目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
CD	Crohn’s disease（クローン病）
CLBA	competitive ligand binding assay（競合的リガンド結合）
ECLIA	Electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
FDA	Food and Drug Administration（アメリカ食品医薬品局）
FPR	False positive rate（偽陽性率）
IBD	Inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）
IL-12	interleukin 12（インターロイキン 12）
IL-23	interleukin 23（インターロイキン 23）
[redacted]	[redacted]
Nab (s)	neutralizing antibody/antibodies（中和抗体）
SLE	systemic lupus erythematosus（全身性エリテマトーデス）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

活動期潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象とした第 III 相国際共同試験［CNTO1275UCO3001（以下，UCO3001 試験）］では，ウステキヌマブ（以下，本剤）の静脈内投与（IV）製剤，又は皮下投与（SC）製剤を使用した。

また，UCO3001 試験ではバリデートされた測定法を用いて薬物動態及び免疫原性を評価した。

2.7.1.1.1　製剤開発

UCO3001 試験では，クローン病（CD）患者を対象とした第 III 相国際共同試験 3 試験［CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験），CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験），及び CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］と同様に，IV 製剤及び SC 製剤を使用した。IV 製剤は既承認のバイアル製剤と同一の，1 バイアルあたり本剤 130 mg を含有する 5 mg/mL 製剤を用いた。SC 製剤は CRD3003 試験で使用した製剤と同一の 90 mg/mL プレフィルドシリンジ（PFS）を用いた【1.13「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.1.1.1】。本承認申請にあたり新たな製剤は開発せず，生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.2　分析方法

UCO3001 試験では，血清中ウステキヌマブ濃度の測定，血清試料中の抗ウステキヌマブ抗体の検出及びその中和能の検討に，[redacted]のプラットフォームを用いた電気化学発光免疫測定（Electrochemiluminescent immunoassay，ECLIA）法を用いた。いずれも，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で用いた方法【1.13「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.1.1.2】と同一であるが，本剤の臨床開発プログラムの進展に応じて補遺を作成したため，その内容を以下に示す。

2.7.1.1.2.1　[redacted] ECLIA 法による血清中ウステキヌマブ濃度の測定【5.3.1.4.1】

本法における定量下限値は 0.1688 μg/mL であった。その他，本法の概要は既提出資料に示した【1.13「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.1.1.2.1 (2)】。

既承認申請以降に作成した補遺を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 血清中ウステキヌマブ濃度測定法バリデーション報告書補遺

報告書番号	報告書タイトル	内容
CP[redacted]V-054-A13	Partial Validation of the [redacted] Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum: New Drug Stock Formulation, New Automated Liquid Handling Wizard Scripts Method, and Selectivity Testing in Ankylosing Spondylitis, Systemic Lupus Erythematosus, and Ulcerative Colitis Disease Matrix	ストック溶液組成の変更及び自動液体処理法の使用に伴うパーシャルバリデーション，並びに強直性脊椎炎患者試料，全身性エリテマトーデス（SLE）患者試料及び UC 患者試料における選択性評価のためのパーシャルバリデーション
CP[redacted]V-054-A14	Partial Validation of the [redacted] Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum: Selectivity Testing in Ulcerative Colitis Disease Matrix, and Diluted Sample Stability	UC 患者試料における選択性及び希釈試料の安定性を評価するためのパーシャルバリデーション
CP[redacted]V-054-A15	Validation of an Assay for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum Using the [redacted] Platform - Incurred Sample Reproducibility and Parallelism Assessment for Modified Method in Systemic Lupus Erythematosus	SLE 患者試料における Incurred Sample Reproducibility 及び平行性の評価
CP[redacted]V-054-A16	Partial Validation and Cross Validation of the Method for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum Following Its Transfer [redacted] and Additional Stability Testing	測定法移管のためのパーシャルバリデーション及びクロスバリデーション，並びに追加安定性試験
CP[redacted]V-054-A17	Validation of an Assay for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum Using the [redacted] Platform - Incurred Sample Reproducibility and Parallelism Assessment for Ulcerative Colitis Disease Population	UC 患者試料における Incurred Sample Reproducibility 及び平行性の評価
CP[redacted]V-054-A18	Validation of an Assay for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum Using the [redacted] Platform - Incurred Sample Reproducibility and Parallelism Assessment for Crohn’s Disease Population	CD 患者試料における Incurred Sample Reproducibility 及び平行性の評価

2.7.1.1.2.2 [redacted] ECLIA 法による抗ウステキヌマブ抗体の測定【5.3.1.4.2】

本法の概要は既提出資料に示した。【1.13「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.1.1.2.2(2)】

既承認申請以降に作成した補遺を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 抗ウステキヌマブ抗体検出法バリデーション報告書補遺

報告書番号	報告書タイトル	内容
CP[redacted]V-035-A7	Amendment to: Partial Validation of a Method to Detect Antibodies to Ustekinumab in Serum Samples from Humans: Demonstration of Acceptable Assay Performance [redacted] - Addition of % Inhibition and Acceptable CV Performance	測定法移管のためのパーシャルバリデーション
CP[redacted]V-035-A8	Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay Method to Detect Antibodies to Ustekinumab (CNTO 1275) in Human Serum Samples: Addition of False Positive Rate Range and Addition of New Population [Active Radiographic Axial Spondyloarthritis (AKS)]	軸性脊椎関節炎患者試料におけるスクリーニングカットポイントの適切性評価
CP[redacted]V-035-A9	Amendment to Validation of an ECLIA Method to Detect Antibodies to Ustekinumab (CNTO 1275) in Human Serum Samples - Specificity Cut Point Update	特異性カットポイントの変更

CP[redacted]V-035-A9 では，FDA ドラフトガイダンス [1)] に基づいて，特異性確認試験カットポイントを再設定した。オリジナルの測定法では，バリデート時点での論文に基づき偽陽性率（FPR）が少なくとも 0.1%となるように特異性確認試験カットポイントを計算した。当該カットポイントを用いた結果，FPR は 0.8%と推定された。しかしながら，FDA ドラフトガイダンス [1)] の推奨する方法は，より保守的であったため，FPR 1%を基準として特異性確認試験カットポイントを再計算した。新規のカットポイントは 99 パーセンタイル値の片側 80%信頼区間の下限に基づき設定した。20%有意水準で FPR は 1%超となり，再計算に基づくと 98.4%値に相当し，推定 FPR は 1.6%である。

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験ではオリジナルのカットポイント（FPR 0.8%）を用いた。UCO3001 試験では変更後のカットポイント（FPR 1.6%）を用いた。この新しい特異性確認試験カットポイントを用いることで，変更前と比較して，抗ウステキヌマブ抗体陽性の割合が高い結果となる可能性がある。

2.7.1.1.2.3 [redacted] ECLIA CLBA 法による中和抗体の測定【5.3.1.4.3】

本法の概要は既提出資料に示した【1.13「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.1.1.2.2(3)】。

既承認申請以降に作成した補遺を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3 ウステキヌマブ中和抗体検出法バリデーション報告書補遺

報告書番号	報告書タイトル	内容
CP[redacted]V-050-A3	Validation of an Electrochemiluminescence-based Immunoassay to Detect Neutralizing Antibodies to Ustekinumab (CNTO 1275) in Human Serum - Assessment of Target Tolerance Level of IL-12, IL-23, and p40 for the CNTO 1275 NAb Assay	標的（IL-12，IL-23 及び p40）共存下での本法の忍容性の評価

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

なし

2.7.1.4 付録

なし

参考文献

1） Guidance for Industry, Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH) (April 2016).

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.4 特別な試験 41
2.7.2.5 付録 46

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ALB	albumin（アルブミン）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
5-ASA	5-aminosalicylate（5-アミノサリチル酸）
AUC	area under the serum concentration versus time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase（終末相を外挿した 0 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	total systemic clearance（全身クリアランス）
CRCL	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
EC_{50}	50 % effective concentration（50 %作用濃度）
E_{max}	maximum effect（最大作用）
F1	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
fCP	fecal calprotectin（便中カルプロテクチン）
fLF	fecal lactoferrin（便中ラクトフェリン）
IBD	Inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）
IFN γ	interferon gamma（インターフェロンガンマ）
IIV	Inter-individual variability（個体間変動）
IL	interleukin（インターロイキン）
IQ	interquartile（四分位）
IV	intravenous（静脈内）
Ka	first-order absorption rate constant（一次吸収速度定数）
MMPs	matrix metalloproteinases（マトリックスメタロプロテアーゼ）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
Nab (s)	neutralizing antibody/antibodies（中和抗体）
NONMEM	nonlinear mixed-effect model（非線形混合効果モデル）
Q	Inter-compartmental clearance（コンパートメント間クリアランス）
q8w	every 8 weeks（8 週間隔）
q12w	every 12 weeks（12 週間隔）
RSE	relative standard error（相対標準誤差）
SAA	serum amyloid A（血清アミロイド A）
SC	subcutaneous（皮下）
$t_{1/2}$	terminal half-life（消失半減期）
Th	T helper（T ヘルパー細胞）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
TNFR1	tumor necrosis factor receptor 1（腫瘍壊死因子受容体 1）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）
V_2	volume of distribution of the central compartment（中枢コンパートメントの分布容積）
V_3	volume of distribution of the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）

略号又は略称	名称及び内容
V_{ss}	steady-state volume of distribution（定常状態の分布容積）

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ウステキヌマブ（以下，本剤）は，ヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 に共通の p40 サブユニットに高い結合親和性を有する，完全ヒト型免疫グロブリン G1κの抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体である。本剤は IL-12 及び IL-23 の IL-12 受容体 β1（IL-12Rβ1）への結合を阻害することで，細胞内シグナル伝達を阻害する。炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）を含む多くの免疫介在性疾患では，IL-12 及び IL-23 の制御異常が関連している。炎症性腸疾患に対する本剤の有効性は，クローン病患者を対象とした第 III 相国際共同試験において確立されており [3)]，潰瘍性大腸炎に対しても，既存治療に取って代わる効果的な治療になると期待される。

活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤の臨床薬理特性は， 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とする 2 つの第 III 相国際共同試験［CNTO1275UCO3001（UCO3001）寛解導入試験，UCO3001 寛解維持試験］で評価した。また，活動期潰瘍性大腸炎患者における薬物動態をクローン病患者と比較するために，既提出である中等症から重症のクローン病患者を対象とした第 III 相国際共同試験 3 試験［CNTO1275CRD3001 試験（CRD3001 試験），CNTO1275CRD3002 試験（CRD3002 試験），及び CNTO1275CRD3003 試験（CRD3003 試験）］を参考資料として含めた。

本承認申請にあたり，薬物動態を検討した臨床試験を表 2.7.2-1 に示す。各試験の要約を表 2.7.2-14 に示す。

表 2.7.2-1 薬物動態を検討した試験一覧

開発の相 試験番号	対象集団	用法・用量	投与例数	試験報告書 添付場所
潰瘍性大腸炎				
第 III 相（寛解導入） CNTO1275UCO3001	中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者	静脈内投与：本剤 130 mg もしくは本剤体重別用量（~6 mg/kg）又はプラセボを 0 週目に単回投与 静脈内投与及び皮下投与： 0 週目に本剤 130 mg もしくは~6 mg/kg 又はプラセボを単回投与 8 週目に clinical response が得られなかった被験者には本剤 90 mg を追加投与 [a]	960 例	評価資料 5.3.5.1.1-1
第 III 相（寛解維持） CNTO1275UCO3001	寛解導入試験において clinical response が認められた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者	皮下投与：本剤 90 mg を 12 週間隔（q12w）又は 8 週間隔（q8w）で皮下投与	783 例	評価資料 5.3.5.1.1-2
クローン病				
第 III 相（寛解導入） CNTO1275CRD3001	抗 TNF 薬を過去に投与されたが一次無効であったか，初期に効果を示したものの効果が消失した，もしくは忍容性がなかった，中等症から重症のクローン病患者	静脈内投与：本剤 130 mg もしくは~6 mg/kg 又はプラセボを単回投与	740 例	参考資料 5.3.5.4.1
第 III 相（寛解導入） CNTO1275CRD3002	既存治療が効果不十分であった中等症から重症のクローン病患者	静脈内投与：本剤 130 mg もしくは~6 mg/kg 又はプラセボを単回投与	627 例	参考資料 5.3.5.4.2
第 III 相（寛解維持） CNTO1275CRD3003	中等症から重症のクローン病患者	皮下投与：本剤 90 mg を q12w 又は q8w で皮下投与 [b]	1280 例	参考資料 5.3.5.4.3

TNF：腫瘍壊死因子
a：8 週目に clinical response が得られなかった被験者には，盲検下で治験薬を追加投与した。追加投与では，0 週目に～6 mg/kg 群又は 130 mg 群に割り付けられた被験者には本剤 90 mg を皮下投与し，0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者には～6 mg/kg を静脈内投与した。
b：寛解導入試験（CRD3001 及び CRD3002 試験）でプラセボを静脈内投与された被験者のうち，clinical response が認められなかった被験者には寛解維持試験 0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与した。

さらに， UCO3001 寛解導入試験，及び UCO3001 寛解維持試験の薬物動態データから母集団薬物動態解析モデルを構築し，活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤の薬物動態及び薬物動態に影響を及ぼす内外因性要因を検討した。また，寛解導入期，寛解維持期のそれぞれについて，本剤の曝露量と薬物応答（有効性及び安全性）の関係を検討した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

活動期潰瘍性大腸炎患者に本剤を投与した後の薬物動態は，2 つの第 III 相国際共同試験［UCO3001 寛解導入試験，UCO3001 寛解維持試験］で検討した。参考資料としてクローン病患

者を対象とした第 III 相国際共同試験 3 試験［CRD3001 試験， CRD3002 試験，及び CRD3003 試験］を含め，活動期潰瘍性大腸炎患者における薬物動態と比較した。

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とする 2 つの第 III 相国際共同試験における薬物動態を以下に要約する。

2.7.2.2.1 活動期潰瘍性大腸炎患者における薬物動態

2.7.2.2.1.1 CNTO1275UCO3001 試験

活動期潰瘍性大腸炎の治療における本剤の第 III 相開発プログラムは単一の治験実施計画書において，2 つの異なる試験（寛解導入試験，寛解維持試験）から構成されており，18 歳以上の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤による寛解導入療法及び寛解維持療法の安全性及び有効性評価を目的とした第 III 相，多施設共同，ランダム化プラセボ対照，二重盲検比較試験である。本試験は生物学的製剤［抗 TNF 薬，インテグリン阻害薬（ベドリズマブ）］又は既存治療｛コルチコステロイド又は免疫調整薬［6-メルカプトプリン（6-MP），

アザチオプリン（AZA）］｝で効果不十分又は忍容性のない患者を対象とした。生物学的製剤治療無効歴の基準は，1 剤以上の抗 TNF 薬又はベドリズマブの潰瘍性大腸炎の承認用量による治療で一次無効であった患者，及び初期に response が認められたがその後 response が消失した患者を生物学的製剤による治療効果が不十分な患者と定義した。生物学的製剤による治療歴がない患者，生物学的製剤による治療の効果が不十分又は忍容性不良と判断されなかった患者は，既存治療の効果が不十分又は忍容性不良と判断された患者を被験者として組み入れた。コルチコステロイド依存の被験者も本治験に組み入れた。

全体として，当該プログラムでは中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に，少なくとも 1 年間の導入療法及び維持療法により本剤の投与を評価した。寛解維持試験の完了後，長期継続投与によって適格例を更に 3 年間追跡調査中である。

(1) UCO3001 寛解導入試験（【5.3.5.1.1-1】CNTO1275UCO3001/Induction）

寛解導入試験では，被験者を以下のいずれかの群に 1：1：1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を 0 週目に静脈内投与した。

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

全ての潰瘍性大腸炎治療薬（経口コルチコステロイド，経口 5-アミノサリチル酸［5-ASA］製剤，免疫調節薬である 6-MP，AZA 又は MTX）は寛解導入試験の終了まで一定用量を維持することとした。寛解導入試験中に潰瘍性大腸炎治療薬（又は併用制限／併用禁止薬）の投与を開始又は用量を増量した被験者は，寛解維持試験への移行を禁止とした。

8 週目に，全被験者を対象に主要評価項目である clinical remission に加え，clinical response を評価した。8 週目に clinical response が得られなかった被験者（0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者を含む）には，盲検下で治験薬を追加投与した。追加投与では，0 週目に～6 mg/kg 群又は 130 mg 群に割り付けられた被験者には盲検維持のため，8 週目にプラセボの静脈内投与及び本剤 90 mg を皮下投与し，0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者には盲検維持のため，8 週目に本剤～6 mg/kg を静脈内投与及びプラセボを皮下投与した。8 週目に clinical response が得られず 8 週目に治験薬を追加投与した被験者は，16 週目に clinical response を再評価した。8 週目又は 16 週目に clinical response が得られた被験者は，寛解維持試験（CNTO1275UCO3001 寛解維持試験）への移行可能とした。寛解維持試験に移行しなかった被験者には，最終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。

主要評価項目である clinical remission（及び検定方法）の定義は，clinical remission の試験全体の定義（米国以外）と米国で推奨される定義にそれぞれ対応するため，米国とそれ以外の国で異なる。それぞれの clinical remission の定義を主要有効性解析対象集団の全ての被験者に対し適用した。

- 主要評価項目である試験全体の clinical remission の定義：Mayo スコア 2 以下，かついずれのサブスコアも 1 点を超えない。
- 米国の clinical remission の定義：排便回数が 3 回以下，Mayo 直腸出血サブスコア 0 点，及び Mayo 内視鏡検査サブスコア 0 又は 1 点。

また，Clinical response は Mayo スコアが寛解導入試験のベースラインから 30 %以上かつ 3 点以上減少するとともに，直腸出血サブスコアが 1 点以上減少するか，直腸出血サブスコアが 0 又は 1 点になった場合と定義した。

本試験には被験者 961 例を組み入れ，プラセボ群（319 例），130 mg 群（320 例）又は ~6 mg/kg 群（322 例）にランダムに割り付けて治験薬を 960 例［プラセボ群（319 例），130 mg 群（320 例）又は~6 mg/kg 群（322 例）］に単回 IV 投与した。

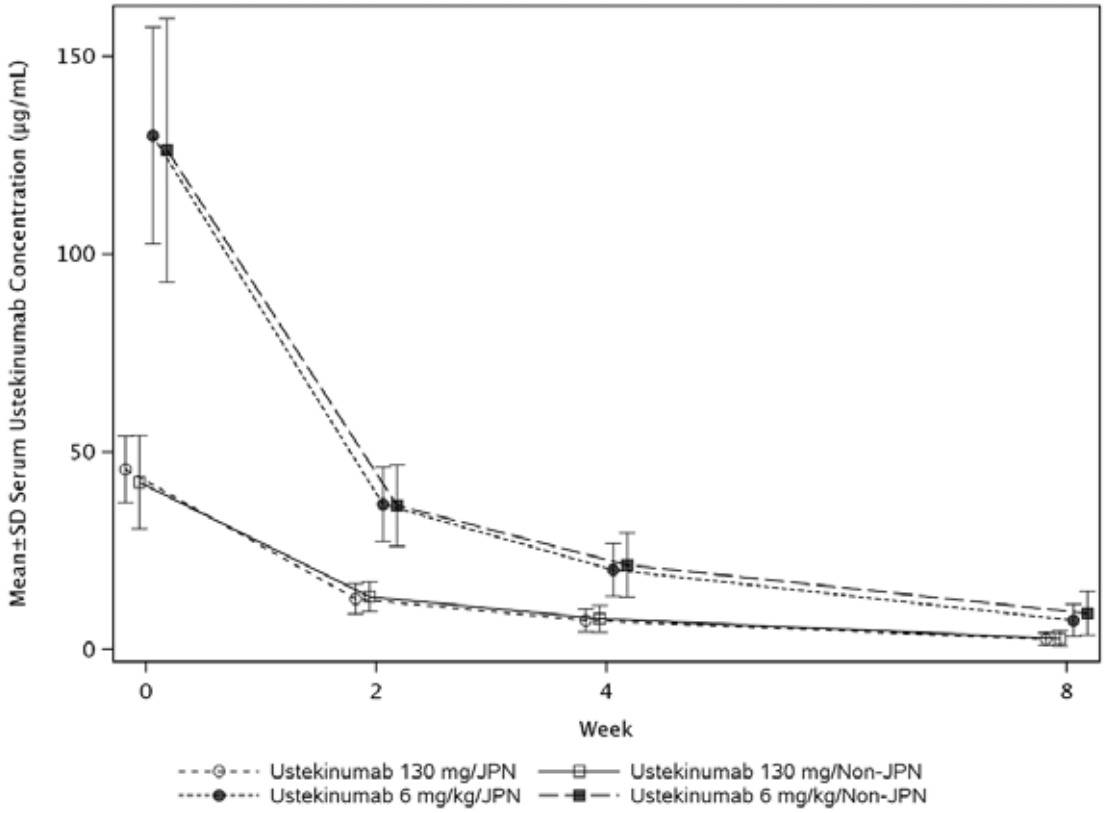
初回投与から投与 8 週間後まで採血を行い，血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。130 mg（約 2 mg/kg に相当する）又は~6 mg/kg を投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度は全ての測定時点で評価可能であり，おおむね用量比例性が認められた。

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，130 mg 群で 43.16 μg/mL（平均値±標準偏差： 43.8±9.2 μg/mL）， ~6 mg/kg 群で 127.0 μg/mL（平均値±標準偏差： 129.1±27.6 μg/mL）であった。また，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 2.51 μg/mL， ~6 mg/kg 群で 8.59 μg/mL であった。

0 週目に本剤の静脈内投与を受け，8 週目に response が認められなかった被検者（delayed-responder）に対しては，8 週目に本剤 90 mg を皮下投与した（157 例）。~6 mg/kg 群で delayed-responder の 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（5.92 μg/mL）は， ~6 mg/kg 群で response が認められた被検者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（9.42 μg/mL）よりも低かった（表 2.7.2-17）。

~6 mg/kg 群では，本剤の用量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められたが，有効性への影響は認められなかった（表 2.7.2-18）。また，130 mg 群では被験者の体重によらず，寛解導入期 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値はほぼ同様であった（【5.3.5.1.1-1】CNTO1275/UCO3001/Induction Table 5）。すなわち，本試験で検討された被験者の体重範囲では体重と血清中ウステキヌマブ濃度の間に明確な相関は認められなかった。

本試験における日本人［130 mg 群：34 例，~6 mg/kg 群：39 例］及び日本人以外［130 mg 群：287 例，~6 mg/kg 群：281 例］の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-1 及び表 2.7.2-15 に示す。日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度の分布はほとんどが重なっており，明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。



JPN（日本人）：130 mg 群 34 例，~6 mg/kg 群 39 例
Non-JPN（日本人以外）：130 mg 群 287 例，~6 mg/kg 群 281 例

[GJPPKCONC01.RTF]
[/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/GJPPKCONC01.SAS]
13NOV2018, 09:15

図 2.7.2-1 UCO3001 試験の日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

(2) UCO3001 寛解維持試験（【5.3.5.1.1-2】CNTO1275UCO3001/ Maintenance）

寛解導入試験で Clinical response が認められた全ての被験者を寛解維持試験への移行に適格としたが，その中でも本剤の IV 投与による導入療法で Clinical response が認められた被験者を再ランダム化された被験者集団とした。当該集団には以下の被験者が含まれる：

- 寛解導入試験の 0 週目に本剤が投与され，8 週目に clinical response が認められた被験者 380 例。
- 寛解導入試験の 0 週目にプラセボが投与され，8 週目に clinical response が認められず，8 週目の本剤 IV 投与（～6 mg/kg）後，16 週目に clinical response が認められた被験者 143 例。

再ランダム化された被験者集団（523 例）を，プラセボ群（175 例），もしくは本剤 90 mg 皮下投与の q12w 群（172 例，36 週目に最終投与）又は q8w 群（176 例， 40 週目に最終投与）のいずれかに，1：1：1 の比でランダムに割り付けした。

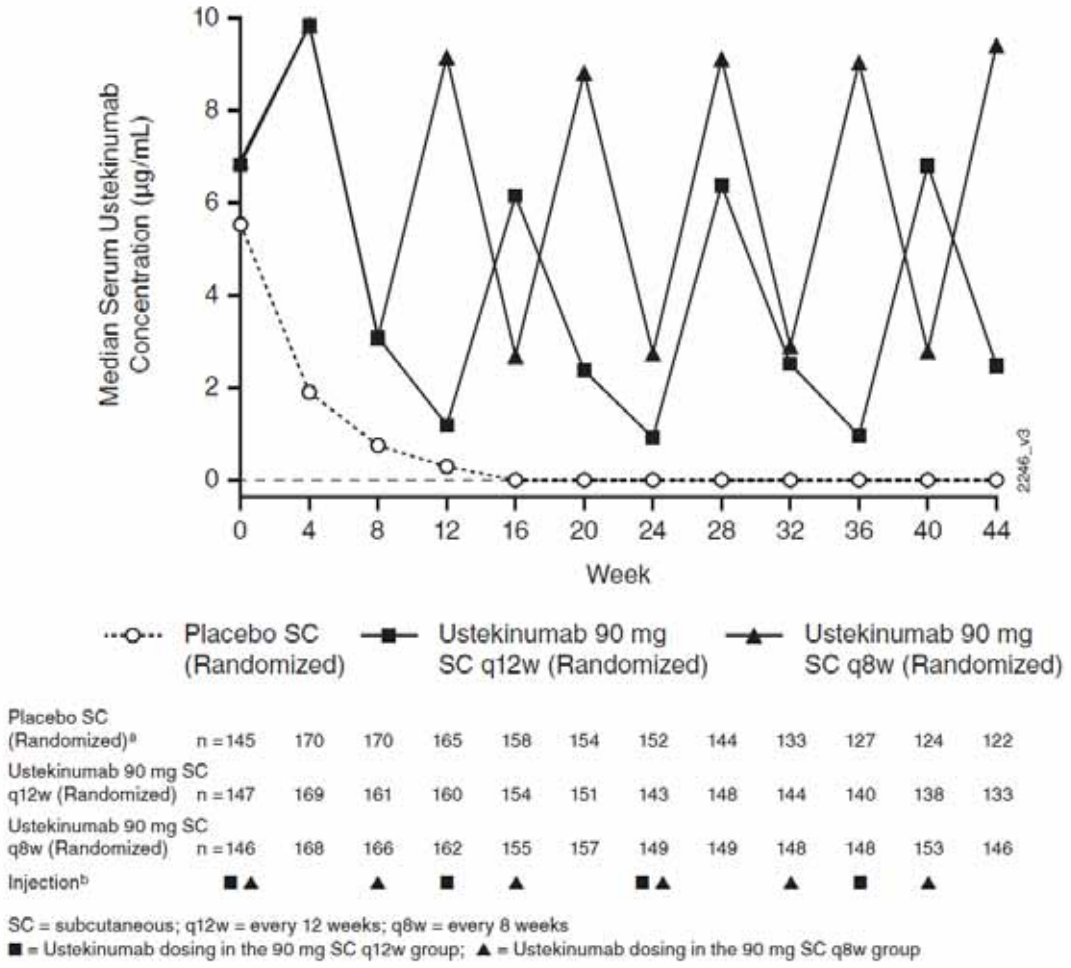
寛解維持試験に移行したその他の被験者には以下が含まれるが，これらの被験者は再ランダム化された被験者集団には含めなかった：

- 寛解導入試験の placebo responder（103 例）：寛解導入試験 0 週目にプラセボ群にランダム割り付けされ，8 週目に clinical response が得られた被験者。
- Delayed-responder（157 例）：寛解導入試験 0 週目に本剤群にランダム割り付けされ，8 週目に clinical response は得られなかったが，8 週目に本剤（90 mg 皮下投与）を追加投与され，16 週目に clinical response が得られた被験者。

1) 再ランダム化された被験者集団（本剤の IV 投与による寛解導入で clinical response が認められた被験者）

再ランダム化された被験者集団における，寛解維持試験 0 週目から寛解維持試験 44 週目の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-2 に示す。

UCO3001 寛解維持試験 0 週目の皮下投与前の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，プラセボ群，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でそれぞれ 5.53，6.83 及び 6.92 μg/mL であった。0 週目の皮下投与前の血清中ウステキヌマブ濃度は寛解導入試験での投与量に依存し， ~6 mg/kg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（9.54－10.75 μg/mL）は， 130 mg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（2.71－2.83 μg/mL）に比べて高値であった。寛解導入期において 130 mg の投与を受けた被験者もしくは~6 mg/kg の投与を受け，寛解維持期にプラセボ皮下投与を受けた被験者で，それぞれ 12 週目及び 20 週目に血清中ウステキヌマブ濃度が定量下限値以下となったことから，この期間以降は寛解導入試験の投与量の薬物動態に対する影響はなくなると判断した。



[a] Placebo SC (Randomized): Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Injection: only ustekinumab injections are presented.

Adapted from: [TPKCONC01A.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_CSRWEEK44\PROD\TPKCONC01A.SAS] 23OCT2018, 23:55

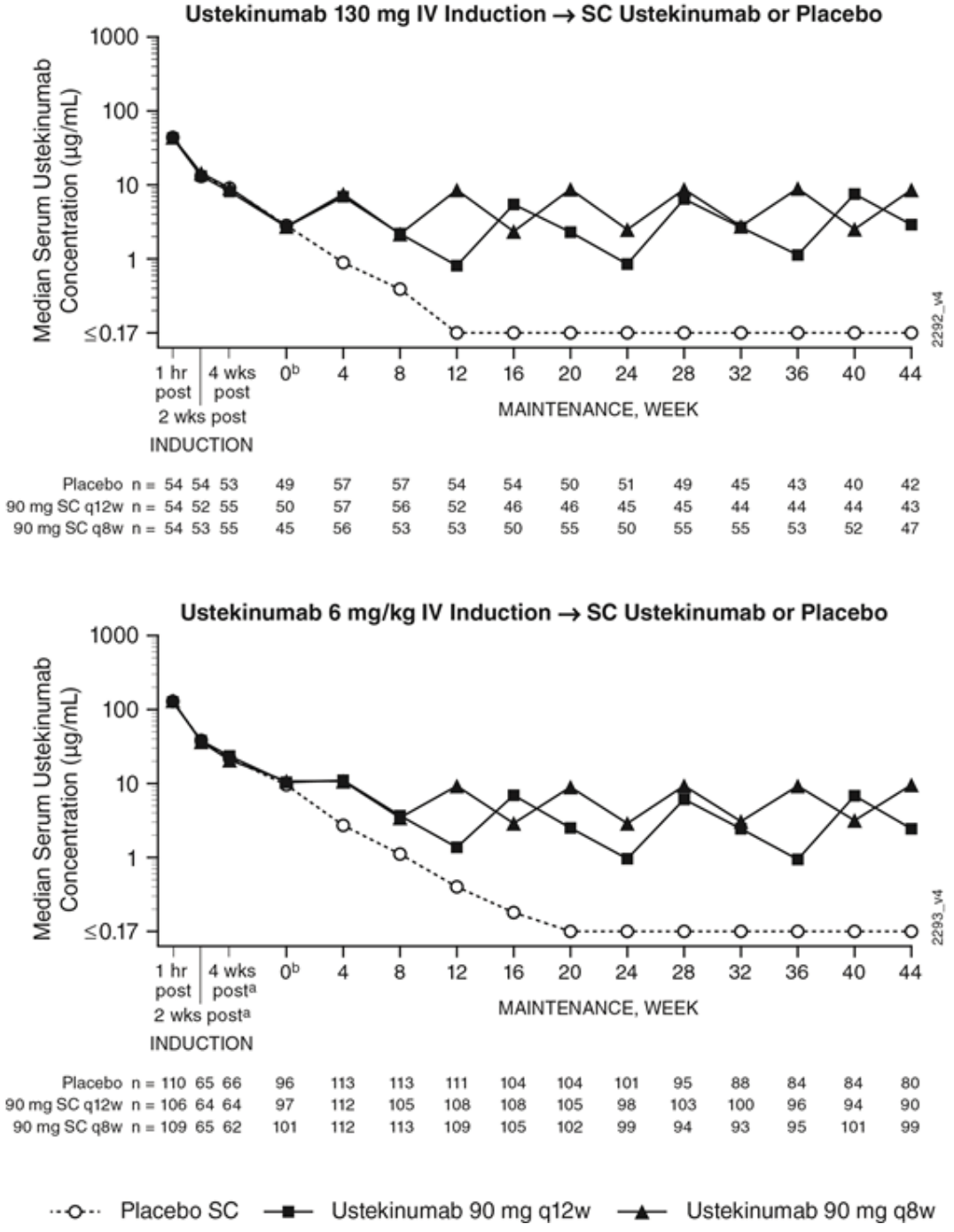
図 2.7.2-2 再ランダム化された被験者集団における血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）

寛解導入期の用量別の寛解維持期における血清中ウステキヌマブ濃度推移を図 2.7.2-3 に示す。90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても明確な血清中ウステキヌマブ濃度の蓄積は認められず，血清中トラフ濃度の中央値は，12 週目から 44 週目まで及び 8 週目から 44 週目までほぼ一定であり，それぞれ 0.92 µg/mL から 1.19 µg/mL の範囲及び 2.69 µg/mL から 3.09 µg/mL の範囲であった。

定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値は，90 mg q12w 群に比べて 90 mg q8w 群で約 3 倍高値であった。例えば，24 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でそれぞれ 0.92 µg/mL 及び 2.74 µg/mL であった。

定常状態に達した後，投与後 4 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，90 mg q8w 群の方が 90 mg q12w 群よりも高く，それぞれ 8.82 μg/mL から 9.41 μg/mL の範囲及び 6.15 μg/mL から 6.81 μg/mL の範囲であった。

主要評価項目である 44 週目の clinical remission 評価時（すなわち，90 mg q12w 群では直前の投与から 8 週間後，90 mg q8w 群では直前の投与から 4 週間後）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でそれぞれ 2.48 μg/mL 及び 9.41 μg/mL であった。

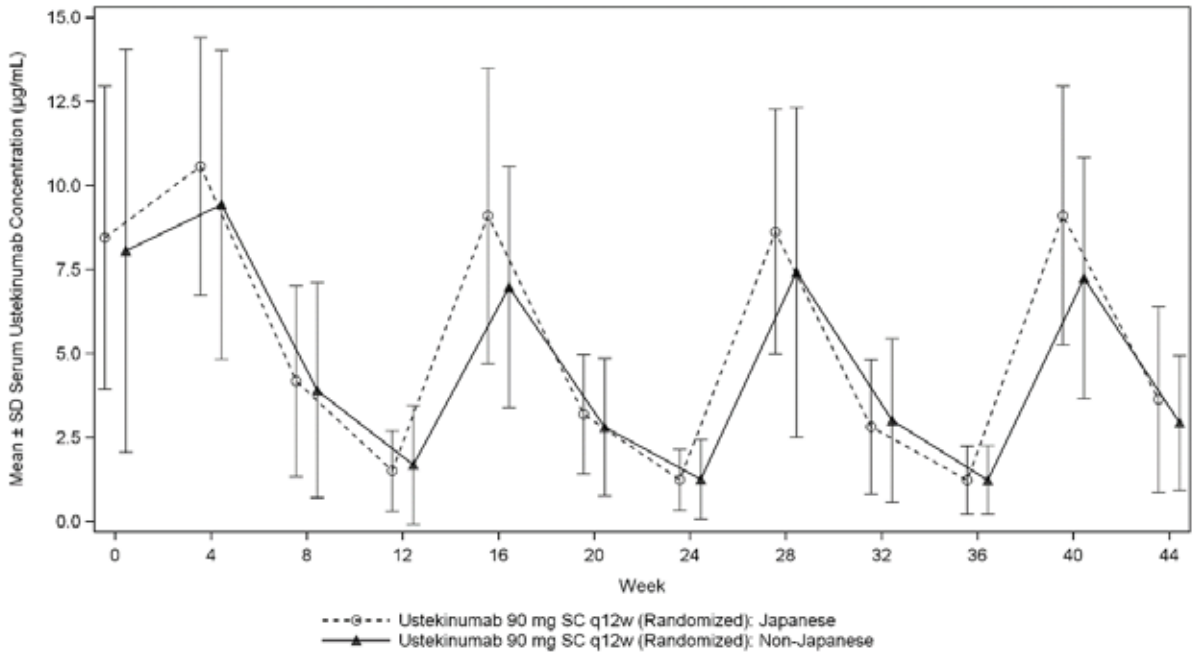


Abbreviations: IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
[a] Includes only subjects who received IV ustekinumab ~6 mg/kg at induction Week 0.
[b] Data at Week 0 of the maintenance study is the same as 8 weeks post IV ustekinumab dose in induction study.

Adapted from: [TPKCONC01B.RTF][CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_CSRWEEK44\PROD\TPKCONC01B.SAS] 23OCT2018, 17:55

図 2.7.2-3 寛解導入期用量別の寛解維持期における血清中ウステキヌマブ濃度推移(中央値)

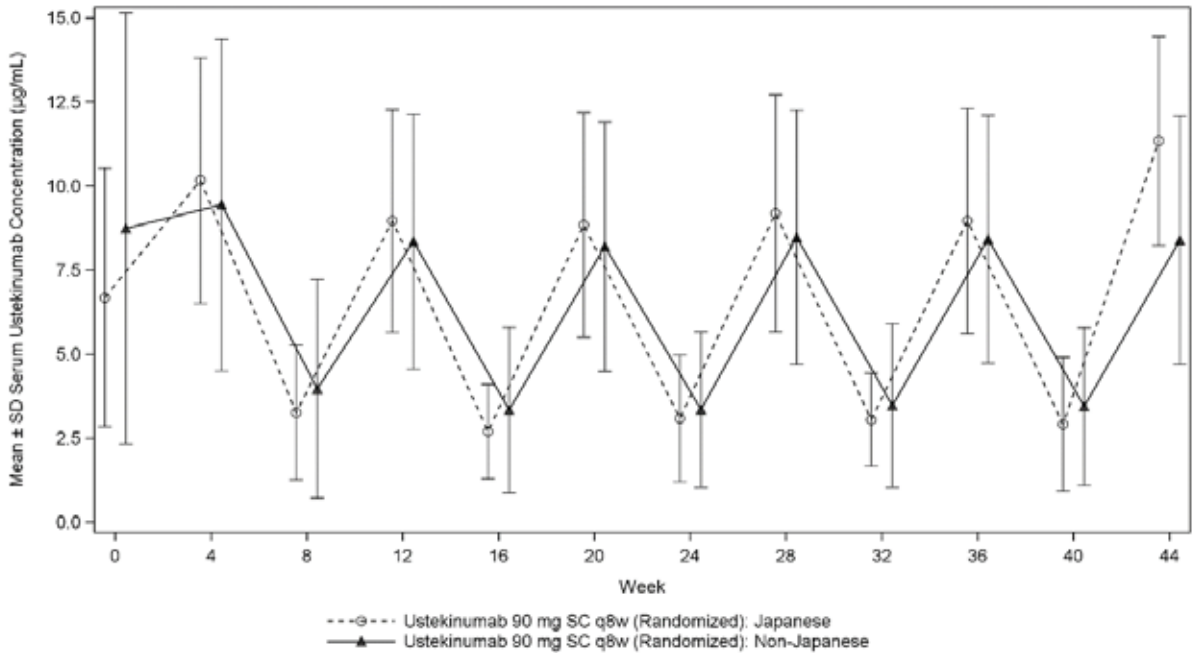
寛解維持期における日本人（90 mg q12w 群 19 例，90 mg q8w 群 20 例）及び日本人以外（90 mg q12w 群 153 例，90 mg q8w 群 156 例）の血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-4，図 2.7.2-5 及び表 2.7.2-16 に示す。日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度の分布はほとんど重なっており，明確な人種（日本人又は日本人以外）による明らかな差は認められなかった。



JPN（日本人）：90 mg q12w 群 19 例
Non-JPN（日本人以外）：90 mg q12w 群 153 例

Adapted from: [GJPPKCONC01_MEAN.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\GPKCONC01A.SAS]
10DEC2018, 03:10

図 2.7.2-4 UCO3001 試験における 90 mg q12w 群の日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）



JPN（日本人）：90 mg q8w 群 20 例
Non-JPN（日本人以外）：90 mg q8w 群 156 例

Adapted from: [GJPPKCONC01_MEAN.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\GPKCONC01A.SAS]
10DEC2018, 03:10

図 2.7.2-5 UCO3001 試験における 90 mg q8w 群の日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

2) Clinical response が消失した被験者（response の消失）

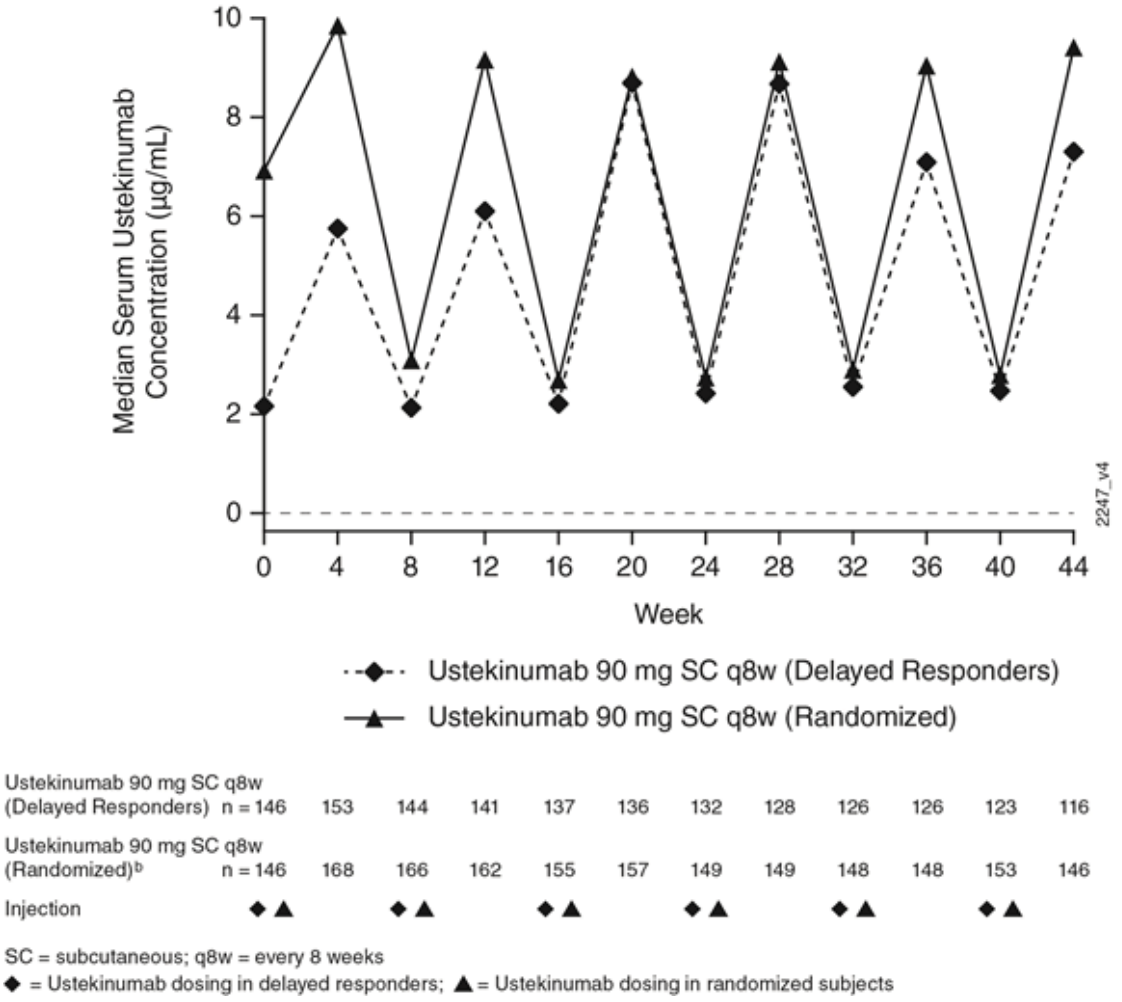
血清中ウステキヌマブ濃度と response の消失の関係性を評価するために，response の消失が認められた患者（【2.7.3.1.1.2】に定義）の，response の消失が認められる直前の血清中トラフ濃度を，44 週目まで response の消失が認められなかった患者の最終来院時点の血清中トラフ濃度と比較した。その結果，response の消失が認められた患者の，response の消失が認められる直前の血清中トラフ濃度の中央値は 44 週目まで response の消失が認められなかった患者の最終来院時点の血清中トラフ濃度よりもわずかに低かった（表 2.7.2-19）。

3) delayed-responder（再ランダム化されず，寛解維持試験で本剤の投与を受けた被験者）

寛解導入試験で本剤 130 mg もしくは~6 mg/kg を IV 投与し 8 週目に clinical response が認められず，8 週目に本剤（90 mg 皮下投与）を追加投与され，その後 16 週目に clinical response が認められた被験者は，寛解維持試験にて本剤 90 mg 8 週間隔の皮下投与（90 mg q8w）が継続された。

delayed-responder 及び再ランダム化された被験者集団の 90 mg q8w 群における，寛解維持試験 0 週目から 44 週目までの血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.7.2-6 に示す。

寛解維持試験（0 週目から 40 週目まで）における delayed-responder の血清中トラフ濃度の中央値は，2.13 μg/mL から 2.55 μg/mL の範囲であり，再ランダム化された被験者集団の q8w 群と比較して，血清中ウステキヌマブ濃度が低値である傾向を示した。例えば，delayed-responder の 0 週目 （寛解導入期において静脈内投与を受けてから 16 週目もしくは 8 週目に 90 mg 皮下投与を追加で受けてから 8 週目）と再ランダム化された被験者集団の q8w 群の 8 週目（寛解導入期において静脈内投与を受けてから 16 週目もしくは寛解維持期に 90 mg 皮下投与を受けてから 8 週目）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，それぞれ 2.16 μg/mL 及び 3.09 μg/mL であった。いずれの集団においても， 24 週目には血清中ウステキヌマブ濃度に対する寛解導入試験の投与量の影響は認められなくなった。24 週目から 44 週目までの定常状態の血清中トラフ濃度の中央値は，再ランダム化された被験者集団の q8w 群と delayed-responder でそれぞれ，2.74 μg/mL から 2.90 μg/mL の範囲及び 2.42 μg/mL から 2.55 μg/mL の範囲であった。また，血清中トラフ濃度以外の時点についても，同様の傾向が認められた。24 週以降，44 週目までの本剤を投与してから 4 週後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値の範囲は，delayed-responder で 7.09 μg/mL から 8.67 μg/mL の範囲，再ランダム化された被験者集団の q8w 群で 9.04 μg/mL から 9.41 μg/mL の範囲であった。



Adapted from: [TPKCONC01A.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_CSRWEEK44\PROD\TPKCONC01A.SAS] 23OCT2018, 23:55

図 2.7.2-6 再ランダム化された被験者集団及び delayed-responder における血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態解析【5.3.3.5.1】

本解析には，UCO3001 寛解導入試験及び寛解維持試験において少なくとも 1 回本剤を投与した計 823 例の活動期潰瘍性大腸炎患者から得られた，血清中ウステキヌマブ濃度データ 9,014 点が含まれた。

本解析に含まれた被検者のベースライン（寛解導入期 0 週目）の年齢及び体重［中央値（範囲）］は，41 歳（18-84 歳）及び 71.2 kg（36.5-177.2 kg）であり，過半数が男性（約 60.6 %），白人（約 75.3 %），65 歳未満（約 94.8 %），100 kg 未満（93.3 %），腎機能正常（CRCL が 90 ml/min 以上，約 80.0 %）であった。また，約半数の被検者が生物学的製剤治療無効経験を有していた（約 52.4 %）。被検者の病期［中央値（範囲）］は 6.0 年（0.3-54.1 年）であり，Mayo スコアのベースライン値［中央値（範囲）］は 9（5-12），内視鏡検査サブスコアが 3（重症）の被検者の割合は約 70.7 %，内視鏡検査サブスコアが 2（中等症）の被検者の割合は約 29.3 %であった。約半数の被検者が広範（結腸全体）に疾患を有していた。ベースラインでの免疫調節薬（AZA/6-MP/MTX）の使用頻度は低く（約 28.0 %），ベースラインでコルチコステロイドを使用した被検者の割合は約 44.4 %であった。いずれかの時点で抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被検者は 823 例中 45 例（約 5.5 %）と少数であった。また，本解析には 97 例（約 11.8 %）の日本人が含まれた。

解析には nonlinear mixed-effect modeling（NONMEM）法を用い，母集団薬物動態解析モデルは，構造モデル，個体間変動（IIV）モデル，残差誤差モデル，共変量モデルから構成された。

構造モデルとして線形 1-コンパートメント，2-コンパートメント及び 3-コンパートメントモデル，並びに非線形 2-コンパートメントモデルを検討した。最終構造モデルは，データの視覚的評価，目的関数（OFV）又は赤池情報量基準（AIC）の統計学的に有意な改善，並びにモデルの収束性及び condition number の評価に基づき選択した。ロジット変換を行ったパラメータ［相対的バイオアベイラビリティ（F_1）］を除き IIV モデルには指数誤差モデルを，残差誤差モデルには混合（比例＋加法）誤差モデルを用いた。

共変量モデルの構築では，PK パラメータに影響を及ぼす可能性がある共変量候補について，基準となる被験者グループと対照となる被験者グループ間の差を推定した。

共変量の検討は主にクリアランスパラメータに対して行い，共変量の候補として被検者背景データ，疾病関連のベースラインや臨床検査値，免疫調節薬の併用，抗ウステキヌマブ抗体の有無などを選択した（表 2.7.2-2）。また，体重が分布容積パラメータ及びコンパートメント間クリアランスに及ぼす影響も検討した。

表 2.7.2-2 母集団薬物動態解析により検討された共変量

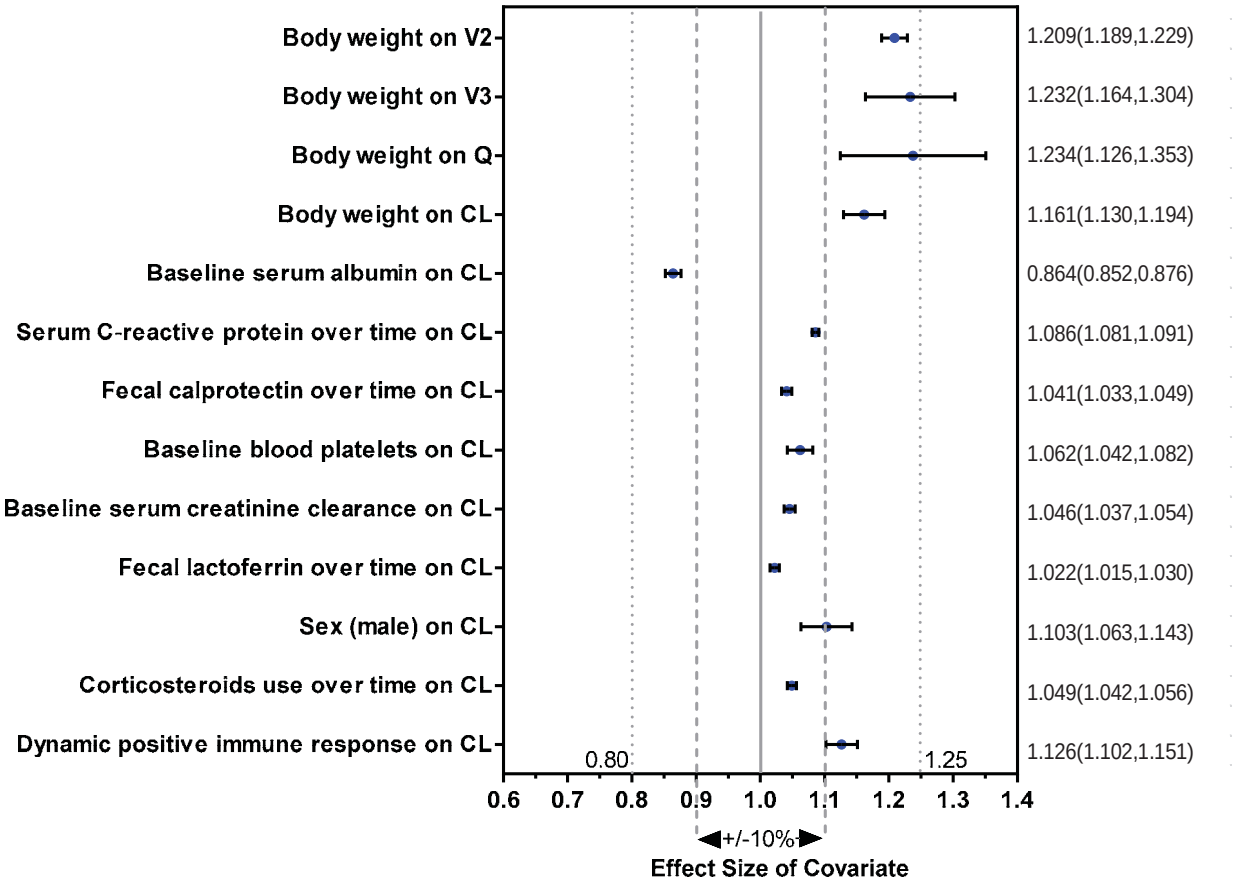
Category	Covariate	Type
Demographic Characteristics	Weight (BWT), Age (AGE)	Continuous
	Sex (SEX), Race (RACE)	Discrete
Renal Function	Estimated creatinine clearance (CRCL)	Continuous
Laboratory Characteristics	Baseline alkaline phosphatase (ALP), Baseline albumin (BALB), Baseline platelet (IPLT)	Continuous
Baseline disease Characteristics	Baseline Mayo score (BMAY), Disease duration (IDDUR), Baseline C-reactive protein (IBCRP)/over time (ICRPT)[a], Baseline fecal calprotectin (ICALP)/over time (ICALPT)[a], Baseline fecal lactoferrin (IFELA)/over time (IFELAT)[a]	Continuous
	Biologic failure status (FBIO), Extent of disease at baseline (IEXT), Baseline endoscopic subscore (ENDO)	Discrete
Concomitant Medication	Immunomodulator use (ie, azathioprine/6-mercaptopurine/methotrexate) at baseline (BIMM) and over time (IMMT)[a], Baseline corticosteroid use (CORT)/corticosteroid use over time (CSTT)[a]	Discrete
Immunogenicity	Subject-level (IRP) and dynamic-level antibodies (IRPD/IRPT) to ustekinumab status (Positive/Negative)[b]	Discrete
Life Style	Current smoking status (SMOK)	Discrete

[a] Fecal Calprotectin, Fecal lactoferrin, corticosteroid use, and immunomodulator use were evaluated as subject-level and time-varying covariates.
[b] Antibody to ustekinumab status was evaluated as a subject-level covariate (IRP) and also as a time-varying covariate (IRPD and IRPT). IRPD employed the antibody sample status which could vary over time. IRPT assumes subject remains positive from the time of the first positive sample.

UC PopPK Analysis Report

検討の結果，最終の構造モデルとして一次吸収過程及び一次消失過程付き線形 2-コンパートメントモデルを選択し，クリアランス（CL），コンパートメント間クリアランス（Q），中枢及び末梢コンパートメントの分布容積（V_2 及び V_3），吸収速度定数（K_a），相対的バイオアベイラビリティ（F_1）を推定した。

共変量モデルの検討過程において，CL，V_2，Q 及び V_3 に対する体重（BWT），並びに CL に対する性別（SEX），クレアチニンクリアランス（CRCL）， ALB のベースライン（BALB），時点毎の CRP（ICRPT），時点毎の便中カルプロテクチン（ICALPT），時点毎の便中ラクトフェリン（IFELAT），血小板数のベースライン（IPLT），時点毎のコルチコステロイドの使用（CSTT），抗ウステキヌマブ抗体の有無（IRPD）を含むフルモデルが得られた。それぞれの共変量が PK パラメータに与える影響を図 2.7.2-7 に示した。ここから，影響の程度が 10 %未満であった CL における ICRPT，ICALPT，IFELAT，IPLT，CRCL 及び CSTT を除去し，最終の共変量モデルとした。なお，これら項目を除去した後のモデルでは CL における SEX の影響の程度は 10 %未満となったが，解析計画書の規定に基づき，CL における SEX の影響は最終モデルに含めた。



Abbreviations: CL=clearance; Q=inter-compartmental clearance; V_2=volume of distribution in the central compartment; V_3=volume of distribution in the peripheral compartment.
Effects of covariates assessed with the full covariate model. For discrete covariates, the covariate effects were the parameter estimates for status of 'Yes' relative to the reference of "No". For continuous covariates, the covariate effect was estimated as the ratio of E75/E25, where E25 and E75 were clearance values with covariate values at 25th percentile and 75th percentile of the population respectively.
Filled circles represent model predictions and solid horizontal line segments are the corresponding 90% confidence intervals. The associated values of the covariate effects are shown on the right column. The gray dotted vertical lines represent the 80% to 125% bioequivalence intervals and the gray dashed lines represent the 90% to 110% significance interval.

UC PopPK Analysis Report

図 2.7.2-7 各共変量候補がクリアランスに及ぼす影響（共変量フルモデル）

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2-3 に示す。パラメータ推定値の相対標準誤差（RSE）は，Q における BWT の影響を表すパラメータ（BWT on Q）の RSE が 41.2 %であったことを除き，いずれのパラメータにおいても 20 %以内であったことから，パラメータは適切に推定されたと考えられた。また， IIV のシュリンケージは，K_a 及び F_1 においてそれぞれ 33.5 %及び 31.6 %であったことを除き，いずれも 20 %未満であったことから，各パラメータに対して共変量が及ぼす影響の程度が適切に評価されたと考えられた。

ウステキヌマブの母集団パラメータ（解析対象集団の中央値である体重約 71 kg の活動期潰瘍性大腸炎患者における）は，CL は 0.186 L/day，V_2 は 3.01 L，V_3 は 1.43 L，Q は 0.157 L/day と推定された。また，K_a 及び皮下投与時の F_1 はそれぞれ 0.142 day^{-1} ，87.2 %と推定された。CL 及び

V_2 の IIV（CV）は 27.5%及び 5.45%と推定された。定常状態における分布容積（V_2 及び V_3 の和，4.44 L）は血管系容積（体重 70 kg のヒトで 5 L）に近く，ウステキヌマブは主に血管内に分布することが示唆された。これは，内因性免疫グロブリン G や他の治療用モノクローナル抗体と一致するものであり，また，クローン病を含め，本剤の他の適応症における解析で得られた推定値とも一貫していた。母集団パラメータから推定した終末相の消失半減期は約 19 日であった。

検討した共変量候補のうち，BWT は CL，V_2，V_3 及び Q に対する有意な共変量であり，ベースライン体重が高値であるほどこれらパラメータ推定値も高値となった。また，ベースライン血清アルブミン値が高値であるほど CL 推定値は低値となった。さらに，男性の CL 推定値が女性と比較して高値となる傾向，及び抗ウステキヌマブ抗体陽性の被検者の CL 推定値が陰性の被験者に比較して高値となる傾向があった。

これらの共変量がウステキヌマブの薬物動態に及ぼす影響についてはさらに 2.7.2.3.1.2 及び 2.7.2.3.1.3 に詳述する。

表 2.7.2-3 最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameters[a]	Estimate[b]	95% CI[g]	Magnitude of Change[f]
CL (L/day) [c]	0.186 (1.68)	(0.179, 0.192)	--
BWT on CL	0.641 (7.52)	(0.553, 0.737)	-10.0 % to 10.8 %
BALB on CL	-1.64 (7.78)	(-1.91, -1.39)	8.5 % to -10.9 %
SEX on CL	1.08 (2.12)	(1.04, 1.13)	8.0 %
IRPD on CL	1.14 (3.31)	(1.08, 1.21)	14.0 %
Q (L/day)[d]	0.157 (10.2)	(0.121, 0.188)	--
BWT on Q	0.631 (41.2)	(0.154, 1.19)	-9.9 % to 10.6 %
V_2 (L)[e]	3.01 (0.815)	(2.96, 3.07)	--
BWT on V_2	0.592 (4.74)	(0.537, 0.651)	-9.3 % to 9.9 %
V_3 (L)[f]	1.43 (3.39)	(1.31, 1.51)	--
BWT on V_3	0.667 (16.4)	(0.473, 0.896)	-10.4 % to 11.3 %
K_a (1/day)	0.142 (3.88)	(0.127, 0.155)	--
F_1	0.872 (1.46)	(0.845, 0.899)	--
IIV of V_2 (CV%)	5.45 % (40.3) [17.2][b]	(4.17%, 8.67%)	--
Covar (V_2, CL)	0.0112 (21.2)	(0.00646, 0.0166)	--
IIV of CL (CV%)	27.5 % (6.13) [4.03][b]	(25.8%, 29.3%)	--
Covar (V_3, V_2)	0.0114 (38.1)	(0.00216, 0.0261)	--
Covar (V_3, CL)	-0.0186 (39.6)	(-0.0346, -0.00445)	--
IIV of V_3 (CV%)	41.2 % (20.0) [18.1][b]	(33.5%, 50.1%)	--
IIV of K_a (CV%)	52.2 % (12.3) [33.5][b]	(45.6%, 58.4%)	--
Covar (F_1, K_a)	-0.419 (13.9)	(-0.588, -0.279)	--
IIV of F_1 (CV%)	130 % (12.5) [31.6][b]	(114%, 144%)	--
Proportional residual error (CV%)	19.2 % (2.62)	(18.2%, 20.0%)	--
Additive residual error (μg/mL)	0.0925 (21.3)	(0.0532, 0.138)	--

Abbreviations: BWT=body weight; CI=confidence interval; covar=covariate; CV=coefficient of variance; NONMEM=nonlinear mixed-effect model; RSE=relative standard error.

[a] BALB=baseline albumin in g/dL; BWT=baseline body weight in kilograms; CL=clearance; F_1=subcutaneous bioavailability; IIV=interindividual variability; calculated as (variance)$^{1/2}$*100%; IRPD=immune response status over time (1=positive, 0=negative); Ka=first-order absorption rate constant, Q=inter-compartmental clearance; SEX=sex (0=female, 1=male); V_2=volume of distribution of the central compartment; V_3=volume of distribution of the peripheral compartment.

[b] Mean (RSE%) [Shrinkage%] estimates by NONMEM from the final PK analysis dataset.

[c] $CL\left(\frac{L}{day}\right) = CL\left(\frac{L}{day}\right) = 0.186 \times \left(\frac{BWT}{71.2}\right)^{0.641} \times \left(\frac{BALB}{4.1}\right)^{-1.64} \times 1.08^{SEX} \times 1.14^{IRPD}$

[d] $Q\left(\frac{L}{day}\right) = 0.157 \times \left(\frac{BWT}{71.2}\right)^{0.631}$

[e] $V_2(L) = 3.01 \times \left(\frac{BWT}{71.2}\right)^{0.592}$

[f] $V_3(L) = 1.43 \times \left(\frac{BWT}{71.2}\right)^{0.667}$

[g] 95% confidence intervals were obtained from 1,000 bootstrap runs.

[h] The magnitude of change in the parameter estimate caused by a continuous covariate was expressed as a range, ie,% change from the median value when the covariate factor varied from 25th percentile to 75th percentile of the population.

UC PopPK Analysis Report

2.7.2.3.1.2 内因性要因

(1) 体重

UCO3001 寛解維持試験では，再ランダム化された被験者集団においてウステキヌマブの血清中トラフ濃度に対する体重の影響を検討した。本検討では，90 mg q12w 群と 90 mg q8w 群のそれぞれについて，寛解導入期 0 週目（ベースライン）の体重の四分位群毎に，血清中トラフ濃度の中央値を算出した（表 2.7.2-4）。

表 2.7.2-4 UCO3001 試験の再ランダム化された被験者集団における体重の四分位群ごとのウステキヌマブの血清中トラフ濃度（中央値）

	Ustekinumab							
	90 mg SC q12w				90 mg SC q8w			
	≤ 1st quartile[a]	> 1st and ≤2nd quartile[a]	> 2nd and ≤3rd quartile[a]	> 3rd quartile[a]	≤ 1st quartile[a]	> 1st and ≤2nd quartile[a]	> 2nd and ≤3rd quartile[a]	> 3rd quartile[a]
Randomized PK Analysis Set; N	43	44	42	43	43	47	41	44
Week 8	-	-	-	-	3.54	4.00	1.95	2.02
Week 12	1.24	1.39	1.12	1.09	-	-	-	-
Week 16	-	-	-	-	2.91	3.68	2.07	2.18
Week 24[b]	1.18	1.46	0.78	0.85	3.45	3.49	2.39	2.11
Week 32	-	-	-	-	3.74	3.40	2.27	2.13
Week 36	1.18	1.28	0.75	0.87	-	-	-	-
Week 40	-	-	-	-	4.01	3.25	2.39	2.16

Abbreviations: q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks
[a] Quartiles are based on subjects in each treatment group as follows: 90 mg SC q12w: 1st quartile=59.70 kg, 2nd quartile=70.00 kg, 3rd quartile=83.50 kg. 90 mg SC q8w: 1st quartile=58.15 kg, 2nd quartile=70.00 kg, 3rd quartile=82.95 kg.
[b] Week 24 represents the only trough time point where data are available for both q8w and q12w regimens.
Adapted From: [TPKCONC03.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_CSRWEEK44\PROD\TPKCONC03.SAS] 23OCT2018, 17:56

本剤 90 mg を皮下投与後のウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は，体重が大きいほど低くなる傾向が認められた。例えば 90mg q8w 群の 24 週時点のウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は，第 2 四分位数超，第 3 四分位数以下（Q3）群と第 3 四分位数超（Q4）群において 2.39 μg/mL 及び 2.11 μg/mL であり，第 1 四分位数以下（Q1）群と第 1 四分位数超，第 2 四分位数以下（Q2）群における 3.45 μg/mL 及び 3.49 μg/mL よりも低かった。90mg q12w 群においても同様の傾向が認められ，24 週時点のウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は，Q3 と Q4 において 0.78 μg/mL 及び 0.85 μg/mL であり，Q1 と Q2 においては 1.18 μg/mL 及び 1.46 μg/mL であった。

また，母集団薬物動態解析において，体重は CL，V_2，V_3 及び Q に対する有意な共変量であった。本解析に含まれた被験者の体重の中央値（範囲）は 71.2 kg（36.5－177.2 kg）であった。体重の増加に伴って CL，V_2，V_3 及び Q の推定値は増加した。活動期潰瘍性大腸炎患者において，体重が解析対象集団の 25 パーセンタイル値（60.4 kg）から 75 パーセンタイル値（83.6 kg）に増大したとき，CL 推定値は母集団推定値の −10.0 %から+10.8 %に，V_2 は母集団推定値の −9.3 %から+9.9%に，V_3 推定値は母集団推定値の −10.4 %から+11.3 %に，Q は-9.9 %から+10.6 %に増大することが推定された。

(2) 年齢

母集団薬物動態解析において CL に対する年齢の影響を検討した。本解析に含まれた被験者の 95 %が 65 歳未満であり，被験者の年齢［中央値（範囲）］は 41 歳（18－84 歳）であった。その結果，ウステキヌマブの薬物動態に対する意義のある影響は認められなかった。

(3) 性別

母集団薬物動態解析において CL に対する性別の影響を検討した。本解析に含まれた被験者のうち 499 例（60.6 %）が男性であった。体重が CL に及ぼす影響を考慮した後でも，男性の CL 推定値は女性に比べて 8.0 %高かった（図 2.7.2-7）。すなわち，女性に比べて男性ではウステキヌマブの曝露量がやや低くなることが示唆された。最終モデルで推定された性別が CL に与える影響の程度は 10 %未満であったが，共変量モデル構築過程において共変量フルモデルでは影響の程度が 10 %を超えた（10.3 %）ことから最終モデルに採用した。影響の程度は小さく，ウステキヌマブの薬物動態に対する性別の影響は臨床的に意義がないと考えられた。

(4) 人種

母集団薬物動態解析において CL に対する人種の影響を検討した。本解析には，白人 620 例（75.3 %），黒人 8 例（1.0 %），アジア人 127 例（15.4 %），その他の人種 68 例（8.3 %）が含まれ，ほとんどは白人であった。母集団薬物動態解析の結果，CL に対して人種は意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

UCO3001 寛解導入試験及び UCO3001 寛解維持試験において，日本人及び日本人以外の活動期潰瘍性大腸炎患者の血清中ウステキヌマブ濃度の観測値を比較した結果，日本人と日本人以外との間での明確な違いは認められなかった（図 2.7.2-1，図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3）。

(5) 抗ウステキヌマブ抗体

母集団薬物動態解析の対象集団において，約一年間のウステキヌマブ投与期間において抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった被験者は 45 例（5.5 %）であった。解析の結果，抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった被験者では CL が 14 %高値となること推定された（図 2.7.2-7）。すなわち，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者では，抗ウステキヌマブ抗体陰性の被験者に比べてウステキヌマブの曝露量が低くなることが示唆された。また，UCO3001 寛解維持試験で得られた観測値においても，同様の傾向が認められた 2.7.2.4.1.3。

(6) 血清アルブミン

母集団薬物動態解析において CL に対するベースライン ALB の影響を検討した。本解析に含まれた被験者のベースライン ALB 値［中央値（範囲）］は 4.1 g/dL（2.3－5.5 g/dL）であった。

解析の結果，ベースライン ALB 値の減少に伴いウステキヌマブの CL が増加することが推定された。その変動の程度として，ベースライン ALB 値が対照集団の 25 パーセンタイル値（3.9 g/dL）から 75 パーセンタイル値（4.4 g/dL）に増加すると，CL 推定値は +8.5 %から -10.9 %に減少すると推定された（図 2.7.2-7）。すなわち，ベースライン ALB 値の低い被験者ではウステキヌマブの曝露量が低値となることが示唆された。しかしながら，影響の程度は小さく，ウステキヌマブの薬物動態に対するベースライン ALB の影響は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

(7) バイオマーカー

母集団薬物動態解析において，病態関連パラメータである CRP，fCP，fLF の影響を検討した。共変量モデルの構築過程において，これらバイオマーカーは共変量フルモデルに組み入れられたが，影響の程度が 10 %未満であったため，最終モデルでは共変量として採用しなかった。なお，別途実施した解析において，CRP と血清ウステキヌマブ濃度には相関が認められており，結果は【2.7.3.2.1.7.】に示した。

(8) 疾患の特徴

母集団薬物動態解析において，Mayo スコアなどの疾病関連のベースライン，発症からの期間，その他合併症の有無が CL に及ぼす影響を検討した。その結果，CL に対する意義のある影響は認められなかった。

(9) 生物学的製剤治療状況

母集団薬物動態解析において，生物学的製剤治療無効歴の影響を検討した。生物学的製剤無効経験のある被験者 431 例（52.4 %）が本解析に含まれた。解析の結果，本剤の PK に対する意義のある影響は認められなかった。

寛解導入試験及び寛解維持試験において，生物学的製剤無効経験のある被験者と生物学的製剤無効経験のない当該被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の関係性について検討した。寛解導入試験における生物学的製剤無効経験の有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移を図 2.7.2-12 及び，寛解維持試験における生物学的製剤無効経験の有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移を図 2.7.2-13 に示す。寛解導入試験，寛解維持試験のいずれにおいても，各時点における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，生物学的製剤無効経験がある被験者と，生物学的製剤無効経験がない被験者で同様であった。この結果は，母集団薬物動態解析の結果と一致している。

2.7.2.3.1.3 外因性要因

(1) 免疫調節薬の併用の影響

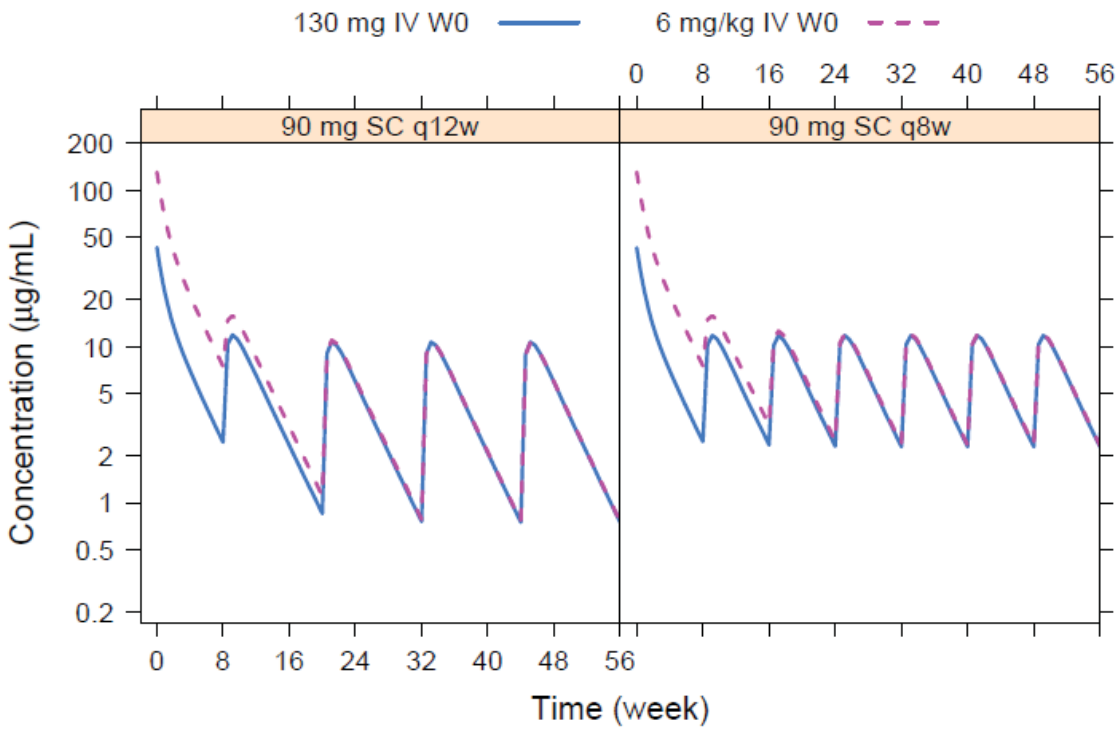
母集団薬物動態解析において，潰瘍性大腸炎の治療に使用されることの多い免疫調節薬（AZA, 6-MP，又は MTX）の併用が血清中ウステキヌマブ濃度に及ぼす影響を検討した。解析の結果，免疫調節薬の併用による本剤の薬物動態に対する有意な影響は認められなかった。

寛解導入試験及び寛解維持試験において，免疫調節薬（6-MP, AZA, もしくは MTX）使用の有無と当該被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の関係性について検討した。寛解導入試験，寛解維持試験のいずれにおいても，免疫調節薬を使用している被験者としていない被験者で血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は同様であり，免疫調節薬使用の有無は血清中ウステキヌマブ濃度に影響しなかった。寛解導入試験における免疫調節薬使用の有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度の推移を図 2.7.2-14 に，寛解維持試験における免疫調節薬使用の有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度の推移を図 2.7.2-15 に示した。

2.7.2.3.1.4 母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション

(1) 寛解導入試験における投与量の差異の影響

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果，寛解維持期における血清中ウステキヌマブ濃度に対する寛解導入期の投与量の影響は，寛解維持期の 2 度目の投与時点には認められなくなることが示唆された（図 2.7.2-8）。



Abbreviations: q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; W0=Week 0.

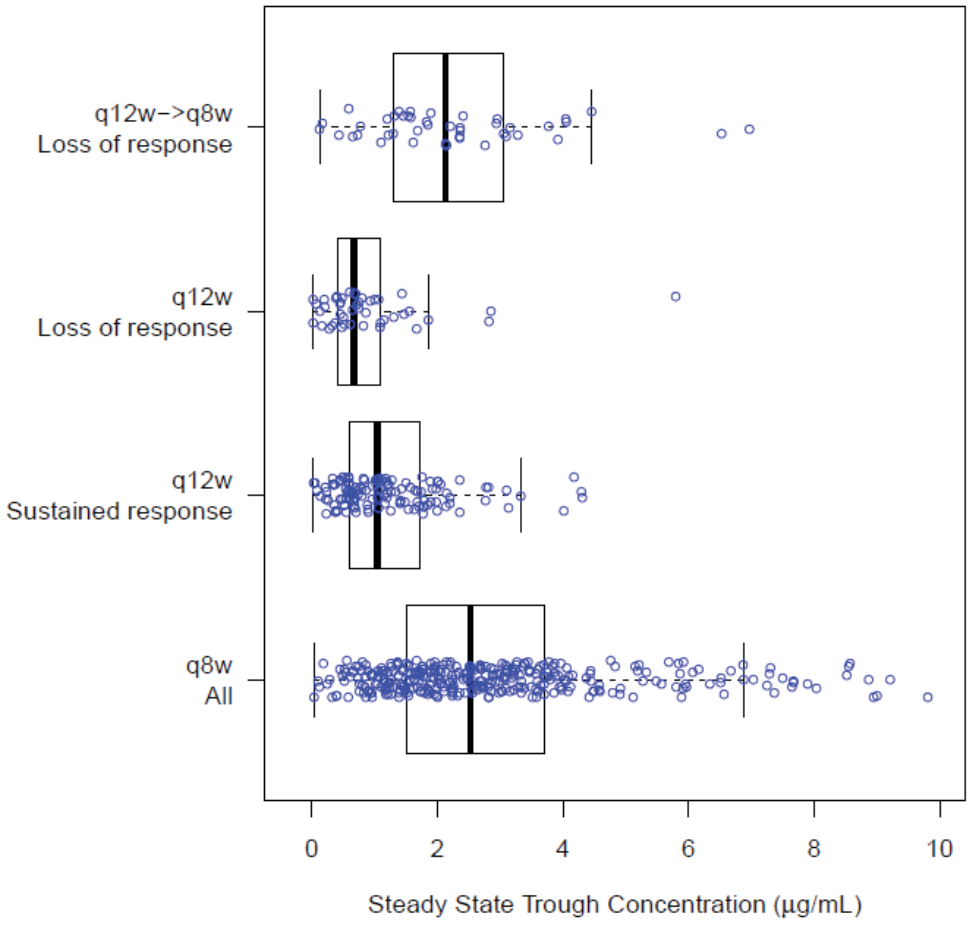
UC PopPK Analysis Report

図 2.7.2-8 寛解導入期における投与量の差異が寛解維持期の血清中ウステキヌマブ濃度に与える影響のシミュレーション

(2) 寛解維持試験において Clinical response が消失した被験者に本剤の用法用量を調整した際のウステキヌマブの血清中トラフ濃度

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づき，90 mg q12w 群において Clinical response が消失した被験者と Clinical response の状態が続いた被験者のウステキヌマブの血清中トラフ濃度を検討した。その結果，Clinical response が消失した被験者における血清中トラフ濃度の中央値（0.67 µg/mL）は Clinical response の状態が続いた被験者の血清中トラフ濃度の中央値（1.05 µg/mL）よりも約 36 %低かった。この結果は，UCO3001 試験寛解導入期で認められた結果 2.7.2.2.1.1(2)2)と一致している。この 90 mg q12w 群において Clinical response が消失した被験者の投与間隔を 12 週間隔から 8 週間隔に調整した場合，血清中トラフ濃度の中央値は約 3 倍（0.67 µg/mL から 2.1 µg/mL）に増加すると予測された（図 2.7.2-9）。

なお，クローン病患者においても同様の傾向が認められており，投与間隔を 12 週間隔から 8 週間隔に調整した場合，血清中トラフ濃度の中央値は約 3 倍（0.37 μg/mL から 1.45 μg/mL）に増加し，曝露量の増加に伴い有効性も改善していることが第 III 相の試験結果より示されている。【1.13「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.2.3.3.1】



Abbreviations: q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks.

UC PopPK Analysis Report

図 2.7.2-9 Clinical response が消失した被験者で本剤の用法用量を調整した際のウステキヌマブの血清中トラフ濃度のシミュレーション

2.7.2.3.1.5 試験間での薬物動態の比較

曝露量と免疫原性の評価に基づき，潰瘍性大腸炎ではクローン病と同様の投与レジメンを選択した。その根拠となった，クローン病を対象とした 3 つの海外第 III 相試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）と潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験（UCO3001 試験）の比較結果について以下に示す。

(1) 寛解導入試験の比較（UCO3001 試験と CRD3001 試験及び CRD3002 試験との比較）

UCO3001 寛解導入試験に組み入れられた潰瘍性大腸炎患者と，CRD3001 試験と CRD3002 試験を併合したクローン病患者の寛解導入期の初回 IV 投与（130 mg 群又は~6 mg/kg 群）後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値を比較した。

潰瘍性大腸炎患者においては，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， 130 mg 群で 43.16 μg/mL，~6 mg/kg 群で 127.0 μg/mL であった。一方，クローン病患者においては，それぞれ 41.9 μg/mL 及び 126.1 μg/mL であり，潰瘍性大腸炎患者と類似していた。

また，潰瘍性大腸炎患者において，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 2.51 μg/mL，~6 mg/kg 群で 8.59 μg/mL であった。一方，クローン病患者においては，それぞれ 2.09 μg/mL 及び 6.36 μg/mL であり，潰瘍性大腸炎患者よりわずかに低かった。

寛解導入試験に組み入れられた潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者のいずれにおいても， ~6 mg/kg の投与を受けた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は， 130 mg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値に比べて約 3 倍高値であった（表 2.7.2-5）。

表 2.7.2-5 CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合したときと UCO3001 寛解導入試験の血清中ウステキヌマブ濃度

	Ulcerative Colitis[b]		Crohn's Disease[c]		Combined[e]	
	130 mg	6 mg/kg[a]	130 mg	6 mg/kg[a]	130 mg	6 mg/kg[a]
Analysis set: Treated subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 induction studies who received ustekinumab IV at induction Week 0[d]	321	320	458	456	779	776
Week 0, preadministration						
N	310	309	455	454	765	763
Mean (SD)	0.02 (0.118)	0.02 (0.154)	0.28 (2.635)	0.44 (5.806)	0.17 (2.037)	0.27 (4.482)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
IQ range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Range	(0.0; 1.7)	(0.0; 2.6)	(0.0; 41.1)	(0.0; 109.8)	(0.0; 41.1)	(0.0; 109.8)
Week 0, 1 hour postadministration						
N	300	304	434	440	734	744
Mean (SD)	43.79 (9.196)	129.13 (27.589)	41.85 (12.767)	125.20 (33.634)	42.64 (11.475)	126.81 (31.345)
Median	43.16	127.00	41.86	126.06	42.38	126.67
IQ range	(38.05; 48.79)	(109.17; 145.91)	(34.60; 49.99)	(106.07; 146.16)	(36.19; 49.86)	(108.03; 146.02)
Range	(7.1; 92.0)	(58.4; 253.4)	(0.0; 83.0)	(0.0; 224.8)	(0.0; 92.0)	(0.0; 253.4)
Week 8, preadministration						
N	264	262	282	307	546	569
Mean (SD)	2.75 (1.812)	8.86 (5.340)	2.38 (1.730)	6.94 (4.543)	2.56 (1.778)	7.82 (5.015)
Median	2.51	8.59	2.09	6.36	2.32	7.04
IQ range	(1.48; 3.43)	(4.43; 12.62)	(1.10; 3.50)	(3.40; 9.58)	(1.26; 3.47)	(3.96; 10.77)
Range	(0.0; 11.8)	(0.0; 27.6)	(0.0; 8.9)	(0.0; 24.8)	(0.0; 11.8)	(0.0; 27.6)

[a] Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
[b] Study CNTO1275UCO3001.
[c] Studies CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[d] Subjects with predose serum ustekinumab concentration ≥5% of the 1hr-postdose serum ustekinumab concentration were excluded. In Crohn's disease studies, subjects who enrolled prior to study re-start or from site 1127 were excluded.
[e] Combined Ulcerative Colitis and Crohn's Disease

[TPKCONC01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCONC01.SAS] 15AUG2018, 07:58

(2) 寛解維持試験の比較（UCO3001 試験と CRD3003 試験との比較）

UCO3001 寛解維持試験において再ランダム化された潰瘍性大腸炎患者と，CRD3003 試験に組み入れられたクローン病患者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値を，90 mg 皮下投与のそれぞれの投与群（q12w 群又は q8w 群）で比較した（表 2.7.2-20）。

活動期潰瘍性大腸炎患者の血清中ウステキヌマブ濃度はクローン病患者の同じ皮下投与群間において，わずかに高い傾向が認められた。例えば，UCO3001 寛解維持試験の 24 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本剤 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で，それぞれ 0.92 μg/mL 及び 2.74 μg/mL であった。一方，クローン病患者においてはそれぞれ 0.62 μg/mL 及び 2.11 μg/mL であった（表 2.7.2-6）。

患者背景やウステキヌマブの PK に影響を与える共変量について，試験に組み入れられた活動期潰瘍性大腸炎患者と，中等症から重症のクローン病患者の間に大きな違いはなく，この差異は生物学的製剤の試験間比較で一般的に認められるばらつきの範囲内であると考えた。

表 2.7.2-6 CRD3003 試験及び UCO3001 寛解導入試験における 24 週目から 40 週目までの血清中ウステキヌマブ濃度

	Ustekinumab					
	Ulcerative Colitis[a]		Crohn's Disease[b]		Combined	
	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w
Analysis set: Randomized subjects who received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	132	131	304	307
Week 24, preadministration						
N	143	149	95	93	238	242
Mean (SD)	1.26 (1.146)	3.33 (2.265)	0.86 (0.930)	2.51 (2.058)	1.10 (1.080)	3.01 (2.220)
Median	0.92	2.74	0.62	2.11	0.82	2.57
IQ range	(0.49; 1.65)	(1.87; 4.02)	(0.26; 1.17)	(0.94; 3.34)	(0.38; 1.56)	(1.49; 3.86)
Range	(0.0; 9.1)	(0.0; 11.1)	(0.0; 6.6)	(0.0; 9.5)	(0.0; 9.1)	(0.0; 11.1)
Week 32, preadministration						
N	144	148	81	83	225	231
Mean (SD)	2.99 (2.377)	3.43 (2.336)	2.09 (1.420)	2.55 (1.953)	2.66 (2.125)	3.11 (2.242)
Median	2.51	2.90	1.64	2.18	2.25	2.59
IQ range	(1.61; 3.55)	(1.96; 4.14)	(0.98; 3.01)	(1.29; 2.96)	(1.41; 3.38)	(1.67; 3.86)
Range	(0.0; 18.1)	(0.0; 11.4)	(0.2; 7.2)	(0.0; 9.5)	(0.0; 18.1)	(0.0; 11.4)
Week 36, preadministration						
N	140	148	81	80	221	228
Mean (SD)	1.24 (1.017)	8.48 (3.653)	0.93 (0.896)	6.46 (2.863)	1.12 (0.984)	7.77 (3.524)
Median	0.97	9.04	0.76	6.75	0.93	7.65
IQ range	(0.59; 1.61)	(5.21; 11.13)	(0.30; 1.26)	(4.49; 8.44)	(0.44; 1.48)	(5.03; 10.18)
Range	(0.0; 6.9)	(0.4; 16.8)	(0.0; 5.3)	(0.0; 12.7)	(0.0; 6.9)	(0.0; 16.8)
Week 40, preadministration						
N	138	153	81	81	219	234
Mean (SD)	7.47 (3.656)	3.39 (2.314)	5.62 (2.637)	2.62 (1.836)	6.79 (3.429)	3.12 (2.187)
Median	6.81	2.79	5.72	2.24	6.22	2.65
IQ range	(4.68; 9.95)	(1.91; 4.27)	(3.67; 7.44)	(1.50; 3.48)	(4.17; 9.45)	(1.71; 4.02)
Range	(0.0; 16.1)	(0.0; 10.6)	(0.0; 12.0)	(0.0; 9.9)	(0.0; 16.1)	(0.0; 10.6)

[a] Study CNTO1275UCO3001.
[b] Study CNTO1275CRD3003. Includes data up to dose adjustment due to loss of response.

Adapted from: [TPKCONC03.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCONC03.SAS] 24OCT2018, 08:55

2.7.2.3.1.6 クローン病患者との母集団薬物動態パラメータ推定値の比較

活動期潰瘍性大腸炎患者集団から得られた母集団薬物動態パラメータ推定値【5.3.3.5.1】とクローン病患者集団から得られた母集団薬物動態パラメータ推定値【1.13「ステラーラ点滴静注130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 5.3.3.5.1】を表 2.7.2-7 に示した。

表 2.7.2-7 最終モデルにおけるパラメータ推定値の比較

Parameter	UC	Crohn's disease	%Difference
CL (L/day)	0.186	0.191	2.7 %
V_2 (L)	3.01	2.74	9.0 %
V_3 (L)	1.43	1.88	31.5 %
Q (L/day)	0.157	0.287	82.8 %
K_a (day^{-1})	0.142	0.181	27.5 %
F_1 (%)	87.2	78.3	10.2 %
$T_{1/2}$ (day)	19.2	18.9	1.6 %

Abbreviations: CL=clearance; F_1=bioavailability; K_a=absorption rate constant; Q=inter-compartmental clearance; $T_{1/2}$=terminal half-life; UC=ulcerative colitis; V_2=volume of distribution in the central compartment; V_3=volume of distribution in the peripheral compartment.

UC PopPK Analysis Report and CRD PopPK Analysis Report

本剤の曝露量との関連が最も大きい薬物動態パラメータ（CL 及び V_2）について，活動期潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者との差は 10 %未満であり，大きな差は認められなかった。また，$T_{1/2}$ についても，活動期潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者で類似（約 19 日）していた。その他の薬物動態パラメータについては，Q を除き，活動期潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者の間に大きな差は認められず，差の範囲は 10 %から 32 %程度であった。Q については，活動期潰瘍性大腸炎患者でクローン病患者よりも 83 %低かった。しかしながら，多相性の消失を示す薬物では，スパース採血で評価する後期臨床試験における検討では，Q の推定精度が低くなることが多く，活動期潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者の間に認められた Q の差もこれに起因するものと考えられた。

本剤の薬物動態に影響を与える共変量として，活動期潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれの薬物動態でも，体重，血清アルブミン，性別，抗ウステキヌマブ抗体のような類似した共変量が選択された。

2.7.2.3.2 曝露量－薬物応答の関係【5.3.3.5.2】

本項では，モデルを用いた曝露量と薬物応答の関係の評価について述べる。実測の血清中ウステキヌマブ濃度と臨床効果との関係については臨床的有効性の概要【2.7.3.2.1.7】に，安全性との関係については安全性 2.7.2.3.2.2 及び臨床的安全性の概要【2.7.4.4.3 】に記載する。

2.7.2.3.2.1 有効性

寛解導入期及び寛解維持期のそれぞれにおいて，潰瘍性大腸炎患者におけるウステキヌマブの曝露量と薬物応答の関係性を，ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。特定の時点における血清中ウステキヌマブ濃度推定値又は AUC 推定値を曝露量指標として，薬物応答指標として

は寛解導入期では clinical response，clinical remission，内視鏡的治癒 を，寛解維持期では clinical remission を指標として用いた。

解析では，ウステキヌマブの薬物効果を E_{max} モデルで記述し，薬物応答を示す確率のロジットを薬物効果及びプラセボ効果（β_0）の和として表現した。

$$\mathrm{logit}\left(\Pr\left(R_i = 1\right)\right) = \beta_0 + \frac{E_{max} \bullet C_{0i}}{EC_{50} + C_{0i}}$$

Ri：i 番目の被験者が薬物応答を示したときを 1 とした標識変数。R=1 の確率をロジット変換した［logit(p) = log(p) – log(1-p)］。
β_0：プラセボで R＝1 となるロジット。
C_{0i}：特定の時点のトラフ濃度の個別推定値
E_{max}：ロジットスケールにおける最大の薬物効果
EC_{50}：最大効果の 50 %の効果に対応するウステキヌマブ濃度
AUC を曝露量指標とした解析では，C を AUC に置き換えた。

本モデルにおいて共変量解析を実施し，寛解導入期及び寛解維持期の β_0，E_{max} 及び EC_{50} に対する，生物学的製剤無効経験の有無，免疫調節薬（AZA，6-MP，MTX）の併用，体重，CRP，Mayo スコア，fCP（全てベースライン値），抗ウステキヌマブ抗体の影響を検討した。また，寛解維持期のモデルにおいては，β_0，E_{max} 及び EC_{50} に対する delayed-response の有無及び割り付け時の remission status の影響についても検討した。

β_0 に対する共変量モデルには加法モデルを，E_{max} 及び EC_{50} に対する共変量モデルは乗法モデルを用いた。Stepwise Covariate Modeling（SCM）アプローチ（forward addition＋backward elimination）により，尤度比検定に基づき，共変量を検討した。

(1) 寛解導入期

寛解導入期の曝露量と薬物応答の関係は，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度又は $ACU_{0\text{-}8weeks}$ を曝露量指標，clinical response，clinical remission，内視鏡的治癒を薬物応答指標として上記モデル解析により検討した。解析には本剤又はプラセボを IV 投与された 958 例（130 mg 投与 320 例，~6 mg/kg 投与 319 例，及びプラセボ投与 319 例）のデータが含まれた。

寛解導入期における薬物応答指標の中で，clinical response が薬物応答指標として曝露量と最もよい相関を示した。8 週目の時点では clinical remission 及び内視鏡的治癒といったより厳格な評価項目に対する曝露量との相関を検出するには投与開始からの期間が短すぎる可能性が考えられた。そこで，寛解導入試験における主要評価項目は clinical remission であるものの，曝露量－薬物応答解析では clinical response を薬物応答指標して採用した。

clinical response を薬物応答指標としたときの最終モデルにおけるモデルパラメータ推定値を表 2.7.2-8 に示す。パラメータ推定値（β_0，E_{max}，EC_{50}）に有意な影響を及ぼす共変量は認められなかった。

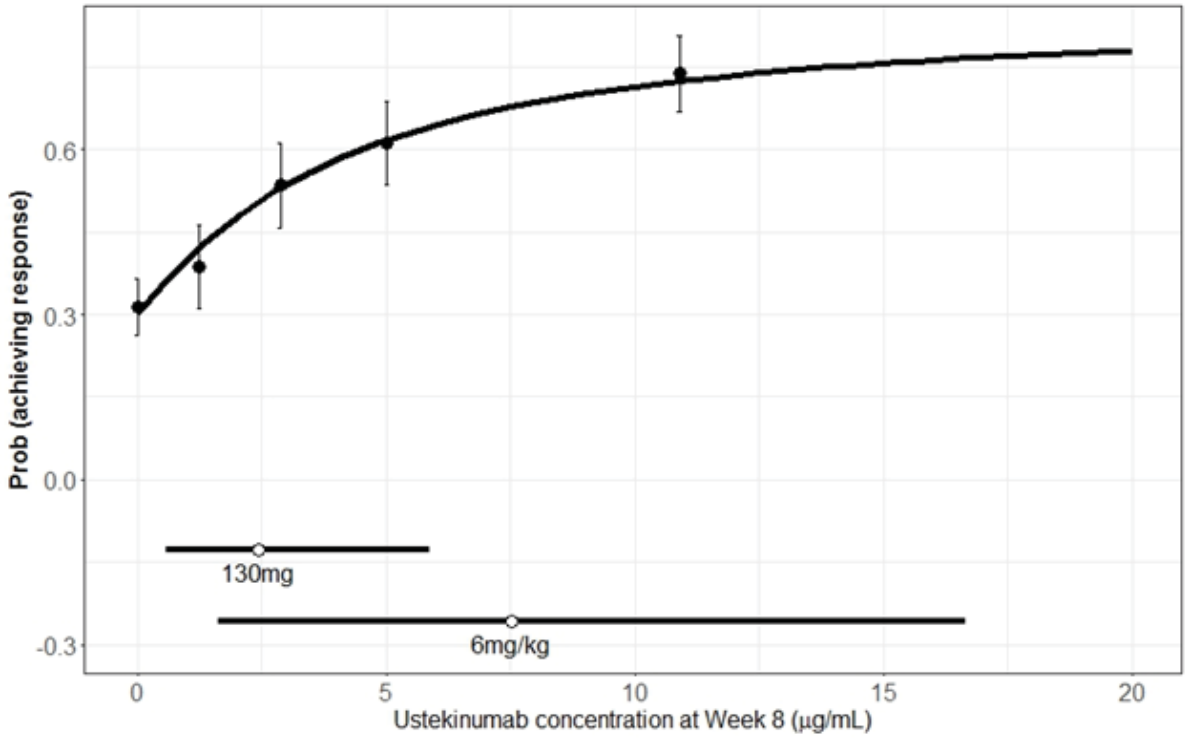
表 2.7.2-8 寛解導入期の曝露量-薬物応答モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate (%RSE)
Placebo Effect	
β_0	-0.838 (14 %)
E_{max}	
$Emax_0$	2.63 (19 %)
EC_{50} (μg/mL)	
$EC_{50,0}$	5.02 (43 %)

Abbreviations: β_0=intercept parameter representing the logit probability that the response outcome=1 for the placebo group; EC_{50}=concentration corresponding to 50% of the maximum drug effect; E_{max}=maximum drug effect; RSE=relative standard error.

UC Exposure-response Analysis Report

最終モデルへの当てはまりの良さ（Goodness-of-fit）を評価するため，本剤投与群について 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位群毎に clinical response の割合を算出し，モデル推定値と観測値の結果を比較した。また，評価には，血清中ウステキヌマブ濃度を 0.0 μg/mL としてプラセボ群のデータを含めた。（表 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10）



The solid line curve represents the model-predicted probabilities of achieving clinical response by ustekinumab concentration at Week 8. The dark circle symbols represent observed clinical response rate in the placebo group (corresponding to zero concentration) and in each ustekinumab concentration quartile bin plotted at the median ustekinumab concentration for each bin. The vertical bars on each diamond symbol represent the 95% confidence intervals of the observed rates of clinical response based on the binomial distribution. The solid line segments at the bottom of the chart show the 5th and 95th percentiles of predicted concentrations at Week 8 with the open circles on the line segments plotted at the median values, for the 130 mg IV and the ~6 mg/kg doses, respectively.

UC Exposure-response Analysis Report

図 2.7.2-10 寛解導入期の曝露量−薬物応答モデルによる clinical response の推定値（観測値との比較）

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

Ustekinumab concentration bins	N	%Observed rates (95% CI)[a]	%Predicted rates[b]
Placebo (0.0 μg/mL)	319	31.3 (26.3, 36.4)	30.2
0.06 to <2.09 μg/mL	160	38.8 (31.2, 46.3)	42.2
2.09 to <3.78 μg/mL	159	53.5 (45.7, 61.2)	53.0
3.78 to <7.65 μg/mL	160	61.3 (53.7, 68.8)	61.7
≥7.65 μg/mL	160	73.8 (66.9, 80.6)	72.4

Abbreviations: CI=confidence interval.
[a] A 95% CI around the observed data was computed based on the normal approximation for proportions.
[b] Calculated using median ustekinumab concentration of each bin.

UC Exposure-response Analysis Report

モデル解析の結果，ウステキヌマブの曝露量と薬物応答（8 週目の clinical response）との間に正の関係が認められた。また， 130 mg 投与群に比べて，~6 mg/kg 投与群において寛解導入期の 8 週目に clinical response が得られる割合が最大となる高曝露量域に達した被験者の割合が高かった。寛解導入期の曝露量と薬物応答の関係性を，8 週目の $ACU_{0\text{-}8weeks}$ を曝露量指標として，8 週目の clinical response を薬物応答指標として検討した結果，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度を曝露量指標として用いた場合と同様の結果が得られた。

また，寛解導入期 8 週目の clinical remission 及び内視鏡的治癒を薬物応答指標として検討した場合においても，ウステキヌマブの曝露量と薬物応答との間には正の関係が認められた。ベースラインの Mayo score 及び生物学的製剤無効経験の有無が切片（β_0）に対して有意な共変量であった。これは，ベースラインの Mayo score が低いもしくは生物学的製剤無効経験がない被験者で 8 週目に clinical remission 及び内視鏡的治癒が得られる可能性が高いことを示唆すると考えられた。

(2) 寛解維持期

寛解維持期の曝露量と薬物応答の関係は，血清中ウステキヌマブの定常状態トラフ濃度を曝露量指標，44 週目（寛解導入開始から 52 週目）の clinical remission rate を薬物応答指標として上記モデル解析により検討した。他の生物学的製剤において，炎症性腸疾患患者での有効性とトラフ濃度との相関が報告されていることから [2),8)]本解析においても曝露量の指標としてトラフ濃度を選択した。寛解維持試験では本剤の投与頻度が異なる群が含まれるため，主要評価項目の評価時点に最も近い時点での定常状態のトラフ濃度推定値を解析に用いた。

解析には，UCO3001 寛解導入試験で clinical response が認められた再ランダム化された被験者 521 例（90 mg q12w 群 171 例，90 mg q8w 群 175 例，及びプラセボ群 175 例）のデータが含まれた。寛解導入期の検討と異なり，44 週目の clinical remission を主要な薬物応答指標とした。寛解維持期に登録される被験者は寛解導入期において clinical response が認められた被験者であり，寛解維持期においては clinical response は感度の高い指標にはなりにくいと考えられた。そこで，寛解維持試験の主要な評価項目であり，より厳密な評価指標である clinical remission を主要な薬物応答指標として選択した。

最終モデルにおける，主要評価項目である試験全体の clinical remission の定義と米国の clinical remission の定義に基づきそれぞれ推定したモデルパラメータ推定値を表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-10 寛解維持期の曝露量–薬物応答モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate ± SE	
	Global definition	US definition
Placebo Effects		
β_0	-1.67 (12%)	-1.63 (12%)
Remission status at randomization[a]	1.19 (18%)	1.21 (17%)
E_{max0}	1.68 (23%)	1.37 (22%)
EC_{50} (µg/mL)	0.95 (58%)	0.59 (61%)

Abbreviations: β_0= intercept parameter representing the logit probability that the response outcome=1 for the placebo group; EC_{50}=concentration corresponding to 50% of the maximum drug effect; E_{max}= maximum drug effect.
[a] Reference group is the subgroup of subjects who were not in remission at maintenance randomization.

UC Exposure-response Analysis Report

モデル解析の結果，寛解維持試験で再ランダム化された際の clinical remission status は β_0 に影響を与える共変量であった。すなわち，寛解維持試験で再ランダム化された際に clinical remission が達成されている被験者は 44 週目に clinical remission が得られる可能性が高いことが示唆された。

最終モデルへの当てはまりの良さ（Goodness-of-fit）を評価するため，本剤投与群についてトラフ濃度の個別推定値の四分位ごとに 44 週目の clinical remission の達成割合を推定し，観測値と比較した。試験全体の clinical remission の定義と米国の clinical remission の定義を用いた両方の場合における，寛解維持試験のベースラインの remission status 別に推定した clinical remission が得られた割合の推定値と観測値を表 2.7.2-11 及び図 2.7.2-11 に示す。

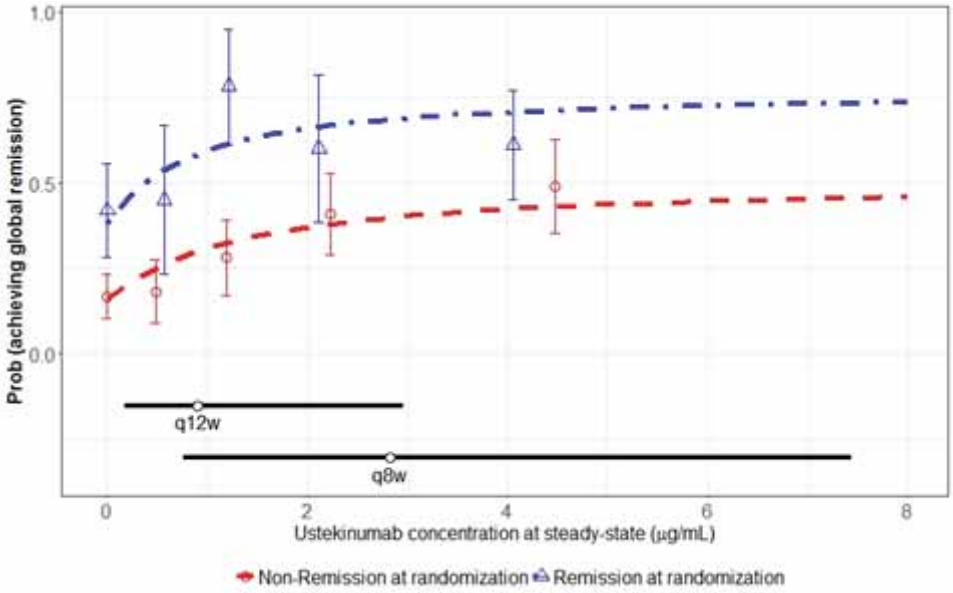
表 2.7.2-11 寛解維持期の曝露量−薬物応答（clinical remission）モデルの Goodness-of-fit 評価

	Ustekinumab Concentration Bins	N	%Observed (95% CI)[a]	%Predicted[b]
Global Definition				
Not in remission at randomization	Placebo (0.0 µg/mL)	125	16.8 (10.2, 23.4)	15.8
	0.0164 to <0.801 µg/mL	66	18.2 (8.88, 27.5)	24.9
	0.801 to <1.7 µg/mL	64	28.1 (17.1, 39.1)	32.4
	1.7 to <3.04 µg/mL	66	40.9 (29.0, 52.8)	37.9
	≥3.04 µg/mL	51	49.0 (35.3, 62.7)	42.9
In remission at randomization	Placebo (0.0 µg/mL)	50	42.0 (28.3, 55.7)	38.2
	0.0164 to <0.801 µg/mL	20	45.0 (23.2, 66.8)	53.8
	0.801 to <1.7 µg/mL	23	78.3 (61.4, 95.1)	61.3
	1.7 to <3.04 µg/mL	20	60.0 (38.5, 81.5)	66.3
	≥3.04 µg/mL	36	61.1 (45.2, 77.0)	70.7
US Definition				
Not in remission at randomization	Placebo (0.0 µg/mL)	125	16.8 (10.2, 23.4)	16.4
	0.0164 to <0.801 µg/mL	66	22.7 (12.6, 32.8)	26.6
	0.801 to <1.7 µg/mL	64	31.2 (19.9, 42.6)	32.9
	1.7 to <3.04 µg/mL	66	36.4 (24.8, 48.0)	36.7
	≥3.04 µg/mL	51	45.1 (31.4, 58.8)	39.7
In remission at randomization	Placebo (0.0 µg/mL)	50	44.0 (30.2, 57.8)	39.7
	0.0164 to <0.801 µg/mL	20	45.0 (23.2, 66.8)	56.3
	0.801 to <1.7 µg/mL	23	78.3 (61.4, 95.1)	62.3
	1.7 to <3.04 µg/mL	20	60.0 (38.5, 81.5)	65.7
	≥3.04 µg/mL	36	61.1 (45.2, 77.0)	68.5

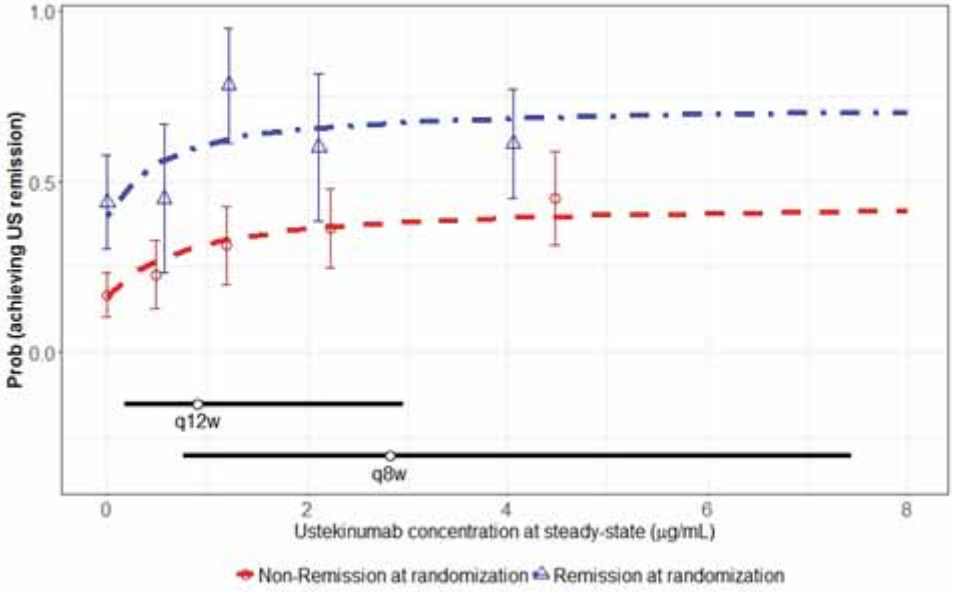
Abbreviations: CI=confidence interval.
[a] 95% CI around the observed data was computed based on the normal approximation for proportions.
[b] Calculated using median ustekinumab concentration of each bin.

UC Exposure-response Analysis Report

A Global definition



B US definition



Abbreviations: q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks.
The curves represent model-predicted probabilities of clinical remission at Week 44 by steady-state trough ustekinumab concentration (dashed-dot curve for those in remission at randomization and dashed curve for those not in remission at randomization). The symbols represent the observed clinical remission rate in the placebo group (corresponding to zero concentration) and in each quartile bin plotted at the median ustekinumab concentration for each bin (open triangle for the subgroup of subjects in remission at randomization and open circle for the subgroup of subjects not in remission at randomization). The vertical bars on each symbol represent the 95% confidence intervals of the observed rates of clinical remission based on the binomial distribution. The solid line segments at the bottom of the chart show the 5th and 95th percentiles of predicted steady-state trough concentrations with the open circles on the line segments plotted at the median values, for the 90 mg q12w and 90 mg q8w dose groups, respectively.

UC Exposure-response Analysis Report

図 2.7.2-11 寛解維持期の曝露量−薬物応答（clinical remission）モデルの Goodness-of-fit 評価

解析の結果，モデルにより推定された曝露量－薬物応答曲線には，再ランダム化された際に clinical remission が達成されていた患者集団において clinical remission の達成率を過大評価する傾向が認められた。これは，ランダム化された際に clinical remission が達成されていた患者集団ではウステキヌマブ濃度の第２～第４四分位群では明確な曝露量－薬物応答関係が認められず，曝露量－薬物応答曲線は，主に再ランダム化された際に clinical remission が達成されていた患者集団のうち最もウステキヌマブ濃度が低かった第１四分位群及び再ランダム化された際に clinical remission が達成されていなかった患者集団のデータにより決定されたことが原因であると考えられた。90 mg q12w に比べて，90 mg q8w が投与された被験者で，44 週目の clinical remission が得られた割合が高値となるウステキヌマブの曝露量範囲に達することが示されており，この結果から，寛解導入後に clinical remission が失われた患者に対しては，90 mg q12w よりも 90 mg q8w でより高いベネフィットが得られる可能性が示唆された。

2.7.2.3.2.2 安全性

寛解導入試験及び寛解維持試験のそれぞれについて，ウステキヌマブの曝露量と安全性との関係を，血清中ウステキヌマブ濃度と有害事象（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の発現を指標として検討した。

UCO3001 寛解導入試験については，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度と 8 週目までの有害事象（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の発現を指標とした。同様に，UCO3001 寛解維持試験についても再ランダム化された被験者集団について，血清中ウステキヌマブの平均トラフ濃度と 44 週目までの有害事象（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の発現を指標とした。

本解析では，本剤投与群について血清中ウステキヌマブ濃度の四分位群毎に有害事象を発現した被験者の割合を算出した。また，評価にはプラセボ投与群のデータを含めた。

結果を表 2.7.2-12 に示す。重篤な感染症及び重篤な有害事象はほとんど認められず，副鼻腔炎を発現した被験者の割合が，血清中ウステキヌマブ濃度の最も高かった（第 4 四分位）群（6.4 %）で他の群（1.3 %以下）よりも高値を示したことを除き，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても検討した有害事象を発現した被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位群によらず，ほぼ一定であった。すなわち，評価した曝露量範囲では，ウステキヌマブ曝露量と有害事象（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）発現率との間に明確な関連性は認められなかった。

表 2.7.2-12 血清中ウステキヌマブ濃度の区分ごとの安全性イベント（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）を発現した被験者数（割合）

	Induction through Week 8					Maintenance through Week 44				
		Serum Ustekinumab Concentration at Week 8 by Quartile[a,b]					Average Trough Serum Ustekinumab Concentration by Quartile[c,d]			
	Placebo IV	< 1st quartile[b]	≥ 1st and <2nd quartile[b]	≥ 2nd and < 3rd quartile[b]	≥ 3rd quartile[b]	Placebo SC[e]	< 1st quartile[c]	≥ 1st and <2nd quartile[c]	≥ 2nd and < 3rd quartile[c]	≥ 3rd quartile[c]
Number of evaluable subjects	319	131	132	131	132	175	77	78	77	78
Subjects with 1 or more treatment-emergent infection	48 (15.0 %)	18 (13.7 %)	18 (13.6 %)	25 (19.1 %)	17 (12.9 %)	81 (46.3 %)	26 (33.8 %)	36 (46.2 %)	32 (41.6 %)	35 (44.9 %)
Subjects with 1 or more treatment-emergent serious infections[f]	4 (1.3 %)	1 (0.8 %)	0	0	0	4 (2.3 %)	2 (2.6 %)	1 (1.3 %)	1 (1.3 %)	1 (1.3 %)
Subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events	21 (6.6 %)	4 (3.1 %)	3 (2.3 %)	0	3 (2.3 %)	17 (9.7 %)	6 (7.8 %)	5 (6.4 %)	2 (2.6 %)	5 (6.4 %)

[a] Subjects with predose serum ustekinumab concentration ≥5% of the 1hr-postdose serum ustekinumab concentration were excluded.
[b] Quartiles were based on combined data in combined ustekinumab IV 130 mg and ~6 mg/kg groups: 1st quartile=2.16 µg/mL, 2nd quartile=3.89 µg/mL, 3rd quartile=8.78 µg/mL.
[c] Quartiles are based on combined data in ustekinumab SC q12w and q8w groups: 1st quartile=0.91 µg/mL, 2nd quartile=1.92 µg/mL, 3 rd quartile=3.19 µg/mL.
[d] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at Weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at Weeks 24, 32, and 40 are averaged.
[e] Subjects who were responders to ustekinumab IV in induction study and randomized to receive placebo SC on entry into the maintenance study.
[f] Infection as assessed by the investigator.

Adapted from: [TPKSAE01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKSAE01.SAS] 17AUG2018, 21:43,
[TPKSAE03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKSAE03A.SAS] 24OCT2018, 08:54 ,
[TPKINFE01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKINFE01.SAS] 17AUG2018, 21:43 ,
[TPKINFE03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKINFE03A.SAS] 24OCT2018, 08:54 ,
[TPKSINFE01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKSINFE01.SAS] 17AUG2018, 21:43 ,
and [TPKSINFE03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKSINFE03A.SAS] 24OCT2018, 08:55

2.7.2.3.3　バイオマーカー【5.3.5.4.4】

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）を含む多くの免疫介在性疾患では，IL-12 及び IL-23 の制御異常が関連している。炎症性腸疾患と IL-23R 遺伝子や IL-12B 遺伝子の多型には関連性が認められていることから，IL-12/23 シグナル経路は炎症性腸疾患に関与すると考えられる[1),4)]。

IL-12 や IL-23 の亢進が認められるクローン病患者に対して本剤の有効性が確認された[3)]ことから，これら IL-12/23 シグナル経路における遺伝子の多型は，クローン病患治療のリスクになる可能性があり，遺伝子学的及び治療法が類似している潰瘍性大腸炎においても同様のリスクがあると考えられる。また，潰瘍性大腸炎患者においても，IL-23 の亢進が疾患進行に寄与することが報告されている[6),7)]。潰瘍性大腸炎患者の粘膜固有層にみられる CD^{4+}T 細胞において，IL-23R 遺伝子や，その下流にあたる IL-17，RORC の発現頻度が高いことが報告されている。このことから，潰瘍性大腸炎患者は Th-17 やリンパ球，キラー細胞等の IL-23 関連細胞が活性化され，慢性的腸炎及び上皮細胞傷害が引き起こされていることが示唆される。

本剤の潰瘍性大腸炎患者における臨床試験では，IL-12 及び IL-23 阻害による生物学的応答の検討や，本剤による治療効果又は潰瘍性大腸炎に関連する遺伝子やたん白質の同定のため，血清中及び組織（バイオプシー検体）中のバイオマーカーを評価した。

バイオマーカーの検討は，UCO3001 試験でランダム化された症例のうち，最初の 60 %にあたる 574 例（生物学的無効経験のある被験者：287 例，生物学的無効経験のない被験者：287 例）を対象として実施した。この被検者集団は，評価内で差異を特定するために十分なサンプルサイズになるよう，UCO3001 試験の全体集団と同様の被検者背景及び疾病特異性を持つ被検者が選択された。健康成人からも血清中及び組織（バイオプシー検体）を採取し，潰瘍性大腸炎患者との比較のためにコントロール群として評価した。

血清中バイオマーカーを検討した結果，寛解導入期の本剤による治療は，IL-12（interferon gamma [IFNγ]等）及び IL-23(IL-17A 及び IL-22)経路の阻害に一致したパターンで，疾患に関連したサイトカインを減少させることが示された。また，clinical response が認められた被験者では，寛解維持期に本剤の治療を実施することで，バイオマーカーの変化の継続やより一層の変化が認められた。併せて，潰瘍性大腸炎患者の結腸の遺伝子発現プロファイルについても，寛解導入期に本剤もしくはプラセボに対して response が認められた被験者では，寛解導入期に健康成人のレベルへと変化し，寛解維持期により正常化する傾向が認められた。

2.7.2.3.3.1　血清バイオマーカー

UCO3001 試験で得られた 2,318 試料から以下の 12 種を測定した。

- マトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）：MMP-1，MMP-3，MMP-9
- サイトカイン及びサイトカイン受容体：IFN-γ，IL-17A，IL-22，IL-10，IL-2R，TNF，TNFR1
- 急性期反応マーカー：血清アミロイド A（SAA）
- 炎症マーカー：好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（NGAL）

574 例の潰瘍性大腸炎患者から，ベースライン（治験薬投与前），4 週目及び 8 週目，16 週目（寛解導入期の 8 週目において clinical response が認められず，~6 mg/kg の投与を受け，寛解導入期の 16 週目に評価を受けた被験者のみ該当）及び 44 週目に試料を採取し，測定した。また，健康成人の 50 試料も測定した。

標準的な炎症マーカー（CRP，fLF，fCP）についての詳細は，臨床的有効性の概要【2.7.3.2.2.2】に記載する。これら潰瘍性大腸炎患者における炎症マーカーと血清タンパク質には相関が認められた。炎症シグナルに対する応答として共通することから予想されるように，SAA と CRP との相関（r=0.59; p<0.0001)が認められた。また NGAL 及び TNFR1 についても同様に，CRP との相関が認められた（NGAL; r=0.47，TNFR1; r=0.41; p<0.0001）。IL-17A は fCP 及び fLF と相関が認められた（fCP; r=0.47，fLF; r=0.46; p<0.0001）。統計的には有意であるものの（p<0.0001），探索的バイオマーカーと Mayo スコアとの相関は弱かった（r<0.35）。

ベースラインと寛解導入期及び寛解維持期にバイオマーカーを評価して，疾患と本剤に対する薬剤応答との関連を検討し，以下が示された。

潰瘍性大腸炎を特徴づけるバイオマーカーとして，健康成人と比較して潰瘍性大腸炎患者の血清中では SAA，INFγ，IL-17A，IL-22，NGAL，MMPs 及び TNF の上昇が認められた（1.5 倍を超える上昇; p<0.05）。

- IL-2R 及び TNFR1 のレベルは潰瘍性大腸炎患者と健康成人とで類似していた。IL-10 については健康成人では定量限界（0.25 pg/mL）以下であったため，潰瘍性大腸炎患者における変化は評価しなかった。健康成人と比較したとき，生物学的製剤無効経験のある被験者（287 例）とない被験者（287 例）とで異なる発現を示す血清タンパク質は認められなかった。
- 潰瘍性大腸炎患者では健康成人と比較して TNF の上昇が認められたが，寛解導入期及び寛解維持期のいずれにおいても本剤の投与により TNF の中和は認められなかった。これは，クローン病患者を対象とした本剤の第 III 相試験において認められた結果と一致した [5)]。
- 本剤投与後の最も早い測定時点である寛解導入期 4 週目の時点で，血清中バイオマーカー（IFN-γ，SAA，IL-17A 及び IL-22）の減少が認められた（ベースラインから 1.5 倍超の減少; p<0.05）。
- 寛解導入期 8 週目には，SAA 及びサイトカイン（IFN-γ， IL-17A 及び IL-22）の健康成人のレベルへの変動，MMP 群，IL-10，NGAL の減少の傾向が認められた。delayed-responder における IFN-γ， IL-17A 及び IL-22 は，8 週目に clinical response が認められた被験者と同様に減少した。寛解維持期 44 週目に clinical remission が達成された被験者では，SAA，IFN-γ，IL-17A ，IL-22，IL-10，MMR 群及び NGAL は健康成人と同様のレベルまで減少した。一方，寛解維持期 44 週目に clinical remission が達成されなかった被験者については，それらバイオマーカーの減少の程度が小さかった。また，寛解導入期 8 週目及び寛解維持期 44 週目に clinical response が認められなかった被験者においても，潰瘍性大腸炎に関連するバイオマーカーの減少が認められたが，その程度は clinical response が認められた被験者よりも小さかった。
- プラセボ群におけるバイオマーカーの評価から，以下が示された。

- 寛解導入期 8 週目に clinical response が認められたプラセボ群の被験者では，SAA，IL-17A，IFN-γ のベースラインからの減少が認められた。本剤投与によって clinical response が認められた被験者に比べて，減少の程度はおおむね小さかった。また，寛解導入期及び寛解維持期にプラセボが投与され，寛解維持期 44 週目に clinical remission を達成した被験者（11 例）では，これらのバイオマーカー及び IL-10 及び MMP-9 の減少が認められ，炎症症状と疾患進行が妨げられたことが示唆された。
- 寛解導入期における本剤の単回投与後，寛解維持期 44 週目に clinical remission を達成した被験者（寛解導入期に本剤が投与され，8 週目で clinical response が認められて寛解維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者）では，寛解維持期で血清タンパク質の更なる減少は認められなかった。寛解維持期で本剤に割り付けられた被験者では更なる減少が認められたことから，寛解維持期における本剤の投与は，疾患関連バイオマーカーに対して有益性があることが示唆された。
- 寛解導入期 8 週目に clinical response が認められなかったプラセボ群の被験者では，いずれのバイオマーカーも減少は認められなかった。寛解導入期 8 週目に clinical response が認められず，~6 mg/kg が投与されて 16 週目に評価を受けた被験者では，寛解導入期 0 週目に本剤が投与された被験者と同様のバイオマーカーの減少が認められた。

・ 寛解導入期 8 週目に clinical response が認められた被験者と clinical response が認められなかった被験者とを，ベースラインの値で分離するバイオマーカーは認められなかった。

・ 生物学的製剤の無効経験がある被験者と無効経験がない被験者（主に生物学的製剤の治療経験がない被験者）で，血清マーカーの正常化に違いは認められなかった。

・ クローン病患者を対象とした第 III 相寛解導入試験の 6 週目で認められた，本剤による IFN-γ，SAA，IL-17A， IL-22 の減少は，潰瘍性大腸炎患者を対象とした UCO3001 寛解導入試験の 8 週目において認められた結果と類似していた。クローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者のいずれも clinical response の認められた被験者では，寛解維持期の本剤の投与によって，これらバイオマーカーは同様に減少した。

以上の結果から，本剤が疾患又は疾患メカニズムに関連した血清バイオマーカーを寛解導入期に減少させ，寛解維持期においてもその減少を維持させるか更に減少させることが示された。

2.7.2.3.3.2 組織中の遺伝子発現

UCO3001 試験では，内視鏡で粘膜炎症が認められた部位から，粘膜バイオプシー試料を採取した。寛解導入期 8 週目，16 週目（該当する場合）及び寛解維持期 44 週目に同じ箇所からの試料採取を可能とするため，スクリーニング時にバイオプシー試料を採取した箇所（肛門縁からの間隔）を記録した。550 例の潰瘍性大腸炎患者，18 例の健康成人から 1,613 のバイオプシー試料を収集し，遺伝子発現を解析した。

潰瘍性大腸炎に関連する遺伝子発現プロファイルを定義するため潰瘍性大腸炎患者及び健康成人の遺伝子発現を比較した。その結果，潰瘍性大腸炎患者の遺伝子発現プロファイルは，潰瘍性

大腸炎の病態生理学と一致し，炎症反応遺伝子，組織リモデリングや創傷治癒，宿主－微生物相互作用，腸透過性，及び溶質輸送に関連する遺伝子発現[9]の変化が認められた。生物学的製剤の無効経験がある被験者と無効経験がない被験者において，ほぼ一致したプロファイルが示された。

ベースライン，寛解導入期 8 週目，16 週目（該当する場合）及び寛解維持期 44 週目において，潰瘍性大腸炎に関連する遺伝子発現プロファイルと組織所見スコア（Geboes スコアの合計）は有意な相関が認められた（r~0.5; p<0.0001）。また，本剤投与による Geboes 組織所見スコアの変化と遺伝子発現プロファイルにも有意な相関が認められ，遺伝子発現プロファイルは潰瘍性大腸炎における炎症状態の変化を反映することが示唆された。

寛解導入期 0 週目に本剤又はプラセボが投与され，8 週目に clinical response が認められた被験者では遺伝子発現プロファイル及びパスウェイの有意な正常化が認められた一方，clinical response が認められなかった被験者では有意な正常化が認められなかった。しかしながら，本剤が投与されて寛解導入期 8 週目に clinical response が認められず，本剤の 2 回目の投与によって clinical response が認められた被験者では，寛解導入期 16 週目に正常化が認められた。

寛解維持期 44 週に clinical remission を達成した被験者では，寛解維持期に，疾患関連の遺伝子発現プロファイル及びパスウェイの更なる正常化が認められた。寛解導入期における本剤の単回投与後，寛解維持期にプラセボ群に割り付けられ，寛解維持期 44 週目に clinical remission を達成した被験者では，寛解維持期に本剤群に割り付けられた被験者と比較して，寛解維持期 44 週目の正常化の程度が小さかった。寛解維持期 44 週に clinical remission を達成しなかった被験者では，遺伝子発現プロファイル及びパスウェイの部分的な正常化が認められた。

ベースラインの遺伝子発現プロファイルについて，プラセボ群で clinical response が認められた被験者に比べてプラセボ群で clinical response が認められなかった被験者では，顕著に偏りが認められた。すなわち，細胞や分子レベルでの疾患の重症度によって response の可能性が分離できることが示唆された。一方，本剤群で clinical response が認められた被験者と clinical response が認められなかった被験者では，ベースラインの偏りに違いは認められなかった。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体の評価では，血清中ウステキヌマブ共存下でも抗ウステキヌマブ抗体が検出できる高感度な測定法を用いた。クローン病患者を対象とした治験（CRD3001，CRD3002 及び CRD3003 試験）における測定法と同じ測定法を用いたが，特異性カットオフ値を変更したため，クローン病患者を対象とした治験と比較して UCO3001 試験では，抗ウステキヌマブ抗体の偽陽性率が高くなった。そのため，カットオフ値変更前と比べて抗ウステキヌマブ抗体の陽性率が高くなる可能性が想定された。【2.7.1.1.2.2】

UCO3001 寛解導入試験及び寛解維持試験共に，クローン病患者を対象とした治験（CRD3001，CRD3002 及び CRD3003 試験）における抗体陽性の定義と同様に，本剤投与後，本剤の検出の有無にかかわらず，1 時点以上の試料が抗体陽性であった場合に被検者単位での陽性例とした。

2.7.2.4.1.1 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にした第 III 相試験における抗ウステキヌマブ抗体陽性の割合

寛解維持試験に組み入れられ，寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目まで（計 52 週間）の免疫原性の要約を表 2.7.2-21 に，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の一覧を表 2.7.2-24 に示した。

寛解導入試験において，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 635 例のうち，4 例（0.6 %）が 8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した。

寛解導入試験と寛解維持試験の両方で本剤が投与され，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 505 例のうち，23 例（4.6 %）が寛解維持期の 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した。実臨床での本剤の投与法を反映しているため，この集団における抗体陽性率が実臨床に最も関連しているものと考える（表 2.7.2-24）。

寛解維持試験にてランダム化され，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 523 例（本剤投与群 348 例，プラセボ群 175 例）において，90 mg q12w 群の抗体陽性率（3.5 %）と 90 mg q8w 群の抗体陽性率（3.4 %）に大きな差は認められず，プラセボ群の抗体陽性率（9.1 %）が最も高かった（表 2.7.2-24）。

寛解導入試験又は寛解維持試験にて本剤の投与を受け，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 680 例において，44 週目までに抗体陽性が認められた被験者は 39 例（5.7 %）であった。delayed-responder157 例においては，11 例（7.0 %）が抗体陽性であった（表 2.7.2-24）。

日本人被験者では，寛解導入期に本剤の投与を受け，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者のうち，8 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 0 週目に～6 mg/kg 群の投与もしくは 130 mg 群の投与を受けた 73 例のうち～6 mg/kg 群の投与を受けた 1 例のみ（1.4%）であった。それに加え，0 週目にプラセボ投与を受けた後に 8 週目に～6 mg/kg 投与を受けた 24 例のうち，1 例（4.2 %）が 16 週目に抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された【2.7.3.2.1.8 (2)】。寛解維持期に抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者はプラセボ群 28 例のうち 2 例（7.1 %），90mg q12w 群の皮下投与を受けた 19 例のうち 1 例（5.3 %）であり，90mg q8w 群の皮下投与を受けた 20 例及び delayed-responder の 18 例においては抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者はいなかった【2.7.3.2.2.8 (2)】。

2.7.2.4.1.2 免疫原性に対する免疫調節薬の影響

寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合を，寛解導入試験ベースラインでの免疫調節薬（6-MP/AZA/MTX）併用の有無ごとに表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23 に示した。

免疫調節薬併用ありの被験者 193 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 6 例（3.1 %），免疫調節薬併用なしの被験者 487 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 33 例（6.8 %）であった。

免疫調節薬の使用ありの被検者において抗ウステキヌマブ抗体の発現は低く，特に delayed-responder に顕著にその傾向が認められた一方で，ベースライン時の免疫調節薬の使用の有無は，寛解維持期にプラセボ投与を受けた被検者集団においては，抗ウステキヌマブ抗体の発現に影響を与えなかった。したがって，免疫原性に対する免疫調節薬の影響は不明である。

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

血清中ウステキヌマブ濃度と抗ウステキヌマブ抗体の有無（陽性もしくは陰性）の関連性について，ランダム化された被験者を対象に評価した。抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者では，陰性の被験者に比べて血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が低値を示した（【5.3.5.1.1-2】CNTO1275UCO3001/Maintenance/Sec5.2.2）。なお，寛解維持試験でプラセボ群に割り付けられた被験者については，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者及び陰性の被験者のいずれも 12 週目以降に血清中ウステキヌマブ濃度が定量限界以下になったため比較できなかった。

抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者において，寛解維持試験で最初に抗体陽性が認められた前後で平均トラフ濃度を比較した結果，明確な傾向は認められなかった（図 2.7.2-16）。抗ウステキヌマブ抗体の発現が血清中ウステキヌマブ濃度に与える影響は大きくはなく，母集団薬物動態解析で抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者のクリアランスが 14 %増加すると推定された結果とも一致した。

2.7.2.4.1.4 中和抗体

寛解導入期において， 8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した 4 例のうち，2 例が中和抗体陽性を示した。寛解維持期においては， 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者 39 例のうち，11 例（28.2 %，全体集団においては 1.6 %）が中和抗体陽性を示した。なお，日本人被検者においては寛解導入期に抗ウステキヌマブ抗体陽性と判定された被験者のうち，寛解導入期 0 週目に～6 mg/kg 投与を受けた後に寛解維持期にプラセボ投与を受けた 1 例，及び寛解維持期 q12w 群の 1 例が中和抗体陽性を示した。

2.7.2.4.1.5 抗ウステキヌマブ抗体陽性の発現期間

抗ウステキヌマブ抗体陽性を一時的な発現（抗ウステキヌマブ抗体陽性が本剤投与後に 1 回のみ認められた場合）と持続的な発現（抗ウステキヌマブ抗体陽性が本剤投与後に 2 回以上認められた場合）に分類した。その結果， 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者 39 例のうち 17 例（43.6 %）が一時的な発現に分類された（表 2.7.2-24）。

2.7.2.4.1.6 抗ウステキヌマブ抗体が有効性に与える影響

寛解導入試験において，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 635 例のうち，4 例（0.6 %）が 8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した。抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した 4 例のうち 1 例が 8 週目に clinical remission を達成し，2 例が 8 週目に clinical response を認めた。しかしながら，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者は非常に少数であったため，結果は解釈できない。

寛解維持試験において，抗ウステキヌマブ抗体は複数の有効性の評価項目に明らかな影響を与えなかった【2.7.3.2.1.8】。しかし，寛解維持期においても，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被検者数は少数（28 例）であったことから，結果の解釈には注意すべきであると考える。

2.7.2.4.1.7 抗ウステキヌマブ抗体が安全性に与える影響

UCO3001 寛解導入試験において本剤の投与を受けた被検者のうち投与後 1 時間以内の有害事象の発現率及び寛解維持試験において本剤の投与を受けた被検者のうち注射部位反応の発現率を，抗ウステキヌマブ抗体の発現の有無別に検討した。

寛解導入試験において，抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者のうち，本剤の投与後 1 時間に有害事象が認められた被験者はいなかった。また，同じ被験者集団で本剤の皮下投与後注射部位反応を示した被検者はいなかった。

寛解維持試験において，抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者のうち，注射部位反応を示した被検者はいなかった。【2.7.4.4.2】。

2.7.2.4.1.8 潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における免疫原性

寛解導入期及び寛解維持期のいずれにおいても本剤が投与された被検者のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合は，クローン病患者（2.9 % ; 663 例中 19 例）にくらべて，潰瘍性大腸炎患者（4.6 % ; 505 例中 23 例）で高かった（表 2.7.2-13）。

寛解維持試験にてランダム化され，本剤投与群に割り付けられた被験者のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合は潰瘍性大腸炎患者（3.4 % ; 348 例中 12 例）とクローン病患者（2.7 % ; 263 例中 7 例）とで類似していた（表 2.7.2-13）。

潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者の抗ウステキヌマブ抗体の陽性率の差は，潰瘍性大腸炎患者集団の delayed-responder で抗体陽性率が高かったことと，抗体陽性のカットオフ値の変更により偽陽性率が高くなったこと【2.7.1.1.2.2】が影響していると考える。

以上から，潰瘍性大腸炎患者における本剤の免疫原性プロファイルは，クローン病患者とおおむね類似していると考える。

表 2.7.2-13 潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験における免疫原性の要約

	Randomized Subjects to Ustekinumab SC Maintenance After Receiving Ustekinumab IV Induction		Randomized and Nonrandomized Subjects to Ustekinumab SC Maintenance After Receiving Ustekinumab IV Induction	
	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[b]	Ulcerative Colitis[c]	Crohn's Disease[d]
Subjects with appropriate samples from induction Week 0 through maintenance Week 44 [e]	348	263	505	663
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [f,g]	12 (3.4 %)	7 (2.7 %)	23 (4.6 %)	19 (2.9 %)

Abbreviations: q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks.

[a] Includes subjects randomized to Ustekinumab 90 mg SC q8w or q12w in the CNTO1275UCO3001 Maintenance Study.

[b] Includes subjects randomized to Ustekinumab 90 mg SC q8w or q12w in the CNTO1275CRD3003 Maintenance Study.

[c] Includes: 1) Subjects who were randomized to and received ustekinumab 90 mg SC q8w or q12w in the maintenance study; 2) Subjects who were delayed responders to induction ustekinumab dosing, not randomized in the maintenance study, and received ustekinumab 90 mg SC q8w.

[d] Includes: 1) Subjects who were randomized to and received ustekinumab 90 mg SC q8w or q12w in the maintenance study. 2) Subjects who were not randomized in the maintenance study, received a dose of ustekinumab (130 mg IV or 90 mg SC) at maintenance Week 0, in clinical response at maintenance Week 8, and continued to receive ustekinumab 90 mg SC q12w or q8w.

[e] Subjects who had 1 or more samples obtained after their first study agent administration from induction Week 0 through the maintenance Week 44.

[f] Denominator is subjects with appropriate samples at any time from induction Week 0 through maintenance Week 44.

[g] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time from induction Week 0 through maintenance Week 44.

Adapted from: [TPKIR04B.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKIR04B.SAS] 31OCT2018, 14:28 and [TPKIR04C.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKIR04C.SAS] 06NOV2018, 14:15

2.7.2.5　付録

表 2.7.2-14 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (1)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた被験者数	投与経路及び用法・用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275UCO3001 寛解導入試験 評価資料 5.3.5.1.1-1	［副次目的］ 本剤の寛解導入療法の薬物動態，免疫原性及び薬力学［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む］を評価する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者：寛解導入試験 0 週目の Mayo スコアが 6 以上 12 以下，かつ，中央判定者の評価による内視鏡サブスコアが 2 以上と定義される，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎と診断された 18 歳以上の男性又は女性	ランダム化された被験者数：961 プラセボ：319 130 mg：320 ~6 mg/kg：322	被験者をプラセボ，又は本剤 130 mg，もしくは本剤の体重用量別（~6 mg/kg）に割り付け，0 週目に単回 IV 投与した。 *~6 mg/kg ・260 mg（体重≤55 kg） ・390 mg（体重 >55 kg~≤85 kg） ・520 mg（体重 >85 kg）	41 歳 (18－84 歳) 71.2 kg (36.5－177.2 kg)	・本剤 130 mg 又は~6 mg/kg を投与後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し，0 週目の投与 1 時間後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 43.16 μg/mL，~6 mg/kg 群で 127.0 μg/mL であった。8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 130 mg 群で 2.5 μg/mL，~6 mg/kg 群で 8.6 μg/mL であった。 ・~6 mg/kg 群では，本剤の用量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。また，130 mg 群では被験者の体重によらずほぼ同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 635 例のうち，最終観察日の Week 8 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは 4 例（0.6 %）であり，4 例中 2 例（50 %）が中和抗体陽性を示した。 ・本剤が 16 週目までに一度でも投与され，評価可能な試料を有した 822 例のうち，最終観察日の Week 16 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは 18 例（2.2 %）であり，15 例中 4 例（26.7 %）が中和抗体陽性を示した。 ・8 週目に 90 mg 皮下投与を受け，16 週目に抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合は，130 mg 群（4.5 %）の方が~6 mg/kg 群（1.0 %）よりもわずかに高かった。

表 2.7.2-14 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (2)

開発の相 試験番号 試験報告書添付場所	試験の目的（薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた被験者数	投与経路及び用法・用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275UCO3001 寛解維持試験 評価資料 5.3.5.1.1-2	［副次目的］ 本剤の寛解維持療法の薬物動態，免疫原性及び薬力学［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む］を評価する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者：寛解導入試験を完了し，寛解導入試験での治験薬投与によりclinical response が得られた患者	プラセボ：175 90 mg q12w：172 90 mg q8w：176 寛解導入試験でプラセボ投与後にclinical response が認められた被験者：103 寛解導入試験で本剤投与後にclinical response が認められなかった被験者：157	第 III 相寛解導入試験で本剤を IV 投与され，8 週目に response が認められた被験者をプラセボ，又は本剤 90 mg q12w（Week 36 に最終投与）又は 90 mg q8w（Week 40 に最終投与）に割り付け，皮下投与した。 再ランダム化された被験者集団には含まれなかった被験者の投与・用法用量 ・寛解導入試験でプラセボを IV 投与され clinical response が認められた被験者：プラセボ皮下投与 ・寛解導入試験で本剤を IV 投与され clinical response が認められなかった被験者：本剤 90 mg を q8w で皮下投与	41 歳 (18－84 歳) 70.0 kg (36.5－168.2 kg)	・90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても，血清中ウステキヌマブ濃度は 2 回目の投与前に定常状態に達し，44 週目まで維持された。 ・寛解維持期でプラセボ群に割り付けられた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，16 週目以降は定量下限を下回った。 ・血清中トラフ濃度の中央値は，90 mg q12w 群に比べて 90 mg q8w 群で約 3 倍高値であり，それぞれ，0.92 µg/mL－1.19 µg/mL 及び 2.69 µg/mL－3.09 µg/mL であった。 ・寛解導入期において 130 mg の又は~6 mg/kg の投与を受け，寛解維持期にプラセボ皮下投与を受けた被験者では，それぞれ 12 週目又は 20 週目に血清中ウステキヌマブ濃度が定量下限値以下となったことから，この期間以降は寛解導入試験の投与量の影響はなくなると考えた。 ・ウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は，体重が大きい集団で低くなる傾向が認められた。 ・delayed responder の血清中ウステキヌマブ濃度は，responder と比較して，低値である傾向を示した。	・抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 680 例において，52 週目までに抗体陽性が認められた被験者は 39 例（5.7 %）であり，39 例のうち 11 例（28.2 %）が中和抗体陽性を示した。 ・寛解維持試験にてランダム化された被験者において，90 mg q12w 群の抗体陽性率（3.5 %）と 90 mg q8w 群の抗体陽性率（3.4 %）に大きな差は認められず，プラセボ群の抗体陽性率（9.1 %）が最も高かった。 ・抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者では，陰性の被験者に比べて血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が低値を示した。

表 2.7.2-14 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (3)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた 被験者数	投与経路及び用法・ 用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275 CRD3001 参考資料 5.3.5.4.1	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を IV 投与後の薬物動態及び薬力学（CRP, fCP，fLF 及び他の PD バイオマーカーの変化を含む）を検討する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動性のクローン病患者：インフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol を過去に投与されたが一次無効であったか，初期に効果を示したが後に効果が消失した，又は忍容性がなかった患者	90 mg/mL 製剤を用いた試験再開後 740 プラセボ： 245 130 mg： 246 ~6 mg/kg： 249	被験者をプラセボ，又は本剤 130 mg，もしくは本剤の~6 mg/kg *に割り付け，0 週目に単回 IV 投与した。 *~6 mg/kg ・260 mg（体重≤55 kg） ・390 mg（体重>55 kg~≤85 kg） ・520 mg（体重>85 kg）	36 歳 (18－71 歳) 67.0 kg (35.0－172.8 kg)	・本剤 130 mg 又は~6 mg/kg を投与後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し，0 週目の投与 1 時間後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 43.6 µg/mL，~6 mg/kg 群で 129.1 µg/mL であった。8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 130 mg 群で 2.1 µg/mL，~6 mg/kg 群で 6.4 µg/mL であった。 ・~6 mg/kg 群では，本剤の投与量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。130 mg 群では被験者の体重によらず，ほぼ同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 484 例のうち，最終観察日の Week 20 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは 1 例（0.2 %）のみであった。

表 2.7.2-14 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (4)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた 被験者数	投与経路及び用法・ 用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275 CRD3002 参考資料 5.3.5.4.2	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を IV 投与後の薬物動態及び薬力学（CRP，fCP，fLF 及び他の PD バイオマーカーの変化を含む）を検討する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動性のクローン病患者：既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）が効果不十分又は忍容性のなかった患者	90 mg/mL 製剤を用いた試験再開後 627 プラセボ： 208 130 mg： 212 ~6 mg/kg： 207	被験者をプラセボ，又は本剤 130 mg，もしくは本剤の~6 mg/kg *（~6 mg/kg）に割り付け，0 週目に単回 IV 投与した。 *~6 mg/kg ・260 mg（体重 ≤55 kg） ・390 mg（体重 >55 kg~≤85 kg） ・520 mg（体重 >85 kg）	37 歳 (18－77 歳) 70.8 kg (35.0－184.0 kg)	・本剤 130 mg 又は~6 mg/kg を投与後の血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ用量比例性を示し，0 週目の投与 1 時間後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 39.8 µg/mL，~6 mg/kg 群で 124.4 µg/mL であった。8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 130 mg 群で 2.0 µg/mL，~6 mg/kg 群で 6.3 µg/mL であった。 ・~6 mg/kg 群では，本剤の投与量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。130 mg 群では被験者の体重によらず，ほぼ同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 411 例のうち，最終観察日の Week 20 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは 1 例（0.2 %）のみであった。

表 2.7.2-14 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (5)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた 被験者数	投与経路及び用法・ 用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275 CRD3003 参考資料 5.3.5.4.3	［副次評価項目］ クローン病患者に本剤を皮下投与後の薬物動態，免疫原性及び薬力学（CRP，fCP，fLF 及び他の PD バイオマーカーの変化を含む）を検討する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間試験	中等症から重症の活動性のクローン病患者：第 III 相寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 試験又は CNTO1275CRD3002 試験）に組み入れられた被験者	ランダム化された被験者：397 プラセボ：133 90 mg q12w：132 90 mg q8w：132 ランダム化されなかった被験者：884 寛解導入試験でプラセボを IV 投与され clinical response が認められた被験者：123	第 III 相寛解導入試験で本剤を IV 投与され，8 週目に response が認められた被験者をプラセボ，又は本剤 90 mg q12w（Week 36 に最終投与）又は 90 mg q8w（Week 40 に最終投与）に割り付け，皮下投与した。Response の消失基準を満たした場合，90 mg q8w への用量調節ができることとした。 ・寛解導入試験でプラセボを IV 投与され response が認められた被験者には，CRD3003 試験期間中プラセボを皮下投与した。	ランダム化された被験者： 36 歳 (18－75 歳) 69.0 kg (35.0－172.8 kg)	・血清中ウステキヌマブ濃度に対する寛解導入試験の本剤の用量の影響は Week 16 までに認められなくなった。 ・血清中ウステキヌマブ濃度は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれも 2 回目の投与前（それぞれ 12 週目及び 8 週目）に定常状態に達し，44 週目まで維持されたが，プラセボ群では 16 週目以降，その中央値は定量下限を下回った。 ・90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群における血清中トラフ濃度の中央値は，0.61－0.76 μg/mL 及び 1.97－2.24 μg/mL の範囲であった。	・本剤が投与され評価可能な試料を有した 1154 例のうち，寛解導入試験 0 週目から寛解維持試験 Week 44 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは，27 例（2.3 %）であり，27 例中 20 例では抗体価は 1:800 以下であった。27 例中 17 例（63.0 %）が中和抗体陽性を示した。 ・寛解維持試験でランダム化され，評価可能な試料を有した 396 例のうち，寛解導入試験 0 週目から寛解維持試験 Week 44 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示したのは，14 例（3.5 %）であった。

表 2.7.2-14 臨床試験におけるウステキヌマブの薬物動態及び免疫原性の要約 (5)

開発の相 試験番号 試験報告書 添付場所	試験の目的 （薬物動態関連）	試験デザイン	対象	組み入れた 被験者数	投与経路及び用法・ 用量	年齢［中央値 (範囲)］ 体重［中央値 (範囲)］	薬物動態結果	免疫原性結果
第 III 相 CNTO1275 CRD3003 （つづき） 参考資料 5.3.5.4.3				寛解導入試験でプラセボを IV 投与され clinical response が認められなかった被験者：285 寛解導入試験で本剤を IV 投与され clinical response が認められなかった被験者：476	・寛解導入試験でプラセボを IV 投与され response の認められなかった被験者には，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 130 mg を IV 投与した。8 週目に response が認められた場合は引き続き本剤 90 mg の q12w 皮下投与し，response が認められなかった場合は投与を中止した。 ・寛解導入試験で本剤を IV 投与され response の認められなかった被験者には，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与した。8 週目に response が認められた場合は引き続き本剤 90 mg の q8w 皮下投与し，response が認められなかった場合は投与を中止した。		・response の消失の基準を満たした被験者集団の血清中ウステキヌマブ濃度は，基準を満たさなかった被験者集団に比べて概して低値の傾向を示した。 ・寛解導入試験で本剤の IV 投与で response が認められず，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与された被験者のうち，8 週目に response が認められた被験者と認められなかった被験者とでは同様の血清中ウステキヌマブ濃度を示した。 ・免疫調節薬の併用による血清中ウステキヌマブ濃度への影響は認められなかった。	・本剤単回 IV 投与を受け，寛解維持試験で本剤に割り付けられた被験者ではプラセボに割り付けられた被験者に比べて抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した割合が小さかった。 ・免疫調節薬併用ありの被験者では抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 1.9 %，免疫調節薬併用なしの被験者では抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 2.6 %であった。 ・抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者では，陰性の被験者に比べて血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が低値を示した。

表 2.7.2-15 寛解導入期における日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度

	本剤投与群			
	130 mg 群		~6 mg/kg 群 [a]	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
薬物動態解析対象集団 [a]	34	287	39	281
0 週目，投与前				
N	34	284	39	278
平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.28 (3.178)	0.00 (0.000)	1.16 (11.065)
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
範囲	(0.0; 0.0)	(0.0; 39.5)	(0.0; 0.0)	(0.0; 139.4)
0 週目，投与 1 時間後				
N	34	274	39	273
平均値（標準偏差）	45.50 (8.464)	42.30 (11.723)	129.94 (27.435)	126.29 (33.330)
中央値	43.08	42.75	122.32	126.91
四分位範囲	(39.81; 52.13)	(37.39; 47.82)	(108.51; 151.71)	(108.73; 145.49)
範囲	(29.8; 61.6)	(0.0; 92.0)	(82.0; 184.0)	(0.0; 253.4)
3 週目				
N	34	272	39	268
平均値（標準偏差）	12.77 (3.827)	13.28 (3.686)	36.67 (9.402)	36.38 (10.286)
中央値	12.31	13.16	34.57	36.70
四分位範囲	(10.11; 15.36)	(11.12; 15.41)	(29.43; 43.55)	(29.76; 43.64)
範囲	(5.1; 22.8)	(0.0; 26.3)	(20.9; 57.1)	(7.7; 68.5)
6 週目				
N	34	273	39	262
平均値（標準偏差）	7.37 (2.826)	7.77 (3.354)	20.10 (6.648)	21.38 (8.112)
中央値	7.31	8.25	18.14	21.31
四分位範囲	(5.40; 9.32)	(5.05; 9.99)	(15.22; 25.51)	(15.56; 27.06)
範囲	(1.2; 13.7)	(0.0; 17.7)	(10.4; 34.7)	(0.3; 42.5)
8 週目 [b]				
N	30	228	36	224
平均値（標準偏差）	2.66 (1.504)	2.73 (1.837)	7.40 (4.046)	9.14 (5.509)
中央値	2.28	2.55	6.38	9.25
四分位範囲	(1.68; 3.87)	(1.41; 3.39)	(4.26; 9.05)	(4.51; 12.95)
範囲	(0.0; 6.9)	(0.0; 11.8)	(2.5; 16.9)	(0.0; 27.6)

単位：μg/mL

a Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

b Prior to study agent administration for subjects who received treatment at 8 weeks.

[TJPPKCONC01.RTF]
[/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPPKCONC01.SAS]
12NOV2018, 02:26 [TNJPPKCONC01.RTF]
[/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TNJPPKCONC01.SAS]
12NOV2018, 02:29

表 2.7.2-16 寛解維持期における日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度(1)

	プラセボ投与群 [a,]		本剤投与群			
			90 mg q12w 群		90 mg q8w 群	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
薬物動態解析対象集団	28	147	19	153	20	156
0 週目						
N	27	118	16	131	19	127
平均値（標準偏差）	7.00 (4.645)	7.67 (5.841)	8.45 (4.512)	8.06 (6.007)	6.69 (3.843)	8.75 (6.405)
中央値	5.66	5.45	9.01	6.25	5.44	8.03
四分位範囲	(3.18; 10.45)	(2.67; 12.30)	(4.28; 11.25)	(2.89; 12.59)	(3.91; 10.04)	(3.16; 13.73)
範囲	(1.1; 19.9)	(0.0; 24.3)	(1.8; 16.4)	(0.4; 27.6)	(1.6; 14.6)	(0.2; 24.2)
4 週目						
N	28	142	19	150	18	150
平均値（標準偏差）	2.52 (2.045)	2.86 (3.026)	10.58 (3.834)	9.44 (4.595)	10.17 (3.655)	9.45 (4.942)
中央値	2.08	1.86	10.80	9.44	11.12	9.72
四分位範囲	(1.10; 3.44)	(0.83; 3.80)	(8.66; 13.14)	(5.46; 12.36)	(8.66; 11.71)	(5.07; 13.11)
範囲	(0.3; 9.7)	(0.0; 12.5)	(3.7; 17.1)	(0.8; 21.5)	(3.4; 15.9)	(0.0; 21.8)
8 週目						
N	28	142	19	142	18	148
平均値（標準偏差）	0.98 (0.939)	1.21 (1.467)	4.18 (2.844)	3.91 (3.200)	3.27 (1.995)	3.97 (3.253)
中央値	0.75	0.74	3.20	2.98	2.96	3.12
四分位範囲	(0.29; 1.29)	(0.27; 1.55)	(2.13; 5.27)	(1.72; 4.59)	(2.26; 3.69)	(1.66; 5.13)
範囲	(0.0; 4.3)	(0.0; 8.7)	(0.5; 10.8)	(0.0; 15.9)	(0.7; 9.7)	(0.0; 14.7)
12 週目						
N	28	137	19	141	16	146
平均値（標準偏差）	0.40 (0.464)	0.52 (0.702)	1.51 (1.195)	1.68 (1.778)	8.97 (3.306)	8.36 (3.799)
中央値	0.28	0.30	1.03	1.23	9.75	8.91
四分位範囲	(0.00; 0.53)	(0.00; 0.73)	(0.72; 2.53)	(0.58; 2.08)	(5.55; 11.59)	(5.08; 11.34)
範囲	(0.0; 2.2)	(0.0; 3.4)	(0.0; 4.4)	(0.0; 12.0)	(3.3; 13.3)	(0.0; 16.1)
16 週目						
N	28	130	18	136	17	138
平均値（標準偏差）	0.15 (0.279)	0.27 (0.567)	9.10 (4.404)	6.98 (3.582)	2.70 (1.401)	3.35 (2.460)
中央値	0.00	0.00	10.24	5.87	2.89	2.69
四分位範囲	(0.00; 0.28)	(0.00; 0.32)	(4.68; 11.81)	(4.12; 9.84)	(1.68; 3.39)	(1.53; 4.51)
範囲	(0.0; 1.3)	(0.0; 4.8)	(1.7; 19.7)	(0.0; 16.7)	(0.4; 5.1)	(0.0; 11.5)
20 週目						
N	27	127	18	133	17	140
平均値（標準偏差）	0.06 (0.198)	0.12 (0.295)	3.19 (1.775)	2.80 (2.046)	8.85 (3.339)	8.20 (3.707)
中央値	0.00	0.00	2.68	2.30	9.63	8.78
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.98; 4.29)	(1.47; 3.51)	(5.33; 11.21)	(5.17; 10.76)
範囲	(0.0; 1.0)	(0.0; 2.1)	(0.0; 6.8)	(0.0; 11.4)	(3.0; 14.7)	(0.8; 18.1)
24 週目						
N	27	125	17	126	17	132
平均値（標準偏差）	0.04 (0.185)	0.07 (0.179)	1.24 (0.903)	1.26 (1.177)	3.09 (1.885)	3.36 (2.314)
中央値	0.00	0.00	0.88	0.93	2.88	2.74
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.75; 1.58)	(0.48; 1.65)	(2.04; 3.42)	(1.85; 4.10)
範囲	(0.0; 1.0)	(0.0; 1.1)	(0.0; 3.8)	(0.0; 9.1)	(0.8; 9.0)	(0.0; 11.1)

表 2.7.2-16 UCO3001 寛解維持試験においてランダム化された日本人及び日本人以外における血清中ウステキヌマブ濃度(2)

	プラセボ投与群 [a]		本剤投与群			
			90 mg q12w 群		90 mg q8w 群	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
28 週目						
N	24	120	18	130	17	132
平均値（標準偏差）	0.03 (0.168)	0.03 (0.118)	8.63 (3.638)	7.42 (4.910)	9.19 (3.522)	8.48 (3.780)
中央値	0.00	0.00	9.83	6.19	10.05	9.08
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(4.55; 10.48)	(4.35; 10.22)	(5.34; 10.93)	(5.25; 11.23)
範囲	(0.0; 0.8)	(0.0; 0.9)	(4.1; 14.8)	(0.0; 46.3)	(3.5; 14.2)	(0.9; 16.6)
32 週目						
N	25	108	18	126	17	131
平均値（標準偏差）	0.02 (0.121)	0.14 (1.093)	2.82 (2.002)	3.01 (2.432)	3.06 (1.382)	3.48 (2.432)
中央値	0.00	0.00	1.94	2.59	2.82	2.92
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.63; 3.87)	(1.59; 3.53)	(2.23; 3.75)	(1.94; 4.36)
範囲	(0.0; 0.6)	(0.0; 11.1)	(0.7; 9.1)	(0.0; 18.1)	(1.1; 6.8)	(0.0; 11.4)
36 週目						
N	24	103	18	122	15	133
平均値（標準偏差）	0.02 (0.088)	0.11 (0.810)	1.23 (1.018)	1.24 (1.021)	8.97 (3.347)	8.42 (3.694)
中央値	0.00	0.00	0.86	0.97	9.67	9.00
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.61; 1.41)	(0.58; 1.62)	(6.12; 11.54)	(5.21; 10.94)
範囲	(0.0; 0.4)	(0.0; 7.3)	(0.0; 4.3)	(0.0; 6.9)	(3.7; 14.3)	(0.4; 16.8)
40 週目						
N	23	101	17	121	17	136
平均値（標準偏差）	0.02 (0.103)	0.03 (0.202)	9.11 (3.857)	7.25 (3.585)	2.92 (1.988)	3.44 (2.352)
中央値	0.00	0.00	9.02	6.52	2.46	2.83
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(5.42; 11.50)	(4.56; 9.86)	(2.16; 3.49)	(1.91; 4.36)
範囲	(0.0; 0.5)	(0.0; 1.9)	(4.0; 16.1)	(0.0; 15.2)	(0.7; 8.8)	(0.0; 10.6)
44 週目						
N	24	98	17	116	17	129
平均値（標準偏差）	0.03 (0.127)	0.01 (0.070)	3.64 (2.761)	2.94 (2.000)	11.35 (3.111)	8.40 (3.708)
中央値	0.00	0.00	2.83	2.48	10.98	8.99
四分位範囲	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.78; 4.13)	(1.71; 3.74)	(9.72; 13.68)	(5.40; 11.05)
範囲	(0.0; 0.6)	(0.0; 0.5)	(1.2; 10.3)	(0.0; 9.7)	(3.4; 17.1)	(0.8; 20.1)

単位：μg/mL

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

[TJPPKCONC01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TPKCONC01.SAS] 16NOV2018, 00:56
[TNJPPKCONC01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TPKCONC01N.SAS] 16NOV2018, 00:56

表 2.7.2-17 寛解維持期 0 週目の Clinical Response ステータスごとの寛解導入期における血清中ウステキヌマブ濃度

	130 mg IV at Induction Week 0		6 mg/kg IV[a] at Induction Week 0	
	Induction Week 8 Responders[b]	Induction Delayed Responders[c]	Induction Week 8 Responders[b]	Induction Delayed Responders[c]
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were treated in the maintenance study	174	90	206	67
Week 0, 1 hour postadministration				
N	162	84	197	63
Mean (SD)	44.11 (9.735)	44.07 (9.370)	129.91 (27.429)	128.84 (30.176)
Median	43.97	42.89	127.55	124.43
IQ range	(38.19; 50.50)	(37.79; 48.63)	(111.40; 146.23)	(105.84; 146.59)
Range	(7.1; 92.0)	(25.0; 68.6)	(58.4; 253.4)	(82.0; 226.0)
Week 2				
N	159	87	194	64
Mean (SD)	13.67 (3.748)	13.08 (3.643)	37.33 (9.379)	34.55 (10.607)
Median	13.51	13.07	37.61	33.61
IQ range	(11.25; 15.96)	(10.94; 15.36)	(30.72; 43.98)	(27.29; 41.32)
Range	(1.1; 25.1)	(3.2; 26.3)	(11.0; 63.9)	(9.4; 68.5)
Week 4				
N	163	87	192	59
Mean (SD)	8.22 (3.208)	7.56 (3.422)	22.34 (7.345)	19.23 (7.327)
Median	8.67	7.94	21.53	17.86
IQ range	(5.68; 10.20)	(4.74; 9.91)	(17.12; 27.60)	(14.25; 24.73)
Range	(0.3; 17.7)	(1.0; 16.9)	(2.5; 42.1)	(2.7; 37.4)
Week 8, preadministration				
N	140	84	167	63
Mean (SD)	3.17 (1.971)	2.43 (1.580)	9.77 (5.161)	7.48 (4.935)
Median	2.76	2.25	9.42	5.92
IQ range	(1.81; 4.02)	(1.28; 3.08)	(5.59; 13.57)	(3.85; 11.14)
Range	(0.0; 11.8)	(0.0; 8.7)	(0.2; 27.6)	(0.4; 20.0)

[a] Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight≤55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who were clinical responders at induction Week 8 (as identified by IWRS) and entered into the maintenance study.
[c] Subjects who were not in clinical response to induction Week 0 ustekinumab IV dosing at induction Week 8, received an ustekinumab 90 mg SC at induction Week 8, in clinical response at induction Week 16 (as identified by IWRS), and entered into the maintenance study.

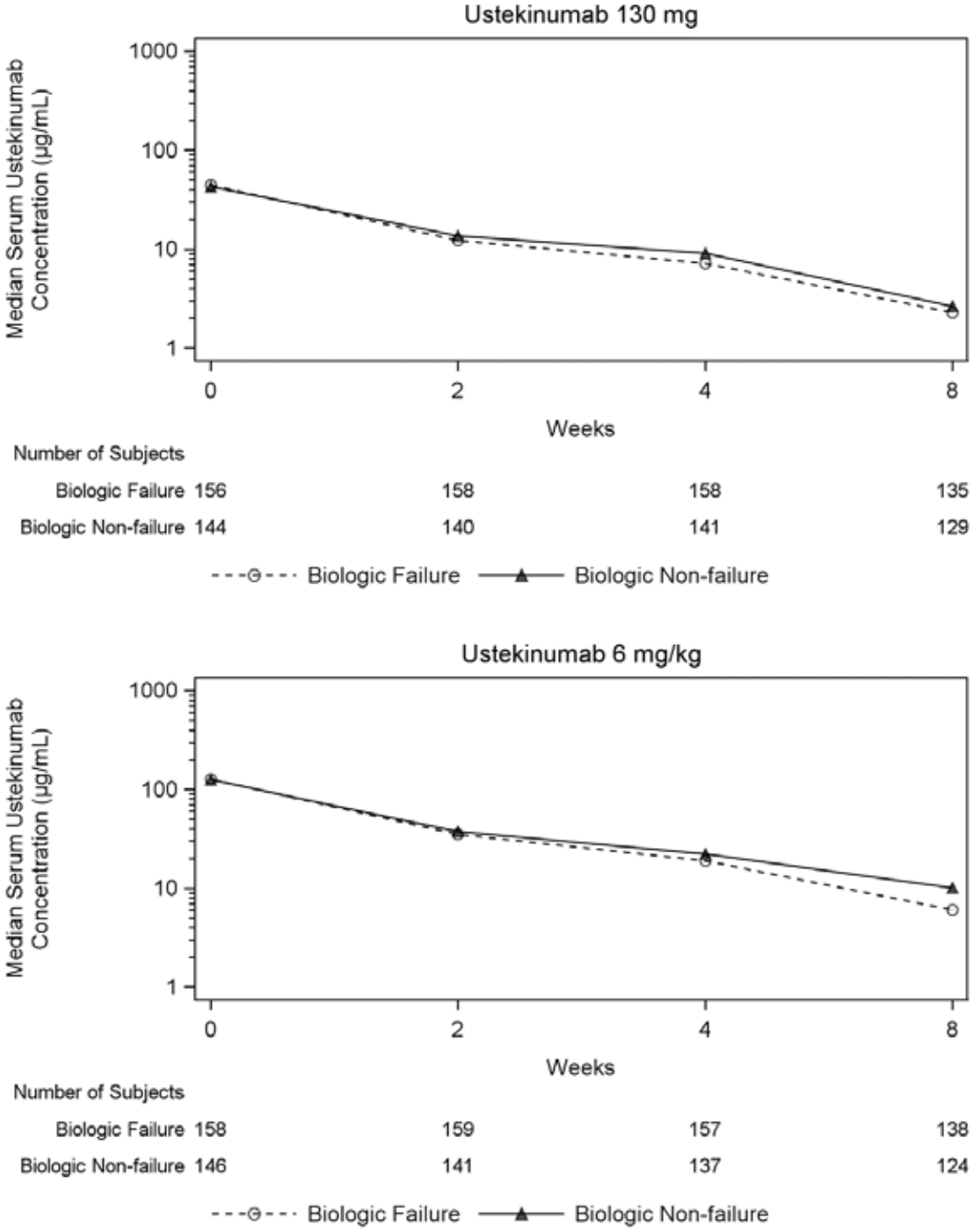
[TPKCONC12.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCONC12.SAS] 09NOV2018, 08:58

表 2.7.2-18 体重別用量ごとの寛解維持期 8 週目における主要評価項目及び副次評価項目を達成した被検者

	Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)[a]		
	260 mg	390 mg	520 mg
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized to ustekinumab 6 mg/kg IV at induction study Week 0	59	193	70
Primary endpoint			
Subjects in clinical remission (global definition) at Week 8[b,g,h]	14 (23.7 %)	24 (12.4 %)	12 (17.1 %)
Subjects in clinical remission (US definition) at Week 8[c,g,i]	16 (27.1 %)	30 (15.5 %)	15 (21.4 %)
Selected secondary endpoints			
Subjects in clinical response at Week 8[d,g,h]	41 (69.5 %)	121 (62.7 %)	37 (52.9 %)
Subjects with endoscopic healing at Week 8[e,g,j]	24 (40.7 %)	45 (23.3 %)	18 (25.7 %)
Subjects with mucosal healing at Week 8[f,g,k,l]	14/57 (24.6 %)	28/189 (14.8 %)	16/69 (23.2 %)

[a] Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
[b] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore > 1.
[c] An absolute stool number ≤3, a Mayo rectal bleeding subscore of 0, and a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
[d] A decrease from baseline in the Mayo score by ≥30 % and ≥3 points, with either a decrease from baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
[e] Endoscopy subscore of the Mayo score of 0 or 1.
[f] Having both endoscopic healing and histologic healing. Histologic healing is defined as 0-<5 % neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions, or ulcerations or granulations.
[g] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to induction Week 8 visit were considered not to be in clinical remission or response, or to have endoscopic healing or mucosal healing at induction Week 8.
[h] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at induction Week 8 were considered not to be in clinical remission or response.
[i] Subjects who were missing all 3 of the Mayo components pertaining to this endpoint (absolute stool number, rectal bleeding subscore, and Mayo endoscopy subscore) at Week 8 visit were considered not to be in clinical remission.
[j] Subjects who had a missing endoscopy subscore at Week 8 were considered not to have endoscopic healing.
[k] Excludes subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 8 due to an unevaluable biopsy (ie, a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors). Note that subjects who had an unevaluable biopsy at induction Week 8, but who did not achieve endoscopic healing, were considered not to have mucosal healing.
[l] Subjects who had a missing endoscopy score or were missing any of the components pertaining to histologic healing endpoint (ie, assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at induction Week 8 were considered not to have mucosal healing.

