14	2014-03-21	CROHN'S DISEASE	ORAL
PREDNISOLONE	2014-03-22	2014-03-29	CROHN'S DISEASE	ORAL

12) Narrative Text

被験者は4[redacted]歳の白人女性で，2013 年 11 月 26 日に寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表で示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，回盲弁狭窄，帝王切開（2 回），回盲部膿瘍の右半結腸切除術並びにアザチオプリン及び 6-メルカプトプリンに対するアレルギー反応（筋力低下及び高体温）であった。被験者は元喫煙者であり，家族歴は早期冠動脈疾患であった。

SAE/Permanent discontinuation of study agent due to AE：クローン病（Day 3）

CIOMS によると，2013 年 11 月 28 日（Day 3）に，広汎性腹痛（右腸骨窩に強い痛み）及び間欠性の悪心を訴え，救急搬送された。嘔吐及び下痢はなかった。被験者は，濃く黄みをおびた腟分泌物も訴え，入院した。

2013 年 11 月 29 日の腹部 X 線検査では，ガスの滞留した腸係蹄がみられた。同日の腹部超音波検査では，貯留物及び膿瘍はないが，小腸に活動期の炎症性変化がみられた。腸壁浮腫及び左側に広がる増生した血管を伴う小腸係蹄（5 cm 及び 10 cm）の分節型肥厚がみられた。さらに，下腹部及び肝下部に少量の遊離液体がみられた。2013 年 12 月 5 日の MR エンテログラフィー（magnetic resonance enterography）では，約 10 cm に及ぶ無光沢な炎症性腫瘤を伴う回腸末端の炎症がみられた。

2013 年 12 月 11 日に実施された腟拭い液の泌尿生殖器臨床微生物検査では，*Trichomonas vaginalis* 及び酵母細胞は陰性であり，多形及び上皮細胞並びにわずかなグラム陽性球菌及び桿菌が認められた。2013 年 12 月 11 日の尿中 *Chlamydia trachomatis* 及び *Neisseria gonorrhoeas* のリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応検査の結果は陰性であった。

被験者はステロイドを静脈内投与され，2013 年 12 月 12 日にクローン病増悪から回復した。プレドニゾロンを 8 週かけて漸減し 20 mg の維持投与にすることとして，同日に退院した。本被験者の治療にステロイドを使用したことにより，維持試験への移行が不適格となり，本事象に対する処置は「投与中止」と記録された。

SAE：クローン病（Day 45）

CIOMS によると，間欠性の悪心，嘔吐及び血尿を伴う右側腹痛及び右腸骨窩痛の悪化（1 週間）のため，2014 年 1 月 16 日に入院した。2014 年 1 月 16 日の腹部 X 線検査では，非特異的な腸内ガスがみられ，腸閉塞又は腸壁浮腫及び腹腔内遊離ガスを示す X 線検査像はみられなかった。同日の臨床検査値は，C 反応性たん白（CRP）濃度 222.4 mg/L［正常範囲（NR）<5 mg/L）］，ヘモグロビン 103 g/L（NR 115-160 g/L），ヘマトクリット 0.31（NR 0.32-0.47），白血球数 29.0×10^9/L（NR 4-11$\times10^9$/L），血小板数 463×10^9/L（NR 150-400$\times10^9$/L），好中球数 26.39×10^9/L（1.8-7.5$\times10^9$/L）であった。2014 年 1 月 17 日の便顕微鏡検査では白血球が陽性であり，便はクロストリジウム・ディフィシレエンテロトキシン A 型及び／又は B 型並びにクロストリジウ

ム・ディフィシレグルタミン酸デヒドロゲナーゼが陽性であった。2014 年 1 月 17 日の腹部超音波検査では，回腸末端の炎症及び炎症性腫瘤がみられた。

2014 年 1 月 23 日に実施した腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，腸係蹄に拡張はなく，回腸末端の狭窄及び右付属器に多数の隔壁が形成された嚢胞性の腫瘤がみられた。2014 年 1 月 24 日の骨盤部の超音波検査では，右付属器に大きな嚢胞性の腫瘤がみられた。2014 年 1 月 25 日の腫瘍マーカー検査は陰性で，内分泌検査の結果は β-HCG 陰性であった。

2014 年 2 月 7 日に，直視下での回腸結腸切除（open ileocolic resection），癒着剥離及び骨盤膿瘍のドレナージを行った。病理学的所見では，炎症性腫瘤を伴うクローン病性の回腸末端炎がみられ，過去の腸穿孔の残存徴候に関連した卵管卵巣膿瘍が疑われた。回腸切除周辺では炎症がみられたが，盲腸切除周辺に異常はみられなかった。2014 年 2 月 7 日の深部腹水の微生物学的検査では，多形細胞及びグラム陽性球菌がみられ，培養検査では *Streptococcus milleri*

群の高度の増殖及び嫌気性混合細菌の軽度の増殖がみられた。

2014 年 2 月 17 日に再度実施した腹部 X 線検査では，小腸及び大腸に複数の鏡面像がみられたが，異常膨脹は認められず，腸閉塞ではなく麻痺性イレウスが疑われた。翌日の腹部及び骨盤部の CT スキャンでは，大腸近位に消失中とみられる便塞栓が認められ，本箇所から近位の小腸拡張は前回の CT スキャン時から悪化していた。骨盤内に独立した液体貯留及び enhancing rim がみられ，先にみられた軽度の両側胸水はみられなかった。2014 年 2 月 23 日にクローン回腸炎から回復し，同日に退院した。

SAE/Serious infection：限局性腹腔内液貯留（Day 104）

CIOMS によると，2～3 日間続いた腹痛のため，2014 年 3 月 12 日に入院した。2014 年 3 月 13 日に実施した骨盤部の CT スキャンでは，吻合部分上部に独立した貯留物（直径 24 mm）がみられた。多数の小さな小胞を伴う広範囲に及ぶ fat stranding 及び隣接する回腸係蹄の肥厚がみられた。SAE である限局性腹腔内液貯留が報告され，本事象は eCRF で治験担当医師により感染症と判断された。定期血液検査では炎症性マーカーの増加がみられ，2014 年 3 月 13 日から 2014 年 3 月 16 日の臨床検査値は，CRP 40.9-98.7 mg/L（NR<5.0 mg/L），白血球数 11.6-13.6 giga/L（NR 4-11 giga/L），好中球数 8.17-11.89 giga/L（NR 1.8-7.5 giga/L）であった。被験者はシプロフロキサシン，セフトリアキソン及びメトロニダゾールを投与されて退院し，2014 年 3 月 16 日に本事象から回復した。

(6) CNTO1275CRD3002-2401-20315

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2013-01-16 (-19)	腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-04 (1)
2013-02-12 (9)	片頭痛 (MIGRAINE)	N	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-13 (10)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 104.8 Height (cm): 180.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-02-04	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	520.2 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintenance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 18JAN2012

Disease duration: 1.05 years

Involved areas: 回腸及び結腸，腸管外症状（アフタ性口内炎）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	METHYLPREDNISOLONE	16 mg	20

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
AZATHIOPRINE	2012-09-21	2013-05-03	CROHN'S DISEASE	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2012-10-17	2013-05-03	CROHN'S DISEASE	ORAL
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-01-16	2013-01-20	ADVERSE EVENT	ORAL
LEVOFLOXACIN	2013-01-16	2013-01-20	ADVERSE EVENT	ORAL
DICLOFENAC	2013-01-16	2013-01-20	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2013-01-21	2013-02-04	ADVERSE EVENT	ORAL
POTASSIUM CHLORIDE	2013-01-21	2013-01-22	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2013-01-21	2013-01-22	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
TEMOCILLIN DISODIUM	2013-01-21	2013-01-22	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	2013-01-21	2013-02-04	ADVERSE EVENT	ORAL
PARACETAMOL	2013-01-21	2013-01-21	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2013-01-21	2013-02-04	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の白人男性で，スクリーニング期に発現した下記事象（腎盂腎炎）の回復後，2013 年 2 月 4 日に寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，びらん性食道炎（ロサンゼルス分類 Grade B），真菌性食道炎の疑い，胃食道括約筋機能不全，腸骨窩痛及び左側の炎症性症候群であった。被験者は喫煙者であった。

SAE/Serious infection：腎盂腎炎（Day-19）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 1 月 16 日に左側の腹痛及び嘔吐を訴え，救急外来（ER）を受診した。被験者は数カ月間，下痢を発現していた（1 日 2～3 回）。2013 年 1 月 16 日の造影剤（静脈内投与）を用いた腹部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，遠位尿管結石及び尿管-水腎症（左腎盂に体軸方向へ直径 20 mm）がみられた。被験者は腎盂腎炎と診断された。hyoscine butylbromide，ジクロフェナク及びレボフロキサシンが投与された。

2013 年 1 月 21 日に腹痛の悪化により ER を再び受診し，同日に入院した。同日に実施した造影剤あり又はなしの腎 CT スキャンでは，左尿管（excretory tree）の中等度拡張の原因と考えられる遠位尿管内の結石（2-3 mm）及び両側腎実質における不均一な取り込み（右側で特に顕著）を認め，両側性腎盂腎炎が疑われた。腎内膿瘍又は尿管外の異常は検出できなかった。臨床検査値は，C 反応性たん白 18（正常範囲<12，単位は未報告），白血球数 16000（単位及び正常範囲の記載なし）であり，顕微鏡による尿検査は陰性であった。クローン病悪化の合併症に起因して腎盂腎炎が発現したと報告された。静脈内補液，パラセタモール，temocillin disodium，塩化ナトリウム，塩化カリウム，トラマドール塩酸塩，タムスロシン塩酸塩が投与された。被験者は 2013 年 1 月 22 日に退院し，2013 年 2 月 4 日に腎盂腎炎は消散したと報告された。

(7) CNTO1275CRD3002-3604-20820

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2014-05-16 (58)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ N	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2014-06-20 (93)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 58.0 Height (cm): 176.0

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-03-20	1	1	Ustekinumab 130 mg IV	129.6 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: N

Reason for induction early termination: WITHDRAWAL OF CONSENT

Date of early termination: 2014-09-12

Did subject enter maintenance study?: N

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30JUN2009

Disease duration: 4.72 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Currently present

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
その他肛門周囲瘻手術（瘻孔切開，瘻孔切除など）	2014-05-16	N
人工肛門の造設	2014-05-19	N

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
MESALAZINE	2009-09-29	-	CROHN'S DISEASE	ORAL

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の白人男性で，2014 年 3 月 20 日に寛解導入療法として本剤（130 mg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，肛門及び陰嚢周囲瘻に対する手術（2010 年）であった。

SAE/Serious infection/Permanent discontinuation of study agent due to AE：肛門膿瘍（Day 58）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 5 月 16 日に，下腹部痛及び疼痛を伴う肛門周囲の同心円性の腫脹のため入院した。被験者は 3 回の排便があったが，血便又は黒色便ではなかった。理学的所見では腹部は柔軟で，圧痛を認めたが，筋性防御はなかった。直腸検査では顕著な肛門狭窄，肛門周囲部の充血，圧痛及び深さ 1.5 cm の裂肛が認められた。2014 年 5 月 16 日の臨床検査値は，C 反応性たん白濃度 132.20 mg/L［正常範囲（NR）<5.2］，ヘモグロビン 120 g/L（NR 130-165 g/L），白血球数 18.49 giga/L，好中球 83.6%及び 15.46 giga/L であった。コンピュータ断層撮影スキャンでは，肛門周囲膿瘍が認められた。被験者は，2014 年 5 月 16 日に肛門周囲瘻手術

（腫瘍切開術），5 月 18 日，20 日，21 日及び 22 日にタンポンの交換，5 月 19 日に腹腔鏡下で S 状結腸人口肛門形成術を行った。組織学的検査では，真皮層に瘢痕化した膠原繊維と基質，並びにその周辺部に巨細胞を伴う中等度の慢性炎症性浸潤が認められたが，悪性腫瘍を示す組織像はなかった。以上の組織学的所見より，肛門周囲の繊維上皮腫が示唆された。

2014 年 6 月 20 日，後遺症はあったが，事象は消散した。同日，被験者は退院したが，医師より運動を控え，1 日 1 回包帯を交換し，外科を週 2 回以上受診するよう勧められた。

被験者は 2014 年 9 月 12 日に同意を撤回したため，その後の維持療法試験（CRD3003 試験）には参加しなかった。

(8) CNTO1275CRD3002-3606-20372

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
2013-06-02 (54)	胃腸炎 (INFECTIOUS GASTROENTERITIS)	Y	MILD/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-13 (65)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 44.1 Height (cm): 165.5

4) Induction Treatment Group

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Induction Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Dose Number	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-04-10	1	1	Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV	259.2 mg

6) Induction Disposition

Did subject complete the induction study?: Y

Did subject enter maintenance study?: Y

7) Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 13NOV2007

Disease duration: 5.41 years

Involved areas: 結腸のみ，腸管外症状（関節炎／関節痛）

8) Crohn's Disease Complications Before Baseline

Intra-abdominal abscess: Never

Sinus tracts/perforation: Never

Fistula: Never

Stricture complications of (CD): Never

9) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

10) Concomitant Steroids

None reported

11) Concomitant Medications

Preferred Term	Start Date	End Date	Reason	Route
MESALAZINE	2007-12-04	-	CROHN'S DISEASE	ORAL
AZATHIOPRINE	2011-12-15	2012-10-19	CROHN'S DISEASE	ORAL
DIHYDROXYALUMINUM SODIUM CARBONATE	2012-06-27	-	OTHER (ULCER PREVENTION)	ORAL
ACENOCOUMAROL	2012-11-13	-	OTHER (PREVENTION OF DEEP VEIN THROMBOSIS)	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-01-03	2013-02-04	CROHN'S DISEASE	ORAL
FERRANEM	2013-02-22	-	OTHER (ANAEMIA)	ORAL
PENTOXIFYLLINE	2013-02-22	2013-04-07	CROHN'S DISEASE	ORAL
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-06-02	2013-06-04	ADVERSE EVENT	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2013-06-02	2013-07-02	ADVERSE EVENT	ORAL
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-06-04	2013-07-07	ADVERSE EVENT	ORAL
PANCREATIN	2013-06-04	2013-06-10	ADVERSE EVENT	ORAL

12) Narrative Text

被験者は4[redacted]歳の白人女性で，2013 年 4 月 10 日に寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，貧血（クローン病が悪化し，赤血球輸血を必要とした），両膝の手術，血液製剤輸血（敗血症及び肺炎のため），齲歯，胃炎，裂孔ヘルニア，下肢浮腫を伴う低たん白血症，喉頭障害（気管切開のため），左下肢の静脈血栓症，呼吸不全（肺炎及び低たん白血症による肺水腫のため，機械的換気及び気管切開を行った），敗血症，並びに胆石症及び腎結石症の疑いであった。被験者は非喫煙者であった。

SAE/Serious infection：胃腸炎（Day 54）

CIOMS によると，被験者は嘔吐（1 回），並びに軟便及び水様性下痢（1 日 8～10 回，多いときは 10～15 回）を訴え，2013 年 6 月 2 日に入院した。被験者は食欲がなく，体重が 2～3 kg 減少した。発熱，腹痛，胸痛又は呼吸困難はなかった。2013 年 6 月 2 日の臨床検査では，下記の項目に異常が認められた：C 反応性たん白濃度 68.2 mg/L［正常範囲（NR）0-5 mg/L］，リンパ球 6.4%（NR 25%-40%），好中球 84.4%（NR 50%-70%），血小板数 662 g/L（NR 150-450 g/L）及び白血球数 26.6 g/L（NR 4.4-11.3 g/L）。2013 年 6 月 4 日の便細菌検査では，クロストリジウム・ディフィシレ抗原及びトキシン A／B は陰性であり，サルモネラ，赤痢菌，大腸菌 O124，*Yersinia enterocolitica* 又はカンピロバクターの増殖はなかった。塩酸メトクロプラミド，メトロニダゾール，塩酸ロペラミド，パンクレアチン，メサラジン，pantoprazole，acenocoumarol 及び

5%ブドウ糖液で治療を行った。治療により被験者の症状は改善し，排便回数が減り，食欲が増加し，炎症パラメータも正常値となった（正常値未入手）。2013 年 6 月 13 日に感染性胃腸炎は消散し，同日被験者は退院した。

2.7.6.4 第 III 相国際共同試験：寛解維持試験（CNTO1275CRD3003 試験，評価資料：5.3.5.1.3-1）

2.7.6.4.1 概要

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275CRD3003

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とするウステキヌマブ（以下，本剤）の寛解維持療法の安全性及び有効性の評価を目的とした第 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

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

地域	6 地域	アジア，ヨーロッパ，北米，南米，アフリカ，オセアニア
参加国	27 ヵ国	日本，韓国，ブルガリア，クロアチア，チェコ共和国，ハンガリー，ポーランド，ロシア，セルビア，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，デンマーク，フランス，ドイツ，アイスランド，アイルランド，イスラエル，イタリア，オランダ，ニュージーランド，南アフリカ，スペイン，英国，米国
実施施設	260 施設（日本 20 施設）	

(5) 公表文献（引用文献）

なし

(6) 治験実施期間

2011 年 9 月 [redacted] 日～2015 年 6 月 [redacted] 日

(7) 開発の相

第 III 相

(8) 目的

主目的

1. 寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002 で，本剤の静脈内投与により 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を対象に，本剤の皮下投与による 2 つの寛解維持療法における clinical remission を評価する。

2. 中等症から重症の活動期クローン病患者を対象に，本剤の皮下投与による 2 つの寛解維持療法における安全性を評価する。

副次目的

1. Clinical response が得られた被験者における本剤の有効性を，clinical response の維持により評価する。
2. Clinical remission が得られた被験者における本剤の有効性を，clinical remission の維持により評価する。
3. 本剤の有効性を，corticosteroid-free remission により評価する。
4. C 反応性たん白（CRP），便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン，及びその他の薬力学的バイオマーカーの変動を含め，本剤投与による薬物動態，免疫原性，及び薬力学を評価する。
5. 健康関連生活の質（QOL）に対する本剤の効果を評価する。

(9) 治験方法

本試験は，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，寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002 において本剤の静脈内投与により 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を，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た。これらの被験者を本試験の主要な対象集団とし，44 週目に主要評価項目である clinical remission を評価した。

・ プラセボ群
・ 本剤 90 mg 12 週間に 1 回皮下投与（SC q12w）（最終投与：36 週目）
・ 本剤 90 mg 8 週間に 1 回皮下投与（SC q8w）（最終投与：40 週目）

上記のランダム化された被験者が 8 週目から 32 週目の来院日までに response の消失（LOR）基準を満たした場合，本剤 90 mg SC q8w への用量調節を可能とした（用量調節は各被験者で 1 回のみ認められた）。用量調節を行った被験者については，その効果を検証するため用量調節の 16 週間後に評価を行い，clinical response が得られなかった場合は治験薬投与を中止した。

また，寛解導入試験の 8 週目に本剤による clinical response が得られなかった被験者，及び寛解導入試験でプラセボを投与されたすべての被験者（clinical response の有無を問わない）も本試験の組み入れ対象としたが，主要な対象集団には含めなかった。このうち，プラセボの静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者には，本寛解維持試験を通じてプラセボを皮下投与した。プラセボの静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者には，本試験の 0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与した。その後，8 週目に clinical response が得られた被験者は本剤 90 mg の皮下投与を開始し，32 週目まで q12w による皮下投与を継続した。8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，治験薬の投与を中止した。本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者には，本試験の 0 週目に本

剤 90 mg を皮下投与した。その後，8 週目に clinical response が得られた被験者は，40 週目まで本剤 90 mg q8w による皮下投与を継続した。8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，治験薬の投与を中止した。

更に，44 週目の安全性及び有効性評価終了時に継続投与が有益であると治験担当医師が判断した被験者は，長期継続投与期として最長 272 週目まで本試験を継続した。

本試験の二重盲検期（44 週目まで）では，独立データモニタリング委員会が被験者の安全性データをモニタリングした。なお，本試験では，中間解析は実施しなかった。

(10) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

治験実施計画書では，1275 例の被験者が 2 つの寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002 に組み入れられると想定した。これらの寛解導入試験で使用する静脈内投与製剤［ウステキヌマブ 130 mg：容量 26 mL（5 mg/mL）］のバッチに安定性上の問題が確認されたため，治験依頼者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に試験を一時中断した。この安定性上の問題を評価者が認知したことにより，評価にバイアスが生じる可能性があることから，試験の一時中断前に組み入れられた被験者（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）のデータは計画した有効性の解析には用いないこととした。したがって，これらの各試験で当初予定された被験者数を確保するため，40 例が寛解導入試験に新たに組み入れられた。

日本人被験者数の設定根拠

本試験全体の目標症例数は，44 週時のclinical remissionの割合をプラセボ群15%，8週間隔皮下投与群の割合を35%と見積もり，目標症例数を1群100例（合計300例）と設定した。「国際共同治験に関する基本的考え方について」に示された方法により，日本人集団と全集団の結果の一貫性を検討するために必要な症例数は，方法1【D(Japan)／D(all)＞0.5】で1群約25例（合計75 例），方法2【D(Japan)＞0 かつD(all)＞0】で1群約10例（合計30例）であった。これらの症例数を確保するために必要な症例数は，3001 試験のみに参加した場合，方法1で1群約120例（合計360例），方法2で1群約50例（合計150例）と見積もられ，前述の理由より，現実的ではないと考えられた。

そのため，先にも述べたとおり，3002 試験にも参加し，20 例程度を目標に可能な限り多くの日本人症例数確保に努めることとし，また，3001 試験においても，60 例程度を目標に可能な限り多くの日本人症例数確保に努めることとした。両試験から本試験への移行率を 90%と仮定した場合に，本試験に参加する日本人症例数は 70 例以上，そのうち主要有効性解析対象集団としては約 20 例が見込まれた。

3001 及び 3002 の両試験に参加し，可能な限り多くの日本人症例数確保に努めたとしても，両試験から移行しランダム化される症例数は限られるため，結果の一貫性を検討することは難しいと考えられ，集積された個別データをもとに考察することとした。

解析時

本剤の寛解導入試験を完了した合計 1281 例の被験者が本試験に組み入れられた。各対象集団における被験者数は以下のとおりであった。

- 本試験の主要な対象集団（ランダム化された被験者：寛解導入試験の 8 週目に本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者）は 397 例（31.0%）であり，以下の投与群にランダムに割り付けられた。
  - プラセボ群：133 例
  - 本剤 90 mg SC q12w 群：132 例
  - 本剤 90 mg SC q8w 群：132 例
- 884 例（69.0%）は本試験に組み入れられたが，ランダム化されなかった（ランダム化されなかった被験者）。これらの被験者の内訳は以下のとおりである。
  - プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られ，本試験でもプラセボを継続：123 例
  - プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られず，本試験の 0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与：285 例
    なお，これらの被験者で 8 週目に clinical response が得られた場合，本剤 90 mg q12w で投与を継続した。
  - 本剤による寛解導入療法で clinical response が得られず，本試験の 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与：476 例
    なお，これらの被験者で 8 週目に clinical response が得られた場合，本剤 90 mg q8w で投与を継続した。

(11) 診断及び主な選択基準

本試験の対象は，寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002 の 0 週目に治験薬を投与され，8 週目に Crohn’s Disease Activity Index（CDAI）スコアの評価を完了した被験者とした。寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 では，中等症から重症の活動期クローン病に罹患しており，過去に 1 剤以上の抗 TNF（腫瘍壊死因子）薬治療を受けたが効果不十分であったか，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。また，寛解導入試験 CNTO1275CRD3002 では，中等症から重症の活動期クローン病に罹患しており，既存治療（コルチコステロイド及び免疫調節薬）が効果不十分である，活動性炎症を有する被験者を対象とした。

(12) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

本剤［ウステキヌマブ（遺伝子組換え）］の皮下投与用製剤は，プレフィルドシリンジ［水溶液中（1 mL）に本剤 90 mg を含有］に入れられた単回投与用，無菌液剤として供給された（バルクロット番号：[redacted]）。ウステキヌマブのほか，各プレフィルドシリンジ中には L-ヒスチジン，ショ糖，ポリソルベート 80 を含有し，pH は 6.0 であった。保存剤は含有していなかった。

本剤［ウステキヌマブ（遺伝子組換え）］の静脈内投与用製剤は，2 用量のガラスバイアル［90 mg（表示量 1 mL）又は 45 mg（表示量 0.5 mL）を含有］に入れられた単回投与用，無菌液

剤として供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）。本剤の液体製剤は，1 mL あたり 90 mg のウステキヌマブを含有した。ウステキヌマブのほか，各バイアル中には L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩水和物，ショ糖，ポリソルベート 80 を含有し，pH は 6.0 であった。保存剤は含有していなかった。

(13) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

プラセボの皮下投与用製剤は，1.0 mL のプレフィルドシリンジに入れられた単回投与用，無菌液剤として供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）。各プレフィルドシリンジ中には L-ヒスチジン，ショ糖，ポリソルベート 80 を含有し，pH は 6.0 であった。

(14) 投与期間

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 週目まで継続した。

(15) 評価項目

- 薬物動態：血清中ウステキヌマブ濃度
- 免疫原性：抗ウステキヌマブ抗体
- 薬力学／バイオマーカー：血清を用いたバイオマーカー，末梢血のメッセンジャーリボ核酸（RNA）発現，粘膜生検における RNA 発現，並びに疾患及び治癒の組織学的評価
- 有効性：CDAI スコア，CRP 濃度，便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度，瘻孔の評価，壊疽性膿皮症の評価，大腸内視鏡検査（粘膜治癒）（指定施設で同意が得られた被験者のみ）
- 患者報告アウトカム：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），36-item Short-form Health Survey（SF-36）
- 安全性：有害事象，重篤な有害事象（SAE），臨床検査，バイタルサイン，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（以下，インフュージョンリアクション），注射部位反応，理学的所見
- 医療経済：医療資源の利用，Productivity Visual Analog Scale（VAS），Work Limitations Questionnaire

(16) 統計手法

解析対象集団

有効性の解析は，寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002 のいずれかの試験の 8 週目に本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者（主要な

対象集団）を対象に実施した。なお，この主要な対象集団には，試験の中断前に組み入れられた被験者は含めなかった。本試験又は寛解導入試験のいずれかで本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。また，0 週目に治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

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

主要な副次評価項目について統計学的検定を行う順を以下に示した。

1. 44 週目の clinical response（CDAI スコアにおける寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002 の 0 週目から 100 ポイント以上の減少）
2. 44 週目の clinical remission（本試験の 0 週目に本剤による clinical remission が得られていた被験者）
3. 44 週目の corticosteroid-free remission
4. 44 週目の clinical remission［抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性がなかった被験者の部分集団（寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 からの移行被験者）］

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を要約した。

44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（主要評価項目）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 又は体重別用量（～6 mg/kg）］及び寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002）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。本試験では，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群に有意差が認められた場合に，試験目的が達せられたとみなした。

同様に，主要副次評価項目は，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 又は体重別用量（～6 mg/kg）］及び寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 又は CNTO1275CRD3002）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。

本試験の主要評価項目及び主要副次評価項目における全体の第一種の過誤の水準を 0.05 にコントロールするため，試験全体及び米国固有の固定順序法を採用した。すべての統計学的な検定は両側有意水準 0.05 で実施し，名目上の p 値を表示した。

安全性の解析は，有害事象の発現割合及び種類，臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインからの変化量を要約することで評価した。安全性の要約は，投与群間の偏りのない比較を行うためのランダム化された被験者（主要な対象集団），プラセボ及び本剤が投与された被験者における全般的な安全性を評価するための治験薬が投与されたすべての被験者（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）を対象に実施した。

(17) 結果

本報告では，本寛解維持試験の 44 週目までの結果を示した。

治験対象集団

主要な対象集団（ランダム化された被験者）：

合計 397 例の被験者が本試験でランダム化された（プラセボ群：133 例，本剤 90 mg SC q12w 群：132 例，本剤 90 mg SC q8w 群：132 例）。これらの被験者のうち，女性は 224 例（56.4%），白人は 337 例（84.9%）であり，年齢の中央値は 36.0 歳，体重の中央値は 69.0 kg であった。ベースライン時の人口統計学的特性は，各投与群で同様であった（表 2.7.6.4-1）。

表 2.7.6.4-1 CRD3003 試験のベースライン時の人口統計学的特性（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	133	132	132	264	397
Age (years)					
N	133	132	132	264	397
Mean (SD)	39.5 (12.69)	38.6 (13.65)	37.9 (13.20)	38.3 (13.40)	38.7 (13.17)
Median	38.0	36.5	35.0	35.0	36.0
IQ range	(29.0; 50.0)	(27.0; 48.0)	(27.0; 46.5)	(27.0; 47.0)	(28.0; 48.0)
Range	(18; 75)	(18; 74)	(18; 72)	(18; 74)	(18; 75)
Sex					
N	133	132	132	264	397
Male	59 (44.4%)	58 (43.9%)	56 (42.4%)	114 (43.2%)	173 (43.6%)
Female	74 (55.6%)	74 (56.1%)	76 (57.6%)	150 (56.8%)	224 (56.4%)
Race					
N	133	132	132	264	397
White	115 (86.5%)	111 (84.1%)	111 (84.1%)	222 (84.1%)	337 (84.9%)
Black or African American	5 (3.8%)	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)	13 (3.3%)
Asian	7 (5.3%)	12 (9.1%)	13 (9.8%)	25 (9.5%)	32 (8.1%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Other	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (3.0%)	6 (2.3%)	8 (2.0%)
Not Reported	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	5 (1.3%)
Unknown	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.5%)
Weight (kg)					
N	129	130	130	260	389
Mean (SD)	72.31 (17.265)	69.99 (19.606)	70.61 (16.885)	70.30 (18.264)	70.97 (17.941)
Median	70.50	66.10	70.00	67.50	69.00
IQ range	(58.70; 81.90)	(56.80; 81.00)	(56.40; 80.30)	(56.60; 80.60)	(57.90; 81.10)
Range	(41.0; 131.0)	(35.0; 172.8)	(35.0; 127.8)	(35.0; 172.8)	(35.0; 172.8)
Height (cm)					
N	129	130	130	260	389

	placebo SC[a]	ustekinumab 90 mg SC q12w	ustekinumab 90 mg SC q8w	ustekinumab Combined	Total
Mean (SD)	170.80 (9.918)	169.40 (10.350)	169.12 (10.122)	169.26 (10.218)	169.77 (10.132)
Median	170.20	169.00	168.95	169.00	170.00
IQ range	(164.00; 177.00)	(162.60; 176.00)	(161.00; 175.30)	(162.00; 175.75)	(162.60; 176.50)
Range	(149.4; 193.0)	(142.4; 196.0)	(147.3; 195.6)	(142.4; 196.0)	(142.4; 196.0)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.

[TSIDEM02A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\tsidem02a.sas] 07OCT2015, 18:14

治験薬の投与を中止した被験者の割合は，各投与群で同程度であった［プラセボ群：23.3%（31 例），本剤 90 mg SC q12w 群：22.0%（29 例），本剤 90 mg SC q8w 群：22.7%（30 例）］（表 2.7.6.4-2）。主要な対象集団で最も多く報告された治験薬の投与中止理由は，効果不十分又は有害事象であった。44 週目より前に本試験を中止した被験者の割合は，プラセボ群で 9.8%（13 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 6.8%（9 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 10.6%（14 例）であった。最も多く報告された中止理由は，同意撤回であった（表 2.7.6.4-3）。

ベースライン時の疾患特性は，既存の治療法が有効ではない，難治性の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。また，ベースライン時の疾患特性は 3 つの投与群で同様であり，ベースライン時の罹患期間の中央値は 7.57 年，CDAI スコアの中央値は 311.0，血清中 CRP 濃度の中央値は 9.27 mg/L であった。

ランダム化された被験者（397 例）のうち，抗 TNF 薬が効果不十分であった被験者は 44.8%（178 例），抗 TNF 薬の投与歴があり，効果不十分又は忍容性がないことが過去に示されていない被験者は 15.6%（62 例），本試験への組み入れ前に抗 TNF 薬治療が行われなかった被験者は 39.5%（157 例）であった。また，79.3%（315 例）の被験者がベースライン時にクローン病に対する併用薬を 1 剤以上投与されており，同時点での薬剤分類ごとの併用率は，3 つの投与群で同程度であった。合計 181 例（45.6%）がコルチコステロイド（ブデソニド等），143 例（36.0%）が免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）を投与されていた。

表 2.7.6.4-2 CRD3003 試験の解析対象集団（ランダム化された被験者，試験全体/日本人）

	Entire population (397 subjects)			Japanese population (21 subjects)		
	Placebo	90 mg/ q12w	90 mg/ q8w	Placebo	90 mg/ q12w	90 mg/ q8w
Up to restart(9 subjects)						
Randomized	2	3	4	-	-	-
Treated[a]	2	3	4	-	-	-
Discontinued[b]	1	0	1	-	-	-
After restart						
Randomized	131	129	128	4	8	9
Treated[a]	131	129	127	4	8	9
Discontinued[b]	30	29	29	2	2	1
Efficacy analysis set	131	129	128	4	8	9
Safety analysis set[c]	131	129	127	4	8	9
90 mg SC q8W Dose-adjusted/Discontinued thereafter	51	29	28	1	1	2
All						
Treated[a]	133	132	131	4	8	9

[a] By planned/randomized treatment group.
[b] Discontinued study agent prior to Week 44.
[c] By actual treatment group.

[TPMDASI03A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasi03a.sas] 19JUL2016, 21:40

表 2.7.6.4-3 CRD3003 試験の中止例及び解析対象集団から除外された例
（ランダム化された被験者）

		Number of cases	Reasons (number of cases)
Subjects who discontinued study agent prior to Week 44; Randomized Subjects			
Entire population	Placebo	31	Adverse event (9), Lack of efficacy (15), Lost to follow-up - not due to lack of efficacy or AE (1), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (6)
	90 mg/q12w	29	Adverse event (12), Lack of efficacy (14), Protocol violation (1), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (2)
	90 mg/q8w	30	Adverse event (6), Lack of efficacy (15), Protocol violation (1), Lost to follow-up - not due to lack of efficacy or AE (1), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (7)
Cases excluded from Efficacy analysis set; Randomized Subjects			
Entire population	Placebo	2	Enrolled Prior to Study Re-start (2)
	90 mg/q12w	3	Enrolled Prior to Study Re-start (3)
	90 mg/q8w	4	Enrolled Prior to Study Re-start (4)
Japanese population	Placebo	0	
	90 mg/q12w	0	
	90 mg/q8w	0	
Cases excluded form Safety analysis set; treated subjects who were randomized			
Entire population	Placebo	0	
	90 mg/q12w	0	
	90 mg/q8w	0	
Japanese population	Placebo	0	
	90 mg/q12w	0	
	90 mg/q8w	0	

Source: 3003 CSR tables: TSIDS03A; Tables for answering PMDA questions: TPMDASI03A.

その他の対象集団（ランダム化されなかった被験者）：

合計 884 例が本試験に組み入れられたが，ランダム化はされなかった（プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られた被験者：123 例，プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者：285 例，本剤による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者：476 例）。ベースライン時の人口統計学的特性は，ランダム化された被験者とランダム化されなかった被験者で同様であった（表 2.7.6.4-4）。

表 2.7.6.4-4 CRD3003 試験のベースライン時の人口統計学的特性（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	123	121	164	285	221	255	476	884
Age (years)								
N	123	121	164	285	221	255	476	884
Mean (SD)	39.1 (12.46)	39.2 (12.17)	38.9 (12.48)	39.0 (12.33)	38.5 (13.01)	36.5 (11.99)	37.4 (12.50)	38.2 (12.45)
Median	38.0	37.0	38.0	38.0	38.0	34.0	36.0	37.0
IQ range	(30.0; 47.0)	(30.0; 48.0)	(27.0; 48.0)	(29.0; 48.0)	(26.0; 47.0)	(26.0; 45.0)	(26.0; 46.0)	(28.0; 47.0)
Range	(18; 73)	(18; 68)	(19; 72)	(18; 72)	(18; 70)	(18; 74)	(18; 74)	(18; 74)
Sex								
N	123	121	164	285	221	255	476	884
Male	59 (48.0%)	58 (47.9%)	78 (47.6%)	136 (47.7%)	96 (43.4%)	105 (41.2%)	201 (42.2%)	396 (44.8%)
Female	64 (52.0%)	63 (52.1%)	86 (52.4%)	149 (52.3%)	125 (56.6%)	150 (58.8%)	275 (57.8%)	488 (55.2%)
Race								
N	123	121	164	285	221	255	476	884
White	104 (84.6%)	105 (86.8%)	141 (86.0%)	246 (86.3%)	190 (86.0%)	212 (83.1%)	402 (84.5%)	752 (85.1%)
Black or African American	6 (4.9%)	4 (3.3%)	3 (1.8%)	7 (2.5%)	10 (4.5%)	6 (2.4%)	16 (3.4%)	29 (3.3%)
Asian	6 (4.9%)	8 (6.6%)	16 (9.8%)	24 (8.4%)	11 (5.0%)	27 (10.6%)	38 (8.0%)	68 (7.7%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Other	5 (4.1%)	2 (1.7%)	3 (1.8%)	5 (1.8%)	6 (2.7%)	3 (1.2%)	9 (1.9%)	19 (2.1%)
Not Reported	2 (1.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	5 (2.0%)	9 (1.9%)	12 (1.4%)
Unknown	0	2 (1.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	2 (0.2%)
Weight (kg)								
N	120	120	161	281	221	251	472	873
Mean (SD)	75.09 (18.545)	74.38 (20.545)	70.84 (17.900)	72.35 (19.120)	71.54 (20.282)	70.96 (21.248)	71.23 (20.781)	72.12 (19.981)

	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
Median	72.00	69.65	68.20	69.00	69.00	67.10	68.20	68.90
IQ range	(61.35; 87.25)	(58.20; 89.25)	(57.40; 80.40)	(57.60; 83.00)	(57.10; 81.00)	(55.50; 82.50)	(56.05; 81.90)	(57.40; 82.90)
Range	(44.1; 141.8)	(44.3; 155.6)	(35.0; 142.0)	(35.0; 155.6)	(35.0; 150.1)	(39.8; 184.0)	(35.0; 184.0)	(35.0; 184.0)
Height (cm)								
N	120	120	161	281	221	251	472	873
Mean (SD)	170.34 (9.971)	170.42 (9.504)	170.65 (9.904)	170.55 (9.718)	169.78 (9.662)	168.37 (9.032)	169.03 (9.349)	169.70 (9.572)
Median	169.30	170.00	170.20	170.20	169.30	168.00	168.55	169.30
IQ range	(164.25; 177.65)	(163.95; 176.75)	(162.50; 177.00)	(162.60; 177.00)	(162.60; 178.00)	(162.60; 175.00)	(162.60; 175.30)	(162.60; 176.40)
Range	(139.7; 192.5)	(149.8; 197.0)	(147.3; 195.6)	(147.3; 197.0)	(147.0; 198.1)	(148.0; 195.0)	(147.0; 198.1)	(139.7; 198.1)

[a] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.

治験薬の投与を中止した被験者は 455 例（51.5%）であり，最も多く報告された治験薬の投与中止理由は効果不十分であった。44 週より前に本試験を中止した被験者の割合は，プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られた被験者で 14.6%（18/123 例），clinical response が得られなかった被験者で 15.8%（45/285 例）であった。一方，本剤により clinical response が得られなかった被験者で 20.6%（98/476 例）であった。最も多く報告された中止理由は，同意撤回であった。

ベースライン時の疾患特性は，既存の治療法が有効ではない，難治性の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。ベースライン時の罹患期間の中央値は 9.19 年，CDAI スコアの中央値は 298.0，血清中 CRP 濃度の中央値は 8.1 mg/L であった。

ランダム化されなかった被験者（884 例）のうち，抗 TNF 薬が効果不十分であった被験者は 57.6%（509 例），抗 TNF 薬の投与歴があり，効果不十分又は忍容性がないことが過去に示されていない被験者は 14.3%（126 例），本試験への組み入れ前に抗 TNF 薬治療が行われなかった被験者は 28.2%（249 例）であった。クローン病の治療に対する併用薬の使用状況は，ランダム化された被験者とランダム化されなかった被験者で同様であった。また，過去にコルチコステロイド及び免疫調節薬を使用した被験者の割合は，ランダム化された被験者とランダム化されなかった被験者で同程度であった。

表 2.7.6.4-5 CRD3003 試験の解析対象集団（ランダム化されなかった被験者，試験全体）

	Entire population (884 subjects)				
	Placebo	90 mg/q12w	90 mg/q8w	130mgIV discontinued thereafter	90mgSC discontinued thereafter
Up to restart(17 subjects)					
Not randomized	3	4	4	1	5
Treated[a]	3	4	4	1	5
Discontinued[b]	2	0	2	1	5
After restart					
Not randomized	120	160	251	120	216
Treated[a]	120	160	251	120	216
Discontinued[b]	28	32	49	120	216
Efficacy analysis set	120	159	251	120	216
Safety analysis set[a]	120	160	251	120	216
All					
Safety analysis set[a]	120	160	251	120	216

[a] By actual treatment group.
[b] Discontinued study agent prior to Week 44.

[TPMDASI03B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasi03b.sas] 06JUL2016, 05:37

表 2.7.6.4-6 CRD3003 試験の解析対象集団（ランダム化されなかった被験者，日本人）

	Japanese population (53 subjects)				
	Placebo	90 mg/q12w	90 mg/q8w	130mgIV discontinued thereafter	90mgSC discontinued thereafter
After restart					
Not randomized	4	11	22	7	9
Treated[a]	4	11	22	7	9
Discontinued[b]	2	3	6	7	9
Efficacy analysis set	4	11	22	7	9
Safety analysis set[a]	4	11	22	7	9

[a] By actual treatment group.
[b] Discontinued study agent prior to Week 44.

[TPMDASI03C.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\tpmdasi03c.sas] 06JUL2016, 22:46

表 2.7.6.4-7 CRD3003 試験の中止例及び解析対象集団から除外された例
（ランダム化されなかった被験者）

		Number of cases	Reasons (number of cases)
Subjects who discontinued study agent prior to Week 44; Non-Randomized Subjects			
Entire population	Placebo	30	Adverse event (7), Lack of efficacy (15), Lost to follow-up - not due to lack of efficacy or AE (2), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (6)
	90 mg/q12w	32	Adverse event (9), Lack of efficacy (14), Lost to follow-up - not due to lack of efficacy or AE (3), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (6)
	90 mg/q8w	51	Adverse event (16), Lack of efficacy (25), Protocol violation (1), Lost to follow-up - not due to lack of efficacy or AE (1), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (8)
	130 mg IV discontinued thereafter	121	Adverse event (5), Lack of efficacy (112), Lost to follow-up - not due to lack of efficacy or AE (2), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (2)
	90 mg SC discontinued thereafter	221	Adverse event (9), Lack of efficacy (192), Protocol violation (1), Lost to follow-up - not due to lack of efficacy or AE (5), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (14)
Japanese population	Placebo	2	Adverse event (1), Lack of efficacy (1)
	90 mg/q12w	3	Adverse event (2), Lack of efficacy (1)
	90 mg/q8w	6	Adverse event (2), Lack of efficacy (1), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (3)
	130 mg IV discontinued thereafter	7	Lack of efficacy (6), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (1)
	90 mg SC discontinued thereafter	9	Lack of efficacy (6), Withdrawal of consent for administration of study agent - not due to lack of efficacy or AE (3)
Cases excluded form Safety analysis set; Treated Subjects			
Entire population	Placebo	0	
	90 mg/q12w	0	
	90 mg/q8w	0	
	130 mg IV discontinued thereafter	0	
	90 mg SC discontinued thereafter	0	
Japanese population	Placebo	0	
	90 mg/q12w	0	
	90 mg/q8w	0	
	130 mg IV discontinued thereafter	0	
	90 mg SC discontinued thereafter	0	

Source: 3003 CSR tables: TSIDS03B, TJPDS03B; Tables for answering PMDA questions: TPMDASI03B.

有効性

本試験では，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群ともに，44 週目での clinical response 及び clinical remission に基づく寛解維持療法の有効性が示された。また，主要評価項目の頑健性を含むデータ全体の結果により，主要な用法・用量として本剤 90 mg SC q8w が支持された。この用法・用量は，本剤 90 mg SC q12w と比較して多くの評価項目で治療効果が高かった。

本剤による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者での臨床効果

主要評価項目

- 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（35.9%，47/131 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（48.8%，63/129 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（53.1%，68/128 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.040 及び p=0.005）。
    - 感度分析では本剤 90 mg SC q8w の用法・用量の頑健性が示された（最も保守的な解析方法を除くすべての解析において有意差が認められた）。しかし，治療効果の傾向は主解析と同様であり，その程度も全般的に同程度であったが，本剤 90 mg SC q12w の用法・用量での感度分析では全般的に有意差は認められなかった。
    - 寛解維持期の clinical remission における本剤の治療効果は，部分集団間で全般的に同程度であった。しかし，これらの解析では体重と CRP 濃度が用量に影響を与える共変量である可能性が示唆された。

主要な副次評価項目

- 44 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（44.3%，58/131 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（58.1%，75/129 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（59.4%，76/128 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.033 及び p=0.018）。
- ベースライン時に clinical remission が得られていた被験者は主要な対象集団の約 60%であったが，このうち 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（45.6%，36/79 例）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（66.7%，52/78 例）で有意に高かった（p=0.007）。また，本剤 90 mg SC q12w 群は 56.4%（44/78 例）であり，プラセボ群の 45.6%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（p=0.189）。
- 44 週目に corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（29.8%，39/131 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（42.6%，55/129 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.9%，60/128 例）で高かった。本評価項目での両本剤群とプラセボ群との比較における名目上の p 値は p<0.05 であったが，試験全体の固定順序法ではプラセボ群との有意差が認められたのは本剤 90 mg SC q8w 群のみであったと考えられた（p=0.004）。米国固有の検定方法では，両本剤群ともにプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった。
- 抗 TNF 薬に効果不十分であった被験者の部分集団では，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（26.2%，16/61 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（38.6%，22/57 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（41.1%，23/56 例）で高かった。これらの治

療効果は全体集団と同程度であったが，この部分集団に含まれた被験者は本試験の主要な対象集団の 44.8%であり，プラセボ群との有意差を示すための十分な検出力はなかった。

その他の臨床転帰

以下の副次評価項目については，多重性の調整は行わなかった。これらの評価項目では，統計学的な有意差は名目上の p 値に基づいて提示した。

Clinical remission 及び clinical response の維持

- Clinical remission が維持された被験者の割合は，プラセボ群（26.0%，34/131 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（40.3%，52/129 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（46.1%，59/128 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.023 及び p<0.001）。
- Clinical response が維持された被験者の割合は，プラセボ群（38.2%，50/131 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（53.5%，69/129 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（53.1%，68/128 例）で有意に高かった（いずれも p=0.019）。

用量調節

- LOR 基準を満たした本剤 90 mg SC q12w 群の被験者では，本剤 90 mg SC q8w への用量調節により，用量調節を行わなかった被験者（q8w→q8w）を上回る更なる臨床効果が得られた。
- LOR 基準を適用しない解析（当初割り付けられた投与群を維持）では，本剤 90 mg SC q12w で開始し，LOR 基準に応じて q8w に調節した被験者と，本剤 90 mg SC q8w で継続投与された被験者で，最終的には clinical response 及び clinical remission が得られた被験者の割合が同程度となることが示唆された。

コルチコステロイドに関連する有効性

- 44 週目以前の 90 日間以上コルチコステロイドを併用していない条件を追加した場合の 44 週目の clinical remission と，44 週目以前の 30 日間以上コルチコステロイドを併用していない条件を追加した場合の 44 週目の clinical remission をそれぞれ解析した。それらの被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。
- 44 週目に clinical response が得られ，かつ 44 週目にコルチコステロイドを併用していなかった被験者の割合は，プラセボ群（36.6%，48/131 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（51.2%，66/129 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（50.8%，65/128 例）で有意に高かった。
- ベースライン時にコルチコステロイドを併用しており，44 週目に clinical remission 又は clinical response が得られ，かつ 44 週目にコルチコステロイドを併用していない被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤併合群で有意に高かった。また，44 週目までにコルチコステロイドの使用が中止可能となった被験者の割合は，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 群で高かった。

その他の評価項目

- 臨床的有効性の経時的な解析では，本剤 90 mg SC q12w 群と本剤 90 mg SC q8w 群で全般的に同程度であり，20 週目からプラセボ群との乖離が認められた。
- 44 週目では，寛解導入期に得られた CDAI スコアは，本剤群では改善が維持されたが，プラセボ群では悪化が認められた。CDAI スコアの寛解維持試験のベースライン時からの変化量の中央値は，プラセボ群 74.0 に対し，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群ではそれぞれ-10.0 及び-6.0 であった（それぞれ p=0.030 及び p<0.001）。
- 抗 TNF 薬治療歴のない被験者（寛解導入試験 CNTO1275CRD3002 から組み入れられた被験者）は，抗 TNF 薬治療に対して効果不十分であった被験者と比較して，clinical remission が得られた被験者の割合が全般的に高かった。抗 TNF 薬治療歴のない被験者において，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（49.0%，25/51 例）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（56.6%，30/53 例）及び本剤 90 mg SC q8w 群（65.4%，34/52 例）で高く，本剤 90 mg SC q8w 群では有意差が認められた（p=0.041）。
- 16 週目以降，寛解導入投与からのキャリーオーバー効果は認められなかった。
- 44 週目に瘻孔閉鎖効果が認められた被験者の割合は，本剤併合群で 80.0%（12/15 例），プラセボ群で 45.5%（5/11 例）であった。

炎症マーカー

- 寛解導入試験の 0 週目から本試験のベースライン時（0 週目）までの CRP 濃度の減少量の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で 44 週目まで有意に維持された。経時的な検討では，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して，本剤 90 mg SC q8w 群でより一貫して炎症がコントロールされた。
- 本試験の 0 週目における便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度の低下は 20 週目にプラセボ群と比較して両本剤群で維持され，また 44 週目では有意差が認められた。
  - 便中ラクトフェリン濃度が正常化した被験者の割合は，両本剤群では一定であったか経時的にわずかに上昇し，44 週目ではプラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった。プラセボ群では，便中ラクトフェリン濃度が正常化した被験者の割合は経時的に低下した。
  - 44 週目に便中カルプロテクチン濃度が 250 µg/g 以下又は 100 µg/g 以下であった被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった。

患者報告アウトカム及び医療経済

患者報告アウトカム

・ 44 週目の IBDQ スコアの本試験のベースライン（0 週目）からの変化量の中央値は，プラセボ群（-14.5）と比較して，本剤 90 mg SC q12w 群（-2.5）及び本剤 90 mg SC q8w 群（-2.0）で有意に小さかった（それぞれ p<0.001 及び p=0.003）。

・ 44 週目の IBDQ スコア（4 分野すべてのスコア）における変化量の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に小さかった。

・ 44 週目に IBDQ スコアで 16 ポイント以上の改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群では 50.4%（60/119 例），本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群ではそれぞれ 61.3%（73/119 例）及び 67.9%（76/112 例）であった（それぞれ p=0.140 及び p=0.014）。

・ 44 週目の SF-36 の身体的側面の QOL サマリー（PCS）スコアにおける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）で有意に小さく（p=0.003），本剤 90 mg SC q12w 群（-2.30±9.311）では小さかったものの有意差は認められなかった。44 週目の SF-36 の精神的側面の QOL サマリー（MCS）スコアにおける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。

・ SF-36 PCS スコアにおいて寛解導入試験のベースラインからの臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の改善）が認め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。また，SF-36 MCS スコアにおいて 44 週目に臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の改善）が認め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 q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群で有意に高かった。

・ 44 週目における SF-36 の分野別スコアの 0 週目からの変化量の平均値は，全般的にプラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で低かった［「全体的健康感」（p=0.055）及び「日常役割機能（精神）」（p=0.058）を除き，いずれも p<0.05］。

医療経済

・ 44 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（1.4）と比較して本剤 90 mg SC q12w 群（0.0）及び本剤 90 mg SC q8w 群（0.1）で有意に小さかった（それぞれ p=0.006 及び p=0.017）。

・ 本試験の 44 週目までの医療資源（入院及び手術）の利用は少なく，投与群間で差は認められなかった。

ランダム化されなかった被験者

・ 本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者では，本剤 90 mg の追加の皮下投与の 8 週後に，半数以上の被験者で clinical response が得られた。これらの寛解維持療法として本剤 90 mg SC q8w の投与を継続した被験者のうち，44 週目に clinical response を維持した被験者の割合は 68.1%（171/251 例），clinical remission を維持した被験者の割合は 50.2%（126/251 例）であった。

・ プラセボの静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者では，本剤の静脈内投与の 8 週後に，半数以上の被験者で clinical response が得られた。寛解維持療法として本剤 90 mg q12w の投与を継続したこれらの被験者のうち，44 週目に clinical response を維持した被験者の割合は 66.7%（106/159 例），clinical remission を維持した被験者の割合は 49.7%（79/159 例）であった。

有効性と薬物動態／免疫原性

・ 寛解維持期では全般的に，血清中ウステキヌマブ濃度と臨床的有効性（clinical response 及び clinical remission）に正の相関が認められた。また，血清中ウステキヌマブ濃度が高かった被験者において，CRP で評価された炎症マーカーの低値が認められた。

・ 24 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，24 週目の血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値が高値であるほど高かった。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では，大部分の被験者が本剤 90 mg SC q12w を投与されていた。

・ 本剤の寛解維持療法を受けていた被験者では，抗ウステキヌマブ抗体の発現後に，臨床的有効性に対する明らかな影響は認められなかった。なお，抗ウステキヌマブ抗体の発現がみられた被験者は限られていたため，これらの解析結果の評価には注意を要する。

<u>薬物動態及び免疫原性</u>

・ 本剤 90 mg q8w 及び本剤 90 mg q12w の皮下投与による寛解維持療法の実施後，その投与開始からそれぞれ約 8 週後又は約 12 週後に定常状態に達した。定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値の中央値は，本剤 90 mg SC q12w 群（0.61～0.76 μg/mL）と比較して本剤 90 mg SC q8w 群（1.97～2.24 μg/mL）で約 3 倍高かった。

・ 本剤 90 mg q8w 及び本剤 90 mg q12w の皮下投与による寛解維持療法の実施後，血清中ウステキヌマブ濃度はほぼすべての被験者で 44 週目まで維持され，トラフ濃度が検出できなかった被験者の割合は，本剤 90 mg SC q12w 群［11.1%（9/81 例）～19.1%（21/110 例）］と比較して本剤 90 mg SCq8w 群［3.2%（4/124 例）～4.9%（4/81 例）］で低かった。

・ 静脈内投与による寛解導入用量の差異が寛解維持期中の血清中ウステキヌマブ濃度に与える影響は，本試験の 16 週目までに完全に消失した。

- 本剤 90 mg SC q12w 群における血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値の中央値は，体重が最も重いグループで最も低かった。一方，本剤 90 mg SC q8w 群では血清中ウステキヌマブ濃度と体重の関連に一貫した傾向は認められなかった。
- LOR のため用量調節が必要であった被験者では，LOR が認められなかった被験者と比較して血清中ウステキヌマブ濃度が低かった。本剤 90 mg SC q12w から本剤 90 mg SC q8w への用量調節（投与頻度の増加）後，血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値の平均値の上昇が認められた。
- 本試験の 0 週目に本剤 90 mg を追加皮下投与後，本試験の 8 週目に clinical response が得られた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度は，寛解導入試験で clinical response が得られた被験者（ランダム化された被験者）で認められた濃度と同程度となった。
- 抗ウステキヌマブ抗体評価のための検体が適切に採取された 1,154 例の本剤投与例のうち，治療 52 週目までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった被験者は 27 例（2.3%）であり，その大部分の抗体価は 1：800 以下であった。本試験で抗ウステキヌマブ抗体が陽性となったこれらの 27 例の本剤投与例のうち，17 例（63.0%）では中和抗体が陽性であった。

安全性

ランダム化後に治験薬を投与された被験者における 44 週目又は用量調節の実施時点までに発現した因果関係を問わないすべての有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.4-9 及び表 2.7.6.4-10 に示す。なお，治験薬を投与されたすべての被験者における 44 週目までに発現した因果関係を問わないすべての有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある有害事象を表 2.7.6.4-11 に示す。また，SAE の詳細を 2.7.6.4.2(2)項に示す。

- 全般的に，寛解維持療法として 44 週目まで本剤 90 mg を q12w 又は q8w で皮下投与する用法・用量の忍容性は良好であった。治験薬を投与されたすべての被験者における全体の安全性プロファイルは，全般的に主要な対象集団（ランダム化された被験者）でみられたプロファイルと一貫するものであった。
- 主要な対象集団（ランダム化された被験者）では，44 週目又は用量調節の実施時点までに認められた有害事象，SAE 及び感染症の発現割合は投与群間で同程度であった。プラセボ群，本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群における有害事象，SAE 及び感染症の発現割合を表 2.7.6.4-8 に示す。

表 2.7.6.4-8 44 週目又は用量調節の実施時点までに発現した有害事象の概要
（ランダム化後に治験薬を投与された被験者）

	プラセボ群 N=133	本剤 90 mg SC q12w 群 N=132	本剤 90 mg SC q8w 群 N=131
有害事象	111 (83.5%)	106 (80.3%)	107 (81.7%)
SAE	20 (15.0%)	16 (12.1%)	13 (9.9%)
感染症	66 (49.6%)	61 (46.2%)	63 (48.1%)

