目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 8

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	antidrug antibody（抗薬物抗体）
CD	Crohn’s disease（クローン病）
CTD	common technical document（国際共通化資料）
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）
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
ISR	incurred sample reanalysis (実サンプルの再分析)
LIV	liquid in vial（バイアルに充填した液剤）
MSD	Meso Scale Discovery
NAb	neutralizing antibody（中和抗体）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者の治療を適応追加するウステキヌマブ（以下，本薬）の本承認申請において，本薬の製剤及びデバイス，並びに臨床試験で用いた本薬の PK 及び免疫原性に関する生体試料分析法（更新を含む）の要約を示す。

本承認申請には 2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象に本薬の PK，安全性及び有効性を評価した第 3 相国際共同試験［CNTO1275CRD3004 試験（以下，CRD3004 試験）］及び海外第 1 相臨床試験［CNTO1275CRD1001 試験（以下，CRD1001 試験）］が含まれる。また，本承認申請では，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者を対象に本薬の PK，安全性及び有効性を評価した 3 つの第 3 相試験［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）］についても言及する。

2.7.1.1.1 製剤

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，本薬の LIV 製剤［45 mg/0.5 mL，90 mg/1 mL 又は 130 mg/26 mL（5 mg/mL）］及び PFS 製剤（45 mg/0.5 mL 又は 90 mg/1 mL）を使用した（5.3.5.1.1/CSR/Sec3.4 及び 5.3.3.2.1-1/CSR/Sec3.4）。国内では LIV 製剤（130 mg/26 mL：ステラーラ®点滴静注 130mg）及び PFS 製剤（45 mg/0.5 mL：ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ）が，成人の CD 患者に対して既承認である。

2.7.1.1.2 分析方法

本承認申請において臨床試験で用いた生物試料分析法及びそのバリデーション報告書の概要を表 2.7.1-付録-1 に示す。血清中ウステキヌマブ濃度，抗ウステキヌマブ抗体及び中和抗体測定は [redacted] で，また，血清中ウステキヌマブ濃度及び抗ウステキヌマブ抗体測定については [redacted] でも実施した。これらの測定法は ICH-M10 ガイドラインに準拠している。また，本薬の臨床開発プログラムの進行とともに改善され，バリデーション報告書の補遺及び改訂を行った。血清中ウステキヌマブ濃度，抗ウステキヌマブ抗体及び中和抗体測定のライフサイクル情報をそれぞれ表 2.7.1-付録-2，表 2.7.1-付録-3 及び表 2.7.1-付録-4 に示す。血清中ウステキヌマブ濃度，抗ウステキヌマブ抗体及び中和抗体測定のバリデーションの要約をそれぞれ表 2.7.1-付録-5，表 2.7.1-付録-6 及び表 2.7.1-付録-7 に示す。

2.7.1.1.2.1 MSD ECLIA 法によるヒト血清中ウステキヌマブ濃度の測定

本承認申請に含まれる全ての臨床試験で，MSD ECLIA 法により血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。本測定法及びバリデーションパラメータは，バリデーション報告書初版（5.3.1.4.1- 1/CP2008V-054）に記載した。バリデーション報告書初版に対する 17 報の補遺は，既提出資料に示した（【1.13】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」CTD 2.7.1.1.2 及び【1.13】令和 2 年 3 月 25 日承認「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」CTD 2.7.1.1.2）。既承認申請以降に作成した 7 報の補遺を表 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

報告書補遺番号	報告書タイトル	内容
CP2008V-054-A19 （5.3.1.4.1-10）	PartialValidation of the Meso Scale Discovery Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Quantification of CNTO 1275 In Human Serum:Supplemental Stability Testing	-70℃での長期保存安定性
CP2008V-054-A20 （5.3.1.4.1-11）	Partial Validation of the Meso Scale Discovery Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum: Selectivity Testing in Dermatomyositis Disease Matrix	皮膚筋炎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
CP2008V-054-A21 （5.3.1.4.1-12）	Partial Validation of the Meso Scale Discovery Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Quantification of CNTO 1275 (Stelara®) in Human Serum: Interference Testing with Remicade® (Infliximab), Enbrel® (Etanercept), Humira® (Adalimumab), Simponi® (Golimumab), Entyvio® (Vedolizumab) and Tremfya® (Guselkumab)	他剤存在下の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
CP2008V-054-A22 （5.3.1.4.1-13）	Validation of an Assay for the Quantification of CNTO 1275 in Human Serum Using the Meso Scale Discovery Platform – Incurred Sample Reproducibility and Parallelism in Polymyositis and Dermatomyositis Disease Matrix at [redacted]	多発性筋炎及び皮膚筋炎患者の試料における ISR 及び平行性の評価
CP2008V-054-A23 （5.3.1.4.1-14）	Validation of an Assay for the Quantification of CNTO1275 in Human Serum Using the Meso Scale Discovery Platform - Incurred Sample Reproducibility and Parallelism in Pediatric Populations at [redacted]	小児の試料における ISR 及び平行性の評価
CP2008V-054-A24 （5.3.1.4.1-15）	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of CNTO1275 in Human Serum on the Meso Scale Discovery (MSD®) Platform: Incurred Sample Reanalysis (ISR) and Sample Parallelism (PAR) in Pediatric Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Assessment at the [redacted]	中等症から重症の活動期 CD の小児患者の試料における ISR 及び平行性の評価

報告書補遺番号	報告書タイトル	内容
CP2008V-054-A25 （5.3.1.4.1-16）	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of CNTO1275 in Human Serum on the Meso Scale Discovery (MSD®) Platform: Incurred Sample Reanalysis (ISR) and Sample Parallelism (PAR) in Pediatric Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Assessment at the [redacted]	[redacted] で実施した中等症から重症の活動期 CD の小児患者の試料における ISR 及び平行性の評価

CD：Crohn's Disease.

2.7.1.1.2.2　MSD ECLIA 法によるヒト血清中抗ウステキヌマブ抗体の測定

高感度 MSD ECLIA 法により血清中抗ウステキヌマブ抗体を測定した。本測定法及びバリデーションパラメータは，バリデーション報告書初版（5.3.1.4.2-1/CP2011V-035）に記載した。バリデーション報告書初版に対する 9 報の補遺は，既提出資料に示した（【1.13】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」CTD 2.7.1.1.2 及び【1.13】令和 2 年 3 月 25 日承認「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」CTD 2.7.1.1.2）。既承認申請以降，新たに作成された 2 報の補遺を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 血清中抗ウステキヌマブ抗体測定法バリデーション報告書補遺

報告書補遺番号	報告書タイトル	内容
CP2011V-035-A10 （5.3.1.4.2-2）	Amendment to Validation of an ECLIA Method to Detect Antibodies to Ustekinumab (CNTO 1275) in Human Serum Samples – Screening Cut Point Update	スクリーニングカットポイントの更新
CP2011V-035-A11 （5.3.1.4.2-3）	Partial and Cross-validation of an Electrochemiluminescent Assay to Detect Antibodies to Stelara® (Ustekinumab) in Human Serum Samples to Support Method Transfer from [redacted] to [redacted]	[redacted] から [redacted] に分析法を移管するためのパーシャル及びクロスバリデーション
CP2011V-035-A12 （5.3.1.4.2-4）	Amendment to Validation of an ECLIA Method to Detect Antibodies to Ustekinumab (CNTO 1275) in Human Serum Samples: Long Term Stability Update	-70℃での長期保存安定性
CP2011V-035-A13 （5.3.1.4.2-5）	Partial Validation of a Method to Detect Antibodies to Stelara® (ustekinumab) in Serum Samples from Humans: Updates to meet 2019 FDA Guidance Requirements	分析感度，ドラッグトレランス及び分析精度を改善することで FDA ガイダンス（2019）の規準に適合するためのパーシャルバリデーション

CP2011V-035-A14 （5.3.1.4.2-6）	Partial Validation of a Method to Detect Antibodies to Stelara® (ustekinumab) in Serum Samples from Humans: Assessment of Interference due to infliximab (REMICADE®), etanercept (ENBREL®), adalimumab (HUMIRA®), golimumab (SIMPONI®), vedolizumab (ENTYVIO®), and guselkumab (Tremfya®)	分析法において他の様々な薬剤との干渉を評価するためのパーシャルバリデーション

FDA：Food and Drug Administration

2.7.1.1.2.3　MSD ECLIA 法によるヒト血清中ウステキヌマブ中和抗体の測定

ヒト血清中のウステキヌマブ中和抗体は ECLIA に基づく競合的リガンド結合法で検出し，この MSD ECLIA 法はヤンセンで開発し，バリデートした。試料から抗ウステキヌマブ抗体が検出された場合には，本法によりその中和活性を検討した。MSD ECLIA 法の方法及びバリデーションパラメータは，バリデーション報告書初版（5.3.1.4.3-1/CP2010V-050）に記載した。バリデーション報告書初版に対する 3 報の補遺は，既提出資料に示した（【1.13】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」CTD 2.7.1.1.2 及び【1.13】令和 2 年 3 月 25 日承認「ステラーラ点滴静注 130mg」「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ」CTD 2.7.1.1.2）。既承認申請以降，新たに作成された 4 報の補遺を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3 血清中ウステキヌマブ中和抗体測定法バリデーション報告書補遺

報告書補遺番号	報告書タイトル	内容
CP2010V-050-A4 （5.3.1.4.3-3）	Partial Validation of the Ustekinumab (STELARA®) Neutralizing Antibody Assay (with Enhanced Drug Tolerance) for Combination Therapy of Ustekinumab (STELARA®) with Infliximab (REMICADE®), Etanercept (ENBREL®), Adalimumab (HUMIRA®), Golimumab (SIMPONI®), and Vedolizumab (ENTYVIO®)	分析法において他の様々な薬剤との干渉を評価するためのパーシャルバリデーション
CP2010V-050-A5 （5.3.1.4.3-4）	Validation of an Electrochemiluminescence-based Immunoassay to Detect Neutralizing Antibodies to Ustekinumab (CNTO1275) in Human Serum: Revision of Acceptance Criteria For CNTO1275 NAb Assay Controls	分析法管理の判定基準の改訂に関するバリデーション
CP2010V-050-A6 （5.3.1.4.3-5）	Partial Validation of the Ustekinumab (Stelara®, CNTO1275) Neutralizing Antibody Assay With Enhanced Drug Tolerance to Assess the Cut Point In Human Serum Samples From Juvenile Psoriatic Arthritis (JPSA) And Pediatric Psoriasis (PPSO) Subjects	若年性乾癬性関節炎患者及び小児乾癬患者から採取したヒト血清試料を用いてカットポイントを評価するためのパーシャルバリデーション

CP2010V-050-A7 （5.3.1.4.3-6）	Cross-validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay to Detect Neutralizing Antibodies to Ustekinumab (CNTO1275) in Human Serum Samples to Support Method Transfer from [redacted] to [redacted]	[redacted] から [redacted] に分析法を移管するためのクロスバリデーション

Nab：neutralizing antibody

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本承認申請にあたり，生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 臨床試験に用いた生体試料中薬物濃度測定法

Studies	Assay for serum ustekinumab concentrations	Assay for serum antibodies to ustekinumab	Assay for neutralizing antibodies to ustekinumab
	MSD ECLIA (PK)	MSD ECLIA (ADA)	MSD ECLIA (NAb)
CNTO1275CRD1001	CP2008V-054 CP2008V-054-A1 CP2008V-054-A2 CP2008V-054-A3 CP2008V-054-A4 CP2008V-054-A5 CP2008V-054-A6 CP2008V-054-A7 CP2008V-054-A9 CP2008V-054-A10 CP2008V-054-A11 CP2008V-054-A12 CP2008V-054-A13 CP2008V-054-A14 CP2008V-054-A15 CP2008V-054-A16 CP2008V-054-A17 CP2008V-054-A18 CP2008V-054-A19 CP2008V-054-A20 CP2008V-054-A22 CP2008V -054-A23 CP2008V -054-A24 CP2008V -054-A25	CP2011V-035 CP2011V-035-A1 CP2011V-035-A2 CP2011V-035-A3 CP2011V-035-A4 CP2011V-035-A5 CP2011V-035-A6 CP2011V-035-A7 CP2011V-035-A8 CP2011V-035-A9 CP2011V-035-A10 CP2011V-035-A11	CP2010V-050 CP2010V-050-A1 CP2010V-050-A2 CP2010V-050-A3 CP2010V -050-A4 CP2010V -050-A5 CP2010V -050-A6 CP2010V -050-A7
CNTO1275CRD3004	CP2008V-054 CP2008V-054-A1 CP2008V-054-A2 CP2008V-054-A3 CP2008V-054-A4 CP2008V-054-A5 CP2008V-054-A6 CP2008V-054-A7 CP2008V-054-A9 CP2008V-054-A10 CP2008V-054-A11 CP2008V-054-A12 CP2008V-054-A13 CP2008V-054-A14 CP2008V-054-A15 CP2008V-054-A16 CP2008V-054-A17 CP2008V-054-A18 CP2008V-054-A19 CP2008V-054-A20 CP2008V-054-A21 CP2008V-054-A22 CP2008V -054-A23 CP2008V -054-A24 CP2008V -054-A25	CP2011V-035 CP2011V-035-A1 CP2011V-035-A2 CP2011V-035-A3 CP2011V-035-A4 CP2011V-035-A5 CP2011V-035-A6 CP2011V-035-A7 CP2011V-035-A8 CP2011V-035-A9 CP2011V-035-A10 CP2011V-035-A11 CP2011V-035-A12 CP2011V-035-A13 CP2011V-035-A14	CP2010V-050 CP2010V-050-A1 CP2010V-050-A2 CP2010V-050-A3 CP2010V -050-A4 CP2010V -050-A5 CP2010V -050-A6 CP2010V -050-A7

Studies	Assay for serum ustekinumab concentrations	Assay for serum antibodies to ustekinumab	Assay for neutralizing antibodies to ustekinumab
	MSD ECLIA (PK)	MSD ECLIA (ADA)	MSD ECLIA (NAb)
CNTO1275CRD3001	CP2008V-054 CP2008V-054-A1 CP2008V-054-A2 CP2008V-054-A3 CP2008V-054-A4 CP2008V-054-A5 CP2008V-054-A6 CP2008V-054-A7 CP2008V-054-A9 CP2008V-054-A10 CP2008V-054-A11 CP2008V-054-A12	CP2011V-035 CP2011V-035-A1 CP2011V-035-A2 CP2011V-035-A3 CP2011V-035-A4	CP2010V-050 CP2010V-050-A1 CP2010V-050-A2 CP2010V-050-A3
CNTO1275CRD3002	CP2008V-054 CP2008V-054-A1 CP2008V-054-A2 CP2008V-054-A3 CP2008V-054-A4 CP2008V-054-A5 CP2008V-054-A6 CP2008V-054-A7 CP2008V-054-A9 CP2008V-054-A10 CP2008V-054-A11 CP2008V-054-A12	CP2011V-035 CP2011V-035-A1 CP2011V-035-A2 CP2011V-035-A3 CP2011V-035-A4 CP2011V-035-A5	CP2010V-050 CP2010V-050-A1 CP2010V-050-A2 CP2010V-050-A3
CNTO1275CRD3003	CP2008V-054 CP2008V-054-A1 CP2008V-054-A2 CP2008V-054-A3 CP2008V-054-A4 CP2008V-054-A5 CP2008V-054-A6 CP2008V-054-A7 CP2008V-054-A9 CP2008V-054-A10 CP2008V-054-A11 CP2008V-054-A12 CP2008V-054-A13 CP2008V-054-A14 CP2008V-054-A15 CP2008V-054-A16 CP2008V-054-A17 CP2008V-054-A18	CP2011V-035 CP2011V-035-A1 CP2011V-035-A2 CP2011V-035-A3 CP2011V-035-A4 CP2011V-035-A5 CP2011V-035-A6 CP2011V-035-A7 CP2011V-035-A8 CP2011V-035-A9 CP2011V-035-A10 CP2011V-035-A11	CP2010V-050 CP2010V-050-A1 CP2010V-050-A2 CP2010V-050-A3
ADA=antidrug antibody; ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; MSD=Meso Scale Discovery; NAb=neutralizing antibody; PK=pharmacokinetics.			

表 2.7.1-付録-2 ECLIA 法による血清中ウステキヌマブ濃度測定法のライフサイクル情報

	Original Validation	**Method Transfer: [redacted]**	**Clinical Study CNTO1275 CRD1001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3004**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3002**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3003**
Analyte	CNTO1275						
Validation type	Full	Cross-validation	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
eCTD reference number	5.3.1.4.1-1/ CP2008V-054	5.3.1.4.1-7/ CP2008V-054-A16	5.3.3.2.1-1/CSR/App17/PK	5.3.5.1.1/CSR/App17/PK	5.3.5.1.2/CSR/App17/PK	5.3.5.1.3/CSR/App17/PK	5.3.5.1.4-1/ /CSR/App17/PK
Method ID	CP2008V-054	CP2008V-054	CP2008V-054	CP2008V-054	CP2008V-054	CP2008V-054	CP2008V-054
Duration of time method is in use	Validation time: [redacted] – [redacted]	Validation time: [redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Serum						
Platform	ECLIA						
Format	A validated sandwich format using biotinylated CNTO1438 as capture and ruthenium-labeled CNTO6326 as detection						

	Original Validation	**Method Transfer: [redacted], [redacted], [redacted]**	**Clinical Study CNTO1275 CRD1001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3004**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3002**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3003**
Stock reference, lot number, expiration date	7GS51 (original validation report), Exp 15 Jul 2009 9ISOJ (A4), Exp 08 Sep 2019 BAS4V (A6), Exp 11 Jan 2017 6DS50 (A6, A7), Exp 27 Apr 2008 GAS5H (A15, A18, A19), Exp 27 Jan 2023 IIS3K (A19), Exp 12 Sep 2026 KGS4H (A22, A23, A25), Exp 18 Jul 2023 DFS79 (A17), Exp 20 Jun 2020 8IS54 (A2), Exp 30 Sep 2019	DFS79, Exp [redacted]	GLS37, Exp [redacted] IIS3K, Exp [redacted]	GLS37, Exp [redacted] IIS3K, Exp [redacted] KGS4H, Exp [redacted]	BHS49, Exp [redacted]	DFS79, Exp [redacted] BHS49, Exp [redacted]	GLS37, Exp [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.01688 – 1.08000 µg/mL	0.01688 – 1.08000 µg/mL	0.01688 – 1.08000 µg/mL	0.01688 – 1.08000 µg/mL	0.01688 – 1.08000 µg/mL	0.01688 – 1.08000 µg/mL	0.01688 – 1.08000 µg/mL
Matrix study population	Sera tested: healthy human	Sera tested: healthy human	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4.1-1/ CP2008V-054	5.3.1.4.1-7/ CP2008V-054-A16	5.3.3.2.1-1/CSR/App17/PK	5.3.5.1.1/CSR/App17/PK	5.3.5.1.2/CSR/App17/PK	5.3.5.1.3/CSR/App17/PK	5.3.5.1.4-1/CSR/App17/PK

	Original Validation	**Method Transfer: [redacted], [redacted], [redacted]**	**Clinical Study CNTO1275 CRD1001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3004**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3002**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3003**
Synopsis of amendment history	Original validation for quantification of CNTO1275 in human serum using MSD platform	Partial and cross-validation to support method transfer to [redacted] in [redacted], [redacted] and additional standard curve calibrator and deep well stability data using low cross buffer provided.	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable

ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; eCTD=electronic common technical document; Exp=expiry; [redacted]; ID=identification; LLOQ=lower limit of quantitation; MSD=Meso Scale Discovery; PK=pharmacokinetic; ULOQ=upper limit of quantitation.

表 2.7.1-付録-3 ECLIA 法による血清中抗ウステキヌマブ抗体測定法のライフサイクル情報

	Original Validation	**Method Transfer to [redacted]**	**Clinical Study CNTO1275 CRD1001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3004**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3002**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3003**
Analyte	Anti-ustekinumab antibodies						
Validation type	Full	Partial & cross-validation	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
eCTD reference number	5.3.1.4.2-1/ CP2011V-035	5.3.1.4.2-3/ CP2011V-035-A11	5.3.3.2.1- 1/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.1/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.2/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.3/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.4-1/CSR/App17/ADA
Method ID	CP2011V-035						
Duration of time method is in use	Validation time: [redacted] – [redacted]	Validation time: [redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted] – [redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Serum						
Platform	ECLIA						
Format	A validated bridging format using CNTO1275 as both capture and detection						

	Original Validation	Method Transfer to [redacted]	Clinical Study CNTO1275 CRD1001	Clinical Study CNTO1275 CRD3004	Clinical Study CNTO1275 CRD3001	Clinical Study CNTO1275 CRD3002	Clinical Study CNTO1275 CRD3003
Stock reference, lot number, expiration date	CNTO1275 BAS4V, Exp [redacted]	CNTO1275 DFS79_ADA, Exp [redacted]	CNTO1275 BAS4V, Exp [redacted] CCS4H, Exp [redacted] DFS79 ADA, Exp [redacted] DLZS011, Exp [redacted] D07PB7562_KR2, Exp [redacted]	CNTO1275 BAS4V, Exp [redacted] CCS4H, Exp [redacted] DFS79 ADA, Exp [redacted] DLZS011, Exp [redacted] D07PB7562_KR2, Exp [redacted]	CNTO1275 D07PB7562, Exp [redacted] D07PB7562_KR, Exp [redacted] D07PB7562_KR2, Exp [redacted]	CNTO1275 BAS4V, Exp [redacted] CCS4H, Exp [redacted] D07PB7562_KR, Exp [redacted] D07PB7562_KR2, Exp [redacted]	CNTO1275 BAS4V, Exp [redacted] CCS4H, Exp [redacted] DFS79 ADA, Exp [redacted] DLZS011, Exp [redacted] D07PB7562_KR, Exp [redacted] D07PB7562_KR2, Exp [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Matrix study population	Healthy, Crohn's disease, psoriasis, and psoriatic arthritis	Healthy human serum	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4.2-1/ CP2011V-035	5.3.1.4.2-3/ CP2011V-035-A11	5.3.3.2.1-1/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.1/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.2/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.3/CSR/App17/ADA	5.3.5.1.4-1/CSR/App17/ADA
Synopsis of amendment history	Original validation	Method transfer to [redacted]	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable

ADA=antidrug antibody; ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; eCTD=electronic common technical document; Exp=expiry; [redacted]; ID=identification; LLOQ=lower limit of quantitation; ULOQ=upper limit of quantitation.