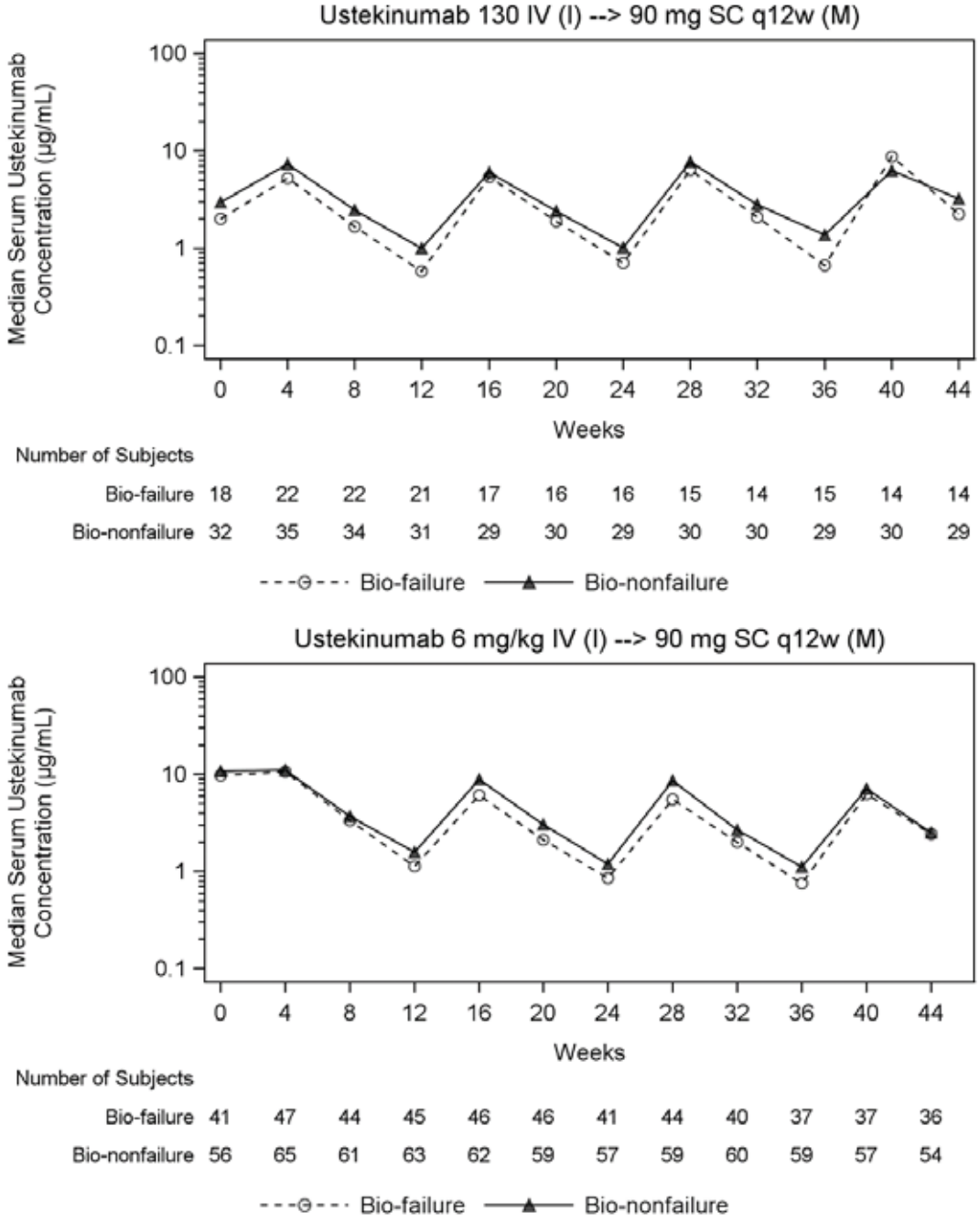
[TEFIND01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFIND01.SAS] 17OCT2018, 14:09

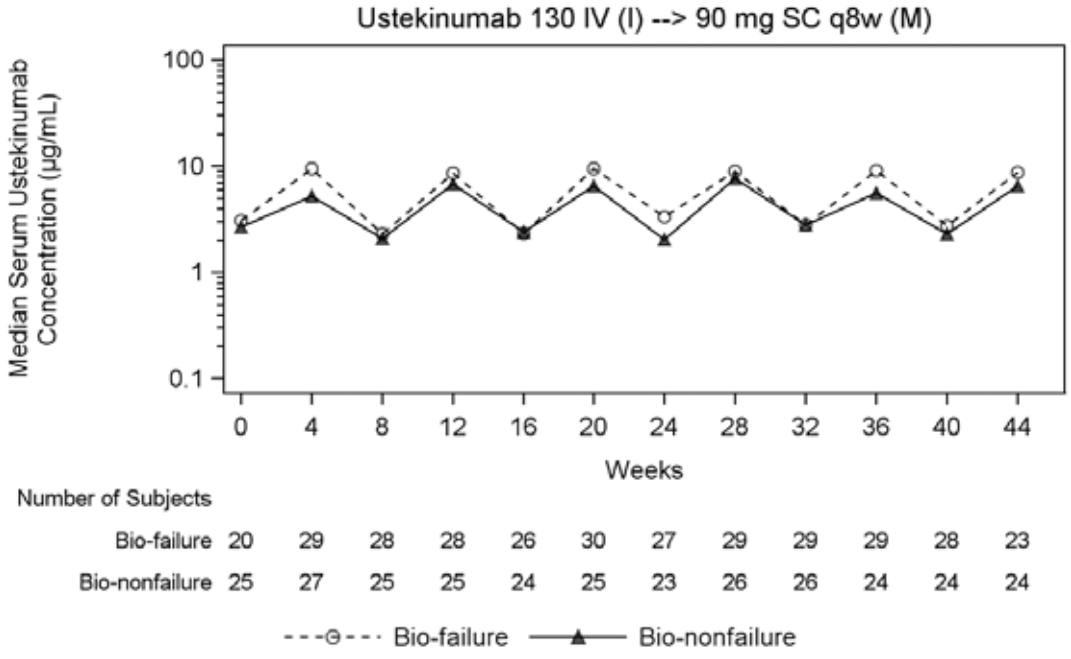


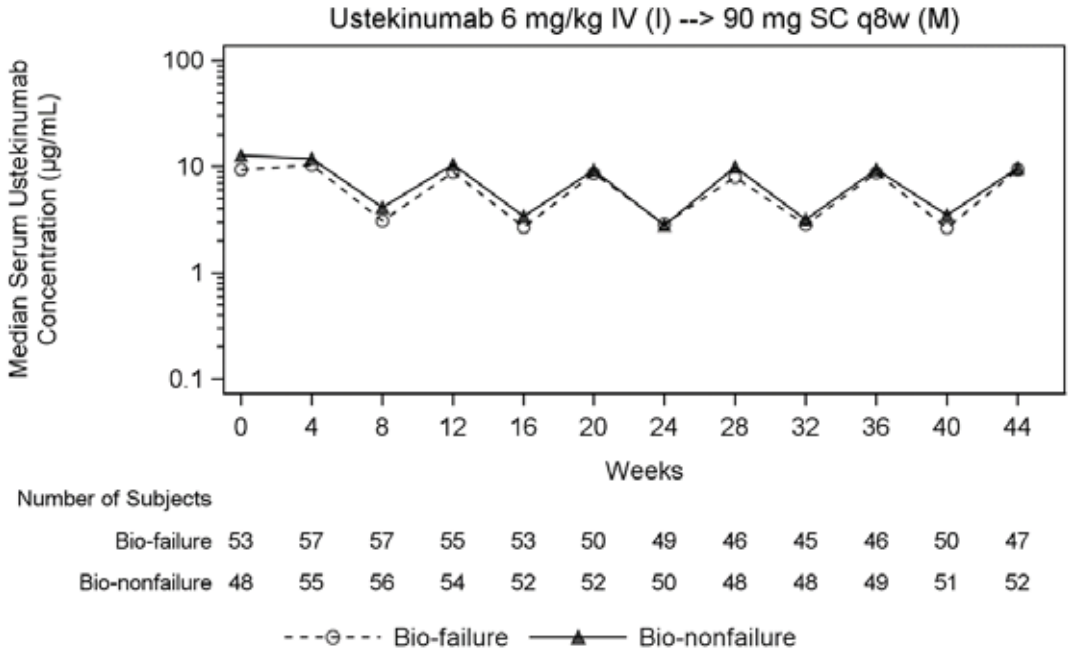
Note: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).

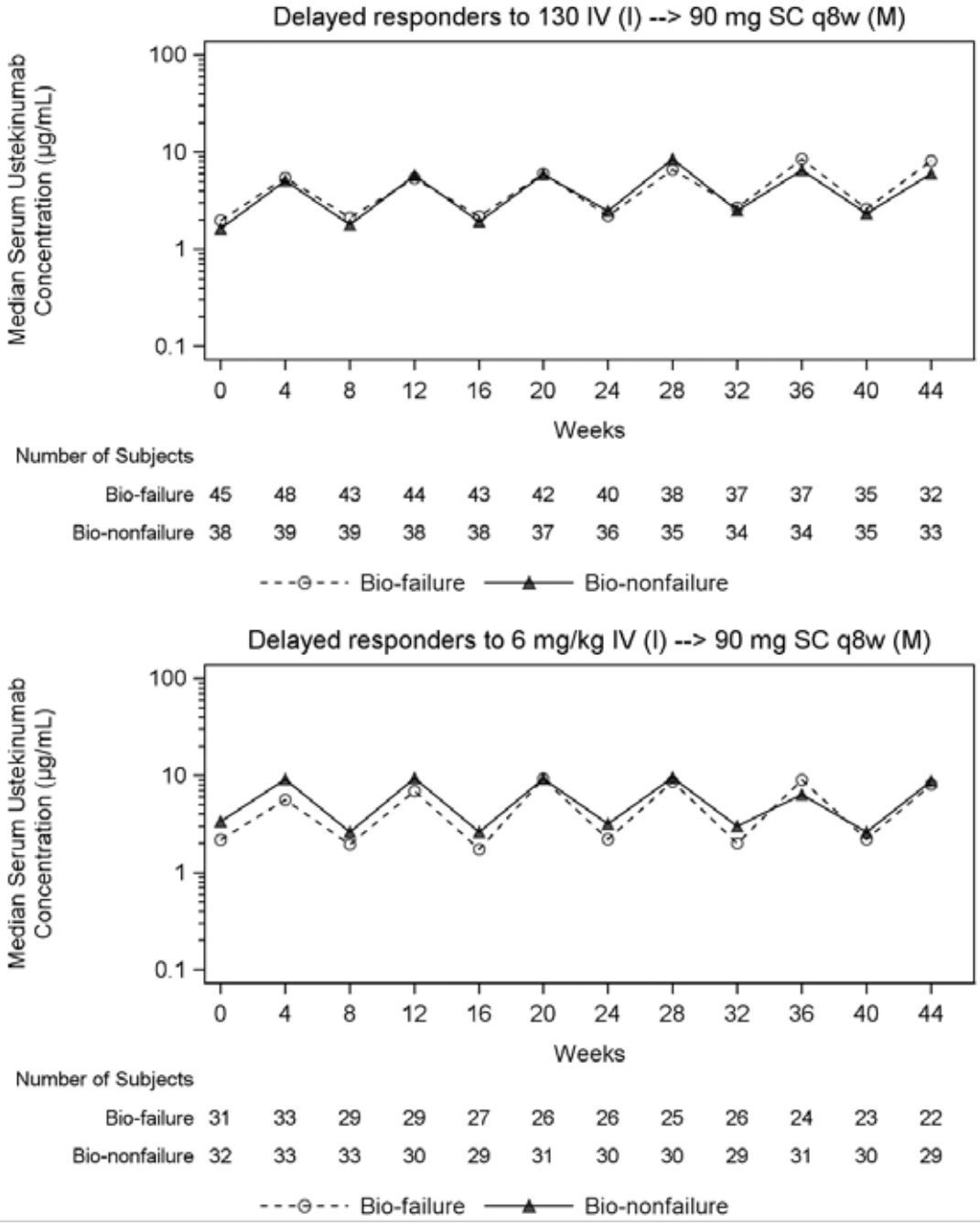
[GPKBIOF01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\GPKBIOF01.SAS] 14AUG2018, 21:21

図 2.7.2-12 寛解導入期における生物学的製剤無効経験の有無ごとの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）


Ustekinumab 130 IV (I) --> 90 mg SC q12w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Bio-failure 18 22 22 21 17 16 16 15 14 15 14 14
Bio-nonfailure 32 35 34 31 29 30 29 30 30 29 30 29
Bio-failure
Bio-nonfailure
Ustekinumab 6 mg/kg IV (I) --> 90 mg SC q12w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Bio-failure 41 47 44 45 46 46 41 44 40 37 37 36
Bio-nonfailure 56 65 61 63 62 59 57 59 60 59 57 54
Bio-failure
Bio-nonfailure


Ustekinumab 130 IV (I) --> 90 mg SC q8w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Bio-failure 20 29 28 28 26 30 27 29 29 29 28 23
Bio-nonfailure 25 27 25 25 24 25 23 26 26 24 24 24
Bio-failure
Bio-nonfailure

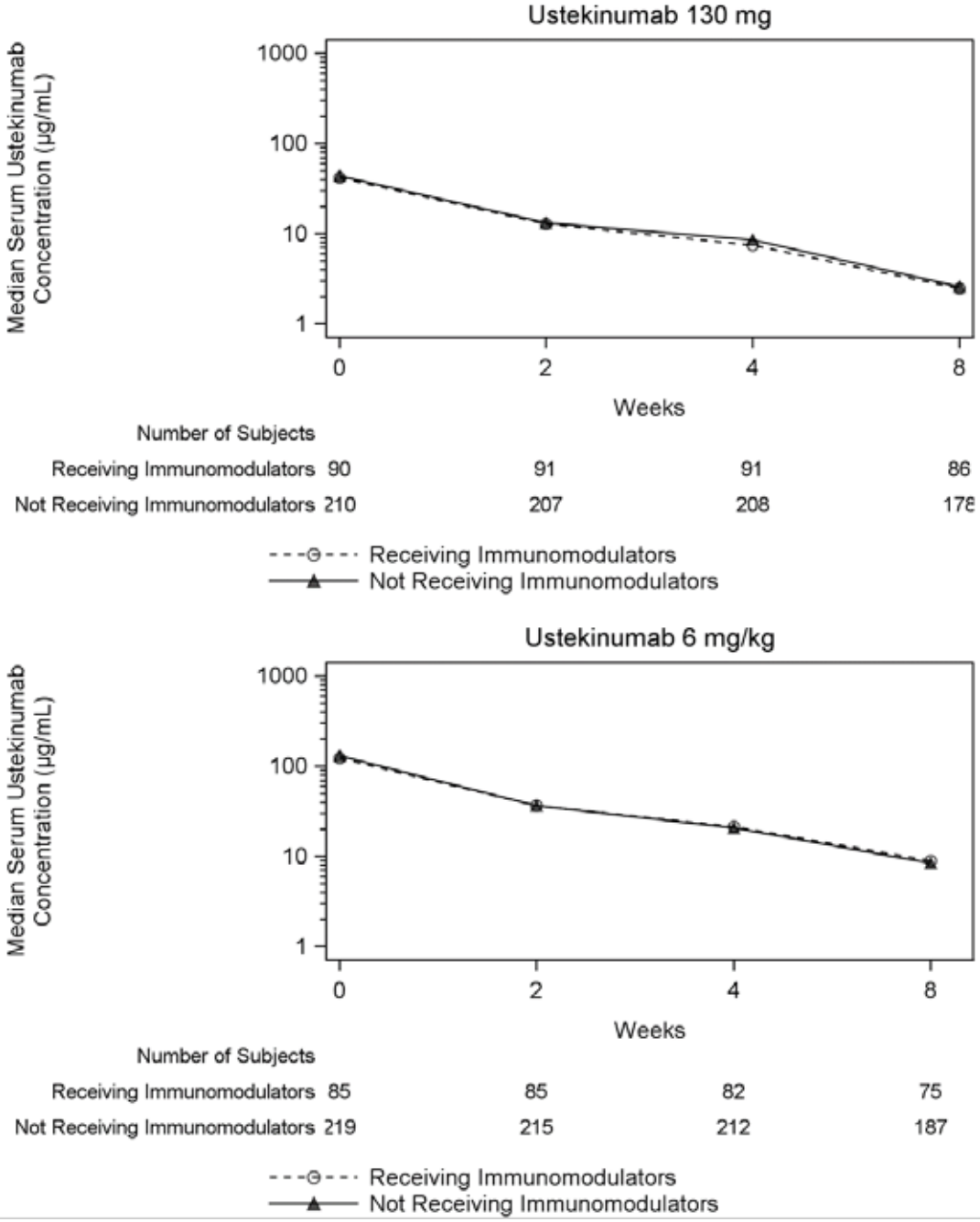

Ustekinumab 6 mg/kg IV (I) --> 90 mg SC q8w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Bio-failure 53 57 57 55 53 50 49 46 45 46 50 47
Bio-nonfailure 48 55 56 54 52 52 50 48 48 49 51 52
Bio-failure
Bio-nonfailure



I: Induction; M: Maintenance.
Ustekinumab 130 mg IV (I): Subjects who were responders to induction Week 0 ustekinumab 130 mg IV dosing.
Ustekinumab 6 mg/kg IV (I): Subjects who were responders to induction Week 0 ustekinumab 6 mg/kg IV dosing, and subjects who were nonresponders to induction Week 0 placebo IV dosing, received a ustekinumab 6 mg/kg IV at induction Week 8 and were in clinical response at induction Week 16.
Delayed responders (I): Subjects who were nonresponders to induction Week 0 ustekinumab IV dosing, received a ustekinumab 90 mg SC at induction Week 8 and were in clinical response at induction Week 16.

[GPKBIOF02.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\GPKBIOF02.SAS] 24OCT2018, 08:56

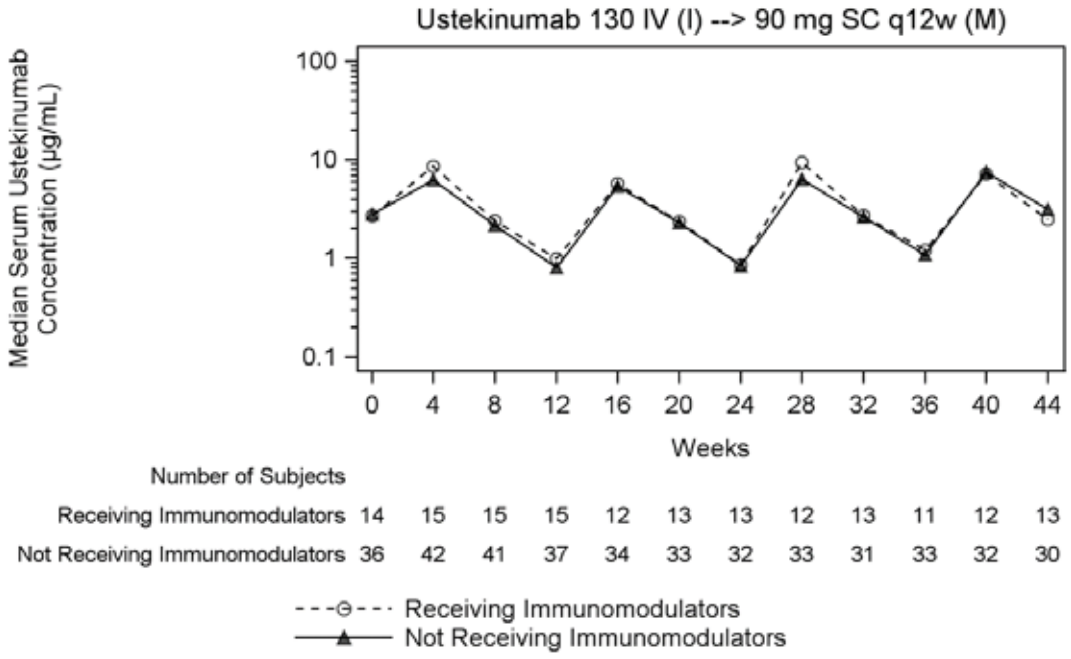
図 2.7.2-13 寛解維持期における生物学的製剤無効経験の有無ごとの血清ウステキヌマブ濃度推移（中央値）

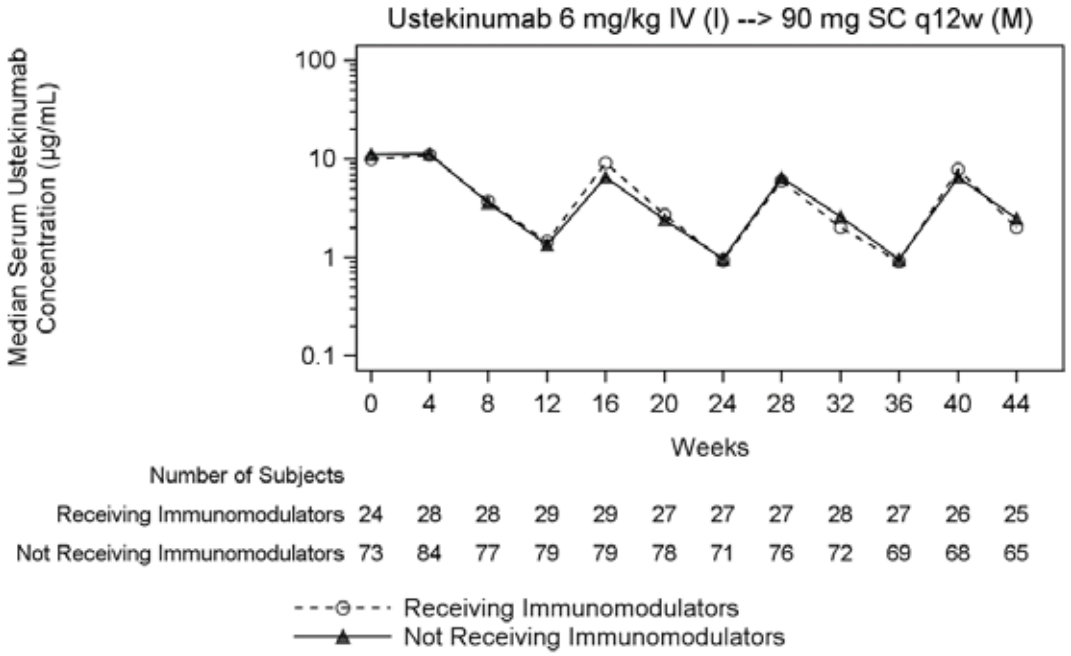


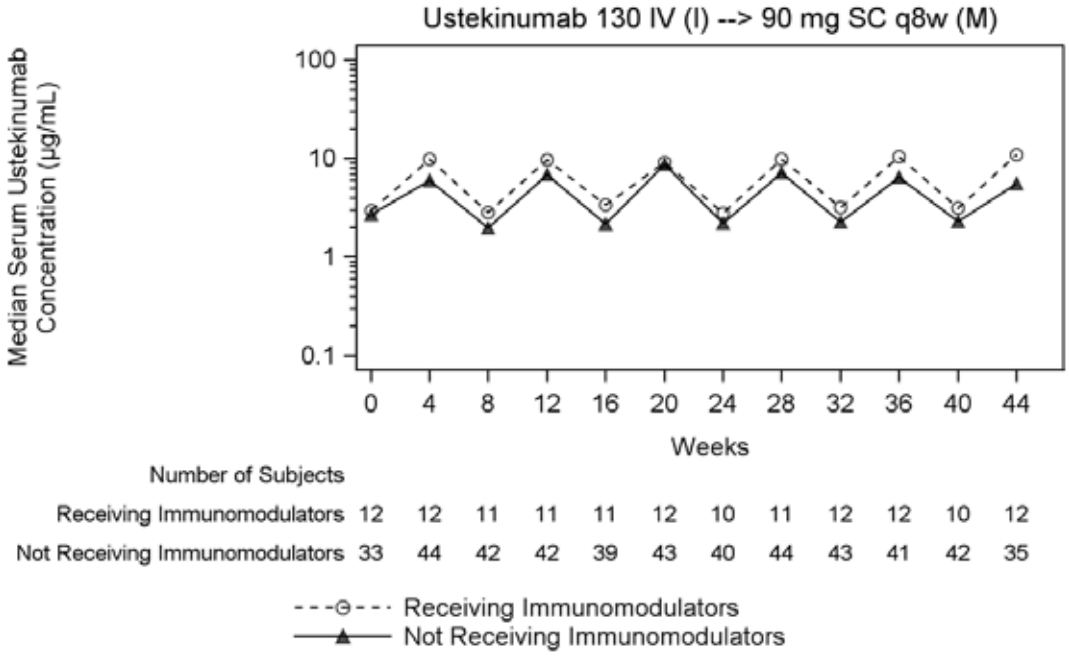
Note: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

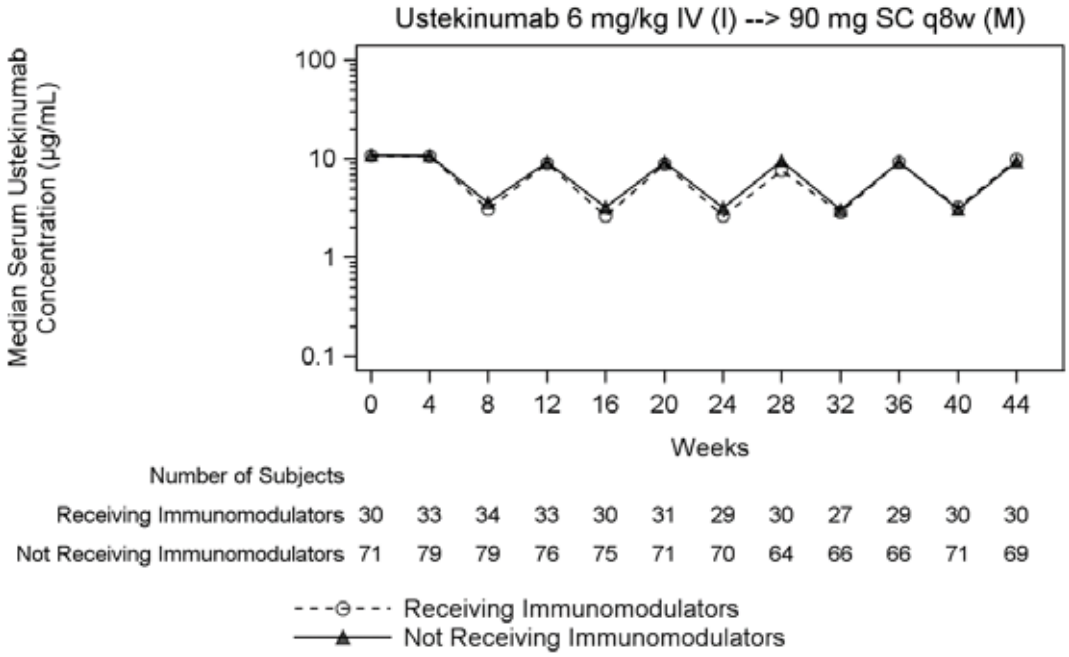
[GPKIMMU01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\GPKIMMU01.SAS] 14AUG2018, 21:20

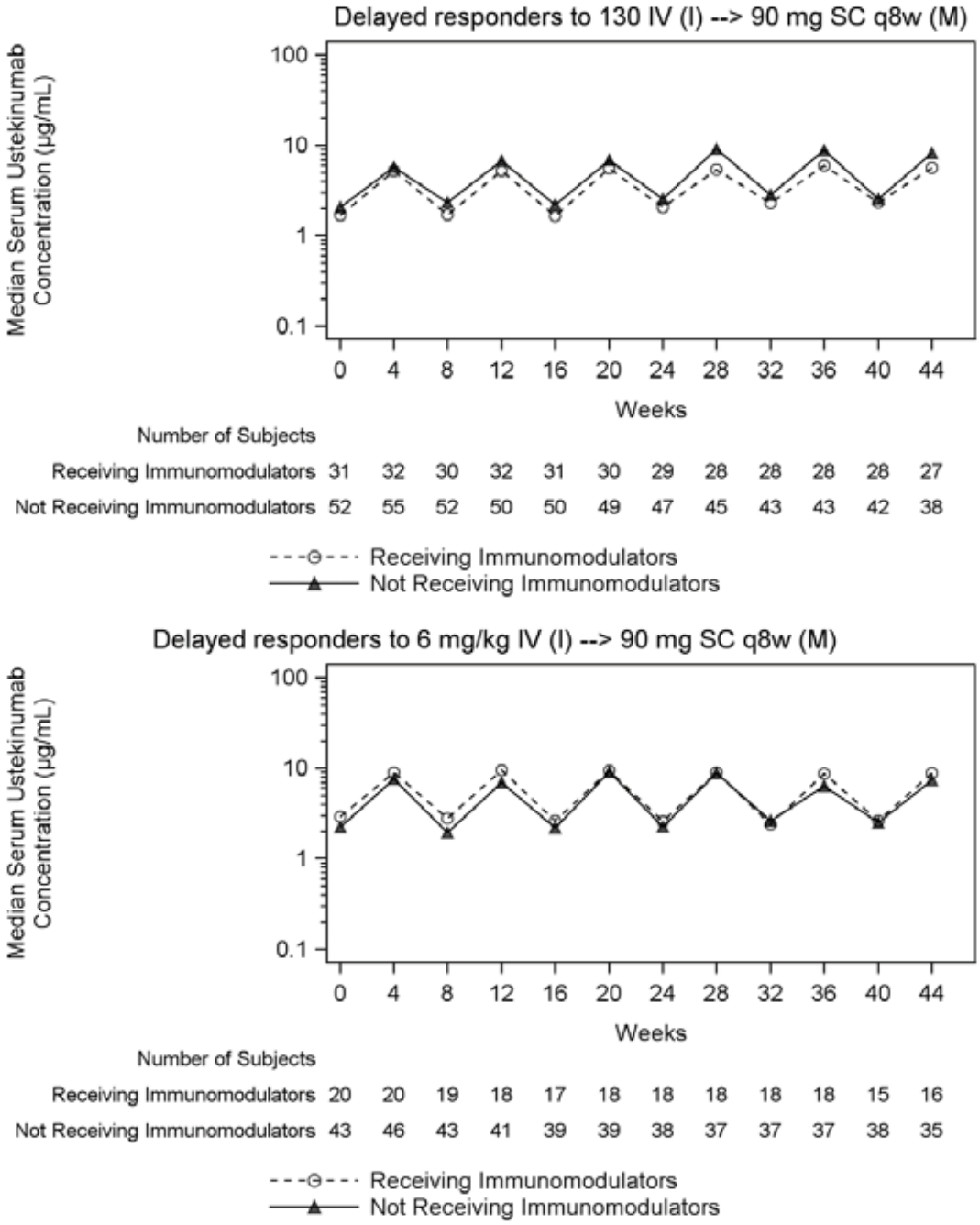
図 2.7.2-14 寛解導入期における免疫調節薬使用有無ごとの血清ウステキヌマブ濃度推移（中央値）


Ustekinumab 130 IV (I) --> 90 mg SC q12w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Receiving Immunomodulators 14 15 15 15 12 13 13 12 13 11 12 13
Not Receiving Immunomodulators 36 42 41 37 34 33 32 33 31 33 32 30
Receiving Immunomodulators
Not Receiving Immunomodulators


Ustekinumab 6 mg/kg IV (I) --> 90 mg SC q12w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Receiving Immunomodulators 24 28 28 29 29 27 27 27 28 27 26 25
Not Receiving Immunomodulators 73 84 77 79 79 78 71 76 72 69 68 65
Receiving Immunomodulators
Not Receiving Immunomodulators


Ustekinumab 130 IV (I) --> 90 mg SC q8w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Receiving Immunomodulators 12 12 11 11 11 12 10 11 12 12 10 12
Not Receiving Immunomodulators 33 44 42 42 39 43 40 44 43 41 42 35
Receiving Immunomodulators
Not Receiving Immunomodulators

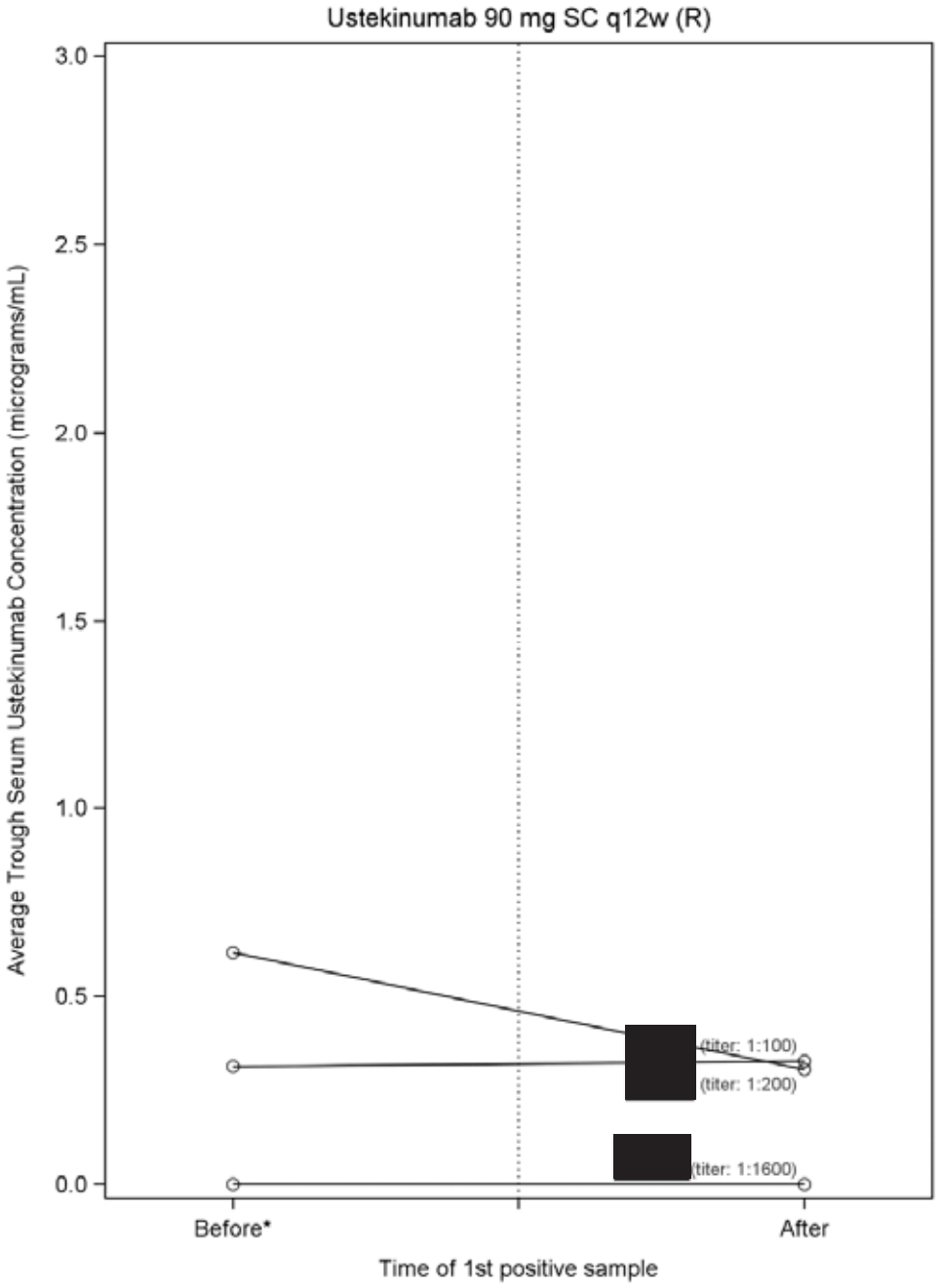

Ustekinumab 6 mg/kg IV (I) --> 90 mg SC q8w (M)
Median Serum Ustekinumab Concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
Weeks
Number of Subjects
Receiving Immunomodulators 30 33 34 33 30 31 29 30 27 29 30 30
Not Receiving Immunomodulators 71 79 79 76 75 71 70 64 66 66 71 69
Receiving Immunomodulators
Not Receiving Immunomodulators

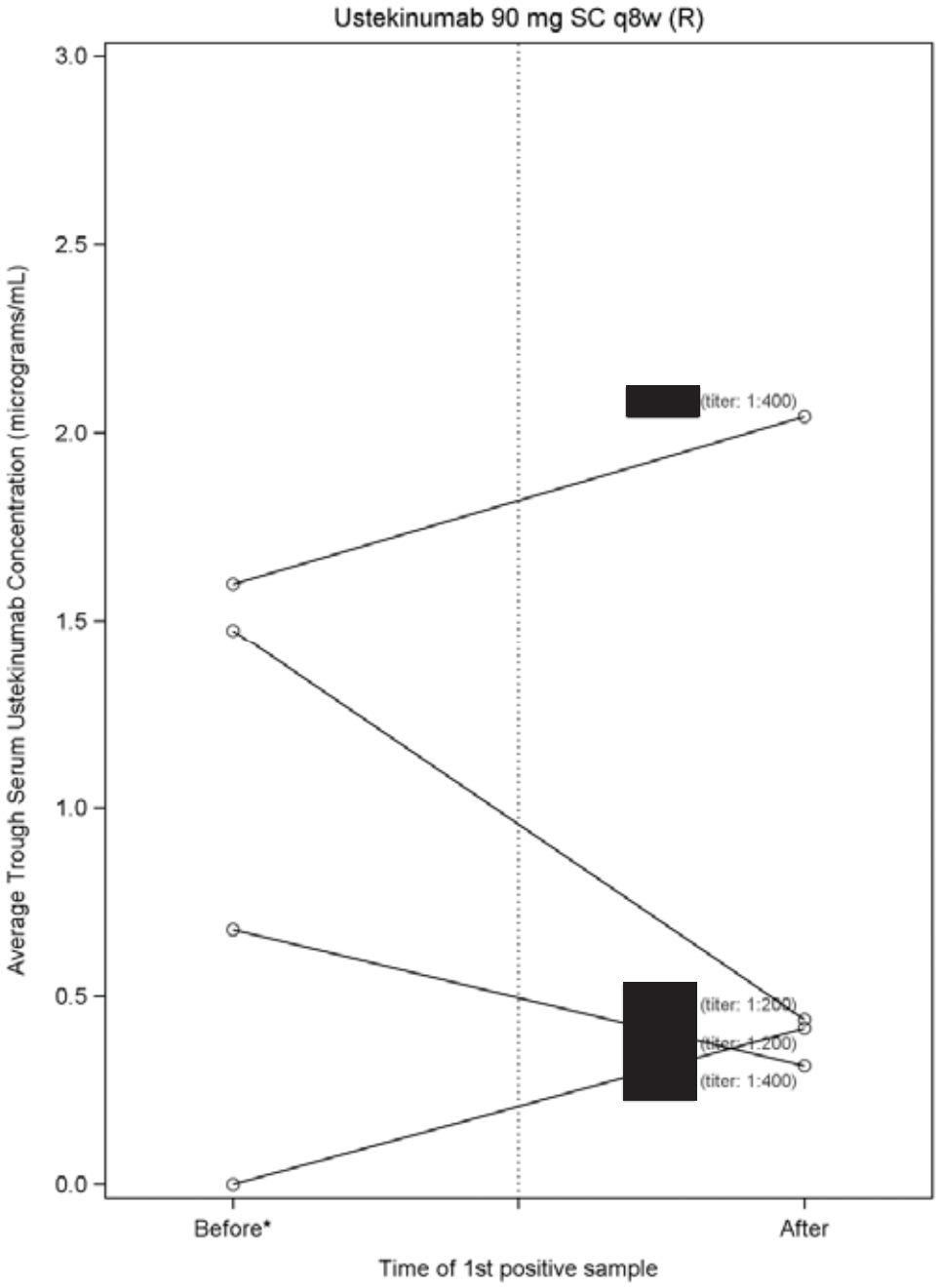


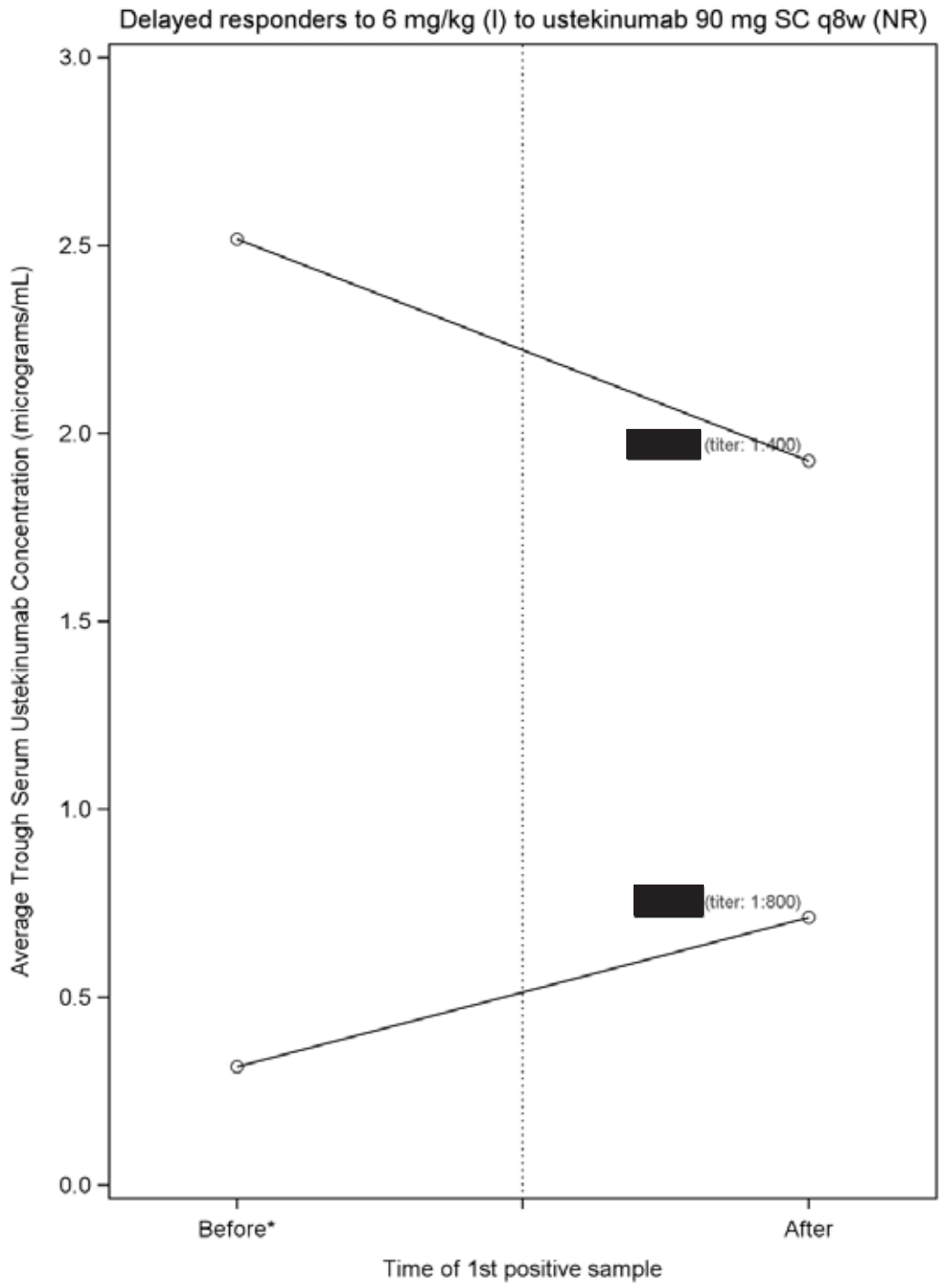
I: induction; M: maintenance.
Ustekinumab 130 mg IV (I): Subjects who were responders to induction Week 0 ustekinumab 130 mg IV dosing.
Ustekinumab 6 mg/kg IV (I): Subjects who were responders to induction Week 0 ustekinumab 6 mg/kg IV dosing and subjects who were nonresponders to induction Week 0 placebo IV dosing received a ustekinumab 6 mg/kg IV at induction Week 8 and were in clinical response at induction Week 16.
Delayed responder (I): Subjects who were nonresponders to induction Week 0 ustekinumab IV dosing received ustekinumab 90 mg SC at induction Week 8 and were in clinical response at induction Week 16.

[GPKIMMU02.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\GPKIMMU02.SAS] 24OCT2018, 08:56

図 2.7.2-15 寛解維持期における免疫調節薬使用有無ごとの血清ウステキヌマブ濃度推移（中央値）


Ustekinumab 90 mg SC q12w (R)
Average Trough Serum Ustekinumab Concentration (micrograms/mL)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(titer: 1:100)
(titer: 1:200)
(titer: 1:1600)
Before*
After
Time of 1st positive sample


Ustekinumab 90 mg SC q8w (R)
Average Trough Serum Ustekinumab Concentration (micrograms/mL)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
(titer: 1:400)
(titer: 1:200)
(titer: 1:200)
(titer: 1:400)
Before*
After
Time of 1st positive sample



(R): Randomized in the maintenance study. (NR): Nonrandomized in the maintenance study.
* Includes the trough serum ustekinumab concentration at the time when the positive antibody was first developed.

[GPKIR01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\GPKIR01.SAS] 24OCT2018, 08:57

図 2.7.2-16 寛解維持期における抗ウステキヌマブ抗体発現前後での血清中トラフ濃度の比較（平均値）

表 2.7.2-19 寛解維持期における response の消失のステータスごとの最終時点の血清中トラフ濃度

	Randomized				Nonrandomized			
	Ustekinumab 90 mg SC q12w		Ustekinumab 90 mg SC q8w		Delayed Responders → Ustekinumab 90 mg SC q8w[a]		Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	
	Loss of Response = Yes[b]	Loss of Response = No[c]	Loss of Response = Yes[b]	Loss of Response = No[c]	Loss of Response = Yes[b]	Loss of Response = No[c]	Loss of Response = Yes[b]	Loss of Response = No[c]
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who received ustekinumab SC in the maintenance study	45	127	40	136	52	105	92	241
Last trough serum ustekinumab concentration								
N	29	120	33	133	40	104	73	237
Mean (SD)	0.88 (0.710)	1.33 (1.038)	2.76 (1.588)	3.65 (2.448)	2.17 (1.246)	2.83 (1.884)	2.44 (1.432)	3.29 (2.251)
Median	0.82	1.10	2.65	2.97	2.09	2.49	2.33	2.71
IQ range	(0.40; 1.19)	(0.62; 1.74)	(1.68; 3.56)	(2.00; 4.77)	(0.97; 3.08)	(1.52; 3.59)	(1.30; 3.16)	(1.76; 4.16)
Range	(0.0; 3.4)	(0.0; 6.9)	(0.0; 6.3)	(0.0; 12.5)	(0.0; 4.8)	(0.0; 9.1)	(0.0; 6.3)	(0.0; 12.5)

[a] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[b] Includes data up to the first time of meeting loss of response criteria.
[c] Includes data up to the last visit.
[d] For subjects receiving ustekinumab 90 mg SC q12w, trough serum ustekinumab concentration samples were collected at Weeks 12, 24, and 36. For subjects receiving ustekinumab 90 mg SC q8w, trough serum ustekinumab concentrations samples were collected at Weeks 8, 16, 24, 32, and 40.

[TPKCONC04.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCONC04.SAS] 24OCT2018, 08:56

表 2.7.2-20 CRD3003 試験及び UCO3001 寛解維持試験の血清中ウステキヌマブ濃度

	Ustekinumab					
	Ulcerative Colitis[a]		Crohn's Disease[b]		Combined	
	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w
Analysis set: Randomized subjects who received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	132	131	304	307
Week 0, preadministration						
N	147	146	131	125	278	271
Mean (SD)	8.11 (5.852)	8.48 (6.161)	4.61 (4.164)	5.35 (4.952)	6.46 (5.408)	7.04 (5.839)
Median	6.83	6.92	3.43	3.82	4.32	4.94
IQ range	(2.94; 12.59)	(3.29; 12.90)	(1.61; 6.04)	(1.72; 8.00)	(2.30; 9.65)	(2.31; 10.56)
Range	(0.4; 27.6)	(0.2; 24.2)	(0.0; 22.8)	(0.0; 24.6)	(0.0; 27.6)	(0.0; 24.6)
Week 4						
N	169	168	131	129	300	297
Mean (SD)	9.57 (4.520)	9.53 (4.817)	6.38 (3.711)	6.69 (4.108)	8.18 (4.469)	8.30 (4.730)
Median	9.84	9.85	5.45	6.06	7.61	8.36
IQ range	(5.51; 12.42)	(5.11; 13.00)	(3.68; 8.57)	(3.46; 9.21)	(4.52; 11.16)	(4.21; 11.17)
Range	(0.8; 21.5)	(0.0; 21.8)	(0.0; 21.9)	(0.0; 24.0)	(0.0; 21.9)	(0.0; 24.0)
Week 8, preadministration						
N	161	166	123	124	284	290
Mean (SD)	3.94 (3.153)	3.90 (3.144)	2.52 (2.197)	2.83 (2.603)	3.32 (2.864)	3.44 (2.967)
Median	3.09	3.09	1.72	2.05	2.54	2.70
IQ range	(1.83; 4.78)	(1.70; 4.98)	(0.89; 3.72)	(1.01; 3.67)	(1.37; 4.27)	(1.31; 4.56)
Range	(0.0; 15.9)	(0.0; 14.7)	(0.0; 13.9)	(0.0; 15.9)	(0.0; 15.9)	(0.0; 15.9)
Week 12, preadministration						
N	160	162	110	101	270	263
Mean (SD)	1.66 (1.717)	8.42 (3.748)	1.13 (1.698)	6.00 (3.465)	1.44 (1.726)	7.49 (3.822)
Median	1.19	9.16	0.61	5.43	0.95	7.02
IQ range	(0.61; 2.16)	(5.10; 11.34)	(0.22; 1.70)	(3.36; 7.98)	(0.40; 1.92)	(4.47; 10.34)
Range	(0.0; 12.0)	(0.0; 16.1)	(0.0; 13.4)	(0.0; 16.5)	(0.0; 13.4)	(0.0; 16.5)
Week 16, preadministration						
N	154	155	104	103	258	258
Mean (SD)	7.23 (3.734)	3.28 (2.372)	5.14 (2.697)	2.39 (1.986)	6.39 (3.502)	2.93 (2.264)
Median	6.15	2.69	5.02	1.97	5.48	2.33
IQ range	(4.26; 10.15)	(1.53; 4.48)	(2.92; 6.85)	(0.99; 3.23)	(3.79; 9.15)	(1.28; 4.13)
Range	(0.0; 19.7)	(0.0; 11.5)	(0.7; 15.1)	(0.0; 9.9)	(0.0; 19.7)	(0.0; 11.5)

	Ustekinumab					
	Ulcerative Colitis[a]		Crohn's Disease[b]		Combined	
	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w
Week 20						
N	151	157	101	95	252	252
Mean (SD)	2.85 (2.014)	8.27 (3.664)	2.17 (1.655)	5.94 (3.067)	2.58 (1.904)	7.40 (3.626)
Median	2.37	8.82	1.76	5.78	2.13	6.70
IQ range	(1.52; 3.63)	(5.18; 10.80)	(0.91; 3.00)	(3.87; 7.64)	(1.30; 3.38)	(4.56; 10.06)
Range	(0.0; 11.4)	(0.8; 18.1)	(0.0; 9.6)	(0.0; 16.1)	(0.0; 11.4)	(0.0; 18.1)
Week 24, preadministration						
N	143	149	95	93	238	242
Mean (SD)	1.26 (1.146)	3.33 (2.265)	0.86 (0.930)	2.51 (2.058)	1.10 (1.080)	3.01 (2.220)
Median	0.92	2.74	0.62	2.11	0.82	2.57
IQ range	(0.49; 1.65)	(1.87; 4.02)	(0.26; 1.17)	(0.94; 3.34)	(0.38; 1.56)	(1.49; 3.86)
Range	(0.0; 9.1)	(0.0; 11.1)	(0.0; 6.6)	(0.0; 9.5)	(0.0; 9.1)	(0.0; 11.1)
Week 28						
N	148	149	85	82	233	231
Mean (SD)	7.57 (4.780)	8.56 (3.747)	5.42 (2.609)	6.36 (3.023)	6.78 (4.245)	7.78 (3.656)
Median	6.38	9.12	5.12	5.94	5.93	7.38
IQ range	(4.43; 10.31)	(5.30; 11.23)	(3.50; 6.74)	(4.47; 8.56)	(4.07; 9.63)	(4.78; 10.24)
Range	(0.0; 46.3)	(0.9; 16.6)	(0.5; 12.0)	(0.0; 18.1)	(0.0; 46.3)	(0.0; 18.1)
Week 32, preadministration						
N	144	148	81	83	225	231
Mean (SD)	2.99 (2.377)	3.43 (2.336)	2.09 (1.420)	2.55 (1.953)	2.66 (2.125)	3.11 (2.242)
Median	2.51	2.90	1.64	2.18	2.25	2.59
IQ range	(1.61; 3.55)	(1.96; 4.14)	(0.98; 3.01)	(1.29; 2.96)	(1.41; 3.38)	(1.67; 3.86)
Range	(0.0; 18.1)	(0.0; 11.4)	(0.2; 7.2)	(0.0; 9.5)	(0.0; 18.1)	(0.0; 11.4)
Week 36, preadministration						
N	140	148	81	80	221	228
Mean (SD)	1.24 (1.017)	8.48 (3.653)	0.93 (0.896)	6.46 (2.863)	1.12 (0.984)	7.77 (3.524)
Median	0.97	9.04	0.76	6.75	0.93	7.65
IQ range	(0.59; 1.61)	(5.21; 11.13)	(0.30; 1.26)	(4.49; 8.44)	(0.44; 1.48)	(5.03; 10.18)
Range	(0.0; 6.9)	(0.4; 16.8)	(0.0; 5.3)	(0.0; 12.7)	(0.0; 6.9)	(0.0; 16.8)
Week 40, preadministration						
N	138	153	81	81	219	234
Mean (SD)	7.47 (3.656)	3.39 (2.314)	5.62 (2.637)	2.62 (1.836)	6.79 (3.429)	3.12 (2.187)
Median	6.81	2.79	5.72	2.24	6.22	2.65

	Ustekinumab					
	Ulcerative Colitis[a]		Crohn's Disease[b]		Combined	
	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w	90 mg q12w	90 mg q8w
IQ range	(4.68; 9.95)	(1.91; 4.27)	(3.67; 7.44)	(1.50; 3.48)	(4.17; 9.45)	(1.71; 4.02)
Range	(0.0; 16.1)	(0.0; 10.6)	(0.0; 12.0)	(0.0; 9.9)	(0.0; 16.1)	(0.0; 10.6)
Week 44						
N	133	146	80	79	213	225
Mean (SD)	3.03 (2.112)	8.74 (3.756)	2.34 (1.538)	6.48 (3.089)	2.77 (1.942)	7.94 (3.691)
Median	2.48	9.41	2.20	6.34	2.35	7.82
IQ range	(1.74; 3.77)	(5.51; 11.62)	(1.07; 3.49)	(4.32; 8.83)	(1.47; 3.70)	(4.98; 10.22)
Range	(0.0; 10.3)	(0.8; 20.1)	(0.0; 6.8)	(0.0; 16.2)	(0.0; 10.3)	(0.0; 20.1)

Key: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number; SD=standard deviation.
[a] Study CNTO1275UCO3001.
[b] Study CNTO1275CRD3003. Includes data up to dose adjustment due to loss of response.

表 2.7.2-21 寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目までの免疫原性の要約（被検者数）

	Placebo SC Maintenance[a]			Ustekinumab Maintenance								
				90 mg SC q12w Maintenance			90 mg SC q8w Maintenance					
	130 mg IV (I-0)	6 mg/kg IV (I-0)[b]	Placebo (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)[b]	130 mg IV (I-0)	6 mg/kg IV (I-0)[b]	Placebo (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)[b]	130 mg IV (I-0)	6 mg/kg IV (I-0)[b]	Placebo (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)[b]	130 mg IV (I-0) → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	6 mg/kg IV (I-0)[b] → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Overall total
Analysis Set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were treated in the maintenance study	58	69	48	58	67	47	58	70	48	90	67	680
Subjects with appropriate samples[c]	58	69	48	58	67	47	58	70	48	90	67	680
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time[d,e]	10 (17.2 %)	4 (5.8 %)	2 (4.2 %)	4 (6.9 %)	0	2 (4.3 %)	3 (5.2 %)	1 (1.4 %)	2 (4.2 %)	8 (8.9 %)	3 (4.5 %)	39 (5.7 %)
Titers												
1:50	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
1:100	2	0	1	1	0	1	0	0	0	2	1	8
1:200	2	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0	6
1:400	3	2	0	2	0	0	1	0	0	2	2	12
1:800	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	4
1:1600	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3
1:3200	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
1:12800	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab[d,f]	48 (82.8 %)	65 (94.2 %)	46 (95.8 %)	54 (93.1 %)	67 (100.0 %)	45 (95.7 %)	55 (94.8 %)	69 (98.6 %)	46 (95.8 %)	82 (91.1 %)	64 (95.5 %)	641 (94.3 %)

	Placebo SC Maintenance[a]			Ustekinumab Maintenance							
				90 mg SC q12w Maintenance			90 mg SC q8w Maintenance				
	130 mg IV (I-0)	6 mg/kg IV (I-0)[b]	Placebo (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)[b]	130 mg IV (I-0)	6 mg/kg IV (I-0)[b]	Placebo (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)[b]	130 mg IV (I-0)	6 mg/kg IV (I-0)[b]	Placebo (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)[b]	130 mg IV (I-0) → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	6 mg/kg IV (I-0)[b] → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Overall total

(I) - Induction; (I-0) - Induction Week 0; (I-8) - Induction Week 8.
[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] 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).
[c] Subjects who had 1 or more samples obtained after their first study agent administration from induction Week 0 through the maintenance Week 44.
[d] Denominator is subjects with appropriate samples at any time from induction Week 0 through maintenance Week 44.
[e] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time from induction Week 0 through the maintenance Week 44.
[f] Excludes subjects who were positive at any time from induction Week 0 through maintenance Week 44 and includes subjects whose samples may contain ustekinumab.

[TPKIR03.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKIR03.SAS] 24OCT2018, 08:57

表 2.7.2-22 寛解維持期のベースライン時に免疫調節薬を使用した被検者における寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目までの免疫原性の要約

（被検者数）

	Randomized			Nonrandomized			
	Placebo SC[a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed Responders → Ustekinumab 90 mg SC q8w[b]	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
Analysis Set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were treated in the maintenance study and used immunomodulator at induction baseline	49	44	46	54	100	144	193
Subjects with appropriate samples [c]	49	44	46	54	100	144	193
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	5 (10.2 %)	1 (2.3 %)	0	0	0	1 (0.7 %)	6 (3.1 %)
Titers							
1:50	1	0	0	0	0	0	1
1:100	1	1	0	0	0	1	2
1:200	1	0	0	0	0	0	1
1:400	1	0	0	0	0	0	1
1:3200	1	0	0	0	0	0	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [d,f]	44 (89.8 %)	43 (97.7 %)	46 (100.0 %)	54 (100.0 %)	100 (100.0 %)	143 (99.3 %)	187 (96.9 %)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[c] Subjects who had 1 or more samples obtained after their first study agent administration from induction Week 0 through the maintenance Week 44.
[d] Denominator is subjects with appropriate samples.
[e] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time from induction Week 0 through the maintenance Week 44.
[f] Excludes subjects who were positive at any time from induction Week 0 through the maintenance Week 44 and includes subjects whose samples may contain ustekinumab.

[TPKIR02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKIR02A.SAS] 24OCT2018, 08:56

表 2.7.2-23 寛解維持期のベースライン時に免疫調節薬を使用しなかった被検者における寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目までの免疫原性の要約（被検者数）

	Randomized			Nonrandomized			
	Placebo SC[a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed Responders → Ustekinumab 90 mg SC q8w[b]	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
Analysis Set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were treated in the maintenance study and did not use immunomodulator at induction baseline	126	128	130	103	233	361	487
Subjects with appropriate samples [c]	126	128	130	103	233	361	487
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	11 (8.7 %)	5 (3.9 %)	6 (4.6 %)	11 (10.7 %)	17 (7.3 %)	22 (6.1 %)	33 (6.8 %)
Titers							
1:50	1	0	0	1	1	1	2
1:100	2	1	0	3	3	4	6
1:200	2	1	2	0	2	3	5
1:400	4	2	1	4	5	7	11
1:800	1	0	1	2	3	3	4
1:1600	0	0	2	1	3	3	3
1:3200	1	0	0	0	0	0	1
1:12800	0	1	0	0	0	1	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [d,f]	115 (91.3 %)	123 (96.1 %)	124 (95.4 %)	92 (89.3 %)	216 (92.7 %)	339 (93.9 %)	454 (93.2 %)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[c] Subjects who had 1 or more samples obtained after their first study agent administration from induction Week 0 through the maintenance Week 44.
[d] Denominator is subjects with appropriate samples.
[e] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time from induction Week 0 through the maintenance Week 44.
[f] Excludes subjects who were positive at any time from induction Week 0 through the maintenance Week 44 and includes subjects whose samples may contain ustekinumab.

[TPKIR02B.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKIR02B.SAS] 24OCT2018, 08:57

表 2.7.2-24 寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目までの抗ウステキヌマブ抗体陽性患者の要約（被検者数）

	Randomized			Nonrandomized			
	Placebo SC[a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed Responders → Ustekinumab 90 mg SC q8w[b]	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
Analysis Set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were treated in the maintenance study	175	172	176	157	333	505	680
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [c]	16 (9.1 %)	6 (3.5 %)	6 (3.4 %)	11 (7.0 %)	17 (5.1 %)	23 (4.6 %)	39 (5.7 %)
Subjects with 1 positive antibody sample [d]	8 (50.0 %)	2 (33.3 %)	1 (16.7 %)	6 (54.5 %)	7 (41.2 %)	9 (39.1 %)	17 (43.6 %)
Subjects with > 1 positive antibody samples [d]	8 (50.0 %)	4 (66.7 %)	5 (83.3 %)	5 (45.5 %)	10 (58.8 %)	14 (60.9 %)	22 (56.4 %)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[c] Subjects who had 1 or more positive antibody samples obtained after their first study agent administration from induction Week 0 through the maintenance Week 44.
[d] Denominator is subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time.

[TPKIR05.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKIR05.SAS] 05NOV2018, 19:01

参考文献

1) Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. Nat Genet. 2011;43(3):246-252.

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

3) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2016;375(20):1946-1960.

4) Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012;491(7422):119-124.

5) Li K, Hayden K, Wadman E, et al. Molecular response to ustekinumab in moderate-to-severe Crohn's disease by serum protein analysis: results from the UNITI-1 and UNITI-2 Phase 3 induction studies. J Crohn's and Colitis. 2016;10 (Issue suppl.10);S26-S88.

6) Mirsattari D, Seyyedmajidi M, Zojaji H, et al. The relation between the level of interleukin-23 with duration and severity of ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2012;5(1):49-53.

7) Mohammadi M, Hayatbakhsh MM, Zahedi MJ, Jalalpour MR, Pakgohar A. Serum interleukin-23 levels in patients with ulcerative colitis. Iran J Immunol. 2011;8 (3):183-188.

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

9) Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2011;474(7351):307-317.

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 潰瘍性大腸炎の有効性評価に用いた臨床試験 3
2.7.3.1.2 有効性の主な解析方法 9
2.7.3.1.3 投与量の設定根拠 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1 寛解導入試験 22
2.7.3.2.2 寛解維持試験 43
2.7.3.2.3 内視鏡検査の施設評価を用いた臨床評価項目の解析 76
2.7.3.2.4 評価項目としての粘膜治癒を支持する根拠 78
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.3.3.1 試験対象集団 79
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 81
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 81
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 91
2.7.3.4.1 全体集団 91
2.7.3.4.2 日本人集団 97
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 100
2.7.3.6 付録 102
2.7.3.7 補遺：照会事項による追加解析 248
2.7.3.7.1 寛解維持試験 44 週までの有効性に対する追加解析及び考察（照会事項 190618-C-001） 248
2.7.3.7.2 長期継続投与期（96 週まで）の有効性 260

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-ASA	5-aminosalicylate（5-アミノサリチル酸）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
DMC	Data Monitoring Committee（データモニタリング委員会）
EQ-5D	EuroQoL-5D Health Questionnaire
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
MCS	Mental Component Summary（精神的側面の QOL サマリースコア）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
PCS	Physical Component Summary（身体的側面の QOL サマリースコア）
PGA	Physician's Global Assessment（医師包括的評価）
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
QOL	quality of life（生活の質）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SDC	Sponsor Decision Committee
SF-36	36-item short form health survey
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
VAS	Visual Analog Scale
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire General Health（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般）

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

ウステキヌマブ（以下，本剤）は，潰瘍性大腸炎に対する新規の作用機序を有する薬剤であり，同じ炎症性腸疾患のクローン病に対する適応症で承認を得ている。

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の有効性は，主に，寛解導入試験及び寛解維持試験の 2 つの試験で構成される第 III 相国際共同試験 CNTO1275UCO3001 試験（以下，UCO3001 試験）に基いて評価した。

2.7.3.1.1 潰瘍性大腸炎の有効性評価に用いた臨床試験

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした UCO3001 試験は，デザイン及び解析が異なる 2 つの第 III 相試験（寛解導入試験及び寛解維持試験）で構成される。寛解導入試験では，既存治療又は生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。寛解維持試験は，本剤の寛解導入試験で clinical response（2.7.3.1.2 に定義）が得られた被験者を対象とするランダム化治療中止試験であった。

本剤の有効性は，寛解導入試験及び寛解維持試験を通して合計 1 年間以上治験薬を投与した被験者にて評価した。なお，そのうち適格とされた被験者を対象に，更に 3 年間の長期投与を継続中である。UCO3001 試験の全体的デザインを図 2.7.3.1-1 に，有効性評価に用いた UCO3001 試験の 2 つの臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示した。

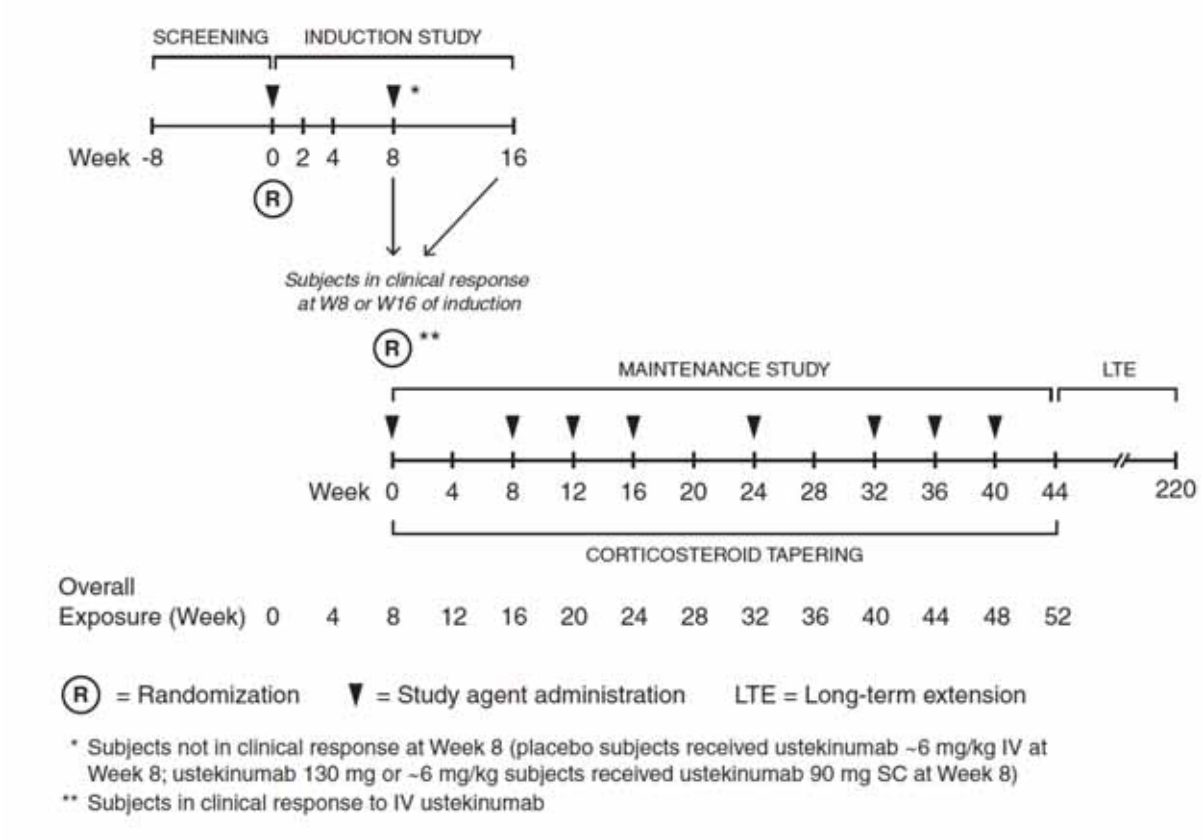


図 2.7.3.1-1 試験デザイン（UCO3001 試験）

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 試験期間	試験対象集団	有効性解析対象集団の例数 （日本人集団の例数） 投与群ごとの被験者数（日本人）
第 III 相国際共同試験 UCO3001 寛解導入試験 （評価：【5.3.5.1.1-1】） 8 週間（8 週目に clinical response が得られ，寛解維持試験に移行した被験者） 16 週間（16 週目に clinical response が得られ，寛解維持試験に移行した被験者） UCO3001 寛解維持試験に移行しなかった被験者は治験薬最終投与後 20 週目まで安全性追跡調査	既存治療［コルチコステロイド，免疫調節薬（6-MP 又は AZA）］又は生物学的製剤（抗 TNF 薬又はベドリズマブ）で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎成人患者	合計 961 例（107 例） ・ プラセボ 静脈内投与：319 例（34 例） ・ 本剤 130 mg 静脈内投与：320 例（34 例） ・ 本剤体重別用量（～6 mg/kg）静脈内投与：322 例（39 例） 8 週目に clinical response が得られなかった被験者 417 例（47 例）には，以下の治験薬を追加投与した。 ・ プラセボで clinical response が得られなかった被験者 本剤～6 mg/kg 静脈内投与：184 例（24 例） ・ 本剤で clinical response が得られなかった被験者 本剤 90 mg 皮下投与：233 例（23 例）

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験（続き）

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 試験期間	試験対象集団	有効性解析対象集団の例数 （日本人集団の例数） 投与群ごとの被験者数（日本人）
第 III 相国際共同試験 UCO3001 寛解維持試験 （評価：【5.3.5.1.1-2】） 44 週目までの寛解維持療法のデータを評価 （220 週目までの長期投与を継続中）	寛解導入試験 8 週目又は 16 週目に clinical response が得られた被験者	合計 783 例（92 例） 再ランダム化された被験者（本剤の静脈内投与による寛解導入療法の responder）：523 例（67 例） ・ プラセボ皮下投与：175 例（28 例） ・ 本剤 90 mg q12w 皮下投与：172 例（19 例） ・ 本剤 90 mg q8w 皮下投与：176 例（20 例） 再ランダム化されなかった被験者：260 例（25 例） ・ 寛解導入試験の placebo-responder：プラセボ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：103 例（7 例） 本試験ではプラセボを皮下投与した。 ・ 寛解導入試験の delayed-responder：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，寛解導入試験 8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受け，16 週目に clinical response が得られた被験者：157 例（18 例） 本試験では本剤 90 mg q8w を皮下投与した。

AZA = アザチオプリン，6-MP = 6-メルカプトプリン，q12w = 12 週間に 1 回，q8w = 8 週間に 1 回，TNF = 腫瘍壊死因子

2.7.3.1.1.1　寛解導入試験

寛解導入試験は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する成人患者を対象とし，寛解導入療法としての本剤の有効性を評価するためにデザインされた第 III 相試験である。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，18 歳以上の男性又は女性で，Mayo スコア 6 以上 12 以下，かつ中央判定者の評価を経て内視鏡検査サブスコアが 2 以上と定義される，中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした。また，コルチコステロイド又は免疫調節薬［6-メルカプトプリン（6-MP）／アザチオプリン（AZA）］の既存治療若しくは生物学的製剤［抗腫瘍壊死因子（TNF）薬，インテグリン阻害薬（ベドリズマブ）］で効果不十分又は忍容性がない患者とした。潰瘍性大腸炎治療で承認された用量の 1 剤以上の抗 TNF 薬又はベドリズマブを過去に投与されたものの，いずれも初期に一次無効であったか，初期に response が得られたもののその後 response が消失したか，これらの薬剤に対して忍容性がなかった患者を生物学的製剤治療無効歴ありの患者と定義した。生物学的製剤による治療歴がない患者，生物学的製剤治療無効歴がない患者については，少なくとも上述の既存治療に対する効果不十分又は忍容性がないと判断された患者を被験者として組み入れた。コルチコステロイド依存の被験者も本治験に組み入れた。

0 週目に被験者を以下の 3 投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化し，治験薬を静脈内投与した。割付けには，生物学的製剤治療無効歴の有無及び地域（東欧，アジア，その他）を層別因子とするランダム置換ブロック法を用いた。

・ プラセボ群

・ 130 mg 群

・ ～6 mg/kg 群（体重別用量）：

260 mg（体重≤55 kg）

390 mg（体重>55 kg～≤85 kg）

520 mg（体重>85 kg）

8 週目に主要評価項目である clinical remission（2.7.3.1.2 に定義）を評価し，更に clinical response も評価した。8 週目の clinical response の有無（各施設の内視鏡医により評価された Mayo 内視鏡検査サブスコアに基づく）により，その後の治験薬の投与方法を決定した（図 2.7.3.1-2）。

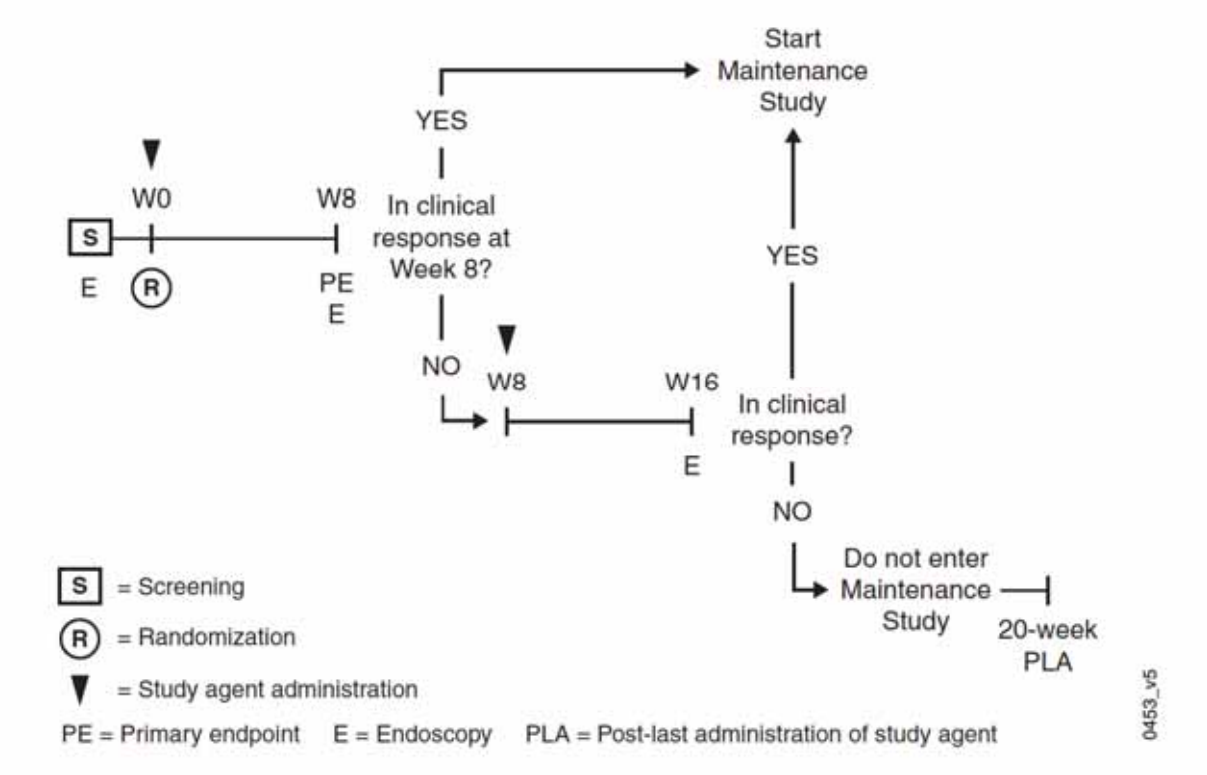


図 2.7.3.1-2 寛解導入試験のデザイン

8 週目に clinical response（各施設の内視鏡検査による）が得られた被験者を寛解維持試験の対象とした。8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，図 2.7.3.1-3 に示したように，本剤が追加投与された。その後，16 週目に clinical response が得られた被験者も寛解維持試験の対象とした。16 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。

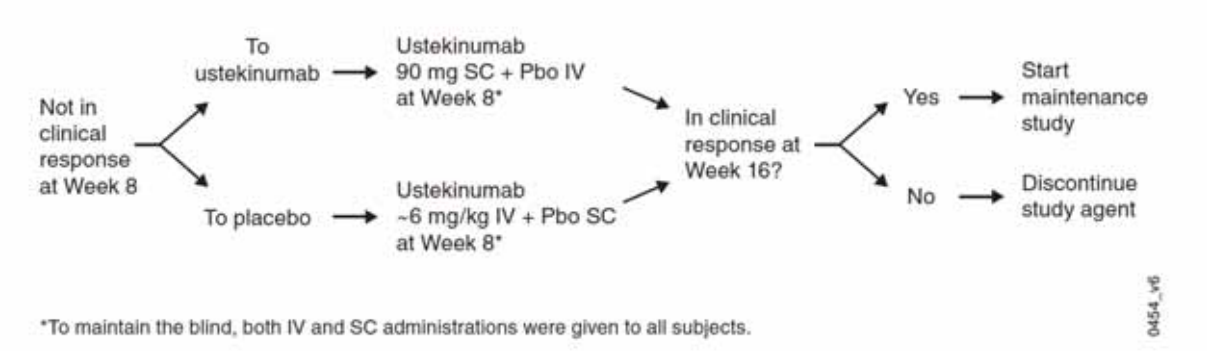


図 2.7.3.1-3 寛解導入試験 8 週目に clinical response が得られなかった被験者の治療

被験者は，潰瘍性大腸炎治療薬［経口 5-アミノサリチル酸（5-ASA），経口コルチコステロイド，免疫調節薬である 6-MP，AZA，メトトレキサート（MTX）］の併用は認められたが，寛解導入試験中の新たな投与開始又は増量は認められず，寛解導入試験の終了まで一定用量を維持することとした（コルチコステロイドを含む）。寛解導入試験中に潰瘍性大腸炎治療薬（又は併用制限／禁止薬）の投与を開始又は増量した被験者は，寛解維持試験の対象としなかった。

寛解導入試験で無益性（futility）を評価するために中間解析を行った。本解析は，8 週目の来院を完了した又は 8 週目より前に中止した被験者がランダム化された被験者の 30%に達した時点で実施した。Interim analysis plan（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/Interim Analysis Plan）に従い，寛解導入試験を計画どおりに継続した。なお，データモニタリング委員会（DMC）が中間解析を実施し，治験依頼者に対する盲検性を確保した（2.7.3.1.2.3）。

2.7.3.1.1.2 寛解維持試験

寛解維持試験は，本剤の皮下投与による寛解維持療法の有効性及び安全性を評価する，第 III 相，多施設共同，プラセボ対照，並行群間，二重盲検，ランダム化治療中止試験であった。

寛解導入試験で治験薬（本剤又はプラセボ）を投与し clinical response が得られたすべての被験者を寛解維持試験の対象としたが，このうち本剤による clinical response が得られた以下の被験者を寛解維持試験の主要な対象集団とし，再ランダム化の対象とした（図 2.7.3.1-4）。

- 寛解導入試験 0 週目に本剤群にランダム化され，8 週目に clinical response が得られた被験者。
- 寛解導入試験 0 週目にプラセボ群にランダム化され，8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤（～6 mg/kg）を投与され，16 週目に clinical response が得られた被験者。

寛解維持試験に移行した被験者のうち，以下の被験者は主要な有効性の解析対象に含めず，再ランダム化をしなかった（図 2.7.3.1-4）。

- Placebo-responder：寛解導入試験 0 週目にプラセボ群にランダム化され，8 週目に clinical response が得られた被験者。

・ Delayed-responder：寛解導入試験 0 週目に本剤群にランダム化され，8 週目に clinical response は得られなかったが，8 週目に本剤（90 mg 皮下投与）を追加投与され，16 週目に clinical response が得られた被験者。

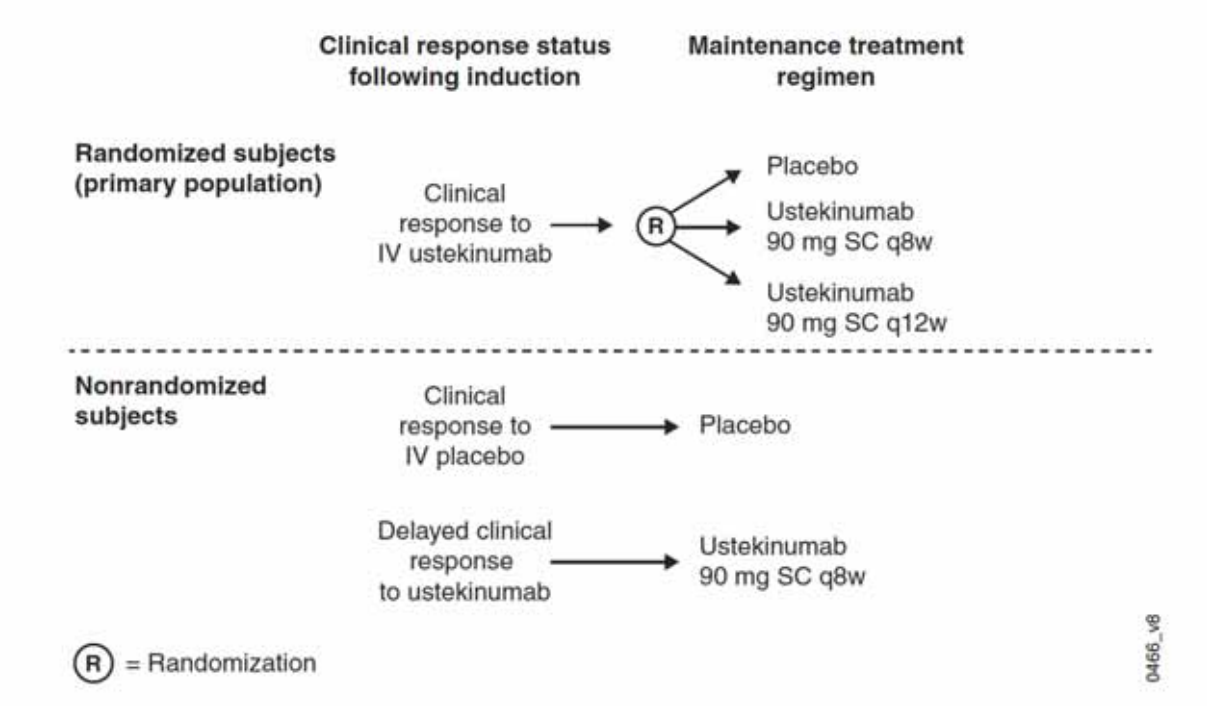


図 2.7.3.1-4 寛解維持試験のデザイン

寛解導入試験で本剤による clinical response が得られた被験者は，寛解維持試験 0 週目／ベースライン時に，以下の 3 投与群のいずれかに 1：1：1 の比で再ランダム化された：

・ プラセボ群

・ 90 mg q12w 群（90 mg を 12 週間に 1 回投与）

・ 90 mg q8w 群（90 mg を 8 週間に 1 回投与）

割付けには，寛解維持試験ベースラインの clinical remission の有無（Mayo スコア 2 以下，かついずれのサブスコアも 1 を超えない），経口コルチコステロイド使用の有無及び寛解導入試験の投与群を層別因子とするランダム置換ブロック法を用いた。寛解導入試験の投与群については，0 週目に本剤 130 mg を投与した被験者，0 週目に本剤～6 mg/kg を投与した被験者，0 週目にプラセボを投与し 8 週目に response が得られず本剤～6 mg/kg を追加投与して 16 週目に response が得られた被験者［プラセボ（0 週目）→～6 mg/kg（8 週目）］で層別化した。

再ランダム化されなかった被験者に関しては，寛解導入試験の placebo-responder にはプラセボが投与され，delayed-responder には本剤 90 mg q8w が投与された（図 2.7.3.1-4）。

寛解維持試験では投与頻度が投与群で異なっていたため，盲検性の維持を目的として，すべての被験者に対し治験薬の投与が規定されたすべての来院日に治験薬（本剤又はプラセボ）を投与した。

経口コルチコステロイドを使用している被験者は，寛解維持試験 0 週目の来院時からコルチコステロイドの漸減を開始した。その他の潰瘍性大腸炎の治療薬（経口 5-ASA 製剤，6-MP，AZA 又は MTX）は，寛解維持試験期間中に開始又は増量をせずに，44 週目まで一定用量を維持した。

来院ごとに臨床的再燃（2.7.3.1.2 に定義）を評価し，初めての臨床的再燃を認めた又は来院までの期間に再燃があったが clinical response の消失の基準に該当しなかった被験者は，内視鏡検査による Mayo 内視鏡検査サブスコアを評価した。内視鏡検査サブスコアを含む Mayo スコアに基づき clinical response が消失した場合（寛解導入試験ベースラインの Mayo スコアと比較して clinical response が消失した場合），治験薬の投与は継続した上で，救済薬（コルチコステロイド，6-MP，AZA，MTX 又は 5-ASA）の投与を開始した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/App1/Sec3.1.2.1）。Clinical response が消失した被験者の評価を，clinical response の消失が確認された来院日から 16 週間後に実施した。その時点で partial Mayo スコア（2.7.3.1.2 に定義）に基づく response が得られなかった（寛解導入試験ベースラインと比較して partial Mayo スコアが 2 ポイント以上減少しなかった）被験者は，治験薬の投与を中止した。Clinical response 消失時に，ベースライン時の用量を超えた救済薬を投与した場合，救済薬の使用による treatment failure とみなした（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec3.11.2.7.1.1）。

寛解維持試験の試験期間は 44 週間であり，その後 3 年間の長期投与を継続中である。本 M2.7.3 には寛解維持試験 44 週目までのデータを含めており，本剤の曝露は合計で 52 週間以上（寛解導入試験で 8 週間以上及び寛解維持試験で 44 週間）である。

2.7.3.1.2 有効性の主な解析方法

潰瘍性大腸炎における本剤の有効性の評価は，以下に示す 2 つの手法を用いて行った：

- 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を対象とした第 III 相試験の寛解導入試験及び寛解維持試験それぞれの有効性の解析
- 寛解導入試験と寛解維持試験について，特定の部分集団における有効性の解析

本剤による寛解導入療法の有効性は寛解導入試験に基づく解析，本剤による寛解維持療法の有効性は寛解維持試験で再ランダム化された被験者の結果に基づく解析により評価した。寛解導入療法及び寛解維持療法は治療段階が異なり，それぞれの試験ごとに有効性の評価が行われるため，有効性に関する両試験の比較・併合等は適さない。

各評価項目の定義を以下に示す。

- Clinical remission：Mayo スコアが 2 以下，かついずれのサブスコアも 1 を超えない
  なお，米国申請用の clinical remission は排便回数（絶対値）3 以下，Mayo 直腸出血サブスコア 0，Mayo 内視鏡検査サブスコア 0 又は 1 と定義した。
- Symptomatic remission：Mayo 排便回数サブスコアが 0 又は 1 かつ直腸出血サブスコアが 0
- Partial Mayo remission：partial Mayo スコアが 2 以下
- コルチコステロイド free remission：寛解維持試験終了時に clinical remission が得られ，コルチコステロイドが完全に不要となったか（寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイ

ドを併用している被験者），コルチコステロイドの併用を開始しなかった場合（寛解維持試験ベースラインで投与されていない被験者）

- Clinical response：Mayo スコアがベースラインから 30%以上かつ 3 ポイント以上減少するとともに，Mayo 直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少する，若しくは 0 又は 1 になった場合
- Mayo スコア：排便回数，直腸出血，内視鏡検査及び Physician's Global Assessment（PGA：医師包括的評価）の 4 つのサブスコアの合計として算出されるスコアで，値の範囲は 0～12
- Partial Mayo スコア：Mayo スコアから内視鏡検査サブスコアを除いたもので，値の範囲は 0～9
- Modified Mayo スコア：Mayo スコアから PGA サブスコアを除いたもので，排便回数及び直腸出血サブスコア，並びに内視鏡検査サブスコアに基づいて評価する。値の範囲は 0～9
- 臨床的再燃：partial Mayo スコア（絶対値）が 4 以上でありかつ寛解維持試験のベースラインから比較して partial Mayo スコアが 2 ポイント以上増加，又は partial Mayo スコア（絶対値）が 7 以上
- 内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）：Mayo 内視鏡検査サブスコアが 0 又は 1 になった場合
- 組織学的治癒：Geboes スコア [3] に基づく評価であり，陰窩における好中球浸潤 5%未満，陰窩破壊なし，びらん，潰瘍形成又は肉芽組織なしとなった場合
- 粘膜治癒：組織学的治癒及び内視鏡的治癒のいずれも得られた場合
- 粘膜正常又は疾患活動期がない粘膜病変：Mayo 内視鏡検査サブスコアが 0

2.7.3.1.2.1 有効性の主な評価方法

各試験の有効性の解析方法は，個々の統計解析計画書（SAP）及び治験総括報告書（CSR）に記載している。

- 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/SAP
- 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/App9/SAP

有効性の解析計画の概要は，寛解導入試験は 2.7.3.1.2.1 (1)，寛解維持試験は 2.7.3.1.2.1 (2)に記載した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験の主な有効性の評価方法には，以下が含まれる。

- 潰瘍性大腸炎の徴候及び症状，並びにコルチコステロイドの使用

Mayo スコア，partial Mayo スコア，Mayo サブスコア，排便回数（絶対値），コルチコステロイドの使用

- 内視鏡検査（生検による組織学的評価を含む）

Mayo 内視鏡検査サブスコア

組織学的評価（Geboes スコア [3] をもとに評価）

・ 炎症マーカー

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

・ 炎症性腸疾患特異的及び全般的な健康関連の生活の質（QOL）

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），SF-36 item short form health survey（SF-36），EuroQoL-5D 健康質問票（EQ-5D），健康状態 Visual Analog Scale（VAS）

・ 医療資源利用及び医療経済

潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術，仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI-GH），生産性における潰瘍性大腸炎の影響 VAS（生産性 VAS）

(1) 寛解導入試験

寛解導入試験の主要な有効性の解析対象集団は，寛解導入試験でランダム化されたすべての被験者とした。被験者は，実際の投与にかかわらず，ランダム化された投与群に従って解析された。以下に示す主要な評価項目の解析は，主要な有効性の解析対象集団を対象とした。

主要評価項目（各評価項目の定義は 2.7.3.1.2 に示した）

・ 8 週目の clinical remission

主な副次評価項目（以下の順序で階層的検定を行い，多重性を調整した）

・ 8 週目の内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）

・ 8 週目の clinical response

・ 寛解導入試験のベースラインから 8 週目までの IBDQ 総スコアの変化量

その他の多重性を調整した評価項目

・ 8 週目の粘膜治癒

これらの評価項目について，8 週目の来院前に treatment failure の基準に該当した被験者（結腸切除術又は造瘻術を行った被験者，若しくは治験実施計画書で禁止されている併用薬の変更を行った被験者）は，2 値変数の評価項目を達成しなかったものとし（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec3.11.2.7.1.1），連続変数の評価項目に関しては，treatment failure 判定時点以降の値にベースライン値を割り当てた。更に，8 週目の評価項目を算出するためのデータが不十分な被験者には，粘膜治癒の評価項目を除くすべての評価項目で，以下の欠測値ルールを適用した：2 値変数では，被験者はそれぞれの評価項目を達成しなかったものとして扱った。連続変数では last observation carried forward 法を用いた。粘膜治癒は，内視鏡的治癒と組織学的治癒を組み合わせたものであるため，これらの個々の欠測値ルールを適用した。内視鏡的治癒の欠測値ルールは前述のとおりであった。組織学的治癒及び粘膜治癒は，8 週目の生検試料が評価不能

の被験者（検体採取又は病理組織標本作製中の過誤などの技術的な問題により評価できなかった場合）を解析から除外した（被験者が内視鏡的治癒のみで粘膜治癒に達している場合を除く）。Treatment failure に関する規定は，欠測値の取扱いの規則よりも優先された。すなわち，被験者が treatment failure の場合，データがあるか欠測かを問わず，解析上は treatment failure として扱った。

特に明記しない限り，Mayo 内視鏡検査サブスコアを含むすべての評価項目の解析は，内視鏡検査の中央判定者の評価を経た最終報告の内視鏡検査サブスコアに基づいて行った（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/Imaging Charter）。

それぞれの主要な有効性評価項目について，2 値変数の記述には，生物学的製剤治療無効歴の有無及び地域（東欧，アジア，その他）で層別化された Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）χ^2 検定を用いて各本剤群とプラセボ群を比較した。更に，主な副次評価項目である寛解導入試験のベースラインから 8 週目までの IBDQ 総スコアの変化量は，ベースラインの IBDQ 総スコア，生物学的製剤治療無効歴の有無，地域及び投与群を共変量とした van der Waerden ノーマルスコアに対する共分散分析を用いて，各本剤群とプラセボ群を比較した。

Hochberg のステップ法による多重検定を用いて，主要評価項目全体で，第一種の過誤を両側 0.05 に調整した（図 2.7.3.1-5）。主要評価項目で有意差が認められた各用量について，階層的手順を用いて，残りの副次評価項目の第一種の過誤が両側 0.05 になるように多重性を調整した（図 2.7.3.1-6）。多重性を調整した副次評価項目は，その上の階層の全評価項目及びその評価項目が肯定的な結果である場合にのみ有意であるとみなされた。1 つの評価項目が有意でない場合，それ以下の階層の検定はすべて有意でないものとした。すべての群間比較には，名目 p 値を示した。

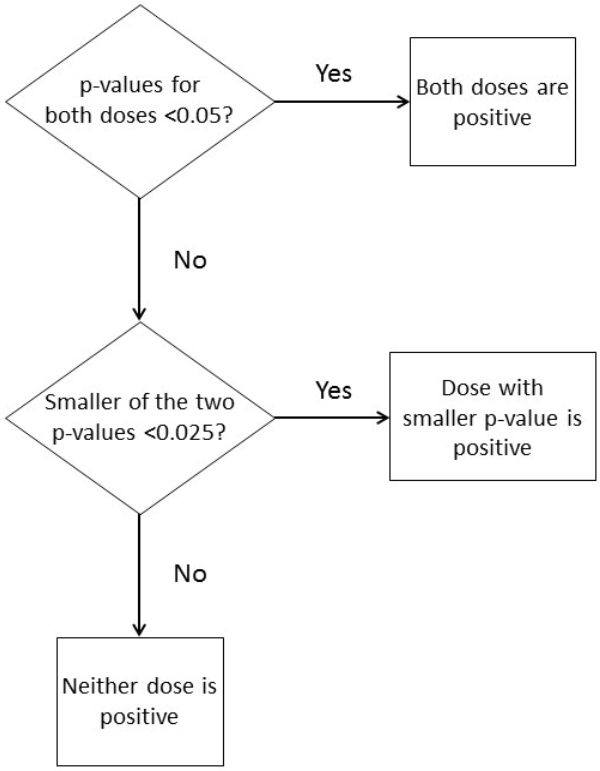


図 2.7.3.1-5 寛解導入試験の主要評価項目での Hochberg のステップ法による多重検定

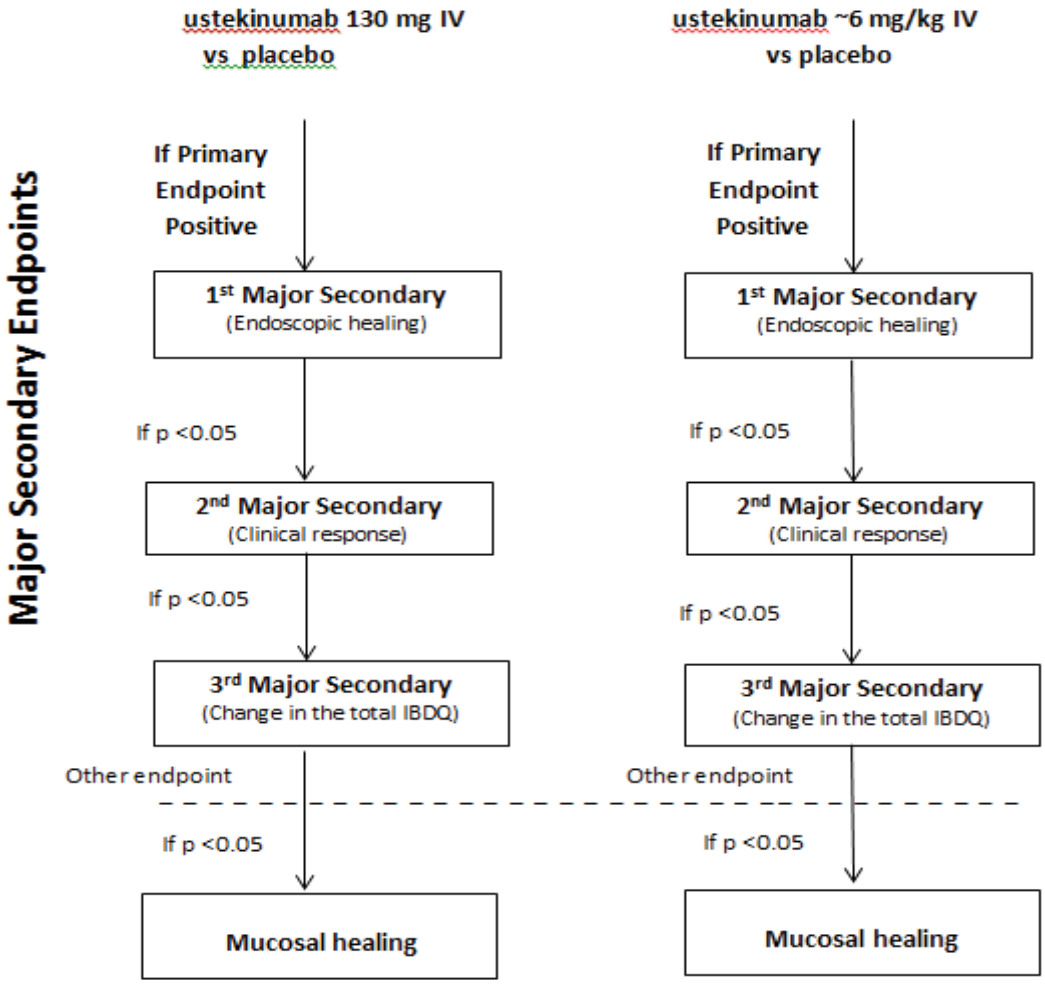


図 2.7.3.1-6 寛解導入試験の主な副次評価項目及びその他の多重性を調整した評価項目における多重検定手法

主要評価項目の解析の頑健性を確認するために，主要評価項目について 9 つの感度分析を行った。このうち 5 つの感度分析には，欠測値を補完するための複数の方法が含まれた（observed case 法，last observation carried forward 法，Mayo サブスコアが欠測の場合は non-responder として扱う方法，多重代入法，最悪値法）。その他は，1）治験実施計画書に適合した集団での解析，2）ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者を除外した集団での解析，3）ロジスティック回帰分析，4）各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく clinical remission についての感度分析であった。これらの詳細は寛解導入試験の SAP（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/SAP/Sec5.2.5）に記載した。

多重性を調整した評価項目の解析の結果を 2.7.3.2.1.1 に要約した。更に，主要な有効性の解析対象集団を対象として以下の解析を実施し，結果を 2.7.3.2.1 に要約した：

・ その他の臨床的評価項目

臨床上の評価項目，例えば Mayo スコア，partial Mayo スコアの変化量，Mayo サブスコア，排便回数（絶対値），symptomatic remission（2.7.3.1.2 に定義），modified Mayo スコア（2.7.3.1.2 に定義）

組織学的治癒

・ 炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）

・ 炎症性腸疾患特異的及び全般的な健康関連 QOL の評価（IBDQ，SF-36，EQ-5D，及び健康状態 VAS）

・ 潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術並びに作業生産性（WPAI-GH 及び生産性 VAS）を含む医療資源利用及び医療経済

・ 有効性と薬物動態の関連性

・ 有効性と抗ウステキヌマブ抗体の関連性（十分な抗体陽性被験者が得られた場合）

これらの有効性評価項目については，多重性を調整した評価項目と同じ treatment failure 及び欠測値ルールを適用したが，多重性の調整は行わなかった。有意差は名目 p 値に基づいて示した。プラセボ又は本剤の静脈内投与から 8 週目に clinical response が得られず，8 週目に本剤の追加投与を受けた被験者について，16 週目の臨床的有効性データを，炎症マーカー及び QOL の結果とともに要約した。

(2) 寛解維持試験

寛解維持試験の主要な有効性の解析対象集団は，寛解導入療法での responder として再ランダム化された被験者と定義した。当該試験の 44 週目までの有効性データを本 M2.7.3 に記載した。主要評価項目及び主な副次評価項目は，主要な有効性の解析対象集団を用いて解析した。被験者は，実際の投与にかかわらず，ランダム化された投与群に従って解析された。

主要評価項目（各評価項目の定義は 2.7.3.1.2 に示した）

・ 44 週目の clinical remission

主な副次評価項目（以下の順序で階層的検定を行い，多重性を調整した）

・ 44 週目までの clinical response の維持：clinical response は，44 週目及びその他の内視鏡スコア測定時（例えば，clinical response の消失の確認を必要とする臨床的再燃時，治験薬投与の中止又は治験参加の終了時）に測定した。これらの時点のいずれかで clinical response が得られなかった被験者は，44 週目まで clinical response が維持されなかったものと評価した。

・ 44 週目の内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）

・ 44 週目のコルチコステロイド free remission

・ 寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持：clinical remission は，44 週目及びその他の内視鏡スコア測定

時（例えば，clinical response の消失の確認を必要とする臨床的再燃時，治験薬投与の中止又は治験参加の終了時）に測定した。これらの時点のいずれかにおいて clinical remission が得られなかった被験者は，44 週目まで clinical remission が維持されなかったものと評価した。

上記の評価項目で，44 週目より前に以下の treatment failure の基準に該当した被験者は，上記評価項目を満たさなかったものとした。

- 造瘻術又は結腸切除術を行った被験者（部分的又は全体）
- 治療効果が認められない，又は潰瘍性大腸炎悪化の有害事象による治験薬投与の中止
- Clinical response 消失に対する救済薬の使用（ベースライン時の用量を超えた場合）
- 潰瘍性大腸炎治療薬において禁止されている変更を行った場合

更に，評価項目を算出するためのデータが不十分な被験者は，評価項目を満たさなかったものとした。

特に明記しない限り，Mayo 内視鏡検査サブスコアを含むすべての評価項目の解析は，内視鏡検査の中央判定者の評価を経た最終報告の内視鏡検査サブスコアに基づいて行った（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/Imaging Charter）。

主要評価項目及び主な副次評価項目のそれぞれについて，寛解維持試験ベースラインの clinical remission の状態（達成の有無）及び寛解導入試験の投与群［～6 mg/kg（0 週目），130 mg（0 週目）又はプラセボ（0 週目）→～6 mg/kg（8 週目）］で層別化された CMH χ^2 検定を用いて，各本剤群とプラセボ群を 0.05 の有意水準で比較した。4 番目の主な副次評価項目である寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持では，CMH χ^2 検定の層別因子に寛解維持試験ベースラインの clinical remission は使用しなかった。

階層的検定手順（図 2.7.3.1-7）を用いて，主要評価項目及び 4 つの主な副次評価項目全体で，第一種の過誤が 0.05 になるように調整した。具体的には，高用量群（90 mg q8w）の主要評価項目では，$p < 0.05$ である場合に有意であるとみなした。低用量群（90 mg q12w）の主要評価項目では，高用量群及び低用量群のいずれも $p < 0.05$ である場合に有意とした。次に，主要評価項目が達成された用量について，主な副次評価項目をその用量群内で階層的手順を用いて検定した。主な副次評価項目は，当該用量群の上の階層と現在の階層の評価項目で両側 0.05 の有意水準が達成された場合にのみ有意であるとした。1 つの評価項目が有意でない場合，その用量の階層内のそれ以下のすべての検定は有意でないものとした。すべての群間比較には，名目 p 値を示した。

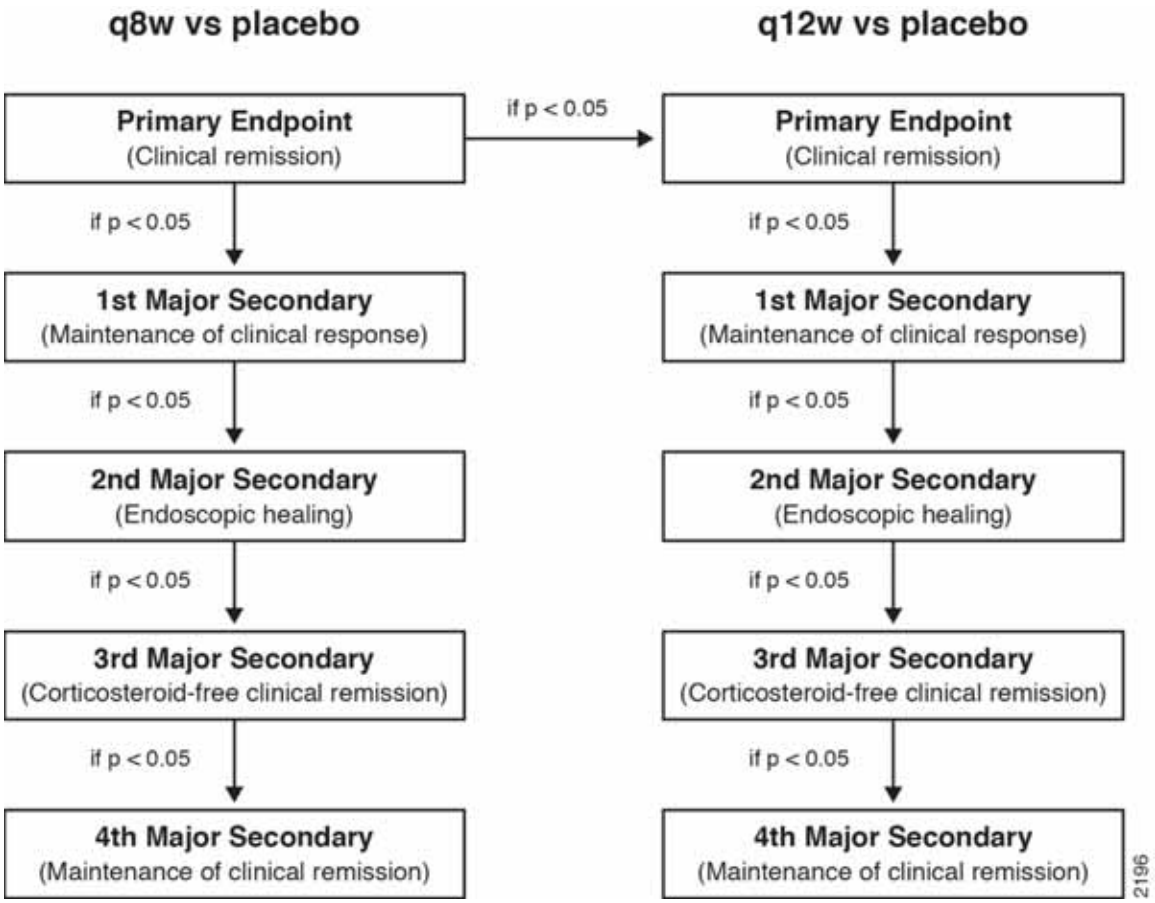


図 2.7.3.1-7 寛解維持試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の検定手法

主要評価項目の解析の頑健性を確認するために，主要評価項目について 8 つの感度分析を行った。このうち 4 つの感度分析には，欠測値を補完するための複数の方法が含まれた（observed case 法，Mayo サブスコアが欠測の場合は non-responder として扱う方法，多重代入法，最悪値法）。その他の感度分析は，1）治験実施計画書に適合した集団での解析，2）再ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者を除外した集団での解析，3）ロジスティック回帰分析，4）各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく clinical remission についての感度分析であった。これらの感度分析の詳細は寛解維持試験の SAP（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/App9/SAP/Sec5.2.5）に記載した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析の結果を 2.7.3.2.2.1 に要約した。更に，主要な有効性の解析対象集団を対象として以下の解析を実施し，結果を 2.7.3.2.2 に要約した：

- その他の臨床的評価項目
  - 臨床上の評価項目：Mayo スコア，partial Mayo スコアの変化量，Mayo サブスコア，排便回数（絶対値），symptomatic remission，コルチコステロイドの使用に関連した評価項目
  - 粘膜治癒，組織学的治癒

・ 炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）

・ 炎症性腸疾患特異的及び全般的な健康関連 QOL の評価（IBDQ，SF-36，EQ-5D 及び健康状態 VAS）

・ 潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術並びに作業生産性（WPAI-GH 及び生産性 VAS）を含む医療資源利用及び医療経済

・ 有効性と薬物動態の関連性

・ 有効性と抗ウステキヌマブ抗体の関連性（十分な抗体陽性被験者が得られた場合）

これらの有効性評価項目では，多重性を調整した評価項目と同じ treatment failure 及び欠測値ルールを適用したが，多重性の調整は行わなかった。有意差は名目 p 値に基づいて示した。

主要な有効性の解析対象集団（再ランダム化された被験者）の解析に加えて，再ランダム化されなかった被験者のうち delayed-responder における 44 週目の clinical remission，44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒，44 週目のコルチコステロイド free remission，44 週目の粘膜治癒，及び 44 週目までの各時点における partial Mayo remission（2.7.3.1.2 に定義）が得られた被験者の割合を要約した。

2.7.3.1.2.2 部分集団における有効性

(1) 寛解導入試験

寛解導入試験では，寛解導入療法の有効性の一貫性を，背景因子による部分集団で評価した。特に，主要評価項目である 8 週目の clinical remission による有効性は，部分集団の各因子で評価可能な被験者数が得られている場合に，人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴に基づく部分集団で評価した。評価した部分集団の定義は寛解導入試験の SAP に記載した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/SAP/Sec2.4）。寛解導入試験の部分集団解析を CSR に記載し（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.2.1.2），その結果を 2.7.3.3.3.1 に要約した。

更に，主要評価項目及び主な副次評価項目，並びに粘膜治癒の評価項目では，生物学的製剤治療無効歴の有無（寛解導入試験のランダム化層別因子）及び以下に示す生物学的製剤治療無効歴のプロファイルについて解析し，その結果を 2.7.3.3.3.1 に要約した。

・ 生物学的製剤未治療

・ 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴あり（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない）

・ 抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴あり

(2) 寛解維持試験

寛解維持試験では，寛解維持療法の有効性の一貫性を，本剤静脈内投与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からなる主要な有効性の解析対象集団において，背景

因子による部分集団で評価した。主要評価項目である 44 週目の clinical remission を用いて評価された有効性は，寛解維持試験のランダム化層別因子（寛解維持試験ベースラインの clinical remission の有無，寛解導入試験の投与群，寛解維持試験ベースラインの経口コルチコステロイド使用の有無）及び寛解維持試験ベースラインの潰瘍性大腸炎の疾患特性に基づく部分集団で評価した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/App9/SAP/Sec2.4）。加えて，寛解導入試験ベースラインの人口統計学特性，潰瘍性大腸炎の疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴に基づく部分集団解析も実施した。

クローン病に関連する本剤の臨床試験の部分集団解析では，寛解維持療法の有効性が，ベースラインの炎症状態によって異なることが示されたため，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験の部分集団解析では，寛解導入試験及び寛解維持試験のベースラインの炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）濃度に対してあらかじめ指定したカットオフ値[10)]に基づき，主要評価項目及び多重性を調整した他のすべての評価項目について部分集団解析を実施した。更に，多重性を調整したすべての評価項目の部分集団解析について，それぞれの炎症マーカーの濃度四分位数のカテゴリーごとに要約した。

これらの部分集団解析に加え，主要評価項目及び主な副次評価項目では，部分集団の各因子の被験者数が十分評価可能な人数である場合，生物学的製剤治療無効歴の有無及び以下に示す生物学的製剤治療無効歴のプロファイルについて解析した。

- 生物学的製剤未治療
- 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴あり（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない）
- 抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴あり

44 週目の粘膜治癒についても生物学的製剤治療無効歴別に評価した。

上記の部分集団解析を寛解維持試験の CSR に記載し（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.2），その結果を 2.7.3.3.3.2 に要約した。

寛解維持試験の本剤群間の有効性を更に検討するため，以下の部分集団解析を実施し，その結果を 2.7.3.3.3.2 に要約した。

- 寛解維持試験ベースラインの clinical remission の有無による，44 週目の clinical remission（寛解維持試験ベースラインの clinical remission の有無はランダム化層別因子である）
- 寛解維持試験ベースラインの symptomatic remission の有無による，44 週目の symptomatic remission
- 寛解維持試験ベースラインの内視鏡的治癒の有無による，44 週目の内視鏡的治癒

寛解維持試験ベースラインで内視鏡的治癒が得られた被験者の 44 週目の内視鏡的治癒を除き，上記の箇条書きの解析はすべて事後解析であった。

2.7.3.1.2.3 盲検性の維持

本項では，UCO3001 試験の治験実施計画書の盲検解除計画及び潰瘍性大腸炎臨床プログラムの integrity を維持するための措置を説明する。本項の詳細は，事前に定義された盲検解除計画（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最終化，寛解導入試験 8 週目のデータベース固定日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日；【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/Unblinding Plan）に記載している。

寛解維持試験のすべての被験者が 44 週目の来院を完了又は 44 週目より前に試験を中止したときに，治験実施計画書に記載された寛解導入試験及び寛解維持試験の治験依頼者による盲検解除を実施した。寛解導入試験による寛解維持試験への潜在的なバイアスを防ぐために，寛解維持試験のすべての被験者が 44 週目の来院を完了するまで寛解導入試験のデータが開示されないようにした。しかし，寛解導入試験の CSR 作成及び潰瘍性大腸炎の申請計画立案のために，治験依頼者の特定の担当者には，寛解導入試験 8 週目のデータベース固定時に盲検解除された寛解導入試験データが開示された。なお，8 週目のデータベース固定時には，寛解導入試験でランダム化されたすべての被験者が 8 週目の（主要評価項目の）来院を完了するか，8 週目より前に試験を中止していた。8 週目のデータベース固定以降は，寛解導入試験データが開示された治験依頼者の担当者が実施医療機関と直接連絡しないことで，継続中の寛解維持試験データの integrity が維持された。

バイアスを最小限に抑え，臨床プログラムの integrity を維持するために，以下の追加手順を規定した。

- 寛解維持試験 44 週目の解析が完了するまで，実施医療機関，施設モニター及び被験者に対し，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれについても，投与群の割付けの盲検性を維持した。
- 次の例外を除いて，寛解維持試験 44 週目の解析が完了する前に，寛解導入試験データを外部と共有しなかった：
  - 当局又は DMC による情報の提供若しくは特定の要求への対応
  - Steering Committee メンバーが治験担当医師でもある場合，その実施医療機関の最後の被験者の 44 週目の来院が完了した後にのみ，Steering Committee との検討を円滑に進めるため，寛解導入試験の要約データを Steering Committee の全メンバーと共有した。

上記の措置を確実に遵守するために，治験依頼者の担当者は，寛解導入試験の割付け及び試験結果へのアクセスが制御された。被験者のデータ及び寛解導入試験 8 週目のデータベース固定の結果が開示される治験依頼者の担当者は盲検解除計画でリスト化され，寛解導入試験 8 週目のデータベース固定前に最終化された。寛解導入試験 8 週目のデータベース固定後，本剤の Compound Development Team Leader 及び GI Clinical Team Leader は，データベース固定前に最終化された盲検解除計画のリストメンバーを超えて，被験者のデータ及び試験結果へのアクセスを許可する担当者を決定したが，これらの担当者に対するアクセスの許可は，盲検解除計画の改訂により文書で承認された上で行われた。

無益性を評価するために寛解導入試験中に中間解析を実施した。中間解析は，寛解導入試験でランダム化された被験者のうち，8 週目来院を完了した又は 8 週目より前に中止した被験者が

30%に達したときに実施した。中間解析のデータベース固定では，寛解導入試験にランダム化された被験者の初めの 30%について割付け情報が開示され，解析のため外部の統計解析支援グループに開示された。それ以外の寛解導入試験の被験者についての割付け情報，及びすべての被験者の寛解維持試験での割付け情報の盲検性は維持された。統計解析支援グループは，計画された中間解析の結果を外部 DMC に提供し，DMC は中間解析の結果を確認し，事前に定めた規定に従い，無益性を理由とした寛解導入試験継続の可否について治験依頼者の Sponsor Decision Committee（SDC）に勧告した。中間解析時点で，治験依頼者の盲検性は維持された。Interim analysis plan の Section 4.2 に記載したとおり，SDC は一定の条件下であれば，中間解析の盲検解除の結果の全部又は一部が閲覧可能であったが，interim analysis plan で事前に定められた基準に基づき，SDC は盲検解除された結果を確認する必要がなかったため，中間解析での治験依頼者の盲検性は完全に維持された。詳細は【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App9/Interim Analysis Plan に示した。

寛解維持試験では中間解析は行わなかった。

内視鏡検査の中央判定者は，各施設の内視鏡検査サブスコア，被験者の投与群への割付け及び来院予定について盲検化されており，組織学的治癒の中央判定者は，有効性に関する評価指標，各被験者の投与群への割付け及び来院予定について盲検化された。

2.7.3.1.3　投与量の設定根拠

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で選択された本剤の投与量は，クローン病患者を対象とした本剤の第 III 相試験で検討されたものと同一であった（【5.3.5.1.1-1】CNTO1275UCO3001/Induction/App1）。潰瘍性大腸炎及びクローン病の遺伝学的及び炎症メカニズムの類似性，既承認の生物学的製剤がクローン病及び潰瘍性大腸炎の治療に同様の用量を使用しているという知見，並びに主要な炎症性腸疾患に対して同様の用法・用量を使用できることの臨床医にとっての潜在的なベネフィットを考慮し，両疾患で同一の用法・用量を評価することは合理的であると考えた。クローン病の第 III 相試験で検討した用法・用量は，クローン病患者を対象とした第 II 相試験の用量検討データ並びに有効性及び安全性の結果に基づいて設定した[13)][14)]。この用法・用量によるクローン病の第 III 相試験の結果から，適切に用量が選択され，クローン病の適応にて承認された用量に反映されている[2)]。

寛解導入試験

潰瘍性大腸炎に対する本剤の用量反応試験は実施していないが，クローン病を対象とした 2 つの第 II 相試験で投与量が検討された。以下に示す根拠は，潰瘍性大腸炎の試験で検討された 2 つの寛解導入療法の用法・用量の正当性を裏付けるものである。

クローン病患者を対象とした第 IIa 相試験（C0379T07 試験）にて本剤投与による炎症マーカーの変動を検討した結果，静脈内投与によって皮下投与後では認められなかった極めて速やかな効果発現が示唆されたことから，クローン病を対象とした寛解導入試験では静脈内投与を用いた。第 III 相寛解導入試験の用量は，クローン病患者を対象とした第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の成績をもとに設定した[12)]。第 IIb 相試験では，6 週目及び 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，1 mg/kg 群，3 mg/kg 群，6 mg/kg 群でそれぞれ 6 週目：36.6%，34.1%，39.7%及

び 8 週目：32.1%，31.8%，43.5%であり，プラセボ群（6 週目 23.5%，8 週目 17.4%）と比較して有意に高かった。ただし，他の投与群と異なり，1 mg/kg 群の 6 週目の non-responder の血清中ウステキヌマブ濃度は，8 週目まで明らかな低値を示した。1 mg/kg 群の被験者は，3 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群の被験者より早く response が消失し，1 mg/kg 群の一部の被験者では，十分な曝露量に到達せず 8 週間にわたる clinical response を維持できなかった可能性が示唆された。したがって，クローン病を対象とした第 III 相試験では，6 mg/kg（C0743T26 試験で忍容性が良好かつ最も有効性が高かった寛解導入用量）及び低用量（1 mg/kg を超える用量）の単回静脈内投与を検討することとした。また，バイアル全量投与を可能とすることで治験薬投与の簡略化を図った。このような理由で，クローン病を対象とした第 III 相試験では低用量群として 130 mg の固定用量による静脈内投与（mg/kg 換算で約 2 mg/kg），高用量群として体重別用量で～6 mg/kg の静脈内投与（55 kg 以下：260 mg，55 kg 超 85 kg 以下：390 mg，85 kg 超：520 mg）を選択した。潰瘍性大腸炎及びクローン病の炎症メカニズムの類似性並びに現在利用可能な治療に対する response が両疾患でおおむね類似していることを考慮し，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，クローン病と同じ用量（130 mg 静脈内投与及び体重別用量で～6 mg/kg）を選択した。

寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした寛解維持試験の本剤の 2 つの投与群は，クローン病第 III 相寛解維持試験で用いられている用法・用量と同一の 90 mg q12w 及び 90 mg q8w とした。90 mg q8w は，クローン病第 IIb 相寛解導入試験の responder として再ランダム化された被験者が clinical remission を得るために，安全かつ有効であると考えたため選択されたものである [12)]。更に，より低用量を検討する目的で，90 mg q12w を選択した。この理由は，90 mg q12w が乾癬における臨床試験の中で十分に評価されており，90 mg q8w の次に低い用量としてクローン病患者で長期にわたり臨床的有効性を維持できる可能性があると考えられたためである。これらの維持療法の用法・用量によって，クローン病及びそれに続く潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の開発において安全性及び有効性の検討を行うために十分な全身曝露量が得られると考えられた。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項では，寛解導入試験及び寛解維持試験（44 週目まで）の有効性に関する結果を試験別に要約する。各試験の有効性の詳細は個々の CSR に示す：

- 【5.3.5.1.1.1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6
- 【5.3.5.1.1.2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6

潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験では，本剤による寛解導入療法及び寛解維持療法が，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に有効であることが示された。寛解導入試験では，主要評価項目とすべての主な副次評価項目が達成された。寛解維持試験では，主要評価項目及び 4 つの主な副次評価項目のうち 3 つの評価項目が両本剤群で達成された。主な副次評価項目のうち寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持は，90 mg q12w 群でのみプラセボ群に対して有意な改善が示された。

- 寛解導入試験では，本剤投与により 8 週目に clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び粘膜治癒（2.7.3.1.2 に定義）が認められ，～6 mg/kg 及び 130 mg での有効性が示された（すべて p<0.001）。これら臨床転帰の改善に伴い，炎症マーカーの低下及び健康関連 QOL の改善も認められた。
- 寛解維持試験では，本剤投与により，44 週目の clinical remission，44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒及びコルチコステロイド free remission（2.7.3.1.2 に定義）が両本剤群で認められた（すべて p<0.05）。更に，90 mg q12w 群では，寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持が認められた。臨床転帰の改善の維持に伴い，寛解導入療法で得られた炎症マーカー低下の持続と健康関連 QOL の改善の維持も認められた。また，寛解維持試験では，粘膜治癒は多重性を調整した評価項目ではなかったものの，44 週目に両本剤群において粘膜治癒が認められた（プラセボ群に対する比較：名目 p<0.05）。

2.7.3.2.1 寛解導入試験

本試験の対象集団は，既存治療又は生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者であり，治験実施医療機関 244 施設から被験者 961 例が組み入れられランダム化された（プラセボ群 319 例，130 mg 群 320 例，～6 mg/kg 群 322 例）（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec4.1.1）。8 週目の評価前に試験を中止した被検者数は 20 例（2.1%）であった。

本試験の対象集団の人口統計学的特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎の疾患特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴を表 2.7.3.3-1 に示した。

被験者の年齢の中央値は 41.0 歳で，男性は 60.6%，白人は 76.0%，体重の中央値は 71.2kg であった。罹患期間の中央値は約 6 年であり，被験者の 45.7%が広範囲の疾患部位を有し，Mayo スコアの中央値は 9.0 であった。なお，被験者の 84.4%が中等症の潰瘍性大腸炎（Mayo スコア 6 以上 10 以下），15.3%が重症の潰瘍性大腸炎（Mayo スコア 10 超）であった。

ランダム化された被験者 961 例のうち，生物学的製剤治療無効歴ありは 51.1%（1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効 50.5%，抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効 16.6%），治療無効歴なしは 48.9%（生物学的製剤治療歴なし 46.1%，治療歴ありかつ治療無効歴なし 2.8%）であった。被験者の半数以上（51.8%）がベースラインでコルチコステロイドを使用しており，28.2%が免疫調節薬（AZA，6-MP 又は MTX）を使用していた。

被験者の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴については，投与群間でほぼ均衡がとれていた。しかし，ベースライン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中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で高く，本剤～6 mg/kg 群で最も高かった（プラセボ群，130 mg 群及び～6 mg/kg 群で，便中ラクトフェリン濃度がそれぞれ 152.0 μg/g，190.1 μg/g 及び 226.9 μg/g，便中カルプロテクチン濃度がそれぞれ 1224.0 mg/kg，1382.0 mg/kg 及び 1506.5 mg/kg；【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTSIDEM02）。また，内視鏡検査サブスコア 3（疾患が重症であることを示す）の被験者の割合は，プラセボ群 67.7%，130 mg 群 65.9%及び～6 mg/kg 群 74.8%であ

り，～6 mg/kg 群で高かった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec4.2.2）。日本人集団の人口統計学的特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎の疾患特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴については，2.7.3.3.1.2 に要約した。

2.7.3.2.1.1 臨床転帰の改善

本試験では，本剤投与により 8 週目の clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，粘膜治癒及び IBDQ で測定した QOL に改善が認められた（表 2.7.3.2-1）。多重性を調整したこれらの各評価項目では，事前に規定した多重検定手順に基づき，本剤 130 mg 及び～6 mg/kg の投与により統計学的に有意（p<0.001），かつ臨床的に意味のある改善が認められた。米国申請用の clinical remission の結果については，寛解導入試験の CSR に記載した（【5.3.5.1.1-1】5UCO3001/Induction/CSR/Sec6.2.1）。

表 2.7.3.2-1 寛解導入試験 8 週目の主要な臨床転帰：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322
PRIMARY ENDPOINT			
N	319	320	322
Subjects in clinical remission [b]	**17 (5.3%)**	**50 (15.6%)**	**50 (15.5%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		10.3 (5.7, 14.9) *	10.2 (5.6, 14.8) *
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS			
N	319	320	322
Subjects with endoscopic healing [c]	**44 (13.8%)**	**84 (26.3%)**	**87 (27.0%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		12.4 (6.5, 18.4) *	13.3 (7.3, 19.3) *
N	319	320	322
Subjects in clinical response [d]	**100 (31.3%)**	**164 (51.3%)**	**199 (61.8%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		19.9 (12.5, 27.3) *	30.5 (23.2, 37.8) *
N	317	316	321
Median change from baseline in total IBDQ score	**10.0**	**31.5 ***	**31.0 ***
IQ range	(-2.0; 34.0)	(7.5; 53.5)	(11.0; 56.0)
OTHER MULTIPLICITY-CONTROLLED ENDPOINT			
N	316	316	315
Subjects with mucosal healing [e]	**28 (8.9%)**	**64 (20.3%)**	**58 (18.4%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		11.3 (6.0, 16.6) *	9.7 (4.5, 14.9) *

* p<0.001.
CI=confidence interval; IV=intravenous.
a: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
d: A decrease from baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
e: A combination of endoscopic healing (Mayo endoscopy score of 0 or 1) and histologic healing (neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCREM01_G, AttTEFENDO01, AttTEFCRES01, AttTEFIBDQ01, AttTEFMUCO01

(1) 全体集団

1) Clinical Remission，Symptomatic Remission 及び Partial Mayo Remission

- 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（5.3%）と比較して 130 mg 群（15.6%）及び～ 6 mg/kg 群（15.5%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.2-1）。
  - 寛解導入試験の被験者 961 例中，8 週目より前に treatment failure の基準の 1 つ以上に該当した被験者は 15 例（1.6%）であった（プラセボ群 9 例，130 mg 群 2 例，～ 6 mg/kg 群 4 例）。Treatment failure の理由は，15 例中 14 例が治験実施計画書で規定されている「潰瘍性大腸炎治療薬の変更」であった。Treatment failure の基準に該当した被験者を除いて，36 例（3.7%）で 8 週目の Mayo スコアのすべてのサブスコアが欠測していた。これらの被験者は，主要解析では clinical remission が得られなかったものとみなした。
  - 事前に規定した感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.2.1.1）。主要評価項目の感度分析では，8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，130 mg 群及び～6 mg/kg 群でプラセボ群と比較して有意に高かった［最悪値法の解析（p<0.05）を除くすべての感度分析の各本剤群で p<0.001］。
  - 寛解導入試験での clinical remission に対する本剤の効果は，部分集団全体で一貫していた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.2.1.2，部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3.1 を参照）。特に，以下の点で一貫した有効性が認められた：
    - 生物学的製剤治療無効歴あり及び生物学的製剤治療無効歴なしの被験者（コルチコステロイド又は免疫調節薬無効の被験者）。
    - 本剤の単剤療法（免疫調節薬又はコルチコステロイド併用なし）及び併用療法（免疫調節薬又はコルチコステロイド併用）。
- 8 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（22.6%）と比較して 130 mg 群（41.3%）及び～6 mg/kg 群（44.7%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.2.1.2）。Symptomatic remission が得られた被験者の割合の各本剤群とプラセボ群との差は，ベースライン後の最初の来院時である 2 週目から認められた（表 2.7.3.6-付録-1，事後解析）。
- Partial Mayo remission は，内視鏡検査を行わない潰瘍性大腸炎試験での経時的な有効性評価の一つである。8 週目の partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，130 mg 群（38.4%）及び～6 mg/kg 群（42.9%）でプラセボ群（20.1%）よりも有意に高かった（いずれも p <0.001）。Partial Mayo remission が得られた被験者の割合の各本剤群とプラセボ群との差は，少なくとも 2 週目から認められた（表 2.7.3.6-付録-2，事後解析）。

2) Clinical Response 及び Modified Mayo スコアを用いた response

a) Mayo スコアに基づく Clinical Response

8 週目の clinical response（2 番目の主な副次評価項目）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（31.3%）と比較して 130 mg 群（51.3%）及び～6 mg/kg 群（61.8%）で有意に高く（いずれも p<0.001），130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で約 10%高かった（表 2.7.3.2-1）。

b) Modified Mayo スコアを用いた response

2 つの定義に基づき，8 週目の modified Mayo スコア（2.7.3.1.2 に定義）を用いた response を評価した。いずれの定義でも，8 週目に modified Mayo スコアを用いた response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高く（いずれも p<0.001），130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で約 8%高かった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2 寛解導入試験 8 週目に Modified Mayo スコアを用いた response が得られた被験者数：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322
Subjects in modified Mayo score response [b]			
Definition 1	79 (24.8%)	144 (45.0%) *	171 (53.1%) *
Definition 2	99 (31.0%)	156 (48.8%) *	186 (57.8%) *

* p<0.001.

Veight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).

b: Modified Mayo score response:

Definition 1: decrease in modified Mayo score ≥2 points and **≥35%** and either a decrease in rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.

Definition 2: decrease in modified Mayo score ≥2 points and **≥30%** and either a decrease in rectal bleeding ≥1 or a rectal bleeding score of 0 or 1.

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCRES06, TEFCRES07

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒

a) 内視鏡的治癒

- 8 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群（13.8%）と比較して 130 mg 群（26.3%）及び～6 mg/kg 群（27.0%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.2-1）。
- 8 週目に粘膜正常又は疾患活動期がない粘膜病変（2.7.3.1.2 に定義）となった被験者の割合は，プラセボ群（3.8%）と比較して 130 mg 群（10.3%，p=0.001）及び～6 mg/kg 群（7.8%，p=0.028）で有意に高かった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.2.2.1）。

b) 組織学的治癒

生検試料の組織学的分析は，Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards に関するガイダンス（2018 年 4 月）に準拠し，Histology Data Flow Diagram（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/App10/Histology Data Flow）に示された中央管理され完全に盲検化されたプロセスに従って行った。

- 8 週目に組織学的治癒（2.7.3.1.2 に定義）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（21.9%）と比較して 130 mg 群（37.9%）及び～ 6 mg/kg 群（35.6%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.2.2.2）。
    - 8 週目の生検試料が評価不能の被験者（検体採取又は病理組織標本作製中の過誤などの技術的な問題により評価できなかった場合）は，上記解析より除外した。8 週目の生検試料が評価不能の被験者を組織学的治癒が得られなかった被験者として扱った事後感度分析の結果は上記の結果と一致し，8 週目に組織学的治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群 20.4%，130 mg 群 35.3%，～6 mg/kg 群 32.6%であった（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFHIST03）。

c) 粘膜治癒

採用した粘膜治癒の定義の設定根拠を 2.7.3.2.4 に示した。

- 8 週目の粘膜治癒（その他の多重性を調整した評価項目）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（8.9%）と比較して 130 mg 群（20.3%）及び～6 mg/kg 群（18.4%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.2-1）。
    - 8 週目の生検試料が評価不能のため粘膜治癒状況を判断できなかった被験者は，上記の粘膜治癒の解析から除外した。8 週目の生検試料が評価不能であった被験者を粘膜治癒が得られなかったものとして扱った事後感度分析の結果は上記の結果と一致し，8 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群 8.8%，130 mg 群 20.0%，～ 6 mg/kg 群 18.0%であった（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFMUCO05）。

d) Mayo スコア評価項目

ベースラインの Mayo スコア評価項目は各投与群で同様であり，平均 Mayo スコアは 8.9，平均 partial Mayo スコアは 6.2，平均 modified Mayo スコアは 6.6 であった（各スコアは 2.7.3.1.2 に定義）（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.2.3）。

- **Mayo スコア**：8 週目の Mayo スコアのベースラインからの減少の平均値は，プラセボ群（1.8）と比較して 130 mg 群（3.2）及び～6 mg/kg 群（3.5）で有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

- Partial Mayo スコア：partial Mayo スコアの減少は 2 週目（ベースライン後の最初の来院時）から明らかになり，その後 8 週目まで継続し，スコアの減少の平均値は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg で有意に大きかった（p <0.001）。
  - 2 週目：プラセボ群 1.0，130 mg 群 1.5，～6 mg/kg 群 1.6
  - 8 週目：プラセボ群 1.5，130 mg 群 2.6，～6 mg/kg 群 2.9
- Modified Mayo スコア：8 週目の modified Mayo スコアのベースラインからの減少の平均値は，プラセボ群（1.3）と比較して 130 mg 群（2.3）及び～6 mg/kg 群（2.6）で有意に大きかった（いずれも p<0.001）。
- Mayo サブスコア：
  - 内視鏡検査サブスコアを除く各 Mayo サブスコアについて，ベースラインでの各疾患サブスコア（正常～重症）の被験者の割合は同程度であった。ベースラインの内視鏡検査サブスコア 3（重症）の被験者の割合は，プラセボ群（67.7%）及び 130 mg 群（65.9%）と比較して～6 mg/kg 群（74.8%）で高かった。内視鏡検査サブスコアの詳細は 2.7.3.2.1.1 3) a)に記載した。
  - 排便回数，直腸出血及び PGA サブスコアでは，2 週目から，両本剤群でプラセボ群より大きな改善が認められた。8 週目の Mayo サブスコアのベースラインからの改善は，両本剤群でプラセボ群よりも大きかった。8 週目までの評価時点ごとの直腸出血サブスコア 0 若しくは排便回数サブスコア 0 又は 1 であった被験者の割合を表 2.7.3.2-3 に示した。4 週目及び 8 週目の直腸出血サブスコア 0 の被験者の割合は，130 mg 群と比較して～ 6 mg/kg 群で 7%～9%高かった。

表 2.7.3.2-3 寛解導入試験 8 週目までの評価時点ごとの直腸出血サブスコア 0 若しくは排便回数サブスコア 0 又は 1 であった被験者の割合：主要な有効性の解析対象集団

	Rectal bleeding subscore=0			Stool frequency subscore=0 or 1		
		Ustekinumab IV			Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	~6 mg/kg [a]	Placebo IV	130 mg	~6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322	319	320	322
Baseline	43 (13.5%)	35 (10.9%)	39 (12.1%)	48 (15.0%)	53 (16.6%)	51 (15.8%)
Week 2	82 (25.7%)	103 (32.2%)	119 (37.0%)	96 (30.1%)	129 (40.3%)	120 (37.3%)
Week 4	114 (35.7%)	136 (42.5%)	160 (49.7%)	112 (35.1%)	156 (48.8%)	175 (54.3%)
Week 8	116 (36.4%)	169 (52.8%)	201 (62.4%)	119 (37.3%)	174 (54.4%)	179 (55.6%)

a: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

Adapted from 表 2.7.3.6-付録-3

- 排便回数（絶対値）：
  - ベースラインの排便回数（絶対値）の平均値は約 7 であり，排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合は約 10%であった。これらは各投与群で同程度であった。

・ 2 週目から 8 週目までのすべての来院時で，排便回数（絶対値）の平均減少回数及び排便回数（絶対値）3 以下の被験者の割合の両方で，130 mg 群及び～6 mg/kg 群の方がプラセボ群よりも大きな改善が認められた（表 2.7.3.2-4）。

・ 8 週目の平均排便回数（絶対値）は，プラセボ群 5.89（1 日当たりベースラインから約 1 の減少）に対し，130 mg 群 4.46 及び～6 mg/kg 群 3.99（1 日当たりベースラインから約 2.5 及び 3 の減少）であった。

表 2.7.3.2-4 寛解導入試験 8 週目までの評価時点ごとの排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]
N	319	320	322
Baseline	30 (9.4%)	39 (12.2%)	31 (9.6%)
Week 2	64 (20.1%)	90 (28.1%)	88 (27.3%)
Week 4	78 (24.5%)	117 (36.6%)	124 (38.5%)
Week 8	77 (24.1%)	138 (43.1%)	147 (45.7%)

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).

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFMAYO07

(2) 日本人集団

1) Clinical Remission

・ 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 0 例，130 mg 群 14.7%（5/34 例），～6 mg/kg 群 10.3%（4/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-4）。

・ 8 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 29.4%（10/34 例），130 mg 群 50.0%（17/34 例），～6 mg/kg 群 46.2%（18/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-5）。

・ Partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 20.6%（7/34 例），130 mg 群 50.0%（17/34 例），～6 mg/kg 群 43.6%（17/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-6）。

2) Clinical Response

a) Mayo スコアに基づく Clinical Response

8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群 20.6%（7/34 例），130 mg 群 55.9%（19/34 例），～6 mg/kg 群 59.0%（23/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-7）。

b) Modified Mayo スコアを用いた response

8 週目に modified Mayo スコアを用いた response が得られた被験者の割合は，定義 1 ではプラセボ群 17.6%（6/34 例），130 mg 群 47.1%（16/34 例），～6 mg/kg 群 46.2%（18/39 例），定義 2

ではプラセボ群 23.5%（8/34 例），130 mg 群 50.0%（17/34 例），～6 mg/kg 群 51.3%（20/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-8，表 2.7.3.6-付録-9）。

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒

a) 内視鏡的治癒

- 8 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合はプラセボ群 0 例，130 mg 群 26.5%（9/34 例），～6 mg/kg 群 17.9%（7/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-10）。

b) 組織学的治癒

- 8 週目に組織学的治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群 15.2%（5/34 例），130 mg 群 36.4%（12/34 例），～6 mg/kg 群 39.5%（15/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-11）。

c) 粘膜治癒

- 8 週目に粘膜治癒（その他の多重性を調整した評価項目）が得られた被験者の割合は，プラセボ群 0 例，130 mg 群 23.5%（8/34 例），～6 mg/kg 群 12.8%（5/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-12）。

4) Mayo スコア評価項目

- 8 週目の Mayo スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群-1.3，130 mg 群-2.9，～6 mg/kg 群-3.4 であった（表 2.7.3.6-付録-13）。
- Partial Mayo スコアのベースラインからの平均変化量は，2 週目ではプラセボ群-0.7，130 mg 群-1.3，～6 mg/kg 群-1.3 であり，8 週目ではプラセボ群-1.2，130 mg 群-2.4，～ 6 mg/kg 群-2.8 であった（表 2.7.3.6-付録-14）。
- 8 週目の modified Mayo スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群-1.0，130 mg 群-2.1，～6 mg/kg 群-2.5 であった（表 2.7.3.6-付録-15）。
- ベースラインの内視鏡検査サブスコア 3 の被験者の割合は，プラセボ群 67.6%，130 mg 群 73.5%，～6 mg/kg 群 87.2%であった（表 2.7.3.6-付録-16）。
- ベースライン及び 8 週目で正常化（各サブスコア 0）した被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-付録-16）。
  - 排便回数サブスコアでは，ベースラインでプラセボ群 0 例，130 mg 群 0 例，～6 mg/kg 群 5.1%（2/39 例）であり，8 週目ではプラセボ群 5.9%（2/34 例），130 mg 群 26.5%（9/34 例），～6 mg/kg 群 20.5%（8/39 例）であった。

- 直腸出血サブスコアでは，ベースラインでプラセボ群 20.6%（7/34 例），130 mg 群 23.5%（8/34 例），～6 mg/kg 群 17.9%（7/39 例）であり，8 週目ではプラセボ群 38.2%（13/34 例），130 mg 群 70.6%（24/34 例），～6 mg/kg 群 71.8%（28/39 例）であった。
- 内視鏡検査サブスコアでは，ベースラインでプラセボ群，130 mg 群，～6 mg/kg 群いずれも 0 例であり，8 週目ではプラセボ群 0 例，130 mg 群 8.8%（3/34 例），～6 mg/kg 群 5.1%（2/39 例）であった。
- PGA サブスコアでは，ベースラインでプラセボ群，130 mg 群，～6 mg/kg 群いずれも 0 例であり，8 週目ではプラセボ群 0 例，130 mg 群 11.8%（4/34 例），～6 mg 群 15.4%（6/39 例）であった。

- ベースラインの排便回数（絶対値）の平均値はプラセボ群 6.42，130 mg 群 6.27，～ 6 mg/kg 群 7.05 であり，排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合は，プラセボ群 14.7%（5/34 例），130 mg 群 11.8%（4/34 例），～6 mg/kg 群 10.3%（4/39 例）であった（表 2.7.3.6-付録-17）。
  - 8 週目の排便回数（絶対値）の平均値は，プラセボ群 5.73，130 mg 群 3.99，～6 mg/kg 群 3.54 であり，排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合は，プラセボ群 29.4%（10/34 例），130 mg 群 44.1%（15/34 例），～6 mg/kg 群 51.3%（20/39 例）であった。

2.7.3.2.1.2 炎症マーカーの低下

本剤の寛解導入療法により，血清中炎症マーカー（CRP）及び便中炎症マーカー（便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン）の低下及び正常化が認められた（表 2.7.3.2-5）。便中炎症マーカーはいずれも，8 週目までのすべての来院時で 130 mg 群と比較して～6 mg 群でベースラインからの変化量が大きかった。寛解導入療法でのこれら炎症マーカーの低下は，臨床転帰で認められた有効性を裏付けるものであった。

表 2.7.3.2-5 寛解導入試験 8 週目の炎症マーカーのベースラインからの変化量：主要な有効性の解析対象集団

	Placebo IV	Ustekinumab IV 130 mg	Ustekinumab IV ~6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322
Baseline			
Median CRP (mg/L) [b]	4.66	4.51	4.80
Median fecal lactoferrin (µg/g) [c]	152.04	190.14	226.91
Median fecal calprotectin (mg/kg) [d]	1224.00	1382.00	1506.50
Change from baseline at Week 8			
Median CRP (mg/L) [b]	0.00	-1.30*	-1.43*
IQ range	(-2.47; 2.61)	(-5.04; 0.30)	(-7.63; 0.00)
Median fecal lactoferrin (µg/g) [c]	-4.71	-43.41**	-101.46*
IQ range	(-149.28; 92.90)	(-220.99; 29.10)	(-301.23; 0.00)
Median fecal calprotectin (mg/kg) [d]	-59.00	-431.50*	-715.50*
IQ range	(-996.00; 751.00)	(-1635.50; 175.00)	(-1913.50; 0.00)

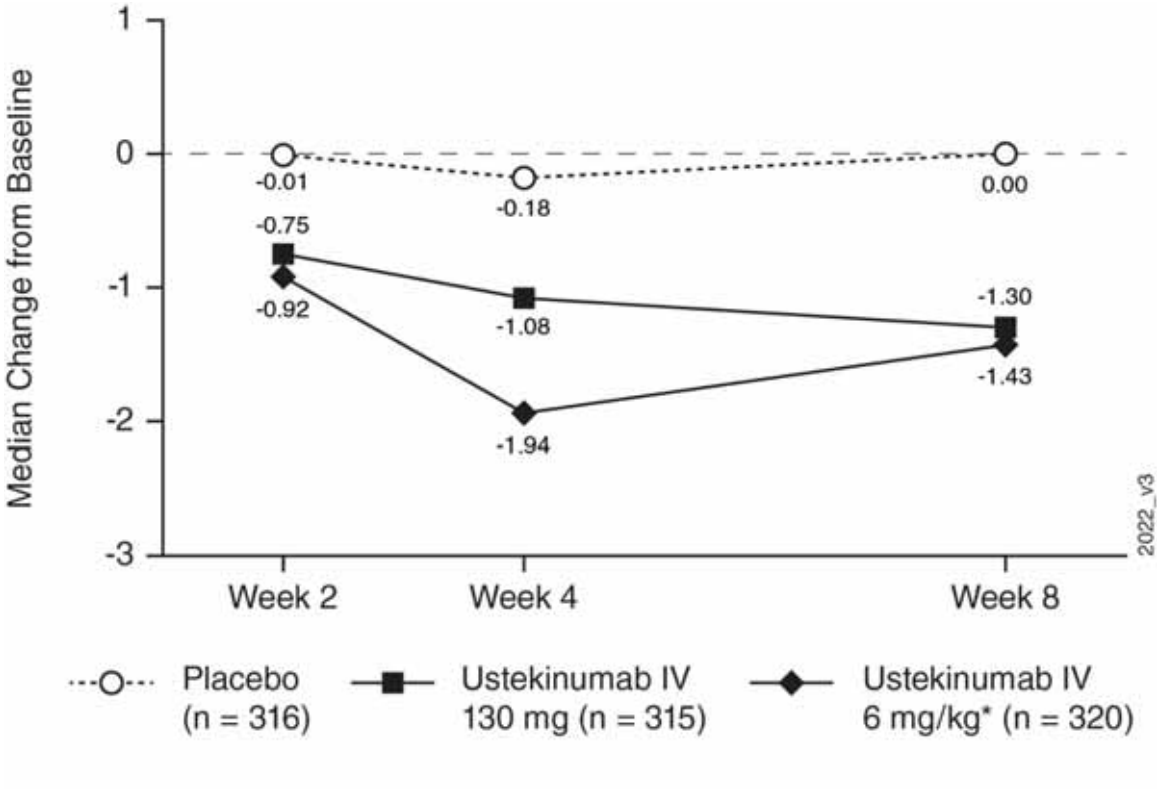
CRP=C-reactive protein; IQ=interquartile range; IV=intravenous.
* p<0.001.
** p=0.025.
a: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
b: For CRP, n=316 (placebo IV), n=315 (ustekinumab IV 130 mg), n=320 (ustekinumab IV ~6 mg/kg).
c: For fecal lactoferrin, n=294 (placebo IV), n=302 (ustekinumab IV 130 mg), n=306 (ustekinumab IV ~6 mg/kg).
d: For fecal calprotectin, n=289 (placebo IV), n=296 (ustekinumab IV 130 mg), n=300 (ustekinumab IV ~6 mg/kg).

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCRP01, Att TEFFLAC01, AttTEFFCAL01

(1) 全体集団

1) CRP

- ベースラインの CRP の中央値及びベースラインで CRP 濃度が異常であった被験者の割合は，すべての投与群で同程度であった。全被験者の 59.2%にベースラインでの CRP 濃度の異常（>3 mg/L）が認められた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.3.1）。
- ベースライン後の最初の来院である 2 週目から 8 週目までの来院期間中，CRP のベースラインからの変化量の中央値（絶対値）はプラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に大きく（いずれも p<0.001；図 2.7.3.2-1），CRP が正常化した被験者の割合（ベースライン時に CRP 濃度が異常であった被験者）は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった。
- 8 週目の CRP のベースラインからの変化量の中央値及び CRP が正常化した被験者の割合は，プラセボ群，130 mg 群，～ 6 mg/kg 群で以下のとおりであった：
  - 変化量の中央値：0.00 mg/L，-1.30 mg/L（p<0.001），-1.43 mg/L（p<0.001）（表 2.7.3.2-5）
  - 正常化した被験者の割合：21.1%，34.1%（p=0.012），38.7%（p<0.001）



* 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).

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCRP01

図 2.7.3.2-1 寛解導入試験 8 週目までの CRP 濃度（mg/L）のベースラインからの変化量：主要な有効性の解析対象集団

2) 便中カルプロテクチン

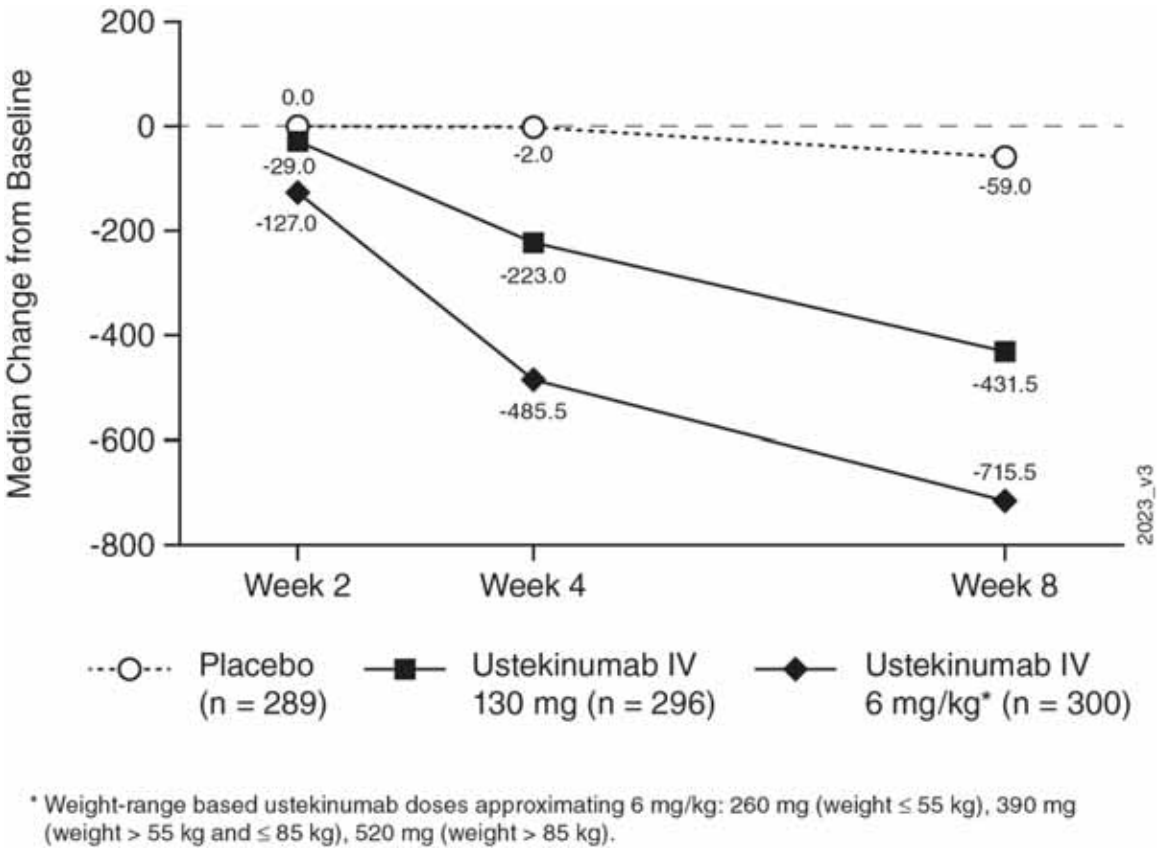
・ ベースラインの便中カルプロテクチン濃度の中央値は，プラセボ群（1224.00 mg/kg）と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 1382.00 mg/kg 及び 1506.50 mg/kg と高かった（表 2.7.3.2-5）。また，便中カルプロテクチン濃度の異常（>250 mg/kg）が認められた被験者の割合は，プラセボ群（78.4%）と比較して 130 mg 群（82.5%）及び～6 mg/kg 群（85.1%）で高かった。ベースラインで便中カルプロテクチン濃度の異常が認められた被験者の割合は 82.0%であった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.3.3）。

・ 4 週目及び 8 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（絶対値）はプラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に大きく，2 週目及び 4 週目の便中カルプロテクチン濃度が正常化した被験者（ベースラインで便中カルプロテクチン濃度の異常が認められたが≤250 mg/kg に正常化した被験者）の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった。便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量は，8 週目までのすべての時点で，130 mg 群よりも～ 6 mg/kg 群の方が大きかった。

・ 8 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，130 mg 群，～6 mg/kg 群で以下のとおりであった：

・ 変化量の中央値：-59.00 mg/kg，-431.50 mg/kg（p<0.001），-715.50 mg/kg（p<0.001）（図 2.7.3.2-2）

・ 正常化した被験者の割合：20.4%，24.2%（p=0.301），25.5%（p=0.148）



Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFFCAL01

図 2.7.3.2-2 寛解導入試験 8 週目までの便中カルプロテクチン濃度（mg/kg）のベースラインからの変化量：主要な有効性の解析対象集団

3) 便中ラクトフェリン

・ ベースラインの便中ラクトフェリン濃度の中央値は，プラセボ群（152.04 µg/g）と比較して 130 mg 群（190.14 µg/g）及び～ 6 mg/kg 群（226.91 µg/g）で高かった（表 2.7.3.2-5）。便中ラクトフェリン濃度の異常（>7.24 µg/g）が認められた被験者の割合は，すべての投与群で同程度であった。全被験者の 90.0%にベースラインでの便中ラクトフェリン濃度の異常が認められた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.3.2）。

・ 便中ラクトフェリン濃度の経時的推移のパターンは，便中カルプロテクチン濃度とほぼ同様であった。4 週目及び 8 週目における便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化

量の中央値（絶対値）は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に大きく，便中ラクトフェリン濃度が正常化した被験者の割合（ベースラインで便中ラクトフェリン濃度の異常が認められたが≤7.24 µg/g に正常化した被験者）は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった。便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量は，8 週目までのすべての時点で，130 mg 群よりも～6 mg/kg 群の方が大きかった。

- 8 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及び便中ラクトフェリン濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群，130 mg 群，～6 mg/kg 群で以下のとおりであった：
  - 変化量の中央値：-4.71 µg/g，-43.41 µg/g（p=0.025），-101.46 µg/g（p<0.001）
  - 正常化した被験者の割合：9.3%，17.2%（p=0.006），14.6%（p=0.042）

(2) 日本人集団

1) CRP

- 8 週目の CRP のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群-0.13 mg/L，130 mg 群-1.33 mg/L，～6 mg/kg 群-1.78 mg/L であった（表 2.7.3.6-付録-18）。
- 8 週目の CRP が正常化した被験者の割合は，プラセボ群 37.5%（3/8 例），130 mg 群 53.3%（8/15 例），～6 mg/kg 群 77.3%（17/22 例）であった（表 2.7.3.6-付録-19）。

2) 便中カルプロテクチン

- 8 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群-149.00 mg/kg，130 mg 群-262.00 mg/kg，～6 mg/kg 群-930.00 mg/kg であった（表 2.7.3.6-付録-20）。
- 8 週目の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 22.2%（6/27 例），130 mg 群 36.0%（9/25 例），～6 mg/kg 群 41.2%（14/34 例）であった（表 2.7.3.6-付録-21）。

3) 便中ラクトフェリン

- 8 週目の便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群 0.00 µg/g，130 mg 群-24.53 µg/g，～6 mg/kg 群-140.48 µg/g であった（表 2.7.3.6-付録-22）。
- 8 週目の便中ラクトフェリン濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群 6.5%（2/31 例），130 mg 群 29.0%（9/31 例），～6 mg/kg 群 21.1%（8/38 例）であった（表 2.7.3.6-付録-23）。

2.7.3.2.1.3　健康関連 QOL の改善

8 週目の IBDQ[5]，SF-36 及び EQ-5D により，炎症性腸疾患特異的及び全般的な健康関連 QOL を評価したところ，本剤投与により，炎症性腸疾患特異的及び全般的な健康関連 QOL の改善が認められた。寛解導入試験のベースラインから 8 週目までの IBDQ 総スコアの変化量（3 番目の主な副次評価項目），SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）及び精神的側面の QOL サマリースコア（MCS），EQ-5D スコア並びに EQ-5D 健康状態 VAS スコアの増加量の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった（表 2.7.3.2-6）。また，この患者報告の転帰の観察項目で，臨床的に意味のあるベースラインからの改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった。

IBDQ 及び SF-36 では，臨床的に意味のある改善の定義に用いたカットオフ値は文献中に定義されている閾値と同一とした。すなわち，IBDQ ではベースラインから 16 ポイント以上[4) 8) 16)]，SF-36 についてはベースラインから 5 ポイント以上[9)]の改善を臨床的に意味のある改善の定義に用いたカットオフ値とした。寛解導入療法によって認められたこれらの健康関連 QOL の改善は，臨床転帰で認められた有効性を裏付けるものであった。

表 2.7.3.2-6 寛解導入試験 8 週目の健康関連 QOL：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322
IBDQ score			
Median change from baseline	10.0	31.5 *	31.0 *
IQ range	(-2.0; 34.0)	(7.5; 53.5)	(11.0; 56.0)
Subjects with ≥16-point improvement	141 (44.2%)	213 (66.6%)*	221 (68.6%)*
IBDQ remission (total IBDQ score ≥170)	101 (31.7%)	141 (44.2%)*	150 (46.6%)*
SF-36			
PCS			
Median change from baseline	1.6	4.4 *	4.1 *
IQ range	(-1.4; 5.4)	(0.2; 8.9)	(1.0; 8.9)
Subjects with ≥5-point improvement	83 (26.0%)	154 (48.3%)*	146 (45.3%)*
MCS			
Median change from baseline	1.0	3.8 *	3.6 *
IQ range	(-4.0; 7.2)	(-0.9; 10.9)	(-1.0; 10.4)
Subjects with ≥5-point improvement	100 (31.3%)	140 (43.9%)*	143 (44.4%)*
EQ-5D index			
Median change from baseline	0.01	0.06 *	0.06 *
IQ range	(-0.02; 0.13)	(0.00; 0.19)	(0.00; 0.21)
EQ-5D health state VAS			
Median change from baseline	5.00	10.00*	10.00*
IQ range	(-5.00; 20.00)	(0.00; 25.00)	(0.00; 25.00)

* p<0.001.
EQ-5D=EuroQoL 5D Health Questionnaire; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IQ=interquartile; IV=intravenous; MCS=mental component summary; PCS=physical component summary; SF-36=Short Form Mental Health Survey; VAS=visual analog scale.
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).
Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFIBDQ01, AttTEFIBDQ07, AttTEFPCS01, AttTEFPCS02, AttTHEVAS01; 表 2.7.3.6-付録-24

(1) 全体集団

1) IBDQ

ベースライン時の IBDQ 総スコア及び IBDQ の下位尺度スコアの中央値はすべての投与群で同程度であった。

- 寛解導入試験のベースラインから 8 週目までの IBDQ 総スコアの変化量（3 番目の主な副次評価項目）の中央値は，プラセボ群（10.0）と比較して 130 mg 群（31.5）及び～ 6 mg/kg 群（31.0）で有意に大きかった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.2-6，【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.4.1）。8 週目の IBDQ の 4 つの下位レベルの尺度（腹部症状，精神状態，全身症状，社会活動）スコアのベースラインからの改善は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に大きかった（いずれも p<0.001）。
- 8 週目の IBDQ 総スコアの臨床的に意味のあるベースラインからの改善（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（44.2%）と比較して 130 mg 群及び～ 6 mg/kg 群（それぞれ 66.6%及び 68.6%）で有意に高く（いずれも p<0.001），130 mg 群及び～6 mg/kg 群では炎症性腸疾患特異的な健康関連 QOL がプラセボ群より良好であることが示された。ベースラインからの 20 ポイント以上の改善についても同様の傾向が認められた。
- 8 週目に IBDQ remission（IBDQ 総スコア≥170）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（31.7%）と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群（それぞれ 44.2%及び 46.6%）で高かった（いずれも p<0.001；事後解析，表 2.7.3.6-付録-24）。

2) SF-36

ベースラインの SF-36 の PCS 及び MCS スコアの中央値は，すべての投与群で同程度であり，米国の一般集団の標準スコアである 50 を下回ったことから，患者の全般的な健康状態が阻害されていることが示された。SF-36 の 8 項目の各下位レベルの尺度［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能（精神），心の健康］のスコアの中央値もすべての投与群で同程度であった。

- 8 週目の SF-36 の PCS 及び MCS スコアによる全般的な健康状態，並びに SF-36 の個々の下位尺度の改善度は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に大きかった（表 2.7.3.2-6，【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.4.2）：
  - PCS スコアのベースラインからの増加の中央値：プラセボ群 1.6，130 mg 群 4.4（p<0.001），～6 mg/kg 群 4.1（p<0.001）
  - MCS スコアのベースラインからの増加の中央値：プラセボ群 1.0，130 mg 群 3.8（p<0.001），～6 mg/kg 群 3.6（p<0.001）
- 8 週目の SF-36 の PCS 及び MCS スコアにベースラインから臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の改善）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった：

- PCS スコア：プラセボ群 26.0%，130 mg 群 48.3%（p<0.001），～6 mg/kg 群 45.3%（p<0.001）
- MCS スコア：プラセボ群 31.3%，130 mg 群 43.9%（p=0.001），～6 mg/kg 群 44.4%（p=0.001）

3) EQ-5D

ベースラインの EQ-5D スコア及び EQ-5D 健康状態 VAS スコアの中央値，並びに移動の程度，身の回りの管理，普段の活動，痛み／不快感，不安／ふさぎこみから成る 5 項目の各分布は，すべての投与群で同程度であった。8 週目のベースラインからの変化量は以下のとおりであった（表 2.7.3.2-6，【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.4.3）：

- EQ-5D スコア及び EQ-5D 健康状態 VAS スコアの変化量の中央値は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に大きかった（EQ-5D スコア及び EQ-5D 健康状態 VAS スコアについていずれも p<0.001）。
- 普段の活動，痛み／不快感，不安／ふさぎこみの項目で改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった（p ≤0.002）。身の回りの管理の項目については，プラセボ群と比較して～ 6 mg/kg 群で改善が認められたが，130 mg 群では改善は認められなかった。移動の程度については，改善は認められなかった。

(2) 日本人集団

1) IBDQ

- 8 週目の IBDQ 総スコアのベースラインからの改善の中央値は，プラセボ群 2.0，130 mg 群 30.0，～ 6 mg/kg 群 26.0 であった（表 2.7.3.6-付録-25）。

2) SF-36

- 8 週目の SF-36 の PCS 及び MCS スコアは以下のとおりであった（表 2.7.3.6-付録-26）：
  - PCS スコアのベースラインからの増加の中央値：プラセボ群-0.3，130 mg 群 3.4，～ 6 mg/kg 群 4.5
  - MCS スコアのベースラインからの増加の中央値：プラセボ群 0.2，130 mg 群 1.6，～ 6 mg/kg 群 3.4

3) EQ-5D

- EQ-5D スコア及び EQ-5D 健康状態 VAS スコアの変化量の中央値は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-付録-27）：

- EQ-5D スコアのベースラインからの増加の中央値：プラセボ群 0.02，130 mg 群 0.02，～ 6 mg/kg 群 0.08
- EQ-5D 健康状態 VAS スコアのベースラインからの増加の中央値：プラセボ群 5.00，130 mg 群 10.00，～ 6 mg/kg 群 20.00

2.7.3.2.1.4 8 週目に Clinical Response が得られなかった被験者の寛解導入延長期間（8 週目～16 週目）における有効性

(1) 全体集団

寛解導入試験の 8 週目に clinical response が得られなかった被験者に対し，8 週目に本剤を追加投与し，16 週目に clinical response を評価した（図 2.7.3.1-3）。これらの被験者は，0 週目に本剤が投与された被験者とプラセボが投与された被験者の 2 つのサブグループからなる。それぞれの部分集団での 16 週目の結果を以下に示した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.5）：

- 0 週目に本剤投与を受けた被験者
  - 本剤群にランダム化された 642 例の被験者のうち，233 例で 8 週目に clinical response が得られず，8 週目に本剤 90 mg を追加投与した。
  - 比較対照はないものの，寛解導入試験の non-responder のうち 8 週目に本剤 90 mg が追加投与された被験者でベネフィットが認められた。対象となった被験者の約 60%で 16 週目に clinical response が得られた。16 週目の結果及び他の臨床転帰を表 2.7.3.2-7 に示した。なお，この部分集団で 16 週目に各臨評価項目を達成した被験者の割合は，0 週目の投与が本剤 130 mg 又は～6 mg/kg にかかわらず，おおむね類似していた。
  - 臨床転帰のベネフィットに加えて，これらの被験者において便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン濃度の更なる低下が認められた。しかし，8 週目以降に CRP 濃度の低下はみられなかった。これらの被験者の約 60%で，16 週目の IBDQ 総スコアの臨床的に意味のあるベースラインからの改善（16 ポイント以上の改善）がみられた。

表 2.7.3.2-7 寛解導入試験 16 週目に臨床転帰に関する評価項目を達成した被験者の割合：8 週目に本剤 90 mg 追加皮下投与を受けた寛解導入試験 8 週目の non-responder

Clinical Endpoint	Ustekinumab IV → Ustekinumab 90 mg SC (n=233)
Clinical remission	9.4%
Clinical response	59.7%
Endoscopic healing	16.7%
Mucosal healing	12.1%
Histologic healing	34.9%

IV=intravenous; SC=subcutaneous.

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCREM18A, AttTEFCRES09, AttTEFENDO03, AttTEFMUCO03, AttTEFHIST02

・ 0 週目にプラセボ投与を受けた被験者

・ プラセボ群にランダム化された 319 例の被験者のうち，184 例で 8 週目に clinical response が得られず，8 週目に本剤～6 mg/kg を追加投与した。

・ この部分集団において，16 週目の clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response，粘膜治癒及び組織学的治癒が得られた被験者の割合は，0 週目に～6 mg/kg 群にランダム化された被験者の結果と類似していた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.5.1.1）。この部分集団で 8 週目に本剤～6 mg/kg の追加投与を受けた被験者のうち，16 週目に clinical response が得られた被験者を，寛解維持試験の主要な対象集団として再ランダム化した。

(2) 日本人集団

寛解導入試験で本剤を投与された non-responder 23 例のうち，16 週目に clinical remission が得られた被験者は 1 例（4.3%）であり，プラセボを投与された non-responder 24 例のうち，16 週目に clinical remission が得られた被験者は 4 例（16.7%）であった（表 2.7.3.6-付録-28）。

寛解導入試験で本剤を投与された non-responder 23 例のうち，16 週目に clinical response が得られた被験者は 12 例（52.2%）であり，プラセボを投与された non-responder 24 例のうち，16 週目に clinical response が得られた被験者は 13 例（54.2%）であった（表 2.7.3.6-付録-29）。

寛解導入試験で本剤を投与された non-responder 23 例のうち，16 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者は 3 例（13.0%）であり，プラセボを投与された non-responder 24 例のうち，16 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者は 5 例（20.8%）であった（表 2.7.3.6-付録-30）。

2.7.3.2.1.5　本剤群にランダム化された被験者のうち寛解導入試験 16 週目までに Clinical Response 又は Clinical Remission が得られた被験者の割合

寛解導入試験 16 週目までに clinical remission 又は clinical response が得られた被験者の割合について，8 週目に clinical remission 又は clinical response が得られた本剤群の被験者，及び 8 週目には得られなかったが追加投与を受け 16 週目に clinical remission 又は clinical response が得られた本剤群の被験者での結果を以下に示した。本解析は 16 週目までに期待される結果を表すものであり，本剤の寛解導入療法（単回静脈内投与）及び寛解維持療法（単回皮下投与）について，実臨床を反映した結果を得ることが期待できる。ただし，8 週目から 16 週目までのデータは観察的であり，プラセボ対照は 8 週目までであることに留意が必要である。

寛解導入試験で本剤群のいずれかにランダム化された被験者のうち，16 週目までに clinical remission が得られた被験者の割合は 18.8%（130 mg 群 19.7%，～6 mg 群 18.0%）であり，16 週目までに clinical response が得られた被験者の割合は 77.6%（130 mg 群 75.6%，～6 mg 群 79.5%）であった。また，16 週目までに clinical response が得られた被験者の割合は，生物学的製剤治療無効歴のある被験者（70.6%）と比較して治療無効歴なしの被験者（84.9%）で高かった（【5.3.5.1.1-1】CNTO1275UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.6）。

2.7.3.2.1.6 医療資源利用及び医療経済への本剤の影響

医療資源利用及び医療経済への本剤の影響を，潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術（結腸切除），生産性 VAS のベースラインからの変化，WPAI-GH での障害の程度により評価した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec8）。

潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術

寛解導入試験が短期であること，また結腸切除の切迫したリスクのある重症の潰瘍性大腸炎を有する被験者が除外されたことから予想されたとおり，8 週間の寛解導入試験期間中に潰瘍性大腸炎関連で入院した，又は手術（結腸切除）を受けた被験者数は少なかった。しかし，この条件下でも，両本剤群ではプラセボ群に比べて有意に入院した被験者数が少なかった（表 2.7.3.6-付録-31）。

- 8 週目までに潰瘍性大腸炎関連で入院した被験者の割合は，130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 0.6%（2 例）及び 1.6%（5 例）であり，プラセボ群の 4.4%（14 例）に比べて有意に低かった（それぞれ p=0.002 及び p=0.038）。
- 8 週目までに結腸切除を受けた被験者は，130 mg 群及び～6 mg/kg 群では認められず，プラセボ群では 2 例（0.6%）であった。
- 8 週目までに潰瘍性大腸炎関連で入院した，又は手術（結腸切除）を受けた被験者の割合は，130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 0.6%（2 例）及び 1.6%（5 例）であり，プラセボ群の 4.4%（14 例）に比べて有意に低かった（それぞれ p=0.002 及び p=0.038）。

生産性 VAS

- 生産性 VAS は，0（生産性への影響なし）から 10（生産性に大きく影響する）までの VAS を使用して，被験者の毎日の生産性に及ぼす疾患の影響を測定した。8 週目までの生産性 VAS では，ベースラインからの変化量で，プラセボ群に比較して両本剤群で有意な改善が認められた。ベースラインからの生産性改善の中央値は 130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 1.9 及び 1.8 であり，プラセボ群の 1.0 と比較して有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

WPAI-GH

- 8 週目の WPAI の 4 項目すべてで，ベースラインからの減少の平均値が，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に大きかった（両本剤群のすべての項目で p<0.05）。また，130 mg 群及び～ 6 mg/kg 群では，仕事の生産性への影響，日常活動への影響のベースラインからの減少が，いずれの項目も，臨床的に意味のある差[12)]とされる，それぞれのベースライン時点の標準偏差の半分を超えていた。

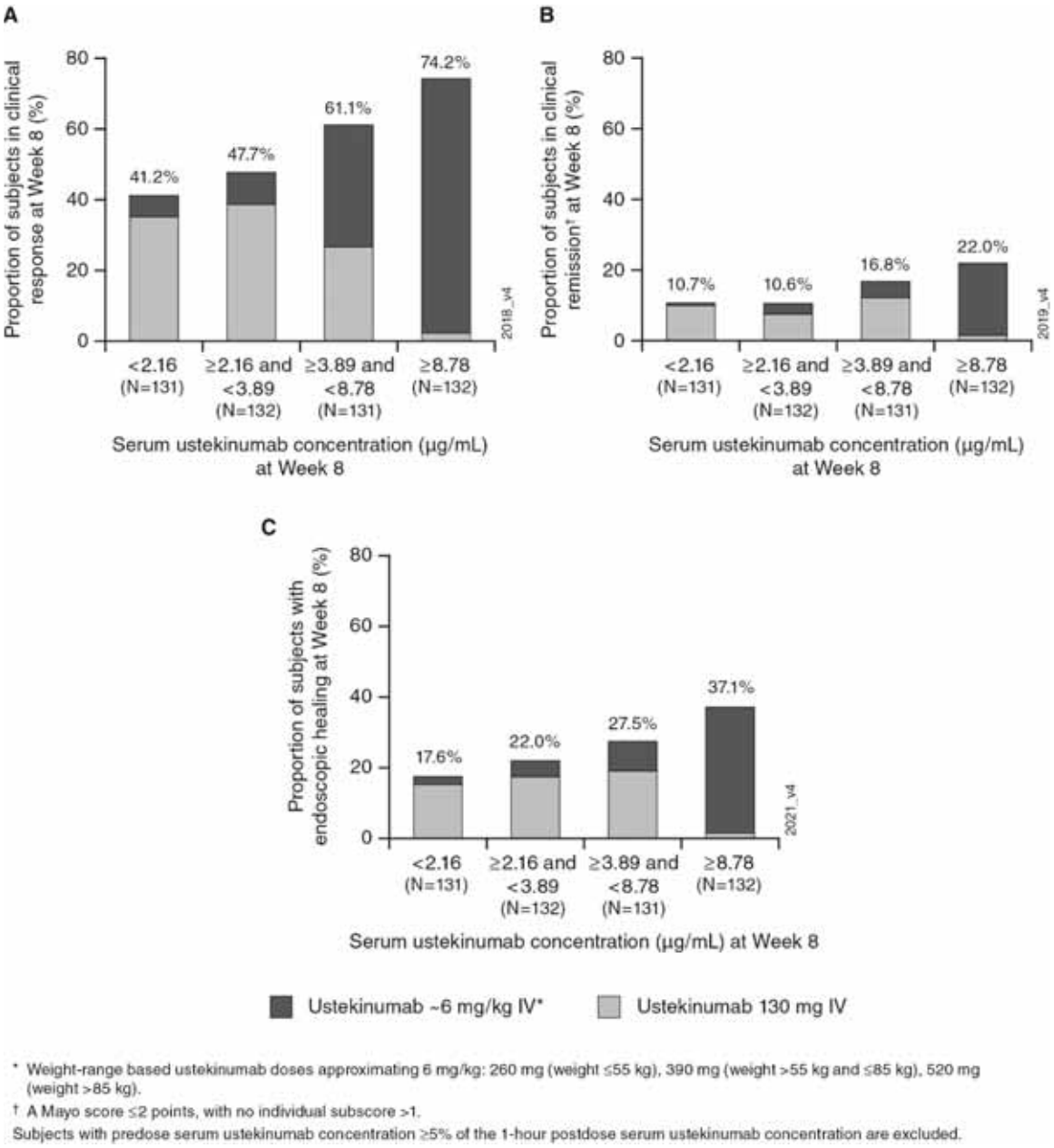
2.7.3.2.1.7 有効性と薬物動態

(1) 全体集団

有効性と本剤の曝露量との関係を検討するため，本剤群を併合して 8 週目に clinical response，clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒が得られた被験者の割合を，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度四分位数の区分に基づく部分集団ごとに算出した（表 2.7.3.6-付録-32，表 2.7.3.6-付録-33，【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.5）。更に，8 週目の Mayo スコア及び CRP 濃度についても血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数区分別に評価した。

全体的に，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど 8 週目に clinical response，clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒が得られた被験者の割合が高く，曝露量と薬物応答の間に正の関係が認められた。より高い有効性が認められた血清中ウステキヌマブ濃度の高い部分集団に，～6 mg/kg 群の被験者の多くが含まれた（図 2.7.3.2-3）。2 値変数の臨床転帰と一致して，Mayo スコアのベースラインからの平均変化量は，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の上昇とともに増加した。更に，8 週目の CRP 濃度の中央値は，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度四分位数の最高濃度の区分で最も低く，CRP と血清中ウステキヌマブ濃度との間に負の相関が示された。なお，ベースラインの CRP の中央値は 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度四分位数の最高濃度の区分で最も低く，ベースラインの CRP と 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度との間に負の相関が示されたことから，ベースラインでの高い CRP 濃度と本剤の速やかな消失との間に関連性があることが示唆された。

全体集団の結果と一致して，生物学的製剤治療無効歴の有無による部分集団で，全体的に 8 週目の clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒について曝露量と薬物応答の間に正の関係が認められた（【5.3.5.3.2】TPKCREMBF01G，TPKCREMBF02G，TPKCREHBF01，TPKCREHBF02，TPKCREHBF01，TPKCREHBF02，TPKCREHBF01，TPKCREHBF02）。



* 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).