- 用量調節の実施時以降のデータを解析に含めた場合でも，各投与群における有害事象の発現傾向に明らかな差異は認められなかった。
- 主要な対象集団（ランダム化された被験者）の各投与群で最も多く認められた SAE はクローン病であり，その発現割合は，プラセボ群で 5.3%（7/133 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 3.8%（5/132 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 3.1%（4/131 例）であった。
- 44 週目までに死亡及び主要心血管イベントは認められなかった。
- 44 週目までの主要な対象集団（ランダム化された被験者）における重篤な感染症の発現割合は，プラセボ群で 2.3%（3/133 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 5.3%（7/132 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 2.3%（3/131 例）であり，治験薬を投与されたすべての被験者における割合と同程度であった。
- 本試験でプラセボ群（皮下投与）に割り付けられた被験者において，44 週目までに原発性の活動性肺結核（presumed primary active pulmonary TB）が 1 例に報告された。この発現は，本剤の静脈内投与から約 10 カ月後であった。
- 本試験では 1 例に日和見感染が報告された。本事象は非重篤の有害事象（食道カンジダ症）であり，本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られず，本試験で本剤 90 mg SC q8w の投与を受けていた被験者（ランダム化されなかった被験者）での発現であった。なお，本被験者は，本事象の診断時にインフリキシマブを併用していた。
- 主要な対象集団（ランダム化された被験者）において，44 週目までに 2 例（プラセボ群及び本剤 90 mg SC q8w 群で各 1 例）に悪性腫瘍（ともに基底細胞癌）が報告された。また，ランダム化されなかった被験者では，8 件に悪性腫瘍が報告された。この内訳は，3 例（本剤が投与された被験者で 2 例，プラセボが投与された被験者で 1 例）で報告された 6 件の非メラノーマ性皮膚癌及び 1 例（本剤 90 mg SC q12w が投与された被験者）で報告された 2 件の他の悪性腫瘍［転移性の小腸腺癌（metastatic adenocarcinoma of the small bowel）及び偶発的なカルチノイド腫瘍（incidental carcinoid tumor）］であった。
- 治験薬が投与されたすべての被験者で報告された注射部位反応の発現割合［プラセボによる発現割合：1.7%（18/1032 例），本剤による発現割合：3.0%（28/947 例）］は低く，44 週目までに重篤な注射部位反応の発現はなかった。
- 本試験では，44 週目までに重篤なインフュージョンリアクション（本剤に対するアナフィラキシー反応又は遅延型過敏反応の可能性）は報告されなかった。
- 本試験では，抗ウステキヌマブ抗体の発現と注射部位反応との関連性は認められなかった。
- 血液学的検査及び血液生化学検査におけるベースライン後の顕著な異常変動はまれであり，それらの異常変動が認められた被験者の割合は投与群間でほぼ同程度であった。
- 本剤の安全性プロファイルは，被験者の体重の中央値による区分でほぼ同様であった。

結論

・ 本試験（CNTO1275CRD3003 試験）の結果により，中等症から重症の成人クローン病患者において，本剤 90 mg SC q12w 及び本剤 90 mg SC q8w の用法・用量が clinical response 及び clinical remission の維持に有効であることが一貫して明確に示された。

・ 本試験で検討した評価項目（特に，妥当で説得力のある有効性評価項目）の大部分において，本剤 90 mg SC q12w と比較して本剤 90 mg SC q8w による用法・用量は，より高い有効性を示した。

・ 中等症から重症の成人クローン病患者集団において，本剤 90 mg q12w 及び本剤 90 mg q8w の皮下投与による寛解維持療法の忍容性は，44 週間にわたり全般的に良好であった。

・ 本試験の安全性及び有効性データは，本剤の皮下投与による寛解維持療法に対し，ベネフィットがリスクを上回ることを示すものであった。

2.7.6.4.2 有害事象のデータ

(1) 有害事象の発現割合

表 2.7.6.4-9 44 週目又は用量調節の実施時点までの因果関係を問わないすべての有害事象の発現割合（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%)
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%)
単径部膿瘍	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%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
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%)
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%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
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%)
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%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
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
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%)
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%)

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
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
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

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
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
女性生殖器瘻	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%)
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 2.7.6.4-10 44 週目又は用量調節の実施時点までの治験薬と合理的に関連性がある有害事象の発現割合（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%)
単径部膿瘍	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
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%)

	placebo SC[a,b]	ustekinumab[b] 90 mg SC q12w	ustekinumab[b] 90 mg SC q8w	ustekinumab[b] Combined
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
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%)

	placebo SC[a,b]	ustekinumab[b] 90 mg SC q12w	ustekinumab[b] 90 mg SC q8w	ustekinumab[b] Combined
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 2.7.6.4-11 44 週目までの有害事象の発現割合（因果関係を問わないすべての有害事象／治験薬と合理的に関連性がある有害事象）
（治験薬を投与されたすべての被験者）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
Analysis Set: Treated subjects	242	1157	242	1157
Total number of subjects with TEAEs	198 (81.8%)	869 (75.1%)	67 (27.7%)	318 (27.5%)
System-organ class/preferred term				
感染症および寄生虫症	117 (48.3%)	484 (41.8%)	33 (13.6%)	146 (12.6%)
鼻咽頭炎	22 (9.1%)	124 (10.7%)	5 (2.1%)	22 (1.9%)
上気道感染	23 (9.5%)	89 (7.7%)	8 (3.3%)	33 (2.9%)
副鼻腔炎	7 (2.9%)	44 (3.8%)	2 (0.8%)	12 (1.0%)
胃腸炎	8 (3.3%)	37 (3.2%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
尿路感染	9 (3.7%)	37 (3.2%)	1 (0.4%)	12 (1.0%)
インフルエンザ	7 (2.9%)	36 (3.1%)	1 (0.4%)	6 (0.5%)
ウイルス性胃腸炎	6 (2.5%)	26 (2.2%)	0	1 (0.1%)
気管支炎	5 (2.1%)	25 (2.2%)	1 (0.4%)	5 (0.4%)
口腔ヘルペス	4 (1.7%)	18 (1.6%)	2 (0.8%)	9 (0.8%)
ウイルス感染	5 (2.1%)	15 (1.3%)	0	4 (0.3%)
肛門膿瘍	8 (3.3%)	14 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.3%)
結膜炎	2 (0.8%)	13 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)
咽頭炎	2 (0.8%)	13 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)
耳感染	1 (0.4%)	12 (1.0%)	0	6 (0.5%)
外陰腟真菌感染	3 (1.2%)	12 (1.0%)	0	4 (0.3%)
口腔カンジダ症	1 (0.4%)	11 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
歯膿瘍	1 (0.4%)	10 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)
膀胱炎	0	9 (0.8%)	0	3 (0.3%)
肺炎	2 (0.8%)	9 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
鼻炎	1 (0.4%)	7 (0.6%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
皮下組織膿瘍	0	7 (0.6%)	0	3 (0.3%)
外陰部腟カンジダ症	0	7 (0.6%)	0	2 (0.2%)
皮膚真菌感染	0	6 (0.5%)	0	4 (0.3%)
下気道感染	2 (0.8%)	6 (0.5%)	0	2 (0.2%)
レンサ球菌性咽頭炎	4 (1.7%)	6 (0.5%)	2 (0.8%)	3 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.8%)	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)
毛包炎	2 (0.8%)	5 (0.4%)	0	2 (0.2%)
麦粒腫	1 (0.4%)	5 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
扁桃炎	0	5 (0.4%)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)
帯状疱疹	3 (1.2%)	4 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
直腸膿瘍	2 (0.8%)	4 (0.3%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
ブドウ球菌皮膚感染	0	4 (0.3%)	0	0
腹部膿瘍	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
急性扁桃炎	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
蜂巣炎	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
慢性副鼻腔炎	0	3 (0.3%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.8%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	0
細菌性結膜炎	2 (0.8%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
せつ	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
耳下腺炎	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
気道感染	2 (0.8%)	3 (0.3%)	0	0
ウイルス性気道感染	2 (0.8%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
歯感染	4 (1.7%)	3 (0.3%)	3 (1.2%)	1 (0.1%)
細菌性膣炎	0	3 (0.3%)	0	0
痔瘻感染	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
虫垂炎	0	2 (0.2%)	0	0
菌血症	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
憩室炎	0	2 (0.2%)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
眼感染	0	2 (0.2%)	0	0
歯肉炎	0	2 (0.2%)	0	0
ヘリコバクター感染	0	2 (0.2%)	0	0
膿痂疹	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
切開部位感染	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
迷路炎	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
喉頭炎	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
食道カンジダ症	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
外耳炎	0	2 (0.2%)	0	0
直腸周囲膿瘍	0	2 (0.2%)	0	0
腹膜炎	0	2 (0.2%)	0	0
術後創感染	0	2 (0.2%)	0	0
皮膚感染	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
白癬感染	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
足部白癬	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
気管気管支炎	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
膣膿瘍	0	2 (0.2%)	0	0
腹部感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
四肢膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0
汗腺膿瘍	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
歯槽骨炎	0	1 (0.1%)	0	0
肛門カンジダ症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
真菌性肛門感染	0	1 (0.1%)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
クラミジア感染	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
感染性湿疹	0	1 (0.1%)	0	0
感染性腸炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
細菌性腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
細菌性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
細菌性消化管感染	0	1 (0.1%)	0	0
真菌性性器感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肛径部膿瘍	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
Ｃ型肝炎	0	1 (0.1%)	0	0
伝染性単核症肝炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
単純ヘルペス	2 (0.8%)	1 (0.1%)	2 (0.8%)	1 (0.1%)
感染性瘻孔	0	1 (0.1%)	0	0
大葉性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0
限局性感染	0	1 (0.1%)	0	0
粘膜感染	0	1 (0.1%)	0	0
マイコプラズマ感染	0	1 (0.1%)	0	0
鼻前庭炎	0	1 (0.1%)	0	0
眼帯状疱疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
中耳炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
爪囲炎	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
歯冠周囲炎	0	1 (0.1%)	0	0
歯周炎	2 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
毛巣嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
歯髄炎	0	1 (0.1%)	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.1%)	0	0
ロタウイルス感染	0	1 (0.1%)	0	0
敗血症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔気管支炎	0	1 (0.1%)	0	0
小腸内細菌過剰増殖	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
軟部組織感染	0	1 (0.1%)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
ストーマ部膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0
気管炎	0	1 (0.1%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腟感染	0	1 (0.1%)	0	0
水痘	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
前庭神経炎	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性発疹	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性上気道感染	3 (1.2%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
創傷感染	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
膿瘍	1 (0.4%)	0	0	0
感染性下痢	2 (0.8%)	0	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.4%)	0	0	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.4%)	0	0	0
前立腺感染	1 (0.4%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	0	0	0
結核	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
トリコモナス性外陰部腟炎	2 (0.8%)	0	0	0
胃腸障害	116 (47.9%)	459 (39.7%)	23 (9.5%)	72 (6.2%)
クローン病	34 (14.0%)	150 (13.0%)	6 (2.5%)	11 (1.0%)
腹痛	26 (10.7%)	99 (8.6%)	3 (1.2%)	11 (1.0%)
悪心	19 (7.9%)	85 (7.3%)	8 (3.3%)	20 (1.7%)
嘔吐	13 (5.4%)	56 (4.8%)	2 (0.8%)	8 (0.7%)
下痢	16 (6.6%)	45 (3.9%)	2 (0.8%)	5 (0.4%)
上腹部痛	8 (3.3%)	33 (2.9%)	2 (0.8%)	5 (0.4%)
便秘	5 (2.1%)	28 (2.4%)	1 (0.4%)	4 (0.3%)
痔瘻	6 (2.5%)	19 (1.6%)	0	2 (0.2%)
小腸閉塞	1 (0.4%)	19 (1.6%)	0	1 (0.1%)
アフタ性口内炎	5 (2.1%)	18 (1.6%)	0	3 (0.3%)
腹部膨満	5 (2.1%)	17 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	3 (1.2%)	16 (1.4%)	0	1 (0.1%)
痔核	6 (2.5%)	14 (1.2%)	0	1 (0.1%)
下腹部痛	2 (0.8%)	13 (1.1%)	0	2 (0.2%)
裂肛	3 (1.2%)	13 (1.1%)	0	0
消化不良	4 (1.7%)	13 (1.1%)	0	0
肛門周囲痛	0	13 (1.1%)	0	0
直腸出血	2 (0.8%)	12 (1.0%)	0	0
胃炎	1 (0.4%)	10 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
血便排泄	1 (0.4%)	10 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	2 (0.8%)	10 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
齲歯	2 (0.8%)	8 (0.7%)	0	0
肛門直腸不快感	0	6 (0.5%)	0	0
放屁	1 (0.4%)	6 (0.5%)	1 (0.4%)	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
嚥下障害	0	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)
排便回数増加	3 (1.2%)	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腹部不快感	0	4 (0.3%)	0	0
食中毒	1 (0.4%)	4 (0.3%)	0	0
腸閉塞	0	4 (0.3%)	0	0
大腸狭窄	1 (0.4%)	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)
肛門狭窄	0	3 (0.3%)	0	0
血性下痢	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
びらん性食道炎	0	3 (0.3%)	0	0
吐血	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0
口の錯感覚	0	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)
歯痛	5 (2.1%)	3 (0.3%)	0	0
肛門の炎症	2 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
肛門そう痒症	0	2 (0.2%)	0	0
便意切迫	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
小腸炎	0	2 (0.2%)	0	0
腸管皮膚瘻	0	2 (0.2%)	0	0
便失禁	0	2 (0.2%)	0	0
糞塊	0	2 (0.2%)	0	0
変色便	0	2 (0.2%)	0	0
胃腸出血	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
胃腸音異常	0	2 (0.2%)	0	0
腸管瘻	0	2 (0.2%)	0	0
腸管狭窄	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
大腸閉塞	0	2 (0.2%)	0	0
粘液便	0	2 (0.2%)	0	0
口内炎	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
埋伏歯	0	2 (0.2%)	0	0
腹部癒着	0	1 (0.1%)	0	0
腹部ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
腹部硬直	0	1 (0.1%)	0	0
肛門びらん	0	1 (0.1%)	0	0
肛門皮膚垂	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
肛門直腸狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
唾液欠乏	0	1 (0.1%)	0	0
胆汁酸吸収不良	0	1 (0.1%)	0	0
便通不規則	0	1 (0.1%)	0	0
呼気臭	0	1 (0.1%)	0	0
口唇炎	0	1 (0.1%)	0	0
大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
結腸瘻	0	1 (0.1%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
周期性嘔吐症候群	0	1 (0.1%)	0	0
歯不快感	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
口内乾燥	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0
十二指腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
細菌叢異常症	0	1 (0.1%)	0	0
腸炎	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
おくび	0	1 (0.1%)	0	0
便量増加	0	1 (0.1%)	0	0
びらん性胃炎	0	1 (0.1%)	0	0
胃十二指腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
胃腸管瘻	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
歯肉潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0
舌痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
痔出血	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
回腸瘻	0	1 (0.1%)	0	0
回腸狭窄	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
麻痺性イレウス	0	1 (0.1%)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
メレナ	0	1 (0.1%)	0	0
食道不快感	0	1 (0.1%)	0	0
食道狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
食道炎	0	1 (0.1%)	0	0
口腔内不快感	0	1 (0.1%)	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	1 (0.1%)	0	0
口腔内痛	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
膵炎	0	1 (0.1%)	0	0
歯周病	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
嚢炎	0	1 (0.1%)	0	0
直腸しぶり	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
レッチング	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
小腸狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
舌潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.4%)	0	0	0
歯肉出血	1 (0.4%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.4%)	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	1 (0.4%)	0	0	0
嚥下痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	64 (26.4%)	247 (21.3%)	14 (5.8%)	30 (2.6%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
関節痛	39 (16.1%)	133 (11.5%)	11 (4.5%)	17 (1.5%)
背部痛	7 (2.9%)	44 (3.8%)	2 (0.8%)	2 (0.2%)
筋肉痛	1 (0.4%)	19 (1.6%)	0	4 (0.3%)
四肢痛	0	19 (1.6%)	0	4 (0.3%)
関節炎	9 (3.7%)	15 (1.3%)	0	1 (0.1%)
筋骨格痛	2 (0.8%)	12 (1.0%)	0	1 (0.1%)
頚部痛	3 (1.2%)	9 (0.8%)	1 (0.4%)	0
筋力低下	0	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)
骨粗鬆症	0	5 (0.4%)	0	0
腱炎	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	0
側腹部痛	0	4 (0.3%)	0	0
凧径部痛	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4%)	4 (0.3%)	0	0
関節腫脹	2 (0.8%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	0
筋痙縮	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0
筋骨格硬直	3 (1.2%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
変形性関節症	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
滑液嚢腫	0	3 (0.3%)	0	0
弾発指	0	3 (0.3%)	0	0
椎間板突出	0	2 (0.2%)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
骨減少症	0	2 (0.2%)	0	0
顎痛	0	2 (0.2%)	0	0
関節周囲炎	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
多発性関節炎	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腱痛	0	2 (0.2%)	0	0
腱鞘炎	0	2 (0.2%)	0	0
腸炎性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0
骨痛	0	1 (0.1%)	0	0
滑液包炎	0	1 (0.1%)	0	0
尾骨痛	0	1 (0.1%)	0	0
肋軟骨炎	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
椎間関節症候群	0	1 (0.1%)	0	0
指変形	0	1 (0.1%)	0	0
瘻孔分泌物	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
足変形	0	1 (0.1%)	0	0
椎間板変性症	0	1 (0.1%)	0	0
関節滲出液	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
関節硬直	0	1 (0.1%)	0	0
筋緊張	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
筋攣縮	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
骨壊死	0	1 (0.1%)	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.1%)	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.1%)	0	0
脊柱変形	0	1 (0.1%)	0	0
変形性脊椎症	0	1 (0.1%)	0	0
脊椎痛	0	1 (0.1%)	0	0
滑膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
顎関節症候群	0	1 (0.1%)	0	0
斜頚	0	1 (0.1%)	0	0
骨喪失	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
線維筋痛	1 (0.4%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4%)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.4%)	0	0	0
関節リウマチ	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	31 (12.8%)	213 (18.4%)	9 (3.7%)	75 (6.5%)
発疹	8 (3.3%)	45 (3.9%)	5 (2.1%)	18 (1.6%)
そう痒症	2 (0.8%)	26 (2.2%)	0	7 (0.6%)
ざ瘡	1 (0.4%)	19 (1.6%)	0	7 (0.6%)
脱毛症	1 (0.4%)	16 (1.4%)	1 (0.4%)	8 (0.7%)
湿疹	2 (0.8%)	11 (1.0%)	0	3 (0.3%)
寝汗	1 (0.4%)	11 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)
蕁麻疹	2 (0.8%)	9 (0.8%)	0	1 (0.1%)
乾癬	0	8 (0.7%)	0	3 (0.3%)
多汗症	0	7 (0.6%)	0	3 (0.3%)
皮膚病変	2 (0.8%)	7 (0.6%)	0	2 (0.2%)
接触性皮膚炎	0	6 (0.5%)	0	0
皮膚乾燥	0	6 (0.5%)	0	2 (0.2%)
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	6 (0.5%)	0	1 (0.1%)
皮膚嚢腫	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	0
紅斑	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	3 (0.3%)
結節性紅斑	0	5 (0.4%)	0	0
日光角化症	1 (0.4%)	4 (0.3%)	0	0
水疱	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)
皮膚炎	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
酒さ	0	3 (0.3%)	0	0
冷汗	0	2 (0.2%)	0	0
過角化	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
扁平苔癬	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
光線過敏性反応	0	2 (0.2%)	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
全身性皮疹	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
丘疹性皮疹	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚局面	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異汗性湿疹	0	1 (0.1%)	0	0
斑状出血	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
温熱性紅斑	0	1 (0.1%)	0	0
汗腺炎	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
多毛症	0	1 (0.1%)	0	0
機械性蕁麻疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
汗疹	0	1 (0.1%)	0	0
爪の障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
壊疽性膿皮症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
斑状皮疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
麻疹様発疹	0	1 (0.1%)	0	0
小水疱性皮疹	0	1 (0.1%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚障害	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚亀裂	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚色素過剰	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚浮腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	1 (0.1%)	0	0
中毒性皮疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0	0
薬疹	1 (0.4%)	0	0	0
網状皮斑	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.4%)	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (19.0%)	195 (16.9%)	12 (5.0%)	74 (6.4%)
発熱	20 (8.3%)	69 (6.0%)	3 (1.2%)	10 (0.9%)
疲労	11 (4.5%)	47 (4.1%)	2 (0.8%)	15 (1.3%)
注射部位紅斑	2 (0.8%)	22 (1.9%)	2 (0.8%)	22 (1.9%)
インフルエンザ様疾患	9 (3.7%)	14 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
無力症	2 (0.8%)	13 (1.1%)	0	5 (0.4%)
末梢性浮腫	2 (0.8%)	11 (1.0%)	2 (0.8%)	2 (0.2%)
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	10 (0.9%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
注射部位疼痛	0	7 (0.6%)	0	6 (0.5%)
胸部不快感	2 (0.8%)	6 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)
注射部位そう痒感	0	6 (0.5%)	0	6 (0.5%)
末梢腫脹	1 (0.4%)	6 (0.5%)	0	2 (0.2%)
倦怠感	0	5 (0.4%)	0	0
悪寒	1 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
注射部位腫脹	0	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)
冷感	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
注射部位内出血	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
注射部位発疹	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
恥骨上痛	0	2 (0.2%)	0	0
腋窩痛	0	1 (0.1%)	0	0
胸痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異形成	0	1 (0.1%)	0	0
顔面浮腫	0	1 (0.1%)	0	0
異常感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
治癒不良	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注入部位発疹	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位炎症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位神経損傷	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位浮腫	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位知覚異常	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位小水疱	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
局所腫脹	0	1 (0.1%)	0	0
疼痛	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脊椎痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
嚢胞	1 (0.4%)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
口渇	1 (0.4%)	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	1 (0.4%)	0	0	0
ワクチン接種部位腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
神経系障害	39 (16.1%)	178 (15.4%)	11 (4.5%)	52 (4.5%)
頭痛	23 (9.5%)	112 (9.7%)	6 (2.5%)	37 (3.2%)
片頭痛	6 (2.5%)	22 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.2%)
浮動性めまい	4 (1.7%)	10 (0.9%)	0	6 (0.5%)
錯感覚	3 (1.2%)	7 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.2%)
体位性めまい	1 (0.4%)	6 (0.5%)	0	4 (0.3%)
感覚鈍麻	2 (0.8%)	6 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
失神	2 (0.8%)	6 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
嗜眠	0	5 (0.4%)	0	2 (0.2%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
振戦	0	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)
味覚異常	0	4 (0.3%)	0	4 (0.3%)
坐骨神経痛	0	4 (0.3%)	0	0
手根管症候群	0	2 (0.2%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
緊張性頭痛	0	2 (0.2%)	0	0
筋萎縮性側索硬化症	0	1 (0.1%)	0	0
自律神経ニューロパチー	0	1 (0.1%)	0	0
平衡障害	0	1 (0.1%)	0	0
頚髄神経根障害	0	1 (0.1%)	0	0
痙攣	0	1 (0.1%)	0	0
脱髄	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
労作性めまい	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	1 (0.1%)	0	0
知覚過敏	0	1 (0.1%)	0	0
意識消失	0	1 (0.1%)	0	0
腰髄神経根障害	0	1 (0.1%)	0	0
記憶障害	0	1 (0.1%)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
嗅覚錯誤	0	1 (0.1%)	0	0
周期性四肢運動障害	0	1 (0.1%)	0	0
失神寸前の状態	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経根障害	0	1 (0.1%)	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.1%)	0	0
感覚障害	0	1 (0.1%)	0	0
くも膜下出血	0	1 (0.1%)	0	0
側頭葉てんかん	0	1 (0.1%)	0	0
三叉神経痛	1 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	0
視野欠損	0	1 (0.1%)	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.4%)	0	0	0
松果体嚢胞	1 (0.4%)	0	0	0
傾眠	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (11.2%)	135 (11.7%)	2 (0.8%)	24 (2.1%)
咳嗽	9 (3.7%)	48 (4.1%)	0	5 (0.4%)
口腔咽頭痛	5 (2.1%)	32 (2.8%)	1 (0.4%)	10 (0.9%)
鼻閉	9 (3.7%)	16 (1.4%)	1 (0.4%)	4 (0.3%)
鼻漏	4 (1.7%)	12 (1.0%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔うっ血	3 (1.2%)	10 (0.9%)	0	3 (0.3%)
呼吸困難	0	8 (0.7%)	0	2 (0.2%)
喘息	0	7 (0.6%)	0	0
鼻出血	1 (0.4%)	4 (0.3%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
湿性咳嗽	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	0	3 (0.3%)	0	0
上気道咳症候群	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
無気肺	0	2 (0.2%)	0	0
咽頭紅斑	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.1%)	0	0
咽喉乾燥	0	1 (0.1%)	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.1%)	0	0
鼻粘膜障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
鼻茸	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
鼻中隔弯曲	0	1 (0.1%)	0	0
非感染性気管支炎	0	1 (0.1%)	0	0
副鼻腔不快感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
咽頭浮腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胸水	0	1 (0.1%)	0	0
咽喉刺激感	0	1 (0.1%)	0	0
咽喉絞扼感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血管運動性鼻炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
鼻閉塞	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	20 (8.3%)	87 (7.5%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)
挫傷	3 (1.2%)	12 (1.0%)	0	0
裂傷	1 (0.4%)	7 (0.6%)	0	0
肉離れ	0	7 (0.6%)	0	0
処置による疼痛	3 (1.2%)	7 (0.6%)	0	0
半月板損傷	0	4 (0.3%)	0	0
節足動物咬傷	0	3 (0.3%)	0	0
転倒	0	3 (0.3%)	0	0
手骨折	0	3 (0.3%)	0	0
靭帯捻挫	4 (1.7%)	3 (0.3%)	0	0
創傷	0	3 (0.3%)	0	0
上顆炎	0	2 (0.2%)	0	0
足骨折	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折	0	2 (0.2%)	0	0
切開部位痛	0	2 (0.2%)	0	0
筋断裂	0	2 (0.2%)	0	0
処置によるめまい	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腹部損傷	0	1 (0.1%)	0	0
腹部創離開	0	1 (0.1%)	0	0
アルコール中毒	0	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.1%)	0	0
術後貧血	0	1 (0.1%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
吻合部狭窄	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
動物咬傷	0	1 (0.1%)	0	0
足関節部骨折	0	1 (0.1%)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.1%)	0	0
骨挫傷	0	1 (0.1%)	0	0
胸部損傷	0	1 (0.1%)	0	0
鎖骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0
胃腸吻合部漏出	0	1 (0.1%)	0	0
頭部損傷	2 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
熱射病	0	1 (0.1%)	0	0
注入に伴う反応	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
関節損傷	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
下肢骨折	0	1 (0.1%)	0	0
神経損傷	0	1 (0.1%)	0	0
処置後下痢	0	1 (0.1%)	0	0
処置後血腫	0	1 (0.1%)	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
術後イレウス	0	1 (0.1%)	0	0
処置による悪心	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0
引っかき傷	0	1 (0.1%)	0	0
脊柱損傷	0	1 (0.1%)	0	0
胸骨損傷	0	1 (0.1%)	0	0
ストーマ部炎症	0	1 (0.1%)	0	0
サンバーン	0	1 (0.1%)	0	0
眼の擦過傷	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
滑膜断裂	0	1 (0.1%)	0	0
腱断裂	0	1 (0.1%)	0	0
熱傷	0	1 (0.1%)	0	0
歯牙破折	0	1 (0.1%)	0	0
各種物質毒性	0	1 (0.1%)	0	0
創合併症	0	1 (0.1%)	0	0
吻合部出血	1 (0.4%)	0	0	0
眼の熱傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
四肢損傷	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.4%)	0	0	0
臨床検査	19 (7.9%)	76 (6.6%)	7 (2.9%)	20 (1.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (0.7%)	0	2 (0.2%)
体重減少	3 (1.2%)	8 (0.7%)	0	1 (0.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	6 (0.5%)	0	2 (0.2%)
ヘモグロビン減少	1 (0.4%)	6 (0.5%)	0	1 (0.1%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
血中ブドウ糖増加	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	0
好中球数増加	0	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血小板数増加	0	5 (0.4%)	0	0
白血球数増加	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	2 (0.2%)
血中カリウム減少	0	4 (0.3%)	0	0
肝機能検査異常	5 (2.1%)	4 (0.3%)	3 (1.2%)	2 (0.2%)
リンパ球数減少	0	4 (0.3%)	0	3 (0.3%)
血中クレアチニン増加	2 (0.8%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肝酵素上昇	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
血清フェリチン減少	0	3 (0.3%)	0	0
体重増加	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (0.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
ヘマトクリット減少	2 (0.8%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
心拍数増加	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
ブドウ球菌検査陽性	0	2 (0.2%)	0	0
ビタミンD減少	0	2 (0.2%)	0	0
白血球数減少	0	2 (0.2%)	0	0
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.1%)	0	0
血中カルシウム増加	0	1 (0.1%)	0	0
血中電解質異常	0	1 (0.1%)	0	0
血中マグネシウム減少	0	1 (0.1%)	0	0
血中リン減少	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	1 (0.1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (0.1%)	0	0
体温上昇	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
酸素飽和度低下	0	1 (0.1%)	0	0
子宮頚部スミア異常	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.1%)	0	0
出血時間延長	1 (0.4%)	0	0	0
血中アルブミン減少	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
好酸球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
臨床検査異常	1 (0.4%)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
総蛋白減少	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
精神障害	6 (2.5%)	66 (5.7%)	2 (0.8%)	9 (0.8%)
うつ病	2 (0.8%)	25 (2.2%)	1 (0.4%)	5 (0.4%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
不安	1 (0.4%)	12 (1.0%)	0	1 (0.1%)
不眠症	2 (0.8%)	12 (1.0%)	0	0
睡眠障害	1 (0.4%)	5 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)
錯乱状態	0	2 (0.2%)	0	0
幻覚	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
パニック発作	0	2 (0.2%)	0	0
異常な夢	0	1 (0.1%)	0	0
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.1%)	0	0
双極性障害	0	1 (0.1%)	0	0
抑うつ気分	0	1 (0.1%)	0	0
解離性障害	0	1 (0.1%)	0	0
易刺激性	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
精神状態変化	0	1 (0.1%)	0	0
気分動揺	0	1 (0.1%)	0	0
神経過敏	0	1 (0.1%)	0	0
心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.1%)	0	0
ストレス	0	1 (0.1%)	0	0
自殺念慮	0	1 (0.1%)	0	0
リビドー減退	1 (0.4%)	0	0	0
代謝および栄養障害	12 (5.0%)	62 (5.4%)	0	2 (0.2%)
脱水	1 (0.4%)	15 (1.3%)	0	0
低カリウム血症	3 (1.2%)	13 (1.1%)	0	0
食欲減退	1 (0.4%)	8 (0.7%)	0	2 (0.2%)
ビタミンＤ欠乏	2 (0.8%)	6 (0.5%)	0	0
鉄欠乏	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	4 (0.3%)	0	0
低アルブミン血症	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0
痛風	3 (1.2%)	2 (0.2%)	0	0
高血糖	0	2 (0.2%)	0	0
栄養障害	0	2 (0.2%)	0	0
体液貯留	0	1 (0.1%)	0	0
高コレステロール血症	0	1 (0.1%)	0	0
高脂血症	0	1 (0.1%)	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.1%)	0	0
低リン酸血症	0	1 (0.1%)	0	0
血液量減少症	0	1 (0.1%)	0	0
ビタミンＢ６欠乏	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
亜鉛欠乏	0	1 (0.1%)	0	0
糖尿病	1 (0.4%)	0	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
血液およびリンパ系障害	10 (4.1%)	60 (5.2%)	0	7 (0.6%)
貧血	5 (2.1%)	25 (2.2%)	0	1 (0.1%)
鉄欠乏性貧血	3 (1.2%)	11 (1.0%)	0	1 (0.1%)
白血球減少症	2 (0.8%)	6 (0.5%)	0	1 (0.1%)
リンパ球減少症	1 (0.4%)	6 (0.5%)	0	2 (0.2%)
白血球増加症	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)
リンパ節症	0	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)
血小板増加症	0	3 (0.3%)	0	0
慢性疾患の貧血	0	1 (0.1%)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.1%)	0	0
好中球減少症	0	1 (0.1%)	0	0
脾腫	0	1 (0.1%)	0	0
特発性血腫	0	1 (0.1%)	0	0
眼障害	13 (5.4%)	51 (4.4%)	2 (0.8%)	7 (0.6%)
眼乾燥	1 (0.4%)	5 (0.4%)	1 (0.4%)	0
霧視	0	5 (0.4%)	0	4 (0.3%)
眼瞼炎	0	4 (0.3%)	0	0
眼痛	1 (0.4%)	4 (0.3%)	1 (0.4%)	0
流涙増加	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)
霰粒腫	0	3 (0.3%)	0	0
白内障	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
結膜出血	0	2 (0.2%)	0	0
眼刺激	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
眼そう痒症	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
眼部腫脹	0	2 (0.2%)	0	0
光視症	0	2 (0.2%)	0	0
ぶどう膜炎	0	2 (0.2%)	0	0
眼精疲労	0	1 (0.1%)	0	0
乱視	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
結膜充血	0	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼湿疹	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
眼瞼下垂	0	1 (0.1%)	0	0
緑内障	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
遠視	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
虹彩炎	0	1 (0.1%)	0	0
黄斑円孔	0	1 (0.1%)	0	0
眼部不快感	0	1 (0.1%)	0	0
眼充血	3 (1.2%)	1 (0.1%)	0	0
高眼圧症	0	1 (0.1%)	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
老視	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
瞳孔反射障害	0	1 (0.1%)	0	0
瞳孔不同	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
網膜梗塞	0	1 (0.1%)	0	0
斜視	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
視力低下	2 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.4%)	0	0	0
角膜炎	1 (0.4%)	0	0	0
視力障害	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害	4 (1.7%)	37 (3.2%)	1 (0.4%)	10 (0.9%)
高血圧	1 (0.4%)	10 (0.9%)	0	2 (0.2%)
深部静脈血栓症	0	7 (0.6%)	0	1 (0.1%)
ほてり	1 (0.4%)	7 (0.6%)	0	4 (0.3%)
低血圧	0	4 (0.3%)	0	0
潮紅	1 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
血腫	0	2 (0.2%)	0	0
末梢冷感	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
本態性高血圧症	0	1 (0.1%)	0	0
血栓症	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
静脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0
腎および尿路障害	6 (2.5%)	35 (3.0%)	0	1 (0.1%)
腎結石症	3 (1.2%)	11 (1.0%)	0	0
排尿困難	0	5 (0.4%)	0	0
腎仙痛	0	3 (0.3%)	0	0
尿管結石	0	2 (0.2%)	0	0
頻尿	2 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
蛋白尿	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
腎不全	0	2 (0.2%)	0	0
膀胱痙縮	0	1 (0.1%)	0	0
血尿	0	1 (0.1%)	0	0
失禁	0	1 (0.1%)	0	0
夜間頻尿	0	1 (0.1%)	0	0
乏尿	0	1 (0.1%)	0	0
多尿	0	1 (0.1%)	0	0
腎嚢胞	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腎機能障害	0	1 (0.1%)	0	0
腎尿細管壊死	0	1 (0.1%)	0	0
尿道狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
腎臓痛	1 (0.4%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	12 (5.0%)	29 (2.5%)	0	5 (0.4%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
卵巣嚢胞	1 (0.4%)	6 (0.5%)	0	0
月経困難症	2 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
女性生殖器瘙	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
バルトリン嚢腫	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
バルトリン腺炎	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乳房痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乳房圧痛	0	1 (0.1%)	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
勃起不全	0	1 (0.1%)	0	0
生殖器痛	0	1 (0.1%)	0	0
閉経期症状	0	1 (0.1%)	0	0
性器浮腫	0	1 (0.1%)	0	0
会陰瘙	0	1 (0.1%)	0	0
会陰痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
閉経後出血	0	1 (0.1%)	0	0
月経前症候群	0	1 (0.1%)	0	0
処女膜強靱	0	1 (0.1%)	0	0
陰嚢嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
性機能不全	0	1 (0.1%)	0	0
子宮脱	0	1 (0.1%)	0	0
腟嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
腟排気音	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腟出血	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
女性外陰部潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0
外陰腟乾燥	0	1 (0.1%)	0	0
無月経	1 (0.4%)	0	0	0
乳房分泌	1 (0.4%)	0	0	0
乳房腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
女性化乳房	1 (0.4%)	0	0	0
月経過多	2 (0.8%)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.4%)	0	0	0
精巣痛	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	2 (0.8%)	20 (1.7%)	0	3 (0.3%)
頻脈	0	9 (0.8%)	0	1 (0.1%)
動悸	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	2 (0.2%)
狭心症	0	2 (0.2%)	0	0
心房細動	0	2 (0.2%)	0	0
心筋症	0	1 (0.1%)	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.1%)	0	0
心室性期外収縮	0	1 (0.1%)	0	0
心粗動	1 (0.4%)	0	0	0

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
耳および迷路障害	4 (1.7%)	19 (1.6%)	0	6 (0.5%)
回転性めまい	3 (1.2%)	7 (0.6%)	0	3 (0.3%)
耳痛	0	3 (0.3%)	0	0
耳鳴	0	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)
耳管機能障害	0	1 (0.1%)	0	0
聴覚障害	0	1 (0.1%)	0	0
メニエール病	0	1 (0.1%)	0	0
耳漏	0	1 (0.1%)	0	0
鼓膜障害	0	1 (0.1%)	0	0
鼓膜穿孔	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乗物酔い	1 (0.4%)	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）	7 (2.9%)	19 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
皮膚乳頭腫	1 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
基底細胞癌	2 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
大腸腺腫	0	2 (0.2%)	0	0
アクロコルドン	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱の良性新生物	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚良性新生物	0	1 (0.1%)	0	0
卵巣良性腫瘍	0	1 (0.1%)	0	0
唾液腺の良性新生物	0	1 (0.1%)	0	0
カルチノイド腫瘍	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血管腫	0	1 (0.1%)	0	0
ケラトアカントーマ	0	1 (0.1%)	0	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.1%)	0	0
卵巣腺腫	0	1 (0.1%)	0	0
脂漏性角化症	0	1 (0.1%)	0	0
小腸腺癌	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
乳腺線維腺腫	1 (0.4%)	0	0	0
髄膜腫	1 (0.4%)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害	5 (2.1%)	17 (1.5%)	0	0
季節性アレルギー	4 (1.7%)	8 (0.7%)	0	0
薬物過敏症	1 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0
過敏症	0	2 (0.2%)	0	0
４型過敏症	0	2 (0.2%)	0	0
動物アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0
医療機器アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	11 (1.0%)	0	2 (0.2%)

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
胆石症	0	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)
胆嚢炎	1 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
胆管炎	0	1 (0.1%)	0	0
肝嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
肝機能異常	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脂肪肝	0	1 (0.1%)	0	0
内分泌障害	1 (0.4%)	8 (0.7%)	0	1 (0.1%)
副腎機能不全	1 (0.4%)	4 (0.3%)	0	0
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0
続発性副腎皮質機能不全	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (0.8%)	5 (0.4%)	0	0
妊娠	1 (0.4%)	5 (0.4%)	0	0
自然流産	1 (0.4%)	0	0	0
社会環境	4 (1.7%)	3 (0.3%)	0	0
パートナーの妊娠	2 (0.8%)	3 (0.3%)	0	0
人工乳房使用者	1 (0.4%)	0	0	0
物質乱用者	1 (0.4%)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.1%)	0	0
抜歯	0	1 (0.1%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4%)	0	0	0
大動脈二尖弁	1 (0.4%)	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.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events

(2) 中止に至った有害事象の詳細（44 週目又は用量調節の実施時点まで）

1) 全集団

表 2.7.6.4-12 因果関係を問わないすべての中止に至った有害事象（ランダム化後に治験薬が投与された被験者）

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 q8w	130 mg IV	1008-10423	2[redacted]/M		90.0 mg	133/7	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		2202-10534	3[redacted]/F		90.0 mg	92/41	妊娠	PREGNANCY	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		1049-20148	4[redacted]/F		90.0 mg	187/10	大腸狭窄	SPLENIC FLEXURE STENOSIS	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	6 mg/kg IV	3314-10330	2[redacted]/F		90.0 mg	234/232	妊娠	PREGNANCY	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
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
		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
		4301-20660	1[redacted]/M		0 mg	218/6	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	6 mg/kg IV	1018-10167	5[redacted]/M		0 mg	141/124	痔瘻	NEW LEFT PERIANAL FISTULA	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		1057-10264	4[redacted]/F		90.0 mg	105/Ongoing	腸管瘻	INTESTINAL FISTULA	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

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
		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
		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
		1025-21033	2[redacted]/F		0 mg	220/Ongoing	妊娠	PREGNANCY	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Placebo SC	130 mg IV	1069-10230	3[redacted]/M		0 mg	145/4	痔瘻	ANAL FISTULA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		4803-10456	3[redacted]/M		0 mg	330/13	大腸穿孔	COLON PERFORATION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		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
		2704-20776	4[redacted]/M		0 mg	276/14	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	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
		5302-20191	3[redacted]/M		0 mg	347/33	腸膀胱瘻	COLOVESICAL FISTULA DRAINING FAECES	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		3429-20401	2[redacted]/F		0 mg		妊娠	PREGNANCY	No	No	N	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		4002-20467	5[redacted]/F		0 mg	243/40	クローン病	CROHN DISEASE EXACERBATION	No	No	N	MILD	NOT RELATED	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 2.7.6.4-13 治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象（ランダム化後に治験薬が投与された被験者）

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.

2) 日本人集団

表 2.7.6.4-14 中止に至った有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象

（ランダム化後に治験薬が投与された被験者）

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	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

[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.

[LPMDASF17B.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_PMDA\lpmdasf17b.sas] 20SEP2016, 21:43

(3) 中止に至った有害事象の詳細（44 週目まで）

1) 全集団

表 2.7.6.4-15 中止に至った有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象（治験薬が投与された被験者）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
Yes	Placebo SC	130 mg IV	1069-10230	3[redacted]/M		0 mg	145/4	痔瘻	ANAL FISTULA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10280	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/79	90.0 mg		無力症	INTENSE ASTHENIA	No	No	Y	SEVERE	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/F	90 mg SC q8w/79	90.0 mg		うつ病	DEPRESSIVE SYNDROM	No	No	Y	SEVERE	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4803-10456	3[redacted]/M		0 mg	330/13	大腸穿孔	COLON PERFORATION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			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
			2704-20776	4[redacted]/M		0 mg	276/14	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	3404-10331	4[redacted]/F	90 mg SC q8w/106	0 mg	223/39	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			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
			5302-20191	3[redacted]/M		0 mg	347/33	腸膀胱瘻	COLOVESICAL FISTULA DRAINING FAECES	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3429-20401	2[redacted]/F		0 mg		妊娠	PREGNANCY	No	No	N	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4002-20467	5[redacted]/F		0 mg	243/40	クローン病	CROHN DISEASE EXACERBATION	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	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

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			4104-10647	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/51	0 mg	162/14	クローン病	CROHN DISEASE RELAPSE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			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
			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
			4301-20660	1[redacted]/M		0 mg	218/6	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	1018-10167	5[redacted]/M		0 mg	141/124	痔瘻	NEW LEFT PERIANAL FISTULA	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1057-10264	4[redacted]/F		90.0 mg	105/Ongoing	腸管瘻	INTESTINAL FISTULA	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			4201-10360	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/133	0 mg	241/133	腹膜炎	PERITONITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			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
			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

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			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
			1025-21033	2[redacted]/F		0 mg	220/Ongoing	妊娠	PREGNANCY	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	90 mg SC q8w	130 mg IV	1008-10423	2[redacted]/M		90.0 mg	133/7	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2202-10534	3[redacted]/F		90.0 mg	92/41	妊娠	PREGNANCY	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1049-20148	4[redacted]/F		90.0 mg	187/10	大腸狭窄	SPLENIC FLEXURE STENOSIS	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4213-20895	3[redacted]/M	90 mg SC q8w/58	0 mg	155/98	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	1046-10129	4[redacted]/F	90 mg SC q8w/85	0 mg	162/113	嚢炎	RECTAL BLEEDING DUE TO POUCH INFLAMATION	No	No	N	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10330	2[redacted]/F		90.0 mg	234/232	妊娠	PREGNANCY	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
No	Placebo SC	Placebo IV	1027-10490	4[redacted]/F	Placebo SC/170	0 mg	247/10	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	C. DIFFICILE COLITIS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/F	Placebo SC/170	0 mg		クローン病	CROHNS PROCTOCOLITIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5619-10586	5[redacted]/M	Placebo SC/148	0 mg	227/13	クローン病	INPATIENT HOSPITALISATION DUE TO CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4803-10691	3[redacted]/F		0 mg	223/10	クローン病	WORSENING OF CROHN DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4211-11160	2[redacted]/F	/57	0 mg	70/Ongoing	クローン病	WORSENING OF THE CROHN`S DISEASE	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			3610-20093	3[redacted]/F	Placebo SC/60	0 mg	238/116	女性生殖器瘻	SIGMOIDEO-PELVIC FISTULA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			2708-20212	3[redacted]/F		0 mg	247/Ongoing	骨喪失	BONE LOSS	No	No	N	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			1008-21023	7[redacted]/F	Placebo SC/64	0 mg		斑状丘疹状皮疹	MACULOPAPULAR RASH ON CHEST AND BACK	No	No	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	130 mg IV	Placebo IV	3610-10283	2[redacted]/F		129.6 mg	115/13	妊娠	PREGNANCY	No	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1001-10406	3[redacted]/F		129.6 mg	66/26	クローン病	CROHN'S DISEASE FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4209-10427	4[redacted]/F		0 mg	285/42	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4216-10627	2[redacted]/M		0 mg	196/Ongoing	クローン病	DETERIORATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			1015-10811	5[redacted]/F		0 mg	264/52	ブドウ球菌性肺炎	STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA	Yes	No	Y	MODERATE	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1017-10876	5[redacted]/M		129.6 mg	107/Ongoing	クローン病	WORSENING OF CROHNS	No	No	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			2405-10944	5[redacted]/F		129.6 mg	78/Ongoing	腹部膿瘍	ABDOMINAL PARIETAL ABCESS	Yes	No	N	MILD	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				5[redacted]/F		129.6 mg		腸管皮膚瘻	ENTERO-CUTANEOUS FISTULA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2711-10966	3[redacted]/M		90.0 mg	137/68	腹部膿瘍	ABDOMINAL ABSCESS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			1067-11019	5[redacted]/F		0 mg	200/Ongoing	脱髄	OTHER DEMYELINATING DISEASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM	No	No	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			4810-20266	2[redacted]/F		0 mg	303/90	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALANINE AMINOTRASFERASE	No	No	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3415-20381	4[redacted]/M		129.6 mg		関節痛	WORSENING OF ARTHRALGIA	No	No	N	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3301-20481	2[redacted]/F		90.0 mg	129/27	小腸閉塞	DISTAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-20607	4[redacted]/F		0 mg	162/7	クローン病	CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3610-20680	5[redacted]/F		129.6 mg		クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	90 mg SC	130 mg IV	1053-10175	4[redacted]/F		90.0 mg	126/Ongoing	クローン病	WORSENING CROHNS DISEASE	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			5608-10248	1[redacted]/F		90.0 mg	73/30	腸管狭窄	BOWEL STRICTURE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5617-10424	4[redacted]/F		90.0 mg	65/153	くも膜下出血	SUB ARACHNOID HAEMORRHAGE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			1078-10778	5[redacted]/F		90.0 mg	98/15	皮膚有棘細胞癌	SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN SITU LEFT FACE	No	No	N	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5601-10905	2[redacted]/F		90.0 mg	110/4	クローン病	EXACERBATION OF CHROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-10910	5[redacted]/F		90.0 mg	298/25	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1006-10974	4[redacted]/M		90.0 mg	226/19	下痢	INCREASED DIARRHEA	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			2206-11016	2[redacted]/F		90.0 mg	72/7	クローン病	FLARE OF CROHN'S WITH MOUTH ULCERS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1017-11103	2[redacted]/M		90.0 mg	108/Ongoing	C型肝炎	HEPATITIS C	Yes	No	N	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			3425-20103	4[redacted]/M		90.0 mg	131/Ongoing	関節痛	ARTHRALGIA	No	No	N	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			2704-20348	2[redacted]/F		90.0 mg	240/14	腸管狭窄	ILEOCOLIC STRICTURE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5608-20690	2[redacted]/F		90.0 mg	312/30	クローン病	EXCACERBATION OF CROHNS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1068-20821	2[redacted]/M		0 mg	227/26	疼痛	BODY AHCES AFTER INJECTION	No	No	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-20944	3[redacted]/F		90.0 mg	85/10	クローン病	FLARE UP OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
		6 mg/kg IV	3314-10284	2[redacted]/F		0 mg	164/27	クローン病	SEVERE FLARE UP OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3425-10566	3[redacted]/F		0 mg	160/31	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1049-10618	6[redacted]/M		90.0 mg	101/Ongoing	筋萎縮性側索硬化症	AMYOTROPIC LATERAL SCLEROSIS	No	No	N	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			2204-10689	2[redacted]/F		90.0 mg	107/15	クローン病	EXACERBATION OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10908	1[redacted]/F		90.0 mg	101/188	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-10955	4[redacted]/F		90.0 mg	108/12	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4202-11150	2[redacted]/M		90.0 mg	172/37	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			4706-20298	3[redacted]/F		90.0 mg	112/22	クローン病	FLARE OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3417-20377	3[redacted]/F		90.0 mg	247/9	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4212-20536	4[redacted]/M		90.0 mg	80/106	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1018-20621	4[redacted]/M		90.0 mg	95/Ongoing	好中球数増加	FURTHER INCREASE OF NEUTROPHIL	No	No	N	MODERATE	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.

2) 日本人集団

表 2.7.6.4-16 中止に至った有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある中止に至った有害事象（治験薬が投与された被験者）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
Yes	90 mg SC q12w	6 mg/kg IV	4201-10360	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/133	0 mg	241/133	腹膜炎	PERITONITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			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
	90 mg SC q8w	130 mg IV	4213-20895	3[redacted]/ M	90 mg SC q8w/58	0 mg	155/98	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
No	Placebo SC	Placebo IV	4211-11160	2[redacted]/F	/57	0 mg	70/Ongoing	クローン病	WORSENING OF THE CROHN`S DISEASE	No	No	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	130 mg IV	Placebo IV	4209-10427	4[redacted]/F		0 mg	285/42	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4216-10627	2[redacted]/ M		0 mg	196/Ongoing	クローン病	DETERIORATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	90 mg SC	6 mg/kg IV	4202-11150	2[redacted]/ M		90.0 mg	172/37	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4212-20536	4[redacted]/ M		90.0 mg	80/106	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	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.

2.7.6.4.3 重篤な有害事象のデータ

(1) 重篤な有害事象の詳細（44 週目又は用量調節の実施時点まで）

1) 全集団

表 2.7.6.4-17 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象（ランダム化後に治験薬を投与された被検者）

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 q8w	130 mg IV	1015-10352	4[redacted]/M		90.0 mg	71/5	大腸狭窄	COLONIC STRICTURE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1008-10423	2[redacted]/M		90.0 mg	100/3	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2[redacted]/M		90.0 mg	108/2	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2[redacted]/M		90.0 mg	133/7	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		3420-10556	3[redacted]/F		0 mg	259/65	クローン病	FLAIR OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		3201-10889	4[redacted]/F	/121	90.0 mg	107/22	クローン病	WORSENING OF CHRON'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4[redacted]/F	/121	0 mg	165/13	クローン病	WORSENING OF CHRON'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		2704-10988	3[redacted]/F		90.0 mg	387/5	卵巣腺腫	BENIGN OVARIAN MUCINOUS CYSTADENOMA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
		1049-20148	4[redacted]/F		90.0 mg	187/10	大腸狭窄	SPLENIC FLEXURE STENOSIS	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	6 mg/kg IV	4112-10497	4[redacted]/M		90.0 mg	196/9	クローン病	RELAPSE OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		4212-10505	3[redacted]/M	/57	90.0 mg	104/9	大腸閉塞	COLONIC OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		2712-10954	2[redacted]/F	/142	90.0 mg	75/26	片頭痛	SEVERE MIGRAINE HEADACHE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1043-10979	3[redacted]/F	/167	0 mg	216/27	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1022-20641	3[redacted]/F		90.0 mg	63/3	腹痛	ABDOMINAL PAIN	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

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
		1007-20955	2[redacted]/M		90.0 mg	347/2	肺炎	PNEUMONIA	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1016-21010	3[redacted]/M		90.0 mg	177/37	眼帯状疱疹	HERPES ZOSTER KERATOCONJUNCTIVITIS	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
90 mg SC q12w	130 mg IV	1006-10085	6[redacted]/F	/163	90.0 mg	160/3	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1018-10162	4[redacted]/F		0 mg	222/55	アレルギー性輸血反応	DELAYED ALLERGIC REACTION, LIKELY DUE TO IRON INFUSION OR BLOOD TRANSFUSION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
		1096-10651	5[redacted]/M		90.0 mg	96/6	ウイルス性胃腸炎	VIRAL GASTROENTERITIS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		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
		2204-20144	2[redacted]/M		0 mg	270/3	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		3414-20406	2[redacted]/M		90.0 mg	237/10	虫垂炎	APPENDICITIS	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		4301-20660	1[redacted]/M		0 mg	218/6	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	6 mg/kg IV	1091-10100	2[redacted]/M		90.0 mg	93/4	自殺念慮	SUICIDAL IDEATION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2[redacted]/M		90.0 mg	113/73	クローン病	WORSENING CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2[redacted]/M		90.0 mg	318/7	クローン病	WORSENING CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1018-10167	5[redacted]/M		0 mg	264/5	クローン病	EXARCEBATION OF PERIANALCROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
		2301-10432	2[redacted]/F		90.0 mg	157/2	胃腸炎	GASTROENTERITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

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
		4211-10438	7[redacted]/F		0 mg	120/27	虫垂炎	APPENDICITIS	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			7[redacted]/F		0 mg		菌血症	BACTEREMIA	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		4107-10677	2[redacted]/F		90.0 mg	233/8	クローン病	CROHN'S DISEASE RELAPSE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		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
		4602-10902	6[redacted]/M		90.0 mg	74/40	術後創感染	POST-OPERATIVE WOUND INFECTION".	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			6[redacted]/M		0 mg	217/10	カンピロバクター胃腸炎	CAMPILOBACTER GASTRO ENTERITIS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1005-20434	6[redacted]/M		0 mg	362/3	本態性高血圧症	PRIMARY IDIOPATHIC HYPERTENSION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Placebo SC	130 mg IV	1007-10134	2[redacted]/F		0 mg	167/5	肺炎	PNEUMONIA	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1069-10230	3[redacted]/M		0 mg	145/4	痔瘻	ANAL FISTULA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		1013-10255	3[redacted]/M		0 mg	195/8	物質乱用者	TRANSIENT CHEMICAL ABUSE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		3312-10374	4[redacted]/F	/141	0 mg	180/3	頭痛	ACUTE HEADACHE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		4803-10456	3[redacted]/M		0 mg	330/13	大腸穿孔	COLON PERFORATION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		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
		3306-10796	2[redacted]/M		0 mg	333/4	痔瘻	ANAL FISTULA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		4603-10805	5[redacted]/F	/56	0 mg	106/10	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		2202-20506	6[redacted]/F	/183	0 mg	157/216	関節痛	WORSENING OF ARTHRALGIA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
		1049-20520	6[redacted]/F	/173	0 mg	210/31	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		2704-20776	4[redacted]/M		0 mg	276/14	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

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
	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
		5609-10637	4[redacted]/F		0 mg	261/4	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS, NEW	Yes	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
		1010-10794	3[redacted]/F	/141	0 mg	187/17	クローン病	CROHN FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		2714-10929	3[redacted]/F	/204	0 mg	166/50	線維筋痛	EXACERBATION OF FIBROMYALGIA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1001-11014	4[redacted]/F		0 mg	132/1	髄膜腫	MENINGIOMA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		5302-20191	3[redacted]/M		0 mg	347/33	腸膀胱瘻	COLOVESICAL FISTULA DRAINING FAECES	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		1022-20548	5[redacted]/M	/168	0 mg	172/2	腰部脊柱管狭窄症	LUMBAR SPINAL STENOSIS	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		1120-20848	6[redacted]/F		0 mg	357/3	クローン病	WORSENING OF CROHNS	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		2606-20878	2[redacted]/M		0 mg	192/8	肺炎	RIGHT ALVEOLAR PNEUMONIA	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED	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.

2) 日本人集団

表 2.7.6.4-18 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象（ランダム化後に治験薬を投与された被検者）

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 q8w	6 mg/kg IV	4212-10505	3[redacted]/M	/57	90.0 mg	104/9	大腸閉塞	COLONIC OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
90 mg SC q12w	6 mg/kg IV	4211-10438	7[redacted]/F		0 mg	120/27	虫垂炎	APPENDICITIS	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			7[redacted]/F		0 mg		菌血症	BACTEREMIA	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		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

[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.