表 2.7.1-付録-4 ECLIA 法による血清中ウステキヌマブ中和抗体測定法のライフサイクル情報

	Validation	**Method Transfer to [redacted]**	**Clinical Study CNTO1275 CRD1001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3004**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3001**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3002**	**Clinical Study CNTO1275 CRD3003**
Analyte	Neutralizing anti-ustekinumab antibodies						
Validation type	Full	Partial	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
eCTD reference number	5.3.1.4.3-1/ CP2010V-050	5.3.1.4.3-2/ CP2010V-050-A2	5.3.3.2.1- 1/CSR/ App17/NAb	5.3.5.1.1/CSR/Ap p17/NAb	5.3.5.1.2/CSR/Ap p17/NAb	5.3.5.1.3/CSR/Ap p17/NAb	5.3.5.1.4- 1/CSR/ App17/NAb
Method ID	CP2010V-050						
Duration of time method is in use	Validation time: 25 Jun 2010 – 12 Aug 2010	Validation time: 30 Jan 2014	18 Sep 2017 – 04 Mar 2022	20 Dec 2023 – 14Jan 2025	05 Sep 2013	18 Nov 2014 – 19 Nov 2014	22 Jul 2015 – 1 Jan 2020
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Serum						
Platform	ECLIA						
Format	ECLIA-based competitive ligand-binding assay						
Stock reference, lot number, expiration date	CNTO1275, Lot 9ISOJ, Exp 08 Sep 2019	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Matrix study population	Healthy, psoriasis, type 1 diabetes, Crohn's disease, sarcoidosis, UC, rheumatoid arthritis	Not applicable	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease	Participants with Crohn's disease
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4.3-1/ CP2010V-050	5.3.1.4.3-2/ CP2010V-050-A2	5.3.3.2.1- 1/CSR/App17/NAb	5.3.5.1.1/CSR/Ap p17/NAb	5.3.5.1.2/CSR/Ap p17/NAb	5.3.5.1.3/CSR/Ap p17/NAb	5.3.5.1.4- 1/CSR/ App17/NAb

	Validation	Method Transfer to Spring House, PA	Clinical Study CNTO1275 CRD1001	Clinical Study CNTO1275 CRD3004	Clinical Study CNTO1275 CRD3001	Clinical Study CNTO1275 CRD3002	Clinical Study CNTO1275 CRD3003
Synopsis of amendment history	Original validation	Method transfer from [redacted] to [redacted]	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable

ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; eCTD=electronic common technical document; ID=identification; LLOQ=lower limit of quantitation; UC=ulcerative colitis; ULOQ=upper limit of quantitation.

表 2.7.1-付録-5 ECLIA 法によるヒト血清中ウステキヌマブ濃度測定の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4.1-1/CP2008V-054	
Validation period	[redacted]	
Method description	ECLIA for the determination of CNTO1275 concentrations in human serum	
Materials used for standard calibration curve and concentration	1.0800, 0.54000, 0.27000, 0.13500, 0.06750, 0.03375, 0.01688, 0.00844 (anchor), 0.00422 (anchor), 0.000000 (anchor)	
Validated assay range	0.01688 – 1.0800 µg/mL	
Material used for QC	Reagent (in µg/mL) / Lot HQC (500x) 400.00000 / RLG 1051-10-039, RLG1070-11-026, RLG1016-07-002, MOS00167613, MOS00313507, MOS00264130, MOS00338954, MOS00054205, MOS00180706, MOS00000912 MQC (500x) 80.00000 / RLG 1051-10-040, RLG1070-11-025, RLG1016-07-001, MOS00167612, MOS00313508, MOS00264131, MOS00338955, MOS00054438, MOS00180707, MOS00000913 LQC (500x) 20.00000 / RLG 1051-10-052, RLG1070-11-024, RLG1015-07-100, MOS00167611, MOS00313509, MOS00264132, MOS00338956, MOS00054439, MOS00180708, MOS00000914	
MRD	1:10	
Source and lot of reagents	CNTO1275, Batch 7GS51, Exp 15 Jul 2009	
(LBA) regression model	4-parameter logistic curve fit with weighing factor $1/F^2$	
Validation parameters	Method validation summary	Source location is 5.3.1.4.1-1/CP2008V-054 unless stated otherwise

Calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 3
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.74 to 2.12	Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.28	Table 3
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-15.26 to 0.90	Table 4B
	Inter-batch %CV	6.71 to 8.90	Table 4B
	TE	≤17.04	Table 4B
Selectivity and matrix effect	Normal: Acceptable recovery in 9 of 10 individuals, results for all unspiked individuals below LLOQ. Ankylosing spondylitis: Acceptable recovery in 8 of 10 individuals, results for all unspiked individuals below LLOQ. Systemic lupus erythematosus: Acceptable recovery in 9 of 10 individuals, results for all unspiked individuals below LLOQ. Ulcerative colitis: Acceptable results in 9 of 10 individuals, results for all unspiked individuals below LLOQ. Dermatomyositis: Acceptable recovery in 10 of 10 individuals, results for all unspiked individuals below LLOQ.		Table 5 5.3.1.4.1-4/CP2008V-054-A13 5.3.1.4.1-5/CP2008V-054-A14 5.3.1.4.1-11/CP2008V-054-A20
Interference and specificity	IL-12: CNTO1275 molar ratios exceeding 1:1 may impact quantification Presence of Remicade at 75.000 µg/mL, Enbrel at 1.70000 µg/mL, Entyvio at 14.00000 µg/mL, Simponi at 2.50000 µg/mL, Humira at 6.30000 µg/mL, and Tremfya at 11.77000 µg/mL does not affect recovery of CNTO1275 at MQC and LLOQ concentrations		Table 7 5.3.1.4.1-12/CP2008V-054-A21
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity and hook effect	Dilutional linearity demonstrated. Maximum allowable difference for the assay is 1:500. Control diluted at 1:10 demonstrated the presence of a hook effect.		Table 6
Bench-top/process stability	Room temperature: 8 days 4°C: 94 days		5.3.1.4.1-3/CP2008V-054-A6 5.3.1.4.1-10/CP2008V-054-A19
Freeze-thaw stability	5 cycles		5.3.1.4.1-10/CP2008V-054-A19

Long-term storage (-70°C)	5 years (1,828 days, A19)	5.3.1.4.1-3/CP2008V-054-A6 5.3.1.4.1-10/CP2008V-054-A19
Parallelism	For CNTO1275SLE2001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275UCO3001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275CRD3003, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275DMY3001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275ISD1001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275CRD3004 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275CRD3004, 100% pass rate with 6 samples	5.3.1.4.1-6 /CP2008V-054-A15 5.3.1.4.1-8/CP2008V-054-A17 5.3.1.4.1-9/CP2008V-054-A18 5.3.1.4.1-13/CP2008V-054-A22 5.3.1.4.1-14/CP2008V-054-A23 5.3.1.4.1-15/CP2008V-054-A24 5.3.1.4.1-16/CP2008V-054-A25
Carry over	QC and test samples are handled with manually using disposable, single-use tips. No carry over is possible.	NA
Method Performance in CNTO1275CRD1001		Source location is 5.3.3.2.1-1/CSR/App17/PK unless stated otherwise
Assay passing rate	51.3%	PK BQS: Table 1
Standard curve performance	%CV: 2.58% to 7.98% for STDs 0.01688 to 1.08000 %Bias: -1.41% to 1.47% for STDs 0.01688 to 1.08000	PK BQS: Table 3
QC performance	%CV: 4.30120% to 6.74638% %Bias: -11.61040% to -5.14972% TE: ≤18.10	PK BQS: Table 4
Method reproducibility	ISR was performed with 116 samples with 94.55% pass rate ISR was performed with 103 samples with 96.12% pass rate	5.3.1.4.1-15/CP2008V-054-A24 5.3.1.4.1-16/CP2008V-054-A25
Study sample analysis/stability	Maximum duration (-70°C, days): 1,707.09 Maximum duration (4°C, days): 5.73 Maximum duration (room temperature, days): 0.24	PK BQS: Table 1 5.3.1.4.1-3/CP2008V-054-A6 5.3.1.4.1-10/CP2008V-054-A19
Parallelism	For CNTO1275SLE2001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275UCO3001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275CRD3003, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275DMY3001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275ISD1001, 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275CRD3004 100% pass rate with 6 samples For CNTO1275CRD3004, 100% pass rate with 6 samples	5.3.1.4.1-6/CP2008V-054-A15 5.3.1.4.1-8/CP2008V-054-A17 5.3.1.4.1-9/CP2008V-054-A18 5.3.1.4.1-13/CP2008V-054-A22 5.3.1.4.1-14/CP2008V-054-A23 5.3.1.4.1-15/CP2008V-054-A24 5.3.1.4.1-16/CP2008V-054-A25
Method Performance in CNTO1275CRD3004		Source location is 5.3.5.1.1/CSR/App17/PK unless stated otherwise
Assay passing rate	73.5%	PK BQS: Table 1
Standard curve performance	%CV: 2.57671% to 4.85488% for STDs 0.01688 to 1.08000 µg/mL %Bias: -1.81183% to 1.52907% for STDs 0.01688 to 1.08000 µg/mL	PK BQS: Table 3
QC performance	%CV: 6.89889% to 11.69140%	PK BQS: Table 4

	%Bias: -11.08178% to -5.36684% TE: ≤19.21	
Method reproducibility	ISR was performed with 116 samples with 94.55% pass rate ISR was performed with 103 samples with 96.12% pass rate	5.3.1.4.1-15/CP2008V-054-A24 5.3.1.4.1-16/CP2008V-054-A25
Study sample analysis/stability	Maximum duration (-70°C, days): 1,707.09 Maximum duration (4°C, days): 5.73 Maximum duration (room temperature, days): 0.24	PK BQS: Table 1 5.3.1.4.1-3/CP2008V-054-A6 5.3.1.4.1-10/CP2008V-054-A19
Method Performance in CNTO1275CRD3001		Source location is 5.3.5.1.2/CSR/App17/PK unless stated otherwise
Assay passing rate	90.9%	
Standard curve performance	%CV: 2.48293% to 5.38764% for STDs 0.01688 to 1.08000 µg/mL %Nom: 98.14697% to 101.80756%	PK BQS: Table 5
QC performance	%CV: 4.91549% to 6.94507% %Nom: 97.70256% to 103.48572%	PK BQS: Table 6
Method reproducibility	ISR is 100% (24 samples evaluated)	5.3.1.4.1-2/CP2008V-054-A2
Study sample analysis/stability	Maximum -70°C storage time is 5 years Room temperature: 8 days	5.3.1.4.1-3/CP2008V-054-A6
Method Performance in CNTO1275CRD3002		Source location is 5.3.5.1.3/CSR/App17/PK unless stated otherwise
Assay passing rate	93.8%	
Standard curve performance	Wk 8: %CV: 3.32088% to 6.933045% for STDs 0.01688 to 1.08 µg/mL Wk 20: %CV: 2.92337% to 6.7923% for STDs 0.01688 to 1.08 µg/mL Wk 8: %Nom: 97.42135% to 101.63277% Wk 20: %Nom: 97.40000% to 101.98815%	Wk 8 and Wk 20 PK BQS: Table 5
QC performance	Wk 8: %CV: 4.39628% to 6.48658% Wk 20: %CV: 2.49757% to 9.52647% Wk 8: %Nom: 97.15436% to 106.69507% Wk 20: %Nom: 99.54767% to 104.82565%	Wk 8 and Wk 20 PK BQS: Table 6
Method reproducibility	ISR is 100% (24 samples evaluated)	5.3.1.4.1-2/CP2008V-054-A2
Study sample analysis/stability	Maximum -70°C storage time is 5 years Room temperature: 8 days	5.3.1.4.1-3/CP2008V-054-A6
Method Performance in CNTO1275CRD3003		Source location is 5.3.5.1.4-1/CSR/App17/PK unless stated otherwise
Assay passing rate	89.2%	
Standard curve performance	%CV: 3.03998% to 11.39499% for STDs 0.01688 to 1.08 µg/mL %Nom: 97.46718% to 102.94909%	PK BQS: Table 3

QC performance	% CV: 5.5108% to 6.96982% %Nom: 87.86023% to 93.37032%	PK BQS: Table 4
Method reproducibility	ISR is 95% (378 samples evaluated)	5.3.1.4.1-8/CP2008V-054-A17
Study sample analysis/stability	Maximum -70°C storage time is 5 years Room temperature: 8 days	5.3.1.4.1-3/CP2008V-054-A6
BQS=bioanalytical quality summary; CV=coefficient of variation; ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; Exp=expiry; ISR=incurred sample reproducibility; HQC=high quality control; LBA=ligand-binding assay; LLOQ=lower limit of quantitation; LQC=low quality control; MQC=mid quality control; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; Nom=nominal; PK=pharmacokinetic; QC=quality control; STD=standard curve replicate; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation; Wk=week.		

表 2.7.1-付録-6 ECLIA 法によるヒト血清中抗ウステキヌマブ抗体測定の要約

<table>
<tr><td>Validation report #</td><td>5.3.1.4.2-1/CP2011V-035</td></tr>
<tr><td>Validation period</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Assay type</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>Liquid handling procedure</td><td>Manual or automated</td></tr>
<tr><td>Assay result type</td><td>Normalized ECL value (by diluent)</td></tr>
<tr><td>MRD</td><td>1:50</td></tr>
<tr><td>Sensitivity</td><td>The most sensitive value of control ADA detected in undiluted naive normal human serum was (Addendum A13):
<table>
<tr><td>ADA Description</td><td>Screening Method</td><td>Specificity Method</td></tr>
<tr><td>Purified cynomolgus polyclonal antibody (Cyno M00777)</td><td>6.10 ng/mL</td><td>24.41 ng/mL</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Specificity</td><td>Ustekinumab (CNTO1275) competitively inhibited an ADA control</td></tr>
<tr><td>Selectivity (recovery)</td><td>Screening method (Addendum A13):
• 95.9% for 15 ng/mL Cyno M00777 ADA in human serum.

Specificity method (Addendum A13):
• 5 of 5 samples in each series (patients [Crohn’s disease, psoriatic arthritis, and active polymyositis and dermatomyositis], normal volunteers, lipemic and hemolyzed) met specificity method cutpoint.
• 4 of 5 samples from psoriasis patients met specificity method cutpoint.</td></tr>
<tr><td>Interference</td><td>Drug tolerance (Addendum A13):
<table>
<tr><td rowspan="2">Sample Description in nNHS</td><td colspan="2">Maximum Drug Concentration Tolerated</td></tr>
<tr><td>Screening Method</td><td>Specificity Method</td></tr>
<tr><td>100 ng/mL Cyno M00777</td><td>50,000 ng/mL</td><td>25,000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>250 ng/mL Cyno M00777</td><td>100,000 ng/mL</td><td>25,000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>500 ng/mL Cyno M00777</td><td>50,000 ng/mL</td><td>50,000 ng/mL</td></tr>
</table>
Tolerance to unrelated ADA: Preincubation with 100,000 ng/mL of an unrelated ADA did not cause interference in the assay.</td></tr>
</table>

Confidential

Study phase bioanalysis acceptance criteria for controls	CC for screening, titration, and specificity methods. Limits are inclusive (5.3.1.4.2-4/CP2011V-035-A12 Technical Memo): • Diluent CC: 47 to 126 ECL. • Naive serum CC: 0.52 to 2.31 NV. • Low ADA CC (15 ng/mL Cyno M00777 in nNHS): 1.44 to 2.37 NV. • High ADA CC (2,000 ng/mL Cyno M00777 in nNHS): ≥58.41 NV. Additional controls for the specificity method: • Uninhibited low ADA specificity control (15 ng/mL Cyno M00777 in nNHS): ≥1.44 to 2.37 NV (Addendum A13). • Inhibited low ADA specificity control (15 ng/mL Cyno M00777 in nNHS): 34.0% inhibition after incubation with CNTO1275 (Addendum A13). • Uninhibited high ADA specificity control (2,000 ng/mL Cyno M00777 in nNHS): ≥58.41 NV. • Inhibited high ADA specificity control (2,000 ng/mL Cyno M00777 in nNHS): 34.0% inhibition after incubation with CNTO1275. Note: The low and high ADA CCs can also be used as the uninhibited low and high specificity controls on the same plate.
Cutpoints (Normal, Crohn's disease, psoriasis and psoriatic arthritis, primary biliary cirrhosis, pediatric psoriasis, and active radiographic axial spondylarthritis populations)	Screening method: ≥1.01 NV Titration method: ≥1.19 NV Specificity method: Samples are classified as ADA positive to ustekinumab (CNTO1275) if all the following conditions are met: • Uninhibited sample: ≥1.01 NV (in the absence of ustekinumab [CNTO 1275]). • Inhibited sample: signal is inhibited by ≥34.0% (in the presence of ustekinumab [CNTO1275]). Note for new populations, this screening cutpoint is acceptable if the baseline false positive rate is within 2.70% to 12.6% (Addendum A8).
Dilutability	Serial 1:2 dilutions of ADA resulted in a decline in the assay signal, and justified relevance of the titration method. Specificity method testing may be repeated using a greater dilution of a sample if the NV of the sample, in the absence of ustekinumab (CNTO1275), is ≥46.48 NV and the percent inhibition result is <34.0%. If the NV is ≥46.48 NV and the inhibition result is ≥34.0%, the result is acceptable.
Precision	Screening method: • Intra-assay CV: 3.4% for the low ADA consistency control. • Inter-assay CV: 21.9% for the low ADA consistency control. Intra-assay CV screening method: From 6 replicates of each control on the same plate (Addendum A13): Control | Mean %CV

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Diluent CC</td><td>4.1%</td></tr>
<tr><td>Naive serum CC</td><td>1.3%</td></tr>
<tr><td>Low ADA CC</td><td>1.6%</td></tr>
<tr><td>High ADA CC</td><td>1.8%</td></tr>
</table>

Intra-assay CV specificity method: From 6 replicates of each control on the same plate (Addendum A13):
<table>
<tr><td>Control</td><td>Mean %CV</td></tr>
<tr><td>Low ADA specificity control</td><td>4.5%</td></tr>
<tr><td>High ADA specificity control</td><td>0.1%</td></tr>
</table>

Specificity method (% inhibition):
• Inter-assay CV: 13.9% for the low ADA specificity control inhibited by CNTO1275 (Addendum A13)
• Inter-assay CV: 0.5% for the ADA specificity control inhibited by ustekinumab (CNTO1275)</td></tr>
<tr><td>Robustness</td><td>Acid treatment of samples: 20 to 60 minutes
Master-mix: Can be prepared up to 6 hours prior to use, avoiding light
Samples with master-mix in tubes: 50 to 70 minutes
Samples with master-mix in assay wells: 50 to 70 minutes
CCs: Can be incubated for 1 hour at 37°C in specificity method
Plate blocking: 50 to 70 minutes
Read buffer incubation: 0 to 10 minutes after adding read buffer to all plates
Titration: 8-channel or 16-channel Hamilton STAR
Plate lot: Z0020793, Z0020781, Z0020751, Z0020815</td></tr>
<tr><td>Sample stability</td><td>Freeze/thaw:
• At least 5 freeze/thaw cycles when thawed overnight at 4°C.
• At least 1 freeze/thaw cycle when thawed for 5 minutes at 37°C.