† A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.

Subjects with predose serum ustekinumab concentration ≥5% of the 1-hour postdose serum ustekinumab concentration are excluded.

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTPKCONC08a, AttTPKCONC09c, AttTPKCONC09d

図 2.7.3.2-3 寛解導入試験 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度と（A）Clinical Response,（B）Clinical Remission 及び（C）内視鏡的治癒：薬物動態解析対象集団

(2) 日本人集団

・ 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度四分位数による区分別の 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤併合群で，最低濃度区分の第 1 四分位数未満，第 1 四分位数以上第 2 四分位数未満，第 2 四分位数以上第 3 四分位数未満，最高濃度区分の第 3 四分位数以上の順に，それぞれ 18.8%（3/16 例），0/17 例，12.5%（2/16 例），17.6%（3/17 例）であった（表 2.7.3.6-付録-34）。

- 8 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，同様の順にそれぞれ 25.0%（4/16 例），17.6%（3/17 例），18.8%（3/16 例），29.4%（5/17 例）であった（表 2.7.3.6-付録-35）。
- 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，同様の順にそれぞれ 43.8%（78/16 例），47.1%（8/17 例），62.5%（10/16 例），70.6%（12/17 例）であった（表 2.7.3.6-付録-35）。
- 8 週目の Mayo スコアのベースラインからの平均変化量は，同様の順にそれぞれ-2.56，-1.88，-3.94，-3.94 であった（表 2.7.3.6-付録-36）。

8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の第 1 四分位数，第 2 四分位数，第 3 四分位数はそれぞれ，日本人集団では，2.45 µg/mL，4.09 µg/mL 及び 7.04 µg/mL，全体集団では 2.14 µg/mL，3.82 µg/mL 及び 9.31 µg/mL であり，おおむね類似していた。Clinical response が得られた被験者の割合及び Mayo スコアの平均変化量については，全体集団と同様に曝露量と薬物応答の間に正の関係が認められたが，clinical remission 又は内視鏡的治癒が得られた被験者の割合については，clinical remission 又は内視鏡的治癒が得られた被験者数が少なく，明確な傾向は見いだせなかった。

2.7.3.2.1.8 有効性と免疫原性

(1) 全体集団

本剤を投与され適切な測定用検体が得られた 635 例のうち 4 例（0.6%）が，0 週目から 8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体陽性となった 4 例のうち 1 例は 8 週目に clinical remission が得られ，4 例のうち 2 例は 8 週目に clinical response が得られたため，抗ウステキヌマブ抗体の発現は有効性に影響を及ぼさないと考えられた（【5.3.5.1.1-1】CNTO1275UCO3001/Induction/Sec6.6）。ただし，抗ウステキヌマブ抗体を発現した被験者数が少ないため，本データの解釈は限定的である。

(2) 日本人集団

本剤を投与された被験者のうち，8 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 1 例であった（表 2.7.3.6-付録-37）。このため，日本人集団では，抗ウステキヌマブ抗体の発現が本剤の有効性に及ぼす影響は評価しなかった。

2.7.3.2.2 寛解維持試験

寛解維持試験では本剤静脈内投与による寛解導入療法を受けた 8 週間後に clinical response が得られた計 523 例の被験者が，寛解維持試験 0 週目に，プラセボ群，90 mg q12w 群，90 mg q8w 群（それぞれ 175 例，172 例，176 例）に再ランダム化された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec4.1.1）。再ランダム化された被験者のうち 29 例（5.5%）が，主要評価項目の 44 週目の評価より前に試験を中止した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec4.1.2.2.1）。

本剤静脈内投与による寛解導入療法に対して clinical response が得られ再ランダム化された被験者において，人口統計学的特性，潰瘍性大腸炎の疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴（いずれも寛解導入試験ベースライン時に評価）は寛解導入試験の全体集団で認められたものとおおむね一致していた。本寛解維持試験で再ランダム化された集団は，寛解導入療法の responder として，寛解維持療法を受けることが適切であると予想される中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の代表的な患者集団であった。.

再ランダム化された 523 例の被験者の年齢の中央値は 40 歳で，男性 56.8%，白人 74.0%，体重の中央値は 70 kg であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTSIDEM02）。罹患期間の中央値は約 6 年であり，47.1%が広範囲の疾患部位を有していた。Mayo スコアの中央値（寛解導入試験のベースライン時）は 9.0 であった（中等症 86.9%，重症 13.1%；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec4.2.2.1）。

再ランダム化された被験者では，被験者の 47.6%が生物学的製剤治療無効歴あり（47.2%が 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効，13.4%が抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効），52.4%は治療無効歴なしであった（被験者の 49.3%は生物学的製剤治療歴なし，3.1%は生物学的製剤治療歴ありかつ治療無効歴なし；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTSICM03）。また，再ランダム化された被験者の半数以上（52.2%）がベースラインで経口コルチコステロイドを使用しており，26.6%が免疫調節薬（AZA，6-MP 又は MTX）を使用していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Tab3）。

人口統計学的特性，潰瘍性大腸炎の疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴については，投与群間でほぼ均衡がとれていた。しかし，例えばコルチコステロイドの併用あり及び生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の割合（他の投与群と比較して 90 mg q12w 群で低い）などいくつかの項目では違いが認められた。

寛解維持試験の登録時（本剤の静脈投与による寛解導入試験後の寛解維持試験 0 週目）に測定された臨床的疾患の特徴は，再ランダム化された被験者のすべての投与群でおおむね同様であった：Mayo スコア（中央値 4.0），IBDQ 総スコア（中央値 179.0），CRP 濃度（中央値 1.58 mg/L）及び clinical remission が得られている被験者の割合（23.5%：Mayo スコアに基づく；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec4.2.3.1）。しかし，ベースラインの便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン濃度の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった（便中カルプロテクチン濃度の中央値：プラセボ群 338.0 mg/kg，90 mg q12w 群 450.5 mg/kg，90 mg q8w 群 451.0 mg/kg，便中ラクトフェリン濃度の中央値：プラセボ群 30.4 µg/g，90 mg q12w 群 40.8 µg/g，90 mg q8w 群 48.1 µg/g）。便中カルプロテクチン濃度では両本剤群の中央値はほぼ同じであったが，便中ラクトフェリン濃度では，90 mg q8w 群が最も高かった。また，寛解維持試験ベースラインで内視鏡的治癒（Mayo 内視鏡検査サブスコア 0 又は 1）が得られていた被験者の割合は，90 mg q12w 群及びプラセボ群と比較して 90 mg q8w 群で低かった（プラセボ群 40.6%，90 mg q12w 群 39.5%，90 mg q8w 群 32.4%；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTSIDEM04）。便中炎症マーカー及び内視鏡的治癒の状態による投与群間の不均衡は，寛解維持試験の開始時に 90 mg q12w 群及びプラセボ群と比較して 90 mg q8w 群でやや高い炎症状態がみられたことを示している。ベースライン特性の詳細は 2.7.3.3.1 に記載した。

寛解導入試験で clinical response が得られ寛解維持試験に移行するも，再ランダム化されなかった被験者は，寛解維持試験でプラセボ皮下投与を受けた寛解導入試験の placebo-responder，及び寛解維持試験で本剤 90 mg の皮下投与を q8w で受けた寛解導入試験 delayed-responder であった。

Delayed-responder の特徴は，再ランダム化された被験者と比較して，寛解維持試験ベースラインで clinical remission 及び内視鏡的治癒が得られていた被験者の割合が低いこと，高い炎症状態にあること，寛解導入試験ベースラインで免疫調節薬を併用している被験者の割合が高かったことであった。更に，delayed-responder は，再ランダム化された被験者よりも生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の割合が高かった。

以下に示す寛解維持試験の有効性の結果は，再ランダム化された被験者での有効性を中心に記載している。寛解導入試験の delayed-responder（再ランダム化された被験者には含めなかった）の有効性の結果は 2.7.3.2.2.5 に示した。寛解導入試験の placebo-responder における寛解維持試験の有効性の結果は本 M2.7.3 では要約しないが，寛解維持試験の CSR（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.4）に記載している。

以下に示す主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では，多重性を調整した。その他の有効性の評価項目の解析では多重性を調整しなかった。これらの評価項目の有意差は名目 p 値（有意水準 0.05）に基づき示した。寛解維持試験で再ランダム化された日本人集団の人口統計学的特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎の疾患特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴については，2.7.3.3.1.2 に要約した。

2.7.3.2.2.1 臨床転帰の改善

寛解導入試験で clinical response が得られた被験者を再ランダム化した寛解維持試験では，本剤の投与を継続した被験者で 44 週目まで clinical remission 及び clinical response が維持され，44 週目の内視鏡的治癒及びコルチコステロイド free remission が得られることが確認された。

事前に規定した多重性の調整の手順に基づき実施した評価項目それぞれの解析において，両本剤群（90 mg q12w 群又は 90 mg q8w 群）で，プラセボ群（寛解導入試験で本剤が単回静脈内投与された）と比較して潰瘍性大腸炎の徴候及び症状の改善維持について統計学的な有意差が示された（表 2.7.3.2-8）。寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持は，90 mg q12w 群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められたが，90 mg q8w 群では認められなかった。主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 2.7.3.2-8 に示した。これらの主要な評価項目に加え，44 週目の粘膜治癒でも両本剤群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（2.7.3.2.2.1 (1) 3) c)）。

表 2.7.3.2-8 寛解維持試験 44 週目の主要な臨床転帰：主要な有効性の解析対象集団

	Placebo SC [a]	Ustekinumab SC	
		90 mg q12w	90 mg q8w
Primary efficacy analysis set	175	172	176
PRIMARY ENDPOINT			
Subjects in clinical remission [b]	**42 (24.0%)**	**66 (38.4%)**	**77 (43.8%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		14.5 (5.5, 23.6) †	19.7 (10.3, 29.0) *
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS			
Subjects maintaining clinical response [c]	**78 (44.6%)**	**117 (68.0%)**	**125 (71.0%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		23.5 (13.7, 33.3) *	26.4 (16.6, 36.1) *
Subjects with endoscopic healing [d]	**50 (28.6%)**	**75 (43.6%)**	**90 (51.1%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		15.2 (5.8, 24.6) †	22.5 (12.8, 32.2) *
Subjects in clinical remission and not receiving concomitant corticosteroids	**41 (23.4%)**	**65 (37.8%)**	**74 (42.0%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		14.5 (5.5, 23.6) †	18.5 (9.3, 27.8) *
Subjects in clinical remission at maintenance baseline	45 (25.7%)	40 (23.3%)	38 (21.6%)
Subjects maintaining clinical remission	**17 (37.8%)**	**26 (65.0%)**	**22 (57.9%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		28.4 (8.0, 48.9) ‡	20.3 (0.0, 40.6)

* p<0.001.
† p<0.01.
‡ p<0.05.
CI=confidence interval; IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
d: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
e: Denominator is the number of subjects in clinical remission at maintenance baseline.

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM01_G, AttTEFCRES01, AttTEFENDO01, AttTEFCREM03_G, AttTEFCREM04_G

(1) 全体集団

1) Clinical Remission，Symptomatic Remission 及び Partial Mayo Remission

・ 44 週目に主要評価項目の clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（24.0%）と比較して 90 mg q12w 群（38.4%）及び 90 mg q8w 群（43.8%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001；表 2.7.3.2-8）。44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった。

・ 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，寛解維持試験のベースラインで clinical response は得られていたものの clinical remission は得られていなかった被験者が，本剤による寛解維持療法の継続により，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群において clinical remission を達成したことが反映されている。両本剤群では寛解維持試験 0 週時に clinical remission を達成した被験者と比較して 44 週時の評価で相対的な達成率の増加が認められた（90 mg q12w 群 65.0%，90 mg q8w 群 102.6%）。一方，プラセボ群では相対的に減少（-6.7%）した（表 2.7.3.2-9）。

表 2.7.3.2-9 寛解維持試験 0 週目及び 44 週目で clinical remission が得られた被験者数及びその相対的変化：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab SC	
	Placebo SC [a]	**90 mg q12w**	**90 mg q8w**
Primary efficacy analysis set	175	172	176
Number of subjects in clinical remission [b] at Week 0	45	40	38
Number of subjects in clinical remission [b] at Week 44	42	66	77
Relative change [c]	-6.7%	65.0%	102.6%

IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: Relative change is calculated as [(Week 44-Week 0)/Week 0]*100.
Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM04_G, AttTEFCREM01_G

- 再ランダム化された被験者 523 例のうち，117 例（22.4%）が 44 週目より前に treatment failure の基準の 1 つ以上に該当しており，その割合は両本剤群と比較してプラセボ群で高かった（プラセボ群 37.7%，90 mg q12w 群 19.2%，90 mg q8w 群 10.2%）。Treatment failure の基準に該当した被験者を除いて，33 例（6.3%）で 44 週目の Mayo スコアのすべてのサブスコアが欠測していた。これらの被験者は clinical remission が得られなかったものとみなした。
- 欠測値を補完するための複数の方法を含めた事前に規定した感度分析の結果は，1 つの方法を除いて再ランダム化された被験者での解析結果を裏付けるものであった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.2.1.1）。90 mg q12w 群とプラセボ群とを比較した最悪値法の解析（p=0.055）を除き，主要評価項目のすべての感度分析で，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合が，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.005）。
- 44 週目の clinical remission 達成に対する本剤の効果は，部分集団全体でほぼ一致していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.2.1.2，部分集団解析の詳細を 2.7.3.3.3.2 に示した）。

- 合計 123 例（23.5%）の被験者で寛解維持試験のベースラインにおいて clinical remission が得られていた。これらの被験者のうち，44 週目まで clinical remission を維持した被験者の割合（4 番目の主な副次評価項目）は，プラセボ群（37.8%）と比較して 90 mg q12w 群（65.0%）で有意に高く，90 mg q8w 群（57.9%）では数値的に高かった（それぞれ p=0.011 及び p=0.069；表 2.7.3.2-8，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.3.4.1）。
- 44 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（45.1%）と比較して 90 mg q12w 群（62.2%）及び 90 mg q8w 群（67.6%）で有意に高かった（それぞれ p=0.01 及び p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.1.3.1）。

・ 被験者の約 70%が，寛解維持試験ベースラインで symptomatic remission を達成しており，このうち 44 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 51.6%，90 mg q12w 群 73.0%，90 mg q8w 群 73.1%であり，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.6-付録-38，事後解析）。

・ 44 週目までの symptomatic remission の維持について，44 週目より前の全来院の 80%以上（11 回の来院のうち 9 回以上）かつ最終来院時（44 週目）に symptomatic remission が得られた被験者の割合により評価した。上記の定義で 44 週目まで symptomatic remission が維持された被験者の割合は，プラセボ群（36.0%）と比較して 90 mg q12w 群（49.4%）及び 90 mg q8w 群（52.8%）で高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.008；表 2.7.3.6-付録-39，事後解析）。Symptomatic remission の 44 週目までの経時的な推移については 2.7.3.2.2.3 に記載した。

・ 44 週目までの partial Mayo remission の維持について，44 週目より前の全来院の 80%以上（11 回の来院のうち 9 回以上）かつ最終来院時（44 週目）に partial Mayo remission が得られた被験者の割合により評価した。上記の定義で 44 週目まで partial Mayo remission が維持された被験者の割合は，プラセボ群（35.4%）と比較して 90 mg q12w 群（48.3%）及び 90 mg q8w 群（57.4%）で有意に高く（それぞれ p=0.010 及び p<0.001），90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で約 9%高かった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.1.2.2）。44 週目までの partial Mayo remission の経時的な推移は 2.7.3.2.2.3 に記載した。

2) Clinical Response 及び Modified Mayo スコアを用いた response

a) Mayo スコアに基づく Clinical Response

Clinical response の評価は，内視鏡検査サブスコアが得られた 44 週目及び寛解維持試験中のその他の時点（clinical response が得られないことを評価する treatment failure，治験薬投与中止又は試験中止など）で行った。これらの時点のいずれにおいても clinical response が得られなかった被験者は，44 週目まで clinical response が得られなかったものと評価した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.3.1）。

44 週目まで clinical response を維持した被験者の割合（1 番目の主な副次評価項目）は，プラセボ群（44.6%）と比較して 90 mg q12w 群（68.0%）及び 90 mg q8w 群（71.0%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.2-8）。

b) Modified Mayo スコアを用いた response

2 つの定義に基づき，44 週目に modified Mayo スコアを用いた response を評価した。いずれの定義でも，44 週目に modified Mayo スコアを用いた response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった（表 2.7.3.2-10，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.9.1）。44 週目に modified Mayo スコアを用いた response が得

られた被験者の割合は，表 2.7.3.2-10 に示す 2 つの定義のいずれも 90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で数値的に高かったが，定義 1 ではその差がより大きかった。

表 2.7.3.2-10 寛解維持試験 44 週目に Modified Mayo スコアを用いた response が得られた被験者数：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab SC	
	Placebo SC [a]	90 mg q12w	90 mg q8w
Primary efficacy analysis set	175	172	176
Subjects in modified Mayo score response [b]			
Definition 1	79 (45.1%)	113 (65.7%) *	129 (73.3%) *
Definition 2	84 (48.0%)	120 (69.8%) *	130 (73.9%) *

* p<0.001.
IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: Modified Mayo score response:
Definition 1: decrease from induction baseline in the modified Mayo score ≥2 points and ≥35% and either a decrease in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
Definition 2: decrease from induction baseline in the modified Mayo score ≥2 points and ≥30% and either a decrease in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCRES05, AttTEFCRES06

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒

a) 内視鏡的治癒

・ 44 週目の内視鏡的治癒（2 番目の主な副次評価項目）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（28.6%）と比較して 90 mg q12w 群（43.6%）及び 90 mg q8w 群（51.1%）で有意に高く（それぞれ p=0.002 及び p<0.001），90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で約 7%高かった（表 2.7.3.2-8，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.3.2）。

・ 44 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，寛解維持試験ベースラインで clinical response は得られたが内視鏡的治癒は得られていなかった被験者の一部で，本剤による寛解維持療法の継続により，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群において 44 週目に内視鏡的治癒が得られたことが反映されている（表 2.7.3.2-11）。90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で 0 週目から 44 週目にかけて内視鏡的治癒が得られた被験者数は，それぞれ 10.3%及び 57.9%の相対的増加を示し，プラセボ群では 29.6%の相対的な減少が認められた。

表 2.7.3.2-11 寛解維持試験 0 週目及び 44 週目で内視鏡的治癒が得られた被験者数及びその相対的変化：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab SC	
	Placebo SC [a]	**90 mg q12w**	**90 mg q8w**
Primary efficacy analysis set	175	172	176
Number of subjects with endoscopic healing [b] at Week 0	71	68	57
Number of subjects with endoscopic healing [b] at Week 44	50	75	90
Relative change [c]	-29.6%	10.3%	57.9%

IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
c: Relative change is calculated as [(Week 44-Week 0)/Week 0]*100.

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFENDO02, AttTEFENDO01

・ 寛解維持試験ベースラインで内視鏡的治癒が得られていた被験者は 196 例（37.5%）であった。このうち，44 週目に内視鏡的治癒を維持していた被験者の割合は，プラセボ群（35.2%）と比較して 90 mg q12w 群（60.3%）及び 90 mg q8w 群（64.9%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.3.1）。

・ 44 週目に内視鏡検査正常化（内視鏡検査サブスコア 0）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（18.3%）と比較して 90 mg q12w 群（23.8%，p=0.192）では数値的に高く，90 mg q8w 群（29.0%，p=0.018）では有意に高かった。44 週目に内視鏡検査正常化が得られた被験者の割合は，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec 6.4.1.3.2）。

b) 組織学的治癒

・ 44 週目に組織学的治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群（32.9%）と比較して 90 mg q12w 群（54.0%）及び 90 mg q8w 群（59.3%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.3.3）。44 週目に組織学的治癒が得られた被験者の割合は，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった。

・ 以上の解析では，44 週目の生検試料が評価不能の被験者（検体採取又は病理組織標本作製中の過誤などの技術的な問題により評価できなかった場合）は，上記解析より除外した。44 週目の生検試料が評価不能の被験者を組織学的治癒が得られなかった被験者として扱った事後感度分析の結果は上記の結果と一致した：90 mg q12w 群 51.2%及び 90 mg q8w 群 56.3%に対しプラセボ群 31.4%（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFHIST02）。

c) 粘膜治癒

・ 44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群（24.1%）と比較して 90 mg q12w 群（38.8%）及び 90 mg q8w 群（45.9%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.3.4）。44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった。

・ 44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，寛解維持試験ベースラインで clinical response は得られたが粘膜治癒は得られていなかった被験者の一部で，本剤による寛解維持療法の継続により，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群において 44 週目に粘膜治癒が得られたことが反映されている（表 2.7.3.2-12）。90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で 0 週目から 44 週目にかけて粘膜治癒が得られた被験者の割合は，それぞれ 43.5%及び 88.1%の相対的な増加を示し，プラセボ群では 12.8%の相対的な減少が認められた。

表 2.7.3.2-12 寛解維持試験 0 週目及び 44 週目で粘膜治癒が得られた被験者数及びその相対的変化：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab SC	
	Placebo SC [a]	**90 mg q12w**	**90 mg q8w**
Primary efficacy analysis set	175	172	176
Number of subjects with mucosal healing [b] at Week 0	47	46	42
Number of subjects with mucosal healing [b] at Week 44	41	66	79
Relative change [c]	-12.8%	43.5%	88.1%

IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: A combination of endoscopic healing (Mayo endoscopy score of 0 or 1) and histologic healing (neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).
c: Relative change is calculated as [(Week 44-Week 0)/Week 0]*100.

Adapted from 表 2.7.3.6-付録-40; 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/AttTEFMUCO01

・ 以上の粘膜治癒の解析では，44 週目の生検試料が評価不能であったため粘膜治癒の有無が判定できなかった被験者を除外した。44 週目の生検試料が評価不能であった被験者を粘膜治癒が得られなかったものとして扱った事後感度分析の結果は，上記の結果と一致した：90 mg q12w 群 38.4%及び 90 mg q8w 群 44.9%に対しプラセボ群 23.4%（それぞれ p=0.002 及び p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFMUCO03）。

・ 寛解維持試験ベースラインで粘膜治癒が得られていた被験者は 135 例（25.8%）であった。このうち，44 週目に粘膜治癒を維持していた被験者の割合は，プラセボ群（31.9%）と比較して 90 mg q12w 群（60.9%）及び 90 mg q8w 群（64.3%）で高かった（それぞれ p=0.005 及び p=0.002；表 2.7.3.6-付録-40，事後解析）。

d) コルチコステロイド関連の臨床転帰

コルチコステロイドは様々な重要な副作用（感染のリスク，耐糖能異常／糖尿病，股関節無血管壊死，白内障など）を起こしうるが[11]，潰瘍性大腸炎を含む様々な疾患において広く使用され，生物学的製剤に対する治療無効の患者及び従来の非生物学的製剤にのみ治療無効の患者の両方で，その使用は一般的である。潰瘍性大腸炎では，コルチコステロイドは寛解導入療法，レスキュー療法等に使用されるが，その使用を中止することが難しい場合もあり，「コルチコステロイド依存」につながることがある。したがって，新しい治療薬を評価する際，全体的な有効性だけでなくコルチコステロイドを併用しなくても効果が得られるかどうかを示すデータを得ることも，患者及び診療医の両者にとって重要である。

本剤の寛解導入試験では，主要評価項目（8 週目の clinical remission）の評価に影響を及ぼさないようにするために，寛解導入試験中に併用するコルチコステロイドの用量を一定に維持することとした。したがって，コルチコステロイドの併用が不要となるかどうかに関する有効性は，寛解維持試験 0 週目にコルチコステロイドを投与された被験者がコルチコステロイドの漸減を開始できる寛解維持試験で評価した。この評価の最も重要な評価項目はコルチコステロイド free remission（2.7.3.1.2 で定義）である。

寛解維持試験の層別因子には，寛解維持試験ベースラインのコルチコステロイド使用の有無が含まれていたため，寛解維持試験ベースライン時にコルチコステロイドが併用された被験者の割合は，すべての投与群で同程度（約 50%）であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.5.1）。

44 週目のコルチコステロイド free remission は，寛解維持試験の 3 番目の主な副次評価項目である。

- 44 週目にコルチコステロイド free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（23.4%）と比較して 90 mg q12w 群（37.8%）及び 90 mg q8w 群（42.0%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001；表 2.7.3.2-8）。

コルチコステロイド free remission の有効性を支持するその他の指標は以下のとおりである。

- コルチコステロイド free remission の治験実施計画書の定義は 44 週目にコルチコステロイド併用不要となることであった。しかし，コルチコステロイド非併用をより長期間評価するために，44 週目の評価時点より前に 90 日間以上及び 30 日間以上コルチコスロイドを併用しないという追加の条件を用いた解析を実施した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.5.2.1）。
  - 再ランダム化された被験者のすべての被験者のうち 44 週目に clinical remission が得られ，44 週目より前に 90 日間以上コルチコステロイド非併用であった被験者の割合は，プラセボ群（22.3%）と比較して 90 mg q12w 群（37.2%）及び 90 mg q8w 群（42.0%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）。また，44 週目より前に 30 日間以上コルチコステロイド非併用であった被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった。両者の結果は，主な副次評価項目である 44 週目のコルチコステロイド free remission の結果とほぼ同様であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.5.2.1）。

・寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイドが併用された被験者の部分集団（約50%）についても，コルチコステロイド free remission を評価した。この部分集団の被験者のうち，44 週目に clinical remission が得られ，44 週目より前の 90 日間以上コルチコステロイド非併用であった被験者の割合は，プラセボ群（17.6%）と比較して 90 mg q12w 群（29.3%）及び 90 mg q8w 群（39.1%）で有意に高かった（それぞれ p=0.048 及び p<0.001）。この部分集団において 44 週目に clinical remission が得られ，30 日間以上コルチコステロイド非併用であった被験者，及び 44 週目に clinical remission が得られコルチコステロイド非併用であった被験者についても，ほぼ同様の結果が得られた。

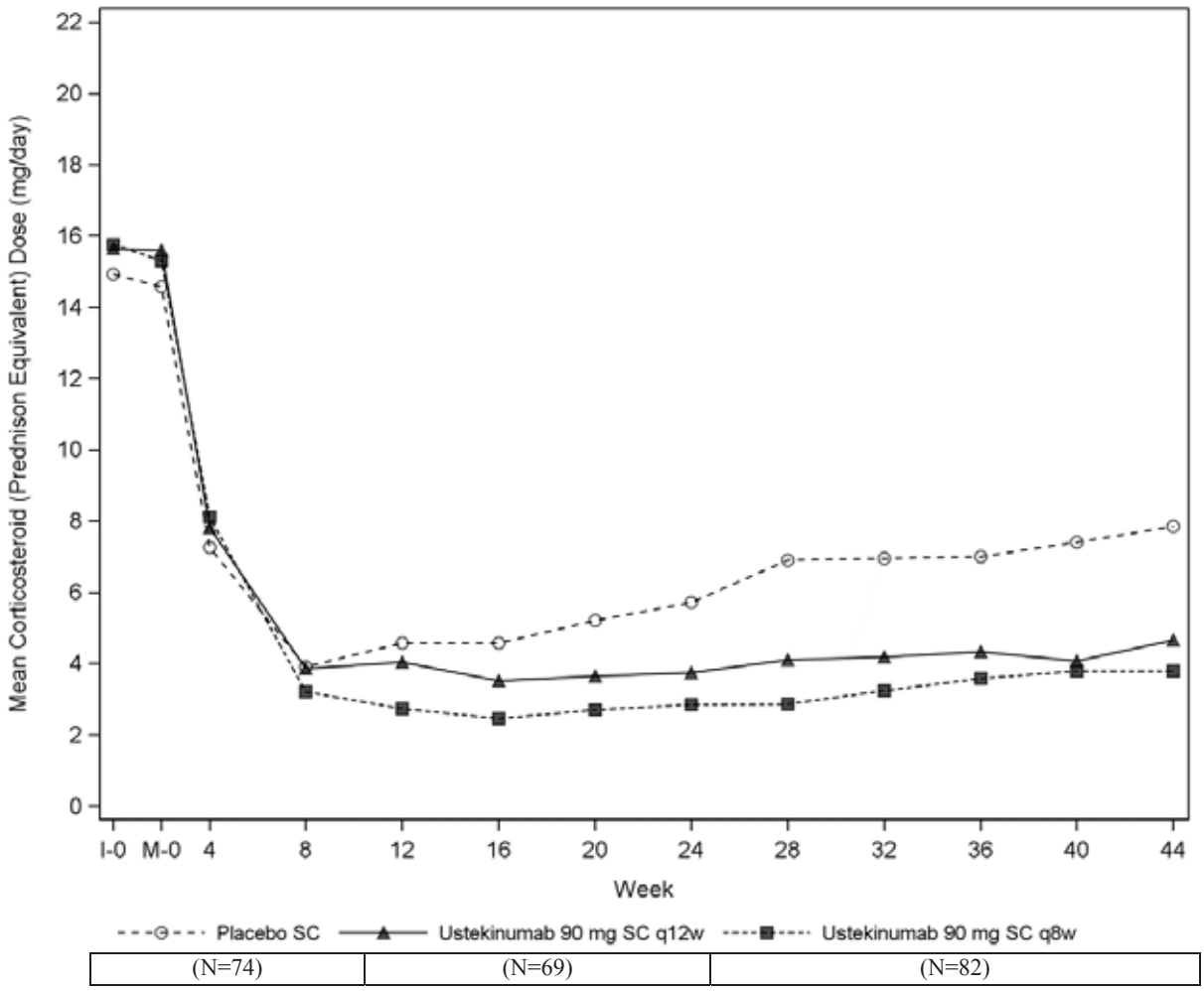
更に，44 週目に clinical response が得られ，44 週目にコルチコステロイド非併用であった被験者の割合は，プラセボ群（45.7%）と比較して 90 mg q12w 群（69.8%）及び 90 mg q8w 群（75.0%）で有意に高かった（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.5.3）。

寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイドが併用された被験者の部分集団（再ランダム化された被験者の 50.7%；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.5.1）では，

・44 週目にコルチコステロイド非併用となった被験者の割合は，プラセボ群（47.3%）と比較して 90 mg q12w 群（68.3%）及び 90 mg q8w 群（79.3%）で有意に高かった（それぞれ p=0.004 及び p<0.001）。

・44 週目より前の 90 日間以上コルチコステロイド非併用であった被験者の割合は，プラセボ群（44.0%）と比較して 90 mg q12w 群（67.1%）及び 90 mg q8w 群（77.2%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）。44 週目より前の 30 日間以上コルチコステロイド非併用であった被験者についてもほぼ同様の結果であった。

・寛解維持試験ベースラインでのプレドニゾンに換算したコルチコステロイドの平均 1 日投与量（ブデソニド及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルを除く）は，いずれの投与群でも同様であった（約 15.0 mg/日）。44 週目のプレドニゾンに換算したコルチコステロイドの平均 1 日投与量の減少の平均値は，プラセボ群では 6.7 mg/日であり，90 mg q12w 群では 11.0 mg/日及び 90 mg q8w 群では 11.5 mg/日であった。44 週目までのプレドニゾンに換算したコルチコステロイドの平均 1 日投与量（ブデソニド及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルを除く）の推移を図 2.7.3.2-4 に示した。



I-0=Week 0 of induction; M-0=Week 0 of maintenance.

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttGEFCORT01, AttTEFCORT01A

図 2.7.3.2-4 寛解維持試験 44 週目までのコルチコステロイド（ブデソニド及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルを除く）平均 1 日投与量（プレドニゾン換算）の推移：主要な有効性の解析対象集団のうち寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイド（ブデソニド及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルを除く）を併用していた被験者

全体として，本剤による寛解維持療法は，コルチコステロイド非併用で臨床的に意味のある有効性が維持された。寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイドが投与された被験者の部分集団では，コルチコステロイド free remission 及びコルチコステロイド非併用を評価する各種評価項目で，90 mg q8w 群の方が 90 mg q12w 群よりも有効性が高い傾向が示された。

e) Mayo スコア評価項目

Mayo スコアの変化量

寛解維持試験ベースラインの Mayo スコアの平均値はすべての投与群で同じであった（3.8）。44 週目の Mayo スコアの寛解維持試験ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群が 1.6，90 mg q12w 群が 0.1，90 mg q8w 群が-0.5 であり，両本剤群で 44 週目まで Mayo スコアが維持さ

れたが，プラセボ群では悪化した（いずれも p<0.001；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.4.1）。

本剤の治療開始からの Mayo スコアの全体的な変化を評価するために，寛解導入試験ベースラインからの変化を評価した。寛解導入試験ベースラインの平均 Mayo スコアはすべての投与群で同様であった（約 9.0；2.7.3.2.1.1 3) d)）。Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインから寛解維持試験ベースラインへの減少の平均値は，すべての投与群で約 5.0 であった。44 週目の Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの減少の平均値は，プラセボ群が 3.3，90 mg q12w 群が 5.0，90 mg q8w 群が 5.6 であり，両本剤群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

Partial Mayo スコアの変化量

寛解維持試験ベースラインの partial Mayo スコアの平均値はすべての投与群で同じであった（2.0；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.4.2）。両本剤群では寛解維持試験ベースラインの partial Mayo スコアは 44 週目まで維持されたが，プラセボ群では悪化した。90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の partial Mayo スコアの寛解維持試験ベースラインからの平均変化量は，それぞれ 0.3 及び 0.0 であり，プラセボ群では 1.5 であった（いずれも p <0.001）。

寛解導入試験ベースラインの partial Mayo スコアの平均値はすべての投与群で同様であった（約 6.0）。Partial Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインから寛解維持試験ベースラインへの減少の平均値は，いずれの投与群でも約 4 であった。44 週目の partial Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの減少の平均値は，プラセボ群が 2.5，90 mg q12w 群が 3.9，90 mg q8w 群が 4.3 であり，両本剤群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

Modified Mayo スコアの変化量

寛解維持試験ベースラインの modified Mayo スコアの平均値は，すべての投与群で同様であった（約 3.0；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.8.3）。44 週目の modified Mayo スコアの寛解維持試験ベースラインからの平均変化量はプラセボ群が 1.2，90 mg q12w 群が 0.2，90 mg q8w 群が-0.4 であり，両本剤群で 44 週目まで modified Mayo スコアは維持された（いずれも p<0.001）が，プラセボ群では悪化した。

寛解導入試験ベースラインの modified Mayo スコアの平均値は，すべての投与群で同様であった（約 6.5）。Modified Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインから寛解維持試験ベースラインへの減少の平均値は，プラセボ群が 3.6，各本剤群が 3.7 であった。44 週目の modified Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの減少の平均値は，プラセボ群が 2.4，90 mg q12w 群が 3.6，90 mg q8w 群が 4.0 であった（いずれも p<0.001）。

Mayo サブスコア

寛解維持試験ベースラインの Mayo サブスコアで非活動期又は軽症の疾患活動期（Mayo サブスコア 0 又は 1）を示す被験者の割合は，内視鏡検査サブスコアを除くすべてのサブスコアですべての投与群で均衡がとれていた。内視鏡検査サブスコアについては，90 mg q8w 群の寛解維持試験ベースラインのスコアが 0 又は 1 の被験者が他の投与群よりも少なかった（【5.3.5.1.1-2】

UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.4.3）。経時的に，非活動期又は軽症の疾患活動期を示す被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で全体的に高かった。非活動期又は軽症の疾患活動期を示す被験者の割合は，すべての Mayo サブスコアで全体的に 90 mg q12w 群よりも 90 mg q8w 群の方が高かった。44 週目までの直腸出血サブスコア 0 の被験者の割合を表 2.7.3.6-付録-41 に示した。

排便回数（絶対値）

寛解導入試験ベースラインでは，プラセボ群，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の排便回数（絶対値）の平均値は，それぞれ 6.14，7.01 及び 6.29 であり，排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合は，90 mg q12w 群でプラセボ群及び 90 mg q8w 群よりも低かった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.4.4）。

寛解維持試験ベースラインでは，プラセボ群，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の排便回数（絶対値）の平均値は，寛解導入試験ベースラインの値から少なくとも 3 減少し，それぞれ 2.77，2.85 及び 2.75 であった。44 週目の排便回数（絶対値）の平均値は，プラセボ群が 4.30，90 mg q12w 群が 3.37，90 mg q8w 群が 2.72 と両本剤群では改善を維持していたが，プラセボ群では悪化した。

寛解維持試験ベースラインの排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合は，すべての投与群で均衡がとれていた（約 65%）。44 週目の排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合は，プラセボ群で 40.6%，90 mg q12w 群で 58.7%，90 mg q8w 群で 65.9%であった。

(2) 日本人集団

1) Clinical Remission

- 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 25.0%（7/28 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 25.0%（5/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-42）。
  - 44 週目より前に treatment failure の基準の 1 つ以上に該当した被験者の割合は，プラセボ群 35.7%（10/28 例），90 mg q12w 群 5.3%（1/19 例），90 mg q8w 群 10.0%（2/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-43）。
- 寛解維持試験 0 週目で clinical remission が得られていた被験者の割合は，プラセボ群 25.0%（7/28 例），90 mg q12w 群 15.8%（3/19 例），90 mg q8w 群 15.0%（3/20 例）であり，このうち 44 週目まで clinical remission を維持した被験者の割合は，プラセボ群 42.9%（3/7 例），90 mg q12w 群 66.7%（2/3 例），90 mg q8w 群 33.3%（1/3 例）であった（表 2.7.3.6-付録-44）。
- 44 週目で symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 46.4%（13/28 例），90 mg q12w 群 73.7%（14/19 例），90 mg q8w 群 60.0%（12/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-45）。

・ 44 週目に partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 53.6%（15/28 例），90 mg q12w 群 73.7%（14/19 例），90 mg q8w 群 60.0%（12/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-46）。44 週目まで partial Mayo remission が維持された被験者の割合は，プラセボ群 32.1%（9/28 例），90 mg q12w 群 57.9%（11/19 例），90 mg q8w 群 45.0%（9/20 例）であった。（表 2.7.3.6-付録-47）

2) Clinical Response

a) Mayo スコアに基づく Clinical Response

44 週目まで clinical response を維持した被験者の割合は，プラセボ群 39.3%（11/28 例），90 mg q12w 群 78.9%（15/19 例），90 mg q8w 群 55.0%（11/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-48）。

b) Modified Mayo スコアを用いた response

44 週目に modified Mayo スコアを用いた response が得られた被験者の割合（定義 2）は，プラセボ群 50.0%（14/28 例），90 mg q12w 群 78.9%（15/19 例），90 mg q8w 群 65.0%（13/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-49）。

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒

a) 内視鏡的治癒

・ 44 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群 28.6%（8/28 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 40.0%（8/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-50）。

b) 組織学的治癒

44 週目に組織学的治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群 37.0%（10/27 例），90 mg q12w 群 77.8%（14/18 例），90 mg q8w 群 52.6%（10/19 例）であった（表 2.7.3.6-付録-51）。

c) 粘膜治癒

44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群 25.9%（7/27 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 40.0%（8/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-52）。

d) コルチコステロイド関連の臨床転帰

・ 寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイドが併用された被験者の割合は，プラセボ群 35.7%（10/28 例），90 mg q12w 群 36.8%（7/19 例），90 mg q8w 群 45.0%（9/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-53）。

- 44 週目にコルチコステロイド free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 21.4%（6/28 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 25.0%（5/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-54）。
- 44 週目にコルチコステロイド非併用であった被験者の割合は，プラセボ群 30.0%（3/10 例），90 mg q12w 群 71.4%（5/7 例），90 mg q8w 群 77.8%（7/9 例）であった（表 2.7.3.6-付録-53）。
- 44 週目のプレドニゾンに換算したコルチコステロイドの平均 1 日投与量の平均変化量は，プラセボ群-2.7 mg/日，90 mg q12w 群-9.8 mg/日，90 mg q8w 群-6.3 mg/日であった（表 2.7.3.6-付録-55）。

e) Mayo スコア評価項目

- 44 週目の Mayo スコアの寛解維持試験ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群 1.3，90 mg q12w 群-0.8，90 mg q8w 群-0.1 であった（表 2.7.3.6-付録-56）。44 週目の Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群-2.8，90 mg q12w 群-5.3，90 mg q8w 群-4.5 であった（表 2.7.3.6-付録-57）。
- 44 週目の partial Mayo スコアの寛解維持試験ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群 1.1，90 mg q12w 群-0.4，90 mg q8w 群 0.4 であった（表 2.7.3.6-付録-58）。44 週目の partial Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群-2.1，90 mg q12w 群-4.5，90 mg q8w 群-3.3 であった（表 2.7.3.6-付録-59）。
- 44 週目の modified Mayo スコアの寛解維持試験ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群 1.1，90 mg q12w 群-0.5，90 mg q8w 群-0.1 であった（表 2.7.3.6-付録-60）。44 週目の modified Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群-1.7，90 mg q12w 群-3.6，90 mg q8w 群-3.2 であった（表 2.7.3.6-付録-61）。
- Mayo サブスコア（排便回数，直腸出血，内視鏡検査，PGA）を表 2.7.3.6-付録-62 に示した：
  - 44 週目の排便回数サブスコアが正常の被験者の割合は，プラセボ群 25.0%（7/28 例），90 mg q12w 群 42.1%（8/19 例），90 mg q8w 群 10.0%（2/20 例）であった。サブスコア 1～2 の被験者の割合は，プラセボ群 32.1%（9/28 例），90 mg q12w 群 36.8%（7/19 例），90 mg q8w 群 60.0%（12/20 例）であった。
  - 44 週目の直腸出血サブスコアが No blood seen の被験者の割合は，プラセボ群 57.1%（16/28 例），90 mg q12w 群 89.5%（17/19 例），90 mg q8w 群 85.0%（17/20 例）であった。
- 排便回数（絶対値）の平均値は，寛解導入試験ベースライン，寛解維持試験ベースライン及び 44 週目の順に，プラセボ群では，6.13，2.84 及び 4.18，90 mg q12w 群では 6.36，2.52 及び 2.52，90 mg q8w 群では 6.68，3.45 及び 3.41 であった。排便回数（絶対値）が 3 以下であった被験者の割合は，同様の順にプラセボ群では 21.4%（6/28 例），67.9%（19/28 例）

及び 50.0%（14/28 例），90 mg q12w 群では 0 例，73.7%（14/19 例）及び 73.7%（14/19 例），90 mg q8w 群では 15.0%（3/20 例），45.0%（9/20 例）及び 55.0%（11/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-63）。

2.7.3.2.2.2 炎症マーカーの低下

臨床転帰で認められた有効性の結果と一致し，寛解導入療法で認められた血清中炎症マーカー（CRP）及び便中炎症マーカー（便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン）の低下は，本剤のいずれの投与方法（90 mg q12w 及び 90 mg q8w）でも 44 週目まで維持されていたが，プラセボ群では濃度がわずかに上昇していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.2）。

(1) 全体集団

1) CRP

寛解維持試験ベースラインの CRP 濃度の中央値は，すべての投与群で類似していた（プラセボ群 1.48 mg/L，90 mg q12w 群 1.43 mg/L，90 mg q8w 群 1.82 mg/L；【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/6.4.2.1）。

- 寛解導入療法で達成された CRP 濃度の低下（2.7.3.2.1.2 (1) 1)）は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても維持されていたが，プラセボ群ではわずかな上昇が認められた。
- 44 週目の CRP 濃度の寛解維持試験のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群では 1.07 mg/L であり，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群ではそれぞれ 0.38 mg/L 及び-0.07 mg/L であった（いずれも $p<0.001$）。
- 寛解導入試験のベースラインの CRP 濃度が異常（>3 mg/mL）であった被験者（53.6%）のうち，44 週目に CRP 濃度が正常化した（≤3 mg/mL）被験者の割合は，プラセボ群（27.7%）と比較して 90 mg q12w 群（44.3%）及び 90 mg q8w 群（50.0%）で有意に高かった（それぞれ $p=0.019$ 及び $p=0.002$ ）。

2) 便中カルプロテクチン

寛解維持試験のベースラインの便中カルプロテクチン濃度の中央値は，プラセボ群（338.0 mg/kg）と比較して 90 mg q12w 群（450.5 mg/kg）及び 90 mg q8w 群（451.0 mg/kg）で高かった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.2.3）。

- 寛解導入療法で達成された便中カルプロテクチン濃度の低下は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても維持された（両本剤群で更なる低下が認められた）が，プラセボ群では上昇が認められた。44 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群では 229.5 mg/kg であり，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群ではそれぞれ-37.5 mg/kg 及び-85.0 mg/kg であった（いずれも $p<0.001$）。また，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群でより大きな低下が認められた。

・ 寛解導入試験ベースラインで便中カルプロテクチン濃度が異常（>250 mg/kg）であった被験者（81.8%）のうち，44 週目に便中カルプロテクチン濃度が正常化（≤250 mg/kg）した被験者の割合は，プラセボ群（26.0%）と比較して 90 mg q12w 群（47.1%）及び 90 mg q8w 群（44.4%）で有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.001）。

3) 便中ラクトフェリン

寛解維持試験のベースラインの便中ラクトフェリン濃度の中央値は，プラセボ群，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でそれぞれ 30.4 µg/g，40.8 µg/g 及び 48.1 µg/g であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.2.2）。

・ 寛解導入療法で達成された便中ラクトフェリン濃度の低下は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても維持された（90 mg q8w 群では更なる低下が認められた）が，プラセボ群では上昇が認められた。44 週目の便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群では 0.8 µg/g であり，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群ではそれぞれ-1.9 µg/g 及び-9.1 µg/g であった（それぞれ p=0.004 及び p<0.001）。また，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群でより大きな低下が認められた。

・ 寛解導入試験のベースラインの便中ラクトフェリン濃度が異常（>7.24 µg/g）であった被験者（90.4%）のうち，44 週目に便中ラクトフェリン濃度が正常化した（≤7.24 µg/g）被験者の割合は，プラセボ群（22.8%）と比較して 90 mg q12w 群（34.8%）及び 90 mg q8w 群（32.7%）で有意に高かった（それぞれ p=0.023 及び p=0.065）。

(2) 日本人集団

1) CRP

・ 44 週目の CRP 濃度の寛解維持試験のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群 0.8 mg/L，90 mg q12w 群 0.2 mg/L，90 mg q8w 群-0.3 mg/L であった（表 2.7.3.6-付録-64）。

2) 便中カルプロテクチン

・ 44 週目の便中カルプロテクチン濃度の寛解維持試験のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群 27.0 mg/kg，90 mg q12w 群-142.0 mg/kg，90 mg q8w 群-15.0 mg/kg であった（表 2.7.3.6-付録-65）。

3) 便中ラクトフェリン

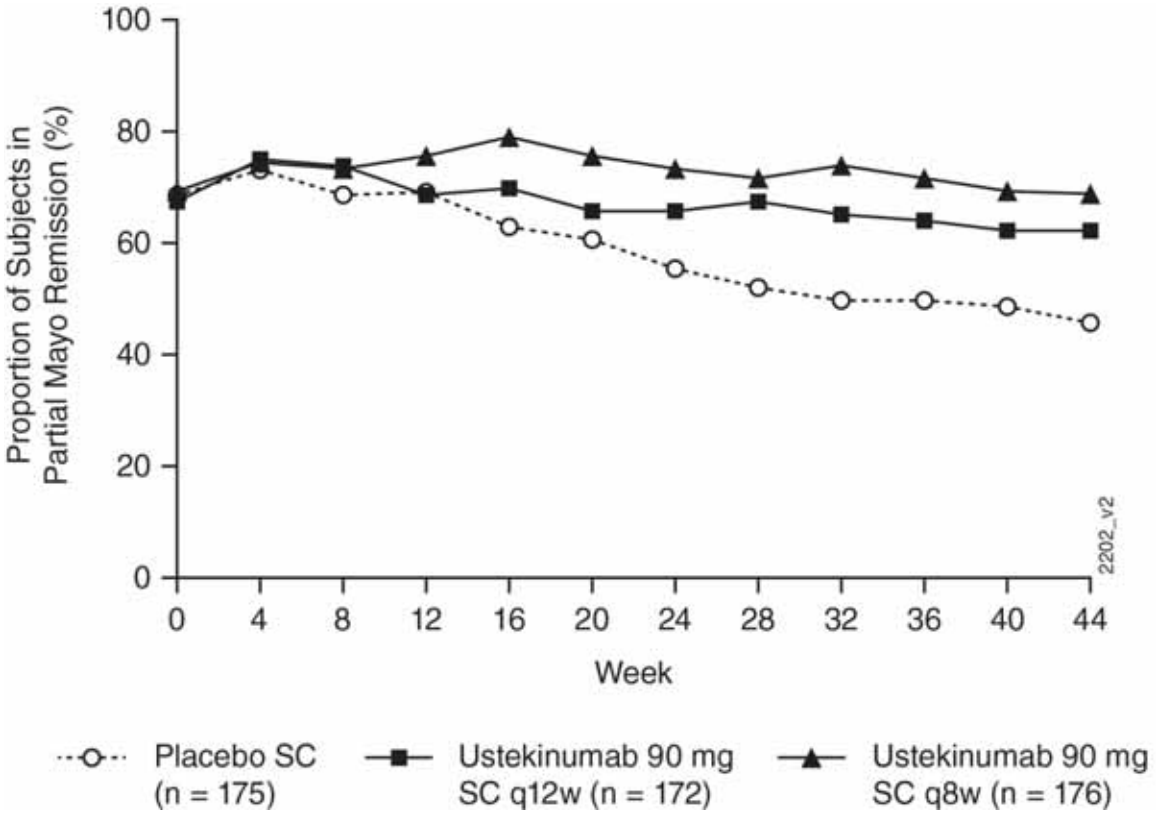
・ 44 週目の便中ラクトフェリン濃度の寛解維持試験のベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群 9.4 µg/g，90 mg q12w 群-19.6 µg/g，90 mg q8w 群-3.5 µg/g であった（表 2.7.3.6-付録-66）。

2.7.3.2.2.3　有効性評価項目の経時的推移の検討

(1) 全体集団

44 週目までの経時的な本剤寛解維持療法の効果を分析した。経時的な分析の結果，両本剤群の効果は 44 週目まで維持され，全体的に 90 mg q8w 群の方が 90 mg q12w 群よりも高い有効性が示された。プラセボ群では時間の経過とともに悪化し，90 mg q8w 群に対しては 8 週目又は 12 週目以降，90 mg q12w 群に対しては 16 週目以降で，一貫した数値的な有効性の差が認められた。

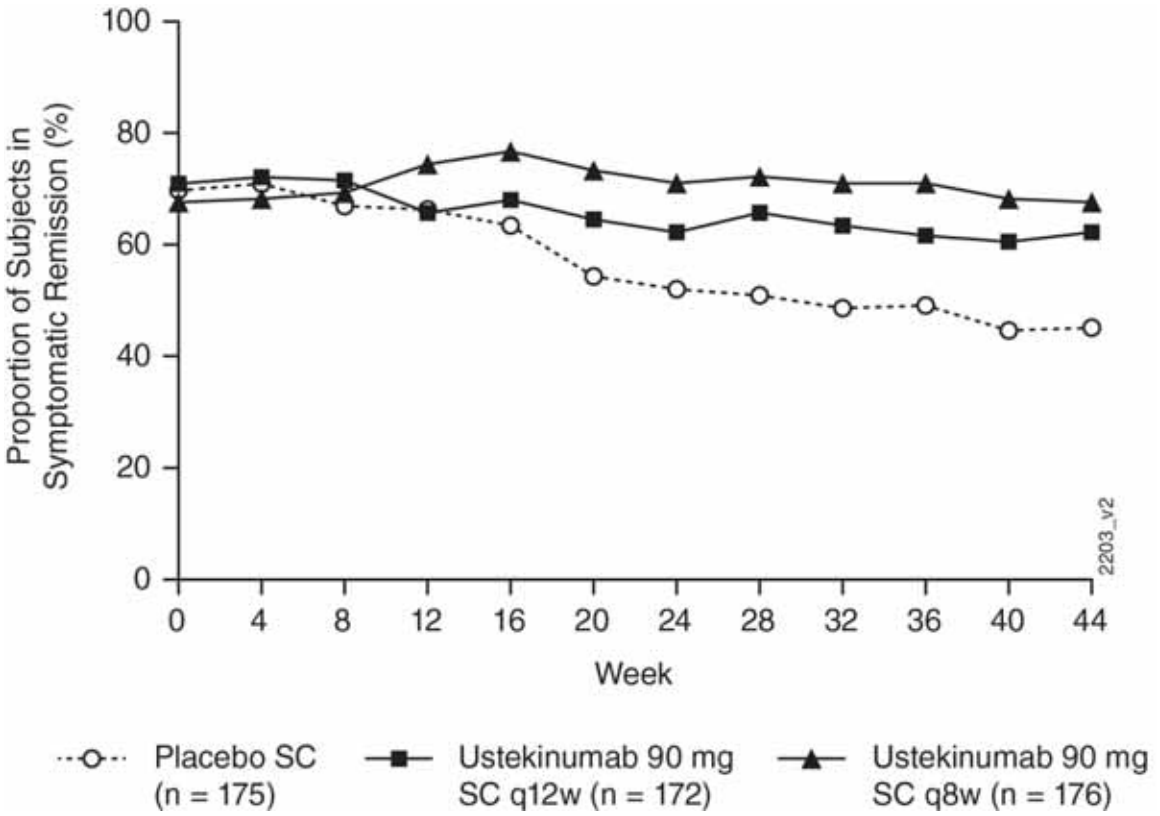
- Partial Mayo remission：両本剤群ともに partial Mayo remission が得られた被験者の割合は経時的に維持された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.1.2.1）。プラセボ群で partial Mayo remission が得られた被験者の割合において，90 mg q8w 群に対しては 8 週目以降，90 mg q12w 群に対しては 16 週目以降で，一貫した数値的な有効性の差が認められた（図 2.7.3.2-5）。Partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，12 週目から 44 週目まで一貫して，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった。



Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM12

図 2.7.3.2-5 寛解維持試験 44 週目までの partial Mayo remission が得られた被験者の割合の経時的推移：主要な有効性の解析対象集団

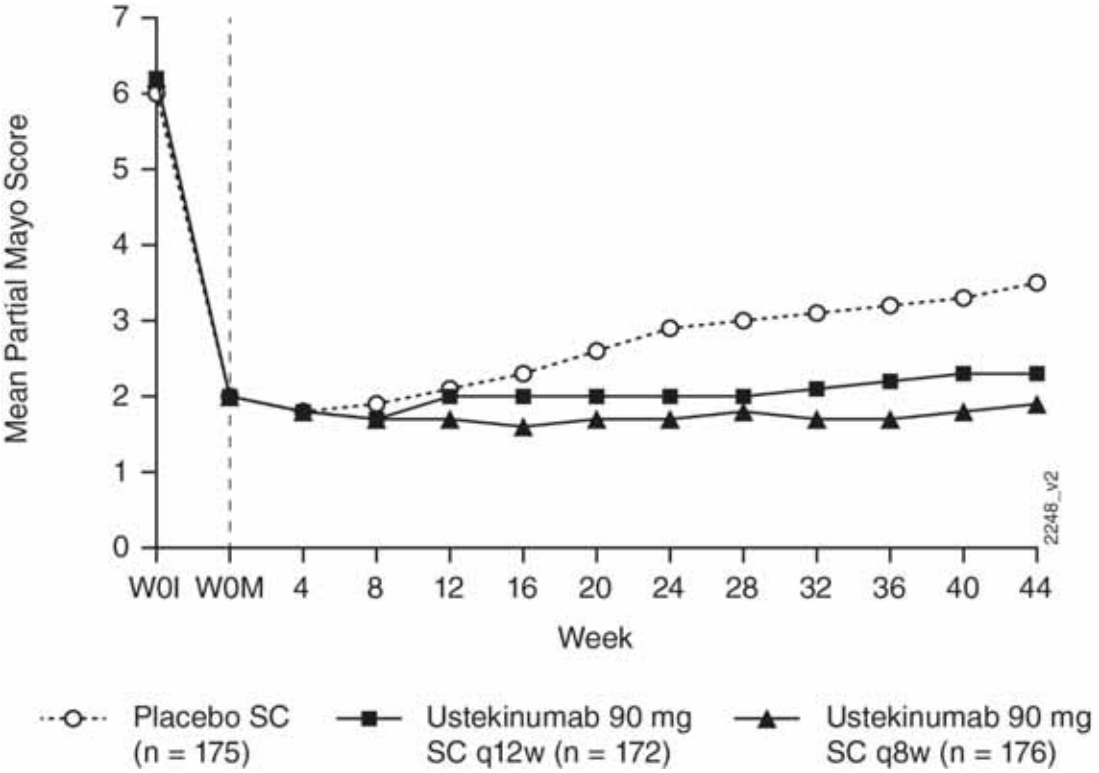
・ Symptomatic remission：両本剤群ともに symptomatic remission が得られた被験者の割合は経時的に維持された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.1.3.1）。プラセボ群で symptomatic remission が得られた被験者の割合は経時的に減少し，90 mg q8w 群に対しては 12 週目以降，90 mg q12w 群に対しては 16 週目以降で，一貫した数値的な差が認められた（図 2.7.3.2-6）。Symptomatic remission が得られた被験者の割合は，12 週目から 44 週目まで一貫して，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった。



Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM07

図 2.7.3.2-6 寛解維持試験 44 週目までの symptomatic remission が得られた被験者の割合の経時的推移：主要な有効性の解析対象集団

・ Partial Mayo スコア：両本剤群ともに，寛解維持試験ベースラインの partial Mayo スコアが維持された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.4.2.2）。プラセボ群における partial Mayo スコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量は経時的に増加して悪化を示し，90 mg q8w 群に対しては 12 週目以降，90 mg q12w 群に対しては 16 週目以降に，一貫した数値的な差が認められた。Partial Mayo remission と同様に，partial Mayo スコアでも 12 週目から 44 週目まで経時的に，90 mg q12w 群よりも 90 mg q8w 群の方がわずかに良好な状態が維持された（図 2.7.3.2-7）。



W0I=Week 0 of induction; W0M=Week 0 of maintenance.

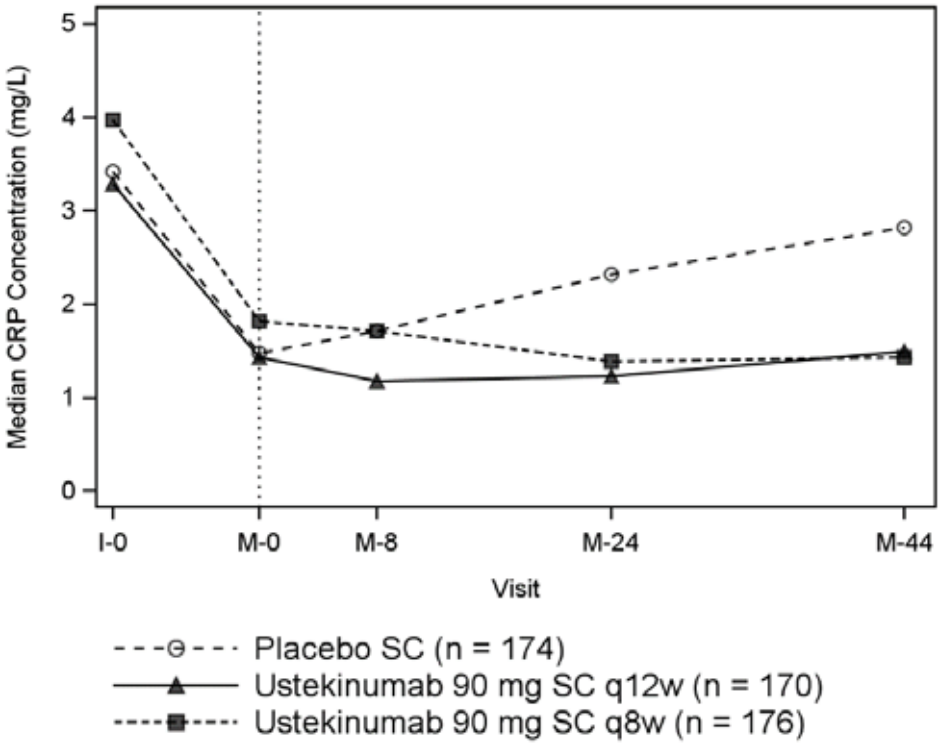
Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFMAYO07

図 2.7.3.2-7 寛解維持試験 44 週目までの平均 partial Mayo スコアの経時的推移：主要な有効性の解析対象集団

- **Mayo 排便回数及び直腸出血サブスコア**：経時的に，非活動期又は軽度の疾患活動期（サブスコア 0 又は 1）となった被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で全体的に高かった。また，本剤群では，いずれのサブスコアでも，改善が得られた被験者の割合は 90 mg q12w 群よりも 90 mg q8w 群の方が高かった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFMAYO10）。これらのサブスコアの改善が得られた被験者の割合は，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群では 44 週目まで経時的に若干の減少が認められ，90 mg q12w 群の減少の程度は 90 mg q8w 群より大きかった。プラセボ群は 44 週目まで両本剤群よりも更に大きな減少が認められた。
  - 排便回数サブスコア：0 週目，44 週目に 0 又は 1 の被験者の割合
    - プラセボ群：77.7%，48.0%
    - 90 mg q12w 群：80.8%，63.4%
    - 90 mg q8w 群：80.1%，73.9%
  - 直腸出血サブスコア：0 週目，44 週目に 0 又は 1 の被験者の割合
    - プラセボ群：99.4%，56.6%
    - 90 mg q12w 群：100.0%，74.4%

- 90 mg q8w 群：99.4%，80.1%

- **排便回数（絶対値）**：同様に，排便回数（絶対値）が 3 以下の被験者の割合は，90 mg q8w 群では経時的に変わらなかったが，90 mg q12w 群では経時的に若干の減少が認められ，プラセボ群では 44 週目まで更に大きな減少が認められた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.4.4）。
  - 排便回数（絶対値）：0 週目，44 週目に 3 以下の被験者の割合
    - プラセボ群：65.7%，40.6%
    - 90 mg q12w 群：66.9%，58.7%
    - 90 mg q8w 群：64.2%，65.9%
- CRP：本剤の寛解導入試験で達成された CRP 濃度の低下は，両本剤群では経時的に維持されたが，プラセボ群では経時的に CRP 濃度が上昇し，24 週目以降両本剤群との数値的な差が認められた（図 2.7.3.2-8）。



I-0=induction Week 0; M-0=maintenance Week 0; M-8, M-24, M-44=maintenance Weeks 8, 24, and 44.
[GEFCRP01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\GEFCRP01.SAS] 08NOV2018, 18:31

図 2.7.3.2-8 寛解維持試験で再ランダム化された被験者の 44 週目までの CRP 濃度（mg/L）の経時的推移：主要な有効性の解析対象集団

(2) 日本人集団

Symptomatic remission が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時的推移を表 2.7.3.6-付録-67 に，partial Mayo remission が得られた被験者の割合の 44 週目までの経時的推移を表 2.7.3.6-付録-46 に，partial Mayo スコアの 44 週目までの経時的推移を表 2.7.3.6-付録-59 に示した。

2.7.3.2.2.4　健康関連 QOL の改善

臨床転帰で改善維持が認められたのと同様に，IBDQ 及び全般的な健康関連 QOL の評価（SF-36 及び EQ-5D）でも寛解導入試験で達成した改善の維持が認められた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.3）。寛解導入試験で達成されたこれらの評価項目の改善は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても維持され，プラセボ群と比較して変化量やスコアに有意差が認められた。更に，IBDQ の臨床的に意味のある改善（16 ポイント以上の改善），並びに SF-36 PCS 及び MCS の臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の改善）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても有意に高かった。

(1) 全体集団

1) IBDQ

寛解導入療法で達成された IBDQ 総スコアの改善は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても維持されたが，プラセボ群では IBDQ 総スコアは悪化した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.3.1）。また，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群でより大きな IBDQ 総スコアの改善が認められた。

- 寛解維持試験のベースラインから 44 週目までの IBDQ 総スコアの変化量の中央値は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群ではそれぞれ 1.5 及び 5.0（改善）であり，プラセボ群では-7.0（悪化）であった（いずれも $p<0.001$）。
  - IBDQ の下位尺度（腹部症状，精神状態，全身症状，社会活動）でも，両本剤群で，寛解導入試験中に達成された改善の維持が認められた（いずれも $p\leq0.002$）。
- 44 週目の IBDQ 総スコアの臨床的に意味のある寛解導入試験のベースラインからの改善（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（47.4%）と比較して 90 mg q12w 群（68.6%）及び 90 mg q8w 群（73.3%）で有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。20 ポイント以上の改善についても同様の傾向が認められた。
  - 寛解維持試験ベースラインで IBDQ 総スコアの寛解導入試験ベースラインからの 16 ポイント以上の改善が得られていた被験者のうち，44 週目までに 16 ポイント以上の改善を維持していた被験者の割合は，プラセボ群（51.9%）と比較して 90 mg q12w 群（66.7%）及び 90 mg q8w 群（74.2%）で有意に高かった（それぞれ $p=0.008$ 及び $p<0.001$）。
- 44 週目に IBDQ remission（総 IBDQ≥170）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（41.1%）と比較して 90 mg q12w 群（56.4%）及び 90 mg q8w 群（63.1%）で有意に高かった（それぞれ $p=0.004$ 及び $p<0.001$）。
  - 寛解維持試験のベースラインで IBDQ remission が得られていた被験者のうち，44 週目に IBDQ remission を維持していた被験者の割合は，プラセボ群（49.5%）と比較して

90 mg q12w 群（68.8%）及び 90 mg q8w 群（66.0%）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p=0.019）。

2) SF-36

寛解導入試験で達成された SF-36 PCS 及び MCS スコアの改善は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても維持されたが，プラセボ群ではこれらのスコアはわずかに悪化した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.3.2）。

- 44 週目の SF-36 PCS スコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群では-1.0 であり，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群ではそれぞれ 0.0 及び 1.4 であった（それぞれ p=0.009 及び p<0.001）。
- 44 週目の SF-36 MCS スコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群では-1.2 であり，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群ではそれぞれ 0.4 及び 0.8 であった（それぞれ p=0.006 及び p=0.002）。
- それぞれの SF-36 サブスコアについて，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群では寛解導入試験で達成された改善の維持が認められたが，プラセボ群では悪化した。90 mg q12w 群の社会機能サブスコアを除く 44 週目のそれぞれのサブスコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量では，両本剤群ともにプラセボ群と比較して有意差が認められた（両本剤群とも，いずれのサブスコアでも p <0.05）。
- 44 週目に SF-36 スコアの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）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった：
  - PCS スコア：30.3%（プラセボ群），50.0%（90 mg q12w 群）及び 53.4%（90 mg q8w 群）（いずれも p<0.001）
  - MCS スコア：28.6%（プラセボ群），47.1%（90 mg q12w 群）及び 54.0%（90 mg q8w 群）（いずれも p<0.001）
- 寛解維持試験ベースラインで PCS 及び MCS スコアの寛解導入試験ベースラインからの 5 ポイント以上の改善が得られていた被験者のうち，44 週目まで 5 ポイント以上の改善が維持されていた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p≤0.004）。

3) EQ-5D

寛解維持試験のベースラインの EQ-5D スコア及び健康状態 VAS スコアは，いずれの投与群の結果も類似していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.3.3）。

- 44 週目の EQ-5D スコア及び健康状態 VAS スコアは，両本剤群では維持されたが，プラセボ群では悪化した。44 週目の EQ-5D スコア及び健康状態 VAS スコアの寛解維持試験ベー

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 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（EQ-5D スコア及び健康状態 VAS スコアについていずれも p<0.001）。

・ 44 週目には，普段の活動，痛み／不快感の項目で寛解維持試験ベースラインからの改善が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった（いずれも p≤0.002）。また，不安／抑うつの項目でも 90 mg q8w 群ではプラセボ群と比較して有意に高い改善が認められた（p=0.003）。一方 90 mg q12w 群では数値的に高い改善が認められたものの，有意差は認められなかった（p=0.298）。移動の程度及び身の回りの管理の改善は認められなかった。全体として，両本剤群の被験者はプラセボ群と比較して EQ-5D の項目別スコアの改善をより良好に維持することができた。

(2) 日本人集団

1) IBDQ

・ 寛解維持試験のベースラインから 44 週目までの IBDQ 総スコアの変化量の中央値は，プラセボ群-4.5，90 mg q12w 群 3.0，90 mg q8w 群-2.0 であった（表 2.7.3.6-付録-68）。

2) SF-36

・ 44 週目の SF-36 PCS スコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群-0.1，90 mg q12w 群 1.5，90 mg q8w 群-0.3 であった（表 2.7.3.6-付録-69）。

・ 44 週目の SF-36 MCS スコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群-1.0，90 mg q12w 群 0.7，90 mg q8w 群-0.3 であった。

3) EQ-5D

・ 44 週目の EQ-5D スコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群 0.0，90 mg q12w 群 0.0，90 mg q8w 群 0.0 であった（表 2.7.3.6-付録-70）。

・ 44 週目の健康状態 VAS スコアの寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群-5.0，90 mg q12w 群 5.0，90 mg q8w 群 1.5 であった。

2.7.3.2.2.5　Delayed-Responder での有効性

(1) 全体集団

寛解導入試験の 0 週目に本剤 130 mg 又は～6 mg/kg のいずれかを投与され，8 週目に clinical response が得られず本剤 90 mg を皮下投与された被験者のうち，16 週目に clinical response が得られた被験者（delayed-responder）は 157 例であった。これらの被験者は，寛解維持試験では本剤 90 mg q8w 皮下投与を受けた。

Delayed-responder では，本剤（90 mg q8w）の寛解維持療法にベネフィットが認められたが，この観察結果はランダム化されていない観察データに基づくものである。これらの被験者の半数以上で，44 週目まで clinical response が維持された（62.4%）。これらの被験者は 44 週間の寛解維持療法で良好な有効性を示したが，8 週間の寛解導入試験で本剤の responder となり，寛解維持試験で 90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者で認められた有効性よりわずかに低かった（表 2.7.3.2-13）。

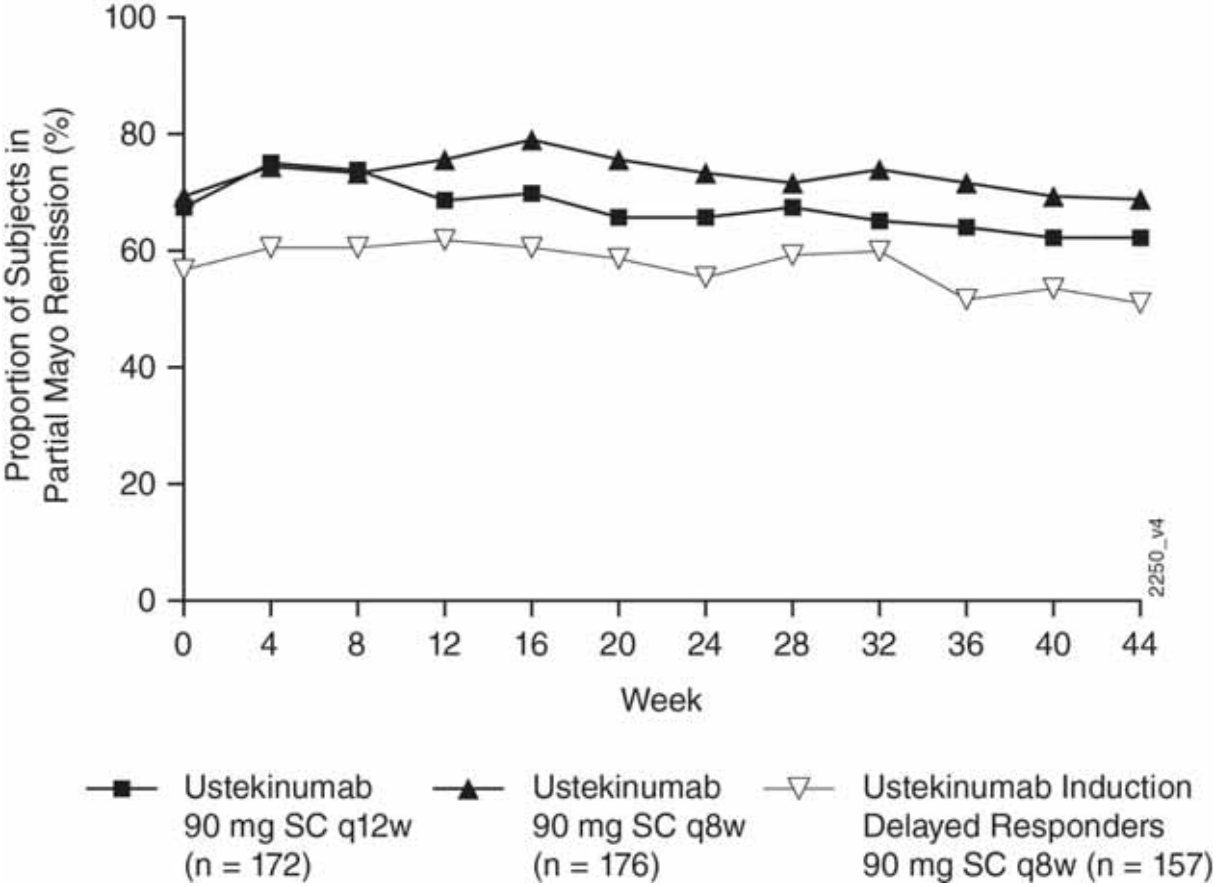
表 2.7.3.2-13 寛解導入試験 responder 及び delayed-responder の寛解維持試験 44 週目の主要な臨床転帰の評価項目

	Responders to ustekinumab IV induction		Delayed responders to ustekinumab induction[a]
	90 mg q12w SC	90 mg q8w SC	90 mg q8w SC
N	172	176	157
Clinical remission [b]	66 (38.4%)	77 (43.8%)	47 (29.9%)
Maintained clinical response [c] through Week 44	117 (68.0%)	125 (71.0%)	98 (62.4%)
Endoscopic healing [d]	75 (43.6%)	90 (51.1%)	56 (35.7%)
Corticosteroid-free clinical remission [b]	65 (37.8%)	74 (42.0%)	43 (27.4%)
Partial Mayo remission [e]	107 (62.2%)	121 (68.8%)	80 (51.0%)
Mucosal healing [f]	66/170 (38.8%)	79/172 (45.9%)	50 (32.5%)

IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
a: Subjects who were not in clinical response to ustekinumab IV at induction Week 8 but were in clinical response at induction Week 16 after an SC administration of ustekinumab at induction Week 8.
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A decrease from baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1
d: A Mayo subscore of 0 or 1.
e: A Mayo score ≤2.
f: A combination of endoscopic healing (Mayo endoscopy score of 0 or 1) and histologic healing (neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).

Adapted from 表 2.7.3.2-8, 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM01_NR_G, AttTEFCREM03_NR_G, AttTEFMUCO01_NR, AttTEFCREM02_NR, AttTEFCRES01_NR, AttTEFENDO01_NR

寛解導入試験の responder（ランダム化された 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群）と delayed-responder について，44 週目までの partial Mayo remission が得られた被験者の割合を図 2.7.3.2-9 に示した。寛解維持試験開始時の partial Mayo remission が得られた被験者の割合は delayed-responder の方が再ランダム化された投与群よりも低かったが，delayed-responder の partial Mayo remission も 44 週目まで経時的に維持され，再ランダム化された本剤群とほぼ同様のプロファイルを示した。



Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM12, TEFCREM02_NR

図 2.7.3.2-9 寛解維持試験 44 週目までの partial Mayo remission が得られた被験者の割合の経時的推移：寛解維持試験で本剤が投与された寛解導入試験の responder 及び delayed-responder

(2) 日本人集団

Delayed-responder の 11.1%（2/18 例）で 44 週目に clinical remission が得られ（表 2.7.3.6-付録-71），delayed-responder の 55.6%（10/18 例）で 44 週目まで clinical response の維持が認められた（【5.3.5.3.3】TJPEFCRES01_NR）。また，delayed-responder の 22.2%（4/18 例）で 44 週目に内視鏡的治癒が得られ（【5.3.5.3.3】TJPEFENDO01_NR），delayed-responder の 11.1%（2/18 例）で 44 週目にコルチコステロイド free remission が得られた（【5.3.5.3.3】TJPEFCREM03_NR_G）。Delayed-responder の 22.2%（4/18 例）で 44 週目に粘膜治癒が得られ（【5.3.5.3.3】TJPEFMUCO01_NR），delayed-responder の 38.9%（7/18 例）で 44 週目に partial Mayo remission が得られた（【5.3.5.3.3】TJPEFCREM02_NR）。

2.7.3.2.2.6 医療資源利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響

医療資源利用及び医療経済への本剤の影響を，潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術，生産性 VAS のベースラインからの変化，並びに WPAI-GH での障害の程度の寛解維持試験ベースラインからの変化により評価した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec8）。

- 44 週目までに潰瘍性大腸炎関連の入院をした又は手術（結腸切除）を受けた被験者の割合は投与群全体で低かった。これは，ランダム化中止試験のデザイン（すべてのランダム化された被験者は，寛解維持試験前に本剤の投与を受け，clinical response が得られていた）から予想されたとおりであった。また，44 週目までのプラセボ群での本剤投与中止後の入院及び手術を収集する期間は，本剤群とプラセボ群の違いを確認するためには十分ではなかった可能性がある。それにもかかわらず，44 週目までに入院をした又は手術を受けた被験者数は，プラセボ群と比較して両本剤群で少なかった：
  - 入院：潰瘍性大腸炎関連で入院した被験者は，プラセボ群（10 例，5.7%）と比較して本剤併合群（7 例，2.0%）で有意に少なかった（p=0.035）。
  - 手術（結腸切除）：潰瘍性大腸炎関連で手術を受けた被験者は，プラセボ群（3 例，1.7%）と比較して本剤併合群（2 例，0.6%）で少なかった（p=0.340）。
  - 入院又は手術：潰瘍性大腸炎関連の入院をした又は手術を受けた被験者は，プラセボ群（10 例，5.7%）と比較して本剤併合群（8 例，2.3%）で少なかった（p=0.171）。
- 生産性 VAS は，0（生産性への影響なし）から 10（生産性に大きく影響する）までの VAS を使用して，被験者の毎日の生産性に及ぼす疾患の影響を評価した。寛解導入試験で達成された生産性 VAS の改善は，両本剤群で維持された。
  - 44 週目の生産性 VAS の寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群ではそれぞれ-0.3 及び-0.6（改善）であり，プラセボ群では 0.4（悪化）であった（いずれも p <0.001）。
- 寛解導入試験で達成された WPAI の改善は，両本剤群で維持されたが，プラセボ群では悪化した。
  - 健康上の問題で仕事を休んだ時間を除く，WPAI の 4 つの質問で，寛解維持試験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 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意差が認められた（いずれも p<0.05）。

2.7.3.2.2.7 有効性と薬物動態

1) 全体集団

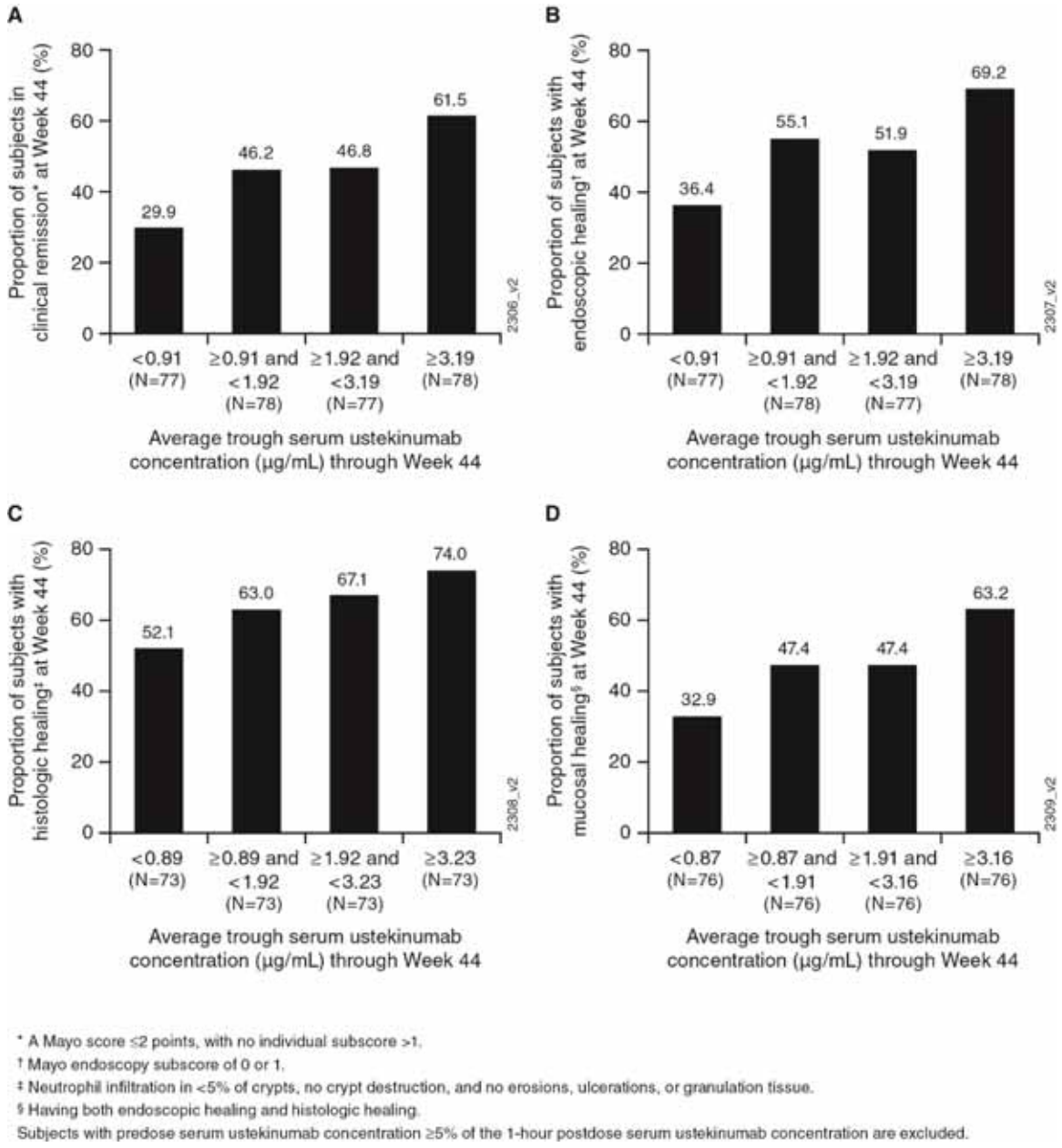
寛解維持試験に再ランダム化された被験者について，44 週目の有効性と本剤の曝露量との関係を評価した。寛解維持試験の有効性主要評価項目の評価時点である 44 週目の血清中ウステキヌマブ濃度と有効性の関係を評価した。44 週目（90 mg q12w 群では投与 8 週間後，90 mg q8w 群では投与 4 週間後）の濃度はトラフ値ではなかったため，寛解維持試験中で唯一，両本剤群に共通する定常状態トラフ時点である 24 週目の濃度データについても有効性と薬物動態の関係を評価した。

24 週目及び 44 週目の血清中ウステキヌマブ濃度データに基づく解析の結果を CSR に示した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.5）。24 週目及び 44 週目の臨床転帰と血清中ウステキヌマブ濃度との間に正の相関が認められた。更に，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数

による区分で濃度区分が高いほど CRP 濃度が低下し，血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど炎症マーカーが改善することが示された。

有効性と血清中ウステキヌマブ濃度との関係を更に評価するために，平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度四分位数による区分の部分集団で臨床転帰に関する評価項目を達成した被験者の割合を要約した。44 週目までの平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度は，90 mg q12w 群では寛解維持試験 24 及び 36 週目，90 mg q8w 群では 24，32 及び 40 週目の血清中ウステキヌマブ濃度に基づく。この評価では，これまでの解析のように 1 つの時点ではなく，経時的に血清中ウステキヌマブトラフ濃度を使用して有効性と薬物動態の関係を評価することができるという利点がある。

再ランダム化された被験者のうち，平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度が高い四分位数区分で，低い区分と比較して，44 週目に臨床的有効性評価項目（clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒）が得られた被験者の割合が高く，曝露量と薬物応答の間に正の関係が示された（図 2.7.3.2-10）。



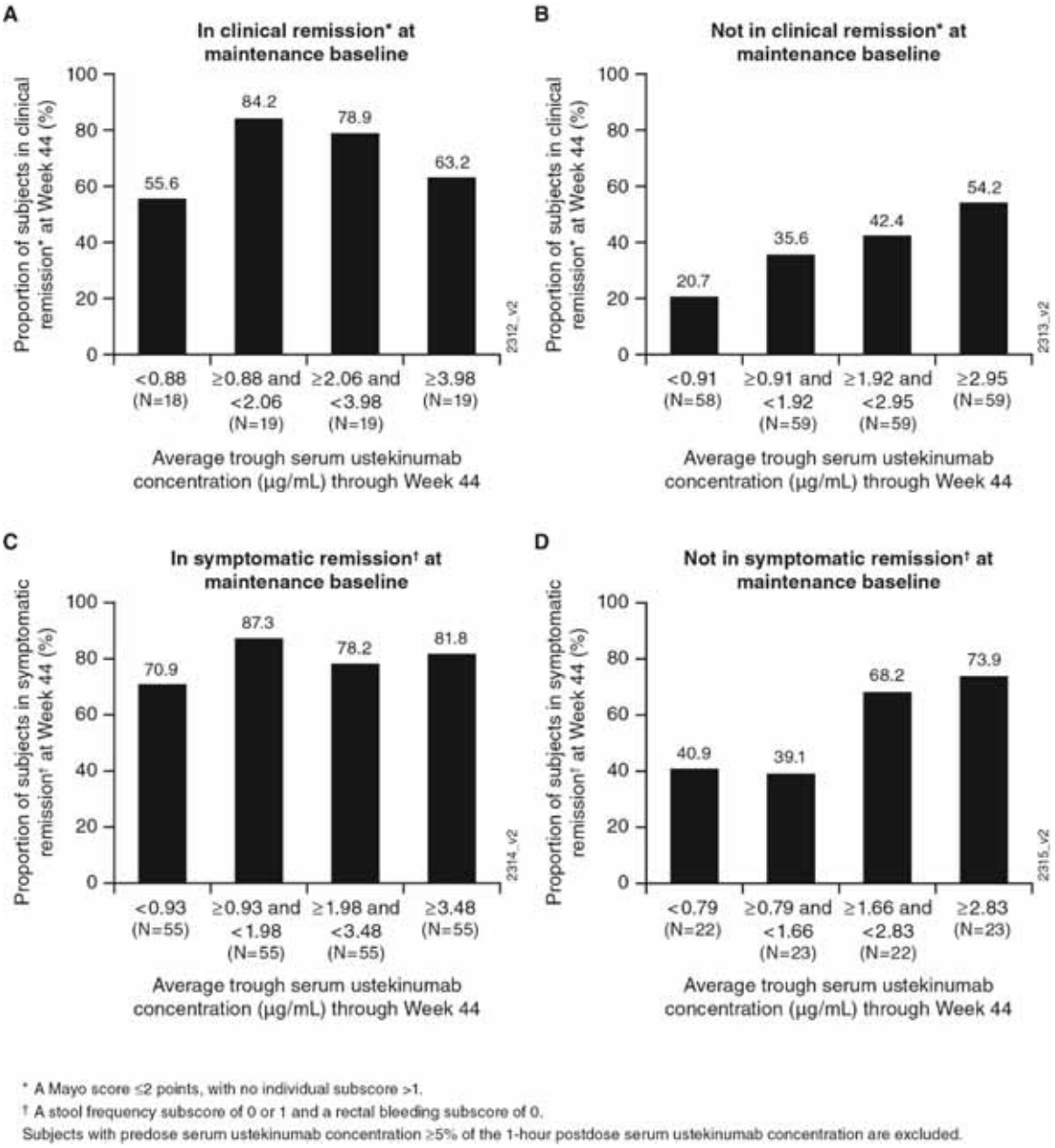
* A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
† Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
‡ Neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue.
§ Having both endoscopic healing and histologic healing.
Subjects with predose serum ustekinumab concentration ≥5% of the 1-hour postdose serum ustekinumab concentration are excluded.

Adapted from 表 2.7.3.6-付録-72, 表 2.7.3.6-付録-73, 表 2.7.3.6-付録-74, 表 2.7.3.6-付録-75

図 2.7.3.2-10 寛解維持試験 44 週目までの平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度と 44 週目の clinical remission（A），内視鏡的治癒（B），組織学的治癒（C）及び粘膜治癒（D）：寛解維持試験でランダム化され本剤の皮下投与を受けた被験者

生物学的製剤治療無効歴の有無の部分集団について，平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度の四分位数による区分で解析した場合でも，44 週目の clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒について，全体の集団と一致した曝露量と薬物応答との間の正の関係が認められた。特に，この傾向は，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者で治療無効歴なしの被験者と比較してより顕著に認められた（表 2.7.3.6-付録-76，表 2.7.3.6-付録-77，表 2.7.3.6-付録-78，表 2.7.3.6-付録-79）。

44 週目の clinical remission 及び 44 週目の symptomatic remission を寛解維持試験ベースラインのそれぞれの remission の状態（remission の有無）で評価すると，ベースラインで remission が得られていない被験者において曝露量と薬物応答の間に正の関係が顕著に認められた。この傾向は，ベースラインで remission が得られていた被験者では明らかではなかった（図 2.7.3.2-11）。これらのデータから，寛解導入療法で remission が得られなかった被験者では 90 mg q12w 投与よりも 90 mg q8w 投与でより高い有効性を得ることができ，寛解導入療法で remission が得られていた被験者では 90 mg q12w 投与及び 90 mg q8w 投与でおおむね同等の有効性が得られる可能性が示唆された。



* A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
† A stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
Subjects with predose serum ustekinumab concentration ≥5% of the 1-hour postdose serum ustekinumab concentration are excluded.

Adapted from 表 2.7.3.6-付録-80，表 2.7.3.6-付録-81，表 2.7.3.6-付録-82，表 2.7.3.6-付録-83

図 2.7.3.2-11 寛解維持試験ベースラインでの clinical remission 及び symptomatic remission 達成の有無による 44 週目までの平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度と 44 週目の Clinical remission（A，B）及び symptomatic remission（C，D）：寛解維持試験でランダム化され本剤の皮下投与を受けた被験者

2) 日本人集団

日本人集団について，両本剤群を併合し，平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度四分位数による区分の部分集団で臨床転帰に関する評価項目を達成した被験者の割合を要約した。

- 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度の最低濃度区分の第 1 四分位数未満，第 1 四分位数以上第 2 四分位数未満，第 2 四分

位数以上第 3 四分位数未満，最高濃度区分の第 3 四分位数以上の順に，37.5%（3/8 例），44.4%（4/9 例），22.2%（2/9 例），55.6%（5/9 例）であった（表 2.7.3.6-付録-84）。

- 44 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，同様の順に，75.0%（6/8 例），100.0%（9/9 例），88.9%（8/9 例）及び 77.8%（7/9 例）であった（表 2.7.3.6-付録-85）。
- 44 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，同様の順に， 37.5%（3/8 例），44.4%（4/9 例），44.4%（4/9 例），66.7%（6/9 例）であった（表 2.7.3.6-付録-85）。
- 44 週目の Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの平均変化量は，同様の順に，-5.0, -4.6，-5.8 及び-5.8 であった（表 2.7.3.6-付録-86）。
- 44 週目の partial Mayo スコアの寛解導入試験ベースラインからの平均変化量は，同様の順に，-4.3，-3.8，-4.8 及び-4.2 であった（表 2.7.3.6-付録-87）。

なお，平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度の四分位の数値は日本人集団と全体集団でおおむね類似していた（表 2.7.3.6-付録-72，表 2.7.3.6-付録-84）。

2.7.3.2.2.8 有効性及び免疫原性

(1) 全体集団

寛解維持試験の主要な有効性の解析対象集団 523 例のうち，44 週目までに 28 例（5.4%）が抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した。内訳は，プラセボ群 16 例，90 mg q12w 群 6 例，90 mg q8w 群 6 例であった。

全体として，抗ウステキヌマブ抗体の発現は，44 週目の clinical remission，44 週目の clinical response 及び 44 週目の内視鏡的治癒など複数の評価項目で評価される臨床効果に顕著な影響は及ぼさなかった（表 2.7.3.2-14，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.6）。

再ランダム化した被験者における 44 週目までの寛解維持試験期間の抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者の数（28 例）が少数であるため，これらの解釈には限界がある。

表 2.7.3.2-14 寛解維持試験 44 週目までの抗ウステキヌマブ抗体陽性／陰性による 44 週目に clinical remission，clinical response 及び内視鏡的治癒が得られた被験者：ランダム化された薬物動態解析対象集団

	Placebo SC [a] (N=175)		Ustekinumab 90 mg SC q8w and q12w combined (N=348)	
	Positive for antibodies to ustekinumab at any time	Negative for antibodies to ustekinumab at any time	Positive for antibodies to ustekinumab at any time	Negative for antibodies to ustekinumab at any time
N	16	159	12	336
Subjects in clinical remission [b]	4 (25.0%)	38 (23.9%)	3 (25.0%)	140 (41.7%)
Subjects in clinical response [c]	6 (37.5%)	78 (49.1%)	9 (75.0%)	249 (74.1%)
Subjects with endoscopic healing [d]	5 (31.3%)	45 (28.3%)	6 (50.0%)	159 (47.3%)

IV=intravenous; PK=pharmacokinetics; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A decrease from baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
d: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTPKIR06A, AttTPKIR07

(2) 日本人集団

本剤を投与された被験者のうち，44 週目の最終来院時までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった被験者は，3 例（プラセボ群 2 例，90 mg q12w 群 1 例）であった。このため，日本人集団では，抗ウステキヌマブ抗体の発現が本剤の有効性に及ぼす影響は評価しなかった（表 2.7.3.6-付録-37）。

2.7.3.2.3 内視鏡検査の施設評価を用いた臨床評価項目の解析

Mayo 内視鏡検査サブスコアは，各施設の内視鏡医による評価と中央判定者による内視鏡検査ビデオでの評価の両方に基づいて最終的に報告されたスコアを用いた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec3.9.4.2）。内視鏡検査サブスコアを用いた有効性の評価は，潰瘍性大腸炎患者を対象とした従来の第 III 相試験では各施設の内視鏡医による評価を用いて行っており，中央判定者による評価を含めることは比較的新しい手順となる。したがって，他剤の過去の試験結果との比較を容易にするために，寛解導入試験 8 週目及び寛解維持試験 44 週目の clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response，粘膜治癒及び内視鏡検査正常化（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec3.9.5）について各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく解析を実施した。

2.7.3.2.3.1 全体集団

(1) 寛解導入試験

各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく評価で，8 週目に clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response 及び粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び

～6 mg/kg 群で有意に高かった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.2-15）。8 週目の内視鏡検査正常化が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群では有意に高かったが，～ 6 mg/kg 群では有意差は認められなかった。

内視鏡検査サブスコアを用いて算出した各評価項目を達成した被験者の割合は，中央判定者による評価を含む最終報告の内視鏡検査サブスコアを用いた結果と比較して各施設の内視鏡検査サブスコアを用いた結果では，すべての投与群において総じて高かった。各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく治療効果（本剤群とプラセボ群の差）は，最終報告の内視鏡検査サブスコアに基づく結果と比較して，内視鏡的治癒でわずかに大きく，その他の評価項目ではおおむね類似していた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.2.5）。

表 2.7.3.2-15 各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく寛解導入試験 8 週目の主要な臨床転帰：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	~6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322
Subjects in clinical remission [b]	22 (6.9%)	57 (17.8%)*	61 (18.9%)*
Subjects with endoscopic healing [c]	60 (18.8%)	111 (34.7%)*	120 (37.3%)*
Subjects in clinical response [d]	102 (32.0%)	169 (52.8%)*	202 (62.7%)*
Subjects with mucosal healing [e]	30/312 (9.6%)	78/313 (24.9%)*	71/311 (22.8%)*
Subjects with endoscopic normalization [f]	11 (3.4%)	27 (8.4%) †	21 (6.5%)

* p<0.001.
† p<0.05.
IV=intravenous.
a: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
d: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
e: A combination of endoscopic healing (Mayo endoscopy score of 0 or 1) and histologic healing (neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).
f: A Mayo endoscopy subscore of 0 (ie, endoscopic normalization).

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCREM10_G, AttTEFENDO02, AttTEFCRES02, AttTEFMUCO02, AttTEFENDO07

(2) 寛解維持試験

各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく評価で，44 週目に clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response，粘膜治癒及び内視鏡検査正常化が得られた被験者の割合はプラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p<0.001；表 2.7.3.2-16）。

内視鏡検査サブスコアを用いて算出した各評価項目では，中央判定者による評価を含む最終報告の内視鏡検査サブスコアを用いた結果と比較して各施設の内視鏡検査サブスコアを用いた結果でのレスポンスがすべての投与群で高かった。各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく治療効果は，中央判定者による評価を経た最終報告の内視鏡検査サブスコアに基づく結果とおおむね一致していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.4.1.7）。

表 2.7.3.2-16 各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく寛解維持試験 44 週目の主要な臨床転帰：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab SC	
	Placebo SC [a]	90 mg q12w	90 mg q8w
Primary efficacy analysis set	175	172	176
Subjects in clinical remission [b]	45 (25.7%)	75 (43.6%) *	84 (47.7%) *
Subjects maintaining clinical response [c]	82 (46.9%)	119 (69.2%) *	128 (72.7%) *
Subjects with endoscopic healing [d]	58 (33.1%)	93 (54.1%) *	104 (59.1%) *
Subjects with mucosal healing [e]	46/171 (26.9%)	73/168 (43.5%) *	89/172 (51.7%) *
Subjects with endoscopic normalization [f]	25 (14.3%)	54 (31.4%) *	55 (31.3%) *

* p<0.001.
IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
d: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
e: A combination of endoscopic healing (Mayo endoscopy score of 0 or 1) and histologic healing (neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).
f: A Mayo endoscopy subscore of 0 (ie, endoscopic normalization).
Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM01H_G, AttTEFCRES03, AttTEFENDO03, AttTEFMUCO04, AttTEFMUCO05

2.7.3.2.3.2 日本人集団

各施設で評価された Mayo 内視鏡検査サブスコアを用いて算出した clinical remission を達成した被験者の割合は，寛解導入試験では，プラセボ群 2.9%（1/34 例），130 mg 群 20.6%（7/34 例），～ 6 mg/kg 群では 15.4%（6/39 例）であり（表 2.7.3.6-付録-88），寛解維持試験ではプラセボ群 28.6%（8/28 例），90 mg q12w 群 63.2%（12/19 例），90 mg q8w 群では 30.0%（6/20 例）であった（表 2.7.3.6-付録-89）。

2.7.3.2.4 評価項目としての粘膜治癒を支持する根拠

粘膜治癒に関するデータは，2.7.3.2.1.1 (1) 3) c)，2.7.3.2.1.1 (2) 3) c)，2.7.3.2.2.1 (1) 3) c)，2.7.3.2.2.1 (2) 3) c)に示した。粘膜治癒の評価項目としての選択の妥当性は，【5.3.5.3】Histologic and Mucosal Healing Position Paper/Sec1.2 に示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

寛解導入試験及び寛解維持試験の有効性データについては，これら 2 試験が異なる治療段階に基づくため，試験間のデータの併合及び比較を行わなかった。

寛解導入試験でランダム化された対象集団及び寛解維持試験で再ランダム化された対象集団のそれぞれについて，人口統計学的特性，疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴を表 2.7.3.3-1 に示し，寛解導入試験及び寛解維持試験の部分集団解析の結果を 2.7.3.3.3 に示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 全体集団

寛解導入試験の対象集団の特性は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者集団の特性の代表的なものであった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec4.2, Sec 4.3）。

寛解維持試験の被験者全員が寛解導入試験からの移行であった。本剤の静脈内投与に clinical response が得られ寛解維持試験で再ランダム化された主要な有効性の解析対象集団の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴（寛解導入試験の 0 週目の調査）は，寛解導入試験の対象集団とおおむね一致していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec4.2, Sec4.3）。

表 2.7.3.3-1 寛解導入試験及び寛解維持試験の人口統計学的特性，疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴：主要な有効性の解析対象集団

	Induction Study	Maintenance Study [a]
Primary efficacy analysis set	961	523
Demographic characteristics		
Sex		
Male	582 (60.6%)	297 (56.8%)
Female	379 (39.4%)	226 (43.2%)
Race		
White	730 (76.0%)	387 (74.0%)
Black or African American	9 (0.9%)	6 (1.1%)
Asian	143 (14.9%)	87 (16.6%)
Other	30 (3.1%)	17 (3.3%)
Unknown/not reported	49 (5.1%)	26 (5.0%)
Region		
Asia	133 (13.8%)	78 (14.9%)
Eastern Europe	368 (38.3%)	215 (41.1%)
Rest of world	460 (47.9%)	230 (44.0%)
Median age (years)	41.0	40.0
Median weight (kg)	71.20	70.00
UC disease characteristics		
Median UC disease duration (years)	5.97	6.05
Median Mayo score	9.0	9.0
Extent of disease = extensive	436 (45.7%)	246 (47.1%)
Endoscopy subscore = 3 (severe disease)	668 (69.5%)	350 (66.9%)
Median CRP (mg/L) [b]	4.7	3.58
Median fecal lactoferrin (µg/g) [c]	186.7	182.5
Median fecal calprotectin (mg/kg) [d]	1392.0	1437.0
UC-related concomitant medication	867 (90.2%)	469 (89.7%)
Corticosteroid use	498 (51.8%)	273 (52.2%)
Corticosteroids excluding budesonide and beclomethasone dipropionate	427 (44.4%)	233 (44.6%)
Budesonide	69 (7.2%)	43 (8.2%)
Beclomethasone dipropionate	7 (0.7%)	3 (0.6%)
Immunomodulatory drugs	271 (28.2%)	139 (26.6%)
6-MP/AZA	261 (27.2%)	135 (25.8%)
MTX	10 (1.0%)	4 (0.8%)
Aminosalicylates	660 (68.7%)	370 (70.7%)

表 2.7.3.3-1 寛解導入試験及び寛解維持試験の人口統計学的特性，疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴：主要な有効性の解析対象集団（続き）

	Induction Study	Maintenance Study [a]
UC-related medication history		
Subjects with inadequate response, intolerance, or dependence to corticosteroids and/or 6-MP/AZA	903 (94.0%)	489 (93.5%)
Corticosteroids	776 (80.7%)	405 (77.4%)
6-MP/AZA	530 (55.2%)	284 (54.3%)
Subjects without a history of biologic failure	470 (48.9%)	274 (52.4%)
Biologic-naïve	443 (46.1%)	258 (49.3%)
Biologic-experienced, but not documented failure	27 (2.8%)	16 (3.1%)
Subjects with a history of biologic failure	491 (51.1%)	249 (47.6%)
At least one anti-TNF (regardless of vedolizumab)	485 (50.5%)	247 (47.2%)
Only anti-TNF (not to vedolizumab)	325 (33.8%)	177 (33.8%)
Vedolizumab (regardless of anti-TNF)	166 (17.3%)	72 (13.8%)
Any anti-TNF and vedolizumab	160 (16.6%)	70 (13.4%)

6-MP=6-mercaptopurine; AZA=azathioprine; CRP=C-reactive protein; MTX=methotrexate; TNF=tumor necrosis factor; UC=ulcerative colitis.
a: Primary population; data recorded at Week 0 of the induction study (ie, induction baseline).
b: Abnormal CRP was defined as CRP >3 mg/L.
c: Abnormal fecal lactoferrin was defined as fecal lactoferrin >7.24 µg/g.
d: Abnormal fecal calprotectin was defined as fecal calprotectin >250 mg/kg.

Adapted from Induction 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTSIDEM01, AttTSIDEM02, AttTEFMAYO03, AttTSICM01, AttTSIMH04, AttTSIMH06;
and 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTSIDEM02, AttTSIDEM03, AttTEFMAYO08, AttTSICM01, AttTSICM02, AttTSICM03.

2.7.3.3.1.2　日本人集団

・ 寛解導入試験でランダム化された被験者の 64.5%が男性であり，年齢の中央値は 41.0 歳，体重の中央値は 60.40 kg であった（表 2.7.3.6-付録-90）。

寛解維持試験で再ランダム化された被験者の 55.2%が男性であり，年齢の中央値は 42.0 歳，体重の中央値は 61.30 kg であった（表 2.7.3.6-付録-91）。

・ 寛解導入試験でランダム化された被験者について，寛解導入試験ベースラインにおける罹患期間の中央値は 6.5 年，重症の潰瘍性大腸炎の被験者の割合は 2.8%，Mayo スコアの中央値は 8.0（プラセボ群，130 mg 群，～6 mg/kg 群で，それぞれ 8.0，8.0，9.0，以下同順），CRP の中央値は 1.8 mg/L（1.1 mg/L，2.4 mg/L，3.3 mg/L），便中カルプロテクチンの中央値は 1220.5 mg/kg（1081.0 mg/kg，1309.5 mg/kg，1388.0 mg/kg），便中ラクトフェリンの中央値は 138.3 µg/g（107.3 µg/g，118.3 µg/g，245.2 µg/g）であった（表 2.7.3.6-付録-92）。寛解導入試験ベースラインでのコルチコステロイド併用ありの被験者は 39.3%（35.3%，35.3%，46.2%），免疫調節薬併用ありの被験者は 53.3%，5-ASA 併用ありの被験者は 87.9%であった（表 2.7.3.6-付録-94）。寛解導入試験ベースラインでの生物学的製剤治療無効歴がない被験者の割合は 37.4%（38.2%，38.2%，35.9%)であり，治療無効歴ありが 62.6%（61.8%，61.8%，64.1%）であった（表 2.7.3.6-付録-96）。

・ 寛解維持試験で再ランダム化された被験者について，寛解導入試験ベースラインにおける罹患期間の中央値は 7.07 年，重症の潰瘍性大腸炎の被験者の割合は 4.5%であった。寛解維持試験ベースラインにおける Mayo スコアの中央値は 4.0（プラセボ群，90 mg q12w 群，90 mg q8w 群で，それぞれ 4.0，4.0，4.0，以下同順），CRP の中央値は 0.66 mg/L（0.49 mg/L，0.46 mg/L，0.86 mg/L），便中カルプロテクチンの中央値は 338.00 mg/kg（168.00 mg/kg，489.00 mg/kg，397.00 mg/kg），便中ラクトフェリンの中央値は 21.35 µg/g（11.68 µg/g，55.76 µg/g，17.60 µg/g）であった（表 2.7.3.6-付録-93）。寛解導入試験ベースラインでのコルチコステロイド併用ありの被験者は 38.8%（35.7%，31.6%，50.0%），免疫調節薬併用ありの被験者は 50.7%，5-ASA 併用ありの被験者は 86.6%であった（表 2.7.3.6-付録-95）。寛解導入試験ベースラインでの生物学的製剤治療無効歴のない被験者の割合は 37.3%（35.7%，42.1%，35.0%），治療無効歴ありが 62.7%（64.3%，57.9%，65.0%）であった（表 2.7.3.6-付録-97）。

・ 寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者の割合は，19.4%［25.0%（7/28 例），15.8%（3/19 例），15.0%（3/20 例）］であり，内視鏡的治癒が得られていた被験者の割合は，29.9%［39.3%（11/28 例），21.1%（4/19 例），25%（5/20 例）］であった（表 2.7.3.6-付録-93）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

寛解導入試験及び寛解維持試験は異なる治療段階に基づくため，試験間の比較は行わなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本剤の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 2 試験は異なる治療段階に基づくため，部分集団のための併合解析は行わなかった。寛解導入試験及び寛解維持試験について個別に部分集団解析を示す。

2.7.3.3.3.1 寛解導入試験

主要評価項目である 8 週目の clinical remission に対して，本剤による寛解導入療法の効果は，130 mg 群及び～6 mg/kg 群でともに，以下の層別因子による各部分集団と全体集団でおおむね一致していた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.2.1.2）。

・ ベースラインの人口統計学的特性

・ ベースラインの疾患特性

・ ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬

・ 潰瘍性大腸炎に対する前治療歴

コルチコステロイド又は免疫調節薬の併用の有無を問わず（本剤が単独療法であるか併用療法であるかを問わず），一貫した有効性が認められた。更に，生物学的製剤治療無効歴の有無別の治療効果は，全体集団の結果と一致していた。生物学的製剤治療無効歴の有無別の部分集団による臨床転帰の詳細は 2.7.3.3.3.1 (1)に示した。

ベースラインの内視鏡検査サブスコア（2：中等症又は 3：重症）に基づく部分集団解析では，各部分集団での本剤の治療効果は全体集団の結果とほぼ一致していたが，8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，ベースライン時の Mayo 内視鏡検査サブスコア 2（プラセボ群，130 mg 群，～6 mg/kg 群で，それぞれ 11.7%， 23.9%，28.4%，以下同順）の被験者に比べ，サブスコアが 3（2.3%，11.4%，11.2%）の被験者で，各投与群ともに低かった【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCREM25_G）。Clinical remission（内視鏡検査サブスコア 1 以下）の達成には，ベースラインで重症の内視鏡的疾患がみられる被験者ではサブスコアが少なくとも 2 減少しなければならないため，8 週目のような治療早期に clinical remission を達成することは困難であることを示唆している。ベースラインの Mayo 内視鏡検査サブスコア 2 の被験者のうち，clinical remission が得られた被験者の割合は，130 mg 群と比較して～ 6 mg/kg 群で高かったが，サブスコア 3 の被験者では 130 mg 群と～6 mg/kg 群で同程度であった。

多数の部分集団解析が実施されたが，その中には各グループの被験者数が限定されるものもあり，これらの部分集団解析で認められたばらつきによって寛解導入試験の結果の一般化可能性が損われるわけではないと考えられる。

(1) 生物学的製剤治療無効歴の有無による臨床転帰

寛解導入試験の被験者のうち，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の割合は 51.1%，治療無効歴なしの被験者の割合は 48.9%であった（2.7.3.2.1）。

主要評価項目である 8 週目の clinical remission，主な副次評価項目である 8 週目の内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善），8 週目の clinical response 及び 8 週目の粘膜治癒（事後解析）では，生物学的製剤治療無効歴の有無で部分集団解析を行った。治療無効歴あり／なしのいずれにおいても，8 週目で clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response 及び粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で高かった（いずれも $p<0.025$；表 2.7.3.3-2）。

治療効果は生物学的製剤治療無効歴のある被験者と治療無効歴なしの被験者との間でおおむね同様であったが，各評価項目を達成した被験者の割合は，いずれの投与群でも生物学的製剤治療無効歴のない被験者が治療無効歴のある被験者と比べて一貫して高かった。

表 2.7.3.3-2 生物学的製剤治療無効歴の有無による寛解導入試験 8 週目の Clinical Remission，内視鏡的治癒，Clinical Response 及び粘膜治癒：主要な有効性の解析対象集団

	Biologic Failure			Not Biologic Failure		
		Ustekinumab IV			Ustekinumab IV	
Endpoint	**Placebo IV**	**130 mg**	**~6 mg/kg [a]**	**Placebo IV**	**130 mg**	**~6 mg/kg [a]**
Primary efficacy analysis set	319	320	322	319	320	322
N	161	164	166	158	156	156
Clinical remission [b]	2 (1.2%)	19 (11.6%)*	21 (12.7%)*	15 (9.5%)	31 (19.9%)†	29 (18.6%)†
Endoscopic healing [c]	11 (6.8%)	30 (18.3%)†	35 (21.1%)*	33 (20.9%)	54 (34.6%)†	52 (33.3%)†
Clinical response [d]	44 (27.3%)	74 (45.1%)*	95 (57.2%)*	56 (35.4%)	90 (57.7%)*	104 (66.7%)*
Mucosal healing [e]	6/161 (3.7%)	22/161 (13.7%)†	22/166 (13.3%)†	22/155 (14.2%)	42/155 (27.1%)†	36/149 (24.2%)†

* p≤0.001.
† p≤0.05.
IV=intravenous.
a: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
d: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
e: A combination of endoscopic healing (ie, a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1) and histologic healing (ie, neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCREM12_G, AttTEFENDO05, AttTEFCRES03, and 表 2.7.3.6-付録-98

日本人集団において，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者集団及び治療無効歴ありの被験者集団における clinical remission 及び clinical response の割合を【5.3.5.3.3】TJPEFCREM12_G, TJPEFCRES03 に示した。全体集団と同様に，いずれの投与群でも生物学的製剤治療無効歴のない被験者が治療無効歴のある被験者と比べて一貫して高かった。

(2) 生物学的製剤治療無効歴のプロファイルによる臨床転帰

8 週目の clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response 及び粘膜治癒について，潰瘍性大腸炎患者に対する一般的な治療アルゴリズムを勘案した場合に起こりうる生物学的製剤治療無効歴のプロファイル［生物学的製剤未治療，1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴あり（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない），抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴あり］に基づき，事後解析を行った（表 2.7.3.3-3；【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec6.4.2.4.2）。

- 生物学的製剤未治療の被験者における有効性
  - 生物学的製剤未治療の被験者は，寛解導入試験の全被験者の 46.1%であり，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者の 94.3%（443/470 例）を占めていた。
  - したがって，この部分集団での有効性は，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者の結果と一致していた（2.7.3.3.3.1 (1)，表 2.7.3.3-3）。

- 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴のある被験者（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない）における有効性
  - 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴のある被験者（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない）は全寛解導入試験被験者の 50.5%であり，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の 98.8%（485/491 例）を占めていた。
  - したがって，この部分集団の有効性は，生物学的製剤治療無効歴のある被験者の結果とほぼ一致していた（2.7.3.3.3.1 (1)）。
  - 抗 TNF 薬に対する一次無効の被験者

    1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴のある被験者（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない）のうち，48.5%（235/485 例）が 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する一次無効の被験者であった。この部分集団では，8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，全体的に有効性は低いものの，プラセボ群（2.6%）と比較して 130 mg 群（6.4%）及び～ 6 mg/kg 群（13.8%）で数値的に高かった。また，～6 mg/kg 群の被験者の割合は 130 mg 群の 2 倍であった（【5.3.5.1.1-1】 UCO3001/Induction/CSR/Sec6.2.1.2/AttGEFCREM04A_G, AttGEFCREM04b_G）。
- 抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴のある被験者における有効性
  - 抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴のある被験者は，寛解導入試験でランダム化された被験者の 16.6%（160/961 例）であり，生物学的製剤治療無効歴のある被験者の 32.6%（160/491 例）であった。
  - これらの被験者は，これまでに実施された潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験の対象集団の中で最も効果が得られにくい患者集団と考えられた。この部分集団では，8 週目で clinical response 及び内視鏡的治癒が得られた被験者の割合が，プラセボ群と比較して両本剤群で数値的に高かった（表 2.7.3.3-3）。ただし，症例数が少ないため，これらのデータの解釈には限界がある。

表 2.7.3.3-3 生物学的製剤治療無効歴のプロファイルによる寛解導入試験 8 週目の Clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response 及び粘膜治癒：主要な有効性の解析対象集団

	Biologic naïve			Biologic failure to at least 1 anti-TNF			Biologic failure to at least 1 anti-TNF and vedolizumab		
		Ustekinumab IV			Ustekinumab IV			Ustekinumab IV	
Endpoint	**Pbo IV**	**130 mg**	**~6 mg/kg[a]**	**Pbo IV**	**130 mg**	**~6 mg/kg[a]**	**Pbo IV**	**130 mg**	**~6 mg/kg[a]**
N	151	145	147	159	162	164	47	55	58
Clinical remission [b]	9.9%	20.7%†	18.4%†	1.3%	11.1%*	12.8%*	0	10.9%†	10.3%†
Endoscopic healing [c]	21.2%	35.2%†	33.3%†	6.9%	17.9%†	21.3%*	10.6%	14.5%	20.7%
Clinical response[d]	35.8%	57.9%*	66.7%*	27.0%	45.1%*	57.3%*	27.7%	40.0%	51.7%†
Mucosal healing [e]	14.2% (21/148)	27.1%† (39/144)	23.6%† (33/140)	3.8% (6/159)	13.2%† (21/159)	13.4%† (22/164)	6.4% (3/47)	11.1% (6/54)	10.3% (6/58)

* p<0.001.
† p<0.05.
IV=intravenous; Pbo=placebo; TNF=tumor necrosis factor.
a: weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
d: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
e: A combination of endoscopic healing (ie, a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1) and histologic healing (ie, neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFKEY03, AttTEFKEY02, AttTEFKEY01

2.7.3.3.3.2　寛解維持試験

主要評価項目である 44 週目の clinical remission について，本剤による寛解維持療法の効果は，90 mg q8w 及び 90 mg q12w 投与でともに，以下の層別因子による各部分集団と全体集団でおおむね一致していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec6.2.1.2, Sec6.4.1.6.3）。

- 人口統計学的特性（寛解導入試験ベースラインの体重の四分位数を含む）
- 潰瘍性大腸炎の疾患特性（寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時）
- 潰瘍性大腸炎に対する併用薬（寛解導入試験ベースライン時）
- 潰瘍性大腸炎に対する前治療歴
- 寛解維持試験の層別因子

コルチコステロイド又は免疫調節薬の併用の有無を問わず（本剤が単独療法であるか併用療法であるかを問わず），一貫した有効性が認められた。更に，生物学的製剤治療無効歴の有無別の治療効果は，全体集団の結果と一致していた。生物学的製剤治療無効歴の有無別の部分集団による臨床転帰の詳細を 2.7.3.3.3.2 (3)に示した。

寛解導入試験の投与方法による部分集団解析では，寛解導入試験でランダム化された被験者のすべての投与群［～ 6 mg/kg 群，130 mg 群，プラセボ（0 週目）→～ 6 mg/kg（8 週目）群］で寛解維持療法の効果はほぼ一致していた。

しかし，130 mg 群又はプラセボ（0 週目）→～6 mg/kg（8 週目）群では，寛解維持療法効果が（特に 90 mg q12w 群で）低くなることが示唆された。ただし，これは再ランダム化された被験

者の比較的少数例での部分集団（1 群 45～70 例）に基づくものであるため，治療効果の推定値の変動範囲は大きくなっていることに留意する必要がある。

多数の部分集団解析が実施されたが，その中には各グループの被験者数が限定されるものもあり，これらの部分集団解析で認められたばらつきによって寛解維持試験の結果の一般化可能性が損われるわけではないと考えられる。

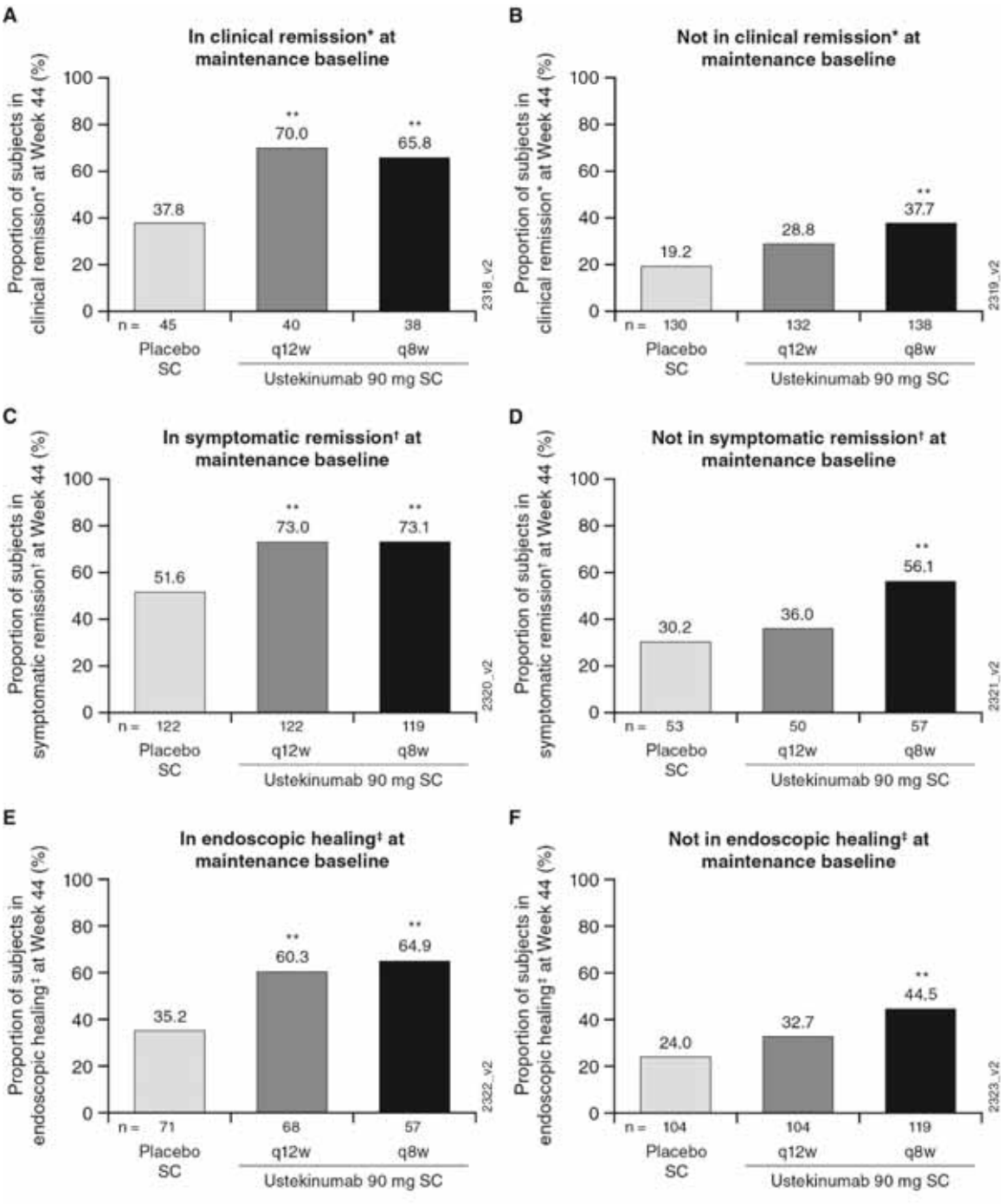
(1) 寛解維持試験ベースラインの臨床転帰で層別化した 44 週目の臨床転帰

寛解維持試験の 2 つの投与方法の有効性を比較検討するため，以下の部分集団解析を実施した：

- 寛解維持試験ベースラインでの clinical remission 達成の有無による 44 週目の clinical remission
- 寛解維持試験ベースラインでの symptomatic remission 達成の有無による 44 週目の symptomatic remission
- 寛解維持試験ベースラインでの内視鏡的治癒達成の有無による 44 週目の内視鏡的治癒

これらの解析は，寛解維持試験のベースラインで内視鏡的治癒が得られていた被験者における 44 週目の内視鏡的治癒を除いてすべて事後解析であった。なお，寛解維持試験は，寛解維持試験ベースラインの clinical remission によって層別化されている。

これらの解析で，寛解維持試験のベースラインで clinical remission，symptomatic remission 又は内視鏡的治癒が得られていた被験者での，44 週目のそれぞれの評価項目に対する本剤 90 mg q12w 及び 90 mg q8w 投与の有効性は同様であった。しかし，寛解維持試験のベースラインで評価項目が達成されていなかった被験者では，90 mg q8w 群で 90 mg q12w 群よりも 44 週目の評価項目の有効性が高いことが示された。それは 3 つの評価項目で一貫していた（図 2.7.3.3-1）。



* A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
† A stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
‡ An endoscopy subscore of 0 or 1.
** p<0.05

Adapted from 表 2.7.3.6-付録-99, 表 2.7.3.6-付録-100, 表 2.7.3.6-付録-38, 表 2.7.3.6-付録-101, 表 2.7.3.6-付録-102 and 【5.3.5.1.1-2】
UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFENDO02

図 2.7.3.3-1 寛解維持試験ベースラインでの各評価項目達成の有無による 44 週目の Clinical remission（A，B），symptomatic remission（C，D）及び内視鏡的治癒（E，F）：主要な有効性の解析対象集団

日本人集団において，寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群，90 mg q12w 群，

90 mg q8w 群でそれぞれ 42.9%（3/7 例），66.7%（2/3 例），33.3%（1/3 例）であり（表 2.7.3.6-付録-103），寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていなかった被験者における 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，それぞれ 19.0%（4/21 例），43.8%（7/16 例），23.5%（4/17 例）であった（表 2.7.3.6-付録-104）。

寛解維持試験ベースラインで symptomatic remission が得られていた被験者における 44 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，同様の順にそれぞれ 60.0%（12/20 例），85.7%（12/14 例），75.0%（9/12 例）であり（表 2.7.3.6-付録-105），寛解維持試験ベースラインで symptomatic remission が得られていなかった被験者における 44 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，それぞれ 12.5%（1/8 例），40.0%（2/5 例），37.5%（3/8 例）であった（表 2.7.3.6-付録-106）。

寛解維持試験ベースラインで内視鏡的治癒が得られていた被験者における 44 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，同様の順にそれぞれ 36.4%（4/11 例），75.0%（3/4 例），40.0%（2/5 例）であり（表 2.7.3.6-付録-107），寛解維持試験ベースラインで内視鏡的治癒が得られていなかった被験者における 44 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，それぞれ 23.5%（4/17 例），40.0%（6/15 例），40.0%（6/15 例）であった（表 2.7.3.6-付録-108）。

(2) ベースラインの炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）で層別化した臨床転帰

44 週目の clinical remission，44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒，44 週目のコルチコステロイド free remission，及び 44 週目までの clinical remission の維持について，寛解導入試験及び寛解維持試験ベースラインの炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）濃度に基づき，本剤 90 mg q12w 及び 90 mg q8w 投与の有効性を比較した。

全体的に，寛解導入試験又は寛解維持試験ベースラインのいずれかで高い炎症状態にあること（CRP 及び／又は便中炎症マーカーが高濃度）が認められた被験者では，いずれの臨床評価項目でも両本剤群でプラセボ群より高い有効性が認められ，90 mg q8w 群で 90 mg q12w 群よりも一貫して有効性が高かった。一方，ベースラインで低い炎症状態にある被験者では，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でほぼ同様の有効性を示した。

(3) 生物学的製剤治療無効歴の有無による臨床転帰

寛解維持試験の被験者のうち，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の割合は 47.6%，なしの被験者の割合は 52.4%であった（2.7.3.2.2）。本試験では，生物学的製剤治療無効歴の有無によって層別化しなかったが，事後の要約により，人口統計学的特性，寛解導入試験及び寛解維持試験ベースラインの潰瘍性大腸炎の疾患特性，寛解導入試験ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬の使用，潰瘍性大腸炎に対する前治療歴が，被験者の生物学的製剤治療無効歴の有無を問わず投与群間で均衡がとれていることが示された。

生物学的製剤治療無効歴あり又はなしのいずれの被験者においても，主要評価項目，主な副次評価項目を達成した被験者の割合及び 44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で高かった（表 2.7.3.3-4）。

生物学的製剤治療無効歴のある被験者では，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で治療効果が高いという一貫した傾向が認められた。この傾向は治療無効歴なしの集団では認められなかった。90 mg q8w 群では，治療効果は生物学的製剤治療無効歴あり及びなしの集団で類似していた。

4 番目の主な副次評価項目である寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持は，寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者（再ランダム化された集団の約 25%）の集団に基づくため（すなわち，これは部分集団の中の部分集団解析である），この結果の解釈は被験者数が少ないことによる限界がある。

寛解導入試験の結果と同様に，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者では，各評価項目を達成した被験者の割合はすべての投与群で一貫して高かった。

表 2.7.3.3-4 生物学的製剤治療無効歴の有無による寛解維持試験 44 週目の主要な評価項目の有効性：主要な有効性の解析対象集団

	Biologic Failure			Not Biologic Failure		
		Ustekinumab SC			Ustekinumab SC	
Endpoint	**Placebo SC[a]**	**90 mg q12w**	**90 mg q8w**	**Placebo SC[a]**	**90 mg q12w**	**90 mg q8w**
Primary efficacy analysis set	88	70	91	87	102	85
Clinical remission [b]	15 (17.0%)	16 (22.9%) †	36 (39.6%) *	27 (31.0%)	50 (49.0%) †	41 (48.2%) †
Clinical response [c]	34 (38.6%)	39 (55.7%) †	59 (64.8%) *	44 (50.6%)	78 (76.5%) *	66 (77.6%) *
Endoscopic healing [d]	20 (22.7%)	18 (25.7%)	41 (45.1%) *	30 (34.5%)	57 (55.9%) †	49 (57.6%) †
Corticosteroid-free clinical remission	14 (15.9%)	16 (22.9%) †	34 (37.4%) *	27 (31.0%)	49 (48.0%) †	40 (47.1%) †
Maintenance of clinical remission [e]	8/20 (40.0%)	3/8 (37.5%)	10/20 (50.0%)	9/25 (36.0%)	23/32 (71.9%) †	12/18 (66.7%)
Mucosal healing [f]	16/87 (18.4%)	16/70 (22.9%)	36/89 (40.4%) *	25/83 (30.1%)	50/100 (50.0%) †	43/83 (51.8%) †

* p<0.001.
† p<0.05.
IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
d: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
e: Among subjects in clinical remission at maintenance baseline.
f: A combination of endoscopic healing (ie, a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1) and histologic healing (ie, neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFCREM11_G, AttTEFCRES04, AttTEFENDO04, AttTEFCREM03C_G, AttTEFCREM04A_G, AttTEFMUCO06

日本人集団において，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者集団及び生物学的製剤治療無効歴のある被験者集団における clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合を【5.3.5.3.3】TJPEFCREM11_G，TJPEFCRES04 に示した。日本人集団においても，両本剤群において，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者では，clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合は，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者のものと比較して高かった。

(4) 生物学的製剤治療無効歴のプロファイルによる臨床転帰

44 週目の clinical remission，44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒，44 週目のコルチコステロイド free remission，及び 44 週目までの clinical remission の維持について，以下の生物学的製剤治療無効歴プロファイルに基づき有効性を評価した：生物学的製剤未治療，1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴あり（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない），抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴あり（表 2.7.3.3-5，【5.3.5.1.1-2】CNTO1275UCO3001/Maintenance/Sec6.4.1.6.1.2）。これらの部分集団は，一般的な潰瘍性大腸炎患者に対する治療を行う上で代表的に区分される患者集団であり，記載順が後ろの部分集団ほど難治性の高い患者集団と考えられる。

- 生物学的製剤未治療の被験者における有効性
  - 生物学的製剤未治療の被験者は再ランダム化された被験者の 49.3%であり，その 94.2%（258/274 例）は生物学的製剤治療無効歴なしの被験者であった。
  - 生物学的製剤未治療の被験者の部分集団では，有効性プロファイルは生物学的製剤治療無効歴なしの集団のものと類似していた。
- 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴のある被験者（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない）における有効性
  - 1 剤以上の抗 TNF 薬に対する治療無効歴のある被験者（ベドリズマブに対する治療無効歴の有無を問わない）は再ランダム化された被験者の 47.2%であり，その 99.2%（247/249 例）が生物学的製剤治療無効歴のある被験者であった。
  - この部分集団は生物学的製剤治療無効歴のある被験者の集団とほぼ同じであるため，この部分集団の結果は 2.7.3.3.3.1 (3)に示した生物学的製剤治療歴のある部分集団の結果が反映される。
- 抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴のある被験者における有効性
  - 抗 TNF 薬及びベドリズマブの両方に対する治療無効歴のある被験者は，これまでに実施された潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験の対象集団の中で最も効果が得られにくい患者集団であると考えられる。これらの被験者は，再ランダム化された被験者の 13.4%であり，生物学的製剤治療無効歴のある被験者の 28.1%（70/249 例）であった。
  - 各臨床評価項目を達成したこの部分集団の被験者の割合は，全体的にレスポンスが低いものの，プラセボ群と比較して両本剤群で数値的に高かった。生物学的製剤治療無効歴のある集団の結果と同様に，90 mg q8w の治療効果は 90 mg q12w よりも大きかった。ただし，症例数が少ないため，これらのデータの解釈には限界がある。

表 2.7.3.3-5 生物学的製剤治療無効歴のプロファイルによる寛解維持試験 44 週目の主要な評価項目の有効性：主要な有効性の解析対象集団

Endpoint	Biologic naïve			Biologic failure to at least 1 anti-TNF			Biologic failure to both an anti-TNF and vedolizumab		
		Ustekinumab SC			Ustekinumab SC			Ustekinumab SC	
	Pbo SC[a]	q12w	q8w	Pbo SC[a]	q12w	q8w	Pbo SC[a]	q12w	q8w
N	84	95	79	87	70	90	27	22	21
Clinical remission[b]	32.1%	47.4%	50.6%†	17.2%	22.9%†	38.9%*	14.8%	22.7%	33.3%
Clinical response [c]	52.4%	76.8%†	77.2%*	39.1%	55.7%†	64.4%*	40.7%	50.0%	66.7%
Endoscopic healing [d]	35.7%	54.7%†	58.2%†	23.0%	25.7%	44.4%*	25.9%	27.3%	38.1%
Corticosteroid-free clinical remission	32.1%	46.3%	49.4%†	16.1%	22.9%†	36.7%*	14.8%	22.7%	33.3%
Maintenance of clinical remission [e]	36.0% (9/25)	70.0%† (21/30)	75.0%† (12/16)	42.1% (8/19)	37.5% (3/8)	50.0% (10/20)	50.0% (2/4)	33.3% (1/3)	42.9% (3/7)

* p≤0.001.
† p≤0.05.
IV=intravenous; Pbo=placebo; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous; TNF=tumor necrosis factor.
a: Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
d: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
e: Among subjects in clinical remission at maintenance baseline.

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFDAL02A, AttTEFDAL02B, AttTEFDAL02C

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 全体集団

2.7.3.4.1.1 寛解導入用法・用量に関する有効性及び薬物動態情報

第 III 相寛解導入試験では，潰瘍性大腸炎の寛解導入療法として本剤の単回静脈内投与の有効性を評価し，本剤（130 mg 又は～6 mg/kg）の最も適切な用量を特定した。本試験は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有し，生物学的製剤（抗 TNF 薬及び／又はベドリズマブ）又は既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）に対して効果不十分又は忍容性がない成人被験者を対象に実施した。

この寛解導入試験の結果，本剤による寛解導入療法（130 mg 及び～6 mg/kg，静脈内投与）は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎被験者集団の臨床転帰の改善に有効であった。寛解導入試験では，両本剤群で，多重性を調整したすべての主要な評価項目について，統計学的に有意な（p<0.001）結果が認められた（2.7.3.2.1.1）。

臨床転帰の改善とともに，両本剤群で，炎症状態［炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）による評価］の軽減及び健康関連 QOL の改善が認められた。また，寛解導入試験では，潰瘍性大腸炎関連の入院をした又は手術（結腸切除）を受けた被験者の割合が有意に低下した。

ベースライン後の初回の来院時である 2 週目より症状の改善（symptomatic remission，partial Mayo スコア，Mayo 直腸出血サブスコア及び排便回数サブスコアで評価）及び炎症マーカーである CRP の低下が認められた。

体重別用量～ 6 mg/kg 投与で認められたベネフィットの程度は，一部の重要な評価項目で，130 mg 投与でみられたものより大きかった。寛解導入試験の投与量間のこの差は臨床的に意味があるものと考えられ，特に clinical response 及び modified Mayo response で顕著であり，Mayo 直腸出血サブスコアでも同様に認められた（表 2.7.3.4-1）。抗 TNF 薬に一次無効の被験者（高いアンメットニーズを持つ臨床的に重要な部分集団）では，clinical remission が得られた被験者の割合が，130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で高かった。更に，便中炎症マーカーの中央値の低下は，130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群でより大きく，8 週目の～6 mg/kg 群の便中ラクトフェリンのベースラインからの変化量の中央値（絶対値）は 130 mg 群の 2 倍で（2.7.3.2.1.2 2)），～ 6 mg/kg 群の便中カルプロテクチンの変化量の中央値（絶対値）は 130 mg 群の 1.5 倍を超えていた（2.7.3.2.1.2 3)）。

表 2.7.3.4-1 寛解導入試験 8 週目の 130 mg 群及び～6 mg/kg 群の臨床転帰の比較：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	**130 mg**	**~6 mg/kg [a]**
Primary efficacy analysis set	319	320	322
Clinical response [b]	31.3%	51.3%	61.8%
Modified Mayo score response [c]	31.0%	48.8%	57.8%
Mayo rectal bleeding subscore=0	36.4%	52.8%	62.4%
Clinical remission [d] among subjects with primary nonresponse to anti-TNF	2.6% (2/77)	6.4% (5/78)	13.8% (11/80)

IV=intravenous; TNF=tumor necrosis factor.
a: Weight-range-based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
b: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
c: Decrease in modified Mayo score ≥2 points and ≥30% and either a decrease in rectal bleeding ≥1 or a rectal bleeding score of 0 or 1.
d: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.

Adapted from 【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCRES01, AttTEFCRES07, AttGEFCREM04A_U, AttGEFCREM04b_U, AttGEFCREM04A_G, AttGEFCREM04b_G; 表 2.7.3.6-付録-3

粘膜炎症状態の評価に特化した，又は，その評価指標が粘膜炎症状態の影響を大きく受け得る，厳密な評価項目である 8 週目の clinical remission，内視鏡的治癒又は粘膜治癒では，用量反応性は認められなかった。これらの評価項目では 8 週目の内視鏡検査サブスコアが 1 以下である必要があるため，ベースラインで重症の内視鏡的疾患（内視鏡検査サブスコア 3）を示した被験者では，評価項目を達成するためには少なくとも内視鏡検査サブスコアが 2 ポイント減少しなければならない。そのため，寛解導入試験試験の 8 週間という短い期間に達成することはより困難であった可能性がある。寛解導入試験の試験期間として設定した 8 週間は，重症の炎症を起こした粘膜を治癒するのには十分な期間ではないことが考えられ，これらの重症の粘膜炎症状態を有する被験者にはより長期の治療期間が必要となる可能性がある。この仮説を支持するものとして，

8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，ベースラインの Mayo 内視鏡検査サブスコア 3 の被験者では，すべての投与群で一貫して低かった。内視鏡検査サブスコア 3 の被験者では，8 週目の clinical remission 達成率は，130 mg 群及び～6 mg/kg 群で同程度であった。しかし，～6 mg/kg 群でより高い割合の被験者がベースラインで内視鏡検査サブスコア 3（重症）であったことは，この内視鏡検査サブスコアに基づく評価項目の用量間の真の有効性の差を過小評価する可能性がある。

曝露量と薬物応答の関係についての解析では，本剤の曝露量が高いほど，clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒が得られた被験者の割合が高くなることが示唆された。より高い有効性が認められた血清中ウステキヌマブ濃度の高い部分集団に，～ 6 mg/kg 群の被験者の多くが含まれた。ロジスティック回帰モデルによる解析によっても，有効性について，本剤の曝露量と薬物応答に正の関係が認められた（【2.7.2】Sec3.2.1.1）。

2.7.3.4.1.2　寛解維持用法・用量に関する有効性及び薬物動態情報

(1) 本剤の皮下投与による寛解維持療法の価値

第 III 相寛解維持試験は，寛解導入試験での本剤の静脈内投与による寛解導入療法で response が得られた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として，本剤の皮下投与による寛解維持療法（90 mg q12w 及び 90 mg q8w）を評価するためにデザインされた。

皮下投与による寛解維持療法では，静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者で認められた改善が（44 週間の寛解維持試験の過程で）維持できた。

本剤の皮下投与による寛解維持療法（90 mg q12w 及び 90 mg q8w）は，44 週目の clinical remission（主要評価項目）だけでなく他の多重性を調整した主な副次評価項目［44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善），44 週目のコルチコステロイド free remission，及び寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持（この評価項目は 90 mg q12w のみ）］でも統計学的に有意なベネフィットを示した。これらの評価項目については，15%～30%の範囲の治療効果の大きさが認められた（プラセボ群との差，2.7.3.2.2.1）。同様に，寛解導入試験で認められた客観的炎症マーカー濃度の低下は，寛解維持試験でも両本剤群では維持されたが，プラセボ群では上昇した（2.7.3.2.2.2）。健康関連 QOL について両本剤群で改善が維持された（2.7.3.2.2.4）。一部の評価項目（clinical remission，内視鏡的治癒，粘膜治癒）では，寛解導入試験で認められた有効性は，寛解維持試験期間中維持されただけでなく，両本剤群，特に 90 mg q8w 群で 0 週目に対する 44 週目の評価で，更に改善が認められた。

寛解維持試験で本剤が投与された被験者は，寛解導入試験で認められた改善が維持されるか，寛解維持試験中に更に改善を示した。しかし，寛解導入試験で本剤が投与された後，寛解維持試験でプラセボが投与された被験者では，すべての臨床転帰，健康関連 QOL 及び客観的な炎症マーカーについて，疾患活動性が徐々に悪化する傾向が認められた。

本試験では，本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者に対する，徴候，症状及び健康関連 QOL の評価での臨床的に意味のある改善の維持（又は更なる改善），並びに客観的炎症マーカーを低値に維持するために，継続的な寛解維持療法が必要であることが示された。

(2) 90 mg q8w 投与及び 90 mg q12w 投与の有効性の全体的比較

本剤 90 mg q8w 投与及び 90 mg q12w 投与のいずれもプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性が認められたが，全体的に，90 mg q8w 投与の方が高い有効性が示されたことから，有効性の観点で，90 mg q8w 投与はすべての対象となる潰瘍性大腸炎患者の寛解維持療法として推奨される用法用量であることが示唆された。

全体の集団における 90 mg q8w 投与のベネフィット（90 mg q12w 投与との比較）は，客観性の高い評価項目（例：内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒）又は厳密な評価項目（例：partial Mayo remission の維持，コルチコステロイド free remission 及び寛解維持試験のベースラインでコルチコステロイドを併用していた被験者におけるコルチコステロイドの中止）で特に顕著であった（表 2.7.3.4-2）。

表 2.7.3.4-2 寛解維持試験 44 週目の 90 mg q8w 投与及び 90 mg q12w 投与の臨床転帰の比較：主要な有効性の解析対象集団

		Ustekinumab SC	
	Placebo SC [a]	**90 mg q12w**	**90 mg q8w**
Primary efficacy analysis set	175	172	176
Durable partial Mayo remission [b]	35.4%	48.3%	57.4%
Endoscopic healing [c]	28.6%	43.6%	51.1%
Mucosal healing [d]	24.1%	38.8%	45.9%
Endoscopic normalization (endoscopy subscore = 0)	18.3%	23.8%	29.0%
Subjects with inactive or mild disease			
Based on Mayo rectal bleeding subscore	56.6%	74.4%	80.1%
Based on Mayo stool frequency subscore	48.0%	63.4%	73.9%
Absolute stool number ≤3	40.6%	58.7%	65.9%
Clinical remission [e] while corticosteroid-free for 90 days in subjects receiving corticosteroids at baseline	17.6% (16/91)	29.3% (24/82)	39.1% (36/92)
Elimination of corticosteroids for at least 90 days before Week 44 among subjects receiving corticosteroids at baseline	44.0%	67.1%	77.2%

IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
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: Partial Mayo remission at ≥80% of all visits (at least 9 of 11 visits) before Week 44 and being in partial Mayo remission at the last visit (Week 44).
c: A Mayo endoscopy subscore = 0 or 1.
d: Endoscopic healing (ie, a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1) and histologic healing (ie, neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).
e: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.

Adapted from 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFMAYO05, AttTEFENDO01, AttTEFMUCO02, AttTEFMUCO01, AttTEFMAYO10, AttTEFMAYO09, AttTEFCREM09A_G, AttTEFCORT02A

44 週目までの経時的な徴候及び症状を評価した場合，12 週目以降 90 mg q8w 群の有効性は 90 mg q12w 群よりも一貫して高かった（2.7.3.2.2.3）。これは partial Mayo remission 又は

symptomatic remission が得られた被験者の割合，及び Mayo 排便回数及び直腸出血サブスコアで疾患が非活動期又は軽症の疾患活動期であることを示した被験者の割合でも同様であった。

また，44 週目までのすべての評価時点で，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン濃度の寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値は，90 mg q8w 群の方が 90 mg q12w 群よりも大きかった。

更に，treatment failure の基準に該当した被験者の割合は，90 mg q8w 群（10.2%）の方が 90 mg q12w 群（19.2%）よりも低かった（2.7.3.2.2.1 (1) 1)）。

90 mg q12w 投与に対する 90 mg q8w 投与のベネフィットは，全体集団の評価で明らかであったが，寛解導入反応がより浅い被験者（すなわち，clinical response は得られたが，寛解維持試験ベースラインで clinical remission 又は内視鏡的治癒が得られていなかった被験者）の部分集団でより顕著であった。具体的には，寛解維持試験ベースラインで clinical remission，symptomatic remission 又は内視鏡的治癒が得られていなかった被験者においても，44 週目の各評価項目で 90 mg q8w 群は 90 mg q12w 群よりも高い有効性を示した。これは，寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていなかった被験者で層別された部分集団に基づく clinical remission を含む 3 つの評価項目すべてにおいて一貫していた（表 2.7.3.4-3，2.7.3.3.3.2 (1)）。

これらの結果は，主な副次評価項目である寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持の結果からも支持された（2.7.3.2.2.1）。

他の特定の部分集団でも 90 mg q12w 投与よりも 90 mg q8w 投与の有効性が高いことが示された［生物学的製剤治療無効歴ありの被験者，寛解維持試験ベースラインで高い炎症状態にある被験者（CRP，便中ラクトフェリン又は便中カルプロテクチンがカットオフ値を超えている被験者），2.7.3.3.3.2］。なお，寛解維持試験のランダム化はこれらの因子によって層別化していないため，全体集団の評価に際し，集団の不均衡の影響を完全に調整することは困難と考えられる。

表 2.7.3.4-3 寛解維持試験ベースラインの臨床転帰による 44 週目の臨床転帰

	Subjects attaining outcome at maintenance baseline (ie, remitters)			Subjects not attaining outcome at maintenance baseline (ie, nonremitters)		
		Ustekinumab SC			Ustekinumab SC	
Endpoint	Placebo SC[a]	90 mg q12w	90 mg q8w	Placebo SC [a]	90 mg q12w	90 mg q8w
Clinical remission at Week 44 [b]	37.8% (17/45)	70.0% [c] (28/40)	65.8% [c] (25/38)	19.2% (25/130)	28.8% (38/132)	37.7% [c] (52/138)
Symptomatic remission [d] at Week 44	51.6% (63/122)	73.0% [c] (89/122)	73.1% [c] (87/119)	30.2% (16/53)	36.0% (18/50)	56.1% [c] (32/57)
Endoscopic healing [e] at Week 44	35.2% (25/71)	60.3% [c] (41/68)	64.9% [c] (37/57)	24.0% (25/104)	32.7% (34/104)	44.5% [c] (53/119)

IV=intravenous; SC=subcutaneous.
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: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: Nominal p-value < 0.05.
d: Mayo stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0
e: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.

Adapted from Appendix, 表 2.7.3.6-付録-99, 表 2.7.3.6-付録-100, 表 2.7.3.6-付録-38, 表 2.7.3.6-付録-101, 表 2.7.3.6-付録-102; and 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFENDO02

(3) 寛解導入試験 Delayed-Responder

寛解導入試験に組み入れられた被験者のうち，寛解導入試験 8 週目に本剤による clinical response が得られなかったが，寛解導入試験 8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受け，16 週目に clinical response が得られた被験者（delayed-responder）は，すべて寛解維持試験期間中に本剤 90 mg q8w の皮下投与を受けた。本剤による寛解維持療法（90 mg q8w）を受けたこれらの被験者の 62.4%が clinical response を維持し，29.9%が 44 週目で clinical remission を達成し，これらの被験者において 90 mg q8w 投与が一定のベネフィットをもたらすことが示された。更に，delayed-responder の partial Mayo remission は 44 週目まで経時的に維持され，再ランダム化された本剤投与群よりも低い反応性を示したが，全体的な反応プロファイルは同様であった（2.7.3.2.2.5）。これらの delayed-responder では，再ランダム化された集団の 90 mg q8w 群と比較してトラフ時の血清中ウステキヌマブ濃度がわずかに低かった。そのため，これらの delayed-responder では，response を維持するために，潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験で検討された最も短い投与間隔（すなわち 90 mg q8w 投与）が必要となる可能性が高いことが示された。Delayed-responder の response を維持するためにより高用量が必要となる可能性が高いことは，他のモノクローナル抗体で既に報告されている [1)17)18)] ことと同様の傾向である。

(4) 曝露量と薬物応答の関係についての解析

定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値と clinical remission，内視鏡的治癒及び粘膜治癒との関係の検討によって，本剤の曝露量と薬物応答の間に正の関係があることが示された（2.7.3.2.2.7）。この所見と同様に，CRP で評価した炎症レベルについても，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者で炎症レベルがより低下する関係が認められた。

この曝露量と薬物応答の関係は，90 mg q12w 群と 90 mg q8w 群との間の有効性の違いの一部を説明できる可能性がある。トラフ値について，90 mg q12w 投与後の曝露量は低い濃度範囲（第 1 及び第 2 四分位数）に偏っており，本剤の曝露量が低い被験者では，clinical remission の達成率が低くなることを示している。対照的に，90 mg q8w 投与の被験者では，トラフ値は高い濃度範囲（第 3 及び第 4 四分位数）に偏り，clinical remission の達成率が高いことを示している。また，血清中ウステキヌマブトラフ濃度が定量下限未満となった被験者は，90 mg q12w 群（4.9%～7.1%）の方が 90 mg q8w 群（0.7%～2.4%）と比較して多かった。皮下投与 4 週間後及び 8 週間後の定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度は 90 mg q8w 群で 90 mg q12w 群よりもわずかに高いのみであることから，投薬間隔の延長の影響は 90 mg q12w に比較して 90 mg q8w でおよそ 3 倍高くなっている血清中ウステキヌマブトラフ濃度で顕著であり，この血清中ウステキヌマブトラフ濃度の差が，有効性における投与間隔の差の一部を説明することができると考えられる。曝露量－薬物応答曲線上の血清中ウステキヌマブトラフ濃度の分布の検討から，寛解維持試験 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合が最も高くなる曝露量は，90 mg q8w 投与でより効果的にカバーできると考えられたが，90 mg q12w 投与でも一部の被験者に対しては十分な曝露量をカバーできることが示唆された（【2.7.2】Sec3.2.1.2）。

44 週目の clinical remission 及び 44 週目の symptomatic remission を，それぞれの寛解維持試験ベースラインの寛解状態（remission の有無）で評価すると，ベースラインで remission が得られなかった被験者では曝露量と薬物応答の間に正の関係が認められた。対照的に，寛解維持試験ベー

スラインで remission が得られていた被験者では明確な曝露量と薬物応答の正の関係は認められなかった（2.7.3.2.2.7）。これらのデータから，寛解導入療試験で remission が得られていない被験者では 90 mg q12w 投与と比較して 90 mg q8w 投与でより高い治療効果が得られ，寛解維持試験ベースラインで remission が得られている被験者では 90 mg q12w 投与及び 90 mg q8w 投与で同様の治療効果が得られることが示されている。

2.7.3.4.2 日本人集団

2.7.3.4.2.1 寛解導入試験

日本人の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎被験者に対して，本剤寛解導入療法として～ 6 mg/kg 及び 130 mg を単回静脈内投与した結果，臨床転帰，炎症マーカー及び健康関連 QOL に関する有効性評価項目において，全体集団とおおむね一貫した有効性が認められた。

日本人集団においても全体集団と同様にいくつかの重要な臨床転帰等の有効性評価項目において，130 mg 群と比較して～6 mg/kg で高い治療効果が認められた。特に，8 週目に直腸出血サブスコアが 0 となった被験者の割合はプラセボ群 38.2%，130 mg 群 70.6%，～6 mg/kg 群 71.8%であり，ベースライン（プラセボ群 20.6%，130 mg 群 23.5%，～6 mg/kg 群 17.9%）からの改善度合いは 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で高かった。更に，8 週目の Mayo スコアのベースラインからの変化量の平均値及び炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）の低下量の中央値も 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で大きかった。主要評価項目である 8 週目の clinical remission 及び主な副次評価項目である 8 週目の内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）においては，全体集団と同様に明確な用量相関は認められなかった。これは，全体集団と同様に，ベースラインにおける Mayo 内視鏡検査サブスコア 3 の被験者が 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群に多く組み入れられたこと（2.7.3.2.1.1 (2) 4)）に加え，Mayo スコア及び炎症マーカーが低値を示す若干疾患活動性が低いと考えられる被験者が～6 mg/kg 群に比較して 130 mg 群に多く組み入れられたこと（2.7.3.3.1.2）が影響している可能性が考えられた。ただし，日本人集団と全体集団を比較した場合，これらのベースラインの疾患活動性は日本人集団の～ 6 mg/kg 群と全体集団の両本剤群とは同様であり，治療効果（本剤群とプラセボ群との差）も，日本人集団の～ 6 mg/kg 群と全体集団の両本剤群とは同様であった。一方，日本人集団の 130 mg 群でこれらのベースラインにおける疾患活動性が日本人集団の～6 mg/kg 群及び全体集団の両本剤群と比較して低く，治療効果（本剤群とプラセボ群との差）は，日本人集団の～ 6 mg/kg 群及び全体集団の両本剤群と比較して大きかった。このことから，日本人集団の 130 mg 群に疾患活動性の比較的低い被験者が多く割り付けられたことが治療効果に寄与した可能性が示唆された。また，曝露量と薬物応答の関係の結果から，全体集団では高曝露量で高い有効性が期待できると考えられ，また，日本人集団においても，高曝露量の集団で clinical response が得られた被験者の割合がより高くなる傾向，及び Mayo スコアのベースラインからの変化量がより大きくなる傾向が認められた（2.7.3.2.1.7 (2)）。このことから，全体集団とおおむね一貫した有効性が日本人集団においても認められており，日本人集団でも本剤～6 mg/kg 群の単回静脈内投与を寛解導入療法における推奨用法・用量とすることは妥当と考えた。

2.7.3.4.2.2 寛解維持試験

日本人集団において，寛解導入療法により clinical response が得られた潰瘍性大腸炎被験者を対象とした本剤の寛解維持療法により，一定の有効性が示され，いくつかの臨床評価指標では全体集団と類似した傾向が示唆された。

日本人集団では，主要評価項目である 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 25.0%，本剤 90 mg q12w 群 47.4%，90 mg q8w 群 25.0%であった。全体集団ではプラセボ群と比較して 90 mg q12w 群で 14.5%，90 mg q8w 群で 19.7%の改善率の差が認められたのに対し，日本人集団ではプラセボ群と比較して 90 mg q12w 群で 22.4%の改善率の差が認められ，全体集団と同様の改善が認められたものの，90 mg q8w 群ではプラセボ群との間に改善率の差が認められなかった（2.7.3.2.2.1 (2)）。このような結果が得られた要因の一つとして，寛解維持試験のベースラインにおける投与群間の不均衡が影響している可能性が推察された。寛解維持試験のベースライン時点で clinical remission が得られていた被験者（寛解維持試験における層別因子の一つ）の割合は，日本人集団ではプラセボ群で 25%であり，両本剤群（90 mg q12w 群 15.8%及び 90 mg q8w 群 15%）に比べて 10%程度高かった。寛解維持試験のベースライン時点で clinical remission が得られていた被験者と得られていなかった被験者の部分集団の検討では（2.7.3.3.3.2），寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていた被験者における 44 週目の clinical remission は，プラセボ群 42.9%，90 mg q12w 群 66.7%，90 mg q8w 群 33.3%であり，寛解維持試験のベースラインで clinical remission が得られていなかった被験者における 44 週目の clinical remission は，プラセボ群 19.0%，90 mg q12w 群 31.3%，90 mg q8w 群 23.5%であったことから，前者の方が clinical remission が得られた被験者の割合が高い傾向が示されている。このことから，日本人集団ではプラセボ群において両本剤群と比較して 44 週目の clinical remission を達成しやすい被験者が多く割り付けられた可能性が考えられる。clinical remission 以外のその他の臨床転帰において，44 週目までの clinical response の維持（プラセボ群 39.3%，90 mg q8w 群 55.0%），44 週目の内視鏡的治癒（プラセボ群 28.6%，90 mg q8w 群 40.0%），44 週目の粘膜治癒（プラセボ群 25.9%，90 mg q8w 群 40.0%），44 週目の symptomatic remission（プラセボ群 46.4%，90 mg q8w 群 60.0%），44 週目の Mayo スコアのベースラインからの平均変化量（プラセボ群 1.3，90 mg q8w 群-0.1），44 週目までの partial Mayo remission の維持（プラセボ群 32.1%，90 mg q8w 群 45.0%），44 週目の各種炎症マーカーのベースラインからの変化量の中央値（CRP においてプラセボ群 0.8 mg/L，90 mg q8w 群-0.3 mg/L，便中カルプロテクチンにおいてプラセボ群 27.0 mg/kg，90 mg q8w 群-15.0 mg/kg，便中ラクトフェリンにおいてプラセボ群 9.4 µg/g，90 mg q8w 群-3.5 µg/g）及び健康関連 QOL［例えば，44 週目の IBDQ 総スコアの寛解維持試験のベースラインからの変化量の中央値（プラセボ群-4.5，90 mg q8w 群-2.0）］のいずれにおいても 90 mg q8w 群はプラセボ群より高い効果を示しており（2.7.3.2.2.1～2.7.3.2.2.4），更に，中止基準に合致した被験者の割合は，プラセボ群で 35.7%，90 mg q8w 群で 10.0%と，90 mg q8w 群でより低かった（2.7.3.2.2.1 (2)）。以上より，主要評価項目である 44 週目の clinical remission では 90 mg q8w 群とプラセボ群との間に差が認められなかった要因の一つとして，日本人集団のベースラインにおける群間の不均衡が影響している可能性が考えられ，他の有効性評価項目も含めて総合的に評価すると，本剤 90 mg q8w 投与が寛解維持療法として一定の有効性を示す十分なエビデンスは得られていると考えられる。

更に，本剤の用量間の比較においては，44 週目の clinical remission（90 mg q12w 群 47.4%，90 mg q8w 群 25.0%）に代表されるように，多くの評価指標において，90 mg q12w 群の有効性が 90 mg q8w 群の有効性を上回っていた（2.7.3.2.2.1～2.7.3.2.2.4）。この用量間の clinical remission の達成率の差については，寛解維持試験のベースライン時点の異なる被験者特性が複合的に影響した可能性が考えられたものの，単一の明確な要因は特定されなかった。ただし，全体集団で認められているように，客観性の高い又は厳密な評価項目で 90 mg q8w 群が 90 mg q12w 群に比較してロバストな有効性が得られるという傾向は，おおむね日本人集団においても同様に認められた。客観性の高い評価項目と考えられる，44 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合は，90 mg q12w 群 47.4%，90 mg q8w 群 40.0%であり，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（90 mg q12w 群 47.4%，90 mg q8w 群 25.0%）と比較して，90 mg q8w 群の改善率が高くなる傾向が認められ，その群間差が小さくなった。この傾向は厳密な評価項目でも認められ，44 週目までの partial Mayo remission の維持においても同様の傾向であった（90 mg q12w 群 57.9%，90 mg q8w 群 45.0%）。更に，44 週目にコルチコステロイド非併用となった被験者の割合は，90 mg q12w 群 71.4%，90 mg q8w 群 77.8%であり，90 mg q8w 群で 90 mg q12w 群より多かった。寛解維持試験ベースラインの各種臨床転帰（clinical remission，symptomatic remission 及び内視鏡的治癒）で層別化した 44 週目のこれらの臨床転帰の部分集団解析の結果，寛解維持試験のベースライン時のこれら評価指標の non-responder における 90 mg q8w 群と 90 mg q12w 群の改善率の群間差は，responder の改善率の群間差と比較して総じて小さく，この所見からも 90 mg q8w 群がよりロバストな有効性を示す可能性が支持される（2.7.3.3.3.2 (1)）。

曝露量と薬物応答の解析の結果（血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数で区分した集団ごとの有効性評価項目の達成割合）からは，曝露量と clinical remission が得られた被験者の割合には明確な正の関係が認められなかった。しかしながら，寛解導入試験のベースラインからの Mayo スコアの平均変化量については，平均血清中ウステキヌマブトラフ濃度の最低濃度区分の第 1 四分位数未満，第 1 四分位数以上第 2 四分位数未満，第 2 四分位数以上第 3 四分位数未満，最高濃度区分の第 3 四分位数以上の順に，本剤併合群で-5.0，-4.6，-5.8 及び-5.8 であり，Mayo スコアによる評価では，日本人においても高曝露量の集団で Mayo スコアがより減少する傾向が認められた（2.7.3.2.2.7）。これらのことから，日本人集団においても高曝露量によって高い有効性が期待できると考えられた。

以上より，日本人集団での投与群間のベースライン特性の不均衡の影響や，種々の客観性の高い又は厳密な評価項目による検討，及び寛解維持試験ベースライン時の clinical remission 等の評価指標の non-responder 集団で，本剤の用量間の差が総じて縮小するという所見，曝露量と一部の有効性指標との間に正の関係が認められたことなどを総合的に評価し，全体集団で認められた 90 mg q12w 群よりも一貫して高い 90 mg q8w 群における有効性も考慮すると，90 mg q8w の用法用量も，日本人患者に対しても治療選択肢として重要な位置づけを占めると考えられる。したがって，日本人集団でも，全体集団とおおむね同様の有効性を示した本剤 90 mg q12w 投与とともに，90 mg q8w 投与も含めて寛解維持療法の推奨用法・用量とすることは妥当と考えた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

本剤皮下投与による寛解維持療法（90 mg q12w 及び 90 mg q8w）による有効性の持続は，プラセボ対照 UCO3001 ランダム化中止寛解維持試験で検証した。この試験で，symptomatic remission 及び partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，両本剤群では 0 週目から 44 週目まで経時的に維持されたが，プラセボ群では経時的に減少した（2.7.3.2.2.3，図 2.7.3.2-5，図 2.7.3.2-6）。

寛解導入試験で達成された臨床及び内視鏡的転帰は，寛解維持試験期間中に維持されただけでなく，更なる改善が認められた。特に，寛解維持試験ベースラインで clinical response は得られたが clinical remission は得られなかった 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の被験者の一部は，寛解維持療法により，0 週目から 44 週目の間に clinical remission が得られた。一方，プラセボ群では，0 週目から 44 週目の間に clinical remission が得られた被験者数が減少した（2.7.3.2.2.1 (1) 1)）。規定により寛解維持試験 0 週目から開始されたコルチコステロイド投与量の漸減にもかかわらず，本剤群の改善は維持された。同様に，内視鏡的治癒及び粘膜治癒の両方についても，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群では寛解維持試験ベースラインで clinical response は得られたが内視鏡的治癒及び粘膜治癒が得られなかった 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の被験者の一部は，寛解維持療法により，44 週目に内視鏡的治癒及び粘膜治癒が得られた。一方，プラセボ群では 44 週目に内視鏡的治癒及び粘膜治癒が得られた被験者数が減少した（2.7.3.2.2.1 (1) 3)）。

効果の持続を評価するもう 1 つの方法に，44 週目より前のすべての来院の 80%（11 回の来院のうち 9 回）以上の partial Mayo remission 及び 44 週目の partial Mayo remission の達成と定義した持続的な partial Mayo remission がある。この評価項目では，寛解維持試験のベースラインで remission が得られていない被験者には時間的猶予を与え，また，胃腸の不調（潰瘍性大腸炎に関与するか否かを問わない）により症状が一時的に増悪した場合でも，約 1 年にわたる remission の一貫性を評価可能なように設定した。プラセボ群（35.4%）と比較して 90 mg q12w 群（48.3%）及び 90 mg q8w 群（57.4%）では，44 週目で持続的な partial Mayo remission が得られた被験者の割合が有意に高かった。

臨床転帰から評価された持続的な有効性に加え，寛解導入試験で認められた炎症マーカーである CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリンの低下は，44 週間を通して両本剤群でプラセボ群と比較して有意な低下が維持され，プラセボ群ではこれらの炎症マーカー濃度の上昇が認められた。

抗ウステキヌマブ抗体の発現は，効果の長期持続に明らかな影響は及ぼさなかった。共存する薬剤の影響を受けにくい測定法で評価した，抗ウステキヌマブ抗体を発現した被験者の割合は，再ランダム化した 2 つの本剤群で低く，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群でそれぞれ 3.5%及び 3.4%であった。この抗体の存在は有効性に影響するものではなく，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者及び陰性の被験者で有効性の結果はおおむね同様であった。

以上より，UCO3001 ランダム化中止寛解維持試験の分析の結果，治療中止と比較して本剤による寛解維持療法では臨床的ベネフィットが持続することが一貫して示された。また，これらの結果は，継続的な本剤寛解維持療法による耐性の発現を示さなかった。

現在，潰瘍性大腸炎では 1 年以上の有効性データはないが，クローン病患者を対象とした第 III 相寛解維持試験（長期継続投与を含む）[15]の 2 年間の有効性データ及び乾癬患者を対象とした第

III 相試験の長期継続投与の 5 年間の有効性データ[6)7)]により，より長期に継続する有効性が示されている。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-付録-1 Number of Subjects in Symptomatic Remission Overtime Through Induction Week 8; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	319	320	322	642
Week 2				
N	319	320	322	642
Subjects in symptomatic remission[b,c,d]	41 (12.9%)	64 (20.0%)	65 (20.2%)	129 (20.1%)
p-value[e]		0.015	0.012	0.006
Week 4				
N	319	320	322	642
Subjects in symptomatic remission[b,c,d]	63 (19.7%)	91 (28.4%)	106 (32.9%)	197 (30.7%)
p-value[e]		0.010	< 0.001	< 0.001
Week 8				
N	319	320	322	642
Subjects in symptomatic remission[b,c,d]	72 (22.6%)	132 (41.3%)	144 (44.7%)	276 (43.0%)
p-value[e]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission.
[d] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing at designated visit were considered not to be in symptomatic remission.
[e] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

[TEFRMSY02.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFRMSY02.SAS] 12OCT2018, 13:30

表 2.7.3.6-付録-2 Number of Subjects in Partial Mayo Remission Over Time Through Week 8; Randomized Subjects in CNTO1275UCO300

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	319	320	322	642
Week 2				
N	319	320	322	642
Subjects in partial Mayo remission[b,c,d]	32 (10.0%)	49 (15.3%)	50 (15.5%)	99 (15.4%)
p-value[e]		0.046	0.036	0.022
Week 4				
N	319	320	322	642
Subjects in partial Mayo remission[b,c,d]	55 (17.2%)	71 (22.2%)	101 (31.4%)	172 (26.8%)
p-value[e]		0.116	< 0.001	< 0.001
Week 8				
N	319	320	322	642
Subjects in partial Mayo remission[b,c,d]	64 (20.1%)	123 (38.4%)	138 (42.9%)	261 (40.7%)
p-value[e]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Partial Mayo remission is defined as a partial Mayo score ≤ 2.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the designated analysis timepoint were considered not to be in partial Mayo remission from the time of the event forward.
[d] Subjects who had all 3 partial Mayo subscores missing at a visit were considered not to be in partial Mayo remission for that visit.
[e] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

[TEFRMPM01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFRMPM01.SAS] 12OCT2018, 13:30

表 2.7.3.6-付録-3 Proportions of Subjects with a Rectal Bleeding Subscore of 0 or a Stool Frequency Subscore of 0 or 1 Over Time Through Induction Week 8; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001

	Rectal Bleeding Subscore=0[a,b]			Stool Frequency Subscore=0 or 1[a,b]		
	Ustekinumab IV			Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg[c]	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg[c]
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	319	320	322	319	320	322
Baseline	43 (13.5%)	35 (10.9%)	39 (12.1%)	48 (15.0%)	53 (16.6%)	51 (15.8%)
Week 2	82 (25.7%)	103 (32.2%)	119 (37.0%)	96 (30.1%)	129 (40.3%)	120 (37.3%)
Week 4	114 (35.7%)	136 (42.5%)	160 (49.7%)	112 (35.1%)	156 (48.8%)	175 (54.3%)
Week 8	116 (36.4%)	169 (52.8%)	201 (62.4%)	119 (37.3%)	174 (54.4%)	179 (55.6%)

[a] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have a Rectal Bleeding Subscore of 0 or a Stool Frequency Subscore of 0 or 1 from the time of event onward.
[b] Subjects who had a missing Mayo subscore at a timepoint were considered not to have a subscore of 0 or have a subscore of 0 or 1 for that Mayo subscore.
[c] 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).