(2) 重篤な有害事象の詳細（44 週目まで）

1) 全集団

表 2.7.6.4-19 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象（治験薬を投与された被検者）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
Yes	Placebo SC	130 mg IV	1007-10134	2[redacted]/F		0 mg	167/5	肺炎	PNEUMONIA	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1069-10230	3[redacted]/M		0 mg	145/4	痔瘻	ANAL FISTULA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1013-10255	3[redacted]/M		0 mg	195/8	物質乱用者	TRANSIENT CHEMICAL ABUSE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10280	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/79	90.0 mg		無力症	INTENSE ASTHENIA	No	No	Y	SEVERE	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/F	90 mg SC q8w/79	90.0 mg		うつ病	DEPRESSIVE SYNDROM	No	No	Y	SEVERE	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3312-10374	4[redacted]/F	/141	0 mg	180/3	頭痛	ACUTE HEADACHE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4803-10456	3[redacted]/M		0 mg	330/13	大腸穿孔	COLON PERFORATION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			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
			1089-10632	4[redacted]/F	90 mg SC q8w/81	0 mg	183/12	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/F	90 mg SC q8w/81	0 mg	184/11	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3306-10727	5[redacted]/M	90 mg SC q8w/85	0 mg	142/8	インフルエンザ	INFLUENZA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			3306-10796	2[redacted]/M		0 mg	333/4	痔瘻	ANAL FISTULA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4603-10805	5[redacted]/F	/56	0 mg	106/10	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				5[redacted]/F	90 mg SC q8w/56	90.0 mg	167/83	クローン病	WORSENING CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			2202-20506	6[redacted]/F	/183	0 mg	157/216	関節痛	WORSENING OF ARTHRALGIA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			1049-20520	6[redacted]/F	/173	0 mg	210/31	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2704-20776	4[redacted]/M		0 mg	276/14	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	3404-10331	4[redacted]/F	90 mg SC q8w/106	0 mg	223/39	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			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
			3428-10434	2[redacted]/M	90 mg SC q8w/113	90.0 mg	250/3	腎結石症	NEPHROLITHIASIS LEFT	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5609-10637	4[redacted]/F		0 mg	261/4	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS, NEW	Yes	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			1010-10794	3[redacted]/F	/141	0 mg	187/17	クローン病	CROHN FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2714-10929	3[redacted]/F	/204	0 mg	166/50	線維筋痛	EXACERBATION OF FIBROMYALGIA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1001-11014	4[redacted]/F		0 mg	132/1	髄膜腫	MENINGIOMA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5302-20191	3[redacted]/M		0 mg	347/33	腸膀胱瘻	COLOVESICAL FISTULA DRAINING FAECES	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5104-20303	5[redacted]/F	90 mg SC q8w/113	90.0 mg	171/12	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1022-20548	5[redacted]/M	/168	0 mg	172/2	腰部脊柱管狭窄症	LUMBAR SPINAL STENOSIS	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1120-20848	6[redacted]/F		0 mg	357/3	クローン病	WORSENING OF CROHNS	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2606-20878	2[redacted]/M		0 mg	192/8	肺炎	RIGHT ALVEOLAR PNEUMONIA	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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	1006-10085	6[redacted]/F	/163	90.0 mg	160/3	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1018-10162	4[redacted]/F		0 mg	222/55	アレルギー性輸血反応	DELAYED ALLERGIC REACTION, LIKELY DUE TO IRON INFUSION OR BLOOD TRANSFUSION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			4104-10647	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/51	0 mg	162/14	クローン病	CROHN DISEASE RELAPSE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			1096-10651	5[redacted]/M		90.0 mg	96/6	ウイルス性胃腸炎	VIRAL GASTROENTERITIS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			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
			3415-10880	5[redacted]/F	90 mg SC q8w/45	0 mg	214/5	肩回旋筋腱板症候群	OUTLET IMPINGEMENT SYNDROME	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ 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
			2204-20144	2[redacted]/M		0 mg	270/3	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3414-20406	2[redacted]/M		90.0 mg	237/10	虫垂炎	APPENDICITIS	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4301-20660	1[redacted]/M		0 mg	218/6	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	1091-10100	2[redacted]/M		90.0 mg	93/4	自殺念慮	SUICIDAL IDEATION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/M		90.0 mg	113/73	クローン病	WORSENING CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
				2[redacted]/M		90.0 mg	318/7	クローン病	WORSENING CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1018-10167	5[redacted]/M		0 mg	264/5	クローン病	EXARCEBATION OF PERIANALCROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4201-10360	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/133	0 mg	241/133	腹膜炎	PERITONITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/F	90 mg SC q8w/133	0 mg	300/26	胆嚢炎	CHOLECYSTITIS	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			2301-10432	2[redacted]/F		90.0 mg	157/2	胃腸炎	GASTROENTERITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4211-10438	7[redacted]/F		0 mg	120/27	虫垂炎	APPENDICITIS	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				7[redacted]/F		0 mg		菌血症	BACTEREMIA	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4107-10677	2[redacted]/F		90.0 mg	233/8	クローン病	CROHN'S DISEASE RELAPSE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1013-10741	5[redacted]/M	90 mg SC q8w/55	0 mg	210/41	クローン病	CROHN'S FLARE, WORSENING	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
				5[redacted]/M	90 mg SC q8w/55	90.0 mg	299/28	クローン病	CROHN'S FLARE, WORSENING	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			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
			4602-10902	6[redacted]/M		90.0 mg	74/40	術後創感染	POST-OPERATIVE WOUND INFECTION".	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				6[redacted]/M		0 mg	217/10	カンピロバクター胃腸炎	CAMPILOBACTER GASTRO ENTERITIS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5605-20330	2[redacted]/F	90 mg SC q8w/64	90.0 mg	324/3	クローン病	CROHN'S EXACERBATION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1005-20434	6[redacted]/M		0 mg	362/3	本態性高血圧症	PRIMARY IDIOPATHIC HYPERTENSION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	90 mg SC q8w	130 mg IV	1015-10352	4[redacted]/M		90.0 mg	71/5	大腸狭窄	COLONIC STRICTURE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			1008-10423	2[redacted]/M		90.0 mg	100/3	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/M		90.0 mg	108/2	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/M		90.0 mg	133/7	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1080-10452	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/57	90.0 mg	292/17	肺炎球菌性肺炎	PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3420-10556	3[redacted]/F		0 mg	259/65	クローン病	FLAIR OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3201-10889	4[redacted]/F	/121	90.0 mg	107/22	クローン病	WORSENING OF CHRON'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/F	/121	0 mg	165/13	クローン病	WORSENING OF CHRON'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2704-10988	3[redacted]/F		90.0 mg	387/5	卵巣腺腫	BENIGN OVARIAN MUCINOUS CYSTADENOMA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			1049-20148	4[redacted]/F		90.0 mg	187/10	大腸狭窄	SPLENIC FLEXURE STENOSIS	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4213-20895	3[redacted]/M	90 mg SC q8w/58	0 mg	155/98	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	1046-10129	4[redacted]/F	90 mg SC q8w/85	0 mg	220/3	胃腸出血	GATROINTESTINAL BLEED	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2709-10296	3[redacted]/M	90 mg SC q8w/57	90.0 mg	132/325	クローン病	SEVERE ABDOMINAL PAIN DUE TO CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/M	90 mg SC q8w/57	90.0 mg	353/104	クローン病	CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
				3[redacted]/M	90 mg SC q8w/57	90.0 mg	368/118	大葉性肺炎	LEFT LOWER LOBE PNEUMONIA	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3420-10322	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/49	0 mg	274/3	腹部ヘルニア	ABDOMINAL WALL HERNIA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4112-10497	4[redacted]/M		90.0 mg	196/9	クローン病	RELAPSE OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4212-10505	3[redacted]/M	/57	90.0 mg	104/9	大腸閉塞	COLONIC OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-10954	2[redacted]/F	/142	90.0 mg	75/26	片頭痛	SEVERE MIGRAINE HEADACHE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1043-10979	3[redacted]/F	/167	0 mg	216/27	ウイルス感染	VIRAL SYNDROME	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1022-20641	3[redacted]/F		90.0 mg	63/3	腹痛	ABDOMINAL PAIN	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1007-20955	2[redacted]/M		90.0 mg	347/2	肺炎	PNEUMONIA	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1016-21010	3[redacted]/M		90.0 mg	177/37	眼帯状疱疹	HERPES ZOSTER KERATOCONJUNCTIVITIS	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
No	Placebo SC	Placebo IV	1014-10031	5[redacted]/F	Placebo SC/120	0 mg	209/16	胆嚢炎	CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYCTITIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1011-10104	3[redacted]/M	Placebo SC/85	0 mg	155/4	クローン病	CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5611-10228	1[redacted]/M		0 mg	149/4	便秘	CONTSIPATION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1007-10232	4[redacted]/M	/143	0 mg	195/4	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5606-10340	2[redacted]/M		0 mg	332/36	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1027-10490	4[redacted]/F	Placebo SC/170	0 mg	247/10	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	C. DIFFICILE COLITIS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/F	Placebo SC/170	0 mg		クローン病	CROHNS PROCTOCOLITIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			5619-10586	5[redacted]/M	Placebo SC/148	0 mg	227/13	クローン病	INPATIENT HOSPITALISATION DUE TO CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5610-10587	3[redacted]/F		0 mg	118/2	人工乳房使用者	BILATERAL BREAST PROSTHETIC IMPLANTS	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4803-10691	3[redacted]/F		0 mg	223/10	クローン病	WORSENING OF CROHN DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3419-11089	4[redacted]/F		0 mg	315/2	吻合部出血	ILEO-CAECAL ANASTOMOTIC BLEEDING	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2202-20072	5[redacted]/M	/191	0 mg	228/2	肩回旋筋腱板症候群	RIGHT SUB ACROMIAL IMPINGEMENT	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3610-20093	3[redacted]/F	Placebo SC/60	0 mg	238/116	女性生殖器瘻	SIGMOIDEO-PELVIC FISTULA	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			2208-20489	1[redacted]/M		0 mg	146/3	マロリー・ワイス症候群	SUSPECTED MALLORY WEISS TEAR	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3607-20732	3[redacted]/F	/175	0 mg	209/8	鼻茸	NASAL POLYPS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1048-20764	5[redacted]/F	Placebo SC/120	0 mg	186/6	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4803-20770	4[redacted]/M		0 mg	75/24	クローン病	CROHN'S DISEASE WORSENING	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3606-20804	2[redacted]/F		0 mg	133/3	乳腺線維腺腫	BREAST FIBROADENOMA	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1135-20958	4[redacted]/M		0 mg	366/1	自然流産	SPONTANEOUS ABORTION OF PREGNANT PARTNER	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2718-21022	3[redacted]/F	Placebo SC/115	0 mg	289/35	裂肛	ANAL FISSURE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	130 mg IV	Placebo IV	1015-10023	5[redacted]/M		0 mg	314/27	直腸膿瘍	LARGE LEFT ISCHIORECTAL ABSCESS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
				5[redacted]/M		0 mg	316/21	深部静脈血栓症	DEEP VENOUS THROMBOSIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4107-10316	2[redacted]/M		129.6 mg	136/21	クローン病	MALNUTRITION AND ANEMIA DUE TO CROHN'S DISEASE RELAPSE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/M		129.6 mg	234/15	腹部癒着	SUBOCCLUSION BECAUSE OF ADHERENCES	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			3406-10338	4[redacted]/F		129.6 mg	88/5	痔瘻	PERIANAL FISTULA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1057-10350	2[redacted]/M		129.6 mg	142/3	うつ病	DEPRESSION EXACERBATION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5609-10365	2[redacted]/M		0 mg	263/3	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1001-10406	3[redacted]/F		129.6 mg	66/26	クローン病	CROHN'S DISEASE FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10421	2[redacted]/F		129.6 mg	152/17	尿管結石	URETERAL LITHIASIS	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/F		129.6 mg	185/Ongoing	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/F		129.6 mg	191/23	肝酵素上昇	ELEVATED LIVER ENZYMES DUE TO CYCLOSPORINE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4209-10427	4[redacted]/F		0 mg	285/42	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5604-10436	3[redacted]/F		129.6 mg	124/5	痙攣	SEIZURES	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			3415-10460	3[redacted]/M		129.6 mg	73/44	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4808-10543	2[redacted]/M		0 mg	356/3	鉄欠乏性貧血	IRON DEFICIENCY ANAEAMIA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3401-10550	2[redacted]/F		0 mg	357/12	胃腸炎	ACCUTE GASTROENTERITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			3410-10564	3[redacted]/M		129.6 mg	60/43	末梢性浮腫	OEDEMAS IN BOTH ANKLES	No	No	Y	SEVERE	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/M		129.6 mg	119/21	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4216-10627	2[redacted]/M		0 mg	196/Ongoing	クローン病	DETERIORATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			4201-10643	6[redacted]/F		0 mg	371/2	肛門膿瘍	WORSENING OF PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1069-10679	4[redacted]/F		129.6 mg	187/78	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10738	6[redacted]/M		129.6 mg	145/110	異形成	LOW AND HIGH GRADE RECTAL DYSPLASIA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			1064-10772	2[redacted]/M		129.6 mg	59/4	栄養障害	PROTEIN CALORIE MALNUTRITION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1015-10811	5[redacted]/F		0 mg	264/52	ブドウ球菌性肺炎	STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA	Yes	No	Y	MODERATE	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2204-10848	2[redacted]/F		0 mg	253/113	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4603-10904	2[redacted]/F		129.6 mg	186/28	クローン病	INCREASED ACTIVITY CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			4605-10936	6[redacted]/M		90.0 mg	214/91	腎結石症	KIDNEYSTONE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2405-10944	5[redacted]/F		129.6 mg	78/15	腸管皮膚瘻	ENTERO-CUTANEOUS FISTULA	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10962	2[redacted]/F		129.6 mg	60/11	糞塊	FECAL IMPACTION	No	No	Y	MILD	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2711-10966	3[redacted]/M		90.0 mg	137/68	腹部膿瘍	ABDOMINAL ABSCESS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1013-11005	6[redacted]/M		90.0 mg	250/10	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION, ACUTE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
				6[redacted]/M		90.0 mg	255/Ongoing	小腸腺癌	METASTATIC ADENOCARCINOMA OF SMALL BOWEL	No	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				6[redacted]/M		90.0 mg	269/Ongoing	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION, HIGH GRADE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			1001-11034	3[redacted]/F		129.6 mg	191/9	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	C DIFFICILE COLITIS	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			1014-11054	4[redacted]/F		90.0 mg	119/12	栄養障害	CHRONIC NUTRITIONAL DEPLETION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2406-11079	3[redacted]/F		129.6 mg	111/4	糞塊	FECAL IMPACTION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4213-11139	4[redacted]/M		129.6 mg	149/56	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4201-11141	2[redacted]/F		129.6 mg	146/23	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			1022-20038	7[redacted]/F		90.0 mg	299/111	脊柱管狭窄症	SPINAL STENOSIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2212-20054	5[redacted]/M		129.6 mg	74/2	腸閉塞	BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				5[redacted]/M		90.0 mg	298/1	腸閉塞	BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				5[redacted]/M		0 mg	343/2	腸閉塞	BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3610-20397	4[redacted]/F		129.6 mg	99/3	痔瘻	PERIANAL FISTULA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/F		90.0 mg	206/3	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3412-20429	6[redacted]/F		129.6 mg	169/3	心房細動	ATRIAL FIBRILLATION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			3612-20469	1[redacted]/F		129.6 mg	144/6	貧血	PAROXYSMAL ANAEMIA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			3301-20481	2[redacted]/F		90.0 mg	129/27	小腸閉塞	DISTAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1006-20484	2[redacted]/M		129.6 mg	111/10	クローン病	CROHN'S DISEASE FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5307-20565	3[redacted]/M		0 mg	327/19	急性副鼻腔炎	ACUTE SINUSITIS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3409-20602	3[redacted]/F		129.6 mg	76/2	胆嚢炎	CHOLECYSTITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-20607	4[redacted]/F		0 mg	162/7	クローン病	CROHNS FLARE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4302-20679	3[redacted]/M		0 mg	323/11	挫傷	SHOULDER CONTUSION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/M		0 mg		靱帯捻挫	SPRAIN OF THE PELVIS	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/M		0 mg		靱帯捻挫	SPRAIN OF THE CERVICAL AND LUMBAR	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4217-20711	4[redacted]/F		0 mg	168/8	子宮平滑筋腫	MYOMA UTERI	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3412-20728	5[redacted]/F		0 mg	200/15	腎仙痛	RENAL COLIC	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4209-20834	3[redacted]/M		129.6 mg	127/69	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			3425-20835	4[redacted]/F		0 mg	240/7	直腸周囲膿瘍	PERIPROCTITIC ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5301-20943	4[redacted]/F		90.0 mg	144/12	気管支炎	BRONCHITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	90 mg SC	130 mg IV	1007-10108	2[redacted]/F		90.0 mg	103/6	直腸周囲膿瘍	PERIRECTAL ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1007-10137	2[redacted]/M		90.0 mg	145/3	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1007-10164	2[redacted]/F		90.0 mg	88/7	小腸狭窄	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION SECONDARY TO ILEOCECAL AND DISTAL ILEUM STRICTURE.	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			1007-10176	3[redacted]/M		90.0 mg	116/4	菌血症	BACTEREMIA	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1111-10190	4[redacted]/F		90.0 mg	303/7	非心臓性胸痛	CHEST PAIN(NON CARDIAC)	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1107-10197	2[redacted]/F		0 mg	136/2	バルトリン嚢腫	BARTHOLIN CYST	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/F		0 mg	313/4	発熱	FEVER	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/F		90.0 mg	360/2	発熱	FEVER	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1111-10241	2[redacted]/F		90.0 mg	78/9	クローン病	EXACERBATION OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1069-10247	2[redacted]/M		90.0 mg	100/4	アルコール中毒	ALCOHOL INTOXICATION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5608-10248	1[redacted]/F		90.0 mg	73/30	腸管狭窄	BOWEL STRICTURE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1068-10399	4[redacted]/M		0 mg	175/5	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1057-10407	5[redacted]/M		90.0 mg	126/5	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				5[redacted]/M		90.0 mg	254/4	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5606-10411	2[redacted]/M		90.0 mg	178/3	ウイルス感染	VIRAL INFECTION	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			5617-10424	4[redacted]/F		90.0 mg	65/153	くも膜下出血	SUB ARACHNOID HAEMORRHAGE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			1058-10485	6[redacted]/M		90.0 mg	336/19	心筋症	EXACERBATION OF NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3404-10500	3[redacted]/F		90.0 mg	230/7	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS IN THE LEFT LEG	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/F		0 mg	254/7	背部痛	WORSENING OF BACK PAIN	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
				3[redacted]/F		0 mg	256/5	腹部不快感	ABDOMINAL DISCOMFORT	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1015-10521	3[redacted]/F		90.0 mg	121/7	クローン病	EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2711-10523	5[redacted]/F		90.0 mg	122/4	上腕骨骨折	COMMINUTED LEFT PROXIMAL HUMERUS FRACTURE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1036-10699	6[redacted]/M		0 mg	300/6	大腸炎	LEFT SIDE COLITIS	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			1009-10713	3[redacted]/F		90.0 mg	180/3	クローン病	ACUTE CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			1001-10732	4[redacted]/M		90.0 mg	345/34	変形性脊椎症	WORSENING CERVICAL AND LUMBAR SPONDYLOSIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			1107-10766	5[redacted]/F		90.0 mg	81/12	クローン病	CROHN'S FLARE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1107-10769	2[redacted]/F		90.0 mg	60/5	血中電解質異常	ELECTROLYTES ABNORMALITIES	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4201-10814	2[redacted]/M		90.0 mg	108/153	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4203-10819	2[redacted]/F		0 mg	310/9	熱射病	HEATSTROKE	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4605-10842	2[redacted]/M		90.0 mg	59/64	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			1051-10846	2[redacted]/M		90.0 mg	92/4	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1009-10894	3[redacted]/M		90.0 mg	66/2	神経根障害	RIGHT C7 RADICULOPATHY	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1009-10895	4[redacted]/F		90.0 mg	77/7	うつ病	WORSENING DEPRESSION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			5601-10905	2[redacted]/F		90.0 mg	110/4	クローン病	EXACERBATION OF CHROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-10910	5[redacted]/F		90.0 mg	298/25	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				5[redacted]/F		90.0 mg	317/6	便量増加	INCREASED ILEOSTOMY OUTPUT	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			2206-11016	2[redacted]/F		90.0 mg	72/7	クローン病	FLARE OF CROHN'S WITH MOUTH ULCERS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/F		90.0 mg	161/4	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSRUCTION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			3414-20202	2[redacted]/M		90.0 mg	108/6	クローン病	ACUTE FLARE OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			1019-20279	3[redacted]/M		90.0 mg	92/11	小腸閉塞	DISTAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/M		0 mg	211/6	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1015-20305	3[redacted]/F		0 mg	328/20	肺炎	PNEUMONIA	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2704-20348	2[redacted]/F		90.0 mg	240/14	腸管狭窄	ILEOCOLIC STRICTURE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2704-20461	4[redacted]/F		90.0 mg	186/6	深部静脈血栓症	DVT	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				4[redacted]/F		90.0 mg	241/6	胸骨損傷	BONY TRAUMA TO THE STERNUM	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1014-20487	4[redacted]/M		90.0 mg	128/7	小腸閉塞	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1068-20554	4[redacted]/M		90.0 mg	71/1	失神	SYNCOPE	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/M		90.0 mg	135/134	腹部膿瘍	ABDOMINAL ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
				4[redacted]/M		90.0 mg	248/21	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			1031-20623	4[redacted]/F		0 mg	178/44	子宮脱	PROLAPSED UTERUS	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5608-20690	2[redacted]/F		90.0 mg	312/30	クローン病	EXCACERBATION OF CROHNS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1048-20746	2[redacted]/M		90.0 mg	118/7	クローン病	CROHN'S COLITIS	No	No	Y	MILD	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5608-20753	1[redacted]/F		90.0 mg	71/83	クローン病	WORSENING OF CROHN'S SYMPTOMS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			1096-20803	5[redacted]/F		90.0 mg	85/29	クローン病	CROHNS FLARE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3603-20930	2[redacted]/M		0 mg	220/14	関節痛	PHYSIOTHERAPY DUE TO JOINT PAIN	No	No	Y	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-20944	3[redacted]/F		90.0 mg	85/10	クローン病	FLARE UP OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
		6 mg/kg IV	1030-10016	1[redacted]/F		90.0 mg	108/139	クローン病	CROHN'S DISEASE EXACERBATION	No	No	Y	MILD	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				1[redacted]/F		0 mg	246/4	クローン病	ILEAL CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1009-10084	3[redacted]/M		90.0 mg	85/2	クローン病	PERIANAL CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1005-10186	3[redacted]/M		0 mg	266/23	幻覚	HALLUCINATIONS	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10284	2[redacted]/F		0 mg	164/27	クローン病	SEVERE FLARE UP OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			1009-10333	1[redacted]/F		0 mg	156/4	肋軟骨炎	INFLAMMATORY COSTOCHONDRITIS	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5608-10355	2[redacted]/F		0 mg	150/7	腹痛	ABDOMINAL PAIN	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]/F		0 mg	276/18	腹痛	NON-SPECIFIC ABDOMINAL PAIN	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			1006-10390	4[redacted]/M		90.0 mg	343/14	周期性嘔吐症候群	CYCLIC VOMITTING SYNDROME	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3313-10459	2[redacted]/F		90.0 mg	221/8	クローン病	CROHN'S DISEASE WORSENING	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			1102-10495	2[redacted]/F		90.0 mg	171/26	クローン病	EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			3309-10526	4[redacted]/F		90.0 mg	69/437	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1031-10529	6[redacted]/F		90.0 mg	67/6	医療機器関連感染	INFECTION OF CENTRAL VENOUS CATHETER	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				6[redacted]/F		90.0 mg	79/5	腎尿細管壊死	ACUTE TUBULAR NECROSIS	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			5614-10555	5[redacted]/M		90.0 mg	157/10	下痢	INCREASE DIARRHOEA	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3425-10566	3[redacted]/F		0 mg	160/31	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			2204-10689	2[redacted]/F		90.0 mg	107/15	クローン病	EXACERBATION OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3401-10797	4[redacted]/F		90.0 mg	132/4	胃腸炎	ACUTE GASTROENTERITIS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			2716-10897	3[redacted]/F		90.0 mg	204/6	クローン病	CROHN'S DISEASE EXACERBATION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			3314-10908	1[redacted]/F		90.0 mg	101/188	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			5608-10945	4[redacted]/F		90.0 mg	207/3	肛門膿瘍	ABSCESS (ANAL)	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-10955	4[redacted]/F		90.0 mg	108/12	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4305-10959	5[redacted]/F		0 mg	283/14	クローン病	ILEAL CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			4111-10983	3[redacted]/M		90.0 mg	146/10	小腸閉塞	ILEUM BOWEL OBSTRUCTION	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/M		0 mg	214/2	処置による疼痛	POST-PROCEDURE PAIN	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2203-11058	4[redacted]/M		90.0 mg	64/169	多発性関節炎	POLY-ARTHRITIS	No	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			4307-11071	3[redacted]/M		90.0 mg	133/16	大腸閉塞	PARTIAL COLONIC OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			2712-11118	5[redacted]/F		90.0 mg	78/37	肛門膿瘍	PERI ANAL ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4202-11150	2[redacted]/M		90.0 mg	172/37	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4706-20298	3[redacted]/F		90.0 mg	112/22	クローン病	FLARE OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			3417-20377	3[redacted]/F		90.0 mg	247/9	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4212-20536	4[redacted]/M		90.0 mg	80/106	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/M		90.0 mg	133/9	敗血症	SEPSIS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4224-20826	2[redacted]/F		90.0 mg	293/3	ウイルス性胃腸炎	GASTROENTERITIS VIRAL	Yes	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1025-20836	5[redacted]/F		90.0 mg	86/3	非心臓性胸痛	NON CARDIAC CHEST PAIN	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			1107-20939	3[redacted]/M		0 mg	166/85	伝染性単核症肝炎	EBV HEPATITIS	Yes	No	Y	MODERATE	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED	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.

2) 日本人集団

表 2.7.6.4-20 重篤な有害事象及び治験薬と合理的に関連性がある重篤な有害事象（治験薬を投与された被検者）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
Yes	90 mg SC q12w	6 mg/kg IV	4201-10360	3[redacted]/F	90 mg SC q8w/133	0 mg	241/133	腹膜炎	PERITONITIS	Yes	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				3[redacted]/F	90 mg SC q8w/133	0 mg	300/26	胆嚢炎	CHOLECYSTITIS	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4211-10438	7[redacted]/F		0 mg	120/27	虫垂炎	APPENDICITIS	No	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				7[redacted]/F		0 mg		菌血症	BACTEREMIA	Yes	No	Y	SEVERE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			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
	90 mg SC q8w	130 mg IV	4213-20895	3[redacted]/M	90 mg SC q8w/58	0 mg	155/98	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	4212-10505	3[redacted]/M	/57	90.0 mg	104/9	大腸閉塞	COLONIC OBSTRUCTION	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
No	130 mg IV	Placebo IV	4209-10427	4[redacted]/F		0 mg	285/42	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4216-10627	2[redacted]/M		0 mg	196/Ongoing	クローン病	DETERIORATION OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			4201-10643	6[redacted]/F		0 mg	371/2	肛門膿瘍	WORSENING OF PERIANAL ABSCESS	Yes	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			4213-11139	4[redacted]/M		129.6 mg	149/56	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4201-11141	2[redacted]/F		129.6 mg	146/23	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4217-20711	4[redacted]/F		0 mg	168/8	子宮平滑筋腫	MYOMA UTERI	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

Randomized at Week 0 of this maintenance study	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
			4209-20834	3[redacted]/M		129.6 mg	127/69	クローン病	CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	90 mg SC	130 mg IV	4201-10814	2[redacted]/M		90.0 mg	108/153	クローン病	WORSENING CROHN'S DISEASE	No	No	Y	SEVERE	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4203-10819	2[redacted]/F		0 mg	310/9	熱射病	HEATSTROKE	No	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		6 mg/kg IV	4202-11150	2[redacted]/M		90.0 mg	172/37	クローン病	WORSENING OF CROHNS DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			4212-20536	4[redacted]/M		90.0 mg	80/106	クローン病	WORSENING OF CROHN'S DISEASE	No	No	Y	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				4[redacted]/M		90.0 mg	133/9	敗血症	SEPSIS	Yes	No	Y	SEVERE	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			4224-20826	2[redacted]/F		90.0 mg	293/3	ウイルス性胃腸炎	GASTROENTERITIS VIRAL	Yes	No	Y	MODERATE	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	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.

2.7.6.4.3.1 Narratives

SAE（日本人に発現した事象のみ），治験薬と合理的に関連性がある SAE 及び重篤な感染症の詳細を被験者ごとに以下に示す。

Table of Narratives

Subject Number	Death	Japanese	Related SAE	Serious infection
4201-10360		X		X
4201-10643		X		X
4201-10814		X		
4201-11141		X		
4202-11150		X		
4203-10819		X		
4209-10427		X		
4209-20834		X		
4211-10438		X		X
4212-10505		X		
4212-20536		X	X	X
4213-11139		X		
4213-20895		X		
4216-10627		X		
4216-10754		X		X
4217-20711		X		
4224-20826		X		X
1007-10176			X	X
1007-20955			X	X
1013-11005			X	
1015-10811			X	X
1016-21010			X	X
1031-10529			X	X
1039-10681			X	X
1043-10979			X	X
1107-20939			X	X
2203-11058			X	
2204-20144			X	
2606-20878			X	X
2711-10966			X	X
3314-10280			X	
3410-10564			X	
4603-10805			X	
5606-10411			X	X
5609-10365			X	X
1001-11034				X
1007-10108				X
1007-10134				X
1015-10023				X
1015-20305				X
1068-20554				X
1080-10452				X

Subject Number	Death	Japanese	Related SAE	Serious infection
1096-10651				X
2301-10432				X
2709-10296				X
2712-11118				X
3401-10550				X
3401-10797				X
3409-20602				X
3414-20406				X
3425-20835				X
3610-20397				X
4602-10902				X
5301-20943				X
5307-20565				X
5608-10945				X
5609-10637				X

(1) Subject CNTO1275CRD3003-4201-10360

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-03-15 (241/184)	腹膜炎 (PERITONITIS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-25 (373/316)
2013-05-13 (300/243)	胆嚢炎 (CHOLECYSTITIS)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-07 (325/268)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 63.2 Height (cm): 167.2

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-07-18	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-09-13	58	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-11-07	113	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-12-05	141	Ustekinumab	90 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-01-04	171	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-01-23	190	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-02-20	218	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01JAN1989

Disease duration: 23.55 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-03-17	Y
人工肛門の設置	2013-03-17	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	10 mg	10 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	5 mg	5 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	2.5 mg	2.5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	2.5 mg	2.5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	300 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	0 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	2.5 mg	2.5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	150 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	75 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	0 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	250 mg	-

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の日本人女性で，2012 年 7 月 18 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，腰痛症，痔核，ビタミン B 群欠乏，過長過多不規則月経，小腸閉塞（2007 年），回腸末端切除（2007 年）及び胆石（2007 年）であった。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE/Serious infection：腹膜炎（Day 241）

SAE/Serious infection：胆嚢炎（Day 300）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 3 月 15 日に高度の下腹部痛及び発熱（体温 38°C）がみられ，2013 年 3 月 17 日に入院した。コンピュータ断層撮影（CT）スキャン（日付不明）では，S 状結腸周辺に強度の炎症及び腸管穿孔の可能性が認められた。本事象により，治験薬の投与が中止された。同日の臨床検査値は，C 反応性たん白（CRP）濃度 21.84 mg/dL［正常範囲（NR）0-0.3 mg/dL］であった。下腹部痛にはペンタゾシンが投与された。被験者は 2013 年 3 月 17 日に，切除術及びストーマ造設術を受けた。直腸瘻及び骨盤部の炎症に起因する高度の癒着のため，切除術は困難を極めた。2013 年 3 月 22 日に，ダグラス窩ドレナージを実施した。2013 年 3 月 27 日被験者は消化器内科病棟に移送された。抗生物質，インフリキシマブ及び一硝酸イソソルビドによる治療が実施された。腹痛が悪化し，ペンタゾシンにより疼痛管理された。2013 年 4 月 17 日の CT スキャンで，胆石がみられた。2013 年 4 月 24 日の大腸内視鏡検査では，狭窄がみられたが明らかな瘻孔はなかった。2013 年 5 月 7 日の臨床検査値は，アルカリホスファターゼ 475 IU/L（NR 104-338 IU/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ 130 IU/L（NR<30 IU/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 79 IU/L（NR <30 IU/L），直接ビリルビン 0.7 mg/dL（NR 0.0-0.3 mg/dL），総ビリルビン 1.4 mg/dL（NR 0.2-1.2 mg/dL），CRP 濃度 3.51 mg/dL（NR 0.00-0.30 mg/dL）であった。2013 年 5 月 13 日に発熱（37°C）があり，CRP 濃度は 3.51 mg/dL で，心窩部痛及び右季肋部痛が認められた。2013 年 5 月 13 日の腹部超音波検査では，胆嚢に複数の胆石（最大 15 mm）を伴う結石性胆嚢炎及び周囲脂肪のエコーレベル増大を伴う胆嚢壁の肥厚がみられ，慢性胆嚢炎が示唆された。被験者は 2013 年 5 月 30 日に胆嚢切除術を受けた。病理組織学的所見では，びらん-再生性変化（erosion-regeneration change）を伴う粘膜の萎縮，繊維化及び浮腫による肥厚，ロキタンスキー・アショフ洞過形成及び腺筋症並びに部分的な炎症がみられた。これらにより，胆石症に起因する胆嚢炎が示唆された。悪性腫瘍の所見はなかった。被験者はペンタゾシンによる治療を受けた。2013 年 6 月 19 日に発熱が発現した。中心静脈カテーテルが抜去され，2013 年 6 月 20 日に再挿管された。抗生物質，ステロイド，鎮痛剤及び支持療法による治療が実施された。2013 年 6 月 28 日に，脱出したストーマを手で元に戻した。2013 年 7 月 23 日に，中心静脈カテーテルは抜去された。2013 年 7 月 24 日，インフリキシマブの投与が中止され，アダリムマブが投与された。被験者は，2013 年 7 月 25 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-08-08 (22/.)	貧血 (ANEMIA)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-07 (113/.)
2012-09-13 (58/.)	過長過多不規則月経 (MENOMETRORRHAGIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-17 (92/.)
2013-01-05 (172/115)	卵巣良性腫瘍 (BENIGN OVARIAN TUMOR)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-03-15 (241/184)	結腸瘻 (SIGMOID COLON FISTULA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-24 (281/224)
2013-06-12 (330/273)	関節痛 (GONALGIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-17 (335/278)
2013-06-18 (336/279)	医療機器関連感染 (INFECTION OF CV CATHETER)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-22 (340/283)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FERROUS SULFATE	2012-08-13	2012-12-05	ORAL
DIENOGEST	2013-01-23	2013-03-17	ORAL
SODIUM BICARBONATE	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS DRIP
SUGAMMADEX SODIUM	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
DROPERIDOL	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
ROCURONIUM BROMIDE	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
FAMOTIDINE	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
FENTANYL	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
FENTANYL	2013-03-17	2013-03-22	OTHER
OMEPRAZOLE	2013-03-17	2013-03-27	INTRAVENOUS
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
LEVOBUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	2013-03-17	2013-03-22	OTHER
PROPOFOL	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-03-17	2013-03-29	INTRAVENOUS
SEVOFLURANE	2013-03-17	2013-03-17	RESPIRATORY (INHALATION)
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-03-17	2013-03-18	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-03-17	2013-03-18	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-03-17	2013-03-17	INTRAMUSCULAR
PRIMAXIN	2013-03-17	2013-03-23	INTRAVENOUS DRIP
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	2013-03-17	2013-03-17	INTRAVENOUS
LIDOCAINE	2013-03-17	2013-03-17	OTHER
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-03-17	2013-03-17	OTHER
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-03-17	2013-03-17	OTHER
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-03-18	2013-03-22	INTRAVENOUS DRIP
ALBUMIN HUMAN	2013-03-18	2013-03-19	INTRAVENOUS DRIP
INSULIN HUMAN	2013-03-18	2013-03-18	SUBCUTANEOUS
SODIUM CHLORIDE	2013-03-18	2013-03-19	INTRAVENOUS DRIP
DIENOGEST	2013-03-19	-	ORAL
BUPIVACAINE	2013-03-20	2013-03-20	OTHER
AMINO ACIDS NOS W/CARBOHYDRATES NOS/07403701/	2013-03-22	2013-05-29	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-03-22	2013-03-31	INTRAMUSCULAR
INSULIN HUMAN	2013-03-23	2013-03-23	SUBCUTANEOUS
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-03-29	2013-04-08	INTRAVENOUS
CELECOXIB	2013-03-31	2013-05-01	ORAL
PENTAZOCINE	2013-03-31	2013-04-09	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
MEROPENEM	2013-04-08	2013-04-13	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-04-15	2013-04-15	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-04-17	2013-04-18	INTRAVENOUS
GLYCINE MAX SEED OIL	2013-04-22	2013-04-29	INTRAVENOUS DRIP
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-04-24	2013-04-24	INTRAVENOUS
DIAZEPAM	2013-04-24	2013-04-24	INTRAVENOUS
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-04-24	2013-04-24	INTRAVENOUS
PENTAZOCINE	2013-04-24	2013-05-28	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-04-29	2013-05-12	INTRAVENOUS
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
DIMETICONE	2013-05-01	2013-05-01	ORAL
DIAZEPAM	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
REBAMIPIDE	2013-05-01	-	ORAL
PRONASE	2013-05-01	2013-05-01	ORAL
SODIUM BICARBONATE	2013-05-01	2013-05-01	ORAL
LIDOCAINE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-05-01	2013-05-01	ORAL
PANTHENOL	2013-05-03	2013-05-07	INTRAVENOUS DRIP
CAMOSTAT	2013-05-08	-	ORAL
PANTETHINE	2013-05-08	2013-05-14	ORAL
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-05-10	2013-05-10	INTRAVENOUS DRIP
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-05-13	2013-05-15	INTRAVENOUS DRIP
SULPERAZON	2013-05-13	2013-05-28	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-05-28	2013-06-07	INTRAMUSCULAR
SODIUM BICARBONATE	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS DRIP
SUGAMMADEX SODIUM	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS
CEFMETAZOLE SODIUM	2013-05-30	2013-06-01	INTRAVENOUS DRIP
DROPERIDOL	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS
ROCURONIUM BROMIDE	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS
FENTANYL	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS
FENTANYL	2013-05-30	2013-06-03	OTHER
BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	2013-05-30	2013-06-01	OTHER
PLAS AMINO	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS DRIP
LEVOBUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	2013-05-30	2013-06-03	OTHER
PROPOFOL	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-05-30	2013-06-01	INTRAVENOUS
SEVOFLURANE	2013-05-30	2013-05-30	RESPIRATORY (INHALATION)
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-05-30	2013-05-31	INTRAVENOUS DRIP
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	2013-05-30	2013-05-30	INTRAVENOUS
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-05-30	2013-05-30	OTHER
LIDOCAINE	2013-05-30	2013-05-30	OTHER
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-05-30	2013-05-30	OTHER
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-05-31	2013-05-31	INTRAVENOUS DRIP
AMINO ACIDS NOS W/CARBOHYDRATES NOS/07403701/	2013-05-31	2013-06-24	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-06-07	-	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-06-18	2013-06-19	INTRAVENOUS
SULPERAZON	2013-06-19	2013-06-21	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-06-19	2013-06-19	INTRAVENOUS DRIP
FAMOTIDINE	2013-06-22	-	ORAL
BEPOTASTINE BESILATE	2013-06-22	-	ORAL
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-06-25	-	INTRAVENOUS DRIP

(2) Subject CNTO1275CRD3003-4201-10643

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-09-24 (371/317)	肛門膿瘍 (WORSENING OF PERIANAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-25 (372/318)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 6[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 47.4 Height (cm): 162.2

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-09-19	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-11-12	55	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-11-12	55	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-01-09	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-02-07	142	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-03-07	170	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-04-04	198	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-05-02	226	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-05-30	254	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-06-27	282	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-07-24	309	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-08-22	338	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 05AUG1999

Disease duration: 13.13 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-シートン留置	2013-09-24	N

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	5 mg	5 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	2.5 mg	2.5 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	5 mg	5 mg

12) Narrative Text

被験者は 6[redacted] 歳の日本人女性で，2012 年 9 月 19 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，高血圧であった。

SAE/Serious infection：肛門膿瘍（Day 371）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 9 月 24 日に肛門周囲膿瘍の中等度の悪化のため入院し，同日，シートン留置術を受けた。その他の治療として，ジクロフェナク，セフジトレン，ピボキシル，レバミピドが投与された。2013 年 9 月 25 日に肛門周囲膿瘍は消散したと報告され，同日被験者は退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-10-31 (43/.)	皮膚炎 (PERIANAL DERMATITIS)	MILD/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-16 (59/.)
2013-03-07 (170/116)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-18 (181/127)
2013-04-04 (198/144)	貧血 (ANEMIA)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-10-18 (395/341)
2013-04-20 (214/160)	胃腸出血 (GASTROINTESTINAL BLEEDING)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-29 (223/169)
2013-06-17 (272/218)	胃腸出血 (GASTROINTESTINAL BLEEDING)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-18 (273/219)
2013-07-21 (306/252)	胃腸出血 (GASTROINTESTINAL BLEEDING)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-25 (310/256)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2012-11-01	2012-11-08	ORAL
PA	2013-03-07	2013-03-11	ORAL
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-04-08	2013-05-28	INTRAVENOUS
OMEPRAZOLE	2013-04-22	2013-04-24	INTRAVENOUS DRIP
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-07-24	2013-10-02	INTRAVENOUS
CEFDITOREN PIVOXIL	2013-09-25	2013-09-26	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
REBAMIPIDE	2013-09-25	2013-09-26	ORAL
DICLOFENAC	2013-09-25	2013-09-25	ORAL

(3) Subject CNTO1275CRD3003-4201-10814

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-02-15 (108/50)	クローン病 (WORSENING CROHN'S DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-17 (260/202)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 45 Height (cm): 175.4

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-10-31	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-28	59	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-28	59	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 19SEP2003

Disease duration: 9.12 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
人工肛門の設置	2013-03-26	Y
回腸切除	2013-03-26	Y
結腸切除全摘又は亜全摘	2013-03-26	Y
小腸の顕微鏡的拡張術	2013-05-01	Y
小腸の顕微鏡的拡張術	2013-05-08	Y
小腸の顕微鏡的拡張術	2013-05-24	Y
回腸切除	2013-06-24	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	1.25 mg	1.25 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	250 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	0 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	20 mg	20 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	15 mg	15 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	10 mg	10 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	10 mg	10 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	7.5 mg	7.5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	5 mg	5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted]歳の日本人男性で，2012 年 10 月 31 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

SAE：クローン病（Day 108）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 2 月 15 日にクローン病の悪化のため入院した。腸下部（lower intestine）の出血のため，同日のヘモグロビン値は低く，7.0 g/dL［正常範囲（NR）12.6-16.5 g/dL］であった。輸血後に状態は改善し，2013 年 2 月 17 日のヘモグロビン値は 9.2 g/dL となった。被験者は，2013 年 2 月 13 日から 24 日までに濃厚赤血球 14 単位が輸血された。メトクロプラミド，ペンタゾシン及びパンテノールによる治療を実施した。2013 年 3 月 26 日に，腹腔鏡下直腸結腸切除術，小腸切除術及び結腸瘻造設術を受けた。2013 年 4 月 17 日，X 線画像に「ニボー（鏡面像）」が認められた。2013 年 4 月 22 日の小腸造影では，切除後の小腸に狭窄部位が認められた。2013 年 5 月 1 日及び 31 日に，ストーマを経由したバルーンによる小腸拡張術を試みたが，失敗した。2013 年 5 月 8 日に，経口のバルーンによる小腸拡張術は成功したが，2013 年 5 月 24 日は不成功であった。2013 年 6 月 1 日に，被験者は黒色となった血便（melena

with black stools）を発現し，血圧の降下（値の報告なし）及びヘモグロビン値の低下（11.6 g/dL）がみられた。赤血球 4 単位が輸血された。2013 年 6 月 1 日のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，明らかな穴（穿孔）はなかった。2013 年 6 月 3 日に，上部内視鏡検査を実施したが，出血部位は確認できなかった。2013 年 6 月 4 日のヘモグロビン値は 9.9 g/dL であったが，2013 年 6 月 6 日には 12.3 g/dL に改善した。

2013 年 6 月 17 日に，被験者は 38.7°C の発熱を発現した。同日の臨床検査値は，C 反応性たん白濃度 1.37 mg/dL（NR 0-0.30 mg/dL），アラニンアミノトランスフェラーゼ 52 IU/L（NR 0-30 IU/L），アルカリホスファターゼ 389 IU/L（NR 104-338 IU/L）であった。カテーテル感染が疑われたため，以前（日付未報告）に挿管された中心静脈（CV）カテーテルを抜去した。2013 年 6 月 18 日に，CV カテーテルは再挿管された。2013 年 6 月 24 日に，被験者は小腸切除術を受けた。2013 年 7 月 1 日の臨床検査でのヘモグロビン値は 12.1 g/dL であった。被験者は，2013 年 7 月 17 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-10-31 (1/.)	貧血 (ANEMIA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-02 (154/.)
2012-12-10 (41/.)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-13 (44/.)
2013-01-25 (87/29)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-30 (92/34)
2013-03-18 (139/81)	挫傷 (STEROID CONTUSION)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FERROUS SULFATE	2012-11-05	2013-02-15	ORAL
SACCHARATED IRON OXIDE	2012-11-05	2012-11-05	INTRAVENOUS
SACCHARATED IRON OXIDE	2012-11-21	2012-11-21	INTRAVENOUS
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2012-12-12	2012-12-17	ORAL
FLURBIPROFEN AXETIL	2012-12-12	2012-12-12	INTRAVENOUS
DICLOFENAC	2012-12-12	2012-12-19	ORAL
DICLOFENAC	2012-12-28	2013-01-30	ORAL
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2013-01-25	2013-01-30	ORAL
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-02-15	2013-02-21	INTRAVENOUS DRIP
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-02-15	2013-03-25	INTRAVENOUS
SULPERAZON	2013-02-15	2013-02-25	INTRAVENOUS DRIP
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-02-15	2013-02-21	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-02-15	2013-03-26	INTRAVENOUS
ASPHAGEN	2013-02-15	2013-03-12	INTRAVENOUS
VITAMEDIN /00274301/	2013-02-15	2013-02-21	INTRAVENOUS DRIP
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-02-19	2013-02-19	INTRAVENOUS
DIMETICONE	2013-02-19	2013-02-19	ORAL
PRONASE	2013-02-19	2013-02-19	ORAL
SODIUM BICARBONATE	2013-02-19	2013-02-19	ORAL
LIDOCAINE	2013-02-19	2013-02-19	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-02-19	2013-02-19	ORAL
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2013-02-20	2013-02-22	INTRAVENOUS DRIP
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-02-22	2013-02-22	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-02-22	2013-02-24	INTRAVENOUS DRIP
DIAZEPAM	2013-02-22	2013-02-22	INTRAVENOUS
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-02-22	2013-02-22	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-02-25	2013-03-25	INTRAVENOUS DRIP
GLYCINE MAX SEED OIL	2013-03-09	2013-03-25	INTRAVENOUS DRIP
ADAPALENE	2013-03-18	2013-05-06	TOPICAL
LEVOBUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	2013-03-26	2013-03-28	OTHER
SODIUM BICARBONATE	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS DRIP
SUGAMMADEX SODIUM	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS
DROPERIDOL	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS
ROCURONIUM BROMIDE	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS
FENTANYL	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS
FENTANYL	2013-03-26	2013-03-28	OTHER
HESPANDER /00520901/	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS DRIP
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS
PLAS AMINO	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS DRIP
PROPOFOL	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS
SEVOFLURANE	2013-03-26	2013-03-26	RESPIRATORY (INHALATION)
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-03-26	2013-03-27	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-03-26	2013-04-08	INTRAMUSCULAR
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	2013-03-26	2013-03-26	INTRAVENOUS
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-03-26	2013-03-26	OTHER
LIDOCAINE	2013-03-26	2013-03-26	OTHER
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-03-26	2013-03-26	OTHER
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-03-27	2013-03-28	INTRAVENOUS DRIP
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-03-27	2013-03-30	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-03-29	2013-04-15	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2013-04-03	-	ORAL
PENTAZOCINE	2013-04-08	2013-05-24	INTRAVENOUS
DAIKENCHUTO	2013-04-10	-	ORAL
PANTHENOL	2013-04-10	2013-04-30	INTRAVENOUS DRIP
HYDROXYZINE	2013-04-16	2013-04-17	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-04-16	2013-04-17	INTRAVENOUS DRIP
ULTRACET	2013-04-16	-	ORAL
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-04-18	2013-05-08	INTRAVENOUS DRIP
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
DIAZEPAM	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
CLINDAMYCIN PHOSPHATE	2013-05-07	-	TOPICAL
HYDROCORTISON MED TERRAMYCIN	2013-05-07	-	TOPICAL
FLUMAZENIL	2013-05-08	2013-05-08	INTRAVENOUS
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-05-08	2013-05-08	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM	2013-05-08	2013-05-08	INTRAVENOUS
DIMETICONE	2013-05-08	2013-05-08	ORAL
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-05-08	2013-05-08	INTRAVENOUS
LIDOCAINE	2013-05-08	2013-05-08	INTRAVENOUS
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-05-08	2013-05-08	TOPICAL
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-05-08	2013-05-08	ORAL
GABEXATE MESILATE	2013-05-09	2013-05-14	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-05-09	2013-05-14	INTRAVENOUS DRIP
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-05-10	-	INTRAVENOUS DRIP
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM MALEATE	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS
DIMETICONE	2013-05-24	2013-05-24	ORAL
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS
LIDOCAINE	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-05-24	2013-05-24	ORAL

(4) Subject CNTO1275CRD3003-4201-11141

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-06-25 (146/90)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-17 (168/112)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 53.8 Height (cm): 157.2

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-01-31	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-03-28	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-03-28	57	Ustekinumab	129.6 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 09APR2005

Disease duration: 7.82 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-06-03	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	20 mg	20 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	20 mg	20 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	500 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	15 mg	15 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	12.5 mg	12.5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	0 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の日本人女性で，2013 年 1 月 31 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，ビタミン B 群欠乏及び肛門周囲皮膚炎であった。

SAE：クローン病（Day 146）

CIOMS によると，被験者は長引く腹痛，下痢及び病気のような感じ（a sick feeling）があり，食物及び水分が摂取できないため，2013 年 6 月 25 日に入院した。2013 年 5 月 23 日に治験薬の投与を中止した。症状の改善がみられないため，2013 年 6 月 24 日にアダリムマブの投与（2013 年 6 月 10 日に投与開始）も中止し，その後はプレドニゾロンを投与した。2013 年 6 月 24 日の臨床検査値は，C 反応性たん白（CRP）濃度 4.2 mg/dL［正常範囲（NR）0-0.30 mg/dL］，ヘモグロビン 8.7 g/dL（NR 10.6-14.4 g/dL），ヘマトクリット 30.1%（NR 32.1-42.7%）であった。メチルプレドニゾロン，含糖酸化鉄（フェジン）及びパズフロキサシンによる治療を実施したが，腸内投与（enteral intake）はなかった。被験者の症状は改善し，2013 年 7 月 1 日の臨床検査値は，CRP 濃度 0.75 mg/dL，ヘマトクリット 31.1%，ヘモグロビン 9.3 g/dL であった。被験者は，2013 年 7 月 17 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-02-02 (3/.)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-04 (5/.)
2013-03-04 (33/.)	月経困難症 (MENSTRUAL PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-05 (34/.)
2013-03-24 (53/.)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-25 (54/.)
2013-04-02 (62/6)	月経困難症 (MENSTRUAL PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-02 (62/6)
2013-05-02 (92/36)	月経困難症 (MENSTRUAL PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-02 (92/36)
2013-05-23 (113/57)	貧血 (ANEMIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-29 (180/124)
2013-06-01 (122/66)	肛門膿瘍 (WORSENING OF PERIANAL ABSCESS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-03 (124/68)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
DICLOFENAC	2013-02-02	2013-02-03	ORAL
ACETYLSALICYLIC ACID	2013-03-04	2013-03-05	ORAL
DICLOFENAC	2013-03-24	2013-03-24	ORAL
ACETYLSALICYLIC ACID	2013-04-02	2013-04-02	ORAL
ACETYLSALICYLIC ACID	2013-05-02	2013-05-02	ORAL
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-05-23	2013-05-23	INTRAVENOUS
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-06-10	2013-06-10	INTRAVENOUS
FERROUS SULFATE	2013-06-24	2013-06-25	ORAL
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-06-25	2013-07-04	INTRAVENOUS DRIP
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-06-25	2013-07-16	INTRAVENOUS
HEPARIN SODIUM	2013-06-26	2013-07-04	INTRAVENOUS
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-06-27	2013-06-28	INTRAVENOUS
DIMETICONE	2013-06-27	2013-06-27	ORAL
SODIUM PICOSULFATE	2013-06-27	2013-06-27	ORAL
POSTERISAN F	2013-06-27	-	TOPICAL
PRONASE	2013-06-27	2013-06-27	ORAL
SODIUM BICARBONATE	2013-06-27	2013-06-27	ORAL
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-06-27	2013-06-27	ORAL
DIAZEPAM	2013-06-28	2013-06-28	INTRAVENOUS
COLYTE /00751601/	2013-06-28	2013-06-28	ORAL
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	2013-06-28	2013-06-28	INTRAVENOUS
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2013-06-28	2013-06-28	TOPICAL
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-07-01	2013-07-01	INTRAVENOUS
SENNOSIDE A+B CALCIUM	2013-07-01	2013-07-02	ORAL
FERROUS SULFATE	2013-07-17	2013-07-30	ORAL

(5) Subject CNTO1275CRD3003-4202-11150

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-08-19 (172/120)	クローン病 (WORSENING OF CROHNS DISEASE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-24 (208/156)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 65.6 Height (cm): 179.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-03-01	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-04-22	53	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-04-22	53	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-06-15	107	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-07-11	133	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-08-09	162	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2007

Disease duration: 5.17 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
結腸の部分的切除（半結腸切除など）	2013-09-04	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	20 mg	20 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	125 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	0 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の日本人男性で，2013 年 3 月 1 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，うつ病及び喫煙であった。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE：クローン病（Day 172）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 8 月 19 日に，腹痛及び下痢を訴え入院した。同日の臨床検査異常値は，C 反応性たん白濃度 0.31 mg/dL［正常範囲（NR）<0.3 mg/dL］であった。2013 年 8 月 21 日の核磁気共鳴画像法（MRI）では，下行結腸末端から S 状結腸に及ぶ炎症，顕著な浮腫性の肥厚及び周囲の血管増殖，小腸の病変並びに腸内腔狭窄の所見がみられた。2013 年 8 月 23 日の大腸内視鏡検査及びガストログラフイン検査では，下行結腸末端から S 状結腸にかけて 5 cm 以上の紐状の狭窄（string-like stenosis）及び肛門域に活動期の縦走潰瘍がみられた。2013 年 8 月 26 日の臨床検査値は，ヘマトクリット 39.4%（NR 40.2-51.5%）であった。2013 年 9 月 4 日に，被験者は症状のみられる下行結腸及び S 状結腸の部分的結腸切除術並びに正常部分の端端吻合術を受けた。術後は良好に回復し，被験者は 2013 年 9 月 24 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-02-22 (-7/.)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-24 (-5/.)
2013-06-14 (106/54)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-16 (108/56)
2013-08-15 (168/116)	感染性腸炎 (SUSPECT OF INFECTION ENTERITIS)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-24 (208/156)
2013-10-25 (239/187)	蕁麻疹 (URTICARIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-10-26 (240/188)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CARBOCISTEINE	2013-02-22	2013-02-24	ORAL
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	2013-02-22	2013-02-24	ORAL
PARACETAMOL	2013-02-23	2013-02-23	ORAL
FOSFOMYCIN CALCIUM	2013-08-16	2013-08-18	ORAL
SULPERAZON	2013-08-19	2013-08-26	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-08-19	2013-08-26	INTRAVENOUS DRIP
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-08-21	2013-08-21	INTRAVENOUS DRIP
MAGNESIUM	2013-09-03	2013-09-03	ORAL
PROPOFOL	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS BOLUS
ALBUMIN HUMAN	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS DRIP
DROPERIDOL	2013-09-04	2013-09-08	SUBCUTANEOUS
ROCURONIUM BROMIDE	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS BOLUS
FENTANYL	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS BOLUS
FLOMOXEF SODIUM	2013-09-04	2013-09-06	INTRAVENOUS DRIP
FUROSEMIDE	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS BOLUS
BUPRENORPHINE HYDROCHLORIDE	2013-09-04	2013-09-08	SUBCUTANEOUS
BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	2013-09-04	2013-09-07	OTHER
OMEPRAZOLE	2013-09-04	2013-09-07	INTRAVENOUS BOLUS
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS BOLUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS DRIP
SOLACET F	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS DRIP
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	2013-09-04	2013-09-04	INTRAVENOUS DRIP
LYO-DIAMIN	2013-09-05	2013-09-07	INTRAVENOUS BOLUS
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-09-05	2013-09-07	INTRAVENOUS DRIP
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-09-08	2013-09-16	INTRAVENOUS DRIP