Storage:
• Up to 3 months at -20°C and 4°C (Addendum A4).
• Up to 105 months at -70°C (Addendum A12).
• At least 2 days at 25°C.
• At least 21 days at -70°C and 4°C for prediluted CCs or samples.</td></tr>
<tr><td colspan="2">ADA=antidrug antibody; CC=consistency control; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; LLOQ=lower limit of quantitation; MRD=minimum required dilution; nNHS=native normal human serum; NV=nominal value; ULOQ=upper limit of quantitation; Wk=week.</td></tr>
</table>

表 2.7.1-付録-7 ECLIA 法によるヒト血清中抗ウステキヌマブ中和抗体測定の要約

Validation report #	5.3.1.4.3-1/CP2010V-50
Validation period	Original: [redacted]
Assay type	ECLIA-based competitive ligand-binding assay
Assay result type	Percent inhibition of assay signal derived from Normalization Control %inhibition = (1-Mean ECL_Sample/Mean ECL_Normalization Control)×100
MRD	1:10 dilution
Assay cutpoint	%INH ≥11.96% is positive 17.34% INH for juvenile psoriatic arthritis and pediatric psoriasis samples (A6)
Assay controls	Inclusive acceptance ranges for assay controls (updated in A5) High polyclonal positive CC: 38.69% to 90.77% Low polyclonal positive CC: 9.13% to 55.80, inclusive% High CNTO1438 positive CC: 67.88% to 73.04% Low CNTO1438 positive CC: 35.27% to 47.08% Negative CC: percent inhibition range <11.96%; ECL range 88,069 to 152,888 Normalization control: 54,362.83 to 228,561.32 ECL units, inclusive
Assay sensitivity	103 ng/mL in undiluted serum
Assay specificity	Mouse anti-human Fc antibody and 4 unrelated antidrug antibodies produced negative results in the assay
Assay selectivity	Drug tolerance limit: 1.51 µg/mL of CNTO1275 in undiluted serum
Assay precision	Intra-assay precision %CV: 3.25% Inter-assay precision %CV: 7.77%
Assay robustness	(1) The ustekinumab NAb assay remained reproducible when different lots of critical reagents were used in the assay. (2) The ustekinumab NAb assay could tolerate changes in assay incubation time at the following steps: • Acid treatment of test samples. • Neutralization reaction by incubating CNTO1275 with test samples in a 96-well round bottom plate. • Incubation of neutralized samples with MSD assay plate. • Duration of 1X read buffer in MSD assay plates.

CC stability	Freeze/thaw: • Compared with the fresh preparation, the percent restoration for the freeze/thaw positive CCs ranges from 88.20% to 103.02%. Storage at -70°C for up to 28 days: • Compared with the fresh preparation, the percent restoration for the positive CCs stored at -70°C ranges from 97.26% to 112.25%. Storage at 4°C for up to 28 days: • Compared with the fresh preparation, the percent restoration for the positive CCs stored at 4°C ranges from 93.44% to 107.57%.
Drug tolerance	The following drug tolerance limits in undiluted serum were observed: • IL-12: 23.43 ng/mL • IL-23: 25.63 ng/mL • p40: 5.17 ng/mL
Interference	No interference detected in the presence of infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, and vedolizumab (A4) No cross-reactivity of NAbs to golimumab was observed across the concentration range tested (A4)
Cross-validation (A7) All parameters acceptable	Sensitivity: • [redacted] 261.70 ng/mL in neat human serum • [redacted]: 188.37 ng/mL in neat human serum Drug tolerance: • [redacted] 550 ng/mL of CNTO 1438 was detectable in the presence of up to 1.32 µg/mL exogenous CNTO 1275 in neat human serum. • [redacted]: 550 ng/mL of CNTO 1438 was detectable in the presence of up to 2.36 µg/mL exogenous CNTO 1275 in neat human serum. NAb classification of mock sample: • [redacted]: 5 of 5 NAb positive mock samples and 2 of 3 NAb negative mock samples were correctly classified. • [redacted]: 5 of 5 NAb positive mock samples and 3 of 3 NAb negative mock samples were correctly classified.
CC=consistency control; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; [redacted] IL=interleukin; INH=inhibition; MRD=minimum required dilution; MSD=Meso Scale Discovery; NAb=neutralizing antibody; [redacted].	

参考文献

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 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 36
2.7.2.5 付録 38

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-ASA	5-aminosalicylic acid（5-アミノサリチル酸）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
App	appendix（付録）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
BSA	body surface area（体表面積）
CD	Crohn's disease（クローン病）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTD	common technical document（国際共通化資料）
C_{trough}	trough concentration (トラフ濃度)
$C_{trough, weekI8}$	trough concentration for IV induction dose at Week I-8（導入用量を IV 投与後 8 週目のトラフ濃度）
$C_{trough, weekM-X}$	trough concentration for SC maintenance dose at Week M-X（維持用量を SC 投与後 X 週目のトラフ濃度）
Da	dalton（ダルトン）
DBL	database lock（データベースロック）
EC_{50}	half maximal effective concentration（50%作用濃度）
E_{max}	maximum drug effect（最大作用）
E-R	exposure-response（曝露-反応）
ETA	individual random effect
F1	subcutaneous bioavailability（皮下バイオアベイラビリティ）
GOF	goodness-of-fit（適合度）
IL	interleukin（インターロイキン）
IV	intravenous（静脈内）
ka	first-order absorption rate constant（一次吸収速度定数）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
NAb	neutralizing antibody（中和抗体）
NONMEM	non linear mixed-effects modeling
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PopPK	population pharmacokinetic(s)（母集団薬物動態）
Q	inter-compartmental clearance（コンパートメント間クリアランス）
qXw	every X weeks（X 週間に 1 回）
RSE	relative standard error（相対標準誤差）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SC	subcutaneous（皮下）
SCP	Summary of Clinical Pharmacology（臨床薬理の概要）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
V2	volume of distribution of the central compartment（中枢コンパートメントの分布容積）
V3	volume of distribution of the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）
VPC	visual predictive check(s)
Week I-X	Induction period Week X（寛解導入 X 週目）
Week M-X	Maintenance period Week X（寛解維持 X 週目）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ウステキヌマブ（以下，本薬）は，ヒト IL-12 及び IL-23 に共通の p40 サブユニットに高い親和性で結合する，分子量約 148,600 Da の完全ヒト免疫グロブリン G1κ の抗ヒト IL-12/23p40mAb である。

本薬は成人 CD 患者を対象として実施した第 3 相国際共同試験 3 試験，すなわち導入試験 2 試験［CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）及び CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験）］及び維持試験 1 試験［CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］の結果に基づき，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者の治療薬として承認されている。成人 CD 患者に対して日本で承認されている本薬の用法及び用量は，「導入療法の初回に 260 mg（体重 55 kg 以下の患者），390 mg（体重 55 kg 超 85 kg 以下の患者）又は 520 mg（体重 85 kg 超の患者）を IV 投与し，その投与 8 週後に 90 mg を SC 投与し，以降は 12 週間隔で 90 mg を SC 投与する。なお，効果が減弱した場合には，投与間隔を 8 週間に短縮できる」である。

小児と成人の CD は病態生理，臨床症状，及び他の治療に対する反応が類似していることが示されているため【2.5.1.2.1】，小児 CD 患者は，本薬による治療で成人 CD 患者と同様の臨床的反応を示すことが期待される。本薬のベネフィット／リスクは成人 CD 患者で十分に確立されているため，小児患者を対象とした臨床開発は，成人患者と同程度の本薬の曝露量が得られ，安全かつ効果のある小児の用法及び用量を決定することを目的とした。小児 CD 患者を対象として，海外第 1 相臨床試験［CNTO1275CRD1001 試験（以下，CRD1001 試験）］及び第 3 相国際共同試験［CNTO1275CRD3004 試験（以下，CRD3004 試験）］を実施した。

本承認申請にあたり，臨床薬理を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 及び表 2.7.2-付録-1 に示す。なお，成人 CD 患者を対象とした試験成績については本適応症の製造販売承認申請資料（【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD2.7.2）で提出したが，小児 CD 患者のデータと比較するため，本申請資料に一部を含めた。

表 2.7.2-1 臨床薬理を評価した臨床試験の一覧

Study Number	Participant Population	Dose Regimen	Number of Participants Treated	Median Age (Range) (years)	Median BW (Range) (kg)	Location of CSR in eCTD
CRD3004	Pediatric participants (≥2 to <18 years of age)[a]	IV at W I-0: 250 mg/m^2 (<40 kg bw), 260 mg (≥40 kg to ≤55 kg bw), 390 mg (>55 kg to ≤85 kg bw), or 520 mg (>85 kg bw) SC at W M-0: 90 mg (≥40 kg bw) or 60 mg/m^2 (<40 kg bw) q8w or q12w	101	14.0 (2; 17)	47.2 (13; 88)	評価資料 5.3.5.1.1
CRD1001	Pediatric participants (≥2 to <18 years of age) [a]	Low Dose Group: IV 3 mg/kg (<40 kg bw) or 130 mg(≥40 kg bw) at Week 0 High Dose Group 2: IV 9 mg/kg (<40 kg bw) or 390 mg(≥40 kg bw) at Week 0 SC 2 mg/kg (<40 kg bw) or 90 mg (≥40 kg bw) at Week 8 and q8w (LTE)	44 34 [b]	13.0 (6.0; 17.0) 13.0 [b] (6.0; 17.0) [b]	42.9 (19.5; 70.1) 41.1 [b] (19.5; 70.1) [b]	評価資料 5.3.3.2.1-1 5.3.3.2.1-2
CRD3001	Adult participants	IV: Placebo, 130 mg, or ～6 mg/kg UST at Week 0	740[c]	36.0 (18; 71)	67.00 (35.0; 172.8)	参考資料 5.3.5.1.2
CRD3002	Adult participants	IV: Placebo, 130 mg, or ～6 mg/kg UST at Week 0	627[d]	37.0 (18; 77)	70.80 (35.0; 184.0)	参考資料 5.3.5.1.3
CRD3003	Adult participants	SC: Placebo, 90 mg UST q12w or q8w IV: 130 mg UST at Week 0[e]	1280 Randomized: 396[f] Not randomized: 884	Randomized: 36.0 (18; 75) Not randomized: 37.0 (18; 74)	Randomized: 69.0 (35.0; 172.8) Not randomized: 68.9 (35.0; 184.0)	参考資料 5.3.5.1.4-1 5.3.5.1.4-2 5.3.5.1.4-3

Abbreviations: bw=body weight; CSR= clinical study report; eCTD= electronic common technical document; IV=intravenous; LTE=long-term extension; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous; UST=ustekinumab; W I-0=Induction period Week 0; W M-0=Maintenance period Week 0.

a Refers to the target pediatric population age range specified in the inclusion criteria; the actual age range of participants included in the study is presented in the Median Age (Range) column.

b Participants who entered LTE period.

c Excludes 28 participants who were enrolled before study re-start and 1 participant who was randomized but not treated.

d Excludes 12 participants who enrolled before study re-start and 1 participant who was randomized and not treated.

e Participants who were nonresponders to placebo during an induction study (CRD3001/CRD3002) received IV ustekinumab 130 mg at Week 0 of the maintenance study (CRD3003).

f Excludes 1 participant who was randomized and not treated.

Source: 5.3.5.1.1/CSR, 5.3.3.2.1-1/CSR, 5.3.3.2.1-2/CSR, 5.3.5.1.2/CSR, 5.3.5.1.3/CSR, 5.3.5.1.4-1/CSR, 5.3.5.1.4-2/CSR and 5.3.5.1.4-3/CSR

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 小児クローン病患者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1 小児クローン病患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象とした第 1 相試験（CRD1001 試験）

CRD1001 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象に，本薬の IV 投与による導入療法及び本薬の SC 投与による維持療法を検討する第 1 相，ランダム化，二重盲検 PK 試験であった。

本試験の目的は，2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に本薬の PK，安全性，免疫原性及び有効性を評価し，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者から得られた結果との類似性を確認することであった。

小児集団に対して本薬の IV 投与による導入療法時の用量は，以下の体重別用量を検討した。

· 低用量群：体重 40 kg 未満は 3 mg/kg，体重 40 kg 以上は 130 mg

· 高用量群：体重 40 kg 未満は 9 mg/kg，体重 40 kg 以上は 390 mg

Week 0 に導入療法として本薬を IV 投与後，Week 8 に全ての被験者に維持用量の本薬を SC 投与した（体重 40 kg 未満は 2 mg/kg，体重 40 kg 以上は 90 mg）。Week 16 の安全性及び有効性評価を完了し，治験担当医師により本薬の維持療法のベネフィットが得られたと判断された全ての被験者は，本試験の長期継続投与期に移行可能とした。長期継続投与期では，全ての被験者に Week 8 に投与した本薬の用量（体重 40 kg 未満は 2 mg/kg，体重 40 kg 以上は 90 mg）で q8w SC 投与を継続した。この小児を対象とした第 1 相試験の詳細及び結果は CSR（5.3.3.2.1-1/CSR 及び 5.3.3.2.1-2/CSR）で報告した。本薬の PK の要約を以下に示す。免疫原性の結果は 2.7.2.4.1.1 に示した。

(1) Week 16 までの血清中ウステキヌマブ濃度

本試験には 44 例（女性 59.1%，白人 81.8%）が組み入れられ，体重の中央値は 42.9 kg（範囲：19.5～70.1 kg），年齢の中央値は 13.0 歳（範囲：6.0～17.0 歳）であった（5.3.3.2.1-1/CSR/Sec4.2.1）。Week 16 までの血清中ウステキヌマブ濃度の解析結果を以下に示す（5.3.3.2-1/CSR/Sec5）。

- 導入用量として，低用量（3 mg/kg 又は 130 mg）又は高用量（9 mg/kg 又は 390 mg）の本薬を単回 IV 投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度の平均値及び中央値は，Week 8 までの全ての採血時点でほぼ用量比例性を示した。
- Week 0 に本薬を IV 導入投与したとき，1 時間後に認められた最高血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，低用量群及び高用量群でそれぞれ 50.51（51.25）μg/mL 及び 150.22（148.71）μg/mL であった。導入療法終了時（Week 8）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，低用量群及び高用量群でそれぞれ 1.18（1.56）μg/mL 及び 2.53（4.76）μg/mL であった。

- Week 8 に本薬を SC 投与後，Week 0 の導入用量の差による影響は Week 16 までに消失した。Week 16 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，低用量群で 1.04（1.47）μg/mL，高用量群で 0.59（1.80）μg/mL であった。
- Week 0 から Week 8 までの血清中ウステキヌマブ濃度は，低用量群及び高用量群のいずれにおいてもベースライン時の年齢による部分集団（2～11 歳又は 12～17 歳）間でおおむね同程度であった。
- 血清中ウステキヌマブ濃度は，低用量群では，ベースライン時の体重による部分集団（40 kg 未満又は 40 kg 以上）間でおおむね同程度であった。高用量群では，Week 0 における本薬投与後の時点を除き，体重 40 kg 未満の部分集団における血清中ウステキヌマブ濃度推移は，体重 40 kg 以上の部分集団と比較して大幅に低かった。

(2) 長期継続投与期の血清中ウステキヌマブ濃度

Week 16 まで試験を完了した 40 例のうち，34 例が長期継続投与期（約 4 年間）に移行した（低用量群で 18 例，高用量群で 16 例）。これらの被験者のうち，61.8%が女性，85.3%が白人であり，体重の中央値は 41.1 kg（範囲：19.5～70.1 kg），年齢の中央値は 13.0 歳（範囲：6.0-17.0 歳）であった（5.3.3.2.1-2/CSR/Sec4）。

高用量群及び低用量群はいずれも Week 8 から同じ維持用量の投与を開始し，導入用量の違いが血清中ウステキヌマブ濃度に及ぼす影響は Week 16 までに消失したことから，長期継続投与期の血清中ウステキヌマブ濃度について，2 つの投与群のデータを併合し評価した（5.3.3.2.1-2/CSR/Sec5）。

- 長期継続投与期の来院時に得られた血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値及び平均値（各時点 10 例以上）は，それぞれ 0.98～1.86 μg/mL 及び 1.58～2.03 μg/mL であった。
- 本薬を 8 週ごとに SC 投与する維持療法を Week 8 から開始し，長期継続投与期中最長 4 年間継続したとき，平均血清中ウステキヌマブ濃度は長期継続投与期中おおむね一定であった。

2.7.2.2.1.2 小児クローン病患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象とした第 3 相試験（CRD3004 試験）

CRD3004 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象とした第 3 相多施設共同介入試験であり，本薬の単回 IV 導入用量による非盲検導入期と，それに続くランダム化，二重盲検，並行群間 2 群デザインによる維持期から構成された。被験者は，生物学的製剤（抗 TNF 薬又はベドリズマブ）及び/又は従来の治療（コルチコステロイドの IV 投与又は経口投与，又は免疫調節薬である AZA，6-MP 及び MTX）に対して効果不十分及び/又は忍容性がない，あるいはコルチコステロイドに依存していることとした。

本試験の主要目的は，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象に，clinical remission を含む本薬の有効性，安全性及び PK を評価することであった。

導入期

全被験者に導入期の Week I-0 に非盲検下で，本薬を単回 IV 投与した。体重 40 kg 以上の被験者は，成人で承認されている用量と同一の体重区分別の導入用量とし，体重 40 kg 未満の被験者は，BSA で補正した用量を投与した。

体重 40 kg 未満の被験者：

- 250 mg/m^2 IV 投与

体重 40 kg 以上の被験者：

- 体重 40 kg 以上 55 kg 以下は 260 mg IV 投与
- 体重 55 kg 超 85 kg 以下は 390 mg IV 投与
- 体重 85 kg 超は 520 mg IV 投与

維持期

維持期の Week M-0 に，Week I-8 来院を完了した全被験者を対象に，Week I-8 の clinical response の有無（導入レスポンダー，導入ノンレスポンダー）及び体重（40 kg 未満，40 kg 以上）で層別化し，盲検下で 1:1 の比で以下の 2 つの SC 投与群のいずれかにランダムに割り付けた。

- q8w 投与群：体重 40 kg 以上では本薬 90 mg を q8w SC 投与，体重 40 kg 未満では 60 mg/m^2 を q8w SC 投与
- q12w 投与群：体重 40 kg 以上では本薬 90 mg を q12w SC 投与，体重 40 kg 未満では 60 mg/m^2 を q12w SC 投与

導入レスポンダーについては Week M-8 から，遅発レスポンダー（導入ノンレスポンダーであり，Week M-8 に clinical response が認められた被験者）については Week M-16 から，効果減弱が認められた被験者は以下の用量調節を適格とした。

- q12w 投与群に割り付けられ，効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w SC 投与への用量調節を適格とした。
- q8w 投与群に割り付けられ，効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w SC 投与を継続した（見かけ上の用量調節）。

効果減弱が確認され，低曝露量（Week M-8 又は Week M-32 のいずれかで本薬の C_{trough} が 1.4 µg/mL 未満と定義）が確認された被験者は，任意の曝露量最適化サブスタディへの参加に適格とし，本薬を q4w SC 投与した。

計 101 例（男性 59.4%，白人 87.1%）がランダム化され，体重の中央値は 47.2 kg（範囲：13～88 kg），年齢の中央値は 14.0 歳（範囲：2～17 歳）であった。体重が 40 kg 未満の被験者は 29 例（28.7%），40 kg 以上の被験者は 72 例（71.3%）であった。

CRD3004 試験の詳細及び結果は，CSR（5.3.5.1.1/CSR）に報告した。PK の結果の要約を以下に示す。免疫原性の結果は 2.7.2.4.1 に示した。

(1) Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度

Week I-0 に本薬を BSA で補正した用量 250 mg/m^2 又は体重区分別の固定用量（約 6 mg/kg）を単回 IV 投与したとき，投与後 1 時間に認められた最高血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 106.0（107.9）μg/mL であった。主要有効性評価時点である Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 2.90（4.08）μg/mL であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.1）。

(2) Week M-0 から Week M-44 までの血清中ウステキヌマブ濃度

維持期

Week M-0 の初回維持用量投与前の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，q12w 投与群及び q8w 投与群でそれぞれ 2.87（3.81）μg/mL 及び 2.91（4.58）μg/mL であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.1）。

血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値は，q8w 投与群では約 8 週目（Week M-8 又は IV 導入療法後 16 週目）に，q12 投与群では約 12 週目（Week M-12 又は IV 導入療法後 20 週目）に定常状態に達した。q8w 投与群では，各時点の本薬投与前（Week M-8，Week M-16，Week M-24 及び Week M-32）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，1.47（2.17）～1.79（2.56）μg/mL の範囲であり，Week M-44 までほぼ一定していた。q12w 投与群でも，各時点の本薬投与前（Week M-12，Week M-24 及び Week M-36）血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，0.38（0.62）～0.63（0.60）μg/mL の範囲であり，Week M-44 までほぼ一定していた。q8w 投与及び q12w 投与，いずれの投与でも血清中ウステキヌマブ濃度の明らかな蓄積は認められなかった。

q8w 投与群の定常状態におけるの血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値は，q12w 投与群のトラフ値の約 3 倍であった。例えば，維持期で唯一の同時投与前時点である Week M-24 では，血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値（平均値）は，q8w 投与群及び q12w 投与群でそれぞれ 1.57（2.39）μg/mL 及び 0.41（0.58）μg/mL であった。

本試験では Week M-44（q8w 投与群では前回の投与から 4 週間後，q12w 投与群では前回の投与から 8 週間後）に維持期における重要な有効性評価項目（clinical remission 等）について評価したが，この時点での血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，q8w 投与群及び q12w 投与群でそれぞれ，6.00（6.37）μg/mL 及び 1.88（1.84）μg/mL であった。

維持期にランダム化された 97 例中 5 例（5.2%）が M-44 週までに本薬の用量調節を行った（本薬 q12w から q8w に用量調節した 2 例，及び本薬 q8w から q8w に見かけ上の用量調節を受けた 3 例）（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.1.6）。本試験で用量調節を行った被験者数は少なかったため，血清中ウステキヌマブ濃度に対する用量調節の影響について結論づけることはできなかった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.1.1，AttTPKCONC04）。

曝露量最適化サブスタディ

計 26 例（q12w 投与群の 11 例及び q8w 投与群の 15 例）が曝露量最適化サブスタディに移行した（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.1.2）。