[TEFMYSUB01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFMYSUB01.SAS] 30OCT2018, 10:29

表 2.7.3.6-付録-4 Number of subjects in Clinical Remission (global definition[a]) at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [b]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects in clinical remission [c,d]	0	5 (14.7%)	4 (10.3%)	9 (12.3%)

[a] A Mayo score ≤ 2 points, with no individual subscore > 1.
[b] 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).
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 8 were considered not to be in clinical remission.

[TJPEFCREM01_G.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFCREM01_UG.SAS] 12NOV2018, 02:05

表 2.7.3.6-付録-5 Number of Subjects in Symptomatic Remission Overtime Through Induction Week 8; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001 in Japanese subjects

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	34	34	39	73
Week 2				
N	34	34	39	73
Subjects in symptomatic remission[b,c,d]	4 (11.8%)	9 (26.5%)	8 (20.5%)	17 (23.3%)
Week 4				
N	34	34	39	73
Subjects in symptomatic remission[b,c,d]	8 (23.5%)	9 (26.5%)	13 (33.3%)	22 (30.1%)
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects in symptomatic remission[b,c,d]	10 (29.4%)	17 (50.0%)	18 (46.2%)	35 (47.9%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission.
[d] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing at designated visit were considered not to be in symptomatic remission.

[TJPEFRMSY02.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFRMSY02.SAS] 16NOV2018, 00:04

表 2.7.3.6-付録-6 Number of Subjects in Partial Mayo Remission Over Time Through Week 8; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001 in Japanese subjects

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	34	34	39	73
Week 2				
N	34	34	39	73
Subjects in partial Mayo remission[b,c,d]	2 (5.9%)	8 (23.5%)	6 (15.4%)	14 (19.2%)
Week 4				
N	34	34	39	73
Subjects in partial Mayo remission[b,c,d]	6 (17.6%)	9 (26.5%)	11 (28.2%)	20 (27.4%)
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects in partial Mayo remission[b,c,d]	7 (20.6%)	17 (50.0%)	17 (43.6%)	34 (46.6%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Partial Mayo remission is defined as a partial Mayo score ≤ 2.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the designated analysis timepoint were considered not to be in partial Mayo remission from the time of the event forward.
[d] Subjects who had all 3 partial Mayo subscores missing at a visit were considered not to be in partial Mayo remission for that visit.

[TJPEFRMPM01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFRMPM01.SAS] 16NOV2018, 00:04

表 2.7.3.6-付録-7 Number of subjects in Clinical Response at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects in clinical response [b,c]	7 (20.6%)	19 (55.9%)	23 (59.0%)	42 (57.5%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to be in clinical response.
[c] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 8 were considered not to be in clinical response.

[TJPEFCRES01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFCRES01.SAS] 12NOV2018, 02:24

表 2.7.3.6-付録-8 Number of subjects in modified Mayo score response (Definition 1); Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects in modified Mayo score response (Definition 1) [b,c,d]	6 (17.6%)	16 (47.1%)	18 (46.2%)	34 (46.6%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Modified Mayo score response Definition 1: decrease in the modified Mayo score of ≥2 points and ≥35% and either a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to be in modified Mayo score response.
[d] Subjects who were missing all 3 of the Mayo subscores pertaining to the endpoint (stool frequency, rectal bleeding, and endoscopy subscores) at the Week 8 visit were considered not to be in modified Mayo score response.

[TJPEFCRES06.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRINDUCTIONFINAL_SEQUESTERED\RE_CSRINDUCTIONFINAL_JPKK\PROD\TJPEFCRES06.SAS] 10DEC2018, 03:13

表 2.7.3.6-付録-9 Number of subjects in modified Mayo score response (Definition 2) ; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects in modified Mayo score response (Definition 2) [b,c,d]	8 (23.5%)	17 (50.0%)	20 (51.3%)	37 (50.7%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Modified Mayo score response Definition 2: decrease in the modified Mayo score of ≥2 points and ≥30% and either a decrease in rectal bleeding of ≥1 or a rectal bleeding score of 0 or 1.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to be in modified mayo score response .
[d] Subjects who were missing all 3 of the Mayo subscores pertaining to this endpoint (stool frequency, rectal bleeding, and endoscopy subscores) at the Week 8 visit were considered not to be in modified Mayo score response.

[TJPEFCRES07.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRINDUCTIONFINAL_SEQUESTERED\RE_CSRINDUCTIONFINAL_JPKK\PROD\TJPEFCRES07.SAS] 10DEC2018, 04:16

表 2.7.3.6-付録-10 Number of subjects with endoscopic healing at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects with endoscopic healing [b,c]	0	9 (26.5%)	7 (17.9%)	16 (21.9%)
Adjusted treatment difference		26.5	18.0	22.0
(95% CI) [d]		(11.7, 41.3)	(6.0, 30.1)	(12.5, 31.5)
(97.5% CI) [d]		(9.6, 43.4)	(4.2, 31.8)	(11.1, 32.8)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have endoscopic healing.
[c] Subjects who had a missing endoscopy score at Week 8 were considered not to have endoscopic healing.
[d] The confidence intervals were based on the Wald statistic with Mantel-Haenszel weight.

[TJPEFENDO01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFENDO01.SAS] 12NOV2018, 02:34

表 2.7.3.6-付録-11 Number of subjects with mucosal healing at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N [b]	33	33	38	71
Subjects with histologic healing [c,d,e]	5 (15.2%)	12 (36.4%)	15 (39.5%)	27 (38.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Excludes subjects with an unevaluable biopsy (ie, a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) at Week 8.
[c] Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[d] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have histologic healing.
[e] Subjects who were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 8 visit were considered not to have histologic healing.

[TJPEFHIST01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFHIST01.SAS] 12NOV2018, 02:34

表 2.7.3.6-付録-12 Number of subjects with mucosal healing at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N [b]	34	34	39	73
Subjects with mucosal healing [c,d,e]	0	8 (23.5%)	5 (12.8%)	13 (17.8%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Excludes subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 8 due to an unevaluable biopsy (ie, a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors). Note that subjects who had an unevaluable biopsy at Week 8, but who did not achieve endoscopic healing ,were considered not to have mucosal healing.
[c] Mucosal healing is defined as having both endoscopic healing and histologic healing. Endoscopic healing is defined as an endoscopy subscore of 0 or 1. Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[d] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have mucosal healing.
[e] Subjects who had a missing endoscopy score or were missing any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 8 were considered not to have mucosal healing.

[TJPEFMUCO01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFMUCO01.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-13 Summary of change from baseline in Mayo score at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	8.1 (1.42)	8.0 (1.53)	8.7 (1.28)	8.4 (1.43)
Median	8.0	8.0	9.0	8.0
IQ range	(7.0; 9.0)	(7.0; 9.0)	(8.0; 10.0)	(7.0; 10.0)
Range	(6; 12)	(6; 12)	(6; 11)	(6; 12)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	6.8 (2.01)	5.1 (2.64)	5.3 (2.31)	5.2 (2.45)
Median	7.0	5.0	5.0	5.0
IQ range	(5.0; 8.0)	(3.0; 7.0)	(4.0; 7.0)	(3.0; 7.0)
Range	(3; 10)	(1; 10)	(0; 9)	(0; 10)
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-1.3 (1.57)	-2.9 (2.54)	-3.4 (2.45)	-3.2 (2.49)
Median	-1.0	-3.0	-3.0	-3.0
IQ range	(-2.0; 0.0)	(-4.0; -1.0)	(-6.0; -2.0)	(-5.0; -1.0)
Range	(-6; 1)	(-10; 1)	(-9; 1)	(-10; 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).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline Mayo score carried forward to Week 8.
[c] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 8 had their last available individual Mayo subscores carried forward.

[TJPEFMAYO01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFMAYO01.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-14 Summary of change from baseline in the partial Mayo score through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	5.5 (1.40)	5.3 (1.34)	5.8 (1.17)	5.6 (1.27)
Median	5.0	5.0	6.0	6.0
IQ range	(4.0; 6.0)	(4.0; 6.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)
Range	(3; 9)	(3; 9)	(3; 8)	(3; 9)
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	4.8 (1.54)	4.0 (1.85)	4.5 (1.78)	4.2 (1.82)
Median	5.0	4.0	5.0	5.0
IQ range	(4.0; 6.0)	(3.0; 5.0)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
Range	(2; 8)	(0; 7)	(1; 8)	(0; 8)
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	4.5 (1.99)	3.6 (1.65)	3.4 (1.52)	3.5 (1.57)
Median	5.0	4.0	3.0	4.0
IQ range	(3.0; 6.0)	(2.0; 4.0)	(2.0; 4.0)	(2.0; 4.0)
Range	(2; 9)	(0; 7)	(0; 7)	(0; 7)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	4.2 (1.88)	2.9 (1.95)	3.0 (1.77)	3.0 (1.84)
Median	4.0	2.5	3.0	3.0
IQ range	(3.0; 6.0)	(1.0; 4.0)	(1.0; 4.0)	(1.0; 4.0)
Range	(1; 8)	(0; 7)	(0; 6)	(0; 7)
Change from baseline				
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-0.7 (0.97)	-1.3 (1.36)	-1.3 (1.51)	-1.3 (1.43)
Median	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
IQ range	(-1.0; 0.0)	(-2.0; 0.0)	(-2.0; 0.0)	(-2.0; 0.0)
Range	(-3; 1)	(-4; 1)	(-6; 1)	(-6; 1)

表 2.7.3.6-付録-14 Summary of change from baseline in the partial Mayo score through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-0.9 (1.65)	-1.7 (1.62)	-2.4 (1.70)	-2.1 (1.68)
Median	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
IQ range	(-2.0; 0.0)	(-3.0; -1.0)	(-4.0; -1.0)	(-3.0; -1.0)
Range	(-5; 2)	(-6; 2)	(-6; 0)	(-6; 2)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-1.2 (1.48)	-2.4 (2.20)	-2.8 (1.99)	-2.6 (2.09)
Median	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
IQ range	(-2.0; 0.0)	(-4.0; -1.0)	(-4.0; -2.0)	(-4.0; -1.0)
Range	(-6; 1)	(-9; 1)	(-7; 1)	(-9; 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).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects with the partial Mayo score missing at a timepoint had their last available individual partial Mayo subscore carried forward to that timepoint.

[TJPEFMAYO02.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFMAYO02.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-15 Summary of change from baseline in the modified Mayo score (Mayo score without the PGA) at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	6.1 (1.26)	6.0 (1.38)	6.5 (1.19)	6.3 (1.30)
Median	6.0	6.0	7.0	6.0
IQ range	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)	(6.0; 7.0)	(5.0; 7.0)
Range	(4; 9)	(4; 9)	(4; 8)	(4; 9)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	5.1 (1.58)	3.9 (2.17)	4.0 (1.78)	4.0 (1.96)
Median	5.0	4.0	4.0	4.0
IQ range	(4.0; 6.0)	(2.0; 6.0)	(3.0; 5.0)	(3.0; 6.0)
Range	(2; 8)	(0; 8)	(0; 7)	(0; 8)
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-1.0 (1.30)	-2.1 (2.05)	-2.5 (1.92)	-2.3 (1.98)
Median	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
IQ range	(-2.0; 0.0)	(-3.0; 0.0)	(-4.0; -1.0)	(-3.0; -1.0)
Range	(-5; 1)	(-7; 1)	(-7; 1)	(-7; 1)
p-value		0.007	0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects with a missing modified Mayo score at Week 8 had their last available individual modified Mayo subscore carried forward to that timepoint.

[TJPEFMAYO05.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRINDUCTIONFINAL_SEQUESTERED\RE_CSRINDUCTIONFINAL_JPKK\PROD\TJPEFMAYO01_05.SAS] 19NOV2018, 04:10

表 2.7.3.6-付録-16 Summary of the Mayo subscores through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Stool frequency				
Baseline				
N	34	34	39	73
Normal number of stools	0	0	2 (5.1%)	2 (2.7%)
1-2 stools more than normal	7 (20.6%)	6 (17.6%)	3 (7.7%)	9 (12.3%)
3-4 stools more than normal	13 (38.2%)	14 (41.2%)	13 (33.3%)	27 (37.0%)
5 or more stools more than normal	14 (41.2%)	14 (41.2%)	21 (53.8%)	35 (47.9%)
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Normal number of stools	0	4 (11.8%)	3 (7.7%)	7 (9.6%)
1-2 stools more than normal	16 (47.1%)	8 (23.5%)	9 (23.1%)	17 (23.3%)
3-4 stools more than normal	6 (17.6%)	12 (35.3%)	11 (28.2%)	23 (31.5%)
5 or more stools more than normal	12 (35.3%)	10 (29.4%)	16 (41.0%)	26 (35.6%)
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Normal number of stools	2 (5.9%)	5 (14.7%)	4 (10.3%)	9 (12.3%)
1-2 stools more than normal	14 (41.2%)	11 (32.4%)	14 (35.9%)	25 (34.2%)
3-4 stools more than normal	6 (17.6%)	10 (29.4%)	13 (33.3%)	23 (31.5%)
5 or more stools more than normal	12 (35.3%)	8 (23.5%)	8 (20.5%)	16 (21.9%)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Normal number of stools	2 (5.9%)	9 (26.5%)	8 (20.5%)	17 (23.3%)
1-2 stools more than normal	16 (47.1%)	8 (23.5%)	13 (33.3%)	21 (28.8%)
3-4 stools more than normal	6 (17.6%)	10 (29.4%)	12 (30.8%)	22 (30.1%)
5 or more stools more than normal	10 (29.4%)	7 (20.6%)	6 (15.4%)	13 (17.8%)
Rectal bleeding				
Baseline				
N	34	34	39	73
No blood seen	7 (20.6%)	8 (23.5%)	7 (17.9%)	15 (20.5%)
Streaks of blood with stool less than half the time	14 (41.2%)	17 (50.0%)	17 (43.6%)	34 (46.6%)
Obvious blood with stool most of the time	12 (35.3%)	8 (23.5%)	12 (30.8%)	20 (27.4%)
Blood alone passed	1 (2.9%)	1 (2.9%)	3 (7.7%)	4 (5.5%)

表 2.7.3.6-付録-16 Summary of the Mayo subscores through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
No blood seen	8 (23.5%)	16 (47.1%)	14 (35.9%)	30 (41.1%)
Streaks of blood with stool less than half the time	17 (50.0%)	13 (38.2%)	18 (46.2%)	31 (42.5%)
Obvious blood with stool most of the time	9 (26.5%)	5 (14.7%)	7 (17.9%)	12 (16.4%)
Blood alone passed	0	0	0	0
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
No blood seen	12 (35.3%)	16 (47.1%)	26 (66.7%)	42 (57.5%)
Streaks of blood with stool less than half the time	11 (32.4%)	15 (44.1%)	10 (25.6%)	25 (34.2%)
Obvious blood with stool most of the time	10 (29.4%)	3 (8.8%)	3 (7.7%)	6 (8.2%)
Blood alone passed	1 (2.9%)	0	0	0
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
No blood seen	13 (38.2%)	24 (70.6%)	28 (71.8%)	52 (71.2%)
Streaks of blood with stool less than half the time	15 (44.1%)	9 (26.5%)	9 (23.1%)	18 (24.7%)
Obvious blood with stool most of the time	6 (17.6%)	1 (2.9%)	2 (5.1%)	3 (4.1%)
Blood alone passed	0	0	0	0
Findings of endoscopy				
Baseline				
N	34	34	39	73
Normal or inactive disease	0	0	0	0
Mild disease	0	0	0	0
Moderate disease	11 (32.4%)	9 (26.5%)	5 (12.8%)	14 (19.2%)
Severe disease	23 (67.6%)	25 (73.5%)	34 (87.2%)	59 (80.8%)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Normal or inactive disease	0	3 (8.8%)	2 (5.1%)	5 (6.8%)
Mild disease	0	6 (17.6%)	5 (12.8%)	11 (15.1%)
Moderate disease	14 (41.2%)	7 (20.6%)	12 (30.8%)	19 (26.0%)
Severe disease	20 (58.8%)	18 (52.9%)	20 (51.3%)	38 (52.1%)

表 2.7.3.6-付録-16 Summary of the Mayo subscores through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Physician's global assessment				
Baseline				
N	34	34	39	73
Normal	0	0	0	0
Mild disease	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0	2 (2.7%)
Moderate disease	30 (88.2%)	30 (88.2%)	32 (82.1%)	62 (84.9%)
Severe disease	3 (8.8%)	2 (5.9%)	7 (17.9%)	9 (12.3%)
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Normal	0	2 (5.9%)	0	2 (2.7%)
Mild disease	7 (20.6%)	15 (44.1%)	16 (41.0%)	31 (42.5%)
Moderate disease	25 (73.5%)	16 (47.1%)	21 (53.8%)	37 (50.7%)
Severe disease	2 (5.9%)	1 (2.9%)	2 (5.1%)	3 (4.1%)
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Normal	0	2 (5.9%)	2 (5.1%)	4 (5.5%)
Mild disease	12 (35.3%)	20 (58.8%)	21 (53.8%)	41 (56.2%)
Moderate disease	20 (58.8%)	11 (32.4%)	15 (38.5%)	26 (35.6%)
Severe disease	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Normal	0	4 (11.8%)	6 (15.4%)	10 (13.7%)
Mild disease	11 (32.4%)	20 (58.8%)	18 (46.2%)	38 (52.1%)
Moderate disease	21 (61.8%)	10 (29.4%)	15 (38.5%)	25 (34.2%)
Severe disease	2 (5.9%)	0	0	0

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing Mayo subscore at the designated analysis timepoint had the last available value for that subscore carried forward.

[TJPEFMAYO03.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFMAYO03.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-17 Summary of absolute stool number through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	6.42 (3.873)	6.27 (3.045)	7.05 (3.306)	6.69 (3.189)
Median	5.00	5.30	7.00	6.00
IQ range	(4.00; 7.70)	(4.00; 7.30)	(4.30; 9.30)	(4.30; 8.70)
Range	(2.3; 19.7)	(1.7; 14.7)	(2.0; 16.3)	(1.7; 16.3)
Subjects with absolute stool number≤3	5 (14.7%)	4 (11.8%)	4 (10.3%)	8 (11.0%)
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	6.09 (4.873)	5.14 (3.037)	5.17 (2.682)	5.16 (2.832)
Median	4.30	4.70	4.70	4.70
IQ range	(3.30; 7.70)	(3.00; 6.70)	(2.70; 6.70)	(3.00; 6.70)
Range	(2.0; 26.7)	(1.0; 12.0)	(1.3; 11.0)	(1.0; 12.0)
Subjects with absolute stool number≤3	8 (23.5%)	9 (26.5%)	10 (25.6%)	19 (26.0%)
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	6.21 (5.203)	4.26 (2.327)	4.20 (2.147)	4.23 (2.217)
Median	4.30	3.70	4.00	3.70
IQ range	(3.00; 8.30)	(3.00; 5.70)	(2.30; 5.70)	(2.70; 5.70)
Range	(1.3; 26.7)	(1.0; 11.0)	(0.3; 8.7)	(0.3; 11.0)
Subjects with absolute stool number≤3	9 (26.5%)	10 (29.4%)	13 (33.3%)	23 (31.5%)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	5.73 (4.962)	3.99 (2.856)	3.54 (1.990)	3.75 (2.425)
Median	4.15	3.50	3.00	3.30
IQ range	(3.00; 7.30)	(2.00; 5.70)	(1.70; 5.00)	(2.00; 5.00)
Range	(1.0; 26.7)	(0.7; 15.0)	(0.7; 9.0)	(0.7; 15.0)
Subjects with absolute stool number≤3	10 (29.4%)	15 (44.1%)	20 (51.3%)	35 (47.9%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline absolute stool number carried forward from the time of the event onward for the continuous variable of absolute stool number and were considered not to have absolute stool number ≤ 3.
[c] Subjects who had a missing absolute stool number value at the designated analysis timepoint had their last value carried forward for the continuous variable of absolute stool number and were considered not to have absolute stool number ≤3.

[TJPEFMAYO07.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFMAYO07.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-18 Summary of the change from baseline in CRP concentration (mg/L) through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	7.53 (24.418)	7.51 (10.575)	7.93 (11.431)	7.73 (10.966)
Median	1.14	2.44	3.29	3.06
IQ range	(0.79; 2.71)	(0.72; 9.68)	(0.76; 11.20)	(0.76; 10.70)
Range	(0.1; 139.0)	(0.1; 45.1)	(0.1; 49.2)	(0.1; 49.2)
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	4.57 (9.082)	2.65 (3.194)	3.48 (4.615)	3.09 (4.011)
Median	1.26	1.24	1.00	1.06
IQ range	(0.61; 4.10)	(0.40; 3.66)	(0.41; 5.38)	(0.41; 4.92)
Range	(0.1; 49.1)	(0.1; 10.6)	(0.1; 22.1)	(0.1; 22.1)
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	4.52 (8.995)	2.71 (4.086)	1.76 (2.245)	2.20 (3.246)
Median	1.62	0.86	0.84	0.84
IQ range	(0.36; 3.85)	(0.30; 4.08)	(0.35; 2.70)	(0.35; 2.70)
Range	(0.1; 49.1)	(0.1; 17.8)	(0.1; 10.3)	(0.1; 17.8)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	3.32 (8.419)	2.41 (3.217)	2.18 (4.341)	2.29 (3.834)
Median	1.02	0.80	0.91	0.84
IQ range	(0.46; 2.80)	(0.26; 3.24)	(0.38; 2.11)	(0.33; 2.44)
Range	(0.1; 49.1)	(0.1; 12.9)	(0.1; 25.3)	(0.1; 25.3)
Change from baseline				
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-2.97 (23.608)	-4.86 (9.383)	-4.45 (11.166)	-4.64 (10.305)
Median	0.19	-1.25	-0.91	-0.99
IQ range	(-0.39; 1.65)	(-5.91; -0.20)	(-4.97; -0.23)	(-5.49; -0.23)
Range	(-134.9; 14.5)	(-41.4; 7.5)	(-46.7; 18.8)	(-46.7; 18.8)

表 2.7.3.6-付録-18 Summary of the change from baseline in CRP concentration (mg/L) through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-3.01 (23.533)	-4.81 (10.324)	-6.17 (11.075)	-5.53 (10.680)
Median	0.00	-0.69	-2.24	-2.14
IQ range	(-0.70; 1.49)	(-7.26; -0.09)	(-7.49; -0.44)	(-7.26; -0.11)
Range	(-134.7; 14.6)	(-37.2; 15.1)	(-48.8; 4.9)	(-48.8; 15.1)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-4.21 (23.613)	-5.10 (10.359)	-5.75 (11.415)	-5.45 (10.866)
Median	-0.13	-1.33	-1.78	-1.43
IQ range	(-1.34; 0.94)	(-6.32; 0.00)	(-6.18; -0.36)	(-6.18; -0.13)
Range	(-137.0; 6.6)	(-42.2; 9.8)	(-48.7; 7.8)	(-48.7; 9.8)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing CRP value at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPEFCRP01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFCRP01.SAS] 12NOV2018, 02:25

表 2.7.3.6-付録-19 Number of subjects with normalized CRP (≤ 3 mg/L) through Week 8 among subjects with abnormal CRP (> 3 mg/L) at baseline;Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Subjects with abnormal CRP at baseline	8 (23.5%)	15 (44.1%)	22 (56.4%)	37 (50.7%)
Subjects with normalized CRP				
Week 2 [b,c,d]	1 (12.5%)	5 (33.3%)	7 (31.8%)	12 (32.4%)
Week 4 [b,c,d]	1 (12.5%)	7 (46.7%)	14 (63.6%)	21 (56.8%)
Week 8 [b,c,d]	3 (37.5%)	8 (53.3%)	17 (77.3%)	25 (67.6%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Denominator is subjects with abnormal CRP at baseline
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have normalized CRP .
[d] Subjects who had a missing CRP value at the designated analysis timepoint were considered not to have normalized CRP.

[TJPEFCRP02.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFCRP02.SAS] 12NOV2018, 02:25

表 2.7.3.6-付録-20 Summary of change from baseline in the fecal calprotectin concentration (mg/kg) through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	31	32	37	69
Mean (SD)	1945.58 (3147.672)	1478.22 (1371.035)	2004.22 (2084.132)	1760.28 (1796.193)
Median	1081.00	1309.50	1388.00	1320.00
IQ range	(455.00; 1732.00)	(280.50; 1892.00)	(858.00; 2269.00)	(549.00; 2237.00)
Range	(83.0; 16006.0)	(135.0; 5423.0)	(212.0; 11070.0)	(135.0; 11070.0)
Week 2 [b,c]				
N	33	34	39	73
Mean (SD)	1813.09 (2227.052)	1493.24 (2634.050)	1846.54 (1783.188)	1681.99 (2211.270)
Median	954.00	540.50	1071.00	848.00
IQ range	(566.00; 1917.00)	(228.00; 1228.00)	(473.00; 2466.00)	(367.00; 2052.00)
Range	(119.0; 8218.0)	(15.0; 13021.0)	(69.0; 6802.0)	(15.0; 13021.0)
Week 4 [b,c]				
N	33	34	39	73
Mean (SD)	1638.67 (2008.308)	644.44 (1052.947)	941.13 (1451.228)	802.95 (1281.364)
Median	875.00	317.00	541.00	389.00
IQ range	(423.00; 1798.00)	(122.00; 640.00)	(207.00; 1050.00)	(152.00; 965.00)
Range	(143.0; 8065.0)	(15.0; 5786.0)	(35.0; 8158.0)	(15.0; 8158.0)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	1774.88 (3251.232)	1189.21 (2526.640)	799.67 (1499.788)	981.10 (2037.500)
Median	688.00	387.50	287.00	342.00
IQ range	(260.00; 1723.00)	(116.00; 1335.00)	(116.00; 671.00)	(116.00; 1082.00)
Range	(72.0; 17730.0)	(15.0; 14219.0)	(15.0; 8158.0)	(15.0; 14219.0)
Change from baseline				
Week 2 [b,c]				
N	31	32	37	69
Mean (SD)	-90.29 (1831.245)	-171.59 (1908.500)	-106.27 (1535.195)	-136.57 (1705.667)
Median	0.00	-162.50	-91.00	-109.00
IQ range	(-490.00; 559.00)	(-1103.50; 156.50)	(-813.00; 742.00)	(-1068.00; 476.00)
Range	(-7788.0; 3442.0)	(-3854.0; 7598.0)	(-4268.0; 2992.0)	(-4268.0; 7598.0)

表 2.7.3.6-付録-20 Summary of change from baseline in the fecal calprotectin concentration (mg/kg) through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 4 [b,c]				
N	31	32	37	69
Mean (SD)	-231.84 (2935.419)	-814.59 (1591.218)	-1034.86 (1463.915)	-932.71 (1516.931)
Median	101.00	-430.00	-719.00	-637.00
IQ range	(-227.00; 898.00)	(-1254.50; -9.50)	(-1369.00; -44.00)	(-1369.00; -19.00)
Range	(-15339.0; 2173.0)	(-5236.0; 3682.0)	(-5384.0; 1564.0)	(-5384.0; 3682.0)
Week 8 [b,c]				
N	31	32	37	69
Mean (SD)	-54.90 (3648.045)	-261.25 (2942.742)	-1184.68 (1631.828)	-756.42 (2360.667)
Median	-149.00	-262.00	-930.00	-611.00
IQ range	(-673.00; 754.00)	(-1501.50; 181.00)	(-1718.00; -259.00)	(-1531.00; -32.00)
Range	(-15903.0; 10201.0)	(-5309.0; 12628.0)	(-5315.0; 3847.0)	(-5315.0; 12628.0)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing fecal calprotectin value at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPEFFCAL01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFFCAL01.SAS] 12NOV2018, 02:25

表 2.7.3.6-付録-21 Number of subjects with normalized fecal calprotectin (≤ 250 mg/kg) at Week 8 among subjects with abnormal fecal calprotectin (> 250 mg/kg) at baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Subjects with abnormal fecal calprotectin at baseline	27 (79.4%)	25 (73.5%)	34 (87.2%)	59 (80.8%)
Subjects with normalized fecal calprotectin				
Week 2 [b,c,d]	4 (14.8%)	5 (20.0%)	5 (14.7%)	10 (16.9%)
Week 4 [b,c,d]	2 (7.4%)	10 (40.0%)	8 (23.5%)	18 (30.5%)
Week 8 [b,c,d]	6 (22.2%)	9 (36.0%)	14 (41.2%)	23 (39.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Denominator is subjects with abnormal fecal calprotectin concentration at baseline.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have normalized fecal calprotectin.
[d] Subjects who had a missing fecal calprotectin value at the designated analysis timepoint were considered not to have normalized fecal calprotectin.

[TJPEFFCAL02.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFFCAL02.SAS] 12NOV2018, 02:25

表 2.7.3.6-付録-22 Summary of change from baseline in the fecal lactoferrin concentration (μg/g) through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	33	31	38	69
Mean (SD)	220.69 (292.441)	182.85 (225.220)	290.16 (263.905)	241.95 (251.326)
Median	107.28	118.30	245.16	160.95
IQ range	(41.57; 211.28)	(32.92; 214.67)	(115.33; 353.16)	(62.14; 291.83)
Range	(1.3; 1000.0)	(9.5; 1000.0)	(15.3; 1000.0)	(9.5; 1000.0)
Week 2 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	208.07 (255.913)	133.38 (205.878)	206.56 (267.947)	172.48 (242.219)
Median	102.42	48.81	93.54	67.48
IQ range	(40.27; 265.56)	(25.81; 169.17)	(37.64; 259.31)	(33.00; 187.69)
Range	(2.5; 1000.0)	(1.7; 1000.0)	(1.3; 1000.0)	(1.3; 1000.0)
Week 4 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	239.11 (300.031)	102.81 (172.304)	144.29 (178.698)	124.97 (175.770)
Median	117.52	32.27	67.67	53.62
IQ range	(41.12; 265.56)	(3.84; 92.66)	(24.58; 160.22)	(16.32; 135.75)
Range	(4.8; 1000.0)	(0.4; 679.9)	(1.8; 679.4)	(0.4; 679.9)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	227.50 (279.283)	147.64 (250.767)	133.00 (206.820)	139.82 (226.829)
Median	131.86	41.93	31.45	31.45
IQ range	(31.86; 277.31)	(2.64; 218.31)	(9.00; 158.13)	(6.42; 158.13)
Range	(1.5; 1000.0)	(0.4; 1000.0)	(1.7; 1000.0)	(0.4; 1000.0)
Change from baseline				
Week 2 [b,c]				
N	33	31	38	69
Mean (SD)	-10.84 (273.531)	-57.63 (262.291)	-78.90 (367.652)	-69.34 (322.510)
Median	0.00	-22.54	-89.27	-34.96
IQ range	(-52.25; 57.92)	(-160.95; 14.46)	(-202.88; 54.48)	(-164.86; 32.10)
Range	(-543.5; 969.0)	(-773.6; 512.5)	(-923.0; 928.1)	(-923.0; 928.1)

表 2.7.3.6-付録-22 Summary of change from baseline in the fecal lactoferrin concentration (µg/g) through Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 4 [b,c]				
N	33	31	38	69
Mean (SD)	25.07 (283.626)	-75.72 (201.625)	-145.99 (270.280)	-114.42 (242.741)
Median	2.33	-31.87	-134.21	-91.22
IQ range	(-22.60; 72.81)	(-132.65; 0.33)	(-245.25; -18.67)	(-188.55; -8.02)
Range	(-584.0; 892.7)	(-692.9; 388.0)	(-985.2; 562.9)	(-985.2; 562.9)
Week 8 [b,c]				
N	33	31	38	69
Mean (SD)	5.31 (262.324)	-24.28 (275.145)	-153.92 (277.310)	-95.68 (281.890)
Median	0.00	-24.53	-140.48	-91.11
IQ range	(-51.53; 125.31)	(-130.78; 55.50)	(-253.24; -34.27)	(-236.07; -4.44)
Range	(-566.8; 853.7)	(-672.7; 864.5)	(-946.6; 928.1)	(-946.6; 928.1)

[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).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing fecal lactoferrin value at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPEFFLAC01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFFLAC01.SAS] 12NOV2018, 02:25

表 2.7.3.6-付録-23 Number of subjects with normalized fecal lactoferrin (≤ 7.24 µg/g) at Week 8 among subjects with abnormal fecal lactoferrin (> 7.24 µg/g) at baseline; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Subjects with abnormal fecal lactoferrin at baseline	31 (91.2%)	31 (91.2%)	38 (97.4%)	69 (94.5%)
Subjects with normalized fecal lactoferrin				
Week 2 [b,c,d]	1 (3.2%)	4 (12.9%)	1 (2.6%)	5 (7.2%)
Week 4 [b,c,d]	1 (3.2%)	8 (25.8%)	5 (13.2%)	13 (18.8%)
Week 8 [b,c,d]	2 (6.5%)	9 (29.0%)	8 (21.1%)	17 (24.6%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Denominator is subjects with abnormal fecal lactoferrin concentration at baseline.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have normalized fecal lactoferrin.
[d] Subjects who had a missing fecal lactoferrin value at the designated analysis timepoint were considered not to have normalized fecal lactoferrin.

[TJPEFFLAC02.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFFLAC02.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-24 Summary of change from baseline in the total IBDQ score at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set

TEFIBDQ01: Number of Subjects in IBDQ Remission at Induction Week 8; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	319	320	322	642
Week 8				
N	319	319	322	641
Subjects in IBDQ remission[b,c,d]	101 (31.7%)	141 (44.2%)	150 (46.6%)	291 (45.4%)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] IBDQ remission: total IBDQ score ≥ 170.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to induction Week 16 visit were considered not to be in IBDQ remission.
[d] Subjects who had a missing IBDQ score at induction Week 16 were considered not to be in IBDQ remission.

[TEFIBDQ01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFIBDQ01.SAS] 09OCT2018, 09:42

表 2.7.3.6-付録-25 Summary of change from baseline in the total IBDQ score at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	156.8 (27.02)	148.4 (25.73)	147.3 (30.57)	147.8 (28.23)
Median	165.5	151.0	149.0	151.0
IQ range	(147.0; 177.0)	(136.0; 167.0)	(132.0; 168.0)	(135.0; 167.0)
Range	(87; 194)	(83; 191)	(82; 209)	(82; 209)
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	160.6 (30.07)	175.4 (23.90)	178.3 (23.72)	176.9 (23.69)
Median	164.5	179.5	179.0	179.0
IQ range	(141.0; 184.0)	(154.0; 195.0)	(162.0; 199.0)	(161.0; 195.0)
Range	(94; 209)	(125; 215)	(129; 220)	(125; 220)
Change from baseline				
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	3.9 (24.13)	27.0 (22.59)	31.1 (26.54)	29.2 (24.70)
Median	2.0	30.0	26.0	27.0
IQ range	(-9.0; 10.0)	(12.0; 43.0)	(12.0; 50.0)	(12.0; 43.0)
Range	(-57; 83)	(-17; 67)	(-17; 89)	(-17; 89)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing IBDQ score at Week 8 had their last value carried forward.

[TJPEFIBDQ01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFIBDQ01.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-26 Summary of change from baseline in SF-36 physical component score (PCS) and mental component score (MCS) at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Physical component score (PCS)				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	49.2 (5.78)	47.2 (4.95)	46.1 (7.49)	46.6 (6.42)
Median	50.8	46.9	46.9	46.9
IQ range	(45.3; 52.6)	(44.4; 50.9)	(42.4; 51.9)	(43.6; 51.0)
Range	(35; 60)	(32; 56)	(21; 58)	(21; 58)
Change from Baseline				
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	0.8 (6.76)	3.5 (4.62)	5.1 (4.62)	4.4 (4.65)
Median	-0.3	3.4	4.5	4.4
IQ range	(-3.4; 5.7)	(1.0; 6.6)	(1.9; 8.5)	(1.2; 8.0)
Range	(-17; 15)	(-7; 14)	(-4; 15)	(-7; 15)
Mental component score (MCS)				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	45.6 (8.78)	46.9 (8.84)	45.0 (10.25)	45.8 (9.60)
Median	48.2	49.3	44.5	47.0
IQ range	(40.6; 50.3)	(42.2; 51.7)	(36.9; 53.3)	(39.6; 52.7)
Range	(16; 59)	(21; 64)	(21; 61)	(21; 64)

表 2.7.3.6-付録-26 Summary of change from baseline in SF-36 physical component score (PCS) and mental component score (MCS) at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Change from Baseline				
Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	-0.9 (10.20)	2.2 (6.71)	5.7 (9.97)	4.1 (8.72)
Median	0.2	1.6	3.4	2.5
IQ range	(-4.4; 2.3)	(-2.6; 5.1)	(-1.0; 11.4)	(-1.2; 8.9)
Range	(-37; 20)	(-10; 23)	(-12; 27)	(-12; 27)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing component summary score at Week 8 had their last value carried forward.

[TJPEFPCS01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFPCS01.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-27 Summary of the change from baseline in EQ-5D index, health state VAS, and EQ-5D dimension scores at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
EQ-5D index				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	0.73 (0.201)	0.79 (0.099)	0.74 (0.205)	0.76 (0.166)
Median	0.74	0.80	0.77	0.77
IQ range	(0.66; 0.84)	(0.73; 0.84)	(0.68; 0.84)	(0.71; 0.84)
Range	(0.2; 1.0)	(0.6; 1.0)	(0.0; 1.0)	(0.0; 1.0)
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	0.04 (0.176)	0.05 (0.152)	0.13 (0.159)	0.09 (0.160)
Median	0.02	0.02	0.08	0.07
IQ range	(-0.04; 0.14)	(0.00; 0.16)	(0.00; 0.23)	(0.00; 0.21)
Range	(-0.4; 0.4)	(-0.3; 0.3)	(-0.1; 0.6)	(-0.3; 0.6)
Health state VAS				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	56.71 (20.762)	59.00 (17.044)	53.05 (19.711)	55.82 (18.631)
Median	60.00	60.00	50.00	55.00
IQ range	(40.00; 75.00)	(46.00; 70.00)	(40.00; 70.00)	(40.00; 70.00)
Range	(10.0; 85.0)	(25.0; 90.0)	(25.0; 95.0)	(25.0; 95.0)
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	4.71 (17.671)	10.21 (18.940)	22.15 (19.810)	16.59 (20.188)
Median	5.00	10.00	20.00	15.00
IQ range	(-5.00; 10.00)	(2.00; 20.00)	(5.00; 40.00)	(5.00; 30.00)
Range	(-25.0; 48.0)	(-35.0; 50.0)	(-10.0; 65.0)	(-35.0; 65.0)

表 2.7.3.6-付録-27 Summary of the change from baseline in EQ-5D index, health state VAS, and EQ-5D dimension scores at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

EQ-5D Dimensions	Placebo IV	Ustekinumab IV 130 mg	Ustekinumab IV 6 mg/kg [a]	Ustekinumab IV Combined
Mobility				
Baseline				
N	34	34	39	73
Have no problems walking	20 (58.8%)	27 (79.4%)	26 (66.7%)	53 (72.6%)
Have slight problems walking	8 (23.5%)	7 (20.6%)	10 (25.6%)	17 (23.3%)
Have moderate problems walking	5 (14.7%)	0	2 (5.1%)	2 (2.7%)
Have severe problems walking	1 (2.9%)	0	0	0
Unable to walk	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Improved	7 (20.6%)	4 (11.8%)	13 (33.3%)	17 (23.3%)
No change	26 (76.5%)	24 (70.6%)	26 (66.7%)	50 (68.5%)
Worsened	1 (2.9%)	6 (17.6%)	0	6 (8.2%)
Self-care				
Baseline				
N	34	34	39	73
Have no problems washing or dressing myself	34 (100.0%)	33 (97.1%)	37 (94.9%)	70 (95.9%)
Have slight problems washing or dressing myself	0	1 (2.9%)	2 (5.1%)	3 (4.1%)
Have moderate problems washing or dressing myself	0	0	0	0
Have severe problems washing or dressing myself	0	0	0	0
Unable to wash or dress myself	0	0	0	0
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Improved	0	1 (2.9%)	2 (5.1%)	3 (4.1%)
No change	31 (91.2%)	33 (97.1%)	37 (94.9%)	70 (95.9%)
Worsened	3 (8.8%)	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-27 Summary of the change from baseline in EQ-5D index, health state VAS, and EQ-5D dimension scores at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Usual activities				
Baseline				
N	34	34	39	73
Have no problems doing my usual activities	18 (52.9%)	14 (41.2%)	15 (38.5%)	29 (39.7%)
Have some problems doing my usual activities	7 (20.6%)	13 (38.2%)	14 (35.9%)	27 (37.0%)
Have moderate problems doing my usual activities	5 (14.7%)	7 (20.6%)	9 (23.1%)	16 (21.9%)
Have severe problems doing my usual activities	4 (11.8%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)
Unable to do my usual activities	0	0	0	0
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Improved	13 (38.2%)	16 (47.1%)	17 (43.6%)	33 (45.2%)
No change	15 (44.1%)	14 (41.2%)	17 (43.6%)	31 (42.5%)
Worsened	6 (17.6%)	4 (11.8%)	5 (12.8%)	9 (12.3%)
Pain/discomfort				
Baseline				
N	34	34	39	73
Have no pain or discomfort	9 (26.5%)	5 (14.7%)	11 (28.2%)	16 (21.9%)
Have slight pain or discomfort	17 (50.0%)	25 (73.5%)	20 (51.3%)	45 (61.6%)
Have moderate pain or discomfort	5 (14.7%)	4 (11.8%)	5 (12.8%)	9 (12.3%)
Have severe pain or discomfort	3 (8.8%)	0	3 (7.7%)	3 (4.1%)
Have extreme pain or discomfort	0	0	0	0
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Improved	11 (32.4%)	12 (35.3%)	15 (38.5%)	27 (37.0%)
No change	15 (44.1%)	20 (58.8%)	21 (53.8%)	41 (56.2%)
Worsened	8 (23.5%)	2 (5.9%)	3 (7.7%)	5 (6.8%)

表 2.7.3.6-付録-27 Summary of the change from baseline in EQ-5D index, health state VAS, and EQ-5D dimension scores at Week 8; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Anxiety/depression				
Baseline				
N	34	34	39	73
Not anxious or depressed	16 (47.1%)	21 (61.8%)	16 (41.0%)	37 (50.7%)
Slightly anxious or depressed	12 (35.3%)	13 (38.2%)	15 (38.5%)	28 (38.4%)
Moderately anxious or depressed	3 (8.8%)	0	6 (15.4%)	6 (8.2%)
Severely anxious or depressed	2 (5.9%)	0	2 (5.1%)	2 (2.7%)
Extremely anxious or depressed	1 (2.9%)	0	0	0
Change from baseline Week 8 [b,c]				
N	34	34	39	73
Improved	10 (29.4%)	8 (23.5%)	16 (41.0%)	24 (32.9%)
No change	17 (50.0%)	19 (55.9%)	21 (53.8%)	40 (54.8%)
Worsened	7 (20.6%)	7 (20.6%)	2 (5.1%)	9 (12.3%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing score at a designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPHEVAS01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPHEVAS01.SAS] 12NOV2018, 02:26

表 2.7.3.6-付録-28 Number of subjects in Clinical Remission (global definition[a]) at Week 16; Week 8 Treated Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV (I-0) →Ustekinumab 90 mg SC (I-8)		
	Placebo IV (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8) [b]	Ustekinumab 130 mg IV (I-0) → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0) [b] → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Combined
Week 8 Treated Analysis Set [c]	24	13	10	23
Week 16				
N	24	13	10	23
Subjects in clinical remission [d,e]	4 (16.7%)	0	1 (10.0%)	1 (4.3%)

[a] A Mayo score ≤ 2 points, with no individual subscore > 1.
[b] 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).
[c] Subjects who were not in clinical response at Week 8 as determined by IWRS and received ustekinumab at Week 8.
[d] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 16 visit were considered not to be in clinical remission.
[e] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 16 were considered not to be in clinical remission.

[TJPEFCREM18A.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFCREM18AB.SAS] 12NOV2018, 02:05

表 2.7.3.6-付録-29 Number of subjects in Clinical Response at Week 16; Week 8 Treated Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV (I-0) →Ustekinumab 90 mg SC (I-8)		
	Placebo IV (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8) [a]	Ustekinumab 130 mg IV (I-0) → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0) [a] → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Combined
Week 8 Treated Analysis Set [b]	24	13	10	23
Week 16				
N	24	13	10	23
Subjects in clinical response [c,d]	13 (54.2%)	7 (53.8%)	5 (50.0%)	12 (52.2%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who were not in clinical response at Week 8 as determined by IWRS and received ustekinumab at Week 8.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 16 visit were considered not to be in clinical response.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 16 were considered not to be in clinical response.

[TJPEFCRES09.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFCRES09.SAS] 12NOV2018, 02:24

表 2.7.3.6-付録-30 Number of subjects with endoscopic healing at Week 16; Week 8 Treated Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV (I-0) →Ustekinumab 90 mg SC (I-8)		
	Placebo IV (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8) [a]	Ustekinumab 130 mg IV (I-0) → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0) [a] → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	Combined
Week 8 Treated Analysis Set [b]	24	13	10	23
Week 16				
N	24	13	10	23
Subjects with endoscopic healing [c,d]	5 (20.8%)	1 (7.7%)	2 (20.0%)	3 (13.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who were not in clinical response at Week 8 as determined by IWRS and received ustekinumab at Week 8.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 16 visit were considered not to have endoscopic healing.
[d] Subjects who had a missing endoscopy score at Week 16 were considered not to have endoscopic healing.

[TJPEFENDO03.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFENDO03.SAS] 12NOV2018, 02:25

表 2.7.3.6-付録-31 Number of Subjects with a UC Disease-Related Hospitalization or Surgery Through Induction Week 8; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001

		Ustekinumab IV		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	319	320	322	642
Week 8				
N	319	320	322	642
Subjects with a UC disease-related hospitalization or surgery through Week 8	14 (4.4%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	7 (1.1%)
p-value [b]		0.002	0.038	0.002

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Based on Fisher's exact test.

[THEHOSP02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\THEHOSP02A.SAS] 05OCT2018, 09:17

表 2.7.3.6-付録-32 Number of Subjects with Histologic Healing at Induction Week 8 by Serum Ustekinumab Concentrations at Induction Week 8; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Received Ustekinumab IV at Induction Week 0

	Ustekinumab IV		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who received ustekinumab IV at induction Week 0[b]	321	320	641
Ustekinumab concentration at induction Week 8			
< 1st quartile[c]			
N	101	20	121
Subjects with histologic healing[d,e,f]	28 (27.7%)	1 (5.0%)	29 (24.0%)
≥ 1st and < 2nd quartile[c]			
N	94	27	121
Subjects with histologic healing[d,e,f]	31 (33.0%)	6 (22.2%)	37 (30.6%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[c]			
N	47	74	121
Subjects with histologic healing[d,e,f]	31 (66.0%)	22 (29.7%)	53 (43.8%)
≥ 3rd quartile[c]			
N	5	117	122
Subjects with histologic healing[d,e,f]	4 (80.0%)	57 (48.7%)	61 (50.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects with pre-dose serum ustekinumab concentration ≥ 5% of the 1hr-post dose serum ustekinumab concentration were excluded. Subjects with an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) at Week 8 were also excluded.
[c] Quartiles were based on combined data in ustekinumab IV 130 mg and 6 mg/kg groups:
1st quartile = 2.19 µg/mL, 2nd quartile = 3.79 µg/mL, 3rd quartile = 8.60 µg/mL.
[d] Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[e] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to induction Week 8 visit were considered not to have histologic healing.
[f] Subjects who had a missing endoscopy score or were missing any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at induction Week 8 were considered not to have histologic healing.

[TPKHIST01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKHIST01.SAS] 17OCT2018, 14:13

表 2.7.3.6-付録-33 Number of Subjects with Mucosal Healing at Induction Week 8 by Serum Ustekinumab Concentrations at Induction Week 8; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Received Ustekinumab IV at Induction Week 0

	Ustekinumab IV		
	130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who received ustekinumab IV at induction Week 0[b]	321	320	641
Ustekinumab concentration at induction Week 8			
< 1st quartile[c]			
N	109	20	129
Subjects with mucosal healing[d,e,f]	14 (12.8%)	0	14 (10.9%)
≥ 1st and < 2nd quartile[c]			
N	99	30	129
Subjects with mucosal healing[d,e,f]	17 (17.2%)	3 (10.0%)	20 (15.5%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[c]			
N	48	81	129
Subjects with mucosal healing[d,e,f]	21 (43.8%)	7 (8.6%)	28 (21.7%)
≥ 3rd quartile[c]			
N	5	124	129
Subjects with mucosal healing[d,e,f]	3 (60.0%)	35 (28.2%)	38 (29.5%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects with pre-dose serum ustekinumab concentration ≥ 5% of the 1hr-post dose serum ustekinumab concentration were excluded. Subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 8 due to an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) were also excluded. Note that subjects who had an unevaluable biopsy at induction Week 8, but who did not achieve endoscopic healing, were considered not to have mucosal healing.
[c] Quartiles were based on combined data in ustekinumab IV 130 mg and 6 mg/kg groups:
1st quartile = 2.14 µg/mL, 2nd quartile = 3.83 µg/mL, 3rd quartile = 8.66 µg/mL.
[d] Mucosal healing is defined as having both endoscopic healing and histologic healing.
[e] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to induction Week 8 visit were considered not to have mucosal healing.
[f] Subjects who had a missing endoscopy score or were missing any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at induction Week 8 were considered not to have mucosal healing.

[TPKMUHL01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKMUHL01.SAS] 17OCT2018, 14:08

表 2.7.3.6-付録-34 Number of subjects in clinical remission (global definition[a]) at Week 8 by serum ustekinumab concentration; PK Analysis Set(Japanese subjects only)

	Ustekinumab IV		
	130 mg	6 mg/kg [b]	Combined
PK Analysis set	34	39	73
Ustekinumab concentration at Week 8			
< 1st quartile [c]			
n	16	0	16
Subjects in clinical remission [d,e]	3 (18.8%)	0 (NA)	3 (18.8%)
≥ 1st and < 2nd quartile [c]			
n	9	8	17
Subjects in clinical remission [d,e]	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
≥ 2nd and < 3rd quartile [c]			
n	5	11	16
Subjects in clinical remission [d,e]	1 (20.0%)	1 (9.1%)	2 (12.5%)
≥ 3rd quartile [c]			
n	0	17	17
Subjects in clinical remission [d,e]	0 (NA)	3 (17.6%)	3 (17.6%)

[a] A Mayo score ≤ 2 points, with no individual subscore > 1.
[b] 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).
[c] Quartiles were based on combined treatment group as follows: 1st quartile = 2.45 µg/mL, 2nd quartile = 4.09 µg/mL, 3rd quartile = 7.04 µg/mL.
[d] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to be in clinical remission.
[e] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 8 were considered not to be in clinical remission.

[TJPPKCONC09A.RTF]
[/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPPKCONC09AB.SAS] 12NOV2018, 02:27

表 2.7.3.6-付録-35 Number of subjects in clinical response or with endoscopic healing at Week 8 by serum ustekinumab concentration; PK Analysis Set(Japanese subjects only)

	Ustekinumab IV		
	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
PK Analysis set	34	39	73
Ustekinumab concentration at Week 8			
< 1st quartile [b]			
n	16	0	16
Subjects in clinical response [c,d]	7 (43.8%)	0 (NA)	7 (43.8%)
Subjects with endoscopic healing [c,d]	4 (25.0%)	0 (NA)	4 (25.0%)
≥ 1st and < 2nd quartile [b]			
n	9	8	17
Subjects in clinical response [c,d]	5 (55.6%)	3 (37.5%)	8 (47.1%)
Subjects with endoscopic healing [c,d]	3 (33.3%)	0	3 (17.6%)
≥ 2nd and < 3rd quartile [b]			
n	5	11	16
Subjects in clinical response [c,d]	4 (80.0%)	6 (54.5%)	10 (62.5%)
Subjects with endoscopic healing [c,d]	1 (20.0%)	2 (18.2%)	3 (18.8%)
≥ 3rd quartile [b]			
n	0	17	17
Subjects in clinical response [c,d]	0 (NA)	12 (70.6%)	12 (70.6%)
Subjects with endoscopic healing [c,d]	0 (NA)	5 (29.4%)	5 (29.4%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles were based on combined treatment group as follows: 1st quartile = 2.45 µg/mL, 2nd quartile = 4.09 µg/mL, 3rd quartile = 7.04 µg/mL.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication, an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to be in clinical response and not to have endoscopic healing.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 8 were considered not to be in clinical response; subjects who had a missing endoscopy subscore at Week 8 were considered not to have endoscopic healing.

[TJPPKCONC08.RTF]
[/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPPKCONC08.SAS] 12NOV2018, 02:27

表 2.7.3.6-付録-36 Summary of change from baseline in the Mayo score at Week 8 by serum ustekinumab concentration; PK Analysis Set (Japanese subjects only)

	Ustekinumab IV (I-0)		
	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
PK Analysis Set	34	39	73
Ustekinumab concentration at Week 8			
< 1st quartile [b]			
Baseline			
N	16	0	16
Mean ± SD	8.00 (1.414)	-	8.00 (1.414)
Median	8.00	-	8.00
IQ range	(7.00; 9.00)	-	(7.00; 9.00)
Range	(6.0; 10.0)	-	(6.0; 10.0)
Change from baseline at Week 8 [c,d]			
N	16	0	16
Mean ± SD	-2.56 (2.707)	-	-2.56 (2.707)
Median	-2.00	-	-2.00
IQ range	(-4.50; 0.00)	-	(-4.50; 0.00)
Range	(-8.0; 1.0)	-	(-8.0; 1.0)
≥ 1st and < 2nd quartile [b]			
Baseline			
N	9	8	17
Mean ± SD	8.11 (1.364)	8.25 (1.035)	8.18 (1.185)
Median	8.00	8.00	8.00
IQ range	(8.00; 9.00)	(7.50; 9.00)	(8.00; 9.00)
Range	(6.0; 10.0)	(7.0; 10.0)	(6.0; 10.0)
Change from baseline at Week 8 [c,d]			
N	9	8	17
Mean ± SD	-2.11 (1.833)	-1.63 (1.408)	-1.88 (1.616)
Median	-3.00	-1.50	-2.00
IQ range	(-3.00; -1.00)	(-3.00; -1.00)	(-3.00; -1.00)
Range	(-5.0; 1.0)	(-3.0; 1.0)	(-5.0; 1.0)
≥ 2nd and < 3rd quartile [b]			
Baseline			
N	5	11	16
Mean ± SD	7.60 (1.517)	9.73 (0.786)	9.06 (1.436)
Median	7.00	10.00	10.00
IQ range	(7.00; 8.00)	(9.00; 10.00)	(8.00; 10.00)
Range	(6.0; 10.0)	(8.0; 11.0)	(6.0; 11.0)
Change from baseline at Week 8 [c,d]			
N	5	11	16
Mean ± SD	-3.60 (1.140)	-4.09 (2.700)	-3.94 (2.294)
Median	-4.00	-4.00	-4.00
IQ range	(-4.00; -3.00)	(-6.00; -2.00)	(-5.50; -2.00)
Range	(-5.0; -2.0)	(-9.0; -1.0)	(-9.0; -1.0)
≥ 3rd quartile [b]			
Baseline			
N	0	17	17
Mean ± SD	-	8.35 (1.412)	8.35 (1.412)
Median	-	9.00	9.00
IQ range	-	(8.00; 9.00)	(8.00; 9.00)
Range	-	(6.0; 10.0)	(6.0; 10.0)
Change from baseline at Week 8 [c,d]			
N	0	17	17
Mean ± SD	-	-3.94 (2.536)	-3.94 (2.536)
Median	-	-4.00	-4.00
IQ range	-	(-6.00; -2.00)	(-6.00; -2.00)
Range	-	(-9.0; 1.0)	(-9.0; 1.0)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Quartiles are based on combined treatment group as follows: 1st quartile = 2.45 µg/mL, 2nd quartile = 4.09 µg/mL, 3rd quartile = 7.04 µg/mL.
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[d] Subjects with a missing Mayo score at Week 8 had their last available individual subscore carried forward.

[TJPPKCONC07.RTF]
[/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPPKCONC07.SAS] 12NOV2018, 02:27

表 2.7.3.6-付録-37 Summary of antibody to ustekinumab status through the final safety visit; PK Analysis Set(Japanese subjects only)

	Randomized subjects			Non-randomized subjects			
	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed responders [b] → Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
PK Analysis Set	28	19	20	18	38	57	85
At maintenance baseline							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d]	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
Subjects evaluable for neutralizing antibodies [e]	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies [f]	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
Subjects negative for neutralizing antibodies [f]	0	0	0	0	0	0	0
Through Week 4							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d]	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
Subjects evaluable for neutralizing antibodies [e]	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies [f]	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (100.0%)
Subjects negative for neutralizing antibodies [f]	0	0	0	0	0	0	0
Through Week 12							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d]	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	2 (2.4%)
Subjects evaluable for neutralizing antibodies [e]	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	2 (100.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies [f]	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	2 (100.0%)
Subjects negative for neutralizing antibodies [f]	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-37 Summary of antibody to ustekinumab status through the final safety visit; PK Analysis Set(Japanese subjects only)（続き）

	Randomized subjects			Non-randomized subjects			
	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed responders [b] → Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
Through Week 24							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d]	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	3 (3.5%)
Subjects evaluable for neutralizing antibodies [e]	2 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies [f]	1 (50.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Subjects negative for neutralizing antibodies [f]	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)
Through Week 36							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d]	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	3 (3.5%)
Subjects evaluable for neutralizing antibodies [e]	2 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies [f]	1 (50.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Subjects negative for neutralizing antibodies [f]	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)
Through Week 44							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d]	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	3 (3.5%)
Subjects evaluable for neutralizing antibodies [e]	2 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	3 (100.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies [f]	1 (50.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Subjects negative for neutralizing antibodies [f]	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)

表 2.7.3.6-付録-37 Summary of antibody to ustekinumab status through the final safety visit; PK Analysis Set(Japanese subjects only)（続き）

	Randomized subjects			Non-randomized subjects			
	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed responders [b] → Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[c] Subjects who had 1 or more samples obtained after their first study agent administration in the induction study through the evaluation visit.
[d] Subjects who had at least 1 positive sample in the analysis at any time from Week 0 in the induction study up to the evaluation visit. Denominator is subjects with appropriate samples through the evaluation visit.
[e] An evaluable subject is a subject who had no demonstrated interference in the neutralizing antibody assay within one tested sample. Denominator is subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time from Week 0 of induction study up to the evaluation visit.
[f] Denominator is subjects evaluable for neutralizing antibodies in this maintenance study.

[TJPPKIR02.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TPKIR02.SAS] 16NOV2018, 00:57

表 2.7.3.6-付録-38 Number of Subjects in Symptomatic Remission at Week 44 among Subjects Who Had Achieved Symptomatic Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Subjects who had achieved symptomatic remission[b] at maintenance baseline	122 (69.7%)	122 (70.9%)	119 (67.6%)	241 (69.3%)
Subjects in symptomatic remission at Week 44[b,c,d,e]	63 (51.6%)	89 (73.0%)	87 (73.1%)	176 (73.0%)
p-value[f]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[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] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing were considered not to be in symptomatic remission.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission from the time of the event onward.
[e] Denominator is subjects who had achieved symptomatic remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TEFRMSY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFRMSY01A.SAS] 18OCT2018, 17:52

表 2.7.3.6-付録-39 Number of Subjects in Durable Symptomatic Remission Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Through Week 44				
N	175	172	176	348
Subjects in durable symptomatic remission[b,c,d,e]	63 (36.0%)	85 (49.4%)	93 (52.8%)	178 (51.1%)
p-value		0.008	< 0.001	< 0.001

[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] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Durable symptomatic remission is defined as achieving symptomatic remission at ≥80% of all visits (at least 9 out of 11) prior to Week 44 and in symptomatic remission at the last visit (Week 44).
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in durable symptomatic remission.
[e] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing at a visit were considered not to be in symptomatic remission for that visit.

[TEFRMSY03.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFRMSY03.SAS] 10OCT2018, 13:25

表 2.7.3.6-付録-40 Number of Subjects with Mucosal Healing at Week 44 among Subjects Who Had Achieved Mucosal Healing at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Subjects who had achieved mucosal healing[b,c,d] at maintenance baseline	47 (26.9%)	46 (26.7%)	42 (23.9%)	88 (25.3%)
Subjects with mucosal healing at Week 44[b,c,d,e,f]	15 (31.9%)	28 (60.9%)	27 (64.3%)	55 (62.5%)
p-value[g]		0.005	0.002	< 0.001

[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] Mucosal healing is defined as having both mucosal healing and histologic healing.
[c] Subjects who were missing an endoscopy subscore or any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at a designated analysis timepoint were considered not to have mucosal healing at that timepoint.
[d] Excludes subjects whose mucosal healing status cannot be determined at either maintenance baseline or Week 44 due to an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors). Note that subjects who had an unevaluable biopsy at a visit, but who did not achieve endoscopic healing were considered not to have mucosal healing. Subjects who had a missing endoscopy score at Week 44 were considered not to have mucosal healing.
[e] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have mucosal healing.
[f] Denominator is subjects who had achieved mucosal healing at maintenance baseline.
[g] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TEFMUHL01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFMUHL01.SAS] 11OCT2018, 13:57

表 2.7.3.6-付録-41 Proportions of Subjects with a Rectal Bleeding Subscore of 0 Over Time Through Maintenance Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

	Rectal Bleeding Subscore=0[a,b]			
		Ustekinumab		
	Placebo SC[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Week 0 of the induction study	20 (11.4%)	19 (11.0%)	13 (7.4%)	32 (9.2%)
Maintenance study				
Week 0	150 (85.7%)	145 (84.3%)	142 (80.7%)	287 (82.5%)
Week 4	148 (84.6%)	148 (86.0%)	142 (80.7%)	290 (83.3%)
Week 8	138 (78.9%)	149 (86.6%)	140 (79.5%)	289 (83.0%)
Week 12	138 (78.9%)	138 (80.2%)	147 (83.5%)	285 (81.9%)
Week 16	130 (74.3%)	137 (79.7%)	146 (83.0%)	283 (81.3%)
Week 20	115 (65.7%)	131 (76.2%)	138 (78.4%)	269 (77.3%)
Week 24	108 (61.7%)	128 (74.4%)	138 (78.4%)	266 (76.4%)
Week 28	105 (60.0%)	130 (75.6%)	138 (78.4%)	268 (77.0%)
Week 32	97 (55.4%)	126 (73.3%)	139 (79.0%)	265 (76.1%)
Week 36	97 (55.4%)	123 (71.5%)	139 (79.0%)	262 (75.3%)
Week 40	93 (53.1%)	118 (68.6%)	137 (77.8%)	255 (73.3%)
Week 44	89 (50.9%)	124 (72.1%)	129 (73.3%)	253 (72.7%)

[a] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to Week 44 visit were considered not to have a rectal bleeding subscore of 0 from the time of event onward.
[b] Subjects who had a missing rectal bleeding subscore at a timepoint were considered not to have a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.

[TEFMYSUB02.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFMYSUB02.SAS] 15NOV2018, 13:55

表 2.7.3.6-付録-42 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects in clinical remission [c,d]	7 (25.0%)	9 (47.4%)	5 (25.0%)	14 (35.9%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.

[TJPEFCREM01_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-43 Number of Subjects Who Met Treatment Failure Criteria Prior to Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Subjects who met one or more treatment failure criteria	10 (35.7%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Had an ostomy or colectomy (partial or total)	0	0	0	0
Discontinuation of study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC	4 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Used a rescue medication after clinical flare	6 (21.4%)	0	0	0
Had a prohibited change in UC medication	2 (7.1%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)

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

[TJPEFTF01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFTF01.SAS] 16NOV2018, 00:53

表 2.7.3.6-付録-44 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) Through Week 44 Among Subjects Who Had Achieved Clinical Remission at Maintenance Baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Subjects in clinical remission at maintenance baseline	7 (25.0%)	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)
Through Week 44				
Subjects in clinical remission [c,d,e,f]	3 (42.9%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] Subjects who were not in clinical remission at any time before Week 44 were considered not to be in clinical remission through Week 44.
[f] Denominator is subjects in clinical remission at maintenance baseline.

[TJPEFCREM04_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF04.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-45 Number of Subjects in Symptomatic Remission Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c]	20 (71.4%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)
Week 4				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	18 (64.3%)	16 (84.2%)	10 (50.0%)	26 (66.7%)
p-value		0.048	0.545	0.430
Week 8				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	19 (67.9%)	15 (78.9%)	9 (45.0%)	24 (61.5%)
p-value		0.225	0.431	0.815
Week 12				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	15 (53.6%)	15 (78.9%)	11 (55.0%)	26 (66.7%)
p-value		0.018	0.434	0.096
Week 16				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	14 (50.0%)	14 (73.7%)	11 (55.0%)	25 (64.1%)
p-value		0.027	0.561	0.138
Week 20				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	14 (50.0%)	15 (78.9%)	10 (50.0%)	25 (64.1%)
p-value		0.021	0.887	0.177
Week 24				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	13 (46.4%)	13 (68.4%)	10 (50.0%)	23 (59.0%)
p-value		0.057	0.593	0.209

表 2.7.3.6-付録-45 Number of Subjects in Symptomatic Remission Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 28				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	12 (42.9%)	13 (68.4%)	11 (55.0%)	24 (61.5%)
p-value		0.033	0.097	0.034
Week 32				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	13 (46.4%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)
p-value		0.027	0.204	0.044
Week 36				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	12 (42.9%)	13 (68.4%)	13 (65.0%)	26 (66.7%)
p-value		0.054	0.133	0.045
Week 40				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	11 (39.3%)	13 (68.4%)	12 (60.0%)	25 (64.1%)
p-value		0.027	0.099	0.025
Week 44				
n	28	19	20	39
Subjects in symptomatic remission [b,c,d]	13 (46.4%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)
p-value		0.031	0.146	0.044

[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] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing at a visit were considered not to be in symptomatic remission for that visit.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission from the time of the event onward.

表 2.7.3.6-付録-46 Number of Subjects in Partial Mayo Remission Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b]	20 (71.4%)	13 (68.4%)	13 (65.0%)	26 (66.7%)
Week 4				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	18 (64.3%)	15 (78.9%)	12 (60.0%)	27 (69.2%)
Week 8				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	20 (71.4%)	15 (78.9%)	11 (55.0%)	26 (66.7%)
Week 12				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	16 (57.1%)	15 (78.9%)	12 (60.0%)	27 (69.2%)
Week 16				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	15 (53.6%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)
Week 20				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	18 (64.3%)	15 (78.9%)	11 (55.0%)	26 (66.7%)
Week 24				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	15 (53.6%)	14 (73.7%)	10 (50.0%)	24 (61.5%)
Week 28				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	13 (46.4%)	14 (73.7%)	10 (50.0%)	24 (61.5%)
Week 32				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	14 (50.0%)	15 (78.9%)	12 (60.0%)	27 (69.2%)

表 2.7.3.6-付録-46 Number of Subjects in Partial Mayo Remission Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 36				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	14 (50.0%)	14 (73.7%)	13 (65.0%)	27 (69.2%)
Week 40				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	14 (50.0%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)
Week 44				
n	28	19	20	39
Subjects in partial Mayo remission [b,c,d]	15 (53.6%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)

[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] Partial Mayo remission is defined as a partial Mayo score ≤ 2.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in partial Mayo remission.
[d] Subjects who had all 3 partial Mayo subscores missing at a visit were considered not to be in partial Mayo remission for that visit.

[TJPEFCREM12.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF03.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-47 Number of Subjects in Durable Partial Mayo Remission Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Through Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects in durable partial Mayo remission [b,c,d]	9 (32.1%)	11 (57.9%)	9 (45.0%)	20 (51.3%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Durable partial Mayo remission is defined as achieving partial Mayo remission at ≥80% of all visits (at least 9 out of 11) prior to Week 44 and in partial Mayo remission at the last visit (Week 44).
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in durable partial Mayo remission.
[d] Subjects who had all 3 partial Mayo subscores missing at a visit were considered not to be in partial Mayo remission for that visit.

[TJPEFMAYO05.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF02.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-48 Number of Subjects in Clinical Response Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Through Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects in clinical response [b,c,d]	11 (39.3%)	15 (78.9%)	11 (55.0%)	26 (66.7%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who lost clinical response at any time before Week 44 were considered not to be in clinical response through Week 44.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical response.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical response.

[TJPEFCRES01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-49 Number of Subjects in Modified Mayo Score Response (Definition 2) at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects in modified Mayo score response (Definition 2) [b,c,d]	14 (50.0%)	15 (78.9%)	13 (65.0%)	28 (71.8%)

[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] Modified Mayo score response Definition 2: decrease from the induction baseline in the modified Mayo score of ≥ 2 points and ≥ 30% and either a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in modified Mayo score response.
[d] Subjects who were missing all 3 of the Mayo subscores pertaining to this endpoint (stool frequency, rectal bleeding, and endoscopy subscores) at Week 44 were considered not to be in modified Mayo score response.

[TJPEFCRES06.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPEFF02A.SAS] 10DEC2018, 03:10

表 2.7.3.6-付録-50 Number of Subjects with Endoscopic Healing at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects with endoscopic healing [b,c]	8 (28.6%)	9 (47.4%)	8 (40.0%)	17 (43.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have endoscopic healing.
[c] Subjects who had a missing endoscopy score at Week 44 were considered not to have endoscopic healing.

[TJPEFENDO01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-51 Number of Subjects with Histologic Healing at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Week 44				
N [b]	27	18	19	37
Subjects with histologic healing [c,d,e]	10 (37.0%)	14 (77.8%)	10 (52.6%)	24 (64.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Excludes subjects with an unevaluable biopsy (ie, a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) at Week 44.
[c] Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have histologic healing.
[e] Subjects who were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have histologic healing.

[TJPEFHIST01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFHIST01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-52 Number of Subjects with Mucosal Healing at Week 44 among Subjects Who Had Achieved Mucosal Healing at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Week 44				
N [b]	27	19	20	39
Subjects with mucosal healing [c,d,e]	7 (25.9%)	9 (47.4%)	8 (40.0%)	17 (43.6%)

[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] Excludes subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 44 due to an unevaluable biopsy (ie, a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors). Note that subjects who had an unevaluable biopsy at Week 44, but who did not achieve endoscopic healing ,were considered not to have mucosal healing.
[c] Mucosal healing is defined as having both endoscopic healing and histologic healing.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have mucosal healing.
[e] Subjects who were missing an endoscopy score or any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have mucosal healing.

[TJPEFMUCO01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMUCO2.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-53 Number of Subjects Who Were Not Receiving Concomitant Corticosteroids at Week 44 Among Subjects Who Were Receiving Concomitant Corticosteroids at Maintenance Baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Subjects who were receiving concomitant corticosteroids at maintenance baseline	10 (35.7%)	7 (36.8%)	9 (45.0%)	16 (41.0%)
Week 44				
Subjects not receiving concomitant corticosteroids [b,c,d]	3 (30.0%)	5 (71.4%)	7 (77.8%)	12 (75.0%)
p-value		0.038	0.038	0.013

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered to be receiving concomitant corticosteroids at Week 44.
[c] Subjects who had a missing value in corticosteroid use at Week 44 had their last value carried forward.
[d] Denominator is subjects who were receiving concomitant corticosteroids at maintenance baseline.

[TJPEFCORT02.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPEFF04.SAS] 16NOV2018, 00:54

表 2.7.3.6-付録-54 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) and Not Receiving Corticosteroids at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects in clinical remission [c,d,e]	6 (21.4%)	9 (47.4%)	5 (25.0%)	14 (35.9%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have achieved the endpoint of clinical remission and not receiving corticosteroids at Week 44.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to have achieved the endpoint of clinical remission and not receiving corticosteroids at Week 44.
[e] Subjects who had a missing value in corticosteroid use at Week 44 had their last value carried forward.

[TJPEFCREM03_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-55 Summary of Change from Maintenance Baseline in the Average Daily Prednisone-equivalent (P.Eq) Corticosteroid Dose (Excluding Budesonide and Beclomethasone Dipropionate) Through Week 44 Among Subjects Who Were Receiving Corticosteroids Other Than Budesonide and Beclomethasone Dipropionate at Maintenance Baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Subjects who were receiving corticosteroids other than budesonide and beclomethasone dipropionate at maintenance baseline	10 (35.7%)	7 (36.8%)	9 (45.0%)	16 (41.0%)
Change from maintenance baseline				
Week 4 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-5.2 (3.08)	-4.7 (2.86)	-4.4 (3.49)	-4.5 (3.13)
Median	-5.0	-4.3	-2.5	-3.4
IQ range	(-7.5; -2.5)	(-6.7; -2.5)	(-5.0; -2.5)	(-5.8; -2.5)
Range	(-10; 0)	(-10; -2)	(-10; -1)	(-10; -1)
p-value		0.754	0.260	0.366
Week 8 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-6.6 (2.94)	-6.3 (3.45)	-7.6 (7.21)	-7.0 (5.74)
Median	-6.3	-5.0	-5.0	-5.0
IQ range	(-10.0; -5.0)	(-10.0; -5.0)	(-5.0; -5.0)	(-7.5; -5.0)
Range	(-10; -1)	(-12; -2)	(-20; -1)	(-20; -1)
p-value		0.980	0.785	0.849
Week 12 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-7.1 (2.82)	-7.8 (3.93)	-6.0 (5.85)	-6.8 (5.02)
Median	-7.5	-7.0	-5.0	-5.6
IQ range	(-10.0; -5.0)	(-10.0; -5.0)	(-7.5; -3.0)	(-8.8; -4.0)
Range	(-10; -1)	(-14; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.586	0.417	0.843
Week 16 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-7.1 (3.86)	-8.4 (4.17)	-6.3 (5.98)	-7.2 (5.22)
Median	-8.8	-8.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-10.0; -5.0)	(-12.5; -5.0)	(-7.5; -3.0)	(-10.0; -4.0)
Range	(-10; 0)	(-14; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.403	0.558	0.910
Week 20 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-6.6 (4.75)	-9.1 (4.66)	-6.2 (6.10)	-7.4 (5.55)
Median	-8.8	-10.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-10.0; -1.0)	(-14.0; -5.0)	(-7.5; -3.0)	(-10.0; -4.0)
Range	(-13; 0)	(-15; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.201	0.758	0.589
Week 24 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-5.4 (4.67)	-9.4 (5.25)	-6.3 (6.05)	-7.7 (5.76)
Median	-6.3	-10.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-10.0; 0.0)	(-14.0; -5.0)	(-7.5; -4.0)	(-10.0; -4.5)
Range	(-10; 0)	(-18; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.081	0.745	0.229

表 2.7.3.6-付録-55 Summary of Change from Maintenance Baseline in the Average Daily Prednisone-equivalent (P.Eq) Corticosteroid Dose (Excluding Budesonide and Beclomethasone Dipropionate) Through Week 44 Among Subjects Who Were Receiving Corticosteroids Other Than Budesonide and Beclomethasone Dipropionate at Maintenance Baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 28 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-2.9 (4.42)	-9.8 (5.93)	-6.3 (6.05)	-7.8 (6.07)
Median	0.0	-10.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-7.5; 0.0)	(-14.0; -5.0)	(-7.5; -4.0)	(-10.0; -4.5)
Range	(-10; 0)	(-20; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.003	0.194	0.016
Week 32 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-2.9 (4.42)	-9.8 (5.93)	-6.3 (6.05)	-7.8 (6.07)
Median	0.0	-10.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-7.5; 0.0)	(-14.0; -5.0)	(-7.5; -4.0)	(-10.0; -4.5)
Range	(-10; 0)	(-20; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.003	0.194	0.016
Week 36 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-2.9 (4.42)	-9.8 (5.93)	-6.3 (6.05)	-7.8 (6.07)
Median	0.0	-10.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-7.5; 0.0)	(-14.0; -5.0)	(-7.5; -4.0)	(-10.0; -4.5)
Range	(-10; 0)	(-20; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.003	0.194	0.016
Week 40 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-3.1 (4.32)	-9.8 (5.93)	-6.3 (6.05)	-7.8 (6.07)
Median	-0.5	-10.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-7.5; 0.0)	(-14.0; -5.0)	(-7.5; -4.0)	(-10.0; -4.5)
Range	(-10; 0)	(-20; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.004	0.229	0.021
Week 44 [b,c]				
N	10	7	9	16
Mean (SD)	-2.7 (4.06)	-9.8 (5.93)	-6.3 (6.05)	-7.8 (6.07)
Median	-0.5	-10.0	-5.0	-6.3
IQ range	(-4.2; 0.0)	(-14.0; -5.0)	(-7.5; -4.0)	(-10.0; -4.5)
Range	(-10; 0)	(-20; -2)	(-20; 0)	(-20; 0)
p-value		0.003	0.170	0.013

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing value in corticosteroid use at a timepoint had their last available value carried forward to that timepoint.

[TJPEFCORT01A.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPEFCORT01A.SAS] 16NOV2018, 00:53

表 2.7.3.6-付録-56 Summary of Change from Maintenance Baseline in the Mayo Score at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.9 (1.94)	4.2 (2.03)	4.2 (1.95)	4.2 (1.97)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
IQ range	(2.5; 5.5)	(2.0; 6.0)	(3.0; 5.5)	(3.0; 6.0)
Range	(0; 7)	(0; 8)	(1; 8)	(0; 8)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	5.1 (3.45)	3.4 (2.67)	4.1 (2.59)	3.7 (2.62)
Median	5.0	2.0	4.0	3.0
IQ range	(2.0; 8.0)	(1.0; 6.0)	(2.5; 5.5)	(1.0; 6.0)
Range	(0; 11)	(0; 8)	(0; 10)	(0; 10)
Change from baseline Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.3 (3.08)	-0.8 (2.57)	-0.1 (3.32)	-0.4 (2.96)
Median	1.5	-1.0	-1.0	-1.0
IQ range	(-1.0; 3.5)	(-2.0; 0.0)	(-2.5; 1.0)	(-2.0; 1.0)
Range	(-4; 8)	(-5; 4)	(-5; 9)	(-5; 9)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward
[c] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 had their last available individual Mayo subscores carried forward.

[TJPEFMAYO02.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO02.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-57 Summary of Change from the Induction Baseline in the Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Induction baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	7.9 (1.55)	8.6 (1.61)	8.6 (1.61)	8.6 (1.58)
Median	8.0	9.0	9.0	9.0
IQ range	(6.0; 9.0)	(7.0; 10.0)	(7.0; 10.0)	(7.0; 10.0)
Range	(6; 11)	(6; 12)	(6; 12)	(6; 12)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.9 (1.94)	4.2 (2.03)	4.2 (1.95)	4.2 (1.97)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
IQ range	(2.5; 5.5)	(2.0; 6.0)	(3.0; 5.5)	(3.0; 6.0)
Range	(0; 7)	(0; 8)	(1; 8)	(0; 8)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	5.1 (3.45)	3.4 (2.67)	4.1 (2.59)	3.7 (2.62)
Median	5.0	2.0	4.0	3.0
IQ range	(2.0; 8.0)	(1.0; 6.0)	(2.5; 5.5)	(1.0; 6.0)
Range	(0; 11)	(0; 8)	(0; 10)	(0; 10)
Change from induction baseline				
Maintenance baseline [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-4.0 (1.53)	-4.5 (2.41)	-4.4 (2.09)	-4.4 (2.22)
Median	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0
IQ range	(-5.0; -3.0)	(-6.0; -3.0)	(-6.0; -2.5)	(-6.0; -3.0)
Range	(-8; -2)	(-10; -1)	(-9; -2)	(-10; -1)

表 2.7.3.6-付録-57 Summary of Change from the Induction Baseline in the Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.8 (2.66)	-5.3 (3.46)	-4.5 (2.82)	-4.8 (3.13)
Median	-2.0	-5.0	-5.0	-5.0
IQ range	(-5.0; 0.0)	(-8.0; -3.0)	(-6.0; -2.5)	(-7.0; -3.0)
Range	(-7; 0)	(-11; 2)	(-10; 0)	(-11; 2)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 had their last available individual Mayo subscores carried forward.

[TJPEFMAYO06.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO06.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-58 Summary of Change from Maintenance Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.0 (1.35)	1.8 (1.38)	2.2 (1.31)	2.0 (1.34)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 5)	(0; 5)	(1; 5)	(0; 5)
Change from maintenance baseline				
Week 4 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.0 (1.12)	-0.1 (1.08)	-0.2 (1.04)	-0.1 (1.05)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
IQ range	(-1.0; 0.5)	(0.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)
Range	(-2; 4)	(-2; 3)	(-2; 2)	(-2; 3)
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-0.3 (1.21)	-0.3 (1.00)	-0.1 (1.47)	-0.2 (1.25)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
IQ range	(-1.0; 0.5)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 0.5)	(-1.0; 0.0)
Range	(-4; 1)	(-2; 2)	(-2; 4)	(-2; 4)
Week 12 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.2 (1.20)	-0.3 (1.28)	0.0 (1.78)	-0.1 (1.54)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
IQ range	(0.0; 1.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)
Range	(-2; 4)	(-2; 4)	(-2; 6)	(-2; 6)
Week 16 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.1 (1.66)	-0.3 (1.38)	0.4 (2.50)	0.0 (2.03)
Median	0.0	-1.0	0.0	0.0
IQ range	(-1.0; 1.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 1.0)	(-1.0; 0.0)
Range	(-4; 4)	(-2; 4)	(-3; 6)	(-3; 6)

表 2.7.3.6-付録-58 Summary of Change from Maintenance Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.6 (2.13)	-0.3 (1.77)	0.4 (2.58)	0.0 (2.22)
Median	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
IQ range	(-1.0; 2.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 1.0)	(-1.0; 1.0)
Range	(-3; 6)	(-3; 4)	(-4; 6)	(-4; 6)
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.0 (2.19)	-0.3 (1.82)	0.5 (2.24)	0.1 (2.05)
Median	1.0	-1.0	0.0	-1.0
IQ range	(0.0; 3.0)	(-2.0; 1.0)	(-1.0; 1.0)	(-1.0; 1.0)
Range	(-3; 6)	(-2; 4)	(-2; 6)	(-2; 6)
Week 28 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.0 (2.28)	-0.2 (1.90)	0.5 (2.14)	0.1 (2.03)
Median	0.5	-1.0	0.0	0.0
IQ range	(-0.5; 2.0)	(-2.0; 0.0)	(-1.0; 0.5)	(-1.0; 0.0)
Range	(-3; 6)	(-2; 4)	(-1; 6)	(-2; 6)
Week 32 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.2 (2.35)	-0.3 (1.83)	-0.1 (2.45)	-0.2 (2.14)
Median	1.0	-1.0	-1.0	-1.0
IQ range	(-1.0; 2.5)	(-2.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)
Range	(-2; 6)	(-2; 4)	(-4; 6)	(-4; 6)
Week 36 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.0 (2.25)	-0.2 (1.84)	-0.1 (2.47)	-0.2 (2.16)
Median	1.0	-1.0	-1.0	-1.0
IQ range	(-1.0; 2.5)	(-2.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)
Range	(-2; 6)	(-2; 4)	(-4; 6)	(-4; 6)

表 2.7.3.6-付録-58 Summary of Change from Maintenance Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 40 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.1 (2.32)	-0.3 (2.00)	0.1 (2.33)	-0.1 (2.15)
Median	1.0	-1.0	-1.0	-1.0
IQ range	(-1.0; 2.5)	(-2.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)	(-1.0; 0.0)
Range	(-3; 6)	(-3; 4)	(-2; 6)	(-3; 6)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.1 (2.26)	-0.4 (1.86)	0.4 (2.28)	0.0 (2.09)
Median	1.0	-1.0	0.0	0.0
IQ range	(-1.0; 2.0)	(-2.0; 0.0)	(-1.0; 1.0)	(-1.0; 1.0)
Range	(-3; 6)	(-2; 4)	(-3; 6)	(-3; 6)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing partial Mayo score at a time point had their last available individual partial Mayo subscore carried forward to that time point.

[TJPEFMAYO03.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO03.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-59 Summary of Change from the Induction Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Induction baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	5.2 (1.36)	5.9 (1.43)	5.8 (1.37)	5.8 (1.39)
Median	5.0	6.0	6.0	6.0
IQ range	(4.0; 6.0)	(5.0; 7.0)	(4.5; 7.0)	(5.0; 7.0)
Range	(3; 8)	(3; 9)	(4; 9)	(3; 9)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.0 (1.35)	1.8 (1.38)	2.2 (1.31)	2.0 (1.34)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 5)	(0; 5)	(1; 5)	(0; 5)
Week 4 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.0 (1.69)	1.8 (1.69)	2.0 (1.26)	1.9 (1.47)
Median	1.5	1.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 3.0)	(1.0; 2.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 7)	(0; 6)	(0; 4)	(0; 6)
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.8 (1.53)	1.5 (1.35)	2.1 (1.41)	1.8 (1.39)
Median	1.5	1.0	2.0	2.0
IQ range	(0.5; 3.0)	(0.0; 2.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 5)	(0; 5)	(0; 5)	(0; 5)
Week 12 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.3 (1.73)	1.6 (1.57)	2.2 (1.73)	1.9 (1.66)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 3.5)	(0.0; 2.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 6)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)
Week 16 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.1 (1.86)	1.5 (1.65)	2.5 (2.12)	2.0 (1.94)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
IQ range	(0.5; 3.0)	(0.0; 3.0)	(1.0; 3.5)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 6)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)

表 2.7.3.6-付録-59 Summary of Change from the Induction Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.6 (2.27)	1.5 (1.65)	2.5 (2.06)	2.0 (1.91)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 4.0)	(0.0; 2.0)	(1.0; 3.5)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 8)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.1 (2.46)	1.6 (1.71)	2.6 (2.14)	2.1 (1.98)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 4.5)	(0.0; 3.0)	(1.0; 4.0)	(0.0; 4.0)
Range	(0; 8)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)
Week 28 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.0 (2.54)	1.6 (1.77)	2.6 (2.04)	2.1 (1.95)
Median	3.0	1.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 5.0)	(0.0; 3.0)	(1.0; 4.0)	(1.0; 4.0)
Range	(0; 8)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)
Week 32 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.3 (2.44)	1.5 (1.68)	2.1 (2.14)	1.8 (1.92)
Median	2.5	1.0	1.0	1.0
IQ range	(1.0; 5.0)	(0.0; 2.0)	(0.5; 3.0)	(0.0; 3.0)
Range	(0; 8)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)
Week 36 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.1 (2.58)	1.6 (1.67)	2.1 (2.11)	1.8 (1.90)
Median	2.5	1.0	1.5	1.0
IQ range	(1.0; 5.0)	(0.0; 3.0)	(0.5; 3.0)	(0.0; 3.0)
Range	(0; 8)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)
Week 40 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.2 (2.60)	1.5 (1.81)	2.2 (2.17)	1.9 (2.00)
Median	2.5	1.0	2.0	1.0
IQ range	(1.0; 5.5)	(0.0; 3.0)	(0.0; 3.5)	(0.0; 3.0)
Range	(0; 8)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)

表 2.7.3.6-付録-59 Summary of Change from the Induction Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.1 (2.54)	1.5 (1.74)	2.5 (2.01)	2.0 (1.93)
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 5.0)	(0.0; 3.0)	(1.0; 3.5)	(0.0; 3.0)
Range	(0; 8)	(0; 5)	(0; 7)	(0; 7)
Change from induction baseline				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-3.1 (1.24)	-4.1 (1.94)	-3.6 (1.60)	-3.8 (1.77)
Median	-3.0	-4.0	-3.0	-3.0
IQ range	(-4.0; -2.0)	(-5.0; -2.0)	(-4.5; -2.0)	(-5.0; -2.0)
Range	(-6; -1)	(-9; -2)	(-7; -2)	(-9; -2)
Week 4 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-3.1 (1.53)	-4.2 (2.17)	-3.8 (1.74)	-3.9 (1.95)
Median	-3.0	-4.0	-3.5	-4.0
IQ range	(-4.0; -2.0)	(-5.0; -2.0)	(-4.5; -3.0)	(-5.0; -3.0)
Range	(-6; 1)	(-9; 0)	(-7; -1)	(-9; 0)
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-3.4 (1.37)	-4.4 (1.71)	-3.7 (1.63)	-4.0 (1.69)
Median	-4.0	-5.0	-3.5	-4.0
IQ range	(-4.0; -3.0)	(-5.0; -3.0)	(-4.5; -2.5)	(-5.0; -3.0)
Range	(-6; -1)	(-8; -2)	(-8; -1)	(-8; -1)
Week 12 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.9 (1.61)	-4.4 (2.36)	-3.6 (1.98)	-4.0 (2.18)
Median	-3.0	-5.0	-3.0	-4.0
IQ range	(-4.0; -2.0)	(-6.0; -3.0)	(-5.0; -2.0)	(-5.0; -3.0)
Range	(-5; 1)	(-9; 2)	(-8; 0)	(-9; 2)
Week 16 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-3.0 (1.55)	-4.4 (2.29)	-3.3 (2.45)	-3.8 (2.42)
Median	-3.0	-4.0	-4.0	-4.0
IQ range	(-4.0; -2.0)	(-6.0; -3.0)	(-5.0; -2.0)	(-5.0; -3.0)
Range	(-5; 0)	(-9; 2)	(-8; 2)	(-9; 2)

表 2.7.3.6-付録-59 Summary of Change from the Induction Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.6 (1.77)	-4.4 (2.50)	-3.3 (2.49)	-3.8 (2.53)
Median	-3.0	-4.0	-3.5	-4.0
IQ range	(-4.0; -1.0)	(-6.0; -3.0)	(-5.0; -1.5)	(-6.0; -3.0)
Range	(-5; 1)	(-9; 2)	(-8; 2)	(-9; 2)
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.1 (1.93)	-4.4 (2.54)	-3.2 (2.50)	-3.7 (2.56)
Median	-2.0	-4.0	-3.5	-4.0
IQ range	(-4.0; 0.0)	(-6.0; -3.0)	(-4.5; -2.0)	(-5.0; -2.0)
Range	(-5; 1)	(-9; 2)	(-8; 2)	(-9; 2)
Week 28 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.2 (2.04)	-4.3 (2.63)	-3.2 (2.43)	-3.7 (2.56)
Median	-3.0	-4.0	-3.0	-4.0
IQ range	(-4.0; 0.0)	(-6.0; -3.0)	(-5.0; -2.0)	(-6.0; -2.0)
Range	(-5; 3)	(-9; 2)	(-8; 2)	(-9; 2)
Week 32 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-1.9 (1.90)	-4.4 (2.61)	-3.7 (2.49)	-4.1 (2.54)
Median	-2.0	-5.0	-4.0	-4.0
IQ range	(-4.0; 0.0)	(-6.0; -3.0)	(-5.5; -2.5)	(-6.0; -3.0)
Range	(-5; 1)	(-9; 2)	(-8; 2)	(-9; 2)
Week 36 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.1 (1.81)	-4.3 (2.56)	-3.7 (2.60)	-4.0 (2.56)
Median	-2.0	-4.0	-4.0	-4.0
IQ range	(-4.0; 0.0)	(-6.0; -3.0)	(-5.5; -2.0)	(-6.0; -3.0)
Range	(-5; 0)	(-9; 2)	(-9; 2)	(-9; 2)
Week 40 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.0 (1.98)	-4.4 (2.63)	-3.6 (2.42)	-4.0 (2.53)
Median	-2.5	-4.0	-4.0	-4.0
IQ range	(-4.0; 0.0)	(-7.0; -3.0)	(-5.0; -2.0)	(-6.0; -3.0)
Range	(-5; 2)	(-9; 2)	(-8; 2)	(-9; 2)

表 2.7.3.6-付録-59 Summary of Change from the Induction Baseline in the Partial Mayo Score Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.1 (1.86)	-4.5 (2.59)	-3.3 (2.29)	-3.8 (2.49)
Median	-2.0	-4.0	-3.5	-4.0
IQ range	(-4.0; 0.0)	(-7.0; -3.0)	(-5.0; -2.0)	(-5.0; -3.0)
Range	(-5; 0)	(-9; 2)	(-8; 2)	(-9; 2)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had partial Mayo score missing at a timepoint had their last available individual partial Mayo subscore carried forward to that timepoint.

[TJPEFMAYO07.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO07.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-60 Summary of Change from Maintenance Baseline in the Modified Mayo Score (Mayo Score Without the PGA) at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.9 (1.59)	3.4 (1.64)	3.4 (1.63)	3.4 (1.61)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0
IQ range	(2.0; 4.0)	(2.0; 5.0)	(2.5; 4.5)	(2.0; 5.0)
Range	(0; 6)	(0; 6)	(0; 6)	(0; 6)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.0 (2.49)	2.9 (2.05)	3.3 (1.94)	3.1 (1.98)
Median	4.0	2.0	3.0	3.0
IQ range	(2.0; 6.0)	(1.0; 5.0)	(2.0; 4.5)	(1.0; 5.0)
Range	(0; 8)	(0; 6)	(0; 8)	(0; 8)
Change from maintenance baseline Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.1 (2.31)	-0.5 (1.87)	-0.1 (2.47)	-0.3 (2.18)
Median	1.0	-1.0	0.0	0.0
IQ range	(-1.0; 3.0)	(-1.0; 0.0)	(-2.0; 1.0)	(-2.0; 1.0)
Range	(-3; 7)	(-4; 3)	(-4; 7)	(-4; 7)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward.
[c] Subjects with a missing modified Mayo score had their last available individual modified Mayo subscore carried forward to Week 44.

[TJPEFMAYO04.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO04.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-61 Summary of Change from Induction Baseline in the Modified Mayo Score (Mayo Score Without the PGA) at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Induction baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	5.7 (1.36)	6.5 (1.35)	6.5 (1.50)	6.5 (1.41)
Median	6.0	7.0	7.0	7.0
IQ range	(4.0; 7.0)	(5.0; 8.0)	(5.0; 8.0)	(5.0; 8.0)
Range	(4; 8)	(4; 9)	(4; 9)	(4; 9)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.9 (1.59)	3.4 (1.64)	3.4 (1.63)	3.4 (1.61)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0
IQ range	(2.0; 4.0)	(2.0; 5.0)	(2.5; 4.5)	(2.0; 5.0)
Range	(0; 6)	(0; 6)	(0; 6)	(0; 6)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.0 (2.49)	2.9 (2.05)	3.3 (1.94)	3.1 (1.98)
Median	4.0	2.0	3.0	3.0
IQ range	(2.0; 6.0)	(1.0; 5.0)	(2.0; 4.5)	(1.0; 5.0)
Range	(0; 8)	(0; 6)	(0; 8)	(0; 8)
Change from induction baseline				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.8 (1.39)	-3.2 (2.03)	-3.1 (1.83)	-3.1 (1.91)
Median	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
IQ range	(-3.5; -2.0)	(-5.0; -2.0)	(-4.0; -2.0)	(-5.0; -2.0)
Range	(-7; -1)	(-7; 0)	(-7; 0)	(-7; 0)

表 2.7.3.6-付録-61 Summary of Change from Induction Baseline in the Modified Mayo Score (Mayo Score Without the PGA) at Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-1.7 (1.78)	-3.6 (2.79)	-3.2 (2.19)	-3.4 (2.48)
Median	-1.5	-3.0	-3.0	-3.0
IQ range	(-3.0; 0.0)	(-6.0; -2.0)	(-5.0; -1.5)	(-6.0; -2.0)
Range	(-5; 0)	(-8; 2)	(-7; 0)	(-8; 2)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward.
[c] Subjects with a missing modified Mayo score had their last available individual modified Mayo subscore carried forward to Week 44.

[TJPEFMAYO11.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO11.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

			Ustekinumab	
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Stool frequency				
Induction baseline				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	1 (3.6%)	0	0	0
1-2 stools more than normal	7 (25.0%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)
3-4 stools more than normal	9 (32.1%)	9 (47.4%)	8 (40.0%)	17 (43.6%)
5 or more stools more than normal	11 (39.3%)	9 (47.4%)	9 (45.0%)	18 (46.2%)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	9 (32.1%)	6 (31.6%)	5 (25.0%)	11 (28.2%)
1-2 stools more than normal	11 (39.3%)	9 (47.4%)	8 (40.0%)	17 (43.6%)
3-4 stools more than normal	5 (17.9%)	4 (21.1%)	5 (25.0%)	9 (23.1%)
5 or more stools more than normal	3 (10.7%)	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)
Week 4 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	7 (25.0%)	5 (26.3%)	4 (20.0%)	9 (23.1%)
1-2 stools more than normal	13 (46.4%)	11 (57.9%)	9 (45.0%)	20 (51.3%)
3-4 stools more than normal	4 (14.3%)	2 (10.5%)	7 (35.0%)	9 (23.1%)
5 or more stools more than normal	4 (14.3%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	9 (32.1%)	6 (31.6%)	4 (20.0%)	10 (25.6%)
1-2 stools more than normal	12 (42.9%)	10 (52.6%)	8 (40.0%)	18 (46.2%)
3-4 stools more than normal	4 (14.3%)	3 (15.8%)	7 (35.0%)	10 (25.6%)
5 or more stools more than normal	3 (10.7%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 12 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	7 (25.0%)	6 (31.6%)	5 (25.0%)	11 (28.2%)
1-2 stools more than normal	11 (39.3%)	10 (52.6%)	8 (40.0%)	18 (46.2%)
3-4 stools more than normal	5 (17.9%)	3 (15.8%)	6 (30.0%)	9 (23.1%)
5 or more stools more than normal	5 (17.9%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab Combined
Week 16 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	8 (28.6%)	7 (36.8%)	3 (15.0%)	10 (25.6%)
1-2 stools more than normal	10 (35.7%)	8 (42.1%)	11 (55.0%)	19 (48.7%)
3-4 stools more than normal	7 (25.0%)	4 (21.1%)	3 (15.0%)	7 (17.9%)
5 or more stools more than normal	3 (10.7%)	0	3 (15.0%)	3 (7.7%)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	6 (21.4%)	6 (31.6%)	4 (20.0%)	10 (25.6%)
1-2 stools more than normal	11 (39.3%)	10 (52.6%)	11 (55.0%)	21 (53.8%)
3-4 stools more than normal	6 (21.4%)	2 (10.5%)	4 (20.0%)	6 (15.4%)
5 or more stools more than normal	5 (17.9%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	6 (21.4%)	7 (36.8%)	4 (20.0%)	11 (28.2%)
1-2 stools more than normal	11 (39.3%)	7 (36.8%)	9 (45.0%)	16 (41.0%)
3-4 stools more than normal	5 (17.9%)	4 (21.1%)	5 (25.0%)	9 (23.1%)
5 or more stools more than normal	6 (21.4%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Week 28 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	7 (25.0%)	7 (36.8%)	3 (15.0%)	10 (25.6%)
1-2 stools more than normal	7 (25.0%)	7 (36.8%)	9 (45.0%)	16 (41.0%)
3-4 stools more than normal	8 (28.6%)	4 (21.1%)	5 (25.0%)	9 (23.1%)
5 or more stools more than normal	6 (21.4%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)
Week 32 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	4 (14.3%)	7 (36.8%)	6 (30.0%)	13 (33.3%)
1-2 stools more than normal	12 (42.9%)	8 (42.1%)	10 (50.0%)	18 (46.2%)
3-4 stools more than normal	4 (14.3%)	3 (15.8%)	2 (10.0%)	5 (12.8%)
5 or more stools more than normal	8 (28.6%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Week 36 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	8 (28.6%)	6 (31.6%)	6 (30.0%)	12 (30.8%)
1-2 stools more than normal	7 (25.0%)	9 (47.4%)	10 (50.0%)	19 (48.7%)
3-4 stools more than normal	5 (17.9%)	3 (15.8%)	2 (10.0%)	5 (12.8%)
5 or more stools more than normal	8 (28.6%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 40 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	7 (25.0%)	8 (42.1%)	6 (30.0%)	14 (35.9%)
1-2 stools more than normal	8 (28.6%)	7 (36.8%)	9 (45.0%)	16 (41.0%)
3-4 stools more than normal	5 (17.9%)	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)
5 or more stools more than normal	8 (28.6%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal number of stools	7 (25.0%)	8 (42.1%)	2 (10.0%)	10 (25.6%)
1-2 stools more than normal	9 (32.1%)	7 (36.8%)	12 (60.0%)	19 (48.7%)
3-4 stools more than normal	5 (17.9%)	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)
5 or more stools more than normal	7 (25.0%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)
Rectal bleeding				
Induction baseline				
N	28	19	20	39
No blood seen	7 (25.0%)	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)
Streaks of blood with stool less than half the time	16 (57.1%)	7 (36.8%)	9 (45.0%)	16 (41.0%)
Obvious blood with stool most of the time	5 (17.9%)	7 (36.8%)	6 (30.0%)	13 (33.3%)
Blood alone passed	0	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
No blood seen	28 (100.0%)	16 (84.2%)	17 (85.0%)	33 (84.6%)
Streaks of blood with stool less than half the time	0	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)
Obvious blood with stool most of the time	0	0	0	0
Blood alone passed	0	0	0	0
Week 4 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	25 (89.3%)	16 (84.2%)	15 (75.0%)	31 (79.5%)
Streaks of blood with stool less than half the time	2 (7.1%)	3 (15.8%)	5 (25.0%)	8 (20.5%)
Obvious blood with stool most of the time	1 (3.6%)	0	0	0
Blood alone passed	0	0	0	0
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	25 (89.3%)	17 (89.5%)	15 (75.0%)	32 (82.1%)
Streaks of blood with stool less than half the time	3 (10.7%)	2 (10.5%)	5 (25.0%)	7 (17.9%)
Obvious blood with stool most of the time	0	0	0	0
Blood alone passed	0	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab Combined
Week 12 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	22 (78.6%)	17 (89.5%)	16 (80.0%)	33 (84.6%)
Streaks of blood with stool less than half the time	6 (21.4%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)
Obvious blood with stool most of the time	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 16 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	20 (71.4%)	16 (84.2%)	14 (70.0%)	30 (76.9%)
Streaks of blood with stool less than half the time	8 (28.6%)	2 (10.5%)	4 (20.0%)	6 (15.4%)
Obvious blood with stool most of the time	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	19 (67.9%)	17 (89.5%)	13 (65.0%)	30 (76.9%)
Streaks of blood with stool less than half the time	7 (25.0%)	1 (5.3%)	4 (20.0%)	5 (12.8%)
Obvious blood with stool most of the time	2 (7.1%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	17 (60.7%)	17 (89.5%)	14 (70.0%)	31 (79.5%)
Streaks of blood with stool less than half the time	6 (21.4%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)
Obvious blood with stool most of the time	5 (17.9%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 28 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	18 (64.3%)	16 (84.2%)	16 (80.0%)	32 (82.1%)
Streaks of blood with stool less than half the time	6 (21.4%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)
Obvious blood with stool most of the time	4 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 32 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	17 (60.7%)	17 (89.5%)	15 (75.0%)	32 (82.1%)
Streaks of blood with stool less than half the time	7 (25.0%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)
Obvious blood with stool most of the time	4 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab Combined
Week 36 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	15 (53.6%)	16 (84.2%)	16 (80.0%)	32 (82.1%)
Streaks of blood with stool less than half the time	10 (35.7%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)
Obvious blood with stool most of the time	3 (10.7%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 40 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	14 (50.0%)	16 (84.2%)	16 (80.0%)	32 (82.1%)
Streaks of blood with stool less than half the time	11 (39.3%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)
Obvious blood with stool most of the time	3 (10.7%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
No blood seen	16 (57.1%)	17 (89.5%)	17 (85.0%)	34 (87.2%)
Streaks of blood with stool less than half the time	9 (32.1%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Obvious blood with stool most of the time	3 (10.7%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Blood alone passed	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Findings of endoscopy				
Induction baseline				
N	28	19	20	39
Normal or inactive disease	0	0	0	0
Mild disease	0	0	0	0
Moderate disease	8 (28.6%)	6 (31.6%)	4 (20.0%)	10 (25.6%)
Severe disease	20 (71.4%)	13 (68.4%)	16 (80.0%)	29 (74.4%)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Normal or inactive disease	2 (7.1%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)
Mild disease	9 (32.1%)	3 (15.8%)	2 (10.0%)	5 (12.8%)
Moderate disease	9 (32.1%)	4 (21.1%)	7 (35.0%)	11 (28.2%)
Severe disease	8 (28.6%)	11 (57.9%)	8 (40.0%)	19 (48.7%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal or inactive disease	5 (17.9%)	2 (10.5%)	5 (25.0%)	7 (17.9%)
Mild disease	3 (10.7%)	7 (36.8%)	4 (20.0%)	11 (28.2%)
Moderate disease	6 (21.4%)	1 (5.3%)	5 (25.0%)	6 (15.4%)
Severe disease	14 (50.0%)	9 (47.4%)	6 (30.0%)	15 (38.5%)

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab Combined
Physician's global assessment				
Induction baseline				
N	28	19	20	39
Normal	0	0	0	0
Mild disease	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Moderate disease	23 (82.1%)	15 (78.9%)	18 (90.0%)	33 (84.6%)
Severe disease	5 (17.9%)	3 (15.8%)	2 (10.0%)	5 (12.8%)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Normal	5 (17.9%)	6 (31.6%)	5 (25.0%)	11 (28.2%)
Mild disease	19 (67.9%)	11 (57.9%)	14 (70.0%)	25 (64.1%)
Moderate disease	4 (14.3%)	2 (10.5%)	1 (5.0%)	3 (7.7%)
Severe disease	0	0	0	0
Week 4 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	12 (42.9%)	9 (47.4%)	8 (40.0%)	17 (43.6%)
Mild disease	12 (42.9%)	7 (36.8%)	12 (60.0%)	19 (48.7%)
Moderate disease	4 (14.3%)	3 (15.8%)	0	3 (7.7%)
Severe disease	0	0	0	0
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	13 (46.4%)	10 (52.6%)	9 (45.0%)	19 (48.7%)
Mild disease	13 (46.4%)	7 (36.8%)	10 (50.0%)	17 (43.6%)
Moderate disease	2 (7.1%)	2 (10.5%)	1 (5.0%)	3 (7.7%)
Severe disease	0	0	0	0
Week 12 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	10 (35.7%)	11 (57.9%)	7 (35.0%)	18 (46.2%)
Mild disease	15 (53.6%)	5 (26.3%)	12 (60.0%)	17 (43.6%)
Moderate disease	3 (10.7%)	3 (15.8%)	1 (5.0%)	4 (10.3%)
Severe disease	0	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 16 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	14 (50.0%)	12 (63.2%)	8 (40.0%)	20 (51.3%)
Mild disease	9 (32.1%)	5 (26.3%)	9 (45.0%)	14 (35.9%)
Moderate disease	5 (17.9%)	2 (10.5%)	3 (15.0%)	5 (12.8%)
Severe disease	0	0	0	0
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	13 (46.4%)	12 (63.2%)	7 (35.0%)	19 (48.7%)
Mild disease	7 (25.0%)	5 (26.3%)	9 (45.0%)	14 (35.9%)
Moderate disease	7 (25.0%)	2 (10.5%)	4 (20.0%)	6 (15.4%)
Severe disease	1 (3.6%)	0	0	0
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	8 (28.6%)	12 (63.2%)	7 (35.0%)	19 (48.7%)
Mild disease	11 (39.3%)	5 (26.3%)	9 (45.0%)	14 (35.9%)
Moderate disease	7 (25.0%)	2 (10.5%)	4 (20.0%)	6 (15.4%)
Severe disease	2 (7.1%)	0	0	0
Week 28 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	12 (42.9%)	12 (63.2%)	7 (35.0%)	19 (48.7%)
Mild disease	6 (21.4%)	5 (26.3%)	9 (45.0%)	14 (35.9%)
Moderate disease	7 (25.0%)	2 (10.5%)	4 (20.0%)	6 (15.4%)
Severe disease	3 (10.7%)	0	0	0
Week 32 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	11 (39.3%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)	22 (56.4%)
Mild disease	5 (17.9%)	5 (26.3%)	7 (35.0%)	12 (30.8%)
Moderate disease	9 (32.1%)	2 (10.5%)	3 (15.0%)	5 (12.8%)
Severe disease	3 (10.7%)	0	0	0
Week 36 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	12 (42.9%)	12 (63.2%)	9 (45.0%)	21 (53.8%)
Mild disease	6 (21.4%)	5 (26.3%)	8 (40.0%)	13 (33.3%)
Moderate disease	7 (25.0%)	2 (10.5%)	3 (15.0%)	5 (12.8%)
Severe disease	3 (10.7%)	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-62 Summary of the Mayo Subscores Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab Combined
Week 40 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	12 (42.9%)	13 (68.4%)	8 (40.0%)	21 (53.8%)
Mild disease	5 (17.9%)	3 (15.8%)	8 (40.0%)	11 (28.2%)
Moderate disease	8 (28.6%)	3 (15.8%)	4 (20.0%)	7 (17.9%)
Severe disease	3 (10.7%)	0	0	0
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Normal	11 (39.3%)	13 (68.4%)	7 (35.0%)	20 (51.3%)
Mild disease	5 (17.9%)	3 (15.8%)	9 (45.0%)	12 (30.8%)
Moderate disease	9 (32.1%)	3 (15.8%)	4 (20.0%)	7 (17.9%)
Severe disease	3 (10.7%)	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] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing Mayo subscore at a timepoint had the last available value for that subscore carried forward.

[TJPEFMAYO08.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO08.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-63 Summary of Absolute Stool Number Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Induction baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	6.13 (3.663)	6.36 (2.291)	6.68 (3.654)	6.52 (3.031)
Median	5.00	5.30	5.65	5.30
IQ range	(3.70; 8.70)	(4.30; 7.30)	(4.15; 9.00)	(4.30; 8.70)
Range	(1.7; 14.7)	(3.7; 11.0)	(2.7; 16.3)	(2.7; 16.3)
Subjects with absolute stool number≤3	6 (21.4%)	0	3 (15.0%)	3 (7.7%)
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.84 (1.809)	2.52 (1.484)	3.45 (1.859)	2.99 (1.730)
Median	2.30	2.00	3.30	2.70
IQ range	(1.50; 4.30)	(1.30; 3.30)	(2.15; 4.50)	(1.70; 4.00)
Range	(0.7; 7.0)	(0.7; 5.3)	(1.0; 9.0)	(0.7; 9.0)
Subjects with absolute stool number≤3	19 (67.9%)	14 (73.7%)	9 (45.0%)	23 (59.0%)
Week 4 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.08 (1.997)	2.59 (1.614)	3.04 (1.301)	2.82 (1.459)
Median	2.30	2.00	3.00	2.30
IQ range	(1.70; 4.30)	(2.00; 3.00)	(2.15; 4.00)	(2.00; 3.70)
Range	(1.0; 7.7)	(0.7; 7.0)	(0.7; 5.3)	(0.7; 7.0)
Subjects with absolute stool number≤3	17 (60.7%)	15 (78.9%)	11 (55.0%)	26 (66.7%)
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	2.94 (1.940)	2.38 (1.233)	3.29 (1.717)	2.85 (1.551)
Median	2.70	2.00	2.85	2.70
IQ range	(1.30; 4.15)	(1.30; 3.00)	(2.15; 4.15)	(1.70; 4.00)
Range	(0.7; 9.3)	(0.7; 5.0)	(1.0; 8.3)	(0.7; 8.3)
Subjects with absolute stool number≤3	19 (67.9%)	16 (84.2%)	11 (55.0%)	27 (69.2%)
Week 12 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.26 (2.065)	2.32 (1.505)	3.20 (1.522)	2.77 (1.559)
Median	2.70	1.70	3.00	2.70
IQ range	(1.70; 4.35)	(1.30; 3.30)	(2.30; 4.15)	(1.70; 4.00)
Range	(1.0; 8.0)	(0.3; 5.3)	(0.3; 7.0)	(0.3; 7.0)
Subjects with absolute stool number≤3	17 (60.7%)	14 (73.7%)	10 (50.0%)	24 (61.5%)

表 2.7.3.6-付録-63 Summary of Absolute Stool Number Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 16 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.13 (1.867)	2.43 (1.369)	3.55 (2.088)	3.01 (1.840)
Median	2.85	2.00	3.00	2.70
IQ range	(1.85; 4.00)	(1.30; 3.70)	(2.50; 4.15)	(1.70; 4.00)
Range	(0.7; 9.0)	(0.7; 5.3)	(1.0; 9.3)	(0.7; 9.3)
Subjects with absolute stool number≤3	16 (57.1%)	14 (73.7%)	11 (55.0%)	25 (64.1%)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.91 (3.175)	2.63 (1.800)	3.30 (1.696)	2.97 (1.758)
Median	3.15	2.30	3.00	3.00
IQ range	(1.50; 4.70)	(1.00; 3.30)	(2.30; 3.65)	(1.70; 3.30)
Range	(1.0; 13.3)	(0.3; 7.3)	(1.3; 9.3)	(0.3; 9.3)
Subjects with absolute stool number≤3	14 (50.0%)	13 (68.4%)	10 (50.0%)	23 (59.0%)
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.25 (3.478)	2.63 (1.833)	3.46 (2.024)	3.06 (1.953)
Median	3.00	2.00	2.85	2.70
IQ range	(1.70; 5.15)	(1.00; 3.70)	(2.15; 3.85)	(1.70; 3.70)
Range	(1.0; 13.3)	(0.7; 7.3)	(1.0; 9.3)	(0.7; 9.3)
Subjects with absolute stool number≤3	15 (53.6%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)	22 (56.4%)
Week 28 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.11 (3.029)	2.72 (1.879)	4.01 (2.546)	3.38 (2.311)
Median	3.70	2.30	3.35	2.70
IQ range	(1.65; 5.30)	(1.00; 4.00)	(2.50; 4.30)	(1.70; 4.30)
Range	(1.0; 13.3)	(0.7; 7.3)	(1.0; 10.3)	(0.7; 10.3)
Subjects with absolute stool number≤3	12 (42.9%)	13 (68.4%)	9 (45.0%)	22 (56.4%)
Week 32 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.39 (3.086)	2.49 (1.871)	2.96 (1.898)	2.73 (1.875)
Median	3.35	2.00	2.50	2.30
IQ range	(2.00; 6.30)	(1.00; 3.70)	(1.85; 3.65)	(1.30; 3.70)
Range	(1.0; 13.3)	(0.3; 7.3)	(0.7; 9.3)	(0.3; 9.3)
Subjects with absolute stool number≤3	13 (46.4%)	13 (68.4%)	12 (60.0%)	25 (64.1%)

表 2.7.3.6-付録-63 Summary of Absolute Stool Number Through Week 44 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 36 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.24 (3.094)	2.58 (1.728)	3.04 (1.849)	2.82 (1.782)
Median	3.65	2.00	2.50	2.30
IQ range	(2.00; 5.70)	(1.00; 3.70)	(2.15; 3.65)	(1.70; 3.70)
Range	(0.7; 13.3)	(0.7; 7.3)	(1.0; 9.3)	(0.7; 9.3)
Subjects with absolute stool number≤3	12 (42.9%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)
Week 40 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.25 (3.158)	2.51 (1.773)	3.36 (2.160)	2.94 (2.001)
Median	3.65	2.00	3.00	2.70
IQ range	(1.65; 6.00)	(1.30; 3.70)	(2.00; 4.00)	(1.30; 4.00)
Range	(1.0; 13.3)	(0.3; 7.3)	(1.0; 9.3)	(0.3; 9.3)
Subjects with absolute stool number≤3	12 (42.9%)	12 (63.2%)	11 (55.0%)	23 (59.0%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.18 (3.182)	2.52 (1.757)	3.41 (1.905)	2.97 (1.865)
Median	3.00	1.70	3.00	2.70
IQ range	(1.85; 5.50)	(1.30; 3.70)	(2.00; 4.00)	(1.70; 4.00)
Range	(1.0; 13.3)	(0.7; 7.3)	(1.0; 9.3)	(0.7; 9.3)
Subjects with absolute stool number≤3	14 (50.0%)	14 (73.7%)	11 (55.0%)	25 (64.1%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward for the continuous variable of absolute stool number and were considered not to have absolute stool number ≤ 3.
[c] Subjects who had a missing absolute stool number at a timepoint had the last available value carried forward for the continuous variable of absolute stool number and were considered not to have absolute stool number ≤ 3 .

[TJPEFMAYO09.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFMAYO09.SAS] 16NOV2018, 00:52

表 2.7.3.6-付録-64 Summary of Change from Maintenance Baseline in CRP Concentration (mg/L) Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.1 (1.62)	2.0 (5.70)	1.4 (1.78)	1.7 (4.13)
Median	0.5	0.5	0.9	0.8
IQ range	(0.1; 1.5)	(0.1; 1.1)	(0.3; 1.6)	(0.2; 1.5)
Range	(0; 8)	(0; 25)	(0; 7)	(0; 25)
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	1.3 (2.07)	0.8 (0.89)	0.9 (1.06)	0.9 (0.97)
Median	0.5	0.5	0.5	0.5
IQ range	(0.2; 1.3)	(0.1; 1.2)	(0.3; 1.1)	(0.3; 1.2)
Range	(0; 9)	(0; 3)	(0; 4)	(0; 4)
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.3 (9.57)	3.0 (7.90)	1.1 (1.81)	2.1 (5.67)
Median	0.6	0.4	0.4	0.4
IQ range	(0.3; 3.5)	(0.1; 1.4)	(0.2; 0.9)	(0.2; 1.1)
Range	(0; 49)	(0; 33)	(0; 7)	(0; 33)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	4.6 (9.61)	3.1 (7.68)	0.9 (1.08)	2.0 (5.44)
Median	1.2	0.5	0.5	0.5
IQ range	(0.5; 3.7)	(0.2; 2.0)	(0.3; 1.1)	(0.3; 1.3)
Range	(0; 49)	(0; 33)	(0; 4)	(0; 33)
Change from maintenance baseline				
Week 8 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.1 (1.92)	-1.2 (5.46)	-0.5 (1.51)	-0.8 (3.93)
Median	0.0	0.0	-0.1	0.0
IQ range	(-0.3; 0.2)	(-0.6; 0.2)	(-1.1; 0.2)	(-0.9; 0.2)
Range	(-5; 6)	(-23; 3)	(-4; 3)	(-23; 3)

表 2.7.3.6-付録-64 Summary of Change from Maintenance Baseline in CRP Concentration (mg/L) Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 24 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.2 (9.68)	1.0 (9.84)	-0.3 (2.69)	0.4 (7.07)
Median	0.2	0.0	-0.2	0.0
IQ range	(-0.1; 2.4)	(-0.6; 0.7)	(-1.2; 0.3)	(-1.0; 0.6)
Range	(-3; 49)	(-23; 32)	(-7; 7)	(-23; 32)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	3.5 (9.45)	1.0 (9.63)	-0.5 (2.01)	0.3 (6.82)
Median	0.8	0.2	-0.3	0.0
IQ range	(0.2; 1.8)	(-0.8; 0.7)	(-1.0; 0.0)	(-0.8; 0.6)
Range	(-3; 49)	(-23; 32)	(-6; 3)	(-23; 32)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing CRP value at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPEFCRP01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFFLB01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-65 Summary of Change from Maintenance Baseline in Fecal Calprotectin Concentration (mg/kg) Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
N	28	19	17	36
Mean (SD)	381.8 (519.89)	644.3 (506.35)	636.0 (749.61)	640.4 (623.50)
Median	168.0	489.0	397.0	429.5
IQ range	(62.5; 416.5)	(202.0; 861.0)	(73.0; 710.0)	(154.5; 849.0)
Range	(15; 1737)	(114; 1771)	(15; 2293)	(15; 2293)
Week 8 [b,c]				
N	28	19	17	36
Mean (SD)	536.2 (856.05)	396.4 (475.89)	518.7 (746.58)	454.1 (612.46)
Median	141.5	170.0	162.0	166.0
IQ range	(25.0; 769.5)	(109.0; 496.0)	(72.0; 689.0)	(74.5; 539.0)
Range	(15; 4002)	(15; 1616)	(15; 2444)	(15; 2444)
Week 24 [b,c]				
N	27	19	17	36
Mean (SD)	845.1 (1290.48)	368.5 (464.06)	1054.5 (1758.84)	692.4 (1282.80)
Median	312.0	159.0	119.0	139.0
IQ range	(82.0; 1313.0)	(30.0; 633.0)	(43.0; 1033.0)	(34.0; 645.0)
Range	(15; 6030)	(15; 1616)	(15; 5899)	(15; 5899)
Week 44 [b,c]				
N	27	19	17	36
Mean (SD)	992.3 (1055.11)	506.2 (602.53)	911.9 (1691.19)	697.8 (1239.51)
Median	484.0	313.0	134.0	139.5
IQ range	(62.0; 1625.0)	(58.0; 791.0)	(57.0; 413.0)	(57.5; 712.0)
Range	(15; 3348)	(15; 1900)	(15; 5899)	(15; 5899)
Change from maintenance baseline				
Week 8 [b,c]				
N	28	19	17	36
Mean (SD)	154.4 (838.37)	-247.9 (628.51)	-117.3 (946.98)	-186.2 (785.80)
Median	0.0	-160.0	-6.0	-128.0
IQ range	(-79.0; 125.0)	(-382.0; 8.0)	(-621.0; 13.0)	(-501.5; 10.5)
Range	(-1115; 3830)	(-1603; 908)	(-2074; 2376)	(-2074; 2376)

表 2.7.3.6-付録-65 Summary of Change from Maintenance Baseline in Fecal Calprotectin Concentration (mg/kg) Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 24 [b,c]				
N	27	19	17	36
Mean (SD)	508.1 (1022.99)	-275.8 (480.53)	418.5 (1693.25)	52.1 (1246.19)
Median	158.0	-170.0	0.0	-132.0
IQ range	(-19.0; 977.0)	(-457.0; -99.0)	(-299.0; 965.0)	(-436.5; 10.0)
Range	(-1109; 4293)	(-1591; 755)	(-2074; 5502)	(-2074; 5502)
Week 44 [b,c]				
N	27	19	17	36
Mean (SD)	655.3 (1010.73)	-138.1 (578.20)	275.9 (1593.05)	57.4 (1173.04)
Median	27.0	-142.0	-15.0	-84.0
IQ range	(-58.0; 1463.0)	(-399.0; -19.0)	(-157.0; 209.0)	(-351.5; 30.5)
Range	(-1099; 2704)	(-1437; 1308)	(-2059; 5502)	(-2059; 5502)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing fecal calprotectin value at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPEFCALP01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFFLB01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-66 Summary of Change from Maintenance Baseline in Fecal Lactoferrin Concentration (µg/g) Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
N	27	19	18	37
Mean (SD)	71.1 (119.89)	101.6 (120.94)	94.8 (146.36)	98.3 (132.06)
Median	11.7	55.8	17.6	31.4
IQ range	(2.6; 131.8)	(21.2; 158.1)	(9.0; 131.6)	(14.8; 131.6)
Range	(0; 523)	(2; 422)	(0; 529)	(0; 529)
Week 8 [b,c]				
N	27	19	18	37
Mean (SD)	65.7 (106.39)	50.8 (71.93)	41.1 (58.85)	46.1 (65.16)
Median	18.4	17.6	18.2	17.8
IQ range	(1.4; 93.7)	(2.8; 55.9)	(2.9; 52.3)	(2.9; 52.3)
Range	(0; 435)	(0; 244)	(0; 241)	(0; 244)
Week 24 [b,c]				
N	27	19	18	37
Mean (SD)	120.2 (235.54)	106.5 (176.73)	73.4 (125.40)	90.4 (152.73)
Median	31.5	10.2	12.2	10.2
IQ range	(2.7; 86.4)	(2.4; 202.2)	(1.8; 67.1)	(2.4; 90.3)
Range	(0; 1000)	(0; 531)	(0; 440)	(0; 531)
Week 44 [b,c]				
N	27	19	18	37
Mean (SD)	174.8 (221.39)	98.8 (172.84)	112.0 (187.42)	105.2 (177.68)
Median	88.6	16.7	9.4	10.4
IQ range	(2.0; 245.9)	(1.6; 202.2)	(1.0; 206.1)	(1.1; 202.2)
Range	(0; 660)	(0; 552)	(0; 584)	(0; 584)
Change from maintenance baseline				
Week 8 [b,c]				
N	27	19	18	37
Mean (SD)	-5.5 (92.69)	-50.8 (124.55)	-53.7 (148.84)	-52.2 (134.98)
Median	-0.6	-17.6	-6.5	-11.2
IQ range	(-83.4; 15.5)	(-106.6; 21.4)	(-114.1; 13.6)	(-106.6; 14.9)
Range	(-174; 297)	(-329; 146)	(-436; 232)	(-436; 232)

表 2.7.3.6-付録-66 Summary of Change from Maintenance Baseline in Fecal Lactoferrin Concentration (μg/g) Over Time Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 24 [b,c]				
N	27	19	18	37
Mean (SD)	49.1 (206.04)	5.0 (146.57)	-21.5 (105.33)	-7.9 (127.12)
Median	0.6	-16.3	-4.5	-11.2
IQ range	(-9.4; 74.7)	(-70.5; 15.9)	(-23.3; 2.1)	(-24.6; 2.1)
Range	(-263; 809)	(-233; 375)	(-309; 188)	(-309; 375)
Week 44 [b,c]				
N	27	19	18	37
Mean (SD)	103.7 (232.65)	-2.8 (195.75)	17.2 (178.76)	6.9 (185.34)
Median	9.4	-19.6	-3.5	-5.7
IQ range	(-3.6; 243.1)	(-62.9; 19.2)	(-14.1; 1.4)	(-59.5; 2.3)
Range	(-345; 570)	(-406; 521)	(-314; 531)	(-406; 531)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing fecal lactoferrin value at the designated analysis timepoint had their last value carried forward.

[TJPEFLACT01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFFLB01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-67 Number of Subjects in Durable Symptomatic Remission Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study in Japanese subjects

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	28	19	20	39
Through Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects in durable symptomatic remission[b,c,d,e]	9 (32.1%)	13 (68.4%)	8 (40.0%)	21 (53.8%)

[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] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Durable symptomatic remission is defined as achieving symptomatic remission at ≥80% of all visits (at least 9 out of 11) prior to Week 44 and in symptomatic remission at the last visit (Week 44).
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in durable symptomatic remission.
[e] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing at a visit were considered not to be in symptomatic remission for that visit.

[TJPEFRMSY03.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFRMSY03.SAS] 16NOV2018, 00:04

表 2.7.3.6-付録-68 Summary of Change from Maintenance Baseline in the IBDQ Score Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	181.7 (20.73)	181.6 (27.33)	186.2 (16.34)	183.9 (22.19)
Median	187.0	188.0	182.5	186.0
IQ range	(165.0; 197.5)	(156.0; 207.0)	(172.0; 202.0)	(166.0; 202.0)
Range	(130; 212)	(129; 215)	(165; 220)	(129; 220)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	174.5 (27.89)	183.3 (29.39)	177.2 (27.04)	180.2 (28.00)
Median	183.0	190.0	182.5	186.0
IQ range	(153.5; 197.0)	(172.0; 201.0)	(159.0; 198.0)	(167.0; 201.0)
Range	(115; 210)	(92; 215)	(117; 213)	(92; 215)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	169.0 (39.78)	183.1 (32.68)	178.6 (26.36)	180.8 (29.30)
Median	181.5	193.0	185.5	190.0
IQ range	(148.5; 201.0)	(174.0; 202.0)	(157.0; 198.0)	(173.0; 199.0)
Range	(82; 216)	(92; 219)	(117; 216)	(92; 219)
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-7.3 (17.89)	1.6 (27.90)	-9.0 (29.25)	-3.8 (28.72)
Median	-3.5	4.0	-8.5	0.0
IQ range	(-25.0; 7.5)	(-8.0; 18.0)	(-26.0; 12.5)	(-17.0; 15.0)
Range	(-38; 22)	(-96; 39)	(-85; 34)	(-96; 39)

表 2.7.3.6-付録-68 Summary of Change from Maintenance Baseline in the IBDQ Score Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-12.7 (27.88)	1.4 (29.44)	-7.6 (27.36)	-3.2 (28.38)
Median	-4.5	3.0	-2.0	0.0
IQ range	(-25.5; 9.0)	(-11.0; 18.0)	(-23.0; 14.0)	(-12.0; 17.0)
Range	(-78; 28)	(-96; 41)	(-85; 22)	(-96; 41)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing IBDQ score at a timepoint had their last available value carried forward.

[TJPEFIBDQ01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFIBDQ01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-69 Summary of Change from Maintenance Baseline in SF-36 Physical Component Score (PCS) and Mental Component Score (MCS) Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Physical component score (PCS)				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	52.2 (5.07)	52.0 (6.77)	52.7 (5.25)	52.3 (5.96)
Median	53.2	52.9	53.2	52.9
IQ range	(51.1; 55.0)	(48.1; 56.7)	(49.5; 57.2)	(49.5; 56.8)
Range	(37; 61)	(31; 60)	(40; 59)	(31; 60)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	50.7 (5.84)	52.1 (5.79)	52.5 (4.53)	52.3 (5.12)
Median	52.4	53.2	52.4	52.8
IQ range	(47.0; 55.1)	(49.1; 55.7)	(49.0; 56.3)	(49.1; 56.1)
Range	(34; 58)	(39; 61)	(44; 60)	(39; 61)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	51.0 (5.97)	54.1 (4.49)	52.0 (5.30)	53.0 (4.97)
Median	52.8	56.1	52.7	54.4
IQ range	(48.4; 55.3)	(50.9; 57.0)	(48.1; 55.8)	(50.2; 56.7)
Range	(36; 58)	(45; 62)	(41; 59)	(41; 62)
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-1.5 (3.96)	0.1 (6.43)	-0.2 (5.65)	-0.1 (5.97)
Median	-0.5	0.3	-0.2	0.0
IQ range	(-3.2; 1.4)	(-1.0; 1.7)	(-3.2; 3.5)	(-2.4; 2.0)
Range	(-9; 6)	(-16; 18)	(-11; 12)	(-16; 18)
p-value		0.227	0.442	0.252

表 2.7.3.6-付録-69 Summary of Change from Maintenance Baseline in SF-36 Physical Component Score (PCS) and Mental Component Score (MCS) Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-1.2 (3.96)	2.1 (6.49)	-0.7 (5.34)	0.7 (6.02)
Median	-0.1	1.5	-0.3	0.7
IQ range	(-3.5; 1.4)	(0.0; 4.2)	(-4.3; 3.3)	(-0.6; 4.0)
Range	(-10; 4)	(-16; 20)	(-11; 8)	(-16; 20)
p-value		0.005	0.800	0.073
Mental component score (MCS)				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	51.3 (5.84)	46.9 (13.53)	51.7 (4.89)	49.3 (10.23)
Median	51.8	51.7	52.2	51.9
IQ range	(46.9; 56.6)	(41.7; 56.0)	(48.4; 54.5)	(47.6; 55.2)
Range	(35; 59)	(10; 62)	(42; 61)	(10; 62)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	49.4 (8.48)	48.0 (11.21)	47.0 (11.63)	47.4 (11.29)
Median	52.3	51.3	52.0	51.3
IQ range	(46.2; 54.8)	(40.6; 56.5)	(41.3; 55.2)	(41.2; 55.2)
Range	(23; 61)	(16; 62)	(17; 57)	(16; 62)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	48.7 (10.06)	47.5 (13.43)	48.0 (10.90)	47.8 (12.04)
Median	52.8	50.9	50.0	50.9
IQ range	(45.3; 55.1)	(37.6; 56.5)	(46.2; 55.7)	(45.1; 56.3)
Range	(25; 61)	(16; 62)	(17; 60)	(16; 62)

表 2.7.3.6-付録-69 Summary of Change from Maintenance Baseline in SF-36 Physical Component Score (PCS) and Mental Component Score (MCS) Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-1.9 (5.73)	1.1 (9.57)	-4.7 (11.57)	-1.9 (10.91)
Median	-1.8	0.7	-1.8	0.0
IQ range	(-4.7; 1.9)	(-3.4; 3.9)	(-6.7; 2.3)	(-4.1; 2.8)
Range	(-21; 7)	(-26; 21)	(-35; 7)	(-35; 21)
p-value		0.163	0.761	0.414
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-2.6 (8.52)	0.7 (8.27)	-3.6 (10.22)	-1.5 (9.45)
Median	-1.0	0.7	-0.3	0.4
IQ range	(-4.7; 2.9)	(-1.4; 3.7)	(-5.7; 2.3)	(-4.4; 3.1)
Range	(-28; 11)	(-26; 18)	(-35; 7)	(-35; 18)
p-value		0.119	0.588	0.307

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing component summary score at a timepoint had their last available value carried forward.

[TJPEFSF02.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPEFSF02.SAS] 19DEC2018, 06:51

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
EQ-5D index				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.9 (0.10)	0.8 (0.16)	0.9 (0.11)	0.9 (0.14)
Median	1.0	0.8	0.9	0.9
IQ range	(0.8; 1.0)	(0.7; 1.0)	(0.8; 1.0)	(0.8; 1.0)
Range	(1; 1)	(0; 1)	(1; 1)	(0; 1)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.8 (0.16)	0.8 (0.19)	0.8 (0.17)	0.8 (0.18)
Median	0.8	0.9	0.8	0.8
IQ range	(0.8; 1.0)	(0.8; 1.0)	(0.7; 1.0)	(0.7; 1.0)
Range	(0; 1)	(0; 1)	(1; 1)	(0; 1)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.9 (0.13)	0.9 (0.16)	0.8 (0.15)	0.9 (0.16)
Median	0.9	1.0	0.8	0.9
IQ range	(0.8; 1.0)	(0.8; 1.0)	(0.7; 1.0)	(0.8; 1.0)
Range	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-0.1 (0.14)	0.0 (0.12)	-0.1 (0.18)	0.0 (0.15)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
IQ range	(-0.1; 0.0)	(0.0; 0.1)	(-0.2; 0.0)	(-0.1; 0.0)
Range	(-1; 0)	(0; 0)	(0; 0)	(0; 0)

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	0.0 (0.12)	0.0 (0.16)	0.0 (0.13)	0.0 (0.15)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
IQ range	(-0.1; 0.0)	(0.0; 0.1)	(-0.1; 0.0)	(-0.1; 0.1)
Range	(0; 0)	(0; 0)	(0; 0)	(0; 0)
Health state VAS				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	78.6 (8.26)	71.8 (14.16)	76.0 (12.31)	74.0 (13.24)
Median	80.0	70.0	76.5	75.0
IQ range	(72.5; 85.0)	(60.0; 80.0)	(70.0; 82.5)	(60.0; 80.0)
Range	(60; 90)	(50; 95)	(50; 95)	(50; 95)
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	73.8 (17.35)	72.5 (21.91)	71.7 (17.76)	72.1 (19.63)
Median	80.0	70.0	72.5	70.0
IQ range	(70.0; 85.0)	(65.0; 90.0)	(67.5; 86.5)	(65.0; 90.0)
Range	(25; 90)	(10; 100)	(40; 95)	(10; 100)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	66.2 (23.10)	73.7 (23.68)	74.7 (14.99)	74.2 (19.45)
Median	75.0	80.0	80.0	80.0
IQ range	(47.5; 82.5)	(70.0; 90.0)	(68.0; 84.5)	(70.0; 90.0)
Range	(20; 95)	(10; 95)	(40; 95)	(10; 95)
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-4.8 (18.18)	0.6 (18.21)	-4.4 (20.62)	-1.9 (19.39)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
IQ range	(-10.0; 5.0)	(0.0; 10.0)	(-12.5; 10.0)	(-10.0; 10.0)
Range	(-65; 20)	(-60; 25)	(-55; 30)	(-60; 30)

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Mean (SD)	-12.4 (20.64)	1.8 (21.42)	-1.4 (16.77)	0.2 (18.99)
Median	-5.0	5.0	1.5	5.0
IQ range	(-30.0; 0.0)	(0.0; 15.0)	(-5.0; 10.0)	(-5.0; 10.0)
Range	(-65; 10)	(-60; 30)	(-55; 20)	(-60; 30)
EQ-5D Dimensions				
Mobility				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Have no problems walking	27 (96.4%)	18 (94.7%)	18 (90.0%)	36 (92.3%)
Have slight problems walking	1 (3.6%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Have moderate problems walking	0	0	0	0
Have severe problems walking	0	0	0	0
Unable to walk	0	0	0	0
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no problems walking	23 (82.1%)	17 (89.5%)	18 (90.0%)	35 (89.7%)
Have slight problems walking	2 (7.1%)	2 (10.5%)	1 (5.0%)	3 (7.7%)
Have moderate problems walking	3 (10.7%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Have severe problems walking	0	0	0	0
Unable to walk	0	0	0	0
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no problems walking	24 (85.7%)	19 (100.0%)	17 (85.0%)	36 (92.3%)
Have slight problems walking	3 (10.7%)	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)
Have moderate problems walking	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Have severe problems walking	0	0	0	0
Unable to walk	0	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
No change	23 (82.1%)	18 (94.7%)	17 (85.0%)	35 (89.7%)
Worsened	5 (17.9%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
No change	25 (89.3%)	18 (94.7%)	18 (90.0%)	36 (92.3%)
Worsened	3 (10.7%)	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)
Self-care				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Have no problems washing or dressing myself	28 (100.0%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	39 (100.0%)
Have slight problems washing or dressing myself	0	0	0	0
Have moderate problems washing or dressing myself	0	0	0	0
Have severe problems washing or dressing myself	0	0	0	0
Unable to wash or dress myself	0	0	0	0
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no problems washing or dressing myself	25 (89.3%)	18 (94.7%)	19 (95.0%)	37 (94.9%)
Have slight problems washing or dressing myself	2 (7.1%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Have moderate problems washing or dressing myself	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Have severe problems washing or dressing myself	1 (3.6%)	0	0	0
Unable to wash or dress myself	0	0	0	0
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no problems washing or dressing myself	28 (100.0%)	19 (100.0%)	19 (95.0%)	38 (97.4%)
Have slight problems washing or dressing myself	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Have moderate problems washing or dressing myself	0	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Have severe problems washing or dressing myself	0	0	0	0
Unable to wash or dress myself	0	0	0	0
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	0	0	0	0
No change	25 (89.3%)	18 (94.7%)	19 (95.0%)	37 (94.9%)
Worsened	3 (10.7%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	0	0	0	0
No change	28 (100.0%)	19 (100.0%)	19 (95.0%)	38 (97.4%)
Worsened	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)
Usual activities				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Have no problems doing my usual activities	26 (92.9%)	12 (63.2%)	15 (75.0%)	27 (69.2%)
Have some problems doing my usual activities	2 (7.1%)	3 (15.8%)	5 (25.0%)	8 (20.5%)
Have moderate problems doing my usual activities	0	3 (15.8%)	0	3 (7.7%)
Have severe problems doing my usual activities	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Unable to do my usual activities	0	0	0	0
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no problems doing my usual activities	20 (71.4%)	14 (73.7%)	13 (65.0%)	27 (69.2%)
Have some problems doing my usual activities	5 (17.9%)	3 (15.8%)	6 (30.0%)	9 (23.1%)
Have moderate problems doing my usual activities	2 (7.1%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Have severe problems doing my usual activities	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Unable to do my usual activities	0	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no problems doing my usual activities	20 (71.4%)	15 (78.9%)	13 (65.0%)	28 (71.8%)
Have some problems doing my usual activities	4 (14.3%)	3 (15.8%)	5 (25.0%)	8 (20.5%)
Have moderate problems doing my usual activities	4 (14.3%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)
Have severe problems doing my usual activities	0	0	0	0
Unable to do my usual activities	0	0	0	0
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	0	4 (21.1%)	2 (10.0%)	6 (15.4%)
No change	21 (75.0%)	14 (73.7%)	13 (65.0%)	27 (69.2%)
Worsened	7 (25.0%)	1 (5.3%)	5 (25.0%)	6 (15.4%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	0	7 (36.8%)	1 (5.0%)	8 (20.5%)
No change	21 (75.0%)	10 (52.6%)	15 (75.0%)	25 (64.1%)
Worsened	7 (25.0%)	2 (10.5%)	4 (20.0%)	6 (15.4%)
Pain/discomfort				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Have no pain or discomfort	18 (64.3%)	9 (47.4%)	12 (60.0%)	21 (53.8%)
Have slight pain or discomfort	9 (32.1%)	6 (31.6%)	6 (30.0%)	12 (30.8%)
Have moderate pain or discomfort	1 (3.6%)	4 (21.1%)	2 (10.0%)	6 (15.4%)
Have severe pain or discomfort	0	0	0	0
Have extreme pain or discomfort	0	0	0	0
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no pain or discomfort	13 (46.4%)	11 (57.9%)	10 (50.0%)	21 (53.8%)
Have slight pain or discomfort	13 (46.4%)	5 (26.3%)	9 (45.0%)	14 (35.9%)
Have moderate pain or discomfort	2 (7.1%)	3 (15.8%)	1 (5.0%)	4 (10.3%)

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Have severe pain or discomfort	0	0	0	0
Have extreme pain or discomfort	0	0	0	0
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Have no pain or discomfort	14 (50.0%)	13 (68.4%)	9 (45.0%)	22 (56.4%)
Have slight pain or discomfort	12 (42.9%)	4 (21.1%)	9 (45.0%)	13 (33.3%)
Have moderate pain or discomfort	2 (7.1%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)
Have severe pain or discomfort	0	0	0	0
Have extreme pain or discomfort	0	0	0	0
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	1 (3.6%)	4 (21.1%)	3 (15.0%)	7 (17.9%)
No change	21 (75.0%)	14 (73.7%)	13 (65.0%)	27 (69.2%)
Worsened	6 (21.4%)	1 (5.3%)	4 (20.0%)	5 (12.8%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	2 (7.1%)	7 (36.8%)	2 (10.0%)	9 (23.1%)
No change	20 (71.4%)	10 (52.6%)	13 (65.0%)	23 (59.0%)
Worsened	6 (21.4%)	2 (10.5%)	5 (25.0%)	7 (17.9%)
Anxiety/depression				
Maintenance baseline				
N	28	19	20	39
Not anxious or depressed	23 (82.1%)	11 (57.9%)	16 (80.0%)	27 (69.2%)
Slightly anxious or depressed	3 (10.7%)	6 (31.6%)	4 (20.0%)	10 (25.6%)
Moderately anxious or depressed	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Severely anxious or depressed	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Extremely anxious or depressed	0	0	0	0

表 2.7.3.6-付録-70 Summary of Change from Maintenance Baseline in the EQ-5D Index, Health State VAS, and EQ-5D Dimensions Scores Through Week 44; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a]	Ustekinumab		
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Not anxious or depressed	18 (64.3%)	12 (63.2%)	13 (65.0%)	25 (64.1%)
Slightly anxious or depressed	8 (28.6%)	4 (21.1%)	5 (25.0%)	9 (23.1%)
Moderately anxious or depressed	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)
Severely anxious or depressed	0	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)
Extremely anxious or depressed	0	0	0	0
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Not anxious or depressed	23 (82.1%)	14 (73.7%)	15 (75.0%)	29 (74.4%)
Slightly anxious or depressed	4 (14.3%)	2 (10.5%)	3 (15.0%)	5 (12.8%)
Moderately anxious or depressed	1 (3.6%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)
Severely anxious or depressed	0	2 (10.5%)	1 (5.0%)	3 (7.7%)
Extremely anxious or depressed	0	0	0	0
Change from maintenance baseline				
Week 20 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	2 (7.1%)	3 (15.8%)	2 (10.0%)	5 (12.8%)
No change	20 (71.4%)	13 (68.4%)	13 (65.0%)	26 (66.7%)
Worsened	6 (21.4%)	3 (15.8%)	5 (25.0%)	8 (20.5%)
Week 44 [b,c]				
N	28	19	20	39
Improved	5 (17.9%)	3 (15.8%)	2 (10.0%)	5 (12.8%)
No change	20 (71.4%)	15 (78.9%)	14 (70.0%)	29 (74.4%)
Worsened	3 (10.7%)	1 (5.3%)	4 (20.0%)	5 (12.8%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing individual scale score at a timepoint had their last available value carried forward.

[TJPEFEQ5D01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFEQ5D01.SAS] 16NOV2018, 00:50

表 2.7.3.6-付録-71 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44; Non-Randomized Analysis Set (Japanese subjects only)

	Responders to placebo IV induction	Delayed responders [b]
	Placebo SC	Ustekinumab 90 mg SC q8w
Non-randomized Analysis Set	7	18
Week 44		
N	7	18
Subjects in clinical remission [c,d]	1 (14.3%)	2 (11.1%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab IV at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.

[TJPEFCREM01_NR_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFFNR01.SAS] 10DEC2018, 03:10

表 2.7.3.6-付録-72 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[e]			
< 1st quartile[b]			
N	37	39	77
Subjects in clinical remission[c,d]	7 (18.9%)	14 (35.9%)	23 (29.9%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N	38	40	78
Subjects in clinical remission[c,d]	16 (42.1%)	16 (40.0%)	36 (46.2%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N	38	40	77
Subjects in clinical remission[c,d]	21 (55.3%)	23 (57.5%)	36 (46.8%)
≥ 3rd quartile[b]			
N	38	40	78
Subjects in clinical remission[c,d]	22 (57.9%)	24 (60.0%)	48 (61.5%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.57 µg/mL, 2nd quartile = 0.97 µg/mL, 3rd quartile = 1.69 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.97 µg/mL, 2nd quartile = 2.88 µg/mL, 3rd quartile = 4.06 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.91 µg/mL, 2nd quartile = 1.92 µg/mL, 3rd quartile = 3.19 µg/mL
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKCREM03GA.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCREM03GA.SAS] 24OCT2018, 08:47

表 2.7.3.6-付録-73 Number of Subjects in Clinical Response or with Endoscopy Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[d]			
< 1st quartile[a]			
N	37	39	77
Subjects in clinical response[b,c]	27 (73.0%)	31 (79.5%)	58 (75.3%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	11 (29.7%)	17 (43.6%)	28 (36.4%)
≥ 1st and < 2nd quartile[a]			
N	38	40	78
Subjects in clinical response[b,c]	30 (78.9%)	34 (85.0%)	65 (83.3%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	16 (42.1%)	20 (50.0%)	43 (55.1%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[a]			
N	38	40	77
Subjects in clinical response[b,c]	33 (86.8%)	34 (85.0%)	67 (87.0%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	26 (68.4%)	26 (65.0%)	40 (51.9%)
≥ 3rd quartile[a]			
N	38	40	78
Subjects in clinical response[b,c]	33 (86.8%)	35 (87.5%)	67 (85.9%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	22 (57.9%)	27 (67.5%)	54 (69.2%)

[a] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.57 µg/mL, 2nd quartile = 0.97 µg/mL, 3rd quartile = 1.69 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.97 µg/mL, 2nd quartile = 2.88 µg/mL, 3rd quartile = 4.06 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.91 µg/mL, 2nd quartile = 1.92 µg/mL, 3rd quartile = 3.19 µg/mL
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical response and not to have endoscopic healing.
[c] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical response. subjects who had a missing endoscopy subscore at Week 44 were considered not to have endoscopic healing.
[d] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKCREH03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCREH03A.SAS] 24OCT2018, 08:51

表 2.7.3.6-付録-74 Number of Subjects with Histologic Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 who were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[f]			
< 1st quartile[b]			
N[a]	35	37	73
Subjects with histologic healing[c,d,e]	16 (45.7%)	20 (54.1%)	38 (52.1%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N[a]	36	38	73
Subjects with histologic healing[c,d,e]	21 (58.3%)	26 (68.4%)	46 (63.0%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N[a]	35	37	73
Subjects with histologic healing[c,d,e]	25 (71.4%)	24 (64.9%)	49 (67.1%)
≥ 3rd quartile[b]			
N[a]	36	38	73
Subjects with histologic healing[c,d,e]	26 (72.2%)	29 (76.3%)	54 (74.0%)

[a] Excludes subjects with an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) at Week 44.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.57 µg/mL, 2nd quartile = 1.01 µg/mL, 3rd quartile = 1.73 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.95 µg/mL, 2nd quartile = 2.92 µg/mL, 3rd quartile = 4.22 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.89 µg/mL, 2nd quartile = 1.92 µg/mL, 3rd quartile = 3.23 µg/mL
[c] Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have histologic healing.
[e] Subjects who were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have histologic healing.
[f] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKHIST04A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKHIST04A.SAS] 24OCT2018, 08:48

表 2.7.3.6-付録-75 Number of Subjects with Mucosal Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[f]			
< 1st quartile[b]			
N[a]	37	38	76
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	10 (27.0%)	14 (36.8%)	25 (32.9%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N[a]	37	39	76
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	14 (37.8%)	18 (46.2%)	36 (47.4%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N[a]	37	39	76
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	21 (56.8%)	22 (56.4%)	36 (47.4%)
≥ 3rd quartile[b]			
N[a]	38	39	76
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	21 (55.3%)	25 (64.1%)	48 (63.2%)

[a] Subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 44 due to an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) were excluded. Note that subjects who had an unevaluable biopsy at induction Week 44, but who did not achieve endoscopic healing, were considered not to have mucosal healing.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.57 µg/mL, 2nd quartile = 0.97 µg/mL, 3rd quartile = 1.65 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.97 µg/mL, 2nd quartile = 2.88 µg/mL, 3rd quartile = 4.06 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.87 µg/mL, 2nd quartile = 1.91 µg/mL, 3rd quartile = 3.16 µg/mL
[c] Mucosal healing is defined as having both endoscopic healing and histologic healing.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have mucosal healing.
[e] Subjects who were missing an endoscopy score or any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have mucosal healing.
[f] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKMUHL04A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKMUHL04A.SAS] 24OCT2018, 08:47

表 2.7.3.6-付録-76 Number of Subjects with Histologic Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001 who Were Biologic Failures and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001 who were biologic failures and received ustekinumab SC in the maintenance study	70	91	161
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[f]			
< 1st quartile[b]			
N[a]	13	19	33
Subjects with histologic healing[c,d,e]	4 (30.8%)	9 (47.4%)	12 (36.4%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N[a]	14	19	33
Subjects with histologic healing[c,d,e]	6 (42.9%)	11 (57.9%)	19 (57.6%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N[a]	14	19	33
Subjects with histologic healing[c,d,e]	10 (71.4%)	12 (63.2%)	19 (57.6%)
≥ 3rd quartile[b]			
N[a]	14	20	33
Subjects with histologic healing[c,d,e]	7 (50.0%)	13 (65.0%)	22 (66.7%)

[a] Excludes subjects with an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) at Week 44.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.53 µg/mL, 2nd quartile = 0.74 µg/mL, 3rd quartile = 1.53 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.99 µg/mL, 2nd quartile = 2.87 µg/mL, 3rd quartile = 4.02 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.80 µg/mL, 2nd quartile = 1.96 µg/mL, 3rd quartile = 3.30 µg/mL
[c] Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have histologic healing.
[e] Subjects who were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have histologic healing.
[f] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKHISTBF03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKHISTBF03A.SAS] 24OCT2018, 08:48

表 2.7.3.6-付録-77 Number of Subjects with Histologic Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001 who Were Not Biologic Failures and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001 who were not biologic failures and received ustekinumab SC in the maintenance study	102	85	187
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[f]			
< 1st quartile[b]			
N[a]	21	18	40
Subjects with histologic healing[c,d,e]	13 (61.9%)	11 (61.1%)	26 (65.0%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N[a]	22	18	40
Subjects with histologic healing[c,d,e]	14 (63.6%)	13 (72.2%)	27 (67.5%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N[a]	22	18	40
Subjects with histologic healing[c,d,e]	17 (77.3%)	13 (72.2%)	29 (72.5%)
≥ 3rd quartile[b]			
N[a]	22	19	40
Subjects with histologic healing[c,d,e]	17 (77.3%)	17 (89.5%)	33 (82.5%)

[a] Excludes subjects with an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) at Week 44.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.66 µg/mL, 2nd quartile = 1.25 µg/mL, 3rd quartile = 2.02 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.95 µg/mL, 2nd quartile = 3.08 µg/mL, 3rd quartile = 4.25 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.94 µg/mL, 2nd quartile = 1.90 µg/mL, 3rd quartile = 3.20 µg/mL
[c] Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have histologic healing.
[e] Subjects who were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have histologic healing.
[f] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKHISTBF04A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKHISTBF04A.SAS] 24OCT2018, 08:48

表 2.7.3.6-付録-78 Number of Subjects with Mucosal Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Biologic Failures and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001 who were biologic failures and received ustekinumab SC in the maintenance study	70	91	161
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[f]			
< 1st quartile[b]			
N[a]	14	19	34
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	0	6 (31.6%)	3 (8.8%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N[a]	15	20	35
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	3 (20.0%)	7 (35.0%)	15 (42.9%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N[a]	15	20	34
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	6 (40.0%)	12 (60.0%)	15 (44.1%)
≥ 3rd quartile[b]			
N[a]	15	20	35
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	7 (46.7%)	11 (55.0%)	19 (54.3%)

[a] Subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 44 due to an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) were excluded. Note that subjects who had an unevaluable biopsy at induction Week 44, but who did not achieve endoscopic healing, were considered not to have mucosal healing.

[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.53 µg/mL, 2nd quartile = 0.75 µg/mL, 3rd quartile = 1.48 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.99 µg/mL, 2nd quartile = 2.83 µg/mL, 3rd quartile = 4.02 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.81 µg/mL, 2nd quartile = 1.92 µg/mL, 3rd quartile = 3.19 µg/mL

[c] Mucosal healing is defined as having both endoscopic healing and histologic healing.

[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have mucosal healing.

[e] Subjects who were missing an endoscopy score or any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have mucosal healing.

[f] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKMUHLBF03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKMUHLBF03A.SAS] 24OCT2018, 08:48

表 2.7.3.6-付録-79 Number of Subjects with Mucosal Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Not Biologic Failures and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001 who were not biologic failures and received ustekinumab SC in the maintenance study	102	85	187
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[f]			
< 1st quartile[b]			
N[a]	22	19	41
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	12 (54.5%)	8 (42.1%)	23 (56.1%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N[a]	23	19	42
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	12 (52.2%)	8 (42.1%)	19 (45.2%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N[a]	22	19	41
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	12 (54.5%)	12 (63.2%)	22 (53.7%)
≥ 3rd quartile[b]			
N[a]	23	19	42
Subjects with mucosal healing[c,d,e]	14 (60.9%)	15 (78.9%)	29 (69.0%)

[a] Subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 44 due to an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) were excluded. Note that subjects who had an unevaluable biopsy at induction Week 44, but who did not achieve endoscopic healing, were considered not to have mucosal healing.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.66 µg/mL, 2nd quartile = 1.19 µg/mL, 3rd quartile = 1.93 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.96 µg/mL, 2nd quartile = 2.96 µg/mL, 3rd quartile = 4.15 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.94 µg/mL, 2nd quartile = 1.90 µg/mL, 3rd quartile = 3.13 µg/mL
[c] Mucosal healing is defined as having both endoscopic healing and histologic healing.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have mucosal healing.
[e] Subjects who were missing an endoscopy score or any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 44 were considered not to have mucosal healing.
[f] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKMUHLBF04A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKMUHLBF04A.SAS] 24OCT2018, 08:48

表 2.7.3.6-付録-80 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44 Among Subjects Who Had Achieved Clinical Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Subjects who had achieved clinical remission at maintenance baseline	40	38	78
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[e]			
< 1st quartile[b]			
N	9	9	18
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	3 (33.3%)	6 (66.7%)	10 (55.6%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N	10	9	19
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	9 (90.0%)	7 (77.8%)	16 (84.2%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N	10	9	19
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	8 (80.0%)	6 (66.7%)	15 (78.9%)
≥ 3rd quartile[b]			
N	10	9	19
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	8 (80.0%)	6 (66.7%)	12 (63.2%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.57 µg/mL, 2nd quartile = 0.94 µg/mL, 3rd quartile = 1.73 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 2.35 µg/mL, 2nd quartile = 3.96 µg/mL, 3rd quartile = 6.53 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.88 µg/mL, 2nd quartile = 2.06 µg/mL, 3rd quartile = 3.98 µg/mL
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKCREM04GA.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCREM04GA.SAS] 24OCT2018, 08:58

表 2.7.3.6-付録-81 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44 Among Subjects Who Had Not Achieved Clinical Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Subjects who had not achieved clinical remission at maintenance baseline	132	138	270
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[e]			
< 1st quartile[b]			
N	28	30	58
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	4 (14.3%)	8 (26.7%)	12 (20.7%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N	28	31	59
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	7 (25.0%)	12 (38.7%)	21 (35.6%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N	28	31	59
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	13 (46.4%)	14 (45.2%)	25 (42.4%)
≥ 3rd quartile[b]			
N	28	31	59
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d]	14 (50.0%)	18 (58.1%)	32 (54.2%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.58 µg/mL, 2nd quartile = 0.97 µg/mL, 3rd quartile = 1.67 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.93 µg/mL, 2nd quartile = 2.71 µg/mL, 3rd quartile = 3.80 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.91 µg/mL, 2nd quartile = 1.92 µg/mL, 3rd quartile = 2.95 µg/mL
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKCREM04GB.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKCREM04GB.SAS] 24OCT2018, 08:58

表 2.7.3.6-付録-82 Number of Subjects in Symptomatic Remission[a] at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44 Among Subjects Who Had Achieved Symptomatic Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Subjects who had achieved symptomatic remission at maintenance baseline	122	119	241
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[e]			
< 1st quartile[b]			
N	27	27	55
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	16 (59.3%)	24 (88.9%)	39 (70.9%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N	28	27	55
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	22 (78.6%)	19 (70.4%)	48 (87.3%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N	28	27	55
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	25 (89.3%)	22 (81.5%)	43 (78.2%)
≥ 3rd quartile[b]			
N	28	28	55
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	25 (89.3%)	22 (78.6%)	45 (81.8%)

[a] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.59 µg/mL, 2nd quartile = 1.07 µg/mL, 3rd quartile = 1.75 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 2.06 µg/mL, 2nd quartile = 3.13 µg/mL, 3rd quartile = 4.37 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.93 µg/mL, 2nd quartile = 1.98 µg/mL, 3rd quartile = 3.48 µg/mL
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing were considered not to be in symptomatic remission.
[e] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKRMSY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKRMSY01A.SAS] 24OCT2018, 08:59

表 2.7.3.6-付録-83 Number of Subjects in Symptomatic Remission[a] at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44 Among Subjects Who Had Not Achieved Symptomatic Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	172	176	348
Subjects who had not achieved symptomatic remission at maintenance baseline	50	57	107
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[e]			
< 1st quartile[b]			
N	10	12	22
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	2 (20.0%)	4 (33.3%)	9 (40.9%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N	10	13	23
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	6 (60.0%)	9 (69.2%)	9 (39.1%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N	10	12	22
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	5 (50.0%)	9 (75.0%)	15 (68.2%)
≥ 3rd quartile[b]			
N	10	13	23
Subjects in symptomatic remission at Week 44[c,d]	5 (50.0%)	10 (76.9%)	17 (73.9%)

[a] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.45 µg/mL, 2nd quartile = 0.86 µg/mL, 3rd quartile = 1.42 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 1.50 µg/mL, 2nd quartile = 2.40 µg/mL, 3rd quartile = 3.40 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.79 µg/mL, 2nd quartile = 1.66 µg/mL, 3rd quartile = 2.83 µg/mL
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing were considered not to be in symptomatic remission.
[e] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TPKRMSY01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TPKRMSY01B.SAS] 24OCT2018, 08:59

表 2.7.3.6-付録-84 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study in Japanese subjects

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	19	20	39
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[e]			
< 1st quartile[b]			
N	4	4	8
Subjects in clinical remission[c,d]	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)
≥ 1st and < 2nd quartile[b]			
N	5	4	9
Subjects in clinical remission[c,d]	1 (20.0%)	0	4 (44.4%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[b]			
N	4	4	9
Subjects in clinical remission[c,d]	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)
≥ 3rd quartile[b]			
N	5	5	9
Subjects in clinical remission[c,d]	4 (80.0%)	3 (60.0%)	5 (55.6%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.67 µg/mL, 2nd quartile = 0.99 µg/mL, 3rd quartile = 1.62 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 2.06 µg/mL, 2nd quartile = 2.69 µg/mL, 3rd quartile = 3.54 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.88 µg/mL, 2nd quartile = 1.93 µg/mL, 3rd quartile = 2.87 µg/mL
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TJPPKCREM03GA.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPPKCREM03GA.SAS] 16NOV2018, 00:04

表 2.7.3.6-付録-85 Number of Subjects in Clinical Response or with Endoscopy Healing at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study in Japanese subjects

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	19	20	39
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[d]			
< 1st quartile[a]			
N	4	4	8
Subjects in clinical response[b,c]	4 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (75.0%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)
≥ 1st and < 2nd quartile[a]			
N	5	4	9
Subjects in clinical response[b,c]	3 (60.0%)	3 (75.0%)	9 (100.0%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	1 (20.0%)	1 (25.0%)	4 (44.4%)
≥ 2nd and < 3rd quartile[a]			
N	4	4	9
Subjects in clinical response[b,c]	4 (100.0%)	2 (50.0%)	8 (88.9%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4 (44.4%)
≥ 3rd quartile[a]			
N	5	5	9
Subjects in clinical response[b,c]	5 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (77.8%)
Subjects with endoscopic healing[b,c]	4 (80.0%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)

[a] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.67 µg/mL, 2nd quartile = 0.99 µg/mL, 3rd quartile = 1.62 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 2.06 µg/mL, 2nd quartile = 2.69 µg/mL, 3rd quartile = 3.54 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.88 µg/mL, 2nd quartile = 1.93 µg/mL, 3rd quartile = 2.87 µg/mL
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical response and not to have endoscopic healing.
[c] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical response. subjects who had a missing endoscopy subscore at Week 44 were considered not to have endoscopic healing.
[d] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TJPPKCREH03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPPKCREH03A.SAS] 16NOV2018, 00:04

表 2.7.3.6-付録-86 Summary of Change From Induction Baseline in the Mayo Score at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study in Japanese subjects

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	19	20	39
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[d]			
< 1st quartile[a]			
Induction baseline			
N	4	4	8
Mean (SD)	9.3 (1.50)	8.5 (1.73)	8.8 (1.39)
Median	10.0	9.0	9.0
IQ range	(8.5; 10.0)	(7.5; 9.5)	(7.5; 10.0)
Range	(7; 10)	(6; 10)	(7; 10)
Week 44[b,c]			
N	4	4	8
Mean (SD)	2.8 (2.99)	3.8 (2.63)	3.8 (2.87)
Median	2.0	4.5	2.5
IQ range	(1.0; 4.5)	(2.0; 5.5)	(2.0; 6.5)
Range	(0; 7)	(0; 6)	(0; 8)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	4	4	8
Mean (SD)	-6.5 (3.11)	-4.8 (1.50)	-5.0 (3.42)
Median	-6.5	-5.0	-4.5
IQ range	(-9.0; -4.0)	(-6.0; -3.5)	(-8.0; -2.5)
Range	(-10; -3)	(-6; -3)	(-10; 0)
≥ 1st and < 2nd quartile[a]			
Induction baseline			
N	5	4	9
Mean (SD)	8.4 (1.14)	8.0 (1.41)	7.9 (1.27)
Median	8.0	7.5	8.0
IQ range	(8.0; 9.0)	(7.0; 9.0)	(7.0; 9.0)
Range	(7; 10)	(7; 10)	(6; 9)
Week 44[b,c]			
N	5	4	9
Mean (SD)	5.0 (2.45)	4.0 (1.15)	3.3 (2.35)
Median	6.0	4.0	4.0
IQ range	(3.0; 6.0)	(3.0; 5.0)	(1.0; 5.0)
Range	(2; 8)	(3; 5)	(0; 6)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	5	4	9
Mean (SD)	-3.4 (2.97)	-4.0 (2.16)	-4.6 (1.67)
Median	-3.0	-3.5	-4.0
IQ range	(-4.0; -2.0)	(-5.5; -2.5)	(-5.0; -3.0)
Range	(-8; 0)	(-7; -2)	(-8; -3)
≥ 2nd and < 3rd quartile[a]			
Induction baseline			
N	4	4	9
Mean (SD)	7.3 (0.96)	8.3 (1.50)	9.0 (1.32)
Median	7.5	8.0	10.0
IQ range	(6.5; 8.0)	(7.0; 9.5)	(8.0; 10.0)
Range	(6; 8)	(7; 10)	(7; 10)

表 2.7.3.6-付録-86 Summary of Change From Induction Baseline in the Mayo Score at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study in Japanese subjects（続き）

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44[b,c]			
N	4	4	9
Mean (SD)	3.0 (1.83)	4.8 (3.30)	3.2 (1.79)
Median	3.0	5.0	3.0
IQ range	(1.5; 4.5)	(2.0; 7.5)	(3.0; 5.0)
Range	(1; 5)	(1; 8)	(0; 5)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	4	4	9
Mean (SD)	-4.3 (0.96)	-3.5 (3.51)	-5.8 (2.49)
Median	-4.5	-3.5	-6.0
IQ range	(-5.0; -3.5)	(-6.5; -0.5)	(-7.0; -4.0)
Range	(-5; -3)	(-7; 0)	(-9; -2)
≥ 3rd quartile[a]			
Induction baseline			
N	5	5	9
Mean (SD)	10.0 (1.22)	9.0 (2.12)	8.9 (2.09)
Median	10.0	9.0	9.0
IQ range	(9.0; 10.0)	(9.0; 9.0)	(7.0; 9.0)
Range	(9; 12)	(6; 12)	(6; 12)
Week 44[b,c]			
N	5	5	9
Mean (SD)	1.6 (1.95)	2.2 (1.30)	3.1 (2.71)
Median	1.0	2.0	2.0
IQ range	(1.0; 1.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 4.0)
Range	(0; 5)	(1; 4)	(1; 8)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	5	5	9
Mean (SD)	-8.4 (2.19)	-6.8 (2.17)	-5.8 (3.67)
Median	-9.0	-6.0	-6.0
IQ range	(-9.0; -8.0)	(-8.0; -5.0)	(-8.0; -5.0)
Range	(-11; -5)	(-10; -5)	(-11; 0)

[a] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.67 µg/mL, 2nd quartile = 0.99 µg/mL, 3rd quartile = 1.62 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 2.06 µg/mL, 2nd quartile = 2.69 µg/mL, 3rd quartile = 3.54 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.88 µg/mL, 2nd quartile = 1.93 µg/mL, 3rd quartile = 2.87 µg/mL
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 had their last available individual Mayo subscores carried forward.
[d] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TJPPKMAYO03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPPKMAYO03A.SAS] 16NOV2018, 00:05

表 2.7.3.6-付録-87 Summary of Change From Induction Baseline in the Partial Mayo Scores at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenance Study in Japanese subjects

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and received ustekinumab SC in the maintenance study	19	20	39
Average trough ustekinumab concentration through Week 44[d]			
< 1st quartile[a]			
Induction baseline			
N	4	4	8
Mean (SD)	6.5 (1.00)	5.8 (1.26)	6.0 (1.20)
Median	7.0	6.0	6.5
IQ range	(6.0; 7.0)	(5.0; 6.5)	(5.0; 7.0)
Range	(5; 7)	(4; 7)	(4; 7)
Week 44[b,c]			
N	4	4	8
Mean (SD)	1.3 (1.89)	2.3 (1.71)	1.8 (1.98)
Median	0.5	2.5	1.0
IQ range	(0.0; 2.5)	(1.0; 3.5)	(0.0; 3.5)
Range	(0; 4)	(0; 4)	(0; 5)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	4	4	8
Mean (SD)	-5.3 (2.06)	-3.5 (1.29)	-4.3 (2.38)
Median	-5.5	-3.5	-4.0
IQ range	(-7.0; -3.5)	(-4.5; -2.5)	(-6.5; -3.0)
Range	(-7; -3)	(-5; -2)	(-7; 0)
≥ 1st and < 2nd quartile[a]			
Induction baseline			
N	5	4	9
Mean (SD)	5.6 (1.14)	5.0 (1.41)	5.3 (0.87)
Median	6.0	4.5	6.0
IQ range	(5.0; 6.0)	(4.0; 6.0)	(5.0; 6.0)
Range	(4; 7)	(4; 7)	(4; 6)
Week 44[b,c]			
N	5	4	9
Mean (SD)	2.4 (1.95)	1.5 (1.00)	1.6 (1.51)
Median	3.0	2.0	1.0
IQ range	(1.0; 3.0)	(1.0; 2.0)	(0.0; 3.0)
Range	(0; 5)	(0; 2)	(0; 4)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	5	4	9
Mean (SD)	-3.2 (2.17)	-3.5 (1.29)	-3.8 (1.09)
Median	-3.0	-3.5	-4.0
IQ range	(-4.0; -3.0)	(-4.5; -2.5)	(-4.0; -3.0)
Range	(-6; 0)	(-5; -2)	(-6; -2)
≥ 2nd and < 3rd quartile[a]			
Induction baseline			
N	4	4	9
Mean (SD)	5.0 (0.82)	5.5 (1.29)	6.1 (1.36)
Median	5.0	5.5	7.0
IQ range	(4.5; 5.5)	(4.5; 6.5)	(5.0; 7.0)
Range	(4; 6)	(4; 7)	(4; 7)

表 2.7.3.6-付録-87 Summary of Change From Induction Baseline in the Partial Mayo Scores at Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration Through Week 44; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Received Ustekinumab SC in the Maintenanc（続き）

	Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Week 44[b,c]			
N	4	4	9
Mean (SD)	1.0 (0.82)	3.0 (1.83)	1.3 (1.00)
Median	1.0	3.0	2.0
IQ range	(0.5; 1.5)	(1.5; 4.5)	(0.0; 2.0)
Range	(0; 2)	(1; 5)	(0; 2)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	4	4	9
Mean (SD)	-4.0 (0.00)	-2.5 (2.38)	-4.8 (1.64)
Median	-4.0	-2.5	-5.0
IQ range	(-4.0; -4.0)	(-4.5; -0.5)	(-5.0; -4.0)
Range	(-4; -4)	(-5; 0)	(-7; -2)
≥ 3rd quartile[a]			
Induction baseline			
N	5	5	9
Mean (SD)	7.2 (1.10)	6.2 (1.79)	6.1 (1.83)
Median	7.0	6.0	6.0
IQ range	(7.0; 7.0)	(6.0; 6.0)	(5.0; 6.0)
Range	(6; 9)	(4; 9)	(4; 9)
Week 44[b,c]			
N	5	5	9
Mean (SD)	0.4 (0.89)	1.4 (0.89)	1.9 (1.69)
Median	0.0	1.0	1.0
IQ range	(0.0; 0.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 3.0)
Range	(0; 2)	(1; 3)	(0; 5)
Change from induction baseline at Week 44[b,c]			
N	5	5	9
Mean (SD)	-6.8 (1.48)	-4.8 (2.05)	-4.2 (2.95)
Median	-7.0	-5.0	-4.0
IQ range	(-7.0; -6.0)	(-5.0; -3.0)	(-5.0; -3.0)
Range	(-9; -5)	(-8; -3)	(-9; 0)

[a] Quartiles were based on data in each treatment group:
Ustekinumab 90 mg SC q12w: 1st quartile = 0.67 µg/mL, 2nd quartile = 0.99 µg/mL, 3rd quartile = 1.62 µg/mL
Ustekinumab 90 mg SC q8w: 1st quartile = 2.06 µg/mL, 2nd quartile = 2.69 µg/mL, 3rd quartile = 3.54 µg/mL
Ustekinumab Combined: 1st quartile = 0.88 µg/mL, 2nd quartile = 1.93 µg/mL, 3rd quartile = 2.87 µg/mL
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.
[c] Subjects who had a missing partial Mayo score at Week 44 had their last available individual partial Mayo subscore carried forward to that time point.
[d] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TJPPKPMAYO03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPPKPMAYO03A.SAS] 16NOV2018, 00:05

表 2.7.3.6-付録-88 Number of subjects in clinical remission (global definition[a]) at Week 8 (sensitivity analysis 8, Clinical remission based on local endoscopy subscores); Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [b]	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73
Week 8				
N	34	34	39	73
Subjects in clinical remission [c,d]	1 (2.9%)	7 (20.6%)	6 (15.4%)	13 (17.8%)

[a] A Mayo score ≤ 2 points, with no individual subscore > 1.
[b] 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).
[c] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 8 were considered not to be in clinical remission.