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CEFAZOLIN	2013-09-17	2013-09-19	INTRAVENOUS DRIP
STRONG NEO-MINOPHAGEN C	2013-10-25	2013-10-25	INTRAVENOUS BOLUS
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2013-10-25	2013-10-25	INTRAVENOUS DRIP
SOLITA-T1	2013-10-25	2013-10-25	INTRAVENOUS DRIP
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	2013-10-26	2013-10-30	ORAL
FAMOTIDINE	2013-10-26	2013-10-30	ORAL
PREDNISOLONE	2013-10-26	2013-10-28	ORAL

(6) Subject CNTO1275CRD3003-4203-10819

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-09-06 (310/254)	熱射病 (HEATSTROKE)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-14 (318/262)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 61 Height (cm): 170.2

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-11-01	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-27	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-27	57	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-02-12	104	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-03-12	132	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-04-11	162	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-05-16	197	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-06-06	218	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-07-04	246	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-08-01	274	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-08-29	302	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-09-26	330	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 02OCT2001

Disease duration: 11.09 years

Involved areas: 回腸のみ，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	20 mg	20 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	15 mg	15 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	10 mg	10 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	5 mg	5 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	2.5 mg	2.5 mg

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の日本人女性で，2012 年 11 月 1 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，喫煙であった。

SAE：熱射病（Day 310）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 9 月 6 日に，熱射病のため入院した。同日の臨床検査異常値は，クレアチンキナーゼ 39 IU/L［正常範囲（NR）40-150 IU/L］，ヘモグロビン 11.2 g/dL（NR 11.5-15.0 g/dL），鉄 26 µg/dL（NR 40-180 µg/dL），乳酸脱水素酵素 112 IU/L（NR 120-240 IU/L），平均赤血球ヘモグロビン 22.4 pg（NR 28.0-34.0 pg），平均赤血球容積 73 fL（NR 85-102 fL），血小板数 38×10^4/µL（NR 14-34$\times10^4$/µL）赤血球数 544×10^4/µL（NR 380-500$\times10^4$/µL），総たん白 5.8 g/dL（NR 6.7-8.3 g/dL），尿素量（urea volume）5.0 mg/dL（NR 8.0-20.0 mg/dL）であった。2013 年 9 月 11 日の培養検査の結果は，病原性大腸菌，腸炎ビブリオ，黄色ブドウ球菌，*Campylobacter jejuni* 並びにサルモネラ菌種及び赤痢菌種は陰性であった。ブドウ糖／塩化ナトリウム／塩化カリウム／塩化カルシウム水和物／酢酸ナトリウム水和物（ヴィーン D 輸液），アスコルビン酸，リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩（ビタメジン），及びブドウ糖／塩化ナトリウム／塩化カリウム／酢酸ナトリウム（ソリタ-T 輸液）による治療が実施された。被験者は，2013 年 9 月 15 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-12-01 (31/.)	上腹部痛 (UPPER ABDOMINAL PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-11 (192/.)
2012-12-01 (31/.)	悪心 (NAUSEA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-27 (57/.)
2013-02-19 (111/55)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-06 (126/70)
2013-08-29 (302/246)	脱水 (DEHYDRATION)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-29 (302/246)
2013-09-11 (315/259)	頭痛 (HEADACHE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-10-08 (342/286)	バルトリン腺炎 (BARTHOLINITIS)	MODERATE/ PROBABLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-13 (590/534)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2013-08-29	2013-08-29	INTRAVENOUS DRIP
VEEN 3G	2013-09-06	2013-09-10	INTRAVENOUS DRIP
VEEN D	2013-09-06	2013-09-10	INTRAVENOUS DRIP
ASCORBIC ACID	2013-09-06	2013-09-10	INTRAVENOUS DRIP
VITAMEDIN INTRAVENOUS	2013-09-06	2013-09-10	INTRAVENOUS DRIP
SOLITA-T3	2013-09-07	2013-09-09	INTRAVENOUS DRIP
CEFDITOREN PIVOXIL	2013-10-19	2013-10-24	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	2013-10-19	2013-11-27	ORAL

(7) Subject CNTO1275CRD3003-4209-10427

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-05-14 (285/224)	クローン病 (CROHN'S DISEASE AGGRAVATED)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-24 (326/265)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 57.6 Height (cm): 167.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-08-03	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-03	62	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-03	62	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-11-28	118	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-12-28	148	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-01-23	174	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-02-22	204	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-03-15	225	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-04-19	260	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-05-17	288	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01APR2010

Disease duration: 2.34 years

Involved areas: 回腸及び結腸

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
開腹によるドレナージ（腹部膿瘍など）	2013-06-07	Y
切除-回盲部	2013-06-07	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	10 mg	10 mg
WEEK 0	BETAMETHASONE	0.75 mg	5 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	250 mg	-
WEEK 36 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	500 mg	-
WEEK 36 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
WEEK 36 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	0 mg

12) Narrative Text

被験者は4[redacted]歳の日本人女性で，2012 年 8 月 3 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。診療記録からの既往歴は，S 状結腸近位を含む回盲部切除（日付未報告）であった。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE：クローン病（Day 285）

CIOMS によると，被験者は炎症，穿孔及び膿瘍形成の疑いを伴う活動期のクローン病と診断され 2013 年 5 月 24 日に入院した。被験者は 2013 年 5 月 14 日から腹痛を発現していた。2013 年 5 月 20 日の腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，腎盂拡張症，左腎盂尿管移行部閉塞（疑い），右腎結石，左胸水貯留，少量の腹水，軽度の脾腫，回腸近位における吻合部の肥厚，腸間膜の脂肪組織の濃度上昇，活動期の炎症性変化並びに小腸及び腸間膜への穿孔，膿瘍形成がみられたが，腹腔内遊離ガスはなかった。同日の臨床検査値は，C 反応性たん白濃度 7.8 mg/dL［正常範囲（NR）<0.30 mg/dL］，ヘモグロビン 11.2 g/dL（NR 11.3-15.2 g/dL）及びヘマトクリット 33.3%（NR 34-46%）であった。ロキソプロフェン，ジクロフェナク，ヒドロキシジン，フロモキセフ，グリセロール／レシチン／精製大豆油，塩化マンガン／硫酸亜鉛（エレメンミック），総合ビタミン／デキストロース／アミノ酸／電解質（フルカリック 1 号及び 2 号輸液），乳酸リンゲル液，ブドウ糖／酢酸リンゲル液（ヴィーン D 輸液），硝酸カリウム，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，トラネキサム酸，ヘモコアグラーゼ，塩化ナトリウム／塩化カリウム／塩化マグネシウム／ブドウ糖（アステマリン 3 号 MG 輸液）による治療が実施された。2013 年 5 月 29 日の大腸内視鏡検査の結果，吻合部から回盲部の開口部（opening of the ileocecal junction）にかけて活動期の炎症性潰瘍がみられた。S 状結腸に活動期の小さな潰瘍及び複数個所に縦走潰瘍の瘢痕もみられた。腸の狭窄がみられ，さらなる腸の視認にはサンプチューブの留置が必要であり，大腸瘻孔の所見が報告された。2013 年 6 月 7 日に，回盲部の切除術，膿瘍の洗浄及びドレナージが実施された。被験者は，2013 年 6 月 24 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-12-27 (147/86)	胃食道逆流性疾患 (REFLUX ESOPHAGITIS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-17 (288/227)
2013-03-01 (211/150)	ウイルス感染 (VIRAL INFECTION)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-05 (215/154)
2013-04-14 (255/194)	上腹部痛 (ABDMINAL PAIN UPPER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-16 (257/196)
2013-05-20 (291/230)	腎結石症 (CALCULUS RENAL)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FAMOTIDINE	2013-01-23	2013-05-17	ORAL
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	2013-03-01	2013-03-04	ORAL
LACTOMIN	2013-03-01	2013-03-04	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	2013-03-01	2013-03-04	ORAL
LANSOPRAZOLE	2013-04-14	2013-04-16	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	2013-04-14	2013-04-16	ORAL
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2013-05-20	2013-05-22	INTRAVENOUS
FLOMOXEF SODIUM	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS
RINGER-LACTATE	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2013-05-24	2013-05-24	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FAMOTIDINE	2013-06-08	2013-06-23	ORAL

(8) Subject CNTO1275CRD3003-4209-20834

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-07-23 (127/71)	クローン病 (CROHN'S DISEASE AGGRAVATED)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-09-29 (195/139)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 65 Height (cm): 180.7

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-03-19	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-05-14	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-05-14	57	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 07APR2010

Disease duration: 3.95 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
人工肛門の設置	2014-09-09	N
結腸切除-全摘又は亜全摘	2014-09-09	N

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の日本人男性で，2014 年 3 月 19 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

SAE：クローン病（Day 127）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 8 月 25 日に，肛門狭窄の精密検査及び外科療法のため入院した。2014 年 7 月 23 日にクローン病の悪化が認められた。検査の結果，右半結腸に狭窄が確認された。2014 年 8 月 28 日の腹部-骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，横行結腸及び S 状結腸の漿膜下層組織に 2 カ所の不明瞭な境界及び肥厚，結腸の狭窄及び短縮，横行結腸の腸壁肥厚及び結腸傍リンパ節腫脹の改善，胆石並びに脾腫がみられた。2014 年 9 月 1 日の上部消化管内視鏡検査の結果，噴門部が白色を帯びており，胃食道逆流性疾患が疑われた。十二指腸前壁に潰瘍瘢痕（S2），胃体部から穹窿部にかけて内部全体に多数のびらん（主に小彎上）が縦皺全体を横断するようにみられた。これは所謂，竹節形と呼ばれるものであった。同日の内視鏡検査時に採取した生検試料の病理組織学的所見では，多くの慢性の炎症性浸潤及びびらんを伴う表層の浮腫並びに少数のヘリコバクター・ピロリがみられた。2014 年 9 月 9 日に，結腸の亜全摘切除術及び回腸瘻造設術を受けた。術前及び術後に以下を投与された：セボフルラン，ロクロニウム臭化物，ドロペリドール，プロポフォール，レボブピバカイン塩酸塩，ナロキソン塩酸塩，リドカイン塩酸塩，フルルビプロフェン アキセチル，アトロピン硫酸塩，ネオスチグミン メチル硫酸塩，フェンタニルクエン酸塩，モルヒネ塩酸塩，hetastarch，フロモキセフナトリウム，ロキソプロフェンナトリウム，電解質溶液，乳酸リンゲル液，トラネキサム酸，バトロキソビン，カルバゾクロム，スルホン酸ナトリウム，塩酸メトクロプラミド，ファモチジン，完全非経口栄養，elemeal，マクロゴール／塩化カリウム／炭酸水素ナトリウム／塩化ナトリウム／硫酸ナトリウム（ニフレック），エノキサパリンナトリウム，ヘパリンナトリウム，クエン酸第一鉄ナトリウム，メサラジン，クロルヘキシジングルコン酸塩及びポビドンヨード。術後の回復は良好であり，被験者は，2014 年 9 月 29 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-06-23 (97/41)	胃腸炎 (ACUTE GASTROENTERITIS)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-27 (101/45)
2014-07-23 (127/71)	肛門狭窄 (ANAL STENOSIS)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-09-29 (195/139)
2014-08-28 (163/107)	大腸狭窄 (RIGHT HEMICOLON STENOSIS)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-09-29 (195/139)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

None reported

(9) Subject CNTO1275CRD3003-4211-10438

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-15 (120/66)	虫垂炎 (APPENDICITIS)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-11 (146/92)
2012-11-15 (120/66)	菌血症 (BACTEREMIA)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-01 (136/82)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 7[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 48 Height (cm): 157.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-07-19	1	Ustekinumab	259.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-09-11	55	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-11-06	111	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-12-11	146	Ustekinumab	90 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-01-08	174	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-02-05	202	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-03-05	230	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-04-02	258	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-04-26	282	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-05-21	307	Ustekinumab	90 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-06-18	335	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 26NOV2008

Disease duration: 3.65 years

Involved areas: 回腸及び結腸，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は7[redacted]歳の日本人女性で，2012 年 7 月 19 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，鉄欠乏性貧血，変形性関節症，滑膜炎，便秘，肥大性心筋症，腱炎であった。

SAE：虫垂炎（Day 120）

SAE/Serious Infection：菌血症（Day 120）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 11 月 16 日に発熱，嘔吐及び上腹部痛のため入院した。小腸までの造影検査では，小腸内に病変はみられなかった。臨床検査値は，C 反応性たん白（CRP）濃度 9.5 mg/dL［正常範囲（NR）<0.20 mg/dL］，白血球数（WBC）$4.6\times10^3/\mu L$（NR $3.5\text{-}9\times10^3/\mu L$）であった。腹部 X 線検査では，腸内にガスの貯留及び便の集塊がみられた。被験者は抗生物質（詳細不明）を投与された。腹部造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，盲腸及び虫垂に腫脹がみられ，周囲に脂肪様の陰影が認められた。バイタルサインは，体温 39.5°C，血圧 123/64 mmHg であった。腹部造影 CT スキャン（日付未報告）では，腸閉塞がみられた。腸の回盲部に液体と空気が溜まった空洞がみられ，膿瘍が疑われたが，この空洞でガスが生産されたのか腸とつながっていることによるものかは判断できなかった。胆嚢浮腫及び両側腎嚢胞がみられた。2012 年 11 月 16 日の腹部超音波検査では，左下腹部に浮遊物（debris）を伴う腹水がみられた。腹部 X 線検査では，遊離ガスはみられなかった。被験者の腹痛は徐々に軽減したが，発熱（39.0°C）は持続し，セフトリアキソンを投与された。2012 年 11 月 17 日の血液検査では，グラム陰性桿菌陽性であり，血液培養検査では，大腸菌の増殖がみられた。これらの結果より，菌血症と診断された。セフトリアキソンによる治療は継続し，メロペネムによる治療を開始した。2012 年 11 月 19 日の臨床検査では，CRP 濃度 27 mg/dL（単位及び範囲の記載なし）であった。2012 年 11 月 20 日の緊急の造影 CT スキャンでは，回盲部周囲の脂肪組織及び腹水の増加並びに液体が溜まった空洞がみられ，おそらく膿瘍と考えられた。急性の穿孔性虫垂炎と診断された。2012 年 11 月 21 日の腹部超音波検査では，回盲部に浮遊物（debris）を伴う腹水がみられ虫垂の穿孔の可能性が示された。2012 年 11 月 26 日の超音波スキャンの追跡調査では，回盲部の腹水の減少がみられ，虫垂の腫脹はなかった。CRP 濃度は 0.8 mg/dL，WBC は $2.6\times10^3/\mu L$ であった。2012 年 11 月 27 日の大腸内視鏡検査では，虫垂開口部（mouth surrounding the appendix）の粘膜の

発赤及び肥厚，炎症の軽減，活動性の病変を伴わない炎症性ポリープ，クローン病の寛解及び結腸の潰瘍瘢痕がみられ，回腸の病変は活動性を伴わなかった。ナトリウム／カリウム／カルシウム／塩化物／酢酸塩／ブドウ糖（ヴィーン D 輸液），ブドウ糖添加アセテート維持液（ヴィーン 3G 輸液），パラセタモール，メサラジン及びペンタゾシンによる治療が実施された。被験者は，2012 年 12 月 1 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-08-25 (38/.)	節足動物刺傷 (BEE STINGS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-27 (40/.)
2013-03-05 (230/176)	白血球減少症 (LEUKOPENIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-12 (482/428)
2013-04-19 (275/221)	ウイルス性胃腸炎 (VIRAL ENTERITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-25 (281/227)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
VALISONE-G	2012-08-26	2012-08-26	TRANSDERMAL
BISACODYL	2012-11-16	2012-11-16	RECTAL
VEEN 3G	2012-11-16	2012-11-28	INTRAVENOUS
VEEN D	2012-11-16	2012-11-28	INTRAVENOUS
CEFTRIAXONE SODIUM	2012-11-17	2012-11-18	INTRAVENOUS
PHENOXYMETHYLPENICILLIN	2012-11-19	2012-11-26	INTRAVENOUS
PENTAZOCINE HYDROCHLORIDE	2012-11-19	2012-11-19	INTRAMUSCULAR
PARACETAMOL	2012-11-20	2012-11-20	ORAL
MESALAZINE	2013-05-22	-	ORAL

(10) Subject CNTO1275CRD3003-4212-10505

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-14 (104/44)	大腸閉塞 (COLONIC OBSTRUCTION)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-22 (112/52)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 68 Height (cm): 169.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q8w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-08-03	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-02	61	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-11-27	117	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-12-21	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-01-22	173	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-02-27	209	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-03-19	229	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-04-16	257	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-05-15	286	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-06-12	314	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-07-10	342	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30JUN2005

Disease duration: 7.10 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted]歳の日本人男性で，2012 年 8 月 3 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，不眠症及び貧血であった。

SAE：大腸閉塞（Day 104）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 11 月 14 日に結腸閉塞に続発した腹痛により入院した。同日の腹部コンピュータ断層撮影スキャンでは，横行結腸から上行結腸及び回腸末端に拡張，左結腸曲及び下行結腸の内腔に肥厚及び狭窄，現症の大腸におけるクローン病に起因した腸狭窄並びにイレウスがみられた。臨床検査値は，C 反応性たん白濃度 0.92 mg/dL（2012 年 11 月 14 日），

4.17 mg/dL（2012 年 11 月 15 日）［正常範囲（NR）<0.30 mg/dL］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ 77 IU（2012 年 11 月 15 日）（NR 16-73 IU），総たん白 8.4 g/dL（2012 年 11 月 14 日）（NR 6.0-8.0 g/dL），白血球数 $129\times10^2/\mu L$（2012 年 11 月 14 日），$120\times10^2/\mu L$（2012 年 11 月 15 日）（NR 40-90$\times10^2/\mu L$）であった。2012 年 11 月 15 日の細菌抗原検査では，クロストリジウム・ディフィシレ陽性であった。便培養検査では異常はなかった。ペンタゾシン，リンゲル液，アミノ酸／電解質溶液（ビーフリード）による治療を実施した。2012 年 11 月 19 日の下部消化管内視鏡検査では，肛門から 10 cm の直腸に狭窄はなかったが，ファイバースコープは通過できなかった。被験者は，2012 年 11 月 22 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-08-08 (6/.)	発熱 (FEVER)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-10 (8/.)
2012-11-16 (106/46)	扁桃炎 (TONSILLITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-20 (110/50)
2012-11-17 (107/47)	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (CLOSTRIDIUM DIFFICILE ASSOCIATED DIARRHEA)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-27 (117/57)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
PENTAZOCINE HYDROCHLORIDE	2012-11-14	2012-11-14	INTRAMUSCULAR
CEFDITOREN PIVOXIL	2012-11-16	2012-11-21	ORAL
TRANEXAMIC ACID	2012-11-16	2012-11-21	ORAL
METRONIDAZOLE	2012-11-17	2012-11-24	ORAL

(11) Subject CNTO1275CRD3003-4212-20536

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-08-09 (3/.)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-10-17 (72/.)
2013-10-25 (80/23)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2014-02-07 (185/128)
2013-12-17 (133/76)	敗血症 (SEPSIS)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-12-25 (141/84)

3) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-08-09 (3/.)	頭痛 (HEADACHE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-10-07 (62/.)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-08-29 (23/.)	医療機器関連感染 (CENTRAL LINE INFECTION)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-07 (32/.)
2013-08-31 (25/.)	口腔ヘルペス (HERPES LABIALIS)	MILD/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-08 (33/.)
2013-09-03 (28/.)	ざ瘡 (ACNE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-08 (33/.)
2013-10-25 (80/23)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS)	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-26 (232/175)
2013-11-06 (92/35)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-29 (115/58)
2013-12-06 (122/65)	直腸膿瘍 (RECTAL ABSCESS)	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-06 (153/96)
2013-12-17 (133/76)	細菌性腸炎 (MRSA ENTEROCOLITIS)	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-04 (151/94)
2013-12-17 (133/76)	口腔カンジダ症 (CANDIDA STOMATITIS)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-18 (165/108)
2013-12-19 (135/78)	腎機能障害 (RENAL IMPAIRMENT)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-25 (172/115)
2013-12-20 (136/79)	咳嗽 (COUGH)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-12-29 (145/88)
2014-03 -	意識消失 (UNCONSCIOUSNESS)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03 -

4) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth:[redacted]	Weight (kg): 49.8 Height (cm): 169.3

5) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

6) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

7) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-08-07	1	Ustekinumab	259.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-10-03	58	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-10-03	58	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-11-29	115	Ustekinumab	90 mg

8) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

9) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01SEP1996

Disease duration: 16.93 years

Involved areas: 回腸のみ，肛門周囲

10) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: PREVIOUS HISTORY

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

11) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-10-25	Y
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-12-19	Y
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2014-01-26	Y

12) Concomitant Steroids

None reported

13) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-08-09	2013-08-11	INTRAVENOUS
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	2013-08-09	2013-08-09	INTRAVENOUS
RED BLOOD CELLS	2013-08-10	2013-08-10	INTRAVENOUS
NEOLAMIN 3B /00520001/	2013-08-10	2013-08-11	INTRAVENOUS
ALBUMIN HUMAN	2013-08-10	2013-08-11	INTRAVENOUS
OSMOSAL /00501801/	2013-08-10	2013-08-11	INTRAVENOUS
GLYCINE MAX SEED OIL	2013-08-11	2013-08-16	INTRAVENOUS
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2013-08-12	2013-08-15	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-08-13	2013-08-14	INTRAMUSCULAR
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-08-14	2013-08-14	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-08-16	2013-09-05	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-08-20	2013-08-20	TOPICAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-08-21	2013-08-22	INTRAMUSCULAR
INTRALIPID /00272201/	2013-08-27	2013-08-29	INTRAVENOUS
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	2013-08-29	2013-09-02	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-08-29	2013-08-29	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-08-29	2013-08-30	INTRAMUSCULAR
SODIUM CHLORIDE	2013-08-29	2013-09-02	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-08-29	2013-08-30	INTRAVENOUS
METAMIZOLE SODIUM	2013-08-29	2013-08-29	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	2013-08-29	2013-09-02	INTRAVENOUS
VIDARABINE	2013-08-31	2013-09-08	TRANSDERMAL
ADAPALENE	2013-09-03	2013-09-08	TRANSDERMAL
CEFAZOLIN SODIUM	2013-09-03	2013-09-07	INTRAVENOUS
NADIFLOXACIN	2013-09-03	2013-09-08	TRANSDERMAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-09-04	2013-09-04	INTRAMUSCULAR
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-09-06	2013-09-11	INTRAVENOUS
NUTRIENTS NOS	2013-09-07	2013-09-08	ORAL
NUTRIENTS NOS	2013-09-09	2013-09-12	ORAL
OSMOSAL /00501801/	2013-09-12	2013-09-12	INTRAVENOUS
NUTRIENTS NOS	2013-09-13	2013-09-14	ORAL
NUTRIENTS NOS	2013-09-15	2013-09-30	ORAL
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-09-27	2013-09-27	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-09-28	2013-09-30	INTRAMUSCULAR
NEOLAMIN 3B /00520001/	2013-09-28	2013-10-01	INTRAVENOUS
OSMOSAL /00501801/	2013-09-28	2013-10-01	INTRAVENOUS
NUTRIENTS NOS	2013-10-01	2013-10-01	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
NUTRIENTS NOS	2013-10-02	2013-10-02	ORAL
NUTRIENTS NOS	2013-10-03	2013-10-06	ORAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-10-07	2013-10-07	INTRAMUSCULAR
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	2013-10-27	2013-10-27	ORAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-10-27	2013-10-27	INTRAMUSCULAR
PENTAZOCINE	2013-10-27	2013-10-27	INTRAMUSCULAR
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-10-30	2013-10-31	INTRAMUSCULAR
PENTAZOCINE	2013-10-30	2013-10-31	INTRAMUSCULAR
POVIDONE-IODINE	2013-10-30	2013-10-30	INTRAVENOUS
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	2013-10-30	2013-10-30	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-11-06	2013-11-06	INTRAMUSCULAR
PENTAZOCINE	2013-11-06	2013-11-06	INTRAMUSCULAR
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-11-27	2013-11-27	INTRAMUSCULAR
PENTAZOCINE	2013-11-27	2013-11-27	INTRAMUSCULAR
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-11-29	2013-11-29	INTRAMUSCULAR
PENTAZOCINE	2013-11-29	2013-11-29	INTRAMUSCULAR
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2013-12-06	2013-12-08	ORAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-12-06	2013-12-06	INTRAMUSCULAR
PENTAZOCINE	2013-12-06	2013-12-06	INTRAMUSCULAR
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-12-09	2013-12-17	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-12-09	2013-12-11	INTRAVENOUS
LOXOPROFEN	2013-12-09	2013-12-09	ORAL
GLYCINE MAX SEED OIL	2013-12-10	2013-12-11	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	2013-12-11	2013-12-11	INTRAMUSCULAR
CEFTRIAXONE SODIUM	2013-12-11	2013-12-17	INTRAVENOUS
LOXOPROFEN	2013-12-11	2013-12-11	ORAL
PENTAZOCINE HYDROCHLORIDE	2013-12-11	2013-12-11	INTRAMUSCULAR
ALBUMIN HUMAN	2013-12-11	2013-12-11	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-12-12	2013-12-17	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2013-12-15	2013-12-16	INTRAMUSCULAR
PENTAZOCINE	2013-12-15	2013-12-16	INTRAMUSCULAR
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	2013-12-17	2013-12-19	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-12-17	2013-12-18	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2013-12-17	2014-01-04	ORAL
NEOLAMIN 3B /00520001/	2013-12-17	2013-12-20	INTRAVENOUS
ALBUMIN HUMAN	2013-12-17	2013-12-17	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2013-12-17	2013-12-24	INTRAVENOUS
OSMOSAL /00501801/	2013-12-17	2013-12-22	INTRAVENOUS
METAMIZOLE SODIUM	2013-12-17	2013-12-18	INTRAMUSCULAR
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	2013-12-17	2013-12-18	INTRAVENOUS
CASPOFUNGIN ACETATE	2013-12-19	2013-12-24	INTRAVENOUS
PLASMA PROTEIN FRACTION (HUMAN)	2013-12-19	2013-12-19	INTRAVENOUS
HUSCODE	2013-12-19	2013-12-21	ORAL
L-CARBOCYSTEINE	2013-12-19	2013-12-21	ORAL
RINGER-LACTATIS	2013-12-19	2013-12-20	INTRAVENOUS
MEROPENEM TRIHYDRATE	2013-12-19	2013-12-24	INTRAVENOUS
NOREPINEPHRINE	2013-12-19	2013-12-21	INTRAVENOUS
TULOBUTEROL	2013-12-19	2014-01-06	TRANSDERMAL
TRANEXAMIC ACID	2013-12-19	2013-12-24	ORAL
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	2013-12-19	2014-01-04	ORAL
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-12-20	2013-12-20	INTRAVENOUS
ALBUMIN HUMAN	2013-12-20	2013-12-21	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	2013-12-20	2013-12-30	INTRAVENOUS
POVIDONE-IODINE	2013-12-21	2013-12-25	TOPICAL
POLAPREZINC	2013-12-21	2013-12-24	ORAL
DEQUALINIUM CHLORIDE	2013-12-21	2013-12-25	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
ZINC OXIDE	2013-12-21	2013-12-31	TRANSDERMAL
NEOLAMIN 3B /00520001/	2013-12-23	2013-12-24	INTRAVENOUS
OSMOSAL /00501801/	2013-12-23	2013-12-25	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2013-12-25	2014-01-06	INTRAVENOUS
AMPHOTERICIN B	2013-12-25	2014-01-18	ORAL
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-12-26	2013-12-26	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2013-12-27	2014-01-06	INTRAVENOUS
FUROSEMIDE	2013-12-27	2013-12-31	ORAL
GLYCINE MAX SEED OIL	2013-12-30	2013-12-31	INTRAVENOUS
RED BLOOD CELLS	2014-01-03	2014-01-03	INTRAVENOUS
GLYCINE MAX SEED OIL	2014-01-04	2014-01-06	INTRAVENOUS
RED BLOOD CELLS	2014-01-08	2014-01-09	INTRAVENOUS
AMINO ACIDS NOS W/COPPER/ELECTROLYTES NOS/GLU	2014-01-09	2014-01-30	INTRAVENOUS
INFLIXIMAB	2014-01-16	2014-01-16	INTRAVENOUS
METAMIZOLE SODIUM	2014-01-17	2014-01-17	INTRAVENOUS
NUTRIENTS NOS	2014-01-21	2014-01-23	ORAL
AZATHIOPRINE	2014-01-21	-	ORAL
NUTRIENTS NOS	2014-01-24	2014-01-26	ORAL
CEFTRIAXONE	2014-01-25	2014-01-29	INTRAVENOUS
HYDROXYZINE EMBONATE	2014-01-25	2014-01-27	INTRAMUSCULAR
SODIUM CHLORIDE	2014-01-25	2014-01-29	INTRAVENOUS
LOXOPROFEN	2014-01-25	2014-01-25	ORAL
PENTAZOCINE	2014-01-25	2014-01-26	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2014-01-25	2014-02-02	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2014-01-25	2014-02-02	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-01-27	2014-01-27	ORAL
PARACETAMOL	2014-01-29	2014-01-29	ORAL
HYDROXYZINE EMBONATE	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS
INFLIXIMAB	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS
NEOLAMIN 3B /00520001/	2014-01-31	2014-02-02	INTRAVENOUS
OSMOSAL /00501801/	2014-01-31	2014-02-03	INTRAVENOUS

14) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の日本人男性で，2013 年 8 月 7 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，回腸膀胱瘻孔による回腸瘻造設及び瘻孔閉鎖，穿孔性腹膜炎，回腸穿孔，回盲部切除，痔核手術，シートン留置を伴う痔瘻並びにインフリキシマブ，アダリムマブ及びアザチオプリンによる治療であった。

以下は寛解導入試験 CNTO1275CRD3002 の治験総括報告書の被験者の叙述にて報告された事象である：

SAE：クローン病（Day 3）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 8 月 9 日に血便のため救急外来を受診し，クローン病悪化のため，入院した。同日その後，被験者は頭痛，浮動性めまい及び悪心を訴えた。理学的検査では，腸雑音の増加以外，明らかな所見はなかった。下部消化器内視鏡検査では，小さい環状の潰瘍及び肛門に潰瘍の進展が認められた。頭部及び胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，脳の局所病変及び新規の肺病変はなかった。腹部 CT スキャンでは軽度の小腸壁肥厚，並びに吻合部口側の小腸，上行結腸及び S 状結腸に軽度の肥厚及び拡張が認められた。

2013 年 8 月 10 日に再度実施した腹部 CT 検査では，回盲切除部位周辺の腸管に浮腫性の肥厚が認められ，これはクローン病による活動期の炎症に起因すると考えられた。上行結腸の拡張は，前回の CT スキャン結果時と比較して改善していた。2013 年 8 月 20 日の下部消化器内視鏡検査では，吻合部口側の小腸及び S 状結腸から直腸（肛門縁から 15 cm）までの部位に，びらん，浅い潰瘍及び化膿性分泌物が散在性に認められた。2013 年 9 月 27 日の消化器内視鏡検査では，上部消化管に異常所見はなかったが，下部消化器内視鏡検査では，大腸吻合部に浅い潰瘍及び化膿性分泌物が認められた。状態はやや改善したが，S 状結腸のびらん及び浅い潰瘍は持続した。2013 年 9 月 28 日の腹部 CT スキャンでは，回盲切除部位周辺の腸管に浮腫性の肥厚がみられ，クローン病の悪化，骨盤内の小腸拡張の軽度悪化及び腹水量の増加に起因すると考えられた。

2013 年 8 月 9 日から 2013 年 10 月 30 日までの臨床検査値には以下の変動が認められた：アラニンアミノトランスフェラーゼ 49-76 IU/L［正常範囲（NR）4-44 IU/L］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ 115-475 IU/L（NR 16-73 IU/L），ヘマトクリット 29.8%-37%（NR 40%-55%），ヘモグロビン 8.4-11.3 g/dL（NR 14-18 g/dL），赤血球数 270-391×10^4/μcL（NR 400-570×10^4/μL），総たん白 3.6-5.8 g/dL（NR 6-8 g/dL），白血球数 27-80×10^2/μL（NR 40-90×10^2/μL）。

被験者は，2013 年 10 月 17 日に退院し，同日，クローン病の悪化は回復／消散したと報告された。

以下は寛解維持療法である本試験で規定された報告期間に発現した事象である：

SAE/Discontinuation of study agent due to AE：クローン病（Day 80）

CIOMS 及び臨床記録によると，被験者はクローン病の治療のため，2013 年 12 月 9 日に入院した。被験者は痔瘻の悪化のため，2013 年 10 月 25 日に治験実施施設の外科に来院していた。疼痛に対し鎮痛剤を投与され，痔瘻部位にドレーンを挿入した。痔瘻の疼痛は 2013 年 10 月 27 日及び 30 日に高度となり，痔瘻部位のドレーンが脱出したため来院した。疼痛に対し，ヒドロキシジン（アタラックス-P）及びペンタゾシン（ペンタジン）が投与され，ドレーンは再挿入及び固定された。2013 年 10 月 31 日の診察では，ドレーン挿入部位を観察し，消毒した。2013 年 11 月 6 日に痔瘻部位のドレーンを観察し，評価した。疼痛が持続したためヒドロキシジン及びペンタゾシンが投与され，ドレーンは再挿入及び固定された。

痔瘻の疼痛が高度になったため，2013 年 12 月 6 日に CT スキャンを実施した結果，クローン病の悪化と診断され，治験薬の投与を延期した。一旦入院し，腹痛，発熱及び直腸膿瘍に起因した肛門瘻孔部の疼痛に対して，抗生物質（セフェピム塩酸塩，バンコマイシン，セファゾリンナトリウム），絶食，ビーフリードを使用した高カロリーの水分補給（mineral injection），エルネオパ 1 号輸液（完全非経口栄養），アルブミン及びセフトリアキソンによる治療が実施された。2013 年 12 月 16 日まで entazocine が投与され，2013 年 12 月 16 日にイソジンを噴霧（isodine injection）された。

治験薬投与 18 日後の 2013 年 12 月 17 日に，被験者は 40°C の発熱を発現し，敗血症と診断された（下記の SAE：敗血症を参照）。同日に，抗生物質治療による偽膜性小腸結腸炎に起因すると考えられる下痢を発現した。その後，メトロニダゾール（フラジール）を投与された。2013 年 12 月 19 日，直腸周囲膿瘍のためドレナージを実施した。便及び膿瘍検体（abscess matter）の検査では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）陽性であり，MRSA による小腸結腸炎が示唆

された。小腸炎に対してメトロニダゾール及びバンコマイシン塩酸塩による治療が実施された。被験者はさらに，上記の薬剤を投与された。2013 年 12 月 19 日の CT スキャンの所見では，間質性肺炎を含む感染の可能性及び左肺底部に浸潤影が認められた。

その後の数日間における治療では，心血管の安定性を維持しつつ，潜在的な感染症を治療しながら管理された。2013 年 12 月 25 日に，被験者は循環動態の悪化から回復したため，敗血症は回復／消散したと診断された（下記の SAE：敗血症を参照）。2013 年 12 月 30 日に熱は下がり，炎症反応は改善されたが，下痢は持続したため，メトロニダゾール及びバンコマイシンの経口投与のみ継続した。2014 年 1 月 3 日の血液検査では，貧血の進行に伴うヘモグロビン低値（6.5, 単位未報告）がみられた。救済治療（corrective treatment）として赤血球 2 単位が輸血され，ヘモグロビン値は 2014 年 1 月 4 日に 8.3 へと改善した。バンコマイシンの経口投与は中止された。

2014 年 1 月 7 日の比重は 1.023（NR 1.006-1.022，単位未報告）と高値であった。2014 年 1 月 9 日，ヘモグロビン値は上昇していなかった。赤血球がさらに 2 単位輸血された。2014 年 1 月 10 日の抗酸菌の検査は陰性であったが，同日の一般の細菌検査で，肺胞の洗浄液から感染性病原菌が検出された。2014 年 1 月 16 日にインフリキシマブを再投与された。

2014 年 1 月 25 日の腹部 CT スキャンでは，吻合部より前の回腸腸壁の肥厚がみられ，以前の手術後の所見（2014 年 1 月 6 日）と同様であった。直腸腸壁の肥厚は若干軽減したようであった。明確な膿瘍形成又は遊離ガスはなく，腹腔内に腹水はみられなかった。診断では，肛門周囲の膿瘍の増悪が疑われた。

2014 年 1 月 26 日に，直腸の膿瘍の培養検査では，肺炎桿菌が陽性（+2）であり，β-ラクタマーゼを産生する MRSA も少量検出された。2014 年 1 月 28 日に被験者の症状は安定し，熱が下がったことから，2014 年 1 月 30 日にインフリキシマブが投与された。

被験者は，2014 年 2 月 7 日に退院した。

SAE：敗血症（Day 133）

CIOMS によると，被験者はクローン病悪化の治療のため 2013 年 12 月 9 日に入院した。2013 年 12 月 17 日に，悪心，嘔吐，悪寒，戦慄及び意識障害の症状を伴う敗血症と診断された。バイタルサインは以下のとおりであった：血圧 当初の 153/95 mmHg から 60-70/30-40 mmHg に低下，心拍数 95 拍/分，体温 39°C。悪心に対してメトクロプラミドが投与され，アルブミン，セフェピム塩酸塩，フルルビプロフェン アキセチル（ロピオン），メタミゾールナトリウム水和物（メチロン）及びバンコマイシンが投与された。発熱は 40.3°C に上昇した。2013 年 12 月 17 日に採取した便は MRSA 陽性（1+）であった。2013 年 12 月 18 日には血圧 107/67 mmHg，体温 39.4°C であった。発熱は持続したが，炎症性マーカーの値は改善しつつあった。採取した便は MRSA 及び *Candida parapsilosis* 陽性であった（それぞれ 3+，1+）。セフェピム塩酸塩，ロピオン及びバンコマイシンの投与を継続した。2013 年 12 月 19 日の収縮期血圧は依然 70 mmHg 前後であった。アルブミネートを投与された。被験者は悪寒及び戦慄の自覚症状があり，全身性疼痛及び疲労を訴えた。ノルアドレナリンの投与を開始した。総投与量に対して，予測される尿量は 500 mL/24 hr（NR 未報告）と少なかった。被験者の腎機能は著しく悪化していると考えられた。その後，血圧 103/52 mmHg，心拍数 107 拍/分，体温 36°C となった。2013 年 12 月 19 日に採取した喀痰は，MRSA 陽性（1+）であった。クロストリジウム・ディフィシレ培養検査は陰性であっ

た。採取した便は MRSA 陽性（3+）であった。セフェピム塩酸塩及びバンコマイシンの投与を継続した。カンサイダス（カスポファンギン酢酸塩）及びメロペネムの投与も開始した。

2013 年 12 月 20 日に，被験者の尿量は増加し，バイタルサインは改善した（尿量 800 mL/16 hr，血圧 126/71 mmHg，心拍数 106 拍/分及び体温 37.7°C）。採取した便は MRSA，*Candida parapsilosis* 及び *Candida albicans* がいずれも陽性であった（それぞれ 2+，2+，1+）。尿検査の結果は陰性であった。ノルアドレナリン，カンサイダス，メロペネム，バンコマイシン及びロピオンの投与を継続した。2013 年 12 月 21 日のバイタルサインは，血圧 112/73 mmHg，心拍数 106 拍/分及び体温 37.0°C であった。ノルアドレナリンの投与を中止し，カンサイダス，メロペネム及びバンコマイシンの投与は継続した。その後の数日間で被験者のバイタルサインは安定し，熱は下がった。

2013 年 12 月 25 日のバイタルサインは血圧 142/90 mmHg，心拍数 75 拍/分及び体温 37.5°C であり，同日，SAE である敗血症は消散したと診断された。

(12) Subject CNTO1275CRD3003-4213-11139

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-20 (149/85)	クローン病 (WORSENING OF CROHNS DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-13 (204/140)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 64.6 Height (cm): 176

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-02-22	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-04-27	65	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-04-27	65	Ustekinumab	129.6 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 13JUL1991

Disease duration: 21.62 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
結腸の部分的切除（半結腸切除など）	2013-08-26	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	20 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	20 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	50 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は4[redacted]歳の日本人男性で，2013 年 2 月 22 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，部分的結腸切除（上行結腸，2000 年 5 月 29 日），胆嚢切除，C チューブ留置，十二指腸再建（2002 年 8 月 2 日），シートン留置（2006 年 10 月 19 日）及び下行結腸切除（2010 年 11 月 18 日）であった。

SAE：クローン病（Day 149）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 8 月 19 日に，腹部膨満のため入院した。腹部膨満は，右上腹部の腫脹及びすすり音のような（slurping）腸雑音の自覚症状があった 2013 年 7 月 20 日から発現した。活動期の潰瘍及び右上部吻合部の狭窄に起因した腸閉塞の再発のため，腸拡張術が繰り返され，吻合部再建が計画された。2013 年 8 月 19 日の臨床検査異常値は，クレアチニン 1.34 mg/dL［正常範囲（NR）0.61-1.14 mg/dL］及び C 反応性たん白濃度 0.4 mg/dL

（NR<0.3 mg/dL）であった。2013 年 8 月 21 日の腹部超音波検査では，両腎臓に微小な結石及び右下腹部に腸壁の肥厚がみられた。2013 年 8 月 22 日の大腸内視鏡検査では，肛門域に顕著な炎症がみられた。2013 年 8 月 26 日に吻合部再建術が行われ，結腸の部分的切除と記録された。被験者には以下が投与された：general nutrients，乳酸リンゲル液，非経口栄養，栄養補給剤，フロモキセフナトリウム，ブプレノルフィン塩酸塩，フルルビプロフェン アキセチル，カンレノ酸カリウム，グリチルリチン酸一アンモニウム，ジメチコン，メトクロプラミド，メサラジン，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム，フェジン，アザチオプリン，ヒドロコルチゾン／ネオマイシン（Hemolex），ジフェンヒドラミン，パラセタモール，プレドニゾロン，インフリキシマブ，ポビドンヨード，炭酸水素ナトリウム／ナトリウムグアレナート（ハチアズレ），ゾルピデム，L-アスパラギン酸カリウム，ロキソプロフェン，レバミピド，ケトプロフェン添付剤，乳酸菌，フロセミド，カリウム，エバスチン，スピロノラクトン。被験者は，2013 年 9 月 13 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-09-02 (193/129)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED ALT)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-28 (219/155)
2013-09-02 (193/129)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED AST)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-12 (203/139)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
NUTRIENTS NOS	2013-08-19	2013-08-19	ORAL
MINERALS NOS W/VITAMINS NOS	2013-08-23	-	ORAL
FLOMOXEF SODIUM	2013-08-26	2013-08-28	INTRAVENOUS
BUPRENORPHINE HYDROCHLORIDE	2013-08-26	2013-08-26	INTRAVENOUS
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-08-26	2013-08-26	INTRAVENOUS
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-08-27	2013-08-31	INTRAVENOUS
POTASSIUM CANRENOATE	2013-08-27	2013-09-02	INTRAVENOUS
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	2013-08-27	2013-08-30	INTRAVENOUS
ASPHAGEN	2013-09-04	-	INTRAVENOUS

(13) Subject CNTO1275CRD3003-4213-20895

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-09-13 (155/100)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2014-12-19 (252/197)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 50.8 Height (cm): 176.9

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q8w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-04-12	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-06-06	56	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-08-02	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-08-30	141	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: Y

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 06JUN2001

Disease duration: 12.85 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の日本人男性で，2014 年 4 月 12 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，てんかん及び喫煙であった。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE：クローン病（Day 155）

CIOMS によると，被験者は 3 日間持続した胃痛，腹部膨満感及び下痢のため 2014 年 9 月 16 日に入院した。2014 年 9 月 16 日に，肛門狭窄のためバルーン拡張による大腸内視鏡検査を実施した。小腸側に複数の活動期の潰瘍及び肛門域に剥離した粘膜がみられた。ブドウ糖加乳酸リンゲル液（ソルラクト D），ブドウ糖／電解質液（ソルデム 3AG），プレドニゾロン，ブドウ糖，含糖酸化鉄，大豆油，ブドウ糖／電解質／アミノ酸／ビタミン B1（ビーフリード）による治療が実施された。2014 年 9 月 16 日の臨床検査値は，総たん白 6.6 g/dL［正常範囲（NR）6.7-8.2 g/dL］，C 反応性たん白濃度 2.1 mg/dL（NR<0.30 mg/dL），ヘマトクリット 38.4%（NR 39-52%）であった。被験者は 2014 年 9 月 17 日に退院した。クローン病の悪化により，治験薬の投与を中止した。

症状が持続したため，被験者は 2014 年 9 月 22 日に再入院した。2014 年 9 月 29 日から完全非経口栄養法が用いられた。2 回の顆粒球吸着療法（G-CAP）を受け，2014 年 9 月 30 日に大腸内視鏡検査を受けた（検査結果の報告なし）。2014 年 10 月 1 日に，インフリキシマブを 2 倍の用量（10 mg/kg）で投与された。2014 年 10 月 2 日からヒシファーゲン C による治療が開始された。2014 年 10 月 7 日に G-CAP 療法を受けた。被験者は 2014 年 10 月 8 日に退院し，2014 年 10 月 14 日に再入院した。小腸の X 線透視検査では，十二指腸の下行部に突出（憩室）及び直腸に狭窄がみられた。小腸と大腸の結合部で，僅かな狭窄が疑われた。2014 年 10 月 15 日の X 線透視下でのダブルバルーン小腸内視鏡検査では，クローン病の活動期の所見はみられなかった。被験者は 2014 年 10 月 16 日に退院し，10 月 20 日に結腸瘻造設のため入院した。2014 年 10 月 21 日及び 27 日に，G-CAP 療法を受けた。2014 年 10 月 29 日に，被験者は腹腔鏡下で直腸切除術を受けた。同日の X 線検査では，左骨盤部にストーマパウチに取り付けられたクリップがみられた。ペンタゾシン，ヒドロキシジン，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム，メトクロプラミド，エノキサパリン，フルルビプロフェンによる治療が実施された。2014 年 11 月 4 日の人工肛門を経由した（trans-artificial-anal）造影画像スキャン及び X 線検査では，異常はなかった。人工肛門の浮腫に起因した結腸内の圧力を下げるため，留置チューブは維持した。肛門に留置していたドレーン（anal channel drain）は 2014 年 11 月 5 日に除去され，ブドウ糖加乳酸リンゲル液（ソルラクト D），ブドウ糖／電解質／アミノ酸／ビタミン B1（ビーフリード）及びプレドニゾロンによる治療を受けた。人工肛門を介してチューブを挿入（日付未報告）すると，チューブの先端から約 10 cm の位置で凹んだ。2014 年 11 月 10 日の腹部 X 線検査では，ガスの貯留及び横行結腸の膨脹がみられた。人工肛門を介してチューブを挿入し，内容物が吸引された。被験者の状態は改善し，2014 年 11 月 11 日に流動食を開始した。2014 年 11 月 17 日の X 線検査では，減圧のためのチューブの閉塞又は人工肛門周辺の便による閉塞の疑い及び横行結腸の膨脹を伴うガス貯留がみられ，2014 年 11 月 18 日に内視鏡下で吸引された。大腸内視鏡検査では，腸管に浅いびらん及び人工肛門浮腫がみられ，便閉塞の原因と考えられた。大量の泥状便の吸引後，症状は改善した。2014 年 11 月 25 日に結腸固定術を実施し，腸管癒着を剥離した。2014 年 11 月 26 日の X 線検査では，結腸に明確にガスが認められたが，便による閉塞はみられなかった。回腸の造影画像スキャンでは，人工肛門を介して挿入したチューブにねじれがみられたため，チューブを抜去した。

2014 年 12 月 16 日の胸部，腹部及び骨盤部の非造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，骨盤腔に少量の腹水がみられた。同日の臨床検査値は，アラニンアミノトランスフェラーゼ 154 IU/L（NR 9-44 IU/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 51 IU/L（NR 13-36 IU/L）アルカリホスファターゼ 882 IU/L（NR 130-324 IU/L），血清アミラーゼ 166 IU/L（NR 40-125 IU/L）であった。CT スキャン及び臨床検査の結果，クローン病及び肝機能異常と診断された。被験者は，2014 年 12 月 19 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-03-28 (-15/.)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-29 (-14/.)
2014-04-17 (6/.)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-04-20 (9/.)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	2014-09-16	-	INTRAVENOUS DRIP
SACCHARATED IRON OXIDE	2014-09-16	-	INTRAVENOUS DRIP
GLUCOSE	2014-09-16	-	INTRAVENOUS DRIP
GLYCINE MAX SEED OIL	2014-09-16	-	INTRAVENOUS DRIP
PREDNISOLONE	2014-09-16	-	INTRAVENOUS DRIP
OSMOSAL /00501801/	2014-09-16	-	INTRAVENOUS DRIP
SOLULACT TMR	2014-09-16	-	INTRAVENOUS DRIP

(14) Subject CNTO1275CRD3003-4216-10627

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-03-19 (196/141)	クローン病 (DETERIORATION OF CROHN'S DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: Asian	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 52 Height (cm): 176.4

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-09-05	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-30	56	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-30	56	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-12-25	112	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-01-22	140	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-02-19	168	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 18NOV2008

Disease duration: 3.80 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	10 mg	10 mg
WEEK 0	POSTERISAN FORTE	2000 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	7.5 mg	7.5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	125 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	125 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の日本人男性で，2012 年 9 月 5 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。本被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE：クローン病（Day 196）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 3 月 19 日から発現していたクローン病の悪化のため 2013 年 3 月 27 日に入院した。高度の発熱及び下痢の症状が認められた。2013 年 3 月 27 日の臨床検査値は，C 反応性たん白濃度 7.08 mg/dL［正常範囲（NR）0-0.10 mg/dL］，ヘマトクリット 26.3%（NR 36-52%），ヘモグロビン 9 g/dL（NR 14-18 g/dL），アルブミン 2.4 g/dL（NR 4-5 g/dL）であった。2013 年 3 月 29 日の下部消化管内視鏡検査では，浮腫及び横行結腸から S 状結腸にかけて複数の縦走潰瘍（circumferentially longitudinal ulcers）がみられた。2013 年 4 月 1 日の上部骨盤

部コンピュータ断層撮影スキャンでは，横行結腸の中央から肛門域にかけて腸壁肥厚の増強がみられた。インフリキシマブ，電解質溶液，リンゲル液／ブドウ糖（ラクテック G），ヒドロコルチゾン，ジフェンヒドラミン，dexchlorpheniramine，ヘパリン，メチルプレドニゾロン，パラセタモール，栄養補給剤（エレンタール）による治療が実施された。被験者は，2013 年 4 月 11 日に退院した。本事象により，治験薬の投与を中止した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-04-23 (231/176)	靭帯捻挫 (SPRAIN OF THE RIGHT WRIST)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-22 (260/205)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
MINERALS NOS W/VITAMINS NOS	2013-03-19	-	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-04-09	-	ORAL
HYDROCORTISONE	2013-04-09	2013-04-09	INTRAVENOUS
HEPARIN SODIUM	2013-04-09	2013-04-09	INTRAVENOUS
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	2013-04-09	2013-04-09	ORAL
INFLIXIMAB	2013-04-09	-	INTRAVENOUS
DIPHENHYDRAMINE	2013-04-09	-	ORAL
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2013-04-09	-	INTRAVENOUS

(15) Subject CNTO1275CRD3003-4216-10754

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-01-23 (80/28)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 1[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 41.4 Height (cm): 142.4

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-11-05	1	Ustekinumab	259.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-27	53	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-02-21	109	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31JAN2006

Disease duration: 6.77 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変（アフタ性口内炎）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-シートン留置	2013-02-28	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	125 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 1[redacted] 歳の日本人女性で，2012 年 11 月 5 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE/Serious infection：肛門膿瘍（Day 80）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 1 月 23 日に肛門周囲腫脹が発現した。2013 年 2 月 25 日に発熱及び肛門周囲腫脹の増悪が認められ，被験者は 2013 年 2 月 26 日に入院した。同日の上部骨盤域のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，肛門の左側にカプセルに包まれたような（encapsulated）肛門周囲膿瘍がみられた。同日の臨床検査値は，C 反応性たん白濃度 10.3 mg/dL［正常範囲（NR）<0.10 mg/dL］及び白血球数 16.11×10^3/L（NR 3.5-9.0×10^3/L）であった。2013 年 2 月 28 日に，シートン法のためのドレーンを留置した。6 時の方向に裂肛，仙骨の前で，大陰唇の左側にあたる部分に膿瘍腔がみられた。その他，セフカペン，セフメタゾール，セボフルラン，プロポフォール，ロキソプロフェン，フェンタニル，インフリキシマブ及びリドカインによる治療が実施された。ドレナージ後，2013 年 3 月 14 日の上部骨盤域の CT スキャンでは，膿瘍腔の縮小がみられた。被験者は，2013 年 3 月 18 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-07 (3/.)	外陰部炎 (VULVITIS)	MILD/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-30 (26/.)
2012-11-08 (4/.)	齲歯 (DENTAL CARIES)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-14 (40/.)
2012-11-12 (8/.)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-23 (49/.)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
GENTAMICIN SULFATE	2012-11-07	2012-12-14	TOPICAL
PARACETAMOL	2012-11-08	2012-11-08	ORAL
GARENOXACIN MESILATE	2012-11-12	2012-11-14	ORAL
PA	2012-11-16	2012-12-22	ORAL
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	2012-12-18	2012-12-23	ORAL
CEFMETAZOLE SODIUM	2013-02-26	2013-03-07	INTRAVENOUS
LOXOPROFEN	2013-02-27	2013-03-03	ORAL
FENTANYL	2013-02-28	2013-03-01	INTRAVENOUS
LIDOCAINE	2013-02-28	2013-02-28	INTRAVENOUS
PROPOFOL	2013-02-28	2013-02-28	INTRAVENOUS
SEVOFLURANE	2013-02-28	2013-02-28	OTHER
FLURBIPROFEN AXETIL	2013-03-04	2013-03-04	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-03-15	-	ORAL
DIPHENHYDRAMINE	2013-03-15	-	ORAL
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2013-03-15	-	INTRAVENOUS

(16) Subject CNTO1275CRD3003-4217-20711

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-06-09 (168/112)	子宮平滑筋腫 (MYOMA UTERI)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-16 (175/119)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 49 Height (cm): 161.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-12-24	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-02-18	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-02-18	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-04-15	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-05-13	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-06-17	176	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2014-07-08	197	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2014-08-05	225	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2014-09-02	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2014-10-07	288	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2014-10-28	309	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2014-12-02	344	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 29MAY2012

Disease duration: 1.57 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，消化管外病変（関節炎／関節痛，結節性紅斑）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は4[redacted]歳の日本人女性で，2013 年 12 月 24 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，子宮筋腫，口内炎，花粉症，便秘，IgA 腎症及び喫煙であった。

SAE：子宮平滑筋腫（Day 168）

CIOMS によると，被験者は月経過多のため 2014 年 6 月 9 日に入院した。子宮筋腫のため，2014 年 6 月 10 日に腹腔鏡による腟式子宮摘除術，左卵管切除術及び傍卵巣嚢胞切除術を実施した。術後に被験者は疼痛，悪心及び嘔吐を発現した。2014 年 6 月 11 日の臨床検査値は，C 反応