- サブスタディに移行した被験者を併合したところ，本薬 q4w SC 投与の初回投与前（Week 0）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 1.74（1.94）μg/mL であった［q12w→q4w 投与群で 0.30（1.87）μg/mL，q8w→q4w 投与群で 1.85（1.98）μg/mL］。

・ 本薬 q4w SC 投与開始後，血清中ウステキヌマブ濃度は上昇し，成人 CD 患者を対象とした臨床試験で維持期の推奨用量（90 mg q8w）で観察された濃度範囲内となった（2.7.2.3.1.3）。

(3) 体重別の血清中ウステキヌマブ濃度

Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度は，体重 40 kg 未満の被験者と体重 40 kg 以上の被験者でおおむね同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/Fig18）。

Week I-0 に本薬を IV 投与後 1 時間の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，体重 30 kg 未満の被験者［148.0（143.2）μg/mL］及び 30 kg 以上 40 kg 未満の被験者［123.7（117.6）μg/mL］の方が体重 40 kg 以上の被験者［96.2（99.8）μg/mL］よりもわずかに高かった。一方，Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，体重 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上の被験者で，それぞれ，1.64（2.00）μg/mL，2.93（3.76）μg/mL 及び 3.43（4.53）μg/mL であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.2.1）。

(4) 年齢別の血清中ウステキヌマブ濃度

Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度は，2～11 歳の被験者と 12～17 歳の被験者でおおむね同程度であった。

Week I-0 に本薬を IV 投与後 1 時間の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，2～11 歳の被験者［129.6（135.6）μg/mL］の方が 12～17 歳の被験者［97.8（100.8）μg/mL］よりも高かった。一方，Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，2～11 歳及び 12～17 歳の被験者でそれぞれ，2.61（3.76）μg/mL 及び 2.90（4.17）μg/mL であった。

2～5 歳未満は 2 例と少ないため，本薬の血清中濃度について，他の年齢群と比較できなかった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.2.2）。

(5) 免疫調節薬併用の有無別の血清中ウステキヌマブ濃度

Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度は，ベースライン時に免疫調節薬（AZA，6-MP 及び MTX）を併用していた被験者と非併用の被験者でおおむね同程度であった。

Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，ベースライン時に免疫調節薬を併用していた被験者及び非併用の被験者でそれぞれ，3.32（3.66）μg/mL 及び 2.74（4.41）μg/mL であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.2.3）。

(6) 日本人小児被験者の血清中ウステキヌマブ濃度

1) Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度

日本人小児被験者 6 例（40 kg 未満：3 例，40 kg 以上：3 例）を対象に，Week I-0 に本薬を BSA で補正した用量 250 mg/m^2 又は，体重区分別の固定用量（約 6 mg/kg）単回 IV 投与したとき，投与後 1 時間に認められた最高血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 121.6（103.1） μg/mL であった。Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 2.25（1.78） μg/mL であった（表 2.7.2-付録-2）。

2) Week M-0 から Week M-44 までの血清中ウステキヌマブ濃度

Week M-0 の初回維持用量投与前の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，q12w 投与群（2 例）及び q8w 投与群（2 例）でそれぞれ 2.28（2.28）μg/mL 及び 1.16（1.16）μg/mL であった（表 2.7.2-付録-3）。

本薬を q8w SC 投与した被験者では，各時点の本薬投与前（Week M-8，Week M-16，Week M-24 及び Week M-32）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，0.642～2.625 μg/mL の範囲であった。本薬を q12w SC 投与した被験者では，各時点の本薬投与前（Week M-12，Week M-24 及び Week M-36）血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，0.17～0.39 μg/mL の範囲であった（表 2.7.2-付録-3）。

2.7.2.2.2 成人クローン病患者を対象とした試験

成人 CD 患者を対象とした試験成績については本適応症の製造販売承認申請資料（【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD2.7.2）で提出しているが，以下にまとめる。

2.7.2.2.2.1 導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

2 つの第 3 相導入療法試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）のデザインは，被験者集団が異なることを除いて同一であった。いずれも，中等症から重症の活動期 CD を有する患者に本薬を IV 投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であった。CRD3001 試験では，CD を適応症として承認された用量のインフリキシマブ，アダリムマブ，あるいは certolizumab pegol を過去に投与されたが，一次無効，又は二次無効患者，又はこれらの薬剤に対して忍容性がなかった患者を対象とした。CRD3002 試験では，既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）に対して効果不十分又は忍容性がなかった活動期 CD の患者を対象とした。CRD3002 試験では，経口 5-ASA 製剤，免疫調節薬である AZA，6-MP 及び MTX，経口コルチコステロイド及び抗生物質の投与は可能としたが，選択基準に規定されているベースライン前の一定期間中，用量変更がされていないことを条件とした。ベースライン時点でこれら薬剤を投与されている場合，治験期間中は用量の変更は認められなかった。

両試験で，Week 0 にプラセボ，本薬 130 mg 又は約 6 mg/kg（以下，～6 mg/kg と記載）の体重別用量のいずれかの群に 1:1:1 の比でランダムに割り付け単回 IV 投与した。本薬の体重別用量は，被験者の体重に基づいて以下のように投与した。

・本薬 260 mg（体重 55 kg 以下）
・本薬 390 mg（体重 55 kg 超 85 kg 以下）
・本薬 520 mg（体重 85 kg 超）

全ての被験者で主要評価項目である Week 6 の clinical response を評価した。Week 8 に本薬 IV 投与による導入療法に clinical response が認められた被験者は，維持療法試験 CRD3003 試験へ組み入れ，主要解析対象集団（本薬導入療法レスポンダー）としてランダム化した。本薬導入療法による clinical response が認められなかった被験者及びプラセボに割り付けられた被験者（clinical response の有無を問わない）も Week 8 に CRD3003 試験へ組み入れたが，ランダム化は行わなかった（非ランダム化対象集団）。

これらの第 3 相導入試験の詳細及び結果はそれぞれの CSR（5.3.5.1.2/CSR 及び 5.3.5.1.3/CSR）に報告した。PK の結果の要約を 2.7.2.2.1(1)及び 2.7.2.2.1(2)に示す。

(1) CRD3001 試験

試験に組み入れられた被験者（740 例）を，プラセボ群（246 例），本薬 130 mg 群（245 例）又は本薬～6 mg/kg 群（249 例）にランダムに割り付け，割り付けられた治験薬を投与した。CRD3001 試験における血清中ウステキヌマブ濃度は以下のとおりであった。

- 本薬 130 mg（約 2 mg/kg に相当する）及び体重別用量（～6 mg/kg）を単回 IV 投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 8 週までほぼ用量比例性を示した。
- Week 0 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，本薬 130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 43.6 μg/mL 及び 129.1 μg/mL であった。
- 導入期終了時（Week 8）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本薬 130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 2.1 μg/mL 及び 6.4 μg/mL であった。
- ～6 mg/kg 群（体重：35.0～172.8 kg）では，本薬の絶対用量の増加に伴い，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。また，本薬 130 mg 群（体重：35.3～124.0 kg）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得られた。すなわち，本試験（8 週間）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との間には直線的な関係は認められなかった。
- 日本人（本薬 130 mg 群：19 例，本薬～6 mg/kg 群：19 例）及び日本人以外（本薬 130 mg 群：224 例，本薬～6 mg/kg 群：226 例）の血清中ウステキヌマブ濃度はともに個体間差があり，その分布に明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。

(2) CRD3002 試験

試験に組み入れられた被験者（627 例）を，プラセボ群（208 例），本薬 130 mg 群（212 例）又は本薬～6 mg/kg 群（207 例）にランダムに割り付け，割り付けられた治験薬を投与した。CRD3002 試験における血清中ウステキヌマブ濃度は以下のとおりであった。

- 本薬 130 mg（約 2 mg/kg に相当する）及び体重別用量（～6 mg/kg）を単回 IV 投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 8 週までほぼ用量比例性を示した。
- Week 0 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，本薬 130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 39.8 μg/mL 及び 124.4 μg/mL であった。
- 導入期終了時（Week 8）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本薬 130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 2.0 μg/mL 及び 6.3 μg/mL であった。
- ～6 mg/kg 群（体重：35.0～154.0 kg）では，本薬の絶対用量の増加に伴い，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。また，本薬 130 mg 群（体重：37.0～184.0 kg）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得られた。すなわち，本試験（8 週間）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との間には直線的な関係は認められなかった。

・ 日本人（本薬 130 mg 群：8 例，本薬～6 mg/kg 群： 9 例）及び日本人以外（本薬 130 mg 群：199 例，本薬～6 mg/kg 群：197 例）の血清中ウステキヌマブ濃度はともに個体間差があり，その分布に明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。

2.7.2.2.2.2 維持試験（CRD3003 試験）

CRD3003 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する患者を対象に本薬 SC 投与による維持療法としての安全性及び有効性の評価を目的とした第 3 相，多施設共同，ランダム化治療中止，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験であった（5.3.5.1.4-1/CSR）。CRD3003 試験における投与群の要約を図 2.7.2-1 に示す。CRD3003 試験の 44 週間までのデータを以下に示す。

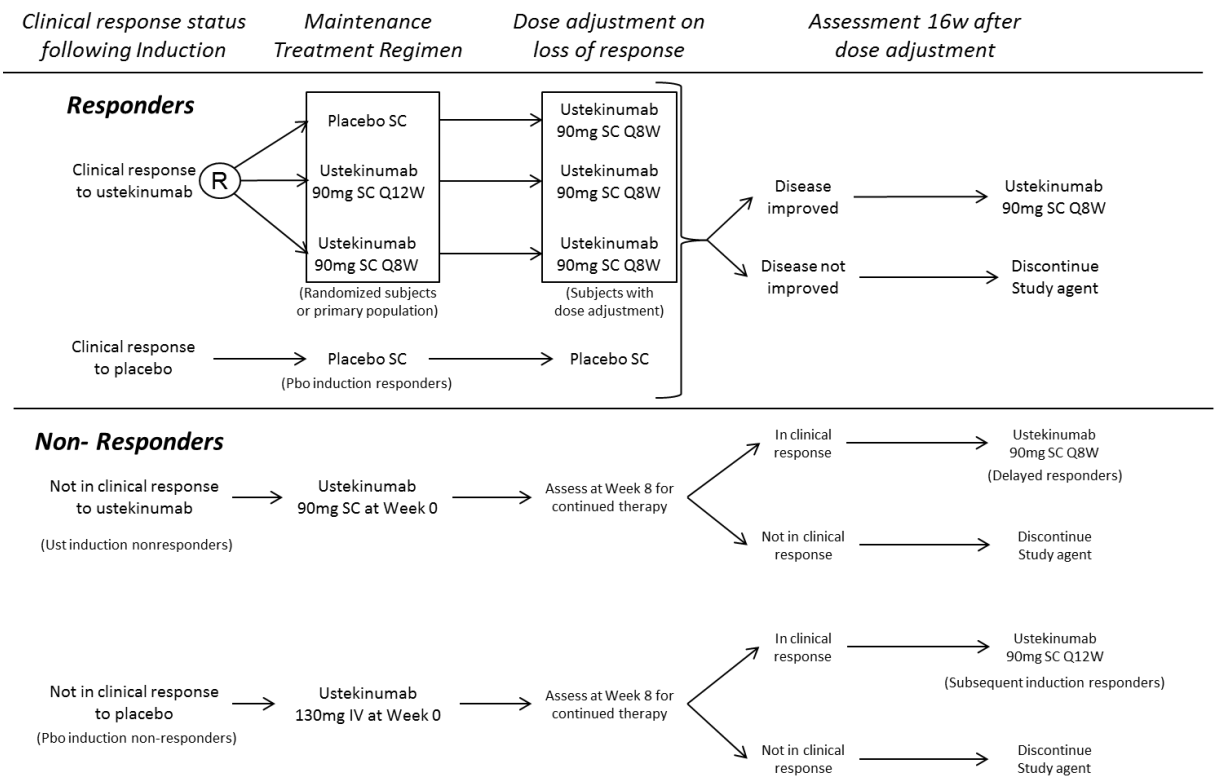
導入試験（CRD3001 試験又は CRD3002 試験）のいずれかで本薬に割り付けられ，clinical response が認められた 397 例を CRD3003 試験の主要な対象集団とした。主要な対象集団は，プラセボ群（133 例），本薬 90 mg の q12w SC 投与群（本薬 90 mg SC q12w 群，最終投与は Week 36，132 例），及び本薬 90 mg の q8w SC 投与群（本薬 90 mg SC q8w 群，最終投与は Week 40，132 例）のいずれかに 1:1:1 の比でランダムに割り付けた。

本薬による導入療法で clinical response が認められたが，その後 CRD3003 試験に規定されたいずれかの来院時に clinical response が消失した被験者は，図 2.7.2-1 に示すように，Week 8 から Week 32 の間に 1 回のみ用量調節を可能とした。CRD3001 試験及び CRD3002 試験での非ランダム化対象集団（884 例）は以下のように割り付けた。

・ 導入試験でプラセボを IV 投与し clinical response が認められた被験者には，CRD3003 試験期間を通じてプラセボの SC 投与を継続した（123 例）。

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

・ 導入試験で本薬を IV 投与し clinical response が認められなかった被験者には，CRD3003 試験の Week 0 に本薬 90 mg を SC 投与した（476 例）。その後，Week 8 に clinical response が認められた場合には Week 40 まで本薬 90 mg SC 投与を継続し（遅発レスポンダー，255 例），Week 8 に clinical response が認められなかった場合には，投与を中止した（221 例）。



Abbreviations: IV=intravenous; Pbo=placebo; Q8W=every 8 weeks; Q12W=every 12 weeks; R=randomized; SC=subcutaneous; Ust=ustekinumab; w=week.
Source: 5.3.5.1.4-1/CSR/Fig2

図 2.7.2-1 CRD3003 試験における投与群の要約

(1) 血清中ウステキヌマブ濃度の推移

CRD3003 試験でランダム化された被験者（本薬による導入レスポンダー）の血清中ウステキヌマブ濃度の結果を，導入用量，体重及び免疫調節薬の併用の影響とともに示す。ランダム化されなかった被験者の結果は CSR（5.3.5.1.4-1/CSR/Sec5.1.1.2）に示す。

1) 主要な対象集団（本薬の IV 投与による導入療法で clinical response が認められた被験者）

CRD3003 試験でランダム化された被験者の血清中ウステキヌマブ濃度は以下のとおりであった。

- CRD3003 試験 Week 0 の初回維持用量 SC 投与前の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，維持試験での 3 投与群では類似した値であり，プラセボ群，本薬 90 mg SC q12w 群及び本薬 90 mg SC q8w 群でそれぞれ 4.06 μg/mL，3.43 μg/mL 及び 3.82 μg/mL であった（5.3.5.1.4-1/CSR/Tab3 及び Fig5）。
- Week 0 の SC 投与前の血清中ウステキヌマブ濃度は導入試験での用量に依存し，本薬の体重別用量（～6 mg/kg）の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（5.35～7.53 μg/mL）は，本剤 130 mg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（1.96～2.42 μg/mL）に比べて高値であった。血清中ウステキヌマブ濃度に対する導入試験の用量の影響は Week 16 までに認められなくなった。

- 血清中ウステキヌマブ濃度は，本薬 90 mg SC q8w 群及び本薬 90 mg SC q12w 群のいずれも 2 回目の投与前（それぞれ Week 8 及び Week 12）に定常状態に達した（5.3.5.1.4-1/CSR/Fig5）。
- 定常状態における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値は，本薬 90 mg SC q12w 群（0.61～0.76 μg/mL）に比べて本薬 90 mg SC q8w 群（1.97～2.24 μg/mL）の方が約 3 倍高かった（5.3.5.1.4-1/CSR/Tab3）。
- 維持試験で主要評価項目である Week 44 の clinical remission 評価時（本薬 90 mg SC q12w 群では直前の投与から 8 週間後，本薬 90 mg SC q8w 群では直前の投与から 4 週間後）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，本薬 90 mg SC q8w 群及び本薬 90 mg SC q12w 群でそれぞれ 6.34 μg/mL 及び 2.20 μg/mL であった（5.3.5.1.4-1/CSR/Tab3）。
- 維持期における日本人（本薬 90 mg SC q12w 群 8 例，本薬 90 mg SC q8w 群 9 例）及び日本人以外（本薬 90 mg SC q12w 群 124 例，本薬 90 mg SC q8w 群 122 例）の血清中ウステキヌマブ濃度には個体間差があり，その分布に人種による明確な差は認められなかった。

本試験では導入試験で本薬投与により clinical response が認められた被験者が維持試験中のいずれかの時点で効果減弱が認められた場合，Week 8 から Week 32 の間に 1 回用量調節を行い，本薬 90 mg q8w を投与できることとした。用量調節を行った被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の結果は以下のとおりであった。

- 用量調節前に効果の減弱が認められたランダム化された被験者では，効果の減弱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経時的に低かった。
- 本薬 90 mg q12w から本薬 90 mg q8w への用量調節後に血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の上昇が認められた。

2) 血清中ウステキヌマブ濃度及び体重

主要な対象集団において血清中ウステキヌマブ濃度に対する体重の影響を検討した。本薬 90 mg SC q12w 群と本薬 90 mg SC q8w 群それぞれについて，導入試験 Week 0（ベースライン）の体重に応じて 4 分割し，各四分位群での血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値を比較した。

- 本薬 90 mg SC q12w 群：第 1 四分位数=56.80 kg；第 2 四分位数=66.10 kg；第 3 四分位数=81.00 kg。
- 本薬 90 mg SC q8w 群：第 1 四分位数=56.40 kg；第 2 四分位数=70.00 kg；第 3 四分位数=80.30 kg。

本薬 90 mg SC q12w 群では，体重が 56.80 kg 以下の集団（第 1 四分位数以下）と比べて，体重が 81.00 kg を超える集団（第 3 四分位数超）の血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値は常に低値であった。90 mg SC q8w 群では明らかな傾向は認められなかった［【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.2/2.7.2.3.1.3(1)］。

2.7.2.2.2.3　免疫調節薬が血清中ウステキヌマブ濃度に及ぼす影響

免疫調節薬（6-MP，AZA 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，成人 CD 患者に本薬を投与した第 3 相試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）で評価したところ，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，免疫調節薬を併用した被験者と併用しなかった被験者で同程度であった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，中等症から重症の活動期 CD を有する小児及び成人患者を対象とした試験の PK 比較，並びに小児患者を対象とした PopPK 及び E-R 解析の結果を示す。小児 CD 患者を対象とした試験で得られた血清中ウステキヌマブ濃度データを併合するため，試験間の比較を行い 2.7.2.3.1.1 に示した。小児 CD 患者を対象とした試験及び成人 CD 患者を対象とした試験で得られた血清中ウステキヌマブ濃度の比較を 2.7.2.3.1.2，2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4 に示す。PopPK 解析の結果を 2.7.2.3.2 に，有効性及び安全性に関する E-R 解析を 2.7.2.3.3 に示す。

2.7.2.3.1　血清中ウステキヌマブ濃度の比較

2.7.2.3.1.1　CRD1001 試験及び CRD3004 試験における血清中ウステキヌマブ濃度の比較

CRD1001 試験と CRD3004 試験では導入用量及び維持用量が異なることを考慮し，これらの試験間の血清中ウステキヌマブ濃度の比較は，CRD1001 試験の導入期については高用量群（体重 40 kg 未満の被験者には 9 mg/kg IV，体重 40 kg 以上の被験者には 390 mg IV），維持期については本薬 90 mg SC q8w を SC 投与した被験者を対象とした。CRD3004 試験については，全ての被験者を対象とした。

導入期

CRD1001 試験の高用量群及び CRD3004 試験から得られた Week I-8（Week 8）（CRD1001 試験は Week 8，CRD3004 試験は Week I-8 で表記）までの血清中ウステキヌマブ濃度を比較した。結果は以下のとおりであった。

- Week 0 の本薬投与 1 時間後に得られた最高血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，CRD3004 試験［105.98（107.92） μg/mL］の方が CRD1001 試験［（150.22（148.71］μg/mL］よりも低かった（表 2.7.2-付録-4）。この血清中ウステキヌマブ濃度の差は Week I-8 までに減少し，CRD1001 試験及び CRD3004 試験の血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値（平均値）はそれぞれ 2.49（4.52）μg/mL 及び 2.90（4.08）μg/mL であった（表 2.7.2-付録-4）。
- CRD1001 試験で本薬 390 mg を IV 投与した体重 40 kg 以上の小児被験者と CRD3004 試験で本薬 390 mg を IV 投与した体重 55 kg 超 85 kg 以下の小児被験者において，Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度は同様の推移を示した（表 2.7.2-付録-5）。

維持期

CRD1001 試験及び CRD3004 試験の維持期 Week M-0（Week 8）から Week M-44/Week 48（CRD1001 試験は Week XX，CRD3004 試験は Week M-XX で表記）までの血清中ウステキヌマブ濃度を比較した。結果は以下のとおりであった。