[TJPEFCREM10_G.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPEFCREM10_GU.SAS] 12NOV2018, 02:33

表 2.7.3.6-付録-89 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 (Sensitivity Analysis 8: Clinical Remission Based on Local Endoscopy Subscore); Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Week 44				
N	28	19	20	39
Subjects in clinical remission [c,d]	8 (28.6%)	12 (63.2%)	6 (30.0%)	18 (46.2%)

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.

[TJPEFCREM01H_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TEFF01.SAS] 16NOV2018, 00:51

表 2.7.3.6-付録-90 Summary of demographics at baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV			
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	Total
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73	107
Sex					
N	34	34	39	73	107
Male	23 (67.6%)	24 (70.6%)	22 (56.4%)	46 (63.0%)	69 (64.5%)
Female	11 (32.4%)	10 (29.4%)	17 (43.6%)	27 (37.0%)	38 (35.5%)
Race					
N	34	34	39	73	107
White	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	34 (100.0%)	34 (100.0%)	38 (97.4%)	72 (98.6%)	106 (99.1%)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0
Region					
N	34	34	39	73	107
Asia	34 (100.0%)	34 (100.0%)	39 (100.0%)	73 (100.0%)	107 (100.0%)
Age (yrs)					
N	34	34	39	73	107
Mean (SD)	38.6 (13.71)	44.8 (15.61)	41.2 (13.66)	42.9 (14.61)	41.5 (14.41)
Median	38.0	44.0	40.0	43.0	41.0
IQ range	(27.0; 49.0)	(31.0; 52.0)	(30.0; 48.0)	(31.0; 50.0)	(30.0; 50.0)
Range	(18; 65)	(20; 84)	(18; 73)	(18; 84)	(18; 84)
Weight (kg)					
N	34	34	39	73	107
Mean (SD)	60.69 (9.970)	62.13 (12.775)	59.98 (10.995)	60.98 (11.822)	60.89 (11.221)
Median	58.10	61.55	61.30	61.30	60.40
IQ range	(53.90; 67.60)	(54.00; 68.20)	(52.10; 68.20)	(52.10; 68.20)	(52.50; 68.20)
Range	(43.4; 83.8)	(36.5; 93.4)	(38.8; 83.7)	(36.5; 93.4)	(36.5; 93.4)

表 2.7.3.6-付録-90 Summary of demographics at baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV			Total
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	
Height (cm)					
N	34	34	39	73	107
Mean (SD)	167.48 (8.481)	167.33 (9.346)	164.87 (8.453)	166.02 (8.903)	166.48 (8.758)
Median	171.00	169.35	164.90	167.60	168.20
IQ range	(160.60; 174.20)	(158.00; 174.60)	(157.00; 172.50)	(157.60; 173.30)	(158.40; 173.50)
Range	(149.5; 180.4)	(151.4; 185.5)	(150.1; 183.0)	(150.1; 185.5)	(149.5; 185.5)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

表 2.7.3.6-付録-91 Summary of Demographics at Induction Baseline; Enrolled Subjects (Japanese subjects only)

	Randomized subjects					Non-randomized subjects		
	Responders to ustekinumab IV induction					Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]	
		Ustekinumab						
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Overall total
Enrolled subjects	28	19	20	39	67	7	18	92
Sex								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Male	20 (71.4%)	9 (47.4%)	8 (40.0%)	17 (43.6%)	37 (55.2%)	4 (57.1%)	15 (83.3%)	56 (60.9%)
Female	8 (28.6%)	10 (52.6%)	12 (60.0%)	22 (56.4%)	30 (44.8%)	3 (42.9%)	3 (16.7%)	36 (39.1%)
Race								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
White	0	0	0	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	28 (100.0%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	39 (100.0%)	67 (100.0%)	7 (100.0%)	18 (100.0%)	92 (100.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Region								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Asia	28 (100.0%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	39 (100.0%)	67 (100.0%)	7 (100.0%)	18 (100.0%)	92 (100.0%)
Eastern Europe	0	0	0	0	0	0	0	0
Rest of World	0	0	0	0	0	0	0	0
Age (years)								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Mean (SD)	42.3 (13.58)	42.6 (8.63)	40.5 (17.66)	41.5 (13.87)	41.8 (13.65)	41.4 (11.49)	46.0 (16.41)	42.6 (14.04)
Median	42.0	43.0	37.5	42.0	42.0	41.0	47.5	42.5
IQ range	(31.5; 50.5)	(38.0; 47.0)	(26.5; 50.0)	(31.0; 48.0)	(31.0; 49.0)	(29.0; 49.0)	(31.0; 60.0)	(31.0; 50.0)
Range	(21; 67)	(22; 58)	(18; 84)	(18; 84)	(18; 84)	(27; 59)	(18; 73)	(18; 84)

表 2.7.3.6-付録-91 Summary of Demographics at Induction Baseline; Enrolled Subjects (Japanese subjects only)（続き）

	Randomized subjects					Non-randomized subjects		
	Responders to ustekinumab IV induction					Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]	
		Ustekinumab					Ustekinumab 90 mg SC q8w	
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [b]		Overall total
Weight (kg)								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Mean (SD)	64.46 (13.282)	60.04 (9.881)	56.11 (10.805)	58.03 (10.421)	60.71 (12.038)	59.56 (7.621)	62.34 (11.797)	60.95 (11.641)
Median	66.15	59.10	55.00	58.00	61.30	58.00	60.25	60.70
IQ range	(55.95; 73.10)	(53.90; 64.80)	(47.15; 64.70)	(48.50; 64.80)	(51.30; 68.20)	(53.50; 63.40)	(54.00; 72.50)	(52.30; 68.20)
Range	(38.8; 93.4)	(43.2; 83.8)	(36.5; 75.6)	(36.5; 83.8)	(36.5; 93.4)	(52.1; 74.6)	(40.3; 82.0)	(36.5; 93.4)
Height (cm)								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Mean (SD)	166.95 (7.732)	165.29 (8.976)	164.00 (9.279)	164.63 (9.036)	165.60 (8.533)	167.23 (10.490)	167.75 (10.045)	166.14 (8.929)
Median	167.50	164.40	166.05	164.40	166.20	172.10	171.10	167.50
IQ range	(160.70; 173.75)	(157.60; 174.50)	(155.35; 171.25)	(157.30; 172.50)	(157.60; 173.10)	(160.40; 175.90)	(161.50; 174.20)	(158.20; 173.45)
Range	(154.1; 180.0)	(151.5; 181.0)	(150.5; 183.0)	(150.5; 183.0)	(150.5; 183.0)	(149.5; 177.4)	(150.1; 185.5)	(149.5; 185.5)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab IV at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.

表 2.7.3.6-付録-92 Summary of UC disease characteristics at baseline; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

	Placebo IV	Ustekinumab IV			Total
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	
Primary Efficacy Analysis Set	34	34	39	73	107
UC disease duration (yrs)					
N	34	34	39	73	107
Mean (SD)	7.36 (5.181)	8.86 (7.189)	8.20 (6.689)	8.51 (6.886)	8.14 (6.392)
Median	5.92	7.16	6.50	6.93	6.50
IQ range	(2.98; 9.64)	(4.49; 11.09)	(2.39; 11.02)	(3.77; 11.02)	(3.17; 10.65)
Range	(0.8; 20.6)	(1.0; 33.0)	(0.9; 28.1)	(0.9; 33.0)	(0.8; 33.0)
Extent of disease					
N	34	34	39	73	107
Limited to left side of colon	13 (38.2%)	16 (47.1%)	14 (35.9%)	30 (41.1%)	43 (40.2%)
Extensive	21 (61.8%)	18 (52.9%)	25 (64.1%)	43 (58.9%)	64 (59.8%)
Mayo score (0-12)					
N	34	34	39	73	107
Mean (SD)	8.1 (1.42)	8.0 (1.53)	8.7 (1.28)	8.4 (1.43)	8.3 (1.42)
Median	8.0	8.0	9.0	8.0	8.0
IQ range	(7.0; 9.0)	(7.0; 9.0)	(8.0; 10.0)	(7.0; 10.0)	(7.0; 9.0)
Range	(6; 12)	(6; 12)	(6; 11)	(6; 12)	(6; 12)
Severity of UC disease					
N	34	34	39	73	107
Moderate (6≤ Mayo score ≤ 10)	33 (97.1%)	33 (97.1%)	38 (97.4%)	71 (97.3%)	104 (97.2%)
Severe (Mayo score >10)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	3 (2.8%)
Extraintestinal manifestations					
N	34	34	39	73	107
Present	7 (20.6%)	7 (20.6%)	8 (20.5%)	15 (20.5%)	22 (20.6%)
Absent	27 (79.4%)	27 (79.4%)	31 (79.5%)	58 (79.5%)	85 (79.4%)
Biologic failure status					
N	34	34	39	73	107
Yes	21 (61.8%)	21 (61.8%)	25 (64.1%)	46 (63.0%)	67 (62.6%)
No	13 (38.2%)	13 (38.2%)	14 (35.9%)	27 (37.0%)	40 (37.4%)

表 2.7.3.6-付録-92 Summary of UC disease characteristics at baseline; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV			Total
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	
CRP (mg/L)					
N	34	34	39	73	107
Mean (SD)	7.5 (24.42)	7.5 (10.57)	7.9 (11.43)	7.7 (10.97)	7.7 (16.35)
Median	1.1	2.4	3.3	3.1	1.8
IQ range	(0.8; 2.7)	(0.7; 9.7)	(0.8; 11.2)	(0.8; 10.7)	(0.8; 8.0)
Range	(0; 139)	(0; 45)	(0; 49)	(0; 49)	(0; 139)
Abnormal CRP (>3 mg/L)	8 (23.5%)	15 (44.1%)	22 (56.4%)	37 (50.7%)	45 (42.1%)
Fecal Lactoferrin (µg/g)					
N	33	31	38	69	102
Mean (SD)	220.7 (292.44)	182.9 (225.22)	290.2 (263.90)	241.9 (251.33)	235.1 (264.05)
Median	107.3	118.3	245.2	161.0	138.2
IQ range	(41.6; 211.3)	(32.9; 214.7)	(115.3; 353.2)	(62.1; 291.8)	(50.4; 276.9)
Range	(1; 1000)	(10; 1000)	(15; 1000)	(10; 1000)	(1; 1000)
Abnormal fecal lactoferrin (>7.24 µg/g)	31 (93.9%)	31 (100.0%)	38 (100.0%)	69 (100.0%)	100 (98.0%)
Fecal Calprotectin (mg/kg)					
N	31	32	37	69	100
Mean (SD)	1945.6 (3147.67)	1478.2 (1371.03)	2004.2 (2084.13)	1760.3 (1796.19)	1817.7 (2286.01)
Median	1081.0	1309.5	1388.0	1320.0	1220.5
IQ range	(455.0; 1732.0)	(280.5; 1892.0)	(858.0; 2269.0)	(549.0; 2237.0)	(495.5; 2006.0)
Range	(83; 16006)	(135; 5423)	(212; 11070)	(135; 11070)	(83; 16006)
Abnormal fecal calprotectin (> 250 mg/kg)	27 (87.1%)	25 (78.1%)	34 (91.9%)	59 (85.5%)	86 (86.0%)

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).

[TJPSIDEM02.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPSIDEM02.SAS] 12NOV2018, 02:29

表 2.7.3.6-付録-93 Summary of UC Disease Characteristics at Maintenance Baseline; Enrolled Subjects (Japanese subjects only)

	Randomized subjects					Non-randomized subjects		
	Responders to ustekinumab IV induction					Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]	
		Ustekinumab					Ustekinumab 90 mg SC q8w	
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [b]		Overall total
Enrolled subjects	28	19	20	39	67	7	18	92
Mayo score (0-12)								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Mean (SD)	3.9 (1.94)	4.2 (2.03)	4.2 (1.95)	4.2 (1.97)	4.0 (1.95)	4.4 (0.98)	5.2 (1.44)	4.3 (1.85)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	5.0	4.0
IQ range	(2.5; 5.5)	(2.0; 6.0)	(3.0; 5.5)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)	(4.0; 5.0)	(5.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
Range	(0; 7)	(0; 8)	(1; 8)	(0; 8)	(0; 8)	(3; 6)	(2; 8)	(0; 8)
IBDQ								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Mean (SD)	181.7 (20.73)	181.6 (27.33)	186.2 (16.34)	183.9 (22.19)	183.0 (21.46)	163.0 (23.65)	175.6 (25.96)	180.0 (23.02)
Median	187.0	188.0	182.5	186.0	187.0	157.0	178.5	183.5
IQ range	(165.0; 197.5)	(156.0; 207.0)	(172.0; 202.0)	(166.0; 202.0)	(166.0; 201.0)	(141.0; 174.0)	(154.0; 191.0)	(164.0; 199.5)
Range	(130; 212)	(129; 215)	(165; 220)	(129; 220)	(129; 220)	(138; 208)	(129; 221)	(129; 221)
C-Reactive Protein (mg/L)								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Mean (SD)	1.15 (1.615)	2.01 (5.695)	1.42 (1.779)	1.71 (4.127)	1.47 (3.309)	1.02 (1.099)	2.30 (4.061)	1.60 (3.352)
Median	0.49	0.46	0.86	0.75	0.66	0.46	0.65	0.64
IQ range	(0.10; 1.46)	(0.10; 1.13)	(0.31; 1.60)	(0.22; 1.47)	(0.10; 1.47)	(0.10; 2.02)	(0.37; 1.95)	(0.21; 1.60)
Range	(0.1; 7.6)	(0.1; 25.3)	(0.1; 7.0)	(0.1; 25.3)	(0.1; 25.3)	(0.1; 2.9)	(0.1; 16.8)	(0.1; 25.3)
Abnormal CRP (>3 mg/L)	3 (10.7%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)	7 (10.4%)	0	3 (16.7%)	10 (10.9%)
Fecal calprotectin (mg/kg)								
N	28	19	17	36	64	6	18	88
Mean (SD)	381.82 (519.890)	644.26 (506.353)	636.00 (749.614)	640.36 (623.502)	527.25 (590.358)	3163.00 (7138.933)	1001.94 (1039.646)	804.06 (1959.796)
Median	168.00	489.00	397.00	429.50	338.00	239.50	393.00	333.50
IQ range	(62.50; 416.50)	(202.00; 861.00)	(73.00; 710.00)	(154.50; 849.00)	(105.00; 746.00)	(103.00; 594.00)	(192.00; 1557.00)	(110.50; 849.00)
Range	(15.0; 1737.0)	(114.0; 1771.0)	(15.0; 2293.0)	(15.0; 2293.0)	(15.0; 2293.0)	(72.0; 17730.0)	(44.0; 3131.0)	(15.0; 17730.0)
Abnormal fecal calprotectin (> 250 mg/kg)	10 (35.7%)	14 (73.7%)	10 (58.8%)	24 (66.7%)	34 (53.1%)	3 (50.0%)	11 (61.1%)	48 (54.5%)

表 2.7.3.6-付録-93 Summary of UC Disease Characteristics at Maintenance Baseline; Enrolled Subjects (Japanese subjects only)（続き）

	Randomized subjects					Non-randomized subjects		
	Responders to ustekinumab IV induction					Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]	
		Ustekinumab						
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Overall total
Fecal lactoferrin (µg/g)								
N	27	19	18	37	64	7	18	89
Mean (SD)	71.14 (119.894)	101.58 (120.940)	94.84 (146.359)	98.30 (132.062)	86.84 (126.811)	200.43 (366.047)	122.39 (139.106)	102.97 (159.400)
Median	11.68	55.76	17.60	31.45	21.35	18.33	58.04	22.30
IQ range	(2.64; 131.80)	(21.24; 158.13)	(9.00; 131.63)	(14.78; 131.63)	(5.76; 131.72)	(2.09; 277.31)	(8.31; 220.08)	(6.42; 145.60)
Range	(0.4; 522.8)	(1.8; 422.3)	(0.4; 529.2)	(0.4; 529.2)	(0.4; 529.2)	(1.5; 1000.0)	(1.4; 437.1)	(0.4; 1000.0)
Abnormal fecal lactoferrin (>7.24 µg/g)	15 (55.6%)	18 (94.7%)	14 (77.8%)	32 (86.5%)	47 (73.4%)	5 (71.4%)	14 (77.8%)	66 (74.2%)
Clinical remission[d]								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Yes	7 (25.0%)	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)	13 (19.4%)	0	1 (5.6%)	14 (15.2%)
No	21 (75.0%)	16 (84.2%)	17 (85.0%)	33 (84.6%)	54 (80.6%)	7 (100.0%)	17 (94.4%)	78 (84.8%)
Endoscopic healing								
N	28	19	20	39	67	7	18	92
Yes	11 (39.3%)	4 (21.1%)	5 (25.0%)	9 (23.1%)	20 (29.9%)	0	3 (16.7%)	23 (25.0%)
No	17 (60.7%)	15 (78.9%)	15 (75.0%)	30 (76.9%)	47 (70.1%)	7 (100.0%)	15 (83.3%)	69 (75.0%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab IV at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[d] Clinical remission is defined as a Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1. Calculation was based on the eCRF Mayo score data.

[TJPSIDEM04.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TSIDEM04.SAS] 16NOV2018, 00:58

表 2.7.3.6-付録-94 Summary of concomitant medications for UC at baseline; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV			
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	Total
Primary Efficacy Analysis set	34	34	39	73	107
Any UC medication	32 (94.1%)	31 (91.2%)	38 (97.4%)	69 (94.5%)	101 (94.4%)
Corticosteroid use	12 (35.3%)	12 (35.3%)	18 (46.2%)	30 (41.1%)	42 (39.3%)
Corticosteroid use (excl. budesonide and beclomethasone dipropionate)	12 (35.3%)	12 (35.3%)	18 (46.2%)	30 (41.1%)	42 (39.3%)
Budesonide	0	0	0	0	0
Beclomethasone dipropionate	0	0	0	0	0
Immunomodulatory drugs	22 (64.7%)	20 (58.8%)	15 (38.5%)	35 (47.9%)	57 (53.3%)
6-mercaptopurine/azathioprine	22 (64.7%)	20 (58.8%)	15 (38.5%)	35 (47.9%)	57 (53.3%)
Methotrexate	0	0	0	0	0
Aminosalicylates	30 (88.2%)	28 (82.4%)	36 (92.3%)	64 (87.7%)	94 (87.9%)

[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).

[TJPSICM01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPSICM01.SAS] 12NOV2018, 02:28

表 2.7.3.6-付録-95 Summary of UC-related Concomitant Medications at Week 0 of the Induction Study; Enrolled Subjects (Japanese subjects only)

	Randomized subjects					Non-randomized subjects		
	Responders to ustekinumab IV induction					Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]	
		Ustekinumab						
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Overall total
Enrolled subjects	28	19	20	39	67	7	18	92
Any UC medication	24 (85.7%)	18 (94.7%)	19 (95.0%)	37 (94.9%)	61 (91.0%)	7 (100.0%)	18 (100.0%)	86 (93.5%)
Corticosteroids use	10 (35.7%)	6 (31.6%)	10 (50.0%)	16 (41.0%)	26 (38.8%)	3 (42.9%)	8 (44.4%)	37 (40.2%)
Corticosteroid use (excl. budesonide and beclomethasone dipropionate)	10 (35.7%)	6 (31.6%)	10 (50.0%)	16 (41.0%)	26 (38.8%)	3 (42.9%)	8 (44.4%)	37 (40.2%)
Budesonide	0	0	0	0	0	0	0	0
Beclomethasone dipropionate	0	0	0	0	0	0	0	0
Immunomodulatory drugs	15 (53.6%)	9 (47.4%)	10 (50.0%)	19 (48.7%)	34 (50.7%)	4 (57.1%)	10 (55.6%)	48 (52.2%)
6-mercaptopurine/ azathioprine	15 (53.6%)	9 (47.4%)	10 (50.0%)	19 (48.7%)	34 (50.7%)	4 (57.1%)	10 (55.6%)	48 (52.2%)
Methotrexate	0	0	0	0	0	0	0	0
Aminosalicylates	23 (82.1%)	18 (94.7%)	17 (85.0%)	35 (89.7%)	58 (86.6%)	7 (100.0%)	17 (94.4%)	82 (89.1%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab IV at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.

[TJPSICM01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TSICM01.SAS] 16NOV2018, 00:58

表 2.7.3.6-付録-96 Summary of UC-related biologic medication history; Primary Efficacy Analysis Set(Japanese subjects only)

		Ustekinumab IV			
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined	Total
Primary Efficacy Analysis set	34	34	39	73	107
Subjects without a history of biological failure	13 (38.2%)	13 (38.2%)	14 (35.9%)	27 (37.0%)	40 (37.4%)
Biologic-naive	12 (35.3%)	10 (29.4%)	10 (25.6%)	20 (27.4%)	32 (29.9%)
Biologic-experienced, but not documented failure	1 (2.9%)	3 (8.8%)	4 (10.3%)	7 (9.6%)	8 (7.5%)
Subjects with a history of biological failure	21 (61.8%)	21 (61.8%)	25 (64.1%)	46 (63.0%)	67 (62.6%)
Primary nonresponse, secondary nonresponse, or intolerance to					
Only anti-TNF (NOT to vedolizumab)	21 (61.8%)	19 (55.9%)	24 (61.5%)	43 (58.9%)	64 (59.8%)
Primary nonresponse [b]	12 (35.3%)	10 (29.4%)	14 (35.9%)	24 (32.9%)	36 (33.6%)
Secondary nonresponse [b]	8 (23.5%)	8 (23.5%)	11 (28.2%)	19 (26.0%)	27 (25.2%)
Intolerance [b]	2 (5.9%)	4 (11.8%)	3 (7.7%)	7 (9.6%)	9 (8.4%)
At least one anti-TNF (regardless of vedolizumab)	21 (61.8%)	21 (61.8%)	25 (64.1%)	46 (63.0%)	67 (62.6%)
Primary nonresponse [c]	12 (35.3%)	12 (35.3%)	14 (35.9%)	26 (35.6%)	38 (35.5%)
Secondary nonresponse [c]	8 (23.5%)	10 (29.4%)	12 (30.8%)	22 (30.1%)	30 (28.0%)
Intolerance [c]	2 (5.9%)	4 (11.8%)	4 (10.3%)	8 (11.0%)	10 (9.3%)
Any anti-TNF and vedolizumab	0	2 (5.9%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	3 (2.8%)
Primary nonresponse [d]	0	2 (5.9%)	0	2 (2.7%)	2 (1.9%)
Secondary nonresponse [d]	0	2 (5.9%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	3 (2.8%)
Intolerance [d]	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Vedolizumab (regardless of anti-TNF)	0	2 (5.9%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	3 (2.8%)
Primary nonresponse [e]	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Secondary nonresponse [e]	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (1.9%)
Intolerance [e]	0	0	0	0	0

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] To anti-TNF only.
[c] To at least one anti-TNF.
[d] To at least one anti-TNF or vedolizumab.
[e] To vedolizumab

[TJPSIMH05.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPSIMH05.SAS] 12NOV2018, 02:29

表 2.7.3.6-付録-97 Summary of UC-Related Biologic Medication History at Week 0 of the Induction Study; Enrolled Subjects

(Japanese subjects only)

	Randomized subjects					Non-randomized subjects		
	Responders to ustekinumab IV induction					Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]	
		Ustekinumab						
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Overall total
Enrolled subjects	28	19	20	39	67	7	18	92
Subjects without a history of biological failure	10 (35.7%)	8 (42.1%)	7 (35.0%)	15 (38.5%)	25 (37.3%)	4 (57.1%)	3 (16.7%)	32 (34.8%)
Biologic-naive	7 (25.0%)	8 (42.1%)	4 (20.0%)	12 (30.8%)	19 (28.4%)	4 (57.1%)	2 (11.1%)	25 (27.2%)
Bio-experienced but not documented failure	3 (10.7%)	0	3 (15.0%)	3 (7.7%)	6 (9.0%)	0	1 (5.6%)	7 (7.6%)
Subjects with a history of biological failure	18 (64.3%)	11 (57.9%)	13 (65.0%)	24 (61.5%)	42 (62.7%)	3 (42.9%)	15 (83.3%)	60 (65.2%)
Primary nonresponse, Secondary nonresponse, or intolerance to								
Only anti-TNF (NOT to vedolizumab)	18 (64.3%)	11 (57.9%)	13 (65.0%)	24 (61.5%)	42 (62.7%)	3 (42.9%)	12 (66.7%)	57 (62.0%)
Primary nonresponse[d]	12 (66.7%)	4 (36.4%)	8 (61.5%)	12 (50.0%)	24 (57.1%)	1 (33.3%)	7 (58.3%)	32 (56.1%)
Secondary nonresponse[d]	5 (27.8%)	6 (54.5%)	6 (46.2%)	12 (50.0%)	17 (40.5%)	2 (66.7%)	5 (41.7%)	24 (42.1%)
Intolerance[d]	2 (11.1%)	2 (18.2%)	1 (7.7%)	3 (12.5%)	5 (11.9%)	0	2 (16.7%)	7 (12.3%)
At least one anti-TNF (regardless of vedolizumab)	18 (64.3%)	11 (57.9%)	13 (65.0%)	24 (61.5%)	42 (62.7%)	3 (42.9%)	15 (83.3%)	60 (65.2%)
Primary nonresponse[e]	12 (66.7%)	4 (36.4%)	8 (61.5%)	12 (50.0%)	24 (57.1%)	1 (33.3%)	9 (60.0%)	34 (56.7%)
Secondary nonresponse[e]	5 (27.8%)	6 (54.5%)	6 (46.2%)	12 (50.0%)	17 (40.5%)	2 (66.7%)	8 (53.3%)	27 (45.0%)
Intolerance[e]	2 (11.1%)	2 (18.2%)	1 (7.7%)	3 (12.5%)	5 (11.9%)	0	3 (20.0%)	8 (13.3%)
Any anti-TNF and vedolizumab	0	0	0	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.3%)
Primary nonresponse[f]	0	0	0	0	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)
Secondary nonresponse[f]	0	0	0	0	0	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)
Intolerance[f]	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)

表 2.7.3.6-付録-97 Summary of UC-Related Biologic Medication History at Week 0 of the Induction Study; Enrolled Subjects (Japanese subjects only)（続き）

	Randomized subjects					Non-randomized subjects		
	Responders to ustekinumab IV induction					Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]	
		Ustekinumab						
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Overall total
Vedolizumab (regardless of anti-TNF)	0	0	0	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.3%)
Primary nonresponse[g]	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Secondary nonresponse[g]	0	0	0	0	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)
Intolerance[g]	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab IV at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[d] To only anti-TNF. Denominator is subjects who are primary nonresponse, secondary nonresponse, or intolerance to only anti-TNF (NOT to vedolizumab).
[e] To at least one anti-TNF. Denominator is subjects who are primary nonresponse, secondary nonresponse, or intolerance to at least one anti-TNF (regardless of vedolizumab).
[f] To at least one anti-TNF and vedolizumab. Denominator is subjects who are primary nonresponse, secondary nonresponse, or intolerance to any anti-TNF and vedolizumab.
[g] To vedolizumab. Denominator is subjects who are primary nonresponse, secondary nonresponse, or intolerance to vedolizumab (regardless of anti-TNF).

[TJPSICM03.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TSICM03.SAS] 16NOV2018, 00:58

表 2.7.3.6-付録-98 Number of Subjects with Mucosal Healing at Induction Week 8 by Biologic Failure Status; Randomized Subjects in CNTO1275UCO3001

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg[a]	Combined
Analysis set: Randomized subjects in CNTO1275UCO3001	319	320	322	642
Week 8				
Subjects who are biologic failure				
N[b]	161	161	166	327
Subjects with mucosal healing[c,d]	6 (3.7%)	22 (13.7%)	22 (13.3%)	44 (13.5%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[e]		10.0 (3.9, 16.0)	9.5 (3.6, 15.4)	9.7 (5.0, 14.4)
p-value[f]		0.002	0.002	< 0.001
Subjects who are not biologic failure				
N[b]	155	155	149	304
Subjects with mucosal healing[c,d]	22 (14.2%)	42 (27.1%)	36 (24.2%)	78 (25.7%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[e]		13.0 (4.1, 21.8)	10.0 (1.2, 18.7)	11.5 (4.2, 18.8)
p-value[f]		0.005	0.027	0.005

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Excludes subjects whose mucosal healing status cannot be determined at Week 8 due to an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors). Note that subjects who had an unevaluable biopsy at induction Week 8, but who did not achieve endoscopic healing, were considered not to have mucosal healing.
[c] Mucosal healing is defined as having both endoscopic healing and histologic healing. Endoscopic healing is defined as an endoscopy subscore of 0 or 1. Histologic healing is defined as 0-<5% neutrophils in epithelium, no crypt destruction, and no erosions or ulcerations or granulations.
[d] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication or an ostomy or colectomy prior to the Week 8 visit were considered not to have mucosal healing.
[e] Subjects who had a missing endoscopy score or were missing any of the components pertaining to histologic healing endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week 8 were considered not to have mucosal healing.
[f] The confidence intervals were based on the Wald statistic with Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

[TEFMUHL02.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFMUHL02.SAS] 23OCT2018, 12:13

表 2.7.3.6-付録-99 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 among Subjects Who Had Achieved Clinical Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

		Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Subjects who had achieved clinical remission at maintenance baseline	45 (25.7%)	40 (23.3%)	38 (21.6%)	78 (22.4%)
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d,e]	17 (37.8%)	28 (70.0%)	25 (65.8%)	53 (67.9%)
p-value[f]		0.003	0.012	0.001

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] Denominator is subjects who had achieved clinical remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TEFCREM02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFCREM02A.SAS] 16OCT2018, 17:38

表 2.7.3.6-付録-100 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 among Subjects Who Had Not Achieved Clinical Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

		Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Subjects who had not achieved clinical remission at maintenance baseline	130 (74.3%)	132 (76.7%)	138 (78.4%)	270 (77.6%)
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d,e]	25 (19.2%)	38 (28.8%)	52 (37.7%)	90 (33.3%)
p-value[f]		0.067	< 0.001	0.003

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] Denominator is subjects who had not achieved clinical remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TEFCREM01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFCREM01A.SAS] 08OCT2018, 15:17

表 2.7.3.6-付録-101 Number of Subjects in Symptomatic Remission at Week 44 among Subjects Who Had Not Achieved Symptomatic Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Subjects who had not achieved symptomatic remission[b] at maintenance baseline	53 (30.3%)	50 (29.1%)	57 (32.4%)	107 (30.7%)
Subjects in symptomatic remission at Week 44[b,c,d,e]	16 (30.2%)	18 (36.0%)	32 (56.1%)	50 (46.7%)
p-value[f]		0.423	0.006	0.043

[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] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing were considered not to be in symptomatic remission.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission from the time of the event onward.
[e] Denominator is subjects who had not achieved symptomatic remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TEFRMSY01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFRMSY01.SAS] 08OCT2018, 15:16

表 2.7.3.6-付録-102 Number of Subjects with Endoscopic Healing at Week 44 among Subjects Who Had Not Achieved Endoscopic Healing at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	175	172	176	348
Subjects who had not achieved endoscopic healing[b] at maintenance baseline	104 (59.4%)	104 (60.5%)	119 (67.6%)	223 (64.1%)
Subjects with endoscopic healing at Week 44[b,c,d,e]	25 (24.0%)	34 (32.7%)	53 (44.5%)	87 (39.0%)
p-value[f]		0.134	0.001	0.006

[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] Endoscopic healing is defined as an endoscopy subscore of 0 or 1.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have endoscopic healing.
[d] Subjects who had a missing endoscopy score at Week 44 were considered not to have endoscopic healing.
[e] Denominator is subjects who had not achieved endoscopic healing at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TEFEDHL01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TEFEDHL01.SAS] 08OCT2018, 15:17

表 2.7.3.6-付録-103 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 among Subjects Who Had Achieved Clinical Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study in Japanese Subjects

		Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	28	19	20	39
Subjects who had achieved clinical remission at maintenance baseline	7 (25.0%)	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d,e]	3 (42.9%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)
p-value[f]		0.362	0.739	0.414

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] Denominator is subjects who had achieved clinical remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TJPEFCREM02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFCREM02A.SAS] 19DEC2018, 06:52

表 2.7.3.6-付録-104 Number of Subjects in Clinical Remission (Global Definition[a]) at Week 44 among Subjects Who Had Not Achieved Clinical Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study in Japanese Subjects

		Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	28	19	20	39
Subjects who had not achieved clinical remission at maintenance baseline	21 (75.0%)	16 (84.2%)	17 (85.0%)	33 (84.6%)
Subjects in clinical remission at Week 44[c,d,e]	4 (19.0%)	7 (43.8%)	4 (23.5%)	11 (33.3%)
p-value[f]		0.137	0.823	0.381

[a] A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to be in clinical remission.
[d] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 44 were considered not to be in clinical remission.
[e] Denominator is subjects who had not achieved clinical remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TJPEFCREM01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFCREM01A.SAS] 19DEC2018, 06:53

表 2.7.3.6-付録-105 Number of Subjects in Symptomatic Remission at Week 44 among Subjects Who Had Achieved Symptomatic Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study in Japanese Subjects

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	28	19	20	39
Subjects who had achieved symptomatic remission[b] at maintenance baseline	20 (71.4%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)	26 (66.7%)
Subjects in symptomatic remission at Week 44[b,c,d,e]	12 (60.0%)	12 (85.7%)	9 (75.0%)	21 (80.8%)
p-value[f]		0.157	0.461	0.200

[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] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing were considered not to be in symptomatic remission.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission from the time of the event onward.
[e] Denominator is subjects who had not achieved symptomatic remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TJPEFRMSY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFRMSY01A.SAS] 19DEC2018, 06:53

表 2.7.3.6-付録-106 Number of Subjects in Symptomatic Remission at Week 44 among Subjects Who Had Not Achieved Symptomatic Remission at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study in Japanese Subjects

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	28	19	20	39
Subjects who had not achieved symptomatic remission[b] at maintenance baseline	8 (28.6%)	5 (26.3%)	8 (40.0%)	13 (33.3%)
Subjects in symptomatic remission at Week 44[b,c,d,e]	1 (12.5%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	5 (38.5%)
p-value[f]		0.302	0.101	0.195

[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] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
[c] Subjects who had both stool frequency and rectal bleeding subscores missing were considered not to be in symptomatic remission.
[d] Subjects who had a prohibited change in UC medication or an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission from the time of the event onward.
[e] Denominator is subjects who had not achieved symptomatic remission at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TJPEFRMSY01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFRMSY01.SAS] 19DEC2018, 06:53

表 2.7.3.6-付録-107 Number of Subjects with Endoscopic Healing at Week 44 Among Subjects Who Had Achieved Endoscopic Healing at Maintenance Baseline; Primary Efficacy Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Primary Efficacy Analysis Set	28	19	20	39
Subjects who had achieved endoscopic healing at maintenance baseline	11 (39.3%)	4 (21.1%)	5 (25.0%)	9 (23.1%)
Week 44 Subjects with endoscopic healing [b,c,d]	4 (36.4%)	3 (75.0%)	2 (40.0%)	5 (55.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have endoscopic healing.
[c] Subjects who had a missing endoscopy score at Week 44 were considered not to have endoscopic healing.
[d] Denominator is subjects who had achieved endoscopic healing at maintenance baseline.

[TJPEFENDO02.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPEFENDO02.SAS] 19DEC2018, 06:50

表 2.7.3.6-付録-108 Number of Subjects with Endoscopic Healing at Week 44 among Subjects Who Had Not Achieved Endoscopic Healing at Maintenance Baseline; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized in the Maintenance Study in Japanese Subjects

		Ustekinumab		
	Placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized in the maintenance study	28	19	20	39
Subjects who had not achieved endoscopic healing[b] at maintenance baseline	17 (60.7%)	15 (78.9%)	15 (75.0%)	30 (76.9%)
Subjects with endoscopic healing at Week 44[b,c,d,e]	4 (23.5%)	6 (40.0%)	6 (40.0%)	12 (40.0%)
p-value[f]		0.391	0.569	0.383

[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] Endoscopic healing is defined as an endoscopy subscore of 0 or 1.
[c] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or used a rescue medication after clinical flare, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 44 visit were considered not to have endoscopic healing.
[d] Subjects who had a missing endoscopy score at Week 44 were considered not to have endoscopic healing.
[e] Denominator is subjects who had not achieved endoscopic healing at maintenance baseline.
[f] The p-values are based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test with induction treatment only as the stratification factor.

[TJPEFEDHL01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPEFEDHL01.SAS] 19DEC2018, 06:53

2.7.3.7 補遺：照会事項による追加解析

本項では，医薬品医療機器総合機構からの照会を受けて実施した，維持療法の用法・用量を支持するための追加解析及び考察，並びに長期継続投与期の有効性について要約する。

2.7.3.7.1 寛解維持試験 44 週までの有効性に対する追加解析及び考察（照会事項 190618-C-001）

日本人集団において本剤 90 mg q12w 群に比べて本剤 90 mg q8w 群で「44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合」が低かった理由として「(1) 実薬両群間の異なる被験者特性による影響」および「(2)限られた日本人症例数において有効性結果が逆転する確率」について以下に考察する。

(1) 実薬両群間の異なる被験者特性による影響

上記理由の一つとして，実薬両群間の異なる被験者特性が複合的に影響した可能性が考えられた。本考察について，「日本人集団での寛解維持試験の 44 週目の有効性に影響を及ぼしたベースラインの背景因子」および「日本人集団での寛解維持試験初期で認められた有効性の差異及びそれが寛解維持試験の 44 週目の有効性に対する影響」の観点から以下に記載する。

1) 寛解維持試験の 44 週目の有効性に影響を及ぼしたベースラインの背景因子について

本試験に組み入れられた日本人集団の背景情報，疾患活動性，併用薬及び治療歴を CTD M2.7.3.3.1.2 に要約した。寛解導入療法により寛解維持試験のベースラインにおいて clinical remission が得られた被験者の割合は，実薬両群とプラセボ群では差が認められたが，本剤 90 mg q8w 群と本剤 90 mg q12w 群の間に差は認められなかった。寛解維持試験のベースラインでのその他の背景因子では，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の割合などいくつかの不均衡はあったものの，各部分集団での症例数は少なく，寛解維持試験の 44 週目の有効性に影響を及ぼしたと考えられる背景因子の特定を行うことは困難であった（図 2.7.3.7.1-6～図 2.7.3.7.1-11）。さらなる被験者特性の影響を確認するため，日本人集団の中での部分集団の寛解維持試験のベースラインの特性に，実薬両群間で不均衡がないかを検討した。その結果，全体集団で本剤 90 mg q12w 群と比較して本剤 90 mg q8w 群で高い有効性を示したと考えられる以下の集団では，日本人集団で本剤 90 mg q8w 群と比較して本剤 90 mg q12w 群で 44 週目の clinical remission（Mayo スコア 2 以下，かついずれのサブスコアも 1 を超えない）を達成する上で有利となる疾患活動性の不均衡が存在する可能性が示唆された。

- **寛解維持試験のベースラインにて clinical remission が得られていなかった集団**：寛解維持試験のベースラインにて clinical remission が得られていなかった集団での寛解維持試験のベースラインの Mayo スコアの分布より，本剤 90 mg q12w 群では本剤 90 mg q8w 群と比較して寛解維持試験のベースラインの Mayo スコアが低い患者が多い傾向が認められ，Mayo スコア 2 以下の達成が必要となる clinical remission の達成に有利と考えられた（図 2.7.3.7.1-1）。
- **生物学的製剤治療無効歴がある集団**：生物学的製剤無効歴がある集団での寛解維持試験のベースラインの Mayo スコアの分布より，本剤 90 mg q12w 群では本剤 90 mg q8w 群と比較して寛解維持試験のベースラインの Mayo スコアが低い患者が多い傾向が認められ，Mayo

スコア 2 以下の達成が必要となる clinical remission の達成に有利と考えられた（図 2.7.3.7.1-2）。

これらの寛解維持試験のベースラインでの差異が，限られた症例数の日本人集団で本剤 90 mg q8w 群と本剤 90 mg q12w 群の比較を困難にした要因である可能性が示唆された。

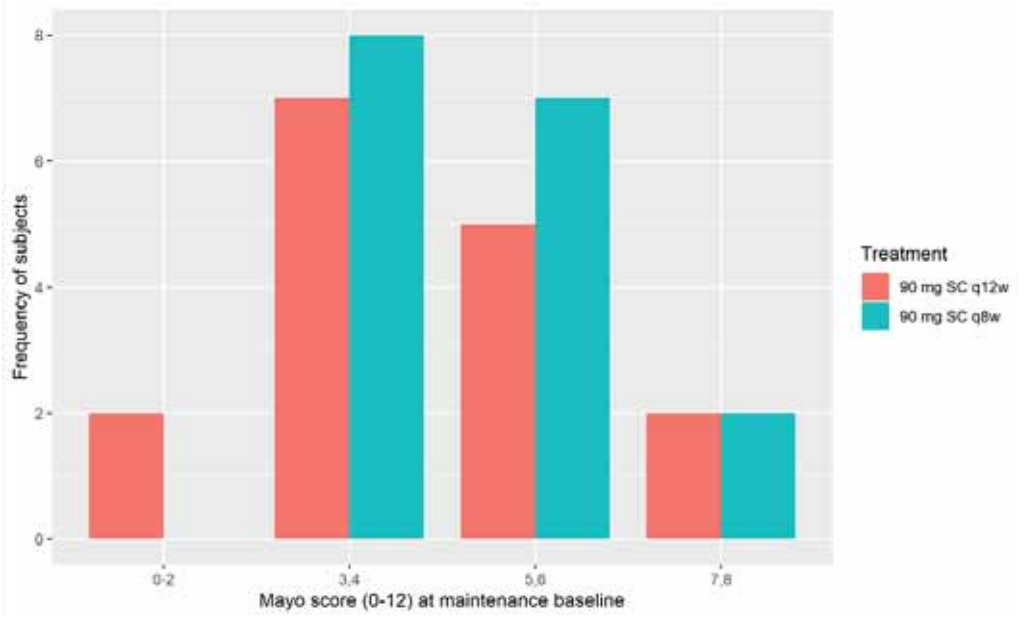


図 2.7.3.7.1-1 寛解維持試験のベースラインにて clinical remission が得られていなかった集団における寛解維持試験の実薬両群のベースラインの Mayo スコアの分布（日本人集団）

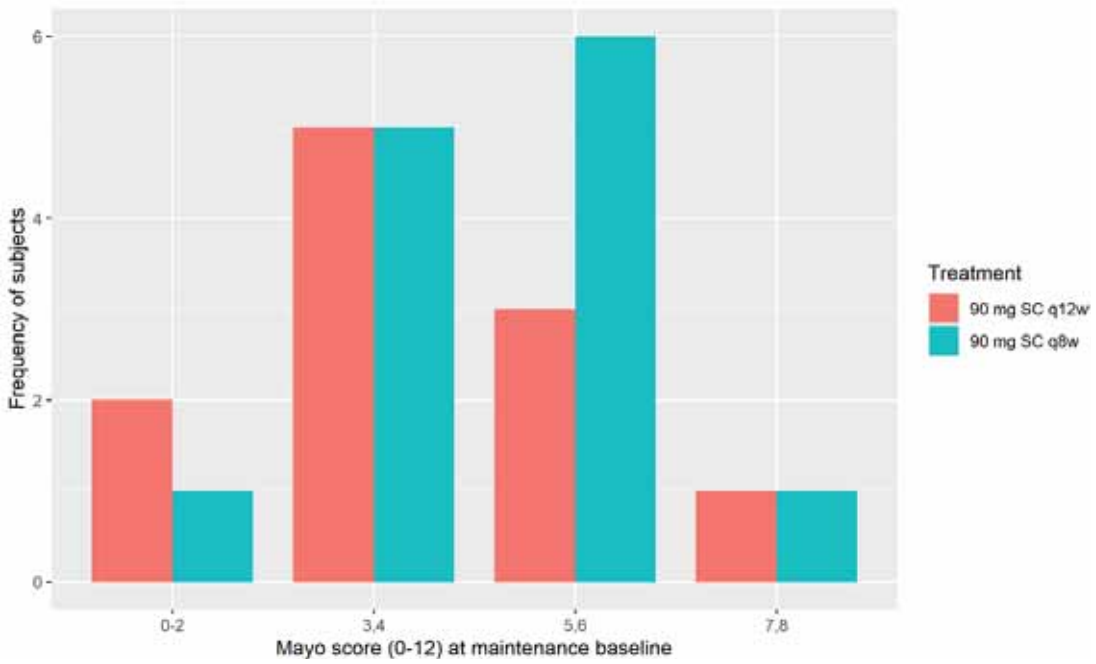
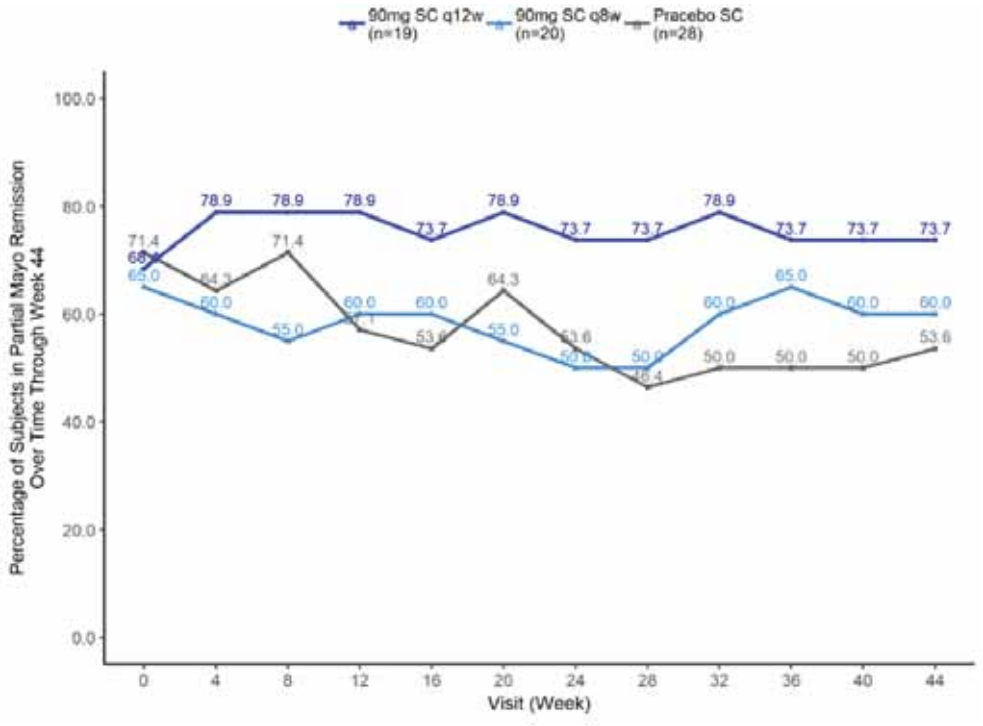


図 2.7.3.7.1-2 生物学的製剤治療無効歴の被験者集団における寛解維持試験の実薬両群のベースラインの Mayo スコアの分布（日本人集団）

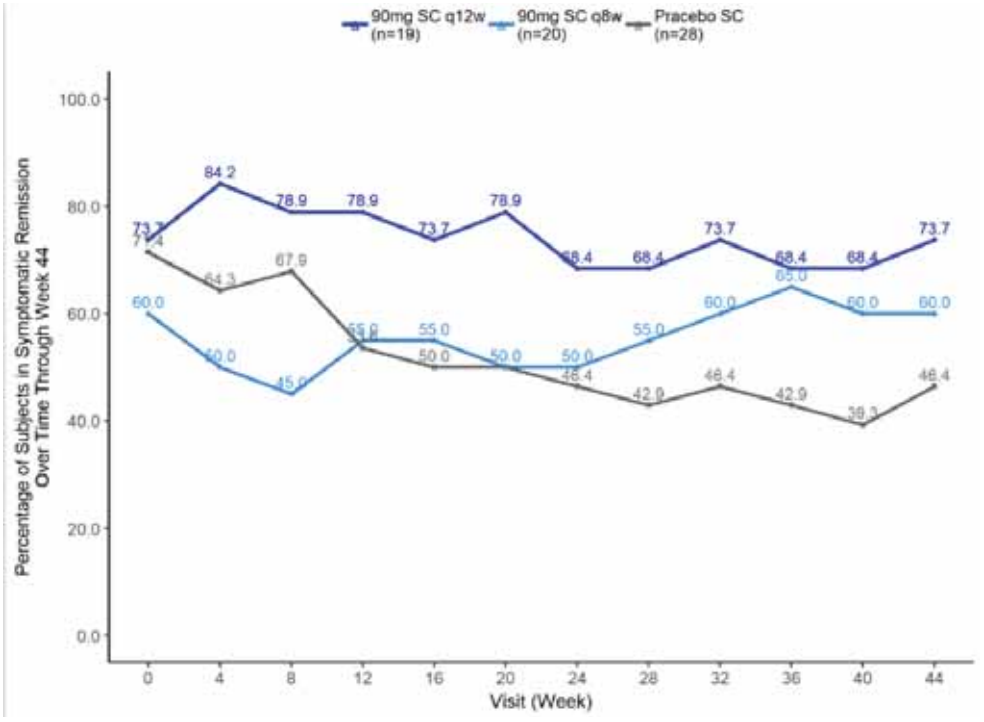
2) 日本人集団での寛解維持試験初期で認められた有効性の差異及びそれが寛解維持試験の 44 週目の有効性に対する影響について

寛解維持試験の 44 週目の clinical remission に対する影響について，経時的変化の観点からも考察を行った。Clinical remission を評価する Mayo スコアのサブスコアを用いた partial Mayo remission 及び symptomatic remission の経時的変化をそれぞれ全体集団（図 2.7.3.2-5 及び図 2.7.3.2-6）並びに日本人集団（図 2.7.3.7.1-3 及び図 2.7.3.7.1-4）で示した。



CTD M2.7.3.2.2.3 (2)，表 2.7.3.6-付録 46 より作成

図 2.7.3.7.1-3 寛解維持試験 44 週目までの partial Mayo remission が得られた被験者の割合の経時的推移（日本人集団）



CTD M2.7.3.2.2.1 (2)，表 2.7.3.6-付録 45 より作成

図 2.7.3.7.1-4 寛解維持試験 44 週目までの symptomatic remission が得られた被験者の割合の経時的推移（日本人集団）

寛解維持試験で実薬両群に投与される用量・用法に違いがない 8 週目までは，全体集団の partial Mayo remission 及び symptomatic remission の推移に実薬両群で差は認められなかった。しかしながら，日本人集団の 8 週目までででは本剤 90 mg q8w 群では partial Mayo remission を達成した被験者の割合の減少がその推移から認められ，本剤 90 mg q12w 群では増加した。さらに，symptomatic remission では寛解維持試験のベースラインで実薬両群に差がみられ（寛解導入療法により symptomatic remission を達成した被験者の割合は本剤 90 mg q8w 群で低かった），その差は 8 週目までにさらに大きくなった。

寛解維持試験の初期の有効性に影響を与えうる因子としては，①寛解導入用量（本剤 130 mg IV もしくは本剤～6 mg /kg IV）及び②寛解維持試験のベースラインでのコルチコステロイドの併用の有無が考えられた。これらの影響について以下に評価したが，限られた症例数で評価することは困難であった。

① 全体集団にて，寛解導入用量として本剤 130 mg IV を投与された集団は，同じく本剤～6 mg/kg IV を投与された集団と比較して，寛解維持療法の効果が低くなることが示唆された（CTD M2.7.3.3.3.2）。しかしながら，寛解導入用量として本剤 130 mg IV を投与された日本人集団の割合は，本剤 90 mg q12w 群で 31.6%（6/19 例），本剤 90 mg q8w 群で 25.0%（5/20 例）と，わずかに本剤 90 mg q12w 群で高かったが，限られた症例数で評価することは困難であった（図 2.7.3.7.1-6 及び図 2.7.3.7.1-7）。

② 全体集団にて，寛解維持試験のベースラインにコルチコステロイドを併用していた被験者の割合は本剤 90 mg q12w 群で 47.1%（81/172 例）及び本剤 90 mg q8w 群で 47.7%（84/176 例）と同様であり，寛解維持試験のベースラインのコルチコステロイドの併用の有無が，44 週目の clinical remission に与える影響は認められなかった（CTD M2.7.3.3.3.1）。日本人集団でも寛解維持試験のベースラインにコルチコステロイドを併用していた被験者の割合は，本剤 90 mg q12w 群で 36.8%（7/19 例）及び本剤 90 mg q8w 群で 40.0%（8/20 例）と，わずかに本剤 90 mg q8w 群で高かったが，限られた症例数で評価することは困難であった（図 2.7.3.7.1-6 及び図 2.7.3.7.1-7）。

以上より，影響のある因子を特定することは困難であったが，寛解維持試験の投与方法が異ならない 8 週目までに本剤 90 mg q12w 群と本剤 90 mg q8w 群の日本人集団での有効性の推移に差異があることから，寛解維持試験に割り付けられた実薬両群の被験者背景には何らかの差があったと考えられた。44 週までの partial Mayo remission 及び symptomatic remission にて，プラセボ群では経時的な悪化が認められたが，実薬両群では少なくとも 8 週以降ではその効果が維持された。しかしながら，上記に示した寛解維持試験初期の 8 週目までに認められた本剤 90 mg q12w 群の有効性が本剤 90 mg q8w 群の有効性よりも高かった傾向は継続され，44 週目でも本剤 90 mg q12w 群の有効性が本剤 90 mg q8w 群の有効性を上回った。このことが本剤 90 mg q12w 群に比べて本剤 90 mg q8w 群で「44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合」が低かった理由の一つと考えられた。

1)及び 2)の考察から，44 週目の clinical remission に影響を及ぼしたベースラインの因子の特定には至っていないものの，実薬両群間の異なる被験者特性が複合的に影響し，8 週目までは実薬両群の用法・用量に違いがないにもかかわらず本剤 90 mg q12w 群と本剤 90 mg q8w 群の間に上

述のような差異が観察され，その結果として，90 mg q12w 群に比べて本剤 90 mg q8w 群で「44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合」が低かったと考えられた。

なお，寛解維持試験の 4 週目と 44 週目，8 週目と 44 週目の partial Mayo remission を達成した被験者の割合の差は，プラセボ群，本剤 90 mg q12w 群，本剤 90 mg q8w 群でそれぞれ-10.7%，-5.2%，0%，及び-17.8%，-5.2%，5.0%であった（表 2.7.3.7.1-1）。また，寛解維持試験の 4 週目と 44 週目，8 週目と 44 週目の symptomatic remission を達成した被験者の割合の差は，プラセボ群，本剤 90 mg q12w 群，本剤 90 mg q8w 群でそれぞれ-17.9%，-10.5%，10.0%，及び-21.5%，-5.2%，15.0%であった（表 2.7.3.7.1-2）。

表 2.7.3.7.1-1 寛解維持試験のベースライン，4 週目，8 週目及び 44 週目に partial Mayo remission が得られた被験者数及び割合（日本人集団）

	Placebo SC	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w
Primary Efficacy Analysis set	28	19	20
Maintenance Baseline			
n	28	19	20
Subject in partial Mayo remission	20 (71.4%)	13 (68.4%)	13 (65.0%)
Week 4			
n	28	19	20
Subject in partial Mayo remission	18 (64.3%)	15 (78.9%)	12 (60.0%)
Week 8			
n	28	19	20
Subject in partial Mayo remission	20 (71.4%)	15 (78.9%)	11 (55.0%)
Week 44			
n	28	19	20
Subject in partial Mayo remission	15 (53.6%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)
Relative change from Week 0	**-17.8%**	**5.3%**	**-5.0%**
Relative change from Week 4	**-10.7%**	**-5.2%**	**0%**
Relative change from Week 8	**-17.8%**	**-5.2%**	**5.0%**

CTD M2.7.3.2.2.3 (2)，表 2.7.3.6-付録 46 より作成

表 2.7.3.7.1-2 寛解維持試験のベースライン，4 週目，8 週目及び 44 週目に symptomatic remission が得られた被験者数及び割合（日本人集団）

	Placebo SC	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w
Primary Efficacy Analysis set	28	19	20
Maintenance Baseline			
n	28	19	20
Subject in symptomatic remission	20 (71.4%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)
Week 4			
n	28	19	20
Subject in symptomatic remission	18 (64.3%)	16 (84.2%)	10 (50.0%)
Week 8			
n	28	19	20
Subject in symptomatic remission	19 (67.9%)	15 (78.9%)	9 (45.0%)
Week 44			
n	28	19	20
Subject in symptomatic remission	13 (46.4%)	14 (73.7%)	12 (60.0%)
Relative change from Week 0	**-25.0%**	**0%**	**0%**
Relative change from Week 4	**-17.9%**	**-10.5%**	**10.0%**
Relative change from Week 8	**-21.5%**	**-5.2%**	**15.0%**

CTD M2.7.3.2.2.1 (2)，表 2.7.3.6-付録 45 より作成

(2) 限られた日本人症例数において有効性の結果が逆転する確率

本試験で設定した日本人症例数は，下記の根拠を基に設定している。

試験全体の clinical remission を達成する割合に関して，全体集団においてプラセボに対する優越性を示すことができた場合に，日本人集団でもプラセボ群と実薬群の間で効果が逆転しない確率が 80%以上を担保することとしているが，実薬両群での効果の逆転は考慮していない。つまり，日本人集団においては本剤 90 mg q8w 群と本剤 90 mg q12w 群間での用量反応性を検出する目的で設定されていない。そのため，用量反応性という点では全体集団（寛解維持試験に再ランダム化された被験者 523 名）で得られる結果と日本人集団（同 67 名）で得られる結果が異なることは，一定の確率で発生する設定となっている。

以上より，全体集団で得られた clinical remission の達成割合（プラセボ群で 24.0%，本剤 90 mg q12w 群で 38.4%，本剤 90 mg q8w 群で 43.8%）が真だと仮定した場合に，本試験で得られた日本人集団の結果のパターンが得られる確率を評価した。つまり，以下の 6 パターンを想定し，本試験の日本人集団の症例数でパターン 2 が得られる確率を評価した（図 2.7.3.7.1-5）。

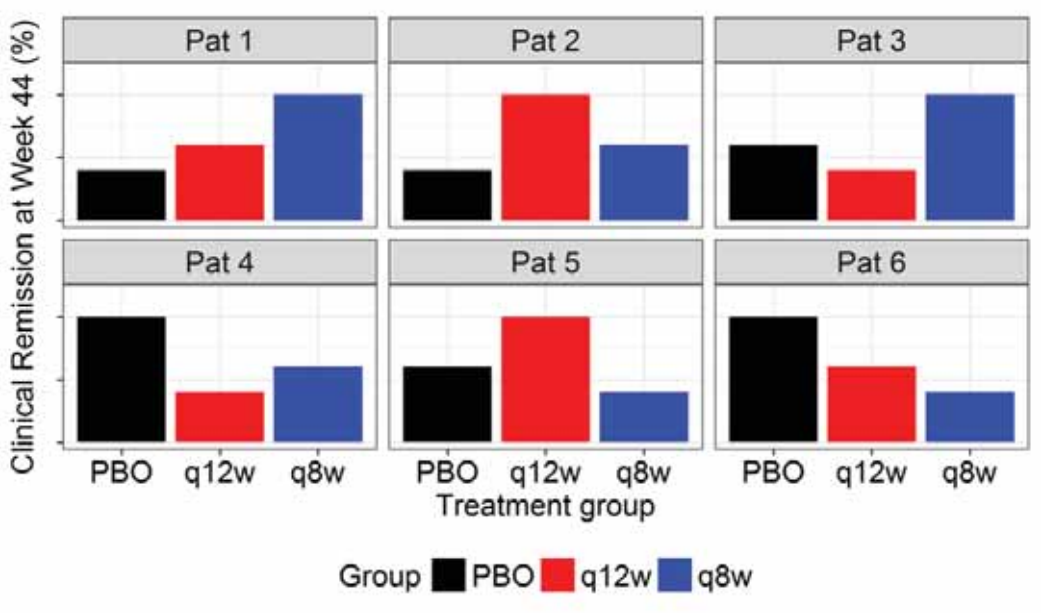
シミュレーションは clinical remission を達成する割合に対して二項分布を仮定し，10,000 回実施した。

- パターン 1：プラセボ群の効果＜本剤 90 mg q12w 群の効果＜本剤 90 mg q8w 群の効果（本試験の全体集団で得られた結果のパターン）
- パターン 2：プラセボ群の効果＜本剤 90 mg q8w 群の効果＜本剤 90 mg q12w 群の効果（本試験の日本人集団で得られた結果のパターン）
- パターン 3：本剤 90 mg q12w 群の効果＜プラセボ群の効果＜本剤 90 mg q8w 群の効果
- パターン 4：本剤 90 mg q12w 群の効果＜本剤 90 mg q8w 群の効果＜プラセボ群の効果
- パターン 5：本剤 90 mg q8w 群の効果＜プラセボ群の効果＜本剤 90 mg q12w 群の効果
- パターン 6：本剤 90 mg q8w 群の効果 ＜本剤 90 mg q12w 群の効果＜プラセボ群の効果

その結果，各パターンの結果が得られる確率はそれぞれ以下のとおりになった。

- パターン 1：48.9%（本試験の全体集団で得られた結果のパターン）
- パターン 2：30.9%（本試験の日本人集団で得られた結果のパターン）
- パターン 3：12.8%
- パターン 4：1.6%
- パターン 5：4.5%
- パターン 6：1.3%

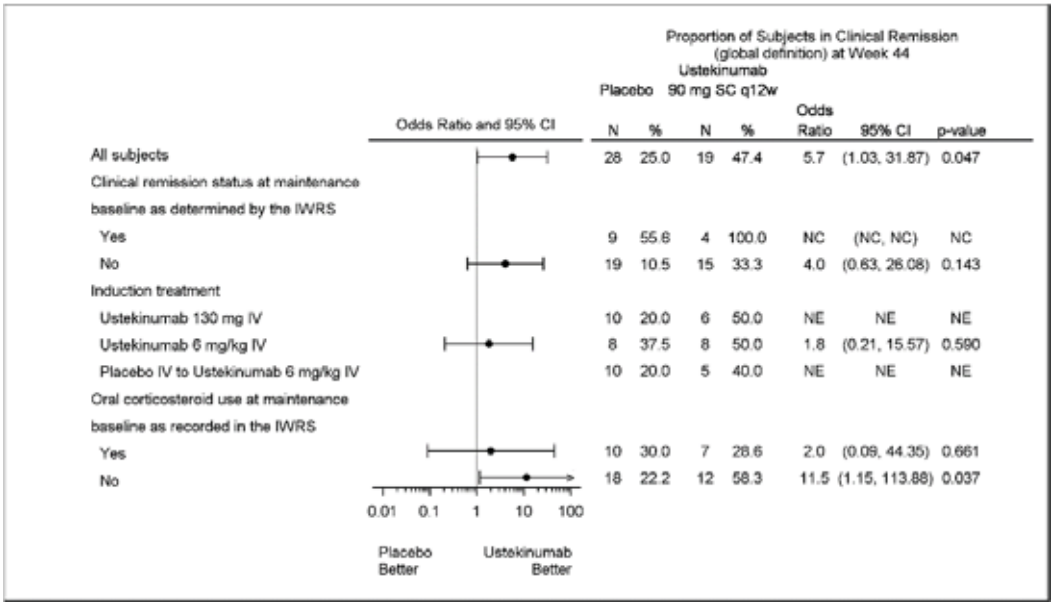
以上より，本試験の全体集団で得られた clinical remission の達成割合（プラセボ群で 24.0%，本剤 90 mg q12w 群で 38.4%，本剤 90 mg q8w 群で 43.8%）が真だと仮定した場合に，本試験で得られた日本人集団の結果のパターンは 30%程度で起こりうるものであった。



PBO : プラセボ群，q12w : 本剤 90 mg q12w 群，q8w : 本剤 90 mg q8w 群

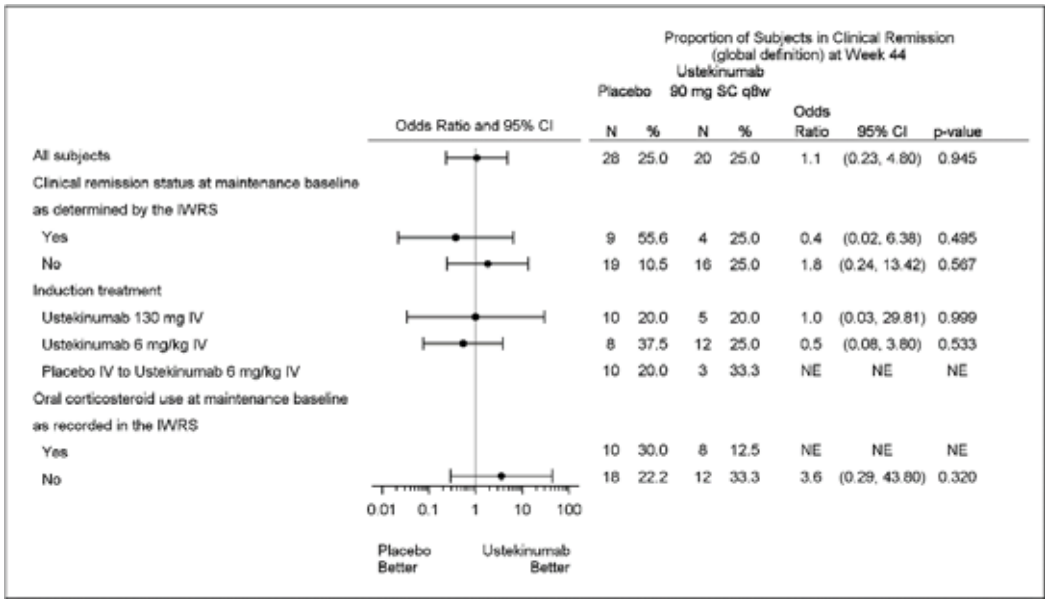
図 2.7.3.7.1-5 全体集団の 44 週目に clinical remission を達成する被験者の割合が真だと仮定した場合の日本人集団の 44 週目に clinical remission を達成する被験者の割合のパターン

以上(1)及び(2)の考察を踏まえると，日本人集団で主要評価項目及びその他の主要な有効性評価項目にて本剤 90 mg q8w 群の有効性が本剤 90 mg q12w 群と比較して低かったものの，日本人集団の結果は全体集団で認められた全般的な本剤 90 mg q8w 群の有用性の結果を否定するものではないと考えられる。



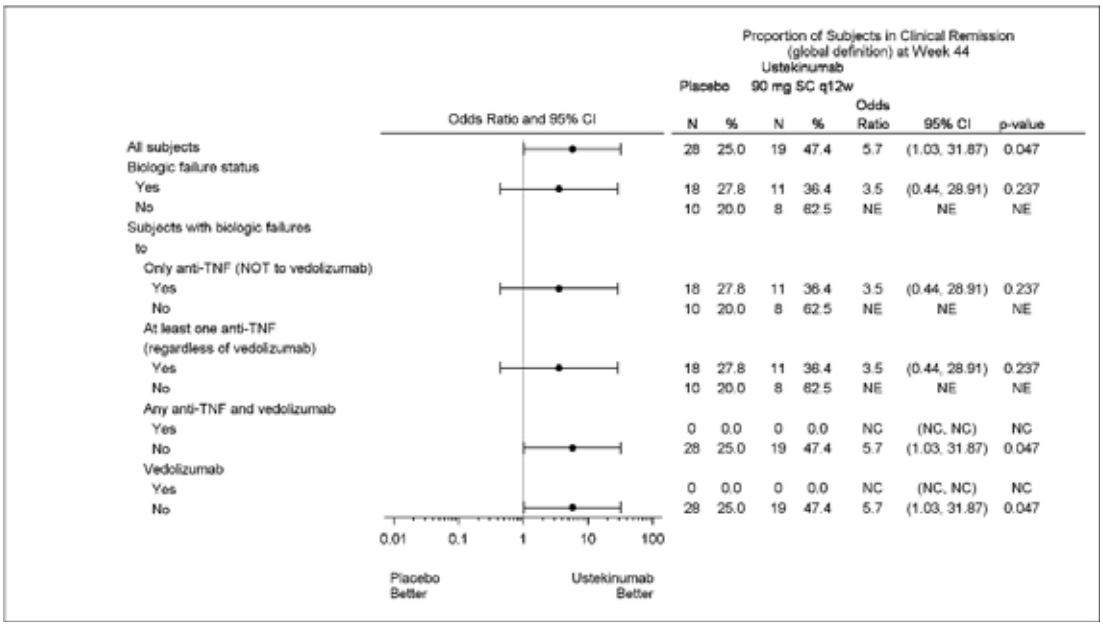
a A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1. NC=Not Calculated, NE= Not Estimated
[GJPEFCREM06A_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK_PMDA_INQUIRY\PREPROD\GJPEFCREM06A_G.SAS] 27JUN2019, 00:53 より作成

図 2.7.3.7.1-6 Plots of Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Comparing the Proportion of Subjects in Clinical Remission (Global Definition [a]) at Week 44 in the Ustekinumab 90 mg SC Q12W Group Versus the Placebo Group by Stratification Variables for the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set in Japanese Subjects (CNTO1275UCO3001)



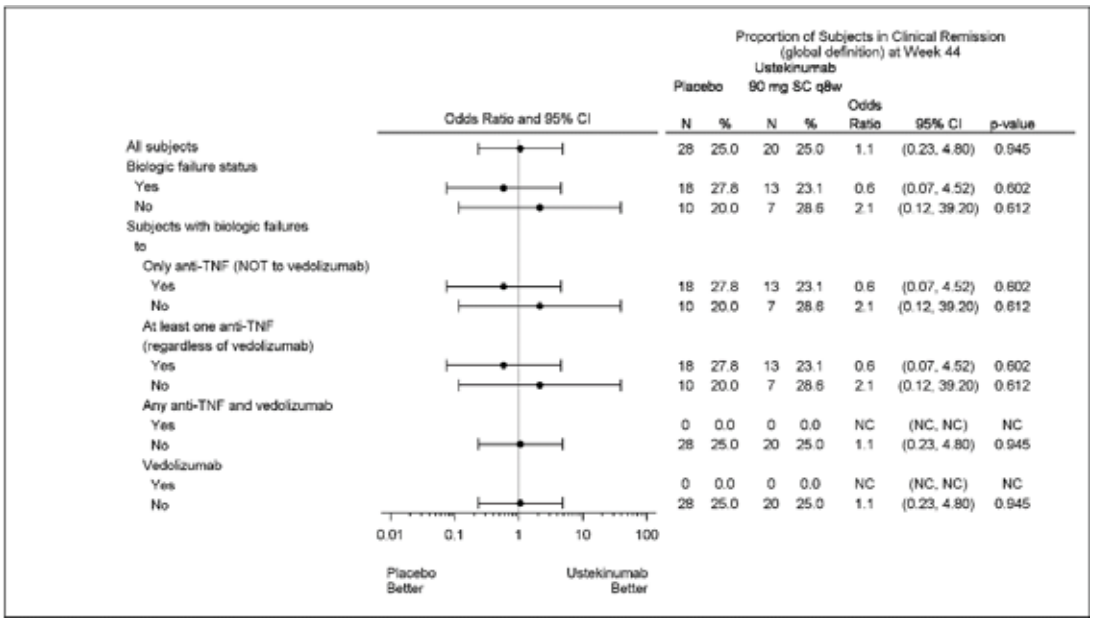
a A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1. NC=Not Calculated, NE= Not Estimated
[GJPEFCREM06B_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK_PMDA_INQUIRY\PREPROD\GJPEFCREM06B_G.SAS] 25JUN2019, 23:22 より作成

図 2.7.3.7.1-7 Plots of Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Comparing the Proportion of Subjects in Clinical Remission (Global Definition [a]) at Week 44 in the Ustekinumab 90 mg SC Q8W Group Versus the Placebo Group by Stratification Variables for the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set in Japanese Subjects (CNTO1275UCO3001)



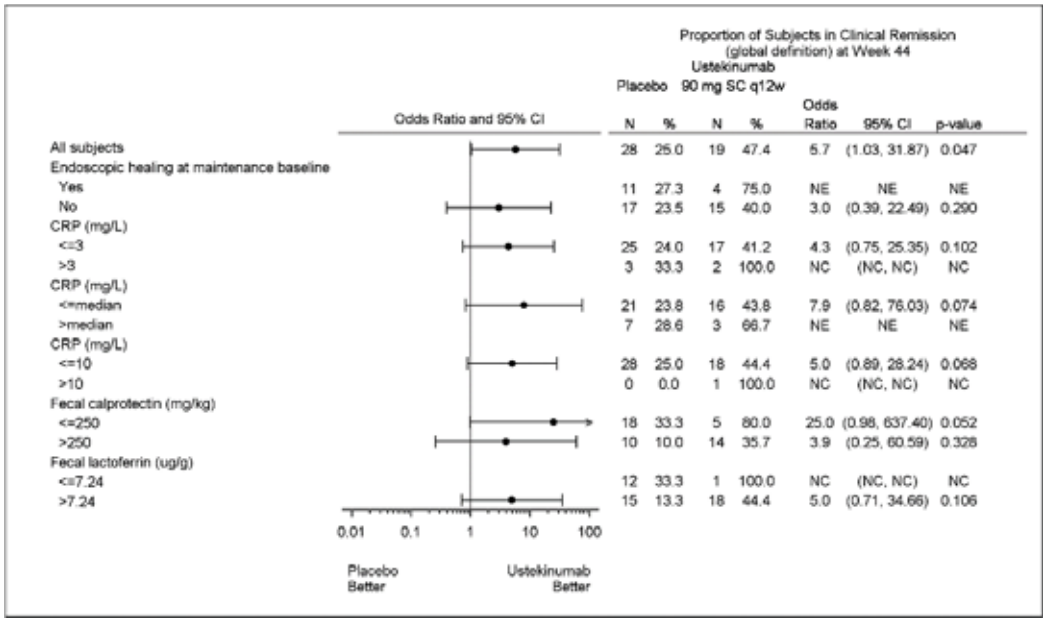
a A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1. NC=Not Calculated, NE= Not Estimated
[GJPEFCREM07A_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK_PMDA_INQUIRY\PREPROD\GJPEFCREM07A_G.SAS] 29JUN2019, 08:51 より作成

図 2.7.3.7.1-8 Plots of Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Comparing the Proportion of Subjects in Clinical Remission (Global Definition [a]) at Week 44 in the Ustekinumab 90 mg SC Q12W Group Versus the Placebo Group by UC-related Biologic Medication History at Week 0 of the Induction Study; Primary Efficacy Analysis Set in Japanese Subjects (CNTO1275UCO3001)



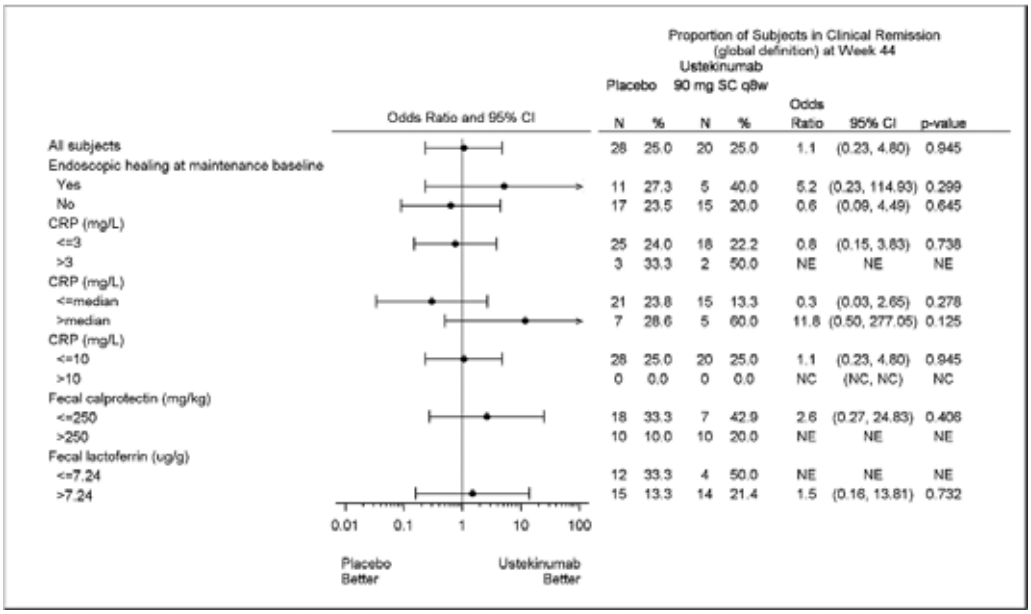
a A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1. NC=Not Calculated, NE= Not Estimated
[GJPEFCREM07B_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK_PMDA_INQUIRY\PREPROD\GJPEFCREM07B_G.SAS] 01JUL2019, 01:30 より作成

図 2.7.3.7.1-9 Plots of Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Comparing the Proportion of Subjects in Clinical Remission (Global Definition [a]) at Week 44 in the Ustekinumab 90 mg SC Q8W Group Versus the Placebo Group by UC-related Biologic Medication History at Week 0 of the Induction Study; Primary Efficacy Analysis Set in Japanese Subjects (CNTO1275UCO3001)



a A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1. NC=Not Calculated, NE= Not Estimated
[GJPEFCREM08A_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK_PMDA_INQUIRY\PREPROD\GJPEFCREM08A_G.SAS] 25JUN2019, 23:22 より作成

図 2.7.3.7.1-10 Plots of Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Comparing the Proportion of Subjects in Clinical Remission (Global Definition [a]) at Week 44 in the Ustekinumab 90 mg SC Q12W Group Versus the Placebo Group by UC Clinical Disease Characteristics at Week 0 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set in Japanese Subjects (CNTO1275UCO3001)



a A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1. NC=Not Calculated, NE= Not Estimated
[GJPEFCREM08B_G.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK_PMDA_INQUIRY\PREPROD\GJPEFCREM08B_G.SAS] 25JUN2019, 23:23 より作成

図 2.7.3.7.1-11 Plots of Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Comparing the Proportion of Subjects in Clinical Remission (Global Definition [a]) at Week 44 in the Ustekinumab 90 mg SC Q8W Group Versus the Placebo Group by UC Clinical Disease Characteristics at Week 0 of the Maintenance Study; Primary Efficacy Analysis Set in Japanese Subjects (CNTO1275UCO3001)

2.7.3.7.2　長期継続投与期（96 週まで）の有効性

UCO3001 試験（以下，本試験）の寛解維持試験の 96 週目のデータベースロックを [redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し，主な解析結果が得られたため，以下に有効性評価結果を要約した。

治験実施計画書 3.1.3 項及び 9.1.5 項に規定したとおり，本試験の長期継続投与期では，寛解維持試験に再ランダム化された被験者について，治験責任医師等により潰瘍性大腸炎の疾患活動性が悪化したと判断された場合，56 週目以降，1 回に限り用量調節を行うことを可能としている。潰瘍性大腸炎の疾患活動性が悪化し，用量調節を行った後 16 週までに潰瘍性大腸炎の疾患活動性に改善が認められなかった被験者は，治験薬の投与を中止することとした。なお，長期継続投与期では，partial Mayo スコアを用いた有効性の評価は原則 3 カ月毎（56 週目，68 週目, 80 週目及び 92 週目）に実施された。

(1) 被験者の内訳及び中止理由（照会事項 190926-C-001）

全体集団で寛解維持試験に再ランダム化され，かつ長期継続投与期に組み入れられた被験者の内訳，及び用量調節が行われた被験者の内訳は以下であった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec 4.1.1）。全体集団にて 130 例の被験者が用量調節を受けた。なお，日本人集団では 11 例の被験者が用量調節を受けた。

寛解維持試験に再ランダム化され，かつ長期継続投与期に組み入れられた被験者（399 例）

- プラセボ群：115 例（うち日本人 22 例）
  - プラセボ → 本剤 90 mg q8w への用量調節を受けた被験者：53 例（うち日本人 9 例）
- 本剤 90 mg q12w 群：141 例（うち日本人 17 例）
  - 本剤 90 mg q12w →本剤 90 mg q8w への用量調節を受けた被験者：40 例（うち日本人 2 例）
- 本剤 90 mg q8w 群：143 例（うち日本人 17 例）
  - 本剤 90 mg q8w → 本剤 90 mg q8w の見かけの用量調節を受けた被験者：37 例（うち日本人なし）

寛解維持試験に再ランダム化され，かつ長期継続投与期に組み入れられた被験者のうち，96 週目までに治験を中止した被験者の割合は 71 例（17.8%）であった（表 2.7.3.7.2-1，【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec 4.1.2.1.1）。最も多かった中止理由は有害事象（潰瘍性大腸炎の悪化）であり 7 例（2.5%）であった。潰瘍性大腸炎の悪化によって中止した被験者の割合（用量調節の有無に関わらず，寛解維持試験のベースラインにて再ランダム化された時の用量群）はそれぞれ本剤 90 mg q8w 群で 0.7%及び本剤 90 mg q12w 群で 4.3%であり，本剤 90 mg q12w 群では潰瘍性大腸炎の悪化による中止が頻度は低いものの，本剤 90 mg q8w 群と比較して多く認められ，寛解維持試験の 40 週までに認められた傾向と同様であった。なお，用量調節後 16 週までに潰瘍性大腸炎の疾患活動性に改善が認められず治験薬の投与を中止した被験者の割合は，それぞれ本剤 90 mg q8w 群で 1.4%（2 例）及び本剤 90 mg q12w 群で 0.7%（1 例）であった。

なお，本剤 90 mg q12w 群にて，96 週目までに治験を中止した日本人被験者は 1 例であった（表 2.7.3.7.2-2）。

表 2.7.3.7.2-1 Number of subjects who discontinued study agent prior to Week 96 by reason for discontinuation; Subjects who were treated in the long-term extension (CNTO1275UCO3001)

TSIDS02A: Number of Subjects Who Discontinued Study Agent Prior to Week 96 by Reason For Discontinuation; Subjects Who Were Treated in the Long-Term Extension (CNTO1275UCO3001)

	Randomized subjects [a]					Non-randomized subjects		
		Ustekinumab				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [d]	
	Placebo SC [b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [c]	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Overall total
Subjects who were treated in the long-term extension	115	141	143	284	399	73	116	588
Subjects who discontinued study agent	47 (40.9%)	13 (9.2%)	11 (7.7%)	24 (8.5%)	71 (17.8%)	47 (64.4%)	5 (4.3%)	123 (20.9%)
Reason for discontinuation								
Adverse event	5 (4.3%)	9 (6.4%)	2 (1.4%)	11 (3.9%)	16 (4.0%)	7 (9.6%)	2 (1.7%)	25 (4.3%)
Worsening of UC	5 (4.3%)	6 (4.3%)	1 (0.7%)	7 (2.5%)	12 (3.0%)	7 (9.6%)	1 (0.9%)	20 (3.4%)
Other than worsening of UC	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)	4 (1.0%)	0	1 (0.9%)	5 (0.9%)
Lack of efficacy	4 (3.5%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)	7 (1.8%)	6 (8.2%)	1 (0.9%)	14 (2.4%)
Did not show improvement in UC disease activity 16 weeks following dose adjustment	1 (0.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (1.1%)	4 (1.0%)	1 (1.4%)	0	5 (0.9%)
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo subjects discontinued after study unblinding	34 (29.6%)	0	0	0	34 (8.5%)	29 (39.7%)	0	63 (10.7%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	3 (2.6%)	2 (1.4%)	5 (3.5%)	7 (2.5%)	10 (2.5%)	4 (5.5%)	2 (1.7%)	16 (2.7%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing based on the treatment assignment by IWRS on entry into the maintenance study, regardless whether subjects had a dose adjustment during the long-term extension.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance.
[c] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.
[d] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.

[TSIDS02A.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_W96\RE_W96\PROD\TSIDS02AB.SAS] 09SEP2019, 12:48

表 2.7.3.7.2-2 Number of subjects who discontinued study agent prior to Week 96 by reason for discontinuation; subjects who were treated in the long-term extension in Japanese subjects (CNTO1275UCO3001)

TSIDS02A_JP: Number of Subjects Who Discontinued Study Agent Prior to Week 96 by Reason For Discontinuation; Subjects Who Were Treated in the Long-Term Extension in Japanese Subjects (CNTO1275UCO3001)

	Randomized subjects [a]					Non-randomized subjects		
		Ustekinumab				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [d] Ustekinumab 90 mg SC q8w	
	Placebo SC [b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Total	Placebo SC [c]		Overall total
Subjects who were treated in the long-term extension	22	17	17	34	56	5	14	75
Subjects who discontinued study agent	7 (31.8%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	3 (8.8%)	10 (17.9%)	3 (60.0%)	0	13 (17.3%)
Reason for discontinuation								
Adverse event	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)	1 (20.0%)	0	3 (4.0%)
Worsening of UC	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)	1 (20.0%)	0	3 (4.0%)
Other than worsening of UC	0	0	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0
Did not show improvement in UC disease activity 16 weeks following dose adjustment	0	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.3%)
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo subjects discontinued after study unblinding	5 (22.7%)	0	0	0	5 (8.9%)	2 (40.0%)	0	7 (9.3%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)	0	0	2 (2.7%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing based on the treatment assignment by IWRS on entry into the maintenance study, regardless whether subjects had a dose adjustment during the long-term extension.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance.
[c] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into the maintenance study.
[d] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.

[TSIDS02A_JP.RTF] [CNTO1275¥UCO3001¥DBR_W96¥RE_W96_JPKK¥PROD¥TSIDS02A_JP.SAS] 10OCT2019, 23:29

(2) 有効性（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec 6.2.1.1.）

- 寛解維持試験のベースライン時に本剤 90 mg q12w 群及び本剤 90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者において，partial Mayo remission 及び symptomatic remission を達成した被験者の割合は 44 週目から 92 週目まで維持された。
  - 生物学的製剤未治療，及び生物学的製剤治療無効歴なし並びに生物学的製剤治療無効歴ありのいずれの被験者集団においても，有効性は同様に維持された。
- 長期継続投与期での本剤の継続投与によって，92 週目にコルチコステロイド非併用下において partial Mayo remission 及び symptomatic remission を達成することが可能であった被験者が認められた。
- 長期継続投与期での本剤の継続投与によって，コルチコステロイドを使用する必要がなくなった被験者が認められた。
- 44 週目から 92 週目までの本剤の継続投与によって，
  - 寛解維持試験のベースラインで認められた partial Mayo スコアの減少量は維持され，多くの被験者が Mayo 直腸出血サブスコアが 0，及び Mayo 排便回数サブスコアが 0 又は 1，並びに排便回数（絶対値）が 3 以下を達成した。
  - 寛解維持試験のベースラインで認められた CRP，及び便中ラクトフェリン並びに便中カルプロテクチンの減少量は 44 週目から 92 週目まで維持された。
  - 寛解維持試験のベースラインで認められた健康関連 QOL の評価（IBDQ 及び SF-36）における改善は 44 週目から 92 週目まで維持された。
- 寛解維持試験のベースライン時に再ランダム化された被験者において，長期継続投与期で用量調節が行われた被験者では用量調節によるベネフィットが認められた（照会事項 190926-C-001-2）。
  - 用量調節が行われた被験者にて，用量調節時及び用量調節 16 週後以降で初めて有効性評価を行った時点での partial Mayo remission 及び symptomatic remission を達成した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.7.2-3 及び表 2.7.3.7.2-4 に示した。本剤 90 mg q12w →本剤 90 mg q8w の用量調節を実施した集団では，用量調節前後で効果の改善が認められ［それぞれ partial Mayo remission にて 55.0% →70.0%（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec 6.2.1.4.1.2）及び symptomatic remission にて 55.0% →70.0%（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec 6.2.1.4.1.1）］，本剤 90 mg q12w 投与から本剤 90 mg q8w 投与への用量調節により，疾患活動性が悪化したと判断された被験者で良好に疾患活動性がコントロールできる可能性が示唆された。
  - 用量調節が行われた被験者にて，用量調節時及び用量調節 16 週後以降で初めて有効性評価を行った時点での partial Mayo スコアを表 2.7.3.7.2-5 に示した。上記の partial Mayo remission 及び symptomatic remission の所見と同様に，本剤 90 mg q12w →本剤 90 mg q8w

の用量調節前後で効果の改善（partial Mayo スコアの平均値にて 2.4 →2.0）が認められた（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec 6.2.1.4.1.3）。

・ なお，本剤 90 mg q12w →本剤 90 mg q8w の用量調節を受けた日本人は 2 例であった。そのうち 1 例は用量調節時（60 週目）及びそれ以降 92 週目までのすべての評価時点にて partial Mayo remission 及び symptomatic remission を達成しており，他の 1 例は用量調節時（56 週目）及び用量調節 16 週後以降で初めて有効性評価を行った時点のいずれでも partial Mayo remission 及び symptomatic remission を達成していなかった（表 2.7.3.7.2-6）。

表 2.7.3.7.2-3 Number of subjects in partial Mayo remission at the time of dose adjustment and at first visit at least 16 weeks after dose adjustment; randomized subjects who were dose adjusted in the long-term extension (CNTO1275UCO3001)

TEFCREM01C1: Number of Subjects in Partial Mayo Remission at the Time of Dose Adjustment and at First Visit at Least 16 Weeks After Dose Adjustment; Randomized Subjects Who Were Dose-Adjusted in the Long-Term Extension (CNTO1275UCO3001)

	Placebo SC → Ustekinumab 90 mg SC q8w [a]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w [a]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w [a]	Total
Analysis Set: randomized subjects in maintenance who were dose adjusted in the long-term extension	53	40	37	130
Partial Mayo remission [b]				
N [c]	42	20	28	90
At time of dose adjustment	17 (40.5%)	11 (55.0%)	17 (60.7%)	45 (50.0%)
At first visit at least 16 weeks after dose adjustment [d]	32 (76.2%)	14 (70.0%)	19 (67.9%)	65 (72.2%)

[a] Includes data from the time of dose adjustment onward for subjects who had a dose adjustment to ustekinumab 90 mg SC q8w (or a sham dose adjustment for the ustekinumab 90 mg SC q8w group) during the long-term extension.
[b] Partial Mayo remission is defined as a partial Mayo score ≤ 2.
[c] Includes all subjects who were dose-adjusted prior to or at Week 76 and had data at least 16 weeks after dose adjustment.
[d] Subjects who had an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in partial Mayo remission.

[TEFCREM01C1.RTF] [CNTO1275¥UCO3001¥DBR_W96¥RE_W96¥PROD¥TEFCREM01C1.SAS] 06OCT2019, 21:33

表 2.7.3.7.2-4 Number of subjects in symptomatic remission at the time of dose adjustment and at first visit at least 16 weeks after dose adjustment; randomized subjects who were dose-adjusted in the long-term extension (CNTO1275UCO3001)

TEFCREM12C1: Number of Subjects in Symptomatic Remission at the Time of Dose Adjustment and at First Visit at Least 16 Weeks After Dose Adjustment; Randomized Subjects Who Were Dose-Adjusted in the Long-Term Extension (CNTO1275UCO3001)

	Placebo SC → Ustekinumab 90 mg SC q8w [a]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w [a]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w [a]	Total
Analysis Set: randomized subjects in maintenance who were dose adjusted in the long-term extension	53	40	37	130
Symptomatic remission				
N [b,c]	42	20	28	90
At time of dose adjustment	17 (40.5%)	11 (55.0%)	18 (64.3%)	46 (51.1%)
At first visit at least 16 weeks after dose adjustment	30 (71.4%)	14 (70.0%)	20 (71.4%)	64 (71.1%)

[a] Includes data from the time of dose adjustment onward for subjects who had a dose adjustment to ustekinumab 90 mg SC q8w (or a sham dose adjustment for the ustekinumab 90 mg SC q8w group) during the long-term extension.
[b] Includes all subjects who were dose-adjusted prior to or at Week 76 and had data at least 16 weeks after dose adjustment.
[c] Subjects who had an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the designated visit were considered not to be in symptomatic remission.

[TEFCREM12C1.RTF] [CNTO1275¥UCO3001¥DBR_W96¥RE_W96¥PROD¥TEFCREM12C1.SAS] 06OCT2019, 21:33

表 2.7.3.7.2-5 Summary of partial Mayo score at the time of dose adjustment and at first visit at least 16 weeks after dose adjustment; randomized subjects who were dose adjusted in the long-term extension (CNTO1275UCO3001)

TEFMAYO01C1: Summary of Partial Mayo Score at the Time of Dose Adjustment and at First Visit at Least 16 Weeks After Dose Adjustment; Randomized Subjects Who Were Dose-Adjusted in the Long-Term Extension (CNTO1275UCO3001)

	Placebo SC → Ustekinumab 90 mg SC q8w [a]	90 mg SC q12w → 90 mg SC q8w [a]	90 mg SC q8w → 90 mg SC q8w [a]	Total
Analysis Set: randomized subjects who were dose adjusted in the long-term extension	53	40	37	130
At time of dose adjustment				
N [b,c]	42	20	28	90
Mean (SD)	3.2 (1.89)	2.4 (1.31)	2.5 (1.80)	2.8 (1.77)
Median	3.0	2.0	2.0	2.5
IQ range	(2.0; 5.0)	(1.5; 3.5)	(1.0; 3.5)	(1.0; 4.0)
Range	(0; 8)	(0; 4)	(0; 8)	(0; 8)
At first visit at least 16 weeks after dose adjustment				
N [b,c]	42	20	28	90
Mean (SD)	1.5 (1.69)	2.0 (1.78)	2.0 (1.84)	1.8 (1.75)
Median	1.0	2.0	1.5	1.0
IQ range	(0.0; 2.0)	(1.0; 2.5)	(1.0; 3.0)	(0.0; 2.0)
Range	(0; 6)	(0; 7)	(0; 8)	(0; 8)

[a] Includes data from the time of dose adjustment onward for subjects who had a dose adjustment to ustekinumab 90 mg SC q8w (or a sham dose adjustment for the ustekinumab 90 mg SC q8w group) during the long-term extension.
[b] Includes all subjects who were dose-adjusted prior to or at Week 76 and had data at least 16 weeks after dose adjustment.
[c] Subjects who had an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC prior to the Week 92 visit had their Week 0 value of the induction study carried forward from the time of the event onward.

[TEFMAYO01C1.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_W96\RE_W96\PROD\TEFMAYO01C1.SAS] 04OCT2019, 21:43

表 2.7.3.7.2-6 Listing of partial Mayo remission status, symptomatic remission status and Mayo score after maintenance W44 for Japanese subjects who experienced dose adjustment (Q12W to Q8W)

LEFKEY01: Listing of Partial Mayo Remission Status, Symptomatic Remission Status and Mayo Score after Maintenance W44 for Japanese Subjects who Experienced Dose Adjustment (Q12W to Q8W)

Planned Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Planned Treatment Group at Week 8	Subject ID	Age(years)/Sex/Race	Visit of Dose Adjustment	Analysis Visit	Partial Mayo remission with TF rules (no med) applied[a]	Symptomatic remission with TF rules (no med) applied[a]	Partial Mayo Score (LVCF/TF NoMed)[a]
Placebo IV (I-0)	N	Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)	100388	40/M/ASIAN	WEEK 60 MAINTENANCE	WEEK 60 MAINTENANCE	Y	Y	2
						WEEK 68 MAINTENANCE	Y	Y	1
						WEEK 80 MAINTENANCE	Y	Y	2
						WEEK 92 MAINTENANCE	Y	Y	2
Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)	Y		100316	38/F/ASIAN	WEEK 56 MAINTENANCE	WEEK 56 MAINTENANCE	N	N	4
						WEEK 68 MAINTENANCE	Y	Y	1
						WEEK 72 MAINTENANCE	N	N	5
						WEEK 80 MAINTENANCE	N (WC)	N (WC)	5 (LVCF/TF)
						WEEK 92 MAINTENANCE	N (WC)	N (WC)	5 (LVCF/TF)

[a] The values for each of the parameters have treatment failure and missing data rules applied. The treatment failure rules exclude dose adjustment as a reason for treatment failure. WC: Worst Observed Case, LVCF/TF: Last Visit Carried Forward/Treatment Failure

[LEFKEY01.RTF] [CNTO1275¥UCO3001¥DBR_W96¥RE_W96_JPKK¥PROD¥LEFKEY01.SAS] 17OCT2019, 22:34

参考文献

1) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands MD, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369:699-710.

2) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. N Engl J Med. 2016;375(20):1946-60.

3) Geboes K, Riddell R, Öst A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000;47:404-9.

4) Irvine EJ. Quality of Life of Patients with Ulcerative Colitis: Past, Present, and Future. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:554-65.

5) Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn’s Relapse Prevention Trial Study Group. Gastroenterology. 1994;106(2):287-96.

6) Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y et al. Long‐term efficacy of ustekinumab in patients with moderate‐to‐severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:1535-45.

7) Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5-years of follow-up. Br J Dermatol. 2015;172(5):1371-83.

8) LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; Issue 9: CD008655.

9) Maruish ME, ed. User’s Manual for the SF-36v2 Health Survey, 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

10) Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2015;110:802-19.

11) Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011;60:571-607.

12) Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, Brown M. Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease. Clin Ther. 2008;30(2):393-404.

13) Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, 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.

14) Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, et al, for the CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn’s disease. N Engl J Med. 2012;367:1519-28.

15) Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48:65-77.

16) Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2017;376:1723-36.

17) SIMPONI® (golimumab). European Public Assessment Report (EPAR): Procedural steps taken and scientific information after the authorization. https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/simponi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Accessed 21 November 2018.

18) Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40:486-97.

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 6
2.7.4.1.1.3 安全性評価に用いた炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象とした臨床試験 7
2.7.4.1.1.4 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）とその他の適応症の安全性評価 12
2.7.4.1.1.5 解析方法 12
2.7.4.1.1.6 重篤な有害事象の文章による説明 25
2.7.4.1.1.7 本剤の Adverse Drug Reaction（ADR）の解析 25
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 27
2.7.4.1.2.1 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）被験者に対する曝露 27
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.7.4.1.3.1 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）の併合解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.7.4.2 有害事象 35
2.7.4.2.1 潰瘍性大腸炎並びに炎症性腸疾患（第 III 相併合） 35
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 35
2.7.4.2.1.2 死亡 43
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 49
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
2.7.4.2.1.6 UCO3001 寛解導入試験の安全性評価の最終来院までの安全性 62
2.7.4.2.1.7 UCO3001 寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者の安全性 64
2.7.4.2.1.8 寛解導入試験及び寛解維持試験の併合データ（1 年間） 64
2.7.4.2.1.9 寛解導入試験から寛解維持試験へのキャリーオーバー効果の解析（UCO3001 試験） 67
2.7.4.2.1.10 現在進行中の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）に関連した臨床試験 69
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 69
2.7.4.2.3 その他の疾患患者を含めた安全性の解析 70
2.7.4.2.3.1 乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）と炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）集団の併合解析の要約 70
2.7.4.2.3.2 その他の臨床試験 73
2.7.4.2.4 Adverse Drug Reaction（ADR） 73

2.7.4.3 臨床検査値の評価 74
2.7.4.3.1 血液学的検査 74
2.7.4.3.2 血液生化学検査 75
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 76
2.7.4.4.1 バイタルサイン 76
2.7.4.4.2 抗ウステキヌマブ抗体 77
2.7.4.4.3 血清中ウステキヌマブ濃度 78
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 78
2.7.4.5.1 内因性要因 79
2.7.4.5.2 外因性要因 83
2.7.4.5.3 薬物相互作用 85
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 85
2.7.4.5.5 過量投与 86
2.7.4.5.6 薬物乱用 86
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 87
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 87
2.7.4.6 市販後データ 87
2.7.4.7 補遺：長期継続投与期（44 週目から 96 週目まで）の安全性 87
2.7.4.8 付録 92

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADR	Adverse Drug Reaction
5-ASA	5-aminosalicylate（5-アミノサリチル酸）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CI	confidence interval（信頼区間）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTD	Common Technical Document（コモンテクニカルドキュメント）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
ICH	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ISS	Integrated Summary of Safety
MACE	major adverse cardiovascular event（主要心血管イベント）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	preferred term（基本語）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
SOC	system-organ class（器官別大分類）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

潰瘍性大腸炎患者を対象としたウステキヌマブ（以下，本剤）の安全性を評価するために，日本を含む第 III 相国際共同試験である CNTO1275UCO3001 試験（以下，UCO3001 試験）より，完了済みの UCO3001 寛解導入試験（以下，寛解導入試験）及び進行中の UCO3001 寛解維持試験（以下，寛解維持試験）の 44 週目までの試験結果に基づく安全性評価データを示す。

本剤の安全性評価について，上記の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 2 試験のデータに加えて，既承認の適応症であるクローン病並びに乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした臨床試験のデータも用い，それぞれの有害事象の発現例数又は発現件数，及び 100 人年あたりの有害事象の発現例数又は発現件数を示した。

なお，潰瘍性大腸炎及びクローン病患者を対象とした第 III 相国際共同試験では，各試験及び両試験を併合した日本人の部分集団解析を実施した。日本人集団の結果は全体集団とは分けて，各安全性データを示した。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした UCO3001 試験は，デザイン及び解析が異なる 2 つの第 III 相試験（寛解導入試験及び寛解維持試験）で構成される。いずれの試験も，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る。寛解導入試験では，既存治療又は生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。寛解維持試験は，寛解導入試験で clinical response が得られた被験者を対象としたランダム化治療中止試験であった（【2.7.3.1.1】）。

本剤の安全性は，寛解導入試験及び寛解維持試験を通して合計 1 年以上本剤を投与した被験者を対象に評価した。なお，そのうち適格とされた被験者を対象に，更に 3 年間の長期投与を継続中である。UCO3001 試験の全体的デザインを図 2.7.4.1-1 に，安全性評価に用いた UCO3001 試験の 2 つの臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す。

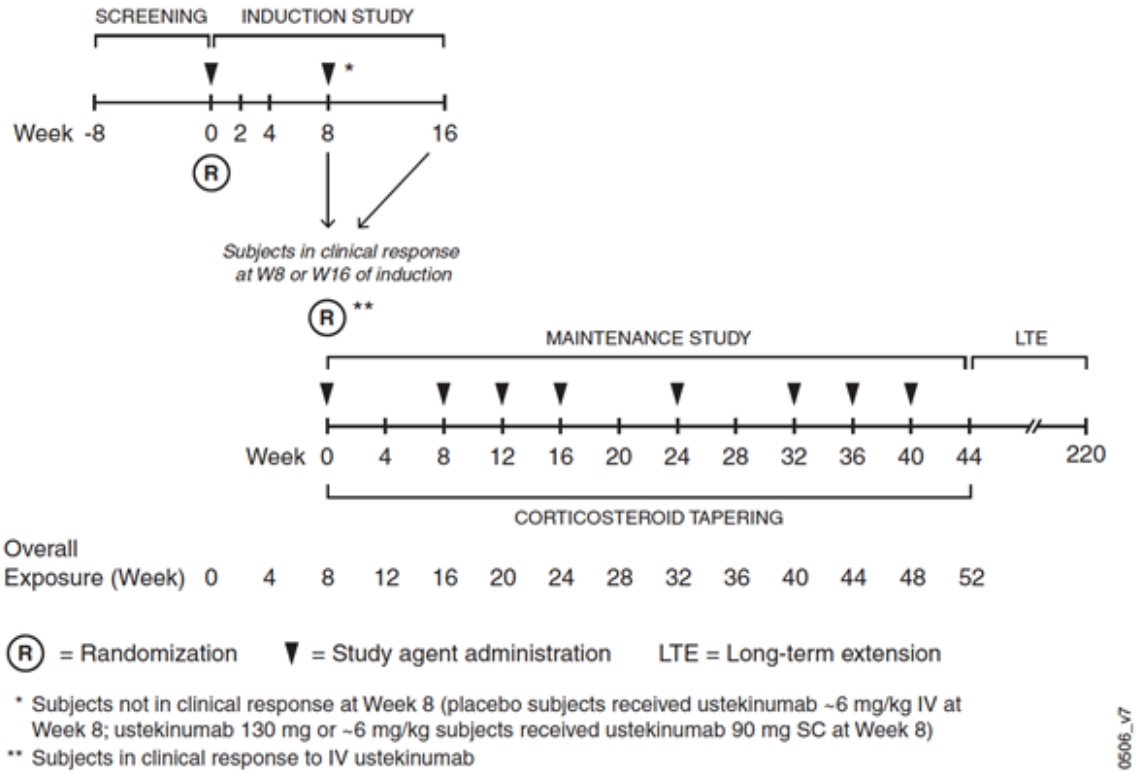


図 2.7.4.1-1 試験デザイン（UCO3001 試験）

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験（UCO3001 試験）

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 試験期間	試験対象集団	安全性解析対象集団の例数 （日本人集団の例数） 投与群ごとの被験者数（日本人）
第 III 相国際共同試験 UCO3001 寛解導入試験 （評価：【5.3.5.1.1-1】） ・ 8 週間（8 週目に clinical response が得られ，寛解維持試験に移行した被験者） ・ 16 週間（16 週目に clinical response が得られ，寛解維持試験に移行した被験者） 寛解維持試験に移行しなかった被験者は治験薬最終投与から 20 週目まで安全性追跡調査	既存治療［コルチコステロイド，免疫調節薬（6-MP 又は AZA）］又は生物学的製剤（抗 TNF 薬又はベドリズマブ）で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎成人患者	合計 960 例（107 例） ・ プラセボ 静脈内投与：319 例（34 例） ・ 本剤 130 mg 静脈内投与：321 例（34 例） ・ 本剤～6 mg/kg 静脈内投与：320 例（39 例） 8 週目に clinical response が得られなかった被験者 417 例（47 例）には，以下の治験薬を追加投与した。 ・ プラセボで clinical response が得られなかった被験者 本剤～6 mg/kg 静脈内投与：184 例（24 例） ・ 本剤で clinical response が得られなかった被験者 本剤 90 mg 皮下投与：233 例（23 例）

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験（UCO3001 試験）（続き）

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 試験期間	試験対象集団	安全性解析対象集団の例数 （日本人集団の例数） 投与群ごとの被験者数（日本人）
第 III 相国際共同試験 UCO3001 寛解維持試験 （評価：【5.3.5.1.1-2】） 44 週目までの寛解維持療法のデータを評価 （220 週目までの長期投与を継続中）	寛解導入試験 8 週目又は 16 週目に clinical response が得られた被験者	合計 783 例（92 例） 再ランダム化された被験者（本剤の静脈内投与による寛解導入療法の responder）：523 例（67 例） ・ プラセボ皮下投与：175 例（28 例） ・ 本剤 90 mg q12w 皮下投与：172 例（19 例） ・ 本剤 90 mg q8w 皮下投与：176 例（20 例） 再ランダム化されなかった被験者：260 例（25 例） ・ 寛解導入試験の placebo-responder：プラセボ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：103 例（7 例） 本試験ではプラセボを皮下投与した。 ・ 寛解導入試験の delayed-responder：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，寛解導入試験 8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受け，16 週目に clinical response が得られた被験者：157 例（18 例） 本試験では本剤 90 mg q8w を皮下投与した。

AZA = アザチオプリン，6-MP = 6-メルカプトプリン，q12w = 12 週間に 1 回，q8w = 8 週間に 1 回，TNF = 腫瘍壊死因子

2.7.4.1.1.2　安全性の評価項目及び解析方法

主要な比較として，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の安全性データを以下の期間別に示した。

- 治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者での寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）
- 寛解導入試験で clinical response が得られ，寛解維持試験で再ランダム化された被験者（以下，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団）での寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）

これらの解析はランダム化された投与群に基づくため，安全性の評価に有用な比較が可能である。ただし，寛解維持試験でのプラセボ群との比較は有用であるものの，当該試験でプラセボ群に再ランダム化された被験者は寛解導入試験で本剤を投与されているため，UCO3001 試験での真のプラセボ対照期は，寛解導入試験の 0～8 週目であることに留意を要する。

潰瘍性大腸炎患者を対象として本剤を 1 年間投与した際の安全性を評価するため，寛解導入試験（0～8 週目又は 0～16 週目）と寛解維持試験（0～44 週目まで）の併合データの補助的解析を実施した。

寛解導入試験全体の安全性データの包括的検討のため，寛解維持試験に移行しなかった被験者については寛解導入試験の安全性評価の最終来院（治験薬最終投与の 20 週後）までの安全性の概要も示した。

(1) UCO3001 試験デザイン

1) 寛解導入試験

寛解導入試験は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎成人患者を対象とした，第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験であった（表 2.7.4.1-1）。試験デザインの詳細を【2.7.3.1.1.1】に示した。

2) 寛解維持試験

寛解維持試験は，寛解導入試験で clinical response が得られた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同ランダム化治療中止試験である（表 2.7.4.1-1）。試験デザインの詳細を【2.7.3.1.1.2】に示した。

寛解維持試験の試験期間は 44 週間であり，その後 3 年間の長期投与を継続中である。本 2.7.4 には寛解維持試験 44 週目までのデータを含めており，本剤の曝露期間は合計で 52 週間以上（寛解導入試験で 8 週間又は 16 週間及び寛解維持試験で 44 週間）である。

2.7.4.1.1.3　安全性評価に用いた炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象とした臨床試験

(1) 炎症性腸疾患（第 III 相併合）

潰瘍性大腸炎と既承認の適応症であるクローン病との間の病態生理学的類似性は確認されている[1),2),3),4)]。また，潰瘍性大腸炎の治療に用いられる薬剤は全般的にクローン病の治療でも使用されている[5),6),7),8)]。さらに，その他の既承認の生物学的製剤では，クローン病及び潰瘍性大腸炎に対して類似した用法・用量が用いられている。これらの知見に基づき，潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験では寛解導入試験及び寛解維持試験ともにクローン病患者を対象とした第 III 相試験［CNTO1275CRD3001 試験，CNTO1275CRD3002 試験，CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）］と同一の用法・用量を用いた。同様に，潰瘍性大腸炎及びクローン病患者を対象とした臨床試験では対象集団や試験デザイン（プラセボ対照期を含む寛解導入試験及びランダム化治療中止試験である寛解維持試験）も類似していることから，安全性シグナルの特定に必要な検出力を高めるため，潰瘍性大腸炎とクローン病の安全性データを併合した（以下，この併合データを「炎症性腸疾患（第 III 相併合）」と示す）。本 2.7.4 では，潰瘍性大腸炎及びクローン病のそれぞれについて，寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週）及び寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週）の安全性データの要約を示し，更に炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータを用いて，炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）に対する本剤の安全性を評価した。また，炎症性腸疾患（第 III 相併合）について，1 回以上治験薬が投与された被験者の寛解導入試験及び寛解維持試験の最長 52 週間の曝露期間（寛解導入試験 16 週目に寛解維持試験に移行した被験者は最長 60 週間）のデータを併合して補助的解析を実施した。これらの総合的な評価により，潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の安全性プロファイルがクローン病で確認された本剤の安全性プロファイルと同等であるかを評価可能とし，またより大きな炎症性腸疾患を対象集団として本剤の総合的な安全性評価が可能となる。

なお，130 mg 群及び～6 mg/kg 群について厳密に解析するため，本解析にはクローン病患者を対象とした第 III 相試験のみを含めた。

第 II 相試験（C0379T07 試験及び C0743T26 試験）を含むクローン病患者を対象としたすべての臨床試験を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 クローン病患者を対象とした臨床試験

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 試験期間	試験対象集団	安全性解析対象集団の例数 （日本人集団の例数） 投与群ごとの被験者数（日本人）
海外第 IIa 相試験 C0379T07 試験 （【1.13-1】「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.6.5 参照） 28 週目までの臨床データを評価（抗体評価は 54 週目に実施）	5-ASA 化合物，抗生物質，コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬（抗 TNF 薬を含む）による治療を受けた，中等症から重症の活動期クローン病患者（集団 1），又は米国添付文書に規定されているクローン病に対する最大承認用量及び用法のインフリキシマブ投与を受けたが，効果不十分又は効果を示したもののその後効果が消失した，中等症から重症の活動期クローン病患者（集団 2）	集団 1：104 例 ・ 0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を，8，9，10 及び 11 週目にプラセボを皮下投与：25 例 ・ 0，1，2 及び 3 週目にプラセボを，8，9，10 及び 11 週目に本剤 90 mg を皮下投与：26 例 ・ 0 週目に本剤 4.5 mg/kg を，8 週目にプラセボを静脈内投与：26 例 ・ 0 週目にプラセボを，8 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与：27 例 集団 2：27 例 ・ 0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与：14 例 ・ 0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与：13 例

表 2.7.4.1-2 クローン病患者を対象とした臨床試験（続き）

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 試験期間	試験対象集団	安全性解析対象集団の例数 （日本人集団の例数） 投与群ごとの被験者数（日本人）
海外第 IIb 相試験 C0743T26 試験 （【1.13-1】「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.6.6 参照） 36 週間	クローン病に対する承認用量及び用法の抗 TNF 薬（インフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol）治療で効果不十分又は忍容性のない，中等症から重症の活動期クローン病患者	寛解導入期：526 例 以下のいずれかの投与群にランダム化し，0 週目に静脈内投与した。 ・ プラセボ：132 例 ・ 本剤 1 mg/kg：131 例 ・ 本剤 3 mg/kg：132 例 ・ 本剤 6 mg/kg：131 例 寛解維持期（6 週目の clinical response の有無に基づく） 本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の responder を，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した。 再ランダム化された被験者数：145 例 ・ 8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与：73 例 ・ 8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与：72 例 本剤による寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder を，以下のいずれかの投与群に再ランダム化した。 再ランダム化された被験者数：219 例 ・ 8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与：110 例 ・ 8 週目及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与：109 例 ランダム化されなかった被験者：113 例 ・ プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の responder に，8 週目及び 16 週目にプラセボを皮下投与：28 例 ・ プラセボによる寛解導入療法（静脈内投与）の non-responder に，8 週目に本剤 270 mg，16 週目に本剤 90 mg をそれぞれ皮下投与：85 例

表 2.7.4.1-2 クローン病患者を対象とした臨床試験（続き）

開発の相 試験番号 （資料区分：資料番号） 試験期間	試験対象集団	安全性解析対象集団の例数 （日本人集団の例数） 投与群ごとの被験者数（日本人）
第 III 相国際共同試験 CRD3001 試験（寛解導入試験） （参考：【5.3.5.4.1】） 8 週間 CRD3003 試験に移行しなかった被験者は 20 週目まで安全性追跡調査	クローン病に対する承認用量及び用法の抗 TNF 薬（インフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol）治療で効果不十分又は忍容性のない，中等症から重症の活動期クローン病患者	合計 741 例 [a]（56 例） ・ プラセボ静脈内投与：247 例（18 例） ・ 本剤 130 mg 静脈内投与：245 例（19 例） ・ 本剤～6 mg/kg 静脈内投与：249 例（19 例）
第 III 相国際共同試験 CRD3002 試験（寛解導入試験） （参考：【5.3.5.4.2】） 8 週間 CRD3003 試験に移行しなかった被験者は 20 週目まで安全性追跡調査	既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期クローン病患者。 抗 TNF 薬治療歴を有する被験者も可とするが，効果不十分又は忍容性がないことが示されていないこと	合計 628 例 [a]（26 例） ・ プラセボ静脈内投与：210 例（9 例） ・ 本剤 130 mg 静脈内投与：209 例（8 例） ・ 本剤～6 mg/kg 静脈内投与：209 例（9 例）
第 III 相国際共同試験 CRD3003 試験（寛解維持試験） （参考：【5.3.5.4.3】） 44 週目までの寛解維持療法のデータを評価 （96 週目までの主要な安全性データ及び 2018 年 7 月 31 日までに認められた死亡については 2.7.4.2.1.10(1)に記載） （長期継続投与の完了まで最長 272 週間）	CRD3001 試験及び CRD3002 試験で，本寛解維持試験への移行が適格と判断された中等症から重症の活動期クローン病患者	合計 1281 例（74 例） 再ランダム化された被験者（本剤の静脈内投与による寛解導入療法の responder）：397 例（21 例） ・ プラセボ皮下投与：133 例（4 例） ・ 本剤 90 mg q12w 皮下投与：132 例（8 例） ・ 本剤 90 mg q8w 皮下投与：132 例（9 例） 再ランダム化されなかった被験者：884 例（53 例） ・ プラセボ静脈内投与による寛解導入療法の responder：123 例（4 例） 本試験ではプラセボを皮下投与した。 ・ 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の non-responder：476 例（31 例） 本試験では本剤 90 mg q8w を皮下投与した [b]。 ・ プラセボ静脈内投与による寛解導入療法の non-responder：285 例（18 例） 本試験では 0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与し，clinical response が得られた被験者に本剤 90 mg q12w を皮下投与した [c]。

a. 本試験で使用する静脈内投与製剤（ウステキヌマブ 130 mg：表示量 5 mg/mL）に安全性上の問題が確認されたため，寛解導入試験を一時中断した。その後，45 mg（表示量 0.5 mL）又は 90 mg（表示量 1 mL）を含有する液体バイアル製剤を用いて本試験を再開した。寛解導入試験が一時中断される以前に，CRD3001 試験では 28 例，CRD3002 試験では 12 例（そのうち，日本人被験者は 0 例）がランダム化された。これらの被験者は，各試験の治験総括報告書で検討した主要な対象集団からは除外したが，本 2.7.4 では当該被験者も対象集団に含めた。

b. 寛解維持試験 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与し，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，試験を中止した。

c. 寛解維持試験 0 週目に本剤 130 mg を静脈内投与し，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，試験を中止した。

5-ASA = 5-アミノサリチル酸，CTD = コモンテクニカルドキュメント，q12w = 12 週間に 1 回，q8w = 8 週間に 1 回，TNF = 腫瘍壊死因子

潰瘍性大腸炎及びクローン病の寛解導入試験の試験デザインには顕著な違いはなく，いずれも本剤 130 mg 及び～6 mg/kg の単回静脈内投与の安全性及び有効性を評価するプラセボ対照試験であった。

潰瘍性大腸炎及びクローン病の寛解維持試験は，いずれも同一の用法・用量［本剤 90 mg 8 週間に 1 回（q8w）投与及び本剤 90 mg 12 週間に 1 回（q12w）投与］で試験を実施し，44 週目に主要評価項目の評価を行った。いずれの試験も response の消失について評価しており，クローン病の寛解維持試験では再ランダム化された対象集団で response の消失が認められた被験者に対して用量調節が可能であったが（図 2.7.4.1-2），潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では救済薬［経口若しくは経腸 5-アミノアセチル酸（5-ASA），コルチコステロイド又は免疫調節薬］の使用は認められたものの，用量調節は行わなかった。

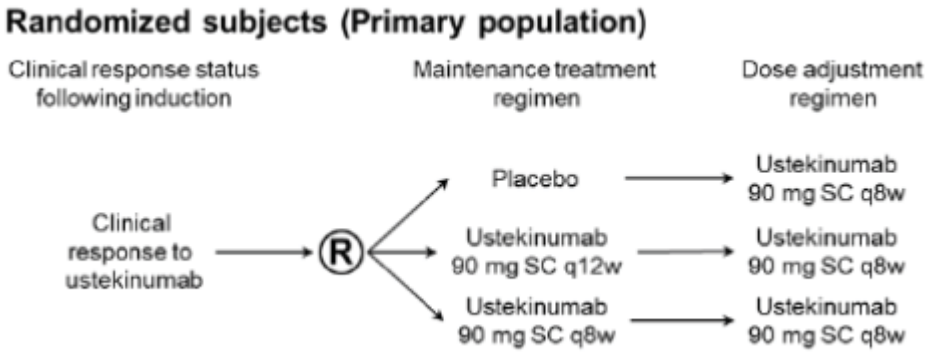


図 2.7.4.1-2 試験対象集団及び各投与群（CRD3003 試験）

潰瘍性大腸炎及びクローン病の寛解維持試験では，寛解導入試験で clinical response が得られ，その後の寛解維持試験で response が消失し救済薬による治療を開始したか又は用量調節を行った被験者に対し，response 消失から 16 週後に治療継続に関する評価を行った。

潰瘍性大腸炎及びクローン病の寛解維持試験では，response が消失した際の対応について相違があるため，安全性データの要約方法に影響を及ぼす可能性がある。クローン病の寛解維持試験では，実際の用量調節の有無にかかわらず，すべての投与群で response の消失時点でデータを打ち切った（本剤 90 mg q8w を継続していた 90 mg q8w 群の被験者は，response 消失時に本剤 90 mg q12w から 90 mg q8w に用量調節を行った被験者と同様に打切りとした）。潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，response の消失時及び救済薬の投与開始時にデータを打ち切らず，最初に割り付けられた寛解維持療法を継続したため，被験者のプラセボ対照期の追跡期間はクローン病の寛解維持試験のものよりも長くなった。したがって，炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータとして，寛解導入試験及び寛解維持試験の各期間の有害事象の発現割合の要約に加え，観察期間の 100 人年あたりの発現例数及び発現件数を示した。

さらに，炎症性腸疾患に対する 1 年間の安全性を評価するため，炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータについて，寛解導入試験（0～8 週目又は 0～16 週目）と寛解維持試験（0～44 週目）を併合したデータも解析した。

また，クローン病の寛解維持試験の長期継続投与（44～96 週目）の主要な安全性データ及び 2018 年 7 月 31 日までに認められた死亡について，2.7.4.2.1.10(1)に記載した。

(2) 進行中のクローン病の臨床試験データ

中等症から重症の活動期クローン病成人患者を対象とした CRD3003 試験の長期継続投与（44～96 週目）の安全性データ，及び中等症から重症の活動期クローン病成人患者を対象とし，主として本剤による内視鏡的改善を評価する CNTO1275CRD3005 試験（以下，CRD3005 試験）（欧州にて実施中）では，2018 年 7 月 31 日までの安全性データについて，死亡等の臨床的に重要な有害事象について検討した。

2.7.4.1.1.4 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）とその他の適応症の安全性評価

(1) 炎症性腸疾患と既承認の適応症である乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の併合

プラセボ対照期及び約 1 年間の観察期間について，炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験［以下，炎症性腸疾患（全相併合）］の安全性データを，乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験［以下，乾癬（全相併合）］の安全性データ，並びに炎症性腸疾患及び乾癬の併合対象集団（以下，全適応症対象集団）の安全性データと比較した。本解析により，大規模なデータで本剤の安全性プロファイルを確認することが可能となる。

(2) その他の疾患の対象集団

クローン病小児患者を対象とした CNTO1275CRD1001 試験，全身性エリテマトーデス患者を対象とした CNTO1275SLE2001 試験及び CNTO1275SLE3001 試験，並びに乾癬小児患者を対象とした CNTO1275PSO3013 試験が海外で進行中である。これらの試験で得られているデータは本 2.7.4 には含まれないが，臨床的に重要な有害事象については 2.7.4.2.3.2 に記載した。

2.7.4.1.1.5 解析方法

安全性の解析はいずれも記述統計量を用いて評価し，仮説検定は行わなかった。安全性の解析は，実際に治験薬が投与された被験者を対象とした。安全性の解析は以下のカテゴリーに従った。

- 有害事象
  - 有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連性がある有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，死亡，感染症，重篤な感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象，注射部位反応。なお，有害事象と治験薬の因果関係は，関連なし（Not Related），多分なし（Doubtful），可能性小（Possible），可能性大（Probable），ほぼ確実（Very likely）の 5 段階で評価し，関連なし又は多分なしと判断された事象を「関連性なし」，それ以外を「関連性あり」とした。

・ 注目すべき有害事象

– 重篤な感染症，悪性腫瘍，アナフィラキシー反応及び遅発性の過敏症反応（血清病様反応），結核及び日和見感染，重篤な主要心血管イベント（MACE），重篤な神経疾患

・ 部分集団解析（潰瘍性大腸炎の被験者）

– 人口統計学的特性，潰瘍性大腸炎の疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬又は潰瘍性大腸炎に対する前治療歴の違いが安全性に及ぼす影響

・ キャリーオーバー効果

– 潰瘍性大腸炎に対する本剤の静脈内投与による寛解導入療法がキャリーオーバー効果によって寛解維持療法の安全性に及ぼす影響

(1) 有害事象の解析

1) データ収集方法

a) 有害事象

有害事象は試験ごとに収集し，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に従って分類した。MedDRA の version は，本 2.7.4 及び寛解維持試験の治験総括報告書（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR）では version 21.0，寛解導入試験の治験総括報告書（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec3.11.2.9.1）では version 20.0 を用いた。各有害事象は，治験担当医師により重篤度，重症度及び因果関係が判断され，持続期間及び治験薬の処置が記録された。有害事象の詳細は各治験総括報告書に要約した。さらに，感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，注射部位反応及び静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象について以下のとおり分類した。

<u>感染症</u>

感染症は 2 つの方法で解析した。比較的よくみられる有害事象，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の解析は，MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される感染症に基づいて実施した。器官別又は症候群別有害事象（感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，重篤な感染症），寛解導入試験の安全性評価の最終来院までの安全性，寛解導入試験及び寛解維持試験の併合データ，並びに特別な患者集団及び状況下における安全性（内因性要因及び外因性要因）の解析は，治験担当医師が判断し，電子症例報告書（eCRF）に感染症として記録されたデータに基づいて実施した。ただし，治験担当医師が判断した感染症は，MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定されない。

経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症

治験担当医師は感染症と判断した有害事象に対する経口又は非経口の抗菌薬の投与の有無をeCRFに記録した。これらの記録に基づき，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症と判断された有害事象を収集した。

静脈内投与後1時間以内に発現した有害事象

治験薬の静脈内投与中及び投与後1時間以内に発現したすべての有害事象（臨床検査値異常を除く）は，静脈内投与後1時間以内に発現した有害事象として取り扱った。治験総括報告書で当該有害事象を「インフュージョンリアクション」と定義している臨床試験もある。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験8週目にclinical responseが得られなかった被験者に対しては，盲検性の維持を目的として，8週目に本剤～6 mg/kg（静脈内投与）＋プラセボ（皮下投与），又は本剤90 mg（皮下投与）＋プラセボ（静脈内投与）を投与した。

注射部位反応

治験担当医師は有害事象について注射部位反応であるか否かを判断し，eCRFに記録した。注射部位反応であると判断した場合，当該来院時に治験薬（本剤又はプラセボ）投与によって反応が認められた具体的な注射部位を特定した。

注射部位反応が具体的に本剤又はプラセボのどちらに関連するか（プラセボに対する注射部位反応，本剤に対する注射部位反応，本剤又はプラセボのいずれかに対する注射部位反応）を解析した。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では投与頻度が投与群で異なっていたため，盲検性の維持を目的として，すべての被験者に対して全来院日に治験薬（本剤又はプラセボ）を投与した。

b) 臨床検査値

通常の血液学的検査及び血液生化学検査項目は，各試験で規定された時点で測定された。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）のversion 4.03に従い，臨床検査値のグレードを評価した。試験期間中に認められたすべての臨床検査値異常については，治験担当医師に見解を求めた。治験担当医師により臨床的に重要と判断された臨床検査値異常は，正常値に回復するまで観察するか，回復が認められず追跡を打ち切る場合はその理由について治験担当医師の見解をeCRFの有害事象記載欄に記録した。

c) 安全性に関連するその他の評価項目

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，安全性評価項目としてバイタルサインを測定した。バイタルサインに関連する有害事象は，通常の有害事象と同様に解析した。

d) 曝露の計算方法

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験での 6 カ月間及び 1 年間の本剤の曝露状況は，本剤の初回から最終投与までの投与間隔に基づいて算出し，また本剤の半減期の約 5 倍に相当する最終投与後の 12 週間も曝露期間に含めた（【2.7.2】）。本剤の初回投与から最終投与までの期間が 14 週間以上である被験者は曝露期間を 6 カ月間以上とし，初回投与から最終投与までの期間が 38 週間以上（2 週間の来院許容期間を考慮）である被験者は曝露期間を 1 年間以上とした。上記の定義は，既承認の適応症である乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）及びクローン病の承認申請時に用いたものと同様である。

e) 発現時期別の有害事象

有害事象の時期別発現割合を，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で治験薬が投与された被験者を対象に，0～8 週目（寛解導入試験のプラセボ対照期），9～20 週目（寛解維持試験 0～12 週目），21～32 週目（寛解維持試験 13～24 週目），33～52 週目（寛解維持試験 25～44 週目）の 4 期間に区分して解析した。

- 0～8 週目：寛解導入試験で治験薬が投与された被験者
  - プラセボ群：初回投与でプラセボが投与された被験者
  - 本剤群：初回投与で本剤が投与された被験者
- 9 週目以降：各期間の開始時に試験を継続していた被験者
  - プラセボ群：寛解導入試験及び寛解維持試験を通して，プラセボの皮下投与のみ受けた被験者
  - 本剤群：寛解導入試験及び寛解維持試験を通して，本剤が 1 回以上投与された被験者（9～20 週目には，寛解導入試験 0 週目にプラセボが投与され，8 週目に clinical response が得られず本剤～6 mg/kg が投与された被験者が含まれる）

2) 有害事象のデータ提示

有害事象の解析（有害事象，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，感染症，重篤な感染症，注射部位反応，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象）には，以下のデータを用いた（2.7.4.1.1.4(1)）。

- 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験［以下，潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）］
- クローン病患者を対象とした第 III 相試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）［以下，クローン病（第 III 相併合）］
- 炎症性腸疾患（第 III 相併合）
- 全適応症対象集団

なお，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験は単回静脈内投与であり，治験薬の投与中止に至った有害事象は該当しないため，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期では治験薬の投与中止に

至った有害事象の解析は実施していない。したがって，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）及び全適応症対象集団のプラセボ対照期のデータでは，治験薬の投与中止に至った有害事象は要約していない。

本 2.7.4 での留意点を以下に示す。

- 潰瘍性大腸炎の患者集団に対する安全性を評価する主要な解析は，治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者での寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）及び寛解維持試験で再ランダム化された対象集団での寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）の解析である。
- 有害事象発現時に投与していた治験薬又はその他のデータ取扱い規定に基づき，被験者を複数の投与群に含め，解析することがある。

a) 潰瘍性大腸炎並びに炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）

潰瘍性大腸炎（第 III 相併合），クローン病（第 III 相併合）並びにこれらを併合した炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータを以下の期間別に解析した（2.7.4.1.1.2，2.7.4.1.1.3(1)）。

- 寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）
- 寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）
- 寛解導入試験及び寛解維持試験の併合（寛解導入試験 0 週目から寛解維持試験 44 週目）

主要な解析は，潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）並びに炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータから，寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週）では治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者のデータを，寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週）では寛解維持試験で再ランダム化された対象集団のデータを用いて実施した。

① 寛解導入試験

寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）の安全性を評価するため，治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者の以下のデータに基づき解析した。

- 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験
- クローン病の寛解導入試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験）［以下，クローン病の寛解導入試験（第 III 相併合）］
- 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象とした第 III 相試験の併合［以下，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）］

寛解導入試験の観察期間はいずれの試験も同程度であるため，解析結果は各投与群で有害事象が認められた被験者の割合で示した。

用量による影響を評価するため，プラセボ群，130 mg 群及び～6 mg/kg 群について記述的に解析した。潰瘍性大腸炎及びクローン病，並びに炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のデータにおける各投与群を以下に示す。

・ プラセボ群

・ 130 mg 群

・ ～6 mg/kg 群（体重別用量）

  － 本剤 260 mg（体重 55 kg 以下）

  － 本剤 390 mg（体重 55 kg 超 85 kg 以下）

  － 本剤 520 mg（体重 85 kg 超）

・ 本剤併合（本剤 2 投与群の合計）

寛解導入試験のプラセボ対照期は観察期間が比較的短いため，悪性腫瘍のような潜伏期間が長い有害事象の検出には限界がある。

さらに，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験について，安全性評価の最終来院（治験薬最終投与の 20 週後）までの安全性データを解析した。寛解維持試験に移行しなかった被験者は，治験薬最終投与の約 20 週後に安全性評価の最終来院を実施した。本解析では，有害事象が認められた被験者は当該有害事象の発現時に投与されていた治験薬に基づいて 1 つの投与群に含められるため，同一被験者が表中の複数のカラムに重複して含まれる可能性がある。また，clinical response が得られなかった被験者は寛解導入試験 8 週目に本剤の投与を受けたため，寛解導入試験 8 週目以降はプラセボ対照がないことから，本解析の解釈には留意が必要である。

② 寛解維持試験

寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）の安全性を評価するため，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者の以下のデータに基づき解析した。

・ 潰瘍性大腸炎の寛解維持試験

・ クローン病の寛解維持試験（CRD3003 試験）

・ 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象とした第 III 相試験の併合［以下，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）］

有害事象が認められた被験者の割合とともに，対象疾患ごとの試験の観察期間の違いを調整するため，観察期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

クローン病の寛解維持試験では，用量調節を行った被験者の response が消失した時点までのデータが含まれる。潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，response の消失が認められた被験者のデータを打ち切らなかった（2.7.4.1.1.3(1)）。

用量による影響を評価するため，プラセボ群，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群について記述的に解析した。潰瘍性大腸炎及びクローン病，並びに炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）のデータにおける各投与群を以下に示す。

・ プラセボ群：寛解導入試験で本剤投与により clinical response が得られた被験者かつ寛解維持試験への移行前にプラセボ群に再ランダム化された被験者

・ 90 mg q12w 群

・ 90 mg q8w 群

・ 本剤併合（本剤 2 投与群の合計）

ランダム化治療中止試験でみられるように，本剤群の被験者と比較して，プラセボ群の被験者は疾患の悪化により投与中止後により多くの救済薬を使用すると考えられることから，本解析の解釈には留意が必要である。また，寛解維持試験でプラセボ群に再ランダム化された被験者は，寛解導入試験で本剤が投与されている。

寛解維持試験で再ランダム化されなかった対象集団，すなわち寛解導入試験の placebo-reponder 及び delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）の安全性データは，本 2.7.4 では簡潔に記載し，詳細を寛解維持試験の治験総括報告書（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.1）に示した。

また，潰瘍性大腸炎に対する本剤の全般的な安全性を評価するため，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で本剤が投与されたすべての被験者に認められた有害事象について，再ランダム化された被験者及び再ランダム化されなかった被験者のデータを併合し，本 2.7.4 で簡潔に記載し，詳細を寛解維持試験の治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.1）。

③ 寛解導入試験及び寛解維持試験の併合データ（1 年間）

潰瘍性大腸炎及びクローン病，並びに炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）に対する 1 年間の安全性データを評価するため，寛解導入試験（0～8 週目又は 0～16 週目）から寛解維持試験（0～44 週目）までに認められた有害事象について，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者の以下のデータに基づき補助的解析した。

・ 潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）

・ クローン病（第 III 相併合）

・ 炎症性腸疾患（第 III 相併合）

有害事象が認められた被験者の割合とともに，対象疾患ごとの試験の観察期間の違いを調整するため，観察期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

クローン病並びに炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータ解析では，クローン病の寛解維持試験で用量調節を行った被験者に対しては response が消失した時点までのデータが含まれるが，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では用量調節を行わなかった。

用量による影響を評価するため，プラセボ群，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群について記述的に解析した。潰瘍性大腸炎及びクローン病，並びに炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータにおける各投与群を以下に示す。

・ プラセボ群：寛解導入試験で本剤投与により clinical response が得られた被験者かつ寛解維持試験への移行時にプラセボ群に再ランダム化された被験者

・ 90 mg q12w 群

・ 90 mg q8w 群

・ 本剤併合（本剤 2 投与群の合計）

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，0 週目にプラセボの投与を受けた被験者及び 8 週目に clinical response が得られず，本剤の皮下投与を受け，16 週目に再評価された被験者が含まれるため，8 週目以降にプラセボ対照がないことと同様に，寛解導入試験 0 週目から寛解維持試験 44 週目までは真のプラセボ対照がないことから，本併合解析の解釈には留意が必要である。

b) 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）と既承認の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の比較

潰瘍性大腸炎，炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）並びに乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした試験間で安全性データの一貫性を確認するため，補助的解析を実施した。本解析には炎症性腸疾患（全相併合）及び乾癬（全相併合）のデータが含まれる（2.7.4.1.1.4(1)）。有害事象の解析（有害事象，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，感染症，重篤な感染症）は，全適応症対象集団のデータを用いて実施した。本解析は，1 回以上治験薬が投与された被験者のデータに基づき，2 つの期間に分けて実施した。1 つめの解析は，炎症性腸疾患（全相併合），乾癬（全相併合）並びに全適応症対象集団のプラセボ対照期のデータを用いて実施した。2 つめの解析は，炎症性腸疾患（全相併合），乾癬（全相併合）並びに全適応症対象集団の約 1 年間の観察期間のデータを用いて実施した。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，プラセボ対照期には 1 回の静脈内投与しか行わないため，治験薬の投与中止に至った有害事象は当該期間では評価しなかった。クローン病及び乾癬患者を対象とした試験では 1 年を超えるデータがあるが，本解析では潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験とおおよそ同一の期間である約 1 年間の観察期間のデータを用いた。

本解析では，対象疾患ごとの調査期間の違いを調整するため，観察期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

(2) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象［重篤な感染症，結核，日和見感染，アナフィラキシー反応及び遅発性の過敏症反応（血清病様反応），悪性腫瘍，重篤な MACE，重篤な神経疾患］について，追加解析を実施した。これらの注目すべき有害事象は治験依頼者により特定され，炎症性腸疾患（全相併合），乾癬（全相併合）並びに全適応症対象集団のデータでそれぞれ要約した。

重篤な感染症

重篤な感染症について，併合解析では，同一被験者で複数の事象が報告された場合に当該有害事象が同一の事象と考えられるか，真に別々の事象であるかを再検討し，解析した（例えば，同一被験者で穿孔性虫垂炎と腹膜炎が同日の発現日で報告された場合，1 件の事象として集計した）。

悪性腫瘍

子宮頚部上皮内癌及び非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性腫瘍に関して，各適応症での発現割合と一般母集団で予想される発現割合を，外部データベースを用いて比較した。

重篤な主要心血管イベント（MACE）

潰瘍性大腸炎の効能追加にあたり，重篤な MACE（非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中，心血管系の死亡）を評価した。重篤な MACE の判定は，既承認の適応症であるクローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした試験では独立評価委員会により実施したが，クローン病患者を対象とした試験では重篤な MACE の発現件数は少なく，本剤に関連した重篤な MACE のリスク増加のエビデンスは認められていないため［【1.13-1】「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請コモンテクニカルドキュメント（CTD）2.7.4 参照］，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，独立判定ではなく治験依頼者の臨床的な検討によって特定した。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で特定された重篤な MACE は，クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした試験で判定された重篤な MACE と併合して評価した。

1) 注目すべき有害事象のデータ提示

注目すべき有害事象のうち，重篤な感染症，悪性腫瘍及び重篤な MACE は，炎症性腸疾患（全相併合）及び乾癬（全相併合）のデータを用いて，全適応症対象集団のデータとして要約した。本データは以下の期間別に解析した。

- 潰瘍性大腸炎及びクローン病の寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）並びに乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした試験のプラセボ対照期（0～12 週目又は 0～16 週目）
- 1 年間の観察期間

本解析では，対象疾患ごとの試験の観察期間の違いを調整するため，観察期間の 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数を示した。

注目すべき有害事象のうち，結核，日和見感染，重篤な神経疾患，アナフィラキシー反応及び遅発性の過敏症反応（血清病様反応）については，発現がまれであったため，表では要約せず，本 2.7.4 に文章で記載した。

a) プラセボ対照期

有害事象の標準的な解析のデータを示した（2.7.4.1.1.5(1)2)b)）。

b) 約 1 年間の観察期間

有害事象の標準的な解析のデータを示した（2.7.4.1.1.5(1)2)b)）。

(3) 部分集団解析

1) データ収集方法

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験における安全性データの部分集団解析は，以下の期間別に実施した。

- 治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者での寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）
- 寛解維持試験で再ランダム化された対象集団での寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）

本項で集計した感染症は，治験担当医師が判断し，eCRF に感染症として記録された有害事象について示す。したがって，MedDRA で定義された SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定していない（2.7.4.1.1.5(1)1)a)）。

a) 内因性要因：寛解導入試験ベースライン時の人口統計学的特性及び潰瘍性大腸炎の疾患特性

有害事象，重篤な有害事象，又は感染症が 1 件以上認められた被験者の割合を，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期及び寛解維持試験のプラセボ対照期のそれぞれについて，寛解導入試験ベースライン時の内因性要因ごとに要約した。なお，寛解導入試験は治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者，寛解維持試験は再ランダム化された対象集団のデータを用いた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，単回投与の寛解導入試験では該当しないため，寛解維持試験のプラセボ対照期のデータのみを内因性要因ごとに要約した。

以下の内因性要因について解析した。

- 寛解導入試験ベースライン時の人口統計学的特性（性別，人種，年齢，体重）
  - 人種：白人，黒人又はアフリカ系米国人，アジア人，その他
  - 年齢：65 歳未満対 65 歳以上
  - 体重：体重の中央値 71.2 kg 未満対 71.2 kg 以上（寛解導入試験のプラセボ対照期），体重の中央値 70 kg 未満対 70 kg 以上（寛解維持試験のプラセボ対照期）
- 寛解導入試験ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性（重症度，罹患期間，消化管の病変部位）
  - 重症度：中等症（Mayo スコア 6 以上 10 以下）及び重症（Mayo スコア 10 超）
  - 罹患期間：5 年以下，5 年超 15 年以下，15 年超
  - 消化管の病変部位：左側結腸のみ，大腸全体

また，寛解導入試験のプラセボ対照期及び寛解維持試験のプラセボ対照期に認められた有害事象，重篤な有害事象，及び感染症，並びに寛解維持試験のプラセボ対照期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を，年齢の部分集団（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上）ごとに要約した。

b) 外因性要因：寛解導入試験ベースライン時の潰瘍性大腸炎に対する併用療法及び生物学的製剤治療無効歴

有害事象，重篤な有害事象，及び感染症が認められた被験者の割合を，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期及び寛解維持試験のプラセボ対照期のそれぞれについて，寛解導入試験ベースライン時の外因性要因ごとに要約した。なお，寛解導入試験は治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者，寛解維持試験は再ランダム化された対象集団のデータを用いた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，単回投与の寛解導入試験では該当しないため，寛解維持試験のプラセボ対照期のデータのみを外因性要因ごとに要約した。

以下の外因性要因について解析した。

- ベースライン時の免疫調節薬治療：6-メルカプトプリン（6-MP），アザチオプリン（AZA）又はメトトレキサート（MTX）の使用：有無
- ベースライン時の経口コルチコステロイド（ブデソニド又はジプロピオン酸ベクロメタゾンを含む）治療：有無
- 生物学的製剤治療無効歴［潰瘍性大腸炎治療で承認された用量の 1 剤以上の抗腫瘍壊死因子（TNF）薬又はベドリズマブ（インテグリン受容体拮抗薬）を過去に投与されたものの，いずれも初期に一次無効であったか，初期に response を示したもののその後 response が消失したか，これらの薬剤に対して忍容性がなかった］：有無
  - 生物学的製剤治療無効歴のある被験者：抗 TNF 薬無効，ベドリズマブ無効，抗 TNF 薬及びベドリズマブのいずれも無効
  - 生物学的製剤治療無効歴のない被験者：未治療，既投与（ただし，無効を除く）

2) 部分集団解析のデータ提示

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験のデータを解析した。

a) 寛解導入試験

① 内因性要因及び外因性要因

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）について，治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者のデータを用いて部分集団解析を実施し，以下の投与群ごとに有害事象，重篤な有害事象，又は感染症の発現割合を示した。

- プラセボ群
- 本剤併合：130 mg 群及び～6 mg/kg 群の併合

b) 寛解維持試験

① 内因性要因及び外因性要因

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）について，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団のデータを用いて部分集団解析を実施し，以下の投与群ごとに観察期間の 100 人年あたりの有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数を示した。

・ プラセボ群

・ 本剤併合：90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群の併合

(4) キャリーオーバー効果

本剤の寛解導入療法［本剤 130 mg（寛解導入試験 0 週目），本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 0 週目），プラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 8 週目）］がキャリーオーバー効果によって寛解維持療法期間中の安全性に影響を及ぼした可能性を評価するため，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団（2.7.4.1.1.2(1)2)）について補助的解析を実施した。安全性のデータは，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，感染症，重篤な感染症，悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）及び死亡について要約し，寛解維持試験 0～8 週目のデータを用いて，寛解導入療法での投与方法ごとに，有害事象の発現割合を示した。寛解維持試験 8 週目は，寛解導入試験での本剤の静脈内投与から本剤の半減期の約 5 倍の期間に相当するため，データ収集のカットポイントとして選択した。本剤による寛解維持療法（90 mg q8w 又は q12w）は，いずれも 8 週目以前の本剤の投与が 1 回であることから合算した。

データは以下の投与群ごとに解析した。

・ 以下の寛解導入療法後のプラセボ皮下投与による寛解維持療法：

  – 130 mg 群

  – ～6 mg/kg 群

  – プラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 8 週目）群

  – ～6 mg/kg 併合群［～6 mg/kg 群及びプラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg 群（寛解導入試験 8 週目）の併合］

・ 以下の寛解導入療法後の本剤皮下投与による寛解維持療法：

  – 130 mg 群

  – ～6 mg/kg 群

  – プラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 8 週目）群

  – ～6 mg/kg 併合群［～6 mg/kg 群及びプラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg 群（寛解導入試験 8 週目）の併合］

(5) 統計解析

安全性の解析は，1 回以上治験薬が投与されたすべての被験者を対象として実施した。被験者の再ランダム化が可能であったため，同一被験者が表中の複数のカラムに重複して含まれる可能性がある。安全性について，有害事象が認められた被験者の割合を要約した。

特定の有害事象が認められた被験者の割合は，観察期間又は曝露期間が長くなるほど高くなる可能性があるため，投与群間の有害事象の発現割合の比較には交絡が存在する可能性がある。このため，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期のデータ，炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータ，並びに全適応症対象集団（全相併合）のデータを比較解析し，観察期間中の安全性データを 100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数に基づいて評価して対象疾患の試験ごとの観察期間の違いを調整した。発現がまれであった有害事象の 100 人年あたりの発現例数又は発現件数の推定精度を示すため，95%信頼区間（CI）を算出した。

カテゴリカルデータについては例数及び割合を示し，連続変数については記述統計量（平均値，中央値，標準偏差，四分位範囲，範囲）により要約した。

本 2.7.4 では，各解析対象集団について，表 2.7.4.1-3 に示した略称を用いて記載する。

表 2.7.4.1-3 解析対象集団

解析対象集団	本 2.7.4 で使用する略称
主要な解析対象集団：潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 8 週目に clinical response が得られ，寛解維持試験で再ランダム化された被験者	潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された対象集団
潰瘍性大腸炎患者を対象とした UCO3001 試験（寛解導入試験及び寛解維持試験）	潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）
クローン病患者を対象とした第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験）	クローン病の寛解導入試験（第 III 相併合）
クローン病患者を対象とした第 III 相試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）	クローン病（第 III 相併合）
潰瘍性大腸炎の UCO3001 寛解導入試験，クローン病の寛解導入試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験）	炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）
潰瘍性大腸炎の UCO3001 寛解維持試験，クローン病の寛解維持試験（CRD3003 試験）	炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）
炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象とした第 III 相試験（UCO3001 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）	炎症性腸疾患（第 III 相併合）
クローン病患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験），潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相 UCO3001 試験	炎症性腸疾患（全相併合）
乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験（C0379T04 試験，C0743T08 試験，C0743T09 試験，C0743T12 試験，C0743T10 試験，CNTO1275PSA3001 試験，CNTO1275PSA3002 試験）	乾癬（全相併合）
炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）並びに乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験の併合対象集団	全適応症対象集団（全相併合）

2.7.4.1.1.6 重篤な有害事象の文章による説明

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で本剤が投与された被験者に認められた重篤な有害事象等について，データベース固定前に報告されたデータに基づく叙述を各治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

また，進行中の潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で，寛解維持試験 44 週目のデータベース固定から 2018 年 10 月 1 日時点までに認められた 1 例の死亡についての叙述を Integrated Summary of Safety（ISS）に記載した（【5.3.5.3.1】ISS/AppA）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で認められた重篤な有害事象（日本人のみ）の叙述を【2.7.6.2.3】に記載した。

2.7.4.1.1.7 本剤の Adverse Drug Reaction（ADR）の解析

海外では，本剤の安全性データを継続して評価するため，ファーマコビジランスプログラムにより臨床試験データ，レジストリー，観察データ，製造販売後調査によって収集されたデータ及び公表文献を含む様々な資料から有害事象に関する情報を収集している。また，安全性への影響を示唆する事象を特定するため，事象の個別及び全体的な医学的評価をリアルタイム及び定期的に実施している。

本剤の臨床試験データは定期的に再検討されている。すべての重篤な有害事象及び有害事象はメディカルモニター（盲検試験の場合）及び独立データモニタリング委員会（非盲検試験の場合）によってリアルタイムに確認され，データベース固定後又は盲検解除後に，安全性を検討するチームが全体を再評価した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験では，クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬の承認申請時と同様の方法で ADR を特定した。本評価では，主要なデータとして潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者及び寛解維持試験で再ランダム化された対象集団のデータを用いた。潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験のデータを用いて可能性のある ADR を特定した後，クローン病のみのデータ，炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータ，並びに全適応症対象集団のデータを用いて検討した。

ADR の ICH E6 の定義を使用して，潰瘍性大腸炎及びクローン病，並びに尋常性乾癬及び関節症性乾癬の臨床データで蓄積されたエビデンスの重要度に基づき，本剤投与と有害事象に合理的な関連性があると考えられる場合，当該有害事象を ADR として特定した。有害事象が ADR と特定されるかどうかを判断する際は，以下の要因を考慮した。

1. 有害事象の重篤度
2. 報告される頻度
3. 本剤の有害事象の発現割合が，プラセボの発現割合を上回るかどうか
4. 用量反応性の程度
5. 本剤の薬理学的特性と有害事象の関連の程度
6. 本剤の曝露時期と有害事象発現時期

7. 投与中止後の経過及び再投与後の経過に関する情報（本剤の半減期を考慮）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）では，本剤は 825 例に投与された。このうち，少なくとも 1 年間の本剤の曝露を受けた被験者は 442 例であり，これは ICH で定められた曝露の最低条件を上回った（表 2.7.4.1-4）。

表 2.7.4.1-4 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の 1 年間[a]の観察期間における本剤の投与期間及び投与量の要約（全体集団：本剤が投与された被験者）

	Ustekinumab[b]
Subjects treated with ustekinumab	825
Duration of ustekinumab exposure	
Single IV	825 (100.0%)
At least 6 months[c]	491 (59.5%)
At least 1 year[d]	442 (53.6%)
Avg duration of treatment (weeks)	28.82
Total subject-years of follow-up[e]	627
Total dose (mg)	
N	825
Mean (SD)	587.8 (276.49)
Median	580.0
IQ range	(390.0; 760.0)
Range	(86; 1280)

[a] Through 60 weeks for subjects who entered maintenance at Week 16 of the CNTO1275UCO3001 induction study
[b] CNTO1275UCO3001 (through induction Week 20 for subjects who did not enter maintenance and did not receive treatment at induction Week 8; through induction Week 28 for subjects who did not enter maintenance and received treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance)
[c] The duration between the first and last ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[d] The duration between the first and last ustekinumab administration was at least 38 weeks.
[e] Through 1 year of treatment, 60 weeks for subjects who entered maintenance at Week 16 of the CNTO1275UCO3001 induction study

Adapted from: [TSFAE12D.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFAE12D.SAS] 14AUG2018, 19:21
[TSFEXP01D.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFEXP01D.SAS] 08NOV2018, 10:36

2.7.4.1.2.1 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）被験者に対する曝露

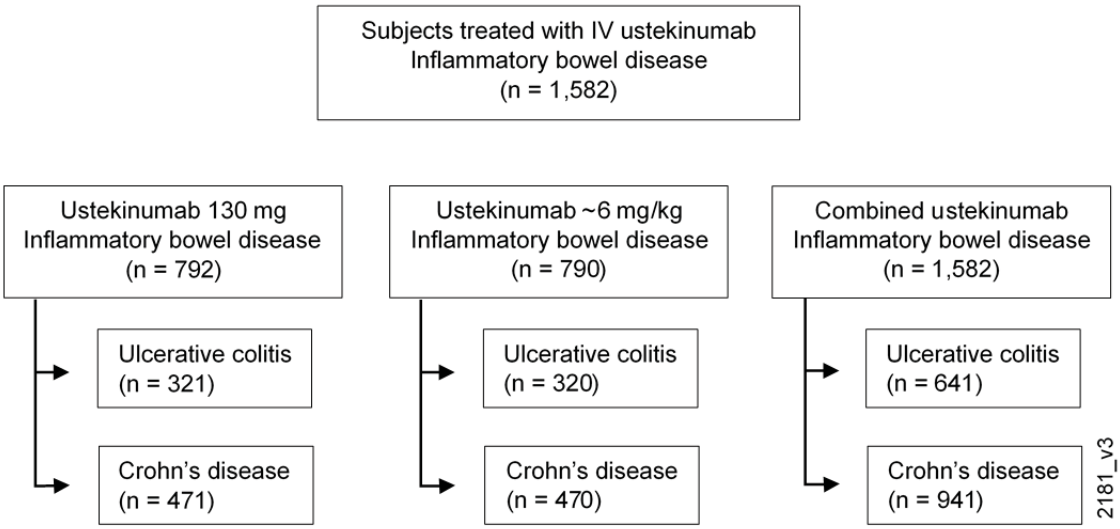
(1) 寛解導入試験

1) 全体集団

本剤による寛解導入療法の安全性は，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期のデータに加え，炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）の寛解導入試験（第 III 相併合）のデータを用いて評価した。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，641 例が 0 週目に本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，130 mg 群 321 例，～6 mg/kg 群 320 例であった（図 2.7.4.1-3）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）では，1582 例が 0 週目に本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，130 mg 群 792 例，～6 mg/kg 群 790 例であった（図 2.7.4.1-3）。



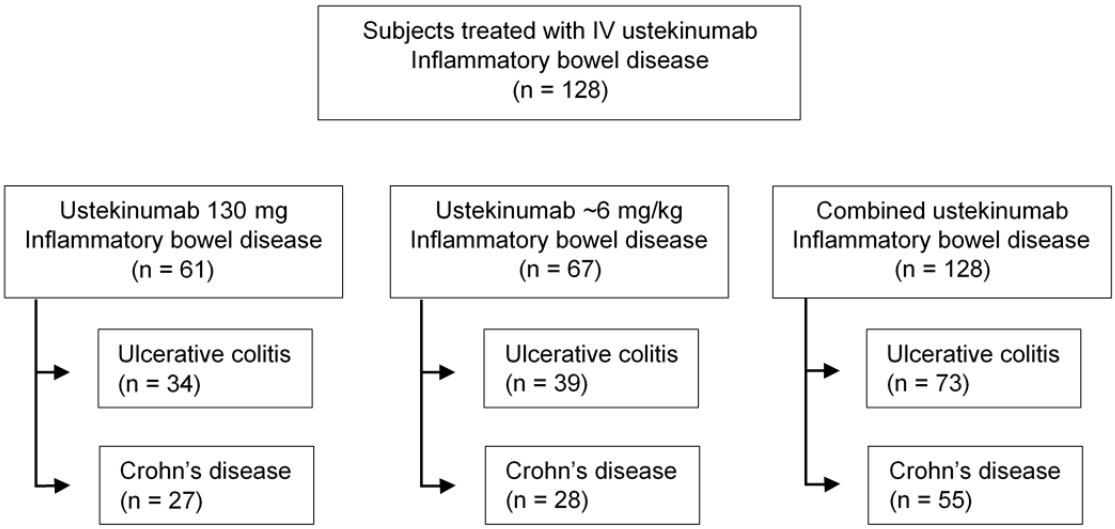
[a] Ulcerative colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
Adapted from [FSFEXP01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\FSFEXP01A.SAS] 14AUG2018, 19:17

図 2.7.4.1-3 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）[a] 0 週目に投与された本剤の投与状況の要約（全体集団：本剤が投与された被験者）

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，日本人被験者 73 例が 0 週目に本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，130 mg 群 34 例，～6 mg/kg 群 39 例であった（図 2.7.4.1-4）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）では，日本人被験者 128 例が 0 週目に本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，130 mg 群 61 例，～6 mg/kg 群 67 例であった（図 2.7.4.1-4）。



[a] Ulcerative colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
Adapted from [FJPSFEXP01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\FJPSFEXP01A.SAS] 19NOV2018, 02:56

図 2.7.4.1-4 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）[a] 0 週目に投与された本剤の投与状況の要約（日本人集団：本剤が投与された被験者）

(2) 寛解維持試験

1) 全体集団

本剤による寛解維持療法の安全性は，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験のプラセボ対照期のデータに加え，炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）の寛解維持試験（第 III 相併合）のデータを用いて評価した。本解析は，各寛解維持試験で再ランダム化された対象集団に基づき実施した。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，再ランダム化された被験者のうち 348 例が本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 176 例，90 mg q12w 群 172 例であった。348 例のうち，317 例（91.1%）が本剤の皮下投与を 6 カ月間以上受けた（表 2.7.4.1-5）。また，再ランダム化されなかった被験者のうち 157 例が寛解維持試験で本剤の投与を受けた。寛解維持試験で本剤が投与された被験者は，505 例であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Table 17）。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）では，各試験で再ランダム化された被験者のうち 611 例が本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 307 例，90 mg q12w 群 304 例であった。611 例のうち，548 例（89.7%）が本剤の皮下投与を 6 カ月間以上受けた（表 2.7.4.1-5）。

各寛解維持試験で再ランダム化された対象集団における 0～44 週目の安全性データでは，潰瘍性大腸炎の被験者と比較してクローン病の被験者で曝露期間が短かった。これは，クローン病の寛解維持試験では用量調節時点でデータを打ち切ったためと考えられる。曝露期間の違いを調整するため，これらのデータは 100 人年あたりの有害事象の発現例数で示した。補助的解析として，100 人年あたりの有害事象の発現例数及び発現件数も示した。

表 2.7.4.1-5 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）[a]における本剤による皮下投与の投与期間及び投与量の要約

（全体集団：各試験で再ランダム化後に本剤が投与された被験者）

	Ulcerative Colitis			Crohn's Disease			Inflammatory Bowel Disease		
	Ustekinumab			Ustekinumab			Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	90 mg SC q12w[c]	90 mg SC q8w	Combined[d]	90 mg SC q12w[c]	90 mg SC q8w	Combined[d]
Subjects treated	172	176	348	132	131	263	304	307	611
Duration of SC ustekinumab exposure									
At least 6 months[b]	153 (89.0%)	164 (93.2%)	317 (91.1%)	91 (68.9%)	116 (88.5%)	231 (87.8%)	244 (80.3%)	280 (91.2%)	548 (89.7%)
Avg duration of treatment (weeks)	32.53	37.29	34.94	26.52	34.44	33.33	29.92	36.07	34.24
Total dose (mg)									
N	172	176	348	132	131	263	304	307	611
Mean (SD)	331.2 (73.94)	505.2 (106.21)	419.2 (126.39)	285.0 (107.91)	473.4 (135.16)	408.6 (132.44)	311.2 (92.99)	491.6 (120.26)	414.6 (129.03)
Median	360.0	540.0	360.0	360.0	540.0	360.0	360.0	540.0	360.0
IQ range	(360.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)	(180.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)	(360.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)
Range	(90; 360)	(90; 540)	(90; 540)	(90; 360)	(90; 540)	(90; 540)	(90; 360)	(90; 540)	(90; 540)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001 maintenance study; Crohn's: CNTO1275CRD3003.
[b] The duration between the first and last SC ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[d] From the first ustekinumab dose onward, including data after the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.

[TSFEXP01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFEXP01B.SAS] 14AUG2018, 19:22

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，再ランダム化された日本人被験者のうち 39 例が本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 20 例，90 mg q12w 群 19 例であった。39 例のうち，35 例（89.7%）が本剤の投与を 6 カ月間以上受けた（表 2.7.4-付録-1）。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）では，各試験で再ランダム化された日本人被験者のうち 56 例が本剤の投与を受けた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 29 例，90 mg q12w 群 27 例であった。56 例のうち，50 例（89.3%）が本剤の投与を 6 カ月間以上受けた（表 2.7.4-付録-1）。

(3) 全般的な曝露状況（寛解導入試験と寛解維持試験の併合）

1) 全体集団

本剤による寛解導入試験 0 週目から寛解維持試験 44 週目の安全性は，潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）のデータに加え，炎症性腸疾患（第 III 相併合）のデータを用いて評価した。本補助的解析は，各寛解維持試験で再ランダム化された対象集団のデータに基づき実施した（2.7.4.2.1.8）。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で，本剤群に 348 例が割り付けられた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 176 例，90 mg q12w 群 172 例であった（表 2.7.4.1-6）。人年単位に換算した本剤曝露量は 350 人年であった（表 2.7.4-付録-2）。348 例のうち，本剤の投与期間（静脈内投与及び皮下投与の両方を含む）が 6 カ月間以上の被験者は 334 例（96.0%），1 年間以上の被験者は 305 例（87.6%）であった（表 2.7.4.1-6）。

炎症性腸疾患（第 III 相併合）

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化された対象集団で，本剤群に 611 例が割り付けられた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 307 例，90 mg q12w 群 304 例であった（表 2.7.4.1-6）。人年単位に換算した本剤曝露量は 573 人年であった（表 2.7.4-付録-2）。611 例のうち，本剤の投与期間（静脈内投与及び皮下投与の両方を含む）が 6 カ月間以上の被験者は 585 例（95.7%），1 年間以上の被験者は 517 例（84.6%）であった（表 2.7.4.1-6）。

各寛解維持試験で再ランダム化された対象集団における寛解導入試験と寛解維持試験の併合安全性データでは，潰瘍性大腸炎の被験者と比較してクローン病の被験者で曝露期間が短かった。これは，クローン病の寛解維持試験では用量調節時点でデータを打ち切ったためと考えられる。

表 2.7.4.1-6 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）[a]における本剤による静脈内投与及び皮下投与の投与期間及び投与量の要約

（全体集団：各試験で再ランダム化後に本剤が投与された被験者）

	Ulcerative Colitis			Crohn's Disease			Inflammatory Bowel Disease		
	Ustekinumab			Ustekinumab			Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	90 mg SC q12w[d]	90 mg SC q8w	Combined[e]	90 mg SC q12w[d]	90 mg SC q8w	Combined[e]
Subjects treated	172	176	348	132	131	263	304	307	611
Duration of IV and SC ustekinumab exposure									
At least 6 months[b]	162 (94.2%)	172 (97.7%)	334 (96.0%)	110 (83.3%)	125 (95.4%)	251 (95.4%)	272 (89.5%)	297 (96.7%)	585 (95.7%)
At least 1 year[c]	146 (84.9%)	159 (90.3%)	305 (87.6%)	86 (65.2%)	106 (80.9%)	212 (80.6%)	232 (76.3%)	265 (86.3%)	517 (84.6%)
Avg duration of treatment (weeks)	40.70	45.43	43.09	34.64	42.51	41.42	38.07	44.18	42.37
Total dose (mg)									
N	172	176	348	132	131	263	304	307	611
Mean (SD)	635.2 (167.84)	810.9 (172.71)	724.0 (191.46)	551.5 (167.45)	744.0 (191.90)	677.2 (193.61)	598.9 (172.47)	782.3 (183.85)	703.9 (193.63)
Median	620.0	800.0	750.0	489.6	669.6	669.6	610.2	799.2	670.0
IQ range	(490.0; 750.0)	(670.0; 930.0)	(620.0; 880.0)	(489.6; 704.9)	(669.6; 929.7)	(489.6; 839.7)	(489.6; 750.0)	(669.6; 930.0)	(569.7; 880.0)
Range	(220; 880)	(220; 1060)	(220; 1060)	(220; 880)	(220; 1060)	(220; 1060)	(220; 880)	(220; 1060)	(220; 1060)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001, CNTO1275CRD3002 and CNTO1275CRD3003.
[b] The duration between the first IV and last SC ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[c] The duration between the first IV and last SC ustekinumab administration was at least 38 weeks.
[d] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[e] From the first ustekinumab dose onward, including data after the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.