性たん白濃度 1.62 mg/dL［正常範囲（NR）0.0-0.2 mg/dL］，ヘモグロビン 9.0 g/dL（NR 12-15 g/dL），ヘマトクリット 28.7%（NR 35.0-45.0%）であった。2014 年 7 月 16 日の病理学的所見では，子宮体の前壁右側に 41×12 mm の有茎ポリープ，リンパ管平滑筋腫症を伴う硬化性血管周囲類上皮細胞腫瘍（sclerosing perivascular epitheloid cell tumor），明確に網状（clear reticulum）の多角細胞及び短紡錘細胞の過形成並びに血管壁におけるポリープ先端に明確な小さい胞巣状構造及び腫瘍細胞の塊がみられた。腫瘍細胞は，免疫染色でデスミン抗体陽性であり，HMB-45（部分的），melan-A，S-100 タンパク質，CD10 及び cytokeratin AE1/AE3 抗体ですべて陽性であった。腫瘍細胞は内皮において D2-40 抗体による免疫染色でも陽性を示し，リンパ系由来であることが示唆された。病理学的診断は，リンパ管平滑筋腫症（子宮体）に関連する硬化性血管周囲類上皮細胞腫瘍（PEComa）であった。ペンタゾシン，ヒドロキシジンパモ酸塩，メトクロプラミド及び硫酸鉄による治療が実施された。被験者は 37.5°C の発熱（日付未報告）を発現し，ロキソプロフェンナトリウムを投与された。2014 年 6 月 12 日に体温は 36.9°C に低下した。被験者は，2014 年 6 月 16 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-03-27 (94/38)	痔核 (HEMORRHOID)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2014-06-08 (167/111)	背部痛 (ACUTE LOW BACK PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-17 (176/120)
2014-06-10 (169/113)	悪心 (NAUSEA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-11 (170/114)
2014-06-10 (169/113)	処置による疼痛 (PAIN AFTER SURGERY)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-11 (170/114)
2014-06-10 (169/113)	嘔吐 (VOMITTING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-11 (170/114)
2014-06-11 (170/114)	貧血 (ANEMIA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-07-08 (197/141)
2014-06-12 (171/115)	頭痛 (HEADACHE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-13 (172/116)
2014-06-12 (171/115)	筋骨格痛 (SHOULDER PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-13 (172/116)
2014-06-14 (173/117)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-17 (176/120)
2014-06-22 (181/125)	そう痒症 (ITCHING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-07-08 (197/141)
2014-07-11 (200/144)	帯状疱疹 (HERPES ZOSTER)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-07-22 (211/155)
2014-10-12 (293/237)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-12-02 (344/288)
2014-12-02 (344/288)	鼻炎 (CHRONIC RHINITIS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
HYDROXYZINE EMBONATE	2014-06-10	2014-06-10	INTRAMUSCULAR
METOCLOPRAMIDE	2014-06-10	2014-06-10	INTRAVENOUS DRIP
PENTAZOCINE	2014-06-10	2014-06-10	INTRAMUSCULAR
LOXOPROFEN SODIUM	2014-06-11	2014-06-12	ORAL
KETOPROFEN	2014-06-12	2014-06-12	TRANSDERMAL
DEQUALINIUM CHLORIDE	2014-06-14	2014-06-15	TOPICAL
FEXOFENADINE	2014-06-22	2014-06-23	ORAL
EBASTINE	2014-06-25	2014-06-29	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	2014-07-11	2014-07-18	ORAL
EBASTINE	2014-10-24	2014-11-21	ORAL
L-CARBOCYSTEINE	2014-10-24	2014-10-28	ORAL
TIPEPIDINE HIBENZATE	2014-10-24	2014-10-28	ORAL
EBASTINE	2014-12-03	2014-12-16	ORAL

(17) Subject CNTO1275CRD3003-4224-20826

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-03-01 (-11/.)	クローン病 (CROHN'S DISEASE AGGRAVATED)	Y	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-06 (-6/.)
2014-12-29 (293/237)	ウイルス性胃腸炎 (GASTROENTERITIS VIRAL)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-12-31 (295/239)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: Asian	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 39.8 Height (cm): 153.8

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-03-12	1	Ustekinumab	259.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-05-07	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-05-07	57	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-07-02	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-07-30	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-08-27	169	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2014-09-24	197	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2014-10-15	218	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2014-11-19	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2014-12-17	281	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2015-01-14	309	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2015-02-18	344	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31AUG2007

Disease duration: 6.53 years

Involved areas: 回腸のみ，消化管外病変（アフタ性口内炎，関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の日本人女性で，2014 年 3 月 12 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，尋常性乾癬，鉄欠乏性貧血，胃炎，生理痛，咽頭痛，花粉症，喫煙であった。

SAE：クローン病（Day -11）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 2 月 28 日に発熱（39-40°C）を発現し，続いて 2014 年 3 月 1 日に関節痛及び頭痛が発現した。体温は 38.8°C で，炎症反応値が上昇し，軽度の脱水傾向があった。クローン病の悪化と診断され，同日入院した。被験者は，絶食下で水分補給の入院管理とされた。ベンフォチアミン／ビタミン B12／ビタミン B6（ビタメジン），パラセタモール，デカリニウムによる治療が実施された。2014 年 3 月 3 日に，被験者の症状及び炎症反応は急速に改善し，食事を開始した。2014 年 3 月 6 日にクローン病の悪化は消散したと報告され，同日被験者は退院した。

SAE/Serious infection：ウイルス性胃腸炎（Day 293）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 12 月 29 日に発熱，腹痛及び下痢を発現し，同日入院した。感染経路は被験者の子供からによるものと推測された。2014 年 12 月 29 日のバイタルサインは，血圧 105/60 mmHg，脈拍 105 拍/分，体温 38°C であった。同日の臨床検査値異常値は，C 反応性たん白濃度 4.21 mg/dL［正常範囲（NR）≤0.1 mg/dL］，ヘマトクリット 26.5%（NR 35.4-49.5%）

であった。補液，ベンフォチアミン／ビタミン B12／ビタミン B6（ビタメジン）及びファモチジン（ガスター）注射による治療が実施された。被験者は，2014 年 12 月 31 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-04-26 (46/.)	下腹部痛 (LOWER ABDOMINAL PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-04-26 (46/.)
2014-05-01 (51/.)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-06 (56/.)
2014-06-25 (106/50)	耳下腺炎 (PAROTITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-07-30 (141/85)
2014-09-24 (197/141)	耳下腺炎 (PAROTITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-12-17 (281/225)
2014-11-25 (259/203)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-11-30 (264/208)
2014-12-16 (280/224)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-01-14 (309/253)
2015-02-06 (332/276)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-02-07 (333/277)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
VITAMEDIN /00274301/	2014-03-01	2014-03-03	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-03-02	2014-03-02	ORAL
DEQUALINIUM CHLORIDE	2014-03-02	2014-03-04	ORAL
PARACETAMOL	2014-04-26	2014-04-26	ORAL
FLUTICASONE FUROATE	2014-05-01	2014-05-01	TOPICAL
CEFDITOREN PIVOXIL	2014-05-01	2014-05-06	ORAL
BEPOTASTINE BESILATE	2014-05-01	2014-05-06	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	2014-06-26	2014-07-02	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	2014-09-24	2014-09-25	ORAL
CEFDITOREN PIVOXIL	2014-11-25	2014-11-30	ORAL
L-CARBOCYSTEINE	2014-11-25	2014-11-30	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	2014-12-17	2015-01-06	ORAL
PA	2014-12-17	2014-12-23	ORAL
CEFDITOREN PIVOXIL	2014-12-24	2014-12-27	ORAL
L-CARBOCYSTEINE	2014-12-24	2014-12-27	ORAL
FAMOTIDINE	2014-12-29	2014-12-31	INTRAVENOUS
VITAMEDIN INTRAVENOUS	2014-12-30	2014-12-31	INTRAVENOUS
LOXOPROFEN SODIUM	2015-02-06	2015-02-07	ORAL

(18) Subject CNTO1275CRD3003-1007-10176

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-07-29 (116/62)	菌血症 (BACTEREMIA)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-01 (119/65)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 97.9 Height (cm): 172.7

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-04-05	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-05-29	55	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-05-29	55	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-07-20	107	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-08-21	139	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2012-09-18	167	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2012-10-16	195	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2012-11-14	224	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2012-12-12	252	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-01-08	279	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-02-05	307	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-03-05	335	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30JUN2008

Disease duration: 3.77 years

Involved areas: 結腸のみ，消化管外病変（PSC）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	30 mg	30 mg

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 12 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE CREAM 1%	1	-
WEEK 12 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE SUPPOSITORIES	25 mg	-
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	40 mg	40 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	35 mg	35 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	-	-
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	30 mg	30 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	25 mg	25 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	12.5 mg	12.5 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISONE	9 mg	9 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISONE	8 mg	8 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISONE	7 mg	7 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISONE	6 mg	6 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	4 mg	4 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	PREDNISONE	2 mg	2 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	PREDNISONE	3 mg	3 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	1 mg	1 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	0 mg

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の白人男性で，2012 年 4 月 5 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，不安，高血圧，肥満，両膝痛，閉塞性睡眠時無呼吸の疑い，クロストリジウム・ディフィシレ性下痢，急性腎機能不全，原発性硬化性胆管炎，クローン病による続発性障害，喫煙，オキシコドンに対するアレルギーであった。

SAE/Serious infection：菌血症（Day 116）

CIOMS によると，被験者は寒気が増し悪寒を発現した（発現日不明）。2012 年 7 月 29 日に，被験者は腹部不快感，腹部膨満感，膨満及び両膝痛を発現し，アルプラゾラム及びオメプラゾールを服用した。腹部不快感は排便の後に改善した。その後，全身性疼痛，疼痛，倦怠感及び発熱を訴え救急外来を受診した。低血圧及び頻脈が認められ，急性敗血症により入院した。低血圧は敗血症／副腎機能不全に続発したものと考えられた。2012 年 7 月 29 日の血液培養検査ではグラム陰性桿菌陽性であり，肺炎桿菌と同定され，すべての抗生物質に感受性を示した。腹部超音波検査ではエコー輝度が広範囲にわたり上昇し，肝臓のエコー画像テクスチャは粗造で，軽度の肝内胆管拡張を伴う胆嚢拡張が認められた。腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより，多発性末梢胆管拡張及び胆管周囲の増大が確認され，上行性胆管炎が示唆された。同日の臨床検査値は，ビリルビン（1.1 mg/dL）及び肝トランスアミナーゼを含め，全般的に異常はなかった。治療には静脈内補液，ステロイド，ノルアドレナリン，バソプレシン及びピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）が用いられた。被験者の血圧は 24 時間以内に改善し，血管作用薬の投与は中止された。2012 年 7 月 30 日に実施された腹部核磁気共鳴画像法（MRI）により，肝内胆管の狭窄が認められ，特に，関連する萎縮がある右葉の quadrate lobe S6 領域及び S7 領域で

顕著であり，原発性硬化性胆管炎が示唆された。胆嚢は軽度に膨張し，詰まりによる複数の陰影の欠損がみられ，おそらく隆起性（tumefactive）の胆泥を示す像と考えられた。2012 年 8 月 1 日，被験者はレボフロキサシン及びいつも服用している薬剤を処方され，退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-07-29 (116/62)	胆管炎 (CHOLANGITIS)	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-01 (119/65)
2012-07-29 (116/62)	低血圧 (ACUTE HYPOTENSION)	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-01 (119/65)
2012-07-29 (116/62)	腎不全 (RENAL INSUFFICIENCY)	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-01 (119/65)
2012-11 -	そう痒症 (ITCHING ON SKIN)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-03-20 (350/296)	腹痛 (INCREASED ABDOMINAL PAIN)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-03-20 (350/296)	排便回数増加 (INCREASED BOWEL MOVEMENTS)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2012-07-30	2012-07-30	INTRAVENOUS
MORPHINE	2012-07-30	2012-07-30	INTRAVENOUS
METOCLOPRAMIDE	2012-07-30	2012-07-30	INTRAVENOUS
KETOROLAC TROMETHAMINE	2012-07-30	2012-07-30	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2012-07-30	2012-07-30	ORAL
ONDANSETRON	2012-07-30	2012-07-30	INTRAVENOUS

(19) Subject CNTO1275CRD3003-1007-20955

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2015-04-25 (347/292)	肺炎 (PNEUMONIA)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-04-26 (348/293)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth:[redacted]	Weight (kg): 70.8 Height (cm): 195.6

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q8w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-05-14	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-07-08	56	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-08-28	107	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-09-25	135	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-10-28	168	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2014-11-25	196	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2014-12-23	224	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2015-01-22	254	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2015-02-18	281	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2015-03-18	309	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2015-04-22	344	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31OCT2005

Disease duration: 8.54 years

Involved areas: 結腸のみ

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISONE	2.5 mg	2.5 mg

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の白人男性で，2014 年 5 月 14 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，クロストリジウム・ディフィシレ感染，注意欠陥・多動性障害及び薬剤誘発性骨粗鬆症であった。家族歴は黒色腫（父）及び前立腺癌（母方の祖父）であった。

SAE/Serious infection：肺炎（Day 347）

CIOMS によると，被験者は 2015 年 4 月 25 日に労作性呼吸困難の急性発症及び深呼吸による軽度のうっ血及び乾性咳嗽の悪化のため入院した。被験者は 2 週間に及ぶ発熱，悪寒，疲労を訴えた。被験者は 2015 年 4 月 17 日にブラジル旅行から戻った後，クロストリジウム・ディフィシレ感染治療のため 2015 年 4 月 22 日にメトロニダゾールの投与を開始し，クロストリジウム・ディフィシレ感染は軽快しつつあった。2015 年 4 月 25 日の理学的所見としては，体温 38.3°C，喘鳴のない深呼吸を伴う咳嗽，反跳痛及び腹壁防御のない軽度の下腹部圧痛及び明確な腸雑音が認められた。同日の胸部 X 線像は，2015 年 4 月 15 日と比べ両側下葉に新たな浸潤影がみられ，市中肺炎が示唆された。胸水及び気胸は報告されなかった。生理食塩水，バンコマイシン，レボフロキサシンによる治療を受けた。被験者は，2015 年 4 月 26 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-05-19 (6/.)	痔核 (RIGHT EXTERNAL HEMERRHOID)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2015-04-22 (344/289)	クロストリジウム・ディフィシレ感染 (CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
METRONIDAZOLE	2015-04-23	-	ORAL
LEVOFLOXACIN	2015-04-25	2015-04-25	INTRAVENOUS
LEVOFLOXACIN	2015-04-25	2015-05-01	ORAL
SODIUM CHLORIDE	2015-04-25	2015-04-25	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN	2015-04-25	2015-04-25	INTRAVENOUS

(20) Subject CNTO1275CRD3003-1013-11005

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Malignancy

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-08-24 (250/194)	小腸閉塞 (SMALL BOWEL OBSTRUCTION, ACUTE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-02 (259/203)
2013-08-29 (255/199)	カルチノイド腫瘍 (CARCINOID TUMOR, INCIDENTAL)	N	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-29 (255/199)
2013-08-29 (255/199)	小腸腺癌 (METASTATIC ADENOCARCINOMA OF SMALL BOWEL)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-09-12 (269/213)	小腸閉塞 (SMALL BOWEL OBSTRUCTION, HIGH GRADE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 6[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 68 Height (cm): 166.4

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-18	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-12	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-12	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-04-09	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-05-07	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-06-06	171	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-07-01	196	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: Y

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30SEP2008

Disease duration: 4.22 years

Involved areas: 回腸及び結腸，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
切除-回盲部	2013-08-29	N

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 20 MAINTENANCE	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	80 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	8 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	0 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	40 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は6[redacted]歳の白人男性で，2012 年 12 月 18 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，不安定狭心症（2009 年 12 月 23 日），胸痛，壊疽又は閉塞のない腹腔ヘルニア（部位不特定），体重減少，挫傷，耳鳴，胃食道逆流性疾患，ストレス試験異常，ビタミン D 欠乏，関節炎，難聴，冠動脈性心疾患，高脂血症（2012 年 5 月 16 日），心筋症（2012 年 5 月 16 日），うっ血性心不全，以前の喫煙，飲酒，メルカプトプリンに対するアレルギー，手根管減圧術，痔核手術，左前下行枝（LAD）へのステントによる経皮的冠動脈形成，インプラントによる白内障手術，レーシック手術，S 状結腸憩室炎，裂肛除去であった。家族歴は，若年性冠動脈疾患（55 歳未満）及び癌（兄弟）であった。

SAE：小腸閉塞（Day 250，269）

SAE/Malignancy：小腸腺癌（Day 255）

Maligancy：カルチノイド腫瘍（Day 255）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 8 月 24 日に，主に 4 日間に及ぶ疝痛性腹痛及び胆汁嘔吐（5 回発現）を訴えて入院した。血便排泄はなかった。理学的所見では，腸雑音の減弱を伴う腹部膨満がみられた。腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン（2013 年 8 月 24 日）では，右下腹部に回腸を含む小腸狭窄が 3 カ所認められ，それぞれ肥厚及び過度の腸壁増大が関連した部分的な小腸閉塞に関与している可能性があり，これらはすべて活動期の炎症性腸疾患又はクローン病を示唆するものであった。腸穿孔の徴候はないが，軽度の腹水が腹部及び骨盤部にみられた。憩室炎を伴わない S 状結腸憩室症がみられた。2013 年 8 月 25 日の CT スキャンでは，腹部に少量の遊離液体，回盲部に軽度の炎症が認められたが，閉塞の徴候はみられなかった。被験者の通常の排便回数は 1 日 3 回であるが，2014 年 8 月 24 日に少量の排便が 1 回のみあり，それ以降は放屁及び排便がないと報告した。鼻腔胃吸引を開始すると症状は改善した。2013 年 8 月 27 日の腹部 X 線検査のコントラストは，中等度に拡張した近位及び中間部の空腸係蹄では一貫

して不透過，遠位小腸係蹄では透過を示し，小腸中間部の閉塞と一致するものであった。小腸造影（2013 年 8 月 27 日）では，拡張した近位空腸係蹄，胃及び十二指腸において停滞を伴う造影剤の通過遅延が認められた。2013 年 8 月 29 日に，被験者は回腸結腸切除（回腸末端，盲腸及び虫垂）を伴う試験開腹を実施し初期吻合を実施した。手術時所見では，回腸末端に，深い炎症及び強い狭窄を伴う顕著なクローン病がみられた。小腸生検により，繊維組織片中に侵襲的な腺癌が認められた。回腸盲腸末端生検により，回盲弁及び回腸末端に，腸壁全層及び漿膜表面に達する穿孔を伴う侵襲性の印環細胞癌が認められた。腫瘍は小腸漿膜及び虫垂の神経周囲を浸潤しており，微小な穿孔が示唆された。腫瘍は腸間膜の周辺で 1 cm 以内に拡大し，12 個ある腸間膜リンパ節のうちの 9 個に転移していた。リンパ節外への拡大もみられた。小腸憩室で直径約 5 mm のカルチノイド腫瘍がみられた。治療には鎮痛薬，抗生物質及び一般的な対症療法薬が用いられた。2013 年 9 月 2 日に被験者は退院した。

被験者は液体を含む食物不耐性及び手術以降のガス排泄頻度減少により，2013 年 9 月 12 日に入院した。鼻腔胃チューブ留置により腸内の圧力を減らすことができ，完全非経口栄養法が開始された。術後の浮腫の軽減及び閉塞が軽減できる可能性があるため，デキサメタゾン療法を試みたが失敗した。小腸造影検査では，造影剤が結腸内に 2.5 時間停滞し，通過は遅く，小腸近位で中等度に拡散し吻合部付近に収斂（narrowing）するのが認められた。部分的な閉塞は持続したが，入院期間を通じて間欠的に放屁及び排便があった。被験者は数日間，鼻腔胃チューブ除去に耐えたが，それ以降腹部が膨張し，吐き気を催し，嘔吐した。画像により閉塞が確認され，鼻腔胃チューブが戻され，経皮的内視鏡下胃瘻造設術（PEG）チューブが消化器内科医によって留置された。被験者は，2013 年 9 月 24 日に遠隔転移を伴う結腸癌のため電話で治験同意を撤回した。被験者は，2013 年 10 月 2 日に退院した。

2013 年 10 月 3 日の大腸内視鏡検査により，活動期の回腸炎はないが，狭窄が持続していることが確認された。横行結腸及び S 状結腸遠位に 3 mm の無茎性ポリープもみられた。手術時の病理学的検査により，過形成性ポリープを伴う管状腺腫であることが確認された。顕微鏡検査により，不明瞭なポリープ様の輪郭をした結腸粘膜の断片及びやや過剰なムチン産成が確認された。フリル状構造は過形成性ポリープに特有である。異形成の徴候はなかった。より深い領域の切片では，ポリープの 1 つに，低い Grade の異形成が認められることが明らかになった。2013 年 10 月 8 日に，被験者は 5-fluorouracil（5-FU）による化学療法を開始した。被験者は主に腹痛の悪化及び PEG チューブからの便状排液を訴え，2013 年 10 月 14 日に入院した。被験者は非常に衰弱し，慢性の広汎性腹痛，悪心，歩行及び排尿困難並びに PEG チューブへの汚物逆流がみられた。理学的所見ではわずかに広範性の圧痛及び腸雑音を伴う軽度から中等度の腹部膨満がみられた。胸部 X 線検査では末梢穿刺中心静脈カテーテルラインがみられ，急性疾患の徴候はなかった。腹部及び骨盤部の CT スキャン（2013 年 10 月 14 日）では，小腸に広範な肥厚がみられ，腸間膜での stranding と一致するものであった。肝下領域に被包化された腹腔内液体貯留が 1 カ所及びその他の小腸閉塞が 3 カ所あり，小腸炎に続発した可能性があった。クロルプロマジン塩酸塩，オキシコドン，hydromorphone 及び完全非経口栄養による治療を行った。被験者は発熱し，ポートの培養検査では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性であった。バンコマイシンによる治療を開始し，その後リネゾリドに切り替えられた。ポートは除去された。2013 年 10 月 17 日，拭い液培養で黄色ブドウ球菌の大量増殖がみられた。血液培養（2013 年 10 月 17 日）及び尿培養（2013 年

10 月 18 日）では増殖はみられなかった。グラム染色では塊状及び双球状のグラム陽性球菌がみられた。1 週間後，被験者の症状は改善したため，通常食となった。2013 年 10 月 23 日に，被験者は化学療法の 2 サイクル目を再開した。被験者は，2013 年 10 月 28 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-01-31 (45/.)	耳感染 (EAR INFECTION)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-12 (57/.)
2013-02-13 (58/2)	耳漏 (EAR DRAINAGE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-20 (65/9)
2013-06-17 (182/126)	クローン病 (CROHN'S FLARE, WORSENING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CEFALEXIN	2013-02-05	2013-02-12	ORAL
PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	2013-02-13	2013-02-20	ORAL
BUDESONIDE	2013-07-11	-	ORAL
ADALIMUMAB	2013-08-13	2013-09	SUBCUTANEOUS
CIPROFLOXACIN	2013-08-20	2013-09-02	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-08-20	2013-08-30	ORAL
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2013-08-24	2013-09-02	INTRAVENOUS DRIP
LEVOFLOXACIN	2013-08-24	2013-08-24	INTRAVENOUS DRIP
MORPHINE SULFATE	2013-08-24	2013-08-25	INTRAVENOUS BOLUS
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	2013-08-24	-	ORAL
FAMOTIDINE	2013-08-25	2013-09-02	ORAL
HEPARIN	2013-08-25	2013-09-02	INTRAMUSCULAR
PIP/TAZO	2013-08-25	2013-08-30	INTRAVENOUS DRIP
PROMETHAZINE	2013-08-25	2013-08-29	ORAL
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	2013-08-26	2013-08-29	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-08-29	2013-08-30	INTRAVENOUS BOLUS
DIPHENHYDRAMINE	2013-08-29	2013-09-01	INTRAVENOUS BOLUS
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	2013-08-29	2013-09-01	INTRAVENOUS DRIP
NALOXONE	2013-08-29	2013-09-01	INTRAVENOUS BOLUS
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	2013-08-29	2013-09-02	INTRAVENOUS DRIP
LORATADINE	2013-08-30	2013-09-02	ORAL
OMEPRAZOLE	2013-09	2013-10-04	ORAL
POTASSIUM	2013-09-01	-	ORAL
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2013-09-02	-	ORAL
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2013-09-12	2013-10-02	INTRAVENOUS
MORPHINE SULFATE	2013-09-12	2013-09-12	INTRAVENOUS
PROMETHAZINE	2013-09-12	2013-09-12	INTRAVENOUS
ALTEPLASE	2013-09-13	2013-10-02	INTRAVENOUS
HEPARIN	2013-09-13	-	INTRAMUSCULAR
PANTOPRAZOLE	2013-09-13	-	ORAL
INTRALIPID /00272201/	2013-09-13	-	INTRAVENOUS
DEXAMETHASONE	2013-09-17	2013-09-29	INTRAVENOUS
MAGNESIUM SULFATE	2013-09-20	2013-09-20	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-09-25	-	ORAL
PARACETAMOL	2013-09-26	-	RECTAL
CEFAZOLIN	2013-09-30	2013-09-30	INTRAVENOUS
FENTANYL	2013-09-30	2013-09-30	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM	2013-09-30	2013-09-30	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2013-10-14	2013-10-25	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
POTASSIUM CHLORIDE	2013-10-14	2013-10-25	INTRAVENOUS
PROMETHAZINE	2013-10-14	2013-10-14	INTRAMUSCULAR
SODIUM CHLORIDE	2013-10-14	2013-10-25	ORAL
TETRACOSACTIDE	2013-10-15	2013-10-15	INTRAMUSCULAR
BISACODYL	2013-10-16	2013-10-25	ORAL
CHLORPROMAZINE	2013-10-16	2013-10-18	INTRAVENOUS
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	2013-10-17	2013-10-18	INTRAVENOUS
MAGNESIUM SULFATE	2013-10-17	2013-10-20	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN	2013-10-17	2013-10-21	INTRAVENOUS
CEFAZOLIN	2013-10-18	2013-10-19	INTRAVENOUS
DEXAMETHASONE	2013-10-20	2013-10-21	INTRAVENOUS
LINEZOLID	2013-10-21	2013-10-24	INTRAVENOUS
FLUOROURACIL	2013-10-22	2013-10-24	INTRAVENOUS
CALCIUM FOLINATE	2013-10-22	2013-10-22	INTRAVENOUS
ALTEPLASE	2013-10-24	2013-10-25	INTRAVENOUS

(21) Subject CNTO1275CRD3003-1015-10811

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-29 (264/207)	ブドウ球菌性肺炎 (STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA)	Y	MODERATE/ PROBABLE	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-18 (315/258)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 5[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 96.4 Height (cm): 156

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-11-08	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-01-04	58	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-01-04	58	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-03-29	142	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-04-26	170	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-05-15	189	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-06-03	208	Ustekinumab	90 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-06-21	226	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-07-26	261	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1981

Disease duration: 30.86 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 0	HYDROCORTISONE	25 mg	-
WEEK 0	HYDROCORTISONE	2.5	-
WEEK 8	METHYLPREDNISOLONE	80 mg	-
WEEK 8	METHYLPREDNISOLONE	4 mg	5 mg
WEEK 8	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	4 mg	5 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	80 mg	-
WEEK 12 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	80 mg	-
WEEK 12 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	80 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 11 月 8 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，うつ病，不安，不眠症，小裂孔ヘルニア，憩室症，痔核，関節痛，慢性悪心，線維筋痛，慢性ぶどう膜炎，肺炎，慢性口腔内潰瘍，帯状疱疹，高血圧，糖尿病，直腸肛門裂肛，bladder tack，慢性肛門痙攣，骨盤底筋力低下，骨盤脂肪腫症，肋軟骨炎，下肢静止不能症候群，変形性関節症，末梢性ニューロパチー，多発性関節痛，軽い挫傷，卵管結紮，肥満，慢性背部痛，子宮摘出，骨盤再建の複合手術，直腸脱修復，直腸膣瘻手術，肛門膣瘻修復（シートン留置を伴う），右手根管手術，椎間板破裂

に対する背骨手術及び薬剤アレルギー［アスピリン／オキシコドン塩酸塩（Percodan）及びオキシコドン］であった。家族歴は，肺癌（父）であった。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE/Serious infection：ブドウ球菌性肺炎（Day 264）

CIOMS によると，被験者は脱力，乾性咳嗽の悪化及び息切れにより，2013 年 7 月 29 日に入院した。理学的所見として，聴診により，肺野後部に喘鳴及び低音性連続性ラ音が認められた。同日のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，右上葉気管支の狭窄を伴う右肺門周囲軟部組織の density mass を認め，主気管支は右上葉の肺胞性陰影の部位と連続しており，閉塞後の無気肺又は肺炎を示すものと推定された。注目すべき点として，2013 年 7 月 27 日の CT 動脈造影及びフィブリン D ダイマー試験では，肺塞栓症陰性であった。胸部 X 線検査（実施日不明）では，僅かに間隔が増大した肺門周囲，間質，気管支周囲の内側右上肺への肥厚が認められ，ウイルス性間質性肺臓炎又は反応性気道疾患が示唆された。2013 年 8 月 1 日に実施した気管支鏡検査での異常として，右上葉の superior segment 内に炎症及び狭窄を伴った閉塞後の浸潤が認められた。同日の右上気管支洗浄液の細胞診の結果は悪性細胞陰性であり，良性の上皮細胞及び中等度の好中球優位の混合性の炎症が認められた。右上葉の気管支組織の気管支鏡生検では，反応性呼吸粘膜及び局所の実質浮腫が認められたが，癌及び肉芽腫の徴候はなかった。2013 年 8 月 2 日，気管支洗浄培養では黄色ブドウ球菌陽性（中等度の増殖）及び α 溶血性レンサ球菌陽性（軽度の増殖）であった。治療にはアモキシシリン／クラブラン酸（オーグメンチン），albuterol／イプラトロピウム（Duoneb）及び詳細不明の鎮痛薬が用いられた。被験者は，2013 年 8 月 2 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-12-27 (50/.)	関節痛 (WORSENING OF BILATERAL KNEE PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-01 (86/.)
2013-01-20 (74/17)	体液貯留 (FLUID RETENTION)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-24 (78/21)
2013-02 -	内出血発生の増加傾向(WORSENING OF BRUSING EASILY)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-02-21 (106/49)	変形性関節症 (DEGENERATIVE JOINT DISEASE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-28 (113/56)
2013-03-01 (114/57)	気管支炎 (BRONCHITIS)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-20 (133/76)
2013-04-01 (145/88)	処置による疼痛 (WORSENING BILATERAL KNEE PAIN POST BILATERAL UNICONDYLAR KNEE REPLACEMENT)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-15 (434/377)
2013-05-17 (191/134)	眼痛 (LEFT EYE PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-18 (192/135)
2013-05-20 (194/137)	悪心 (NAUSEA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-23 (197/140)
2013-05-20 (194/137)	嘔吐 (VOMITING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-23 (197/140)
2013-05-22 (196/139)	裂肛 (ANAL FISSURE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-06-10 (215/158)	緊張性頭痛 (TENSION HEADACHE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-13 (218/161)
2013-06-13 (218/161)	低カリウム血症(HYPOKALEMIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-13 (218/161)
2013-06-17 (222/165)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-19 (224/167)
2013-07-25 (260/203)	関節痛 (ARTHRALGIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-07-27 (262/205)	無気肺 (ATELECTASIS)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-02 (268/211)
2013-07-29 (264/207)	呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-02 (268/211)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	2012-12-27	2012-12-27	INTRA-ARTICULAR
METHYLPREDNISOLONE	2012-12-30	2013-01-05	ORAL
HYDROCHLOROTHIAZIDE	2013-01-20	2013-01-24	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-02-21	2013-02-27	ORAL
AZITHROMYCIN	2013-03-02	2013-03-08	ORAL
AZITHROMYCIN	2013-03-12	2013-03-18	ORAL
OSELTAMIVIR PHOSPHATE	2013-03-12	2013-03-21	ORAL
TUSSICAPS	2013-03-12	-	ORAL
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	2013-04-01	2013-04-01	INTRA-ARTICULAR
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	2013-04-18	2013-04-18	INTRA-ARTICULAR
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	2013-04-18	2013-04-18	INTRA-ARTICULAR
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2013-05-22	2013-05-22	INTRAVENOUS
DIAZEPAM	2013-05-22	-	TOPICAL
PROMETHAZINE	2013-05-22	2013-05-22	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2013-05-22	2013-05-22	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2013-05-22	-	ORAL
PROCET /01554201/	2013-06-13	2013-06-13	ORAL
POTASSIUM CHLORIDE	2013-06-13	2013-06-13	ORAL
SODIUM CHLORIDE	2013-06-13	2013-06-13	INTRAVENOUS
MORPHINE	2013-07-29	2013-08-02	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-07-30	2013-07-30	ORAL
DEXTROMETHORPHAN	2013-07-30	2013-08-02	ORAL
HYDROCHLOROTHIAZIDE	2013-07-30	2013-08-02	ORAL
PROCET /01554201/	2013-07-30	2013-08-02	ORAL
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	2013-07-31	2013-08-02	RESPIRATORY (INHALATION)
AMOXICILLIN	2013-07-31	2013-08-02	ORAL

(22) Subject CNTO1275CRD3003-1016-21010

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-12-02 (177/121)	眼帯状疱疹 (HERPES ZOSTER KERATOCONJUNCTIVITIS)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-01-07 (213/157)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 78.6 Height (cm): 180.3

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q8w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-06-09	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-08-04	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-09-29	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-10-27	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-11-24	169	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2015-01-19	225	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2015-02-16	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2015-03-16	281	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2015-04-13	309	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2015-05-12	338	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30JUN2004

Disease duration: 9.94 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0.12 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人男性で，2014 年 6 月 9 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，水痘，両側人工股関節置換，関節炎，機会飲酒であった。

SAE/Serious infection：眼帯状疱疹（Day 177）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 12 月 2 日に，2 日間にわたる右眼の疼痛，流涙，発赤，灼熱感を訴え眼科を受診した。被験者は，これらの症状に対してテトラヒドロゾリン／硫酸亜鉛／潤滑剤（Visine totality）を使用したが，軽減しなかった。検査において，右眼に結膜の小結節はないが一時的な深在血管の充血（2+）を伴う涙液層の体積増加が認められた。初期診断は右眼の一過性周期性上強膜炎であった。治療にはプレドニゾロン酢酸エステル点眼剤が用いられた。2014 年 12 月 3 日に，被験者は右眼の周囲に発疹及び浮腫を発現した。その翌日（2014 年 12 月 4 日），被験者は経過観察の来院時に，右眼の赤みと痛みの持続を訴えた。右眼の検査では付属器の V1 帯状疱疹及び結膜の結節はないが一時的な深在血管の充血（2+）が認められた。角膜では辺縁に小樹枝状病変が認められた。角結膜帯状疱疹（第 6 皮膚節）と診断された。治験薬による治療は，本事象のため中断された。追加治療としてバラシクロビルが処方された。経過観察中の 2014 年 12 月 11 日に，本事象の重症度は約 80%改善したと記載された。右眼の検査において，角膜充血の軽減（1+）が認められた。しかし，被験者は開眼が難しく，髪の生え際の右後ろに痛みが多少あった。2015 年 1 月 7 日に，被験者は角結膜帯状疱疹から回復した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-06-09 (1/.)	発熱 (ELEVATED TEMPERATURE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-10 (2/.)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
PARACETAMOL	2014-06-09	-	ORAL
PREDNISOLONE ACETATE	2014-12-02	2015-01-07	OPHTHALMIC
VALACICLOVIR	2014-12-04	2014-12-11	ORAL

(23) Subject CNTO1275CRD3003-1031-10529

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-10-14 (67/11)	医療機器関連感染 (INFECTION OF CENTRAL VENOUS CATHETER)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-19 (72/16)
2012-10-26 (79/23)	腎尿細管壊死 (ACUTE TUBULAR NECROSIS)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-30 (83/27)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 6[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 81.4 Height (cm): 164

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-08-09	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-04	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-04	57	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31JAN2003

Disease duration: 9.52 years

Involved areas: 回腸のみ，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 0	FLUTICASONE (FLONASE)	0.05 mg	-

12) Narrative Text

被験者は6[redacted]歳の白人女性で，2012 年 8 月 9 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，バンコマイシン耐性腸球菌感染，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染，慢性悪心，嘔吐及び下痢（クローン病及び回腸切除に起因する），慢性疼痛，睡眠障害，癒着剥離を伴う回腸結腸切除を含む複数回の腸切除（2010 年 4 月 26 日），小腸内細菌過剰増殖，線維筋痛，頚椎症，腹部漿液腫（腹壁），末梢性ニューロパチー（メトトレキサート及びメトロニダゾールに関連），骨粗鬆症，虫垂切除，胆嚢切除，子宮摘出，卵巣摘除，高血圧，過去の喫煙，うつ病，大球性貧血，筋痙縮，尿路感染，腎結石症（左側）及び両側腎嚢胞であった。以下の薬剤に対するアレルギーもあった：モルヒネ，フェンタニル，ketorolac，meperidine，インフリキシマブ，一酸化窒素，コデイン及びメトトレキサート。

SAE/Serious infection：医療機器関連感染（Day 67）

CIOMS によると，被験者は食欲喪失，筋肉痛，疲労，経口摂取量の減少，慢性下痢及び排尿困難及び中心静脈カテーテル留置部位（2009 年 5 月に留置）の疼痛が認められ，2012 年 10 月 14 日に入院した。被験者は，スルファメトキサゾール／トリメトプリム及び静脈内補液（ポートからの自己投与）による治療を受けていた。2012 年 10 月 12 日の尿検査は白血球（>182），赤血球（11），白血球エステラーゼ（2+）（正常範囲は不明）であった。発熱，白血球増加症，血行動態不安定はなかった。当該部位に目立った紅斑，腫脹又はドレナージはなかったが，触診時にポート上側に圧痛が多少認められた。尿培養検査では増殖はみられなかった。2012 年 10 月 14 日の尿検査では，白血球（15）であった。治療には静脈内補液，バンコマイシン，dilaudid，プレガバリン，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，ヘパリン，venlaflaxine，トラゾドン及びエソメプラゾールが用いられた。2012 年 10 月 15 日にカテーテルから採取した試料の血液培養検査の結果は，グラム陽性球菌の集合体（コアグラーゼ陰性のブドウ球菌種，>100 colonies/plate）であり，5 日後に実施した末梢血培養検査（2012 年 10 月 14 日採取）では，増殖はなかった。2012 年 10 月 16 日に，中心静脈カテーテルが抜去され，一時的に逆流防止できるトリプルルーメンカテーテルを左内頸静脈に留置した。被験者は，2012 年 10 月 19 日に退院した。

SAE：腎尿細管壊死（Day 79）

CIOMS によると，被験者は悪心及び嘔吐（1 時間毎）を訴え 2012 年 10 月 26 日に入院した。前日より関連性のない吐血もあった。被験者は非出血性の下痢（1 日に 6～12 回），発汗，全身性筋肉痛及び倦怠感も訴えた。発熱及び悪寒は否定した。バイタルサイン及び理学的検査では異常はみられなかった。同日の臨床検査値は，血中尿素窒素（BUN）10 mg/dL［正常範囲（NR）7-21 mg/dL］，クレアチニン 1.17 μg/dL（NR 0.6-1 μg/dL），バンコマイシン濃度 21 μg/mL（NR 10-20 μg/mL），糸球体ろ過量（GFR）48.14 mL/min/1.73 m^2（NR>60 mL/min/1.73 m^2），マグネシウム 1.25 mg/dL（NR 1.6-2.2 mg/dL），カリウム 2.7 mmol/L（NR 3.5-5.0 mmol/L），ナトリウム

127 mmol/L（NR 135-145 mmol/L）であった。尿検査及び胸部 X 線の結果に異常はみられなかった。腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，隣接部に微細な炎症性の stranding を伴う新たな回腸末端に持続性の肥厚，脊椎に様々な重症度の変性変化及び仙腸関節に両側性硬化が認められた。活動期の炎症性腸疾患の徴候はなかった。左下腹部の嚢胞，左側腎結石症及び両側腎嚢胞に変化はなかった。バンコマイシンのトラフ濃度は 21 μg/mL（NR 10-20 μg/mL）に上昇した。治療には静脈内補液，プロメタジン，hydromorphone，オンダンセトロン，硫酸カリウム及びモルヒネが用いられた。バンコマイシンによる治療は中止された。2012 年 10 月 30 日の臨床検査値は BUN10 mg/dL，カルシウム 8.3 mg/dL，クレアチニン 1.10 μg/dL，GFR 50.17 mL/min/1.73 m^2，マグネシウム 1.6 mg/dL，カリウム 4.0 mmol/L 及びナトリウム 146 mmol/L であった。被験者は 2012 年 10 月 30 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-08-01 (-8/.)	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-17 (9/.)
2012-08-22 (14/.)	蜂巣炎 (CELLULITIS)	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-04 (27/.)
2012-10-12 (65/9)	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	MILD/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-16 (69/13)
2012-10-26 (79/23)	各種物質毒性 (VANCOMYCIN TOXICITY)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-30 (83/27)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
LEVOFLOXACIN	2012-08-23	2012-09-07	ORAL
BACTRIM	2012-10-13	2012-10-19	ORAL
VANCOMYCIN	2012-10-19	2012-10-30	INTRAVENOUS

(24) Subject CNTO1275CRD3003-1039-10681

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-02-20 (134/77)	クローン病(MICROPERFORATION DUE TO CROHNS DISEASE)	N	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-02-20 (134/77)	大腸狭窄 (COLONIC STRICTURE)	N	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-02-21 (135/78)	腹部感染 (INTRA-ABDOMINAL INFECTION WITHOUT ABSCESS)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 55.5 Height (cm): 167.6

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-10-10	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-06	58	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-01-31	114	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 20SEP2011

Disease duration: 1.06 years

Involved areas: 結腸のみ

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	40 mg	40 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	35 mg	35 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	30 mg	30 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	25 mg	25 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の白人女性で，2012 年 10 月 10 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，扁桃摘出，右乳房腫瘤摘除，胸やけ，悪心，ビタミンD欠乏，アダリムマブ不耐であった。家族歴はクローン病（姉妹）であった。

Discontinuation of study agent due to AEs：クローン病（Day 134），大腸狭窄（Day 134）

SAE/Discontinuation of study agent due to AE/Serious infection：腹部感染（Day 135）

2013 年 2 月 20 日に，被験者はクローン病（報告事象名：クローン病による微小穿孔）及び大腸狭窄（報告事象名：結腸狭窄）を発現した。

CIOMS 及び診療録によると，被験者は 2013 年 2 月 20 日に予定されていた大腸内視鏡検査を受けた。検査時に腸管前処置に時間的余裕がなかったこと及び S 状結腸での内視鏡通過不能が記録された。被験者は，自宅で最高 102°F の発熱，腹痛及び食欲減退を認め，2013 年 2 月 21 日に入院した。2013 年 2 月 21 日の S 状結腸生検では，固有層内に好中球が散在することを特徴とした軽度の活動期の慢性大腸炎，上皮下の血管うっ血，陰窩のねじれ及び分岐を伴う潰瘍又はびらんを示唆する変化がみられた。緊急のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン（結腸画像）により，S 状結腸に最長 7.5 cm まで伸長した長い区域の狭窄，関連する腹壁肥厚（1.7 cm），S 状結腸の後下方にガスを含む複合貯留物（軸方向で約 6.1×3.6 cm）及び骨盤の右半分に新しい炎症性変化が認められた。理学的所見では，左上下腹部に軽度の圧痛がみられた。2013 年 2 月 21 日の臨床検査では，白血球 10.8，ヘモグロビン 10.2，ヘマトクリット 33（単位及び正常範囲不明）であった。入院中，フレグモーネの可能性があり，CT ガイド下吸引を試みたが，液体貯留はみられなかった。治療にはシプロフロキサシン，メトロニダゾール，prednisone，メトトレキサート，トラマドール，静脈内補液，ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン），stress-dose のステロイド及びモルヒネが用いられた。被験者は，2013 年 2 月 26 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-12-27 (79/22)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-20 (103/46)
2013-01-28 (111/54)	発熱 (FEVER)	MODERATE/ VERY LIKELY	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-29 (112/55)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
VICKS FORMULA 44M /01056501/	2012-12-27	-	ORAL
CHERACOL /00693301/	2013-01-10	2013-01-10	ORAL
TPN /00897001/	2013-02-24	-	INTRAVENOUS
CIPROFLOXACIN	2013-02-26	-	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-02-26	-	ORAL

(25) Subject CNTO1275CRD3003-1043-10979

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-21 (216/158)	ウイルス感染 (VIRAL SYNDROME)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-16 (242/184)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 64.4 Height (cm): 173

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q8w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-18	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-14	59	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-04-11	115	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-05-09	143	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-06-06	171	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-07-02	197	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-07-30	225	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-08-29	255	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-09-25	282	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-10-24	311	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-11-25	343	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1999

Disease duration: 12.97 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 8 MAINTENANCE	BUDESONIDE	6 mg	-
WEEK 8 MAINTENANCE	BUDESONIDE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の白人女性で，2012 年 12 月 18 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，S 状結腸狭窄症，貧血，痔核，尿路感染，胃食道逆流症，痙攣発作，薬剤等に対するアレルギー［hydromorphone hydrochloride（そう痒），クロナゼパム，塩酸メトクロプラミド（筋硬直），メトロニダゾール（下痢），インフリキシマブ（アナフィラキシー），sulfacetamide sodium（下痢），モルヒネ，rifaximin，プロメタジン（筋硬直）及び接着用テープ］，結腸亜全摘（2007 年 2 月），開腹手術（2007 年 2 月及び 2011 年 6 月）及び回腸直腸吻合術（2011 年）であった。

SAE/Serious infection：ウイルス感染（Day 216）

CIOMS によると，被験者は下腹部痛，血性下痢（2 週間前より）及び疲労を訴え，2013 年 8 月 4 日に入院した。被験者は以前に，頭痛，発疹，咽頭痛，体の痛み，咳嗽，発熱及び悪寒があり，2013 年 7 月 21 日に上気道感染と診断されていた。理学的所見では，腹部は軟らかく膨満はなく，左右下腹部の触診に対して腹壁防御又は反跳痛を伴わない圧痛が認められた。2013 年 8 月 4 日の臨床検査異常値は，C 反応性たん白濃度 1.36 mg/dL［正常範囲（NR）<0.5 mg/dL］であり，同日の便中カルプロテクチンは 1026 μg/g（NR≤162.9 μg/g）であった。治療には塩化ナトリウム，リドカイン，スマトリプタン及び diphenhydramine-zinc acetate cream が使用された。2013 年 8 月 5 日の被験者の体温は 98.8°F であった。回腸内視鏡検査とともに S 状結腸内視鏡検査を実施したところ（実施日不明），肛門管部にクローン病であることを示す表在性潰瘍がみられ，吻合部近位の回腸は正常であったが，回腸結腸吻合部（肛門縁より 20 cm 以内）に粘膜浮腫及び潰瘍が認められた。吻合部及び回腸遠位部より，複数の生検検体を採取した。直腸診では，肛門括約筋に結節形成ありと思われる（nodularity felt）クローン病性の肛門垂（perianal tags）が認められた。入院中，被験者は持続する頭痛，頚部硬直及び副鼻腔うっ血を訴えた。全身性のそう痒を伴う斑状性球状皮疹が発現したため，対症療法としてヒドロコルチゾンクリームによる治療が行われた。2013 年 8 月 7 日の被験者のサイトメガロウイルス検査は陰性であった。2013 年 8 月 7 日，外科病理診断報告の結果で，吻合前（pre-anastomotic）の回腸に微小な限局性の活動期の回腸炎が確認された。回腸 S 状結腸吻合部では，小腸粘膜に中等度の慢性的な活動期の回腸炎及び潰瘍が認められ，繊維素性化膿性浸出液（fibrinopurulent exudate）を伴う剥離断片を有する軽度の慢性的な活動期の直腸炎が，潰瘍と一致してみられた。治療には塩化ナトリウム，アルプラゾラム，dextrose（5%），塩化カリウム，ジフェンヒドラミン，hydromorphone，ヘパリン，norethindrone，オンダンセトロンが使用された。便検査では，カンピロバクター抗原及び腸管出血性大腸菌毒性

はともに陰性であった。便培養検査では，サルモネラ菌，赤痢菌，エロモナス菌及びプレジオモナス菌の各菌種も陰性であった。被験者は，2013 年 8 月 9 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-01-02 (16/.)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-04 (18/.)
2013-02-07 (52/.)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-19 (64/.)
2013-02-28 (73/15)	外陰膣真菌感染 (VAGINAL YEAST INFECTION)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-02 (75/17)
2013-03-14 (87/29)	不眠症 (INSOMNIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (105/47)
2013-03-14 (87/29)	振戦 (SLIGHT HAND TREMORS TO BILATERAL HANDS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (105/47)
2013-03-18 (91/33)	陰部ヘルペス (RASH ON LEFT SIDE OF ANUS(GENITAL HSV))	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-23 (96/38)
2013-03-19 (92/34)	耳感染 (EAR INFECTION)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (105/47)
2013-03-19 (92/34)	疲労 (FATIGUE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (105/47)
2013-03-19 (92/34)	多汗症 (SWEATING INCREASED)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-24 (97/39)
2013-03-19 (92/34)	鼻閉 (NASAL CONGESTION)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (105/47)
2013-03-19 (92/34)	末梢腫脹 (BOTH FEET SWOLLEN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-23 (96/38)
2013-03-19 (92/34)	末梢腫脹 (BOTH HANDS SWOLLEN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-23 (96/38)
2013-03-19 (92/34)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-24 (97/39)
2013-03-29 (102/44)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (105/47)
2013-05-28 (162/104)	上腹部痛 (EPIGASTRIC PAIN)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-06 (171/113)
2013-05-28 (162/104)	嘔吐 (BILE COLOR EMESIS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-30 (225/167)
2013-05-29 (163/105)	外陰膣真菌感染 (VAGINAL YEAST INFECTION)	MILD/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-01 (166/108)
2013-06-24 (189/131)	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-02 (197/139)
2013-06-29 (194/136)	滑液包炎 (LEFT ANKLE RETRO ACHILLES BURSITIS)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-30 (225/167)
2013-06-29 (194/136)	創傷 (LEFT FOOT PERFORATION OF LATERAL ORIGIN OF PLANTAR FASCIA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-30 (225/167)
2013-06-30 (195/137)	吐血 (BLOOD TINGED EMESIS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-30 (195/137)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-21 (216/158)	副鼻腔炎に伴う頭痛 (SINUS PAIN)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-09 (235/177)
2013-07-21 (216/158)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-09 (235/177)
2013-07-22 (217/159)	発熱 (FEVER)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2013-07-25 (220/162)
2013-07-27 (222/164)	クローン病 (CROHN'S DISEASE FLARE)	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-03 (229/171)
2013-07-29 (224/166)	痔核 (WORSENING OF HEMORRHOIDS)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-31 (469/411)
2013-08-04 (230/172)	慢性疾患の貧血 (ANEMIA-CHRONIC DISEASE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-08-04 (230/172)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE FLARE)	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-16 (242/184)
2013-08-04 (230/172)	血性下痢 (BLOOD DIARRHEA)	MILD/ PROBABLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-09 (235/177)
2013-08-06 (232/174)	頭痛 (HEADACHE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-09 (235/177)
2013-08-07 (233/175)	斑状丘疹状皮疹 (PRURITIC MACULOPAPULAR RASH ON TORSO)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-10 (236/178)
2013-09-24 (281/223)	白内障 (BILATERAL CATARACTS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-10-19 (306/248)	胸部損傷 (BLUNT CHEST TRAUMA RIGHT ANTERIOR)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-12-01 (349/291)
2013-12-01 (349/291)	尿路感染 (UTI)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-12-07 (355/297)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
SALBUTAMOL	2013-02-10	2013-02-16	RESPIRATORY (INHALATION)
FLUCONAZOLE	2013-02-28	2013-02-28	ORAL
AMOXICILLIN	2013-03-24	2013-04-01	ORAL
FLUCONAZOLE	2013-05-29	2013-06-01	ORAL
NITROFURANTOIN	2013-06-26	2013-07-02	ORAL
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2013-08-04	2013-08-09	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2013-10-24	2013-10-24	INTRAMUSCULAR
LIDOCAINE	2013-10-24	2013-10-24	TRANSDERMAL
LIDOCAINE	2013-10-25	2013-10-25	TRANSDERMAL
CIPROFLOXACIN	2013-12-01	2013-12-07	ORAL

(26) Subject CNTO1275CRD3003-1107-20939

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-10-25 (166/108)	伝染性単核症肝炎 (EBV HEPATITIS)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-01-17 (250/192)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 88.8 Height (cm): 170.2

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-05-13	1	Ustekinumab	520.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-07-10	59	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-07-10	59	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-09-08	119	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-10-10	151	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: Y

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2000

Disease duration: 13.37 years

Involved areas: 回腸及び結腸

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted]歳の白人男性で，2014 年 5 月 13 日に寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は，寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，乾癬，胃食道逆流性疾患，高血圧，胆石，回腸切除，虫垂切除，飲酒（週 1 杯のワイン）及びグルタミン酸ナトリウムに対するアレルギーであった。

SAE/Serious infection：伝染性単核症肝炎 (Day 166)

CIOMS によると，2014 年 10 月 24 日，被験者は疲労及び倦怠感の症状があり，翌日悪化した。また，広範性筋肉痛，咳嗽及び発熱（最高 102.7°F）もみられ，パラセタモールを服用した。被験者は，救急外来（ER）を受診した。臨床検査，ウイルス検査及び胸部 X 線検査の結果に異常はなく，被験者は帰宅した。発熱は持続し，咳嗽，悪心，強膜黄疸，排便回数の減少（通常 1 日 6～8 回）及び広汎性腹痛（左脇腹及び左下腹部でより強い）が発現した。被験者は 2014 年 10 月 29 日に，発熱，左側頭部から後頭部にかけて放射状に広がる頭痛，右側頭部の頭痛（疼痛スケールで強度 7～9/10），全身痛，悪心，嘔吐，筋肉痛及び暗褐色尿を訴え，ER を受診した。バイタルサインに異常はなかった。理学的所見では，軽度の強膜黄疸及び爪下黄疸を認めた。腸雑音は腹部全体で明確であり，肝脾腫大の徴候はなかったが，深呼吸により腹部不快感は悪化し，腹部全体に軽度の紫斑を認めた。被験者は，精査及び加療のため 2014 年 10 月 29 日に入院した。

2014 年 10 月 29 日の臨床検査は，総ビリルビン 7.8 mg/dL［正常範囲（NR）0.3-1.2 mg/dL］，直接ビリルビン 4.9 mg/dL（NR 0.1-0.5 mg/dL），間接ビリルビン 2.9 mg/dL（NR 0.1-0.8 mg/dL），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）136 IU/L（NR 14-41 iU/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）247 IU/L（NR 17-63 IU/L），アルカリホスファターゼ 158 IU/L（NR 32-91 IU/L），血小板数 136（NR 及び単位不明）であった。血清中アセトアミノフェンは 10 µg/mL 未満であった（NR 10-30 µg/mL）。被験者のエプスタイン・バーウイルス（EBV）のウイルス量は増加していた（EBV IgM>160，EBV IgG>31.1，異種親和性抗体価 1:8）。B 型肝炎（表面抗原，表面抗体，コア抗体）及び A 型／C 型肝炎抗体に対する血清学的検査は陰性であった。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査では，B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスは検出されなかった。胸部 X 線検査では，側面像で肺底部に斑状の肺胞性陰影が疑われ，肺炎が示唆された。2014 年 10 月 29 日に実施した腹部超音波検査及び腹部核磁気共鳴画像法（MRI）では，脂肪肝を伴う肝脾腫大，肝腫大及び胆石症が認められ，胆嚢炎の所見はみられなかった。EBV に対しては支持療法が行われた。被験者は，2014 年 11 月 2 日に退院した。

2015 年 1 月 17 日の臨床検査では，直接ビリルビン 0.2 mg/dL，間接ビリルビン 0.8 mg/dL，血清総ビリルビン 1 mg/dL，AST 28 IU/L，ALT 67 IU/L であった。臨床データベースによると，本事象により治験薬の投与は中断され，その後，追跡不能となった。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-04-10 (-33/.)	細菌性胃腸炎 (PLESIOMONAS SHIGELLOIDES ENTERITIS)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-05 (-8/.)
2014-05-24 (12/.)	背部痛 (BACK PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-29 (17/.)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-06-27 (46/.)	背部痛 (BACK PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2014-10-01 (142/84)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-10-05 (146/88)
2014-10-31 (172/114)	頭痛 (SEVERE HEADACHES)	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-11-01 (173/115)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CIPROFLOXACIN	2014-04-15	2014-04-30	ORAL
PARACETAMOL	2014-05-27	2014-05-29	ORAL
DIAZEPAM	2014-05-27	2014-05-29	ORAL
TRAMADOL	2014-06-27	-	ORAL
PARACETAMOL	2014-08-12	2014-08-13	ORAL
PARACETAMOL	2014-10-01	2014-10-05	ORAL
KETOROLAC	2014-10-29	2014-10-29	INTRAVENOUS
METOCLOPRAMIDE	2014-10-29	2014-10-29	INTRAVENOUS
ACETYLCYSTEINE	2014-10-29	2014-10-29	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2014-10-29	2014-11-01	INTRAVENOUS
PIP/TAZO	2014-10-29	2014-10-29	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-10-31	2014-11-01	ORAL
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2014-10-31	2014-11-01	ORAL
HEPARIN	2014-10-31	2014-10-31	SUBCUTANEOUS
IBUPROFEN	2014-10-31	2014-11-01	ORAL
METOCLOPRAMIDE	2014-10-31	2014-10-31	INTRAVENOUS
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2014-10-31	2014-11-01	ORAL
CYCLOBENZAPRINE	2014-11-02	-	ORAL

(27) Subject CNTO1275CRD3003-2203-11058

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-02-18 (41/.)	過敏症 (ALLERGIC REACTION OF UNKNOWN CAUSE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-20 (43/.)
2013-03-13 (64/7)	多発性関節炎 (POLY-ARTHRITIS)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2013-08-28 (232/175)

3) Other Adverse Events

None reported

4) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 128 Height (cm): 183

5) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

6) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

7) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-01-09	1	Ustekinumab	520.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-03-07	58	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-03-07	58	Ustekinumab	90 mg

8) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

9) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1989

Disease duration: 23.03 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変（アフタ性口内炎，関節炎／関節痛，虹彩炎／ぶどう膜炎）

10) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

11) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

12) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 4 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	40 mg	40 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	40 mg	40 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	30 mg	30 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	25 mg	25 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	50 mg	50 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	20 mg	20 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	15 mg	15 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	30 mg	30 mg

13) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
EPINEPHRINE	2013-02-18	2013-02-18	INTRAMUSCULAR
PROMETHAZINE	2013-02-18	2013-02-18	INTRAMUSCULAR
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	2013-02-18	2013-02-21	ORAL
HYDROCORTISONE	2013-03-13	2013-03-20	INTRAVENOUS
PANADEINE CO	2013-03-13	2013-03-13	ORAL
PETHIDINE	2013-03-13	2013-03-20	INTRAMUSCULAR
ENOXAPARIN SODIUM	2013-03-14	2013-03-21	SUBCUTANEOUS
PREDNISOLONE	2013-03-20	2013-03-21	ORAL
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2013-03-21	2013-03-26	ORAL
PREDNISOLONE	2013-03-22	2013-03-26	ORAL
FENTANYL	2013-03-26	-	TOPICAL
PREDNISOLONE	2013-03-27	2013-03-30	ORAL
PREDNISOLONE	2013-03-31	2013-04-01	ORAL
PREDNISOLONE	2013-04-02	2013-04-02	ORAL
PREDNISOLONE	2013-04-03	2013-04-20	ORAL
PREDNISOLONE	2013-04-21	2013-04-24	ORAL
PREDNISOLONE	2013-04-25	-	ORAL

14) Narrative Text

被験者は4[redacted]歳の白人男性で，2013 年 1 月 9 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，腸切除（1986 年），痛風，関節痛及び喫煙（1 年以内に中止）であった。

以下は寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 の治験総括報告書の被験者の叙述にて報告された事象である：

SAE：過敏症（Day 41）

CIOMS によると，2013 年 2 月 18 日（寛解導入療法での本剤投与開始後約 6 週間），被験者は全身に掻痒性の赤い膨疹（red pruritic welts）及び口唇腫脹を発現し，救急科に入院した。アドレナリン，プロメタジン及び 2 L の生理食塩液（IV）による治療が実施された。原因不明のアレルギー反応が報告された。被験者は治療効果が認められ，同日，セチリジン塩酸塩を処方され退院した。本事象は 2013 年 2 月 20 日に消散したと報告された。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係について関連なし（not related）と判断した。その後，被験者は nonresponder として寛解維持試験に移行し，プロトコールに従って本剤を皮下投与された。

以下は寛解維持療法である本試験で規定された報告期間に発現した事象である：

SAE：多発性関節炎（Day 64）

CIOMS によると，被験者は膝及び足関節の高度の関節痛，関節浸出液及び 2013 年 3 月 7 日（本剤 90 mg を投与した寛解維持試験 Week 0 と同日）以降持続していた多発性関節炎のため歩行不能となり，2013 年 3 月 13 日に入院した。

入院時，被験者には腸症状，発熱及び悪寒はなかった。右肘，右膝，両足関節及び両手首に，熱感，能動運動及び他動運動での疼痛並びに可動範囲の減少が認められた。2013 年 3 月 13 日の臨床検査では，C 反応性たん白濃度 141 mg/L（正常範囲<5 mg/L）であった。治療として，ステ

ロイドの静脈内投与，鎮痛薬及びステロイドの関節内注射が実施された。本事象は後遺症を伴うものの，回復／消散したと報告され，被験者は 2013 年 3 月 21 日に退院した。

(28) Subject CNTO1275CRD3003-2204-20144

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-05-18 (270/216)	小腸閉塞 (PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-20 (272/218)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 58.5 Height (cm): 181

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-08-22	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-15	55	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-12-12	113	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-01-10	142	Ustekinumab	90 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-02-04	167	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-03-04	195	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-04-02	224	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-04-29	251	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-05-30	282	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-06-24	307	Ustekinumab	90 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-07-22	335	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31MAY2007

Disease duration: 5.23 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変 （関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の白人男性で，2012 年 8 月 22 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，小腸閉塞（2007 年）及び回腸末端切除（2007 年）であった。

SAE：小腸閉塞（Day 270）

CIOMS によると，2013 年 5 月 19 日に，被験者は高度の間欠性下腹部痛，筋痙攣，便秘及び悪心のため入院した。理学的所見では，腹壁防御，腸雑音及び腹部全体の打診による圧痛を認め，恥骨上部で顕著であった。腹部 X 線検査では，複数の鏡面像を伴う多数の拡張した小腸係蹄及び結腸に少量のガスが認められた。腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，回腸に吻合部，小腸遠位に軽度に拡張した係蹄（最大径 33 mm），吻合部及びその近位の短い区域に中等度の腸壁肥厚，結腸から直腸にかけて便中のガスが認められた。このことから，吻合部位での部分的／不完全閉塞及び疾患の再燃が示唆された。臨床検査値異常値は認められなかった。フェンタニル，pantoprazole，ヘパリン，メトクロプラミド，オンダンセトロンによる治療が実施された。被験者は，2013 年 5 月 20 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11 -	上気道感染 (URTI)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-15 (86/32)
2013-01-10 (142/88)	関節痛 (INTERMITTENT KNEE PAIN)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-06-30 (313/259)	皮膚真菌感染 (GROIN FUNGAL INFECTION)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-08-19 (728/674)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-31 (344/290)	咳嗽 (INTERMITTENT DRY COUGH)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FENTANYL	2013-05-19	2013-05-19	INTRAVENOUS
HEPARIN	2013-05-19	2013-05-20	SUBCUTANEOUS
METOCLOPRAMIDE	2013-05-19	2013-05-19	INTRAVENOUS
MORPHINE	2013-05-19	2013-05-19	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2013-05-19	2013-05-19	INTRAVENOUS
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	2013-05-19	2013-05-20	ORAL
KETOCONAZOLE	2013-07-15	2013-08-19	TOPICAL

(29) Subject CNTO1275CRD3003-2606-20878

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-10-22 (192/136)	肺炎 (RIGHT ALVEOLAR PNEUMONIA)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-10-29 (199/143)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 123 Height (cm): 185

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/placebo SC

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-04-14	1	Ustekinumab	520.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-06-09	57	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-08-07	116	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-08-25	134	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-10-02	172	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2014-11-13	214	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2014-12-01	232	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2014-12-18	249	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2015-01-22	284	Placebo	0 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 36 MAINTENANCE	2015-02-23	316	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2015-03-23	344	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31AUG2007

Disease duration: 6.62 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 20 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	20 mg	-
WEEK 20 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の白人男性で，2014 年 4 月 14 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法としてプラセボを皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，喫煙であった。

SAE/Serious infection：肺炎（Day 192）

CIOMS によると，2014 年 10 月 22 日，被験者に脱力，胸部重圧感，少量の喀痰を伴う咳嗽痛，発熱，悪寒，大量発汗，疲労及び呼吸困難がみられた。理学的所見では，頻呼吸，呼吸困難，皮膚蒼白，舌苔，わずかな湿性ラ音を伴うが正常な呼吸パターン，心音は明瞭であるが心拍動リズムの加速反応が認められ，腹部及び四肢は正常であった。同日（2014 年 10 月 22 日），X 線検査により，被験者は右肺胞性肺炎と診断され入院した。血液ガス分析では，酸素分圧（59，単位及び正常範囲不明）及び酸素飽和度（90.4，単位及び正常範囲不明）を除き異常は認められなかった。クラリスロマイシン，アミカシン，methylprednisone 及び生理食塩水点滴による治療が実施された。2014 年 10 月 29 日，被験者は良好な全身状態で退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-07-07 (85/29)	関節炎 (ARTHRITIS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-07-07 (85/29)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
AMIKACIN	2014-10-22	2014-10-29	INTRAVENOUS
CLARITHROMYCIN	2014-10-22	2014-10-29	INTRAVENOUS
METHYLPREDNISOLONE	2014-10-22	2014-10-29	INTRAVENOUS

(30) Subject CNTO1275CRD3003-2711-10966

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-05-02 (137/81)	腹部膿瘍 (ABDOMINAL ABSCESS)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	Y/ Y	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-08 (204/148)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 94.4 Height (cm): 182.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-17	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-11	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-11	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-04-08	113	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31JUL2010

Disease duration: 2.38 years

Involved areas: 回腸及び結腸

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: PREVIOUS HISTORY

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
その他切開及び膿瘍ドレナージ	2013-05-03	N
その他切開及び膿瘍ドレナージ	2013-05-24	N
結腸切除 - 全摘又は亜全摘	2013-07-19	N

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	PREDNISONE	2.5 mg	2.5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	50 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 12 月 17 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，潰瘍性大腸炎（2010 年以降），腹腔内膿瘍による回腸部切除術（2010 年 7 月），反復性クロストリジウム感染，*Edwardsiella* 感染，反復性帯状疱疹，右上肢の静脈内投与部位に関連した静脈炎に関係する深部静脈血栓症，ブドウ球菌性毛包炎，鉄欠乏性貧血，副鼻腔炎，小腸穿孔及び小腸膿瘍（2010 年 6 月 16 日）及び不安であった。

SAE/Discontinuation of study agent due to AE/Serious infection：腹部膿瘍（Day 137）

CIOMS によると，被験者は 2 カ月間持続している左側腹痛の増強，間欠熱，排便回数の変化及び低栄養状態を前日に訴え，2013 年 5 月 2 日に入院した。入院までの数カ月間で，被験者の体重は 6 kg 減少したと報告された。2013 年 5 月 2 日の腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，下行結腸に全周性の腸壁肥厚が認められ，活動期のクローン病と一致する広範な結腸周囲の炎症性変化を伴っていた。また，腹腔内に膿瘍と一致する 2 つの液体貯留が認められた。そのうち 1 つは左中腹部の下行結腸側方に，もう 1 つは下行結腸中間の後方に位置し，腸管外ガス（extra luminal air）の気泡を含んでいた。2013 年 5 月 3 日の臨床検査値は，白血球数 12.3×10^9/L［正常範囲（NR）4-11$\times10^9$/L］，好中球数 10.2×10^9/L（NR 2-8$\times10^9$/L）であった。

2013 年 5 月 3 日に，左肋骨下に位置する膿瘍に対して CT ガイド下経皮的ドレナージが実施された。パラセタモール，シプロフロキサシン及びメトロニダゾールによる治療が実施された。2013 年 5 月 7 日の腹部及び骨盤部超音波検査では，複数の限局性穿孔を示唆する外観を有する左半結腸に関連する高度の炎症性変化及び 2 つの個別の炎症性腫瘤の存在が確認された。左結腸傍溝へのドレーン挿入により，炎症性腫瘤の膿汁成分は外見的には消散した。炎症性腫瘤深部中央には，残存した微量の膿汁貯留がみられた。被験者は，2013 年 5 月 8 日に退院した。

2013 年 5 月 22 日の臨床検査値は，C 反応性たん白（CRP）濃度 125.8 mg/L（NR 0-8 mg/L），白血球数 12.5×10^9/L 及び好中球数 9.8×10^9/L であった。被験者は，4 日間発熱が持続したため，2013 年 5 月 23 日に入院した。同日の超音波検査では，1 つの膿瘍の増大が認められた。前回入院時に留置した経皮ドレーンは，廃液量が減少していたため抜去された。ドレーンは，2013 年 5 月 24 日に再挿入された。メトロニダゾール，ピペラシリン，アモキシシリン，レボフロキサシン，セファゾリンナトリウム，hydromorphone 及び iron sucrose による追加治療が実施された。2013 年 5 月 25 日の培養検査では，アムホテリシン及びフルコナゾール感受性の微量の *Candida lusitanie* が検出された。2013 年 5 月 27 日の被験者の CRP 濃度は 11.9 mg/L であった。2013 年 5 月 29 日の S 状結腸内視鏡検査では，炎症は寛解していた。被験者は，2013 年 5 月 30 日に退院した。2013 年 7 月 8 日，追跡調査のための腹部及び骨盤部 CT スキャンで，炎症は明らかに改善していたが，前回の CT スキャンと比較すると，極めて著明な炎症性変化が認められた。前回認められた下行結腸上面に隣接した膿瘍は改善／消散していた。

2013 年 7 月 19 日に，被験者は回腸直腸吻合を伴う緊急結腸全摘除のため入院した。腹壁及びトライツ靭帯部から右結腸を含む接合部までの腸壁間にみられた中等度癒着は切除した。左側結腸を除き，結腸の状態は悪くなかったが，左側結腸は極めて艶がなく，線維化が認められた。結腸組織片の病理学的検査では，高度のクローン病とよく一致する特徴がみられた。また，神経過形成及び線維症と関連のある全層性炎症が認められた。炎症は，急性及び慢性の両方がみられ，陰窩膿瘍，結腸腸壁膿瘍，結腸周囲の膿瘍形成に関連する裂溝潰瘍及び急性腹膜炎を伴っていた。腸壁及びリンパ節に肉芽腫が複数認められ，クローン病の印象を強くした。被験者は，2013 年 7 月 26 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-01-28 (43/.)	貧血 (WORSENING ANEMIA)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-04-09 (114/58)	腹痛 (LEFT SIDED ABDOMINAL PAIN)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-08 (143/87)
2013-04-15 (120/64)	寝汗 (NIGHT SWEATS)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-05 (140/84)
2013-04-28 (133/77)	発熱 (PYREXIA)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-28 (133/77)
2013-05-02 (137/81)	クローン病 (CROHN'S DISEASE WORSENING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-08 (143/87)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
SACCHARATED IRON OXIDE	2013-02-07	-	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-04-09	2013-05-08	ORAL
CIPROFLOXACIN	2013-05-02	2013-05-02	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-05-02	2013-05-02	ORAL
CIPROFLOXACIN	2013-05-03	-	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2013-05-03	2013-05-08	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2013-05-09	-	ORAL

(31) Subject CNTO1275CRD3003-3314-10280

1) Reason for narrative selection

SAE

Discontinuation of study agent due to AE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11 -	無力症 (INTENSE ASTHENIA)	Y	SEVERE/ PROBABLE	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-11 (181/125)
2012-11 -	うつ病 (DEPRESSIVE SYNDROM)	Y	SEVERE/ PROBABLE	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-11 (181/125)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 58 Height (cm): 160

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/placebo SC

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-06-14	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-08-09	57	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-10-09	118	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-10-26	135	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1995

Disease duration: 16.46 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の白人女性で，2012 年 6 月 14 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法としてプラセボを皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，虫垂切除，胆嚢切除（2000 年），ダグラス窩切除（douglasectomy）（膣ヘルニア治療及び直腸固定術のため，2007 年 8 月 13 日），インフルエンザ症候群，喫煙，メトトレキサートに対するアレルギー，肝細胞融解，乾癬性病変，無力症，関節痛に対するインフリキシマブ投与及び乾癬性病変に対するアダリムマブ投与であった。また，早朝から就寝まで持続する関節痛があったが，夜間覚醒はなかった。

SAE：無力症及びうつ病（November 2012）

CIOMS によると，被験者は，抑うつの特徴，無感情，悲哀，暗い思考及び疲労の新たな精神症状があり，2012 年 11 月 29 日に入院した。被験者の 1 カ月間の全身状態の変化として，2 kg の体重減少及び強い無力症が認められた。日常的な症候性のケーニッヒ症候群，1 日 5 回の下痢及び午前中の悪心・嘔吐が報告された。腹部の理学的所見では，左側及び上腹部は刺激に容易に反応し，右腸骨窩に腫瘤が疑われた。被験者には筋肉痛がみられたが，朝のこわばりはなかった。触診にて腰椎 L3，L4，L5 及び胸椎 T2 に疼痛を認め，また，脊椎不硬直（stiff spine）が認められた。認知機能検査では，無力症，軽度の無感情，覚醒障害のない良好な見当識，言語流暢性障害並びに注意力及び集中力障害が認められた。ロンベルグ試験の結果，身体動揺がみられ，ロンベルグ徴候は陽性であった。このことは，側性（lateralization）のない不安定な歩行により確認された。前庭検査では異常はなかった。ビタミン B12 定量試験では，ビタミン欠乏症が認められた（0.14 ng/mL）。神経学的検査の所見では，肘頭部頭痛，いくつかの意味的錯語及び発語流暢性の低下が認められた。被験者は，2012 年 12 月 3 日に退院した。無力症及びうつ病により，治験薬投与は中止された。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-07-01 (18/.)	嘔吐 (INTERMITENT VOMITING)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-09-03 (82/26)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-10 (89/33)
2012-10-16 (125/69)	嘔吐 (VOMITING)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-16 (125/69)
2012-10-26 (135/79)	関節痛 (ARTHRALGIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-10-27 (136/80)	関節痛 (DIFFUSE JOINT PAIN)	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-10-27 (136/80)	皮膚局面 (ERYTHEMATOUS PLAQUE OF THE SCALP)	MILD/ PROBABLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-11 (181/125)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
PARACETAMOL	2012-09-04	2012-09-05	ORAL
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2012-11-29	2012-12	INTRAVENOUS

(32) Subject CNTO1275CRD3003-3410-10564

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-12 (60/4)	末梢性浮腫 (OEDEMAS IN BOTH ANKLES)	Y	SEVERE/ PROBABLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-24 (102/46)
2013-01-10 (119/63)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-30 (139/83)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 95 Height (cm): 165

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-09-14	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-11-09	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-11-09	57	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1992

Disease duration: 19.71 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
DUE TO STENOSIS OF ILEORECTOSTOMY PATIENT WAS RESECTED AND END ILEOSTOMA WAS PLACED	2013-01-18	N

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 9 月 14 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，喫煙，間欠性頭痛，急性腎不全，回腸 S 状結腸吻合術を伴う結腸切除（2000 年），炎症性回腸狭窄（2008 年 3 月），亜イレウス症状，自発的な体重減少（3 カ月間で 16 kg），回腸瘻孔（胃回腸及び回腸結腸），膀胱頂部の腹膜被覆術を伴う小腸部分切除並びに多発性小腸狭窄に対する回腸直腸吻合術（2005 年）であった。

SAE：末梢性浮腫（Day 60）

CIOMS によると，被験者は，2012 年 11 月 12 日より両足関節に浮腫及び炎症がみられ，2012 年 11 月 22 日に入院した。肺病変（前回の胸部 X 線検査にて認められた）の可能性を否定するため，2012 年 11 月 22 日に胸部コンピュータ断層撮影スキャンを実施したところ，肺所見に異常はなかった。理学的所見では，足関節周囲の軟組織に発赤及び温感を伴う著明な腫脹（左足より右足で強い）がみられ，両足脈拍は触知可能であり，皮膚乾燥が認められた。被験者は 1 日 15 回

の水様便があり，入院前の 3 週間に発熱があったと訴えた。2012 年 11 月 29 日に実施した下肢の核磁気共鳴画像法（MRI）では，大腿部皮下脂肪組織に著明な浮腫を認め，右側で顕著であり，足背部まで及んでいた。関節腔に変化はなく，左右関節炎は除外された。X 線検査で，2 つの平面において，左右足関節上部には，臨床的意義のある退行性変化又は脱臼／亜脱臼は認められなかった。2012 年 11 月 26 日の C 反応性たん白（CRP）濃度は，199 mg/L［正常範囲（NR）<5 mg/L］であった。2012 年 12 月 3 日に実施した便中のクロストリジウム・ディフィシレ毒素検査は陰性であった。2012 年 12 月 5 日の診察では，浮腫の自然退行が認められた。アンピシリン／スルバクタム（Unacid），イブプロフェン，ゾルピデム酒石酸塩，固定術，Lapaset bandages，挙上，冷却及びモメタゾンフランカルボン酸エステルによる治療が実施された。被験者は，2012 年 12 月 7 日に退院した。

SAE：クローン病（Day 119）

CIOMS によると，被験者は食事摂取とは無関連の間欠性腹痛があり，1 日 0～12 回の非出血性水様便がみられたため，2013 年 1 月 7 日に入院した。理学的所見では，異常はなかった。同日の上腹部超音波検査では，広範な鮮紅色の炎症反応と一致して，層構造の完全な喪失，10 cm 以上にわたる極度の壁肥厚及び広範な充血がみられた。約 3 cm の狭部に続き，パワードップラー法によるスキャンでは，臍周囲に壁肥厚及び層構造消失を伴う充血がみられた。吻合部（炎症に起因した変化がみられた）における蠕動は認められず，狭窄が機能的に関連があると思われた。2013 年 1 月 10 日，被験者は臨床的及び放射線学的に症状がみられる機械的（亜）イレウスを発現した。高度の腹痛，大きな腸雑音及び腹部単純 X 線検査で依然みられる standing loops を伴っていた。保存療法下で，数時間以内に症状は改善した。2013 年 1 月 11 日の便培養検査では，サルモネラ，赤痢菌，エルシニア及びカンピロバクターの増殖は認めず，クロストリジウムに対する検査も陰性であった。2013 年 1 月 15 日の腹部 MRI では，広い範囲にわたり吻合部に鮮紅色のクローン病の徴候がみられ，わずかに imbibing and surrounding fluid を伴っていた。また，以下の所見が認められた：直腸に炎症活性を伴う区域性病変，小腸にクローン病の区域性病変なし，右肛門周囲部に斑点状信号の増加，複数の反応性の腸間膜リンパ節，臨床的意義のない量の遊離腹腔内液，肝臓及び左腎に小嚢胞。直腸診では，肛門縁より 4 cm 付近に狭窄を認め，手指の通過は不可能であった。狭窄前拡張により，狭窄端から約 15 cm まで直腸内視鏡の通過が可能となった。2013 年 1 月 18 日に，回腸直腸吻合部を分離し，回腸末端でストーマを造設した。セフロキシム及びメトロニダゾールによる追加治療が実施された。また，術後痛に対し，mebeverine 及びメタミゾールナトリウムが投与された。2013 年 1 月 21 日の病理学的検査では，広範囲にフレグモーネ性の慢性の鮮紅色の炎症が認められたが，異形成及び悪性腫瘍はなかった。術後に，被験者は腸アトニー及びストーマ傍膿瘍を発現した。2013 年 1 月 22 日の被験者の CRP 濃度は 102 mg/L，白血球数は 7.63/nL であった。被験者は，2013 年 1 月 30 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11 -	関節痛 (ARTHRALGIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-11-22 (70/14)	血管腫 (HAEMANGIOMA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-22 (70/14)	脾腫 (SPLENOMEGALIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-12-07 (85/29)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED AST)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-07 (116/60)
2012-12-23 (101/45)	悪心 (NAUSEA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-23 (101/45)
2012-12-30 (108/52)	悪心 (NAUSEA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-30 (108/52)
2013-01 -	麻痺性イレウス (POST OP INTESTINAL ATONY)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01 -
2013-01 -	乏尿 (OLIGUIA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01 -
2013-01 -	ストーマ部腫瘍 (POSTSURGERY PARASTOMAL ABSCESS)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-15 (124/68)	肝嚢胞 (SMALL LIVER CYST LEFT)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-15 (124/68)	腎嚢胞 (SMALL KIDNEY CYST LEFT)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-18 (127/71)	術後貧血 (POST OP ANAEMIA)	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-29 (138/82)
2013-01-31 (140/84)	インフルエンザ (INFLUENZA)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-06 (146/90)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
IBUPROFEN	2012-11-26	2012-12-04	ORAL
SULTAMICILLIN TOSILATE	2012-11-26	2012-12-05	INTRAVENOUS
ZOLPIDEM TARTRATE	2012-11-28	2012-12-06	ORAL
CEFUROXIME	2013-01	2013-01	INTRAVENOUS
INVESTIGATIONAL DRUG	2013-01	2013-01	INTRAVENOUS
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2013-01	2013-04	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-01	2013-01	INTRAVENOUS

(33) Subject CNTO1275CRD3003-4603-10805

1) Reason for narrative selection

SAE

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-02-12 (106/48)	クローン病(CROHN'S FLARE)	Y	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-21 (115/57)
2013-04-14 (167/109)	クローン病 (WORSENING CROHNS DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2013-07-05 (249/191)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 5[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: -	Weight (kg): 71.2 Height (cm): 185

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/placebo SC

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-10-30	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-27	59	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-02-20	114	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-03-20	142	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-04-08	161	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-05-13	196	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 03DEC2001

Disease duration: 10.91 years

Involved areas: 回腸及び結腸

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
人工肛門の設置	2013-06-17	Y
回腸瘻造設の補正	2013-06-25	N

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISONE	40 mg	40 mg

12) Narrative Text

被験者は5[redacted]歳の白人女性で，2012 年 10 月 30 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法としてプラセボを皮下投与する群にランダム化された。被験者はその後，week 8 に本剤 90 mg を q8w で皮下投与するよう用量調節された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，不眠症，

たん白尿，ステージ 3 の慢性腎機能不全，腹腔鏡下胆嚢切除（2011 年 3 月 25 日），回腸瘻造設，症候性胆石症，喫煙及び薬剤アレルギー［メサラジン（間質性腎炎）及びメルカプトプリン（膵炎）］であった。

SAE：クローン病（Day 106）

CIOMS 及び病歴によると， 2013 年 2 月 12 日に，被験者は 2 週間継続する悪心及び腹痛，嘔吐，食欲喪失を訴え入院した。被験者は 1 日 5～10 回の粘血性ではないが薄い水様便及び自宅での発熱（38.4°C）も訴えた。臨床検査値（実施日不明）は C 反応性たん白（CRP）濃度 147 mg/L，糸球体ろ過量（GFR）33 mL/min/1.73 m^2［正常範囲（NR）不明］であった。尿沈渣は微量のたん白陽性及び微量のヘモグロビン陽性であった。白血球はみられず，亜硝酸塩は陰性であった。便培養検査では増殖は認められず，クロストリジウム陰性であった。腹部超音波スキャンでは，水腎症の徴候はなく，変化のない小さく echo-rich な腎臓像であった。被験者の便中カルプロテクチン濃度は上昇していた。内視鏡検査所見では，軽度から中等度の結腸の炎症が示唆され，病理組織学的に確認された。治療には，チアミン点滴，カリウムを添加した生理食塩水点滴及び経腸栄養法が用いられた。被験者は，2013 年 2 月 21 日に退院した。

SAE：クローン病（Day 167）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 4 月 14 日に腹痛，食欲喪失，悪心及び脱水により入院した。被験者には腹痛の増強，1 日 8 回の排便，5 日間にわたる食物摂取の減少及び結腸クローン病の悪化が認められた。理学的検査では，被験者は中等度の病状で，粘膜は乾燥し，体温は 38.8°C であった。腹部は柔軟で正常な蠕動があり，やや hypertympanic で，触知可能な異常な抵抗はなかった。臨床検査値は，CRP 濃度 142 mg/L（NR<8 mg/L），クレアチニン 210 µmol/L（NR 49-90 µmol/L），推算糸球体ろ過量（eGFR）21 µmol/L/min（NR>60 µmol/L/min）であった。入院中，被験者は経腸チューブ栄養を受け，リシノプリル，トラマドール，オンダンセトロン，パラセタモール及び塩化カルシウムによる治療を受けた。2013 年 4 月 15 日の直腸 S 状結腸鏡検査では，複数の潰瘍を伴う区域性の直腸 S 状結腸炎が認められた。被験者は，2013 年 4 月 17 日に退院した。

被験者は 2013 年 6 月 14 日に腹痛の増強，発熱及び粘液を伴う水様便のため再入院した。被験者は数日間にわたる経口摂取不良により体重が 2 週間で 3 kg 減少した。腹部 X 線像では，下行結腸に母指圧痕像を伴う著しいハウストラの減少を認め，大腸炎が示唆された。盲腸は上行結腸及び横行結腸と同様に膨張していた。2013 年 6 月 15 日の臨床検査値は，CRP 濃度 43 mg/L，ヘモグロビン 4.8 mmol/L であった。治療には nadoparin，piritramide，プレドニゾロン，トラマドール，パラセタモール，オンダンセトロンが用いられた。被験者は，2013 年 6 月 16 日に腹腔鏡下で双孔式（ループ式）回腸瘻造設術を受けた。治療には phytomedadione，acenocoumarol，zinc sulphate heptahydrate／ビタミン／微量元素，プレドニゾロン，塩化カリウム，微量元素，総合ビ

タミン剤，チアミン及びヘパリンが用いられた。2013 年 6 月 19 日に，被験者の白血球数が増加し，内ヘルニア又は膿瘍が疑われた。2013 年 6 月 21 日の腹部コンピュータ断層撮影スキャンでは，局所的な脂肪組織のヘルニアを伴う筋膜の位置での閉塞に基づく小腸イレウス，横行結腸での腸壁肥厚減少及び上行結腸で以前より認められていた汎大腸炎が認められた。被験者は，2013 年 6 月 25 日に回腸瘻造設の補正手術を受けた。被験者は，完全非経口栄養を受けた。入院中，治療用量の nadroparin の投与中に肛門出血を訴えた。濃厚赤血球 2 単位を投与され，抗凝固剤による治療は中止された。被験者は，2013 年 7 月 5 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-04-19 (172/114)	深部静脈血栓症 (DEEP VEIN THROMBOSIS RIGHT LEG)	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-06 (189/131)
2013-05-16 (199/141)	胃食道逆流性疾患 (ESOPHAGAL REFLUX)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-08 (222/164)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
ONDANSETRON	2013-04-08	-	ORAL
ACENOCOUMAROL	2013-04-19	-	ORAL
NADROPARIN CALCIUM	2013-04-19	2013-07-02	SUBCUTANEOUS
POTASSIUM CHLORIDE	2013-04-19	2013-04-20	INTRAVENOUS DRIP
METOCLOPRAMIDE	2013-05-13	-	ORAL
OMEPRAZOLE	2013-05-16	2013-06-08	ORAL
PARACETAMOL	2013-06-14	-	ORAL
MIDAZOLAM	2013-06-14	2013-06-15	ORAL
PIRITRAMIDE	2013-06-16	2013-06-18	SUBCUTANEOUS

(34) Subject CNTO1275CRD3003-5606-10411

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-01-16 (178/122)	ウイルス感染 (VIRAL INFECTION)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-18 (180/124)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 77.4 Height (cm): 178

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-07-23	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-09-17	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-09-17	57	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30NOV2008

Disease duration: 3.65 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: PREVIOUS HISTORY

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 7 月 23 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は枯草熱であった。

SAE/Serious infection：ウイルス感染（Day 178）

CIOMS によると，2013 年 9 月 17 日に，被験者は治験薬の最終投与を受け，安全性の追跡調査中であった。2013 年 1 月 9 日に，被験者はアザチオプリン及びインフリキシマブを投与された。被験者はその後 2013 年 1 月 16 日に，顎痛を伴う発熱，胸部絞扼感，悪心及びそう痒症を発現した。被験者は顎を開けることができず，尿失禁を伴う血管迷走神経性虚脱が認められた。被験者は，症状発現の 24 時間後（血管迷走神経性虚脱を自宅で発現した 5 時間後）に救急医療部門を受診し，関節痛及び発熱のため入院した。被験者には，頸部に触知可能なリンパ節及び明らかな顔面腫脹が認められたが，羞明はなかった。2013 年 1 月 16 日に，被験者の白血球数は 16.9×10^9/L［正常範囲（NR）4.2-11.2$\times10^9$/L］であった。胸部及び腹部 X 線像は正常であった。

核磁気共鳴画像法では病変を認めず，側頭下顎関節は正常であり，軽度の副鼻腔粘膜疾患が認められた。腰椎穿刺では異常がなかった。血液，脳脊髄液及び真菌培養検査の結果は陰性であり，ウイルスのポリメラーゼ連鎖反応も同様に陰性であった。治療には，静脈内補液，ベンジルペニシリン，メトロニダゾール，アシクロビル及び鎮痛薬が用いられた。被験者は，2013 年 1 月 18 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-08-20 (29/.)	関節痛 (RIGHT HIP PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-09-17 (57/1)	頭痛 (HEADACHE)	MILD/ PROBABLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-18 (58/2)
2012-09-21 (61/5)	肛門周囲痛 (PERIANAL PAIN)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-05 (75/19)
2012-09-21 (61/5)	直腸出血 (RECTAL BLEEDING)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-05 (75/19)
2012-10-02 (72/16)	筋断裂 (LEFT LEG MUSCLE TEAR)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-22 (123/67)
2012-10-20 (90/34)	頭痛 (HEADACHE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-01 (222/166)
2012-10-20 (90/34)	そう痒症 (ITCHY ELBOWS)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (253/197)
2012-10-20 (90/34)	皮膚剥脱 (DESQUAMATING PALMAR SURFACE)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-01 (253/197)
2013-01-16 (178/122)	失神 (SYNCOPE VASOVAGAL)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-16 (178/122)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
PARACETAMOL	2012-10-10	2012-10-10	ORAL
NEUTROGENA /04014001/	2012-10-20	-	TOPICAL
BENZYLPENICILLIN POTASSIUM	2013-01-16	2013-01-18	INTRAVENOUS
CODEINE PHOSPHATE	2013-01-16	2013-01-16	ORAL
CYCLIZINE	2013-01-16	2013-01-16	INTRAVENOUS
DIAZEPAM	2013-01-16	2013-01-16	ORAL
GENERAL NUTRIENTS	2013-01-16	2013-01-17	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-01-16	2013-01-18	INTRAVENOUS DRIP
PARACETAMOL	2013-01-16	2013-01-18	ORAL
TRAMADOL	2013-01-16	2013-01-16	INTRAVENOUS
ACICLOVIR SODIUM	2013-01-17	2013-01-18	INTRAVENOUS

(35) Subject CNTO1275CRD3003-5609-10365

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-03-23 (263/205)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-25 (265/207)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 80 Height (cm): 177

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-07-04	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-08-31	59	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-08-31	59	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-10-26	115	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-11-23	143	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2012-12-19	169	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-01-18	199	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-02-20	232	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: Y

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31MAR2008

Disease duration: 4.26 years

Involved areas: 回腸及び結腸，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
その他の切開及び膿瘍ドレナージ	2013-03-23	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 20 MAINTENANCE	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 24 MAINTENANCE	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 24 MAINTENANCE	BUDESONIDE	6 mg	-
WEEK 24 MAINTENANCE	BUDESONIDE	3 mg	-

12) Narrative Text

被験者は2[redacted]歳の白人男性で，2012 年 7 月 4 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は枯草熱であった。

SAE/Serious infection：肛門膿瘍（Day 263）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 3 月 23 日に肛門周囲痛及び圧痛を訴え入院した。2013 年 3 月 16 日の核磁気共鳴画像法では，びまん性の括約筋内浮腫及び後方の炎症が認められ，クローン病の症状と一致していた。また，左臀部の皮膚に向かって今にも膿を排出しそうな 2.5 cm の膿瘍及び直腸壁肥厚及び浮腫が認められ，直腸炎が示唆された。2013 年 5 月 23 日の臨床検査値は，C 反応性たん白濃度 27.4 mg/L［正常範囲（NR）0-5 mg/L］で，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の培養検査は陰性であった。同日の大腸内視鏡検査では，軽度の直腸炎及び肛門周囲膿瘍が認められ，切開及び排膿された。組織学的検査では小腸及び大腸に数個の肉芽腫が認められた。概して特徴は，顕著な活動期の炎症を伴わないクローン病と一致していた。異形成及び悪性腫瘍の徴候はなかった。被験者は，フェンタニル，ダルテパリン，パラセタモール，セフロキシム，メトロニダゾール，シプロフロキサシン，Hartmann's compound sodium lactate，静脈内補液，クエン酸マグネシウム，センノシドによる治療も受けた。被験者は，2013 年 3 月 25 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-09-01 (60/2)	便秘 (PROXIMAL CONSTIPATION - RIGHT SIDE OF THE BOWEL)	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-13 (72/14)
2012-12-15 (165/107)	便秘 (CONSTIPATION)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-18 (199/141)
2012-12-19 (169/111)	腹部膨満 (ABDOMINAL BLOATING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-18 (199/141)
2012-12-19 (169/111)	腹部膨満 (ABDOMINAL GAS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-18 (199/141)
2013-01-04 (185/127)	食欲減退 (DECREASE APPETITE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-18 (199/141)
2013-01-04 (185/127)	悪心 (NAUSEA)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-18 (199/141)
2013-01-20 (201/143)	季節性アレルギー (HAY FEVER)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-26 (207/149)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
MACROGOL 3350	2012-12-15	-	ORAL
CETIRIZINE	2013-01-20	2013-01-26	ORAL

(36) Subject CNTO1275CRD3003-1001-11034

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-11 (191/134)	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (C DIFFICILE COLITIS)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-19 (199/142)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 64 Height (cm): 161.3

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-01-02	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-28	58	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-28	58	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01JUL1992

Disease duration: 20.51 years

Involved areas: 回腸及び結腸，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	30 mg	30 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	16 mg	20 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	12 mg	15 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	4 mg	5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	24 mg	30 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	8 mg	10 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	20 mg	25 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	24 mg	30 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	24 mg	30 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	20 mg	25 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	16 mg	20 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	12 mg	15 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	8 mg	10 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	4 mg	5 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	8 mg	10 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	16 mg	20 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	80 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISONE	40 mg	40 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISONE	30 mg	30 mg
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	PREDNISONE	27.5 mg	27.5 mg

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人女性で，2013 年 1 月 2 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，片頭痛，頭痛，慢性背部痛，頻脈，うつ病，胃食道逆流性疾患，肛門周囲の皮膚炎（rectal dermatitis），喘息，湿疹，不眠症，悪心，裂肛，強直性脊椎炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2012 年），胆嚢切除，鉄欠乏性貧血，腎結石，砕石，汎血球減少症（6-メルカプトプリンを原因とする），回腸部分切除，乾癬，結腸右半切除及びビタミン B12 欠乏であった。また，被験者にはインフリキシマブ，tixocortol，6-メルカプトプリン，ナプロキセン及びペニシリンに対する薬物アレルギー並びにメトロニダゾールに対する不耐性があった。

SAE/Serious infection：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（Day 191）

CIOMS によると，2013 年 7 月 13 日，被験者はクローン病の悪化，腹痛，下痢及び脱水により，入院した。被験者は 1 日通常 5 から 6 回の排便があり，便の約半分が血便であったため，症状が悪化したと訴えた。さらに，腹痛の悪化，大量の下痢（1 日 8～10 回），脱力，疲労及び広汎性の関節痛が認められた。また，被験者はこれらの症状をクローン病の悪化が原因であると考え，治療のため prednisone を 40 mg/日に増量した。2013 年 7 月 13 日の便検査では寄生虫や寄生虫卵は検出されなかったが，クロストリジウム・ディフィシレ毒素検査は不明瞭で，毒素 B 遺伝子が検出された。2013 年 7 月 16 日の核磁気共鳴画像法では，腸壁の肥厚若しくは増強，瘻孔形成，又は膿瘍形成はなく，肝臓，膵臓，脾臓及び腎臓に異常な信号強度を示す領域は認められず，骨盤内の腫瘤や液体貯留もなかった。被験者はバンコマイシンに反応を示し，また，

hydromorphone hydrochloride，静脈内補液，ステロイドの漸減，プロクロルペラジン，オンダンセトロン，スクラルファート及びオメプラゾールによる治療が行われた。被験者は，2013 年 7 月 19 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-12-10 (-23/.)	頭痛 (WORSENING HEADACHES)	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-11 (-22/.)
2012-12-11 (-22/.)	皮膚反応 (LOCAL SKIN REACTION TO IANESTHESIA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-11 (-22/.)
2012-12-15 (-18/.)	腹痛 (WORSENING ABDOMINAL CRAMPS)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-20 (78/.)
2012-12-15 (-18/.)	食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-18 (76/.)
2012-12-15 (-18/.)	倦怠感 (MALAISE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-18 (76/.)
2012-12-23 (-10/.)	皮膚炎 (WORSEMING ANAL DERMATITIS)	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-04 (34/.)
2012-12-30 (-3/.)	眼刺激 (BURNING EYES)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2013-01-12 (11/.)
2013-01-07 (6/.)	肛門周囲痛 (INTERNAL RECTAL PAIN)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-18 (76/.)
2013-01-10 (9/.)	皮膚炎 (ANAL DERMATITIS)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-13 (12/.)	眼痛 (PAIN IN EYES)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-28 (27/.)
2013-01-20 (19/.)	背部痛 (WORSENING BACK PAIN)	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-23 (22/.)	血中カリウム増加 (ELEVATED POTASSIUM)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-01 (31/.)
2013-01-23 (22/.)	血小板数増加 (ELEVATED PLATELETS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-01 (31/.)
2013-02-08 (38/.)	疲労 (WORSENING FATIGUE)	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-02-08 (38/.)	疼痛 (BODY ACHES)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-18 (76/.)
2013-02-19 (49/.)	頭痛 (WORSENING HEADACHES)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-15 (73/.)
2013-02-19 (49/.)	悪心 (WORSENING NAUSEA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-15 (73/.)
2013-03-15 (73/16)	卵巣嚢胞 (OVARIAN CYST)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-03-19 (77/20)	倦怠感 (MALAISE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-28 (86/29)
2013-04-01 (90/33)	関節痛 (RIGHT KNEE PAIN)	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-04-09 (98/41)	関節痛 (RIGHT ANKLE PAIN)	SEVERE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-05-26 (145/88)	クローン病 (WORSENING CROHN'S DISEASE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-10 (160/103)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-05 (185/128)	腹痛 (CRAMPING ABDOMINAL PAIN)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-10 (190/133)
2013-07-06 (186/129)	下痢 (WORSENING DIARRHEA)	MODERATE/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-23 (203/146)
2013-07-07 (187/130)	片頭痛 (WORSENING MIGRAINE HEADACHE)	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-07-10 (190/133)	不眠症 (INSOMINIA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-07-15 (195/138)	血清フェリチン減少 (DECREASED FERRITIN)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-16 (196/139)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
LIDOCAINE	2012-12-10	-	OTHER
NUTRIENTS NOS	2012-12-27	2013-03-01	ORAL
CICLOSPORIN	2013-01-03	2013-01-29	OPHTHALMIC
LIDOCAINE	2013-01-23	2013-01-23	SUBCUTANEOUS
LIDOCAINE	2013-03-12	2013-03-12	INTRA-ARTICULAR
TIZANIDINE HYDROCHLORIDE	2013-03-12	2013-03-14	ORAL
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2013-03-13	2013-03-15	ORAL
OXYCODONE	2013-03-15	2013-04-02	ORAL
DIAZEPAM	2013-03-15	-	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-21	2013-03-21	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-22	2013-03-22	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-23	2013-03-23	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-24	2013-03-24	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-25	2013-03-25	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-26	2013-03-26	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-27	2013-03-27	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-28	2013-03-28	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-29	2013-03-29	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-30	2013-03-30	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-03-31	2013-03-31	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-04-01	2013-04-01	ORAL
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	2013-04-03	2013-04-03	INTRA-ARTICULAR
OXYCODONE	2013-04-03	-	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-04-04	2013-04-11	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-04-12	2013-04-18	ORAL
METHYLPREDNISOLONE	2013-04-19	2013-04-25	ORAL
DESOXIMETASONE	2013-06-10	-	TOPICAL
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2013-07-12	-	ORAL
VANCOMYCIN	2013-07-13	2013-07-18	ORAL
VANCOMYCIN	2013-07-19	2013-07-28	ORAL

(37) Subject CNTO1275CRD3003-1007-10108

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-06-16 (103/45)	直腸周囲膿瘍 (PERIRECTAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-06-21 (108/50)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 55.5 Height (cm): 163.8

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-03-06	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-05-03	59	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-05-03	59	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-07-05	122	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-07-31	148	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2012-08-20	168	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2012-09-20	199	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2012-10-15	224	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2012-11-13	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2012-12-11	281	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-01-02	303	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-02-01	333	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 08SEP2008

Disease duration: 3.49 years

Involved areas: 結腸のみ

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	17.5 mg	17.5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	12.5 mg	12.5 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	-
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	12.5 mg	12.5 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	-
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	2.5 mg	2.5 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	0 mg

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 3 月 6 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，アザチオプリンに対する薬物アレルギーであった。

SAE/Serious infection：直腸周囲膿瘍（Day 103）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 6 月 16 日に重度の激しい，鋭く刺すような腹痛及び直腸痛を訴え，救急外来を受診した。その他の症状として，失神，直腸周囲不快感，前日 24 時間の便量の減少，軽度の悪寒，軽度の頭痛，悪心及び嘔吐があった。また，被験者はトイレの水に血が少し混じっていたが，明らかな膿便ではなかったと報告した。被験者は自分でフェニレフリン坐薬を用いて治療し，prednisone の量を漸減した。理学的所見では，軽度の腹部圧痛があり，恥骨上部の圧痛が最も強かった。発熱はなく，軽度の高血圧（152/109 mmHg）及び頻脈（1 分間で 99 拍）が認められたが，バイタルサインは安定していた。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，約 5.5cm の直腸周囲膿瘍が確認された。治療には生理食塩水，hydromorphone，オンダンセトロン及びピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）が使用された。一般外科による管理が必要とされたため入院し，広域抗生物質及び stress-dose のステロイドによる治療が行われた。2012 年 6 月 17 日，直腸周囲膿瘍の排膿手術が行われた。stress-dose のステロイドによる治療を数日間継続し，その後 prednisone による治療に移行した。2012 年 6 月 19 日に，予想外の疼痛と症状があり，ピッグテールカテーテルを経会陰的に挿入し，メトロニダゾールによる治療を開始し，prednisone の用量をベースラインの用量まで漸減した。被験者は，2012 年 6 月 21 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-05-07 (63/5)	発疹 (RASH ON ELBOWS AND BACK OF KNEES)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-05 -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2012-06-16	2012-06-19	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2012-06-16	2012-06-16	INTRAVENOUS
PIP/TAZO	2012-06-16	2012-06-16	INTRAVENOUS
PREDNISONE	2012-06-17	2012-06-21	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2012-06-19	2012-06-26	ORAL

(38) Subject CNTO1275CRD3003-1007-10134

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-09-05 (167/111)	肺炎 (PNEUMONIA)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-09 (171/115)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 64.8 Height (cm): 160

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/placebo SC

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-03-23	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-05-18	57	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-07-10	110	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-08-10	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2012-09-17	179	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2012-10-15	207	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2012-11-08	231	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2012-11-30	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2012-12-28	281	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-01-25	309	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-02-22	337	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2005

Disease duration: 6.23 years

Involved areas: 結腸のみ，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（アフタ性口内炎，関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	2.5 mg	2.5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	0 mg

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 3 月 23 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法としてプラセボを皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，裂肛，大腸炎，貧血，肺炎（2006 年），うつ病，過去の喫煙，アジスロマイシン及びインフリキシマブに対するアレルギー及び痔核切除（2006 年）であった。家族歴は潰瘍性大腸炎であった。

SAE/Serious infection：肺炎（Day 167）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 9 月 5 日に 2 日間にわたる発熱（103.6°F），乾性咳嗽，全身性筋肉痛及び全身性疲労を訴え，救急外来（ER）を受診した。咳嗽に関連する悪心及び嘔吐も訴えた。ER での理学的検査では，聴診でのラ音及び低音性連続性ラ音が顕著であった。バイタルサインに変化は認められなかった。ER において，被験者は生理食塩水（静脈内投与），オンダンセトロン，hydromorphone hydrochloride，プロメタジン，ドキシサイクリン及びセフトリアキソンを投与された。同日の腹部 X 線像では，拡張のない小腸係蹄及び大腸係蹄の至る所で中等量のガスが認められ，胸部 X 線像では，右下葉後側部の実質陰影に不明瞭な領域が認められた。2012 年 9 月 6 日に，被験者は更なる治療のため入院した。レボフロキサシンに加えセフトリアキソン及びドキシサイクリンによる治療も継続した。打診により，慢性の左側腹部痛及び左肋骨脊柱角圧痛も認められた。2012 年 9 月 7 日の臨床検査値は，血中尿素窒素<2 μg/dL［正常範囲（NR）7-17 μg/dL］，C 反応性たん白濃度 16.9 mg/dL（NR<9 mg/dL），クレアチニン 0.49 mg/dL（NR 0.52-1.04 mg/dL）及び白血球数 6.8×10^3/μL（NR 不明）であった。同日の腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，直腸，S 状結腸及び下行結腸に及ぶ軽度で広範な腸

壁肥厚が認められ，慢性のクローン病が示唆された。また，左下葉の後底部に濃い斑状の浸潤影が認められ，肺炎と一致していた。追加の所見としては，骨盤に rim enhancement 又は小胞形成のない遊離液体が認められ，排卵に関連する生理学的な原因又は潜在的な炎症である可能性が示唆された。両腎臓は正常であり水腎症はなかった。尿検査では，白血球エステラーゼ，白血球（10-30/hpf），赤血球（5-10/hpf）及び細菌（2+）が認められた。尿及び血液培養検査，便検査並びにポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の結果はいずれも陰性であり，レンサ球菌の迅速試験／培養検査及びクロストリジウム・ディフィシレ毒素の PCR 便検査の結果も同様であった。妊娠検査は陰性であった。2012 年 9 月 9 日に，被験者に血性下痢及び左下腹部痛を伴う結腸クローン病の軽度再燃が認められたことが報告されたが，入院中に変化した又は悪化したとは判断されなかった。被験者は，2012 年 9 月 9 日に退院した。退院時に，レボフロキサシン，グアイフェネシン，albuterol，citalopram，トラマドール，アザチオプリン及び balsalazide を処方された。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-03-23 (1/.)	疲労 (WORSENING FATIGUE)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-04-06 (15/.)
2012-03-24 (2/.)	悪心(WORSENING NAUSEA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-03-30 (8/.)
2012-03-26 (4/.)	皮膚障害 (RED BUMPS ON FACE-OTHER/UNKNOWN)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-04-20 (29/.)
2012-04-06 (15/.)	全身性そう痒症 (WHOLE BODY PURITIS)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-04 -
2012-04-07 (16/.)	外陰腟真菌感染 (VAGINAL YEAST INFECTION)	MILD/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-04-08 (17/.)
2012-05-15 (54/.)	失禁 (INCONTINENCE)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-05-20 (59/.)
2012-05-19 (58/2)	脱毛症 (ALOPECIA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-05-19 (58/2)	顔面浮腫 (FACIAL EDEMA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-05-20 (59/3)
2012-07-23 (123/67)	筋骨格硬直 (LEG STIFFNESS)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-08-03 (134/78)	鼻出血 (NOSE BLEEDS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-08-03 (134/78)	口腔内潰瘍形成 (WORSENING MOUTH ULCERS)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-08-06 (137/81)	肋軟骨炎 (COSTOCHONDRITIS)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-08-06 (137/81)	網状皮斑 (LEVIDO RETICULARIS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-08-08 (139/83)	眼充血 (EYE REDNESS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-09 (140/84)
2012-08-13 (144/88)	胸部不快感 (CHEST HEAVINESS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-22 (306/250)	アクロコルドン (SKIN TAGS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-04-18 (757/701)
2013-02-27 (342/286)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-22 (365/309)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2012-07-10	-	ORAL
SALBUTAMOL	2012-09	-	RESPIRATORY (INHALATION)
GUAIFENESIN	2012-09	-	ORAL
CEFTRIAXONE	2012-09-05	2012-09-05	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2012-09-05	2012-09-05	INTRAVENOUS
DOXYCYCLINE	2012-09-05	2012-09-05	ORAL
PROMETHAZINE	2012-09-05	2012-09-05	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2012-09-05	2012-09-05	INTRAVENOUS
LEVOFLOXACIN	2012-09-06	-	ORAL
BENZONATATE	2013-03-04	2013-03-11	ORAL
LEVOFLOXACIN	2013-03-04	2013-03-11	ORAL

(39) Subject CNTO1275CRD3003-1015-10023

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-07-18 (314/258)	直腸膿瘍 (LARGE LEFT ISCHIORECTAL ABSCESS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-13 (340/284)
2012-07-20 (316/260)	深部静脈血栓症 (DEEP VENOUS THROMBOSIS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-09 (336/280)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 5[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 79.1 Height (cm): 170

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2011-09-09	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2011-11-04	57	Ustekinumab	130 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2011-11-04	57	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-01-06	120	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-01-27	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2012-02-28	173	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2012-03-23	197	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2012-04-23	228	Placebo	0 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 28 MAINTENANCE	2012-05-18	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2012-06-15	281	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2012-07-13	309	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2012-08-13	340	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 26SEP2000

Disease duration: 10.95 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
DRAINAGE - PERCUTANEOUS INCISION AND DRAINAGE	2012-07-18	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	2.5 mg	2.5 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISONE	2.5 mg	2.5 mg

12) Narrative Text

被験者は 5[redacted] 歳の白人男性で，2011 年 9 月 9 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，骨減少症（2002），慢性下肢腫脹（2005），帯状疱疹（2003），静脈うっ血（2005），右下肢深部静脈血栓症（2010 年 4 月），結腸ポリープ（2000 年 9 月），関節炎（1992），蜂巣炎（2011 年 2 月），腹壁ヘルニア（2011 年），季節性アレルギー（1997 年），直腸周囲膿瘍（1991 年 3 月，2009 年 10 月），慢性貧血（1991 年 2 月），胃食道逆流性疾患（2006 年），末梢血管疾患，鎖骨骨折（2012 年 7 月），扁桃摘出及び機会飲酒であった。被験者は以前，レボフロキサシン服用時に薬物アレルギーを発現した。家族歴は卵巣癌，糖尿病及び透析（母）であった。2009 年 7 月の以前の診断では活動期のクローン病と診断され，肛門周囲の病変，左側結腸狭窄，偽性ポリープ形成

及び遠位横行結腸係蹄に結節性領域を伴っていた。2010 年 10 月に，大腸内視鏡検査により活動期の結腸クローン病及び肛門周囲の病変が判明した。

SAE/Serious infection：直腸膿瘍（Day 314）

SAE：深部静脈血栓症（Day 316）

CIOMS によると，被験者は，2012 年 7 月 15 日に，2 日間にわたる直腸痛の悪化並びに体の痛み及び悪寒（体温：約 102°F，アセトアミノフェンにより治療）があり，2012 年 7 月 18 日に入院した。被験者は，2012 年 2 月 13 日以降 4 ポンド体重減少したことを訴えた。軟便及び水様便が 1 日 4 回あることも訴えたが，直腸出血，腹痛，寝汗，関節痛については否定した。2 年以上直腸周囲の問題はなく，非ステロイド性抗炎症薬は使用していなかった。バイタルサインに異常はなかった。

直腸検査により，膿汁の排出を伴う硬結が認められたが，膿瘍の位置を突き止めることはできなかった。被験者は著しい貧血状態であった。被験者は左坐骨直腸大膿瘍のドレナージを受けた。実施された培養検査の結果は提供されなかった。手術後の診断は，挙筋上方に拡大し前方及び左後側方の瘻孔（おそらく括約筋貫通）を有する坐骨直腸大膿瘍及び直腸狭窄であった。治療にはメトロニダゾール，セファゾリン，スルファメトキサゾール，レボフロキサシン，hydromorphone，オンダンセトロン，静脈内補液，モルヒネ及びアセトアミノフェン／hydrocodone が用いられた。

入院中，被験者は左下肢痛を発現した。2012 年 7 月 20 日のドップラー超音波検査では，左下肢の深部静脈系に広範かつ完全な血栓が認められ，総大腿静脈レベルにまで及んでいた。同日の臨床検査値は，ヘモグロビン 8.4，白血球数 4.01，血小板数 128［単位及び正常範囲（NR）不明］であった。同日，鎮静下で下大静脈フィルターが挿入された。被験者は，ヘパリン点滴，ワルファリン及び 1 単位輸血による治療を受けた。治験担当医師は，被験者の血小板減少症は深部静脈血栓症によるものと判断した。2012 年 7 月 21 日の臨床検査値（再検査）は，ヘモグロビン 7.8，白血球数 7.8（未熟顆粒球を伴う），好中球 92.2%及び血小板数 154（単位及び NR 不明）であった。2012 年 7 月 23 日の便検査は，クロストリジウム・ディフィシレ抗原及び毒素ともに陰性であった。

被験者の直腸の傷は著しく改善し，正常便になり始めた。2012 年 7 月 28 日の臨床検査値は，ヘモグロビン 8.8 g/dL（NR 14.0-18.0 g/dL），白血球数 5.8，血小板数 142（単位不明）であり，2012 年 7 月 30 日の値は，ヘモグロビン 8.6 g/dL，プロトロンビン時間 29.9 s（NR 9.5-12.4 s），国際標準化比 2.7 であった。被験者は，2012 年 7 月 30 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2011-12-01 (84/28)	蜂巣炎 (SKIN CELLULITIS LEFT ANKLE)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2011-12-19 (102/46)
2011-12-15 (98/42)	甲状腺機能低下症 (HYPOTHROIDISM)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-01-07 (121/65)	ヘモグロビン減少(LOW HEMOGLOBIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-01-27 (141/85)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-02-16 (161/105)	皮膚感染 (SKIN INFECTION)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-02-26 (171/115)
2012-07-02 (298/242)	鎖骨骨折 (FX LEFT CLAVICLE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-09-07 (365/309)
2012-08-13 (340/284)	脱水 (DEHYDRATION)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-08-13 (340/284)
2012-09-06 (364/308)	関節炎 (WORSENING OF ARTHRITIS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-05 (393/337)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
AUGMENTIN /00756801/	2011-12-05	2011-12-19	ORAL
LEVOTHYROXINE	2011-12-16	-	ORAL
IRON	2012-01-10	-	ORAL
BACTRIM	2012-02-16	2012-02-25	ORAL
PROCET /01554201/	2012-07-02	-	ORAL
CEFAZOLIN SODIUM	2012-07-18	2012-07-18	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE	2012-07-18	-	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE	2012-07-18	2012-07-18	INTRAVENOUS
RINGER-LACTATE	2012-07-18	2012-07-19	INTRAVENOUS
LEVOFLOXACIN	2012-07-18	2012-07-23	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2012-07-18	2012-07-23	INTRAVENOUS
VICODIN	2012-07-18	2012-07-24	ORAL
PARACETAMOL	2012-07-18	2012-07-18	INTRAVENOUS
SULFAMETHOXAZOLE	2012-07-18	2012-07-30	ORAL
ONDANSETRON	2012-07-18	2012-07-30	INTRAVENOUS
HEPARIN	2012-07-20	2012-07-20	INTRAVENOUS
HEPARIN	2012-07-20	2012-07-30	INTRAVENOUS
LEVOFLOXACIN	2012-07-24	2012-07-29	ORAL
METRONIDAZOLE	2012-07-24	2012-07-30	ORAL
WARFARIN	2012-07-27	2012-07-29	ORAL
WARFARIN SODIUM	2012-07-30	-	ORAL
METRONIDAZOLE	2012-08-01	2012-08-17	ORAL
SODIUM CHLORIDE	2012-08-13	2012-08-13	INTRAVENOUS