- 小児被験者に本薬 90 mg を q8w SC 投与後，Week M-44 までの維持期の血清中ウステキヌマブ濃度は CRD1001 試験及び CRD3004 試験間で同様であった。
- CRD1001 試験では，定常状態（Week 16 から Week 48）における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値は 0.79～2.00 μg/mL（平均値：2.07～2.66 μg/mL）の範囲であった。CRD3004 試験では定常状態（Week M-8 から Week M-32）における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値は 1.47～1.79 μg/mL（平均値：2.17～2.56 μg/mL）の範囲であった（表 2.7.2-付録-6）。
- CRD1001 試験で 390 mg の導入用量を IV 投与した体重 40 kg 以上の小児被験者と CRD3004 試験で 390 mg の導入用量を IV 投与した体重 55 kg 超 85 kg 以下の小児被験者において，Week M-0 から Week M-44 までの血清中ウステキヌマブ濃度は同様の推移を示した（表 2.7.2-付録-7）。

2.7.2.3.1.2 小児試験（CRD1001 試験）と成人試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）における血清中ウステキヌマブ濃度の比較

小児 CD 患者対象試験（CRD1001 試験）から得られた血清中ウステキヌマブ濃度は，成人 CD 患者対象試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）から得られた血清中ウステキヌマブ濃度とおおむね同程度であった。

- 体重 40 kg 以上の小児及び成人の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値又は平均値は，おおむね同程度であった（5.3.3.2.1-1/CSR/Sec5.2）。
- 体重 40 kg 未満の小児では，体重 40 kg 以上の小児及び成人と比較して，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値又は平均値が低い傾向が認められた。

2.7.2.3.1.3 小児試験（CRD3004 試験）と成人試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）における血清中ウステキヌマブ濃度の比較

小児 CD 患者対象試験（CRD3004 試験）から得られた血清中ウステキヌマブ濃度は，成人 CD 患者対象試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）から得られた血清中ウステキヌマブ濃度の範囲内であった。

導入期

Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度の中央値又は平均値は，同じ導入用量を投与した小児及び成人でおおむね同程度であった。

- Week 0 に本薬 260 mg を IV 投与後 1 時間の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，小児（体重 40 kg 以上 55 kg 以下）及び成人（体重 55 kg 以下の被験者）でそれぞれ 91.2（90.6）μg/mL 及び 101.3（100.7）μg/mL であった。また，Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，小児及び成人でそれぞれ 2.68（3.49） μg/mL 及び 4.08（4.39） μg/mL であった（表 2.7.2-付録-8）。

・ 本薬を BSA で補正した用量 250 mg/m^2 で IV 投与した小児（体重 40 kg 未満）の血清中ウステキヌマブ濃度は，本薬の導入用量 260 mg を IV 投与した成人の血清中ウステキヌマブ濃度とおおむね同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.2.1 及び Sec5.3.3）。

・ 本薬の導入用量 390 mg を IV 投与した小児（体重 55 kg 超 85 kg 以下）及び成人（体重 55 kg 超 85 kg 以下）で，血清中ウステキヌマブ濃度はおおむね同程度であった。

維持期

・ 小児における定常状態の平均血清中ウステキヌマブ濃度は，成人に本薬の維持用量を q12w 又は q8w で SC 投与したときの平均血清中ウステキヌマブ濃度と同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec5.3.3）。

・ 小児を対象とした曝露量最適化サブスタディにおいて本薬の投与間隔を q4w に変更後，血清中ウステキヌマブ濃度は上昇し，成人を対象とした試験で認められた濃度の範囲となった。サブスタディで血清中ウステキヌマブ濃度がほぼ定常状態にあると考えられる Week 12 で小児の血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値は 1.57～5.05 μg/mL であった。一方，本薬 90 mg q8w を投与した成人において定常状態に達すると考えられる Week M-8 の血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値は 0.00～15.9 μg/mL であった。

2.7.2.3.1.4 併合した小児試験（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）及び成人試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）における血清中ウステキヌマブ濃度の比較

併合した小児試験と対照となる成人試験の比較において，小児試験である CRD3004 試験と CRD1001 試験では導入期及び維持期における本薬の用法及び用量が異なることを考慮し，次の被験者を比較対象とした。小児被験者は CRD1001 試験及び CRD3004 試験で本薬の導入用量を IV 投与後，維持期に q8w SC 投与した被験者とし，CRD1001 試験では本薬の導入用量として高用量群のみを対象とした。成人被験者は CRD3001 試験又は CRD3002 試験で本薬の導入用量（～6 mg/kg）を IV 投与後，CRD3003 試験で本薬 90 mg q8w を SC 投与した被験者とした。以下に比較結果を示す。

・ 本薬の導入投与後，Week 0 の投与 1 時間後の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，併合した小児被験者集団［114.06（114.84）μg/mL］と成人被験者集団［126.06（125.20）μg/mL］で同程度であった。Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，併合した小児被験者集団では 2.77（4.16）μg/mL であったのに対し，成人被験者集団では 6.36（6.94） μg/mL であった（表 2.7.2-付録-4 及び表 2.7.2-付録-9）。

・ 本薬を維持用量で q8w SC 投与した維持期における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，併合した小児被験者集団と成人被験者集団でおおむね同程度であった。定常状態における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の中央値（平均値）は，併合した小児被験者集団で 1.46（2.14）～1.91（2.53）μg/mL であったのに対し，成人被験者集団では 1.97（2.39）～2.24（2.83）μg/mL であった（表 2.7.2-2）。

・ 本薬の高用量の導入用量を投与した 40 kg 以上の小児被験者でも導入期及び維持期における血清中ウステキヌマブ濃度は成人被験者集団とおおむね同様であった（表 2.7.2-付録-5 及び表 2.7.2-付録-7）。

表 2.7.2-2 CRD1001 試験及び CRD3004 試験で高用量の本薬導入用量を投与した小児被験者と CRD3003 試験成人被験者の Week M-0（Week 8）から Week M-44 までの血清中ウステキヌマブ濃度（μg/mL）の要約

	Maintenance SC q8w	
PK Sampling Timepoints (CRD3004/CRD1001; CRD3003)	**Pediatric participants (CRD1001and CRD3004)[a,b]**	**Reference, Adults (CRD3003)**
Analysis set[a]	64	131
Week M-0/Week 8; Week 0		
N	60	125
Mean (SD)	4.63 (4.158)	5.35 (4.952)
Median	2.90	3.82
Range	(0.0; 17.5)	(0.0; 24.6)
IQ range	(1.60; 7.28)	(1.72; 8.00)
Week M-4/Week 12; Week 4		
N	62	129
Mean (SD)	5.91 (3.885)	6.69 (4.108)
Median	4.96	6.06
Range	(1.4; 17.9)	(0.0; 24.0)
IQ range	(2.76 7.91)	(3.46; 9.21)
Week M-8/Week 16; Week 8		
N	61	124
Mean (SD)	2.14 (2.243)	2.83 (2.603)
Median	1.46	2.05
Range	(0.0; 9.9)	(0.0; 15.9)
IQ range	(0.47; 2.64)	(1.01; 3.67)
Week M-12/NA Week 12		
N	38	101
Mean (SD)	5.39 (3.759)	6.00 (3.465)
Median	4.41	5.43
Range	(1.1; 19.6)	(0.0; 16.5)
IQ range	(3.25; 6.40)	(3.36; 7.98)
Week M-16/Week 24; Week 16		
N	48	103
Mean (SD)	2.44 (2.823)	2.39 (1.986)
Median	1.47	1.97
Range	(0.0; 15.3)	(0.0; 9.9)
IQ range	(0.64; 3.61)	(0.99; 3.23)
NA/NA; Week 20		
N	-	95
Mean (SD)	-	5.94 (3.067)
Median	-	5.78
Range	-	(0.0; 16.1)
IQ range	-	(3.87; 7.64)
Week M-24/Week 32; Week 24		
N	44	93
Mean (SD)	2.36 (2.378)	2.51 (2.058)
Median	1.57	2.11
Range	(0.0; 11.8)	(0.0; 9.5)
IQ range	(1.05; 2.83)	(0.94; 3.34)
NA/NA; Week 28		
N	-	82

PK Sampling Timepoints (CRD3004/CRD1001; CRD3003)	Maintenance SC q8w	
	Pediatric participants (CRD1001and CRD3004)[a,b]	Reference, Adults (CRD3003)
Mean (SD)	-	6.36 (3.023)
Median	-	5.94
Range	-	(0.0; 18.1)
IQ range	-	(4.47; 8.56)
Week M-32/Week 40; Week 32		
N	44	83
Mean (SD)	2.53 (2.259)	2.55 (1.953)
Median	1.91	2.18
Range	(0.0; 9.3)	(0.0; 9.5)
IQ range	(1.04; 3.54)	(1.29; 2.96)
Week M-36/NA; Week 36		
N	27	80
Mean (SD)	5.42 (3.085)	6.46 (2.863)
Median	5.24	6.75
Range	(1.0; 13.0)	(0.0; 12.7)
IQ range	(3.62; 6.83)	(4.49; 8.44)
NA/NA; Week 40		
N	-	81
Mean (SD)	-	2.62 (1.836)
Median	-	2.24
Range	-	(0.0; 9.9)
IQ range	-	(1.50; 3.48)
Week M-44/Week 48; Week 44		
N	37	79
Mean (SD)	6.37 (3.217)	6.48 (3.089)
Median	5.31	6.34
Range	(0.0; 14.2)	(0.0; 16.2)
IQ range	(3.08; 6.64)	(4.32; 8.83)

Abbreviations: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number of participants; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic(s); q8w=every 8 weeks; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; Week M-X=Maintenance Week X.
Note: Participants in CRD3004 who dose-adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.

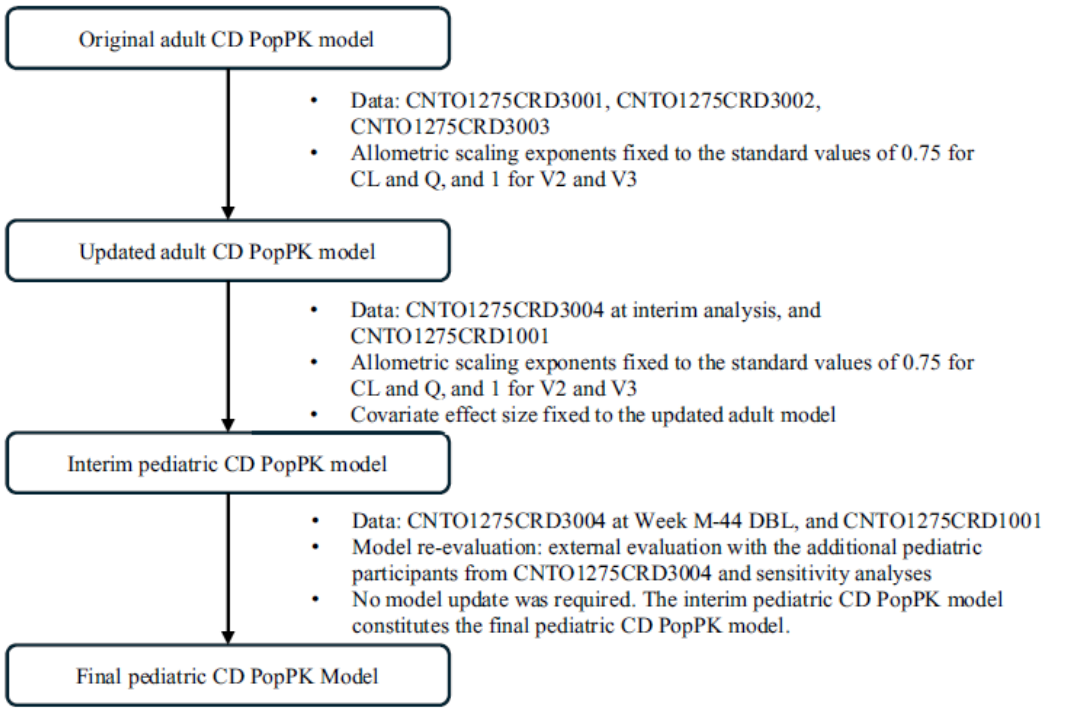
a Includes participants from CRD1001 who received 9 mg/kg for participants <40 kg or 390 mg for participants ≥40 kg during induction, and 2 mg/kg for participants <40 kg or 90 mg for participants ≥40 kg during the maintenance phase.
b Includes participants from CRD3004 who received 250 mg/m^2 IV for participants with body weight <40 kg, 260 mg IV for participants with ≥40 kg to ≤55 kg body weight, 390 mg IV for participants with >55 kg to ≤85 kg body weight and 520 mg IV for participants with >85 kg body weight during induction, and 90 mg SC for ≥40 kg body weight or 60 mg/m^2 SC for <40 kg body weight during the maintenance phase.
Source: Appendix4; 5.3.5.1.4-1/CSR/Tab3

2.7.2.3.2 小児クローン病被験者（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）の PopPK 解析

小児 CD 患者における本薬の PK の特性を明らかにし，成人 CD 患者との PK との類似性を評価するため，PopPK モデル解析を実施した。

2.7.2.3.2.1 小児 PopPK モデル開発

PopPK 解析は，小児 CD 患者を対象とした 2 試験（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）並びに成人 CD 患者を対象とした 3 試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）の PK データを用いて実施した。PopPK 解析の主なプロセスを図 2.7.2-2 にまとめた。



Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig1

図 2.7.2-2 PopPK 解析の主なプロセス

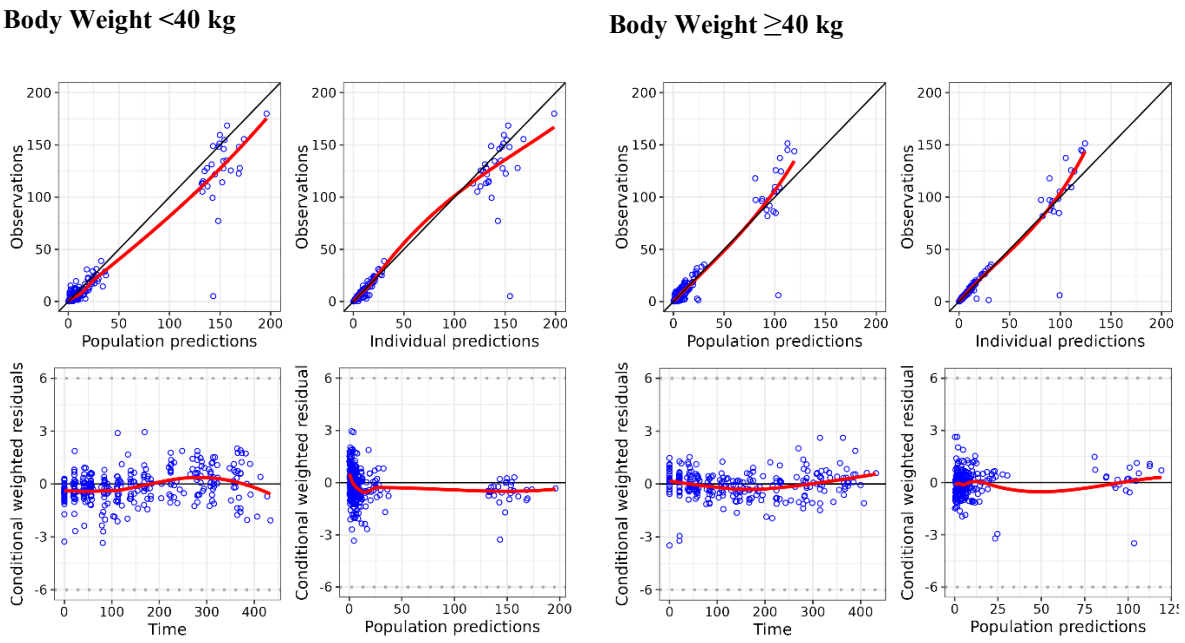
オリジナルの成人 CD PopPK モデルは成人 CD 患者を対象とした海外第 2b 相試験 1 試験（C0743T26 試験）及び第 3 相試験 3 試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）から得られた血清中ウステキヌマブ濃度を基に，アロメトリックスケーリング係数は固定せずに構築した（【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.2/2.7.2.3.1.2）。小児 CD PopPK モデル構築のため，オリジナルの成人 CD PopPK モデルを更新した。更新した成人 CD PopPK モデルは，第 3 相試験 3 試験の成人 CD 被験者 1,196 例から得られた 11,196 時点の血清中ウステキヌマブ濃度を基にアロメトリックスケーリング係数を固定して構築し，これを小児 CD 被験者から得られた PK データに適用した。

本薬の小児 CD PopPK の中間解析で，40 kg 以上の小児被験者から得られた血清中ウステキヌマブ濃度-時間プロファイルは，1 次吸収及び線形消失を伴う 2-コンパートメント PK モデルにより適切に記述された［5.3.3.5.2/PopPK-ERreport（≥40 kg）］。このモデルを中間小児 CD PopPK モデルとし，小児 CD PopPK の最終解析に適用した。

小児 CD PopPK の最終解析は，CRD3004 試験の全ての体重範囲の 99 例から得られた Week M 44 までのデータと CRD1001 試験の全ての体重範囲の 44 例から得られたデータ，計 143 例から得られた 1552 時点のウステキヌマブ濃度を含む完全小児データセット（Full Pediatric Dataset）を用いた（5.3.3.5.1/PopPK-ERreport）。中間小児 CD PopPK モデルを，モデルパラメータの再推定を行わずに，完全小児データセットに適用した。（MaxEVAL=0）（表 2.7.2-3）。中間小児 CD PopPK モデルの予測性能を評価するため，中間解析後に追加された新規データで GOF 及び VPC プロットし，外部評価した。さらに，中間小児 CD PopPK モデルを用いて完全小児データセットを解析し，モデルパラメータを再推定することにより感度分析を実施した。

GOF プロット（図 2.7.2-3）及び VPC プロット（図 2.7.2-4）を含む外部評価から，中間小児 CD PopPK モデルは CRD3004 試験から得られた新規の血清中ウステキヌマブ濃度データ（新規小児データセット）を適切に表現できると確認されたため，モデルの更新は不要であった。さらに，完全小児データセットを用いて再推定したモデルパラメータは，中間解析から得られた中間小児 CD PopPK モデルのパラメータと同様であった。したがって，中間小児 CD PopPK モデルを最終小児 CD PopPK モデルとした。

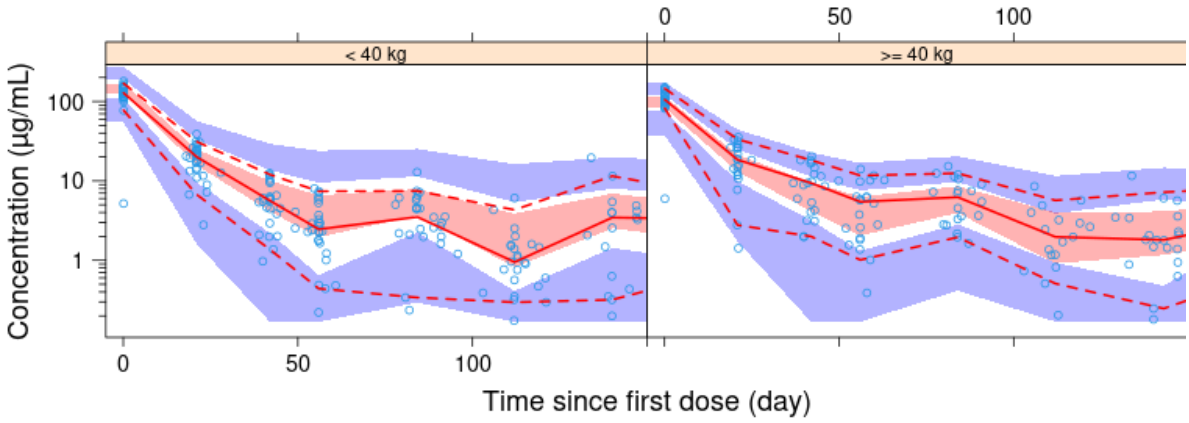
なお，全ての PopPK 解析で，血清中ウステキヌマブ濃度-時間データは NONMEM による非線形混合効果モデルを用い，NONMEM の確率的近似期待値最大化アルゴリズムを用いた。PopPK 解析に用いた試験対象集団，人口統計学的特性，既往歴，ベースラインの臨床検査値，本薬に対する免疫応答及び最終 PopPK 解析データセットの選択基準の詳細については PopPK-ER 報告書（5.3.3.5.1/PopPK-ERreport）に要約する。また，成人 CD PopPK モデル及び小児 CD PopPK モデル解析の対象となった被験者の主要な連続共変量及びカテゴリカル共変量の要約についても PopPK-ER 報告書（5.3.3.5.1/PopPK-ERreport）に記載した。