[TSFEXP02C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFEXP02C.SAS] 14AUG2018, 19:22

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で，本剤群に日本人 39 例が割り付けられた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 20 例，90 mg q12w 群 19 例であった（表 2.7.4-付録-3）。人年単位に換算した本剤曝露量は 38 人年であった（表 2.7.4-付録-4）。39 例のうち，本剤の投与期間（静脈内投与及び皮下投与の両方を含む）が 6 カ月間以上の被験者は 37 例（94.9%），1 年間以上の被験者は 34 例（87.2%）であった（表 2.7.4-付録-3）。

炎症性腸疾患（第 III 相併合）

各寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で，本剤群に日本人 56 例が割り付けられた。投与量別の内訳は，90 mg q8w 群 29 例，90 mg q12w 群 27 例であった（表 2.7.4-付録-3）。人年単位に換算した本剤曝露量は 53 人年であった（表 2.7.4-付録-4）。56 例のうち，本剤の投与期間（静脈内投与及び皮下投与の両方を含む）が 6 カ月間以上の被験者は 53 例（94.6%），1 年間以上の被験者は 48 例（85.7%）であった（表 2.7.4-付録-3）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）の併合解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 寛解導入試験

1) 全体集団

0 週目の人口統計学的特性，疾患特性，併用薬及び前治療歴を，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及びクローン病の寛解導入試験でランダム化された被験者について示し，加えて炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のデータも示した。人口統計学的特性，併用薬及び前治療歴は，潰瘍性大腸炎及びクローン病の被験者間で同様であったため，主に潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のデータに加えて炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のデータに基づく結果を以下に記載した。ただし，疾患特異的なベースライン時の疾患特性［例：潰瘍性大腸炎の Mayo スコア，クローン病の Crohn’s Disease Activity Index（CDAI）スコア］は除いた。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，被験者の 60.6%が男性，76.0%が白人であった。年齢の中央値は 41.0 歳，体重の中央値は 71.2 kg であった。炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）では，被験者の 51.0%が男性，81.1%が白人であった。年齢の中央値は 38.0 歳，体重の中央値は 70.0 kg であった。男性の割合は，クローン病の寛解導入試験と比較して潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で高かった（潰瘍性大腸炎：60.6%，クローン病：44.5%）（表 2.7.4-付録-5）。

潰瘍性大腸炎の被験者では，罹患期間の中央値は 5.97 年，Mayo スコアの中央値は 9.0 であり，45.7%が大腸全体（左側結腸に限らない）に潰瘍性大腸炎を有していた。クローン病の被験者では，罹患期間の中央値は 8.81 年，CDAI スコアの中央値は 306.0 であり，63.2%が回腸及び大腸にクローン病を有していた（表 2.7.4-付録-6）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 0 週目で，被験者の 52.3%がコルチコステロイド，28.3%が免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX），69.0%がアミノサリチル酸を併用していた。被験者の 94.0%は前治療を受けており，コルチコステロイド又は免疫調節薬では効果不十分又は忍容性がなかった。0 週目に生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がなかった被験者は 51.1%であった（表 2.7.4-付録-7）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）0 週目で，被験者の 46.9%がコルチコステロイド，30.8%が免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX），46.3%がアミノサリチル酸を併用していた。被験者の 93.8%は前治療を受けており，コルチコステロイド又は免疫調節薬では効果不十分又は忍容性がなかった。0 週目に生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がなかった被験者は 53.0%であった（表 2.7.4-付録-7）。

コルチコステロイド及びアミノサリチル酸を併用していた被験者の割合は，クローン病の寛解導入試験よりも潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で高かったが，免疫調節薬を併用していた被験者の割合は両試験で同程度であった。一方，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，クローン病の寛解導入試験と比較して免疫調節薬のみ又はコルチコステロイドとの併用で効果不十分又は忍容性がなかった被験者が少なかった。前治療の生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がなかった被験者の割合は潰瘍性大腸炎とクローン病の寛解導入試験で同程度であった。ただし，生物学的製剤治療無効歴のない被験者のうち，潰瘍性大腸炎の試験の被験者では，クローン病の試験の被験者と比較して生物学的製剤未治療の被験者が多かった。これはクローン病の試験では生物学的製剤で治療されるも，効果不十分又は忍容性がないと判断された治療記録がない被験者が多かったことを示している。少なくとも 1 剤の抗 TNF 薬に対して効果不十分又は忍容性がないと判断された被験者の割合も両試験で同程度であった。ベドリズマブが承認される前に実施されたクローン病の寛解導入試験と異なり，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，ベドリズマブで効果不十分又は忍容性がない被験者も組み入れられた。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，日本人 107 例がランダム化された。このうち，64.5%は男性であり，年齢の中央値は 41.0 歳であった。体重の中央値は 60.4 kg であった。炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）では，日本人 189 例のうち，65.6%は男性であり，年齢の中央値は 37.0 歳であった。体重の中央値は 58.1 kg であった（表 2.7.4-付録-8）。

ベースライン時の疾患特性については，潰瘍性大腸炎の被験者では，罹患期間の中央値は 6.50 年，Mayo スコアの中央値は 8.0 であり，59.8%が大腸全体（左側結腸に限らない）に潰瘍性大腸炎を有していた。クローン病の被験者では，罹患期間の中央値は 6.50 年，CDAI スコアの中央値は 295.5 であり，67.1%が回腸及び大腸にクローン病を有していた（表 2.7.4-付録-9）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 0 週目で，被験者の 38.3%がコルチコステロイド，53.3%が免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX），87.9%がアミノサリチル酸を併用していた。被験者の 85.0%は前治療を受けており，コルチコステロイド又は免疫調節薬では効果不十分又は忍容性がなかった。0 週目に生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がなかった被験者は 62.6%であった（表 2.7.4-付録-10）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）0 週目で，被験者の 32.8%がコルチコステロイド，53.4%が免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX），83.6%がアミノサリチル酸を併用していた。被験者の 79.4%は前治療を受けており，コルチコステロイド又は免疫調節薬では効果不十分又は忍容性がなかった。0 週目に生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がなかった被験者は 65.1%であった（表 2.7.4-付録-10）。

(2) 寛解維持試験

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された被験者について，寛解導入試験 0 週目の人口統計学的特性，潰瘍性大腸炎の疾患特性，併用薬及び前治療歴は，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験でランダム化された被験者の結果とおおむね同様であった。さらに，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）についても，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）の結果とおおむね同様であった（2.7.4.1.3.1(1)1)）（【5.3.5.3.1】ISS/TSIDEM01b，TSIDEM02b，TSIDEM03b）。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された日本人被験者について，寛解導入試験 0 週目の人口統計学的特性，潰瘍性大腸炎の疾患特性，併用薬及び前治療歴は，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験でランダム化された日本人被験者の結果とおおむね同様であった。さらに，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）についても，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）の結果とおおむね同様であった（2.7.4.1.3.1(1)2)）（【5.3.5.3.3】TJPSIDEM01b，TJPSIDEM02b，TJPSIDEM03b）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 潰瘍性大腸炎並びに炎症性腸疾患（第 III 相併合）

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）に本剤 130 mg，本剤～6 mg/kg 又はプラセボの投与を受けた被験者のデータに加え，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のデータを用いて，寛解導入試験の安全性に対する主要な解析を実施した。

1) 全体集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された 960 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 50.0%，130 mg 群 41.4%，プラセボ群 48.9%であった。発現割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は，～6 mg/kg 群 14.1%，130 mg 群 15.0%，プラセボ群 12.9%であ

り，投与群間で同程度であった。「胃腸障害」の発現割合は，～6 mg/kg 群 12.2%，130 mg 群 13.1%，プラセボ群 13.2%であり，投与群間で同程度であった（表 2.7.4-付録-11）。

「感染症および寄生虫症」で発現割合が高かった有害事象は，上咽頭炎［～6 mg/kg 群 5.6%（18 例），130 mg 群 4.0%（13 例），プラセボ群 2.8%（9 例），以下同順］及び上気道感染［1.3%（4 例），1.9%（6 例），1.3%（4 例）］であった。「胃腸障害」で発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎［2.2%（7 例），2.8%（9 例），5.6%（18 例）］，悪心［2.2%（7 例），2.5%（8 例），2.2%（7 例）］及び腹痛［1.9%（6 例），2.5%（8 例），2.5%（8 例）］であった（表 2.7.4-付録-11）。

寛解導入試験のプラセボ対照期で発現割合が高かった有害事象は，頭痛［4.1%（13 例），6.9%（22 例），4.4%（14 例）］及び上咽頭炎であった。上咽頭炎及び口腔咽頭痛［2.5%（8 例），0.3%（1 例），0.3%（1 例）］を除き，いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象では用量による影響は認められなかった（表 2.7.4-付録-11）。

寛解導入試験では，本剤群の全般的な有害事象の発現プロファイルはプラセボ群の結果とおおむね同様であったが，有害事象が認められた被験者の割合は～6 mg/kg 群及びプラセボ群と比較して 130 mg 群で低かった。SOC 別では投与群間で発現割合の違いは認められず，PT 別では～6 mg/kg 群と比較して 130 mg 群でわずかに発現割合が高い事象が散見されたが，ほとんどの事象は発現割合が低い（3%未満）又は 1 例にのみ認められた有害事象であった（表 2.7.4-付録-11）。

寛解導入試験のプラセボ対照期に認められた PT 別の有害事象について，いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象，いずれかの本剤群で 1%以上 5%未満に認められた有害事象及びいずれかの本剤群で 1%未満に認められた有害事象の要約を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02a，TSFAE03a，TSFAE04a）。

治験薬と関連性がある有害事象

寛解導入試験のプラセボ対照期に治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 13.8%，130 mg 群 11.2%，プラセボ群 11.6%であり，投与群間で同程度であった。最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」［～6 mg/kg 群 3.4%，130 mg 群 3.1%，プラセボ群 2.8%，以下同順］であり，当該 SOC でよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は，悪心［0.3%（1 例），0.9%（3 例），0.9%（3 例）］，腹痛［0.9%（3 例），0.3%（1 例），0.3%（1 例）］及び鼓腸［0.9%（3 例），0.3%（1 例），0.3%（1 例）］であった。次いで，「感染症および寄生虫症」が～6 mg/kg 群 3.1%，130 mg 群 1.9%，プラセボ群 2.5%に認められた。当該 SOC で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は上咽頭炎［1.3%（4 例），0%，0.6%（2 例）］であった（表 2.7.4-付録-12）。

b) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された 2367 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 56.3%，130 mg 群 51.5%，プラセボ群 55.8%であった。発現割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は，～6 mg/kg 群 19.4%，130 mg 群 18.6%，プラセボ群 18.3%であり，

投与群間で同程度であった。「胃腸障害」の発現割合は，～6 mg/kg 群 18.0%，130 mg 群 18.9%，プラセボ群 21.0%であり，投与群間で同程度であった（表 2.7.4-付録-11）。

「感染症および寄生虫症」で発現割合が高かった有害事象は，上咽頭炎（～6 mg/kg 群 5.4%，130 mg 群 4.4%，プラセボ群 4.1%，以下同順）及び上気道感染（2.7%，2.9%，3.1%）であった。「胃腸障害」のうち，本剤群で発現割合が高かった有害事象は，悪心（4.1%，4.4%，3.7%），腹痛（3.8%，2.8%，3.6%）及び嘔吐（3.0%，2.1%，1.7%）であった。「胃腸障害」のうち，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験に組み入れられた被験者では潰瘍性大腸炎（2.2%，2.8%，5.6%）の発現割合が最も高く，クローン病の寛解導入試験（第 III 相併合）に組み入れられた被験者ではクローン病（3.0%，4.7%，7.5%）の発現割合が最も高かった（表 2.7.4-付録-11）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験の結果（2.7.4.2.1.1(1)1)a)）と同様に，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）で最も発現割合が高かった有害事象は頭痛（5.6%，7.8%，6.5%）であり，次いで上咽頭炎であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02a）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期に認められた PT 別の有害事象について，いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象，いずれかの本剤群で 1%以上 5%未満に認められた有害事象及びいずれかの本剤群で 1%未満に認められた有害事象の要約を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02a，TSFAE03a，TSFAE04a）。

治験薬と関連性がある有害事象

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期に治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 17.8%，130 mg 群 16.2%，プラセボ群 18.1%であり，投与群間で同程度であった。最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり，当該 SOC のうち本剤群で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は上咽頭炎［～6 mg/kg 群 1.1%（9 例），130 mg 群 0.6%（5 例），プラセボ群 0.9%（7 例），以下同順］であった。次いで発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」であり，当該 SOC のうち本剤群でよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は，悪心［1.3%（10 例），1.0%（8 例），1.5%（12 例）］及び嘔吐［1.3%（10 例），0.4%（3 例），0.4%（3 例）］であった（表 2.7.4-付録-12）。

2) 日本人集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 107 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 48.7%，130 mg 群 41.2%，プラセボ群 44.1%であった。本剤群で最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり，次いで「血液およびリンパ系障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は，～6 mg/kg 群 20.5%，130 mg 群 20.6%，プラセボ群 11.8%であった。「血液およびリンパ系障害」の発現割合は，～6 mg/kg 群 7.7%，130 mg 群 2.9%，プラセボ群 0%であった（表 2.7.4-付録-13）。

「感染症および寄生虫症」で最も発現割合が高かった有害事象は，上咽頭炎［～6 mg/kg 群 12.8%（5 例），130 mg 群 11.8%（4 例），プラセボ群 2.9%（1 例），以下同順］であった。「血

液およびリンパ系障害」で最も発現割合が高かった有害事象は，貧血［2.6%（1 例），2.9%（1 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-13）。

上咽頭炎，貧血及び頭痛［2.6%（1 例），2.9%（1 例），0%］を除き，本剤群で日本人 2 例以上に認められた有害事象はなかった（表 2.7.4-付録-13）。

治験薬と関連性がある有害事象

寛解導入試験のプラセボ対照期に治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた日本人被験者の割合は，～6 mg/kg 群 7.7%，130 mg 群 2.9%，プラセボ群 8.8%であった。2 例以上に認められた有害事象（PT）はなかった。本剤群で認められた治験薬と関連性がある有害事象は，～6 mg/kg 群では上咽頭炎，そう痒症及びリンパ球減少症（各 2.6%，1 例），130 mg 群ではほてり（2.9%，1 例）であった。プラセボ群で認められた治験薬と関連性がある有害事象は，気管支炎，湿疹及び悪心（各 2.9%，1 例）であった（表 2.7.4-付録-14）。

b) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 189 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 49.3%，130 mg 群 42.6%，プラセボ群 49.2%であった。本剤群で発現割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は，～6 mg/kg 群 19.4%，130 mg 群 19.7%，プラセボ群 13.1%であった。「胃腸障害」の発現割合は，～6 mg/kg 群 11.9%，130 mg 群 3.3%，プラセボ群 11.5%であった（表 2.7.4-付録-13）。

「感染症および寄生虫症」で最も発現割合が高かった有害事象は，上咽頭炎（～6 mg/kg 群 10.4%，130 mg 群 13.1%，プラセボ群 4.9%，以下同順）であった。「胃腸障害」では，上腹部痛（0%，3.3%，0%），齲歯（3.0%，0%，1.6%）及び悪心（0%，3.3%，4.9%）を除き，本剤群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。潰瘍性大腸炎（1.6%）が潰瘍性大腸炎の試験の被験者（プラセボ群）に，クローン病（1.5%，3.3%）がクローン病の試験の被験者（～6 mg/kg 群，プラセボ群）にそれぞれ認められた（表 2.7.4-付録-13）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験における日本人集団の結果（2.7.4.2.1.1(1)2)a)）と同様に，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）で発現割合が高かった有害事象は，上咽頭炎及び頭痛（3.0%，4.9%，1.6%）であった（表 2.7.4-付録-13）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期に認められた PT 別の有害事象について，いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-付録-15 に，いずれかの本剤群で 1%以上 5%未満に認められた有害事象及びいずれかの本剤群で 1%未満に認められた有害事象を【5.3.5.3.3】TJPSFAE03a，TJPSFAE04a に示した。

治験薬と関連性がある有害事象

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期に治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた日本人被験者の割合は，～6 mg/kg 群 9.0%，130 mg 群 6.6%，プラセボ群 13.1%であった。最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」並びに「皮膚および皮下組織障害」であった。治験薬と関連性がある「感染症および寄生虫症」の有害事象は，

～6 mg/kg 群では上咽頭炎，口腔ヘルペス及び外陰部炎（各 1.5%，1 例），プラセボ群では気管支炎（1.6%，1 例）であった。130 mg 群では治験薬と関連性がある「感染症および寄生虫症」の有害事象は認められなかった。治験薬と関連性がある「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は，～6 mg/kg 群ではそう痒症（1.5%，1 例），130 mg 群では異汗性湿疹及び発疹（各 1.6%，1 例），プラセボ群では皮膚炎，湿疹及び多汗症（各 1.6%，1 例）であった（表 2.7.4-付録-14）。

(2) 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）に本剤 90 mg q8w，本剤 90 mg q12w 又はプラセボの投与を受けた被験者のデータに加え，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）の同様なデータを用いて，各試験で再ランダム化された対象集団に基づき，寛解維持試験の安全性に対する主要な解析を実施した（2.7.4.1.1.5(1)2)）。

1) 全体集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 77.3%，90 mg q12w 群 69.2%，プラセボ群 78.9%であった。観察期間の平均値は，90 mg q8w 群 42.2 週間，90 mg q12w 群 41.8 週間，プラセボ群 42.3 週間であり，投与群間で同程度であった（表 2.7.4-付録-16）。

発現割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は，90 mg q8w 群 47.2%，90 mg q12w 群 35.5%，プラセボ群 44.6%であった。「感染症および寄生虫症」で最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎［90 mg q8w 群 14.8%（26 例），90 mg q12w 群 18.0%（31 例），プラセボ群 16.0%（28 例）］であり，本剤群とプラセボ群の発現割合に明らかな差は認められなかった（表 2.7.4-付録-16）。

「胃腸障害」の発現割合は，90 mg q8w 群 31.3%，90 mg q12w 群 29.7%，プラセボ群 39.4%であった。「胃腸障害」で最も発現割合が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎で，発現割合は 90 mg q8w 群（10.2%，18 例）及び 90 mg q12w 群（11.0%，19 例）と比較してプラセボ群（28.6%，50 例）で高かった。「胃腸障害」のその他の有害事象は，いずれの投与群でも発現割合は 5%未満であった（表 2.7.4-付録-16）。

寛解維持試験で認められた SOC 別の有害事象のうち，特に「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「臨床検査」が認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群及びプラセボ群で同程度であり，90 mg q12w 群で低かった。発現頻度の差の原因となるような単一の有害事象又は一定の有害事象の傾向は認められなかった。その一方で，プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が低かった SOC（例：「胃腸障害」，「血液およびリンパ系障害」）もあった（表 2.7.4-付録-16）。SOC 別の有害事象について，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群で重要な違いは認められなかった。

5%以上に認められた有害事象のうち，頭痛が認められた被験者の割合は，プラセボ群（4.0%，7 例）と比較して 90 mg q8w 群（10.2%，18 例）及び 90 mg q12w 群（6.4%，11 例）で高く，用量

による影響が認められた。プラセボ群と比較して 90 mg q8w 群で発現割合が高かったその他の有害事象には，上気道感染，インフルエンザ及び発熱が含まれた（表 2.7.4-付録-16）。

副鼻腔炎が認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 4.0%（7 例），90 mg q12w 群 1.2%（2 例），プラセボ群 1.1%（2 例）であった（表 2.7.4-付録-16）。副鼻腔炎は ADR として特定された（2.7.4.2.4）。

44 週目までに 90 mg q8w 群で有害事象が認められた被験者の割合は，プラセボ群と同程度であったが，90 mg q12w 群では，90 mg q8w 群又はプラセボ群と比較して低かった（表 2.7.4-付録-16）。90 mg q12w 群に再ランダム化された被験者は，90 mg q8w 群及びプラセボ群の被験者と比較してコルチコステロイドを併用していた被験者が少なく（【5.3.5.1.1-2】Attachment TSFAE02D），生物学的製剤治療無効歴のある被験者も少なかった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec4.3.2.1）。これらの所見が，有害事象の発現割合の投与群間差に関連している可能性がある。ただし，これらのデータは 90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群の安全性プロファイルに重要な差があることを示唆するものではない。

100 人年あたりの有害事象が 1 件以上認められた被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの有害事象の発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04b，TSFAE03b）。

治験薬と関連性がある有害事象

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例のうち，44 週目までに治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 26.1%，90 mg q12w 群 17.4%，プラセボ群 28.6%であった。発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は，上咽頭炎［90 mg q8w 群 4.0%（7 例），90 mg q12w 群 1.7%（3 例），プラセボ群 1.1%（2 例），以下同順］であった。「胃腸障害」で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は，潰瘍性大腸炎［1.7%（3 例），2.9%（5 例），6.3%（11 例）］であった（表 2.7.4-付録-17）。

100 人年あたりの治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの治験薬と関連性がある有害事象の発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE07b，TSFAE06b）。

b) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 104.96 例，90 mg q12w 群 97.20 例，プラセボ群 111.10 例であった。観察期間の平均値は 90 mg q8w 群 39.22 週間，90 mg q12w 群 39.60 週間，プラセボ群 37.84 週間であり，投与群間で同程度であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04b）。

有害事象が認められた被験者数（100 人年あたり）が多かった SOC は，「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象が認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 63.49 例，90 mg q12w 群 52.70 例，プラセボ群 62.91 例であった。当該 SOC で最もよく認められた有害事象は上咽頭炎で，発現例数（100 人年あたり）は投

与群間で同程度であった（90 mg q8w 群 17.28 例，90 mg q12w 群 20.74 例，プラセボ群 16.96 例）（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04b）。

「胃腸障害」の有害事象が認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 43.62 例，90 mg q12w 群 45.79 例，プラセボ群 59.35 例であった。当該 SOC で最もよく認められた有害事象は，潰瘍性大腸炎の試験では潰瘍性大腸炎（90 mg q8w 群 12.60 例，90 mg q12w 群 13.74 例，プラセボ群 35.12 例，以下同順）であり，クローン病の試験ではクローン病（18.04 例，17.16 例，23.24 例）であった。いずれも本剤群と比較してプラセボ群で発現例数（100 人年あたり）が多かった。両寛解維持試験でともに 2 番目に多く認められた「胃腸障害」の有害事象は腹痛であり，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）のデータでは，90 mg q8w 群 8.21 例，90 mg q12w 群 7.78 例，プラセボ群 9.37 例であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04b）。

いずれかの投与群で 100 人年あたり 10 例以上に認められた有害事象のうち，頭痛が認められた被験者はプラセボ群（9.82 例）と比較して 90 mg q8w 群（14.25 例）及び 90 mg q12w 群（11.23 例）でわずかに多かった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04b）。

100 人年あたりの有害事象の発現件数（補助的解析）を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE03b）。また，有害事象の発現割合を表 2.7.4-付録-16 に示した。

治験薬と関連性がある有害事象

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例のうち，治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 37.15 例，90 mg q12w 群 27.65 例，プラセボ群 41.05 例であった。発現例数（100 人年あたり）が多かった SOC は「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は上咽頭炎であった（90 mg q8w 群 4.75 例，90 mg q12w 群 2.16 例，プラセボ群 2.23 例，以下同順）。「胃腸障害」で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は悪心（2.16 例，1.73 例，1.78 例）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE07b）。

100 人年あたりの治験薬と関連性がある有害事象の発現件数（補助的解析）を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE06b）。また，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.4-付録-17 に示した。

2) 日本人集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 67 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 80.0%，90 mg q12w 群 78.9%，プラセボ群 92.9%であった。観察期間の平均値は，90 mg q8w 群 40.14 週間，90 mg q12w 群 42.59 週間，プラセボ群 43.11 週間であった（表 2.7.4-付録-18）。

発現割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は，90 mg q8w 群 55.0%，90 mg q12w 群 36.8%，プラセボ群 57.1%であった。当該 SOC で最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎［90 mg q8w 群 35.0%（7 例），90 mg q12w 群 21.1%（4 例），プラセボ群 39.3%（11 例），以下同順］であった（表 2.7.4-付録-18）。

「胃腸障害」の発現割合は，90 mg q8w 群 25.0%，90 mg q12w 群 36.8%，プラセボ群 32.1%であった。当該 SOC で最も発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎［10.0%（2 例），5.3%（1 例），17.9%（5 例）］及び悪心［10.0%（2 例），5.3%（1 例），3.6%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-18）。

頭痛が認められた日本人被験者の割合は，90 mg q8w 群 10.0%（2 例）及び 90 mg q12w 群 10.5%（2 例）であり，プラセボ群では頭痛は認められなかった。また，日本人被験者では副鼻腔炎は認められなかった（表 2.7.4-付録-18）。

治験薬と関連性がある有害事象

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 67 例のうち，治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 15.0%，90 mg q12w 群 5.3%，プラセボ群 17.9%であった。最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった。治験薬と関連性がある「感染症および寄生虫症」の有害事象は，90 mg q8w 群では上咽頭炎及び胃腸炎（各 5.0%，1 例），プラセボ群では上咽頭炎及び帯状疱疹（各 3.6%，1 例）であった。90 mg q12w 群では治験薬と関連性がある「感染症および寄生虫症」の有害事象はなかった（表 2.7.4-付録-19）。

100 人年あたりの治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた日本人被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの治験薬と関連性がある有害事象の発現件数を【5.3.5.3.3】TJPSFAE07b，TJPSFAE06b に示した。

b) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 88 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 110.72 例，90 mg q12w 群 106.42 例，プラセボ群 117.48 例であった。観察期間の平均値は，90 mg q8w 群 38.87 週間，90 mg q12w 群 41.62 週間，プラセボ群 41.50 週間であった（【5.3.5.3.3】TJPSFAE04b）。

発現例数（100 人年あたり）が多かった SOC は，「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象が認められた日本人被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 87.66 例，90 mg q12w 群 55.52 例，プラセボ群 66.57 例であった。当該 SOC で最もよく認められた有害事象は上咽頭炎で，発現例数（100 人年あたり）は 90 mg q8w 群 50.75 例，90 mg q12w 群 27.76 例，プラセボ群 46.99 例であった（【5.3.5.3.3】TJPSFAE04b）。

「胃腸障害」の有害事象が認められた日本人被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 41.52 例，90 mg q12w 群 37.02 例，プラセボ群 39.16 例であった。当該 SOC でよく認められた有害事象は潰瘍性大腸炎（90 mg q8w 群 9.23 例，90 mg q12w 群 4.63 例，プラセボ群 19.58 例，以下同順），下痢（4.61 例，9.25 例，0 例）及び悪心（9.23 例，4.63 例，3.92 例）であった（【5.3.5.3.3】TJPSFAE04b）。

頭痛が認められた日本人被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 13.84 例及び 90 mg q12w 群 23.13 例であり，プラセボ群では頭痛は認められなかった。また，日本人被験者では副鼻腔炎は認められなかった（【5.3.5.3.3】TJPSFAE04b）。

日本人被験者に認められた 100 人年あたりの有害事象の発現件数（補助的解析）を【5.3.5.3.3】TJPSFAE03b に示した。また，有害事象の発現割合を表 2.7.4-付録-18 に示した。

治験薬と関連性がある有害事象

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 88 例のうち，治験薬と関連性がある有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 36.91 例，90 mg q12w 群 4.63 例，プラセボ群 19.58 例であった。発現例数（100 人年あたり）が多かった SOC は「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」並びに「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は上咽頭炎（90 mg q8w 群 13.84 例，90 mg q12w 群 0 例，プラセボ群 3.92 例，以下同順）であった。「皮膚および皮下組織障害」で認められた治験薬と関連性がある有害事象は，発疹（9.23 例，0 例，0 例），皮脂欠乏性湿疹及び脂漏性皮膚炎（各 4.61 例，0 例，0 例）であった。「胃腸障害」で最もよく認められた治験薬と関連性がある有害事象は，下痢（4.61 例，0 例，0 例）及び悪心（0 例，4.63 例，0 例）であった（【5.3.5.3.3】TJPSFAE07b）。

日本人被験者に認められた 100 人年あたりの治験薬と関連性がある有害事象の発現件数（補助的解析）を【5.3.5.3.3】TJPSFAE06b に示した。また，日本人被験者に認められた治験薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.4-付録-19 に示した。

(3) 発現時期別の有害事象

有害事象の時期別発現割合を表 2.7.4-付録-20 に示した。

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，安全性評価の最終来院までに 1 例（～6 mg/kg 群）の死亡が報告された。本被験者（Subject [redacted]）は食道静脈瘤出血のため，治験薬の初回投与後 42 日目に突然死した。当該事象は重篤な有害事象として報告され，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。本被験者は門脈圧亢進症又は肝硬変の既往を有していなかった。本被験者に関する追加情報は得られなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに 1 例の死亡が報告された（表 2.7.4-付録-21）。本被験者（Subject [redacted]）は，寛解導入試験の delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）であった。本被験者は，多結節性甲状腺腫（非重篤，治験薬との関連性なし）の甲状腺手術中に発現した急性呼吸不全（重篤，治験薬との関連性なし）のため，治験薬の初回投与後 197 日目（寛解維持試験 85 日目）に死亡した。本被験者は，手術中に低酸素血症を発現し，手術後も急性呼吸窮迫症候群の発現を伴う低酸素により挿管の継続が必要であった。また，本被験者は術後早期に前壁心筋梗塞を併発した。当該事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

なお，進行中の潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で長期投与を継続中の被験者で，44 週目以降に更に 1 例の死亡が報告されたが，当該死亡例は寛解維持試験 44 週目のデータベース固定から 2018 年 10 月 1 日までの間に報告されており，本寛解維持試験のデータには含まれない。当該死亡については ISS に記載した（【5.3.5.3.1】ISS/App A）。当該死亡の簡潔な要約を以下に記載する。

・ 被験者（65 歳超）は，虚弱進行による複数の併存疾患のため，長期投与を継続中（治験薬の初回投与後 573 日目）に死亡した。本被験者は寛解導入試験 0 週目にプラセボの投与を受けた後，8 週目に本剤～6 mg/kg の投与を受けており，寛解維持試験ではプラセボ群に再ランダム化された。長期投与を継続中，本被験者はサイトメガロウイルス性大腸炎を併発した潰瘍性大腸炎に続発する下痢による初回入院の約 10 日前に本剤 90 mg に用量調節され，本剤を 1 回のみ投与されていた。その後，本被験者はびらん性食道炎と診断された。最初の有害事象である下痢は，用量調節の 10 日前に報告されていた。本被験者は退院したが再入院し，骨粗鬆症に続発する腰椎圧迫骨折と診断された。再入院時に激しい下痢（血液の混じった水様便を 1 日 10 回）が認められ，経口薬による治療を拒否した。長期入院後にリハビリ看護施設に転院し，当該施設で死亡した。

クローン病の寛解導入試験（第 III 相併合）では，プラセボ対照期に死亡した被験者はいなかった。クローン病の寛解維持試験では，44 週目までに再ランダム化された被験者及び再ランダム化されなかった被験者のいずれでも死亡は認められなかった（【1.13-1】「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.4 参照）。なお，クローン病の寛解維持試験の長期継続投与では死亡が報告されており，2.7.4.2.1.10(1)に詳細を記載している。

(2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験，並びに寛解維持試験 44 週目のデータベース固定から 2018 年 10 月 1 日までの期間に，日本人被験者の死亡はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 寛解導入試験

1) 全体集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された 960 例のうち，プラセボ対照期に重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 3.1%（10 例），130 mg 群 3.7%（12 例），プラセボ群 6.6%（21 例）であった。最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」で，発現割合は～6 mg/kg 群 1.6%（5 例），130 mg 群 1.2%（4 例），プラセボ群 4.1%（13 例）であった。当該 SOC で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎［～6 mg/kg 群 0.9%（3 例），130 mg 群 1.2%（4 例），プラセボ群 3.4%（11 例）］であった（表 2.7.4-付録-22）。

潰瘍性大腸炎以外では，各 2 例に認められた以下の有害事象を除き，いずれの重篤な有害事象も 1 例にのみ認められた有害事象であった。

・ 過換気（130 mg 群 2 例）

- 被験者（Subject[redacted]）は，寛解導入試験 1 日目に本剤 130 mg の静脈内投与後の採血時に急性の過換気が認められた。本被験者は救急外来で処置され，入院はしなかった。症状及び徴候として，浮動性めまい，無反応及び頭痛が認められた。心電図及び臨床検査値は正常であった。バイタルサインは，血圧 103/55～159/87 mm Hg，心拍数 67～115 拍／分，体温 35.4℃～36.8℃，呼吸数 15～18 回／分，飽和酸素度 98%～100%であった。本被験者は治療を受けることなく，すぐに回復がみられた。当該事象は先端恐怖症による可能性があると報告された（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。
- 被験者（Subject[redacted]）は，寛解導入試験 13 日目，本剤 130 mg の静脈内投与後 12 日目に過換気が認められた。本被験者は初めに両腕，口及び顔面に中等症の錯感覚を訴えた。神経科医による診察では問題は認められず，臨床検査値は正常であり，これらの症状は過換気によるものと判断された。本被験者は経過観察のため入院し，翌日退院した。本被験者は治療を受けることなく回復した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。

・ 深部静脈血栓症（～6 mg/kg 群 2 例）

- 被験者（Subject[redacted]）は，本剤～6 mg/kg の静脈内投与から約 5 週間後及び潰瘍性大腸炎の悪化による入院後 1 日目に両側性の肺塞栓症及び左側深部静脈血栓症が認められた。その後，本被験者には下大静脈フィルターが留置された。本被験者は過体重であり，子宮頸部癌，卵巣癌（2006 年），複数の手術及びうっ血性心不全の既往を有していた。肺塞栓症及び深部静脈血栓症は被験者の基礎疾患及び既往歴に関連する可能性が指摘されている（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。
- 被験者（Subject[redacted]）は，本剤～6 mg/kg の静脈内投与から 4 日後に急性の深部静脈血栓症（左下肢）が認められた。本被験者は入院して下大静脈フィルター留置術を受け，赤血球製剤（1 単位）を輸血した。約 2 カ月後，本被験者は痛みの増悪を伴う左下肢の深部静脈血栓症のために再入院した。本被験者は抗凝固薬による治療を開始した。急性の深部静脈血栓症（左下肢）は，被験者の家族歴（母親に報告されている血液凝固）に関連する可能性が指摘されている（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。

寛解導入試験で重篤な有害事象とされた深部静脈血栓症が認められた被験者（重篤な深部静脈血栓症及び肺塞栓症が認められた Subject[redacted]を含む）に加えて，非重篤な有害事象とされた上肢の深部静脈血栓症が 1 例に認められたものの（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/TSFAE01B），これらについては素因及び交絡因子が特定されていた。

なお，スクリーニングを受けたが治験薬が投与されなかった 1 例に，重篤な深部静脈血栓症が認められている。

これらの所見は炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病），特に潰瘍性大腸炎の対象集団で報告されている塞栓性事象の背景リスク増加と一致しており[9]，本剤の投与による塞栓性事象のリスク増加を示しているとは考えられない。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を表 2.7.4-付録-23 に示した。また，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で本剤の投与を受けた被験者に認められた重篤な有害事象の叙述を，治験総括報告書（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）に記載した。

b) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された 2367 例のうち，プラセボ対照期に重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 4.4%，130 mg 群 4.4%，プラセボ群 6.2%であった。最も発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」で，発現割合は～6 mg/kg 群 2.3%，130 mg 群 2.0%，プラセボ群 3.9%であった。当該 SOC で発現割合が高かった重篤な有害事象は，クローン病［～6 mg/kg 群 0.9%（7 例），130 mg 群 1.5%（12 例），プラセボ群 1.7%（13 例），以下同順］及び潰瘍性大腸炎［0.4%（3 例），0.5%（4 例），1.4%（11 例）］であった。すべての重篤なクローン病は，クローン病の寛解導入試験（第 III 相併合）で認められ，同様に重篤な潰瘍性大腸炎は，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験でのみ認められた。その他の重篤な有害事象の発現割合は低く，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）で本剤の投与を受けた被験者の 0.5%未満であった（表 2.7.4-付録-22）。

2) 日本人集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 107 例において，プラセボ対照期では，本剤群の被験者に重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群の 5.9%（2 例）に重篤な有害事象［潰瘍性大腸炎及び胸膜炎（各 2.9%，1 例）］が認められた（表 2.7.4-付録-24）。

b) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 189 例のうち，プラセボ対照期に重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 3.0%（2 例）及びプラセボ群 6.6%（4 例）であり，130 mg 群では重篤な有害事象は認められなかった。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験でプラセボ群 1 例に認められた胸膜炎を除き，いずれの事象も SOC の「胃腸障害」［～6 mg/kg 群 3.0%（2 例），130 mg 群 0%，プラセボ群 4.9%（3 例），以下同順］であった。当該 SOC で認められた重篤な有害事象は，クローン病［1.5%（1 例），0%，3.3%（2 例）］，小腸閉塞［1.5%（1 例），0%，0%］及び潰瘍性大腸炎［0%，0%，1.6%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-24）。

(2) 寛解維持試験

1) 全体集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例のうち，重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 8.5%（15 例），90 mg q12w 群 7.6%（13 例），プラセボ群 9.7%（17 例）であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎で，発現割合は 90 mg q8w 群 1.1%（2 例），90 mg q12w 群 0.6%（1 例），プラセボ群 4.6%（8 例）であった。以下の重篤な有害事象が本剤群の各 2 例に認められた（表 2.7.4-付録-25）。

・ サイトメガロウイルス性大腸炎（90 mg q12w 群 2 例，2.7.4.2.1.5(1)4)b)参照）

・ 自然流産（90 mg q8w 群 2 例）：いずれの被験者も妊娠初期に自然流産した。

  – 被験者（Subject [redacted]）は正常経過の妊娠歴を有しており，潰瘍性大腸炎の既往歴を除いて特定されたリスク因子はなかった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

  – 被験者（Subject [redacted]）は 2 回の早産歴（24 週の出生及び 28 週の死産）を有していた。また，潰瘍性大腸炎，ヘテロ接合性の第 V 因子ライデン変異，大脳静脈洞血栓症（ワーファリン治療）及び高血圧の既往歴を有していた。自然流産の際に，右卵巣嚢胞及びガードネレラ・バジナリス菌性腟炎（*Gardnerella vaginalis* infection）と診断された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

・ 憩室炎（90 mg q8w 群 1 例，90 mg q12w 群 1 例）：90 mg q8w 群の被験者（Subject [redacted]）は，憩室症と診断され，また結腸膀胱瘻が特定された箇所は憩室炎と推定診断され，外科手術を実施した。90 mg q12w 群の被験者（Subject [redacted]）は，寛解導入試験 8 週目の S 状結腸鏡検査の約 1 カ月後に微小穿孔を伴う左側憩室炎と診断されたが，治療により回復した。いずれの被験者も憩室炎の既往歴を有していなかった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

・ 貧血（90 mg q12w 群 2 例）：1 例は貧血の既往歴を有していた。いずれの被験者（Subject [redacted] 及び Subject [redacted]）も輸血を受けた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに重篤な有害事象として肺塞栓症が 1 件認められた。深部静脈血栓症は認められなかった。

・ 肺塞栓症（90 mg q12w 群 1 例）：被験者（Subject [redacted]）は，治験薬の初回投与後 229 日目，寛解維持試験 112 日目に肺梗塞を伴う両側性の肺動脈塞栓症が認められた。超音波スクリーニングにより，下肢静脈の圧縮及び両側性のドップラー信号が確認された。上腕動脈血栓症，栓友病（ヘテロ接合性の MTHFR 遺伝子突然変異），出血性潰瘍性直腸結腸炎（ulcerative-hemorrhagic rectocolitis）及び重度の鉄欠乏性貧血の既往を有していた。抗凝固薬療法を受け，退院した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を表 2.7.4-付録-26 に示した。また，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で本剤の投与を受けた被験者に認められた重篤な有害事象の叙述を，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

100 人年あたりの重篤な有害事象が認められた被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSAE03b，TSFSAE02b）。

b) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例のうち，重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 12.09 例，90 mg q12w 群 12.53 例，プラセボ群 16.51 例であった。最も発現例数が多かった重篤な有害事象（100 人年あたり）は，クローン病（90 mg q8w 群 1.73 例，90 mg q12w 群 2.16 例，プラセボ群 3.12 例，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（0.86 例，0.43 例，3.57 例）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSAE03b）。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現件数（補助的解析）を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSAE02b）。また，重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合を表 2.7.4-付録-25 に示した。

2) 日本人集団

a) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 67 例のうち，重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 15.0%（3 例），90 mg q12w 群 5.3%（1 例），プラセボ群 10.7%（3 例）であった。90 mg q8w 群で認められた重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎，結腸癌，直腸腺腫及び皮膚炎［各 5.0%（1 例）］であり，結腸癌と皮膚炎は同一被験者に発現した。90 mg q12w 群で認められた重篤な有害事象は小腸炎［5.3%（1 例）］のみであった。プラセボ群で認められた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎［7.1%（2 例）］及び腹痛［3.6%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-27）。

100 人年あたりの重篤な有害事象が認められた日本人被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現件数を【5.3.5.3.3】TJPSFSAE03b，TJPSFSAE02b に示した。

b) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 88 例のうち，重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 18.45 例，90 mg q12w 群 13.88 例，プラセボ群 11.75 例であった。最も発現例数が多かった SOC は「胃腸障害」で，発現例数は 90 mg q8w 群 9.23 例，90 mg q12w 群 4.63 例，プラセボ群 11.75 例であった。当該 SOC で認められた重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（4.61 例，0 例，7.83 例，以下同順），小腸炎（0 例，4.63 例，0 例），大腸閉塞（4.61 例，0 例，0 例）及び腹痛（0 例，0 例，3.92 例）であった（【5.3.5.3.3】TJPSFSAE03b）。

日本人被験者に認められた 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現件数（補助的解析）を【5.3.5.3.3】TJPSFSAE02b に示した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験は単回投与試験であるため，治験薬の投与中止に至った有害事象は要約しなかった。

2) 寛解維持試験

a) 全体集団

① 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者は，プラセボ群（20 例，11.4%）と比較して 90 mg q8w 群（5 例，2.8%）及び 90 mg q12w 群（9 例，5.2%）で少なかった。最も発現例数が多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎で，発現例数は 90 mg q8w 群 0 例，90 mg q12w 群 4 例（2.3%），プラセボ群 15 例（8.6%）であった（表 2.7.4-付録-28）。

寛解維持試験で 44 週目までに認められた 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（補助的解析）を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFDCAE02b）。

② 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 3.89 件，90 mg q12w 群 9.07 件，プラセボ群 13.39 件であり，プラセボ群と比較して本剤群で少なかった。最も発現件数が多かった SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「胃腸障害」であった。治験薬の投与中止の主な理由は原疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）であり，プラセボ群で治験薬の投与中止例が多かった。90 mg q8w 群で 100 人年あたり 0.86 件に認められた妊娠を除き，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群で認められたその他の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（100 人年あたり）は 0.43 件以下であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFDCAE02b）。

寛解維持試験で 44 週目までに投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合（補助的解析）を表 2.7.4-付録-28 に示した。

b) 日本人集団

① 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 67 例のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者は，90 mg q8w 群 1 例（5.0%），90 mg q12w 群

0 例，プラセボ群 4 例（14.3%）であった。90 mg q8w 群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は結腸癌であり，プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった（表 2.7.4-付録-29）。

② 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 88 例のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 4.61 件，90 mg q12w 群 4.63 件，プラセボ群 15.66 件であった。最も発現件数が多かった SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。治験薬の投与中止に至った「胃腸障害」の有害事象は，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験でプラセボ群に認められた潰瘍性大腸炎（15.66 件）のみであった（【5.3.5.3.3】TJPSFDCAE02b）。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 注目すべき有害事象

1) 感染症

a) 寛解導入試験

① 全体集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された 960 例のうち，プラセボ対照期に感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 15.3%，130 mg 群 16.5%，プラセボ群 15.0%であり，投与群間で同程度であった。発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎［～6 mg/kg 群 5.0%（16 例），130 mg 群 3.7%（12 例），プラセボ群 2.8%（9 例），以下同順］及び上気道感染［1.3%（4 例），1.9%（6 例），1.3%（4 例）］であった（表 2.7.4-付録-30）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された 2367 例のうち，プラセボ対照期に感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 20.3%，130 mg 群 18.3%，プラセボ群 19.9%であり，投与群間で同程度であった。発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎（～6 mg/kg 群 5.2%，130 mg 群 3.9%，プラセボ群 3.7%，以下同順）及び上気道感染（2.7%，2.9%，3.1%）であった（表 2.7.4-付録-30）。

② 日本人集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 107 例のうち，プラセボ対照期に感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 20.5%，130 mg 群 20.6%，プラセボ

群 17.6%であった。最も発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎［～6 mg/kg 群 12.8%（5 例），130 mg 群 11.8%（4 例），プラセボ群 2.9%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-31）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 189 例のうち，プラセボ対照期に感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 22.4%，130 mg 群 19.7%，プラセボ群 19.7%であった。最も発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎（～6 mg/kg 群 10.4%，130 mg 群 13.1%，プラセボ群 4.9%）であった（表 2.7.4-付録-31）。

b) 寛解維持試験

① 全体集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例のうち，感染症が認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 48.9%，90 mg q12w 群 33.7%，プラセボ群 46.3%であった。寛解維持試験では，比較的よくみられる有害事象の結果（2.7.4.2.1.1(2)1)）と同様に，感染症が認められた被験者の割合は 90 mg q8w 群及びプラセボ群で同程度であり，90 mg q12w 群で低かった。発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎［90 mg q8w 群 14.8%（26 例），90 mg q12w 群 16.9%（29 例），プラセボ群 13.7%（24 例），以下同順］及び上気道感染［9.1%（16 例），2.9%（5 例），4.6%（8 例）］であった（表 2.7.4-付録-32）。

100 人年あたりの感染症が認められた被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの感染症の発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE07b，TSFINFE04b）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例のうち，感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 64.36 例，90 mg q12w 群 51.84 例，プラセボ群 65.59 例であった。最も発現例数が多かった感染症は上咽頭炎（90 mg q8w 群 16.85 例，90 mg q12w 群 19.87 例，プラセボ群 15.17 例，以下同順）であった。次いで発現例数が多かった感染症は上気道感染（12.53 例，6.05 例，12.94 例）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE07b）。

100 人年あたりの感染症の発現件数（補助的解析）を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE04b）。また，感染症が認められた被験者の割合を表 2.7.4-付録-32 に示した。

② 日本人集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 67 例のうち，感染症が認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 60.0%，90 mg q12w 群 36.8%，プラセボ群 64.3%であった。最も発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎［90 mg q8w 群 35.0%（7 例），90 mg q12w 群 21.1%（4 例），プラセボ群 39.3%（11 例）］であった（表 2.7.4-付録-33）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 88 例のうち，感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 92.27 例，90 mg q12w 群 55.52 例，プラセボ群 78.32 例であった。最も発現例数が多かった感染症は上咽頭炎（90 mg q8w 群 50.75 例，90 mg q12w 群 27.76 例，プラセボ群 46.99 例）であった（【5.3.5.3.3】TJPSFINFE07b）。

100 人年あたりの日本人被験者における感染症の発現件数（補助的解析）を【5.3.5.3.3】TJPSFINFE04b に示した。また，感染症が認められた日本人被験者の割合を表 2.7.4-付録-33 に示した。

2) 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症

a) 寛解導入試験

① 全体集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された 960 例のうち，プラセボ対照期に経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 3.1%，130 mg 群 5.6%，プラセボ群 5.0%であり，投与群間で同程度であった。本剤群で発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，副鼻腔炎［～6 mg/kg 群 0.3%（1 例），130 mg 群 0.9%（3 例），プラセボ群 0%，以下同順］及び尿路感染［0.6%（2 例），0.6%（2 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-34）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された 2367 例のうち，プラセボ対照期に経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 8.1%，130 mg 群 7.3%，プラセボ群 9.2%であり，投与群間で同程度であった。本剤群で発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，副鼻腔炎［～6 mg/kg 群 0.6%（5 例），130 mg 群 0.9%（7 例），プラセボ群 1.0%（8 例），以下同順］及び尿路感染［0.5%（4 例），0.6%（4 例），0.5%（4 例）］であった（表 2.7.4-付録-34）。

② 日本人集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 107 例のうち，プラセボ対照期に経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 2.6%，130 mg 群 5.9%，プラセボ群 5.9%であった。プラセボ群で各 1 例（2.9%）に認められた気管支炎及びざ瘡を除き，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，上咽頭炎［～6 mg/kg 群 0%，130 mg 群 2.9%（1 例），プラセボ群 2.9%（1 例），以下同順］，感染性大

腸炎［0%，2.9%（1 例），0%］及び副鼻腔炎［2.6%（1 例），0%，0%］であった（表 2.7.4-付録-35）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 189 例のうち，プラセボ対照期に経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群 7.5%，130 mg 群 6.6%，プラセボ群 11.5%であった。最も発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，上咽頭炎［～6 mg/kg 群 1.5%（1 例），130 mg 群 3.3%（2 例），プラセボ群 3.3%（2 例）］であった（表 2.7.4-付録-35）。

b) 寛解維持試験

① 全体集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例のうち，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 22.7%，90 mg q12w 群 15.7%，プラセボ群 19.4%であった。最も発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は気管支炎で，発現割合は 90 mg q8w 群 2.8%（5 例），90 mg q12w 群 2.3%（4 例），プラセボ群 3.4%（6 例）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE03b）。

100 人年あたりの経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE09b，TSFINFE06b）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例のうち，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 33.69 例，90 mg q12w 群 26.78 例，プラセボ群 30.34 例であり，投与群間で同程度であった。最も発現例数が多かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は気管支炎（90 mg q8w 群 4.75 例，90 mg q12w 群 2.16 例，プラセボ群 4.46 例）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE09b）。

100 人年あたりの経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現件数（補助的解析）及び経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者の割合を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE06b，TSFINFE03b）。

② 日本人集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 67 例のうち，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 10.0%，90 mg q12w 群 5.3%，プラセボ群 28.6%であった。プラセボ群の各 1 例（3.6%）に認められた気管支炎，

帯状疱疹，口腔ヘルペス，急性中耳炎及び歯周病を除き，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，上咽頭炎［90 mg q8w 群 5.0%（1 例），90 mg q12w 群 0%，プラセボ群 14.3%（4 例），以下同順］，毛包炎［5.0%（1 例），0%，0%］及び小腸炎［0%，5.3%（1 例），0%］であった（【5.3.5.3.3】TJPSFINFE03b）。

100 人年あたりの経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた日本人被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの日本人被験者における経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現件数を【5.3.5.3.3】TJPSFINFE09b，TJPSFINFE06b に示した。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 88 例のうち，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 36.91 例，90 mg q12w 群 23.13 例，プラセボ群 35.24 例であった。最も発現例数（100 人年あたり）が多かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，上咽頭炎（90 mg q8w 群 13.84 例，90 mg q12w 群 0 例，プラセボ群 19.58 例）であった（【5.3.5.3.3】TJPSFINFE09b）。

100 人年あたりの日本人被験者における経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現件数（補助的解析）及び経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた日本人被験者の割合を【5.3.5.3.3】TJPSFINFE06b，TJPSFINFE03b に示した。

3) 重篤な感染症

a) 寛解導入試験

① 全体集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された 960 例において，プラセボ対照期に認められた重篤な感染症は少なく，重篤な感染症が 1 件以上認められた被験者は，7 例［～6 mg/kg 群 1 例（0.3%），130 mg 群 2 例（0.6%），プラセボ群 4 例（1.3%）］であった。～6 mg/kg 群の 1 例に認められた重篤な感染症は壊疽性膿皮症であった。当該事象は一般的には感染症とみなされないが，治験担当医師により感染症に分類された。130 mg 群に認められた重篤な感染症は胃腸炎及び肺炎（各 1 例，0.3%）のみであった（表 2.7.4-付録-36）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された 2367 例のうち，プラセボ対照期に重篤な感染症が 1 件以上認められた被験者は，28 例［～6 mg/kg 群 9 例（1.1%），130 mg 群 9 例（1.1%），プラセボ群 10 例（1.3%）］であった。肛門膿瘍が 130 mg 群の 2 例（0.3%）及びプラセボ群の 3 例（0.4%）に認められたが，～6 mg/kg 群では認められなかった。また，腸管膿瘍［～6 mg/kg 群 1 例（0.1%），130 mg 群 1 例（0.1%），以下同順］及び胃腸炎［1 例（0.1%），1 例（0.1%）］は本剤群では認められたが，プラセボ群では認められなかった。これらを除き，本剤群では 2 例以上に認められた重篤な感染症はなかった（表 2.7.4-付録-36）。

② 日本人集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 107 例において，プラセボ対照期では，本剤群の被験者に重篤な感染症は認められなかった。プラセボ群の 1 例（2.9%）に胸膜炎が認められた（表 2.7.4-付録-37）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）

各試験でランダム化され，治験薬が投与された日本人 189 例において，プラセボ対照期では，本剤群の被験者に重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4-付録-37）。

b) 寛解維持試験

① 全体集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例のうち，重篤な感染症が認められた被験者は 13 例［90 mg q8w 群 3 例（1.7%），90 mg q12w 群 6 例（3.5%），プラセボ群 4 例（2.3%）］であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE02b）。2 例以上に認められた重篤な感染症は，サイトメガロウイルス性大腸炎［90 mg q12w 群 2 例（1.2%）］のみであった（2.7.4.2.1.5(1)4)b)）。

100 人年あたりの重篤な感染症が 1 件以上認められた被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現件数を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE08b，TSFINFE05b）。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例のうち，重篤な感染症が認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 2.59 例，90 mg q12w 群 5.62 例，プラセボ群 3.12 例であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE08b）。

100 人年あたりの重篤な感染症の発現件数（補助的解析）及び重篤な感染症が認められた被験者の割合を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFINFE05b，TSFINFE02b）。

② 日本人集団

(i) 潰瘍性大腸炎

寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 67 例のうち，重篤な感染症は 90 mg q12w 群に小腸炎が 1 例（5.3%）認められた（【5.3.5.3.3】TJPSFINFE02b）。

100 人年あたりの重篤な感染症が 1 件以上認められた日本人被験者数（補助的解析）及び 100 人年あたりの日本人被験者における重篤な感染症の発現件数を【5.3.5.3.3】TJPSFINFE08b，TJPSFINFE05b に示した。

(ii) 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された日本人 88 例のうち，重篤な感染症が認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群 0 例，90 mg q12w 群 13.88 例，プラセボ群 0 例であった（【5.3.5.3.3】TJPSFINFE08b）。

100 人年あたりの日本人被験者における重篤な感染症の発現件数（補助的解析）及び重篤な感染症が認められた日本人被験者の割合を【5.3.5.3.3】TJPSFINFE05b，TJPSFINFE02b に示した。

4) 結核及び日和見感染

a) 結核

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，本剤群で活動性結核は認められなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.2.3.3.1.4，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.2.3.1.3）。

b) 日和見感染

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，重篤な日和見感染（レジオネラ菌性肺炎）が 1 例（Subject [redacted]）に認められた。本被験者は，プラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 8 週目）群で，当該事象発現時，メチルプレドニゾロン（1 日 8 mg）による併用療法を受けていた。治験担当医師は，当該事象を治験薬との関連性ありと判断した。本被験者は治療を受けて回復がみられるも，重症疾患ミオパチー及び僧帽弁逸脱の発現を含む後遺症が残存した。最終追跡調査時点で，治験担当医師はいずれの後遺症も回復がみられなかったと判断した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに治験依頼者により日和見感染と特定された感染症が本剤群で 3 件［サイトメガロウイルス性大腸炎（90 mg q12w 群 2 例），眼部単純ヘルペス及び口腔ヘルペスの併発（90 mg q8w 群 1 例）］認められた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.2.3.1.3）。

- サイトメガロウイルス性大腸炎：90 mg q12w 群の 2 例にサイトメガロウイルス性大腸炎が認められた。いずれの被験者も効果不十分又は潰瘍性大腸炎の悪化のために治験薬の投与を中止し，その後の安全性の追跡調査期間中にサイトメガロウイルス性大腸炎と診断された。当該事象の重症度はいずれも中等症であったが，被験者は入院しており，重篤と判断された。いずれの被験者も抗ウイルス治療を開始し，回復がみられた。サイトメガロウイルス性大腸炎が認められた 2 例は潜在性のサイトメガロウイルス感染を併発していた可能性があるものの，結論づけられるほどの情報は得られていない。本剤の投与によるサイトメガロウイルス性大腸炎のリスク増加を示しているとは考えられない。
  - 被験者（Subject [redacted]）は大腸生検のポリメラーゼ連鎖反応分析結果に基づき，治験薬の初回投与後 220 日目（寛解維持試験 161 日目，治験薬の最終投与後 160 日目）にサイトメガロウイルス性大腸炎と診断され，治療を受けて回復がみられた。本被験者は，

治験薬の投与中止後にアダリムマブ（ヒュミラ®）による治療を開始し，その後サイトメガロウイルス性大腸炎と診断された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

– 被験者（Subject [redacted]）は治験薬の初回投与後 286 日目（寛解維持試験 229 日目，治験薬の最終投与後 144 日目）に臨床的にサイトメガロウイルス性大腸炎と診断され，治療を受けて回復がみられた。治療後に血液検体によるポリメラーゼ連鎖反応分析を実施し，結果は陰性であった。本被験者は，治験薬の投与中止後に AZA 及びメチルプレドニゾロン等による治療を開始し，その後サイトメガロウイルス性大腸炎と診断された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

・ 眼部単純ヘルペス及び口腔ヘルペス：90 mg q8w 群の被験者（Subject [redacted]）に中等症の眼部単純ヘルペス及び口腔ヘルペスの併発［いずれも寛解維持試験 282 日目（治験薬の最終投与後 2 日目）に診断］が認められた。当該事象は軽症の口腔ヘルペスの発現直後に認められた。当該事象併発時，コルチコステロイド又は免疫調節薬は併用しておらず，抗ウイルス治療を受け，回復がみられた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

日本人集団では，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれでも日和見感染は認められなかった。

5) 静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，ランダム化され，治験薬が投与された 960 例のうち，0 週目の静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象が 16 例に認められ，その割合は，～6 mg/kg 群 0.9%（3 例），130 mg 群 2.2%（7 例），プラセボ群 1.9%（6 例）であった。最も発現割合が高かった SOC は「呼吸器，胸郭および縦郭障害」で，発現割合は～6 mg/kg 群 0.3%（1 例），130 mg 群 0.9%（3 例），プラセボ群 0.3%（1 例）であった。本剤群で 2 例以上に認められた有害事象は発疹（～6 mg/kg 群及び 130 mg 群各 1 例）のみであった。プラセボ群では発疹は認められなかった（表 2.7.4-付録-38）。

静脈内投与後 1 時間以内に発現した重篤な有害事象は 3 件［片頭痛（～6 mg/kg 群），過換気（130 mg 群），アナフィラキシー反応（治験担当医師による報告）（プラセボ群）］であった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.2.3.3.2.1）。このうち，過換気は治療を必要とすることなく回復した（2.7.4.2.1.3(1)1)a)）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，盲検性の維持を目的として，8 週目に本剤～6 mg/kg 静脈内投与＋プラセボ皮下投与，又は本剤 90 mg 皮下投与＋プラセボ静脈内投与を受けた。8 週目に治験薬が投与された被験者のうち，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象が認められた被験者の割合は，本剤～6 mg/kg 静脈内投与＋プラセボ皮下投与を受けた被験者で 2.7%，本剤 90 mg 皮下投与＋プラセボ静脈内投与を受けた被験者で 2.6%であった。認められた有害事象はいずれも重篤ではなかった。8 週目に本剤～6 mg/kg 静脈内投与を受けた 2 例に認められた胸部不快感を除き，2 例以上に認められた静脈内投与 1 時間以内に発現した有害事象はなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.2.3.3.2.2）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）では，各試験でランダム化され，治験薬が投与された 2367 例において静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象が認められた被験者の割合は全般的に低く，～6 mg/kg 群 1.9%，130 mg 群 3.0%，プラセボ群 2.2%であり，投与群間で同程度であった。発現割合が高かった SOC は「神経系障害」［～6 mg/kg 群 0.5%（4 例），130 mg 群 1.0%（8 例），プラセボ群 0.6%（5 例），以下同順］であり，当該 SOC で発現割合が高かった有害事象は浮動性めまい［0.1%（1 例），0.3%（2 例），0%］及び頭痛［0%，0.4%（3 例），0.5%（4 例）］であった。本剤群で 5 例以上に認められた有害事象はなかった（表 2.7.4-付録-38）。

日本人集団では，寛解導入試験でランダム化され，治験薬が投与された 107 例のうち，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 0 週目の静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象が本剤群の 2 例［～6 mg/kg 群 1 例（2.6%），130 mg 群 1 例（2.9%）］に認められた。プラセボ群では静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象はなかった。静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象は，口腔咽頭痛（～6 mg/kg 群 1 例）及びほてり（130 mg 群 1 例）であった（表 2.7.4-付録-39）。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 8 週目に治験薬が投与された被験者の内訳は，本剤～6 mg/kg 静脈内投与＋プラセボ皮下投与 24 例，本剤 90 mg 皮下投与＋プラセボ静脈内投与 23 例であった。このうち，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象が認められた被験者は，本剤～6 mg/kg 静脈内投与＋プラセボ皮下投与を受けた 1 例（4.2%）の注射部位紅斑のみであった（表 2.7.4-付録-40）。

6) 注射部位反応

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，盲検性の維持を目的として，8 週目に本剤～6 mg/kg 静脈内投与＋プラセボ皮下投与，又は本剤 90 mg 皮下投与＋プラセボ静脈内投与を受けた。8 週目に治験薬が投与された 417 例のうち，注射部位反応が 1 件以上認められた被験者の割合は，本剤～6 mg/kg 静脈内投与＋プラセボ皮下投与を受けた被験者で 1.1%（2 例），本剤 90 mg 皮下投与＋プラセボ静脈内投与を受けた被験者で 0.4%（1 例）であった。重篤又は重症の有害事象は認められなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.2.3.3.3）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，来院時に本剤の投与が計画されていなかった場合，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群に再ランダム化された被験者，並びに再ランダム化されなかった被験者（寛解導入試験の delayed-responder）は，盲検性の維持を目的としてプラセボの皮下投与を受けた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.2.3.2）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 523 例では，治験薬皮下投与時の注射部位反応の発現頻度は全般的に低く，本剤の皮下投与で 7/1621 件（0.4%），プラセボの皮下投与で 4/1239 件（0.3%）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFISR02b，TSFISR01b）。また，本剤に対する注射部位反応が認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 2.8%（5 例）及び 90 mg q12w 群 0.6%（1 例）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFISR02b）。最も発現割合が高かった本剤に対する注射部位反応は注射部位紅斑で，発現割合は本剤併合で 1.1%（4 例）であった。いずれの本剤群でもプラセボ投与時に注射部位反応は認められなかったが，プラセボ群の 2.3%（4

例）でプラセボ投与時に注射部位反応が認められた（【5.3.5.3.1】ISS/TSFISR01b）。注射部位反応はすべて軽症であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFISR04b）。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）では，各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 919 例における治験薬皮下投与時の注射部位反応の発現件数は全般的に少なく，本剤の皮下投与で 22/2639 件（0.8%），プラセボの皮下投与で 12/4032 件（0.3%）であった。また，44 週目までに本剤に対する注射部位反応が認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 4.6%（14 例）及び 90 mg q12w 群 1.3%（4 例）であり，全般的に低かった。最も発現割合が高かった本剤に対する注射部位反応は注射部位紅斑で，発現割合は本剤併合で 1.8%（11 例）であった。プラセボに対する注射部位反応が認められた被験者の割合は，90 mg q8w 群 1.3%（4 例），90 mg q12w 群 0.3%（1 例），プラセボ群 1.6%（5 例）であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFISR02b，TSFISR01b）。

寛解維持試験で 44 週目までに注射部位反応が 1 件以上認められた被験者数を表 2.7.4-付録-41 に示した。

日本人集団では，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された 67 例において，本剤に対する注射部位反応は認められなかった。プラセボに対する注射部位反応は，プラセボ群で 1 件認められた。プラセボ群で認められた注射部位反応は，注射部位紅斑（3.6%，1 例）であった（表 2.7.4-付録-42）。炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）でも，本剤群で注射部位反応は認められなかった（表 2.7.4-付録-43）

7) アナフィラキシー反応及び遅発性の過敏症反応（血清病様反応）

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の 44 週目までに，治験依頼者により特定された本剤に対するアナフィラキシー反応又は遅発性の過敏症反応（血清病様反応）は認められなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.2.3.3.4，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.2.3.3）。

8) 悪性腫瘍

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，8 例に悪性腫瘍が認められた。その内訳は，非メラノーマ性皮膚癌が 3 例（いずれも本剤が投与された被験者），固形腫瘍が 5 例（本剤が投与された被験者 4 例，プラセボのみ投与された被験者 1 例）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，プラセボ対照期（0～8 週目）に悪性腫瘍は認められなかった。安全性評価の最終来院までに，寛解維持試験に移行しなかった 2 例に重篤な悪性腫瘍［前立腺癌（Subject [redacted]）及び直腸腺癌（Subject [redacted]）］が認められた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。いずれの被験者も 0 週目に本剤 130 mg 静脈内投与を受け，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けていた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.2.3.3.5）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を含む）が 6 例に認められた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.2.3.4）。

寛解維持試験で再ランダム化された被験者

- 90 mg q8w 群の被験者（Subject [redacted]）は，治験薬の初回投与後 59 日目（寛解維持試験 2 日目）に結腸癌と診断された。当該事象は，寛解導入試験 8 週目に実施した内視鏡検査中に採取した生体組織で診断された。寛解維持試験の再ランダム化の 2 日後に病理学的検査結果が得られた後，治験薬の投与を中止した。被験者は結腸切除術を受けた。ベースラインの内視鏡検査では，活動性の炎症及び潰瘍が認められた。当該病変は寛解導入試験 8 週目に治験実施計画書で規定された内視鏡検査を実施した内視鏡医によって後から特定され，生体組織を採取された平坦型ポリープの領域で認められ，特定可能な腫瘍性病変は伴っていなかった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。
- 90 mg q12w 群の被験者（Subject [redacted]）は，治験薬の初回投与後 92 日目（寛解維持試験 37 日目）に乳頭状腎細胞癌と診断された。当該事象は，重篤な有害事象（憩室炎）の精密検査中に詳細不明な腎新生物として偶発的に特定された。その後，右腎部分切除術を受け，最終的に腎細胞癌と診断された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。
- 90 mg q12w 群の被験者（Subject [redacted]）は，治験薬の初回投与後 140 日目（寛解維持試験 83 日目）に皮膚の扁平上皮癌（2 カ所）と診断された。本被験者は 2 年を超える AZA の治療歴を有しており，寛解維持試験の試験期間中も AZA を併用していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者

- 寛解導入試験の delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）の 1 例（Subject [redacted]）は，治験薬の初回投与後 267 日目（寛解維持試験 154 日目）に皮膚の扁平上皮癌の再発が認められた。再発領域は過去に切除した扁平上皮癌と同一領域であった。本被験者は 2 年を超える 6-MP の治療歴を有していたが，寛解維持試験の試験期間中は免疫調節薬を併用しなかった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。
- 寛解導入試験の delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）の 1 例（Subject [redacted]）は，治験薬の初回投与後 364 日目（寛解維持試験 245 日目）に基底細胞癌（2 カ所）と診断された。本被験者は 2 年を超える AZA の治療歴を有しており，寛解維持試験の試験期間中も AZA を併用していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。
- 寛解導入試験の placebo-responder（寛解維持試験でプラセボ皮下投与を継続した被験者）の 1 例（Subject [redacted]）は，治験薬の初回投与後 302 日目（寛解維持試験 245 日目）に精巣癌と診断された（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.2.3.4）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験から寛解維持試験までの約 1 年間の観察期間における 100 人年あたりの悪性腫瘍が 1 件以上認められた被験者数を表 2.7.4-付録-44 に示した。

日本人集団では，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で 90 mg q8w 群に重篤な有害事象として結腸癌（Subject [redacted]）及び直腸腺腫（Subject [redacted]）が各 1 例に認められた（表 2.7.4-付録-27）。

直腸腺腫は病理所見に基づき，治験担当医師により良性と判断された。また，いずれの事象も治験薬との関連性なしと判断された（【2.7.6.2.3】）。

9) 重篤な主要心血管イベント（MACE）

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，安全性評価の最終来院までに，治験依頼者により特定された重篤な MACE（非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中，心血管系の死亡）は本剤群では認められなかった。プラセボ対照期（0～8 週目）に，プラセボ群の 1 例に重篤な虚血性脳卒中が 1 件認められた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.2.3.3.6）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに再ランダム化された被験者及び再ランダム化されなかった被験者の各 1 例に治験依頼者により特定された重篤な MACE が認められた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2.2.3.5）。

寛解維持試験で再ランダム化された被験者

- プラセボ群の被験者（Subject [redacted]）は，回腸造瘻術を伴う全腹腔鏡下直腸結腸切除術後に非致死性の心停止［治験薬の初回投与後 255 日目（寛解維持試験 143 日目），寛解導入試験での本剤の最終投与後 199 日目］が認められたが，蘇生した。本被験者は本態性高血圧症及び虚血性心疾患の既往を有していた（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者

- 寛解導入試験の delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）の被験者（Subject [redacted]）は，甲状腺手術後に前壁心筋梗塞（心電図，クレアチンキナーゼ及び心エコーで確認）が認められた。本被験者は当該手術中に挿管の継続が必要な長期にわたる低酸素血症を伴う急性呼吸窮迫症候群を併発し，これを発端とする急性呼吸不全により死亡した（2.7.4.2.1.2(1)）（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttNarratives）。

日本人集団では，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれでも重篤な MACE は認められなかった。

10) 重篤な神経疾患

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，重篤な神経疾患は認められなかった（表 2.7.4-付録-22，表 2.7.4-付録-25）。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，非重篤な神経疾患が～6 mg/kg 群の 1 例（Subject [redacted]）に認められた。本被験者は，再発寛解型多発性硬化症及びぶどう膜炎の既往を有していた。磁気共鳴画像法による脳の定期的なモニタリングに基づき，寛解導入試験 57 日目に多発性硬化症の軽度な進行が認められた。このため寛解維持試験には移行せず，グラチラマー酢酸塩による多発性硬化症の治療を開始した。当該事象発現時，本被験者は AZA を併用していたが，ステロイドは併用していなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives）。

11) その他の注目すべき有害事象

本剤又はインターロイキン 23 の作用機序に関して各国規制当局と協議した結果に基づき，間質性肺疾患及び自殺傾向を含む重篤なうつ病のデータも評価した。

- 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，いずれの投与群でも間質性肺疾患又は間質性肺疾患と一致する有害事象は認められなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/TSFAE01B，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/TSFAE01）。
- 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で本剤が投与された被験者のうち，うつ病が認められた被験者の割合は低く，プラセボ群と比較して本剤群でうつ病のリスクが増加する傾向は認められなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/TSFAE01B，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/TSFAE01）。
  - 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，プラセボ群の 1 例に自殺念慮が認められた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/TSFAE01B）。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，その他の自殺念慮又は自殺企図は認められなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/TSFAE01B，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/TSFAE01）。

2.7.4.2.1.6 UCO3001 寛解導入試験の安全性評価の最終来院までの安全性

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で，安全性評価の最終来院（治験薬最終投与の 20 週後）までに認められた安全性の主要な事象を表 2.7.4.2-1 に示した。

安全性評価の最終来院までに認められた有害事象，重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症，及び静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合及び種類は，本剤併合とプラセボ群でおおむね同様であった。8 週目までに悪性腫瘍は認められなかったが，安全性評価の最終来院までに本剤群の 2 例に悪性腫瘍が認められた（2.7.4.2.1.5(1)8)）。安全性評価の最終来院までの安全性の事象は，炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期（0～8 週目）に認められた安全性の事象（【5.3.5.3.1】ISS/TSFKEY01a）と同様であった。

表 2.7.4.2-1 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で安全性評価の最終来院までに認められた安全性の主要な事象（全体集団：本剤が投与された被験者）

		Ustekinumab IV[a]						
	Placebo IV[a]	130 mg	6 mg/kg[b]	Combined	Placebo IV (I-0) → Ustekinumab 6mg/kg IV (I-8)[b,c]	Ustekinumab IV (I-0) → Ustekinumab 90 mg SC (I-8)[c]	Combined Ustekinumab IV[d]	All Ustekinumab[e]
Subjects treated	319	321	320	641	184	233	825	825
Avg duration of follow-up (weeks)	8.65	8.57	8.57	8.57	10.23	11.53	8.94	12.20
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.28
Subjects who died	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Subjects with 1 or more								
Adverse events	156 (48.9%)	133 (41.4%)	162 (50.6%)	295 (46.0%)	55 (29.9%)	65 (27.9%)	350 (42.4%)	374 (45.3%)
Serious adverse events	22 (6.9%)	12 (3.7%)	11 (3.4%)	23 (3.6%)	7 (3.8%)	12 (5.2%)	30 (3.6%)	41 (5.0%)
Infections[f]	49 (15.4%)	53 (16.5%)	51 (15.9%)	104 (16.2%)	22 (12.0%)	14 (6.0%)	126 (15.3%)	135 (16.4%)
Serious Infections[f]	5 (1.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (0.7%)	8 (1.0%)
AEs within 1 hour of infusions	6 (1.9%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	10 (1.6%)	4 (2.2%)	6 (2.6%)	14 (1.7%)	20 (2.4%)
Malignancies (excluding nonmelanoma skin cancer)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)

[a] Includes data up to Week 8 for subjects who received ustekinumab at Week 8.
[b] 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).
[c] Includes data from Week 8 onward.
[d] From the first ustekinumab IV dose onward; for subjects who received ustekinumab 90 mg SC at Week 8, includes data up to Week 8.
[e] From the first ustekinumab dose onward.
[f] Infection as assessed by the investigator.

[TSFKEY01F.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFKEY01F.SAS] 09OCT2018, 14:24

2.7.4.2.1.7 UCO3001 寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者の安全性

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者の安全性データの要約を，寛解維持試験の治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2）。これには，寛解導入試験の placebo-responder 及び delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）のデータが含まれる。本剤による寛解導入試験の delayed-responder で認められた有害事象の発現プロファイルは，90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者の結果と全般的に同様であった。また，寛解導入試験の placebo-responder（寛解維持試験でプラセボ皮下投与を継続した被験者）の安全性プロファイルは，再ランダム化された対象集団で本剤の投与を受けた被験者の結果と同様であった。

潰瘍性大腸炎に対する本剤の全般的な安全性を評価するため，寛解維持試験で治験薬が投与されたすべての被験者のデータについて，再ランダム化された被験者及び再ランダム化されなかった被験者のデータを併合した結果を寛解維持試験の治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR）。治験薬が投与されたすべての対象集団の有害事象の発現プロファイルは，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された対象集団の結果と全般的に同様であった。

2.7.4.2.1.8 寛解導入試験及び寛解維持試験の併合データ（1 年間）

本併合データによる有害事象の提示については，2.7.4.1.1.5(1)2)a)に詳細を記載した。

本解析は，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者のデータに基づき実施した。

炎症性腸疾患（第 III 相併合）について，最長 52 週間（潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で 16 週目に寛解維持試験に移行した被験者は最長 60 週間）の安全性の主要な事象の発現例数（観察期間の 100 人年あたり）を表 2.7.4.2-2 に示した。

潰瘍性大腸炎及びクローン病，並びに炎症性腸疾患（第 III 相併合）の寛解導入試験（0～8 週目又は 0～16 週目）及び寛解維持試験（0～44 週目）の最長 52 週間（潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で 16 週目に寛解維持試験に移行した被験者は最長 60 週間）の併合データについて，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，感染症，重篤な感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象及び注射部位反応の安全性データを ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01c，TSFAE02c，TSFAE03c，TSFAE04c，TSFAE05c，TSFAE06c，TSFSAE01c，TSFSAE02c，TSFSAE03c，TSFDCAE01c，TSFDCAE02c，TSFINFE01c，TSFINFE02c，TSFINFE03c，TSFINFE04c，TSFINFE05c，TSFINFE06c，TSFINFE07c，TSFINFE08c，TSFINFE09c，TSFIR01c，TSFISR01c，TSFISR02c，TSFISR03c，TSFISR04c）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の用量別の安全性の主要な事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を ISS に示した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFKEY02c）。また，炎症性腸疾患（第 III 相併合）の安全性の主要な事象の発現件数を表 2.7.4-付録-2 に示した。

表 2.7.4.2-2 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）[b] で最長 52 週目 [a] までに認められた安全性の主要な事象の 100 人年あたりの発現例数

（全体集団：各試験で再ランダム化後に本剤が投与された被験者）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[d]				Inflammatory Bowel Disease[d]			
		Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance		
	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	52.73	52.18	52.56	52.37	40.10	44.85	43.27	44.06	47.27	49.00	48.60	48.80
Avg duration of treatment (weeks)	45.73	40.70	45.43	43.09	34.75	34.64	37.06	35.85	40.99	38.07	41.86	39.97
Total subject-years of follow-up	177	173	178	350	103	114	109	223	280	286	287	573
Number of subjects with events per 100 subject-years (number of subjects with events)												
Adverse events	81.15 (144)	75.32 (130)	83.19 (148)	79.32 (278)	112.14 (115)	101.02 (115)	106.41 (116)	103.65 (231)	92.50 (259)	85.53 (245)	92.01 (264)	88.78 (509)
Serious adverse events	11.27 (20)	9.27 (16)	8.43 (15)	8.84 (31)	21.45 (22)	16.69 (19)	16.51 (18)	16.60 (37)	15.00 (42)	12.22 (35)	11.50 (33)	11.86 (68)
Infections[e]	53.54 (95)	39.40 (68)	52.84 (94)	46.22 (162)	75.08 (77)	62.37 (71)	70.63 (77)	66.41 (148)	61.43 (172)	48.53 (139)	59.60 (171)	54.07 (310)
Serious infections[e,f]	2.25 (4)	4.06 (7)	1.69 (3)	2.85 (10)	3.90 (4)	7.91 (9)	3.67 (4)	5.83 (13)	2.86 (8)	5.59 (16)	2.44 (7)	4.01 (23)
Discontinuation of study agents because of 1 or more adverse events	11.27 (20)	5.21 (9)	2.81 (5)	3.99 (14)	9.75 (10)	8.78 (10)	3.67 (4)	6.28 (14)	10.71 (30)	6.63 (19)	3.14 (9)	4.88 (28)
Death	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)

表 2.7.4.2-2 炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）b で最長 52 週目 a までに認められた安全性の主要な事象の 100 人年あたりの発現例数
（全体集団：各試験で再ランダム化後に本剤が投与された被験者）（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[d]				Inflammatory Bowel Disease[d]			
		Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance		
	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Malignancies (excluding NMSC)	0.00 (0)	0.58 (1)	0.56 (1)	0.57 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.35 (1)	0.35 (1)	0.35 (2)

[a] Up to 60 weeks for subjects who entered maintenance at Week 16 of the induction study in Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001.
[b] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3003.
[c] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[d] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[e] Infection as assessed by the investigator.
[f] The events of serious infection were reviewed by clinical.

[TSFKEY04C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFKEY04C.SAS] 15OCT2018, 14:42

2.7.4.2.1.9 寛解導入試験から寛解維持試験へのキャリーオーバー効果の解析（UCO3001 試験）

寛解導入試験での本剤投与（0 週目に本剤 130 mg 又は本剤～6 mg/kg，若しくは 0 週目にプラセボ及び 8 週目に本剤～6 mg/kg）が，寛解維持試験の安全性に及ぼした影響（キャリーオーバー効果）を，寛解維持試験で再ランダム化された被験者を対象として補助的解析を実施した（2.7.4.1.1.5(4)）。寛解維持試験での本剤群及びプラセボ群への再ランダム化は寛解導入試験で割り付けられた投与群で層別化されたため，投与群は比較可能である。

キャリーオーバー効果を評価するため，寛解維持試験 0～8 週目にプラセボ群及び本剤併合（90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群）で認められた安全性の主要な事象について，寛解導入試験で投与された本剤の投与量別［本剤 130 mg（寛解導入試験 0 週目），本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 0 週目），プラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 8 週目）及び～6 mg/kg 併合群］に比較評価した（表 2.7.4.2-3）。

寛解維持試験の本剤併合で治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合，並びに有害事象，重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症，悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）及び死亡が認められた被験者の割合は，寛解導入試験での本剤投与量（130 mg 又は～6 mg/kg）にかかわらず同程度であった（表 2.7.4.2-3）。プラセボ群でも本剤併合と同様に，寛解導入時の本剤投与量の違いによる差は認められなかった。ただし，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者，並びに重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症，悪性腫瘍及び死亡が認められた被験者が全般的に少数であったため，明確な解釈は困難であった。

表 2.7.4.2-3 潰瘍性大腸炎の寛解維持試験（0～8 週目）で認められた本剤の安全性の主要な事象の要約

（全体集団：再ランダム化後に本剤が投与された被験者）

	Placebo SC Maintenance[a]				Ustekinumab SC Maintenance[b]			
	130 mg IV Induction	6 mg/kg IV Induction	Placebo IV (I-0) → Ustekinumab 6mg/kg IV (I-8)	Combined Ustekinumab 6 mg/kg IV	130 mg IV Induction	6 mg/kg IV Induction	Placebo IV (I-0) → Ustekinumab 6mg/kg IV (I-8)	Combined Ustekinumab 6 mg/kg IV
Subjects treated	58	69	48	117	116	137	95	232
Avg duration of follow-up (weeks)	8.03	8.21	8.01	8.13	8.16	8.09	8.04	8.07
Subjects who discontinued study agent because of 1 or more adverse events	0	1 (1.4%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.5%)	0	2 (0.9%)
Number of subjects with								
Adverse events	25 (43.1%)	31 (44.9%)	17 (35.4%)	48 (41.0%)	39 (33.6%)	55 (40.1%)	30 (31.6%)	85 (36.6%)
Serious adverse events	0	2 (2.9%)	1 (2.1%)	3 (2.6%)	4 (3.4%)	3 (2.2%)	0	3 (1.3%)
Infections[c]	10 (17.2%)	11 (15.9%)	9 (18.8%)	20 (17.1%)	13 (11.2%)	18 (13.1%)	12 (12.6%)	30 (12.9%)
Serious Infections[c]	0	1 (1.4%)	0	1 (0.9%)	2 (1.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies (excluding NMSC)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to either Ustekinumab q8w SC or Ustekinumab q12w SC on entry into this maintenance study.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TSFKEY03C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFKEY03C.SAS] 14AUG2018, 19:51

2.7.4.2.1.10 現在進行中の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）に関連した臨床試験

(1) クローン病の寛解維持試験の長期継続投与 [10)]

クローン病の寛解維持試験で長期継続投与（44～96 週目）に移行し，治験薬が投与されたすべての被験者における安全性は，いずれの投与群でも約 1 年間の観察期間で得られた結果及び本剤で確認されている安全性プロファイルとおおむね同様であった。主な安全性の結果を以下に要約した。

- クローン病に対する安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に，本剤群の 1 例が敗血症性ショックにより死亡した。当該死亡例は本剤との関連性なしと判断された。本被験者の死亡から 2018 年 7 月 31 日までに新たな死亡例は認められていない [11)]。
- 44 週目から 96 週目までに感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，プラセボ群（45.93 例）と比較して本剤併合（52.53 例）で多かった。本剤併合で感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群（54.51 例）及び 90 mg q12w 群（49.29 例）であった。
- 44 週目から 96 週目までに重篤な感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，本剤併合（3.73 例）とプラセボ群（4.33 例）で同程度であった。90 mg q8w 群（3.29 例）及び 90 mg q12w 群（4.44 例）で重篤な感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は同程度であった。
- 44 週目から 96 週目までの悪性腫瘍の発現件数（100 人年あたり）は，本剤併合 0.37 件（精巣セミノーマ及び皮膚基底細胞癌，各 1 件），プラセボ群 2.60 件（皮膚の扁平上皮癌 2 件及び乳頭様甲状腺癌 1 件）であった。

(2) その他の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）に関連した臨床試験

2018 年 7 月 31 日現在，クローン病患者を対象とした第 III 相，非盲検，介入試験である CRD3005 試験が進行中である。本試験で得られた本剤の安全性プロファイルは，クローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした試験で確認された安全性プロファイルとおおむね同様であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で認められた重篤な有害事象（日本人被験者のみ）についての叙述を【2.7.6】及び各治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttNarratives，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Mainteance/CSR/AttNarratives）。

2.7.4.2.3 その他の疾患患者を含めた安全性の解析

2.7.4.2.3.1 乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）と炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）集団の併合解析の要約

全適応症対象集団のデータを用いた補助的解析の結果，既承認の適応症であるクローン病及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした試験で得られた安全性のデータに潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で得られた安全性データを加えても，本剤の安全性プロファイルは変わらないことが確認された。

炎症性腸疾患（全相併合）及び乾癬（全相併合）のプラセボ対照期に認められた安全性の主要な事象の要約を ISS（【5.3.5.3.1】ISS/TSFKEY02d）に，約 1 年間の観察期間で認められた安全性の主要な事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

表 2.7.4.2-4 炎症性腸疾患（全相併合）及び乾癬（全相併合）[b]の約 1 年間[a]の観察期間に安全性の主要な事象が認められた被験者数（100 人年あたり）（全体集団：治験薬が投与された被験者）

	Ulcerative Colitis		Crohn's Disease		Inflammatory Bowel Disease		Psoriatic Diseases		All Diseases Pooled	
	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[e]	Ustekinumab[f]	Placebo[c,e]	Ustekinumab[d,f]
Subjects treated	446	825	943	1749	1389	2574	1112	4135	2501	6709
Avg duration of follow-up (weeks)	29.14	39.53	19.11	32.89	22.33	35.02	15.30	42.95	19.20	39.91
Avg duration of treatment (weeks)	20.28	28.82	9.87	18.80	13.46	22.01	7.31	26.78	10.60	24.95
Total subject-years of follow-up	250	627	347	1106	596	1733	327	3415	924	5149
Number of subjects with events per 100 subject-years (number of subjects with events)										
Adverse events	121.65 (304)	95.03 (596)	197.97 (686)	131.52 (1455)	165.99 (990)	118.32 (2051)	181.81 (595)	93.38 (3189)	171.60 (1585)	101.77 (5240)
Serious adverse events	18.41 (46)	12.91 (81)	34.05 (118)	25.94 (287)	27.50 (164)	21.23 (368)	8.25 (27)	6.06 (207)	20.68 (191)	11.17 (575)
Infections[g]	59.23 (148)	49.75 (312)	95.52 (331)	72.59 (803)	80.31 (479)	64.32 (1115)	84.64 (277)	65.33 (2231)	81.85 (756)	64.99 (3346)
Serious infections[g,h]	4.00 (10)	3.19 (20)	6.64 (23)	6.06 (67)	5.53 (33)	5.02 (87)	1.22 (4)	1.20 (41)	4.01 (37)	2.49 (128)
Serious MACE[i]	0.80 (2)	0.16 (1)	0.00 (0)	0.09 (1)	0.34 (2)	0.12 (2)	0.61 (2)	0.59 (20)	0.43 (4)	0.43 (22)
Discontinuation of study agents because of 1 or more adverse events	13.21 (33)	4.15 (26)	13.56 (47)	9.76 (108)	13.41 (80)	7.73 (134)	11.92 (39)	3.43 (117)	12.88 (119)	4.88 (251)
Death	0.00 (0)	0.32 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.12 (2)	0.00 (0)	0.15 (5)	0.00 (0)	0.14 (7)

表 2.7.4.2-4 炎症性腸疾患（全相併合）及び乾癬（全相併合）b の約 1 年間 a の観察期間に安全性の主要な事象が認められた被験者数（100 人年あたり）（全体集団：治験薬が投与された被験者）（続き）

	Ulcerative Colitis		Crohn's Disease		Inflammatory Bowel Disease		Psoriatic Diseases		All Diseases Pooled	
	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[e]	Ustekinumab[f]	Placebo[c,e]	Ustekinumab[d,f]
Malignancies (excluding NMSC)	0.40 (1)	0.64 (4)	0.00 (0)	0.27 (3)	0.17 (1)	0.40 (7)	0.31 (1)	0.35 (12)	0.22 (2)	0.37 (19)

[a] Through 60 weeks for subjects who entered maintenance at Week 16 of the induction study in Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001.
[b] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001 (through induction Week 20 for subjects who did not enter maintenance and did not receive treatment at induction Week 8; through induction Week 28 for subjects who did not enter maintenance and received treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance); Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[c] Ulcerative Colitis and Crohn's disease: includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data at or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were treated with ustekinumab in induction and were crossed over or rerandomized to placebo maintenance.
[d] Ulcerative Colitis and Crohn's disease: includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo maintenance.
[e] Psoriatic diseases: includes data up to the time of early escape or crossover.
[f] Psoriatic diseases: includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[g] Infection as assessed by the investigator.
[h] The events of serious infection were reviewed by clinical.
[i] MACE events independently adjudicated for Psoriasis, PsA, and Crohn's indications. For the UC indication, MACE events were identified by clinical review and were not independently adjudicated.

2.7.4.2.3.2　その他の臨床試験

進行中のクローン病小児患者を対象とした CNTO1275CRD1001 試験，全身性エリテマトーデス患者を対象とした CNTO1275SLE3001 試験及び乾癬小児患者を対象とした CNTO1275PSO3013 試験で得られている本剤の安全性プロファイルは，既承認の適応症であるクローン病，尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした試験で確認されている安全性プロファイルとおおむね同様であった。進行中の全身性エリテマトーデス患者を対象とした CNTO1275SLE2001 試験では，56 週目までに死亡は認められなかったが，可逆性後白質脳症症候群が 1 件認められた。

・ 全身性エリテマトーデスの被験者に可逆性後白質脳症症候群が認められた。本被験者は本剤 390 mg の単回静脈内投与と本剤 90 mg の皮下投与を 5 回受けており，ループス腎炎，ネフローゼ症候群及び高血圧を併発していた。試験への組入れ後，プレドニゾロン，ヒドロキシクロロキン，AZA 及びトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤を併用していた。試験への組入れから約 2 年後，重篤な有害事象とされたループス腎炎の悪化が認められ，本剤の投与を中止した。約 1 カ月後，二番目の重篤な有害事象とされた全身性エリテマトーデスの再燃が認められた。全身性エリテマトーデスの再燃期に，痙攣発作を伴う意識の変化として報告され，三番目の重篤な有害事象とされた可逆性後白質脳症症候群が認められたが，電解質失調は認められず，急性期の脳コンピュータ断層撮影でも頭蓋内出血は認められなかった。収縮期及び拡張期血圧の上昇を伴う高血圧が認められ，脳磁気共鳴血管画像の所見は可逆性後白質脳症症候群のものと一致した。脳波図の結果，可逆性後白質脳症症候群でよくみられる広範性の大脳皮質機能不全（軽度）が認められた。発作に対して抗痙攣剤のレベチラセタムが投与され，本被験者の状態は安定し，最終的に回復した。可逆性後白質脳症症候群は治験担当医師により本剤との関連性なしと判断された。高血圧の交絡因子を考慮し，活動性ループス腎炎の再燃及び高血圧は，治験依頼者の再検討により本剤との関連性は Unlikely と判断された。

2.7.4.2.4　Adverse Drug Reaction（ADR）

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，プラセボ対照期に副鼻腔炎が～6 mg/kg 群 1 例（0.3%），130 mg 群 5 例（1.6%），プラセボ群 1 例（0.3%）に認められた（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01a）。潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，プラセボ対照期に副鼻腔炎が 90 mg q8w 群 7 例（4.0%），90 mg q12w 群 2 例（1.2%），プラセボ群 2 例（1.1%）に認められた（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01b）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験のデータを含めた ADR の解析により，副鼻腔炎が新たな ADR［with a frequency of common（1/100 以上 1/10 未満）］として特定された。90 mg q8w 群及びプラセボ群間の副鼻腔炎の発現割合の差は 2.9%であり，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群の発現割合が高かった。また，副鼻腔炎が認められた被験者は，プラセボ群（2 例）と比較して本剤群（9 例）で 4.5 倍多かった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01b）。この結果から，副鼻腔炎を新たな ADR として特定した。

発現頻度を含むすべての ADR の一覧を【2.5.5.2.4】に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験における臨床検査値の詳細は，各治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR）。本 2.7.4 では主に臨床検査値の NCI-CTCAE に従った最大グレードに基づき解析した。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，血液学的検査及び血液生化学検査で認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現割合は低く，本剤群及びプラセボ群で同程度であった。本剤の投与と臨床検査値の変動との関連を示す傾向はみられなかった。これらの結果は，既承認の適応症であるクローン病及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした試験結果と一致しており（【1.13-1】「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」平成 22 年 1 月 21 日承認申請 CTD 2.7.4 参照，「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.4 参照），臨床検査値の評価に本剤の影響は示されなかった。

全体集団にてグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現割合が低かったことから，日本人集団における血液学的検査及び血液生化学的検査については，臨床検査値の変動をシフトテーブルで評価した。全体集団におけるシフトテーブルでの臨床検査値の変動の評価は，各治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR）。なお，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験の結果については，再ランダム化された対象集団ではなく，再ランダム化されなかった被験者（placebo-responder はプラセボ群に，delayed-responder は 90 mg q8w 群として取り扱った）も含めて総合的に評価した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

(1) 寛解導入試験

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，8 週目までに認められたベースライン後の血液学的検査値異常の NCI-CTCAE に従った最大グレードは，投与群間でおおむね同様であり，その大半がグレード 1 又は 2 であった。130 mg 群の 1 例にグレード 4 のヘモグロビン値の減少，130 mg 群及びプラセボ群の各 1 例にグレード 4 のリンパ球数の減少が認められた（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.6）。ヘモグロビン値の減少が認められた 130 mg 群の 1 例（Subject[redacted]）については，ベースライン（投与開始日）のヘモグロビン値は 76 g/L（グレード 3）であり，投与 4 週目に 63 g/L（グレード 4）に低下し，貧血の悪化が中等度の有害事象と判断された。治験薬の投与は継続され，薬物治療により投与 8 週目にはヘモグロビン値が 90 g/L（グレード 2）に上昇した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/LSFLAB01）。なお，当該事象は治験薬との関連性なしと判断された。リンパ球数の減少が認められた 130 mg 群の 1 例（Subject[redacted]）については，ベースライン（投与開始日）のリンパ球数は 1.34×10^9 /L（正常範囲内）であり，投与 2 週目に 0.16×10^9 /L（グレード 4）に低下し，リンパ球減少症が軽度の有害事象と判断された。当該事象は治験薬との関連性ありと判断されたが，治療を受けることなく投与 4 週目にはリンパ球数は 1.75×10^9 /L（正常範囲内）に回復した（【5.3.5.1.1-1】

UCO3001/Induction/CSR/LSFLAB01）。本被験者に原因となるようなその他の有害事象は認められなかった。

16 週目までの血液学的検査結果のプロファイルは 8 週目までの結果とおおむね同様であった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.6）。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で 8 週目までに認められたベースライン後の血液学的検査値に臨床的に重要な変動はなかった（表 2.7.4-付録-45）。

(2) 寛解維持試験

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された対象集団について，44 週目までに認められたベースライン後の血液学的検査値異常の NCI-CTCAE に従った最大グレードは，投与群間でおおむね同様であり，大半がグレード 1 又は 2 であった。寛解維持試験で再ランダム化された被験者のうち，ベースライン後にグレード 3 の血液学的検査値異常が認められた被験者は少数であり，グレード 4 は認められなかった。最もよく認められたグレード 3 の血液学的検査値異常はリンパ球数の減少で，発現割合は 90 mg q8w 群 1.7%，90 mg q12w 群 1.2%，プラセボ群 5.7%であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.3.1.2.1）。治験薬が投与されたすべての被験者でみられた結果は，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団でみられた結果と同様であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.3.1.2.3）。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で 44 週目までに認められたベースライン後の血液学的検査値に臨床的に重要な変動はなかった（表 2.7.4-付録-46）。

2.7.4.3.2　血液生化学検査

(1) 寛解導入試験

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，8 週目までに認められたベースライン後の血液生化学検査値異常の NCI-CTCAE に従った最大グレードは，投与群間でおおむね同様であり，大半がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 又は 4 の血液生化学検査値異常が認められた被験者は少数であった［グレード 4 のカリウムの増加が 2 例（130 mg 群及び～6 mg/kg 群各 1 例），グレード 4 のナトリウムの減少が 1 例（プラセボ群）］。最もよく認められたグレード 3 の血液生化学検査値異常はリン酸塩の減少で，発現割合はすべての投与群で同程度であった（130 mg 群 2.8%，～6 mg 群 3.5%，プラセボ群 2.9%）。16 週目までの血液生化学検査結果のプロファイルは 8 週目までの結果とおおむね同様であった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.6）。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験で 8 週目までに認められたベースライン後の血液生化学検査値に臨床的に重要な変動はなかった（表 2.7.4-付録-47）。

(2) 寛解維持試験

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された対象集団について，44 週目までに認められたベースライン後の血液生化学検査値異常の NCI-CTCAE に従った最大グレードは，投与群間でおおむね同様であり，大半がグレード 1 又は 2 であった。寛解維持試験で再ランダム化された被験者のうち，ベースライン後にグレード 3 又は 4 の血液生化学検査値異常が認められた被験者は少数であった。最もよく認められたグレード 3 の血液生化学検査値異常はリン酸塩の減少で，発現割合はすべての投与群で同程度であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.3.2.2.1）。治験薬が投与されたすべての被験者でみられた結果は，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団でみられた結果と同様であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.3.2.2.3）。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で 44 週目までに認められたベースライン後の血液生化学検査値に臨床的に重要な変動はなかった（表 2.7.4-付録-48）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では安全性評価の最終来院まで，寛解維持試験では 44 週目までにおけるバイタルサイン（心拍数，呼吸数，収縮期及び拡張期血圧，体温，体重）の要約を，各治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.4.1，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.4.1）。上記試験の試験期間中に臨床的に重要なバイタルサインの変動はなかった。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の試験期間中に，臨床的に重要なバイタルサインの変動はなかった（表 2.7.4-付録-49，表 2.7.4-付録-50）。なお，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験の結果については，再ランダム化された対象集団ではなく，再ランダム化されなかった被験者（placebo-responder はプラセボ群に，delayed-responder は 90 mg q8w 群として取り扱った）も含めて総合的に評価した。

2.7.4.4.2　抗ウステキヌマブ抗体

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の抗ウステキヌマブ抗体に関する詳細なデータを，各治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.5，【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.5）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，安全性評価の最終来院までに本剤が投与され，抗ウステキヌマブ抗体の評価に適した試料が得られた被験者は 822 例であった。このうち，抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は 18 例（2.2%）であった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec5.2.2）。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，安全性評価の最終来院までに抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者で，本剤の静脈内投与後 1 時間以内に有害事象が発現した被験者は認められなかった。また，当該被験者で，本剤皮下投与後に注射部位反応は認められなかった（【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/Sec7.5）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験又は寛解維持試験で 1 回以上本剤が投与され，寛解維持試験で抗ウステキヌマブ抗体の評価に適した試料が得られた被験者は 680 例であった。このうち，寛解維持試験の 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は 39 例（5.7%）であった。この内訳は，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で 28 例［90 mg q8w 群 6 例（3.4%），90 mg q12w 群 6 例（3.5%），プラセボ群 16 例（9.1%）］，寛解導入試験の delayed-responder で 11 例（7.0%）であった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec5.2.1）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者で，本剤皮下投与後に注射部位反応は認められなかった（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.5）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，抗ウステキヌマブ抗体の発現と本剤静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象又は本剤皮下投与後の注射部位反応の発現との間に関連性はなかった。ただし，本解析に含まれる被験者は少数であったため，明確な解釈は困難であった。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，安全性評価の最終来院までに本剤が投与され，抗ウステキヌマブ抗体の評価に適した試料が得られた日本人被験者は 97 例であった。このうち，抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は 2 例（2.1%）であった（表 2.7.4-付録-51）。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，安全性評価の最終来院までに抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者で，本剤の静脈内投与後 1 時間以内に有害事象が発現した被験者は認められなかった。また，当該被験者で，本剤皮下投与後に注射部位反応は認められなかった。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験又は寛解維持試験で 1 回以上本剤が投与され，寛解維持試験で抗ウステキヌマブ抗体の評価に適した試料が得られた被験者は 85 例であった。このうち，寛解維持試験の 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者は 3 例（3.5%）であった。この内訳は，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団で 3 例［90 mg q12w 群 1 例（5.3%），プラセボ群 2 例（7.1%）］であり，90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者及び寛解導入試験の delayed-responder はいなかった（表 2.7.4-付録-52）。寛解維持試験では，44 週目ま

でに抗ウステキヌマブ抗体検査で陽性反応を示した被験者で，本剤皮下投与後に注射部位反応は認められなかった。

2.7.4.4.3　血清中ウステキヌマブ濃度

1) 全体集団

本剤の曝露量と安全性の関連は，血清中ウステキヌマブ濃度と特定の安全性項目（感染症，重篤な感染症，重篤な有害事象）の関連を検討することで評価した。本評価は，寛解導入試験及び寛解維持試験でそれぞれ解析した。寛解導入試験の解析は，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度と 8 週目までの特定の安全性項目の発現割合を用いて実施した。同様に，寛解維持試験の解析は，寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者の 44 週目までの血清中ウステキヌマブの平均トラフ濃度と安全性項目の発現割合を用いて実施した（【2.7.2.3.2.2】）。

本解析では，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位点に基づいて 4 つの部分集団に分け，安全性項目の発現割合を要約した。なお，各試験でプラセボが投与された被験者に認められた安全性項目についても要約に含めた。本解析についての詳細は【2.7.2.3.2】に記載した。

全体として，重篤な有害事象及び重篤な感染症が認められた被験者はごく少数であった。寛解導入試験及び寛解維持試験で用いた投与量の範囲では，本剤の曝露量と安全性項目（感染症，重篤な感染症，重篤な有害事象）の関連は認められなかった。具体的には，寛解維持試験における感染症の副鼻腔炎（血清中ウステキヌマブ濃度が第三四分位点以上の部分集団 6.4%，その他の部分集団 1.3%以下）を除き，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれの期間でも，血清中ウステキヌマブ濃度にかかわらずこれらの安全性項目の発現割合は同程度であり，寛解維持試験で再ランダム化された被験者の結果は再ランダム化されなかった被験者を含めた結果と同様であった（【2.7.2.3.2.2】）。

2) 日本人集団

日本人被験者については，感染症の発現割合を用いて血清中ウステキヌマブ濃度と有害事象の関連を検討した。重篤な有害事象及び重篤な感染症が認められた日本人被験者はごく少数であったため，当該事象と血清中ウステキヌマブ濃度の関連は評価しなかった。

日本人被験者における寛解導入試験及び寛解維持試験での血清中ウステキヌマブ濃度と感染症の発現割合の要約を，表 2.7.4-付録-53 及び表 2.7.4-付録-54 に示した。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で，本剤の安全性プロファイルを寛解導入試験ベースライン時の性別，人種，年齢，体重，Mayo スコアによる疾患重症度，罹患期間又は病変部位，免疫調節薬の使用，コルチコステロイドの使用又は生物学的製剤治療無効歴に基づく部分集団で評価した結果，各部分集団での本剤の安全性プロファイルは，潰瘍性大腸炎と既承認の適応症でおおむね同様であった。

2.7.4.5.1 内因性要因

安全性（有害事象，重篤な有害事象，感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象）に及ぼす寛解導入試験ベースライン時の人口統計学的特性（性別，人種，年齢，体重）及び潰瘍性大腸炎の疾患特性等の内因性要因の特異的影響を評価するため，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験を対象に部分集団解析を実施し，本剤群とプラセボ群の結果を比較した。

安全性のデータは，治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者での寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）及び寛解維持試験で再ランダム化された対象集団での寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）をそれぞれ評価した。ただし，各部分集団の被験者は少数であり，明確な解釈は困難であった。

(1) 寛解導入試験ベースライン時の人口統計学的特性

1) 全体集団

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を，ベースライン時の人口統計学的特性別に集計した（表 2.7.4-付録-55，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22a，TSFSUB23a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を，寛解導入試験ベースライン時の人口統計学的特性別に集計した（表 2.7.4-付録-56，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22b，TSFSUB23b，TSFSUB24b）。以下の項に人口統計学的特性別の要約を記載した。

寛解導入試験で重篤な有害事象が認められた被験者，並びに寛解維持試験で重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は少数であったため，安全性に及ぼす人口統計学的特性の影響に関するデータの解釈は困難であった。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験，並びに炎症性腸疾患（第 III 相併合）の寛解導入試験ベースライン時の人口統計学的特性を 2.7.4.1.3.1 に示した。

a) 性別

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を性別ごとに集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-55，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22a，TSFSUB23a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を性別ごとに集計した結果，寛解導入試験と同様，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-56，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22b，TSFSUB23b，TSFSUB24b）。

b) 人種

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を人種別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-55，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22a，TSFSUB23a）。ただし，白人以外の人種（黒人又はアフリカ系米国人，アジア人，その他）が少数であったため，安全性に及ぼす人種の影響に関する解釈は困難であった。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を人種別に集計した結果，寛解導入試験と同様，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-56，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22b，TSFSUB23b，TSFSUB24b）。

c) 年齢

寛解導入試験では，65 歳以上の被験者が少数であったため（65～74 歳 43 例，75～84 歳 7 例，85 歳以上 0 例）（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB71a），安全性に及ぼす年齢の影響に関する解釈は困難であった。

寛解導入試験で有害事象が 1 件以上認められた 65 歳以上の被験者の割合は本剤群 61.8%（21/34 例），プラセボ群 31.3%（5/16 例），重篤な有害事象は本剤群 5.9%（2/34 例），プラセボ群 0%，感染症は本剤群 26.5%（9/34 例），プラセボ群 0%であり，プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向がみられた。65 歳未満の被験者では同様の傾向はみられなかった（表 2.7.4-付録-55，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22a，TSFSUB23a）。65 歳以上の被験者で発現割合が高かった有害事象及び感染症は主に上気道の感染症（上咽頭炎，上気道感染，副鼻腔炎，咽頭炎）であり，全体集団の結果と同様であった。これらの有害事象のうち，上咽頭炎及び上気道感染は既に ADR として特定されており，副鼻腔炎は全体集団の結果から新たに ADR と特定された。65 歳以上の被験者に認められたこれら上気道の感染症の重症度はいずれも軽症であり，大半の被験者が治療を受けることなく回復した（【5.3.7.2.1】LSFAEJ01）。本剤群の 2 例に重篤な有害事象が認められた。このうち，1 例は 3 件の重篤な有害事象（失語症，認知障害，運動機能障害）を併発し，1 例は潰瘍性大腸炎（1 件）が認められた。ただし，特にプラセボ群では 65 歳以上の被験者が少数であったこと，投与群間で免疫調節薬の使用に不均衡がみられたことから，高齢者に対する有害事象及び感染症のリスクに及ぼす本剤の影響について確定的な結論は得られていない。

寛解維持試験では，65 歳以上の被験者が少数であったため（65～74 歳 22 例，75～84 歳 4 例，85 歳以上 0 例）（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB71b），安全性に及ぼす年齢の影響に関する解釈は困難であった。寛解導入試験とは異なり，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（100 人年あたり）を年齢別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-56，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22b，TSFSUB23b，TSFSUB24b）。

d) 体重

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を体重別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-55，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22a，TSFSUB23a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を体重別に集計した結果，寛解導入試験と同様，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-56，【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB22b，TSFSUB23b，TSFSUB24b）。

2) 日本人集団

寛解導入試験のプラセボ対照期について，日本人被験者における有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を，ベースライン時の人口統計学的特性別に集計した（表 2.7.4-付録-57，【5.3.5.3.6】TJPSFSUB22a，TJPSFSUB23a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，日本人被験者における有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を，寛解導入試験ベースライン時の人口統計学的特性別に集計した（表 2.7.4-付録-58，【5.3.5.3.6】TJPSFSUB22b，TJPSFSUB23b，TJPSFSUB24b）。また，年齢別（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上）に集計した安全性の項目の要約を【5.3.5.3.6】TJPSFSUB71a に示した。

(2) 寛解導入試験ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を，ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性別に集計した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31a，TSFSUB32a，TSFSUB33a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を，寛解導入試験ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性別に集計した（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31b，TSFSUB32b，TSFSUB33b，TSFSUB34b）。以下の項に人口統計学的特性別の要約を記載した。

寛解導入試験で重篤な有害事象が認められた被験者が少数であったこと，寛解維持試験で重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者が少数であったことから，安全性に及ぼすベースライン時の疾患特性の影響に関するデータの解釈は困難であった。

1) 全体集団

a) Mayo スコアによる疾患重症度

Mayo スコア（10 以下又は 10 超）の評価による潰瘍性大腸炎の疾患重症度は，本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を，ベースライン時の Mayo スコアによる疾患重症度別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31a，TSFSUB32a，TSFSUB33a）。

寛解維持試験では，寛解導入試験ベースライン時で重症（Mayo スコア 10 超）の被験者に認められた 100 人年あたりの有害事象（本剤群 532.77 件，プラセボ群 416.77 件）及び 100 人年あたりの感染症（本剤群 171.78 件，プラセボ群 98.89 件）の発現件数は，プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向がみられた（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31b，TSFSUB33b）。「胃腸障害」に分類される有害事象並びに疲労，関節痛及び貧血等の感染症以外の有害事象は，基礎疾患である潰瘍性大腸炎に関連していた。有害事象及び感染症でみられた傾向は，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象ではみられなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB32b，TSFSUB34b）。この傾向は全体集団と同様であった。注目すべき点として，疾患重症度が重症である本剤群の被験者は，コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬を併用している被験者が多かった。これは，重症である被験者では感染症の発現割合が高かったことに関連している可能性がある。特にプラセボ群では重症である被験者は少数であったこと，投与群間で潰瘍性大腸炎に関連する併用薬に違いがあったことから，重症である被験者に対する有害事象及び感染症のリスクに及ぼす本剤の影響について確定的な結論は得られていない。

b) 罹患期間

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合をベースライン時の罹患期間別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31a，TSFSUB32a，TSFSUB33a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を寛解導入試験ベースライン時の罹患期間別に集計した結果，寛解導入試験と同様，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31b，TSFSUB32b，TSFSUB33b，TSFSUB34b）。

c) 消化管の病変部位

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合をベースライン時の消化管の病変部位（左側結腸のみ，大腸全体）別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31a，TSFSUB32a，TSFSUB33a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を寛解導入試験ベースライン時の消化管の病変部位（左側結腸のみ，大腸全体）別に集計した結果，寛解導入試験と同様，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB31b，TSFSUB32b，TSFSUB33b，TSFSUB34b）。

2) 日本人集団

寛解導入試験のプラセボ対照期について，日本人被験者における有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を，ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性別に集計した（【5.3.5.3.6】TJPSFSUB31a，TJPSFSUB32a，TJPSFSUB33a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，日本人被験者における有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を，寛解導入試験ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性別に集計した（【5.3.5.3.6】TJPSFSUB31b，TJPSFSUB32b，TJPSFSUB33b，TJPSFSUB34b）。

2.7.4.5.2　外因性要因

安全性（有害事象，重篤な有害事象，感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象）に及ぼす潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴等の外因性要因の影響を評価するため，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験を対象に部分集団解析を実施し，本剤群とプラセボ群の結果を比較した。

安全性データは，治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者での寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）及び寛解維持試験で再ランダム化された対象集団での寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）をそれぞれ評価した。

寛解導入試験及び寛解維持試験のプラセボ対照期に認められた有害事象，重篤な有害事象，及び感染症，並びに寛解維持試験のプラセボ対照期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合又は発現件数を，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び前治療歴の有無別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向はみられなかった。

(1) 全体集団

1) 寛解導入試験ベースライン時の免疫調節薬治療

寛解導入試験ベースライン時の免疫調節薬の使用実態に基づき，安全性データを解析した。寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，投与可能な潰瘍性大腸炎に対する治療薬は AZA，6-MP 及び MTX であった。なお，寛解導入試験ベースライン前から試験期間中，一定用量を維持した被験者を集計対象とした。

寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の免疫調節薬の使用については 2.7.4.1.3.1 に記載した。

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合をベースライン時の免疫調節薬（AZA，6-MP，MTX）の使用実態に基づいて集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB41a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を寛解導入試験ベースライン時の免疫調節薬（AZA，6-MP，MTX）の使用実態に基づいて集計した結果，寛解導入試験と同様，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB41b）。

2) 寛解導入試験ベースライン時の経口コルチコステロイド治療

寛解導入試験ベースライン時の経口コルチコステロイドの使用実態に基づき，安全性データを解析した。UCO3001 試験では，一定用量の経口コルチコステロイド（prednisone 換算で 1 日

20 mg 以下）の投与を受けている被験者は寛解導入試験に組入れ可能であり，試験期間中も同一用量で投与を維持した。寛解維持試験では，経口コルチコステロイドの漸減が必要であった。

寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の経口コルチコステロイドの使用については 2.7.4.1.3.1 に記載した。

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合をベースライン時の経口コルチコステロイドの使用実態に基づいて集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB51a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を，寛解導入試験ベースライン時の経口コルチコステロイドの使用実態に基づいて集計した結果，寛解導入試験と同様，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかったが，本剤群の感染症の発現件数（100 人年あたり）は，寛解導入試験ベースライン時にコルチコステロイドを使用していなかった被験者（88.62 例）と比較してコルチコステロイドを使用していた被験者（112.76 例）でわずかに高かった。一方，プラセボ群の感染症の発現件数（100 人年あたり）は，寛解導入試験ベースライン時にコルチコステロイドを使用していなかった被験者（105.68 例）と比較してコルチコステロイドを使用していた被験者（82.77 例）でわずかに低かった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB51b）。

3) 生物学的製剤治療無効歴

寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，一部の被験者は生物学的製剤治療無効歴を有していた。

生物学的製剤治療無効歴に基づき，安全性データを解析した。

寛解導入試験及び寛解維持試験の生物学的製剤治療無効歴については 2.7.4.1.3.1 に記載した。

寛解導入試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を生物学的製剤治療無効歴別に集計した結果，投与群にかかわらず，生物学的製剤治療無効歴のない被験者と比較して生物学的製剤治療無効歴のある被験者で高い傾向にあった。当該被験者では，本剤群で有害事象，重篤な有害事象，及び感染症が認められた被験者の割合はプラセボ群と同程度であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB61a，TSFSUB62a，TSFSUB63a）。したがって，生物学的製剤の投与は本剤による寛解導入療法の安全性に影響を及ぼさないことが示唆された。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を生物学的製剤治療無効歴別に集計した結果，投与群にかかわらず，生物学的製剤治療無効歴のない被験者と比較して生物学的製剤治療無効歴のある被験者で多く認められる傾向にあった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB61b1，TSFSUB61c）。このことから，本解析で得られた安全性プロファイルには本剤の投与よりも生物学的製剤治療無効歴が関連していることが示唆された。なお，ベドリズマブ無効の被験者（72 例，大半は抗 TNF 薬も無効の被験者）に認められた 100 人年あたりの有害事象（本剤群 614.35 件，プラセボ群 438.72 件）及び 100 人年あたりの感染症（本剤群 156.38 件，プラセボ群 107.44 件）の発現件数はプラセボ群と比較して本剤群で多かった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFSUB61b1）が，ベドリズマブ無効の被験者は少数であったため，個々の被験者及び有害事象のデータの検討からは最終的な結論は得られなかった。

(2) 日本人集団

寛解導入試験のプラセボ対照期について，日本人被験者における有害事象，重篤な有害事象，及び感染症の発現割合を，ベースライン時の併用薬及び前治療歴の有無別に集計した（【5.3.5.3.6】TJPSFSUB41a，TJPSFSUB51a，TJPSFSUB61a，TJPSFSUB62a）。

寛解維持試験のプラセボ対照期について，日本人被験者における有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数（観察期間の 100 人年あたり）を，寛解導入試験ベースライン時の併用薬及び前治療歴の有無別に集計した（【5.3.5.3.6】TJPSFSUB41b，TJPSFSUB51b，TJPSFSUB61b1，TJPSFSUB61b2）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤に対する薬物相互作用を評価した試験は実施しなかった。進行中の第 I 相試験では，クローン病患者及び健康被験者を対象として本剤の投与がチトクローム P450 活性に及ぼす影響を評価している。現時点で，本試験の結果は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳中の女性に対して，本剤を投与する試験は実施しなかった。本剤の治験実施計画書では，試験期間中は有効な避妊法を用いるよう規定し，被験者が妊娠した場合は治験薬の投与を中止することとした。

本項では，本剤を用いた試験で 2018 年 8 月 31 日までに認められた妊娠転帰を要約した。

2018 年 8 月 31 日時点で，潰瘍性大腸炎，クローン病，尋常性乾癬，関節症性乾癬，多発性硬化症及び強直性脊椎炎患者，並びに健康被験者を対象とした試験で 154 例の妊娠が報告された。報告の内訳は被験者の妊娠が 81 例，被験者のパートナーの妊娠が 73 例であった。妊娠転帰は表 2.7.4.5-1（妊婦）及び表 2.7.4.5-2（パートナー）に要約した。

本剤が投与された被験者及び本剤が投与された被験者のパートナーの妊娠転帰は，全般的に一般集団と同様であった。[12), 13), 14), 15)]

表 2.7.4.5-1 本剤が投与された被験者の妊娠転帰（2018 年 8 月 31 日時点）

Pregnancy Outcome	Indication					
	PSO	PsA	CD	UC	Other[a]	Total
Live birth	**15**	**0**	**16**	**4**	**2**	**37**
Congenital anomaly/birth defect	0	0	0	0	0	0
Other AEs	2	0	0	1	0	3
No AE/congenital anomaly/birth defect	13	0	16	3	2	34
Spontaneous abortion	5	0	5	2	0	**12**
Elective abortion	10	1	4	0	0	**15**
Abortion (Unspecified)	0	0	0	0	1	**1**
Premature birth	1	0	1	0	0	**2**
Ectopic pregnancy	2	0	0	0	0	**2**
NR/continuing	6	1	3	2	0	**12**
Total number of cases[b]	**39**	**2**	**29**	**8**	**3**	**81**

[a] Other includes cases in multiple sclerosis, ankylosing spondyloarthritis, and healthy subjects.
[b] Case counts include cases from long-term extension portions of the Crohn's disease study (CRD3003).
Abbreviations: AE=Adverse Event; CD=Crohn's Disease; NR=Not Reported; PsA=Psoriatic Arthritis; PSO=Psoriasis; UC=Ulcerative Colitis.

表 2.7.4.5-2 本剤が投与された被験者のパートナーの妊娠転帰

（2018 年 8 月 31 日時点）

Pregnancy Outcome	Indication					
	PSO	PsA	CD	UC	Other[a]	Total
Live birth	**32**	**0**	**7**	**3**	**0**	**42**
Congenital anomaly/birth defect	1	0	0	0	0	1
Other AEs	4	0	0	0	0	4
No AE/congenital anomaly/birth defect	27	0	7	3	0	37
Premature birth	6	0	0	0	0	**6**
Elective abortion	2	0	1	0	0	**3**
Spontaneous abortion	3	1	2	0	0	**6**
NR/continuing	5	2	3	1	5	**16**
Total[b]	**48**	**3**	**13**	**4**	**5**	**73**

[a] Other includes cases in where indication was not reported and the case where study was a pharmacokinetic study.
[b] Case counts include cases from long-term extension portion of the Crohn's disease study (CRD3003).
Abbreviations: AE=Adverse Event; CD=Crohn's Disease; NR=Not Reported; PsA=Psoriatic Arthritis; PSO=Psoriasis; UC=Ulcerative Colitis

2.7.4.5.5 過量投与

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の試験期間中に過量投与は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤に対する依存性及び乱用を示す根拠は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

関節症性乾癬，クローン病及び潰瘍性大腸炎には反跳現象の定義が存在しないため，離脱症状及び反跳現象を検討しなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響，並びに精神機能の障害に関する報告はない。

2.7.4.6 市販後データ

市販後データについては，本剤が全世界で承認された 2008 年 12 月 31 日以降の蓄積があり，米国及びカナダ，欧州，南アメリカ並びにアジア太平洋地域を含む世界全体で製造販売承認されている。

発売から 2018 年 12 月 31 日までに本剤が投与された患者数は，世界全体で 1,375,007 人年と推計され，中等症から重症の尋常性乾癬又は関節症性乾癬，及び中等症から重症の活動期クローン病患者の治療に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを継続して示している。申請者は本剤の安全性プロファイルを引き続きモニタリングし，必要に応じてその結果を報告する。

国際誕生日から 2018 年 12 月 31 日までに，市販後に報告された重篤な有害事象の一覧を【5.3.6.2】に示す。

2.7.4.7 補遺：長期継続投与期（44 週目から 96 週目まで）の安全性

44 週目に安全性及び有効性評価を行い，投与を継続することでベネフィットが得られる可能性があると治験責任医師が判断し，長期継続投与期に移行した被験者の観察期間 44 週目から 96 週目までの安全性の要約を以下に示す。長期継続投与期にて治験薬の投与を受けた被験者の 44 週目から 96 週目までの安全性プロファイルは，本剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。長期継続投与期で治験薬の投与を受けた寛解導入試験の delayed-respoder の全般的な安全性プロファイルは，寛解維持試験にて 90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者のものとおおむね一致していた。

- 有害事象の発現例数は，プラセボ群と本剤群でおおむね同様であった。発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec. 7.2.1.1）。
- 重篤な有害事象の発現例数は，プラセボ群に比べて本剤群で少なく，90 mg q8w 群と 90 mg q12w 群でおおむね同様であった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Sec. 7.2.2.2）。
- 1 例（Subject [redacted]）の死亡が報告された。当該被験者の詳細は 2.7.4.2.1.2 に記載した。なお，直接の死因は心停止で，本剤との関連性はないと判断された（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/CSR/Attach LSFDTH01, Narrative）。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は，プラセボ群に比べ本剤群で少なく，90 mg q8w 群と 90 mg q12w 群でおおむね同様であった。最も多くみられた投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.1.3.）。
- 感染症の発現例数は，プラセボ群と本剤群で同様で，本剤群間（90 mg q12w 群と 90 mg q8w 群）でも同程度であった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.2.3.1.）。
- 重篤な感染症の発現頻度は低く，観察期間に認められた重篤な有害事象は，プラセボ群と本剤群で同様であった。2 例以上に発現した特定の事象はなかった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.2.3.1.2.）。
- 日和見感染は 2 例で認められた。1 例はサイトメガロウイルス性大腸炎を発現したプラセボ群の被験者で，本剤 90 mg に用量調節され，本剤を 1 回投与後，心停止により死亡した（前述の死亡例と同一被験者）。他の 1 例は，90 mg q8w 群で発現したリステリア菌感染で，後遺症を伴ったが回復した（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.2.3.1.3.）。
- 本剤群で結核の発現は認められなかった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.2.3.1.3.）。
- 本剤群での注射部位反応の発現は稀で，重篤及び重症の注射部位反応は認められなかった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.2.3.2.）。
- 本剤を投与した被験者で，アナフィラキシー反応及び遅発性の過敏症反応（血清病様反応）は認められなかった（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.2.3.3.）。
- 観察期間に以下の悪性腫瘍が認められた（【5.3.5.4.5】UCO3001/LTE 96W/Sec. 7.2.2.3.4.）。
  - 寛解維持試験にて 90 mg q8w 群に割り付けられ，長期継続投与期に治験薬の投与はなかったが寛解維持試験の 327 日目に悪性黒色腫と診断された 1 例（Subject [redacted]）が認められた。当該被験者は，左肩前部に無症候性の皮膚病変を長期間有していたが，1～2 年前に病変が変化し始めたため生検を行い，黒色腫と診断された。この病変は，外科的治療により回復した。その後，治験薬の投与は中止した。
  - 寛解導入試験の placebo-responder である被験者（Subject [redacted]）に，624 日目に悪性黒子が認められた。
  - 非メラノーマ性皮膚癌は，基底細胞癌 2 例（プラセボ群 1 例，90 mg q12w 群 1 例），delayed-respoder で基底細胞癌及び扁平上皮癌が各 1 例認められた。
- ベースライン後の NCI-CTCAE に従った最大グレードがグレード 1 以上の血液生化学検査値及び血液学的検査値が認められた被験者の割合は，プラセボ群と本剤群で顕著な差は認められなかった。グレード 3 の血液生化学検査値及び血液学的検査値は低頻度であった。グレード 4 は認められなかった。90 mg q8w 群へ用量調節された被験者は少数で限定的ではあるが，その安全性プロファイルは寛解維持試験の 90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者で認められたものとおおむね一致した。90 mg q8w 投与へ用量調節を受けた被験者では，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，最も発現割合が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

なお，長期継続投与期の日本人集団では，重篤な有害事象は寛解維持試験に再ランダム化された集団では 3 例（90 mg q12w 群 2 例及び 90 mg q8w 群 1 例）に認められた。中止に至った有害事象は寛解維持試験に再ランダム化された集団では 2 例（プラセボ群及び 90 mg q8w 群の各 1 例），寛解維持試験に再ランダムされなかった集団では 1 例（delayed-responder）であった。その他，日本人集団での安全性について，全体集団と顕著に異なる傾向は認められなかった。

参考文献

1） Geremia A, Biancheri P, Allan P, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. Auotimmun Rev. 2014 Jan;13(1):3-10.

2） Granlund AV, Flatberg A, Østvik AE, et al. Whole genome gene expression meta-analysis of inflammatory bowel disease colon mucosa demonstrates lack of major differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. PLoS One. 2013;8(2):e56818.

3） Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012 Nov;491(7422):119-24.

4） Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2014 May;14(5):329-42.

5） Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis. 2017 Jan;11(1):3-25.

6） Kornbluth A, Sachar DB, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):501-23.

7） Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohn's Colitis. 2017 Jun;11(6):649-70.

8） Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology. 2013 Dec;145(6):1459-63.

9） Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):835-48.

10） A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease; Janssen Research & Development, LLC. 96-Week Clinical Study Report (Protocol CNTO1275CRD3003) (9 November 2017)

11） Treatment of Adults with Moderately and Severely Active Crohn's Disease, Stelara® (ustekinumab); Janssen Research & Development, LLC. 120-Day Safety Update (8 March 2016)

12） Bandoli G, Chambers CD. Autoimmune conditions and comorbid depression in pregnancy: examining the risk of preterm birth and preeclampsia. J Perinatol. 2017 Oct;37(10):1082-7.

13） Huybrechts KF, Bröms G, Christensen LB, et al. Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations: A cohort study from the International Pregnancy Safety Study Consortium. JAMA Psychiatry. 2018 Feb;75(2):167-75.

14） Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in risk of pregnancy loss among US women, 1990-2011. Paediatr Perinatal Epidemiol. 2018 Jan;32(1):19-29.

15） US Department of Health and Human Services. Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. April 2005. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071645.pdf.

2.7.4.8 付録

目次

表 2.7.4-付録-1 Summary of Duration of SC Ustekinumab Exposure and Total SC Ustekinumab Dose on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks); Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-2 Summary of Key Safety Events On Induction and Maintenance Therapy (Up to 52 Weeks Total[a]) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[b]

表 2.7.4-付録-3 Summary of Total Duration of Ustekinumab Exposure and Total Ustekinumab Dose During Induction and Maintenance; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-4 Summary of Key Safety Events On Induction and Maintenance Therapy (Up to 52 Weeks Total[a]) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[b] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-5 Summary of Demographics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

表 2.7.4-付録-6 Summary of Disease Characteristics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

表 2.7.4-付録-7 Summary of Concomitant Medications and Medication History at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

表 2.7.4-付録-8 Summary of Demographics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-9 Summary of Disease Characteristics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-10 Summary of Concomitant Medications and Medication History at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and

Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease) Phase 3 Induction Studies[a]
表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]
表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects
表 2.7.4-付録-14 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects
表 2.7.4-付録-15 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events in at Least 2 Subjects in Any Treatment Group During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects
表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]
表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]
表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects
表 2.7.4-付録-19 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects
表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)

表 2.7.4-付録-21 List of Subjects Who Died Prior to Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set

表 2.7.4-付録-24 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects Who Discontinued Study Agent Because of 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects Who Discontinued Study Agent Because of 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and

Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-36 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

表 2.7.4-付録-37 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events Within 1 Hour of Infusion at Week 0 of Induction by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

表 2.7.4-付録-39 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events Within 1 Hour of Infusion at Week 0 of Induction by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-40 Number of subjects with 1 or more AEs within 1 hour of infusion at Week 8 by MedDRA system-organ class and preferred term; Week 8 Treated Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-41 Number of Subjects with 1 or More Injection-Site Reactions from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

表 2.7.4-付録-42 Number of Subjects with 1 or More Injection-site Reactions Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term; Randomized Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-43 Number of Subjects with 1 or More Injection-Site Reactions from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-44 Number of Subjects with 1 or More Malignancies Per Hundred Subject-Years of Follow-Up Through One Year[a] of Treatment; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) and Psoriatic Diseases (Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Studies[b]

表 2.7.4-付録-45 Shift Table of hemoglobin, platelets, leukocytes, lymphocytes, and neutrophils, segmented from baseline to corresponding postbaseline laboratory values through Week 8[a]; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-46 Shift Table of Hemoglobin, Platelets, Total WBC, Absolute Lymphocytes, and Absolute Neutrophils from Maintenance Baseline to Corresponding Postbaseline Laboratory Values Through Week 44[a] ; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-47 Shift Table of ALT, AST and alkaline phosphatase from baseline to corresponding postbaseline laboratory values through Week 8[a]; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-48 Shift Table of ALT, AST and Alkaline Phosphatase from Maintenance Baseline to Corresponding Postbaseline Laboratory Values Through Week 44[a]; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-51 Summary of antibody to ustekinumab status through the final safety visit; PK Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-52 Summary of Antibody to Ustekinumab Status at Mainetance Baseline and Through Week 44 of this Maintenance Study; PK Analysis Set (Japanese subjects only)

表 2.7.4-付録-53 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections From Induction Week 0 Through Induction Week 8 by Serum Ustekinumab Concentrations at Induction Week 8 and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Treated at Induction Week 0 in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-54 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections From Maintenance Week 0 Through Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Treated in the Maintenance Study in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-55 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by Demographic Factors; Treated Subjects in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Induction Study

表 2.7.4-付録-56 Number of Treatment-Emergent Adverse Events on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up by Demographic Factors; Treated Subjects Who Were Randomized in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Maintenance Study[a]

表 2.7.4-付録-57 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by Demographic Factors; Treated Subjects in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Induction Study in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-58 Number of Treatment-Emergent Adverse Events on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up by Demographic Factors; Treated Subjects Who Were Randomized in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Maintenance Study[a] in Japanese subjects

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)

表 2.7.4-付録-60 Number of subjects with 1 or more serious reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

表 2.7.4-付録-62 Number of Subjects with 1 or More Serious Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

表 2.7.4-付録-63 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events through Week 8 by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Safety Analysis Set

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)

表 2.7.4-付録-1 Summary of Duration of SC Ustekinumab Exposure and Total SC Ustekinumab Dose on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks); Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis			Crohn's Disease			Inflammatory Bowel Disease		
	Ustekinumab			Ustekinumab			Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	90 mg SC q12w[c]	90 mg SC q8w	Combined[d]	90 mg SC q12w[c]	90 mg SC q8w	Combined[d]
Subjects treated	19	20	39	8	9	17	27	29	56
Duration of SC ustekinumab exposure									
At least 6 months[b]	18 (94.7%)	17 (85.0%)	35 (89.7%)	6 (75.0%)	8 (88.9%)	15 (88.2%)	24 (88.9%)	25 (86.2%)	50 (89.3%)
Avg duration of treatment (weeks)	34.38	34.74	34.56	29.04	36.54	33.42	32.79	35.30	34.21
Total dose (mg)									
N	19	20	39	8	9	17	27	29	56
Mean (SD)	345.8 (45.13)	477.0 (154.79)	413.1 (131.75)	303.8 (106.90)	500.0 (120.00)	412.9 (142.51)	333.3 (69.78)	484.1 (143.14)	413.0 (133.80)
Median	360.0	540.0	360.0	360.0	540.0	360.0	360.0	540.0	360.0
IQ range	(360.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)	(270.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)	(360.0; 360.0)	(540.0; 540.0)	(360.0; 540.0)
Range	(180; 360)	(90; 540)	(90; 540)	(90; 360)	(180; 540)	(90; 540)	(90; 360)	(90; 540)	(90; 540)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UC3001 maintenance study; Crohn's: CNTO1275CRD3003.
[b] The duration between the first and last SC ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[d] From the first ustekinumab dose onward, including data after the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.

[TJPSFEXP01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFEXP01B.SAS] 19NOV2018, 02:57

表 2.7.4-付録-2 Summary of Key Safety Events On Induction and Maintenance Therapy (Up to 52 Weeks Total[a]) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[b]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[d]				Inflammatory Bowel Disease[d]			
			Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance	
	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Maintenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	52.73	52.18	52.56	52.37	40.10	44.85	43.27	44.06	47.27	49.00	48.60	48.80
Avg duration of treatment (weeks)	45.73	40.70	45.43	43.09	34.75	34.64	37.06	35.85	40.99	38.07	41.86	39.97
Total subject-years of follow-up	177	173	178	350	103	114	109	223	280	286	287	573
Event rate per 100 subject-years (number of events)												
Adverse events	406.33 (721)	349.37 (603)	424.40 (755)	387.45 (1358)	643.57 (660)	576.24 (656)	595.32 (649)	585.58 (1305)	493.22 (1381)	439.54 (1259)	489.34 (1404)	464.46 (2663)
Serious adverse events	15.78 (28)	12.75 (22)	9.56 (17)	11.13 (39)	21.45 (22)	21.08 (24)	20.18 (22)	20.64 (46)	17.86 (50)	16.06 (46)	13.59 (39)	14.83 (85)
Infections[e]	104.82 (186)	86.33 (149)	112.99 (201)	99.86 (350)	138.47 (142)	140.55 (160)	130.26 (142)	135.51 (302)	117.15 (328)	107.88 (309)	119.55 (343)	113.72 (652)
Serious infections[e,f]	2.25 (4)	4.64 (8)	1.69 (3)	3.14 (11)	3.90 (4)	9.66 (11)	3.67 (4)	6.73 (15)	2.86 (8)	6.63 (19)	2.44 (7)	4.53 (26)
Discontinuation of study agents because of 1 or more adverse events	11.27 (20)	5.21 (9)	2.81 (5)	3.99 (14)	9.75 (10)	10.54 (12)	3.67 (4)	7.18 (16)	10.71 (30)	7.33 (21)	3.14 (9)	5.23 (30)
Death	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
Malignancies (excluding NMSC)	0.00 (0)	0.58 (1)	0.56 (1)	0.57 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.35 (1)	0.35 (1)	0.35 (2)

[a] Up to 60 weeks for subjects who entered maintenance at Week 16 of the induction study in Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001.
[b] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3003.
[c] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[d] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[e] Infection as assessed by the investigator.
[f] The events of serious infection were reviewed by clinical.

[TSFKEY01C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFKEY01C.SAS] 14AUG2018, 19:29

表 2.7.4-付録-3 Summary of Total Duration of Ustekinumab Exposure and Total Ustekinumab Dose During Induction and Maintenance; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis			Crohn's Disease			Inflammatory Bowel Disease		
	Ustekinumab			Ustekinumab			Ustekinumab		
	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	90 mg SC q12w[d]	90 mg SC q8w	Combined[e]	90 mg SC q12w[d]	90 mg SC q8w	Combined[e]
Subjects treated	19	20	39	8	9	17	27	29	56
Duration of IV and SC ustekinumab exposure									
At least 6 months[b]	19 (100.0%)	18 (90.0%)	37 (94.9%)	7 (87.5%)	9 (100.0%)	16 (94.1%)	26 (96.3%)	27 (93.1%)	53 (94.6%)
At least 1 year[c]	17 (89.5%)	17 (85.0%)	34 (87.2%)	6 (75.0%)	8 (88.9%)	14 (82.4%)	23 (85.2%)	25 (86.2%)	48 (85.7%)
Avg duration of treatment (weeks)	42.45	42.87	42.67	36.89	44.57	41.37	40.80	43.40	42.27
Total dose (mg)									
N	19	20	39	8	9	17	27	29	56
Mean (SD)	633.2 (135.61)	756.5 (194.19)	696.4 (177.39)	595.8 (149.12)	759.6 (207.40)	687.8 (193.76)	622.1 (137.91)	757.5 (194.63)	693.8 (180.77)
Median	660.0	800.0	750.0	594.5	799.2	669.6	620.0	800.0	749.7
IQ range	(490.0; 750.0)	(670.0; 930.0)	(620.0; 800.0)	(489.6; 749.7)	(669.6; 929.7)	(619.2; 799.2)	(490.0; 750.0)	(670.0; 929.7)	(619.6; 800.0)
Range	(310; 750)	(220; 930)	(220; 930)	(349; 750)	(310; 930)	(310; 930)	(310; 750)	(220; 930)	(220; 930)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001, CNTO1275CRD3002 and CNTO1275CRD3003.
[b] The duration between the first IV and last SC ustekinumab administration was at least 14 weeks.
[c] The duration between the first IV and last SC ustekinumab administration was at least 38 weeks.
[d] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[e] From the first ustekinumab dose onward, including data after the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.

[TJPSFEXP02C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFEXP02C.SAS] 19NOV2018, 02:57

表 2.7.4-付録-4 Summary of Key Safety Events On Induction and Maintenance Therapy (Up to 52 Weeks Total[a]) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[b] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[d]				Inflammatory Bowel Disease[d]			
			Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance				Ustekinumab Maintenance	
	Placebo SC Main tenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Main tenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC Main tenance[c]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg duration of follow-up (weeks)	54.09	52.78	49.48	51.09	38.00	47.20	44.06	45.54	52.08	51.13	47.80	49.40
Avg duration of treatment (weeks)	48.22	42.45	42.87	42.67	32.93	36.89	39.21	38.12	46.31	40.80	41.73	41.29
Total subject-years of follow-up	29	19	19	38	3	7	8	15	32	27	27	53
Event rate per 100 subject-years (number of events)												
Adverse events	374.23 (109)	254.07 (49)	373.09 (71)	313.19 (120)	239.47 (7)	454.48 (33)	537.61 (41)	497.07 (74)	361.94 (116)	308.89 (82)	420.16 (112)	364.64 (194)
Serious adverse events	10.30 (3)	5.19 (1)	21.02 (4)	13.05 (5)	0.00 (0)	41.32 (3)	26.22 (2)	33.59 (5)	9.36 (3)	15.07 (4)	22.51 (6)	18.80 (10)
Infections[e]	137.33 (40)	82.96 (16)	115.61 (22)	99.18 (38)	102.63 (3)	179.04 (13)	209.80 (16)	194.80 (29)	134.17 (43)	109.24 (29)	142.55 (38)	125.93 (67)
Serious infections[e,f]	0.00 (0)	5.19 (1)	0.00 (0)	2.61 (1)	0.00 (0)	27.54 (2)	0.00 (0)	13.43 (2)	0.00 (0)	11.30 (3)	0.00 (0)	5.64 (3)
Discontinuation of study agents because of 1 or more adverse events	13.73 (4)	0.00 (0)	5.25 (1)	2.61 (1)	0.00 (0)	13.77 (1)	0.00 (0)	6.72 (1)	12.48 (4)	3.77 (1)	3.75 (1)	3.76 (2)
Death	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
Malignancies (excluding NMSC)	0.00 (0)	0.00 (0)	5.25 (1)	2.61 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	3.75 (1)	1.88 (1)

[a] Up to 60 weeks for subjects who entered maintenance at Week 16 of the induction study in Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001.
[b] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3003.
[c] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[d] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[e] Infection as assessed by the investigator.
[f] The events of serious infection were reviewed by clinical.

表 2.7.4-付録-5 Summary of Demographics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Randomized subjects in IBD Phase 3 induction studies	961	1409	2370
Age (years)			
N	961	1409	2370
Mean (SD)	41.7 (13.70)	38.3 (12.75)	39.7 (13.25)
Median	41.0	37.0	38.0
IQ range	(30.0; 51.0)	(28.0; 47.0)	(29.0; 49.0)
Range	(18; 84)	(18; 77)	(18; 84)
Age Group			
N	961	1409	2370
≥ 18 - < 65 years	910 (94.7%)	1362 (96.7%)	2272 (95.9%)
≥ 65 years	51 (5.3%)	47 (3.3%)	98 (4.1%)
≥ 65 - < 75 years	43 (4.5%)	44 (3.1%)	87 (3.7%)
≥ 75 years	8 (0.8%)	3 (0.2%)	11 (0.5%)
Sex			
N	961	1409	2370
Male	582 (60.6%)	627 (44.5%)	1209 (51.0%)
Female	379 (39.4%)	782 (55.5%)	1161 (49.0%)
Race			
N	961	1409	2370
White	730 (76.0%)	1191 (84.5%)	1921 (81.1%)
Black or African American	9 (0.9%)	48 (3.4%)	57 (2.4%)
Asian	144 (15.0%)	113 (8.0%)	257 (10.8%)
American Indian or Alaska native	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	2 (0.1%)	2 (0.1%)
Other	29 (3.0%)	30 (2.1%)	59 (2.5%)
Unknown	3 (0.3%)	4 (0.3%)	7 (0.3%)
Not reported	46 (4.8%)	20 (1.4%)	66 (2.8%)
Ethnicity			
N	961	1409	2370
Hispanic or Latino	24 (2.5%)	44 (3.1%)	68 (2.9%)
Not Hispanic or Latino	877 (91.3%)	1342 (95.2%)	2219 (93.6%)
Weight (kg)			
N	961	1409	2370
Mean (SD)	73.20 (17.638)	71.42 (19.151)	72.14 (18.569)
Median	71.20	68.70	70.00
IQ range	(60.50; 83.50)	(57.40; 81.90)	(58.50; 82.60)
Range	(36.5; 177.2)	(35.0; 184.0)	(35.0; 184.0)

表 2.7.4-付録-5 Summary of Demographics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Region			
N	961	1409	2370
United States	179 (18.6%)	551 (39.1%)	730 (30.8%)
Canada	16 (1.7%)	94 (6.7%)	110 (4.6%)
South America [b]	0	12 (0.9%)	12 (0.5%)
Europe	608 (63.3%)	579 (41.1%)	1187 (50.1%)
Asia	133 (13.8%)	105 (7.5%)	238 (10.0%)
Africa [b]	0	35 (2.5%)	35 (1.5%)
Rest of the World (Australia, Israel, New Zealand)	25 (2.6%)	33 (2.3%)	58 (2.4%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Subjects in this region were not enrolled in Ulcerative Colitis.

[TSIDEM01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSIDEM01A.SAS] 14AUG2018, 19:48

表 2.7.4-付録-6 Summary of Disease Characteristics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Randomized subjects in IBD Phase 3 induction studies	961	1409	2370
IBD disease duration (yrs)			
N	961	1408	2369
Mean (SD)	8.10 (7.397)	10.91 (9.029)	9.77 (8.516)
Median	5.97	8.81	7.66
IQ range	(2.78; 11.20)	(3.97; 15.10)	(3.30; 13.54)
Range	(0.3; 54.1)	(0.1; 53.7)	(0.1; 54.1)
Extent of UC disease [b]			
N	954	0	954
Limited to left side of colon	518 (54.3%)	-	518 (54.3%)
Extensive	436 (45.7%)	-	436 (45.7%)
Involved GI areas [c]			
N	0	1406	1406
Ileum only	-	256 (18.2%)	256 (18.2%)
Colon only	-	254 (18.1%)	254 (18.1%)
Ileum and colon	-	889 (63.2%)	889 (63.2%)
Mayo score (0-12) [b]			
N	960	0	960
Mean (SD)	8.9 (1.56)	-	8.9 (1.56)
Median	9.0	-	9.0
IQ range	(8.0; 10.0)	-	(8.0; 10.0)
Range	(5; 12)	-	(5; 12)
CDAI score [c]			
N	0	1409	1409
Mean (SD)	-	313.6 (61.73)	313.6 (61.73)
Median	-	306.0	306.0
IQ range	-	(264.0; 353.0)	(264.0; 353.0)
Range	-	(198; 608)	(198; 608)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Only collected in Ulcerative Colitis study.
[c] Only collected in Crohn's disease study.

[TSIDEM02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSIDEM02A.SAS] 14AUG2018, 19:49

表 2.7.4-付録-7 Summary of Concomitant Medications and Medication History at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Subjects randomized	961	1409	2370
Subjects receiving concomitant therapies	869 (90.4%)	1053 (74.7%)	1922 (81.1%)
Corticosteroids	503 (52.3%)	608 (43.2%)	1111 (46.9%)
Corticosteroids P.Eq[b] (excluding budesonide and beclomethasone dipropionate)	431 (44.8%)	490 (34.8%)	921 (38.9%)
Budesonide	74 (7.7%)	125 (8.9%)	199 (8.4%)
Beclomethasone dipropionate	7 (0.7%)	0	7 (0.3%)
Immunomodulatory drugs	272 (28.3%)	459 (32.6%)	731 (30.8%)
6-mercaptopurine/azathioprine	262 (27.3%)	360 (25.6%)	622 (26.2%)
Methotrexate	10 (1.0%)	101 (7.2%)	111 (4.7%)
Aminosalicylates	663 (69.0%)	435 (30.9%)	1098 (46.3%)
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators[c]	903 (94.0%)	1321 (93.8%)	2224 (93.8%)
Corticosteroids[d]	776 (80.8%)	1052 (74.7%)	1828 (77.2%)
Immunomodulators[e]	530 (55.2%)	1031 (73.2%)	1561 (65.9%)
Corticosteroids and immunomodulators	403 (41.9%)	762 (54.1%)	1165 (49.2%)
Biologic medication history			
Subjects without biological failure history	470 (48.9%)	643 (45.6%)	1113 (47.0%)
Biologic-naive	443 (46.1%)	436 (30.9%)	879 (37.1%)
Biologic-experienced, but not documented failure	27 (2.8%)	207 (14.7%)	234 (9.9%)
Subjects with history of biological failure	491 (51.1%)	766 (54.4%)	1257 (53.0%)
At least one TNF	485 (50.5%)	766 (54.4%)	1251 (52.8%)
Vedolizumab[f]	166 (17.3%)	0	166 (7.0%)
At least one TNF and Vedolizumab[f]	160 (16.6%)	0	160 (6.8%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Prednisone equivalent.
[c] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[d] Includes budesonide and beclomethasone dipropionate.
[e] Ulcerative Colitis: 6-MP or AZA; Crohn's disease: 6-MP, AZA or MTX.
[f] Vedolizumab information was not collected in Crohn's disease study.

[TSIDEM03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSIDEM03A.SAS] 06SEP2018, 12:35

表 2.7.4-付録-8 Summary of Demographics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Randomized subjects in IBD Phase 3 induction studies	107	82	189
Age (years)			
N	107	82	189
Mean (SD)	41.5 (14.41)	35.5 (11.44)	38.9 (13.50)
Median	41.0	34.0	37.0
IQ range	(30.0; 50.0)	(27.0; 41.0)	(29.0; 47.0)
Range	(18; 84)	(19; 71)	(18; 84)
Age Group			
N	107	82	189
≥ 18 - < 65 years	100 (93.5%)	79 (96.3%)	179 (94.7%)
≥ 65 years	7 (6.5%)	3 (3.7%)	10 (5.3%)
≥ 65 - < 75 years	6 (5.6%)	3 (3.7%)	9 (4.8%)
≥ 75 years	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
Sex			
N	107	82	189
Male	69 (64.5%)	55 (67.1%)	124 (65.6%)
Female	38 (35.5%)	27 (32.9%)	65 (34.4%)
Race			
N	107	82	189
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	107 (100.0%)	82 (100.0%)	189 (100.0%)
American Indian or Alaska native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Unknown	0	0	0
Not reported	0	0	0
Ethnicity			
N	107	82	189
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	103 (96.3%)	82 (100.0%)	185 (97.9%)
Weight (kg)			
N	107	82	189
Mean (SD)	60.89 (11.221)	56.91 (10.644)	59.16 (11.123)
Median	60.40	56.75	58.10
IQ range	(52.50; 68.20)	(48.40; 64.60)	(50.80; 66.90)
Range	(36.5; 93.4)	(35.0; 90.6)	(35.0; 93.4)

表 2.7.4-付録-8 Summary of Demographics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Region			
N	107	82	189
United States	0	0	0
Canada	0	0	0
South America [b]	0	0	0
Europe	0	0	0
Asia	107 (100.0%)	82 (100.0%)	189 (100.0%)
Africa [b]	0	0	0
Rest of the World (Australia, Israel, New Zealand)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Subjects in this region were not enrolled in Ulcerative Colitis.

[TJPSIDEM01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSIDEM01A.SAS] 19NOV2018, 03:05

表 2.7.4-付録-9 Summary of Disease Characteristics at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Randomized subjects in IBD Phase 3 induction studies	107	82	189
IBD disease duration (yrs)			
N	107	82	189
Mean (SD)	8.14 (6.392)	9.01 (7.450)	8.52 (6.865)
Median	6.50	6.50	6.50
IQ range	(3.17; 10.65)	(3.02; 12.85)	(3.17; 11.46)
Range	(0.8; 33.0)	(0.3; 31.2)	(0.3; 33.0)
Extent of UC disease [b]			
N	107	0	107
Limited to left side of colon	43 (40.2%)	-	43 (40.2%)
Extensive	64 (59.8%)	-	64 (59.8%)
Involved GI areas [c]			
N	0	82	82
Ileum only	-	13 (15.9%)	13 (15.9%)
Colon only	-	14 (17.1%)	14 (17.1%)
Ileum and colon	-	55 (67.1%)	55 (67.1%)
Mayo score (0-12) [b]			
N	107	0	107
Mean (SD)	8.3 (1.42)	-	8.3 (1.42)
Median	8.0	-	8.0
IQ range	(7.0; 9.0)	-	(7.0; 9.0)
Range	(6; 12)	-	(6; 12)
CDAI score [c]			
N	0	82	82
Mean (SD)	-	310.6 (62.50)	310.6 (62.50)
Median	-	295.5	295.5
IQ range	-	(260.0; 352.0)	(260.0; 352.0)
Range	-	(216; 504)	(216; 504)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Only collected in Ulcerative Colitis study.
[c] Only collected in Crohn's disease study.

[TJPSIDEM02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSIDEM02A.SAS] 19NOV2018, 03:05

表 2.7.4-付録-10 Summary of Concomitant Medications and Medication History at Week 0 of Induction; Randomized Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[a]	Inflammatory Bowel Disease[a]
Subjects randomized	107	82	189
Subjects receiving concomitant therapies	101 (94.4%)	79 (96.3%)	180 (95.2%)
Corticosteroids	41 (38.3%)	21 (25.6%)	62 (32.8%)
Corticosteroids P.Eq[b] (excluding budesonide and beclomethasone dipropionate)	41 (38.3%)	21 (25.6%)	62 (32.8%)
Budesonide	0	0	0
Beclomethasone dipropionate	0	0	0
Immunomodulatory drugs	57 (53.3%)	44 (53.7%)	101 (53.4%)
6-mercaptopurine/azathioprine	57 (53.3%)	40 (48.8%)	97 (51.3%)
Methotrexate	0	4 (4.9%)	4 (2.1%)
Aminosalicylates	94 (87.9%)	64 (78.0%)	158 (83.6%)
Subjects who have been adequately treated and failed corticosteroids or immunomodulators[c]	91 (85.0%)	59 (72.0%)	150 (79.4%)
Corticosteroids[d]	58 (54.2%)	42 (51.2%)	100 (52.9%)
Immunomodulators[e]	57 (53.3%)	35 (42.7%)	92 (48.7%)
Corticosteroids and immunomodulators	24 (22.4%)	18 (22.0%)	42 (22.2%)
Biologic medication history			
Subjects without biological failure history	40 (37.4%)	26 (31.7%)	66 (34.9%)
Biologic-naive	32 (29.9%)	11 (13.4%)	43 (22.8%)
Biologic-experienced, but not documented failure	8 (7.5%)	15 (18.3%)	23 (12.2%)
Subjects with history of biological failure	67 (62.6%)	56 (68.3%)	123 (65.1%)
At least one TNF	67 (62.6%)	56 (68.3%)	123 (65.1%)
Vedolizumab[f]	3 (2.8%)	0	3 (1.6%)
At least one TNF and Vedolizumab[f]	3 (2.8%)	0	3 (1.6%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Prednisone equivalent.
[c] Includes subjects who have failed to respond or became intolerant to corticosteroids or immunomodulators, or became dependent on corticosteroids.
[d] Includes budesonide and beclomethasone dipropionate.
[e] Ulcerative Colitis: 6-MP or AZA; Crohn's disease: 6-MP, AZA or MTX.
[f] Vedolizumab information was not collected in Crohn's disease study.