(40) Subject CNTO1275CRD3003-1015-20305

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-12-25 (328/269)	肺炎 (PNEUMONIA)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-13 (347/288)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: Black or african american	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 149.5 Height (cm): 175

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-02-01	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-04-01	60	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-04-01	60	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-06-05	125	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-06-28	148	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-07-19	169	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-08-21	202	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-09-17	229	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-10-16	258	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-11-12	285	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-12-19	322	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2014-01-16	350	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 10JUL2012

Disease duration: 0.57 years

Involved areas: 回腸のみ，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 12 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	25 mg	-
WEEK 12 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	-	-

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性で，2013 年 2 月 1 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，結節性紅斑，高血圧，喘息，深部静脈血栓症（DVT），関節リウマチ，病的肥満，子宮摘出，扁桃摘出，帝王切開，乳房生検，左卵巣摘除であった。以下の物質に対するアレルギーもあった：バナナ，Sclavo test PPD（精製ツベルクリン protein derivative）及びエストロゲン様物質。家族歴は冠動脈疾患，脳血管発作及び関節炎であった。

SAE/Serious infection：肺炎（Day 328）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 12 月 26 日に咳嗽，咽喉痛，歩行中の胸痛，労作時の息切れが 1 日持続したため入院した。嗄声に関連した発熱及び悪寒も訴えた。両下肢に軽度の腫脹が認められた。バイタルサインは体温 38.7°C，心拍数 62 拍/分，呼吸数 20 回/分，血圧 156/90 mmHg，酸素飽和度 100%（室内空気呼吸時）であった。レンサ球菌抗原，インフルエンザスクリーニング及び血液予備培養の結果は陰性であった。2013 年 12 月 29 日の胸部コンピュータ断層撮影（CT）血管造影図により，広範な左右下葉の肺炎が認められ，大型の中枢型肺塞栓症の徴候はなかった。胸部 CT スキャン（実施日不明）では，両肺下葉の大部分に多発性の肺浸潤が認められた。2013 年 12 月 31 日の胸部 X 線像では，あまり拡張していない肺，軽度の左基底部の無気肺又は肋骨横隔膜角鈍化に関連する浸潤が認められ，小量の左胸水又は胸膜反応の徴候が示唆された。胸部非造影 CT スキャン（2013 年 12 月 31 日）により，広範囲の肺胞性陰影（airspace opacities）の著しい改善（2013 年 12 月 29 日のスキャンと比較）が認められた。元々，左右上葉に陰影はなかった。左右下葉において残る陰影は最小となった。肺小舌の浸潤は大部分が消失した。左上葉に直径 4 mm の小型で末梢性の結節陰影が認められ，両側胸水の痕跡を伴っていた。直径 10 mm 以下の多発性の縦隔リンパ節が認められ，軽度の左心室拡大を伴っていた。心嚢液の徴候はなかった。両側性肺炎は相当改善している印象であった。治療には静脈内補液，ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン），レボフロキサシン，DVT の予防薬，胃食道逆流性疾患の予防薬が用いられた。免疫抑制剤による治療は見合わされた。被験者の臨床状態は改善し，2014 年 1 月 3 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-03-04 (32/.)	季節性アレルギー (SEASONAL ALLERGIES)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-06 -	関節痛 (JOINT PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-05 (125/66)
2013-06-14 (134/75)	痔核 (HEMORRHOID)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-21 (141/82)
2013-08-08 (189/130)	そう痒性皮疹 (RAISED ITCHY RASH FACE AND TORSO)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-19 (200/141)
2013-08-13 (194/135)	関節痛 (JOINT PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-20 (201/142)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-09-15 (227/168)	関節痛 (JOINT PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-09-16 (228/169)	細菌性腟炎 (VAGINAL BACTERIAL INFECTION)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-24 (236/177)
2013-10-01 (243/184)	結節性紅斑 (ERYTHEMA NODOSUM)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01 -
2013-10-02 (244/185)	上腹部痛 (UPPER ABDOMINAL PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-10-02 (244/185)	悪心 (INTERMITTENT NAUSEA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-10-02 (244/185)	嘔吐 (INTERMITTENT VOMITING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-11-04 (277/218)	卵巣嚢胞 (COMPLEX CYST RIGHT OVARY)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-11-26 (299/240)	半月板損傷 (LEFT KNEE TORN MENSICUS)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-12 -
2013-12-25 (328/269)	喘息 (EXACERBATION OF ASTHMA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-03 (337/278)
2013-12-27 (330/271)	胃食道逆流性疾患 (GASTROESOPHAGEAL REFLUX)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-03 (337/278)
2014-01-15 (349/290)	裂肛 (ANAL FISSURE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-02-17 (382/323)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2013-03-04	-	ORAL
HYDROCORTISONE ACETATE	2013-06-14	2013-06-20	RECTAL
METRONIDAZOLE	2013-09-16	-	TOPICAL
CORTISONE	2013-11-26	2013-11-26	INTRA-ARTICULAR
ACETYLSALICYLIC ACID	2013-12-26	2013-12-26	ORAL
LEVOFLOXACIN	2013-12-26	2013-12-26	INTRAVENOUS
MORPHINE	2013-12-26	2013-12-26	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2013-12-26	2013-12-29	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-12-26	2013-12-26	ORAL
ONDANSETRON	2013-12-26	2013-12-26	INTRAVENOUS
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	2013-12-27	2013-12-31	RESPIRATORY (INHALATION)
ALUMINIUM W/MAGNESIUM/SIMETICONE	2013-12-27	2013-12-27	ORAL
HEPARIN	2013-12-27	2014-01-03	SUBCUTANEOUS
VICODIN	2013-12-27	2013-12-27	ORAL
VICODIN	2013-12-27	2013-12-30	ORAL
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	2013-12-27	2014-01-03	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2013-12-27	2013-12-30	ORAL
POTASSIUM CHLORIDE	2013-12-28	2013-12-30	ORAL
PIP/TAZO	2013-12-29	2014-01-03	INTRAVENOUS
TUSSIONEX PENNKINETIC	2014-01-03	2014-01-03	ORAL
AUGMENTIN /00756801/	2014-01-04	2014-01-12	ORAL

(41) Subject CNTO1275CRD3003-1068-20554

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-11-19 (71/15)	失神 (SYNCOPE)	Y	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-19 (71/15)
2014-01-22 (135/79)	腹部膿瘍 (ABDOMINAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-04 (268/212)
2014-05-15 (248/192)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-06-04 (268/212)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 66.2 Height (cm): 186.7

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-09-10	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-11-05	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-11-05	57	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 06DEC2011

Disease duration: 1.77 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
結腸の部分的切除（半結腸切除など）	2014-05-15	Y

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人男性で，2013 年 9 月 10 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，季節性アレルギー，慢性低アルブミン血症，両下肢浮腫，慢性貧血，手術による瘻孔除去，扁桃摘出，背部手術，膝手術，コンパートメント症候群及び腹痛であった。家族歴は結腸ポリープ（父）及び大腸炎（母）であった。

SAE：失神（Day 71）

CIOMS によると，被験者は意識を消失，転倒し，救急治療室（ER）に搬送され，その後フロセミドの用量増加に起因する体液量減少のため，2013 年 11 月 19 日に入院した。被験者には右眼窩の裂傷及び眼瞼皮下出血が認められた。また，過去 1 週間に，頭部ふらふら感及び浮動性めまいを伴う 2 回の失神発作，1 日 12～17 回のゆるい軟便（期間不明）及び寒冷不耐症も訴えた。被験者は，血管迷走神経性失神と診断された。血圧は 99/57 mmHg であった。2013 年 11 月 19 日の臨床検査値は，ヘモグロビン 8.1 g/dL，アルブミン 1.6 g/dL，総たん白 4.1 g/dL，ナトリウム 131 mmol/L，カリウム 3.2 mmol/L，血中尿素窒素 13 mg/dL，クレアチニン 0.88 mg/dL（正常範囲不明）であった。被験者の潜血検査は陽性であったが，活動性出血の徴候は認められなかった。頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，鼻骨骨折が認められたが，急性頭蓋内出血はなかった。心電図では，正常間隔の洞調律，正常軸が認められ，急性の虚血性変化はなかった。アルブミン及び電解質による治療も受けた。同日，失神は回復したと報告された。2013 年 11 月 20 日に，鉄関連試験（鉄濃度，鉄結合能及びフェリチン）は鉄欠乏性貧血及び貯蔵鉄の低下と一致した。1 単位の赤血球の輸血後，被験者は安定した状態で退院した。

SAE/Serious infection：腹部膿瘍（Day 135）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 1 月 22 日に，CT スキャンに基づき肝臓下部膿瘍と診断された。CT スキャンは，腹部痙攣とそれに関連する咽喉痛，食欲不振及びしゃっくりが 10 日間認められたため行われた。2014 年 1 月 23 日に，被験者は ER を受診し，右上腹部痛の増強（強度 4/10），体の痛み，悪寒，悪心，脱力，嗜眠及び慢性下痢を訴え入院した。被験者は，ER 受診以前からロラタジンを服用していることを告げた。理学的検査では，高度栄養障害及び消耗が認められた。また，腹部の四半部すべてで腸雑音が認められ，右上腹部の腹壁防御及び激しい圧痛及び下肢腫脹が認められた。2014 年 1 月 23 日の腹部及び骨盤部の造影 CT スキャンでは，右上腹部肝下域に，16 mm の ring-enhancing がみられる液体／気体を含む貯留物が認められるとともに，小腸係蹄及び大腸係蹄に膿瘍形成が確認され，潜在的な微小穿孔が疑われた。また，右肝静脈の後区枝の血栓症並びに広範な腸間膜浮腫及び小量の腹水が腹部及び骨盤部の ring

enhancement を伴う領域に認められ，早期の小胞形成が示唆された。CT スキャン所見により，活動期のクローン病における異常な浮腫性及び炎症性の腸の状態に続発した，不完全／部分機能的閉塞が示唆された。核磁気共鳴画像法では，膿瘍の悪化及び腹腔内ガスが認められた。2014 年 1 月 24 日に，末梢穿刺中心静脈カテーテル（PICC）ラインが挿入された。CT ガイド下でドレーンが留置され，液体は排出された。吸引した液体の培養検査により，エンテロコッカス種及び緑色レンサ球菌グループの著しい増殖が確認された。クラブシエラ・オキシトカの軽度の増殖も認められた。血液培養分析により，好気性細菌及び嫌気性細菌が認められた。2014 年 1 月 26 日の臨床検査値は，ヘモグロビン 6.6-8.4 g/dL，白血球数 15.5（単位不明）であった。2014 年 1 月 27 日の腹部及び骨盤部造影 CT スキャンでは，被験者の肝周囲膿瘍の著しい減圧（decompression）が認められ，ループ状カテーテルに結腸がはりつき，膀胱の上に被包化された貯留物がみられた。結腸及び回腸末端部での変化は，炎症性腸疾患を示唆するものであった。被験者は静脈内補液，インスリン アスパルト，オキシコドン／パラセタモール（Percocet），クロルプロマジン，バラシクロビル，オンダンセトロン，ナイスタチン，ピペラシリン／タゾバクタム（静脈内投与），hydromorphone，ロラゼパム，レボフロキサシン及びメトロニダゾールによる治療を受けた。腹腔内膿瘍は，原疾患であるクローン病に続発したものと報告された。腹部膿瘍の原因としては，好気性又は嫌気性菌群が混じり合った複数菌感染症又は微小穿孔のいずれかが疑われた。

2014 年 1 月 30 日に，被験者は試験開腹を受け，回腸瘻増設及びハルトマン窩閉鎖を伴う回結腸切除及び腹部膿瘍の切開及び排膿の手術を受けた。手術に対する被験者の認容性は良好であった。手術後の診断は，腹部膿瘍，回腸クローン病及び結腸クローン病であった。2014 年 2 月 6 日の腹部及び骨盤部 CT スキャン（再検査）では，大型かつ末梢性の rim-enhancing のみられる液体貯留物の発現が判明し，主に右側腹部に集合し右側骨盤部方向に広がったガス性の病巣群を伴っており，膿瘍と一致していた。右側水腎症及び水尿管症が間隔を置いて発現し，上流の閉塞の原因となっていた。また，盲腸及び S 状結腸の著しい腸壁肥厚が認められた。右肝葉には不均一な潅流が認められ，右中肝静脈に隣接して伸展しているか，おそらく結合している可能性のある管状の陰影欠損がみられた。この所見が，小静脈血栓症又は胆管拡張を表しているかは不明である。びまん性の重症全身浮腫及び顕著な活動性腹部リンパ節症も認められた。被験者は 2014 年 2 月 7 日に，CT ガイド下腹腔内液ドレナージを受けた。実施後の被験者の状態は安定していた。2014 年 2 月 14 日の臨床検査値は，総たん白 6.1 g/dL，アルブミン 2 g/dL，ヘモグロビン 8.3 g/dL，ヘマトクリット 27.6%，血小板数 $555\times10^3/mm^3$ であった。被験者は，2014 年 2 月 14 日に退院した。

SAE：Worsening of Crohn's disease（Day 248）

被験者は，腸管穿孔の疑い及び肝臓下部膿瘍のための手術を受けており，今回は回腸瘻閉鎖を伴う選択的横行結腸切除のため，2014 年 5 月 15 日に入院した。腹部の理学的検査では，打診により腹部鈍重が認められたが，腹壁防御，反跳痛又は触知腫瘤はなかった。腹部の診察は正常であった。ストーマはピンク色で機能して（viable）おり，腹部の創傷は治癒していた。被験者は 1 日当たり 15 回以上の排便があると訴えた。被験者は意識清明で，見当識は保たれ，急性の苦脳はなく，問題なく回復しており，2014 年 5 月 21 日に退院した。退院時にパラセタモール／オキシコドン（Percocet），フェンタニル，フルコナゾール，ガバペンチン，ガンシクロビル，pantoprazole 及びバラシクロビルを処方された。

2014 年 6 月 4 日に，腹部膿瘍及びクローン病の悪化の各事象は，回復／消散したと報告された。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-10-04 (25/.)	末梢性浮腫 (2+ BILATERAL ANKLE EDEMA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-06 (178/.)
2013-11-19 (71/15)	貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-22 (74/18)
2013-11-19 (71/15)	低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-20 (72/16)
2013-11-19 (71/15)	低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-20 (72/16)
2013-11-19 (71/15)	裂傷 (LEFT FACIAL LACERATION)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-12-04 (86/30)
2014-06-02 (266/210)	肺炎 (PNEUMONIA)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FUROSEMIDE	2013-10-04	2013-11-04	ORAL
ALBUMIN HUMAN	2013-11-19	2013-11-19	INTRAVENOUS DRIP
LIDOCAINE	2013-11-19	2013-11-19	OTHER
SODIUM CHLORIDE	2013-11-19	2013-11-19	INTRAVENOUS BOLUS
SODIUM CHLORIDE	2013-11-19	2013-11-20	INTRAVENOUS DRIP
POTASSIUM CHLORIDE	2013-11-19	2013-11-19	ORAL
KETOROLAC TROMETHAMINE	2013-11-19	2013-11-19	INTRAVENOUS
PROCET /01554201/	2013-11-20	2014-01-23	ORAL
RED BLOOD CELLS	2013-11-20	2013-11-20	INTRAVENOUS
LORAZEPAM	2014-01-23	2014-01-23	ORAL
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2014-01-23	2014-02-02	INTRAVENOUS DRIP
METRONIDAZOLE	2014-01-23	2014-01-23	INTRAVENOUS DRIP
HYDROMORPHONE	2014-01-23	2014-02-06	INTRAVENOUS
LEVOFLOXACIN	2014-01-23	2014-01-23	INTRAVENOUS DRIP
MEROPENEM TRIHYDRATE	2014-01-23	2014-01-26	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM CHLORIDE	2014-01-23	2014-01-23	INTRAVENOUS BOLUS
SODIUM CHLORIDE	2014-01-23	2014-02-14	INTRAVENOUS
CHLORPROMAZINE	2014-01-23	2014-01-23	INTRAMUSCULAR
INSULIN ASPART	2014-01-25	2014-02-14	SUBCUTANEOUS
NYSTATIN	2014-01-26	2014-02-14	ORAL
OXYCOCET	2014-01-27	-	ORAL
PIP/TAZO	2014-01-27	2014-02-04	INTRAVENOUS DRIP
PARACETAMOL	2014-01-30	2014-01-31	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2014-01-30	2014-02-03	INTRAVENOUS
EPHEDRINE	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS
FENTANYL	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS
KETAMINE	2014-01-30	2014-02-03	INTRAVENOUS DRIP
FLEBOBAG RING LACT	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS DRIP
PHENYLEPHRINE	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS
PROPOFOL	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	2014-01-30	2014-02-14	INTRAVENOUS
ROCURONIUM	2014-01-30	2014-01-30	INTRAVENOUS
ALVIMOPAN	2014-01-31	2014-02-02	ORAL
ENOXAPARIN SODIUM	2014-01-31	2014-02-14	SUBCUTANEOUS
GABAPENTIN	2014-02-04	-	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FUROSEMIDE	2014-02-04	2014-02-04	INTRAVENOUS
AMOXICILLIN	2014-02-05	-	ORAL
CIPROFLOXACIN	2014-02-05	-	ORAL
FENTANYL	2014-02-05	-	TOPICAL
LIPIDS NOS	2014-02-05	2014-05-14	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE	2014-02-06	2014-02-14	ORAL
PIP/TAZO	2014-02-06	2014-02-13	INTRAVENOUS
RED BLOOD CELLS	2014-02-07	2014-02-07	INTRAVENOUS
AMOXICILLIN	2014-02-13	2014-02-27	ORAL
CIPROFLOXACIN	2014-02-13	2014-02-27	ORAL
OMEPRAZOLE	2014-02-15	-	ORAL
CEFOXITIN	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
FENTANYL	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
FLEBOBAG RING LACT	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
LIDOCAINE	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
PHENYLEPHRINE	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
PROPOFOL	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
ROCURONIUM	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
ONDANSETRON	2014-05-15	2014-05-15	INTRAVENOUS
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	2014-05-16	2014-05-23	INTRAVENOUS
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2014-05-16	2014-05-22	INTRAVENOUS
ENOXAPARIN SODIUM	2014-05-16	2014-05-22	SUBCUTANEOUS
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2014-05-16	2014-05-23	INTRAVENOUS
INTRALIPID /00272201/	2014-05-19	2014-05-23	INTRAVENOUS
PARACETAMOL	2014-05-19	2014-05-21	ORAL
OXYCOCET	2014-05-20	2014-05-23	ORAL

(42) Subject CNTO1275CRD3003-1080-10452

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-05-07 (292/238)	肺炎球菌性肺炎(PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-23 (308/254)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 55.3 Height (cm): 170.2

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q8w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-07-20	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-09-12	55	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-11-07	111	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-12-07	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-01-02	167	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-02-05	201	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-02-28	224	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-04-02	257	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-04-23	278	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: Y

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 05MAR1998

Disease duration: 14.38 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 32 MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	1	-

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted]歳の白人女性で，2012 年 7 月 20 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，高血圧，口腔カンジダ症の再発及び喫煙（16 歳から 1 日 1 箱）であった。

SAE/Serious infection：肺炎球菌性肺炎（Day 292）

CIOMS によると，被験者は，3～5 日間続く悪心及び嘔吐の悪化，血痰を伴う湿性咳嗽，悪寒を伴う発熱（102°F）及び 1 週間続く息切れを訴え，2013 年 5 月 8 日に入院した。バイタルサイ

ンは，血圧 79/49 mmHg，心拍数 49 拍/分，体温 97.1°F であった。血液ガス分析は，血液 pH 7.23［正常範囲（NR）7.38-7.44］，酸素分圧 22 mmHg，二酸化炭素分圧 59 mmHg（NR 35-45 mmHg），HCO_3 25 mEq/L（NR 24-26 mEq/L）であった。救急治療室で生理食塩水の急速静脈内投与後，被験者は熱が下がり，血圧は 110/80 mmHg に上昇した。臨床検査異常値（2013 年 5 月 7 日）は，血中尿素窒素 35 µg/dL（NR 7-18 µg/dL），C 反応性たん白濃度>380.0 mg/L（NR 不明），クレアチニン 1.71 mg/dL（NR 0.70-1.20 mg/dL）及び白血球数 $17.5\times10^3/mm^3$（NR 4.9-$11.0\times10^3/mm^3$）であった。2013 年 5 月 7 日の胸部及び腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，肺炎に一致する像，非閉塞性左腎結石症，クローン病と一致する多数の腸壁肥厚区域が認められ，肺底中心部の肺胞性陰影及び肺出血が疑われる像も認められた。血清学的検査は，アスペルギルス IgG 及び IgA 陽性であり，以前カビに曝露していたことが示唆された。肺炎レンサ球菌も陽性であった。2013 年 5 月 8 日のポリメラーゼ連鎖反応検査では，ライノウイルス陽性であった。同日の喀痰のグラム染色では，仮性菌糸を伴う酵母，白血球，グラム陽性球菌及びグラム陽性桿菌が認められた。診察時に鵞口瘡も認められた。経胸壁心エコー図では，55%-65%の左室駆出率であり，変性僧帽弁疾患が認められた。入院時の血液培養検査では，黄色ブドウ球菌陽性であったが，再検査時は陰性であった。治療にはレボフロキサシン，nafcillin，バンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン），シプロフロキサシン，フルコナゾール，オメプラゾール及びエノキサパリンが用いられ，継続的なパルスオキシメトリー及びテレメトリーによりモニタリングされた。2013 年 5 月 15 日に，クレアチニンは 0.59 mg/dL（NR 0.70-1.20 mg/dL）に低下した。被験者は，2013 年 5 月 15 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-08-26 (38/.)	咳嗽 (COUGH)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-10-28 (101/47)	ウイルス性胃腸炎 (VIRAL GASTROENTERITIS)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-10-29 (102/48)
2013-02-15 (211/157)	ウイルス性胃腸炎 (VIRAL GASTROENTERITIS)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-16 (212/158)
2013-02-17 (213/159)	ざ瘡 (ACNE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-15 (300/246)
2013-04-19 (274/220)	結膜炎 (CONJUNCTIVITIS - RIGHT EYE)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-26 (281/227)
2013-04-23 (278/224)	結膜炎 (CONJUNCTIVITIS - LEFT EYE)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-26 (281/227)
2013-05-08 (293/239)	口腔カンジダ症 (ORAL CANDIDIASIS)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-22 (307/253)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
DEXACIDIN OPHTHALMIC	2013-04-19	2013-04-26	OPHTHALMIC
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2013-05-07	2013-05-08	ORAL
NICOTINE	2013-05-07	2013-05-15	TOPICAL
SODIUM CHLORIDE	2013-05-07	2013-05-15	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2013-05-07	2013-05-08	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN	2013-05-07	2013-05-07	INTRAVENOUS
PIP/TAZO	2013-05-07	2013-05-08	INTRAVENOUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CIPROFLOXACIN	2013-05-08	2013-05-15	INTRAVENOUS
VANCOMYCIN	2013-05-08	2013-05-10	INTRAVENOUS
ENOXAPARIN SODIUM	2013-05-09	2013-05-15	SUBCUTANEOUS
FLUCONAZOLE	2013-05-09	2013-05-22	ORAL
OMEPRAZOLE	2013-05-09	2013-05-15	ORAL
PNEUMOCOCCAL VACCINE	2013-05-09	2013-05-09	INTRAMUSCULAR
POTASSIUM CHLORIDE	2013-05-09	2013-05-09	ORAL
GADOTERIDOL	2013-05-10	2013-05-10	INTRAVENOUS
LEVOFLOXACIN	2013-05-10	2013-05-15	ORAL
NAFCILLIN SODIUM	2013-05-10	2013-05-22	INTRAVENOUS
POTASSIUM CHLORIDE	2013-05-10	2013-05-15	ORAL
BACITRACIN	2013-05-12	2013-05-12	TOPICAL
LIDOCAINE	2013-05-12	2013-05-12	SUBCUTANEOUS
PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE	2013-05-12	2013-05-15	ORAL

(43) Subject CNTO1275CRD3003-1096-10651

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-12-24 (96/40)	ウイルス性胃腸炎 (VIRAL GASTROENTERITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-29 (101/45)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 5[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 121.1 Height (cm): 172.7

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-09-20	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-11-15	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-01-10	113	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-02-11	145	Ustekinumab	90 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-03-11	173	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-04-08	201	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-05-06	229	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-06-03	257	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-07-08	292	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-08-05	320	Ustekinumab	90 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-08-26	341	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC2007

Disease duration: 4.73 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は 5[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 9 月 20 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，高脂血症，高血圧，無症候性洞不全症候群，末期の変形性膝関節症，憩室性疾患，ペースメーカー留置（初回：16 年前，2 回目：2011 年），診断的腹腔鏡検査（18 歳時），虫垂切除，毛巣嚢胞除去，過去の喫煙（1996 年に中止）及びまれな飲酒であった。家族歴は，冠動脈疾患であった。

SAE/Serious infection：ウイルス性胃腸炎（Day 96）

CIOMS によると，被験者は，1 日続いた悪心及び嘔吐，脱力，食欲喪失，腹部不快感及び複数回に及ぶ持続性の水様便を訴えて救急搬送された後，2012 年 12 月 24 日に入院した。四肢に非圧痕性の（nonpitting）浮腫，右手に左手よりも強い腫脹が認められ，腫脹は数カ月間持続していた。コンピュータ断層撮影スキャンでは，急性炎症反応過程のないクローン病を伴う S 状結腸及び直腸の病変，肝臓の脂肪浸潤，横行結腸の憩室症及び 8 mm の不確定な右腎上極の病変（水腎症なし）が認められた。2012 年 12 月 25 日に，内視鏡検査によりウイルス性胃腸炎が示唆された。便培養及び便検査では，クロストリジウム・ディフィシレを含めて陰性であった。被験者は静脈内補液，オンダンセトロン及びシプロフロキサシンによる治療を受け，2012 年 12 月 29 日に退院した。

13) Other Adverse Events

None reported

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CIPROFLOXACIN	2012-12-25	2012-12-29	INTRAVENOUS DRIP

(44) Subject CNTO1275CRD3003-2301-10432

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-01-16 (157/100)	胃腸炎 (GASTROENTERITIS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-17 (158/101)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 48.3 Height (cm): 171

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-08-13	1	Ustekinumab	259.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-09	58	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-12-05	115	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-01-09	150	Ustekinumab	90 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-01-30	171	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-02-27	199	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-03-27	227	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-04-24	255	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-05-22	283	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-06-19	311	Ustekinumab	90 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-07-17	339	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30NOV2009

Disease duration: 2.70 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 36 MAINTENANCE	SCHERIPROCT	-	-

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 8 月 13 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，鉄欠乏性貧血，陰唇膿瘍，回結腸炎及びアザチオプリンに対するアレルギーであった。

SAE/Serious infection： 胃腸炎（Day 157）

CIOMS によると，被験者は，下痢及び発熱のない腹部仙痛を訴え，急性胃腸炎のため 2013 年 1 月 16 日に入院した。X 線画像（同日）では，結腸左側に便が認められた。遊離ガスの徴候はなかった。同日の腹部超音波検査では，回盲弁，S 状結腸遠位，S 状結腸近位，横行結腸左側，横行結腸中央，横行結腸右側及び回腸では正常な腸管壁の厚さ（<3 mm）であり，腹水は認められなかった。便培養検査は陰性であった。治療には hyoscine butylbromide，メトクロプラミド及びスコポラミンが用いられた。被験者は，2013 年 1 月 17 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-10-19 (68/11)	鉄欠乏 (IRON DEFFICIENCY)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-12-03 (113/56)
2013-01-30 (171/114)	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-27 (227/170)
2013-03 -	発疹 (EXANTHEMA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-19 (311/254)
2013-04-23 (254/197)	腹痛 (INTERMITTENT ABDOMINAL PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-05-19 (280/223)	食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-19 (311/254)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
AKTIFERRIN /00631201/	2012-10-19	2012-12-03	ORAL
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-01-16	2013-01-16	INTRAVENOUS
METOCLOPRAMIDE	2013-01-16	2013-01-16	INTRAVENOUS
MORPHINE HYDROCHLORIDE	2013-01-16	2013-01-16	INTRAVENOUS
TRAVOCORT	2013-03	-	TOPICAL
PARACETAMOL	2013-07-02	-	ORAL

(45) Subject CNTO1275CRD3003-2709-10296

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-05 (132/75)	クローン病 (SEVERE ABDOMINAL PAIN DUE TO CROHNS DISEASE)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-25 (456/399)
2013-06-14 (353/296)	クローン病 (CROHNS DISEASE)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-09-25 (456/399)
2013-06-29 (368/311)	大葉性肺炎 (LEFT LOWER LOBE PNEUMONIA)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-10-24 (485/428)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 72.3 Height (cm): 192.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q8w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-06-27	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-08-23	58	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-10-18	114	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2012-11-15	142	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2012-12-17	174	Ustekinumab	90 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-01-10	198	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-02-07	226	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-03-07	254	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-04-03	281	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-05-02	310	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-05-30	338	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 19OCT1999

Disease duration: 12.69 years

Involved areas: 回腸のみ，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（PSC）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
大血腫除去（狭窄形成部位における，小腸漏出後）	2013-06-19	N
試験開腹，小腸線維性狭窄切除	2013-06-25	N

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の白人男性で，2012 年 6 月 27 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q8w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，不安，睡眠障害，慢性下痢，切除術（5 回），裂肛及び胆嚢切除であった。被験者の家族歴は，冠動脈性疾患であった。

SAEs：クローン病（Day 132，Day 353）

SAE/Serious Infection：大葉性肺炎（Day 368）

CIOMS によると，被験者は 2012 年 11 月 5 日に救急外来を受診し，高度の腹痛を訴えた（疼痛スケールで強度 10/10）。また，2012 年 11 月 4 日の排便回数は 14 回，11 月 5 日は 3 回であった（回数増加，血便なし）。治療には，ketorolac，シプロフロキサシン，メトロニダゾール及び清澄流動食（clear liquid）が使用された。退院時には，ketorolac が処方された。被験者は 2013 年 2 月 6 日に腹痛の持続を訴え，疼痛スケールの強度を 4/10 と評価した。2013 年 5 月 1 日に，被験者は腹痛の悪化（強度 10/10）を訴え救急搬送された。終夜嘔吐があり，下痢が持続していると訴えたが，血便及び発熱はなかった。被験者には不快感がみられ，バイタルサインは，血圧 122/85 mmHg，心拍数 74 拍/分，呼吸数 35 回/分であった。腹部の診察では，全体に腹壁防御を伴う明らかな圧痛が認められた。

被験者は，悪心と関連する高度の腹痛が 3 日間持続しており，2013 年 6 月 19 日に入院した。被験者は，便性状は次第に液状になり，食事摂取不良となり（直近 10 日から 2 週間の間），直近 1 カ月間で 20 ポンドの体重増加並びに腹部膨満及び腫脹を訴えた。浮動性めまい，霧視も訴えたが，発熱及び悪寒は否定した。被験者は，高度の腹痛，嘔吐及び下痢により救急搬送され治療した 2013 年 5 月 1 日を含め，入院前の 4 カ月間に，腹痛を評価されていた。モルヒネを投与されたが，腹痛は軽減しなかった。C 反応性たん白濃度は 8.3 mg/L［正常範囲（NR）<5 mg/L］であった。腹部超音波検査（2013 年 5 月 1 日）では，結腸全体に複数の鏡面像を伴う中等度量のガス，左腹部中央に鏡面像を伴う孤立性の拡張した空腸係蹄が認められた（小腸近位にクローン病に関連する狭窄が存在していたことに起因すると考えられる）が，遊離ガスの徴候はなかった。腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，小腸近位に閉塞／小区画の狭窄に続発する拡張が認められ，慢性的なものと考えられたが，活動期の炎症の徴候はなかった。治療には，ketorolac tromethamine が使用された。被験者は，直近では，2013 年 6 月 17 日に救急外来を受診していた。X 線透視下での小腸のバルーン拡張術を施行した（日付不明）ところ，小腸の一部がバルーン拡張時に部分的に不透明化していた。2013 年 6 月 19 日の理学的所見では，腹部膨満はなく，圧痛は左下腹部，左恥骨上部及び左脇腹に限局していた。また，圧痛部位に腹壁防御はなかったが，反跳痛及び腸雑音減弱を認めた。完全非経口栄養（TPN）を目的とし，中心静脈カテーテル（central line）を留置した。腹部 X 線検査では，腸管のガス像に異常はなく，遊離ガスは認めなかった。腹部及び骨盤部 CT スキャン（2013 年 6 月 18 日）では，空腸の動脈瘤性拡張がみられる小腸小腸吻合部近位の十二指腸及び空腸で拡張が認められた。腸閉塞及び活動期の炎症性腸疾患を示唆する徴候はなかった。被験者は 2013 年 6 月 19 日に，小腸切除の後，狭窄形成術を受けた。陰圧閉鎖療法を用い，約 1.5-2 L の大血腫の除去を行った。下腹壁血管より出血がみられたため焼灼し，3 つの小腸切開創は縫合により閉鎖した。狭窄形成術部位における漏出に続き，さらなる切除術を受けた。2013 年 6 月 25 日に試験開腹を受け，小腸線維性狭窄切除，小狭窄形成術及び繊維帯（fibrotic band）の漿膜筋層分離を行った。病理学検査では，潰瘍を伴う部位の固有筋層に顕著な肥大並びに粘膜下層に線維化及び慢性炎症が認められた。被験者は，術前にヘパリンと共に ertapenem を投与された。

2013 年 6 月 29 日の胸部 X 線検査で，左下葉の肺炎の発現が確認され，入院期間が延長された。2013 年 6 月 30 日の腹部 X 線検査で，腹部中央に多量のガスがみられ，部分的な小腸閉塞又はクローン病に起因すると考えられる高度の腸係蹄拡張が認められた。腹部及び骨盤部 CT スキャンでは，腸管のガス像は正常であり，閉塞の徴候はみられなかったが，腹腔内に内臓穿孔（部位不明）と一致する多量のガス及び液体貯留を認めた。2013 年 7 月 1 日の胸部 X 線検査で，左下葉に軽度の肺炎，2013 年 7 月 2 日には左肺基底部の無気肺を認めたが，2013 年 7 月 3 日の検査では，感染症又は水分過負荷に関連すると考えられる両肺の中等度の気腔硬化の進行がみられた以前の検査結果からは，大きな変化がみられた。治療には生理食塩液，フェンタニル，pantoprazole，ピペラシリン／タゾバクタム及びロラゼパムが使用された。被験者は，2013 年 7 月 12 日に退院した。被験者は 2013 年 7 月 13 日に，急性腹痛及び悪心のため再入院した。初回の胸部 X 線検査では，肺水腫が示唆された。入院中，被験者は腸内ガスの排出があり，広域抗生物質の投与を開始された。また，発熱，低酸素状態，黄疸及び過換気がみられ，両眼はくぼんでいた。また，頸静脈にうっ血はみられず，足浮腫の徴候はなかった。被験者の排尿量は正常であり，TPN が適用さ

れた。2013 年 7 月 16 日，骨盤正中部の左側に腹部貯留物を認めた。貯留物に対し，X 線透視下で超音波を用いてセルディンガー法によるドレナージを行い，20 cc の淡黄色の液体を排出した。急性の合併症はなく，貯留物は完全に排出された。2013 年 7 月 16 日の胸部 X 線検査では，両肺において，間質に中等度増大及び気腔の変化が認められた。また，両肺に少量の胸水を認め，心臓の大きさは正常範囲の上限であった。培養検査ではバンコマイシン耐性腸球菌が陽性であり，リネゾリドによる治療及びゲンタマイシンによる短期治療が行われた。ピペラシリン／タゾバクタムによる治療を継続し，ドレーンを留置した。被験者は，2013 年 7 月 26 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-07-15 (384/327)	背部痛 (MID-BACK PAIN (CONSTANT ACHE))	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-15 (507/450)
2013-07-16 (385/328)	胃吻合部漏出 (SMALL BOWEL ANASTOMATIC LEAK)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-16 (385/328)
2013-07-16 (385/328)	処置後血腫 (POST OPERATIVE ABDOMINAL HEMATOMA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-16 (385/328)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
KETOROLAC TROMETHAMINE	2012-11-05	2012-11-05	INTRAVENOUS
KETOROLAC TROMETHAMINE	2012-11-05	2012-11-05	ORAL
DIMENHYDRINATE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
MORPHINE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
SODIUM CHLORIDE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
KETOROLAC TROMETHAMINE	2013-05-01	2013-05-01	INTRAVENOUS
TETRACYCLINE	2013-08-04	2013-08-10	ORAL
SOLPADEINE /00154101/	2013-08-04	-	ORAL

(46) Subject CNTO1275CRD3003-2712-11118

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-03-20 (78/21)	肛門膿瘍 (PERI ANAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-25 (114/57)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 5[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 116 Height (cm): 160.8

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-01-02	1	Ustekinumab	520.2 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-28	58	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-02-28	58	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1991

Disease duration: 21.01 years

Involved areas: 回腸のみ，肛門周囲，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	BUDESONIDE	3 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で，2013 年 1 月 2 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，末梢血管疾患，口内乾燥，不安，うつ病，肛門周囲膿瘍（2 回，外科的ドレナージを要したもの），腸切除（腸諸部位の切除を伴う複数回の開腹術），エンテロコッカス感染，病的肥満，狭窄（複数回のバルーン拡張術），腹壁ヘルニア及び喫煙であった。

SAE/Serious Infection：肛門膿瘍（Day 78）

CIOMS によると，被験者は，左臀部不快感の増強のため 2013 年 3 月 20 日に消化器科クリニックを受診し，シプロフロキサシン及びクリンダマイシンを処方された。疼痛が悪化し，被験者は 2013 年 3 月 25 日に救急搬送された。高度の疼痛のため理学的検査は限定的であったが，自然に脱肛したと思われる直腸の左側に硬化部位が認められた。同日，被験者は入院した。翌日，麻酔下にて検査を実施したところ，明らかな internal tract 及び瘻孔の徴候はなく，肛門周囲膿瘍の

ドレナージを実施した。ドレナージ後，座浴中を除き，創部を終夜被覆した。治療には，抗生物質及び ketorolac が使用された。被験者は，2013 年 3 月 27 日に退院した。

13) Other Adverse Events

None reported

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CIPROFLOXACIN	2013-03-22	2013-04-30	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-03-22	2013-04-30	ORAL

(47) Subject CNTO1275CRD3003-3401-10550

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-08-18 (357/300)	胃腸炎 (ACCUTE GASTROENTERITIS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-08-29 (368/311)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 56.8 Height (cm): 172

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-08-27	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-23	58	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-10-23	58	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2012-12-18	114	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-01-22	149	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-02-19	177	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-03-12	198	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-04-09	226	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-05-14	261	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-06-11	289	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-07-02	310	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-07-30	338	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01MAY2004

Disease duration: 8.33 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	PREDNISOLONE	20 mg	20 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	15 mg	15 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	10 mg	10 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	5 mg	5 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	2.5 mg	2.5 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	10 mg	2.5 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	0 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	60 mg	-
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	0 mg	-
WEEK 44 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	0 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	10 mg	2.5 mg

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted]歳の白人女性で，2012 年 8 月 27 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，骨粗鬆症，脊椎関節炎，喫煙，痔核切除（2005 年），回盲部切除（2011 年 5 月 11 日）並びに repositioning of the ileoascendostomy 及び癒着剥離術（2012 年 3 月 1 日）であった。

SAE/Serious infection：胃腸炎（Day 357）

CIOMS によると，被験者は水性下痢（1 日 20 回までの少量の血液を伴う便），右腹痛，悪心及び嘔吐があり，2013 年 8 月 18 日に救急搬送された。下痢による体液量低下が認められたため，入院した。理学的所見では，腹部に治癒瘢痕及び右腹部に腹壁防御を伴わない圧痛を認めたが，その他の異常はなかった。同日（2013 年 8 月 18 日）の C 反応性たん白（CRP）濃度は 36.4 mg/L［正常範囲（NR）<7.5 mg/L］であった。2013 年 8 月 20 日の腹部超音波検査では，異常はなか

った。プレドニゾロン及び点滴による治療が行われた。入院中に被験者の臨床症状は改善した。被験者は 2013 年 8 月 21 日に退院したが，水性下痢及び悪心が持続しており，2013 年 8 月 22 日にかかりつけの消化器内科医院へ再入院した。2013 年 8 月 22 日の腹部超音波検査では異常所見はなかった。治療には，塩化カリウム及びプレドニゾロンが使用された。2013 年 8 月 23 日の CRP 濃度は 19.4 mg/L，カリウムは 3.39 mmol/L（NR 3.3-4.5 mmol/L）であった。下痢，腹痛，全身状態は改善し，経口摂取が可能となったため，被験者は 2013 年 8 月 23 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-13 (79/22)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-22 (149/92)
2013-02-19 (177/120)	鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-04-07 (224/167)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04 -

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
FERRIC CARBOXYMALTOSE	2013-02-26	2013-02-26	INTRAVENOUS
FERRIC CARBOXYMALTOSE	2013-06-14	2013-06-14	INTRAVENOUS
FERRIC CARBOXYMALTOSE	2013-07-30	2013-07-30	INTRAVENOUS
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2013-08-18	2013-08-21	ORAL
METOCLOPRAMIDE	2013-08-18	2013-08-21	ORAL
METAMIZOLE SODIUM	2013-08-18	2013-08-21	ORAL
PREDNISOLONE	2013-08-20	2013-08-21	INTRAVENOUS
POTASSIUM CHLORIDE	2013-08-22	2013-08-23	ORAL

(48) Subject CNTO1275CRD3003-3401-10797

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-03-12 (132/76)	胃腸炎 (ACUTE GASTROENTERITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-15 (135/79)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 79.3 Height (cm): 163

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-11-01	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-27	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-12-27	57	Ustekinumab	90 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30SEP1991

Disease duration: 21.09 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	9 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 11 月 1 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，骨粗鬆症，甲状腺機能低下症，胃潰瘍，飲酒，骨減少症，ビタミン 12 欠乏症，眼乾燥，動脈性高血圧，胆嚢切除後状態，扁桃摘出，半結腸切除（1995 年），端々吻合の吻合部狭窄切除（回腸横行結腸吻合術，2004 年 3 月），小骨盤部の感染性血腫による再開腹術（2004 年 3 月），新たな回腸末端切除，吻合部切除，回腸横行結腸吻合術（2011 年）並びにインフリキシマブ，アダリムマブ，抗生物質（詳細不明）及び鎮痛薬に対するアレルギーであった。

SAE/Serious infection：胃腸炎（Day 132）

CIOMS によると，被験者は頻発する嘔吐，中腹部の不快感の増悪及び水性下痢（1 日 5 回まで）があり，2013 年 3 月 12 日に入院した。入院時，被験者は全身状態が低下しており，疼痛のため動作が緩慢であった。腹部診察では，広汎性の圧痛を認めたが，筋性防御はなく，聴診では腹部の四半部すべてで蠕動音が確認された。臨床検査値（2013 年 3 月 12 日）は，白血球数 20.9 Gpt/L［正常範囲（NR）3.8-9.8 Gpt/L］及び C 反応性たん白（CRP）濃度 6.0 mg/L（NR<5.0 mg/L）であった。腹部 X 線検査（2013 年 3 月 13 日）では，穿孔及び通過障害の徴候

はなかった。同日の便培養検査では，病原性腸内細菌（クロストリジウム・ディフィシレ）及び病原性ウイルス（アデノウイルス，ロタウイルス，norvo virus）は認められず，顕微鏡による寄生虫卵も認められなかった。被験者は症状が著明に改善したと述べ，排便回数も減少した（1 日 1 回，泥状便に相当）。2013 年 3 月 14 日の腹部超音波検査では，異常はなかった。同日の CRP 濃度は 8.2 mg/L であった。被験者は，2013 年 3 月 15 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-28 (28/.)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-26 (118/.)
2012-12-11 (41/.)	背部痛 (BACK PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-25 (117/.)
2013-01-15 (76/20)	迷路炎 (OTITIS INTERNA)	MILD/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-26 (118/62)
2013-01-30 (91/35)	片頭痛 (MIGRAINE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-01 (93/37)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
ROXITHROMYCIN	2013-01-28	2013-02-03	ORAL
PHENAZONE	2013-01-30	2013-01-31	ORAL

(49) Subject CNTO1275CRD3003-3409-20602

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-01-14 (76/23)	胆嚢炎 (CHOLECYSTITIS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-15 (77/24)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 103 Height (cm): 172

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-10-31	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-12-23	54	Placebo	0 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-12-23	54	Ustekinumab	129.6 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 01MAY2000

Disease duration: 13.50 years

Involved areas: 回腸及び結腸，小腸近位／胃／食道

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: PREVIOUS HISTORY

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は3[redacted]歳の白人女性で，2013 年 10 月 31 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，乾癬，回盲部切除，ボディ・マス・インデックス増加及び喫煙であった。

SAE/Serious Infection：胆嚢炎（Day 76）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 1 月 14 日に右上腹部痛を発現した。腹部超音波検査（2014 年 1 月 14 日）では，3 層構造を呈す胆嚢壁肥厚の増大及びマーフィー徴候の陽性が認められる急性胆嚢炎であることが判明した。同日，被験者は入院し，腹腔鏡下胆嚢切除術を受けた。治療には，タゾバクタム，メタミゾール，メロペネム，エノキサパリン及びアンブロキソールが使用された。術後経過では合併症はなく，挿入されていた Robinson drain は術後 2 日目に抜去された。胆嚢炎は 2014 年 1 月 15 日に消散したと報告され，被験者は 2014 年 1 月 20 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-01-15 (77/24)	創合併症 (PAIN DUE TO WOUND HEALING)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-23 (85/32)
2014-01-22 (84/31)	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-25 (87/34)
2014-02-25 (118/65)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-02 (123/70)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-05-02 (184/131)	インフルエンザ (INFLUENZA)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-09 (191/138)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
ENOXAPARIN SODIUM	2014-01-14	2014-01-20	SUBCUTANEOUS
MEROPENEM TRIHYDRATE	2014-01-14	2014-01-19	INTRAVENOUS
METAMIZOLE MAGNESIUM	2014-01-14	2014-01-19	ORAL
AMBROXOL	2014-01-15	2014-01-19	ORAL
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2014-01-19	2014-01-23	ORAL
CIPROFLOXACIN	2014-01-23	2014-01-25	ORAL
CLARITHROMYCIN	2014-02-27	2014-03-02	ORAL
ROXITHROMYCIN	2014-05-05	2014-05-09	ORAL

(50) Subject CNTO1275CRD3003-3414-20406

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-12-28 (237/178)	虫垂炎 (APPENDICITIS)	Y	SEVERE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-06 (246/187)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 2[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 87.6 Height (cm): 182

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab 130 mg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-05-06	1	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-07-04	60	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-09-10	128	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-10-08	156	Ustekinumab	90 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-10-25	173	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-11-25	204	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-12-18	227	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2014-01-10	250	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2014-02-13	284	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2014-03-31	330	Ustekinumab	90 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2014-04-17	347	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 28FEB2009

Disease duration: 4.19 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	40 mg	40 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	35 mg	35 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	30 mg	30 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	25 mg	25 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	PREDNISONE	5 mg	5 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISONE	30 mg	30 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	30 mg	30 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	25 mg	25 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	25 mg	25 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	PREDNISONE	22.5 mg	22.5 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	PREDNISONE	20 mg	20 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	17.5 mg	17.5 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	15 mg	15 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	12.5 mg	12.5 mg
WEEK 44 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg

12) Narrative Text

被験者は 2[redacted] 歳の白人男性で，2013 年 5 月 6 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，右下腹部痛及び喫煙であった。

SAE/Serious Infection：虫垂炎（Day 237）

CIOMS によると，被験者は，2013 年 12 月 28 日に右腹部痛を発現した。2014 年 1 月 4 日，疼痛が増悪し，臍周囲及び右下腹部に集中していた。食欲不振，悪心及び嘔吐もみられた。理学的所見では，右下腹部に圧痛の徴候はなかった。腹部 X 線検査では，短い鏡面像が認められ，中央及び左側腹部で小腸係蹄の拡張はみられず，腹腔内に気体又は液体は認められなかった。2014 年 1 月 5 日の腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影スキャンでは，虫垂周囲に膿瘍形成を伴う急性虫垂炎が示唆され，狭窄を示唆する狭小化した回腸遠位部（3 cm）がみられた。また，おそらく反応性リンパ節に起因する，不明瞭な盲腸内側軟部組織の増大がみられた。精査及び加療を目的とし，被験者は同日（2014 年 1 月 5 日）に入院した。被験者は，非手術的療法の適用患者と考えられ，シプロフロキサシン，メトロニダゾール，鎮痛剤及び制吐剤（詳細不明）並びに静脈内補液の投与を受けた。治療が奏効し，被験者は 2014 年 1 月 6 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-01-10 (250/191)	皮膚真菌感染 (FUNGAL INFECTION TO FINGERS)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-02-13 (284/225)
2014-05-01 (361/302)	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-05 (365/306)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CIPROFLOXACIN	2014-01-05	2014-01-17	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-01-05	2014-01-17	ORAL
CLOTRIMAZOLE	2014-01-10	2014-01-24	TOPICAL

(51) Subject CNTO1275CRD3003-3425-20835

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-11-25 (240/184)	直腸周囲膿瘍 (PERIPROCTITIC ABSCESS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-12-01 (246/190)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 81.7 Height (cm): 161

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-03-31	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-05-26	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-05-26	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-07-17	109	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-08-11	134	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-09-08	162	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2014-10-13	197	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2014-11-10	225	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2014-12-15	260	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2015-01-12	288	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2015-01-26	302	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2015-03-02	337	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1991

Disease duration: 22.25 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
その他の切開及び膿瘍ドレナージ	2014-12-01	N

11) Concomitant Steroids

None reported

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2014 年 3 月 31 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，潰瘍，高血圧及び高安動脈炎であった。入手された診療記録によれば，被験者は 2013 年 11 月 2 日に，瘻管に糸のドレーンを用いた膿瘍切除術を受けていた。

SAE/Serious Infection：直腸周囲膿瘍（Day 240）

CIOMS によると，被験者は 2014 年 11 月 25 日に，右臀部の疼痛及び発赤を発現した。超音波検査で肛門周囲膿瘍が認められた。被験者は，糸でドレナージ中の肛門周囲膿瘍が自然穿孔したため，救急外来を受診した。被験者は 2014 年 12 月 1 日に入院し，膿瘍切除及びドレナージ用の糸の交換を受けた。被験者は，メトロニダゾール及びシプロフロキサシンの投与を受けた。直腸周囲膿瘍は 2014 年 12 月 1 日に消散したと報告され，被験者は翌日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-03-10 (-21/.)	筋緊張 (TENSION OF NECK (INTERMITTEND))	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2014-03-18 (-13/.)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2014-03-29 (-2/.)
2014-04-04 (5/.)	顎痛 (JAW PAIN)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-04-04 (5/.)
2014-05-03 (34/.)	歯肉炎 (GINGIVITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-09 (40/.)
2014-08-25 (148/92)	放屁 (FLATULENCE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2014-09 -	気分動揺 (MOOD SWINGS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2014-09-03 (157/101)	歯痛 (TOOTHACHE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-09-03 (157/101)
2014-09-13 (167/111)	脱毛症 (ALOPECIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2014-10-06 (190/134)	上腹部痛 (GASTRIC PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-11-09 (224/168)
2014-11-03 (218/162)	口腔ヘルペス (HERPES LABIALIS)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-11-07 (222/166)
2014-11-25 (240/184)	口腔ヘルペス (HERPES LABIALIS)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-12-11 (256/200)
2014-12-15 (260/204)	鉄欠乏 (IRON DEFICIENCY)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2015-02-15 (322/266)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-02-21 (328/272)
2015-03-27 (362/306)	耳痛 (EARACHE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-03-29 (364/308)
2015-03-27 (362/306)	口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-03-29 (364/308)
2015-03-28 (363/307)	口腔ヘルペス (HERPES LABIALIS)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-04-05 (371/315)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
HOMEOPATICS NOS	2014-03-19	2014-03-29	ORAL
IBUPROFEN	2014-04-04	2014-04-04	ORAL
IBUPROFEN	2014-05-03	2014-05-03	ORAL
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	2014-05-06	2014-05-06	OTHER
IBUPROFEN	2014-09-03	2014-09-03	ORAL
ACICLOVIR	2014-11-03	2014-11-07	TOPICAL
CIPROFLOXACIN	2014-11-26	2014-12-06	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-11-26	2014-12-06	ORAL
FERROUS GLYCINE SULFATE	2015-01-13	2015-01-26	ORAL
HOMEOPATHIC PREPARATION	2015-02-15	2015-02-21	ORAL

(52) Subject CNTO1275CRD3003-3610-20397

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-05-08 (21/.)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-05-13 (26/.)
2013-07-25 (99/42)	痔瘻 (PERIANAL FISTULA)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-27 (101/44)
2013-11-09 (206/149)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-11 (208/151)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 63 Height (cm): 168

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-04-18	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-06-14	58	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-06-14	58	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-08-08	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-09-05	141	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-10-03	169	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-10-31	197	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-11-27	224	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-12-30	257	Placebo	0 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 32 MAINTENANCE	2014-01-24	282	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2014-02-21	310	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2014-03-24	341	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 25MAR1998

Disease duration: 15.07 years

Involved areas: 回腸及び結腸，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-05-08	N
ドレナージ-シートン留置	2013-11-25	N

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	METHYLPREDNISOLONE	8 mg	10 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	6 mg	7.5 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	4 mg	5 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	4 mg	5 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	0 mg

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2013 年 4 月 18 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，胃食道逆流性疾患，高血圧，喫煙，aminophenazone 及びペニシリンに対するアレルギーであった。

SAE/Serious Infection：肛門膿瘍（Day 21）

CIOMS によると，被験者は陰唇外部に隣接する肛門周囲膿瘍がみられ，2013 年 5 月 8 日に入院した。入院当日に，肛門周囲膿瘍の切開及びドレナージを施行し，粘稠性の膿汁を排出した。治療には，メサラジン，pantoprazole，ビソプロロール，メチルプレドニゾロン，ジクロフェナク，エノキサパリン及び aminophenazone が使用された。被験者は，2013 年 5 月 13 日に退院した。

SAE：痔瘻（Day 99）

CIOMS によると，2013 年 5 月の肛門周囲膿瘍の切開及びドレナージ後に残存した痔瘻のため，被験者は 2013 年 7 月 25 日に入院した。膿瘍は認められなかったが，ヒポクラテス法による痔瘻摘出術を実施し，施術部位にドレーンを留置した。治療には，ゾルピデム酒石酸塩，ミダゾラム，乳酸リンゲル液が使用された。被験者は，2013 年 7 月 27 日に退院した。

SAE/Serious Infection：肛門膿瘍（Day 206）

CIOMS によると，被験者は 2 日間発熱が持続しており，肛門周囲膿瘍のため 2013 年 11 月 9 日に入院した。触診で，左陰唇外部に隣接する束状の充実性腫瘤を認めた。同日（2013 年 11 月 9 日），会陰切開及びドレナージを施行し，多量の膿汁を排出した。治療には，シプロフロキサシン，エノキサパリン，メトロニダゾール，mesalamine，pantoprazole，ビソプロロール及びメチルプレドニゾロンが使用された。被験者は，2013 年 11 月 11 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-05-31 (44/.)	気管支炎 (BRONCHITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-02 (46/.)
2013-10-24 (190/133)	クローン病 (WORSENING OF CROHN'S DISEASE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-14 (211/154)
2014-01-18 (276/219)	ウイルス性胃腸炎 (VIRAL GASTROENTERITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-01-23 (281/224)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
ZOLPIDEM	2013-05-08	2013-05-08	ORAL
CEFUROXIME	2013-05-31	2013-06-02	ORAL
ZOLPIDEM TARTRATE	2013-07-24	2013-07-24	ORAL
MIDAZOLAM	2013-07-25	2013-07-25	ORAL
RINGER /06419601/	2013-07-25	2013-07-25	INTRAVENOUS
MESALAZINE	2013-07-31	-	RECTAL
RIFAXIMIN	2013-10-31	2013-11-05	ORAL
CIPROFLOXACIN	2013-11-09	2013-11-11	INTRAVENOUS
METRONIDAZOLE	2013-11-09	2013-11-11	INTRAVENOUS
CIPROFLOXACIN	2013-11-11	2013-11-13	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-11-11	2013-11-13	ORAL
METRONIDAZOLE	2014-01-19	2014-01-31	ORAL

(53) Subject CNTO1275CRD3003-4602-10902

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-01-07 (33/.)	胆管炎 (CHOLANGITIS)	Y	MODERATE/ POSSIBLE	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-15 (72/.)