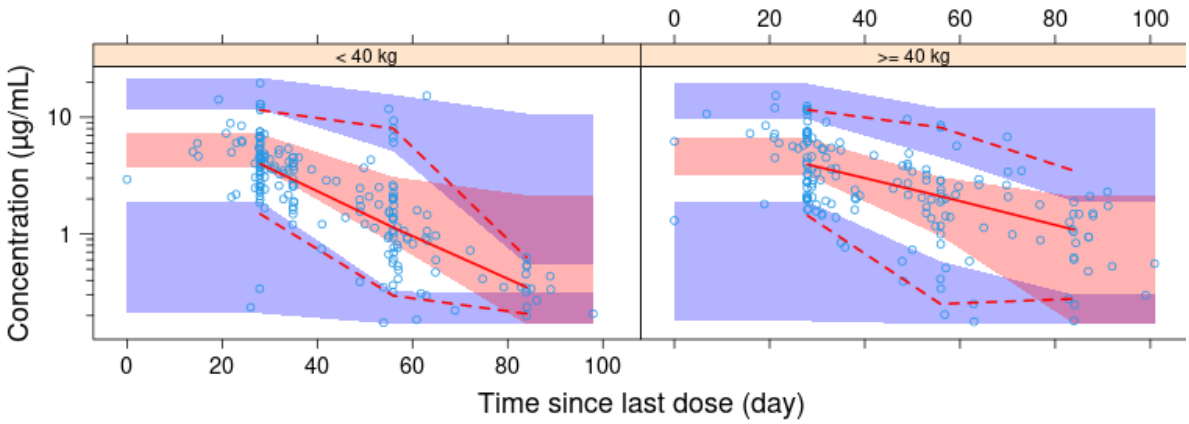
Units: Observations or predictions=µg/mL; Time=day.
Abbreviations: CD=Crohn's disease; GOF=goodness-of-fit; PopPK=population pharmacokinetics.
Note: The black solid line is the line of identity or the zero line, and the red solid line is the trend line. The blue circles are the observations. The new pediatric dataset consists of 552 ustekinumab concentrations from 51 additional pediatric participants in CRD3004 that were not available during pediatric PopPK model development for the interim analysis. The left panels and the right panels represent the new pediatric participants with body weight <40 kg and ≥40 kg, respectively.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig4

図 2.7.2-3 最終小児 CD popPK モデルの CRD3004 試験から得られた新規小児データセットを用いた GOF プロット

Induction phase, stratified by body weight <40 kg and ≥40 kg



Maintenance phase, stratified by body weight <40 kg and ≥40 kg



Abbreviations: CD=Crohn's disease; CI=confidence interval; IV=intravenous; PopPK=population pharmacokinetic; SC=subcutaneous; VPC=visual predictive check.
Note: The new pediatric dataset consists of 552 ustekinumab concentrations from 51 additional pediatric participants in CRD3004 that were not available during pediatric PopPK model development for the interim analysis. The upper panels show the time course following IV induction treatment, stratified by body weight <40 kg and ≥40 kg, whereas the lower panels show the time course following SC maintenance treatment, stratified by body weight <40 kg and ≥40 kg. Blue circles are observed data. Solid red lines are medians, dashed red lines are the 5th and 95th percentiles of the observations. The shaded red area represents the 95% CI of the median and the shaded blue areas represent the 95% CI of the 5th and 95th percentiles predicted by the model.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig5

図 2.7.2-4 最終小児 CD popPK モデルの CRD3004 試験から得られた新規小児データセットを用いた VPC

最終小児 CD PopPK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-3 に要約する。典型的な小児被験者（体重はおよそ 70 kg）の CL，Q，V2 及び V3 の母集団値はそれぞれ 0.29 L/日，0.17 L/日，4.06 L 及び 2.29 L であった。ka 及び SC F1 の典型値はそれぞれ 0.18 day^{-1} 及び 0.81 であった。

表 2.7.2-3 最終小児 CD PopPK モデルのパラメータ推定値

Parameter, unit	Estimate[a]	RSE (%)	Shrinkage (%)
CL (L/day)[b]	0.29	3.70%	
CL-BWT	0.75 Fixed		
CL-BALB	-1.18 Fixed		
CL-SEX=M	0.132 Fixed		
CL-RACE=A	0.142 Fixed		
CL-FTNF	0.0557 Fixed		
CL-BCRP	0.0572 Fixed		
CL-IRPT	0.195 Fixed		
V2 (L)[c]	4.06	1.70%	
V2-BWT	1 Fixed		
V2-BALB	-0.416 Fixed		
V2-SEX	0.0705 Fixed		
Q (L/day)[d]	0.17	9.20%	
Q-BWT	0.75 Fixed		
V3 (L)[e]	2.29	14.10%	
V3-BWT	1 Fixed		
ka (day^{-1})	0.18	11.60%	
F1	0.81	21.80%	
IIV of CL (%CV)	39.90%	8.70%	4%
Correlation between IIV of CL and V2 (%CV)	55.50%	14.60%	
IIV of V2 (%CV)	10.70%	15.80%	30%
Correlation between IIV of CL and V3 (%CV)	-82.70%	11.30%	
IIV of V3 (%CV)	116.80%	11%	7%
IIV of Q (%CV)	55.60% Fixed		
IIV of ka (%CV)	62.1% Fixed		
IIV of F1 (%CV)	120.2% Fixed		
ADD ERR	0.001 Fixed		
PROP ERR	0.0672	6%	

Abbreviations: A=Asian; ADD ERR=additive error term; BALB=baseline albumin (g/dL); BCRP=baseline C-reactive protein (mg/dL); BWT=baseline body weight (kg); CD=Crohn's disease; CL=clearance; CV=coefficient of variation ($\sqrt{\exp(variance^2) - 1} \times 100\%$); exp=exponential; F1=subcutaneous bioavailability; FTNF=tumor necrosis factor failure (0=non-failure, 1=failure); IIV=inter-individual variability; IRPT=immune response status over time; ka=first-order absorption rate constant; M=male; PK=pharmacokinetics; PopPK=population pharmacokinetics; PROP ERR=proportional error term; Q=inter-compartmental clearance; RSE=relative standard error; TNF=tumor necrosis factor; V2=volume of distribution of the central compartment; V3=volume of distribution of the peripheral compartment.

a The transformed estimate to the standard PK scale.

b $CL(L/day) = 0.29 \times \left(\frac{BWT}{68.7}\right)^{0.75} \times \left(\frac{BALB}{3.7}\right)^{-1.18} \times \left(\frac{BCRP}{0.93}\right)^{0.0572} \times \exp(0.132 \times SEX = M) \times \exp(0.142 \times RACE = A) \times \exp(0.0557 \times TNF) \times \exp(0.195 \times IRPT)$

c $V2(L) = 4.06 \times \left(\frac{BWT}{68.7}\right)^{1} \times \left(\frac{BALB}{3.7}\right)^{-0.416} \times \exp(0.0705 \times SEX = M)$

d $Q(L/day) = 0.17 \times \left(\frac{BWT}{68.7}\right)^{0.75}$

e $V3(L/day) = 2.29 \times \left(\frac{BWT}{68.7}\right)^{1}$

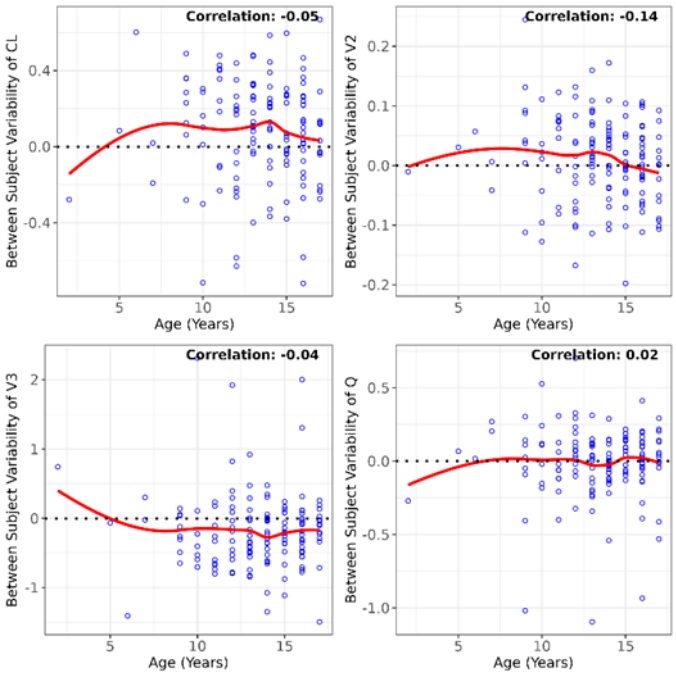
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Tab4

2.7.2.3.2.2 内因性及び外因性要因の影響

小児試験のデータが限られていたため，小児 CD PopPK モデルで正式な共変量解析は実施しなかった。本薬の PK に及ぼす体重の影響は，小児 CD PopPK モデルでアロメトリックスケーリングを用い，指数は標準値（分布容積に対する体重の指数を 1，CL に対する体重の指数を 0.75 に固定）とし，組み込んだ。その他の共変量については，更新した成人 CD PopPK モデルで既に得られた共変量関係を小児 CD PopPK モデルでも固定値として保持した（【1.13.1】平成 29 年 3 月

30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD2.7.2/2.7.2.3.1.2）。

小児被験者における本薬の PK に及ぼす年齢の影響は，PK パラメータに関して年齢と ETA との相関をプロットしたグラフで評価した。完全小児データセットの年齢と ETA の相関を図 2.7.2-5 に示す。CL, V2, V3 及び Q に関して年齢と ETA との間に相関は認められなかったことから，本薬の PK パラメータは，体重補正後，小児被験者の年齢によって変化しないことが示唆された。



Abbreviations: CD=Crohn's disease; CL=clearance; ETA=individual random effect; PK= pharmacokinetics; PopPK=population pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance; V2=volume of distribution of the central compartment; V3=volume of distribution of the peripheral compartment; Week M 44=Maintenance Week 44.
Note: the full pediatric dataset is defined as 1552 ustekinumab concentrations from 143 pediatric participants from Studies CRD1001 and CRD3004 at the Week M-44 database lock.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig7

図 2.7.2-5 完全小児データセットを用いた最終小児 CD popPK モデルの各 PK パラメータに対する年齢と ETA のスキャッタープロット

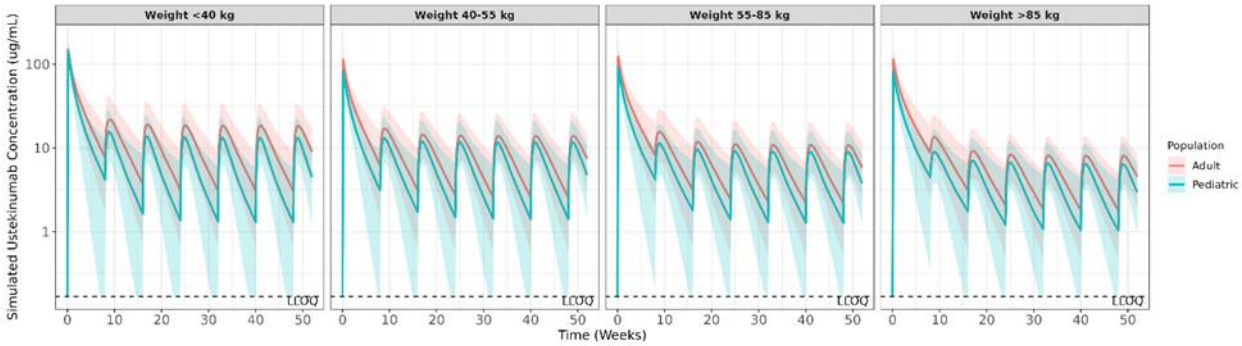
2.7.2.3.2.3 PK シミュレーション

最終小児 CD popPK モデル及び更新した成人 CD popPK モデルを用いたシミュレーションにより，小児 CD 患者に本薬を申請の用量及び用法［CRD3004 試験の本試験で用いた用法及び用量（2.7.2.2.1.2）］で投与したときの全身曝露量と，成人 CD 患者に本薬を承認用法及び用量（体重区分別の導入用量に続いて 90 mg を q8w 又は q12w SC 投与）を投与したときの曝露量を比較した。

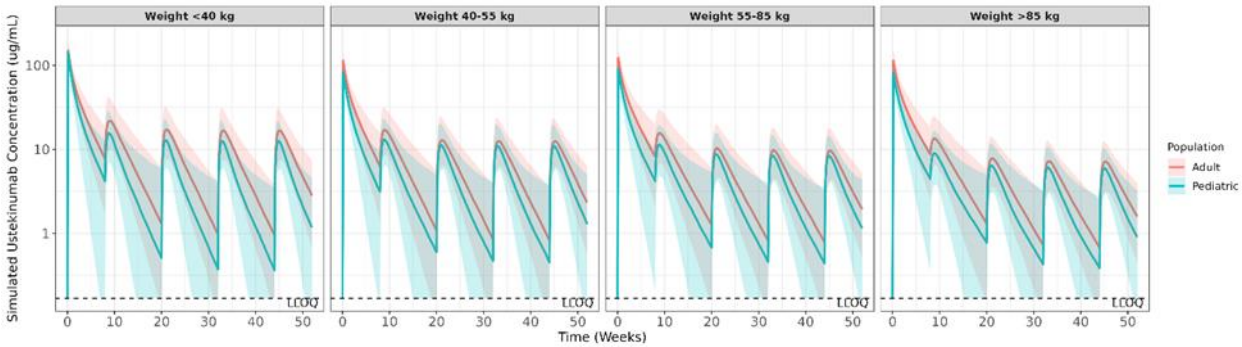
小児と成人の曝露量の比較

小児及び成人 CD 患者における血清中ウステキヌマブ濃度-時間プロファイルのシミュレーションを図 2.7.2-6 に示す。小児 CD 患者における血清中ウステキヌマブ濃度-時間プロファイルは，体重群にかかわらず，成人 CD 患者のプロファイルとおおむね重なっており，導入期又は維持期において 71%超の小児患者の C_{trough} 予測値が，成人患者の血清中ウステキヌマブ濃度の 90%予測区間内に収まっていた。

q8w maintenance



q12w maintenance



Abbreviations: CD=Crohn's disease; IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; qXw=every X weeks.
Note: lines represent medians of the simulated values. Shaded regions represent the 5th to 95th percentile ranges. The upper and lower panel show PK profiles of ustekinumab with single IV induction treatment followed by q8w or q12w maintenance treatment, respectively. For each weight group, simulation was performed based on 1,000 virtual pediatric or adult participants.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig8

図 2.7.2-6 小児及び成人 CD 患者におけるシミュレーションした血清中ウステキヌマブ濃度-時間プロファイルの比較

2.7.2.3.3 小児クローン病患者の E-R 解析

2.7.2.3.3.1 有効性の E-R 解析

(1) 有効性の E-R 解析手法及びデータ

E-R 解析に用いた有効性の評価項目及び解析方法について表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4 E-R 解析に用いた有効性の評価項目

Efficacy Endpoint	Study	Analysis Method
Clinical remission at Week I-8 (global primary endpoint)	CRD3004 (CRD1001 was included for modeling analysis)	Graphical exploratory analysis and modeling analysis
Clinical response at Week I-8	CRD3004	Graphical exploratory analysis
Clinical remission at Week M-44 (US-specific endpoint)	CRD3004	Graphical exploratory analysis and modeling analysis

Abbreviations: E-R=exposure-response; US=United States; Week I-8=Induction Week 8; Week M-44=Maintenance Week 44.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Tab6

小児 E-R 解析の対象集団及び被験者数を表 2.7.2-5 に要約する。小児被験者と成人被験者の間の E-R 関係の類似性を評価するため，既存の成人 E-R 解析結果と比較した。

表 2.7.2-5 E-R 解析の対象集団

Efficacy Endpoint	Study	Population	No. of Participants (bw <40 kg / bw ≥40 kg)
Induction endpoint (ie. clinical remission and clinical response at Week I-8)	CRD3004	Pediatric participants have valid PK and clinical remission or response record at Week I-8	99 (N=29/N=70)
	CRD1001 (included for modeling analysis)	Pediatric participants have valid PK and clinical remission or response record at Week I-8	41 (N=18/N=23))
	CRD3001 and CRD3002	Adult participants have valid PK and clinical remission or response record at Week I-8	1386
Maintenance endpoint (ie. clinical remission at Week M-44)	CRD3004	Induction responders and randomized pediatric participants	85 (N=21/N=64)
	CRD3003	Induction responders and randomized adult participants	387

Abbreviations: bw=body weight; E-R=exposure-response; N=number of participants; Week I-8=Induction Week 8; Week M-44=Maintenance Week 44.

表 2.7.2-4 に示した 3 つの有効性評価項目について，グラフを用いた E-R 探索的解析を実施した。Week I-8（導入期）及び Week M-44（維持期）に臨床的有効性が認められた被験者の割合を，本薬の曝露量（モデルで予測した個々の本薬曝露量）の三分位群別にプロットした。小児被験者を対象としたグラフィカルな探索的解析の結果を，成人被験者を対象に実施した結果と比較した。

小児被験者における Week I-8 及び Week M-44 の clinical remission について，ランドマーク E-R モデルに基づく解析を実施した。CRD3004 試験及び CRD1001 試験では小児被験者のプラセボデータが得られなかったため，プラセボ効果は過去に確立された成人モデルと同じと仮定し，固定した。

E-R モデル解析の詳細な方法については PopPK-E-R Report（5.3.3.5.1/PopPK-ERreport）に記載する。

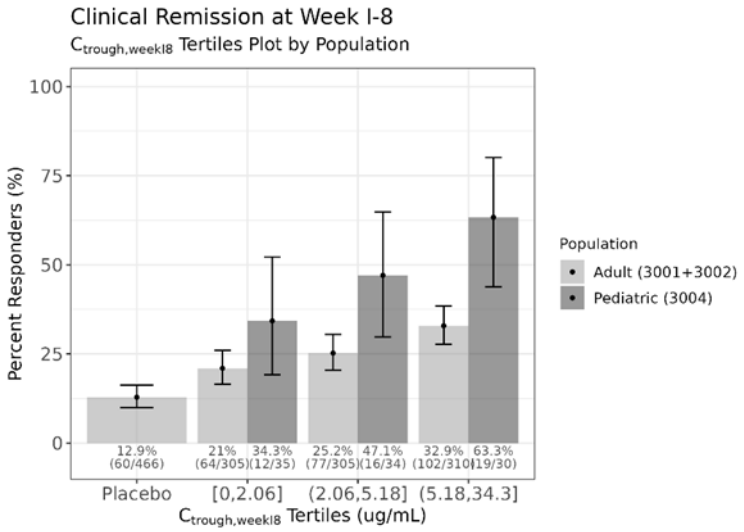
(2) Week I-8 の Clinical Remission

試験全体で，Week I-8 の clinical remission が認められた割合は，成人被験者と比較して小児被験者で高かった［CRD3004 試験：46.5%（47/101 例），CRD3001 試験及び CRD3002 試験:29.7%（136/458 例）］。小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）において Week I-8 の clinical remission と本薬の C_{trough} との関係についてグラフィカルな探索的解析の結果を以下に示す。

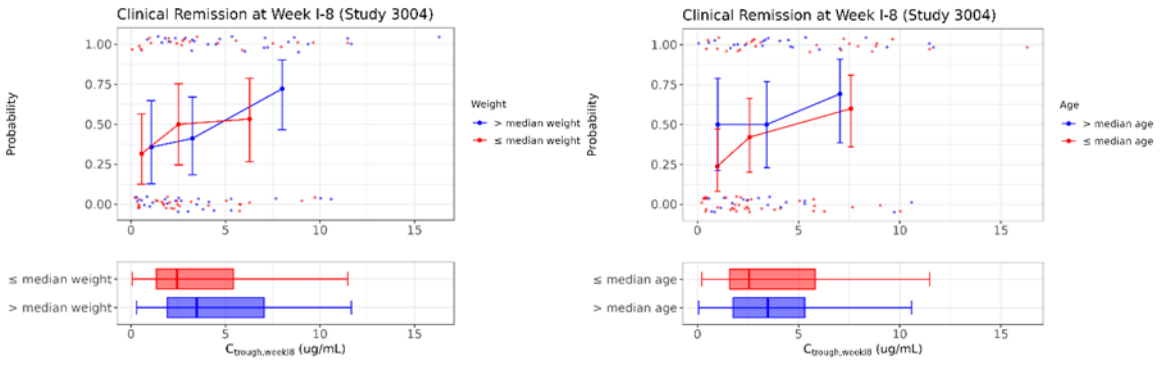
- 小児被験者及び成人被験者において Week I-8 の clinical remission と $C_{trough,\ weekI8}$ 予測値の間には同様な正の E-R 関係が認められた。$C_{trough,\ weekI8}$ 予測値の各三分位群において小児被験者の clinical remission が認められた割合はばらつきが大きいものの成人被験者に比べ高かった（図 2.7.2-7）。

・ 小児被験者における Week I-8 の clinical remission と本薬の $C_{trough,\ weekI8}$ 予測値との関係に，年齢及び体重の明らかな影響は認められなかった。年齢及び体重のそれぞれのサブグループ［年齢：高年齢群（中央値超）及び低年齢群（中央値以下），体重：高体重群（中央値超）及び低体重群（中央値以下）］で，$C_{trough,\ weekI8}$ 予測値の各三分位群における，clinical remission が認められた割合の 95% CI は，おおむね重なっていた（図 2.7.2-8）。

図 2.7.2-7 小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）における Week I-8 の clinical remission と $C_{trough,\ weekI8}$ 予測値の E-R 関係



Abbreviations: CI=confidence interval; $Ct_{rough,weekI8}$=trough concentration for IV induction dose at Week I-8; E-R=exposure-response; N=number of participants; Week I-X=Induction Week X.
Note: error bars are the 95% CIs of response rates in the respective exposure tertile groups.
Note: E-R relationship in adults was summarized in participants who received ustekinumab 130 mg or ～6 mg/kg and placebo at Week I-0 from Studies CRD3001 and CRD3002 (N=1,386). E-R relationship in pediatric participants was summarized in participants who have measurable ustekinumab concentrations after receiving ustekinumab 250 mg/m^2 (weight <40 kg) or ～6 mg/kg (weight ≥40 kg) at Week I-0 from Study CRD3004 (N=99). Exposure tertile cutoffs for $C_{trough,weekI8}$ were based on pooled data from pediatric Study CRD3004 and adult Studies CRD3001 and CRD3002.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig11



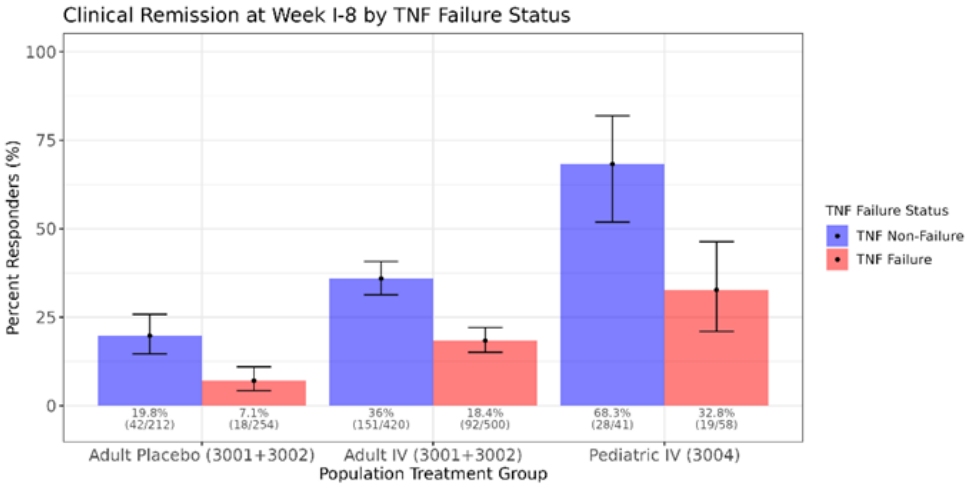
Abbreviations: CI=confidence interval; $Ct_{rough,weekI8}$= trough concentration for IV induction dose at Week I-8; E-R=exposure-response; N=number of participants; PopPK=population pharmacokinetics; Week I-X=Induction Week X.
Note: connected dots with error bars are the observed median and 95% CIs of probability in the respective exposure tertile groups. Dots at the lower and upper part of the plotting area represent the individual model-predicted exposure metrics in nonresponders and responders, respectively, which were predicted based on the actual dose regimen and individual PopPK model parameter estimates in pediatric participants who have measurable ustekinumab concentrations after receiving ustekinumab 250 mg/m^2 (weight <40 kg) or ～6 mg/kg (weight ≥40 kg) at Week I-0 from Study CRD3004 (N=99). Box plots at the bottom represent the distribution of the individual model-predicted exposure metrics in subgroups.

Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig13

図 2.7.2-8 小児被験者（CRD3004 試験）における Week I-8 の clinical remission と $C_{trough,weekI8}$ 予測値の E-R 関係［体重（左図）又は年齢（右図）で層別化］

小児被験者において，Week I-8 の clinical remission が得られた割合は，抗 TNF 薬に効果不十分，効果減弱若しくは忍容性のないことが示されていない部分集団（抗 TNF 薬 non-failure）の方が，抗 TNF 薬に効果不十分，効果減弱若しくは忍容性のない部分集団（抗 TNF 薬 failure）よりも高かった。これは成人被験者で得られた結果と同様であった（図 2.7.2-9）。よって，以下の Week I-8 の $C_{trough, weekI8}$ と clinical remission との E-R モデル解析は抗 TNF 薬 failure status の影響を考慮して実施した。

CRD1001 試験及び CRD3004 試験の小児 CD 被験者における Week I-8 の $C_{trough, weekI8}$ と clinical remission との E-R 関係は，相加的プラセボ効果を含む E_{max} モデルにより適切に表現された。プラセボ効果に対する抗 TNF 薬 failure status の影響は，既存の成人モデルと同じと仮定し固定した。パラメータ推定値を表 2.7.2-6 に示す。Week I-8 の clinical remission が認められた割合について $C_{trough, weekI8}$ 予測値の 3 分位群における実測値及び最終モデルから得られた予測値の GOF プロットを図 2.7.2-10 に示す。小児 E-R モデルにおける EC_{50} 推定値は 0.342 μg/mL と，既存の成人 E-R モデルの EC_{50} 推定値 0.712 μg/mL と近似していた。このことから，Week I-8 の $C_{trough, weekI8}$ と clinical remission との E-R 関係は，小児被験者と成人被験者で同様であることが示唆された。



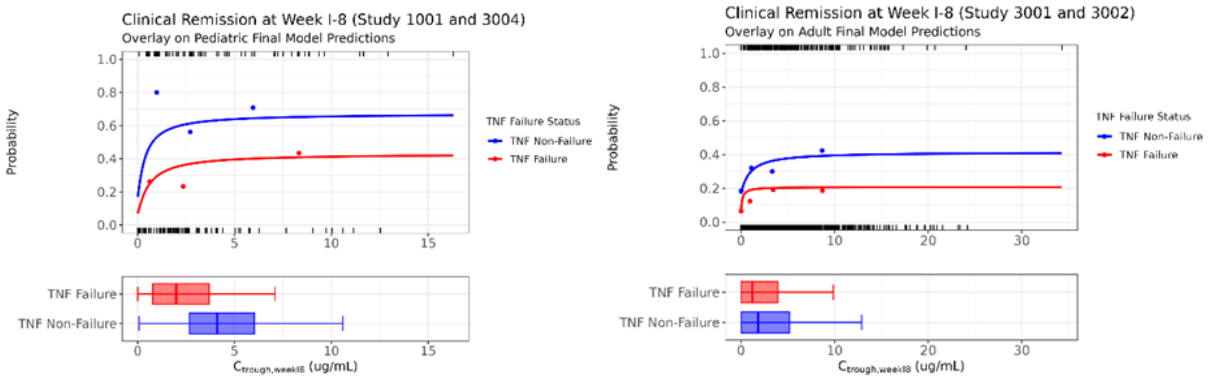
Abbreviations: CI=confidence interval; IV=intravenous; N=number of participants; TNF=tumor necrosis factor; Week I-X=Induction Week X.
Note: error bars are the 95% CIs of response rates in the respective exposure groups stratified by TNF failure status.
Note: clinical remission at Week I-8 in adults was summarized in participants who received ustekinumab 130 mg or ～6 mg/kg and placebo at Week I-0 from Studies CRD3001 and CRD3002 (N=1,386). Clinical remission at Week I-8 in pediatric participants was summarized in participants who have measurable ustekinumab concentrations after receiving ustekinumab 250 mg/m^2 (weight <40 kg) or ～6 mg/kg (weight ≥40 kg) at Week I-0 from Study CRD3004 (N=99).
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig12

図 2.7.2-9 小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）における Week I-8 の clinical remission（抗 TNF 薬 failure status で層別化）

表 2.7.2-6 Week I-8 の clinical remission の最終 E-R モデル（抗 TNF 薬 failure status の影響は固定）パラメータ推定値

Parameter	Estimate (RSE%)
Placebo Effects (β)	
β0	-1.60 Fixed
TNF Failure	-0.996 Fixed
Emax	
Emax,0	2.32 (18%)
EC_{50} (μg/mL)	
$EC_{50,0}$	0.342 (134%)

Abbreviations: β0=logit probability for remission; EC_{50}=half maximal effective concentration; Emax=maximum drug effect; E-R=exposure-response; RSE=relative standard error; TNF=tumor necrosis factor; Week I-X=Induction Week X.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Tab9

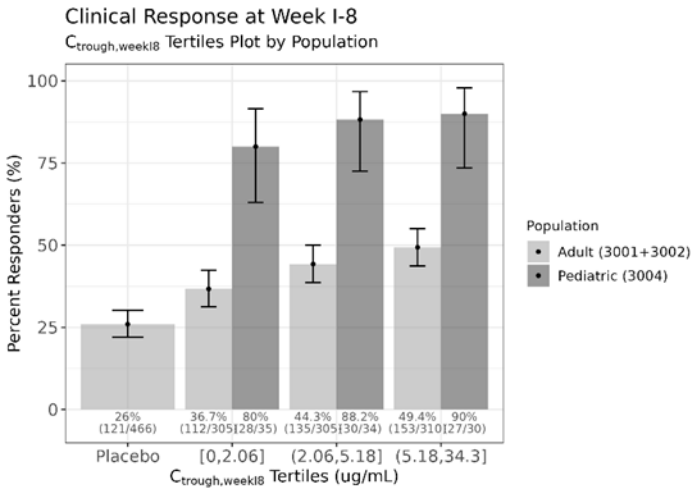


Abbreviations: $C_{trough,weekI8}$=trough concentration for IV induction dose at Week I-8; E-R=exposure-response; GOF=goodness-of-fit; N=number of participants; PopPK=population pharmacokinetics; TNF=tumor necrosis factor; Week I-X=Induction Week X.
Note: Dots are the observed median of the probability in the respective exposure tertile groups. The solid smooth curves represent the model-predicted E-R relationships for subgroups stratified by TNF failure status while other covariates were fixed to be the same as the reference group in the final model. Short vertical lines at the lower and upper part of the plotting area represent the individual model-predicted exposure metrics in nonresponders and responders, respectively, which were predicted based on the actual dose regimen and individual PopPK model parameter estimates in pediatric participants across the full body weight range who received ustekinumab at Week I-0 from Studies CRD1001 and CRD3004 (N=140, left panel) or adult participants who received 130 mg or ～6 mg/kg ustekinumab or placebo at Week I-0 in Studies CRD3001 and CRD3002 (N=1,386, right panel). Box plots at the bottom of the figure represent the distribution of the individual model- predicted exposure metrics in subgroups.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig20

図 2.7.2-10 小児被験者（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）における Week I-8 の clinical remission に関する小児最終 E-R モデル及び成人最終 E-R モデルの GOF プロット（抗 TNF 薬 failure status で層別化）

(3) Week I-8 の Clinical Response

小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の Week I-8 における clinical response と $C_{trough,\ weekI8}$ 予測値について E-R 関係を図 2.7.2-11 に示した。小児被験者及び成人被験者で，同様の正の E-R 傾向が認められ，$C_{trough,\ weekI8}$ 予測値の各三分位群において小児被験者の clinical response が認められた割合は，ばらつきが大きいものの成人被験者に比べ高かった。



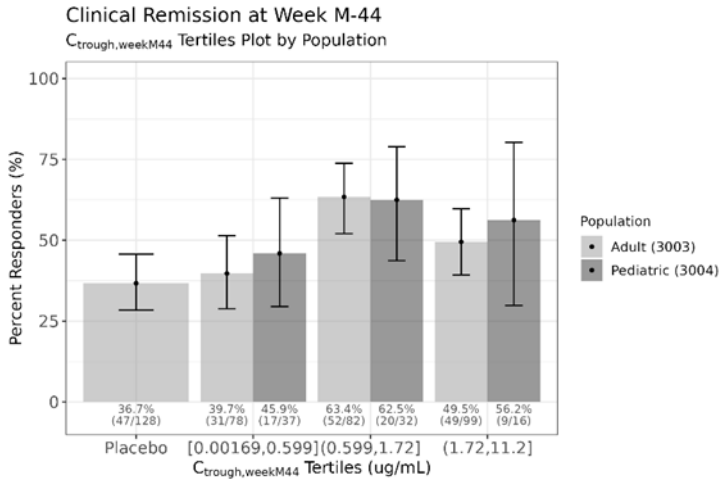
Abbreviations: CI=confidence interval; $C_{trough,weekI8}$= trough concentration for IV induction dose at Week I-8; Week I-X=Induction Week X.
Note: Error bars are the 95% CIs of response rates in the respective exposure tertile groups.
Note: The exposure tertile cutoffs for $C_{trough,weekI8}$ were based on pooled data from pediatric Study CRD3004 and adult Studies CRD3001 and CRD3002. Clinical response at Week I-8 was summarized in pediatric participants who have measurable ustekinumab concentrations after receiving ustekinumab 250 mg/m^2 (weight <40 kg) or ～6 mg/kg (weight ≥40 kg) at Week I-0 from Study CRD3004 (N=99).
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig18

図 2.7.2-11 小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）における Week I-8 の clinical response と $C_{trough,weekI8}$ 予測値の E-R 関係

(4) Week M-44 の Clinical Remission

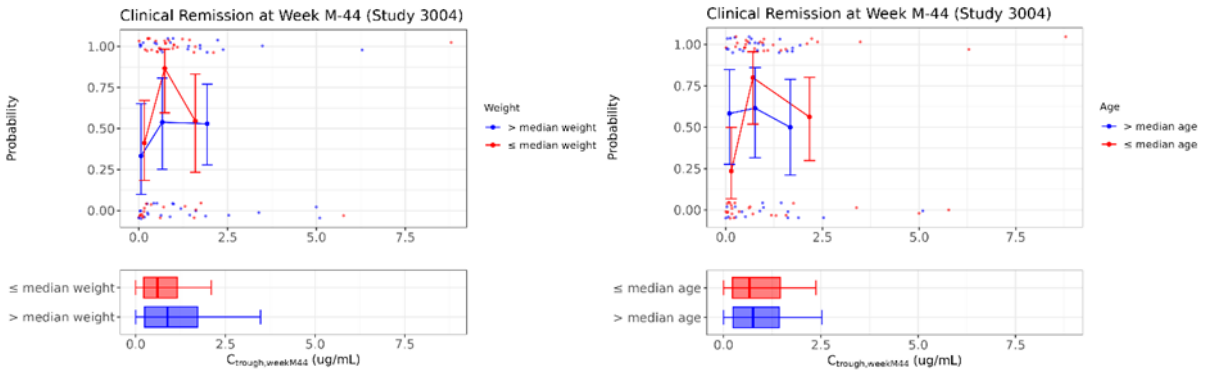
試験全体で，Week M-44 の clinical remission が認められた割合は，小児被験者［CRD3004 試験：54.1%（46/85 例）］と成人被験者［CRD3003 試験：51%（131/257 例）］で同程度であった。小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3003 試験）において Week M-44 の clinical remission と本薬の C_{trough} との関係についてグラフィカルな探索的解析の結果を，以下に示す。

- 小児被験者及び成人被験者において Week M-44 の clinical remission と $C_{trough,\ weekM44}$ 予測値の間には同様な E-R 関係が認められた。$C_{trough,\ weekM44}$ 予測値の各三分位群において clinical remission が認められた割合は，小児被験者及び成人被験者で同様であった（図 2.7.2-12）。
- CRD3004 試験で導入レスポンダーであった小児被験者において Week M-44 の clinical remission と本薬の $C_{trough,\ weekM44}$ 予測値との関係に，年齢及び体重の明らかな影響は認められなかった。年齢及び体重のそれぞれのサブグループ［年齢：高年齢群（中央値超）及び低年齢群（中央値以下），体重：高体重群（中央値超）及び低体重群（中央値以下）］で，$C_{trough,\ weekM44}$ の各 3 分位数群における clinical remission が認められた割合の 95% CI は，おおむね重なっていた（図 2.7.2-13）。



Abbreviations: $C_{trough,weekM44}$=trough concentration for SC maintenance dose at Week M-44; CI=confidence interval; E-R=exposure-response; qXw= every X weeks; SC=subcutaneous; N=number of participants; Week M-X=Maintenance Week X.
Note: Error bars are the 95% CIs of response rates in the respective exposure tertile groups.
Note: E-R relationship in adults was summarized in participants who were randomized to receive SC maintenance regimens of placebo, 90 mg q8w, or 90 mg q12w in Study CRD3003 (N=387). E-R relationship in pediatric participants was summarized in participants who were induction responders and randomized to receive SC maintenance regimens of 60 mg/m^2 (weight <40 kg) or 90 mg (weight ≥40 kg) q8w or q12w in Study CRD3004 (N=85). Exposure tertile cutoffs for $C_{trough,weekM44}$ were based on pooled data from pediatric Study CRD3004 and adult Study CRD3003.
Source: 5.3.3.5.1/PopPKReport/Fig15

図 2.7.2-12 小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3003 試験）における Week M-44 の clinical remission と $C_{trough,weekM44}$ 予測値の E-R 関係

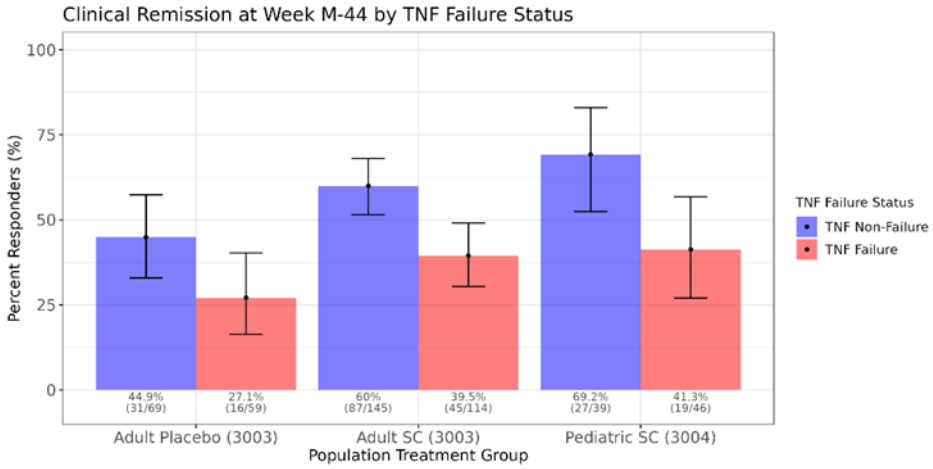


Abbreviations: CI=confidence interval; $C_{trough,weekM44}$=trough concentration for SC maintenance dose at Week M-44; E-R=exposure-response; N=number of participants; PopPK=population pharmacokinetics; qXw=every X weeks; SC=subcutaneous; Week M-X=Maintenance Week X.
Note: Connected dots with error bars are the observed median and 95% CIs of probability in the respective exposure tertile groups. Dots at the lower and upper part of the plotting area represent the individual model-predicted exposure metrics in nonresponders and responders, respectively, which were predicted based on the actual dose regimen and individual PopPK model parameter estimates in pediatric participants who were induction responders and randomized to receive SC maintenance regimens of 60 mg/m^2 (weight <40 kg) or 90 mg (weight ≥40 kg) q8w or q12w in CRD3004 (N=85). Box plots at the bottom represent the distribution of the individual model-predicted exposure metrics in subgroups.
Note: Stratification for age was as follows: 2-14 years vs 14-17 years. Stratification for weight was as follows: 12.6-47.2 kg vs 47.2 kg-87.6 kg.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig17

図 2.7.2-13 小児被験者（CRD3004 試験）における Week M-44 の clinical remission と $C_{trough,weekM44}$ 予測値の E-R 関係（年齢又は体重で層別化）

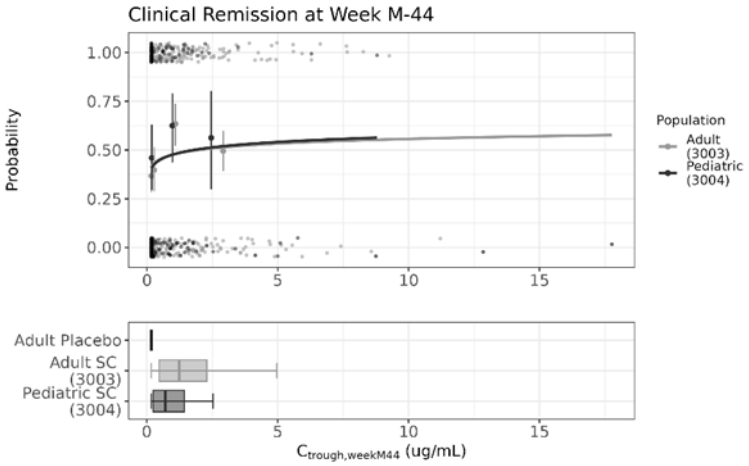
小児被験者で Week M-44 の clinical remission が得られた割合は，抗 TNF 薬 non-failure の部分集団の方が，抗 TNF 薬 failure の部分集団よりも高かった。これは成人被験者で得られた結果と同様であった（図 2.7.2-14）。

探索な線形ロジスティック回帰モデル解析により，成人及び小児被験者における Week M-44 の $C_{trough,\ weekM44}$ と clinical remission が認められた割合との間で同様の E-R の傾向が示された（図 2.7.2-15）。抗 TNF 薬 failure status の E-R 関係に及ぼす影響は十分に推定できなかったため，これ以上の検討は実施しなかった。



Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of participants; qXw=every X weeks; SC=subcutaneous; TNF=tumor necrosis factor; Week M-X=Maintenance Week X.
Note: Error bars are the 95% CIs of response stratified by TNF failure status.
Note: Clinical remission at Week M-44 in adults was summarized in participants who were randomized to receive SC maintenance regimens of placebo, 90 mg q8w, or 90 mg q12w in CRD3003 (N=387). Clinical remission at Week M-44 in pediatric participants was summarized in participants who were induction responders and randomized to receive SC maintenance regimens of 60 mg/m^2 (weight <40 kg) or 90 mg (weight ≥40 kg) q8w or q12w in CRD3004 (N=85).
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig16

図 2.7.2-14 小児被験者（CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3003 試験）における Week M-44 の clinical remission（抗 TNF 薬 failure status で層別化）