[TJPSIDEM03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSIDEM03A.SAS] 19NOV2018, 03:06

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	156 (48.9%)	133 (41.4%)	160 (50.0%)	293 (45.7%)	282 (60.5%)	275 (58.4%)	285 (60.6%)	560 (59.5%)	438 (55.8%)	408 (51.5%)	445 (56.3%)	853 (53.9%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	41 (12.9%)	48 (15.0%)	45 (14.1%)	93 (14.5%)	103 (22.1%)	99 (21.0%)	108 (23.0%)	207 (22.0%)	144 (18.3%)	147 (18.6%)	153 (19.4%)	300 (19.0%)
上咽頭炎	9 (2.8%)	13 (4.0%)	18 (5.6%)	31 (4.8%)	23 (4.9%)	22 (4.7%)	25 (5.3%)	47 (5.0%)	32 (4.1%)	35 (4.4%)	43 (5.4%)	78 (4.9%)
上気道感染	4 (1.3%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)	20 (4.3%)	17 (3.6%)	17 (3.6%)	34 (3.6%)	24 (3.1%)	23 (2.9%)	21 (2.7%)	44 (2.8%)
副鼻腔炎	1 (0.3%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)	9 (1.9%)	7 (1.5%)	4 (0.9%)	11 (1.2%)	10 (1.3%)	12 (1.5%)	5 (0.6%)	17 (1.1%)
胃腸炎	2 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	4 (0.9%)	6 (1.3%)	5 (1.1%)	11 (1.2%)	6 (0.8%)	9 (1.1%)	6 (0.8%)	15 (0.9%)
インフルエンザ	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	7 (1.5%)	9 (1.0%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	8 (1.0%)	12 (0.8%)
気管支炎	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	10 (2.1%)	4 (0.8%)	5 (1.1%)	9 (1.0%)	11 (1.4%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
口腔ヘルペス	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	8 (1.0%)	5 (0.6%)	6 (0.8%)	11 (0.7%)
尿路感染	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	5 (1.1%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)	5 (0.6%)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (0.7%)
外陰膣真菌感染	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	6 (1.3%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
鼻炎	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	4 (0.8%)	0	4 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
帯状疱疹	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
下気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
ウイルス性気道感染	0	3 (0.9%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
扁桃炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
結膜炎	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
耳感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
歯髄炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
気道感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
麦粒腫	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
中耳炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
歯膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腟感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
膿疱性ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
痔瘻感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
真菌性肛門感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
丹毒	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
真菌感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
歯肉炎	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
単純ヘルペス	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
咬傷感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染性大腸炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
迷路炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
限局性感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪真菌症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
歯周炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
膿尿	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
唾液腺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
気管炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
性器膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
C型肝炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	3 (0.6%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
食道カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
足部白癬	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	42 (13.2%)	42 (13.1%)	39 (12.2%)	81 (12.6%)	123 (26.4%)	108 (22.9%)	103 (21.9%)	211 (22.4%)	165 (21.0%)	150 (18.9%)	142 (18.0%)	292 (18.5%)
悪心	7 (2.2%)	8 (2.5%)	7 (2.2%)	15 (2.3%)	22 (4.7%)	27 (5.7%)	25 (5.3%)	52 (5.5%)	29 (3.7%)	35 (4.4%)	32 (4.1%)	67 (4.2%)
腹痛	8 (2.5%)	8 (2.5%)	6 (1.9%)	14 (2.2%)	20 (4.3%)	14 (3.0%)	24 (5.1%)	38 (4.0%)	28 (3.6%)	22 (2.8%)	30 (3.8%)	52 (3.3%)
嘔吐	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)	12 (2.6%)	14 (3.0%)	20 (4.3%)	34 (3.6%)	13 (1.7%)	17 (2.1%)	24 (3.0%)	41 (2.6%)
クローン病	0	0	0	0	35 (7.5%)	22 (4.7%)	14 (3.0%)	36 (3.8%)	35 (4.5%)	22 (2.8%)	14 (1.8%)	36 (2.3%)
潰瘍性大腸炎	18 (5.6%)	9 (2.8%)	7 (2.2%)	16 (2.5%)	0	0	0	0	18 (2.3%)	9 (1.1%)	7 (0.9%)	16 (1.0%)
上腹部痛	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	5 (1.1%)	9 (1.0%)	3 (0.4%)	8 (1.0%)	6 (0.8%)	14 (0.9%)
便秘	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	9 (1.9%)	3 (0.6%)	12 (1.3%)	3 (0.4%)	9 (1.1%)	4 (0.5%)	13 (0.8%)
消化不良	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	8 (1.7%)	4 (0.8%)	5 (1.1%)	9 (1.0%)	8 (1.0%)	6 (0.8%)	6 (0.8%)	12 (0.8%)
下痢	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	10 (2.1%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	7 (0.7%)	11 (1.4%)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (0.7%)
鼓腸	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
腹部膨満	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	4 (0.9%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	3 (0.4%)	9 (0.6%)
裂肛	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	5 (1.1%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	8 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
痔核	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
歯痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	0	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (1.1%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
肛門周囲痛	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.3%)
直腸出血	0	0	0	0	5 (1.1%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.3%)
小腸閉塞	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
口内乾燥	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
排便回数増加	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
痔瘻	0	0	0	0	5 (1.1%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
齲歯	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
口の錯感覚	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
舌不快感	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
肛門直腸不快感	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
胃炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
血便排泄	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
直腸裂	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肛門ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肛門直腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
結腸異形成	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
便意切迫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血性下痢	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
嚥下障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
変色便	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
食中毒	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腸管狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
直腸狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
逆流性胃炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脂肪便	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
埋伏歯	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腹部不快感	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
腹部腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口腔内被膜	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
歯肉退縮	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
吐血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯の脱落	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (4.7%)	13 (4.0%)	20 (6.3%)	33 (5.1%)	58 (12.4%)	71 (15.1%)	63 (13.4%)	134 (14.2%)	73 (9.3%)	84 (10.6%)	83 (10.5%)	167 (10.6%)
関節痛	3 (0.9%)	3 (0.9%)	6 (1.9%)	9 (1.4%)	22 (4.7%)	36 (7.6%)	24 (5.1%)	60 (6.4%)	25 (3.2%)	39 (4.9%)	30 (3.8%)	69 (4.4%)
背部痛	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (0.9%)	9 (1.9%)	9 (1.9%)	10 (2.1%)	19 (2.0%)	13 (1.7%)	11 (1.4%)	14 (1.8%)	25 (1.6%)
筋肉痛	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (1.1%)	9 (1.9%)	5 (1.1%)	14 (1.5%)	7 (0.9%)	11 (1.4%)	6 (0.8%)	17 (1.1%)
四肢痛	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.9%)	12 (0.8%)
関節炎	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	7 (1.5%)	2 (0.4%)	7 (1.5%)	9 (1.0%)	7 (0.9%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
筋痙縮	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
筋骨格痛	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
関節腫脹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	0	4 (0.5%)	4 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
頚部痛	0	0	0	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
変形性関節症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
顎痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腱炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
腸炎性関節炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨痛	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
滑液包炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
瘻孔	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
側腹部痛	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
骨折痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
椎間板障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
椎間板突出	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
筋緊張	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
骨粗鬆症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
足底筋膜炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
側弯症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
変形性脊椎症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顎関節症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
瘻孔分泌物	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
中足骨痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (5.3%)	19 (5.9%)	15 (4.7%)	34 (5.3%)	53 (11.4%)	54 (11.5%)	64 (13.6%)	118 (12.5%)	70 (8.9%)	73 (9.2%)	79 (10.0%)	152 (9.6%)
発熱	6 (1.9%)	4 (1.2%)	6 (1.9%)	10 (1.6%)	25 (5.4%)	21 (4.5%)	27 (5.7%)	48 (5.1%)	31 (3.9%)	25 (3.2%)	33 (4.2%)	58 (3.7%)
疲労	5 (1.6%)	6 (1.9%)	8 (2.5%)	14 (2.2%)	16 (3.4%)	9 (1.9%)	15 (3.2%)	24 (2.6%)	21 (2.7%)	15 (1.9%)	23 (2.9%)	38 (2.4%)
無力症	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	4 (0.8%)	7 (1.5%)	11 (1.2%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	8 (1.0%)	14 (0.9%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
末梢性浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	3 (0.6%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
末梢腫脹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
倦怠感	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
小結節	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
胸部不快感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
顔面痛	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
全身健康状態低下	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腋窩痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
胸痛	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
悪寒	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異常感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
治癒不良	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注入部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注入部位腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
疼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
異物感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乾燥症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
早期満腹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口渇	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	20 (6.3%)	27 (8.4%)	21 (6.6%)	48 (7.5%)	56 (12.0%)	53 (11.3%)	45 (9.6%)	98 (10.4%)	76 (9.7%)	80 (10.1%)	66 (8.4%)	146 (9.2%)
頭痛	14 (4.4%)	22 (6.9%)	13 (4.1%)	35 (5.5%)	37 (7.9%)	40 (8.5%)	31 (6.6%)	71 (7.5%)	51 (6.5%)	62 (7.8%)	44 (5.6%)	106 (6.7%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
体位性めまい	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	4 (0.9%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	6 (0.8%)	9 (0.6%)
片頭痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (1.1%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
嗜眠	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	0	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
錯感覚	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
傾眠	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
失神	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
振戦	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
失語症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
平衡障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脳血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
認知障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注意力障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
労作性めまい	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
運動機能障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
多発性硬化症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
姿勢時振戦	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
神経根痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
手根管症候群	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
頚髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
協調運動異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肘部管症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
てんかん	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
筋緊張亢進	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	23 (7.2%)	17 (5.3%)	23 (7.2%)	40 (6.2%)	41 (8.8%)	33 (7.0%)	48 (10.2%)	81 (8.6%)	64 (8.2%)	50 (6.3%)	71 (9.0%)	121 (7.6%)
そう痒症	4 (1.3%)	8 (2.5%)	3 (0.9%)	11 (1.7%)	2 (0.4%)	5 (1.1%)	7 (1.5%)	12 (1.3%)	6 (0.8%)	13 (1.6%)	10 (1.3%)	23 (1.5%)
発疹	1 (0.3%)	4 (1.2%)	4 (1.3%)	8 (1.2%)	9 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.9%)	14 (1.5%)	10 (1.3%)	9 (1.1%)	13 (1.6%)	22 (1.4%)
ざ瘡	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	5 (1.1%)	7 (0.7%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	7 (0.9%)	10 (0.6%)
脱毛症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	4 (0.9%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	8 (0.5%)
湿疹	5 (1.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)	8 (1.0%)	2 (0.3%)	6 (0.8%)	8 (0.5%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	8 (0.5%)
寝汗	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.9%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)	6 (0.8%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
皮膚乾燥	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
皮膚病変	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
紅斑	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
結節性紅斑	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
多汗症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
皮膚障害	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
嚢胞性ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚嚢腫	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
異汗性湿疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
汗腺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
過角化	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
過敏性血管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
嵌入爪	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
硬化性苔癬	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪の障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪破損	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
点状出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乾癬	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚変色	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚刺激	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚線条	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
光線角化症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
冷汗	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.4%)	11 (3.4%)	17 (5.3%)	28 (4.4%)	30 (6.4%)	29 (6.2%)	25 (5.3%)	54 (5.7%)	41 (5.2%)	40 (5.1%)	42 (5.3%)	82 (5.2%)
咳嗽	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)	11 (2.4%)	12 (2.5%)	8 (1.7%)	20 (2.1%)	14 (1.8%)	16 (2.0%)	11 (1.4%)	27 (1.7%)
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	8 (2.5%)	9 (1.4%)	7 (1.5%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	13 (1.4%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	15 (1.9%)	22 (1.4%)
呼吸困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
鼻閉	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	6 (0.8%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
労作性呼吸困難	0	3 (0.9%)	0	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
鼻出血	0	0	0	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
無気肺	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
過換気	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
胸水	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
自然気胸	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
鼻漏	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
カタル	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
発声障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
しゃっくり	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肺塞栓症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
喘息	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
副鼻腔障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
くしゃみ	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
喘鳴	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	19 (6.0%)	16 (5.0%)	23 (7.2%)	39 (6.1%)	12 (2.6%)	12 (2.5%)	13 (2.8%)	25 (2.7%)	31 (3.9%)	28 (3.5%)	36 (4.6%)	64 (4.0%)
貧血	11 (3.4%)	7 (2.2%)	8 (2.5%)	15 (2.3%)	8 (1.7%)	8 (1.7%)	4 (0.9%)	12 (1.3%)	19 (2.4%)	15 (1.9%)	12 (1.5%)	27 (1.7%)
白血球減少症	1 (0.3%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	7 (1.1%)	0	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	9 (1.1%)	13 (0.8%)
リンパ球減少症	2 (0.6%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	7 (1.1%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	8 (0.5%)
リンパ節症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	4 (0.5%)	4 (0.3%)
血小板減少症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
小球性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
好中球減少症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
特発性血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血小板増加症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
臨床検査	19 (6.0%)	8 (2.5%)	21 (6.6%)	29 (4.5%)	10 (2.1%)	14 (3.0%)	14 (3.0%)	28 (3.0%)	29 (3.7%)	22 (2.8%)	35 (4.4%)	57 (3.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	0	5 (1.6%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	6 (0.8%)	7 (0.4%)
ヘモグロビン減少	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
リンパ球数減少	1 (0.3%)	0	5 (1.6%)	5 (0.8%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	6 (0.8%)	6 (0.4%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
血中アルブミン減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
血中リン減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
血圧上昇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
体温上昇	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
好中球数減少	2 (0.6%)	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
血小板数増加	5 (1.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	6 (0.8%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
赤血球数減少	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
体重減少	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
肝機能検査異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
好中球数増加	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
体重増加	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
白血球数減少	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血中クレアチン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血中葉酸減少	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血圧異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
好酸球数増加	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
糸球体濾過率増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ヘマトクリット減少	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
ヘモグロビン異常	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血沈亢進	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ビタミンD減少	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血中鉄減少	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血中リン増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (2.2%)	9 (2.8%)	10 (3.1%)	19 (3.0%)	12 (2.6%)	15 (3.2%)	10 (2.1%)	25 (2.7%)	19 (2.4%)	24 (3.0%)	20 (2.5%)	44 (2.8%)
低カリウム血症	2 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)	5 (0.6%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	10 (0.6%)
食欲減退	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.6%)	6 (1.3%)	1 (0.2%)	7 (0.7%)	5 (0.6%)	7 (0.9%)	2 (0.3%)	9 (0.6%)
低リン酸血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)	6 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.4%)
糖尿病	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
低アルブミン血症	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
脱水	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
体液貯留	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
低ナトリウム血症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
痛風	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
高血糖	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
高蛋白血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脂肪性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
栄養障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼障害	2 (0.6%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	11 (1.7%)	11 (2.4%)	15 (3.2%)	15 (3.2%)	30 (3.2%)	13 (1.7%)	21 (2.7%)	20 (2.5%)	41 (2.6%)
眼乾燥	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
視力障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
虹彩炎	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
白内障	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
霰粒腫	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
複視	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
眼痛	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
角膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
眼充血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
上強膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼のアレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼の障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼出血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼球浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
眼部腫脹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
羞明	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
霧視	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
硝子体浮遊物	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼瞼炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼の炎症	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
瞼裂斑	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.5%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	11 (1.7%)	12 (2.6%)	13 (2.8%)	13 (2.8%)	26 (2.8%)	20 (2.5%)	19 (2.4%)	18 (2.3%)	37 (2.3%)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
挫傷	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
癒痕ヘルニア	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
四肢損傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
肉離れ	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
処置による嘔吐	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
歯牙破折	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
アレルギー性輸血反応	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
足関節部骨折	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
背部損傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨挫傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胸部損傷	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脳振盪	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
損傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
関節損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
裂傷	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
筋損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
筋断裂	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
爪損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
処置による悪心	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
交通事故	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肩甲骨骨折	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚創傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
刺創	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
殿部損傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
環境曝露	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼の熱傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
処置による腸管穿孔	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
熱傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血管障害	4 (1.3%)	4 (1.2%)	6 (1.9%)	10 (1.6%)	5 (1.1%)	9 (1.9%)	9 (1.9%)	18 (1.9%)	9 (1.1%)	13 (1.6%)	15 (1.9%)	28 (1.8%)
潮紅	0	0	0	0	3 (0.6%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
ほてり	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
高血圧	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
低血圧	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
深部静脈血栓症	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
充血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リンパ嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
末梢冷感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
表在性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
精神障害	8 (2.5%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	11 (1.7%)	17 (3.6%)	9 (1.9%)	7 (1.5%)	16 (1.7%)	25 (3.2%)	15 (1.9%)	12 (1.5%)	27 (1.7%)
不眠症	1 (0.3%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)	6 (1.3%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)	6 (0.6%)	7 (0.9%)	9 (1.1%)	3 (0.4%)	12 (0.8%)
不安	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
うつ病	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
抑うつ気分	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
自殺念慮	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
不安障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
注意欠陥多動性障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
気分動揺	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
パニック障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (0.9%)	7 (1.5%)	4 (0.8%)	11 (2.3%)	15 (1.6%)	8 (1.0%)	6 (0.8%)	15 (1.9%)	21 (1.3%)
乳房痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
女性生殖器瘙	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
月経困難症	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
月経過多	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
バルトリン嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
乳房嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
勃起不全	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乳汁漏出症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
過少月経	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
過長過多不規則月経	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
月経障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
希発月経	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
陰茎紅斑	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
会陰硬結	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
前立腺炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
性交困難	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
会陰痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腟出血	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
心臓障害	2 (0.6%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	9 (1.4%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	6 (1.3%)	8 (0.9%)	6 (0.8%)	7 (0.9%)	10 (1.3%)	17 (1.1%)
頻脈	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
動悸	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
心膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
第一度房室ブロック	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
徐脈	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
不整脈	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.6%)	3 (0.9%)	7 (2.2%)	10 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	6 (1.3%)	7 (0.7%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	13 (1.6%)	17 (1.1%)
回転性めまい	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
耳痛	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
難聴	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
聴力低下	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
片耳難聴	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
耳漏	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	6 (1.3%)	11 (1.2%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	8 (1.0%)	16 (1.0%)
腎結石症	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
失禁	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
水腎症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
下部尿路症状	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頻尿	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
尿管結石症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
尿閉	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
多尿	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.4%)
季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
薬物過敏症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
造影剤反応	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
アクロコルドン	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
脂肪腫	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
直腸腺腫	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
線維腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
髄膜腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
クッシング様症状	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
硬化性胆管炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝機能異常	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
脂肪肝	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
抜歯	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
妊娠	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
社会環境	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
パートナーの妊娠	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	37 (11.6%)	36 (11.2%)	44 (13.8%)	80 (12.5%)	105 (22.5%)	92 (19.5%)	97 (20.6%)	189 (20.1%)	142 (18.1%)	128 (16.2%)	141 (17.8%)	269 (17.0%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	8 (2.5%)	6 (1.9%)	10 (3.1%)	16 (2.5%)	27 (5.8%)	33 (7.0%)	30 (6.4%)	63 (6.7%)	35 (4.5%)	39 (4.9%)	40 (5.1%)	79 (5.0%)
上咽頭炎	2 (0.6%)	0	4 (1.3%)	4 (0.6%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)	10 (1.1%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	9 (1.1%)	14 (0.9%)
上気道感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	7 (1.5%)	5 (1.1%)	7 (1.5%)	12 (1.3%)	8 (1.0%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	13 (0.8%)
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.3%)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
気管支炎	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
帯状疱疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
下気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
耳感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
副鼻腔炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
鼻炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腟感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘢孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	9 (2.8%)	10 (3.1%)	11 (3.4%)	21 (3.3%)	25 (5.4%)	16 (3.4%)	27 (5.7%)	43 (4.6%)	34 (4.3%)	26 (3.3%)	38 (4.8%)	64 (4.0%)
悪心	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	9 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.9%)	14 (1.5%)	12 (1.5%)	8 (1.0%)	10 (1.3%)	18 (1.1%)
嘔吐	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	8 (1.7%)	11 (1.2%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	10 (1.3%)	13 (0.8%)
腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	8 (1.7%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	9 (1.1%)	3 (0.4%)	7 (0.9%)	10 (0.6%)
便秘	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
鼓腸	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
消化不良	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
クローン病	0	0	0	0	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
下痢	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
排便回数増加	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血性下痢	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胃炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
直腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
舌不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口腔内被膜	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血便排泄	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	6 (1.9%)	11 (3.4%)	5 (1.6%)	16 (2.5%)	22 (4.7%)	24 (5.1%)	21 (4.5%)	45 (4.8%)	28 (3.6%)	35 (4.4%)	26 (3.3%)	61 (3.9%)
頭痛	4 (1.3%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	10 (1.6%)	14 (3.0%)	14 (3.0%)	15 (3.2%)	29 (3.1%)	18 (2.3%)	21 (2.7%)	18 (2.3%)	39 (2.5%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
体位性めまい	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
片頭痛	0	0	0	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
錯感覚	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
平衡障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
労作性めまい	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
振戦	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (1.6%)	6 (1.9%)	11 (3.4%)	17 (2.7%)	24 (5.2%)	20 (4.2%)	20 (4.3%)	40 (4.3%)	29 (3.7%)	26 (3.3%)	31 (3.9%)	57 (3.6%)
そう痒症	2 (0.6%)	5 (1.6%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)	5 (1.1%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)	3 (0.4%)	10 (1.3%)	5 (0.6%)	15 (0.9%)
発疹	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	5 (1.1%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	6 (0.8%)	11 (0.7%)
蕁麻疹	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	0	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
ざ瘡	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
脱毛症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
紅斑	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
湿疹	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
皮膚病変	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚乾燥	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
多汗症	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
過敏性血管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
寝汗	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪破損	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乾癬	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚変色	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
冷汗	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.2%)	9 (2.8%)	5 (1.6%)	14 (2.2%)	17 (3.6%)	15 (3.2%)	20 (4.3%)	35 (3.7%)	24 (3.1%)	24 (3.0%)	25 (3.2%)	49 (3.1%)
疲労	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)	9 (1.9%)	1 (0.2%)	8 (1.7%)	9 (1.0%)	10 (1.3%)	4 (0.5%)	12 (1.5%)	16 (1.0%)
発熱	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	5 (1.1%)	6 (1.3%)	1 (0.2%)	7 (0.7%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	4 (0.5%)	11 (0.7%)
無力症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	0	6 (0.8%)	3 (0.4%)	9 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
異常感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
全身健康状態低下	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注入部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
異物感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
治癒不良	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.6%)	0	6 (1.9%)	6 (0.9%)	10 (2.1%)	13 (2.8%)	9 (1.9%)	22 (2.3%)	12 (1.5%)	13 (1.6%)	15 (1.9%)	28 (1.8%)
関節痛	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
筋肉痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
関節腫脹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
筋痙縮	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
関節炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
瘻孔	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	7 (1.5%)	14 (1.5%)	8 (1.0%)	9 (1.1%)	9 (1.1%)	18 (1.1%)
口腔咽頭痛	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
咳嗽	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)	6 (0.6%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	6 (0.4%)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
呼吸困難	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
鼻閉	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
無気肺	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	4 (1.2%)	5 (1.6%)	9 (1.4%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	3 (0.4%)	6 (0.8%)	9 (1.1%)	15 (0.9%)
リンパ球減少症	0	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
白血球減少症	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
貧血	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
白血球増加症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血管障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	3 (0.6%)	8 (0.9%)	5 (0.6%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	12 (0.8%)
潮紅	0	0	0	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
ほてり	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
低血圧	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
充血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高血圧	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	6 (0.8%)	11 (0.7%)
体温上昇	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
肝機能検査異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血中クレアチン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血中リン減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血圧上昇	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
好中球数減少	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
白血球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	6 (1.3%)	3 (0.6%)	5 (1.1%)	8 (0.9%)	6 (0.8%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
視力障害	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
複視	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼部腫脹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
虹彩炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
羞明	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼の炎症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
瞼裂斑	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.4%)
回転性めまい	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
食欲減退	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
体液貯留	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
高蛋白血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
低リン酸血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
心臓障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
心膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
頻脈	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
動悸	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
精神障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
不眠症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
月経過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
月経障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
希発月経	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
不規則月経	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
クッシング様症状	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆汁うっ滞	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
挫傷	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼の熱傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
多尿	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
アクロコルドン	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	15 (44.1%)	14 (41.2%)	19 (48.7%)	33 (45.2%)	15 (55.6%)	12 (44.4%)	14 (50.0%)	26 (47.3%)	30 (49.2%)	26 (42.6%)	33 (49.3%)	59 (46.1%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	4 (11.8%)	7 (20.6%)	8 (20.5%)	15 (20.5%)	4 (14.8%)	5 (18.5%)	5 (17.9%)	10 (18.2%)	8 (13.1%)	12 (19.7%)	13 (19.4%)	25 (19.5%)
上咽頭炎	1 (2.9%)	4 (11.8%)	5 (12.8%)	9 (12.3%)	2 (7.4%)	4 (14.8%)	2 (7.1%)	6 (10.9%)	3 (4.9%)	8 (13.1%)	7 (10.4%)	15 (11.7%)
咽頭炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
胃腸炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
麦粒腫	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
感染性大腸炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
口腔ヘルペス	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
歯周炎	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
気管支炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
胃腸障害	4 (11.8%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	3 (11.1%)	2 (7.4%)	7 (25.0%)	9 (16.4%)	7 (11.5%)	2 (3.3%)	8 (11.9%)	10 (7.8%)
上腹部痛	0	0	0	0	0	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)	0	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
齲歯	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
悪心	2 (5.9%)	0	0	0	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)	3 (4.9%)	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
クローン病	0	0	0	0	2 (7.4%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
痔核	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
歯痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
潰瘍性大腸炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
肛門周囲痛	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (14.7%)	2 (5.9%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)	2 (7.1%)	4 (7.3%)	9 (14.8%)	4 (6.6%)	3 (4.5%)	7 (5.5%)
ざ瘡	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (3.7%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	2 (3.0%)	3 (2.3%)
発疹	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
皮膚嚢腫	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
異汗性湿疹	1 (2.9%)	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
そう痒症	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
湿疹	3 (8.8%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.9%)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
神経系障害	0	1 (2.9%)	2 (5.1%)	3 (4.1%)	1 (3.7%)	2 (7.4%)	1 (3.6%)	3 (5.5%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	3 (4.5%)	6 (4.7%)
頭痛	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	1 (3.7%)	2 (7.4%)	1 (3.6%)	3 (5.5%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	2 (3.0%)	5 (3.9%)
体位性めまい	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.9%)	3 (7.7%)	4 (5.5%)	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	1 (1.6%)	4 (6.0%)	5 (3.9%)
貧血	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	1 (1.6%)	2 (3.0%)	3 (2.3%)
白血球減少症	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
リンパ球減少症	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9%)	3 (8.8%)	0	3 (4.1%)	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.3%)	3 (4.9%)	1 (1.5%)	4 (3.1%)
関節炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)
背部痛	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
変形性関節症	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
足底筋膜炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
椎間板突出	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	4 (14.8%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)	3 (5.5%)	4 (6.6%)	1 (1.6%)	2 (3.0%)	3 (2.3%)
発熱	0	0	0	0	3 (11.1%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)	3 (5.5%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	2 (3.0%)	3 (2.3%)
熱感	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
挫傷	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	0	2 (5.9%)	0	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
糖尿病	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
低アルブミン血症	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.9%)	0	2 (5.1%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
しゃっくり	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
口腔咽頭痛	1 (2.9%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
胸膜炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
血管障害	0	2 (5.9%)	0	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
ほてり	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
高血圧	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
耳および迷路障害	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
難聴	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
内分泌障害	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
クッシング様症状	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
肝胆道系障害	1 (2.9%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
肝機能異常	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
脂肪肝	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
直腸腺腫	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
過長過多不規則月経	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
月経困難症	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
臨床検査	1 (2.9%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
白血球数減少	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
精神障害	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
パニック障害	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-14 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	3 (8.8%)	1 (2.9%)	3 (7.7%)	4 (5.5%)	5 (18.5%)	3 (11.1%)	3 (10.7%)	6 (10.9%)	8 (13.1%)	4 (6.6%)	6 (9.0%)	10 (7.8%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	1 (2.9%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (1.6%)	0	3 (4.5%)	3 (2.3%)
上咽頭炎	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
気管支炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)	3 (4.9%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	3 (2.3%)
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
そう痒症	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
発疹	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
湿疹	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
リンパ球減少症	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
神経系障害	0	0	0	0	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
頭痛	0	0	0	0	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)

表 2.7.4-付録-14 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
血管障害	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
ほてり	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
胃腸障害	1 (2.9%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0
悪心	1 (2.9%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	3 (11.1%)	0	0	0	3 (4.9%)	0	0	0
熱感	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	2 (7.4%)	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-15 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events in at Least 2 Subjects in Any Treatment Group During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	15 (44.1%)	14 (41.2%)	19 (48.7%)	33 (45.2%)	15 (55.6%)	12 (44.4%)	14 (50.0%)	26 (47.3%)	30 (49.2%)	26 (42.6%)	33 (49.3%)	59 (46.1%)
Preferred term												
上咽頭炎	1 (2.9%)	4 (11.8%)	5 (12.8%)	9 (12.3%)	2 (7.4%)	4 (14.8%)	2 (7.1%)	6 (10.9%)	3 (4.9%)	8 (13.1%)	7 (10.4%)	15 (11.7%)
頭痛	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	1 (3.7%)	2 (7.4%)	1 (3.6%)	3 (5.5%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	2 (3.0%)	5 (3.9%)
ざ瘡	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (3.7%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	2 (3.0%)	3 (2.3%)
発熱	0	0	0	0	3 (11.1%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)	3 (5.5%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	2 (3.0%)	3 (2.3%)
上腹部痛	0	0	0	0	0	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)	0	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
齲歯	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
悪心	2 (5.9%)	0	0	0	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)	3 (4.9%)	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
クローン病	0	0	0	0	2 (7.4%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
湿疹	3 (8.8%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.9%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	42.30	41.80	42.20	42.00	31.96	36.73	35.21	35.97	37.84	39.60	39.22	39.40
Avg duration of treatment (weeks)	35.30	32.53	37.29	34.94	26.62	26.52	28.99	27.75	31.56	29.92	33.75	31.84
Subjects with 1 or more adverse events	138 (78.9%)	119 (69.2%)	136 (77.3%)	255 (73.3%)	111 (83.5%)	106 (80.3%)	107 (81.7%)	213 (81.0%)	249 (80.8%)	225 (74.0%)	243 (79.2%)	468 (76.6%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	78 (44.6%)	61 (35.5%)	83 (47.2%)	144 (41.4%)	63 (47.4%)	61 (46.2%)	64 (48.9%)	125 (47.5%)	141 (45.8%)	122 (40.1%)	147 (47.9%)	269 (44.0%)
上咽頭炎	28 (16.0%)	31 (18.0%)	26 (14.8%)	57 (16.4%)	10 (7.5%)	17 (12.9%)	14 (10.7%)	31 (11.8%)	38 (12.3%)	48 (15.8%)	40 (13.0%)	88 (14.4%)
上気道感染	8 (4.6%)	5 (2.9%)	16 (9.1%)	21 (6.0%)	21 (15.8%)	9 (6.8%)	13 (9.9%)	22 (8.4%)	29 (9.4%)	14 (4.6%)	29 (9.4%)	43 (7.0%)
インフルエンザ	8 (4.6%)	6 (3.5%)	10 (5.7%)	16 (4.6%)	4 (3.0%)	8 (6.1%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)	12 (3.9%)	14 (4.6%)	15 (4.9%)	29 (4.7%)
胃腸炎	6 (3.4%)	5 (2.9%)	8 (4.5%)	13 (3.7%)	5 (3.8%)	4 (3.0%)	4 (3.1%)	8 (3.0%)	11 (3.6%)	9 (3.0%)	12 (3.9%)	21 (3.4%)
副鼻腔炎	2 (1.1%)	2 (1.2%)	7 (4.0%)	9 (2.6%)	2 (1.5%)	6 (4.5%)	4 (3.1%)	10 (3.8%)	4 (1.3%)	8 (2.6%)	11 (3.6%)	19 (3.1%)
気管支炎	6 (3.4%)	5 (2.9%)	6 (3.4%)	11 (3.2%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	6 (4.6%)	7 (2.7%)	10 (3.2%)	6 (2.0%)	12 (3.9%)	18 (2.9%)
尿路感染	4 (2.3%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	3 (2.3%)	9 (6.8%)	4 (3.1%)	13 (4.9%)	7 (2.3%)	12 (3.9%)	6 (2.0%)	18 (2.9%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	6 (2.0%)	11 (1.8%)
咽頭炎	2 (1.1%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	9 (1.5%)
鼻炎	2 (1.1%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)	6 (1.7%)	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	7 (2.3%)	9 (1.5%)
ウイルス感染	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	8 (1.3%)
外陰膣真菌感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)	6 (1.0%)
結膜炎	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
耳感染	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
扁桃炎	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
肛門膿瘍	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
膀胱炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
せつ	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
白癬感染	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
憩室炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
帯状疱疹	4 (2.3%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	6 (1.9%)	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
麦粒腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
下気道感染	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
虫垂炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
蟯虫症	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
毛包炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
消化管感染	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
歯肉炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
術後創感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
歯髄炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
気道感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
歯膿瘍	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
ウイルス性上気道感染	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
腹部感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
細菌性外陰腟炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
クラミジア感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性耳感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
丹毒	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
咬傷感染	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
喉頭炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ライム病	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻前庭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳下腺炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
百日咳	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
細菌性気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性気道感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
卵管炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚カンジダ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腟感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腹部膿瘍	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
感染性下痢	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
感染性嚢腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
卵管卵巣炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
気管炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
結核	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	69 (39.4%)	51 (29.7%)	55 (31.3%)	106 (30.5%)	64 (48.1%)	55 (41.7%)	46 (35.1%)	101 (38.4%)	133 (43.2%)	106 (34.9%)	101 (32.9%)	207 (33.9%)
腹痛	4 (2.3%)	6 (3.5%)	8 (4.5%)	14 (4.0%)	17 (12.8%)	12 (9.1%)	11 (8.4%)	23 (8.7%)	21 (6.8%)	18 (5.9%)	19 (6.2%)	37 (6.1%)
潰瘍性大腸炎	50 (28.6%)	19 (11.0%)	18 (10.2%)	37 (10.6%)	0	0	0	0	50 (16.2%)	19 (6.3%)	18 (5.9%)	37 (6.1%)
クローン病	0	0	0	0	19 (14.3%)	16 (12.1%)	16 (12.2%)	32 (12.2%)	19 (6.2%)	16 (5.3%)	16 (5.2%)	32 (5.2%)
下痢	2 (1.1%)	5 (2.9%)	7 (4.0%)	12 (3.4%)	7 (5.3%)	11 (8.3%)	5 (3.8%)	16 (6.1%)	9 (2.9%)	16 (5.3%)	12 (3.9%)	28 (4.6%)
悪心	4 (2.3%)	4 (2.3%)	6 (3.4%)	10 (2.9%)	9 (6.8%)	10 (7.6%)	4 (3.1%)	14 (5.3%)	13 (4.2%)	14 (4.6%)	10 (3.3%)	24 (3.9%)
便秘	6 (3.4%)	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	4 (3.0%)	6 (4.5%)	3 (2.3%)	9 (3.4%)	10 (3.2%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	12 (2.0%)
嘔吐	6 (3.4%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)	15 (4.9%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	12 (2.0%)
腹部膨満	4 (2.3%)	3 (1.7%)	5 (2.8%)	8 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	7 (2.3%)	5 (1.6%)	6 (2.0%)	11 (1.8%)
痔核	1 (0.6%)	3 (1.7%)	6 (3.4%)	9 (2.6%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (2.3%)	11 (1.8%)
上腹部痛	2 (1.1%)	0	4 (2.3%)	4 (1.1%)	3 (2.3%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	6 (2.0%)	10 (1.6%)
鼓腸	1 (0.6%)	3 (1.7%)	5 (2.8%)	8 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	6 (2.0%)	10 (1.6%)
消化不良	1 (0.6%)	4 (2.3%)	2 (1.1%)	6 (1.7%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)	2 (0.6%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)	9 (1.5%)
痔瘻	1 (0.6%)	0	0	0	4 (3.0%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
胃炎	0	3 (1.7%)	0	3 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
小腸炎	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
大腸狭窄	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
大腸ポリープ	0	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
肛門周囲痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
肛門直腸不快感	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
アフタ性潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (0.5%)
齲歯	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
食中毒	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
腹部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
裂肛	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
肛門失禁	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
肛門そう痒症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
便意切迫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
血性下痢	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
嚥下障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
排便回数増加	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
吐血	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
血便排泄	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
直腸出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
大腸炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
結腸異形成	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
憩室穿孔	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸膀胱瘻	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
変色便	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
小腸瘻	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
胃腸管瘻	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
胃腸の炎症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
回腸狭窄	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腸管瘻	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸管穿孔	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸瘢痕	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇びらん	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腰ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸間膜線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
粘液便	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯周病	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
偽性ポリポーシス	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
直腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
歯痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門の炎症	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
肛門皮膚垂	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
肛門直腸障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
歯不快感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血栓性痔核	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
大腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
直腸しぶり	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
埋伏歯	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	33 (18.9%)	22 (12.8%)	29 (16.5%)	51 (14.7%)	35 (26.3%)	35 (26.5%)	37 (28.2%)	72 (27.4%)	68 (22.1%)	57 (18.8%)	66 (21.5%)	123 (20.1%)
関節痛	15 (8.6%)	15 (8.7%)	8 (4.5%)	23 (6.6%)	19 (14.3%)	22 (16.7%)	18 (13.7%)	40 (15.2%)	34 (11.0%)	37 (12.2%)	26 (8.5%)	63 (10.3%)
背部痛	7 (4.0%)	1 (0.6%)	7 (4.0%)	8 (2.3%)	6 (4.5%)	5 (3.8%)	6 (4.6%)	11 (4.2%)	13 (4.2%)	6 (2.0%)	13 (4.2%)	19 (3.1%)
四肢痛	2 (1.1%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	6 (1.7%)	0	0	5 (3.8%)	5 (1.9%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	8 (2.6%)	11 (1.8%)
筋肉痛	4 (2.3%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	1 (0.8%)	6 (2.3%)	5 (1.6%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	9 (1.5%)
関節炎	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
滑液包炎	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
変形性関節症	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
弾発指	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
筋痙縮	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
筋骨格痛	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
頚部痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
腱炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
肋軟骨炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
関節滲出液	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋緊張	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
骨端症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
骨減少症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
顎痛	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節周囲炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
足底筋膜炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腱鞘炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
斜頚	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
線維筋痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
骨炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
骨壊死	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
側弯症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腱痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	25 (14.3%)	20 (11.6%)	31 (17.6%)	51 (14.7%)	25 (18.8%)	19 (14.4%)	27 (20.6%)	46 (17.5%)	50 (16.2%)	39 (12.8%)	58 (18.9%)	97 (15.9%)
発疹	6 (3.4%)	5 (2.9%)	6 (3.4%)	11 (3.2%)	5 (3.8%)	4 (3.0%)	7 (5.3%)	11 (4.2%)	11 (3.6%)	9 (3.0%)	13 (4.2%)	22 (3.6%)
ざ瘡	0	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	8 (1.3%)
そう痒症	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	8 (1.3%)
脱毛症	2 (1.1%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)	6 (1.7%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	6 (1.9%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)
湿疹	5 (2.9%)	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	6 (1.9%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)
そう痒性皮疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)
皮膚乾燥	2 (1.1%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
寝汗	4 (2.3%)	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	8 (2.6%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
皮膚炎	0	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
接触皮膚炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
乾癬	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
全身性皮疹	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
蕁麻疹	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (0.5%)
光線角化症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
汗腺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
多汗症	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
扁平苔癬	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
全身性そう痒症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
小水疱性皮疹	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
集簇性ざ瘡	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水疱	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
冷汗	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
斑状出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
過角化	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
汗疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚変色	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚色素減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚病変	0	0	0	0	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
尋常性白斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
網状皮斑	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
丘疹	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
口囲皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (13.1%)	17 (9.9%)	27 (15.3%)	44 (12.6%)	29 (21.8%)	27 (20.5%)	24 (18.3%)	51 (19.4%)	52 (16.9%)	44 (14.5%)	51 (16.6%)	95 (15.5%)
発熱	7 (4.0%)	1 (0.6%)	9 (5.1%)	10 (2.9%)	11 (8.3%)	11 (8.3%)	9 (6.9%)	20 (7.6%)	18 (5.8%)	12 (3.9%)	18 (5.9%)	30 (4.9%)
疲労	4 (2.3%)	4 (2.3%)	7 (4.0%)	11 (3.2%)	6 (4.5%)	8 (6.1%)	6 (4.6%)	14 (5.3%)	10 (3.2%)	12 (3.9%)	13 (4.2%)	25 (4.1%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	0	1 (0.8%)	7 (5.3%)	8 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	10 (3.3%)	12 (2.0%)
インフルエンザ様疾患	4 (2.3%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	6 (4.5%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)	10 (3.2%)	4 (1.3%)	7 (2.3%)	11 (1.8%)
無力症	3 (1.7%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	6 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	9 (1.5%)
倦怠感	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
末梢性浮腫	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
悪寒	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
注射部位疼痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
末梢腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
注射部位内出血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
熱感	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低体温	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
注射部位硬結	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位神経損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位腫脹	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
疼痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
製品不耐性	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
偽ポリープ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
恥骨上痛	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胸部不快感	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
胸痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
嚢胞	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
炎症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
異物感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
口渇	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ワクチン接種部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
神経系障害	19 (10.9%)	16 (9.3%)	24 (13.6%)	40 (11.5%)	24 (18.0%)	19 (14.4%)	23 (17.6%)	42 (16.0%)	43 (14.0%)	35 (11.5%)	47 (15.3%)	82 (13.4%)
頭痛	7 (4.0%)	11 (6.4%)	18 (10.2%)	29 (8.3%)	15 (11.3%)	15 (11.4%)	15 (11.5%)	30 (11.4%)	22 (7.1%)	26 (8.6%)	33 (10.7%)	59 (9.7%)
片頭痛	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	6 (2.3%)	6 (1.9%)	2 (0.7%)	7 (2.3%)	9 (1.5%)
浮動性めまい	0	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)
錯感覚	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
体位性めまい	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
感覚鈍麻	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
失神	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
手根管症候群	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
頚頭蓋症候群	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
異常感覚	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
単麻痺	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
失神寸前の状態	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
睡眠不足	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
振戦	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腕神経叢障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
群発頭痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
頭部不快感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
記憶障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
松果体嚢胞	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
三叉神経痛	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (8.6%)	11 (6.4%)	17 (9.7%)	28 (8.0%)	15 (11.3%)	13 (9.8%)	15 (11.5%)	28 (10.6%)	30 (9.7%)	24 (7.9%)	32 (10.4%)	56 (9.2%)
咳嗽	5 (2.9%)	2 (1.2%)	7 (4.0%)	9 (2.6%)	3 (2.3%)	4 (3.0%)	7 (5.3%)	11 (4.2%)	8 (2.6%)	6 (2.0%)	14 (4.6%)	20 (3.3%)
口腔咽頭痛	5 (2.9%)	4 (2.3%)	7 (4.0%)	11 (3.2%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)	9 (2.9%)	6 (2.0%)	10 (3.3%)	16 (2.6%)
鼻閉	0	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	6 (4.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
副鼻腔うっ血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
呼吸困難	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
湿性咳嗽	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
鼻漏	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
喘息	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
カタル	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
過換気	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
咽頭紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
咽頭の炎症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肺塞栓症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
下気道うっ血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
副鼻腔不快感	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	18 (10.3%)	10 (5.8%)	22 (12.5%)	32 (9.2%)	8 (6.0%)	10 (7.6%)	11 (8.4%)	21 (8.0%)	26 (8.4%)	20 (6.6%)	33 (10.7%)	53 (8.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.3%)	5 (2.9%)	7 (4.0%)	12 (3.4%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	8 (2.6%)	13 (2.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.3%)	5 (2.9%)	5 (2.8%)	10 (2.9%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	6 (2.0%)	11 (1.8%)
白血球数減少	5 (2.9%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	0	0	0	0	5 (1.6%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
好中球数増加	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	4 (1.3%)	4 (0.7%)
体重減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
血中リン減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
リンパ球形態異常	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
血清フェリチン減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
血中ビリルビン増加	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中カリウム減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
血圧上昇	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中尿酸増加	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
組織学的検査異常	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
リンパ球数減少	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
好中球数減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血小板数増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
赤血球数減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
白血球数増加	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中アルブミン減少	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血中ナトリウム減少	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
心拍数不整	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
骨髄球数増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
体重増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	23 (13.1%)	14 (8.1%)	16 (9.1%)	30 (8.6%)	3 (2.3%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	14 (5.3%)	26 (8.4%)	23 (7.6%)	21 (6.8%)	44 (7.2%)
貧血	12 (6.9%)	9 (5.2%)	7 (4.0%)	16 (4.6%)	0	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)	12 (3.9%)	14 (4.6%)	10 (3.3%)	24 (3.9%)
白血球減少症	4 (2.3%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
白血球増加症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
リンパ球減少症	5 (2.9%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
好中球減少症	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
リンパ球増加症	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
好中球増加症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
好酸球増加症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
血小板減少症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血小板増加症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
低色素性貧血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
単球減少症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1%)	11 (6.4%)	11 (6.3%)	22 (6.3%)	8 (6.0%)	9 (6.8%)	8 (6.1%)	17 (6.5%)	10 (3.2%)	20 (6.6%)	19 (6.2%)	39 (6.4%)
挫傷	0	2 (1.2%)	4 (2.3%)	6 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	8 (1.3%)
節足動物咬傷	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
骨挫傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
足骨折	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
裂傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
半月板損傷	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
肉離れ	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
外傷後頚部症候群	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
処置による疼痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
アルコール中毒	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アレルギー性輸血反応	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
節足動物刺傷	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
軟骨損傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜擦過傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上顆炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
股関節部骨折	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節脱臼	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
関節損傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
靭帯捻挫	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
四肢損傷	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腰椎骨折	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
処置によるめまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
処置による頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肋骨骨折	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腱損傷	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
熱傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯の完全脱臼	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頭部損傷	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
処置による悪心	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
精神障害	8 (4.6%)	9 (5.2%)	6 (3.4%)	15 (4.3%)	4 (3.0%)	9 (6.8%)	5 (3.8%)	14 (5.3%)	12 (3.9%)	18 (5.9%)	11 (3.6%)	29 (4.7%)
うつ病	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
不安	2 (1.1%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	2 (0.7%)	7 (1.1%)
不眠症	4 (2.3%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)
抑うつ気分	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
パニック発作	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
異常な夢	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	9 (5.1%)	3 (1.7%)	7 (4.0%)	10 (2.9%)	3 (2.3%)	8 (6.1%)	7 (5.3%)	15 (5.7%)	12 (3.9%)	11 (3.6%)	14 (4.6%)	25 (4.1%)
低カリウム血症	2 (1.1%)	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
食欲減退	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
低リン酸血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
鉄欠乏	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
食物不耐性	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
痛風	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高血糖	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
低カルシウム血症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ラクトース不耐性	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
異常体重減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
耐糖能障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
低血糖	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ビタミンＢ６欠乏	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
眼障害	8 (4.6%)	6 (3.5%)	5 (2.8%)	11 (3.2%)	8 (6.0%)	8 (6.1%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)	16 (5.2%)	14 (4.6%)	10 (3.3%)	24 (3.9%)
白内障	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
眼瞼炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
眼の炎症	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
眼そう痒症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
流涙増加	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
網膜剥離	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
眼精疲労	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
結膜出血	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上強膜炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
虹彩炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼充血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
霧視	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
視力障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性眼瞼炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
角膜炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
黄斑線維症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
視神経障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
強膜出血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	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）	2 (1.1%)	6 (3.5%)	6 (3.4%)	12 (3.4%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)	6 (1.9%)	8 (2.6%)	9 (2.9%)	17 (2.8%)
大腸腺腫	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
子宮平滑筋腫	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
肛門性器疣贅	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
卵巣良性腫瘍	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
唾液腺の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
結腸癌	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血管腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肝臓血管腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
乳管内乳頭腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ケラトアカントーマ	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
卵巣腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳頭状腎細胞癌	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
直腸腺腫	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
扁平上皮癌	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
アクロコルドン	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸管腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
髄膜腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	5 (2.9%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	8 (2.3%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	8 (6.1%)	9 (3.4%)	9 (2.9%)	6 (2.0%)	11 (3.6%)	17 (2.8%)
排尿困難	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)	1 (0.3%)	0	5 (1.6%)	5 (0.8%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
腎結石症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
腎仙痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿路結石	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
水腎症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
失禁	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿管結石症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
尿失禁	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
急性腎障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
多尿	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血管障害	3 (1.7%)	5 (2.9%)	4 (2.3%)	9 (2.6%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.0%)	5 (1.6%)	8 (2.6%)	9 (2.9%)	17 (2.8%)
高血圧	0	4 (2.3%)	3 (1.7%)	7 (2.0%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)	0	6 (2.0%)	5 (1.6%)	11 (1.8%)
ほてり	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
本態性高血圧症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
潮紅	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
静脈瘤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
出血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (2.3%)	6 (3.5%)	5 (2.8%)	11 (3.2%)	6 (4.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	10 (3.2%)	8 (2.6%)	6 (2.0%)	14 (2.3%)
乳房痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
月経困難症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
閉経期症状	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
乳房分泌	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
女性化乳房	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
月経過多	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
骨盤底筋力低下	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精巣痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腟出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
女性生殖器瘙	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
不規則月経	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
月経前症候群	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.6%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	7 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	6 (2.0%)	11 (1.8%)
季節性アレルギー	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
薬物過敏症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
造影剤アレルギー	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粉塵アレルギー	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
食物アレルギー	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	2 (1.1%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	8 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)
動悸	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
頻脈	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
狭心症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
不整脈	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
心房細動	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
左房拡張	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
左室拡張	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
左室機能不全	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
左室肥大	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
心膜炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
右房拡張	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
心停止	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	5 (2.9%)	4 (2.3%)	2 (1.1%)	6 (1.7%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	7 (2.3%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)
回転性めまい	1 (0.6%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	5 (1.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)
耳痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
感音性難聴	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
突発性難聴	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)
妊娠	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
自然流産	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
予定外妊娠	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脂肪肝	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
門脈血栓症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肝障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
社会環境	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
パートナーの妊娠	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
歩行障害者	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
物質乱用者	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
副腎機能不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
甲状腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ジルベール症候群	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外科および内科処置	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腹壁形成	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TSFAE01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFAE01B.SAS] 23AUG2018, 10:54

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	42.30	41.80	42.20	42.00	31.96	36.73	35.21	35.97	37.84	39.60	39.22	39.40
Avg duration of treatment (weeks)	35.30	32.53	37.29	34.94	26.62	26.52	28.99	27.75	31.56	29.92	33.75	31.84
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	50 (28.6%)	30 (17.4%)	46 (26.1%)	76 (21.8%)	42 (31.6%)	34 (25.8%)	40 (30.5%)	74 (28.1%)	92 (29.9%)	64 (21.1%)	86 (28.0%)	150 (24.5%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	15 (8.6%)	8 (4.7%)	23 (13.1%)	31 (8.9%)	19 (14.3%)	16 (12.1%)	22 (16.8%)	38 (14.4%)	34 (11.0%)	24 (7.9%)	45 (14.7%)	69 (11.3%)
上咽頭炎	2 (1.1%)	3 (1.7%)	7 (4.0%)	10 (2.9%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	11 (3.6%)	16 (2.6%)
上気道感染	3 (1.7%)	2 (1.2%)	5 (2.8%)	7 (2.0%)	9 (6.8%)	2 (1.5%)	6 (4.6%)	8 (3.0%)	12 (3.9%)	4 (1.3%)	11 (3.6%)	15 (2.5%)
インフルエンザ	0	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	0	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
尿路感染	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
外陰腟真菌感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)	1 (0.3%)	0	4 (1.3%)	4 (0.7%)
気管支炎	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
結膜炎	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
耳感染	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
胃腸炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
鼻炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
白癬感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
腹部感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
肛門膿瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
膀胱炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性耳感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
帯状疱疹	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
術後創感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌性気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚カンジダ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
結核	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	13 (7.4%)	7 (4.1%)	9 (5.1%)	16 (4.6%)	14 (10.5%)	9 (6.8%)	8 (6.1%)	17 (6.5%)	27 (8.8%)	16 (5.3%)	17 (5.5%)	33 (5.4%)
悪心	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	9 (1.5%)
潰瘍性大腸炎	11 (6.3%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	8 (2.3%)	0	0	0	0	11 (3.6%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)
クローン病	0	0	0	0	5 (3.8%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
便秘	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
腹痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
上腹部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
下痢	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
腹部膨満	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
痔瘻	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
消化不良	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃腸管瘻	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
大腸狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
大腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
嘔吐	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.7%)	6 (3.5%)	7 (4.0%)	13 (3.7%)	9 (6.8%)	7 (5.3%)	13 (9.9%)	20 (7.6%)	19 (6.2%)	13 (4.3%)	20 (6.5%)	33 (5.4%)
注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	0	1 (0.8%)	7 (5.3%)	8 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	9 (2.9%)	11 (1.8%)
疲労	2 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (1.1%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)	4 (1.3%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	9 (1.5%)
発熱	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
無力症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
注射部位疼痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
悪寒	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位内出血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位神経損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位腫脹	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢性浮腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
異物感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (4.6%)	6 (3.5%)	11 (6.3%)	17 (4.9%)	7 (5.3%)	5 (3.8%)	7 (5.3%)	12 (4.6%)	15 (4.9%)	11 (3.6%)	18 (5.9%)	29 (4.7%)
発疹	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	9 (1.5%)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
脱毛症	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
ざ瘡	0	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
そう痒症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
皮膚乾燥	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
斑状出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
寝汗	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乾癬	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
全身性皮疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
酒さ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚色素減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
扁平苔癬	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
丘疹	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
口囲皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	6 (3.4%)	3 (1.7%)	9 (5.1%)	12 (3.4%)	3 (2.3%)	6 (4.5%)	3 (2.3%)	9 (3.4%)	9 (2.9%)	9 (3.0%)	12 (3.9%)	21 (3.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	0	0	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
白血球数減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
血中ビリルビン増加	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
血中リン減少	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
リンパ球形態異常	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
好中球数減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
体重減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中アルブミン減少	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
神経系障害	3 (1.7%)	4 (2.3%)	4 (2.3%)	8 (2.3%)	7 (5.3%)	4 (3.0%)	6 (4.6%)	10 (3.8%)	10 (3.2%)	8 (2.6%)	10 (3.3%)	18 (2.9%)
頭痛	1 (0.6%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	6 (1.7%)	3 (2.3%)	4 (3.0%)	4 (3.1%)	8 (3.0%)	4 (1.3%)	7 (2.3%)	7 (2.3%)	14 (2.3%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
錯感覚	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
異常感覚	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
片頭痛	0	0	0	0	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
単麻痺	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頭部不快感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
失神	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
三叉神経痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.6%)	4 (2.3%)	4 (2.3%)	8 (2.3%)	10 (7.5%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)	18 (5.8%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	13 (2.1%)
関節痛	4 (2.3%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	7 (5.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	11 (3.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	7 (1.1%)
筋肉痛	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
背部痛	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
骨壊死	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1%)	0	4 (2.3%)	4 (1.1%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	7 (2.3%)	8 (1.3%)
咳嗽	0	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻閉	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
副鼻腔不快感	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (3.4%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)	5 (1.4%)	0	0	0	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
白血球減少症	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
好中球減少症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
貧血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
リンパ球減少症	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
単球減少症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
挫傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
処置による頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	4 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
食欲減退	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低リン酸血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
異常体重減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
乳房痛	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
血管障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高血圧	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
潮紅	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
頻脈	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
霧視	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
強膜出血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門性器疣贅	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃腸管腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
自然流産	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精神障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
抑うつ気分	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
うつ病	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
排尿困難	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
多尿	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TSFAE05B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFAE05B.SAS] 14AUG2018, 19:20

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	42.59	40.14	41.33	30.21	39.34	36.03	37.59	41.50	41.62	38.87	40.20
Avg duration of treatment (weeks)	37.24	34.38	34.74	34.56	25.14	29.04	31.17	30.17	35.73	32.79	33.63	33.23
Subjects with 1 or more adverse events	26 (92.9%)	15 (78.9%)	16 (80.0%)	31 (79.5%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	16 (94.1%)	30 (93.8%)	23 (85.2%)	24 (82.8%)	47 (83.9%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	16 (57.1%)	7 (36.8%)	11 (55.0%)	18 (46.2%)	1 (25.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)	17 (53.1%)	12 (44.4%)	19 (65.5%)	31 (55.4%)
上咽頭炎	11 (39.3%)	4 (21.1%)	7 (35.0%)	11 (28.2%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (44.4%)	6 (35.3%)	12 (37.5%)	6 (22.2%)	11 (37.9%)	17 (30.4%)
胃腸炎	0	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	3 (10.3%)	3 (5.4%)
インフルエンザ	2 (7.1%)	2 (10.5%)	1 (5.0%)	3 (7.7%)	0	0	0	0	2 (6.3%)	2 (7.4%)	1 (3.4%)	3 (5.4%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)	0	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
毛包炎	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
菌血症	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
気管支炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
口腔ヘルペス	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
帯状疱疹	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
急性中耳炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
耳下腺炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
歯周炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
上気道感染	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
胃腸障害	9 (32.1%)	7 (36.8%)	5 (25.0%)	12 (30.8%)	1 (25.0%)	1 (12.5%)	4 (44.4%)	5 (29.4%)	10 (31.3%)	8 (29.6%)	9 (31.0%)	17 (30.4%)
潰瘍性大腸炎	5 (17.9%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)	0	0	0	0	5 (15.6%)	1 (3.7%)	2 (6.9%)	3 (5.4%)
下痢	0	2 (10.5%)	0	2 (5.1%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	2 (7.4%)	1 (3.4%)	3 (5.4%)
悪心	1 (3.6%)	1 (5.3%)	2 (10.0%)	3 (7.7%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (3.7%)	2 (6.9%)	3 (5.4%)
小腸炎	1 (3.6%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
腹痛	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
齲歯	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
痔核	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
嘔吐	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	2 (6.3%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
便秘	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
歯周病	1 (3.6%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (21.4%)	3 (15.8%)	5 (25.0%)	8 (20.5%)	2 (50.0%)	0	4 (44.4%)	4 (23.5%)	8 (25.0%)	3 (11.1%)	9 (31.0%)	12 (21.4%)
発疹	1 (3.6%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)	1 (3.7%)	2 (6.9%)	3 (5.4%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
ざ瘡	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
脱毛症	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
皮膚炎	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
皮膚乾燥	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
湿疹	2 (7.1%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	1 (25.0%)	0	0	0	3 (9.4%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
貨幣状湿疹	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
汗疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
アトピー性皮膚炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
そう痒症	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (3.6%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
尋常性白斑	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
神経系障害	3 (10.7%)	4 (21.1%)	2 (10.0%)	6 (15.4%)	0	3 (37.5%)	2 (22.2%)	5 (29.4%)	3 (9.4%)	7 (25.9%)	4 (13.8%)	11 (19.6%)
頭痛	0	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)	0	3 (37.5%)	1 (11.1%)	4 (23.5%)	0	5 (18.5%)	3 (10.3%)	8 (14.3%)
浮動性めまい	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
感覚鈍麻	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	2 (6.3%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
失神寸前の状態	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
失神	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
片頭痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (17.9%)	3 (15.8%)	3 (15.0%)	6 (15.4%)	1 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	6 (18.8%)	4 (14.8%)	4 (13.8%)	8 (14.3%)
貧血	3 (10.7%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	3 (9.4%)	2 (7.4%)	3 (10.3%)	5 (8.9%)
白血球減少症	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	1 (25.0%)	0	0	0	2 (6.3%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
好中球減少症	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (21.4%)	0	4 (20.0%)	4 (10.3%)	0	2 (25.0%)	2 (22.2%)	4 (23.5%)	6 (18.8%)	2 (7.4%)	6 (20.7%)	8 (14.3%)
背部痛	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
頚部痛	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
四肢痛	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
関節痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
関節周囲炎	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
弾発指	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
椎間板突出	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
筋骨格痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
筋肉痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
腱鞘炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	3 (15.0%)	3 (7.7%)	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	0	1 (3.7%)	4 (13.8%)	5 (8.9%)
大腸腺腫	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
卵巣良性腫瘍	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
結腸癌	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
直腸腺腫	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (14.3%)	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	4 (12.5%)	1 (3.7%)	2 (6.9%)	3 (5.4%)
発熱	3 (10.7%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	3 (9.4%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
悪寒	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
末梢腫脹	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
注射部位紅斑	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (7.1%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)	2 (6.3%)	0	3 (10.3%)	3 (5.4%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
門脈血栓症	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
脂肪肝	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)	2 (7.4%)	1 (3.4%)	3 (5.4%)
挫傷	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
四肢損傷	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
外傷後頚部症候群	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
肋骨骨折	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
眼障害	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	2 (6.3%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
眼精疲労	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
白内障	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
視神経障害	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
免疫系障害	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
造影剤アレルギー	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
過敏症	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
季節性アレルギー	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
臨床検査	5 (17.9%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	0	0	0	0	5 (15.6%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
血中尿酸増加	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
白血球数減少	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	2 (6.3%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (7.1%)	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	2 (6.3%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
耐糖能障害	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
月経困難症	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
閉経期症状	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	2 (6.3%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
咳嗽	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
喘息	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	2 (6.3%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
回転性めまい	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
耳痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
突発性難聴	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
精神障害	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
不眠症	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
腎および尿路障害	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
尿路結石	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
心臓障害	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
頻脈	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TJPSFAE01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFAE01B.SAS] 19NOV2018, 02:56

表 2.7.4-付録-19 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	42.59	40.14	41.33	30.21	39.34	36.03	37.59	41.50	41.62	38.87	40.20
Avg duration of treatment (weeks)	37.24	34.38	34.74	34.56	25.14	29.04	31.17	30.17	35.73	32.79	33.63	33.23
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	5 (17.9%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)	0	0	5 (55.6%)	5 (29.4%)	5 (15.6%)	1 (3.7%)	8 (27.6%)	9 (16.1%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	2 (7.1%)	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)	0	0	3 (33.3%)	3 (17.6%)	2 (6.3%)	0	5 (17.2%)	5 (8.9%)
上咽頭炎	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)	1 (3.1%)	0	3 (10.3%)	3 (5.4%)
胃腸炎	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
帯状疱疹	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)	0	0	3 (10.3%)	3 (5.4%)
発疹	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
胃腸障害	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
悪心	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
潰瘍性大腸炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
神経系障害	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
頭痛	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)

表 2.7.4-付録-19 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
心臓障害	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
頻脈	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
発熱	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
臨床検査	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
背部痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
Analysis Set: treated subjects	319	641	103	680	96	674	95	661
Total number of subjects with TEAEs	156 (48.9%)	293 (45.7%)	51 (49.5%)	288 (42.4%)	45 (46.9%)	309 (45.8%)	56 (58.9%)	365 (55.2%)
MedDRA SOC/preferred term [g]								
血液およびリンパ系障害	19 (6.0%)	39 (6.1%)	6 (5.8%)	20 (2.9%)	6 (6.3%)	27 (4.0%)	7 (7.4%)	38 (5.7%)
貧血	11 (3.4%)	15 (2.3%)	4 (3.9%)	8 (1.2%)	1 (1.0%)	11 (1.6%)	5 (5.3%)	20 (3.0%)
白血球減少症	1 (0.3%)	7 (1.1%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	2 (2.1%)	5 (0.7%)	1 (1.1%)	7 (1.1%)
リンパ球減少症	2 (0.6%)	7 (1.1%)	0	3 (0.4%)	2 (2.1%)	4 (0.6%)	1 (1.1%)	5 (0.8%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
小球性貧血	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (1.9%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	0	7 (1.1%)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血小板増加症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
低色素性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
白血球増加症	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
リンパ球増加症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.3%)
単球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
脾腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
心臓障害	2 (0.6%)	9 (1.4%)	0	5 (0.7%)	0	4 (0.6%)	1 (1.1%)	6 (0.9%)
頻脈	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
第一度房室ブロック	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.3%)
心室性期外収縮	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
不整脈	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
心停止	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
心不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
左房拡張	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
左室拡張	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
左室機能不全	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
右房拡張	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0
嚢胞性リンパ管腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
ジルベール症候群	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚奇形	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
耳および迷路障害	2 (0.6%)	10 (1.6%)	0	4 (0.6%)	0	8 (1.2%)	0	3 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	2 (0.3%)	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
耳痛	0	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
難聴	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
片耳難聴	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
突発性難聴	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
内分泌障害	0	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	3 (3.2%)	1 (0.2%)
クッシング様症状	0	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0
眼障害	2 (0.6%)	11 (1.7%)	1 (1.0%)	5 (0.7%)	2 (2.1%)	11 (1.6%)	1 (1.1%)	10 (1.5%)
霰粒腫	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
眼乾燥	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
白内障	0	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (1.1%)	3 (0.5%)
複視	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
眼出血	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
硝子体浮遊物	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
上強膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
視神経障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
網膜剥離	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
強膜出血	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
霧視	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
胃腸障害	42 (13.2%)	81 (12.6%)	13 (12.6%)	72 (10.6%)	15 (15.6%)	88 (13.1%)	22 (23.2%)	114 (17.2%)
潰瘍性大腸炎	18 (5.6%)	16 (2.5%)	9 (8.7%)	25 (3.7%)	10 (10.4%)	45 (6.7%)	14 (14.7%)	51 (7.7%)
悪心	7 (2.2%)	15 (2.3%)	1 (1.0%)	5 (0.7%)	2 (2.1%)	7 (1.0%)	0	6 (0.9%)
腹痛	8 (2.5%)	14 (2.2%)	0	9 (1.3%)	1 (1.0%)	6 (0.9%)	2 (2.1%)	11 (1.7%)
鼓腸	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0	6 (0.9%)	0	3 (0.4%)	2 (2.1%)	6 (0.9%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
嘔吐	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.8%)
上腹部痛	0	5 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.8%)
下痢	1 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	1 (1.1%)	12 (1.8%)
排便回数増加	0	4 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
消化不良	0	3 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	1 (1.1%)	4 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	2 (0.3%)	0	4 (0.6%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	6 (0.9%)
口内乾燥	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
痔核	0	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
裂肛	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
結腸異形成	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
便秘	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	5 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (1.1%)	4 (0.6%)
便意切迫	0	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	0
血性下痢	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
食中毒	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
胃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.2%)
単径ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	0
逆流性胃炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
舌不快感	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腹部不快感	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
痔瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
肛門失禁	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
肛門狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
肛門直腸不快感	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
肛門直腸障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
齲歯	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
歯不快感	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
憩室穿孔	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腸膀胱瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
胃ポリープ	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
胃腸の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
血便排泄	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
血栓性痔核	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腸管穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腸癒痕	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
大腸狭窄	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
大腸穿孔	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
口唇びらん	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腰ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腸間膜線維症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
粘液便	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
食道炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
偽性ポリポーシス	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.2%)
直腸ポリープ	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
直腸潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
歯の知覚過敏	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
亜イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
舌潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
歯の脱落	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (5.3%)	34 (5.3%)	3 (2.9%)	30 (4.4%)	1 (1.0%)	26 (3.9%)	6 (6.3%)	33 (5.0%)
疲労	5 (1.6%)	14 (2.2%)	0	6 (0.9%)	0	5 (0.7%)	3 (3.2%)	8 (1.2%)
発熱	6 (1.9%)	10 (1.6%)	2 (1.9%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	9 (1.3%)	3 (3.2%)	7 (1.1%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.6%)	4 (0.6%)	0	5 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)
無力症	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	5 (0.7%)	0	4 (0.6%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
末梢性浮腫	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.3%)
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
胸痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
悪寒	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
顔面痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
異物感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
低体温	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
治癒不良	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
注入部位紅斑	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	5 (0.7%)	0	0	0	4 (0.6%)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
製品不耐性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
偽ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (2.1%)	1 (0.2%)
硬化性胆管炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0
胆石症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
肝細胞損傷	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
門脈血栓症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
免疫系障害	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	4 (0.6%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	1 (1.1%)	3 (0.5%)
薬物過敏症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
粉塵アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	41 (12.9%)	93 (14.5%)	22 (21.4%)	96 (14.1%)	14 (14.6%)	107 (15.9%)	22 (23.2%)	156 (23.6%)
上咽頭炎	9 (2.8%)	31 (4.8%)	7 (6.8%)	35 (5.1%)	5 (5.2%)	40 (5.9%)	4 (4.2%)	51 (7.7%)
上気道感染	4 (1.3%)	10 (1.6%)	3 (2.9%)	10 (1.5%)	0	4 (0.6%)	2 (2.1%)	24 (3.6%)
副鼻腔炎	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	7 (1.0%)	0	2 (0.3%)	1 (1.1%)	6 (0.9%)
尿路感染	0	5 (0.8%)	0	6 (0.9%)	1 (1.0%)	4 (0.6%)	1 (1.1%)	5 (0.8%)
胃腸炎	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	5 (0.7%)	1 (1.0%)	5 (0.7%)	0	11 (1.7%)
口腔ヘルペス	5 (1.6%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.3%)	2 (2.1%)	3 (0.5%)
鼻炎	0	4 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
結膜炎	0	3 (0.5%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
インフルエンザ	0	3 (0.5%)	3 (2.9%)	7 (1.0%)	0	8 (1.2%)	3 (3.2%)	16 (2.4%)
ウイルス性気道感染	0	3 (0.5%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
外陰腟真菌感染	0	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)
気管支炎	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (1.0%)	5 (0.7%)	2 (2.1%)	6 (0.9%)	2 (2.1%)	10 (1.5%)
帯状疱疹	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
麦粒腫	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
肺炎	0	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
歯髄炎	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	0	0	1 (1.1%)	3 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (2.1%)	1 (0.2%)
耳感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0
真菌感染	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)
感染性大腸炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
下気道感染	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
歯周炎	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	2 (2.1%)	3 (0.4%)	2 (2.1%)	4 (0.6%)
膿尿	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
唾液腺炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
気管炎	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	5 (0.8%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0
細菌性腟症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
膀胱炎	0	0	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性耳感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
蟯虫症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
丹毒	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (2.1%)	1 (0.2%)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
消化管内細菌過剰増殖	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2 (0.3%)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Ｃ型肝炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
喉頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
限局性感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ライム病	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
乳様突起炎	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
中耳炎	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
百日咳	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
肺結核	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
卵管炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
卵管卵巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚感染	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
足部白癬	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
癜風	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
歯膿瘍	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
歯感染	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
ウイルス性気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ウイルス感染	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	1 (1.1%)	3 (0.5%)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.5%)	11 (1.7%)	0	10 (1.5%)	0	13 (1.9%)	5 (5.3%)	16 (2.4%)
挫傷	0	3 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
足関節部骨折	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
胸部損傷	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
損傷	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
四肢損傷	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
処置による嘔吐	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
肩甲骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
刺創	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
アルコール中毒	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
吻合部漏出	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
殿部損傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
軟骨損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
脳振盪	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
角膜擦過傷	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
上顆炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
顔面損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
熱射病	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
関節脱臼	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
関節損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
裂傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
靱帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	0
腰椎骨折	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
肉離れ	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
処置による出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
処置による腸管穿孔	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
肋骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚創傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腱損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
熱傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
歯の完全脱臼	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
臨床検査	19 (6.0%)	29 (4.5%)	5 (4.9%)	20 (2.9%)	7 (7.3%)	23 (3.4%)	5 (5.3%)	30 (4.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	5 (0.8%)	0	7 (1.0%)	3 (3.1%)	5 (0.7%)	0	7 (1.1%)
リンパ球数減少	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	3 (0.5%)
ヘモグロビン減少	3 (0.9%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	4 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	7 (1.0%)	4 (4.2%)	5 (0.7%)	0	6 (0.9%)
好中球数減少	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	0	2 (2.1%)	2 (0.3%)	1 (1.1%)	0
体重減少	0	3 (0.5%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
血中リン減少	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.5%)
赤血球数減少	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)	0
白血球数増加	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
血中葉酸減少	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
体温上昇	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
糸球体濾過率増加	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
ヘマトクリット減少	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
血小板数増加	5 (1.6%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
血沈亢進	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
白血球数減少	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	4 (0.6%)	1 (1.1%)	5 (0.8%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血中リン増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
血中テストステロン減少	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
血中テストステロン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
組織学的検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
リンパ球数異常	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
リンパ球形態異常	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
単球数異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
骨髄球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
好中球数増加	2 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
総蛋白減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
代謝および栄養障害	7 (2.2%)	19 (3.0%)	4 (3.9%)	10 (1.5%)	1 (1.0%)	14 (2.1%)	1 (1.1%)	15 (2.3%)
低リン酸血症	1 (0.3%)	6 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	1 (1.1%)	4 (0.6%)
低カリウム血症	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	0	4 (0.6%)	0	3 (0.5%)
食欲減退	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
低アルブミン血症	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
高蛋白血症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
異常体重減少	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
脱水	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
糖尿病性代謝代償不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
痛風	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
ラクトース不耐性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	15 (4.7%)	33 (5.1%)	4 (3.9%)	42 (6.2%)	9 (9.4%)	47 (7.0%)	11 (11.6%)	40 (6.1%)
関節痛	3 (0.9%)	9 (1.4%)	2 (1.9%)	17 (2.5%)	6 (6.3%)	22 (3.3%)	4 (4.2%)	20 (3.0%)
背部痛	4 (1.3%)	6 (0.9%)	1 (1.0%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	7 (1.0%)	1 (1.1%)	8 (1.2%)
四肢痛	0	4 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	6 (0.9%)	0	3 (0.5%)
筋肉痛	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	4 (0.6%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
関節炎	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
筋痙縮	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
骨痛	3 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0	0
関節腫脹	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格痛	0	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
変形性関節症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
骨粗鬆症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
足底筋膜炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腱炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
強直性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
頚部痛	0	0	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
骨炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0	0
骨壊死	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
骨減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	0
関節周囲炎	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
側弯症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
弾発指	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	7 (1.0%)	0	4 (0.6%)	1 (1.1%)	4 (0.6%)
脂肪腫	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
直腸腺腫	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
肛門性器疣贅	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
結腸癌	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
線維腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血管腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
乳管内乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
メラノサイト性母斑	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0	0
髄膜腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
卵巣腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
乳頭状腎細胞癌	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
精巣癌	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
神経系障害	20 (6.3%)	48 (7.5%)	3 (2.9%)	33 (4.9%)	3 (3.1%)	32 (4.7%)	3 (3.2%)	31 (4.7%)
頭痛	14 (4.4%)	35 (5.5%)	1 (1.0%)	21 (3.1%)	2 (2.1%)	22 (3.3%)	1 (1.1%)	13 (2.0%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	0	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
体位性めまい	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
失語症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
平衡障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
嗜眠	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (0.2%)	0	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
運動機能障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
多発性硬化症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0
神経根痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
傾眠	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
振戦	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
腕神経叢障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
手根管症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
群発頭痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
協調運動異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頚頭蓋症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
肘部管症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
労作性めまい	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
てんかん	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
筋緊張亢進	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	0	4 (0.6%)
虚血性脳卒中	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
単麻痺	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
神経圧迫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
睡眠不足	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
失神	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
三叉神経痛	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
妊娠	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
自然流産	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
予定外妊娠	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
精神障害	8 (2.5%)	11 (1.7%)	3 (2.9%)	9 (1.3%)	2 (2.1%)	5 (0.7%)	2 (2.1%)	10 (1.5%)
不眠症	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	5 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
抑うつ気分	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
不安	4 (1.3%)	1 (0.2%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	2 (2.1%)	0	1 (1.1%)	5 (0.8%)
うつ病	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
注意欠陥多動性障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
リビドー亢進	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
パニック発作	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
パニック障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心的外傷後ストレス障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
自殺念慮	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	5 (0.7%)	0	8 (1.2%)	0	7 (1.1%)
腎結石症	0	3 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)
水腎症	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
下部尿路症状	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
尿路結石	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
多尿	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腹圧性尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
尿失禁	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
尿路不快感	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	3 (0.4%)	3 (3.1%)	3 (0.4%)	0	12 (1.8%)
勃起不全	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
過少月経	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
月経障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
陰茎紅斑	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
乳房分泌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
乳房腫瘤	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
月経困難症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
閉経期症状	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
月経過多	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.2%)
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
不正子宮出血	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
前立腺異形成	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
精巣痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
腟出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.4%)	28 (4.4%)	2 (1.9%)	18 (2.6%)	2 (2.1%)	22 (3.3%)	3 (3.2%)	28 (4.2%)
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	9 (1.4%)	0	7 (1.0%)	0	5 (0.7%)	1 (1.1%)	8 (1.2%)
咳嗽	3 (0.9%)	7 (1.1%)	2 (1.9%)	7 (1.0%)	1 (1.0%)	7 (1.0%)	1 (1.1%)	5 (0.8%)
呼吸困難	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
労作性呼吸困難	0	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
過換気	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
胸水	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
無気肺	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
カタル	0	1 (0.2%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	3 (0.5%)
発声障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
しゃっくり	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
肺塞栓症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
鼻漏	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.5%)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
喘息	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	2 (0.3%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
下気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
鼻閉	3 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
くしゃみ	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	23 (7.2%)	40 (6.2%)	8 (7.8%)	44 (6.5%)	8 (8.3%)	34 (5.0%)	5 (5.3%)	35 (5.3%)
そう痒症	4 (1.3%)	11 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	2 (2.1%)	2 (0.3%)
発疹	1 (0.3%)	8 (1.2%)	0	6 (0.9%)	1 (1.0%)	7 (1.0%)	1 (1.1%)	9 (1.4%)
ざ瘡	3 (0.9%)	3 (0.5%)	2 (1.9%)	3 (0.4%)	2 (2.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
脱毛症	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	7 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
湿疹	5 (1.6%)	3 (0.5%)	1 (1.0%)	4 (0.6%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (1.9%)	0	0	3 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
寝汗	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
結節性紅斑	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
汗腺炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)
多汗症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
苔癬様角化症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚変色	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚病変	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
集簇性ざ瘡	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
嚢胞性ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
光線角化症	0	0	1 (1.0%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
異汗性湿疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
嵌入爪	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
扁平苔癬	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	1 (1.1%)	0
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0
乾癬	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.3%)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
尋常性白斑	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
黄色板腫	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
パートナーの妊娠	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
歩行障害者	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
血管障害	4 (1.3%)	10 (1.6%)	1 (1.0%)	8 (1.2%)	0	7 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (0.3%)
ほてり	0	3 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)	0
深部静脈血栓症	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
充血	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
高血圧	4 (1.3%)	1 (0.2%)	0	6 (0.9%)	0	3 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
末梢冷感	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0

表 2.7.4-付録-20 Number of subjects with 1 or more treatment-emergent adverse events by onset period, MedDRA system-organ class and preferred term; treated subjects in Ulcerative Colitis Study (Study UCO3001)（続き）

	0-8 weeks (Induction studies) [a]		9-20 weeks [a] (Maintenance study 0-12 weeks [b])		21-32 weeks [a] (Maintenance study 13-24 weeks [b])		33-52 weeks [a] (Maintenance study 25-44 weeks [b])	
	Placebo [c]	Ustekinumab [d]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]	Placebo [e]	Ustekinumab [f]
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0

[a] Relative to the first treatment date of induction study.
[b] Relative to the first treatment date of maintenance study.
[c] Subjects who received placebo induction dosing in UCO3001 study.
[d] Subjects who received Ustekinumab 130 mg IV or Ustekinumab 6 mg/kg IV induction dosing in UCO3001 study.
[e] Subjects who received placebo SC only during induction + maintenance study and continued the study at the beginning of this period.
[f] Subjects who ever received Ustekinumab during induction + maintenance study and continued the study at the beginning of this period.
[g] A patient who had multiple occurrences of an AE during an onset period was counted only once in the numerator of that AE category. A patient who had multiple adverse events within a primary system organ class during an onset period was counted only once in the numerator of that SOC.
TEAEs=Treatment Emergent Adverse Events
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 21.0.

[TCAE10.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TCAE10.SAS] 19NOV2018, 02:55

表 2.7.4-付録-21 List of Subjects Who Died Prior to Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to Death [a]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to Death [b]	Study Day of Death	Primary Cause
No	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0) - Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	57/57	85	ADVERSE EVENT

[a] "Ustekinumab Dose Prior to AE" is blank if a subject never received ustekinumab in this maintenance study.
[b] "Study day of last ustekinumab administration" is blank if a subject never received ustekinumab in this maintenance study.

[LSFDTH01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_CSRWEEK44\PROD\LSFDTH01.SAS] 30AUG2018, 16:54

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	21 (6.6%)	12 (3.7%)	10 (3.1%)	22 (3.4%)	28 (6.0%)	23 (4.9%)	25 (5.3%)	48 (5.1%)	49 (6.2%)	35 (4.4%)	35 (4.4%)	70 (4.4%)
System-organ class/preferred term												
胃腸障害	13 (4.1%)	4 (1.2%)	5 (1.6%)	9 (1.4%)	18 (3.9%)	12 (2.5%)	13 (2.8%)	25 (2.7%)	31 (3.9%)	16 (2.0%)	18 (2.3%)	34 (2.1%)
クローン病	0	0	0	0	13 (2.8%)	12 (2.5%)	7 (1.5%)	19 (2.0%)	13 (1.7%)	12 (1.5%)	7 (0.9%)	19 (1.2%)
潰瘍性大腸炎	11 (3.4%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)	0	0	0	0	11 (1.4%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
小腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
腹痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
結腸瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
下痢	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血性下痢	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
裂肛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	5 (1.1%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	13 (1.4%)	8 (1.0%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	15 (0.9%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
胃腸炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
C型肝炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
過換気	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
自然気胸	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肺塞栓症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血管障害	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
リンパ嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
表在性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
足関節部骨折	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
瘢痕ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
交通事故	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
損傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
処置による腸管穿孔	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
腎結石症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
尿管結石症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
貧血	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
治癒不良	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
発熱	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
栄養障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
失語症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
認知障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
片頭痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
運動機能障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
てんかん	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
発疹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心臓障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
女性生殖器瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set

Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Treatment Group at Week 8	Subject ID	Study Day of Week 8/Study Day of Week 16	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE	MedDRApreferred term	Verbatim Term	Infection [a]	AE within 1 hour of infusion/Injection site reaction
Placebo IV			[redacted]		0 mg	1	3	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/
			[redacted]		0 mg	1	9	潰瘍性大腸炎	FLARE OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/
			[redacted]		0 mg	1	7	潰瘍性大腸炎	ULCERATIVE COLITIS	N	N/
			[redacted]		0 mg	1	25	潰瘍性大腸炎	WORSENING EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/
			[redacted]		0 mg	1	14	壊疽性膿皮症	SEVERE LEFT MALLEOLLUS PYODERMA GANGRENOSUM	N	N/
					0 mg	1	36	潰瘍性大腸炎	ULCERATIVE COLITIS FLARE	N	N/
					0 mg	1	81	皮下組織膿瘍	CUTANEOUS ABSCESS	Y	N/
			[redacted]		0 mg	1	25	潰瘍性大腸炎	WORSENING ULCERATIVE COLITIS	N	N/
			[redacted]		0 mg	1	33	潰瘍性大腸炎	UC ACCUTE FLARE	N	N/
					0 mg	1	140	潰瘍性大腸炎	UC ACUTE FLARE	N	N/
			[redacted]		0 mg	1	17	潰瘍性大腸炎	DISEASE FLARE/EXACERBATION OF UC	N	N/
			[redacted]		0 mg	1	10	潰瘍性大腸炎	FLARE OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set（続き）

Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Treatment Group at Week 8	Subject ID	Study Day of Week 8/Study Day of Week 16	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE	MedDRApreferred term	Verbatim Term	Infection [a]	AE within 1 hour of infusion/Injection site reaction
			[redacted]		0 mg	1	1	アナフィラキシー反応	ANAPHYLAXIS	N	Y/
	N	Not treated	[redacted]	59/	0 mg	1	59	大腸穿孔	LARGE INTESTINE PERFORATION	N	N/
		Ustekinumab 6 mg/kg IV	[redacted]	57/113	390 mg	57	117	潰瘍性大腸炎	ULCERATIVE COLITIS	N	N/N
			[redacted]	57/	0 mg	1	12	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Y	N/
				57/	0 mg	1	30	裂肛	PERIANAL FISSURE	N	N/
			[redacted]	57/113	390 mg	57	60	腎結石症	NEPHROLITHIASIS	N	N/N
			[redacted]	58/	520 mg	58	104	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/N
				58/	520 mg	58	166	肺炎	COMMUNITY AQUIRED PNEUMONIA	Y	N/N
			[redacted]	57/115	0 mg	1	8	四肢損傷	TRAUMATIC INJURY OF LEFT FOOT AND SECOND FINGER OF LEFT HAND	N	N/
			[redacted]	64/	0 mg	1	54	クロストリジウム・ディフィシレ感染	C DIFF TOXIN INFECTION	Y	N/
			[redacted]	56/113	390 mg	56	117	潰瘍性大腸炎	HIGH ACTIVITY OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/N
			[redacted]	73/128	0 mg	1	57	てんかん	EPILEPTIC SEIZURE	N	N/

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set（続き）

Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Treatment Group at Week 8	Subject ID	Study Day of Week 8/Study Day of Week 16	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE	MedDRApreferred term	Verbatim Term	Infection [a]	AE within 1 hour of infusion/Injection site reaction
				73/128	390 mg	73	174	潰瘍性大腸炎	REFRACTORY UC	N	N/N
			[redacted]	57/	390 mg	57	78	潰瘍性大腸炎	WORSENING ULCERATIVE COLITIS	N	N/N
				57/	390 mg	57	84	レジオネラ菌性肺炎	BILATERAL LEGIONELLA PNEUMONIA	Y	N/N
			[redacted]	57/117	0 mg	1	48	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF UC	N	N/
			[redacted]	57/120	390 mg	59	186	サルモネラ菌性胃腸炎	SALMONELLA ENTERITIS	Y	N/N
	Y		[redacted]	60/	0 mg	1	23	虚血性脳卒中	ACUTE ISCHEMIC STROKE (ATHEROTROMBIC) IN THE BASIN OF THE RIGHT MIDDLE CEREBRAL ARTERY.	N	N/
			[redacted]	58/	0 mg	1	139	突発性難聴	ACUTE HEARING LOSS RIGHT	N	N/
			[redacted]	57/	0 mg	1	2	胸膜炎	SUSPICION OF PLEURISY	Y	N/
			[redacted]	57/	0 mg	1	41	C型肝炎	HEPATITIS C	Y	N/
				64/	0 mg	1	56	処置による腸管穿孔	MICROPERFORATION DURING COLONOSCOPY	N	N/
			[redacted]	58/	0 mg	1	15	潰瘍性大腸炎	ULCERATIVE COLITIS EXACERBATION	N	N/

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set（続き）

Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Treatment Group at Week 8	Subject ID	Study Day of Week 8/Study Day of Week 16	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE	MedDRApreferred term	Verbatim Term	Infection [a]	AE within 1 hour of infusion/Injection site reaction
130 mg IV			[redacted]		130 mg	1	9	潰瘍性大腸炎	ULCERATIVE COLITIS FLARE	N	N/
			[redacted]		130 mg	1	33	潰瘍性大腸炎	UC FLARE	N	N/
			[redacted]	56/	130 mg	1	41	胃腸炎	ACUTE GASTROENTERITIS	Y	N/
			[redacted]		130 mg	1	28	潰瘍性大腸炎	UC WORSENING	N	N/
			[redacted]	58/	130 mg	1	15	自己免疫性溶血性貧血	AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA (ACUTE)	N	N/
	N	Ustekinumab 90 mg SC	[redacted]	58/114	130 mg	1	13	過換気	HYPERVENTILATION	N	N/
			[redacted]	60/	130 mg	1	55	潰瘍性大腸炎	FLARE OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/
			[redacted]	60/119	90 mg	60	85	腎結石症	NEPHROLITHIASIS	N	N/N
				60/119	90 mg	60		腎盂腎炎	PYELONEPHRITIS	Y	N/N
			[redacted]	56/112	90 mg	56	156	結腸異形成	HIGH GRAD DYSPLASIA IN RECTUM	N	N/N
				56/112	90 mg	56	159	直腸腺癌	ADENOCARCINOMA IN RECTUM	N	N/N
			[redacted]	61/113	130 mg	1	8	腎結石症	NEPHROLITHIASIS	N	N/
			[redacted]	60/118	90 mg	60	60	肺好酸球増多症	EOSINOPHILLIC LUNG DISEASE	N	N/N
			[redacted]	59/115	90 mg	59	83	尿失禁	URINARY INCONTINENCE	N	N/N

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set（続き）

Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Treatment Group at Week 8	Subject ID	Study Day of Week 8/Study Day of Week 16	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE	MedDRApreferred term	Verbatim Term	Infection [a]	AE within 1 hour of infusion/Injection site reaction
			[redacted]	56/112	90 mg	56	72	大腸ポリープ	POLYP IN COLON ASCENDENS	N	N/N
			[redacted]	56/	90 mg	56	69	前立腺癌	PROSTATE CANCER	N	N/N
			[redacted]	57/	90 mg	57	105	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/N
			[redacted]	59/118	90 mg	59	198	潰瘍性大腸炎	EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/N
	Y		[redacted]	62/	130 mg	1	59	発疹	SKIN RASH	N	N/
			[redacted]	85/	130 mg	1	1	過換気	ACUTE HYPERVENTILATION	N	Y/
			[redacted]	58/	130 mg	1	19	肺炎	PNEUMONIA, COMMUNITY ACQUIRED BACTERIAL	Y	N/
			[redacted]	56/	130 mg	1	11	失語症	EXPRESSIVE APHASIA	N	N/
				56/	130 mg	1		認知障害	COGNITIVE DEFICIT	N	N/
				56/	130 mg	1		運動機能障害	MOTOR DEFICIT	N	N/
6 mg/kg IV			[redacted]	57/	260 mg	1	38	潰瘍性大腸炎	ULCERATIVE COLITIS WORSENING	N	N/
			[redacted]		390 mg	1	10	腹痛	ABDOMINAL PAIN	N	N/
					390 mg	1		血性下痢	BLOODY DIARRHEA	N	N/
			[redacted]		390 mg	1	42	食道静脈瘤出血	BLEEDING FROM ESOPHAGEAL VARICES	N	N/

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set（続き）

Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Treatment Group at Week 8	Subject ID	Study Day of Week 8/Study Day of Week 16	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE	MedDRApreferred term	Verbatim Term	Infection [a]	AE within 1 hour of infusion/Injection site reaction
			[redacted]		390 mg	1	37	潰瘍性大腸炎	WORSENING ULCERATIVE COLITIS	N	N/
					390 mg	1	38	深部静脈血栓症	DEEP VENOUS THROMBOSIS	N	N/
					390 mg	1		肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	N	N/
			[redacted]		390 mg	1	3	壊疽性膿皮症	PYODERMA GANGREANOSUM	Y	N/
			[redacted]		520 mg	1	79	潰瘍性大腸炎	EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/
			[redacted]		390 mg	1	38	潰瘍性大腸炎	ACUTE FLARE OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/
	N	Ustekinumab 90 mg SC	[redacted]	58/113	520 mg	1	1	片頭痛	MIGRAINOUS CRISIS	N	Y/
			[redacted]	57/113	90 mg	57	65	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS WITH WORSENING PAIN	N	N/N
				57/113	390 mg	1	5	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS LEFT LOWER EXTREMITY	N	N/
			[redacted]	57/	90 mg	57	65	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	N	N/N
			[redacted]	57/137	90 mg	57	93	失神寸前の状態	PRE SYNCOPE,	N	N/N

表 2.7.4-付録-23 Listing of subjects with 1 or more treatment-emergent serious adverse events in the induction study; Safety Analysis Set（続き）

Treatment at Week 0	Clinical Response at Week 8 (By IWRS)	Treatment Group at Week 8	Subject ID	Study Day of Week 8/Study Day of Week 16	Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of Study Agent Dose Prior to AE	Study Day of AE	MedDRApreferred term	Verbatim Term	Infection [a]	AE within 1 hour of infusion/Injection site reaction
			[redacted]	57/112	90 mg	57	190	潰瘍性大腸炎	UC FLARE	N	N/N
				57/112	90 mg	57		胃腸炎	GASTROENTERITIS	Y	N/N
	Y		[redacted]	57/	520 mg	1	10	足関節部骨折	RIGHT FRACTURED ANKLE	N	N/
			[redacted]	60/	520 mg	1	9	尿管結石症	OBSTRUCTIVE LEFT MID URETERIC CALCULUS	N	N/

[a] Infection as assessed by the investigator.

[LSFAE01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL/PROGRAMS/LSFAE01.SAS] 06FEB2018, 05:19

表 2.7.4-付録-24 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more serious adverse events	2 (5.9%)	0	0	0	2 (7.4%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	4 (6.6%)	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
System-organ class/preferred term												
胃腸障害	1 (2.9%)	0	0	0	2 (7.4%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	3 (4.9%)	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
クローン病	0	0	0	0	2 (7.4%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
潰瘍性大腸炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
胸膜炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	42.30	41.80	42.20	42.00	31.96	36.73	35.21	35.97	37.84	39.60	39.22	39.40
Avg duration of treatment (weeks)	35.30	32.53	37.29	34.94	26.62	26.52	28.99	27.75	31.56	29.92	33.75	31.84
Subjects with 1 or more serious adverse events	17 (9.7%)	13 (7.6%)	15 (8.5%)	28 (8.0%)	20 (15.0%)	16 (12.1%)	13 (9.9%)	29 (11.0%)	37 (12.0%)	29 (9.5%)	28 (9.1%)	57 (9.3%)
System-organ class/preferred term												
胃腸障害	11 (6.3%)	4 (2.3%)	4 (2.3%)	8 (2.3%)	11 (8.3%)	6 (4.5%)	8 (6.1%)	14 (5.3%)	22 (7.1%)	10 (3.3%)	12 (3.9%)	22 (3.6%)
クローン病	0	0	0	0	7 (5.3%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)	7 (2.3%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	9 (1.5%)
潰瘍性大腸炎	8 (4.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	8 (2.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
大腸狭窄	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
腹痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
小腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸膀胱瘻	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腰ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸間膜線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
嘔吐	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上腹部痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
痔瘻	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
肛門直腸障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
結腸異形成	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
大腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (2.3%)	5 (2.9%)	4 (2.3%)	9 (2.6%)	3 (2.3%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)	7 (2.3%)	12 (3.9%)	7 (2.3%)	19 (3.1%)
虫垂炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
憩室炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
胃腸炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
腹部感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肛門膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
インフルエンザ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肺炎	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
術後創感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
卵管炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
咽頭膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
結腸癌	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳管内乳頭腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
卵巣腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
直腸腺腫	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
髄膜腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
アレルギー性輸血反応	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
股関節部骨折	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腰椎骨折	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
貧血	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
自然流産	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
血管障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
本態性高血圧症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
出血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心膜炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心停止	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
発熱	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経系障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
全身性強直性間代性発作	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肺塞栓症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
感音性難聴	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
肝障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
代謝および栄養障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	3 (2.3%)	0	0	0	3 (1.0%)	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
線維筋痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
急性腎障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
物質乱用者	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TSFSAE01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFSAE01B.SAS] 14AUG2018, 19:32

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to AE [a,b]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to AE [a,c]	Study Day of AE	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection [d]	Injection site Reaction
Yes	Placebo SC	Placebo IV (I-0) - Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)	[redacted]	0 mg/390 mg IV	1/-58	27	肝障害	PROGRESS OF HEPATOPATHIA	No	No
				0 mg/390 mg IV	114/-58	210	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	0 mg/520 mg IV	113/-56	139	潰瘍性大腸炎	EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
				0 mg/520 mg IV	113/-56	143	心停止	CARDIAC ARREST	No	No
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	56/-55	189	潰瘍性大腸炎	REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS	No	No
		Ustekinumab 130 mg IV (I-0)	[redacted]	0 mg/130 mg IV	223/-58	223	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	0 mg/130 mg IV	85/-59	106	虫垂炎	GANGRENOUS APPENDICITIS	Yes	No
			[redacted]	0 mg/130 mg IV	113/-70	145	感音性難聴	LEFT SIDED NEUROSENSORIAL HEARING LOSS	No	No
				0 mg/130 mg IV	113/-70	162	糖尿病性代謝代償不全	DECOMPENSATION OF DIABETES MELLITUS	No	No
			[redacted]	0 mg/130 mg IV	121/-61	136	卵巣腺腫	CYSTADENOMA SEROSUM ET CYSTES FOLLICULARES OVARII DEXTRI	No	No
			[redacted]	0 mg/130 mg IV	224/-57	229	腹痛	PSYCOSOMATIC ABDOMINAL PAIN	No	No

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to AE [a,b]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to AE [a,c]	Study Day of AE	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection [d]	Injection site Reaction
			[redacted]	0 mg/130 mg IV	115/-56	176	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
				0 mg/130 mg IV	115/-56	184	急性腎障害	ACUTE KIDNEY FAILURE	No	No
				0 mg/130 mg IV	115/-56	195	出血	HEMOGLOBIN-RELEVANT BLEEDING NOS	No	No
				0 mg/130 mg IV	115/-56	197	肛門直腸障害	RECTUM STUMP INSUFFICIENCY	No	No
		Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)	[redacted]	0 mg/390 mg IV	172/-56	186	上腹部痛	EPIGASTRIC PAIN OF UNCERTAIN CAUSE	No	No
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	1/-56	1	胃腸炎	GASTROENTERITIS	Yes	No
				0 mg/390 mg IV	283/-56	293	全身性強直性間代性発作	TONIC-CLONIC SEIZURE	No	No
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	177/-55	225	結腸異形成	LOW GRADE DYSPLASIA (TRANSVERSE COLON AND RECTUM) AND HIGH GRADE DYSPLASIA (RECTUM)	No	No
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	55/-59	94	肛門膿瘍	PERIANAL ABSCESS	Yes	No
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	109/-60	167	咽頭膿瘍	RIGHT PHARYNGEAL ABSCESS	Yes	No

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to AE [a,b]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to AE [a,c]	Study Day of AE	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection [d]	Injection site Reaction
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	1/-58	63	潰瘍性大腸炎	WORSENING ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	111/-58	212	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF UC	No	No
			[redacted]	0 mg/390 mg IV	113/-56	128	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Placebo IV (I-0) - Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)	[redacted]	0 mg/90 mg SC	56/1	70	腸間膜線維症	MESENTERIC DESMOPLASTIC REACTION	No	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	225/175	231	腰ヘルニア	LUMBAR HERNIA	No	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	106/79	112	肺塞栓症	BILATERAL PULMONARY ARTERY EMBOLISM	No	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	118/84	171	貧血	ANEMIA	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	166/166	245	潰瘍性大腸炎	WORSENING ULCERATIVE COLITIS	No	No
		Ustekinumab 130 mg IV (I-0)	[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	10	腎盂腎炎	PYELONEPHRITIS	Yes	No
				90 mg SC/90 mg SC	173/173	223	皮膚乳頭腫	VERRUCAE PALMAR LEFT	Yes	No
				90 mg SC/90 mg SC	173/173	223	皮膚乳頭腫	VERRUCAE PLANTAR LEFT	Yes	No
				90 mg SC/90 mg SC	173/173	223	皮膚乳頭腫	VERRUCAE PLANTAR RIGHT	Yes	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	55/1	161	サイトメガロウイルス性大腸炎	CMV COLITIS	Yes	No

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to AE [a,b]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to AE [a,c]	Study Day of AE	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection [d]	Injection site Reaction
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	86/86	229	サイトメガロウイルス性大腸炎	CMV COLITIS	Yes	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	34	憩室炎	LEFT SIDED COLON DIVERTICULITIS	Yes	No
		Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)	[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	2	小腸炎	ACUTE ENTERITIS	Yes	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	113/84	148	貧血	ANAEMIA	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	169/169	239	乳管内乳頭腫	INTRADUCTAL PAPILLOMA	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	168/168	218	インフルエンザ	INFLUENZA	Yes	No
	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Placebo IV (I-0) - Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8)	[redacted]	0 mg/90 mg SC	95/57	101	腸膀胱瘻	COLOVESICAL FISTULA	No	No
				0 mg/90 mg SC	95/57	101	憩室炎	DIVERTICULITIS	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	61/61	141	嘔吐	VOMITING	No	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	86/62	107	眼窩周囲蜂巣炎	PRESEPTAL CELLULITIS	Yes	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	64/64	79	発熱	FEVER	Yes	No
		Ustekinumab 130 mg IV (I-0)	[redacted]	0 mg/90 mg SC	246/225	261	卵管炎	LEFT SALPINGITIS	Yes	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	55	腰椎骨折	LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	227/227	248	心膜炎	ACUTE PERICARDITIS	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	286/286	292	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to AE [a,b]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to AE [a,c]	Study Day of AE	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection [d]	Injection site Reaction
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	31	胃腸炎	ACUTE GASTROENTERITIS	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	281/281	302	自然流産	MISCARRIAGE	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	82	直腸腺腫	EPITHELIAL ADENOMATOUS LESION(RECTAL)	No	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	250/222	282	股関節部骨折	FRACTURED LEFT HIP	No	No
		Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)	[redacted]	0 mg/90 mg SC	78/52	95	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	2	結腸癌	COLON CANCER	No	No
				90 mg SC/90 mg SC	1/1	55	皮膚炎	DERMATITIS AROUND STOMA	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	20	自然流産	SPONTANEOUS ABORTION	No	No
No	Placebo SC	Placebo IV (I-0)	[redacted]	0 mg	1	56	錯乱状態	CONFUSION 04.05.2016	No	No
			[redacted]	0 mg	228	245	精巣癌	TESTICULAR CANCER	No	No
			[redacted]	0 mg	1	28	貧血	ANAEMIA	No	No
				0 mg	125	127	潰瘍性大腸炎	EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
				0 mg	189	232	潰瘍性大腸炎	EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS	Yes	No

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to AE [a,b]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to AE [a,c]	Study Day of AE	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection [d]	Injection site Reaction
			[redacted]	0 mg	288	296	心房細動	PAROXISMAL ATRIAL FIBRILLATION	No	No
			[redacted]	0 mg	175	241	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF UC SYMPTOMS	No	No
				0 mg	175	298	潰瘍性大腸炎	HOSPITALIZATION FOR WORSENING OF UC SYMPTOMS	No	No
			[redacted]	0 mg	172	212	損傷	TRAFFIC TRAUMA	No	No
			[redacted]	0 mg	60	80	潰瘍性大腸炎	FLARE OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	0 mg	106	108	虫垂炎	APPENDICITIS	Yes	No
	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Ustekinumab 130 mg IV (I-0) - Ustekinumab 90 mg SC (I-8)		90 mg SC/90 mg SC	171/171	199	潰瘍性大腸炎	MEDICALLY INTRACTABLE ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	225/225	245	基底細胞癌	LEFT NASAL ALA BASAL CELL CARCINOMA	No	No
				90 mg SC/90 mg SC	225/225	245	基底細胞癌	RIGHT PREAURICULAR BASAL CELL CARCINOMA	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	54/54	132	潰瘍性大腸炎	WORSENING ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	280/280	307	橈骨骨折	FRACTURE EPIPHYSIS DISTAL RIGHT RADIUS	No	No

表 2.7.4-付録-26 List of Subjects with 1 or More Treatment-emergent Serious Adverse Events Through Week 44; Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

Randomized at Week 0 of this maintenance study	Maintenance Treatment Group	Induction Treatment	Subject ID	Study Agent/ Ustekinumab Dose Prior to AE [a,b]	Study day of study agent administration/ Study Day of last Ustekinumab Administration Prior to AE [a,c]	Study Day of AE	MedDRA preferred term	Verbatim Term	Infection [d]	Injection site Reaction
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	51	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	56/56	66	潰瘍性大腸炎	EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
				90 mg SC/90 mg SC	56/56	188	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
		Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0) - Ustekinumab 90 mg SC (I-8)	[redacted]	0 mg/90 mg SC	94/63	118	肺炎	COMMUNITY ACQUIRED RIGHT- SIDED LOWER LOBE PNEUMONIA	Yes	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	1/1	56	潰瘍性大腸炎	WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS	No	No
				90 mg SC/90 mg SC	1/1	68	亜イレウス	SUBOCCLUSIVE SYNDROM	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	61/61	76	潰瘍性大腸炎	EXACERBATION OF UC	No	No
			[redacted]	0 mg/90 mg SC	91/63	119	潰瘍性大腸炎	ULCERATIVE COLITIS CLINICAL FLARE	No	No
			[redacted]	90 mg SC/90 mg SC	57/57	67	急性呼吸不全	ACUTE RESPIRATORY FAILURE	Yes	No

[a] All subjects received placebo injections at some visits during the study to maintain blinding.
[b] "Ustekinumab Dose Prior to AE" is blank if a subject never received ustekinumab.
[c] "Study day of last ustekinumab administration" is blank if a subject never received ustekinumab.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	42.59	40.14	41.33	30.21	39.34	36.03	37.59	41.50	41.62	38.87	40.20
Avg duration of treatment (weeks)	37.24	34.38	34.74	34.56	25.14	29.04	31.17	30.17	35.73	32.79	33.63	33.23
Subjects with 1 or more serious adverse events	3 (10.7%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)	0	2 (25.0%)	1 (11.1%)	3 (17.6%)	3 (9.4%)	3 (11.1%)	4 (13.8%)	7 (12.5%)
System-organ class/preferred term												
胃腸障害	3 (10.7%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	3 (9.4%)	1 (3.7%)	2 (6.9%)	3 (5.4%)
潰瘍性大腸炎	2 (7.1%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
小腸炎	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
腹痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)	0	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
菌血症	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
結腸癌	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
直腸腺腫	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
皮膚炎	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TJPSFSAE01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFSAE01B.SAS] 19NOV2018, 02:59

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects Who Discontinued Study Agent Because of 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	42.30	41.80	42.20	42.00	31.96	36.73	35.21	35.97	37.84	39.60	39.22	39.40
Avg duration of treatment (weeks)	35.30	32.53	37.29	34.94	26.62	26.52	28.99	27.75	31.56	29.92	33.75	31.84
Subjects who discontinued study agent because of 1 or more adverse events	20 (11.4%)	9 (5.2%)	5 (2.8%)	14 (4.0%)	10 (7.5%)	10 (7.6%)	4 (3.1%)	14 (5.3%)	30 (9.7%)	19 (6.3%)	9 (2.9%)	28 (4.6%)
System-organ class/preferred term												
胃腸障害	16 (9.1%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	7 (2.0%)	7 (5.3%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	7 (2.7%)	23 (7.5%)	11 (3.6%)	3 (1.0%)	14 (2.3%)
潰瘍性大腸炎	15 (8.6%)	4 (2.3%)	0	4 (1.1%)	0	0	0	0	15 (4.9%)	4 (1.3%)	0	4 (0.7%)
クローン病	0	0	0	0	4 (3.0%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
大腸狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
痔瘻	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
結腸異形成	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腸管瘻	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸間膜線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
直腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸膀胱瘻	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
大腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
妊娠	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
自然流産	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
予定外妊娠	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	2 (1.1%)	0	0	0	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (0.5%)
腹部感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肛門膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects Who Discontinued Study Agent Because of 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
卵管卵巣炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
結核	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
結腸癌	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳頭状腎細胞癌	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
発疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
回転性めまい	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
組織学的検査異常	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TSFDCAE01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFDCAE01B.SAS] 14AUG2018, 19:21

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects Who Discontinued Study Agent Because of 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	42.59	40.14	41.33	30.21	39.34	36.03	37.59	41.50	41.62	38.87	40.20
Avg duration of treatment (weeks)	37.24	34.38	34.74	34.56	25.14	29.04	31.17	30.17	35.73	32.79	33.63	33.23
Subjects who discontinued study agent because of 1 or more adverse events	4 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	4 (12.5%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
結腸癌	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
胃腸障害	4 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	4 (12.5%)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	4 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	4 (12.5%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TJPSFDCAE01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFDCAE01B.SAS] 10DEC2018, 04:18

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[b]	48 (15.0%)	53 (16.5%)	49 (15.3%)	102 (15.9%)	108 (23.2%)	92 (19.5%)	111 (23.6%)	203 (21.6%)	156 (19.9%)	145 (18.3%)	160 (20.3%)	305 (19.3%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	40 (12.5%)	46 (14.3%)	41 (12.8%)	87 (13.6%)	98 (21.0%)	90 (19.1%)	108 (23.0%)	198 (21.0%)	138 (17.6%)	136 (17.2%)	149 (18.9%)	285 (18.0%)
上咽頭炎	9 (2.8%)	12 (3.7%)	16 (5.0%)	28 (4.4%)	20 (4.3%)	19 (4.0%)	25 (5.3%)	44 (4.7%)	29 (3.7%)	31 (3.9%)	41 (5.2%)	72 (4.6%)
上気道感染	4 (1.3%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)	20 (4.3%)	17 (3.6%)	17 (3.6%)	34 (3.6%)	24 (3.1%)	23 (2.9%)	21 (2.7%)	44 (2.8%)
副鼻腔炎	1 (0.3%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)	9 (1.9%)	6 (1.3%)	4 (0.9%)	10 (1.1%)	10 (1.3%)	11 (1.4%)	5 (0.6%)	16 (1.0%)
胃腸炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	4 (0.9%)	6 (1.3%)	5 (1.1%)	11 (1.2%)	6 (0.8%)	8 (1.0%)	6 (0.8%)	14 (0.9%)
インフルエンザ	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	7 (1.5%)	9 (1.0%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	8 (1.0%)	12 (0.8%)
口腔ヘルペス	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	8 (1.0%)	5 (0.6%)	6 (0.8%)	11 (0.7%)
尿路感染	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	5 (1.1%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)	5 (0.6%)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (0.7%)
気管支炎	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	9 (1.9%)	3 (0.6%)	5 (1.1%)	8 (0.9%)	10 (1.3%)	3 (0.4%)	7 (0.9%)	10 (0.6%)
外陰膣真菌感染	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	6 (1.3%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
鼻炎	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
帯状疱疹	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
下気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
咽頭炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
ウイルス性気道感染	0	3 (0.9%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
扁桃炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
耳感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
歯髄炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
気道感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
結膜炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
麦粒腫	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
中耳炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
歯膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腟感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
膿疱性ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
痔瘻感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
真菌性肛門感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
丹毒	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
真菌感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
単純ヘルペス	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
咬傷感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染性大腸炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
迷路炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
限局性感染	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪真菌症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
歯周炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
皮膚真菌感染	0	0	0	0	3 (0.6%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	0
性器膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
C型肝炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	3 (0.6%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
食道カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
気管炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6%)	4 (1.2%)	6 (1.9%)	10 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	13 (0.8%)
発熱	4 (1.3%)	3 (0.9%)	5 (1.6%)	8 (1.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	6 (0.8%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	7 (1.1%)	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	0	4 (1.3%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
咳嗽	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
カタル	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
汗腺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
嚢胞性ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
食中毒	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
痔瘻	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
霰粒腫	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
虹彩炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
眼瞼炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼の炎症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
体温上昇	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFINFE01A.SAS] 14AUG2018, 19:23

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections[b]	6 (17.6%)	7 (20.6%)	8 (20.5%)	15 (20.5%)	6 (22.2%)	5 (18.5%)	7 (25.0%)	12 (21.8%)	12 (19.7%)	12 (19.7%)	15 (22.4%)	27 (21.1%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	4 (11.8%)	7 (20.6%)	8 (20.5%)	15 (20.5%)	4 (14.8%)	5 (18.5%)	5 (17.9%)	10 (18.2%)	8 (13.1%)	12 (19.7%)	13 (19.4%)	25 (19.5%)
上咽頭炎	1 (2.9%)	4 (11.8%)	5 (12.8%)	9 (12.3%)	2 (7.4%)	4 (14.8%)	2 (7.1%)	6 (10.9%)	3 (4.9%)	8 (13.1%)	7 (10.4%)	15 (11.7%)
咽頭炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
胃腸炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
麦粒腫	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
感染性大腸炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
口腔ヘルペス	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
歯周炎	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
気管支炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
発熱	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
ざ瘡	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.9%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
胸膜炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	42.30	41.80	42.20	42.00	31.96	36.73	35.21	35.97	37.84	39.60	39.22	39.40
Avg duration of treatment (weeks)	35.30	32.53	37.29	34.94	26.62	26.52	28.99	27.75	31.56	29.92	33.75	31.84
Total number of subjects with infections[d]	81 (46.3%)	58 (33.7%)	86 (48.9%)	144 (41.4%)	66 (49.6%)	62 (47.0%)	63 (48.1%)	125 (47.5%)	147 (47.7%)	120 (39.5%)	149 (48.5%)	269 (44.0%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	75 (42.9%)	57 (33.1%)	79 (44.9%)	136 (39.1%)	63 (47.4%)	60 (45.5%)	60 (45.8%)	120 (45.6%)	138 (44.8%)	117 (38.5%)	139 (45.3%)	256 (41.9%)
上咽頭炎	24 (13.7%)	29 (16.9%)	26 (14.8%)	55 (15.8%)	10 (7.5%)	17 (12.9%)	13 (9.9%)	30 (11.4%)	34 (11.0%)	46 (15.1%)	39 (12.7%)	85 (13.9%)
上気道感染	8 (4.6%)	5 (2.9%)	16 (9.1%)	21 (6.0%)	21 (15.8%)	9 (6.8%)	13 (9.9%)	22 (8.4%)	29 (9.4%)	14 (4.6%)	29 (9.4%)	43 (7.0%)
インフルエンザ	8 (4.6%)	6 (3.5%)	9 (5.1%)	15 (4.3%)	4 (3.0%)	8 (6.1%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)	12 (3.9%)	14 (4.6%)	14 (4.6%)	28 (4.6%)
胃腸炎	5 (2.9%)	4 (2.3%)	7 (4.0%)	11 (3.2%)	5 (3.8%)	4 (3.0%)	4 (3.1%)	8 (3.0%)	10 (3.2%)	8 (2.6%)	11 (3.6%)	19 (3.1%)
副鼻腔炎	2 (1.1%)	2 (1.2%)	7 (4.0%)	9 (2.6%)	2 (1.5%)	6 (4.5%)	4 (3.1%)	10 (3.8%)	4 (1.3%)	8 (2.6%)	11 (3.6%)	19 (3.1%)
尿路感染	4 (2.3%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	3 (2.3%)	9 (6.8%)	4 (3.1%)	13 (4.9%)	7 (2.3%)	12 (3.9%)	6 (2.0%)	18 (2.9%)
気管支炎	6 (3.4%)	4 (2.3%)	5 (2.8%)	9 (2.6%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	6 (4.6%)	7 (2.7%)	10 (3.2%)	5 (1.6%)	11 (3.6%)	16 (2.6%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	6 (2.0%)	11 (1.8%)
咽頭炎	2 (1.1%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)
鼻炎	1 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)	6 (1.7%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	8 (1.3%)
ウイルス感染	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	8 (1.3%)
外陰膣真菌感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)	6 (1.0%)
耳感染	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
扁桃炎	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
膀胱炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
せつ	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
白癬感染	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
肛門膿瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
結膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
帯状疱疹	4 (2.3%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	6 (1.9%)	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
下気道感染	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
憩室炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
毛包炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
消化管感染	0	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
歯肉炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
術後創感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
気道感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
歯膿瘍	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
腹部感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肛門カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
虫垂炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
細菌性外陰腟炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
クラミジア感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性耳感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
蟯虫症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
丹毒	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
細菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
麦粒腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
咬傷感染	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ライム病	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳下腺炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
百日咳	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
咽頭扁桃炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
歯髄炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
細菌性気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性気道感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
卵管炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚カンジダ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
膣感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性上気道感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腹部膿瘍	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
感染性下痢	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
感染性嚢腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
急性中耳炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
卵管卵巣炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
気管炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
結核	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.0%)	2 (1.2%)	8 (4.5%)	10 (2.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	8 (2.6%)	3 (1.0%)	9 (2.9%)	12 (2.0%)
発熱	4 (2.3%)	1 (0.6%)	7 (4.0%)	8 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	5 (1.6%)	2 (0.7%)	7 (2.3%)	9 (1.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
炎症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	5 (2.9%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	1 (0.8%)	4 (3.0%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	10 (1.6%)
痔瘻	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
クローン病	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
小腸炎	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
食中毒	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃腸の炎症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アフタ性潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
歯周病	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.7%)	2 (1.2%)	5 (2.8%)	7 (2.0%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.6%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	8 (1.3%)
口腔咽頭痛	2 (1.1%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)	6 (1.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	4 (1.3%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)
咳嗽	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
咽頭の炎症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
下気道うっ血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
汗腺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
集簇性ざ瘡	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水疱	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
湿疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
寝汗	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
滑液包炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腱炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼の炎症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
腎および尿路障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
排尿困難	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE01B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFINFE01B.SAS] 14AUG2018, 19:23

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	42.59	40.14	41.33	30.21	39.34	36.03	37.59	41.50	41.62	38.87	40.20
Avg duration of treatment (weeks)	37.24	34.38	34.74	34.56	25.14	29.04	31.17	30.17	35.73	32.79	33.63	33.23
Total number of subjects with infections[d]	18 (64.3%)	7 (36.8%)	12 (60.0%)	19 (48.7%)	2 (50.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)	20 (62.5%)	12 (44.4%)	20 (69.0%)	32 (57.1%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	16 (57.1%)	7 (36.8%)	11 (55.0%)	18 (46.2%)	1 (25.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)	17 (53.1%)	12 (44.4%)	19 (65.5%)	31 (55.4%)
上咽頭炎	11 (39.3%)	4 (21.1%)	7 (35.0%)	11 (28.2%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (44.4%)	6 (35.3%)	12 (37.5%)	6 (22.2%)	11 (37.9%)	17 (30.4%)
胃腸炎	0	0	2 (10.0%)	2 (5.1%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	3 (10.3%)	3 (5.4%)
インフルエンザ	2 (7.1%)	2 (10.5%)	1 (5.0%)	3 (7.7%)	0	0	0	0	2 (6.3%)	2 (7.4%)	1 (3.4%)	3 (5.4%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)	0	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)
毛包炎	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	2 (5.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	0	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (3.6%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)	0	0	2 (6.9%)	2 (3.6%)
菌血症	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
気管支炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
口腔ヘルペス	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
帯状疱疹	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
急性中耳炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
耳下腺炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
歯周炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
上気道感染	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
胃腸障害	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	1 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (11.8%)	3 (9.4%)	2 (7.4%)	1 (3.4%)	3 (5.4%)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
小腸炎	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
腸炎	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)
歯周病	1 (3.6%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)
発熱	1 (3.6%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (1.8%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.
[d] Infection as assessed by the investigator.

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections requiring oral or parenteral antimicrobial treatment[b]	16 (5.0%)	18 (5.6%)	10 (3.1%)	28 (4.4%)	56 (12.0%)	40 (8.5%)	54 (11.5%)	94 (10.0%)	72 (9.2%)	58 (7.3%)	64 (8.1%)	122 (7.7%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	15 (4.7%)	15 (4.7%)	8 (2.5%)	23 (3.6%)	50 (10.7%)	37 (7.9%)	51 (10.9%)	88 (9.4%)	65 (8.3%)	52 (6.6%)	59 (7.5%)	111 (7.0%)
副鼻腔炎	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	8 (1.7%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (0.9%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	12 (0.8%)
尿路感染	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	4 (0.9%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)
上咽頭炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	8 (0.5%)
上気道感染	2 (0.6%)	0	0	0	5 (1.1%)	5 (1.1%)	3 (0.6%)	8 (0.9%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	8 (0.5%)
気管支炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	8 (1.7%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	9 (1.1%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	6 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
胃腸炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
耳感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
単径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
下気道感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
中耳炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
歯髄炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
気道感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
歯膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腟感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
膿疱性ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
丹毒	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
感染性嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染性大腸炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
腰筋膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
鼻炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔膿瘍	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	3 (0.6%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	0
食道カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
気管炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
咳嗽	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
汗腺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
食中毒	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
痔瘻	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
発熱	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
虹彩炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFINFE03A.SAS] 14AUG2018, 19:24

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with infections requiring oral or parenteral antimicrobial treatment[b]	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	5 (18.5%)	2 (7.4%)	4 (14.3%)	6 (10.9%)	7 (11.5%)	4 (6.6%)	5 (7.5%)	9 (7.0%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	3 (11.1%)	2 (7.4%)	3 (10.7%)	5 (9.1%)	5 (8.2%)	4 (6.6%)	4 (6.0%)	8 (6.3%)
上咽頭炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	2 (3.3%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	3 (2.3%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
感染性大腸炎	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
気管支炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections Requiring Oral or Parenteral Antimicrobial Treatment During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
ざ瘡	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSFINFE03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFINFE03A.SAS] 19NOV2018, 02:58

表 2.7.4-付録-36 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with serious infections[b]	4 (1.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	8 (1.7%)	15 (1.6%)	10 (1.3%)	9 (1.1%)	9 (1.1%)	18 (1.1%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	5 (1.1%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	13 (1.4%)	8 (1.0%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	15 (0.9%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
胃腸炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
骨盤膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-36 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
C型肝炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TSFINFE02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFINFE02A.SAS] 14AUG2018, 19:23

表 2.7.4-付録-37 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Serious Infections During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of subjects with serious infections[b]	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
System-organ class/preferred term												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
胸膜炎	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSFINFE02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFINFE02A.SAS] 19NOV2018, 02:58

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events Within 1 Hour of Infusion at Week 0 of Induction by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg number of infusions	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of infusions	319.0	321.0	320.0	641.0	466.0	471.0	470.0	941.0	785.0	792.0	790.0	1582.0
Infusions with AEs within 1 hour of infusion	6 (1.9%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	10 (1.6%)	11 (2.4%)	17 (3.6%)	12 (2.6%)	29 (3.1%)	17 (2.2%)	24 (3.0%)	15 (1.9%)	39 (2.5%)
Subjects with 1 or more AEs within 1 hour of infusion	6 (1.9%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	10 (1.6%)	11 (2.4%)	17 (3.6%)	12 (2.6%)	29 (3.1%)	17 (2.2%)	24 (3.0%)	15 (1.9%)	39 (2.5%)
System-organ class/preferred term												
神経系障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	4 (0.9%)	6 (1.3%)	3 (0.6%)	9 (1.0%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	4 (0.5%)	12 (0.8%)
浮動性めまい	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
頭痛	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	3 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
片頭痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	8 (0.5%)
発熱	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
無力症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異常感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events Within 1 Hour of Infusion at Week 0 of Induction by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異物感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	8 (0.5%)
そう痒症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	3 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
発疹	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胃腸障害	0	0	0	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (1.1%)	7 (0.7%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
悪心	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	4 (0.5%)	4 (0.3%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腹痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血管障害	0	3 (0.9%)	0	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	7 (0.4%)
潮紅	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
ほてり	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
充血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
末梢冷感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
呼吸困難	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
過換気	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
喘息	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events Within 1 Hour of Infusion at Week 0 of Induction by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a]（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
眼障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
視力障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
複視	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼部腫脹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
臨床検査	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
体温上昇	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
血圧上昇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
処置による嘔吐	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
貧血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

表 2.7.4-付録-39 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events Within 1 Hour of Infusion at Week 0 of Induction by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg number of infusions	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total number of infusions	34.0	34.0	39.0	73.0	27.0	27.0	28.0	55.0	61.0	61.0	67.0	128.0
Infusions with AEs within 1 hour of infusion	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)
Subjects with 1 or more AEs within 1 hour of infusion	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)
System-organ class/preferred term												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
血管障害	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
ほてり	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

[TJPSFIR01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFIR01A.SAS] 19NOV2018, 02:59

表 2.7.4-付録-40 Number of subjects with 1 or more AEs within 1 hour of infusion at Week 8 by MedDRA system-organ class and preferred term; Week 8 Treated Analysis Set (Japanese subjects only)

	Ustekinumab 6 mg/kg IV [a] + Placebo SC (I-8)	Ustekinumab 90 mg SC + Placebo IV (I-8)
Week 8 Treated Analysis Set [b]	24	23
Avg number of infusions	1.0	1.0
Total number of infusions	24	23
Infusions with AEs within 1 hour of infusion	1 (4.2%)	0
Subjects with 1 or more AEs within 1 hour of infusion	1 (4.2%)	0
System-organ class/preferred term		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2%)	0
注射部位紅斑	1 (4.2%)	0

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg).
[b] Subjects who were not in clinical response at Week 8 as determined by IWRS and received ustekinumab at Week 8.

[TJPSFAE10B.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPSFAE10B.SAS] 12NOV2018, 02:28

表 2.7.4-付録-41 Number of Subjects with 1 or More Injection-Site Reactions from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a]

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg number of injections	7.1	7.3	7.4	7.4	6.7	7.6	7.4	7.5	6.9	7.4	7.4	7.4
Total number of injections	1239	1255	1310	2565	889	1009	969	1978	2128	2264	2279	4543
Injections with injection-site reactions	4 (0.3%)	1 (0.1%)	6 (0.5%)	7 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	18 (1.9%)	22 (1.1%)	5 (0.2%)	5 (0.2%)	24 (1.1%)	29 (0.6%)
Subjects with 1 or more injection-site reactions	4 (2.3%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	6 (1.7%)	1 (0.8%)	4 (3.0%)	10 (7.6%)	14 (5.3%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	15 (4.9%)	20 (3.3%)
System-organ class/preferred term												
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.3%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	6 (1.7%)	1 (0.8%)	4 (3.0%)	10 (7.6%)	14 (5.3%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	15 (4.9%)	20 (3.3%)
注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	0	1 (0.8%)	7 (5.3%)	8 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	10 (3.3%)	12 (2.0%)
注射部位疼痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
注射部位内出血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
注射部位硬結	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位神経損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位腫脹	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TSFISR03B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFISR03B.SAS] 14AUG2018, 19:28

表 2.7.4-付録-42 Number of Subjects with 1 or More Injection-site Reactions Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term; Randomized Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [b]	Combined
Randomized Analysis Set	28	19	20	39
Avg duration of follow-up (weeks)	43.1	42.6	40.1	41.3
Avg exposure (number of administrations)	7.5	7.6	7.0	7.3
Total number of study agent injections	210	145	140	285
Injections with injection-site reactions	1	0	0	0
Subjects with 1 or more injection-site reactions	1 (3.6%)	0	0	0
System-organ class/preferred term				
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (3.6%)	0	0	0

[a] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study; and 2) Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study; and 2) Delayed responders who received ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study.

[TJPSFAE17B_R.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPSFAE04.SAS] 19DEC2018, 06:50

表 2.7.4-付録-43 Number of Subjects with 1 or More Injection-Site Reactions from Maintenance Week 0 Through Week 44 by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Treated Subjects Who Were Randomized in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Maintenance Studies[a] in Japanese subjects

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg number of injections	7.5	7.6	7.0	7.3	6.3	8.3	8.0	8.1	7.3	7.8	7.3	7.6
Total number of injections	210	145	140	285	25	66	72	138	235	211	212	423
Injections with injection-site reactions	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Subjects with 1 or more injection-site reactions	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
System-organ class/preferred term												
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn’s disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn’s disease.

[TJPSFISR03B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFISR03B.SAS] 19NOV2018, 02:59

表 2.7.4-付録-44 Number of Subjects with 1 or More Malignancies Per Hundred Subject-Years of Follow-Up Through One Year[a] of Treatment; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) and Psoriatic Diseases (Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Studies[b]

	Ulcerative Colitis		Crohn's Disease		Inflammatory Bowel Disease		Psoriatic Diseases		All Diseases Pooled	
	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[c]	Ustekinumab[d]	Placebo[e]	Ustekinumab[f]	Placebo[c,e]	Ustekinumab[d,f]
Subjects treated	446	825	943	1749	1389	2574	1112	4135	2501	6709
Type of malignancy										
Nonmelanoma skin cancer										
Total subject-years of follow-up	250	626	346	1105	596	1731	327	3407	923	5138
Median subject-years of follow-up	0.7	1.0	0.2	0.6	0.3	0.7	0.2	0.9	0.2	0.8
Observed number of subjects with event	0	3	2	4	2	7	2	26	4	33
Incidence per 100 subject-years	0.00	0.48	0.58	0.36	0.34	0.40	0.61	0.76	0.43	0.64
95% confidence interval[g]	(0.00, 1.20)	(0.10, 1.40)	(0.07, 2.09)	(0.10, 0.93)	(0.04, 1.21)	(0.16, 0.83)	(0.07, 2.21)	(0.50, 1.12)	(0.12, 1.11)	(0.44, 0.90)
Malignancies other than nonmelanoma skin cancer										
Total subject-years of follow-up	250	626	347	1106	596	1732	327	3413	923	5145
Median subject-years of follow-up	0.7	1.0	0.2	0.6	0.3	0.7	0.2	0.9	0.2	0.8
Observed number of subjects with event	1	4	0	3	1	7	1	12	2	19
Incidence per 100 subject-years	0.40	0.64	0.00	0.27	0.17	0.40	0.31	0.35	0.22	0.37
95% confidence interval[g]	(0.01, 2.23)	(0.17, 1.64)	(0.00, 0.86)	(0.06, 0.79)	(0.00, 0.93)	(0.16, 0.83)	(0.01, 1.70)	(0.18, 0.61)	(0.03, 0.78)	(0.22, 0.58)
All malignancies										
Total subject-years of follow-up	250	625	346	1105	596	1730	326	3405	922	5135
Median subject-years of follow-up	0.7	1.0	0.2	0.6	0.3	0.7	0.2	0.9	0.2	0.8
Observed number of subjects with event	1	7	2	7	3	14	3	38	6	52
Incidence per 100 subject-years	0.40	1.12	0.58	0.63	0.50	0.81	0.92	1.12	0.65	1.01
95% confidence interval[g]	(0.01, 2.23)	(0.45, 2.31)	(0.07, 2.09)	(0.25, 1.30)	(0.10, 1.47)	(0.44, 1.36)	(0.19, 2.69)	(0.79, 1.53)	(0.24, 1.42)	(0.76, 1.33)

表 2.7.4-付録-44 Number of Subjects with 1 or More Malignancies Per Hundred Subject-Years of Follow-Up Through One Year[a] of Treatment; Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) and Psoriatic Diseases (Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Studies[b]（続き）

[a] Through 60 weeks for subjects who entered maintenance at Week 16 of the induction study in Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001.
[b] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001 (through induction Week 20 for subjects who did not enter maintenance and did not receive treatment at induction Week 8; through induction Week 28 for subjects who did not enter maintenance and received treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance); Crohn's: C0379T07(only placebo-controlled IV population in population 1; through Week 28), C0743T26 (through Week 36), CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44); Psoriasis: C0379T04 (through Week 52), C0743T08 (through Week 52), C0743T09 (through Week 52), C0743T12 (through Week 52); PsA: C0743T10 (through Week 36), CNTO1275PSA3001 (through Week 52), CNTO1275PSA3002 (through Week 60).
[c] Ulcerative Colitis and Crohn's disease: Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data at or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were treated with ustekinumab in induction and were crossed over or rerandomized to placebo maintenance.
[d] Ulcerative Colitis and Crohn's disease: includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo maintenance.
[e] Psoriatic diseases: includes data up to the time of early escape or crossover.
[f] Psoriatic diseases: includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
[g] Confidence intervals based on an exact method assuming that the observed number of events follows a Poisson distribution.

[TSFMAL71C.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFMAL71C.SAS] 14AUG2018, 19:31

表 2.7.4-付録-45 Shift Table of hemoglobin, platelets, leukocytes, lymphocytes, and neutrophils, segmented from baseline to corresponding postbaseline laboratory values through Week 8[a]; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo IV				130 mg				6 mg/kg [b]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Hemoglobin [c]												
Through Week 8												
N	15	19	0	34	19	15	0	34	21	18	0	39
Low	14 (93.3%)	3 (15.8%)	0	17 (50.0%)	15 (78.9%)	2 (13.3%)	0	17 (50.0%)	19 (90.5%)	4 (22.2%)	0	23 (59.0%)
Normal	1 (6.7%)	16 (84.2%)	0	17 (50.0%)	4 (21.1%)	13 (86.7%)	0	17 (50.0%)	2 (9.5%)	14 (77.8%)	0	16 (41.0%)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Platelets [c]												
Through Week 8												
N	0	28	6	34	0	24	10	34	1	20	18	39
Low	0	1 (3.6%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (5.0%)	0	2 (5.1%)
Normal	0	25 (89.3%)	0	25 (73.5%)	0	22 (91.7%)	1 (10.0%)	23 (67.6%)	0	18 (90.0%)	2 (11.1%)	20 (51.3%)
High	0	2 (7.1%)	6 (100.0%)	8 (23.5%)	0	2 (8.3%)	9 (90.0%)	11 (32.4%)	0	1 (5.0%)	16 (88.9%)	17 (43.6%)
Leukocytes [c]												
Through Week 8												
N	3	30	1	34	3	29	2	34	4	26	9	39
Low	2 (66.7%)	3 (10.0%)	0	5 (14.7%)	3 (100.0%)	6 (20.7%)	0	9 (26.5%)	3 (75.0%)	4 (15.4%)	0	7 (17.9%)
Normal	0	26 (86.7%)	1 (100.0%)	27 (79.4%)	0	22 (75.9%)	0	22 (64.7%)	1 (25.0%)	20 (76.9%)	2 (22.2%)	23 (59.0%)
High	1 (33.3%)	1 (3.3%)	0	2 (5.9%)	0	1 (3.4%)	2 (100.0%)	3 (8.8%)	0	2 (7.7%)	7 (77.8%)	9 (23.1%)
Lymphocytes [c]												
Through Week 8												
N	10	24	0	34	8	26	0	34	7	32	0	39
Low	9 (90.0%)	5 (20.8%)	0	14 (41.2%)	8 (100.0%)	3 (11.5%)	0	11 (32.4%)	6 (85.7%)	5 (15.6%)	0	11 (28.2%)
Normal	1 (10.0%)	19 (79.2%)	0	20 (58.8%)	0	23 (88.5%)	0	23 (67.6%)	1 (14.3%)	25 (78.1%)	0	26 (66.7%)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	0	2 (5.1%)

表 2.7.4-付録-45 Shift Table of hemoglobin, platelets, leukocytes, lymphocytes, and neutrophils, segmented from baseline to corresponding postbaseline laboratory values through Week 8[a]; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo IV				130 mg				6 mg/kg [b]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Neutrophils, Segmented [c]												
Through Week 8												
N	1	27	6	34	1	28	5	34	1	26	12	39
Low	1 (100.0%)	1 (3.7%)	0	2 (5.9%)	1 (100.0%)	4 (14.3%)	0	5 (14.7%)	1 (100.0%)	3 (11.5%)	0	4 (10.3%)
Normal	0	23 (85.2%)	3 (50.0%)	26 (76.5%)	0	22 (78.6%)	1 (20.0%)	23 (67.6%)	0	21 (80.8%)	3 (25.0%)	24 (61.5%)
High	0	3 (11.1%)	3 (50.0%)	6 (17.6%)	0	2 (7.1%)	4 (80.0%)	6 (17.6%)	0	2 (7.7%)	9 (75.0%)	11 (28.2%)

[a] Subjects with any abnormal (low or high) postbaseline laboratory values are reported in the low or high postbaseline category and may be represented in both low and high categories if they have both types of abnormalities.
[b] 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).
[c] Cell counts represent the number of subjects.

[TJPSFLAB01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPSFLAB01.SAS] 12NOV2018, 02:28

表 2.7.4-付録-46 Shift Table of Hemoglobin, Platelets, Total WBC, Absolute Lymphocytes, and Absolute Neutrophils from Maintenance Baseline to Corresponding Postbaseline Laboratory Values Through Week 44[a] ; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

	Treatment group and evaluation at maintenance baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo SC [b,c]				90 mg SC q12w				90 mg SC q8w [d]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Hemoglobin [e]												
Through Week 44												
N	11	24	0	35	7	12	0	19	15	22	0	37
Low	11 (100.0%)	6 (25.0%)	0	17 (48.6%)	6 (85.7%)	2 (16.7%)	0	8 (42.1%)	14 (93.3%)	8 (36.4%)	0	22 (59.5%)
Normal	0	18 (75.0%)	0	18 (51.4%)	1 (14.3%)	10 (83.3%)	0	11 (57.9%)	1 (6.7%)	14 (63.6%)	0	15 (40.5%)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Platelets [e]												
Through Week 44												
N	1	30	4	35	0	15	4	19	1	30	6	37
Low	1 (100.0%)	0	0	1 (2.9%)	0	1 (6.7%)	0	1 (5.3%)	1 (100.0%)	0	0	1 (2.7%)
Normal	0	24 (80.0%)	0	24 (68.6%)	0	12 (80.0%)	2 (50.0%)	14 (73.7%)	0	25 (83.3%)	0	25 (67.6%)
High	0	6 (20.0%)	4 (100.0%)	10 (28.6%)	0	2 (13.3%)	2 (50.0%)	4 (21.1%)	0	5 (16.7%)	6 (100.0%)	11 (29.7%)
Total WBC [e]												
Through Week 44												
N	8	26	1	35	2	14	3	19	3	30	4	37
Low	8 (100.0%)	6 (23.1%)	0	14 (40.0%)	2 (100.0%)	4 (28.6%)	1 (33.3%)	7 (36.8%)	3 (100.0%)	9 (30.0%)	0	12 (32.4%)
Normal	0	16 (61.5%)	0	16 (45.7%)	0	10 (71.4%)	1 (33.3%)	11 (57.9%)	0	20 (66.7%)	1 (25.0%)	21 (56.8%)
High	0	4 (15.4%)	1 (100.0%)	5 (14.3%)	0	0	1 (33.3%)	1 (5.3%)	0	1 (3.3%)	3 (75.0%)	4 (10.8%)
Absolute lymphocytes [e]												
Through Week 44												
N	6	29	0	35	2	17	0	19	8	29	0	37
Low	6 (100.0%)	10 (34.5%)	0	16 (45.7%)	1 (50.0%)	2 (11.8%)	0	3 (15.8%)	8 (100.0%)	7 (24.1%)	0	15 (40.5%)
Normal	0	19 (65.5%)	0	19 (54.3%)	1 (50.0%)	15 (88.2%)	0	16 (84.2%)	0	22 (75.9%)	0	22 (59.5%)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-46 Shift Table of Hemoglobin, Platelets, Total WBC, Absolute Lymphocytes, and Absolute Neutrophils from Maintenance Baseline to Corresponding Postbaseline Laboratory Values Through Week 44[a] ; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Treatment group and evaluation at maintenance baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo SC [b,c]				90 mg SC q12w				90 mg SC q8w [d]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
Absolute neutrophils [e]												
Through Week 44												
N	4	28	3	35	2	12	5	19	3	29	5	37
Low	4 (100.0%)	8 (28.6%)	1 (33.3%)	13 (37.1%)	2 (100.0%)	3 (25.0%)	1 (20.0%)	6 (31.6%)	3 (100.0%)	6 (20.7%)	0	9 (24.3%)
Normal	0	12 (42.9%)	1 (33.3%)	13 (37.1%)	0	9 (75.0%)	2 (40.0%)	11 (57.9%)	0	22 (75.9%)	0	22 (59.5%)
High	0	8 (28.6%)	1 (33.3%)	9 (25.7%)	0	0	3 (60.0%)	3 (15.8%)	0	2 (6.9%)	5 (100.0%)	7 (18.9%)

[a] Subjects with any abnormal (low or high) postbaseline laboratory values are reported in the low or high postbaseline category and may be represented in both low and high categories if they have both types of abnormalities.
[b] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study; and 2) Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Categorized based on maintenance baseline values.
[d] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study; and 2) Delayed responders who received ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study.
[e] Cell counts represent the number of subjects.

[TJPSFLAB03.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPSFLAB01.SAS] 16NOV2018, 00:55

表 2.7.4-付録-47 Shift Table of ALT, AST and alkaline phosphatase from baseline to corresponding postbaseline laboratory values through Week 8[a]; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

	Treatment group and Evaluation at Baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo IV				130 mg				6 mg/kg [b]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
ALT [c]												
Through Week 8												
N	0	33	1	34	0	33	1	34	0	37	2	39
Low	-	0	0	0	-	0	0	0	-	3 (8.1%)	0	3 (7.7%)
Normal	-	33 (100.0%)	0	33 (97.1%)	-	30 (90.9%)	0	30 (88.2%)	-	31 (83.8%)	1 (50.0%)	32 (82.1%)
High	-	0	1 (100.0%)	1 (2.9%)	-	3 (9.1%)	1 (100.0%)	4 (11.8%)	-	3 (8.1%)	1 (50.0%)	4 (10.3%)
AST [c]												
Through Week 8												
N	0	32	2	34	1	32	1	34	0	39	0	39
Low	-	0	0	0	0	0	0	0	-	1 (2.6%)	-	1 (2.6%)
Normal	-	32 (100.0%)	0	32 (94.1%)	1 (100.0%)	30 (93.8%)	0	31 (91.2%)	-	33 (84.6%)	-	33 (84.6%)
High	-	0	2 (100.0%)	2 (5.9%)	0	2 (6.3%)	1 (100.0%)	3 (8.8%)	-	5 (12.8%)	-	5 (12.8%)
Alkaline phosphatase [c]												
Through Week 8												
N	0	33	1	34	1	31	2	34	0	38	1	39
Low	-	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	1 (2.9%)	-	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
Normal	-	33 (100.0%)	0	33 (97.1%)	0	31 (100.0%)	0	31 (91.2%)	-	34 (89.5%)	0	34 (87.2%)
High	-	0	1 (100.0%)	1 (2.9%)	0	0	2 (100.0%)	2 (5.9%)	-	3 (7.9%)	1 (100.0%)	4 (10.3%)

[a] Subjects with any abnormal (low or high) postbaseline laboratory values are reported in the low or high postbaseline category and may be represented in both low and high categories if they have both types of abnormalities.
[b] 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).
[c] Cell counts represent the number of subjects.

表 2.7.4-付録-48 Shift Table of ALT, AST and Alkaline Phosphatase from Maintenance Baseline to Corresponding Postbaseline Laboratory Values Through Week 44[a]; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

	Treatment group and evaluation at maintenance baseline											
					Ustekinumab							
	Placebo SC [b]				90 mg SC q12w				90 mg SC q8w [c]			
	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total	Low	Normal	High	Total
ALT [d]												
Through Week 44												
N	0	29	6	35	0	19	0	19	0	36	1	37
Low	0	1 (3.4%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	4 (11.1%)	0	4 (10.8%)
Normal	0	23 (79.3%)	1 (16.7%)	24 (68.6%)	0	19 (100.0%)	0	19 (100.0%)	0	30 (83.3%)	0	30 (81.1%)
High	0	5 (17.2%)	5 (83.3%)	10 (28.6%)	0	0	0	0	0	2 (5.6%)	1 (100.0%)	3 (8.1%)
AST [d]												
Through Week 44												
N	0	31	4	35	0	19	0	19	0	36	1	37
Low	0	1 (3.2%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal	0	24 (77.4%)	2 (50.0%)	26 (74.3%)	0	19 (100.0%)	0	19 (100.0%)	0	34 (94.4%)	0	34 (91.9%)
High	0	6 (19.4%)	2 (50.0%)	8 (22.9%)	0	0	0	0	0	2 (5.6%)	1 (100.0%)	3 (8.1%)
Alkaline phosphatase [d]												
Through Week 44												
N	0	34	1	35	0	18	1	19	2	32	3	37
Low	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	0	2 (100.0%)	0	0	2 (5.4%)
Normal	0	29 (85.3%)	0	29 (82.9%)	0	15 (83.3%)	1 (100.0%)	16 (84.2%)	0	31 (96.9%)	1 (33.3%)	32 (86.5%)
High	0	4 (11.8%)	1 (100.0%)	5 (14.3%)	0	3 (16.7%)	0	3 (15.8%)	0	1 (3.1%)	2 (66.7%)	3 (8.1%)

[a] Subjects with any abnormal (low or high) postbaseline laboratory values are reported in the low or high postbaseline category and may be represented in both low and high categories if they have both types of abnormalities.
[b] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study; and 2) Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study; and 2) Delayed responders who received ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study.
[d] Cell counts represent the number of subjects.

[TJPSFLAB04.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPSFLAB01.SAS] 16NOV2018, 00:55

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Safety Analysis Set	34	34	39	73
Heart rate (beats/min)				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	73.4 (12.63)	80.5 (13.43)	77.0 (10.16)	78.6 (11.84)
Median	72.0	80.0	76.0	79.0
IQ range	(64.0; 82.0)	(72.0; 88.0)	(69.0; 82.0)	(71.0; 86.0)
Range	(50; 102)	(52; 108)	(59; 101)	(52; 108)
Week 2				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	75.6 (13.46)	80.2 (13.06)	78.2 (11.24)	79.1 (12.08)
Median	74.5	80.5	76.0	77.0
IQ range	(63.0; 88.0)	(69.0; 88.0)	(72.0; 88.0)	(70.0; 88.0)
Range	(55; 104)	(57; 108)	(57; 107)	(57; 108)
Week 4				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	77.0 (12.31)	81.7 (17.63)	77.3 (10.22)	79.3 (14.23)
Median	76.0	80.0	76.0	77.0
IQ range	(66.0; 88.5)	(75.0; 89.0)	(71.0; 83.0)	(72.0; 85.0)
Range	(55; 102)	(40; 144)	(60; 106)	(40; 144)
Week 8				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	74.8 (13.98)	76.9 (15.68)	74.3 (12.75)	75.5 (14.15)
Median	78.0	74.0	71.0	73.0
IQ range	(61.5; 84.0)	(66.0; 88.0)	(65.0; 82.0)	(65.0; 84.0)
Range	(48; 100)	(40; 117)	(59; 106)	(40; 117)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 16				
N	23	13	9	22
Mean (SD)	77.7 (13.22)	71.2 (10.98)	73.3 (12.95)	72.0 (11.57)
Median	76.0	72.0	75.0	72.5
IQ range	(68.0; 88.0)	(62.0; 76.0)	(63.0; 81.0)	(62.0; 81.0)
Range	(56; 99)	(58; 95)	(57; 92)	(57; 95)
Early term induction				
N	3	0	1	1
Mean (SD)	83.3 (6.66)	0	96.0 (-)	96.0 (-)
Median	80.0	0	96.0	96.0
IQ range	(79.0; 91.0)	0	(96.0; 96.0)	(96.0; 96.0)
Range	(79; 91)	0	(96; 96)	(96; 96)
Safety follow-up induction				
N	8	4	2	6
Mean (SD)	82.4 (16.38)	77.5 (7.05)	88.0 (8.49)	81.0 (8.58)
Median	80.0	80.5	88.0	81.5
IQ range	(73.5; 84.5)	(73.5; 81.5)	(82.0; 94.0)	(80.0; 82.0)
Range	(64; 119)	(67; 82)	(82; 94)	(67; 94)
Respiratory Rate (breaths/min)				
Baseline				
N	33	33	39	72
Mean (SD)	16.7 (3.22)	18.0 (4.03)	16.5 (2.74)	17.2 (3.45)
Median	18.0	17.0	16.0	16.5
IQ range	(14.0; 19.0)	(16.0; 20.0)	(14.0; 18.0)	(15.5; 18.5)
Range	(10; 24)	(11; 35)	(10; 24)	(10; 35)
Week 2				
N	30	34	37	71
Mean (SD)	16.5 (3.29)	17.5 (3.31)	17.2 (2.10)	17.4 (2.73)
Median	17.0	18.0	18.0	18.0
IQ range	(14.0; 18.0)	(16.0; 20.0)	(16.0; 19.0)	(16.0; 20.0)
Range	(11; 24)	(10; 24)	(14; 20)	(10; 24)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 4				
N	31	34	38	72
Mean (SD)	16.9 (3.01)	17.5 (4.08)	17.2 (2.89)	17.3 (3.48)
Median	18.0	16.5	18.0	17.0
IQ range	(15.0; 18.0)	(15.0; 20.0)	(15.0; 20.0)	(15.0; 20.0)
Range	(10; 24)	(10; 28)	(12; 24)	(10; 28)
Week 8				
N	31	34	39	73
Mean (SD)	16.6 (3.31)	17.2 (2.97)	16.1 (2.94)	16.6 (2.98)
Median	17.0	17.0	16.0	16.0
IQ range	(15.0; 18.0)	(16.0; 19.0)	(14.0; 18.0)	(15.0; 18.0)
Range	(9; 24)	(12; 24)	(10; 24)	(10; 24)
Week 16				
N	22	13	9	22
Mean (SD)	16.6 (2.79)	17.8 (3.34)	15.7 (2.83)	17.0 (3.26)
Median	16.0	17.0	16.0	16.0
IQ range	(15.0; 18.0)	(16.0; 20.0)	(13.0; 18.0)	(16.0; 20.0)
Range	(10; 24)	(12; 24)	(12; 20)	(12; 24)
Early term induction				
N	2	0	1	1
Mean (SD)	16.0 (0.00)	0	14.0 (-)	14.0 (-)
Median	16.0	0	14.0	14.0
IQ range	(16.0; 16.0)	0	(14.0; 14.0)	(14.0; 14.0)
Range	(16; 16)	0	(14; 14)	(14; 14)
Safety follow-up induction				
N	7	4	2	6
Mean (SD)	16.1 (3.18)	19.3 (3.59)	15.0 (1.41)	17.8 (3.60)
Median	15.0	18.5	15.0	16.5
IQ range	(14.0; 20.0)	(16.5; 22.0)	(14.0; 16.0)	(16.0; 20.0)
Range	(12; 20)	(16; 24)	(14; 16)	(14; 24)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	119.0 (15.24)	117.9 (13.33)	115.9 (14.22)	116.9 (13.75)
Median	116.5	118.0	115.0	118.0
IQ range	(108.0; 126.0)	(109.0; 125.0)	(106.0; 124.0)	(107.0; 124.0)
Range	(92; 162)	(90; 150)	(81; 151)	(81; 151)
Week 2				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	118.0 (14.88)	117.4 (16.58)	118.2 (14.20)	117.8 (15.25)
Median	116.0	117.0	118.0	118.0
IQ range	(106.0; 127.0)	(103.0; 134.0)	(104.0; 130.0)	(104.0; 130.0)
Range	(97; 156)	(91; 147)	(99; 149)	(91; 149)
Week 4				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	120.2 (16.31)	119.1 (17.03)	118.3 (14.44)	118.7 (15.59)
Median	115.5	118.0	117.0	117.0
IQ range	(108.0; 132.0)	(103.0; 134.0)	(106.0; 131.0)	(106.0; 132.0)
Range	(93; 158)	(90; 154)	(90; 143)	(90; 154)
Week 8				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	118.6 (14.27)	120.8 (14.94)	119.4 (14.11)	120.1 (14.41)
Median	117.0	122.5	122.0	122.0
IQ range	(107.0; 130.0)	(108.0; 129.0)	(110.0; 131.0)	(110.0; 130.0)
Range	(95; 149)	(87; 149)	(82; 142)	(82; 149)
Week 16				
N	23	13	9	22
Mean (SD)	118.3 (15.29)	119.3 (15.84)	118.0 (10.98)	118.8 (13.77)
Median	116.0	121.0	116.0	119.5
IQ range	(106.0; 128.0)	(102.0; 134.0)	(112.0; 123.0)	(106.0; 131.0)
Range	(97; 153)	(96; 142)	(102; 135)	(96; 142)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Early term induction				
N	3	0	1	1
Mean (SD)	125.7 (21.50)	0	142.0 (-)	142.0 (-)
Median	126.0	0	142.0	142.0
IQ range	(104.0; 147.0)	0	(142.0; 142.0)	(142.0; 142.0)
Range	(104; 147)	0	(142; 142)	(142; 142)
Safety follow-up induction				
N	8	4	2	6
Mean (SD)	124.5 (15.23)	108.5 (11.09)	106.0 (22.63)	107.7 (13.34)
Median	121.0	107.5	106.0	107.5
IQ range	(116.0; 137.5)	(101.5; 115.5)	(90.0; 122.0)	(96.0; 122.0)
Range	(100; 147)	(96; 123)	(90; 122)	(90; 123)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	70.9 (11.09)	70.4 (11.87)	70.9 (10.49)	70.6 (11.07)
Median	69.5	70.0	72.0	71.0
IQ range	(66.0; 76.0)	(62.0; 82.0)	(66.0; 78.0)	(64.0; 79.0)
Range	(49; 98)	(46; 92)	(47; 92)	(46; 92)
Week 2				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	71.3 (9.86)	71.5 (13.17)	70.8 (11.87)	71.1 (12.41)
Median	71.0	69.5	67.0	69.0
IQ range	(67.0; 77.5)	(61.0; 83.0)	(61.0; 81.0)	(61.0; 81.0)
Range	(52; 96)	(53; 101)	(47; 91)	(47; 101)
Week 4				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	71.8 (10.42)	72.9 (13.16)	71.6 (10.97)	72.2 (11.97)
Median	73.0	74.5	69.0	71.0
IQ range	(65.0; 78.0)	(61.0; 83.0)	(63.0; 82.0)	(63.0; 83.0)
Range	(52; 100)	(51; 99)	(46; 89)	(46; 99)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 8				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	69.3 (12.21)	74.6 (10.35)	75.3 (13.40)	74.9 (12.00)
Median	67.5	75.5	74.0	75.0
IQ range	(59.5; 80.5)	(66.0; 82.0)	(68.0; 84.0)	(68.0; 83.0)
Range	(50; 91)	(53; 102)	(35; 98)	(35; 102)
Week 16				
N	23	13	9	22
Mean (SD)	73.0 (9.80)	73.1 (12.04)	74.6 (12.83)	73.7 (12.08)
Median	73.0	74.0	70.0	71.5
IQ range	(64.0; 83.0)	(68.0; 84.0)	(68.0; 81.0)	(68.0; 84.0)
Range	(58; 90)	(52; 90)	(55; 98)	(52; 98)
Early term induction				
N	3	0	1	1
Mean (SD)	72.7 (25.66)	0	84.0 (-)	84.0 (-)
Median	66.0	0	84.0	84.0
IQ range	(51.0; 101.0)	0	(84.0; 84.0)	(84.0; 84.0)
Range	(51; 101)	0	(84; 84)	(84; 84)
Safety follow-up induction				
N	8	4	2	6
Mean (SD)	76.1 (8.27)	63.8 (9.22)	66.0 (25.46)	64.5 (13.49)
Median	74.5	65.5	66.0	65.5
IQ range	(70.5; 82.0)	(58.0; 69.5)	(48.0; 84.0)	(51.0; 73.0)
Range	(66; 89)	(51; 73)	(48; 84)	(48; 84)
Temperature (◦C)				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	36.7 (0.29)	36.7 (0.31)	36.6 (0.41)	36.6 (0.37)
Median	36.7	36.8	36.7	36.7
IQ range	(36.5; 36.8)	(36.5; 36.9)	(36.3; 36.8)	(36.4; 36.9)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Week 2				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	36.6 (0.24)	36.6 (0.31)	36.6 (0.45)	36.6 (0.39)
Median	36.6	36.7	36.7	36.7
IQ range	(36.5; 36.7)	(36.4; 36.8)	(36.3; 36.9)	(36.4; 36.9)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(35; 38)	(35; 38)
Week 4				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	36.6 (0.32)	36.6 (0.32)	36.5 (0.38)	36.6 (0.35)
Median	36.6	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.7)	(36.3; 36.8)	(36.3; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 38)	(35; 37)	(35; 38)
Week 8				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	36.6 (0.37)	36.7 (0.33)	36.6 (0.34)	36.6 (0.34)
Median	36.7	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.4; 36.9)	(36.5; 36.8)	(36.4; 36.8)	(36.5; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)
Week 16				
N	23	13	9	22
Mean (SD)	36.5 (0.35)	36.6 (0.33)	36.5 (0.29)	36.6 (0.32)
Median	36.6	36.6	36.4	36.6
IQ range	(36.3; 36.8)	(36.5; 36.8)	(36.2; 36.7)	(36.2; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)
Early term induction				
N	3	0	1	1
Mean (SD)	36.7 (0.38)	0	36.7 (-)	36.7 (-)
Median	36.5	0	36.7	36.7
IQ range	(36.4; 37.1)	0	(36.7; 36.7)	(36.7; 36.7)
Range	(36; 37)	0	(37; 37)	(37; 37)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Safety follow-up induction				
N	8	4	2	6
Mean (SD)	36.6 (0.55)	36.8 (0.21)	36.8 (0.35)	36.8 (0.23)
Median	36.8	36.8	36.8	36.8
IQ range	(36.3; 36.8)	(36.6; 36.9)	(36.5; 37.0)	(36.5; 37.0)
Range	(36; 38)	(37; 37)	(37; 37)	(37; 37)
Weight (kg)				
Baseline				
N	34	34	39	73
Mean (SD)	60.7 (9.97)	62.1 (12.78)	60.0 (10.99)	61.0 (11.82)
Median	58.1	61.6	61.3	61.3
IQ range	(53.9; 67.6)	(54.0; 68.2)	(52.1; 68.2)	(52.1; 68.2)
Range	(43; 84)	(37; 93)	(39; 84)	(37; 93)
Week 8				
N	32	34	39	73
Mean (SD)	59.3 (9.67)	62.8 (12.89)	60.6 (11.07)	61.7 (11.91)
Median	57.1	62.2	62.0	62.0
IQ range	(53.7; 65.6)	(54.3; 71.3)	(51.8; 68.4)	(52.3; 68.7)
Range	(42; 83)	(38; 96)	(42; 86)	(38; 96)
Week 16				
N	23	13	9	22
Mean (SD)	60.3 (10.44)	63.6 (10.91)	60.1 (12.20)	62.2 (11.30)
Median	57.9	64.9	58.4	59.3
IQ range	(54.9; 70.4)	(55.3; 69.5)	(52.0; 65.9)	(54.4; 69.5)
Range	(42; 82)	(47; 81)	(43; 81)	(43; 81)
Early term induction				
N	3	0	1	1
Mean (SD)	67.4 (8.51)	0	58.1 (-)	58.1 (-)
Median	71.3	0	58.1	58.1
IQ range	(57.6; 73.2)	0	(58.1; 58.1)	(58.1; 58.1)
Range	(58; 73)	0	(58; 58)	(58; 58)

表 2.7.4-付録-49 Summary of vital signs through the final safety visit; Safety Analysis Set in Japanese subjects（続き）

	Placebo IV	Ustekinumab IV		
		130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Safety follow-up induction				
N	8	4	2	6
Mean (SD)	65.8 (10.09)	59.3 (4.31)	53.3 (5.30)	57.3 (5.13)
Median	68.8	58.6	53.3	57.3
IQ range	(56.4; 73.1)	(56.2; 62.3)	(49.5; 57.0)	(54.8; 59.6)
Range	(52; 78)	(55; 65)	(50; 57)	(50; 65)

[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).

[TJPSFVS01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRINDUCTIONFINAL_SEQUESTERED\RE_CSRINDUCTIONFINAL_JPKK\PROD\TJPSFVS01.SAS] 19NOV2018, 04:10

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)

		Ustekinumab			
	Placebo SC [a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Safety Analysis Set	35	19	38	57	85
Heart rate (beats/min)					
Maintenance Baseline					
N	7	19	38	57	85
Mean (SD)	74.7 (16.18)	76.5 (13.29)	72.0 (10.82)	73.5 (11.78)	75.1 (13.33)
Median	78.0	75.0	72.0	73.0	73.0
IQ range	(63.0; 81.0)	(65.0; 82.0)	(64.0; 81.0)	(64.0; 81.0)	(65.0; 82.0)
Range	(48; 100)	(60; 103)	(54; 96)	(54; 103)	(54; 117)
Week 4					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	75.9 (15.07)	81.0 (11.53)	75.2 (9.68)	77.2 (10.61)	78.1 (11.62)
Median	79.0	81.0	75.0	76.5	77.5
IQ range	(61.0; 91.0)	(71.0; 90.0)	(69.0; 81.0)	(69.0; 85.5)	(69.0; 86.0)
Range	(58; 96)	(62; 103)	(53; 100)	(53; 103)	(53; 109)
Week 8					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	76.1 (14.65)	77.6 (13.39)	72.5 (10.58)	74.2 (11.75)	75.8 (12.33)
Median	69.0	80.0	72.0	73.0	75.5
IQ range	(64.0; 91.0)	(68.0; 87.0)	(67.0; 78.0)	(67.5; 80.5)	(68.0; 83.5)
Range	(62; 100)	(57; 101)	(51; 99)	(51; 101)	(51; 113)
Week 12					
N	35	19	36	55	55
Mean (SD)	79.8 (15.59)	77.8 (12.52)	76.1 (11.23)	76.7 (11.61)	76.7 (11.61)
Median	76.0	79.0	75.5	76.0	76.0
IQ range	(68.0; 86.0)	(68.0; 86.0)	(67.0; 83.5)	(67.0; 84.0)	(67.0; 84.0)
Range	(54; 125)	(60; 105)	(53; 100)	(53; 105)	(53; 105)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 16					
N	35	18	35	53	53
Mean (SD)	79.4 (15.59)	74.5 (12.41)	75.1 (11.01)	74.9 (11.39)	74.9 (11.39)
Median	74.0	74.5	75.0	75.0	75.0
IQ range	(67.0; 90.0)	(64.0; 81.0)	(68.0; 81.0)	(68.0; 81.0)	(68.0; 81.0)
Range	(58; 130)	(55; 105)	(54; 101)	(54; 105)	(54; 105)
Week 20					
N	34	18	34	52	52
Mean (SD)	79.3 (16.22)	73.2 (8.20)	73.4 (10.63)	73.3 (9.78)	73.3 (9.78)
Median	76.0	74.5	71.5	72.0	72.0
IQ range	(67.0; 90.0)	(65.0; 81.0)	(65.0; 79.0)	(65.0; 80.5)	(65.0; 80.5)
Range	(57; 132)	(60; 84)	(54; 100)	(54; 100)	(54; 100)
Week 24					
N	32	18	33	51	51
Mean (SD)	78.1 (14.30)	75.8 (11.03)	71.5 (10.92)	73.1 (11.05)	73.1 (11.05)
Median	77.0	73.5	66.0	71.0	71.0
IQ range	(67.0; 85.5)	(69.0; 78.0)	(64.0; 78.0)	(65.0; 78.0)	(65.0; 78.0)
Range	(52; 114)	(59; 100)	(58; 96)	(58; 100)	(58; 100)
Week 28					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	77.4 (12.81)	74.3 (9.99)	77.3 (13.40)	76.3 (12.29)	76.3 (12.29)
Median	76.0	71.0	77.0	73.0	73.0
IQ range	(65.0; 88.0)	(67.0; 81.0)	(68.0; 84.0)	(67.0; 83.0)	(67.0; 83.0)
Range	(56; 107)	(62; 101)	(55; 115)	(55; 115)	(55; 115)
Week 32					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	76.9 (13.79)	75.8 (11.00)	74.8 (11.42)	75.2 (11.17)	75.2 (11.17)
Median	77.0	76.0	78.0	78.0	78.0
IQ range	(65.0; 87.0)	(65.0; 84.0)	(63.0; 84.0)	(64.0; 84.0)	(64.0; 84.0)
Range	(56; 107)	(60; 98)	(60; 95)	(60; 98)	(60; 98)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 36					
N	29	17	32	49	49
Mean (SD)	76.3 (16.37)	76.2 (10.07)	70.3 (13.49)	72.3 (12.63)	72.3 (12.63)
Median	75.0	74.0	68.5	71.0	71.0
IQ range	(62.0; 90.0)	(71.0; 84.0)	(63.5; 79.5)	(65.0; 82.0)	(65.0; 82.0)
Range	(50; 111)	(57; 93)	(19; 93)	(19; 93)	(19; 93)
Week 40					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	78.2 (16.53)	74.1 (10.10)	73.9 (12.10)	74.0 (11.32)	74.0 (11.32)
Median	79.0	72.0	71.0	72.0	72.0
IQ range	(65.0; 90.0)	(67.0; 79.0)	(65.0; 81.0)	(65.0; 81.0)	(65.0; 81.0)
Range	(48; 122)	(59; 101)	(52; 105)	(52; 105)	(52; 105)
Week 44					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	80.2 (16.88)	79.6 (12.74)	75.7 (13.06)	77.1 (12.95)	77.1 (12.95)
Median	78.0	78.0	73.0	75.0	75.0
IQ range	(69.0; 91.0)	(75.0; 84.0)	(67.0; 83.0)	(69.0; 83.5)	(69.0; 83.5)
Range	(52; 115)	(62; 105)	(51; 111)	(51; 111)	(51; 111)
Respiratory Rate (breaths/min)					
Maintenance Baseline					
N	7	19	38	57	85
Mean (SD)	18.4 (1.99)	16.4 (3.13)	16.8 (3.00)	16.6 (3.02)	16.4 (2.92)
Median	18.0	16.0	16.0	16.0	16.0
IQ range	(17.0; 20.0)	(16.0; 19.0)	(15.0; 18.0)	(16.0; 18.0)	(14.0; 18.0)
Range	(16; 22)	(10; 20)	(10; 24)	(10; 24)	(10; 24)
Week 4					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	18.0 (3.06)	16.6 (2.89)	17.1 (2.82)	17.0 (2.83)	16.6 (2.65)
Median	18.0	16.0	16.0	16.0	16.0
IQ range	(16.0; 22.0)	(16.0; 19.0)	(16.0; 19.0)	(16.0; 19.0)	(15.0; 18.0)
Range	(14; 22)	(10; 20)	(12; 26)	(10; 26)	(10; 26)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 8					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	17.4 (2.23)	16.4 (3.73)	17.9 (2.66)	17.4 (3.12)	16.9 (2.96)
Median	18.0	17.0	18.0	18.0	17.0
IQ range	(16.0; 20.0)	(14.0; 18.0)	(16.0; 20.0)	(16.0; 20.0)	(15.0; 19.0)
Range	(14; 20)	(9; 24)	(12; 24)	(9; 24)	(9; 24)
Week 12					
N	35	19	36	55	55
Mean (SD)	16.1 (2.76)	16.6 (3.13)	17.5 (4.12)	17.2 (3.81)	17.2 (3.81)
Median	16.0	17.0	16.5	17.0	17.0
IQ range	(14.0; 18.0)	(16.0; 18.0)	(15.0; 19.5)	(15.0; 19.0)	(15.0; 19.0)
Range	(10; 22)	(10; 22)	(12; 32)	(10; 32)	(10; 32)
Week 16					
N	35	18	35	53	53
Mean (SD)	16.1 (2.78)	16.1 (3.33)	18.1 (3.14)	17.4 (3.32)	17.4 (3.32)
Median	16.0	16.0	17.0	16.0	16.0
IQ range	(14.0; 18.0)	(16.0; 18.0)	(16.0; 20.0)	(16.0; 19.0)	(16.0; 19.0)
Range	(11; 22)	(8; 22)	(12; 25)	(8; 25)	(8; 25)
Week 20					
N	34	18	34	52	52
Mean (SD)	15.6 (3.16)	16.9 (2.92)	17.1 (3.27)	17.1 (3.12)	17.1 (3.12)
Median	16.0	18.0	18.0	18.0	18.0
IQ range	(14.0; 17.0)	(15.0; 19.0)	(15.0; 19.0)	(15.0; 19.0)	(15.0; 19.0)
Range	(10; 26)	(9; 20)	(10; 26)	(9; 26)	(9; 26)
Week 24					
N	32	18	33	51	51
Mean (SD)	15.6 (2.94)	16.1 (3.56)	17.0 (3.37)	16.7 (3.43)	16.7 (3.43)
Median	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
IQ range	(14.0; 16.5)	(14.0; 18.0)	(16.0; 18.0)	(15.0; 18.0)	(15.0; 18.0)
Range	(10; 22)	(10; 24)	(12; 25)	(10; 25)	(10; 25)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 28					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	16.3 (3.44)	16.5 (3.75)	16.9 (2.84)	16.7 (3.15)	16.7 (3.15)
Median	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
IQ range	(14.0; 20.0)	(14.0; 18.0)	(16.0; 18.0)	(15.0; 18.0)	(15.0; 18.0)
Range	(10; 24)	(10; 24)	(11; 23)	(10; 24)	(10; 24)
Week 32					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	15.8 (2.76)	15.7 (3.07)	17.0 (3.06)	16.5 (3.10)	16.5 (3.10)
Median	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
IQ range	(14.0; 18.0)	(12.0; 18.0)	(15.0; 19.0)	(15.0; 18.0)	(15.0; 18.0)
Range	(10; 20)	(12; 22)	(12; 24)	(12; 24)	(12; 24)
Week 36					
N	29	17	32	49	49
Mean (SD)	16.4 (3.10)	16.4 (2.67)	17.0 (2.90)	16.8 (2.81)	16.8 (2.81)
Median	16.0	16.0	16.5	16.0	16.0
IQ range	(14.0; 18.0)	(15.0; 18.0)	(15.0; 19.5)	(15.0; 19.0)	(15.0; 19.0)
Range	(10; 24)	(12; 22)	(12; 24)	(12; 24)	(12; 24)
Week 40					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	15.4 (3.18)	15.4 (3.20)	17.0 (2.92)	16.4 (3.09)	16.4 (3.09)
Median	15.0	15.0	16.0	16.0	16.0
IQ range	(14.0; 18.0)	(14.0; 17.0)	(15.0; 19.0)	(14.0; 18.0)	(14.0; 18.0)
Range	(8; 22)	(8; 22)	(12; 23)	(8; 23)	(8; 23)
Week 44					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	16.1 (3.50)	15.9 (2.93)	17.3 (3.28)	16.8 (3.19)	16.8 (3.19)
Median	16.0	16.0	17.0	16.0	16.0
IQ range	(14.0; 18.0)	(14.0; 18.0)	(15.0; 20.0)	(15.0; 19.0)	(15.0; 19.0)
Range	(8; 22)	(10; 22)	(10; 24)	(10; 24)	(10; 24)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
Maintenance Baseline					
N	7	19	38	57	85
Mean (SD)	125.9 (13.11)	114.5 (16.69)	119.3 (12.03)	117.7 (13.80)	119.2 (14.42)
Median	125.0	110.0	121.5	121.0	122.0
IQ range	(116.0; 138.0)	(101.0; 130.0)	(112.0; 129.0)	(106.0; 129.0)	(106.0; 130.0)
Range	(106; 145)	(87; 142)	(94; 142)	(87; 142)	(87; 153)
Week 4					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	127.6 (15.09)	113.1 (14.90)	116.9 (12.70)	115.6 (13.48)	118.9 (15.68)
Median	128.0	113.0	116.0	114.5	116.5
IQ range	(122.0; 138.0)	(103.0; 123.0)	(106.0; 126.0)	(105.5; 125.5)	(106.0; 129.0)
Range	(102; 151)	(87; 144)	(96; 149)	(87; 149)	(87; 159)
Week 8					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	125.1 (20.94)	114.4 (17.40)	118.7 (13.94)	117.2 (15.18)	119.0 (16.21)
Median	127.0	109.0	119.0	117.0	118.5
IQ range	(100.0; 144.0)	(99.0; 123.0)	(109.0; 129.0)	(104.0; 129.0)	(106.0; 132.0)
Range	(97; 154)	(93; 145)	(92; 142)	(92; 145)	(91; 156)
Week 12					
N	35	19	36	55	55
Mean (SD)	124.2 (17.00)	115.1 (15.91)	118.0 (12.79)	117.0 (13.87)	117.0 (13.87)
Median	125.0	112.0	117.0	116.0	116.0
IQ range	(110.0; 137.0)	(101.0; 131.0)	(109.5; 123.5)	(105.0; 128.0)	(105.0; 128.0)
Range	(93; 172)	(96; 144)	(95; 144)	(95; 144)	(95; 144)
Week 16					
N	35	18	35	53	53
Mean (SD)	123.4 (17.04)	117.4 (15.61)	118.3 (13.09)	118.0 (13.85)	118.0 (13.85)
Median	124.0	113.0	118.0	116.0	116.0
IQ range	(110.0; 134.0)	(104.0; 133.0)	(110.0; 129.0)	(107.0; 130.0)	(107.0; 130.0)
Range	(92; 165)	(89; 138)	(90; 142)	(89; 142)	(89; 142)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 20					
N	34	18	34	52	52
Mean (SD)	124.5 (19.02)	116.2 (18.68)	121.1 (12.88)	119.4 (15.14)	119.4 (15.14)
Median	127.0	114.5	121.0	120.5	120.5
IQ range	(106.0; 139.0)	(100.0; 133.0)	(110.0; 130.0)	(106.5; 131.5)	(106.5; 131.5)
Range	(89; 159)	(88; 146)	(93; 145)	(88; 146)	(88; 146)
Week 24					
N	32	18	33	51	51
Mean (SD)	125.3 (16.17)	116.4 (16.22)	121.8 (13.98)	119.9 (14.88)	119.9 (14.88)
Median	127.5	113.0	123.0	123.0	123.0
IQ range	(110.5; 137.0)	(102.0; 132.0)	(110.0; 132.0)	(106.0; 132.0)	(106.0; 132.0)
Range	(94; 157)	(87; 144)	(93; 148)	(87; 148)	(87; 148)
Week 28					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	122.7 (14.65)	115.9 (15.00)	123.5 (14.30)	120.8 (14.86)	120.8 (14.86)
Median	125.0	116.5	126.0	123.0	123.0
IQ range	(107.0; 134.0)	(104.0; 130.0)	(114.0; 133.0)	(110.0; 133.0)	(110.0; 133.0)
Range	(102; 149)	(93; 140)	(86; 156)	(86; 156)	(86; 156)
Week 32					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	122.6 (15.86)	112.4 (15.59)	121.5 (13.94)	118.3 (15.05)	118.3 (15.05)
Median	122.0	108.5	122.0	116.0	116.0
IQ range	(108.0; 139.0)	(98.0; 121.0)	(110.0; 135.0)	(106.0; 132.0)	(106.0; 132.0)
Range	(95; 149)	(93; 149)	(93; 143)	(93; 149)	(93; 149)
Week 36					
N	29	17	32	49	49
Mean (SD)	126.5 (17.42)	117.6 (11.68)	118.0 (13.82)	117.9 (13.00)	117.9 (13.00)
Median	127.0	118.0	118.0	118.0	118.0
IQ range	(112.0; 141.0)	(107.0; 126.0)	(106.5; 129.0)	(107.0; 127.0)	(107.0; 127.0)
Range	(99; 158)	(98; 143)	(89; 147)	(89; 147)	(89; 147)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 40					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	124.6 (19.11)	117.0 (14.09)	123.4 (14.36)	121.1 (14.45)	121.1 (14.45)
Median	123.0	118.0	122.0	119.0	119.0
IQ range	(107.0; 141.0)	(107.0; 126.0)	(112.0; 132.0)	(112.0; 130.0)	(112.0; 130.0)
Range	(91; 168)	(93; 150)	(99; 153)	(93; 153)	(93; 153)
Week 44					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	122.1 (20.14)	120.3 (17.35)	119.4 (11.08)	119.7 (13.46)	119.7 (13.46)
Median	119.0	120.0	119.0	119.0	119.0
IQ range	(109.0; 133.0)	(110.0; 128.0)	(113.0; 129.0)	(113.0; 128.5)	(113.0; 128.5)
Range	(96; 184)	(84; 151)	(96; 142)	(84; 151)	(84; 151)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
Maintenance Baseline					
N	7	19	38	57	85
Mean (SD)	70.6 (12.16)	73.6 (11.13)	72.8 (11.65)	73.1 (11.38)	73.9 (11.94)
Median	66.0	76.0	71.5	72.0	74.0
IQ range	(60.0; 83.0)	(63.0; 81.0)	(66.0; 84.0)	(66.0; 81.0)	(66.0; 84.0)
Range	(58; 89)	(53; 96)	(47; 98)	(47; 98)	(46; 102)
Week 4					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	75.6 (15.02)	69.8 (13.00)	70.5 (12.81)	70.2 (12.76)	71.4 (12.46)
Median	73.0	65.0	71.0	69.0	71.0
IQ range	(65.0; 80.0)	(62.0; 81.0)	(61.0; 76.0)	(61.5; 78.0)	(63.0; 80.5)
Range	(56; 104)	(53; 106)	(49; 99)	(49; 106)	(49; 106)
Week 8					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	75.4 (15.35)	70.4 (13.25)	71.5 (10.61)	71.1 (11.46)	71.9 (12.07)
Median	70.0	70.0	73.0	72.0	72.5
IQ range	(64.0; 87.0)	(60.0; 80.0)	(64.0; 77.0)	(62.5; 78.5)	(63.0; 80.0)
Range	(64; 105)	(48; 98)	(46; 96)	(46; 98)	(44; 98)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 12					
N	35	19	36	55	55
Mean (SD)	74.2 (12.30)	71.9 (12.88)	72.7 (10.68)	72.4 (11.37)	72.4 (11.37)
Median	73.0	71.0	72.5	72.0	72.0
IQ range	(67.0; 82.0)	(64.0; 84.0)	(66.0; 78.0)	(65.0; 78.0)	(65.0; 78.0)
Range	(44; 95)	(48; 92)	(50; 97)	(48; 97)	(48; 97)
Week 16					
N	35	18	35	53	53
Mean (SD)	74.9 (12.60)	71.3 (10.71)	73.7 (11.94)	72.9 (11.49)	72.9 (11.49)
Median	74.0	71.0	75.0	74.0	74.0
IQ range	(64.0; 84.0)	(63.0; 81.0)	(65.0; 82.0)	(64.0; 81.0)	(64.0; 81.0)
Range	(46; 104)	(54; 89)	(46; 96)	(46; 96)	(46; 96)
Week 20					
N	34	18	34	52	52
Mean (SD)	74.9 (14.63)	70.1 (13.10)	74.5 (11.80)	73.0 (12.31)	73.0 (12.31)
Median	73.5	69.0	74.0	73.0	73.0
IQ range	(64.0; 85.0)	(62.0; 84.0)	(66.0; 84.0)	(62.5; 84.0)	(62.5; 84.0)
Range	(47; 104)	(46; 89)	(51; 99)	(46; 99)	(46; 99)
Week 24					
N	32	18	33	51	51
Mean (SD)	75.7 (12.11)	69.9 (14.79)	74.4 (12.00)	72.8 (13.08)	72.8 (13.08)
Median	73.5	70.0	76.0	72.0	72.0
IQ range	(66.5; 87.0)	(60.0; 82.0)	(66.0; 83.0)	(62.0; 83.0)	(62.0; 83.0)
Range	(54; 98)	(38; 92)	(46; 99)	(38; 99)	(38; 99)
Week 28					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	75.5 (12.35)	74.9 (10.97)	75.8 (12.74)	75.5 (12.04)	75.5 (12.04)
Median	74.0	75.5	76.0	76.0	76.0
IQ range	(68.0; 86.0)	(66.0; 84.0)	(66.0; 86.0)	(66.0; 85.0)	(66.0; 85.0)
Range	(54; 102)	(56; 99)	(48; 106)	(48; 106)	(48; 106)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 32					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	74.8 (12.18)	68.9 (12.57)	74.7 (10.77)	72.6 (11.66)	72.6 (11.66)
Median	75.0	64.0	76.0	72.0	72.0
IQ range	(64.0; 84.0)	(60.0; 80.0)	(65.0; 83.0)	(63.0; 82.0)	(63.0; 82.0)
Range	(55; 98)	(47; 93)	(57; 94)	(47; 94)	(47; 94)
Week 36					
N	29	17	32	49	49
Mean (SD)	76.7 (12.04)	73.4 (9.41)	73.3 (12.17)	73.3 (11.19)	73.3 (11.19)
Median	74.0	74.0	75.5	75.0	75.0
IQ range	(69.0; 83.0)	(67.0; 78.0)	(64.0; 80.0)	(65.0; 79.0)	(65.0; 79.0)
Range	(54; 101)	(58; 90)	(52; 103)	(52; 103)	(52; 103)
Week 40					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	78.0 (12.59)	73.8 (12.34)	73.3 (11.99)	73.5 (11.99)	73.5 (11.99)
Median	77.0	75.0	74.0	74.5	74.5
IQ range	(67.0; 88.0)	(69.0; 83.0)	(66.0; 82.0)	(68.0; 82.5)	(68.0; 82.5)
Range	(53; 100)	(45; 92)	(42; 101)	(42; 101)	(42; 101)
Week 44					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	77.6 (13.66)	76.2 (13.33)	74.8 (9.94)	75.3 (11.14)	75.3 (11.14)
Median	75.0	74.0	73.0	73.5	73.5
IQ range	(68.0; 88.0)	(68.0; 90.0)	(68.0; 83.0)	(68.0; 83.5)	(68.0; 83.5)
Range	(53; 110)	(43; 95)	(58; 97)	(43; 97)	(43; 97)
Temperature (◦C)					
Maintenance Baseline					
N	7	19	38	57	85
Mean (SD)	36.5 (0.30)	36.7 (0.36)	36.5 (0.39)	36.6 (0.38)	36.6 (0.35)
Median	36.7	36.7	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.3; 36.8)	(36.5; 36.8)	(36.3; 36.8)	(36.3; 36.8)	(36.4; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 38)	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab			
	Placebo SC [a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 4					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	36.6 (0.27)	36.7 (0.30)	36.6 (0.30)	36.6 (0.30)	36.7 (0.34)
Median	36.6	36.7	36.6	36.7	36.7
IQ range	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.9)	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.9)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 38)
Week 8					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	36.5 (0.27)	36.7 (0.33)	36.6 (0.34)	36.6 (0.33)	36.7 (0.34)
Median	36.5	36.7	36.7	36.7	36.7
IQ range	(36.4; 36.8)	(36.5; 36.9)	(36.4; 36.9)	(36.4; 36.9)	(36.4; 36.9)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 38)
Week 12					
N	35	19	36	55	55
Mean (SD)	36.6 (0.32)	36.7 (0.33)	36.6 (0.34)	36.6 (0.34)	36.6 (0.34)
Median	36.7	36.8	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.4; 36.8)	(36.5; 36.9)	(36.5; 36.7)	(36.5; 36.8)	(36.5; 36.8)
Range	(36; 38)	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)	(36; 38)
Week 16					
N	35	18	35	53	53
Mean (SD)	36.7 (0.28)	36.6 (0.39)	36.5 (0.38)	36.6 (0.38)	36.6 (0.38)
Median	36.6	36.6	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.4; 36.9)	(36.3; 36.9)	(36.3; 36.7)	(36.3; 36.8)	(36.3; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)	(36; 38)
Week 20					
N	34	18	34	52	52
Mean (SD)	36.6 (0.23)	36.6 (0.32)	36.6 (0.38)	36.6 (0.36)	36.6 (0.36)
Median	36.6	36.6	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.5; 36.7)	(36.4; 36.9)	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.8)
Range	(36; 38)	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)	(36; 38)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 24					
N	32	18	33	51	51
Mean (SD)	36.6 (0.29)	36.6 (0.32)	36.5 (0.36)	36.5 (0.36)	36.5 (0.36)
Median	36.6	36.7	36.4	36.4	36.4
IQ range	(36.5; 36.7)	(36.4; 36.9)	(36.2; 36.7)	(36.2; 36.8)	(36.2; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)
Week 28					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	36.6 (0.33)	36.6 (0.32)	36.5 (0.33)	36.6 (0.32)	36.6 (0.32)
Median	36.6	36.6	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.4; 36.8)	(36.3; 36.9)	(36.3; 36.8)	(36.3; 36.8)	(36.3; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)	(36; 37)
Week 32					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	36.5 (0.29)	36.7 (0.43)	36.5 (0.44)	36.6 (0.44)	36.6 (0.44)
Median	36.6	36.8	36.5	36.6	36.6
IQ range	(36.3; 36.7)	(36.4; 36.9)	(36.3; 36.8)	(36.3; 36.9)	(36.3; 36.9)
Range	(36; 37)	(36; 38)	(35; 37)	(35; 38)	(35; 38)
Week 36					
N	29	17	32	49	49
Mean (SD)	36.6 (0.30)	36.7 (0.37)	36.5 (0.36)	36.6 (0.37)	36.6 (0.37)
Median	36.6	36.6	36.6	36.6	36.6
IQ range	(36.5; 36.7)	(36.5; 36.8)	(36.2; 36.8)	(36.3; 36.8)	(36.3; 36.8)
Range	(36; 38)	(36; 38)	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)
Week 40					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	36.5 (0.31)	36.6 (0.24)	36.5 (0.42)	36.6 (0.37)	36.6 (0.37)
Median	36.6	36.6	36.5	36.6	36.6
IQ range	(36.2; 36.7)	(36.5; 36.8)	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.8)	(36.4; 36.8)
Range	(36; 37)	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)	(36; 38)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Placebo SC [a,b]	Ustekinumab			
		90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 44					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	36.6 (0.33)	36.8 (0.38)	36.5 (0.39)	36.6 (0.40)	36.6 (0.40)
Median	36.7	36.8	36.5	36.6	36.6
IQ range	(36.4; 36.8)	(36.6; 36.9)	(36.2; 36.8)	(36.4; 36.9)	(36.4; 36.9)
Range	(36; 37)	(36; 38)	(36; 38)	(36; 38)	(36; 38)
Weight (kg)					
Maintenance Baseline					
N	7	19	38	57	85
Mean (SD)	59.4 (7.02)	60.6 (9.54)	59.7 (11.95)	60.0 (11.12)	61.6 (11.99)
Median	57.0	61.0	58.5	60.8	62.0
IQ range	(54.2; 61.9)	(54.9; 65.7)	(50.5; 68.2)	(51.9; 67.8)	(52.0; 69.5)
Range	(52; 73)	(44; 82)	(38; 81)	(38; 82)	(38; 96)
Week 4					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	59.8 (7.23)	61.5 (9.61)	60.2 (11.68)	60.6 (10.95)	62.5 (11.97)
Median	58.6	62.6	59.4	60.4	62.7
IQ range	(54.6; 62.6)	(56.4; 65.6)	(51.0; 69.0)	(51.9; 68.3)	(53.4; 70.8)
Range	(53; 75)	(45; 84)	(40; 81)	(40; 84)	(40; 99)
Week 8					
N	7	19	37	56	84
Mean (SD)	59.8 (7.95)	61.7 (9.87)	60.4 (11.94)	60.8 (11.21)	62.6 (12.15)
Median	58.0	61.7	58.9	60.0	62.6
IQ range	(54.0; 63.1)	(57.0; 65.3)	(50.9; 69.4)	(51.8; 67.5)	(53.2; 71.1)
Range	(52; 76)	(46; 85)	(39; 82)	(39; 85)	(39; 99)
Week 12					
N	35	19	36	55	55
Mean (SD)	65.2 (12.94)	61.7 (9.84)	61.1 (11.87)	61.3 (11.12)	61.3 (11.12)
Median	64.5	61.8	59.9	61.1	61.1
IQ range	(56.0; 76.0)	(55.9; 65.7)	(52.4; 69.1)	(52.8; 68.3)	(52.8; 68.3)
Range	(44; 100)	(45; 84)	(40; 83)	(40; 84)	(40; 84)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab			
	Placebo SC [a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 16					
N	35	18	35	53	53
Mean (SD)	65.1 (12.93)	62.9 (9.34)	61.6 (11.74)	62.1 (10.91)	62.1 (10.91)
Median	64.5	62.0	59.1	61.8	61.8
IQ range	(55.2; 76.0)	(57.3; 66.8)	(53.0; 70.1)	(53.5; 68.6)	(53.5; 68.6)
Range	(45; 100)	(47; 84)	(46; 83)	(46; 84)	(46; 84)
Week 20					
N	34	18	34	52	52
Mean (SD)	65.1 (13.18)	62.9 (9.35)	62.0 (11.71)	62.3 (10.86)	62.3 (10.86)
Median	64.8	62.7	61.0	62.5	62.5
IQ range	(54.9; 76.0)	(56.5; 67.3)	(53.7; 69.1)	(54.2; 68.6)	(54.2; 68.6)
Range	(44; 99)	(48; 84)	(45; 83)	(45; 84)	(45; 84)
Week 24					
N	32	18	33	51	51
Mean (SD)	64.7 (13.85)	63.1 (9.47)	62.4 (12.00)	62.7 (11.08)	62.7 (11.08)
Median	64.5	62.1	62.4	62.4	62.4
IQ range	(53.5; 75.0)	(56.0; 67.8)	(53.9; 68.9)	(54.5; 68.7)	(54.5; 68.7)
Range	(44; 100)	(48; 85)	(45; 86)	(45; 86)	(45; 86)
Week 28					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	64.7 (14.21)	62.9 (9.27)	62.8 (12.05)	62.9 (11.05)	62.9 (11.05)
Median	64.5	62.3	63.4	63.4	63.4
IQ range	(54.0; 74.5)	(56.0; 68.2)	(54.0; 69.0)	(54.0; 68.7)	(54.0; 68.7)
Range	(44; 102)	(48; 84)	(46; 87)	(46; 87)	(46; 87)
Week 32					
N	31	18	33	51	51
Mean (SD)	64.4 (13.86)	63.3 (10.25)	62.6 (11.82)	62.8 (11.19)	62.8 (11.19)
Median	64.3	62.6	62.9	62.8	62.8
IQ range	(53.3; 74.5)	(56.2; 66.8)	(53.4; 69.1)	(53.4; 69.1)	(53.4; 69.1)
Range	(44; 97)	(48; 88)	(46; 87)	(46; 88)	(46; 88)

表 2.7.4-付録-50 Summary of Vital Signs Through Week 44; Safety Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

		Ustekinumab			
	Placebo SC [a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w [c]	Combined	All Ustekinumab [d,e]
Week 36					
N	29	17	32	49	49
Mean (SD)	64.1 (12.78)	64.2 (9.80)	63.2 (11.79)	63.5 (11.05)	63.5 (11.05)
Median	65.2	62.8	64.4	63.0	63.0
IQ range	(54.3; 74.6)	(58.0; 69.4)	(54.3; 69.2)	(55.0; 69.4)	(55.0; 69.4)
Range	(44; 89)	(50; 85)	(45; 87)	(45; 87)	(45; 87)
Week 40					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	64.1 (12.93)	63.4 (11.46)	63.8 (11.82)	63.7 (11.58)	63.7 (11.58)
Median	64.1	63.3	65.9	63.3	63.3
IQ range	(54.4; 74.4)	(58.6; 68.4)	(54.7; 70.9)	(55.4; 70.7)	(55.4; 70.7)
Range	(44; 90)	(37; 85)	(44; 90)	(37; 90)	(37; 90)
Week 44					
N	29	17	31	48	48
Mean (SD)	63.5 (13.27)	63.9 (9.81)	63.4 (11.89)	63.6 (11.10)	63.6 (11.10)
Median	62.9	62.8	64.8	63.7	63.7
IQ range	(54.1; 74.3)	(57.3; 68.9)	(54.5; 72.0)	(56.3; 69.8)	(56.3; 69.8)
Range	(43; 90)	(49; 86)	(43; 89)	(43; 89)	(43; 89)

[a] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study and were followed after Week 8; and 2) Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Only includes data from Week 8 onward for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes 1) Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study; and 2) Delayed responders who received ustekinumab 90 mg SC q8w on entry into this maintenance study.
[d] Includes 1) Subjects who received ustekinumab SC (q8w or q12w) in this maintenance study; and 2) subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[e] Includes data from Week 0 to Week 8 for subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.

[TJPSFVS01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPSFVS01.SAS] 16NOV2018, 00:55

表 2.7.4-付録-51 Summary of antibody to ustekinumab status through the final safety visit; PK Analysis Set (Japanese subjects only)

	Ustekinumb IV [a]				
	130 mg	6 mg/kg [b]	Combined	Placebo IV (I-0) → Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-8) [b]	All Ustekinumab IV
PK Analysis Set	34	39	73	24	97
Through the final safety visit					
Subjects with appropriate samples [c]	34	39	73	24	97
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	1 (4.2%)	2 (2.1%)
Titers					
1:400	0	0	0	1	1
1:3200	0	1	1	0	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [d,f]	34 (100.0%)	38 (97.4%)	72 (98.6%)	23 (95.8%)	95 (97.9%)

[a] Subjects who received treatment at Week 8 are included in the randomized treatment group at Week 0.
[b] 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).
[c] Subjects who had 1 or more samples obtained after their first study agent administration through the evaluation visit.
[d] Denominator is subjects with appropriate samples at the evaluation visit.
[e] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time up to the evaluation visit.
[f] Excludes subjects who were positive at any time up to the evaluation visit and includes subjects whose samples may contain ustekinumab.

[TJPPKIR01.RTF] [/SAS/2709/CNTO1275UCO3001/FILES/RE/CSRINDUCTIONFINAL_JPKK/PROGRAMS/TJPPKIR01.SAS] 12NOV2018, 02:27

表 2.7.4-付録-52 Summary of Antibody to Ustekinumab Status at Mainetance Baseline and Through Week 44 of this Maintenance Study; PK Analysis Set (Japanese subjects only)

	Randomized subjects			Non-randomized subjects			
	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed responders [b] → Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
PK Analysis Set	28	19	20	18	38	57	85
At maintenance baseline							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
Titers							
1:3200	1	0	0	0	0	0	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [f]	27 (96.4%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	38 (100.0%)	57 (100.0%)	84 (98.8%)
Through Week 4							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
Titers							
1:3200	1	0	0	0	0	0	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [f]	27 (96.4%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	38 (100.0%)	57 (100.0%)	84 (98.8%)
Through Week 12							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	1 (3.6%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	2 (2.4%)
Titers							
1:1600	0	1	0	0	0	1	1
1:3200	1	0	0	0	0	0	1

表 2.7.4-付録-52 Summary of Antibody to Ustekinumab Status at Mainetance Baseline and Through Week 44 of this Maintenance Study; PK Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Randomized subjects			Non-randomized subjects			
	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed responders [b] → Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [f]	27 (96.4%)	18 (94.7%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	38 (100.0%)	56 (98.2%)	83 (97.6%)
Through Week 24							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	3 (3.5%)
Titers							
1:50	1	0	0	0	0	0	1
1:3200	1	0	0	0	0	0	1
1:12800	0	1	0	0	0	1	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [f]	26 (92.9%)	18 (94.7%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	38 (100.0%)	56 (98.2%)	82 (96.5%)
Through Week 36							
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	3 (3.5%)
Titers							
1:50	1	0	0	0	0	0	1
1:3200	1	0	0	0	0	0	1
1:12800	0	1	0	0	0	1	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [f]	26 (92.9%)	18 (94.7%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	38 (100.0%)	56 (98.2%)	82 (96.5%)

表 2.7.4-付録-52 Summary of Antibody to Ustekinumab Status at Mainetance Baseline and Through Week 44 of this Maintenance Study; PK Analysis Set (Japanese subjects only)（続き）

	Randomized subjects			Non-randomized subjects			
Through Week 44	Placebo SC [a]	Ustekinumab 90 mg SC q12w	Ustekinumab 90 mg SC q8w	Delayed responders [b] → Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab 90 mg SC q8w	Combined Ustekinumab	Total
Subjects with appropriate samples [c]	28	19	20	18	38	57	85
Subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time [d,e]	2 (7.1%)	1 (5.3%)	0	0	0	1 (1.8%)	3 (3.5%)
Titers							
1:50	1	0	0	0	0	0	1
1:3200	1	0	0	0	0	0	1
1:12800	0	1	0	0	0	1	1
Subjects negative for antibodies to ustekinumab [f]	26 (92.9%)	18 (94.7%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	38 (100.0%)	56 (98.2%)	82 (96.5%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[c] Subjects who had 1 or more samples obtained after their first study agent administration of the induction study through the evaluation visit.
[d] Subjects who had at least 1 positive sample in the analysis at any time from Week 0 of induction study up to the evaluation visit. Denominator is subjects with appropriate samples through the evaluation visit in the induction study.
[e] An evaluable subject is a subject who had no demonstrated interference in the neutralizing antibody assay within one tested sample. Denominator is subjects positive for antibodies to ustekinumab at any time from Week 0 of induction study up to the evaluation visit.
[f] Denominator is subjects evaluable for neutralizing antibodies from Week 0 of induction study through the evaluation visit.