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-02-17 (74/18)	術後創感染 (POST-OPERATIVE WOUND INFECTION".)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-28 (113/57)
2013-07-10 (217/161)	カンピロバクター胃腸炎 (CAMPILOBACTER GASTRO ENTERITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-07-19 (226/170)

3) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-12-06 (1/.)	熱感 (WARM FEET)	MILD/ PROBABLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-11 (37/.)	脂肪便 (STEATORHOE)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-02-11 (68/.)
2013-04-15 (131/75)	異常な夢 (LIVELY DREAMS)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-04-19 (135/79)	心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-04-22 (138/82)	下痢 (DIARRHEA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-30 (146/90)
2013-11-17 (347/291)	気道感染 (MILD AIRWAY INFECTION)	MILD/ DOUBTFUL	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-11-22 (352/296)

4) Baseline Demographic Information

Age (years): 6[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: -	Weight (kg): 75.8 Height (cm): 174

5) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

6) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/ustekinumab 90 mg SC q12w

7) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-06	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-01-31	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-03-28	113	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-04-25	141	Ustekinumab	90 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-05-23	169	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-06-20	197	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-07-25	232	Ustekinumab	90 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-08-15	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-09-19	288	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-10-15	314	Ustekinumab	90 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-11-05	335	Placebo	0 mg

8) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

9) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 31DEC1960

Disease duration: 51.93 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲

10) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: PREVIOUS HISTORY

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

11) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

12) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 0	FLUTICASON	27.5	-
WEEK 4 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	200 mg	-
WEEK 4 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	50 mg	-
WEEK 4 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 4 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 24 MAINTENANCE	BUDESONIDE	6 mg	-
WEEK 24 MAINTENANCE	BUDESONIDE	9 mg	-
WEEK 24 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	100 mg	-
WEEK 24 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 36 MAINTENANCE	BUDESONIDE	7 mg	-
WEEK 40 MAINTENANCE	BUDESONIDE	3.5 mg	-
WEEK 44 MAINTENANCE	BUDESONIDE	6 mg	-

13) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM	2013-01-08	2013-01-09	INTRAVENOUS
HYDROCORTISONE	2013-02-11	2013-02-15	INTRAVENOUS
NADROPARIN CALCIUM	2013-02-11	2013-02-11	SUBCUTANEOUS
AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM	2013-02-12	2013-02-12	INTRAVENOUS
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2013-02-14	2013-02-18	ORAL
TRAMADOL	2013-02-14	2013-02-14	ORAL
MACROGOL	2013-02-17	2013-02-18	ORAL
NADROPARIN CALCIUM	2013-02-17	2013-02-21	SUBCUTANEOUS

14) Narrative Text

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，2012 年 12 月 6 日に，寛解導入療法として本剤（～6 mg/kg 群）を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法として本剤 90 mg を q12w で皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，腹痛，腹壁ヘルニア，過敏症（包帯），高血圧，腸切除及び複数回の手術［クローン病関連，膿瘍及び瘻孔のため，回盲部切除及び複数回の新たな回腸末端部再切除（残存小腸は 180 cm）］であった。

以下は寛解導入試験 CNTO1275CRD3001 の治験総括報告書の被験者の叙述にて報告された事象である：

SAE/Serious infection：胆管炎（Day 33）

CIOMS によると，被験者は前日から続く発熱のため 2013 年 1 月 8 日に入院した。腹部超音波検査では，結石及び胆泥を伴う胆嚢拡張並びに胆管中央の拡張がみられた。内視鏡的逆行性胆道膵管影では，総胆管拡張症及び胆石症がみられた。括約筋切開及びバルーンによる胆泥除去を，合併症を発症することなく実施した。アモキシシリン／クラブラン酸を投与された。被験者は 2013 年 1 月 11 日に退院したが，2013 年 2 月 11 日に再入院し，2013 年 2 月 12 日に開腹胆嚢摘出術を受けた。胆嚢の病理学的所見では，胆石症及び慢性胆嚢炎が認められ，活動期の炎症及び異形成はなかった。免疫グロブリン G4 は陰性であり，自己免疫性の胆嚢炎は示唆されなかった。2013 年 2 月 15 日に胆管炎は消散したと報告され，同日被験者は退院した。

以下は寛解維持療法である本試験で規定された報告期間に発現した事象である：

SAE/Serious Infection：術後創感染（Day 74）

CIOMS によると，被験者は，胆嚢切除術後創の発赤及び疼痛並びに右上腹部の腫脹が認められ，術後創感染により，2013 年 2 月 17 日に入院した。被験者は，2013 年 2 月 12 日に胆嚢切除術を受けたが（上述），癒着により広範囲の切開が必要であったため，手術に 8～10 時間を要した。診察では腹部は柔らかく，右上腹部の術後創部位の触診では疼痛を伴った。創側部で，発赤が強くなった。術後創周囲の触診では，皮膚がわずかに硬く感じられたが，発赤又は温感は認めなかった。被験者の体温は 36.7°C であった。腹部超音波検査では，術後経過の所見として，胆嚢にガスを含む液体像及び浮遊物が認められた。

2013 年 2 月 19 日の超音波検査では，胆嚢床の位置の皮下に，前回の超音波検査でもみられた液体貯留が認められた。排液を目的として創部を切開し，多量の膿汁を排出した。創部の培養検査は行なわず，抗生物質は投与しなかった。2012 年 2 月 17 日の総ビリルビンは，19 μmol/L（正常範囲不明）であった。

被験者は，2013 年 2 月 20 日に退院した。本事象は，2013 年 3 月 28 日に回復／消散した。

SAE/Serious Infection：カンピロバクター胃腸炎（Day 217）

CIOMS によると，2013 年 7 月 10 日，被験者は 39°C の発熱，悪寒，下腹部痛，下痢及び急性腎機能不全により入院した。尿検査では，異常はなかった。2013 年 7 月 11 日の腹部超音波検査では，液体で満たされた小腸係蹄及び腸壁腫脹が認められた。検査像は，クローン病の回腸炎と一致した。

臨床検査値は以下のとおりであった：総ビリルビン 60 μmol/L（2013 年 7 月 11 日）及び 41 μmol/L（2013 年 7 月 12 日），血液培養では好気性又は嫌気性の細菌を認めず（2013 年 7 月 11 日），C 反応性たん白濃度 92 mg/L（2013 年 7 月 11 日）及び 8.2 mg/L（2013 年 7 月 15 日），クレアチニン 158 μmol/L（2013 年 7 月 11 日）及び 128 μmol/L（2013 年 7 月 17 日），糸球体濾過

率 38 mL/min（2013 年 7 月 11 日）及び 49 mL/min（2013 年 7 月 18 日）。2013 年 7 月 11 日の血液培養では好気性又は嫌気性の細菌を認めず，便培養検査では，クロストリジウム・ディフィシレは陰性であった。腸内の病原菌を検出するマルチプレックス PCR 検査では，サルモネラ，赤痢菌／腸管侵入性大腸菌は陰性であり，志賀毒素産生大腸菌も陰性であったが，*Campylobacter jejuni* は陽性であった。

入院中，アジスロマイシン，静脈内補液，nadroparin，塩化カリウム，temazepam，ブデソニド，メトロニダゾール，ヒドロコルチゾン，cefuroxine，炭酸カルシウム／ビタミン D，エソメプラゾール及びメトプロロールによる治療が実施された。被験者は，2013 年 7 月 19 日に安定した状態で退院し，アジスロマイシンによる治療は継続した。

(54) Subject CNTO1275CRD3003-5301-20943

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-09-25 (144/88)	気管支炎 (BRONCHITIS)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-10-06 (155/99)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 48.6 Height (cm): 171

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2014-05-05	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-06-30	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2014-06-30	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-08-25	113	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-09-29	148	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-10-20	169	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2014-11-24	204	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2014-12-19	229	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2015-01-12	253	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2015-02-06	278	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2015-03-16	316	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2015-04-13	344	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 23AUG2005

Disease duration: 8.70 years

Involved areas: 回腸のみ，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 12 MAINTENANCE	OMNAIR	0.05 mg	-
WEEK 12 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	400 mg	-
WEEK 12 MAINTENANCE	BUDESONIDE	0.25 mg	-
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	50 mg	50 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	0 mg	-
WEEK 16 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	BUDESONIDE	0 mg	-
WEEK 16 MAINTENANCE	OMNAIR	0 mg	-
WEEK 16 MAINTENANCE	BUDESONIDE	2 mg	-
WEEK 16 MAINTENANCE	BUDESONIDE	0 mg	-
WEEK 28 MAINTENANCE	PREDNISONE	10 mg	10 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	PREDNISONE	0 mg	0 mg

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2014 年 5 月 5 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，アザチオプリンによる継続治療であった。

SAE/Serious Infection：気管支炎（Day 144）

CIOMS によると，被験者は湿性咳嗽及び鼻閉が 3 週間持続しており，気管支炎のため，2014 年 9 月 25 日に入院した。外来での抗生物質による治療は効果不十分であった。2014 年 9 月 26 日の顕微鏡的喀痰検査では，低倍率視野で 25 個以上の膿細胞及び 10 から 25 個の扁平上皮細胞がみられた。多数の常在細菌叢が認められ，抗酸菌は陰性であった。2014 年 9 月 30 日の血液培養検査では，好気性細菌及び嫌気性細菌ともに陰性であった。モキシフロキサシン塩酸塩，ヒドロコルチゾン，モンテルカストナトリウム，アセチルシステイン，アセトアミノフェン／カフェイ

ン／コデインリン酸塩／meprobamate（Stilpane），xylometazoline，シクレソニド，ブデソニド，デキストロメトルファン，吸入，理学療法による治療が行われた。治療が奏効し，被験者は2014 年 9 月 28 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-05-05 (1/.)	鼻咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-11 (7/.)
2014-05-05 (1/.)	失神寸前の状態 (VASO-VAGAL EPISODE)	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-05-05 (1/.)
2014-09-12 (131/75)	気管支炎 (BRONCHITIS)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-09-25 (144/88)
2014-12-19 (229/173)	関節炎 (WORSENING OF ARTHRITIS)	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-01-22 (263/207)
2015-03-25 (325/269)	脂漏性角化症 (REMOVAL OF BASAL CELL PAPILOMA)	MODERATE/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2015-03-25 (325/269)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CO-TYLENOL /00446801/	2014-05-08	2014-05-08	ORAL
CEFUROXIME AXETIL	2014-09-13	2014-09-18	ORAL
CEFUROXIME	2014-09-18	2014-09-22	ORAL
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2014-09-25	2014-09-28	INTRAVENOUS DRIP
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	2014-09-25	2014-09-28	INTRAVENOUS
SUPRAGESIC /01152401/	2014-09-25	2014-09-25	ORAL
ACETYLCYSTEINE	2014-09-26	2014-09-28	ORAL
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	2014-09-26	2014-09-28	RESPIRATORY (INHALATION)
DESLORATADINE	2014-09-26	2014-09-27	ORAL
CICLESONIDE	2014-09-26	2014-10-11	NASAL
XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	2014-09-26	2014-10-11	NASAL
BUDESONIDE	2014-09-26	2014-09-28	RESPIRATORY (INHALATION)
MONTELUKAST SODIUM	2014-09-26	2014-10-05	ORAL
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2014-09-29	2014-10-01	ORAL
MONTELUKAST SODIUM	2014-09-29	2014-10-05	ORAL
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2014-09-29	2014-10-11	RESPIRATORY (INHALATION)
PREDNISONE	2014-12-24	2015-01-22	ORAL

(55) Subject CNTO1275CRD3003-5307-20565

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-08-08 (327/271)	急性副鼻腔炎 (ACUTE SINUSITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-08-26 (345/289)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 3[redacted] Race: White	Sex: Male Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 85.9 Height (cm): 195

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3002

Randomized Treatment Group: Placebo IV

Actual Treatment Group: Placebo IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to placebo IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2013-09-16	1	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-11-11	57	Placebo	0 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-11-11	57	Ustekinumab	129.6 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2014-01-15	122	Ustekinumab	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2014-02-05	143	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2014-03-03	169	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2014-04-02	199	Ustekinumab	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2014-04-30	227	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2014-05-28	255	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2014-06-25	283	Ustekinumab	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2014-07-23	311	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2014-08-20	339	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 30NOV2007

Disease duration: 5.80 years

Involved areas: 回腸のみ

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): NEVER

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

None reported

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0	BUDESONIDE	6 mg	-

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 12 MAINTENANCE	BUDESONIDE	3 mg	-
WEEK 16 MAINTENANCE	BUDESONIDE	0 mg	-
WEEK 40 MAINTENANCE	MOMETASONE	1	-
WEEK 40 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	100 mg	-
WEEK 40 MAINTENANCE	METHYLPREDNISOLONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 3[redacted] 歳の白人男性で，2013 年 9 月 16 日に，寛解導入療法としてプラセボを静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，副鼻腔炎，喫煙，内視鏡下副鼻腔手術，鼻中隔形成，鼻甲介切除（2012 年）であった。

SAE/Serious Infection：急性副鼻腔炎（Day 327）

CIOMS によると，被験者は咽喉痛，副鼻腔炎，左前頭洞部の痛み，上気道症状及び微熱があり，2014 年 8 月 8 日に入院した。同日の臨床検査異常値は，血清クレアチニン 106 μmol/L［正常範囲（NR）59-104 μmol/L］，糸球体濾過率（GFR）68 mL/min（NR>90 mL/min），C 反応性たん白濃度 9.8 mg/L（NR<5.0 mg/L）及び血小板数 120×10^9/L（NR 14-420×10^9/L）であった。軽度の GFR 減少［68 mL/min（NR>90 mL/min）］は脱水に続発したものであり，軽度の血小板数減少［120×10^9/L（NR 14-420×10^9/L）］は感染に続発したものと考えられた。コンピュータ断層撮影スキャンでは，篩骨洞及び右前篩骨部に，わずかに陰影が認められた。臨床的には，高粘度で透明な後鼻漏及び声門・喉頭の紅斑を認めたが，副鼻腔に活動性感染の徴候はなく，ウイルス性感染又はインフルエンザと一致した。治療には，モキシフロキサシン塩酸塩，モメタゾン，オキシメタゾリン塩酸塩及びメチルプレドニゾロンが使用された。被験者は，2014 年 8 月 10 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2014-02-13 (151/95)	副鼻腔炎 (SINUSITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-02-14 (152/96)
2014-08-07 (326/270)	副鼻腔炎 (SINUSITIS)	MILD/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2014-08-08 (327/271)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
AUGMENTIN /00756801/	2014-02-13	2014-02-14	ORAL
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2014-08-07	2014-08-18	ORAL
OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	2014-08-07	2014-08-26	NASAL
MOMETASONE FUROATE	2014-08-07	-	NASAL
METHYLPREDNISOLONE	2014-08-08	2014-08-10	INTRAVENOUS DRIP

(56) Subject CNTO1275CRD3003-5608-10945

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-06-27 (207/151)	肛門膿瘍 (ABSCESS (ANAL))	Y	SEVERE/ NOT RELATED	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-29 (209/153)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 69 Height (cm): 162.5

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Non-randomized subject/Non-responder to ustekinumab IV induction dosing and received ustekinumab in maintenance

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-12-03	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-01-28	57	Ustekinumab	90 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2013-01-28	57	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: Y

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: -

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 05JUL1990

Disease duration: 22.42 years

Involved areas: 回腸及び結腸，肛門周囲，小腸近位／胃／食道，消化管外病変（関節炎／関節痛）

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: NEVER

Stricture complications of (CD): PREVIOUS HISTORY

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-シートン留置	2013-05-18	Y
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-06-28	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	6 mg	-

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	4 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	0 mg	-
SAFETY FOLLOW-UP MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 12 月 3 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持療法として本剤を投与された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，喘息，過敏性腸症候群及び喫煙であった。

SAE/Serious Infection：肛門膿瘍（Day 207）

CIOMS によると，被験者は，肛門周囲の疼痛が増強し歩行困難になったため，2013 年 6 月 27 日に入院した。肛門膿瘍は，2012 年 12 月 11 日より持続していた。2013 年 6 月 28 日のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のスクリーニング検査は陰性であり，中間尿検体の顕微鏡検査では異常はなく，肛門膿瘍と診断された。治療には，デキサメタゾン，エフェドリン，モルヒネ，オンダンセトロン，乳酸リンゲル液，シプロフロキサシン，ダルテパリン，メトロニダゾール，メサラジン，フェンタニル及びプロポフォールが使用された。被験者は，2013 年 6 月 28 日に麻酔下で肛門周囲膿瘍のドレナージ及びシートン留置を施行された。肛門挙筋の上部は温存され，空洞はみられず，膿を伴わない硬化組織のみが観察された。被験者は，2013 年 6 月 29 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-11-23 (-10/.)	関節痛 (ARTHRALGIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2012-12-11 (9/.)	肛門膿瘍 (ABSCESS (ANAL))	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2013-06-26 (206/.)
2012-12-20 (18/.)	ほてり (WORSENING OF HOT FLUSHES)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-27 (56/.)	リンパ節症 (PREAURICULAR GLAND & SUBMANDIBULAR LYMPH NODE ENLARGED)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -
2013-01-28 (57/1)	ほてり (HOT FLUSH (DURING IV INFUSION OF STUDY DRUG))	MILD/ POSSIBLE	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-28 (57/1)
2013-02-13 (73/17)	口腔内潰瘍形成 (MOUTH ULCERS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-03-04 (92/36)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
CIPROFLOXACIN	2012-12-12	2013-01-09	ORAL
METRONIDAZOLE	2012-12-12	2013-01-09	ORAL
ERYTHROMYCIN	2013-06-20	-	ORAL
METRONIDAZOLE	2013-06-27	2013-07-24	ORAL
CIPROFLOXACIN	2013-06-28	2013-07-24	ORAL

(57) Subject CNTO1275CRD3003-5609-10637

1) Reason for narrative selection

SAE

Event of interest: Serious infection

2) Deaths, SAEs, Discontinuations due to AEs, and Other Events of Interest

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2013-05-29 (261/195)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS, NEW)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-01 (264/198)

3) Baseline Demographic Information

Age (years): 4[redacted] Race: White	Sex: Female Date of birth: [redacted]	Weight (kg): 55.6 Height (cm): 164

4) Induction Treatment Group

Induction study: CNTO1275CRD3001

Randomized Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

Actual Treatment Group: Ustekinumab Approximating 6 mg/kg IV

5) Maintenance Treatment Group

Assigned Treatment Group: Randomized subject/Responder to ustekinumab IV induction dosing/placebo SC

6) Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Dose
WEEK 0	2012-09-11	1	Ustekinumab	389.7 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	2012-11-16	67	Placebo	0 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	2013-01-11	123	Placebo	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	2013-02-08	151	Placebo	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	2013-03-07	178	Placebo	0 mg
WEEK 20 MAINTENANCE	2013-04-03	205	Placebo	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	2013-05-01	233	Placebo	0 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	2013-06-10	273	Placebo	0 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	2013-07-03	296	Placebo	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	2013-07-29	322	Placebo	0 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	2013-08-22	346	Placebo	0 mg

7) Maintenance Disposition

Did the subject discontinue the study agent before the Week 44 visit?: N

Did the subject terminate the study participation before the Week 44 visit?: N

Did subject enter the long-term extension study?: Y

8) Induction Baseline Crohn's Disease History

Date of diagnosis: 28FEB1995

Disease duration: 17.54 years

Involved areas: 結腸のみ，肛門周囲

9) Crohn's Disease Complications Before Induction Baseline

Intra-abdominal abscess: NEVER

Sinus tracts/perforation: NEVER

Fistula: CURRENTLY PRESENT

Stricture complications of (CD): CURRENTLY PRESENT

10) Concomitant Crohn's Disease-Related Surgeries

Surgery	Date	Result of lack of efficacy?
ドレナージ-経皮切開及びドレナージ	2013-06-01	Y
ドレナージ-シートン留置	2013-06-01	Y

11) Concomitant Steroids

Visit	Drug	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 28 MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	4 mg	-
WEEK 28 MAINTENANCE	DEXAMETHASONE	0 mg	-

12) Narrative Text

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で，2012 年 9 月 11 日に，寛解導入療法として本剤を静脈内投与された。被験者は寛解導入療法で clinical response が得られ，寛解維持療法としてプラセボを皮下投与する群にランダム化された。

上記の一覧表では示されていないが，CIOMS で報告されたその他の既往歴は，肛門周囲膿瘍及びインフリキシマブに対するアレルギーであった。

SAE/Serious Infection：肛門膿瘍（Day 261）

CIOMS によると，被験者は 2013 年 5 月 29 日に肛門周囲痛で外来診療所を受診し，肛門周囲膿瘍と診断された後，2013 年 5 月 31 日に入院した。同日の核磁気共鳴画像法では，肛門膣瘻下部のシートン，広範囲に及ぶ括約筋間の化膿症，左下括約筋を貫通する新たな瘻管及び今にも膿汁を排出しそうな左臀部膿瘍を認めた。治療にはメトロニダゾールが使用された。2013 年 6 月 1 日に，麻酔下にて検査を実施したところ，シートンを留置した肛門膣瘻，古い瘻孔に 2 つの開口部を有する新しい瘻孔及び坐骨肛門窩に膿瘍が認められ，膿瘍に対して切開及び排膿を行った。また，シートン交換及び 2 つの新しい瘻孔に対して新たにシートンを留置した。同日のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の迅速スクリーニング検査は陰性であった。同日（2013 年 6 月 1 日），被験者は肛門周囲膿瘍から回復し，2013 年 6 月 2 日に退院した。

13) Other Adverse Events

Start date (Study day I/M)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day I/M)
2012-10-20 (40/.)	肛門膿瘍 (PERIANAL ABSCESS)	MODERATE/ NOT RELATED	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2012-11-16 (67/.)
2013-01-14 (126/60)	発熱 (MILD TEMPERATURE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-01-15 (127/61)
2013-03-07 (178/112)	便秘 (CONSTIPATION)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-03 (205/139)
2013-03-15 (186/120)	アフタ性口内炎 (APTHOUS ULCERS IN MOUTH)	MILD/ DOUBTFUL	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-04-07 (209/143)
2013-06-24 (287/221)	インフルエンザ様疾患 (FLU-LIKE SYMPTOMS (FLUSHING AND SHIVERING))	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2013-06-25 (288/222)

14) Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
METRONIDAZOLE	2013-05-29	2013-06-07	ORAL
PARACETAMOL	2013-05-29	2013-06-04	ORAL
DICLOFENAC	2013-05-31	2013-06-02	ORAL

2.7.6.5　海外臨床第 IIa 相試験（C0379T07 試験，参考資料：5.3.5.1.4）

2.7.6.5.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

C0379T07

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした，インターロイキン（IL）-12p40 に対するヒト型モノクローナル抗体［ウステキヌマブ（以下，本剤）］の第 IIa 相，多施設共同，ランダム化試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

62 施設（米国 55 施設，カナダ 6 施設，ベルギー1 施設）

(5) 公表文献（引用文献）

Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterology. 2008;135(4):1130-41.

(6) 治験実施期間

2004 年 5 月 [redacted] 日～2006 年 10 月 [redacted] 日

(7) 開発の相

第 IIa 相

(8) 目的

主目的

1. 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を受けたにもかかわらず持続する，中等症から重症の活動期クローン病［Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアが 220 以上 450 以下］患者を対象として，クローン病の徴候及び症状の緩和における本剤の有効性を評価する。
2. クローン病患者を対象として，本剤の皮下投与時及び静脈内投与時の安全性を評価する。

副次目的

1. 本試験以降の臨床開発で用いる本剤の投与経路（皮下投与又は静脈内投与）を選択する。
2. 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患者を対象として，クローン病の徴候及び症状の緩和における本剤の有効性を評価する。
3. 本剤の皮下投与時及び静脈内投与時の薬物動態を評価する。
4. 本剤の寛解導入効果を評価する。

(9) 治験方法

本試験は，6 週間以上持続する中等症から重症の活動期クローン病患者又は瘻孔型クローン病患者を対象とした，本剤（2 用量）の多施設共同，ランダム化試験であった。すべての被験者で，ベースライン時の CDAI スコアが 220 以上 450 以下であることとした。本試験では，以下の 2 つの被験者集団を対象に評価した。

- 集団 1：5-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（腫瘍壊死因子）薬を含む］による治療を受けたにもかかわらず効果が得られなかった患者に対して，盲検下で治験薬を投与
- 集団 2：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患者に対して，非盲検下で本剤を投与

集団 1 の被験者はベースライン時に以下の 4 群のいずれかにランダム化された。

- 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 を皮下投与する。
- 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する。
- 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 を静脈内投与する。
- 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する。

集団 2 の被験者はベースライン時に以下の 2 群のいずれかにランダム化された。

- 0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与する。
- 0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与する。

(10)　被験者数（計画時及び解析時）

計画時

集団 1：100 例，集団 2：20 例

解析時

集団 1：104 例，集団 2：27 例

(11)　診断及び主な選択基準

本試験の対象は，18 歳以上で 6 週間以上持続する中等症から重症の活動期クローン病患者であった（「治験方法」参照）。主解析対象集団（集団 1）及び副次解析対象集団（集団 2）は，「治験方法」に定義した。

(12)　被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

集団 1 及び集団 2 のすべての被験者に，本剤［ウステキヌマブ（遺伝子組換え）］90 mg の皮下投与又は本剤 4.5 mg/kg の静脈内投与を行った。被験薬として本剤 90 mg を含有する無菌の白色凍結乾燥粉末を充填したバイアル製剤（ロット番号：[redacted]）が供給された。

(13)　対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

対照薬としてプラセボである無菌の白色凍結乾燥粉末を充填したバイアル製剤（ロット番号：[redacted]）が供給された。

(14)　投与期間

54 週間（観察期間を含む）

(15)　評価項目

有効性の主解析及び一部の副次解析では，ランダム化されたすべての被験者を対象とした。副次解析では，ランダム化されたすべての被験者又は評価可能な測定値が得られた部分集団を対象とした。なお，有効性解析は，実際の投与に関係なくランダム化された投与群に基づき解析した。

安全性の評価は，治験薬を1回以上投与された被験者を対象とした。なお，安全性は，実際の投与に基づき解析した。

薬物動態

薬物動態は，54 週目までの血清中ウステキヌマブ濃度により評価した。薬物動態パラメータを被験者ごとに推定し，集団 1 では皮下投与群及び静脈内投与群について要約した。

薬力学

血清中バイオマーカーについては血液検体を，細胞バイオマーカーについては一部の治験実施施設で実施した内視鏡検査で得られた生検検体を用いて評価した。

免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体は，54 週目までの血清検体を用いて評価した。

有効性

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）であった。

その他の有効性評価項目は，来院日ごとの clinical response，clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満），100-point response（CDAI スコアがベースライン時より 100 ポイント以上減少），clinical response 及び clinical remission の持続，瘻孔の評価，粘膜治癒，来院日ごとの Perianal Disease Activity Index（PDAI）及び Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），C 反応性たん白（CRP），並びに Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity（CDEIS）であった。CDAI スコアについては，薬物動態パラメータとの関連性も解析した。

安全性

安全性は，投与群（実際の投与に基づく）ごとに有害事象の発現割合及び種類を評価した。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，高度の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，臨床的に重要な有害事象を発現した被験者数及び発現割合を投与群ごとに要約した。顕著な臨床検査異常値が報告された被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。

(16) 統計手法

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（クローン病に対する併用薬を含む）を投与群ごとに要約した。記述統計量として，連続変数は平均値，中央値，標準偏差，範囲，四分位範囲等，カテゴリー変数は計数値及び割合により要約した。2 値変数（clinical response が得られた被験者の割合等）の解析には Fisher の直接確率検定，層別変数を含める解析には Cochran Mantel Haenszel のカイ二乗検定を用いた。すべての統計学的な検定は，両側有意水準 0.05 で実施した。副次解析では，名目上の p 値を算出した。データの要約には図表を用いた。すべての有効性解析は，特に指定のない限り，intent to treat の取扱いにより実施した。したがって，実際の投与に関係なく，ランダム化された投与群に基づき解析した。主解析は，両側有意水準 0.05 による Cochran Mantel Haenszel のカイ二乗検定を用いて実施した。

(17) 結果

治験対象集団

主解析対象集団（集団 1）の人口統計学的特性は，年齢の中央値が静脈内投与群と比較して皮下投与群で低かったことを除き，ランダム化された投与群間で全般的に同様であった。年齢の中央値は 41 歳であり，男性の割合がわずかに高く，また白人が大部分を占めていた。クローン病罹患期間の中央値は約 9.7 年であった。

薬物動態

本試験の探索的解析から得られた薬物動態の結果を以下に示す。

・ 本剤 90 mg の週 1 回皮下投与を 4 回受けた被験者と比較して，本剤 4.5 mg/kg を単回静脈内投与された被験者において，投与後 3 週目まで血清中ウステキヌマブ濃度が高かった。しかし，投与後 4 週目以降は，静脈内投与を受けた被験者と比較して，皮下投与を受けた被験者において血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，やや高値を示した。

・ 集団 1 及び集団 2 の皮下投与群における半減期（$T_{1/2}$）の中央値は，それぞれ約 25 日及び約 23 日であった。また，集団 1 及び集団 2 の静脈内投与群における $T_{1/2}$ の中央値は，それぞれ約 23 日及び約 17 日であった。

・ 本剤の皮下投与を受けた被験者における曝露量は，体重の影響を受けることが示唆された。同用量を投与した場合，体重が軽い被験者と比較して重い被験者では曝露量が少なかった。

・ 本剤の皮下投与又は静脈内投与を受けた被験者では，C_{max} 値と投与後 8 週目に測定した CDAI スコアの間に正の相関関係が認められた。

薬力学

本試験の探索的解析から得られた薬力学の結果を以下に示す。

・ 集団 1 において，本剤投与によるバイオマーカーの変化をプラセボと比較した。その結果，本剤の単回静脈内投与後 1，4 及び 8 週目の血清中炎症マーカー濃度は，プラセボ群と比較して低下した。また，本剤の皮下投与群でも同様の変化がみられたが，その発現時期は静脈内投与群と比較して遅かった。

・ 集団 2 における各血清中バイオマーカー濃度の変化は，集団 l でみられた変化と全般的に同様であった。

・ 本剤投与後の薬力学マーカーの発現量の変化は，本剤による治療がクローン病の炎症過程を調節するという仮説を裏付けるものであった。

有効性

集団 l［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にもかかわらず効果が得られなかった，中等症から重症の活動期クローン病患者］では，本剤の皮下投与又は静脈内投与により以下の結果が得られた。

・ 主要評価項目である 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，皮下投与と静脈内投与を併合したプラセボ群（以下，プラセボ併合群）（39.6%）と比較して，皮下投与と静脈内投与を併合した本剤群（以下，本剤併合群）（49.0%）で高かったが，統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.337）。

・ 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，群間の差は 8 週目（本剤併合群：49.0%，プラセボ併合群：39.6%）と比較して大きかった。

・ 投与経路別の 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とプラセボ群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%）で高かった。

・ 過去にインフリキシマブの投与経験がある被験者の部分集団（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）。

・ 副次評価項目である 8 週目に 100-point response が得られた被験者の割合での本剤併合群（49.0%）とプラセボ併合群（30.2%）の差（p=0.052）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。

・ 8 週目に clinical remission が得られた被験者（CDAI スコアが 150 ポイント未満）の割合は，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。

集団 2（米国添付文書に規定されているインフリキシマブ治療で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）では，本剤の皮下投与又は静脈内投与により以下の結果が得られた。

・ 8 週目に 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は，本剤併合群では 48.1%であった。

・ 投与経路別の 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，本剤の皮下投与群（42.9%）と比較して静脈内投与群（53.8%）で高かった。

・ 100-point response が得られた被験者の割合は，8 週目では約 37%であった。

・ 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は約 30%であった。

集団 1 及び集団 2 において，以下の結果が得られた。

・ 本剤の皮下投与又は静脈内投与を受けた被験者で，本剤の薬物動態と反応，すなわち C_{max} 値と CDAI スコアに正の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 スコアの中央値による改善の程度は，C_{max} 値が高い被験者集団で最も高かった。

安全性

集団 1 及び集団 2 ともに，本剤の忍容性は全般的に良好であった。安全性の解析結果を以下に示す。

・ 集団 1 の 8 週目までの期間（本試験のプラセボ対照期間）では，有害事象の発現割合は本剤併合群とプラセボ併合群で同程度であった。

・ 本剤の初回投与から 28 週目までの有害事象の発現割合は，集団 1 と集団 2 で同程度であった。

・ 集団 1 及び集団 2 の 28 週目までの有害事象の発現割合は，本剤の皮下投与を受けた被験者と静脈内投与を受けた被験者で同程度であった。

・ 固定用量の治験薬投与を受けた皮下投与群の被験者では，ベースライン時の体重が重い被験者で有害事象の発現割合が低い傾向が認められた。

・ SAE の発現はまれであり，そのほとんどがクローン病に関連した事象であった。

注目すべき有害事象

・ 感染症の発現割合は，本剤群とプラセボ群との間で同程度であった。

・ 2 件の重篤な感染症（播種性ヒストプラスマ症及び感染性胃腸炎）が報告され，いずれも集団 2 での発現であった。結核の発現は認められなかった。

・ 注射部位反応の発現はまれであった。

・ 全身性過敏反応は報告されなかった。

・ 顕著な臨床検査異常値はまれであった。

結論

集団 1：

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にもかかわらず効果が得られなかった，中等症から重症の活動期クローン病患者（集団 1）において，以下の結論が得られた。

・ 主要評価項目である 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ併合群と比較して本剤併合群で高かったが，統計学的に有意な差は認められなかった。

・ 8 週目以前の評価時点で clinical response が得られた被験者の割合における本剤併合群とプラセボ併合群との差は，8 週目における群間差と比較して大きかった。

・ 投与経路別の 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とプラセボ群で同程度であったが，静脈内投与ではプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

・ 過去にインフリキシマブの投与経験がある被験者の部分集団では，8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ併合群と比較して本剤併合群で有意に高かった。この所見と一致して，ベースライン時の疾患活動性（CDAI スコア），コルチコステロイド及び免疫調節薬の前治療歴，並びに前治療での抗 TNF 薬の曝露状況から判断された重症度がより高い患者において，本剤投与による全体的なベネフィットがより明確であった。

・ 副次評価項目である 8 週目に 100-point response が得られた被験者の割合における本剤併合群とプラセボ併合群の差は，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。

・ 被験者は少数であったが，体重が軽い被験者ではより大きな効果が得られていることから，本剤の皮下投与による response が得られた被験者の割合はベースライン時の体重の影響を受けるものと考えられた。

集団 2：

米国添付文書に規定されているインフリキシマブ治療で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）において，以下の結論が得られた。

・ 本剤の皮下投与又は静脈内投与の結果，本剤併合群における 8 週目に 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は，集団 1 における割合と同程度であった。

全体：

集団 1 及び集団 2 において，以下の結論が得られた。

・ 本試験以降の臨床開発で用いる投与経路を検討する際に，本剤により clinical response が得られた被験者の割合が皮下投与及び静脈内投与でほぼ同様であった結果は注目に値するものである。更に，安全性のプロファイルに関しても，2 つの投与経路の間に明らかな差異はみられなかった。一方，プラセボによる response が得られた被験者の割合は一貫して低く，また皮下投与と比較して静脈内投与ではより速やかに血清中バイオマーカーに影響を与えたことは，本試験以降の臨床開発における寛解導入療法として静脈内投与の使用を支持するものであった。

・ 集団 1 及び集団 2 ともに，本剤の忍容性は全般的に良好であった。本試験のプラセボ対照期間では，有害事象の発現割合はプラセボ併合群と本剤併合群で同程度であり，また本剤の皮下投与と静脈内投与で明らかな差異はみられなかった。

2.7.6.6　海外臨床第 IIb 相試験（C0743T26 試験，参考資料：5.3.5.1.5）

2.7.6.6.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

C0743T26

(2) 治験の標題

過去に抗 TNF 薬治療を受けた中等症から重症の活動期クローン病患者を対象としてウステキヌマブ（以下，本剤）の有効性及び安全性を評価する，第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

153 施設（北米，ヨーロッパ及びオーストラリア）

(5) 公表文献（引用文献）

Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012;367(16):1519-28.

(6) 治験実施期間

2008 年 10 月 [redacted] 日～2010 年 12 月 [redacted] 日

(7) 開発の相

第 IIb 相

(8) 目的

主目的

クローン病治療に対して承認された用法・用量の 1 剤以上の抗 TNF（腫瘍壊死因子）薬治療を受けたが，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，又はこれらの治療に対して忍容性がない，中等症から重症の活動期クローン病患者において，本剤による clinical response の導入における有効性及び安全性を評価する。

clinical response：Crohn’s Disease Activity Index（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 が得られたとみなす）

副次目的

Clinical remission，瘻孔の評価，及び粘膜治癒における本剤の有効性を評価する。本試験以降の臨床開発のため，寛解維持療法の用量の選択の裏付けとなるデータを得る。本剤の薬物動態及び薬力学的特性を検討する。本剤の clinical response 遅延に関する有効性を評価する。

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

(9) 治験方法

本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量設定，第 IIb 相試験であった。すべての被験者を 0 週目にランダム化し，寛解導入期の投与としてプラセボ，本剤 1，3 又は 6 mg/kg を静脈内投与（IV）した。6 週目に主要評価項目である clinical response を評価した。0 週目に寛解導入療法で本剤に割り付けられた被験者を，6 週目の clinical response に基づき，8 週目に再ランダム化し，寛解維持期の投与として 8 週目及び 16 週目に本剤（90 mg）又はプラセボを皮下投与（SC）した。本剤による寛解導入療法の responder と non-responder を別々に再ランダム化した。寛解導入療法でプラセボを静脈内投与された被験者のうち，responder にはプラセボ，non-responder には本剤をそれぞれ寛解維持期の 8 週目（270 mg）及び 16 週目（90 mg）に皮下投与した。

6 週目の clinical response の有無にかかわらず，いずれの投与群でも同一の安全性及び有効性の評価を実施し，試験を継続することとした。安全性及び有効性の評価は，36 週目まで実施した。

すべての被験者が 6 週目の来院を完了後，中間解析（クローン病を対象とした本剤の第 III 相試験で用いる，寛解導入期の投与量の選択のため）を実施した。主解析では，第一種の過誤の水準（0.05）についての調整は行わなかった。また，すべての被験者が 22 週目の来院を完了した後にも，中間解析（クローン病を対象とした本剤の第 III 相試験で用いる，寛解維持期の用法・用量の選択のため）を実施した。治験期間を通して，独立データモニタリング委員会（DMC）により安全性データが非盲検下でモニタリングされた。

(10)　被験者数（計画時及び解析時）

計画時

約 170 施設の実施医療機関で約 500 例

解析時

153 施設の実施医療機関で 526 例がランダム化され，全 526 例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団となった。また，寛解導入期に本剤を 1 回以上投与された 394 例が薬物動態解析対象集団となった。

(11)　診断及び主な選択基準

18 歳以上の，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，X 線検査及び／又は内視鏡検査で大腸炎，回腸炎，又は回結腸炎が確認され，クローン病治療を目的とし，承認された用法・用量でインフリキシマブ，アダリムマブ若しくは 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。また，併用薬の投与状況が一定であり，スクリーニング時の臨床検査結果，並びに結核の既往歴及び検査結果が選択基準に合致する患者を対象とした。

(12) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

ウステキヌマブ静注用製剤（1，3 又は 6 mg/kg）は，無菌溶液が充填された単回投与用のバイアル製剤が供給された（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）。ウステキヌマブ皮下注用製剤は，無菌溶液が充填された単回投与用のプレフィルドシリンジ製剤［1 mL 中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）90 mg を含む］が供給された（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）。

(13) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

皮下投与用プラセボは，単回投与用のプレフィルドシリンジが供給された（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）。

(14) 投与期間

すべての被験者は，0 週目にランダム化され，寛解導入療法としてプラセボ，若しくは本剤 1，3 又は 6 mg/kg が静脈内投与された。6 週目に主要評価項目である clinical response を評価した。0 週目に寛解導入療法で本剤に割り付けられた被験者を，6 週目の clinical response に基づき 8 週目に再ランダム化し，寛解維持期の投与として 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た。再ランダム化は，本剤による寛解導入療法の responder と non-responder で別々に実施した。寛解導入療法でプラセボを静脈内投与された被験者のうち，responder にはプラセボを寛解維持期である 8 週目及び 16 週目に，non-responder には本剤を 8 週目（270 mg）及び 16 週目（90 mg）にそれぞれ皮下投与した。

(15) 評価項目

<u>薬物動態</u>

血清中ウステキヌマブ濃度

<u>免疫原性</u>

抗ウステキヌマブ抗体

<u>薬力学</u>

血清中薬力学マーカー，末梢血中メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の発現及び全血中デオキシリボ核酸（DNA）の解析

<u>有効性</u>

CDAI スコア，コルチコステロイド療法中止の可能性，C 反応性たん白（CRP），便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン，瘻孔の評価，壊疽性膿皮症の評価，並びに大腸内視鏡検査

<u>患者報告アウトカム</u>

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），ジェンキンス睡眠評価質問票（JSEQ）

医療経済学

医療資源の利用

安全性

有害事象，重篤な有害事象（SAE），バイタルサイン，インフュージョンリアクション及び注射部位反応，血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ，理学的所見，並びに 12 誘導心電図

(16) 統計手法

ランダム化されたすべての被験者について，人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を要約した。6 週目に clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）を算出し，投与群間（本剤 6 mg/kg 群対プラセボ群，本剤 3 mg/kg 群対プラセボ群，本剤 1 mg/kg 群対プラセボ群）で比較を行った。群間比較は，抗 TNF 薬治療の初期治療の効果（有／無）を層別因子とし，両側有意水準 0.05 とした Cochran Mantel Haenszel のカイ二乗検定を用いた。第一種の過誤の水準を両側 0.05 にコントロールするため，固定順序法により解析を行った。本試験では，本剤の最高用量（6 mg/kg）で有意差が認められた場合に，他の本剤用量（3 mg/kg 及び 1 mg/kg）の結果にかかわらず有意と判断することとした。主要な副次評価項目である 6 週目の clinical remission，4 週目の clinical response，及び本剤による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者における 22 週目の clinical remission についても，全体の第一種の過誤の水準を両側 0.05 にコントロールするため，固定順序法により解析を行った。主要評価項目で有意差が認められた場合は 6 週目の clinical remission の，6 週目の clinical remission で有意差が認められた場合は 4 週目の clinical response の検定を行うこととし，22 週目の clinical remission についても主要評価項目で有意差が認められた場合に検定を行うこととした。その他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に有意かどうかの判断は名目上の p 値に基づいて行った。

主解析は，原則 intent to treat の取扱いにより実施した。したがって，各投与群にランダムに割り付けられた各被験者の有効性データは，実際に投与された投与群ではなく割り付けられた投与群で解析された。

安全性は，有害事象の発現割合及び種類，並びに血液学的検査及び血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量を要約した。安全性の評価は，本試験で治験薬（規定投与量のすべてでも一部でも良い）を 1 回以上投与された被験者を対象とした。

(17) 結果

治験対象集団

寛解導入期では，526 例の被験者が静脈内投与による本剤 1，3 又は 6 mg/kg 群若しくはプラセボ群に，1 : 1 : 1 : 1 の割合でランダムに割り付けられた。このうち，49 例（9.3%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は，過半数の被験者が，効果不十分又はクローン病の有害事象であり，17 例はその他（同意撤回，来院コンプライアンス不良，選択／除外基準違反等）に分類された。477 例（90.7%）は本試験を中止しなかった。

寛解維持期では，本剤の静脈内投与による responder を本剤 SC 群（72 例）又はプラセボ SC 群（73 例）に，本剤の静脈内投与による non-responder を本剤 SC 群（109 例）又はプラセボ SC 群（110 例）にランダムに割り付けた。また，プラセボの静脈内投与による responder をプラセボ

SC 群（28 例）に，non-responder を本剤 270/90 mg SC 群（85 例）に割り付けた。寛解維持期では，63 例（13.2%）の被験者が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した被験者は，本剤 SC 群と比較してプラセボ SC 群で多く，最も多い中止理由は効果不十分及び有害事象（大部分はクローン病の有害事象）であった。336 例（70.4%）は本試験を中止しなかった。

寛解導入期にランダム化された 526 例のうち，309 例（58.7%）は女性であり，490 例（93.2%）は白人であった。年齢の中央値は 38.0 歳，体重の中央値は 69.0 kg であった。ベースライン時の人口統計学的特性は，寛解導入期の 4 投与群及び寛解維持期の各投与群で全般的に同様であった。ベースライン時の疾患特性は，既存治療に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った。クローン病の罹患期間の中央値は 10.34 年，CDAI スコアの中央値は 316.0，IBDQ スコアの中央値は 116.0 であった。疾患特性は寛解導入期の 4 投与群で全般的に同様であり，寛解維持期のプラセボ SC 群及び本剤 SC 群でも同様であった。ベースライン時に，約 50%の被験者がコルチコステロイドを投与されていた。

最初にランダム化された 526 例全例が，治験薬を 1 回以上投与された。

有効性

- 本剤による clinical response の寛解導入
  - 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 群及び 3 mg/kg 群でそれぞれ 36.6%及び 34.1%であった。
  - 本剤による clinical response の寛解導入に対する効果は，部分集団における解析でもおおむね一貫していた。
    - 具体的には，抗 TNF 薬治療で一次無効であった被験者集団（一次無効例），初期に効果を示したもののその後効果が消失した被験者集団（二次無効例），及び抗 TNF 薬に対する忍容性のない被験者集団において，被験者全体でみられた clinical response と一致する結果であった。
  - 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，6 週目の割合と比較して本剤 6 mg/kg 群で高く，また本剤 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群では低かったことから，用量反応性が示唆された。
- 6 週目に clinical remission が得られた被験者の割合では，投与群間で有意差は認められなかった。
  - 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，6 週目と比較して高かった。特に，本剤 6 mg/kg 群で高く，8 週目では 18.3%及び 6 週目では 12.2%であった。
- 6 週目の瘻孔反応例の割合は，本剤 6 mg/kg 群では他の投与群と比較して高く，47.1%であった。本剤 1 mg/kg 群，3 mg/kg 群及びプラセボ群の割合は，それぞれ 15.8%，10.0%及び 21.4%であった。

・ 6 週目において，CDAI スコアの低下，IBDQ スコアの改善，CRP の正常化，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチンの減少の程度は，プラセボ群と比較してすべての本剤群で大きく，本剤 6 mg/kg 群ではプラセボ群との有意差が認められた。

・ ベースライン時に病変部位を有する被験者集団では，6 週目の粘膜治癒例の割合は，プラセボ群（11.1%）と比較して本剤 IV 併合群（19.5%）で高かった。本剤の 3 群では粘膜治癒例の割合は同程度であった。

・ 寛解維持期：本剤による寛解導入療法の responder として再ランダム化された被験者では，本剤により clinical remission 及び clinical response が維持された。

  ・ 22 週目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ SC 群（27.4%）と比較して，本剤 SC 群（41.7%）で有意に高かった（p=0.029）。

  ・ 22 週目の clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ SC 群（42.5%）と比較して，本剤 SC 群（69.4%）で有意に高かった（p<0.001）。

    ・ 本剤による寛解導入療法の responder のうち，本剤 SC 群にランダム割り付けされた被験者では，22 週目の clinical response が得られた被験者の割合に寛解導入期の投与量による大きな違いはみられなかった。しかし，プラセボ SC 群にランダム割り付けされた被験者では，寛解導入期の投与量が少なかった被験者において clinical response が得られた被験者の割合が早期に減少した。

  ・ 22 週目まで clinical response を維持していた被験者の割合は，プラセボ SC 群（32.9%）と比較して，本剤 SC 群（55.6%）で有意に高かった（p=0.005）。

  ・ 6 週目に 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 SC 群で 78.6%及びプラセボ SC 群で 53.3%であった（p=0.056）。

  ・ その他の有効性評価項目（IBDQ スコア，CRP，CDAI スコア，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン）の測定結果も，上述の結果を支持するものであった。

  ・ non-responder において，本剤による追加治療が有効であるとのエビデンスは得られなかった。

  ・ プラセボによる寛解導入療法の non-responder のうち，8 週目に本剤 270 mg の皮下投与を受けた被験者では，8 週後に clinical response 及び clinical remission が得られた被験者の割合は，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が，対照群を設定しなかったため解釈は困難である。

<u>薬物動態及び免疫原性</u>

・ 本剤 1，3 又は 6 mg/kg の単回静脈内投与後，血清中ウステキヌマブ濃度に用量比例性が認められた。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 1，3 及び 6 mg/kg 群でそれぞれ 24.3，71.6 及び 144.1 μg/mL であった。寛解導入終了時（8 週

目）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 1，3 及び 6 mg/kg 群でそれぞれ 0.8，3.1 及び 7.0 μg/mL であった。血清中ウステキヌマブ濃度は，ほとんどの被験者で 8 週目まで検出可能であり，8 週目においてウステキヌマブ濃度が定量下限未満であった被験者の割合は，最低用量である 1 mg/kg 群で最も高かった（10.3%）。

- 静脈内投与した本剤の寛解導入期の用量に関係なく，寛解維持期に本剤 90 mg の皮下投与を受けた被験者では，寛解維持投与開始後約 12 週後には同程度の血清中ウステキヌマブ濃度を示した。
- 22 週目（16 週目の最終皮下投与の 6 週後）において，プラセボ SC 群の被験者とは異なり，本剤 SC 群の被験者では，血清中ウステキヌマブ濃度の維持が示された。
- 抗ウステキヌマブ抗体評価用の検体が得られた本剤投与被験者 427 例のうち，3 例（0.7%）は 36 週目の最終来院日までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった。これらのいずれの被験者も，抗体価は低かった（1:10 から 1:80）。また，中和抗体も陽性であった。

患者報告アウトカム

- 本剤 1，3 及び 6 mg/kg を静脈内投与したときの，6 週目の IBDQ スコアにおけるベースラインからの改善の平均値はそれぞれ 19.9，22.7 及び 24.8 であり，プラセボ群の 11.8 と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.05$）。
- 6 週目の IBDQ スコアがベースラインから 16 ポイント以上改善した被験者の割合は，本剤 1，3 及び 6 mg/kg 群でそれぞれ 45.0%，47.7%及び 54.7%であり，プラセボ群の 33.1%と比較して高かった。
- 6 週目の本剤による responder では，22 週目の IBDQ スコアの平均値はプラセボ SC 群と比較して本剤 SC 群で有意に高かった。
- 6 週目の本剤による responder では，22 週目の IBDQ dimension スコアの平均値はプラセボ SC 群と比較して本剤 SC 群で有意に高かった（いずれも $p<0.05$）。
- Responder として再ランダム化された被験者のうち，22 週目の IBDQ スコアがベースラインから 16 ポイント以上改善した被験者の割合は，プラセボ SC 群（44.9%）と比較して本剤 SC 群（68.1%）で有意に高かった（$p=0.005$）。
- Responder として再ランダム化され，6 週目の IBDQ スコアがベースラインから 16 ポイント以上改善した被験者のうち，22 週目の IBDQ スコアでも 16 ポイント以上の改善を維持した被験者の割合は，本剤 SC 群で 71.9%及びプラセボ SC 群で 54.9%であった。36 週目の IBDQ スコアで 16 ポイント以上の改善を維持した被験者の割合は，本剤 SC 群で 43.9%及びプラセボ SC 群で 27.5%であった。

医療経済学

- 6 週目の生産性は，寛解導入期のいずれの本剤群でも，プラセボ群と比較して有意な改善がみられた（いずれの本剤群もプラセボ群との比較で $p<0.05$）。

・ 6 週目までのクローン病に関連する入院例は，プラセボ群と比較して本剤 1 mg/kg 群及び本剤併合群では有意に減少した（いずれの本剤群もプラセボ群との比較で $p<0.05$）。一方，本剤 3 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群では，プラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

・ 6 週目までのクローン病に関連する外科処置について，いずれの本剤群もプラセボ群と比較して特筆すべき違いはみられなかった。

・ 寛解維持期のいずれの投与群も，22 週目及び 36 週目の生産性と 6 週目の生産性で特筆すべき違いはみられなかった。

安全性

有害事象及び SAE（寛解導入期）

・ 8 週目までの本剤 1，3 及び 6 mg/kg の静脈内投与の忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボとほぼ同様であった。

・ 8 週目までの寛解導入期では，いずれの投与群でも SAE の発現はまれであった。クローン病を除き，いずれの本剤群でも 2 例以上に発現した SAE はなかった。

・ 感染症を発現した被験者の割合は，8 週目まではすべての投与群で同程度であった。重篤な感染症は，本剤 1 mg/kg 群，3 mg/kg 群及びプラセボ群と比較して本剤 6 mg/kg 群で多く報告された。

・ インフュージョンリアクションの発現はまれであり，いずれも非重篤で，発現割合はすべての投与群で同程度であった。

有害事象及び SAE（寛解維持期）

・ Responder 及び non-responder として再ランダム化された被験者では，本剤を皮下投与したときの忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボを皮下投与したときと同様であった。

・ 本剤を 8 週目に 270 mg，続けて 16 週目に 90 mg を皮下投与する用法・用量においても，忍容性は良好であった。

・ SAE の発現割合は，本剤 SC 群とプラセボ SC 群で同程度であった。器官別大分類が「胃腸障害」の SAE では，特にクローン病が投与群全体で最も多く認められた。寛解維持期に報告された器官別大分類が「胃腸障害」以外の SAE で，いずれの投与群でも 2 例以上に発現した SAE はなかった。

・ 死亡，重篤な日和見感染症，又は結核はなかった。皮膚の基底細胞癌が 1 例に認められた。

・ 寛解維持期で報告された感染症を発現した被験者の割合は，すべての投与群で同程度であった。重篤な感染症の発現はまれであり，発現割合はすべての投与群で同程度であった。

・ 主要心血管イベントはなかった。

・ 注射部位反応の発現はまれであり，いずれも非重篤で，発現割合はすべての投与群で同程度であった。

臨床検査結果

・ 寛解導入期及び寛解維持期ともに，数例の被験者で血液学的検査値に顕著な異常変動が認められた。最もよく認められた変動は，プラセボ群でのリンパ球数減少であった。

・ 寛解導入期で報告された血液生化学検査値の顕著な異常変動のうち，いずれの投与群でも2例以上に同一被験者で複数回認められた変動はなかった。寛解維持期では，リン酸塩減少が本剤SC併合群で2例に複数回認められた。

結論

本試験では，過去に抗 TNF 薬治療が無効であった中等症から重症のクローン病患者において，臨床的に重要なエビデンスが得られた。本剤は，clinical responseの寛解導入及び寛解維持に有効であった。特に，36週間の本試験において，0週目に本剤1，3又は6 mg/kgを静脈内投与し，続いて8週目及び16週目に本剤90 mgを皮下投与した被験者で有効性が認められた。

・ 本剤による clinical responseの寛解導入

  ・ 6週目に clinical responseが得られた被験者の割合は，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群及び3 mg/kg群でそれぞれ36.6%及び34.1%であった。

  ・ 本剤による clinical responseの寛解導入に対する効果は，抗TNF薬治療で一次無効例及び二次無効例，並びに抗TNF薬に対する忍容性のない被験者の部分集団でもおおむね一貫していた。

  ・ 8週目に clinical responseが得られた被験者の割合は，6週目の割合と比較して本剤6 mg/kg群で高く，また本剤1 mg/kg群及び3 mg/kg群では低かったことから，用量反応性が示唆された。

・ 6週目に clinical remissionが得られた被験者の割合では，投与群間で有意差は認められなかった。

・ その他の有効性評価項目（IBDQスコア，CRP，CDAIスコア，瘻孔の評価，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン）の測定結果も，上述の結果を支持するものであった。

・ 本剤による寛解導入療法の responderとして再ランダム化された被験者では，本剤の皮下投与により clinical remission及び clinical responseが維持された。

  ・ 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SC群と比較して本剤SC群で有意に高かった。

  ・ 6週目に 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，プラセボSC群と比較して本剤SC群で高かった。

- 本試験で対象とした被験者集団において本剤の忍容性はおおむね良好であり，安全性プロファイルは他の適応症で報告されたものと同様であった。
  - 8 週目での静脈内投与時の安全性は，本剤とプラセボで同様であった。
  - 寛解維持期において本剤を皮下投与したときの忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボ SC 群と同様であった。
  - 感染症を発現した被験者の割合は，8 週目まで及び寛解維持期において，すべての本剤群及びプラセボ群で同程度であった。寛解導入期では，重篤な感染症は本剤 6 mg/kg 群で多く報告された。寛解維持期では，重篤な感染症の発現はまれであり，発現割合はすべての投与群で同程度であった。
  - 死亡，重篤な日和見感染症，又は結核はなかった。皮膚の基底細胞癌が 1 例に認められた。主要心血管イベントはなかった。
  - インフュージョンリアクション及び注射部位反応の発現はまれであり，いずれも非重篤で，発現割合はすべての投与群で同程度であった。
  - 本剤を投与された被験者のうち，36 週目の最終来院日までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性と判定された被験者は，3 例であった。