[TJPPKIR01.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TPKIR01.SAS] 16NOV2018, 00:57

表 2.7.4-付録-53 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections From Induction Week 0 Through Induction Week 8 by Serum Ustekinumab Concentrations at Induction Week 8 and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Treated at Induction Week 0 in Japanese subjects

		Ustekinumab IV at Induction Week 0			
		Serum Concentration Quartiles at Induction Week 8[a,b]			
	Placebo	<1st Quartile	≥1st Quartile and <2nd Quartile	≥2nd Quartile and <3rd Quartile	≥3rd Quartile
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were treated at induction Week 0[a]	34	16	17	17	17
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.16	8.13	8.08	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more infections[c]	6 (17.6%)	5 (31.3%)	0	3 (17.6%)	5 (29.4%)
System-organ class/preferred term					
感染症および寄生虫症	4 (11.8%)	5 (31.3%)	0	3 (17.6%)	5 (29.4%)
上咽頭炎	1 (2.9%)	3 (18.8%)	0	2 (11.8%)	3 (17.6%)
歯周炎	0	0	0	0	1 (5.9%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (5.9%)
気管支炎	1 (2.9%)	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (2.9%)	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (5.9%)	0
感染性大腸炎	0	1 (6.3%)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.9%)	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (6.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.9%)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.9%)	0	0	0	0
胸膜炎	1 (2.9%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9%)	0	0	0	0
ざ瘡	1 (2.9%)	0	0	0	0

[a] Subjects with pre-dose serum ustekinumab concentration ≥ 5% of the 1hr-post dose serum ustekinumab concentration were excluded.
[b] Quartiles were based on combined data in combined ustekinumab IV 130 mg and 6 mg/kg groups:
1st quartile = 2.45 µg/mL, 2nd quartile = 4.11 µg/mL, 3rd quartile = 7.04 µg/mL.
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TJPPKINFE01.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPPKINFE01.SAS] 16NOV2018, 00:05

表 2.7.4-付録-54 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections From Maintenance Week 0 Through Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Treated in the Maintenance Study in Japanese subjects

		Ustekinumab 90 mg SC (q8w and q12w combined)[b]			
		Average Serum Concentration Through Week 44[c,e]			
	Placebo[a]	<1st Quartile	≥1st Quartile and <2nd Quartile	≥2nd Quartile and <3rd Quartile	≥3rd Quartile
Analysis set: Subjects in CNTO1275UCO3001 who were randomized and treated in the maintenance study	28	8	9	9	9
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	44.27	43.76	43.97	43.81
Subjects with one or more treatment-emergent infections[d]	18 (64.3%)	3 (37.5%)	4 (44.4%)	6 (66.7%)	5 (55.6%)
System-organ class/preferred term					
感染症および寄生虫症	16 (57.1%)	3 (37.5%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	5 (55.6%)
上咽頭炎	11 (39.3%)	2 (25.0%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)
胃腸炎	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
インフルエンザ	2 (7.1%)	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
気管支炎	1 (3.6%)	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)	0
帯状疱疹	1 (3.6%)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (3.6%)	1 (12.5%)	0	0	0
急性中耳炎	1 (3.6%)	0	0	0	0
耳下腺炎	1 (3.6%)	0	0	0	0
歯周炎	1 (3.6%)	0	0	0	0
上気道感染	1 (3.6%)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (7.1%)	1 (12.5%)	0	0	0
小腸炎	1 (3.6%)	1 (12.5%)	0	0	0
歯周病	1 (3.6%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-54 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Infections From Maintenance Week 0 Through Week 44 by Average Trough Serum Ustekinumab Concentration and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Subjects in CNTO1275UCO3001 Who Were Randomized and Treated in the Maintenance Study in Japanese subjects（続き）

		Ustekinumab 90 mg SC (q8w and q12w combined)[b]			
		Average Serum Concentration Through Week 44[c,e]			
	Placebo[a]	<1st Quartile	≥1st Quartile and <2nd Quartile	≥2nd Quartile and <3rd Quartile	≥3rd Quartile
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6%)	0	1 (11.1%)	0	0
発熱	1 (3.6%)	0	1 (11.1%)	0	0

[a] Subjects who were responders to ustekinumab IV in induction study and randomized to receive placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Subjects who were responders to ustekinumab IV in induction study and randomized to receive ustekinumab 90 mg SC on entry into the maintenance study.
[c] Quartiles are based on combined data in Ustekinumab SC q12w and q8w groups:
1st quartile = 0.88 µg/mL, 2nd quartile = 1.93 µg/mL, 3rd quartile = 2.87 µg/mL.
[d] Infection as assessed by investigator.
[e] For ustekinumab 90 mg SC q12w, the serum concentrations at weeks 24 and 36 are averaged. For ustekinumab 90 mg SC q8w, the serum concentrations at weeks 24, 32 and 40 are averaged.

[TJPPKINFE03A.RTF] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPPKINFE03A.SAS] 16NOV2018, 00:05

表 2.7.4-付録-55 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by Demographic Factors; Treated Subjects in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Induction Study

	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	319	641
Weight (kg)		
<71.2 [a]		
N	165	314
Avg duration of follow-up (weeks)	7.91	8.10
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	84 (50.9%)	143 (45.5%)
≥71.2 [a]		
N	154	327
Avg duration of follow-up (weeks)	8.02	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	72 (46.8%)	150 (45.9%)
Age (yrs)		
<65		
N	303	607
Avg duration of follow-up (weeks)	7.95	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	151 (49.8%)	272 (44.8%)
≥65		
N	16	34
Avg duration of follow-up (weeks)	8.12	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	5 (31.3%)	21 (61.8%)
Sex		
Male		
N	197	385
Avg duration of follow-up (weeks)	7.94	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	92 (46.7%)	165 (42.9%)
Female		
N	122	256
Avg duration of follow-up (weeks)	8.00	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	64 (52.5%)	128 (50.0%)
Race		
White		
N	248	481
Avg duration of follow-up (weeks)	7.91	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	119 (48.0%)	212 (44.1%)
Black or African American		
N	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	7.95	8.38
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	2 (66.7%)	2 (33.3%)

表 2.7.4-付録-55 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by Demographic Factors; Treated Subjects in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Induction Study（続き）

	Placebo	Ustekinumab
Asian		
N	48	96
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.10
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	21 (43.8%)	43 (44.8%)
Other		
N	20	58
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.14
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	14 (70.0%)	36 (62.1%)

[a] Median.

[TSFSUB21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFSUB21A.SAS] 14AUG2018, 19:34

表 2.7.4-付録-56 Number of Treatment-Emergent Adverse Events on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up by Demographic Factors; Treated Subjects Who Were Randomized in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Maintenance Study[a]

	Placebo	Ustekinumab[b]
Subjects treated	175	348
Weight (kg)		
<70.0 [c]		
N	81	172
Avg duration of follow-up (weeks)	41.50	41.09
Avg duration of treatment (weeks)	34.16	33.60
Subjects with adverse events	66 (81.5%)	125 (72.7%)
Total subject-years of follow-up	65	136
Number of adverse events	261	511
Event rate per 100 subject-years	403.72	375.99
≥70.0 [c]		
N	94	176
Avg duration of follow-up (weeks)	42.99	42.89
Avg duration of treatment (weeks)	36.29	36.25
Subjects with adverse events	72 (76.6%)	130 (73.9%)
Total subject-years of follow-up	78	145
Number of adverse events	263	502
Event rate per 100 subject-years	338.44	345.77
Age (yrs)		
<65		
N	164	333
Avg duration of follow-up (weeks)	42.16	42.15
Avg duration of treatment (weeks)	35.07	35.24
Subjects with adverse events	128 (78.0%)	245 (73.6%)
Total subject-years of follow-up	133	270
Number of adverse events	482	973
Event rate per 100 subject-years	362.47	360.43
≥65		
N	11	15
Avg duration of follow-up (weeks)	44.35	38.60
Avg duration of treatment (weeks)	38.82	28.30
Subjects with adverse events	10 (90.9%)	10 (66.7%)
Total subject-years of follow-up	9	11
Number of adverse events	42	40
Event rate per 100 subject-years	447.67	359.24
Sex		
Male		
N	107	190
Avg duration of follow-up (weeks)	42.75	42.47
Avg duration of treatment (weeks)	36.10	35.64
Subjects with adverse events	80 (74.8%)	132 (69.5%)
Total subject-years of follow-up	88	155
Number of adverse events	285	489
Event rate per 100 subject-years	323.96	315.12
Female		
N	68	158
Avg duration of follow-up (weeks)	41.59	41.44
Avg duration of treatment (weeks)	34.05	34.09
Subjects with adverse events	58 (85.3%)	123 (77.8%)
Total subject-years of follow-up	54	126
Number of adverse events	239	524
Event rate per 100 subject-years	439.46	416.17

表 2.7.4-付録-56 Number of Treatment-Emergent Adverse Events on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up by Demographic Factors; Treated Subjects Who Were Randomized in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Maintenance Study[a]（続き）

	Placebo	Ustekinumab[b]
Race		
White		
N	125	262
Avg duration of follow-up (weeks)	41.73	42.33
Avg duration of treatment (weeks)	34.71	35.20
Subjects with adverse events	94 (75.2%)	190 (72.5%)
Total subject-years of follow-up	100	213
Number of adverse events	361	779
Event rate per 100 subject-years	359.86	365.21
Black or African American		
N	3	3
Avg duration of follow-up (weeks)	46.90	45.10
Avg duration of treatment (weeks)	35.05	40.71
Subjects with adverse events	1 (33.3%)	2 (66.7%)
Total subject-years of follow-up	3	3
Number of adverse events	3	7
Event rate per 100 subject-years	110.86	269.06
Asian		
N	34	53
Avg duration of follow-up (weeks)	43.33	39.77
Avg duration of treatment (weeks)	37.29	32.64
Subjects with adverse events	31 (91.2%)	39 (73.6%)
Total subject-years of follow-up	28	41
Number of adverse events	115	123
Event rate per 100 subject-years	405.93	303.44
Other		
N	13	30
Avg duration of follow-up (weeks)	44.02	42.73
Avg duration of treatment (weeks)	35.92	36.15
Subjects with adverse events	12 (92.3%)	24 (80.0%)
Total subject-years of follow-up	11	25
Number of adverse events	45	104
Event rate per 100 subject-years	408.89	421.89

[a] CNTO1275UCO3001 from maintenace Week 0 to Week 44.
[b] Ustekinumab q8w and q12w combined.
[c] Median.

[TSFSUB21B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFSUB21B.SAS] 14AUG2018, 19:35

表 2.7.4-付録-57 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by Demographic Factors; Treated Subjects in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Induction Study in Japanese subjects

	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated	34	73
Weight (kg)		
<60.4 [a]		
N	20	33
Avg duration of follow-up (weeks)	8.14	8.11
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	8 (40.0%)	16 (48.5%)
≥60.4 [a]		
N	14	40
Avg duration of follow-up (weeks)	8.22	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	7 (50.0%)	17 (42.5%)
Age (yrs)		
<65		
N	33	67
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	15 (45.5%)	30 (44.8%)
≥65		
N	1	6
Avg duration of follow-up (weeks)	8.29	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	0	3 (50.0%)
Sex		
Male		
N	23	46
Avg duration of follow-up (weeks)	8.20	8.13
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	8 (34.8%)	20 (43.5%)
Female		
N	11	27
Avg duration of follow-up (weeks)	8.10	8.08
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	7 (63.6%)	13 (48.1%)
Race		
White		
N	0	0
Avg duration of follow-up (weeks)	-	-
Avg exposure (number of administrations)	-	-
Subjects with 1 or more adverse events	-	-
Black or African American		
N	0	0
Avg duration of follow-up (weeks)	-	-
Avg exposure (number of administrations)	-	-
Subjects with 1 or more adverse events	-	-

表 2.7.4-付録-57 Number of Subjects with 1 or More Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by Demographic Factors; Treated Subjects in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Induction Study in Japanese subjects（続き）

	Placebo	Ustekinumab
Asian		
N	34	73
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.12
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00
Subjects with 1 or more adverse events	15 (44.1%)	33 (45.2%)
Other		
N	0	0
Avg duration of follow-up (weeks)	-	-
Avg exposure (number of administrations)	-	-
Subjects with 1 or more adverse events	-	-

[a] Median.

[TJPSFSUB21A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFSUB21A.SAS] 19NOV2018, 03:00

表 2.7.4-付録-58 Number of Treatment-Emergent Adverse Events on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up by Demographic Factors; Treated Subjects Who Were Randomized in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Maintenance Study[a] in Japanese subjects

	Placebo	Ustekinumab[b]
Subjects treated	28	39
Weight (kg)		
<61.3 [c]		
N	11	22
Avg duration of follow-up (weeks)	43.12	40.68
Avg duration of treatment (weeks)	37.79	33.33
Subjects with adverse events	11 (100.0%)	16 (72.7%)
Total subject-years of follow-up	9	17
Number of adverse events	38	37
Event rate per 100 subject-years	416.63	214.97
≥61.3 [c]		
N	17	17
Avg duration of follow-up (weeks)	43.10	42.18
Avg duration of treatment (weeks)	36.88	36.15
Subjects with adverse events	15 (88.2%)	15 (88.2%)
Total subject-years of follow-up	14	14
Number of adverse events	48	60
Event rate per 100 subject-years	340.65	435.15
Age (yrs)		
<65		
N	25	37
Avg duration of follow-up (weeks)	43.02	41.85
Avg duration of treatment (weeks)	36.93	35.34
Subjects with adverse events	23 (92.0%)	29 (78.4%)
Total subject-years of follow-up	21	30
Number of adverse events	77	95
Event rate per 100 subject-years	372.27	319.06
≥65		
N	3	2
Avg duration of follow-up (weeks)	43.81	31.86
Avg duration of treatment (weeks)	39.81	20.07
Subjects with adverse events	3 (100.0%)	2 (100.0%)
Total subject-years of follow-up	3	1
Number of adverse events	9	2
Event rate per 100 subject-years	356.09	163.23
Sex		
Male		
N	20	17
Avg duration of follow-up (weeks)	43.35	44.12
Avg duration of treatment (weeks)	37.42	37.40
Subjects with adverse events	18 (90.0%)	12 (70.6%)
Total subject-years of follow-up	17	14
Number of adverse events	55	34
Event rate per 100 subject-years	329.87	235.73
Female		
N	8	22
Avg duration of follow-up (weeks)	42.50	39.18
Avg duration of treatment (weeks)	36.79	32.36
Subjects with adverse events	8 (100.0%)	19 (86.4%)
Total subject-years of follow-up	7	17
Number of adverse events	31	63
Event rate per 100 subject-years	474.12	380.05

表 2.7.4-付録-58 Number of Treatment-Emergent Adverse Events on Maintenance Therapy (Up to 44 Weeks) Per Hundred Subject-Years of Follow-Up by Demographic Factors; Treated Subjects Who Were Randomized in Phase 3 Ulcerative Colitis CNTO1275UCO3001 Maintenance Study[a] in Japanese subjects（続き）

	Placebo	Ustekinumab[b]
Race		
White		
N	0	0
Avg duration of follow-up (weeks)	-	-
Avg duration of treatment (weeks)	-	-
Subjects with adverse events	-	-
Black or African American		
N	0	0
Avg duration of follow-up (weeks)	-	-
Avg duration of treatment (weeks)	-	-
Subjects with adverse events	-	-
Asian		
N	28	39
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	41.33
Avg duration of treatment (weeks)	37.24	34.56
Subjects with adverse events	26 (92.9%)	31 (79.5%)
Total subject-years of follow-up	23	31
Number of adverse events	86	97
Event rate per 100 subject-years	370.51	312.90
Other		
N	0	0
Avg duration of follow-up (weeks)	-	-
Avg duration of treatment (weeks)	-	-
Subjects with adverse events	-	-

[a] CNTO1275UCO3001 from maintenace Week 0 to Week 44.
[b] Ustekinumab q8w and q12w combined.
[c] Median.

[TJPSFSUB21B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFSUB21B.SAS] 19NOV2018, 03:00

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
Analysis Set: Subjects treated	18	154	1224	825	2221
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	18 (100.0%)	136 (88.3%)	419 (34.2%)	204 (24.7%)	777 (35.0%)
System-organ class/preferred term					
感染症および寄生虫症	7 (38.9%)	90 (58.4%)	185 (15.1%)	63 (7.6%)	345 (15.5%)
上咽頭炎	5 (27.8%)	71 (46.1%)	31 (2.5%)	20 (2.4%)	127 (5.7%)
上気道感染	1 (5.6%)	4 (2.6%)	44 (3.6%)	12 (1.5%)	61 (2.7%)
単純ヘルペス	0	4 (2.6%)	14 (1.1%)	1 (0.1%)	19 (0.9%)
インフルエンザ	0	7 (4.5%)	7 (0.6%)	4 (0.5%)	18 (0.8%)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.6%)	12 (1.0%)	3 (0.4%)	16 (0.7%)
尿路感染	0	0	14 (1.1%)	2 (0.2%)	16 (0.7%)
副鼻腔炎	0	0	12 (1.0%)	2 (0.2%)	14 (0.6%)
気管支炎	0	1 (0.6%)	8 (0.7%)	4 (0.5%)	13 (0.6%)
結膜炎	2 (11.1%)	5 (3.2%)	3 (0.2%)	0	10 (0.5%)
毛包炎	0	8 (5.2%)	2 (0.2%)	0	10 (0.5%)
帯状疱疹	1 (5.6%)	0	4 (0.3%)	4 (0.5%)	9 (0.4%)
膀胱炎	0	3 (1.9%)	5 (0.4%)	1 (0.1%)	9 (0.4%)
耳感染	0	0	6 (0.5%)	1 (0.1%)	7 (0.3%)
ウイルス感染	0	0	4 (0.3%)	2 (0.2%)	6 (0.3%)
下気道感染	0	0	4 (0.3%)	2 (0.2%)	6 (0.3%)
皮膚真菌感染	0	0	5 (0.4%)	1 (0.1%)	6 (0.3%)
肛門膿瘍	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	6 (0.3%)
足部白癬	0	4 (2.6%)	1 (0.1%)	0	5 (0.2%)
皮下組織膿瘍	0	0	4 (0.3%)	1 (0.1%)	5 (0.2%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	4 (0.3%)	0	4 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.6%)	3 (0.2%)	0	4 (0.2%)
扁桃炎	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	4 (0.2%)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.1%)
胃腸炎	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
歯膿瘍	0	0	3 (0.2%)	0	3 (0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
肺炎	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
麦粒腫	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)
蜂巣炎	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
歯感染	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
歯周炎	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
大腸菌性尿路感染	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
腸管膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
爪囲炎	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
伝染性軟属腫	1 (5.6%)	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
白癬感染	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
肛径部膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
せつ	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ウイルス性気管気管支炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性耳感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
バルトリン腺炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
レジオネラ菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外陰部炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外耳炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
感染	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
感染性腸炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
汗腺膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
気道感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
菌血症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
股部白癬	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
細菌性気道感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯肉炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
痔瘻感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳下腺炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
術後創感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
水痘	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
中耳炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
直腸周囲膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
伝染性単核症肝炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膿痂疹	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
敗血症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
泌尿生殖器真菌感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚細菌感染	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
腹部感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
迷路炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肛門カンジダ症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腟感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1%)	38 (24.7%)	108 (8.8%)	48 (5.8%)	196 (8.8%)
発疹	0	2 (1.3%)	33 (2.7%)	17 (2.1%)	52 (2.3%)
そう痒症	1 (5.6%)	3 (1.9%)	15 (1.2%)	11 (1.3%)	30 (1.4%)
ざ瘡	0	4 (2.6%)	10 (0.8%)	6 (0.7%)	20 (0.9%)
湿疹	0	10 (6.5%)	5 (0.4%)	1 (0.1%)	16 (0.7%)
脱毛症	0	1 (0.6%)	10 (0.8%)	5 (0.6%)	16 (0.7%)
乾癬	0	8 (5.2%)	5 (0.4%)	1 (0.1%)	14 (0.6%)
蕁麻疹	0	5 (3.2%)	6 (0.5%)	3 (0.4%)	14 (0.6%)
紅斑	0	0	4 (0.3%)	2 (0.2%)	6 (0.3%)
皮膚乾燥	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	6 (0.3%)
乾皮症	0	5 (3.2%)	0	0	5 (0.2%)
寝汗	0	0	3 (0.2%)	2 (0.2%)	5 (0.2%)
多汗症	0	0	4 (0.3%)	0	4 (0.2%)
皮膚病変	0	0	4 (0.3%)	0	4 (0.2%)
異汗性湿疹	0	2 (1.3%)	1 (0.1%)	0	3 (0.1%)
皮膚炎	0	0	3 (0.2%)	0	3 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
汗疹	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
顔面腫脹	1 (5.6%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
機械性蕁麻疹	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
過角化	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
過敏性血管炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
汗腺炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
後天性リポジストロフィー	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
口囲皮膚炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
紫斑	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
酒さ	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
水疱	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
爪の障害	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
爪破損	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
日光皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
斑状出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚局面	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚障害	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚色素減少	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚浮腫	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚変色	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
嵌入爪	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
扁平苔癬	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
胃腸障害	3 (16.7%)	30 (19.5%)	105 (8.6%)	44 (5.3%)	182 (8.2%)
悪心	0	1 (0.6%)	30 (2.5%)	10 (1.2%)	41 (1.8%)
腹痛	1 (5.6%)	3 (1.9%)	24 (2.0%)	7 (0.8%)	35 (1.6%)
嘔吐	0	1 (0.6%)	17 (1.4%)	3 (0.4%)	21 (0.9%)
クローン病	0	0	13 (1.1%)	0	13 (0.6%)
下痢	0	5 (3.2%)	6 (0.5%)	2 (0.2%)	13 (0.6%)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	12 (1.5%)	12 (0.5%)
便秘	0	0	8 (0.7%)	4 (0.5%)	12 (0.5%)
齲歯	1 (5.6%)	6 (3.9%)	0	0	7 (0.3%)
胃炎	0	3 (1.9%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	6 (0.3%)
鼓腸	0	0	2 (0.2%)	4 (0.5%)	6 (0.3%)
アフタ性潰瘍	0	0	5 (0.4%)	0	5 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	4 (0.2%)
口の錯感覚	0	0	4 (0.3%)	0	4 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.2%)
消化不良	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.2%)
腹部膨満	0	0	3 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.2%)
下腹部痛	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
血便排泄	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
口内乾燥	0	0	3 (0.2%)	0	3 (0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
歯周病	0	3 (1.9%)	0	0	3 (0.1%)
痔核	0	2 (1.3%)	1 (0.1%)	0	3 (0.1%)
大腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)	3 (0.1%)
腸炎	0	3 (1.9%)	0	0	3 (0.1%)
排便回数増加	0	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.1%)
腹部不快感	1 (5.6%)	2 (1.3%)	0	0	3 (0.1%)
血性下痢	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
口内炎	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
痔瘻	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
レッチング	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胃ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
胃酸過多	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
胃腸管瘻	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胃腸出血	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
虚血性大腸炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
結腸瘻	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
口腔内痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯の障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
歯痛	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
痔出血	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
小腸閉塞	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
舌痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
舌不快感	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
大腸狭窄	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
直腸出血	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
嚥下障害	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膵脂肪変性	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6%)	12 (7.8%)	104 (8.5%)	41 (5.0%)	158 (7.1%)
注射部位反応	0	2 (1.3%)	31 (2.5%)	10 (1.2%)	43 (1.9%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
疲労	0	2 (1.3%)	25 (2.0%)	11 (1.3%)	38 (1.7%)
発熱	0	4 (2.6%)	16 (1.3%)	6 (0.7%)	26 (1.2%)
無力症	0	0	12 (1.0%)	5 (0.6%)	17 (0.8%)
インフルエンザ様疾患	0	0	3 (0.2%)	5 (0.6%)	8 (0.4%)
胸部不快感	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	2 (0.2%)	7 (0.3%)
末梢性浮腫	1 (5.6%)	1 (0.6%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	7 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.6%)	3 (0.2%)	1 (0.1%)	5 (0.2%)
注射部位内出血	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.2%)
末梢腫脹	0	0	4 (0.3%)	0	4 (0.2%)
悪寒	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
異常感	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)
疼痛	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
異物感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
顔面痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胸痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
治癒不良	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
全身健康状態低下	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位炎症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位小水疱	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位神経損傷	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注入部位紅斑	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
適用部位紫斑	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
熱感	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
冷感	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
臨床検査	17 (94.4%)	88 (57.1%)	28 (2.3%)	20 (2.4%)	153 (6.9%)
肝機能検査異常	3 (16.7%)	28 (18.2%)	10 (0.8%)	7 (0.8%)	48 (2.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (22.2%)	20 (13.0%)	0	0	24 (1.1%)
血中トリグリセリド増加	1 (5.6%)	22 (14.3%)	0	0	23 (1.0%)
白血球数増加	3 (16.7%)	9 (5.8%)	2 (0.2%)	0	14 (0.6%)
リンパ球数減少	0	7 (4.5%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)	12 (0.5%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.6%)	9 (5.8%)	0	0	10 (0.5%)
好酸球数増加	0	10 (6.5%)	0	0	10 (0.5%)
血中リン減少	3 (16.7%)	3 (1.9%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	9 (0.4%)
血中コレステロール増加	2 (11.1%)	6 (3.9%)	0	0	8 (0.4%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (38.9%)	0	0	0	7 (0.3%)
好塩基球数増加	0	7 (4.5%)	0	0	7 (0.3%)
白血球数減少	0	3 (1.9%)	0	4 (0.5%)	7 (0.3%)
Ｂリンパ球数減少	6 (33.3%)	0	0	0	6 (0.3%)
尿中ブドウ糖陽性	0	6 (3.9%)	0	0	6 (0.3%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	5 (3.2%)	0	0	5 (0.2%)
アミラーゼ増加	1 (5.6%)	4 (2.6%)	0	0	5 (0.2%)
血中尿酸増加	1 (5.6%)	4 (2.6%)	0	0	5 (0.2%)
心拍数増加	2 (11.1%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	5 (0.2%)
赤血球数増加	2 (11.1%)	3 (1.9%)	0	0	5 (0.2%)
ナチュラルキラー細胞数減少	4 (22.2%)	0	0	0	4 (0.2%)
プロトロンビン時間延長	4 (22.2%)	0	0	0	4 (0.2%)
体重増加	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	4 (0.2%)
ヘマトクリット増加	2 (11.1%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.1%)
ヘモグロビン増加	2 (11.1%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.1%)
リンパ球百分率減少	3 (16.7%)	0	0	0	3 (0.1%)
血小板数増加	0	2 (1.3%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (1.9%)	0	0	3 (0.1%)
血中クレアチニン増加	0	2 (1.3%)	1 (0.1%)	0	3 (0.1%)
血中リン増加	1 (5.6%)	2 (1.3%)	0	0	3 (0.1%)
血中尿素増加	1 (5.6%)	2 (1.3%)	0	0	3 (0.1%)
体温上昇	0	0	3 (0.2%)	0	3 (0.1%)
尿中蛋白陽性	0	3 (1.9%)	0	0	3 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
リンパ球形態異常	0	1 (0.6%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
血中トリグリセリド減少	2 (11.1%)	0	0	0	2 (0.1%)
好酸球百分率増加	2 (11.1%)	0	0	0	2 (0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
好中球数減少	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)
好中球百分率増加	2 (11.1%)	0	0	0	2 (0.1%)
体重減少	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
単球百分率増加	2 (11.1%)	0	0	0	2 (0.1%)
尿中血陽性	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
ＣＤ４／ＣＤ８比増加	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ＣＤ８リンパ球増加	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ペプシノーゲン１減少	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
血圧低下	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
血中アルブミン減少	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
血中アルブミン増加	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中コレステロール減少	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
血中ブドウ糖増加	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
血中尿素減少	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
好中球数増加	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
好中球百分率減少	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
心拍数減少	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
総蛋白増加	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
便潜血陽性	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
神経系障害	2 (11.1%)	16 (10.4%)	87 (7.1%)	27 (3.3%)	132 (5.9%)
頭痛	1 (5.6%)	8 (5.2%)	61 (5.0%)	19 (2.3%)	89 (4.0%)
浮動性めまい	0	2 (1.3%)	17 (1.4%)	4 (0.5%)	23 (1.0%)
錯感覚	1 (5.6%)	0	3 (0.2%)	2 (0.2%)	6 (0.3%)
感覚鈍麻	0	2 (1.3%)	3 (0.2%)	0	5 (0.2%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
片頭痛	0	0	5 (0.4%)	0	5 (0.2%)
味覚異常	0	0	5 (0.4%)	0	5 (0.2%)
嗜眠	0	0	5 (0.4%)	0	5 (0.2%)
失神寸前の状態	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
振戦	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
神経痛	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
脳梗塞	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
労作性めまい	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
異常感覚	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
傾眠	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
失神	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
脱髄	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
単麻痺	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
頭部不快感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
脳出血	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
平衡障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (16.7%)	24 (15.6%)	51 (4.2%)	27 (3.3%)	105 (4.7%)
関節痛	0	8 (5.2%)	23 (1.9%)	15 (1.8%)	46 (2.1%)
筋肉痛	1 (5.6%)	0	10 (0.8%)	4 (0.5%)	15 (0.7%)
四肢痛	0	2 (1.3%)	7 (0.6%)	0	9 (0.4%)
背部痛	0	4 (2.6%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)	9 (0.4%)
筋骨格硬直	1 (5.6%)	2 (1.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.2%)
筋骨格痛	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	5 (0.2%)
筋痙縮	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	4 (0.2%)
関節腫脹	0	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.1%)
関節炎	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
筋力低下	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
椎間板突出	1 (5.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.1%)
滑液包炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
乾癬性関節症	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
関節リウマチ	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
関節周囲炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
筋攣縮	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
指変形	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
脊椎痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
多発性関節炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
変形性関節症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
瘻孔	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
鼠径部痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6%)	24 (15.6%)	39 (3.2%)	10 (1.2%)	74 (3.3%)
喉頭痛	1 (5.6%)	3 (1.9%)	15 (1.2%)	4 (0.5%)	23 (1.0%)
咳嗽	0	4 (2.6%)	11 (0.9%)	3 (0.4%)	18 (0.8%)
アレルギー性鼻炎	0	13 (8.4%)	0	0	13 (0.6%)
鼻閉	0	0	5 (0.4%)	0	5 (0.2%)
副鼻腔うっ血	0	0	3 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.2%)
呼吸困難	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
鼻出血	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)
上気道咳症候群	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
鼻漏	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
喘息	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
咽頭紅斑	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
咽頭浮腫	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血管運動性鼻炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
呼吸障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
湿性咳嗽	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
鼻粘膜障害	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
副鼻腔痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
副鼻腔不快感	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
扁桃肥大	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.3%)	13 (1.1%)	22 (2.7%)	37 (1.7%)
白血球減少症	0	0	2 (0.2%)	10 (1.2%)	12 (0.5%)
リンパ球減少症	0	0	3 (0.2%)	8 (1.0%)	11 (0.5%)
好中球減少症	0	0	0	6 (0.7%)	6 (0.3%)
貧血	0	0	3 (0.2%)	2 (0.2%)	5 (0.2%)
リンパ節症	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)
白血球増加症	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
リンパ球増加症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
リンパ節炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
リンパ節痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
好中球増加症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血管障害	0	10 (6.5%)	19 (1.6%)	7 (0.8%)	36 (1.6%)
高血圧	0	9 (5.8%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)	14 (0.6%)
ほてり	0	0	5 (0.4%)	2 (0.2%)	7 (0.3%)
潮紅	0	0	6 (0.5%)	1 (0.1%)	7 (0.3%)
低血圧	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
血腫	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
充血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
動脈硬化症	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
末梢冷感	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼障害	1 (5.6%)	6 (3.9%)	15 (1.2%)	1 (0.1%)	23 (1.0%)
霧視	0	0	4 (0.3%)	0	4 (0.2%)
眼乾燥	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
視力障害	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
遠視	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼そう痒症	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
眼刺激	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
眼脂	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
眼部腫脹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼瞼浮腫	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
眼瞼痙攣	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
斜視	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
点状角膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
瞳孔不同	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
虹彩炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
白内障	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
複視	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
乱視	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
流涙増加	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
緑内障	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
老視	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
瞼板腺炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
羞明	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	0	6 (3.9%)	5 (0.4%)	8 (1.0%)	19 (0.9%)
食欲減退	0	0	4 (0.3%)	1 (0.1%)	5 (0.2%)
高脂血症	0	4 (2.6%)	0	0	4 (0.2%)
低リン酸血症	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.1%)
低カリウム血症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
高蛋白血症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
体液貯留	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
痛風	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
糖尿病	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
心臓障害	2 (11.1%)	7 (4.5%)	6 (0.5%)	3 (0.4%)	18 (0.8%)
心室性期外収縮	0	4 (2.6%)	0	0	4 (0.2%)
動悸	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
頻脈	0	0	3 (0.2%)	0	3 (0.1%)
心膜炎	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
洞性徐脈	2 (11.1%)	0	0	0	2 (0.1%)
不整脈	0	1 (0.6%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
左室肥大	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
上室性期外収縮	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
精神障害	2 (11.1%)	1 (0.6%)	12 (1.0%)	3 (0.4%)	18 (0.8%)
うつ病	0	0	5 (0.4%)	0	5 (0.2%)
不眠症	1 (5.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	5 (0.2%)
ストレス	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
リビドー亢進	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
易刺激性	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
幻覚	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
攻撃性	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
睡眠障害	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
不安	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害	0	4 (2.6%)	8 (0.7%)	4 (0.5%)	16 (0.7%)
回転性めまい	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	4 (0.5%)	9 (0.4%)
耳鳴	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	4 (0.2%)
鼓膜穿孔	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳そう痒症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳漏	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
生殖系および乳房障害	0	5 (3.2%)	6 (0.5%)	1 (0.1%)	12 (0.5%)
月経困難症	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
月経障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
会陰痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
希発月経	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
月経過多	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
後天性陰嚢水瘤	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
女性化乳房	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
前立腺炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
乳房痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腟出血	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腟排気音	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6%)	3 (1.9%)	4 (0.3%)	3 (0.4%)	11 (0.5%)
挫傷	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)
注入に伴う反応	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
眼の擦過傷	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
処置によるめまい	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
処置による頭痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
節足動物刺傷	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
創合併症	1 (5.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
肉離れ	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚擦過傷	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	6 (3.9%)	3 (0.2%)	1 (0.1%)	10 (0.5%)
皮膚乳頭腫	0	3 (1.9%)	1 (0.1%)	0	4 (0.2%)
肛門性器疣贅	0	1 (0.6%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
カルチノイド腫瘍	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肝臓血管腫	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
形質細胞性骨髄腫	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
小腸腺癌	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
前立腺癌	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	0	5 (3.2%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	9 (0.4%)
尿路結石	0	3 (1.9%)	0	0	3 (0.1%)
血尿	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
腎萎縮	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
多尿	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
蛋白尿	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
排尿困難	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
頻尿	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膀胱炎様症状	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	0	4 (2.6%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	7 (0.3%)
脂肪肝	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.1%)
アルコール性肝疾患	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
肝細胞損傷	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-59 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
肝障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胆石症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
内分泌障害	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	4 (0.2%)
クッシング様症状	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
バセドウ病	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
甲状腺炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
甲状腺腫	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
製品の問題	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
医療機器破損	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚奇形	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
自然流産	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
免疫系障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
動物アレルギー	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

[a] CRD3003: CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44)

[b] UCO3001: CNTO1275UCO3001 (through induction Week 20 for subjects who did not enter maintenance and did not receive treatment at induction Week 8; through induction Week 28 for subjects who did not enter maintenance and received treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance)

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 21.0

表 2.7.4-付録-60 Number of subjects with 1 or more serious reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
Analysis Set: Subjects treated	18	154	1224	825	2221
Total number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events	0	8 (5.2%)	26 (2.1%)	9 (1.1%)	43 (1.9%)
System-organ class/preferred term					
感染症および寄生虫症	0	3 (1.9%)	16 (1.3%)	5 (0.6%)	24 (1.1%)
肺炎	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)
ウイルス感染	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
腸管膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
肛門膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
レジオネラ菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
菌血症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
上咽頭炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
伝染性単核症肝炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
敗血症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腹部感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
蜂巣炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	2 (0.2%)	7 (0.3%)
クローン病	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
下痢	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
結腸瘻	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血性下痢	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
小腸閉塞	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
大腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-60 Number of subjects with 1 or more serious reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
腹痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	3 (0.1%)
形質細胞性骨髄腫	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
小腸腺癌	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
前立腺癌	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
無力症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
多発性関節炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
白内障	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
神経系障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
脳出血	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
精神障害	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
うつ病	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
自然流産	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

表 2.7.4-付録-60 Number of subjects with 1 or more serious reasonably related treatment-emergent adverse events by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Treated Subjects (Studies JPN-01, JPN-02, CRD3001, CRD3002, CRD3003 and UCO3001)（続き）

	JPN-01	JPN-02	CRD3003[a]	UCO3001[b]	Total
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
乾癬	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

[a] CRD3003: CNTO1275CRD3001 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3002 (through Week 8 for subjects who entered CNTO1275CRD3003; through Week 20 for subjects who did not enter CNTO1275CRD3003), CNTO1275CRD3003 (through Week 44)
[b] UCO3001: CNTO1275UCO3001 (through induction Week 20 for subjects who did not enter maintenance and did not receive treatment at induction Week 8; through induction Week 28 for subjects who did not enter maintenance and received treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance)
Note: Adverse Events are coded using MedDRA 21.0

[TSFAE_04_2_SR.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK_PI\PREPROD\TSFAE_04_2_SR.SAS] 16JAN2019, 16:17

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	37 (11.6%)	36 (11.2%)	44 (13.8%)	80 (12.5%)	105 (22.5%)	92 (19.5%)	97 (20.6%)	189 (20.1%)	142 (18.1%)	128 (16.2%)	141 (17.8%)	269 (17.0%)
System-organ class/preferred term												
感染症および寄生虫症	8 (2.5%)	7 (2.2%)	10 (3.1%)	17 (2.7%)	27 (5.8%)	33 (7.0%)	30 (6.4%)	63 (6.7%)	35 (4.5%)	40 (5.1%)	40 (5.1%)	80 (5.1%)
上咽頭炎	2 (0.6%)	0	5 (1.6%)	5 (0.8%)	5 (1.1%)	6 (1.3%)	5 (1.1%)	11 (1.2%)	7 (0.9%)	6 (0.8%)	10 (1.3%)	16 (1.0%)
上気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	7 (1.5%)	5 (1.1%)	7 (1.5%)	12 (1.3%)	8 (1.0%)	6 (0.8%)	8 (1.0%)	14 (0.9%)
外陰膣真菌感染	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	8 (0.5%)
単純ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
気管支炎	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
下気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
帯状疱疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
耳感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
副鼻腔炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
結膜炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腟感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口腔膿瘍	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胃腸障害	9 (2.8%)	10 (3.1%)	11 (3.4%)	21 (3.3%)	25 (5.4%)	16 (3.4%)	27 (5.7%)	43 (4.6%)	34 (4.3%)	26 (3.3%)	38 (4.8%)	64 (4.0%)
悪心	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	9 (1.9%)	5 (1.1%)	9 (1.9%)	14 (1.5%)	12 (1.5%)	8 (1.0%)	10 (1.3%)	18 (1.1%)
嘔吐	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	8 (1.7%)	11 (1.2%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	10 (1.3%)	13 (0.8%)
腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	8 (1.7%)	2 (0.4%)	6 (1.3%)	8 (0.9%)	9 (1.1%)	3 (0.4%)	9 (1.1%)	12 (0.8%)
鼓腸	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
便秘	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
消化不良	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
クローン病	0	0	0	0	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
下痢	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
潰瘍性大腸炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
排便回数増加	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
胃炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血性下痢	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
舌不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
直腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血便排泄	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口腔内被膜	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	6 (1.9%)	11 (3.4%)	5 (1.6%)	16 (2.5%)	22 (4.7%)	24 (5.1%)	21 (4.5%)	45 (4.8%)	28 (3.6%)	35 (4.4%)	26 (3.3%)	61 (3.9%)
頭痛	4 (1.3%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	10 (1.6%)	14 (3.0%)	14 (3.0%)	15 (3.2%)	29 (3.1%)	18 (2.3%)	21 (2.7%)	18 (2.3%)	39 (2.5%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (0.7%)
片頭痛	0	0	0	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
錯感覚	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
振戦	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
平衡障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
労作性めまい	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
皮膚および皮下組織障害	5 (1.6%)	6 (1.9%)	11 (3.4%)	17 (2.7%)	24 (5.2%)	20 (4.2%)	20 (4.3%)	40 (4.3%)	29 (3.7%)	26 (3.3%)	31 (3.9%)	57 (3.6%)
そう痒症	2 (0.6%)	5 (1.6%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)	6 (1.3%)	2 (0.4%)	8 (0.9%)	3 (0.4%)	11 (1.4%)	5 (0.6%)	16 (1.0%)
発疹	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	6 (1.3%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)	10 (1.1%)	6 (0.8%)	6 (0.8%)	8 (1.0%)	14 (0.9%)
蕁麻疹	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)	0	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
ざ瘡	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	3 (0.6%)	0	3 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
紅斑	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
脱毛症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
湿疹	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
皮膚病変	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
過敏性血管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
乾癬	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
寝汗	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
多汗症	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
爪破損	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
皮膚乾燥	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚変色	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
冷汗	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.2%)	9 (2.8%)	5 (1.6%)	14 (2.2%)	17 (3.6%)	15 (3.2%)	20 (4.3%)	35 (3.7%)	24 (3.1%)	24 (3.0%)	25 (3.2%)	49 (3.1%)
疲労	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)	9 (1.9%)	2 (0.4%)	9 (1.9%)	11 (1.2%)	10 (1.3%)	5 (0.6%)	13 (1.6%)	18 (1.1%)

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
発熱	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	5 (1.1%)	6 (1.3%)	1 (0.2%)	7 (0.7%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	4 (0.5%)	11 (0.7%)
無力症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	0	6 (0.8%)	3 (0.4%)	9 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
異常感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
異物感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
全身健康状態低下	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
活動状態低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
治癒不良	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.6%)	0	6 (1.9%)	6 (0.9%)	10 (2.1%)	13 (2.8%)	9 (1.9%)	22 (2.3%)	12 (1.5%)	13 (1.6%)	15 (1.9%)	28 (1.8%)
関節痛	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)
筋肉痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
関節腫脹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
筋痙縮	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
関節炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
瘻孔	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
関節硬直	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
骨痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
腱炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	7 (1.5%)	14 (1.5%)	8 (1.0%)	9 (1.1%)	9 (1.1%)	18 (1.1%)
喉頭痛	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
咳嗽	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)	6 (0.6%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	6 (0.4%)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
呼吸困難	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
鼻閉	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	4 (1.2%)	5 (1.6%)	9 (1.4%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	6 (0.6%)	3 (0.4%)	6 (0.8%)	9 (1.1%)	15 (0.9%)
リンパ球減少症	0	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
白血球減少症	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
貧血	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
白血球増加症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
血管障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	3 (0.6%)	8 (0.9%)	5 (0.6%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	12 (0.8%)
潮紅	0	0	0	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
ほてり	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
低血圧	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
臨床検査	2 (0.6%)	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	7 (0.7%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	10 (0.6%)
肝機能検査異常	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
体温上昇	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血中クレアチン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血中リン減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
好中球数減少	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
白血球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
眼障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	6 (1.3%)	3 (0.6%)	5 (1.1%)	8 (0.9%)	6 (0.8%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
視力障害	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼部腫脹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
虹彩炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
複視	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
羞明	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
眼の炎症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
瞼裂斑	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.4%)
回転性めまい	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
食欲減退	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
高蛋白血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
体液貯留	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
低リン酸血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
心臓障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
心膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
頻脈	0	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
動悸	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
精神障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
不眠症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
希発月経	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
月経過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
月経障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
不規則月経	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
挫傷	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼の熱傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
多尿	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
クッシング様症状	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-付録-61 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
アクロコルドン	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[TSFAE05A_01_2.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK_PI\PREPROD\TSFAE05A_01_2.SAS] 11DEC2018, 11:06

表 2.7.4-付録-62 Number of Subjects with 1 or More Serious Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	7 (0.7%)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	10 (0.6%)
System-organ class/preferred term												
胃腸障害	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血性下痢	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腹痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-62 Number of Subjects with 1 or More Serious Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events During Placebo-Controlled Induction (Week 0 to Week 8) by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term (Recoding); Treated Subjects in Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) Phase 3 Induction Studies（続き）

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0

[TSFAE05A_01_2_SR.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK_PI\PREPROD\TSFAE05A_01_2_SR.SAS] 21JAN2019, 11:35

表 2.7.4-付録-63 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events through Week 8 by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Safety Analysis Set

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
Safety Analysis Set	319	321	320	641
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1	8.2	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0	1.0	1.0
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	35 (11.0%)	36 (11.2%)	45 (14.1%)	81 (12.6%)
System-organ class/preferred term				
胃腸障害	8 (2.5%)	10 (3.1%)	11 (3.4%)	21 (3.3%)
悪心	2 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
鼓腸	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
潰瘍性大腸炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
排便回数増加	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
嘔吐	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
胃炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
下痢	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
血性下痢	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
消化不良	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
便秘	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血便排泄	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (1.6%)	6 (1.9%)	11 (3.4%)	17 (2.7%)
そう痒症	2 (0.6%)	5 (1.6%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)
発疹	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
ざ瘡	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)
蕁麻疹	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
紅斑	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
寝汗	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脱毛症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-63 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events through Week 8 by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Safety Analysis Set（続き）

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
皮膚乾燥	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚変色	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	0	0	0
湿疹	1 (0.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	8 (2.5%)	6 (1.9%)	10 (3.1%)	16 (2.5%)
上気道感染	3 (0.9%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)	6 (0.9%)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
気管支炎	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
下気道感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
耳感染	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
帯状疱疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
神経系障害	6 (1.9%)	11 (3.4%)	5 (1.6%)	16 (2.5%)
頭痛	4 (1.3%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	10 (1.6%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
錯感覚	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
振戦	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
頭部不快感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
平衡障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
労作性めまい	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.2%)	9 (2.8%)	5 (1.6%)	14 (2.2%)
疲労	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)
発熱	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
無力症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
異物感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-63 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events through Week 8 by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Safety Analysis Set（続き）

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
全身健康状態低下	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
治癒不良	1 (0.3%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	4 (1.2%)	5 (1.6%)	9 (1.4%)
リンパ球減少症	0	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)
白血球減少症	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	0	6 (1.9%)	6 (0.9%)
関節痛	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
関節腫脹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋肉痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋痙縮	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血管障害	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)
ほてり	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
高血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
充血	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
低血圧	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
喉頭痛	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
呼吸困難	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
咳嗽	1 (0.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	0	4 (1.3%)	4 (0.6%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高蛋白血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低カリウム血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低リン酸血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
食欲減退	1 (0.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)
回転性めまい	0	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)

表 2.7.4-付録-63 Number of subjects with 1 or more reasonably related treatment-emergent adverse events through Week 8 by MedDRA system-organ class and preferred term (Recoding); Safety Analysis Set（続き）

		Ustekinumab IV		
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]	Combined
臨床検査	2 (0.6%)	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中リン減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
好中球数減少	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
白血球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肝機能検査異常	2 (0.6%)	0	0	0
眼障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼部腫脹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
複視	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
挫傷	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
月経障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精神障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
不眠症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	1 (0.3%)	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	0	0	0
多尿	1 (0.3%)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0

[a] Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg)

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
		Ustekinumab				
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
Safety Analysis Set	175	172	176	348	103	157
Avg duration of follow-up (weeks)	42.3	41.8	42.2	42.0	40.8	41.8
Avg exposure (number of administrations)	7.1	7.3	7.4	7.4	6.9	7.2
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	50 (28.6%)	30 (17.4%)	46 (26.1%)	76 (21.8%)	24 (23.3%)	38 (24.2%)
System-organ class/preferred term						
感染症および寄生虫症	15 (8.6%)	8 (4.7%)	23 (13.1%)	31 (8.9%)	10 (9.7%)	6 (3.8%)
上咽頭炎	2 (1.1%)	3 (1.7%)	8 (4.5%)	11 (3.2%)	3 (2.9%)	1 (0.6%)
上気道感染	4 (2.3%)	2 (1.2%)	5 (2.8%)	7 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)
インフルエンザ	0	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	2 (1.9%)	0
尿路感染	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性耳感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (1.0%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
気管支炎	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.9%)	0
気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
細菌性気道感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
帯状疱疹	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (1.0%)	0

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
		Ustekinumab				
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
白癬感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
皮膚カンジダ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
肛門膿瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
眼感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚感染	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (4.6%)	6 (3.5%)	11 (6.3%)	17 (4.9%)	3 (2.9%)	7 (4.5%)
発疹	5 (2.9%)	2 (1.2%)	5 (2.8%)	7 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)
ざ瘡	0	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	1 (1.0%)	0
脱毛症	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	0	0
皮膚乾燥	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0
そう痒症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
乾癬	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
酒さ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
寝汗	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
斑状出血	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
皮膚色素減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
		Ustekinumab				
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
汗腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
光線過敏性反応	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
口囲皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
扁平苔癬	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
胃腸障害	13 (7.4%)	7 (4.1%)	9 (5.1%)	16 (4.6%)	5 (4.9%)	5 (3.2%)
潰瘍性大腸炎	11 (6.3%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	8 (2.3%)	4 (3.9%)	1 (0.6%)
悪心	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	0	1 (0.6%)
腹痛	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (1.0%)	1 (0.6%)
便秘	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0
下痢	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
血便排泄	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
消化不良	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
大腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
腹部膨満	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
口唇のひび割れ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
痔瘻	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.7%)	6 (3.5%)	7 (4.0%)	13 (3.7%)	2 (1.9%)	6 (3.8%)
注射部位反応	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)	0	3 (1.9%)
疲労	2 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (1.1%)	0	0
無力症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
		Ustekinumab				
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
発熱	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.9%)	1 (0.6%)
末梢性浮腫	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
異物感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
注射部位発疹	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
臨床検査	6 (3.4%)	3 (1.7%)	9 (5.1%)	12 (3.4%)	3 (2.9%)	3 (1.9%)
肝機能検査異常	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (0.6%)
白血球数減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.9%)	1 (0.6%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
リンパ球形態異常	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
血中リン減少	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
好中球数減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.9%)	0
体重減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.6%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.6%)	4 (2.3%)	4 (2.3%)	8 (2.3%)	2 (1.9%)	3 (1.9%)
関節痛	4 (2.3%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	1 (1.0%)	3 (1.9%)
筋肉痛	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
筋骨格不快感	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
筋骨格痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
骨壊死	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
神経系障害	3 (1.7%)	4 (2.3%)	4 (2.3%)	8 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (1.9%)
頭痛	1 (0.6%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	6 (1.7%)	0	3 (1.9%)

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
		Ustekinumab				
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
異常感覚	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
錯感覚	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
単麻痺	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
頭部不快感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (3.4%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)	5 (1.4%)	3 (2.9%)	8 (5.1%)
好中球減少症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.9%)	4 (2.5%)
白血球減少症	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (2.9%)	4 (2.5%)
リンパ球減少症	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (1.3%)
貧血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
好中球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
単球減少症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1%)	0	4 (2.3%)	4 (1.1%)	0	2 (1.3%)
咳嗽	0	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	0	0
喉頭痛	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	4 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (1.0%)	3 (1.9%)
食欲減退	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
低リン酸血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)
異常体重減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
血管障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
高血圧	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
		Ustekinumab				
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
耳および迷路障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
回転性めまい	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
挫傷	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
心臓障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
動悸	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
頻脈	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
多尿	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)
抑うつ気分	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
リビドー亢進	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
自然流産	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	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 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
肛門性器疣贅	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
胃腸管腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
強膜出血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-64 Number of Subjects with 1 or More Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week 44 by MedDRA System-organ Class and Preferred Term and by Randomization Status (Recoding); Safety Analysis Set (CNTO1275UCO3001)（続き）

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction					
		Ustekinumab			Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚奇形	0	0	0	0	0	1 (0.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.

[TSFAE08A_03_2.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK_PI\PREPROD\TSFAE08A_03_2.SAS] 10DEC2018, 16:40

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要：「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理の概要：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性の概要：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性の概要：「参考文献」の項

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 第 III 相国際共同試験（CNTO1275UCO3001 寛解導入試験，評価資料：5.3.5.1.1-1） 7
2.7.6.2 第 III 相国際共同試験（CNTO1275UCO3001 寛解維持試験，評価資料：5.3.5.1.1-2） 25
2.7.6.3 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 試験，参考資料：5.3.5.4.1） 64
2.7.6.4 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3002 試験，参考資料：5.3.5.4.2） 77
2.7.6.5 第 III 相国際共同試験：寛解維持試験（CNTO1275CRD3003 試験，参考資料：5.3.5.4.3） 90

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
EQ-5D	EuroQoL-5D Health Questoinnaire（EuroQoL-5D 健康質問票）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnarie
LOR	Less of response（response の消失）
MCS	mental component summary（SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア）
PCS	physical component summary（SF-36 の精神的側面の QOL サマリースコア）
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
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）
SD	standard deviation（標準偏差）
SF-36	36-item short form health survey
TEAE	treatment emergent adverse event
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity（潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指標）
VAS	Visual Analog Scale（視覚アナログ尺度）
WLQ	Work Limitations Questionnaire
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impaiment Questionnaire General Health（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般）

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 （第 III 相）	CNTO1275 UCO3001 寛解導入 試験	5.3.5.1.1-1	主目的 ・寛解導入療法の有効性を 8 週目の clinical remission で評価する。 ・寛解導入療法の安全性を評価する。 副次目的 ・寛解導入療法の有効性を内視鏡的治癒で評価する。 ・寛解導入療法の有効性を clinical response で評価する。 ・疾患特異的な健康関連の quality of life（生活の質，QOL）に本剤が及ぼす影響を評価する。 ・寛解導入療法の有効性を粘膜治癒で評価する。 ・寛解導入療法の有効性を生物学的製剤治療無効歴の有無別に評価する。 ・薬物動態，免疫原性及び薬力学を評価する。	多施設共同，プラセボ対照，ランダム化，並行群間，二重盲検試験	0 週目にプラセボ，ウステキヌマブ（以下，本剤）130 mg 又は本剤～6 mg/kg（体重別用量）のいずれかを単回静脈内投与 8 週目に clinical response が得られなかった被験者： ・0 週目に本剤投与→本剤 90 mg 皮下投与 ・0 週目にプラセボ投与→本剤～6 mg/kg 静脈内投与	全体：961 例 本剤 130 mg/kg 群：320 例 本剤～6 mg/kg 群：322 例 プラセボ群：319 例	中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者	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 （第 III 相）	CNTO1275 UCO3001 寛解維持 試験	5.3.5.1.1-2	主目的 ・寛解維持療法の有効性を clinical remission で評価する。 ・寛解維持療法の安全性を評価する。 副次目的 ・本剤の有効性を clinical response の維持で評価する。 ・本剤の有効性を内視鏡的治癒で評価する。 ・本剤の有効性をコルチコステロイド free remission の達成で評価する。 ・本剤の有効性を clinical remission の維持で評価する。 ・本剤の有効性を粘膜治癒で評価する。 ・疾患特異的な健康関連 QOL に本剤が及ぼす影響を評価する。 ・寛解維持療法の有効性を生物学的製剤治療無効歴の有無別に評価する。 ・寛解維持療法の薬物動態，免疫原性及び薬力学を評価する。	多施設共同，プラセボ対照，ランダム化，並行群間，二重盲検試験	再ランダム化された被験者（主要な有効性の解析対象集団）： 寛解導入試験 0 週目に本剤を投与，8 週目に clinical response が得られた被験者又は 0 週目にプラセボを投与し，8 週目に clinical response が得られなかったが 8 週目に～6 mg/kg を投与し，16 週目に clinical response が得られた被験者を，以下の 3 群に再ランダム化 ・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 再ランダム化されなかった被験者： ・寛解導入試験 0 週目に本剤を投与，8 週目に clinical response が得られず本剤 90 mg を皮下投与し，16 週目に clinical response が得られた被験者：本剤 90 mg q8w 皮下投与 ・寛解導入試験 0 週目にプラセボ投与，8 週目に clinical response が得られた被験者：プラセボ皮下投与	再ランダム化された被験者： 523 例 本剤 90 mg q12w 群：172 例 本剤 90 mg q8w 群：176 例 プラセボ群： 175 例 再ランダム化されなかった被験者：260 例 本剤 90 mg q8w 皮下投与： 157 例 プラセボ皮下投与：103 例	中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者	44 週間 長期継続投与：220 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 （第 III 相）	CNTO1275 CRD3001 寛解導入 試験	5.3.5.4.1	主目的 ・寛解導入療法の clinical response での有効性を評価する。 ・寛解導入療法の安全性を評価する。 副次目的 ・clinical remission での有効性を評価する。 ・疾患特異的な健康関連 QOL 改善での有効性を評価する。 ・薬物動態及び薬力学を評価する。 ・CNTO1275CRD3003 で評価する対象集団を提供する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験	0 週目にプラセボ，本剤 130 mg 又は本剤～6 mg/kg（体重別用量）のいずれかを単回静脈内投与	全体：769 例 試験再開後にランダム化された被験者：741 例 本剤 130 mg/kg 群：245 例 本剤～6 mg/kg 群：249 例 プラセボ群：247 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 （第 III 相）	CNTO1275 CRD3002 寛解導入 試験	5.3.5.4.2	主目的 ・寛解導入療法の clinical response での有効性を評価する。 ・寛解導入療法の安全性を評価する。 副次目的 ・clinical remission での有効性を評価する。 ・疾患特異的な健康関連 QOL 改善での有効性を評価する ・薬物動態及び薬力学を評価する。 ・CNTO1275CRD3003 で評価する対象集団を提供する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験	0 週目にプラセボ，本剤 130 mg 又は本剤～6 mg/kg（体重別用量）のいずれかを単回静脈内投与	全体：640 例 試験再開後にランダム化された被験者：628 例 本剤 130 mg/kg 群：209 例 本剤～6 mg/kg 群：209 例 プラセボ群：210 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 （第 III 相）	CNTO1275 CRD3003 寛解維持 試験	5.3.5.4.3	主目的 ・寛解維持療法における clinical remission を評価する。 ・寛解維持療法の安全性を評価する。 副次目的 ・有効性を clinical response の維持により評価する。 ・有効性を clinical remission の維持により評価する。 ・有効性を corticosteroid-free remission により評価する。 ・薬物動態，免疫原性及び薬力学を評価する。 ・健康関連 QOL への効果を評価する。	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験	ランダム化された被験者（主要な解析対象集団）： 寛解導入試験で本剤投与により 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 ランダム化されなかった被験者： ・寛解導入試験 0 週目にプラセボ投与，8 週目に clinical response が得られた被験者：プラセボ皮下投与 ・寛解導入試験 0 週目にプラセボ投与，8 週目に clinical response が得られなかった被験者：本剤 130 mg 静脈内投与 ・寛解導入試験 0 週目に本剤投与，8 週目に clinical response が得られなかった被験者：本剤 90 mg 皮下投与	全体：1281 例 ランダム化された被験者：397 例 本剤 90 mg q12w 群：132 例 本剤 90 mg q8w 群：132 例 プラセボ群：133 例 ランダム化されなかった被験者：884 例 本剤 130 mg 静脈内投与：285 例 本剤 90 mg 皮下投与：476 例 プラセボ皮下投与：123 例	中等症から重症の活動期クローン病患者	44 週目 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

2.7.6.1 第 III 相国際共同試験（CNTO1275UCO3001 寛解導入試験，評価資料：5.3.5.1.1-1）

2.7.6.1.1 概要

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275UCO3001

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象としたウステキヌマブ（以下，本剤）による寛解導入療法及び寛解維持療法の安全性及び有効性評価を目的とした第 III 相，多施設共同，プラセボ対照，二重盲検比較試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

アジア，東欧，北米，西欧，イスラエル，オーストラリア及びニュージーランドの 244 施設（日本 50 施設）

(5) 公表文献（引用文献）

なし

(6) 治験実施期間

2015 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データベースとして記録された最後の被験者の最終観察日）

(7) 開発の相

第 III 相

(8) 目的

主目的

- 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の有効性を 8 週目の clinical remission で評価する。
- 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に，本剤の静脈内投与の安全性を評価する。

副次目的

- 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の有効性を内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）で評価する。
- 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の有効性を clinical response で評価する。
- 本剤の静脈内投与が疾患特異的な健康関連の Quality of life（生活の質，QOL）に及ぼす影響を評価する。
- 本剤の有効性を粘膜治癒（内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成）で評価する。
- 本剤の静脈内投与による寛解導入療法の有効性を生物学的製剤治療無効歴の有無別に評価する。
- 本剤の寛解導入療法の薬物動態，免疫原性及び薬力学［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む］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，被験者は 0 週目に以下のいずれかの投与群に 1：1：1 の比でランダム割付けされ，治験薬を単回静脈内投与された。

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

8 週目に，全被験者を対象に clinical response を評価し，clinical response が得られなかった被験者（0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者を含む）には，盲検下で治験薬を追加投与した。追加投与では，0 週目に～6 mg/kg 群又は 130 mg 群に割り付けられた被験者には本剤 90 mg を皮下投与し，0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者には本剤～6 mg/kg を静脈内投与した。8 週目に clinical response が得られず追加投与された被験者は，16 週目に clinical response を再評価された。8 週目又は 16 週目に clinical response が得られた被験者は，寛解維持試験（CNTO1275UCO3001 寛解維持試験）への移行を可能とした。寛解維持試験に移行しなかった被験者は，治験薬の最終投与から約 20 週後に安全性追跡調査の来院を実施した。

寛解導入試験で割り付けられた被験者の 30%が 8 週目の来院を終了したか，8 週以前に試験を中止した時点で，主要評価項目である 8 週目の clinical remission に基づき無益性（futility）を評価する中間解析を実施した。

本試験期間中，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。

(10) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

951 例を組み入れることとした。

解析時

961 例を組み入れた。0 週目に各投与群に割り付けられた被験者数は以下のとおりである。

・ プラセボ群：319 例

・ 130 mg 群：320 例

・ ～6 mg/kg 群：322 例

(11) 診断及び主な選択基準

本試験の対象は，0 週目の Mayo スコアが 6 以上 12 以下，かつ，内視鏡検査の中央判定者の評価を経た内視鏡サブスコアが 2 以上と定義される，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する 18 歳以上の患者とした。

本試験では，潰瘍性大腸炎の治療薬として承認されている 1 剤以上の抗腫瘍壊死因子（TNF）薬又はベドリズマブが投与され，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，若しく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，生物学的製剤での治療歴がないか，治療歴はあるが効果不十分又は生物学的製剤に対する忍容性がないという記録がない患者を対象とした。これらの患者は，既存の潰瘍性大腸炎治療薬である経口又は静脈内コルチコステロイド又は免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）の 1 剤以上で効果不十分であったか，忍容性がなかった。コルチコステロイド依存（コルチコステロイドの漸減による潰瘍性大腸炎の症状の再燃等）を示した患者も試験への組入れ適格例とした。

(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）の 5 mg/mL 静脈内投与用バイアル製剤は，30 mL バイアルに単回投与用の無菌液体製剤 1 用量（26 mL に本剤 130 mg を含有）を充てんし，供給された（バルクロット番号：[redacted]）。保存剤は含有しなかった。

本剤の皮下投与用製剤は，単回投与用のプレフィルドシリンジに，1 mL に本剤 90 mg を含有した無菌液体製剤を充てんし，供給された（バルクロット番号：[redacted]）。各プレフィルドシリンジ中の水性溶媒は 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は，30 mL バイアルに単回投与用の無菌液剤（表示量 26 mL）を充てんし，供給された（バルクロット番号：[redacted]，

[redacted]）。各バイアル中の水性溶媒は L-ヒスチジン，ショ糖，ポリソルベート 80，L-メチオニン，EDTA ジナトリウム塩，二水和物を含有し，pH は 6.0 であった。また，プラセボの皮下投与用製剤は，単回投与用のプレフィルドシリンジに無菌液剤（容量 1 mL）を充てんし，供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]）。各プレフィルドシリンジ中の水性溶媒は 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

全被験者は，0 週目にプラセボ，本剤の固定用量（130 mg）又は体重別用量（約 6 mg/kg）のいずれかの投与群にランダム割付けされ，治験薬を単回静脈内投与された。8 週目に clinical response を評価し，clinical response が得られなかった被験者（0 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者を含む）には，8 週目に盲検下で治験薬を追加投与した。8 週目又は 16 週目に clinical response が得られた被験者は，寛解維持試験への移行を可能とした。寛解維持試験に移行しなかった被験者は，治験薬の最終投与から約 20 週後に安全性追跡調査の来院を実施した。

(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RNA 発現，粘膜生検における RNA 発現及び疾患状態と治癒を確認するための組織学的評価
- 有効性：Mayo スコア及び partial Mayo スコア，潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指標（UCEIS），CRP 濃度，便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度，ブリストル便形状スケールスコア
- 健康関連 QOL：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），SF-36 item short form health survey（SF-36），EuroQoL-5D 健康質問票（EQ-5D）
- 医療資源利用及び医療経済：生産性における潰瘍性大腸炎の影響 Visual Analog Scale（生産性 VAS），仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI-GH）
- 安全性：有害事象，重篤な有害事象，バイタルサイン，注射部位反応，治験薬の静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象，アレルギー反応，感染症，血液学的検査及び血液生化学検査，身体所見，結核の早期発見

(16) 統計手法

解析対象集団

寛解導入試験でランダム割付けされた 961 例を主要な有効性の解析対象集団とした。そのうち，8 週目に clinical response が得られず追加投与された 417 例を対象に，事前に規定した特定の評価項目について評価した。治験薬を投与された 960 例を安全性解析対象集団とした（1 例はランダム割付けされたが，治験薬を投与されなかった）。薬物動態の解析は，本剤が投与された被験者

を対象とした。そのうち，8 週目に clinical response が得られた被験者及び 8 週目に clinical response が得られず追加投与された被験者を対象に薬物動態の特定の項目について評価した。

主要評価項目

主要評価項目である clinical remission（及び検定方法）の定義は，米国以外と米国で異なる。それぞれの clinical remission の定義を主要な有効性の解析対象集団の全被験者に対し適用した。

- 米国以外の clinical remission の定義：Mayo スコアが 2 以下，かついずれのサブスコアも 1 を超えない。
- 米国の clinical remission の定義：排便回数 3 回以下，Mayo 直腸出血サブスコア 0，Mayo 内視鏡検査サブスコア 0 又は 1。

主な副次評価項目

主な副次評価項目を検定順に以下に示した。

- 8 週目の内視鏡的治癒
- 8 週目の clinical response
- 8 週目の IBDQ スコアのベースラインからの変化量（米国以外の国での申請用にのみ多重性を調整して解析）

主要評価項目，主な副次評価項目及び 8 週目の粘膜治癒（内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成）について多重性の調整を行った。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，主要な有効性の解析対象集団について要約した。

多重性を調整した評価項目の解析は，上述の主な副次評価項目の検定順位で 3 番目の IBDQ スコアに関連する評価を除き，生物学的製剤治療無効歴の有無及び地域（東欧，アジア，その他）を層別因子とする Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて，各本剤群とプラセボ群を比較した。8 週目の IBDQ スコアのベースラインからの変化量については，ベースラインの IBDQ スコア，生物学的製剤治療無効歴の有無，地域及び投与群を共変量とする van der Waerden の正規スコアに対する共分散分析を用い，各本剤群とプラセボ群を比較した。米国以外では，Hochberg ステップアップ法による多重検定を用いて，主要評価項目における全体の第一種の過誤の水準を 0.05（両側）に調整した。米国では，Bonferroni 法を用いて主要評価項目における全体の第一種の過誤の水準を 0.05（両側）に調整した。

多重性を調整した評価項目では，全体の第一種の過誤の水準を 0.05 に調整するため，米国以外及び米国の多重検定方法を事前に規定した。

安全性は，有害事象の種類と発現割合，臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）並びにバイタルサインを要約し，評価した。

(17) 結果

対象集団

主要な有効性の解析対象集団に基づき計 961 例の被験者が本試験でランダム割付けされた（プラセボ群：319 例，130 mg 群：320 例，～6 mg/kg 群：322 例）。これらの被験者のうち，49 例（5.1%）が試験を中止し，うち 20 例（2.1%）は 8 週目より前に中止，29 例（3.0%）は 8 週目以降に中止した。8 週目より前又は 8 週目以降で，最も多く報告された中止理由は同意撤回であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は，各投与群で同様であった。全被験者のうち，男性が 60.6%（582 例），白人が 76.0%（730 例），年齢の中央値は 41.0 歳，体重の中央値は 71.2 kg であった。ベースライン時の疾患特性は，既存治療又は生物学的製剤（抗 TNF 薬，ベドリズマブなど）で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の患者集団を代表するものであった。罹患期間の中央値は 5.97 年，ベースライン時の Mayo スコアの中央値は 9.0 であり，45.7%（436 例）の被験者は全大腸炎型であった。被験者の 51.8%（498 例）がコルチコステロイド，28.2%（271 例）が免疫調節薬，68.7%（660 例）がアミノサリチル酸を使用していた。94.0%（903 例）の被験者はコルチコステロイド又は免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）で効果不十分又は忍容性がない，若しくはコルチコステロイド依存であった。また，51.1%（491 例）の被験者は生物学的製剤が効果不十分又は忍容性がないという記録があり，48.9%（470 例）は生物学的製剤を未使用であるか，効果不十分又は忍容性がないという記録がなかった。50.5%（485 例）の被験者は 1 剤以上の抗 TNF 薬，16.6%（160 例）は抗 TNF 薬及びベドリズマブ，並びに 6 例はベドリズマブのみに対して効果不十分又は忍容性がなかった。また，46.1%（443 例）は生物学的製剤での治療歴がなかった。

ランダム割付けされた被験者 961 例中 960 例が 0 週目にプラセボ又は本剤を単回静脈内投与された。8 週目に clinical response が得られなかった計 417 例は 8 週目に治験薬が追加投与された。

寛解導入試験で少なくとも 1 回本剤を投与された被験者は 825 例であった。

有効性

本剤の寛解導入療法により，既存治療又は生物学的製剤（抗 TNF 薬，ベドリズマブ）で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者で，clinical remission が得られた。

- Clinical remission
  - ・ 事前に規定した米国以外又は米国の多重検定方法に基づき，両本剤群（～6 mg/kg 群及び 130 mg 群）で，主要評価項目である 8 週目の clinical remission に統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）。同様に，多重性の調整を行ったその他の全評価項目［内視鏡的治癒，clinical response，IBDQ スコアのベースラインからの変化量（米国では調整しない）及び粘膜治癒］でも統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）。
    - ・ 8 週目に clinical remission（米国以外の定義に基づく）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（5.3%，17/319 例）と比較して，～6 mg/kg 群（15.5%，50/322 例）及び 130 mg 群（15.6%，50/320 例）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ 寛解導入療法による clinical remission（米国以外の定義に基づく）に対する本剤の有効性は，生物学的製剤治療無効歴の有無やベースライン時の免疫調節薬又はコルチコステロイドの併用投与の有無によるサブグループ解析でもおおむね一貫しており，事前に規定した異なるデータの取扱いに基づく感度分析においても同様の結果を示した。

・ 8 週目に clinical remission（米国の定義に基づく）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（6.3%，20/319 例）と比較して，～6 mg/kg 群（18.9%，61/322 例）及び 130 mg 群（16.6%，53/320 例）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ 寛解導入療法による clinical remission（米国の定義に基づく）に対する本剤の有効性は，生物学的製剤治療無効歴の有無やベースライン時の免疫調節薬又はコルチコステロイドの併用投与の有無によるサブグループ解析でもおおむね一貫しており，事前に規定した異なるデータの取扱いに基づく感度分析においても同様の結果を示した。

- 内視鏡的治癒，clinical response，IBDQ スコアのベースラインからの変化量及び粘膜治癒

・ 8 週目に内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ群（13.8%，44/319 例）と比較して，～6 mg/kg 群（27.0%，87/322 例）及び 130 mg 群（26.3%，84/320 例）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群（31.3%，100/319 例）と比較して，～6 mg/kg 群（61.8%，199/322 例）及び 130 mg 群（51.3%，164/320 例）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ IBDQ スコアのベースラインからの改善の中央値は，プラセボ群（10.0）と比較して，～ 6 mg/kg 群（31.0）及び 130 mg 群（31.5）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ 8 週目に粘膜治癒（内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成）が認められた被験者の割合は，プラセボ群（8.9%，28/316 例）と比較して，～6 mg/kg 群（18.4%，58/315 例）及び 130 mg 群（20.3%，64/316 例）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ 8 週目に組織学的治癒（陰窩上皮細胞における好中球浸潤が 5%未満，陰窩の破壊なし，びらん，潰瘍形成及び顆粒化なしと定義）が認められた被験者の割合は，プラセボ群（21.9%，65/297 例）と比較して，～6 mg/kg 群（35.6%，105/295 例）及び 130 mg 群（37.9%，113/298 例）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ 生物学的製剤治療無効歴の有無にかかわらず，clinical remission（米国以外及び米国の定義），内視鏡的治癒及び clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，～6 mg/kg 群及び 130 mg 群で有意に高かった（いずれも p<0.025）。

- Mayo スコア及び partial Mayo スコア
  - 8 週目の Mayo スコアのベースラインからの減少の平均値は，プラセボ群と比較して，～ 6 mg/kg 群及び 130 mg 群で有意に大きかった（いずれも p<0.001）。
  - Partial Mayo スコアのベースラインからの減少の平均値は，プラセボ群と比較して，～ 6 mg/kg 群及び 130 mg 群で有意に大きく（いずれも p<0.001），この効果は本剤投与後 2 週目から認められ，8 週目まで持続した。

- 炎症マーカー
  - CRP 濃度のベースラインからの低下量の中央値は，プラセボ群と比較して，～6 mg/kg 群及び 130 mg 群で有意に大きく，この効果は本剤投与後 2 週目から認められ，8 週目まで持続した。
    - 8 週目に CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，本剤群で有意に高かった。
  - 4 週目及び 8 週目の便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの低下量の中央値は，プラセボ群と比較して，本剤群で有意に大きかった。
    - 8 週目に便中ラクトフェリ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。

- 8 週目の～6 mg/kg 群及び 130 mg 群の臨床転帰
  - 8 週目に clinical remission 及び内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群及び 130 mg 群で同様であった。
  - 8 週目に clinical response 及び modified Mayo response[1] が認められた被験者の割合は，130 mg 群と比較して，～6 mg/kg 群で高かった。
  - 8 週目の便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの低下量の中央値は，130 mg 群と比較して，～6 mg/kg 群で大きかった。

- 8 週目に本剤を追加投与された被験者の臨床転帰
  - 0 週目にプラセボを投与され，8 週目に clinical response が得られず本剤～6 mg/kg を投与された被験者のうち，16 週目（追加投与 8 週後）に clinical remission（米国以外及び米国の定義），内視鏡的治癒，clinical response 及び粘膜治癒が認められた被験者の割合は，0 週目に

[1] Modified Mayo responseの定義（医師による全般評価を除いたMayoスコア）：
定義1：modified Mayoスコアが2以上かつ35%以上低下及び直腸出血サブスコアが1以上低下若しくは0又は1
定義2：modified Mayoスコアが2以上かつ30%以上低下及び直腸出血サブスコアが1以上低下若しくは0又は1

～6 mg/kg 群にランダム割付けされた被験者で，8 週目にこれらの評価項目を達成した被験者の割合と同様であった。

・ 0 週目に本剤（～6 mg/kg 又は 130 mg）を投与されたが，8 週目に clinical response が得られず本剤 90 mg を皮下投与された被験者で，追加投与のベネフィットが認められた。当該被験者の 59.7%（139/233 例）で 16 週目に clinical response が得られ，米国以外及び米国の定義での clinical remission がそれぞれ 9.4%（22/233 例）及び 11.2%（26/233 例）で認められた。

- 16 週目までに clinical response 及び clinical remission が得られた被験者の割合

・ 本剤群にランダム割付けされた被験者のうち，16 週間以内に clinical response が得られた被験者の割合は 77.6%（498/642 例）であった。寛解導入試験中に clinical response が得られた被験者の割合は，生物学的製剤治療無効歴がない被験者と比較して，治療無効歴がある被験者で低かった［それぞれ 84.9%（265/312 例）及び 70.6%（233/330 例）］。

・ 本剤群にランダム割付けされた被験者のうち，寛解導入試験中に clinical remission が得られた被験者の割合は，米国以外の定義では 18.8%（121/642 例），米国の定義では 21.7%（139/642 例）であり，生物学的製剤治療無効歴がない被験者と比較して，治療無効歴がある被験者で低かった。

健康関連 QOL，医療資源利用及び医療経済

・ 8 週目の SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア（PCS），精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）及び 8 つの下位尺度［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能（精神），心の健康］のスコアの改善度の中央値は，プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。また，PCS 及び MCS スコアともに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 が改善した。

・ 8 週目の EQ-5D 及び健康状態 VAS スコアのベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群と比較して，本剤群で有意に高かった。

・ 8 週目までに潰瘍性大腸炎関連で入院した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，～ 6 mg/kg 群及び 130 mg 群で有意に低かった。

・ 8 週目までに本剤が投与された被験者の生産性 VAS スコアのベースラインからの変化量の中央値は，プラセボ群と比較して，～6 mg/kg 群及び 130 mg 群で有意に改善した。

・ 8 週目の WPAI-GH の 4 項目それぞれのベースラインからの低下量の中央値は，プラセボ群と比較して，～6 mg/kg 群及び 130 mg 群で有意に高かった。

薬物動態及び免疫原性

・ 血清中ウステキヌマブ濃度の四分位値で区分した集団ごとに 8 週目の有効性評価項目の達成割合を評価した結果，濃度値がより高い集団で，達成割合が高かった。CRP 濃度は，血清中ウステキヌマブ濃度と負の相関を示した。

・ 抗ウステキヌマブ抗体の発現は，有効性評価項目を達成した被験者の割合に影響しないと考えられたが，被験者数が少ないためデータの解釈には留意が必要である。

安全性

静脈内投与による本剤の固定用量（130 mg）及び体重別用量（約 6 mg/kg）の 8 週目までの忍容性は，全般的にいずれも良好であり，本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

有害事象が報告された被験者の割合は，～6 mg/kg 群とプラセボ群でおおむね同様であったが，～6 mg/kg 群及びプラセボ群に比べ 130 mg 群で低かった。いくつかの有害事象で，～6 mg/kg 群に比べ 130 mg 群の安全性を裏付けるわずかな差が認められたが，それらの有害事象のほとんどは発現割合が低い（<3%）あるいは 1 件のみの発現であり，器官別大分類レベルでの傾向はみられなかった。本剤を投与された被験者の有害事象プロファイルは，プラセボを投与された被験者で報告されたものとおおむね同様であった。

・ 8 週目までに有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は，～6 mg/kg 群 50.0%（160/320 例），130 mg 群 41.4%（133/321 例）及びプラセボ群 48.0%（153/319 例）であった。これらの被験者で，8 週目までに最も多く有害事象が認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

・ 治験薬と関連性があると判断された有害事象の発現割合は，～6 mg/kg 群 14.1%（45/320 例），130 mg 群 11.2%（36/321 例）及びプラセボ群 11.0%（35/319 例）であった。

・ 重篤な有害事象の発現割合は低かった。最も多く報告された重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であり，本剤群と比較して，プラセボ群で多く認められた。

・ 8 週目までに認められた感染症の発現割合は，いずれの投与群でも同程度であった［～ 6 mg/kg 群（15.3%，49/320 例），130 mg 群（15.9%，51/321 例），プラセボ群（15.0%，48/319 例）］。

  ・ 経口又は非経口の抗菌薬治療を必要とした感染症の発現割合は，～6 mg/kg 群 3.1%（10/320 例），130 mg 群 5.3%（17/321 例）及びプラセボ群 5.0%（16/319 例）であった。

  ・ 重篤な感染症の発現割合は，いずれの投与群でも同程度であった。

・ 8 週目までに治験薬の静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は，すべての投与群で同程度であった。いずれの投与群でも治験薬の静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象で発現割合が 1%超の事象はなく，本剤群でアナフィラキシーと判断された事象はなかった。プラセボ群の 1 例に重篤な有害事象とされたアナフィラキシー反応が報告された。

・ 安全性評価の最終来院時点までに認められた有害事象，重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症及び治験薬の静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現頻度及びプロファイルは，本剤群とプラセボ群で全般的に同様であった。

・ ～6 mg/kg 群の 1 例が重篤な有害事象（食道静脈瘤出血）により死亡した。

・ プラセボ→～6 mg/kg 静脈内投与を受けた被験者の 1 例に重篤な日和見感染であるレジオネラ菌性肺炎が認められた。当該被験者はメチルプレドニゾロンを併用していた。安全性評価の最終来院時点までに，活動性結核は認められなかった。

・ 安全性評価の最終来院時点までに，悪性腫瘍（前立腺癌 1 例，直腸腺癌 1 例）が 2 例に認められ，いずれも 130 mg 静脈内投与→90 mg 皮下投与を受けた被験者であった。

・ 安全性評価の最終来院時点までに，本剤群において重篤な主要心血管系イベント（未判定）は報告されなかった。プラセボ群の 1 例で虚血性脳卒中が報告された。

・ 8 週目までに血液学的検査で認められた最も高い common terminology criteria for adverse events（CTCAE）グレードは，いずれの投与群でも同程度であり，多くがグレード 1 又はグレード 2 であった。

・ 8 週目までに血液生化学検査で認められた最も高い CTCAE グレードは，いずれの投与群でも同程度であり，多くがグレード 1 又はグレード 2 であった。

結論

・ 本試験（CNTO1275UCO3001 寛解導入試験）の結果より，既存治療又は生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者において，本剤 2 用量の寛解導入療法による clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response，及び粘膜治癒（内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成）の達成，生物学的炎症性負荷の軽減並びに健康関連 QOL の改善が認められ，一貫した顕著な有効性が示された。

・ 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の成人患者に本剤を最大～6 mg/kg まで静脈内単回投与したときの忍容性は，少なくとも 8 週間にわたりおおむね良好であった。

・ 本試験の安全性及び有効性データは，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の成人患者集団において，本剤 2 用量の静脈内投与による寛解導入療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すものであった。

2.7.6.1.2 有害事象のデータ

表 2.7.6.1-1 8 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）：寛解導入試験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: Safety Analysis Set	319	641	319	641
Total number of subjects with TEAEs	153 (48.0%)	293 (45.7%)	35 (11.0%)	81 (12.6%)
MedDRA SOC/preferred term				
感染症および寄生虫症	41 (12.9%)	92 (14.4%)	8 (2.5%)	16 (2.5%)
ウイルス性上気道感染	8 (2.5%)	29 (4.5%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)
上気道感染	4 (1.3%)	10 (1.6%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)
尿路感染	0	5 (0.8%)	0	0
胃腸炎	2 (0.6%)	4 (0.6%)	0	0
口腔ヘルペス	5 (1.6%)	4 (0.6%)	1 (0.3%)	0
鼻炎	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
結膜炎	0	3 (0.5%)	0	0
インフルエンザ	0	3 (0.5%)	0	0
上咽頭炎	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0
ウイルス性気道感染	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
外陰腟真菌感染	0	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
気管支炎	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
帯状疱疹	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
麦粒腫	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
肺炎	0	2 (0.3%)	0	0
扁桃炎	0	2 (0.3%)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.3%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0
耳感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
真菌感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
感染性大腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
下気道感染	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
歯周炎	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
咽頭炎	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
細菌性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0
歯髄炎	0	1 (0.2%)	0	0
膿尿	0	1 (0.2%)	0	0
気道感染	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
唾液腺炎	0	1 (0.2%)	0	0
気管炎	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
丹毒	1 (0.3%)	0	0	0
毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0
消化管感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Ｃ型肝炎	1 (0.3%)	0	0	0
単純ヘルペス	2 (0.6%)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.3%)	0	0	0
限局性感染	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.6.1-1 8 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）：寛解導入試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
爪真菌症	1 (0.3%)	0	0	0
中耳炎	1 (0.3%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
足部白癬	1 (0.3%)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	40 (12.5%)	82 (12.8%)	8 (2.5%)	21 (3.3%)
潰瘍性大腸炎	18 (5.6%)	16 (2.5%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
悪心	6 (1.9%)	15 (2.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
腹痛	7 (2.2%)	14 (2.2%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
鼓腸	1 (0.3%)	7 (1.1%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
嘔吐	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0	2 (0.3%)
上腹部痛	0	5 (0.8%)	0	0
下痢	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
排便回数増加	0	4 (0.6%)	0	2 (0.3%)
消化不良	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0
腹部膨満	0	2 (0.3%)	0	0
便秘	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
口内乾燥	0	2 (0.3%)	0	0
痔核	0	2 (0.3%)	0	0
下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
裂肛	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
結腸異形成	0	1 (0.2%)	0	0
便意切迫	0	1 (0.2%)	0	0
血性下痢	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
嚥下障害	0	1 (0.2%)	0	0
食中毒	0	1 (0.2%)	0	0
胃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.2%)	0	0
肛門周囲痛	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0
逆流性胃炎	0	1 (0.2%)	0	0
舌不快感	0	1 (0.2%)	0	0
歯痛	0	1 (0.2%)	0	0
齲歯	1 (0.3%)	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.3%)	0	0	0
血便排泄	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
大腸穿孔	1 (0.3%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.3%)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0
歯の脱落	1 (0.3%)	0	0	0
神経系障害	20 (6.3%)	48 (7.5%)	6 (1.9%)	16 (2.5%)
頭痛	14 (4.4%)	35 (5.5%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	6 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
体位性めまい	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
失語症	0	1 (0.2%)	0	0
平衡障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
認知障害	0	1 (0.2%)	0	0
頭部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

表 2.7.6.1-1 8 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）：寛解導入試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
嗜眠	0	1 (0.2%)	0	0
片頭痛	0	1 (0.2%)	0	0
運動機能障害	0	1 (0.2%)	0	0
多発性硬化症	0	1 (0.2%)	0	0
錯感覚	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
神経根痛	0	1 (0.2%)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.2%)	0	0
傾眠	0	1 (0.2%)	0	0
振戦	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
手根管症候群	1 (0.3%)	0	0	0
協調運動異常	1 (0.3%)	0	0	0
肘部管症候群	1 (0.3%)	0	0	0
労作性めまい	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
てんかん	1 (0.3%)	0	0	0
筋緊張亢進	1 (0.3%)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	23 (7.2%)	40 (6.2%)	5 (1.6%)	17 (2.7%)
そう痒症	4 (1.3%)	11 (1.7%)	2 (0.6%)	8 (1.2%)
発疹	1 (0.3%)	8 (1.2%)	0	3 (0.5%)
ざ瘡	3 (0.9%)	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
脱毛症	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚乾燥	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
湿疹	5 (1.6%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
寝汗	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚症	0	1 (0.2%)	0	0
紅斑	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
結節性紅斑	0	1 (0.2%)	0	0
汗腺炎	0	1 (0.2%)	0	0
多汗症	0	1 (0.2%)	0	0
苔癬様角化症	0	1 (0.2%)	0	0
爪の障害	0	1 (0.2%)	0	0
壊疽性膿皮症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚変色	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚病変	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
嚢胞性ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
異汗性湿疹	1 (0.3%)	0	0	0
嵌入爪	1 (0.3%)	0	0	0
乾癬	1 (0.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	19 (6.0%)	39 (6.1%)	0	9 (1.4%)
貧血	11 (3.4%)	15 (2.3%)	0	0
白血球減少症	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0	3 (0.5%)
リンパ球減少症	2 (0.6%)	7 (1.1%)	0	5 (0.8%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	0
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
リンパ節症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
小球性貧血	0	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.6.1-1 8 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）：寛解導入試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
好中球減少症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
正色素性正球性貧血	0	1 (0.2%)	0	0
血小板減少症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
血小板増加症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
白血球増加症	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (5.3%)	34 (5.3%)	7 (2.2%)	14 (2.2%)
疲労	5 (1.6%)	14 (2.2%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)
発熱	6 (1.9%)	10 (1.6%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
無力症	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
末梢性浮腫	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0
胸部不快感	0	1 (0.2%)	0	0
胸痛	0	1 (0.2%)	0	0
悪寒	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
顔面痛	0	1 (0.2%)	0	0
全身健康状態低下	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
末梢腫脹	0	1 (0.2%)	0	0
異物感	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
治癒不良	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (4.4%)	33 (5.1%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
関節痛	2 (0.6%)	9 (1.4%)	0	2 (0.3%)
背部痛	4 (1.3%)	6 (0.9%)	0	0
四肢痛	0	4 (0.6%)	0	0
筋肉痛	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
関節炎	0	2 (0.3%)	0	0
筋痙縮	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
骨痛	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0
滑液包炎	0	1 (0.2%)	0	0
関節腫脹	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	1 (0.2%)	0	0
変形性関節症	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
骨粗鬆症	0	1 (0.2%)	0	0
足底筋膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
腱炎	0	1 (0.2%)	0	0
臨床検査	18 (5.6%)	29 (4.5%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0
リンパ球数減少	0	5 (0.8%)	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	3 (0.9%)	4 (0.6%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0
好中球数減少	2 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
体重減少	0	3 (0.5%)	0	0
血中リン減少	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
赤血球数減少	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
白血球数増加	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
血中葉酸減少	0	1 (0.2%)	0	0
血圧上昇	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
体温上昇	0	1 (0.2%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.6.1-1 8 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）：寛解導入試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (0.2%)	0	0
好酸球数増加	0	1 (0.2%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	0
糸球体濾過率増加	0	1 (0.2%)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
血小板数増加	5 (1.6%)	1 (0.2%)	0	0
血沈亢進	0	1 (0.2%)	0	0
ビタミンＤ減少	0	1 (0.2%)	0	0
体重増加	0	1 (0.2%)	0	0
白血球数減少	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中カリウム減少	1 (0.3%)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
好中球数増加	2 (0.6%)	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.4%)	28 (4.4%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	9 (1.4%)	0	2 (0.3%)
咳嗽	3 (0.9%)	7 (1.1%)	1 (0.3%)	0
呼吸困難	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
労作性呼吸困難	0	3 (0.5%)	0	0
過換気	0	2 (0.3%)	0	0
胸水	0	2 (0.3%)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
無気肺	0	1 (0.2%)	0	0
カタル	0	1 (0.2%)	0	0
発声障害	0	1 (0.2%)	0	0
しゃっくり	0	1 (0.2%)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.2%)	0	0
鼻漏	0	1 (0.2%)	0	0
鼻閉	3 (0.9%)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0
副鼻腔障害	1 (0.3%)	0	0	0
くしゃみ	1 (0.3%)	0	0	0
喘鳴	1 (0.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (2.2%)	19 (3.0%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
低リン酸血症	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)
低カリウム血症	2 (0.6%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
食欲減退	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0
低アルブミン血症	0	2 (0.3%)	0	0
低ナトリウム血症	0	2 (0.3%)	0	0
糖尿病	0	1 (0.2%)	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
高蛋白血症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
脱水	1 (0.3%)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.3%)	0	0	0
眼障害	2 (0.6%)	11 (1.7%)	0	1 (0.2%)
霰粒腫	0	2 (0.3%)	0	0
眼乾燥	0	2 (0.3%)	0	0
白内障	0	1 (0.2%)	0	0
複視	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
眼の障害	0	1 (0.2%)	0	0
眼出血	0	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.6.1-1 8 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）：寛解導入試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
眼部腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
角膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
視力低下	0	1 (0.2%)	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.2%)	0	0
眼瞼炎	1 (0.3%)	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.2%)	11 (1.7%)	0	1 (0.2%)
挫傷	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
足関節部骨折	0	1 (0.2%)	0	0
胸部損傷	0	1 (0.2%)	0	0
損傷	0	1 (0.2%)	0	0
四肢損傷	2 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0
処置による嘔吐	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
肩甲骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0
刺創	0	1 (0.2%)	0	0
歯牙破折	0	1 (0.2%)	0	0
裂傷	1 (0.3%)	0	0	0
処置による腸管穿孔	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚創傷	1 (0.3%)	0	0	0
熱傷	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	8 (2.5%)	11 (1.7%)	0	1 (0.2%)
不眠症	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)
抑うつ気分	0	2 (0.3%)	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.2%)	0	0
不安	4 (1.3%)	1 (0.2%)	0	0
うつ病	0	1 (0.2%)	0	0
注意欠陥多動性障害	1 (0.3%)	0	0	0
パニック障害	1 (0.3%)	0	0	0
自殺念慮	1 (0.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.6%)	10 (1.6%)	0	3 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	3 (0.5%)
耳痛	0	2 (0.3%)	0	0
難聴	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
聴力低下	0	1 (0.2%)	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.2%)	0	0
血管障害	4 (1.3%)	10 (1.6%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
ほてり	0	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	2 (0.3%)	0	0
低血圧	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
充血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
高血圧	4 (1.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0
末梢冷感	0	1 (0.2%)	0	0
心臓障害	3 (0.9%)	9 (1.4%)	0	1 (0.2%)
頻脈	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0	0
第一度房室ブロック	0	1 (0.2%)	0	0
動悸	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	1 (0.2%)	0	0
僧帽弁逸脱	1 (0.3%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3%)	6 (0.9%)	0	1 (0.2%)
勃起不全	0	1 (0.2%)	0	0
乳汁漏出症	0	1 (0.2%)	0	0
過少月経	0	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.6.1-1 8 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）：寛解導入試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo	Ustekinumab [a]	Placebo	Ustekinumab [a]
月経障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
陰茎紅斑	0	1 (0.2%)	0	0
前立腺炎	0	1 (0.2%)	0	0
腟出血	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0
腎結石症	0	3 (0.5%)	0	0
水腎症	0	1 (0.2%)	0	0
下部尿路症状	0	1 (0.2%)	0	0
尿管結石症	0	1 (0.2%)	0	0
多尿	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
肝胆道系障害	2 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0
硬化性胆管炎	0	1 (0.2%)	0	0
肝機能異常	0	1 (0.2%)	0	0
脂肪肝	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0	0
脂肪腫	0	1 (0.2%)	0	0
直腸腺腫	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.2%)	0	0
髄膜腫	1 (0.3%)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.3%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	2 (0.3%)	0	0
妊娠	0	2 (0.3%)	0	0
内分泌障害	0	1 (0.2%)	0	0
クッシング様症状	0	1 (0.2%)	0	0
免疫系障害	2 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0
薬物過敏症	0	1 (0.2%)	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0

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

[TCAE11A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TCAE11A.SAS] 19NOV2018, 02:56

2.7.6.2 第 III 相国際共同試験（CNTO1275UCO3001 寛解維持試験，評価資料：5.3.5.1.1-2）

2.7.6.2.1 概要

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275UCO3001

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象としたウステキヌマブ（以下，本剤）による寛解導入療法及び寛解維持療法の安全性及び有効性評価を目的とした第 III 相，多施設共同，プラセボ対照，二重盲検比較試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施医療機関

アジア，東欧，北米，西欧，イスラエル，オーストラリア及びニュージーランドの 201 施設（日本 50 施設）

(5) 公表文献（引用文献）

なし

(6) 治験実施期間

2015 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データベースとして記録された最後の被験者の最終観察日）

(7) 開発の相

第 III 相

(8) 目的

主目的

- 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に，本剤の皮下投与による寛解維持療法の有効性を clinical remission で評価する。
- 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に，本剤の皮下投与による寛解維持療法の安全性を評価する。

副次目的

・ 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を対象に，本剤の有効性を clinical response の維持で評価する。

・ 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を対象に，本剤の有効性を内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）で評価する。

・ 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を対象に，本剤の有効性をコルチコステロイド free remission の達成で評価する。

・ 本剤の寛解導入療法により clinical remission が得られた被験者を対象に，本剤の有効性を clinical remission の維持で評価する。

・ 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を対象に，本剤の有効性を粘膜治癒（内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成）で評価する。

・ 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を対象に，本剤の皮下投与が疾患特異的な健康関連の Quality of life（生活の質，QOL）に及ぼす影響を評価する。

・ 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を対象に，本剤の皮下投与による寛解維持療法の有効性を生物学的製剤治療無効歴の有無別に評価する。

・ 本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を対象に，本剤の寛解維持療法の薬物動態，免疫原性及び薬力学［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む］を評価する。

(9) 治験方法

本試験は，寛解導入試験で clinical response が得られた被験者を対象としたランダム化治療中止寛解維持試験である。

寛解維持試験で再ランダム化された対象集団（主要な有効性の解析対象集団）

寛解導入試験で本剤の静脈内投与後に clinical response が得られ，寛解維持試験で再ランダム化された被験者を，寛解維持試験の主要な有効性の解析対象集団とした。本対象集団には，寛解導入試験 0 週目に本剤群（130 mg 又は～6 mg/kg の静脈内投与）にランダム割付けされ，寛解導入試験 8 週目に clinical response が得られた被験者，及び寛解導入試験 0 週目にプラセボ群にランダム割付けされ，寛解導入試験 8 週目に clinical response が得られなかったが，寛解導入試験 8 週目に本剤～6 mg/kg の静脈内投与を受け，寛解導入試験 16 週目に clinical response が得られた被験者（プラセボ→本剤～6 mg/kg 静脈内投与）を含めた。被験者は，寛解維持試験 0 週目に以下のいずれかの投与群に 1：1：1 の比で再ランダム化され，治験薬を皮下投与された。

・ プラセボ群

・ 90 mg q12w 群（90 mg を 12 週間に 1 回投与）

・ 90 mg q8w 群（90 mg を 8 週間に 1 回投与）

寛解維持試験で再ランダム化されなかった対象集団

寛解維持試験に移行したその他の被験者については，再ランダム化は行わず，主要な有効性の解析対象集団には含めなかった。これらの被験者には寛解維持療法として，寛解導入試験の delayed-responder（寛解導入試験で，本剤の静脈内投与後 8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）には本剤 90 mg を q8w で投与し，寛解導入試験の placebo-responder（寛解導入試験でプラセボの静脈内投与を受け，8 週目に clinical response が得られた被験者）にはプラセボを投与した。本集団については，有効性及び安全性も評価したが，主要な有効性の解析には含めなかった。

全被験者に，寛解維持試験 0 週目の来院時にそれぞれ割り付けられた治験薬を投与した。その後，盲検性の維持を目的として，すべての被験者に対して全来院日に治験薬（本剤又はプラセボ）を投与した。来院ごとに臨床的再燃を評価し，clinical response の消失が認められた被験者には救済薬の使用を可とした。寛解維持試験のプラセボ対照期は 44 週目までであるが，220 週目までの長期投与を継続中である。

寛解維持試験では，中間解析を実施しなかった。

本試験期間中，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。

(10) 被験者数（計画時及び解析時）

寛解維持試験には，寛解導入試験で clinical response が得られた被験者 783 例を組み入れた。0 週目に各投与群に割り付けられた被験者数は以下のとおりである。

計画時

再ランダム化された被験者：327 例

解析時

再ランダム化された被験者（主要な有効性の解析対象集団）：523 例

- プラセボ群：175 例
- 90 mg q12w 群：172 例
- 90 mg q8w 群：176 例

再ランダム化されなかった被験者：260 例

- 本剤 90 mg q8w 皮下投与：157 例［寛解導入試験の delayed-responder］
- プラセボ皮下投与：103 例［寛解導入試験の placebo-responder］

(11) 診断及び主な選択基準

寛解維持試験には，既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節薬）又は生物学的製剤［抗腫瘍壊死因子（TNF）拮抗薬及び／又はベドリズマブ］で効果不十分又は忍容性がなく，寛解導入試験で clinical response が得られた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を組み入れた。寛解導入試験で併用禁止薬の使用を開始しておらず，本剤の静脈内投与により clinical response が得ら

れた被験者，寛解導入試験の placebo-responder 及び寛解導入試験の delayed-responder を寛解維持試験の対象とした。

(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）の皮下投与用製剤は，単回投与用のプレフィルドシリンジに，1.0 mL に本剤 90 mg を含有した無菌液体製剤を充てんし，供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）。各プレフィルドシリンジ中の水性溶媒は 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，単回投与用のプレフィルドシリンジに，無菌液剤（容量 1.0 mL）を充てんし，供給された（バルクロット番号：[redacted]，[redacted]）。各プレフィルドシリンジ中の水性溶媒は 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。プラセボの外観は，本剤と同様であった。

(14) 投与期間

寛解維持試験のプラセボ対照期における投与期間は 40 週間とした。

(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，便中マイクロバイオーム，粘膜生検における RNA 発現及び疾患状態と治癒を確認するための組織学的評価
- 遺伝学及びエピジェネティクス：全血中 DNA
- 有効性：Mayo スコア及び partial Mayo スコア，潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指標，CRP 濃度，便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン濃度
- 健康関連 QOL：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ），SF-36 item short form health survey（SF-36），EuroQoL-5D 健康質問票（EQ-5D）
- 医療資源利用及び医療経済：潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術，仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI-GH），生産性における潰瘍性大腸炎の影響 VAS（生産性 VAS）
- 安全性：有害事象，重篤な有害事象，感染症，注射部位反応，アレルギー反応，血液学的検査及び血液生化学検査，バイタルサイン，身体所見，結核の早期発見

(16) 統計手法

解析対象集団

主要な有効性の解析対象集団は，寛解導入試験で本剤の静脈内投与により clinical response が得られ，寛解維持試験 0 週目にプラセボ群，90 mg q12w 群又は 90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者とし，この集団を対象に有効性を解析した。安全性解析対象集団は，寛解維持試験で治験薬が 1 回以上投与された被験者とした。薬物動態解析対象集団は，寛解維持試験で治験薬（本剤又はプラセボ）が 1 回以上投与され，寛解導入試験で本剤が 1 回以上投与された被験者とした。

主要評価項目

主要評価項目である 44 週目の clinical remission（及び検定方法）の定義は，米国以外と米国で異なる。それぞれの clinical remission の定義を主要な有効性の解析対象集団の全被験者に対し適用した。

- 米国以外の clinical remission の定義：Mayo スコアが 2 以下，かついずれのサブスコアも 1 を超えない。
- 米国の clinical remission の定義：排便回数 3 回以下，Mayo 直腸出血サブスコア 0，Mayo 内視鏡検査サブスコア 0 又は 1。

主な副次評価項目

主な副次評価項目を検定順に以下に示した。

- 44 週目までの clinical response の維持
- 44 週目の内視鏡的治癒
- 44 週目のコルチコステロイド free remission
- 寛解維持試験ベースライン時に clinical remission が得られた被験者における 44 週目までの clinical remission の維持

主な副次評価項目の 3 番目及び 4 番目の評価項目における clinical remission は，米国以外の国での申請用には米国以外の定義を用い，米国での申請用には米国の定義を用いた。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，主要な有効性の解析対象集団について要約した。

多重性を調整した評価項目の解析は，4 番目の主な副次評価項目である clinical remission の維持を除き，寛解維持試験ベースライン時の clinical remission（米国以外の定義）の有無（ウェブ自動応答システムの判定による有無）及び寛解導入試験の投与群［～6 mg/kg（0 週目），130 mg/kg（0 週目）又はプラセボ（0 週目）→～6 mg/kg（8 週目）］を層別因子とする Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて，各本剤群とプラセボ群を比較した。4 番目の主な副次評価項目（clinical remission の維持）は，寛解導入試験の投与群を層別因子とする Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて，各本剤群とプラセボ群を比較した。

多重性を調整した評価項目では，全体の第一種の過誤の水準を 0.05 に調整するため，米国以外及び米国の多重検定方法を事前に規定した。すべての統計学的検定は，両側有意水準 0.05 とした。また，すべての群間比較には，名目 p 値を示した。

安全性は，治験薬投与中に発現した有害事象の種類と発現割合，臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）並びにバイタルサインを要約し，評価した。安全性は，再ランダム化された被験者，再ランダム化されなかった被験者及び治験薬が投与されたすべての被験者について要約した。再ランダム化された被験者を対象に，安全性データを示した。

(17) 結果

本寛解維持試験 44 週目までの結果を以下に示す。

対象集団

寛解導入試験で clinical response が得られた被験者 783 例を寛解維持試験に組み入れた。783 例中 523 例が寛解維持試験の主要な有効性の解析対象集団であり，寛解維持試験 0 週目に本剤群又はプラセボ群に再ランダム化された（プラセボ群 175 例，90 mg q12w 群 172 例，90 mg q8w 群 176 例）。再ランダム化されなかった 260 例の内訳は，157 例が寛解導入試験の delayed-responder（本剤 90 mg q8w 皮下投与），103 例が寛解導入試験の placebo-responder（プラセボ投与）であった。寛解維持試験ベースライン時に被験者をそれぞれの投与群に割り付け，治験薬を投与した。

40 週目（寛解維持試験の最終投与のための来院）までに再ランダム化された被験者 85 例（16.3%）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の割合は，90 mg q8w 群（10.2%，18 例）及び 90 mg q12w 群（14.0%，24 例）と比較してプラセボ群（24.6%，43 例）で高かった。最も多く報告された中止理由は，効果不十分及び潰瘍性大腸炎の悪化による有害事象であった。44 週目までに主要な有効性の解析対象集団の 29 例（5.5%）が本試験への参加を中止した。最も多く報告された中止理由は同意撤回であった。

寛解導入試験ベースライン時に評価した主要な有効性の解析対象集団の疾患特性は各投与群間で同様であり，既存治療が効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎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 6.05 年，Mayo スコアの中央値は 9.0 であり，中等症及び重症の潰瘍性大腸炎の割合はそれぞれ 86.9%（453 例）及び 13.1%（68 例）であった。ベースライン時に投与されていた潰瘍性大腸炎の治療薬の割合は， コルチコステロイド 52.2%（273 例），免疫調節薬 26.6%（139 例），アミノサリチル酸 70.7%（370 例）であった。93.5%（489 例）の被験者はベースライン時にコルチコステロイド又は免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）で効果不十分又は忍容性がないか，若しくはコルチコステロイド依存であった。全般に，主要な有効性の解析対象集団の 47.6%（249 例）は生物学的製剤が効果不十分又は忍容性がないという記録があり，52.4%（274 例）は生物学的製剤が効果不十分又は忍容性がないという記録がなかった。また，47.2%（247 例）の被験者は 1 剤以上の抗 TNF 薬，13.4%（70 例）は抗 TNF 薬及びベドリズマブ，並びに 2 例はベドリズマブのみに対し効果不十分又は忍容性がなかった。49.3%（258 例）は生物学的製剤の治療歴がなかった。

有効性

本剤の寛解維持療法により，寛解導入試験で clinical response が得られ，既存治療又は生物学的製剤（抗 TNF 薬，ベドリズマブ）で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が示された。

事前に規定した米国以外及び米国の多重検定方法の結果，主要評価項目である 44 週目の clinical remission 及び主な副次評価項目の 3 項目（44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒及び 44 週目のコルチコステロイド free remission）について，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群）で統計学的な有意差が認められた。また，44 週目までの clinical remission の維持（寛解維持試験ベースライン時に clinical remission が得られた被験者が対象）については，米国の検定方法では両本剤群で，米国以外の検定方法では 90 mg q12w 群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。

主要な有効性の解析対象集団における臨床的有効性

- 44 週目の clinical remission
  - 44 週目に clinical remission（米国以外の定義に基づく）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（24.0%，42/175 例）と比較して，90 mg q12w 群（38.4%，66/172 例）及び 90 mg q8w 群（43.8%，77/176 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）。
  - 44 週目に clinical remission（米国の定義に基づく）が得られた被験者の割合は，プラセボ群（24.6%，43/175 例）と比較して，90 mg q12w 群（39.5%，68/172 例）及び 90 mg q8w 群（42.6%，75/176 例）で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）。
  - Clinical remission（米国以外及び米国の定義に基づく）に対する本剤の有効性は，生物学的製剤治療無効歴の有無や寛解導入試験ベースライン時の免疫調節薬又はコルチコステロイドの併用投与の有無によるサブグループ解析でもおおむね一貫しており，事前に規定した異なるデータの取扱いに基づく感度分析においても同様の結果を示した。

- 44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒，44 週目のコルチコステロイド free remission 及び 44 週目までの clinical remission の維持
  - 44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒及び 44 週目のコルチコステロイド free remission（米国以外及び米国の定義に基づく）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p<0.01）。
  - 44 週目までの clinical remission（米国以外及び米国の定義に基づく）の維持が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で高かった。44 週目までの clinical remission（米国の定義に基づく）の維持が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で統計学的な有意差が認められた（いずれも p<0.01）。

- 粘膜治癒，内視鏡的治癒，組織学的治癒及びその他の臨床評価項目

以下の解析の要約では，多重性を調整していない。統計学的な有意差についての記載は，名目 p 値に基づく。

・ 44 週目に組織学的治癒（陰窩上皮細胞における好中球浸潤が 5%未満，陰窩の破壊なし，びらん，潰瘍形成及び顆粒化なしと定義）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

・ 44 週目に粘膜治癒（内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p<0.01）。

・ 44 週目までに 90 日間以上コルチコステロイド free remission（米国以外及び米国の定義に基づく）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p<0.01）。また，寛解維持試験ベースライン時にコルチコステロイドが投与されていた被験者のうち，44 週目に clinical remission が得られ，かつ 44 週目までに 90 日間以上コルチコステロイドが併用投与されなかった被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p<0.05）。

・ 本剤による寛解維持療法の有効性は，partial Mayo スコアの改善の維持，symptomatic remission の維持及び内視鏡的治癒の維持により測定した臨床評価項目でも認められた。更に，partial Mayo remission，symptomatic remission 及び症状コントロール（排便回数及び直腸出血）の経時的な結果でも本剤による寛解維持療法の有効性が認められた。

- 炎症マーカー

・ 寛解維持試験ベースライン時の CRP 濃度，便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度は，両本剤群では 44 週目まで維持されたのに対し，プラセボ群ではこれらの中央値は悪化（上昇）した。

・ 44 週目に CRP 濃度，便中ラクトフェリン濃度及び便中カルプロテクチン濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で全般的に高かった。

- 生物学的製剤治療無効歴の有無別の臨床評価項目

・ 生物学的製剤治療無効歴の有無を問わず，主要評価項目及び主な副次評価項目の達成，並びに粘膜治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で全般的に高かった。

・ 生物学的製剤治療無効歴ありの被験者では，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で各評価項目で治療効果が一貫して高い傾向が認められた。この傾向は，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者では認められなかった。

- 炎症マーカーの部分集団に基づく有効性

・ 寛解導入試験又は寛解維持試験ベースライン時に高い炎症状態にあった（CRP 及び／又は便中炎症マーカーが高濃度）被験者では，プラセボ群と比較して両本剤群で全般的に高い有効性が示された。また各評価項目では，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群でより有効性が高かった。しかし，ベースライン時に低い炎症状態にあった被験者では，各評価項目の有効性は 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同様であった。

- 健康関連 QOL

・ IBDQ，SF-36 及び EQ-5D を用いて評価した患者報告の健康関連 QOL の改善は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で全般的に 44 週目まで維持されていた。

- 90 mg q12w 投与及び 90mg q8w 投与の結果

・ 主要評価項目及び主な副次評価項目において，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群の有効性は全般的に同様であったが，以下のより客観的かつ厳密な有効性の評価に基づくと，90 mg q12w 群と比較して，90mg q8w 群でやや高い有効性が認められた。

  ・ 44 週目の内視鏡的治癒及び粘膜治癒

  ・ 44 週目までの partial Mayo remission

  ・ 寛解維持試験ベースライン時にコルチコステロイドが投与され，44 週目までに 90 日間以上コルチコステロイドが併用投与されなかった被験者のコルチコステロイド free remission

・ 更に，以下の評価項目について，経時的に有効性を検討した結果，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群でより高い有効性が認められた。

  ・ Mayo サブスコア（排便回数及び直腸出血）が示す疾患状態が非活動期又は軽症（サブスコア 0 又は 1）

  ・ 44 週目までの排便回数（絶対数）3 回以下

  ・ 44 週目までの経時的な partial Mayo remission 及び symptomatic remission

  ・ 44 週目までの経時的な便中ラクトフェリン濃度及び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

- 寛解導入試験の delayed-responder での有効性

寛解導入試験の delayed-responder では，本剤 90 mg q8w 投与により clinical response の維持，clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒（内視鏡的治癒及び組織学的治癒のいずれも達成）の達成が認められた。

- 有効性及び薬物動態／免疫原性

・ 寛解維持試験の期間中，血清中ウステキヌマブ濃度と有効性の臨床評価項目である clinical remission 及び内視鏡的治癒の間におおむね正の相関が認められた。加えて，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者で CRP 濃度が低かった。

・ 本剤による寛解維持療法を受けた被験者において，抗ウステキヌマブ抗体の発現は，clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response，Mayo スコアの寛解維持試験ベースライン時からの変化量など，複数の評価項目で評価した有効性に影響しないと考えられたが，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者数が少ないためデータの解釈には留意が必要である。

薬物動態及び免疫原性

・ 本剤 90 mg q12w 又は 90 mg q8w の皮下投与による寛解維持療法の開始後，血清中ウステキヌマブ濃度はそれぞれ約 12 週後又は約 8 週後に定常状態に到達した。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，90 mg q12w 群（0.92～1.19 μg/mL）と比較して 90 mg q8w 群（2.69～3.09 μg/mL）で約 3 倍高かった。

・ 本剤 90 mg q12w 又は 90 mg q8w での寛解維持療法の開始後，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，90 mg q12w 群［4.9%（7/143 例）～7.1%（10/140 例）］と比較して 90 mg q8w 群［0.7%（1/148 例）～2.4%（4/166 例）］で低かった。プラセボ群の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 16 週目までに定量下限値を下回った。

・ 時間の経過とともに，寛解維持試験中の血清中ウステキヌマブ濃度に対する，寛解導入試験での異なる用量の静脈内投与の影響は小さくなった。寛解導入試験で本剤 130 mg 又は～6 mg/kg を静脈内投与され，寛解維持試験でプラセボ群に再ランダム化された被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，それぞれ 12 週目及び 20 週目に定量下限値を下回った。

・ 血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値の中央値は，体重が重い被験者で低くなる傾向が認められた。

・ 本剤 90 mg q8w を皮下投与された寛解導入試験の delayed-responder は，90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者と比較して，血清中ウステキヌマブ濃度が低い傾向が認められた。

・ 抗ウステキヌマブ抗体の評価に適した試料が得られた 680 例のうち，44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体に陽性反応を示した被験者は 39 例（5.7%）であり，その大半の抗体価は 1：800 以下であった。寛解維持試験で抗ウステキヌマブ抗体に陽性反応を示した 39 例のうち，11 例（28.2%）では中和抗体に陽性反応を示した。寛解維持試験で再ランダム化された被験者のうち，抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は 90 mg q12w 群（3.5%，6/172 例）と 90 mg q8w 群（3.4%，6/176 例）で同様であったが，プラセボ群では高かった（9.1%，16/175 例）。

・ 再ランダム化されたすべての被験者において，44 週目までの血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，抗ウステキヌマブ抗体が陰性であった被験者と比較して，抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者で低かった。

安全性

本剤 90 mg q12w 又は 90 mg q8w による寛解維持療法は，44 週目まで全般的に良好な忍容性が認められ，本剤の既知の安全性プロファイルと同様であった。

90 mg q8w 群の有害事象及び感染症の発現割合は，全般的にプラセボ群と同様であった。90 mg q12w 群の有害事象の発現割合は，90 mg q8w 群又はプラセボ群と比較して低かった。発現頻度の差の原因となるような単一の有害事象若しくは一定の有害事象の傾向は認められなかった。全般的に，本剤 90 mg q12w 及び 90 mg q8w の安全性プロファイルに重要な差は認められなかった。

・ 有害事象の発現割合は，90 mg q12w 群 69.2%（119/172 例），90 mg q8w 群 77.3%（136/176 例）及びプラセボ群 78.9%（138/175 例）であった。
  ・ 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，90 mg q12w 群 17.4%（30/172 例），90 mg q8w 群 26.1%（46/176 例）及びプラセボ群 28.6%（50/175 例）であった。
・ 重篤な有害事象はまれであり［90 mg q12w 群（7.6%，13/172 例），90 mg q8w 群（8.5%，15/176 例），プラセボ群（9.7%，17/175 例）］，各投与群で発現割合は同程度であったが，潰瘍性大腸炎は 90 mg q12w 群（0.6%，1/172 例）及び 90 mg q8w 群（1.1%，2/176 例）と比較してプラセボ群（4.6%，8/175 例）で発現割合が高かった。
・ 感染症（治験担当医師による判断）の発現割合は，90 mg q12w 群 33.7%（58/172 例），90 mg q8w 群 48.9%（86/176 例）及びプラセボ群 46.3%（81/175 例）であった。
  ・ 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，90 mg q12w 群 15.7%（27/172 例），90 mg q8w 群 22.7%（40/176 例）及びプラセボ群 19.4%（34/175 例）に認められた。
・ 再ランダム化された被験者のうち，重篤な感染症が認められた被験者はまれで，発現割合は 90 mg q12w 群，90 mg q8w 群及びプラセボ群でそれぞれ 3.5%（6/172 例），1.7%（3/176 例）及び 2.3%（4/175 例）であった。日和見感染が 3 例（いずれも再ランダム化された被験者）に認められ，90 mg q12w 群の 2 例がサイトメガロウイルス性大腸炎，90 mg q8w 群の 1 例が中等症の眼部単純ヘルペス及び口腔ヘルペスの併発と診断された。44 週目までに本剤が投与された被験者に，活動性結核は認められなかった。
・ 再ランダム化された被験者のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群と比較してプラセボ群で高く，プラセボ群で最も多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎の悪化であった。
・ 寛解導入試験の delayed-responder を含む，治験薬が投与された全被験者における安全性プロファイルは，寛解維持試験で再ランダム化された対象集団の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

・ 寛解導入試験の delayed-responder で，90 mg q8w 群の 1 例に死亡が報告された。本被験者の死因は，多結節性甲状腺腫の甲状腺手術中に発現した急性呼吸不全であった。

・ 治験薬が投与された全被験者のうち，2 例［本剤 90 mg q8w 投与を受けた 1 例（寛解導入試験の delayed-responder）及びプラセボ群の 1 例（寛解導入試験では本剤群）］で重篤な主要心血管イベントが報告されたが，いずれも周術期合併症に関連するものであった。

・ 治験薬が投与された全被験者のうち，6 例（本剤が投与された 5 例及びプラセボのみ投与された 1 例）で悪性腫瘍が報告された。

  ・ 本剤が投与された 3 例に非メラノーマ性皮膚癌が報告された。いずれの被験者も過去にアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを使用しており，うち 2 例は診断時に免疫調節療法を併用していた。

  ・ 本剤が投与された 2 例に固形腫瘍が報告された。1 例は乳頭状腎細胞癌（90 mg q12w 群），1 例は結腸癌（90 mg q8w 群）であり，いずれも寛解維持試験の早期に診断された。

・ 本剤が投与された被験者に，アナフィラキシー又は遅発性の過敏症反応は認められなかった。

・ ベースライン後の血液学的検査値及び血液生化学検査値で最大グレード 1 以上の異常値が認められた被験者の割合に，両本剤群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。グレード 3 及びグレード 4 の血液学的検査値及び血液生化学検査値はまれであった。

医療資源利用及び医療経済

・ 44 週目までの潰瘍性大腸炎関連の入院及び手術は，プラセボ群と比較して本剤併合群で少なかった。

・ 44 週目の生産性 VAS の寛解維持試験ベースライン時からの変化は，両本剤群で改善が認められ，プラセボ群で悪化した。

・ 44 週目の本剤群の WPAI-GH の 4 つの質問における障害の割合は寛解維持試験ベースライン時から維持され，90 mg q8w 群では仕事の生産性への影響，全体的な仕事の生産性への影響及び日常活動への影響の質問で障害の割合の改善（減少）が認められた。プラセボ群では，WPAI-GH の 4 つの質問すべてにおいて悪化（増加）が認められた。

結論

・ 本試験（CNTO1275UCO3001 寛解維持試験）の結果より，本剤の静脈内単回投与による寛解導入療法で clinical response が得られた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の成人患者において，本剤 90 mg q12w 及び 90 mg q8w の皮下投与は，いずれも有効であることが一貫して明確に裏付けられた。

・ 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の成人患者における本剤 90 mg q12w 及び 90 mg q8w の皮下投与の忍容性は，44 週間にわたりおおむね良好であった。

・ 本試験の安全性及び有効性データより，本剤の皮下投与による寛解維持療法はベネフィットがリスクを上回ることが示された。

2.7.6.2.2 有害事象のデータ

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
Analysis Set: Safety Analysis Set	277	680	277	680
Total number of subjects with TEAEs	209 (75.5%)	445 (65.4%)	67 (24.2%)	135 (19.9%)
MedDRA SOC/preferred term				
感染症および寄生虫症	105 (37.9%)	227 (33.4%)	23 (8.3%)	41 (6.0%)
上咽頭炎	35 (12.6%)	87 (12.8%)	3 (1.1%)	12 (1.8%)
上気道感染	12 (4.3%)	28 (4.1%)	3 (1.1%)	8 (1.2%)
インフルエンザ	12 (4.3%)	27 (4.0%)	2 (0.7%)	4 (0.6%)
胃腸炎	5 (1.8%)	21 (3.1%)	0	1 (0.1%)
気管支炎	11 (4.0%)	17 (2.5%)	5 (1.8%)	1 (0.1%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)	14 (2.1%)	0	1 (0.1%)
尿路感染	4 (1.4%)	11 (1.6%)	0	2 (0.3%)
鼻炎	1 (0.4%)	8 (1.2%)	0	2 (0.3%)
咽頭炎	6 (2.2%)	7 (1.0%)	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	3 (1.1%)	7 (1.0%)	0	1 (0.1%)
口腔ヘルペス	2 (0.7%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
外陰腟真菌感染	1 (0.4%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
歯膿瘍	1 (0.4%)	4 (0.6%)	0	0
急性副鼻腔炎	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
膀胱炎	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
毛包炎	2 (0.7%)	3 (0.4%)	1 (0.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
帯状疱疹	3 (1.1%)	3 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.3%)
肺炎	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
扁桃炎	5 (1.8%)	3 (0.4%)	0	0
ウイルス性上気道感染	4 (1.4%)	3 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.1%)
肛門膿瘍	1 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 (1.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
結膜炎	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	2 (0.3%)	0	0
憩室炎	0	2 (0.3%)	0	0
耳感染	0	2 (0.3%)	0	0
蟯虫症	0	2 (0.3%)	0	0
皮膚真菌感染	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
せつ	0	2 (0.3%)	0	0
消化管感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
下気道感染	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
ライム病	0	2 (0.3%)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (0.3%)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
皮膚カンジダ	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
白癬感染	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
細菌性腟症	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性耳感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
丹毒	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
歯肉炎	0	1 (0.1%)	0	0
麦粒腫	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
咬傷感染	0	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
感染性大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
伝染性軟属腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.1%)	0	0
眼帯状疱疹	0	1 (0.1%)	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.1%)	0	0
歯周炎	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
百日咳	0	1 (0.1%)	0	0
咽頭扁桃炎	0	1 (0.1%)	0	0
歯髄炎	0	1 (0.1%)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.1%)	0	0
気道感染	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
細菌性気道感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
卵管炎	0	1 (0.1%)	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性気管気管支炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腟感染	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.1%)	0	0
虫垂炎	2 (0.7%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
眼感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ヘリコバクター感染	1 (0.4%)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.4%)	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	0	0	0
中耳炎	2 (0.7%)	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.4%)	0	0	0
耳下腺炎	1 (0.4%)	0	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
肺結核	1 (0.4%)	0	0	0
卵管卵巣炎	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4%)	0	0	0
癜風	1 (0.4%)	0	0	0
気管炎	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害	101 (36.5%)	168 (24.7%)	18 (6.5%)	23 (3.4%)
潰瘍性大腸炎	74 (26.7%)	68 (10.0%)	15 (5.4%)	10 (1.5%)
腹痛	6 (2.2%)	21 (3.1%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
下痢	3 (1.1%)	19 (2.8%)	0	2 (0.3%)
悪心	7 (2.5%)	15 (2.2%)	0	4 (0.6%)
鼓腸	3 (1.1%)	12 (1.8%)	1 (0.4%)	0
腹部膨満	3 (1.1%)	11 (1.6%)	0	1 (0.1%)
痔核	0	10 (1.5%)	0	0
消化不良	1 (0.4%)	8 (1.2%)	0	1 (0.1%)
大腸ポリープ	1 (0.4%)	7 (1.0%)	0	2 (0.3%)
嘔吐	5 (1.8%)	7 (1.0%)	0	1 (0.1%)
上腹部痛	3 (1.1%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
便秘	6 (2.2%)	4 (0.6%)	0	3 (0.4%)
小腸炎	2 (0.7%)	4 (0.6%)	0	0
胃炎	1 (0.4%)	4 (0.6%)	0	0
直腸ポリープ	0	3 (0.4%)	0	0
腹部不快感	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
下腹部痛	0	2 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
肛門失禁	0	2 (0.3%)	0	0
肛門直腸不快感	0	2 (0.3%)	0	0
便意切迫	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
食中毒	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
排便回数増加	0	2 (0.3%)	0	0
偽性ポリポーシス	0	2 (0.3%)	0	0
直腸出血	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0	0
歯痛	0	2 (0.3%)	0	0
肛門そう痒症	0	1 (0.1%)	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	0
大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
結腸異形成	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
齲歯	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
血性下痢	0	1 (0.1%)	0	0
憩室穿孔	0	1 (0.1%)	0	0
嚥下障害	0	1 (0.1%)	0	0
腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
腸膀胱瘻	0	1 (0.1%)	0	0
胃腸の炎症	0	1 (0.1%)	0	0
歯肉出血	0	1 (0.1%)	0	0
血便排泄	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血栓性痔核	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.1%)	0	0
腸癒痕	0	1 (0.1%)	0	0
大腸狭窄	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
口唇びらん	0	1 (0.1%)	0	0
腰ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
腸間膜線維症	0	1 (0.1%)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
粘液便	0	1 (0.1%)	0	0
食道炎	0	1 (0.1%)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
亜イレウス	0	1 (0.1%)	0	0
痔瘻	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
肛門直腸障害	1 (0.4%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (0.7%)	0	0	0
歯不快感	1 (0.4%)	0	0	0
十二指腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.4%)	0	0	0
歯周病	1 (0.4%)	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.4%)	0	0	0
埋伏歯	1 (0.4%)	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	42 (15.2%)	90 (13.2%)	5 (1.8%)	16 (2.4%)
関節痛	20 (7.2%)	41 (6.0%)	2 (0.7%)	11 (1.6%)
背部痛	9 (3.2%)	15 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
四肢痛	2 (0.7%)	10 (1.5%)	0	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	6 (0.9%)	0	1 (0.1%)
筋肉痛	4 (1.4%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
滑液包炎	0	4 (0.6%)	0	0
変形性関節症	1 (0.4%)	4 (0.6%)	0	0
関節炎	3 (1.1%)	3 (0.4%)	0	0
筋骨格硬直	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
頚部痛	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
骨端症	0	2 (0.3%)	0	0
腱炎	0	2 (0.3%)	0	0
弾発指	0	2 (0.3%)	0	0
強直性脊椎炎	0	1 (0.1%)	0	0
肋軟骨炎	0	1 (0.1%)	0	0
側腹部痛	0	1 (0.1%)	0	0
椎間板突出	0	1 (0.1%)	0	0
関節腫脹	2 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
筋痙縮	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格不快感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
骨炎	0	1 (0.1%)	0	0
骨減少症	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
関節周囲炎	0	1 (0.1%)	0	0
足底筋膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.1%)	0	0
側弯症	0	1 (0.1%)	0	0
変形性脊椎症	0	1 (0.1%)	0	0
骨壊死	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	1 (0.4%)	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	37 (13.4%)	74 (10.9%)	8 (2.9%)	28 (4.1%)
発疹	7 (2.5%)	14 (2.1%)	2 (0.7%)	7 (1.0%)
脱毛症	2 (0.7%)	7 (1.0%)	0	3 (0.4%)
皮膚乾燥	2 (0.7%)	7 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
ざ瘡	4 (1.4%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
寝汗	5 (1.8%)	5 (0.7%)	0	1 (0.1%)
皮膚炎	0	4 (0.6%)	0	0
湿疹	6 (2.2%)	4 (0.6%)	1 (0.4%)	0
そう痒症	6 (2.2%)	4 (0.6%)	2 (0.7%)	4 (0.6%)
乾癬	1 (0.4%)	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	4 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
全身性皮疹	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
蕁麻疹	5 (1.8%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
汗腺炎	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
多汗症	0	2 (0.3%)	0	0
全身性そう痒症	0	2 (0.3%)	0	0
小水疱性皮疹	0	2 (0.3%)	0	0
尋常性白斑	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
集簇性ざ瘡	0	1 (0.1%)	0	0
光線角化症	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0
水疱性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
接触皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0
斑状出血	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.1%)	0	0
貨幣状湿疹	0	1 (0.1%)	0	0
扁平苔癬	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
後天性リポジストロフィー	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
光線過敏性反応	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
斑状皮疹	0	1 (0.1%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
丘疹性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
酒さ	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚変色	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚色素減少	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚刺激	0	1 (0.1%)	0	0
嚢胞性ざ瘡	1 (0.4%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.4%)	0	0	0
丘疹	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	0
口囲皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
色素沈着障害	1 (0.4%)	0	0	0
黄色板腫	1 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (9.7%)	64 (9.4%)	8 (2.9%)	23 (3.4%)
発熱	11 (4.0%)	16 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.3%)
疲労	6 (2.2%)	15 (2.2%)	1 (0.4%)	5 (0.7%)
注射部位紅斑	0	8 (1.2%)	0	7 (1.0%)
無力症	4 (1.4%)	7 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	7 (1.0%)	0	3 (0.4%)
悪寒	1 (0.4%)	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.4%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
末梢腫脹	0	3 (0.4%)	0	0
倦怠感	0	2 (0.3%)	0	0
非心臓性胸痛	0	2 (0.3%)	0	0
熱感	0	1 (0.1%)	0	0
低体温	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位内出血	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位硬結	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
注射部位疼痛	1 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
注射部位発疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
疼痛	0	1 (0.1%)	0	0
製品不耐性	0	1 (0.1%)	0	0
偽ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0
胸痛	1 (0.4%)	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
炎症	1 (0.4%)	0	0	0
異物感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
神経系障害	21 (7.6%)	61 (9.0%)	4 (1.4%)	11 (1.6%)
頭痛	9 (3.2%)	40 (5.9%)	1 (0.4%)	9 (1.3%)
片頭痛	0	7 (1.0%)	0	0
浮動性めまい	0	5 (0.7%)	0	0
感覚鈍麻	3 (1.1%)	3 (0.4%)	1 (0.4%)	0
錯感覚	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腕神経叢障害	0	1 (0.1%)	0	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
群発頭痛	0	1 (0.1%)	0	0
頚頭蓋症候群	0	1 (0.1%)	0	0
異常感覚	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
単麻痺	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経圧迫	0	1 (0.1%)	0	0
神経痛	0	1 (0.1%)	0	0
失神寸前の状態	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.1%)	0	0
睡眠不足	0	1 (0.1%)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4%)	0	0	0
注意力障害	1 (0.4%)	0	0	0
体位性めまい	2 (0.7%)	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.4%)	0	0	0
頭部不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
振戦	1 (0.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	36 (13.0%)	53 (7.8%)	9 (3.2%)	13 (1.9%)
貧血	18 (6.5%)	29 (4.3%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
白血球減少症	8 (2.9%)	11 (1.6%)	5 (1.8%)	6 (0.9%)
好中球減少症	5 (1.8%)	8 (1.2%)	3 (1.1%)	6 (0.9%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	6 (0.9%)	0	0
リンパ球減少症	8 (2.9%)	5 (0.7%)	4 (1.4%)	3 (0.4%)
白血球増加症	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
リンパ球増加症	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
好中球増加症	1 (0.4%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血小板減少症	0	2 (0.3%)	0	0
好酸球増加症	0	1 (0.1%)	0	0
脾腫	0	1 (0.1%)	0	0
血小板増加症	0	1 (0.1%)	0	0
低色素性貧血	1 (0.4%)	0	0	0
単球減少症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
臨床検査	27 (9.7%)	51 (7.5%)	7 (2.5%)	19 (2.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.5%)	16 (2.4%)	2 (0.7%)	7 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.2%)	15 (2.2%)	2 (0.7%)	7 (1.0%)
白血球数減少	6 (2.2%)	7 (1.0%)	3 (1.1%)	3 (0.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	5 (0.7%)	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	3 (1.1%)	4 (0.6%)	0	0
リンパ球数減少	3 (1.1%)	4 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中リン減少	2 (0.7%)	3 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
ヘマトクリット減少	1 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
リンパ球形態異常	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
好中球数減少	2 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.1%)
好中球数増加	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
体重減少	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
血中ビリルビン増加	1 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.1%)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.1%)	0	0
血中カリウム減少	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	1 (0.1%)	0	0
血中尿素増加	0	1 (0.1%)	0	0
血中尿酸増加	0	1 (0.1%)	0	0
好酸球数増加	0	1 (0.1%)	0	0
心拍数不整	0	1 (0.1%)	0	0
組織学的検査異常	0	1 (0.1%)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.1%)	0	0
単球数異常	0	1 (0.1%)	0	0
血小板数増加	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
赤血球数減少	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
血清フェリチン減少	0	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
体重増加	0	1 (0.1%)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.4%)	0	0	0
血中ナトリウム減少	2 (0.7%)	0	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.4%)	0	0	0
血中テストステロン増加	1 (0.4%)	0	0	0
骨髄球数増加	1 (0.4%)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	1 (0.4%)	0	0	0
白血球数増加	3 (1.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (6.9%)	49 (7.2%)	2 (0.7%)	6 (0.9%)
咳嗽	9 (3.2%)	14 (2.1%)	0	3 (0.4%)
口腔咽頭痛	4 (1.4%)	14 (2.1%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)
鼻閉	0	4 (0.6%)	0	0
湿性咳嗽	0	3 (0.4%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	3 (0.4%)	0	0
カタル	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0	0
労作性呼吸困難	0	2 (0.3%)	0	0
鼻漏	3 (1.1%)	2 (0.3%)	0	0
副鼻腔うっ血	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
急性呼吸不全	0	1 (0.1%)	0	0
喘息	3 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.1%)	0	0
発声障害	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸困難	0	1 (0.1%)	0	0
鼻出血	0	1 (0.1%)	0	0
過換気	0	1 (0.1%)	0	0
咽頭の炎症	0	1 (0.1%)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.1%)	0	0
下気道うっ血	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.5%)	36 (5.3%)	0	1 (0.1%)
挫傷	0	7 (1.0%)	0	1 (0.1%)
節足動物咬傷	0	3 (0.4%)	0	0
関節脱臼	0	2 (0.3%)	0	0
外傷後頚部症候群	0	2 (0.3%)	0	0
肋骨骨折	0	2 (0.3%)	0	0
アルコール中毒	0	1 (0.1%)	0	0
吻合部漏出	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
軟骨損傷	0	1 (0.1%)	0	0
角膜擦過傷	0	1 (0.1%)	0	0
上顆炎	0	1 (0.1%)	0	0
転倒	0	1 (0.1%)	0	0
熱中症	0	1 (0.1%)	0	0
熱射病	0	1 (0.1%)	0	0
股関節部骨折	0	1 (0.1%)	0	0
注入に伴う反応	0	1 (0.1%)	0	0
関節損傷	0	1 (0.1%)	0	0
裂傷	0	1 (0.1%)	0	0
靭帯損傷	0	1 (0.1%)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
四肢損傷	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腰椎骨折	0	1 (0.1%)	0	0
半月板損傷	0	1 (0.1%)	0	0
肉離れ	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
処置による出血	0	1 (0.1%)	0	0
処置による疼痛	0	1 (0.1%)	0	0
橈骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0
サンバーン	0	1 (0.1%)	0	0
腱損傷	0	1 (0.1%)	0	0
熱傷	0	1 (0.1%)	0	0
歯の完全脱臼	0	1 (0.1%)	0	0
脳振盪	1 (0.4%)	0	0	0
顔面損傷	1 (0.4%)	0	0	0
上腕骨骨折	1 (0.4%)	0	0	0
損傷	1 (0.4%)	0	0	0
処置による悪心	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.4%)	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (5.1%)	24 (3.5%)	4 (1.4%)	6 (0.9%)
低カリウム血症	2 (0.7%)	7 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
低リン酸血症	3 (1.1%)	5 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (0.4%)
脱水	0	2 (0.3%)	0	0
痛風	0	2 (0.3%)	0	0
鉄欠乏	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0	0
異常体重減少	1 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	0
食欲減退	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高カルシウム血症	0	1 (0.1%)	0	0
高コレステロール血症	0	1 (0.1%)	0	0
低カルシウム血症	0	1 (0.1%)	0	0
ラクトース不耐性	0	1 (0.1%)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
糖尿病	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.4%)	0	0	0
耐糖能障害	1 (0.4%)	0	0	0
高脂血症	1 (0.4%)	0	0	0
低血糖	1 (0.4%)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.4%)	0	0	0
精神障害	15 (5.4%)	19 (2.8%)	0	2 (0.3%)
不眠症	4 (1.4%)	7 (1.0%)	0	0
不安	6 (2.2%)	5 (0.7%)	0	0
うつ病	3 (1.1%)	3 (0.4%)	0	0
抑うつ気分	1 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.1%)	0	0
リビドー亢進	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
パニック発作	0	1 (0.1%)	0	0
心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.1%)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.1%)	0	0
ストレス	0	1 (0.1%)	0	0
錯乱状態	1 (0.4%)	0	0	0
眼障害	12 (4.3%)	16 (2.4%)	2 (0.7%)	0
白内障	2 (0.7%)	6 (0.9%)	0	0
眼の炎症	0	2 (0.3%)	0	0
眼そう痒症	0	2 (0.3%)	0	0
網膜剥離	0	2 (0.3%)	0	0
眼瞼炎	0	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
上強膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
眼刺激	0	1 (0.1%)	0	0
虹彩炎	0	1 (0.1%)	0	0
流涙増加	0	1 (0.1%)	0	0
眼充血	0	1 (0.1%)	0	0
強膜出血	1 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.4%)	0
視力障害	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
眼精疲労	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性眼瞼炎	1 (0.4%)	0	0	0
結膜出血	1 (0.4%)	0	0	0
眼乾燥	1 (0.4%)	0	0	0
黄斑線維症	1 (0.4%)	0	0	0
視神経障害	1 (0.4%)	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
霧視	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）	3 (1.1%)	14 (2.1%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
扁平上皮癌	0	2 (0.3%)	0	0
子宮平滑筋腫	0	2 (0.3%)	0	0
肛門性器疣贅	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
基底細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0
大腸腺腫	0	1 (0.1%)	0	0
結腸癌	0	1 (0.1%)	0	0
血管腫	0	1 (0.1%)	0	0
肝臓血管腫	0	1 (0.1%)	0	0
乳管内乳頭腫	0	1 (0.1%)	0	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.1%)	0	0
乳頭状腎細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0
直腸腺腫	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.1%)	0	0
胃腸管腺腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
卵巣腺腫	1 (0.4%)	0	0	0
精巣癌	1 (0.4%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (2.2%)	14 (2.1%)	0	0
月経困難症	0	2 (0.3%)	0	0
閉経期症状	0	2 (0.3%)	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.1%)	0	0
乳房分泌	0	1 (0.1%)	0	0
乳房痛	0	1 (0.1%)	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.1%)	0	0
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0
女性化乳房	0	1 (0.1%)	0	0
月経過多	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
骨盤底筋力低下	0	1 (0.1%)	0	0
骨盤痛	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
精巣痛	0	1 (0.1%)	0	0
腟出血	0	1 (0.1%)	0	0
乳房腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
不規則月経	1 (0.4%)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.4%)	0	0	0
前立腺異形成	1 (0.4%)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
腎および尿路障害	4 (1.4%)	13 (1.9%)	0	2 (0.3%)
腎結石症	1 (0.4%)	4 (0.6%)	0	0
排尿困難	1 (0.4%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
水腎症	0	2 (0.3%)	0	0
尿管結石症	0	2 (0.3%)	0	0
尿路結石	0	1 (0.1%)	0	0
多尿	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腎仙痛	0	1 (0.1%)	0	0
尿失禁	0	1 (0.1%)	0	0
尿閉	0	1 (0.1%)	0	0
急性腎障害	1 (0.4%)	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害	6 (2.2%)	13 (1.9%)	0	1 (0.1%)
高血圧	1 (0.4%)	9 (1.3%)	0	1 (0.1%)
血腫	0	1 (0.1%)	0	0
ほてり	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
血栓症	0	1 (0.1%)	0	0
静脈瘤	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
出血	1 (0.4%)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.4%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4%)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	3 (1.1%)	12 (1.8%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
頻脈	1 (0.4%)	4 (0.6%)	1 (0.4%)	0
不整脈	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
動悸	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
心膜炎	0	2 (0.3%)	0	0
狭心症	0	1 (0.1%)	0	0
心房細動	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
左房拡張	0	1 (0.1%)	0	0
左室拡張	0	1 (0.1%)	0	0
左室機能不全	0	1 (0.1%)	0	0
左室肥大	0	1 (0.1%)	0	0
右房拡張	0	1 (0.1%)	0	0
心停止	1 (0.4%)	0	0	0
心不全	1 (0.4%)	0	0	0
耳および迷路障害	4 (1.4%)	9 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
回転性めまい	1 (0.4%)	6 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
耳痛	0	2 (0.3%)	0	0
耳垢分泌過多	0	1 (0.1%)	0	0
感音性難聴	1 (0.4%)	0	0	0
突発性難聴	1 (0.4%)	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害	3 (1.1%)	9 (1.3%)	0	0
季節性アレルギー	2 (0.7%)	4 (0.6%)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0
造影剤アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0
薬物過敏症	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
粉塵アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0
肝胆道系障害	5 (1.8%)	4 (0.6%)	0	0
脂肪肝	3 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0
肝毒性	0	1 (0.1%)	0	0
肝障害	0	1 (0.1%)	0	0
門脈血栓症	0	1 (0.1%)	0	0

表 2.7.6.2-1 44 週目までの有害事象の発現割合（すべての有害事象／治験薬と関連性がある有害事象）寛解維持試験で治験薬を投与された被験者（続き）

	All TEAEs		Reasonably related TEAEs	
	Placebo [a]	Ustekinumab	Placebo [a]	Ustekinumab
肝機能異常	2 (0.7%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)
自然流産	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
妊娠	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
予定外妊娠	0	1 (0.1%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
嚢胞性リンパ管腫	0	1 (0.1%)	0	0
ジルベール症候群	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚奇形	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
社会環境	0	2 (0.3%)	0	0
パートナーの妊娠	0	1 (0.1%)	0	0
歩行障害者	0	1 (0.1%)	0	0
内分泌障害	4 (1.4%)	1 (0.1%)	0	0
甲状腺腫	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (0.7%)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.1%)	0	0
腹壁形成	0	1 (0.1%)	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

[TCAE11B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TCAE11B.SAS] 19NOV2018, 02:56

2.7.6.2.3 個別症例詳細

日本人に発現した重篤な有害事象 4 例の詳細を，被験者ごとに以下に示す。

Subject CNTO1275UCO3001-A96-JP00007-[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

SAE

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

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
同年* -10-15 (153)	潰瘍性大腸炎 (WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -12-01 (200)

■ Other Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
翌年* -02-06 (267)	発熱 (FEVER)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	翌年* -02-07 (268)
翌年* -02-10 (271)	頚部痛 (NECK PAIN)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	翌年* -02-22 (283)
翌年* -02-15 (276)	貧血 (ANEMIA)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	翌年* -03-22 (311)

■ Laboratory Chemistry

No Laboratory Chemistry reported

■ Baseline Demographic Information

□ Age (years): 2[redacted]
□ Sex: Male
□ Weight (kg): 5[redacted].3
□ Race: Asian
□ Date of birth: [redacted]-06-20
□ Height (cm): 1[redacted].2

■ Induction Treatment Group

□ Induction study: CNTO1275UCO3001

□ Randomized treatment group: Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)

□ Actual treatment group: Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)

□ Subject treated at week 8: N

■ Maintenance Treatment Group

□ Actual treatment group: Responders to ustekinumab IV induction - Ustekinumab 90 mg SC q8w

■ Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Route	Dose
WEEK 0 INDUCTION	同年* -05-16	1	USTEKINUMAB	IV	260 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	同年* -07-13	59	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	同年* -09-02	110	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	同年* -09-28	136	PLACEBO	SC	0 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	同年* -10-27	165	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	同年* -12-20	219	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	翌年* -02-15	276	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	翌年* -03-22	311	PLACEBO	SC	0 mg

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Route	Dose
WEEK 40 MAINTENANCE	翌年* -04-26	346	USTEKINUMAB	SC	90 mg

■ Induction Disposition

□ Did the subject terminate study participation before or at week 8?: N

□ Did the subject terminate study participation before or at week 16?: N

□ Did the subject enter maintenance?: Y

□ If subject did not enter maintenance, did they complete safety follow-up?: -

■ 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

■ Induction Baseline UC History

□ Date of diagnosis: [redacted]

□ Disease duration: [redacted]years

□ Mayo score: 9

□ Extent of disease: Limited to left side of colon

□ Bio-failure: Y

□ List of biologics patient has been documented to have failed: Infliximab

■ Concomitant UC Disease-Related Surgeries

No Concomitant UC Disease-Related Surgeries reported

■ Concomitant Steroids

No Concomitant Steroids reported

■ Concomitant Immunomodulators

Visit	Drug	Dose
WEEK 0 INDUCTION	AZATHIOPRINE	50 mg

■ Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
LYO-DIAMIN	同年* -10-28	同年* -11-07	INTRAVENOUS DRIP
PARACETAMOL	同年* -11-09	同年* -11-09	ORAL
PARACETAMOL	同年* -11-13	同年* -11-13	ORAL
FERROUS SODIUM CITRATE	翌年* -02-15	翌年* -03-22	ORAL

■ NARRATIVE TEXT

The subject received his induction dose of intravenous ustekinumab (~6 mg/kg group) on 16 May 同年*. The subject was in clinical response at induction Week 8 and subsequently entered the maintenance study, receiving subcutaneous ustekinumab 90 mg once every 8 weeks starting on 13 Jul 同年*.

Medical history mentioned in the CIOMS report included reflux esophagitis and insomnia.

SAE: Worsening of ulcerative colitis (Study Day 153)

According to the CIOMS report, on 15 Oct 同年*, the subject developed abdominal pain and increased stool frequency; an event of worsening of ulcerative colitis was diagnosed. At the maintenance Week 16 visit on 27 Oct 同年*, the

subject was found to have met clinical flare criteria. The subject underwent endoscopy the same day with moderately active ulcerative colitis found in the sigmoid colon and rectum (more severe than endoscopy findings in Jul 同年*). The subject was then hospitalized on 28 Oct 同年* for bowel rest and intravenous fluids. Laboratory, electrocardiograph, and chest radiograph results were considered within normal limits. On 01 Dec 2016, the subject recovered from the event of worsening of ulcerative colitis and was discharged.

Subject CNTO1275UCO3001-A96-JP00022-[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

SAE

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

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
同年* -06-14 (58)	小腸炎 (ACUTE ENTERITIS)	Y	MODERATE/ DOUBTFUL	Y/ Y	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-16 (60)

■ Other Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
同年* -12-23 (250)	上咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	翌年* -01-20 (278)

■ Laboratory Chemistry

No Laboratory Chemistry reported

■ Baseline Demographic Information

- □ Age (years): 3[redacted]
- □ Sex: Female
- □ Weight (kg): 7[redacted].6
- □ Race: Asian
- □ Date of birth:[redacted]-08-10
- □ Height (cm): 1[redacted]

■ Induction Treatment Group

- □ Induction study: CNTO1275UCO3001
- □ Randomized treatment group: Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)
- □ Actual treatment group: Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)
- □ Subject treated at week 8: N

■ Maintenance Treatment Group

- □ Actual treatment group: Responders to ustekinumab IV induction - Ustekinumab 90 mg SC q12w

■ Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Route	Dose
WEEK 0 INDUCTION	同年* -04-18	1	USTEKINUMAB	IV	390 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	同年* -06-13	57	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	同年* -08-12	117	PLACEBO	SC	0 mg
WEEK 12 MAINTENANCE	同年* -09-10	146	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 16 MAINTENANCE	同年* -10-11	177	PLACEBO	SC	0 mg
WEEK 24 MAINTENANCE	同年* -12-03	230	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 32 MAINTENANCE	翌年* -01-27	285	PLACEBO	SC	0 mg
WEEK 36 MAINTENANCE	翌年* -02-25	314	USTEKINUMAB	SC	90 mg
WEEK 40 MAINTENANCE	翌年* -03-25	342	PLACEBO	SC	0 mg

■ Induction Disposition

- □ Did the subject terminate study participation before or at week 8?: N
- □ Did the subject terminate study participation before or at week 16?: N
- □ Did the subject enter maintenance?: Y
- □ If subject did not enter maintenance, did they complete safety follow-up?: -

■ 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

■ Induction Baseline UC History

□ Date of diagnosis: [redacted]

□ Disease duration: [redacted] years

□ Mayo score: 10

□ Extent of disease: Extensive

□ Bio-failure: Y

□ List of biologics patient has been documented to have failed: Adalimumab

■ Concomitant UC Disease-Related Surgeries

No Concomitant UC Disease-Related Surgeries reported

■ Concomitant Steroids

Visit	Drug	Reason	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0 INDUCTION	PREDNISOLONE	-	10 mg	10 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	TAPERING	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	TAPERING	5 mg	5 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	TAPERING	2.5 mg	2.5 mg
WEEK 28 MAINTENANCE	HYDROCORTISONE	OTHER	2 g	-

■ Concomitant Immunomodulators

No Concomitant Immunomodulators reported

■ Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
ACETOKEEP 3G	同年* -06-14	同年* -06-16	INTRAVENOUS DRIP
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM BICARBONATE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
MORNIFLUMATE	同年* -06-14	同年* -06-16	INTRAVENOUS DRIP
PARENTERAL	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
VITAMEDIN INTRAVENOUS	同年* -06-14	同年* -06-16	INTRAVENOUS DRIP
VEEN D	同年* -06-15	同年* -06-16	INTRAVENOUS DRIP
PA	同年* -12-26	翌年* -01-02	ORAL

■ NARRATIVE TEXT

The subject received her induction dose of intravenous ustekinumab (~6 mg/kg group) on 18 Apr 同年*. The subject was in clinical response at induction Week 8 and subsequently entered the maintenance study, receiving subcutaneous ustekinumab 90 mg once every 12 weeks starting on 13 Jun 同年*.

SAE: Enteritis (Study Day 58)

According to the CIOMS report, on 11 Jun 同年*, the subject reported abdominal pain. The abdominal pain was still present at the induction Week 8 visit on 13 Jun 同年*, where a sigmoidoscopy showed anal stenosis and mild inflammation of the rectum. On 14 Jun 同年*, the subject developed uncontrolled upper abdominal pain and she was hospitalized that day. A computerized tomography angiography showed edema of the sigmoid colon and small

intestine. On 15 Jun 同年* an endoscopy showed chronic gastritis and the abdominal pain resolved that day. On 16 Jun 同年*, a stool analysis was positive for *Clostridium difficile* antigen, but was negative for toxin. The subject was ultimately diagnosed with acute enteritis, which was considered as an infection by the investigator. The subject had received treatment with flomoxef and intravenous fluid. On 16 Jun 同年*, the event of enteritis was resolved and the subject was discharged.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject CNTO1275UCO3001-A96-JP00024-[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

SAE

Malignancy

Discontinuation of study agent due to an AE

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

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
同年* -03-31 (59)	結腸癌 (COLON CANCER)	Y	SEVERE/ NOT RELATED	N/ NA	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-24 (144)
同年* -05-23 (112)	皮膚炎 (DERMATITIS AROUND STOMA)	Y	MODERATE/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-24 (144)

■ Other Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
同年* -02-02 (2)	上咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ POSSIBLE	Y/ N	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -02-20 (20)
同年* -05-17 (106)	悪寒 (SHIVERING)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -05-17 (106)
同年* -05-18 (107)	そう痒性皮疹 (RASH PRURITIC)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-24 (144)
同年* -05-20 (109)	末梢腫脹 (SWELLING OF LEFT FOREARM)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -05-21 (110)
同年* -05-21 (110)	頭痛 (HEADACHE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-19 (139)
同年* -05-22 (111)	悪心 (QUEASY)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -05-24 (113)
同年* -05-24 (113)	造影剤アレルギー (ALLERGIC REACTION OF CT CONTRAST DYE)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -05-24 (113)
同年* -05-24 (113)	門脈血栓症 (PORTAL THROMBOSIS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	Ongoing -
同年* -06-02 (122)	悪心 (QUEASY)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-02 (122)
同年* -06-03 (123)	上咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-05 (125)
同年* -06-16 (136)	上咽頭炎 (COMMON COLD)	MILD/ NOT RELATED	Y/ N	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-19 (139)
同年* -06-17 (137)	皮膚炎 (DERMATITIS AROUND ANUS)	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Ongoing -

■ Laboratory Chemistry

No Laboratory Chemistry reported

■ Baseline Demographic Information

- □ Age (years): 4[redacted]
- □ Sex: Female
- □ Weight (kg): 7[redacted].5
- □ Race: Asian
- □ Date of birth: [redacted]-08-17
- □ Height (cm): 1[redacted].3

■ Induction Treatment Group

□ Induction study: CNTO1275UCO3001

□ Randomized treatment group: Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)

□ Actual treatment group: Ustekinumab 6 mg/kg IV (I-0)

□ Subject treated at week 8: N

■ Maintenance Treatment Group

□ Actual treatment group: Responders to ustekinumab IV induction - Ustekinumab 90 mg SC q8w

■ Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Route	Dose
WEEK 0 INDUCTION	同年* -02-01	1	USTEKINUMAB	IV	390 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	同年* -03-30	58	USTEKINUMAB	SC	90 mg

■ Induction Disposition

□ Did the subject terminate study participation before or at week 8?: N

□ Did the subject terminate study participation before or at week 16?: Y

□ Did the subject enter maintenance?: Y

□ If subject did not enter maintenance, did they complete safety follow-up?: -

■ 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?: N

■ Induction Baseline UC History

□ Date of diagnosis: [redacted]

□ Disease duration: [redacted] years

□ Mayo score: 10

□ Extent of disease: Limited to left side of colon

□ Bio-failure: Y

□ List of biologics patient has been documented to have failed: Infliximab

■ Concomitant UC Disease-Related Surgeries

Surgery	Date
BIOPSY	同年* -03-29

■ Concomitant Steroids

Visit	Drug	Reason	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0 INDUCTION	PREDNISOLONE	-	10 mg	20 mg
EARLY TERM MAINTENANCE	PREDNISOLONE	TAPERING	15 mg	15 mg

■ Concomitant Immunomodulators

No Concomitant Immunomodulators reported

■ Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
PA	同年* -02-02	同年* -02-20	ORAL
MAGNESIUM CITRATE	同年* -05-16	同年* - 05-16	ORAL

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
SODIUM PICOSULFATE	同年* -05-16	同年* -05-16	ORAL
PARACETAMOL	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS BOLUS
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-21	OTHER
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	OTHER
SODIUM BICARBONATE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
EPINEPHRINE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS BOLUS
PROPOFOL	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
ROCURONIUM BROMIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS BOLUS
FENTANYL	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
GLYCEROL	同年* -05-17	同年* -05-17	RECTAL
HEPARIN SODIUM	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRA-ABDOMINAL
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS BOLUS
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS BOLUS
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
LIDOCAINE	同年* -05-17	同年* -05-17	OTHER
MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	OTHER
MORPHINE HYDROCHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-21	OTHER
PETHILORFAN /00152701/	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
PHYSIO 140	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS BOLUS
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS BOLUS
SOLACET F	同年* -05-17	同年* -05-18	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
DESFLURANE	同年* -05-17	同年* -05-17	RESPIRATORY (INHALATION)
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
HETASTARCH	同年* -05-17	同年* -05-17	INTRAVENOUS DRIP
LIDOCAINE	同年* -05-17	同年* -05-17	TOPICAL
GLUCOSE	同年* -05-18	同年* -05-23	INTRAVENOUS DRIP
HEPARIN SODIUM	同年* -05-18	同年* -05-23	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-18	同年* -05-18	INTRAVENOUS BOLUS
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	同年* -05-18	同年* -05-18	INTRAVENOUS BOLUS
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	同年* -05-18	同年* -05-20	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-19	同年* -05-19	INTRAVENOUS BOLUS
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-19	同年* -05-19	INTRAVENOUS BOLUS
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	同年* -05-19	同年* -05-19	INTRAVENOUS BOLUS
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-20	同年* -05-20	INTRAVENOUS
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	同年* -05-20	同年* -05-20	INTRAVENOUS BOLUS
LOXOPROFEN SODIUM	同年* -05-21	同年* -05-22	ORAL
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	同年* -05-21	同年* -05-21	INTRAVENOUS DRIP
CELECOXIB	同年* -05-22	同年* -06-08	ORAL
SODIUM CHLORIDE	同年* -05-22	同年* -05-24	INTRAVENOUS BOLUS
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	同年* -05-22	同年* -05-24	INTRAVENOUS BOLUS
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	同年* -05-22	同年* -05-24	INTRAVENOUS DRIP
HEPARIN SODIUM	同年* -05-24	同年* -05-26	INTRAVENOUS DRIP
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	同年* -05-24	同年* -05-24	INTRAVENOUS BOLUS

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
SOLACET F	同年* -05-24	同年* -05-26	INTRAVENOUS DRIP
STRONG NEO-MINOPHAGEN C	同年* -05-24	同年* -05-24	INTRAVENOUS BOLUS
EDOXABAN TOSILATE	同年* -05-26	同年* -06-12	ORAL
VALISONE-G	同年* -05-29	同年* -06-06	TOPICAL
PREDNISOLONE	同年* -05-31	同年* -06-06	ORAL
PA	同年* -06-03	同年* -06-05	ORAL
LOXOPROFEN SODIUM	同年* -06-04	同年* -06-05	TOPICAL
PA	同年* -06-06	同年* -06-13	ORAL
PARACETAMOL	同年* -06-14	同年* -06-18	INTRAVENOUS BOLUS
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-14	TOPICAL
SUGAMMADEX SODIUM	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
PROPOFOL	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
ROCURONIUM BROMIDE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS BOLUS
FENTANYL	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM CHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRA-ABDOMINAL
SODIUM CHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS BOLUS
SODIUM CHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-17	OTHER
MORPHINE HYDROCHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-17	OTHER
PHYSIO 140	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
FLURBIPROFEN AXETIL	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS BOLUS
SOLACET F	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	同年* -06-14	同年* -06-14	INTRAVENOUS DRIP
HEPARIN SODIUM	同年* -06-15	同年* -06-17	INTRAVENOUS DRIP
SODIUM CHLORIDE	同年* -06-15	同年* -06-17	INTRAVENOUS DRIP
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	同年* -06-15	同年* -06-17	INTRAVENOUS DRIP
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	同年* -06-16	同年* -06-24	TOPICAL
SODIUM CHLORIDE	同年* -06-16	同年* -06-16	INTRAVENOUS BOLUS
FLURBIPROFEN AXETIL	同年* -06-16	同年* -06-16	INTRAVENOUS BOLUS
WHITE SOFT PARAFFIN	同年* -06-17	-	TOPICAL
HEPARIN SODIUM	同年* -06-18	同年* -06-18	INTRAVENOUS BOLUS
EDOXABAN TOSILATE	同年* -06-18	-	ORAL
PA	同年* -06-18	同年* -06-19	ORAL
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	同年* -06-18	同年* -06-18	INTRAVENOUS DRIP
PARACETAMOL	同年* -06-19	-	ORAL
CELECOXIB	同年* -06-19	同年* -06-24	ORAL
VALISONE-G	同年* -06-19	-	TOPICAL
POSTERISAN F	同年* -06-23	-	TOPICAL
CELECOXIB	同年* -06-25	-	ORAL

■ NARRATIVE TEXT

The subject received her induction dose of intravenous ustekinumab (~6 mg/kg group) on 01 Feb 同年*. The subject was in clinical response at induction Week 8 and subsequently entered the maintenance study, receiving subcutaneous ustekinumab 90 mg once every 8 weeks starting on 30 Mar 同年*.

Medical history mentioned in the CIOMS report included hand eczema.

SAE/Event of interest/Malignancy/Discontinuation of study agent due to an AE: Colon cancer (Study Day 59)

According to the CIOMS report, on 29 Mar 同年*, histology results of biopsy samples taken from 4 sites during the induction Week 8 endoscopy revealed tubulovillous adenomas of various sizes with moderate to advanced atypia, but part of the epithelium was associated with moderately differentiated tubular adenocarcinoma in which glands had fused irregularly and grown. The endoscopy had revealed decreased visibility of blood vessels with no erosion or bleeding in the descending colon. In the sigmoid colon to the rectum, there was scattered erosion with no easy bleeding and improved redness. A semi-circumferential discolored lesion was found 45 cm from the descending colon. The lesion had a villous surface structure with a well-defined area surrounding the lesion but evaluation was poor. The lesion appeared in a region with strong inflammation and a dysplasia associated lesion or mass was suspected.

On 31 Mar 同年*, the subject was diagnosed with colon cancer confirmed by the biopsy results and endoscopy. Treatment with the study drug was discontinued due to the event of colon cancer, with the last dose received on 30 Mar 同年*.

On 18 Apr 同年*, a lower endoscopy showed the previously known discolored flat elevated lesion (identified in biopsy as adenocarcinoma). The lesion surroundings were non-neoplastic. On 25 Apr 同年*, biopsy results of the large intestinal mucosa sample showed regeneration in the superficial epithelium, and immunohistochemistry results revealed a low-grade atypical metaplasia.

On 26 Apr 同年*, further examination revealed dysplasia associated lesion or mass (stage 3/4) with a distinct border in the sigmoid colon and no sclerotic findings. Barium imaging was performed and a coarse area in the mucosa around the splenic flexure, suggestive of lesions, was seen. Irregular small protrusions with indistinct borders were seen inside as well as several biopsy scars in the surroundings. No distinct findings of sclerosis were noted.

On 27 Apr 同年*, a computed tomography (CT) scan of the trunk showed no significant lymph nodes and no distant metastasis were observed in the liver, kidneys, or lungs.

On 15 May 同年*, the subject was hospitalized. and, on 17 May 同年* the subject underwent a total colectomy with descending colon lymph node dissection, ileal pouch anal anastomosis surgery, and an ileal colostomy with double orifices was performed. Pathology confirmed carcinoma in situ with no metastases to lymph nodes. No additional treatment was reported as required.

On 18 May 同年*, D-dimer was elevated (value not provided) and the subject was started with heparin. On 24 May 同年*, both hepatic enzymes and D-dimer (values not provided) had increased and a CT scan was performed, which revealed thrombosis involving the inferior mesenteric vein, superior mesenteric vein, and portal vein. The dose of heparin was increased, and, on 31 May 同年*, a repeat CT scan showed reduced thrombosis.

SAE: Dermatitis (Study Day 112)

On 19 May 同年*, stoma care was started; however, on 23 May 同年*, epidermal detachment appeared around the stoma.

On 04 Jun 同年* hospitalization was prolonged because of worsening of dermatitis around the stoma and the stoma was not established. On 08 Jun 同年*, a barium enema showed no abnormality and a pouch contrast radiograph showed no anastomotic leakage. On 21 Jun 同年*, although there was serosanguineous drainage, there were no signs of infection.

On 24 Jun 同年*, the subject was discharged due to satisfactory progress and she had recovered from the events of colon cancer and dermatitis around the stoma.

Subject CNTO1275UCO3001-A96-JP00025-[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

SAE

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

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	SAE	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
同年* -05-24 (140)	直腸腺腫 (EPITHELIAL ADENOMATOUS LESION(RECTAL))	Y	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -06-03 (150)

■ Other Adverse Events

Start date (Study day)	Preferred Term (Verbatim Term)	Intensity/ Relatedness	Inf/ Trt?	Action Taken/ Outcome	End date (Study day)
同年* -01-10 (6)	直腸腺腫 (EPITHELIAL ADENOMATOUS LESION(RECTAL))	MILD/ NOT RELATED	N/ NA	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	同年* -05-24 (140)

■ Laboratory Chemistry

No Laboratory Chemistry reported

■ Baseline Demographic Information

□ Age (years): 6[redacted]
□ Sex: Female
□ Weight (kg): 3[redacted]5
□ Race: Asian
□ Date of birth: [redacted]-08-10
□ Height (cm): 1[redacted].8

■ Induction Treatment Group

□ Induction study: CNTO1275UCO3001

□ Randomized treatment group: Ustekinumab 130 mg IV (I-0)

□ Actual treatment group: Ustekinumab 130 mg IV (I-0)

□ Subject treated at week 8: N

■ Maintenance Treatment Group

□ Actual treatment group: Responders to ustekinumab IV induction - Ustekinumab 90 mg SC q8w

■ Treatment Received

Visit	Start Date	Study Day	Actual Treatment	Route	Dose
WEEK 0 INDUCTION	同年* -01-05	1	USTEKINUMAB	IV	130 mg
WEEK 0 MAINTENANCE	同年* -03-04	59	USTEKINUMAB	SC	90 mg

■ Induction Disposition

□ Did the subject terminate study participation before or at week 8?: N

□ Did the subject terminate study participation before or at week 16?: Y

□ Did the subject enter maintenance?: Y

□ If subject did not enter maintenance, did they complete safety follow-up?: -

■ 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?: N

■ Induction Baseline UC History

□ Date of diagnosis: [redacted]

□ Disease duration: [redacted] years

□ Mayo score: 7

□ Extent of disease: Extensive

□ Bio-failure: N

□ List of biologics patient has been documented to have failed: -

■ Concomitant UC Disease-Related Surgeries

Surgery	Date
APHERESIS	前年* -12-05
APHERESIS	前年* -12-08
APHERESIS	前年* -12-13
BIOPSY	前年* -12-24
BIOPSY	同年* -05-25
COLONOSCOPY	同年* -05-25

■ Concomitant Steroids

Visit	Drug	Reason	Dose	Prednisone equivalent
WEEK 0 INDUCTION	PREDNISOLONE	-	10 mg	10 mg
WEEK 4 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	TAPERING	7.5 mg	7.5 mg
WEEK 8 MAINTENANCE	PREDNISOLONE	TAPERING	5 mg	5 mg

■ Concomitant Immunomodulators

No Concomitant Immunomodulators reported

■ Concomitant Medications for Adverse Events

Preferred Term	Start Date	End Date	Route
SENNOSIDE A+B CALCIUM	同年* -05-24	同年* -05-24	ORAL
FLUMAZENIL	同年* -05-25	同年* -05-25	INTRAVENOUS DRIP
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	同年* -05-25	同年* -05-25	INTRAVENOUS
MIDAZOLAM	同年* -05-25	同年* -05-25	INTRAVENOUS DRIP
DIMETICONE	同年* -05-25	同年* -05-25	ORAL
MAGNESIUM CITRATE	同年* -05-25	同年* -05-25	ORAL
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	同年* -05-25	同年* -05-25	INTRAVENOUS

■ NARRATIVE TEXT

The subject received her induction dose of intravenous ustekinumab (130 mg group) on 05 Jan 同年*. The subject was in clinical response at induction Week 8 and subsequently entered the maintenance study, receiving subcutaneous ustekinumab 90 mg once every 8 weeks starting on 04 Mar 同年*.

Medical history mentioned in the CIOMS report included a family history of cancer (mother, uterine cancer; and sister, breast cancer).

SAE: Rectal adenoma (Study Day 140)

According to the CIOMS report, on 24 Dec 前年*, biopsy results of two rectal specimens obtained during screening colonoscopy showed the presence of diffuse inflammatory cell infiltration, crypt abscess, decrease or disappearance of goblet cells, and glandular sequence anomaly with suspected dysplasia; a histological diagnosis of dysplastic lesion

and inflammatory bowel disease was made. A complete examination including the surrounding mucosa was suggested. On 10 Jan 同年*, a non-serious adverse event of a rectal adenoma was reported.

On 04 Mar 同年*, endoscopy showed that inflammation of the colon had receded and revealed a 35 mm-laterally spreading tumor, non-granular type. On 24 May 同年*, the event of rectal adenoma became serious when the subject was hospitalized for endoscopic submucosal dissection (ESD).

On 25 May 同年*, the subject underwent ESD to remove the epithelial adenomatous lesion. Of note, during the procedure fibrosis was observed and the visibility of the submucosa was poor, resulting in perforation. Histopathology ultimately revealed moderate chronic active inflammation, atrophy of the crypts, basal plasmacytosis and crypt distortion in the mucosa without neoplastic changes; diffuse inflammatory cellular infiltration, goblet cell depletion with abnormal gland array and dysplasia. It was reported that the investigator agreed with the content of the pathology report and had diagnosed the lesion as a polyp and not as a malignancy.

On 30 May 同年*, an abdominal computed tomography scan showed improvement in the area surrounding the perforation. On 03 Jun 同年*, the event of rectal adenoma was resolved, and the subject was discharged. Discharge medications included prednisolone.

2.7.6.3 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3001 試験，参考資料：5.3.5.4.1）

2.7.6.3.1 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 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1 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（【5.3.5.4.1】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。

- 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 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-2 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 2.7.6.3-3 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

・ 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。

2.7.6.4 第 III 相国際共同試験：寛解導入試験（CNTO1275CRD3002 試験，参考資料：5.3.5.4.2）

2.7.6.4.1 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 2.7.6.4-1）。

表 2.7.6.4-1 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，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），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【5.3.5.4.2】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 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-2 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 2.7.6.4-3 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

・ 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。

2.7.6.5 第 III 相国際共同試験：寛解維持試験（CNTO1275CRD3003 試験，参考資料：5.3.5.4.3）

2.7.6.5.1 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 2.7.6.5-1）。

表 2.7.6.5-1 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

		ustekinumab			
	placebo SC[a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	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 2.7.6.5-2）。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 2.7.6.5-3）。

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 2.7.6.5-2 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 2.7.6.5-3 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 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4 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 2.7.6.5-5 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 2.7.6.5-6 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 2.7.6.5-7 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

・ 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 2.7.6.5-8 に示す。

表 2.7.6.5-8 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。