Abbreviations: CI=confidence interval; $C_{trough,weekM44}$=trough concentration for SC maintenance dose at Week M-44; E-R=exposure-response; N=number of participants; PopPK=population pharmacokinetic; qXw=every X weeks; SC=subcutaneous; Week M-X=Maintenance Week X.
Note: Solid dots with error bars are the observed median and 95% CIs of probability in the respective exposure tertile groups. The smoothed solid lines are logistic regression model-predicted E-R relationships of clinical remission at Week M-44 in adult or pediatric participants. The intercept in the pediatric model was fixed to that of the adult model.
Note: Dots at the lower and upper part of the plotting area represent the individual model-predicted exposure metrics in nonresponders and responders for clinical remission at Week M-44, respectively, where the black dots represent the placebo group from adult studies and dark and light grey dots represent adult or pediatric participants receiving SC maintenance treatment, respectively. The individual exposure metrics were predicted based on actual dosing and individual PopPK model parameter estimates in pediatric participants who were induction responders and randomized to receive SC maintenance regimens of 60 mg/m^2 (weight <40 kg) or 90 mg (weight ≥40 kg) q8w or q12w in CRD3004 (N=85) or adults participants who were randomized to receive SC maintenance regimens of placebo, 90 mg q8w, or 90 mg q12w in CRD3003 (N=387). Box plots at the bottom represent the distribution of the individual model-predicted exposure metrics in the placebo group from adults, and adults from CRD3003 or pediatrics from CRD3004 receiving SC maintenance treatment.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig21

図 2.7.2-15 成人被験者及び小児被験者における Week M-44 の clinical remission 及び $C_{trough,weekM44}$ の線形ロジスティック回帰

CRD3004 試験で導入レスポンダーであった小児被験者において Week M-44 の clinical remission と $C_{trough,\ weekM44}$ との E-R 関係は，相加的プラセボ効果を含む E_{max} モデルにより適切に表現された。パラメータ推定値を表 2.7.2-7 に示す。EC_{50} 及び E_{max} の RSE が大きかったのは，小児被験者の症例数が少なかったこと及び/又は EC_{50} 付近の血清中ウステキヌマブ濃度が不足していたことによる可能性がある。さらに，この E-R モデル解析結果より， Week M-44 の $C_{trough,\ weekM44}$ と clinical remission との E-R 関係は，小児被験者と成人被験者で同様であることが示唆された。

表 2.7.2-7 Week M-44 の clinical remission の最終 E-R モデル（抗 TNF 薬 failure status の影響は固定）パラメータ推定値

Parameter	Estimate (RSE%)
Placebo Effects (β_0)	-0.185 Fixed
E_{max}	0.732 (50%)
EC_{50} (µg/mL)	0.31 (78%)

Abbreviations: β0=logit probability for remission; EC_{50}=half maximal effective concentration; Emax=maximum drug effect; E-R=exposure-response; RSE=relative sandard error; TNF=tumor necrosis factor; Week M-44=Maintenance Week 44.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Tab10

2.7.2.3.3.2 安全性の E-R 解析

血清中ウステキヌマブ濃度と特定の安全性事象（感染症，重篤な感染症及び SAE）の発現との関連性を評価することにより，本薬の曝露量と安全性との関係を解析した。これらの解析は，導入期と維持期に分けて実施した（表 2.7.2-8）。小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験及び

CRD1001 試験において，導入期では Week I-8（Week 8）の血清中ウステキヌマブ濃度（表 2.7.2-付録-10，表 2.7.2-付録-11 及び表 2.7.2-付録-12）を用い，維持期では Week M-44／Week48 の血清中ウステキヌマブ濃度（表 2.7.2-付録-13，表 2.7.2-付録-14 及び表 2.7.2-付録-15）を用いた。

血清中ウステキヌマブ濃度を四分位数に分割し，安全性事象を発現した小児被験者の割合を要約した。

全体として，小児試験で用いた用量では，導入期及び維持期のいずれにおいても，有害事象の発現割合はウステキヌマブ濃度の四分位を通して同様であり，本薬の曝露量と有害事象の発現割合との間に関連性は認められなかった。

導入期（表 2.7.2-付録-16，表 2.7.2-付録-17 及び表 2.7.2-付録-18）及び維持期（表 2.7.2-付録-19，表 2.7.2-付録-20 及び表 2.7.2-付録-21）安全性に関する E-R のパターンは，の小児 CD 被験者と成人 CD 被験者で同様であった。

表 2.7.2-8 Week I-8（Week 8）までの血清中ウステキヌマブ濃度の四分位別及び Week M- 0 から Week M-44/Week 48 までの定常状態における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値の四分位に集計した，本薬投与後に発現した感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者数（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004							
	Ustekinumab Concentrations at Week I-8[a,b]				Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough[c,d]			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: PK Analysis Set	33	32	33	32	25	25	25	24
Average duration of follow-up (weeks)	8.14	7.97	8.05	8.06	41.47	43.57	42.29	41.36
Average exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	8.64	8.96	7.64	6.63
Participants with 1 or more treatment-emergent infections	7 (21.2%)	6 (18.8%)	13 (39.4%)	8 (25.0%)	18 (72.0%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	18 (75.0%)
Participants with 1 or more serious infection	0	0	0	1 (3.1%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0
Participants with 1 or more serious adverse events	3 (9.1%)	2 (6.3%)	0	1 (3.1%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)

[a] 1st quartile=1.18 µg/mL, 2nd quartile=2.56 µg/mL, 3rd quartile=5.59 µg/mL.

[b] Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at Week I-8 (Week 8) for all participants from CRD3004 and CRD1001 regardless of the induction dosing received

[c] 1st quartile=0.37 µg/mL, 2nd quartile=1.21 µg/mL, 3rd quartile=2.15 µg/mL.

[d] Dose-adjusted participants in CRD3004 are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.

[e] Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at steady state visits for all participants from CRD3004 and CRD1001 regardless of the induction dosing received. In case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 (Week 32) and Week M-32 (Week 40) are averaged. In case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.

Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

Adapted from [tpksf01.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf01.sas] 03APR2025, 01:40, and [tpksf02.rtf][PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf02.sas] 03APR2025, 01:40 and [tpksf03.rtf][PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf03.sas] 03APR2025, 01:40 and [tpksf04.rtf][PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf04.sas] 03APR2025, 01:40 and [tpksf05.rtf][PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf05.sas] 03APR2025, 01:40 and [tpksf06.rtf][PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf06.sas] 03APR2025, 01:40

2.7.2.3.4 小児クローン病患者を対象とした試験の用法用量設定根拠

第 1 相試験（CRD1001 試験）及び第 3 相試験（CRD3004 試験）の用量設定根拠はそれぞれの治験計画書（5.3.3.2.1-1/CSR/App1 及び 5.3.5.1.1/CSR/App1）に記載し，CRD3004 試験については以下に要約した。

2.7.2.3.4.1 CRD3004 試験

CRD1001 試験で得られた有効性及び安全性の結果から，本薬の高投与量の導入投与後の維持用量（90 mg）が支持された。さらに，小児及び成人 CD 患者から得られたデータに基づく母集団 PK モデリング及びシミュレーションの結果（【1.13.2】医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（2020 年 11 月 19 日）相談資料 1.2.2.4）より，CRD1001 試験で用いた本薬の体重で補正した用量（mg/kg）では，体重が最も低いサブグループにおいて同程度の曝露量が一貫して得られないことが示唆された。したがって，低体重（40 kg 未満）の小児被験者では，低体重の小児体重区分全体で本薬の曝露量のばらつきを最小限に抑えるため，BSA で補正した用量を採用した。以下の理由から，BSA で補正した用量から成人の固定用量に移行する際の体重カットオフ値として 40 kg を選択した。40 kg は本薬を投与した成人 CD 被験者の体重分布の下限に近く，他の小児炎症性腸疾患被験者を対象とした mAb の試験で用いられた典型的な体重カットオフ値と一致している。小児及び成人 CD 被験者から得られたデータに基づく PopPK モデリング及びシミュレーションからも，BSA で補正した用量から成人の固定用量への移行における体重のカットオフとして 40 kg の選択が裏付けられた。

CRD3004 試験において，本薬の用法及び用量は，成人 CD 患者で承認された用法及び用量で得られた本薬の全身曝露量と同程度の曝露量が得られるように選択した。導入療法では，本薬 250 mg/m^2（体重 40 kg 未満の被験者）又は体重で補正した約 6 mg/kg（体重 40 kg 以上の被験者）の単回 IV 投与を選択した。維持療法では，本薬 60 mg/m^2（体重 40 kg 未満の被験者）又は 90 mg（体重 40 kg 以上の被験者）を q8w 及び q12w で SC 投与した。いずれの投与間隔も成人 CD 被験者を対象とした試験で臨床的に意味のあるベネフィットが得られている。

これらの考察に基づき，CRD3004 試験の被験者に対して以下の用法及び用量（被験者の体重又は BSA で補正）を提案した。

導入期では，Week I-0 に全ての被験者に非盲検下で以下の体重区分に従い，本薬を単回 IV 投与した。

・体重 40 kg 未満の被験者では 250 mg/m^2
・体重 40 kg 以上 55 kg 以下の被験者では 260 mg
・体重 55 kg 超 85 kg 以下の被験者では 390 mg
・体重 85 kg 超の被験者では 520 mg

維持期では，導入期を完了した全ての被験者に，Week M-0 から本薬を以下の 2 つの SC 用法用量のいずれかで投与した。

・体重 40 kg 以上の被験者では 90 mg，体重 40 kg 未満の被験者では 60 mg/m^2 を q8w で投与
・本薬 90 mg（体重 40 kg 以上）又は 60 mg/m^2（体重 40 kg 未満）を q12w で投与

この用量により，小児 CD 患者における全身曝露量及び有効性は，成人 CD 患者で承認された用量を投与したときと同程度になると予想された。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 小児クローン病患者（2 歳以上）を対象とした第 1 相試験（CRD1001 試験）

抗ウステキヌマブ抗体の評価可能な検体が得られた 42 例のうち，Week16 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者はいなかった（5.3.3.2.1-1/CSR/Sec 5.4）。

長期継続投与期中，抗ウステキヌマブ抗体の評価可能な検体が得られた 34 例のうち 1 例（2.9%）が，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示し，一番高い抗体価は 1:100 であった。また，この 1 例は NAb 陽性であった（5.3.4.2.1-2/Sec5.2）。

2.7.2.4.1.2 小児クローン病患者（2 歳以上）を対象とした第 3 相試験（CRD3004 試験）

(1) Week I-8 までの免疫原性

導入期に本薬を約 6 mg/kg IV 投与し，Week I-8 までに抗ウステキヌマブ抗体の評価可能な検体が得られた 101 例のうち，1 例（1.0%）が，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した。また，この 1 例は NAb 陽性であった。（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.5.1）。

(2) Week M-0 から Week M-44 までの免疫原性

Week M-0 から Week M-44 までの免疫原性評価集団は，Week I-8 又は Week M-8 に本薬投与による clinical response が認められ，維持期に少なくとも 1 回本薬を投与し，抗ウステキヌマブ抗体の検出に適切な検体が得られた被験者とした。免疫原性評価集団では，91 例中 3 例（3.3%）が Week M-44 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であった 3 例はいずれも NAb 陽性であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.5.2）。

(3) 日本人小児被験者の免疫原性

導入期に本薬を約 6 mg/kg IV 投与し，Week I-8 までに抗ウステキヌマブ抗体の評価可能な検体が得られた日本人 6 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者はいなかった（5.3.5.4.1/TPKIR01JPN）。

導入期及び維持期に本薬を投与した CRD3004 試験の日本人 4 例（［2.7.2.4.1.2(2)］に記載した免疫原性評価集団）のうち 1 例が Week M-44 まで抗ウステキヌマブ抗体陽性を示し，NAb 陽性であった（5.3.5.4.1/TPKIR02JPN 及び 5.3.5.4.1/TPKIR04JPN）。

2.7.2.4.1.3 小児クローン病患者と成人クローン病患者の免疫原性の比較

成人 CD 患者を対象とした試験（CRD3003 試験）と小児 CD 患者を対象とした試験（CRD3004 試験及び CRD1001 試験の統合データ）における抗ウステキヌマブ抗体の発現率を表 2.7.2-付録-22 に示す。CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，本薬の導入用量にかかわらず，本薬を投与した全ての被験者を免疫原性解析に含め，導入期，維持期及び継続長期投与期で一度でも抗ウステキヌマブ抗体の発現が認められた被験者の割合を発現率とした。小児被験者における抗ウステキヌマブ抗体の発現率（3.0%；135 例中 4 例）は，成人被験者における発現率（3.1%；287 例中 9 例）と同程度であった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-付録-1 臨床試験

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Arm Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
CNTO1275 CRD1001 PK, safety, efficacy 5.3.3.2.1-1	24 January 2017 44 participants randomized and treated Study completed	-To evaluate the PK of ustekinumab in participants from 2 through <18 years old and determine if it is similar to that observed in adults with moderately to severely active CD. -To assess the safety and immunogenicity of ustekinumab in this population. -To assess the efficacy of ustekinumab in the treatment of moderately to severely active CD, including assessment of improvement in the endoscopic appearance of the mucosa. If feasible, the relationship between PK and the short-term efficacy of ustekinumab was assessed in this population.	Phase 1 randomized, double-blind	Participants were randomly assigned to 1:1 ratio to the low-induction dose group (ustekinumab 3 mg/kg in participants with body weight 10 to <40 kg and 130 mg in participants with body weight ≥40 kg), and or the high-induction dose group (ustekinumab 9 mg/kg in participants with body weight 10 to <40 kg and 390 mg in participants with body weight ≥40 kg) followed by SC maintenance dose (2 mg/kg in participants with body weight 10 to <40 kg and 90 mg in participants with body weight ≥40 kg) at Week 8.	Low-induction group: 23 High-induction group: 21	13.0 yrs (6.0 to 17.0 yrs) 41.1 kg (19.5 to 70.1 kg)	**PK** • PK Sampling: Week 0: pre and 1 hour postinfusion; Week 3, 6, 8, 12, 16, q8w from Week 24 to 48, and q24w from Week 56 to 268: predose. • After a single IV administration of the low-induction dose (3 mg/kg or 130 mg) or the high-induction dose (9 mg/kg or 390 mg) of ustekinumab, mean and median serum ustekinumab concentrations were approximately dose proportional at all sampling timepoints through Week 8. • Median (mean) peak serum ustekinumab concentrations 1 hour after the Week 0 infusion were 50.51 µg/mL (51.25 µg/mL) and 150.22 µg/mL (148.71 µg/mL) for the low-induction and high-induction doses, respectively. At the end of induction at Week 8, median serum ustekinumab concentrations were 1.18 µg/mL (1.56 µg/mL) and 2.53 µg/mL (4.76 µg/mL) for the low-induction and high-induction doses, respectively. • Following SC administration of ustekinumab at Week 8, the impact of the difference in induction doses at Week 0 had diminished by Week 16. The median (mean) serum ustekinumab concentration at Week 16 was 1.04 µg/mL (1.47 µg/mL) in the low-induction dose group in comparison with 0.59 µg/mL (1.80 µg/mL) in the high-induction dose group.

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Arm Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
							• Serum ustekinumab concentrations observed in the overall pediatric CD population were generally comparable to those observed in the reference adult CD population. However, a pattern toward lower median or mean serum ustekinumab concentrations was observed in participants in the <40 kg body weight subgroup compared with participants in the ≥40 kg body weight subgroup and compared with the reference adult CD population. Median or mean serum ustekinumab concentrations in the ≥40 kg body weight subgroup were generally comparable with those in the reference adult population. **Antibodies to ustekinumab:** • Of 42 ustekinumab-treated participants with appropriate samples, none was positive for antibodies to ustekinumab through Week 16.
CNTO1275 CRD3004 Efficacy, safety, PK 5.3.5.1.1	11 April 2021 101 participants - 29 with body weight <40 kg - 72 with body weight ≥40 kg randomized and treated Study complete	**Primary:** -To evaluate the efficacy of ustekinumab doses in inducing clinical remission in pediatric participants with moderately to severely active CD. -To evaluate the safety profile of ustekinumab in pediatric participants with moderately to severely active CD. -To evaluate ustekinumab exposure (PK). **Secondary:** -To evaluate the efficacy of IV ustekinumab during the induction period. -To evaluate the efficacy of SC ustekinumab during the maintenance period among participants who were in	Phase 3, multicenter, interventional study with an open-label induction period followed by a maintenance period with a randomized, double-blind, parallel group, 2-arm study design	**Induction period** • 250 mg/m^2 for participants with <40 kg body weight • 260 mg IV for participants with ≥40 to ≤55 kg body weight • 390 mg IV for participants with >55 to ≤85 kg body weight • 520 mg IV for participants with >85 kg body weight **Maintenance period** • Ustekinumab SC q8w: 90 mg SC for ≥40 kg body weight or 60 mg/m^2	q8w group: 48 q12w group: 49	14.0 yrs (2 to 17 yrs) 47.2 kg (13 to 88 kg)	**PK:** • PK Sampling: Week I-0: pre- and 1 hour postinfusion; Week I-3, I-6, I-8, M-4, M-8, M-12, M-16, M-24, M-32, M-36, M-40, and M-44: predose. • After a single IV administration of the approximately 6 mg/kg tiered fixed dose of ustekinumab, median (mean) peak serum ustekinumab concentration at 1 hour post-infusion was 106.0 µg/mL (107.9 µg/mL). At Week I-8, the time of the main efficacy assessment, median (mean) serum ustekinumab concentration was 2.90 µg/mL (4.08 µg/mL). • Before administration of the first maintenance dose at Week M-0 in CNTO1275CRD3004, median serum ustekinumab concentrations were 2.87 µg/mL and 2.91 µg/mL in the ustekinumab q12w and q8w groups, respectively. Participants randomized to

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Arm Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
		clinical response in induction.		SC for <40 kg body weight • Ustekinumab SC q12w: 90 mg SC for ≥40 kg body weight or 60 mg/m^2 SC for <40 kg body weight			ustekinumab q8w or q12w had sustained ustekinumab serum concentrations through Week M-44. • Steady state concentrations had been reached at approximately 8 weeks (Week M-8 or 16 weeks after IV induction) for participants receiving ustekinumab q8w, or at 12 weeks (Week M-12 or 20 weeks after IV induction) for participants receiving ustekinumab q12w maintenance doses. • In the ustekinumab q8w group, median (mean) pre-administration serum ustekinumab concentrations were consistent through Week M-44, ranging from 1.47 (2.17) to 1.79 (2.56) µg/mL. In the ustekinumab q12w treatment group, median (mean) pre-administration serum ustekinumab concentrations (at Weeks M-12, M-24, and M-36) were also consistent through Week M-44, ranging from 0.38 (0.62) to 0.63 (0.60) µg/mL. Steady state trough ustekinumab concentrations in participants who received ustekinumab q8w were approximately 3-fold the concentrations in participants who received ustekinumab q12w. **Antibodies to ustekinumab:** • Among 91 participants with CD in CNTO1275CRD3004 who received ustekinumab during both induction and maintenance (this population comprised participants who were in clinical response to ustekinumab therapy at Week I-8 or at Week M-8, had received at least 1 administration of ustekinumab during maintenance, and had appropriate samples for detection of antibodies to ustekinumab), 3 participants (3.3%) were positive for antibodies to ustekinumab through

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Arm Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
							Week M-44. All 3 participants were also positive for NAbs.

Abbreviations: CD=Crohn's disease; ID=identifier; IV=intravenous; NAb=neutralizing antibody; No.=number; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; SC=subcutaneous; Week I-X=Induction Week X; Week M-X=Maintenance Week X; yrs=years.

表 2.7.2-付録-2 日本人小児被験者の Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度（μg/mL）の要約；PK 解析対象集団（CRD3004 試験）

	Ustekinumab IV
Analysis set: PK	6
Week I-0, Pre-infusion	
N	6
Mean (SD)	0.000 (0.0000)
Median	0.000
Range	(0.00; 0.00)
IQ range	(0.000; 0.000)
Week I-0, 1-hour post infusion	
N	6
Mean (SD)	103.131 (52.6162)
Median	121.565
Range	(5.97; 155.53)
IQ range	(86.275; 127.886)
Week I-3	
N	6
Mean (SD)	15.730 (5.1185)
Median	15.554
Range	(7.71; 21.67)
IQ range	(13.405; 20.481)
Week I-6	
N	6
Mean (SD)	3.198 (1.9494)
Median	3.666
Range	(0.00; 5.38)
IQ range	(2.000; 4.472)
Week I-8	
N	6
Mean (SD)	1.781 (0.9196)
Median	2.252
Range	(0.00; 2.33)
IQ range	(1.560; 2.293)

Key: SD=standard deviation, IQ=interquartile
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.

[tpkconc01jpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tpkconc01jpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.2-付録-3 日本人小児被験者の Week M-0 及び/又は Week M-8 のレスポンダーにおける Week I-0 から Week M-44 までの血清中ウステキヌマブ濃度（μg/mL）の要約；PK 全レスポンダー解析対象集団（CRD3004 試験）

	Ustekinumab SC					
	Clinical responders at Week M-0		Delayed responders at Week M-8		All responders	
	q12w	q8w	q12w	q8w	q12w	q8w
Analysis set: PK All Responder	1	2	1	0	2	2
Week I-0, Pre-infusion						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	0.000 (-)	0.000 (0.0000)	0.000 (-)	-	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
Median	0.000	0.000	0.000	-	0.000	0.000
Range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	-	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
IQ range	(0.000; 0.000)	(0.000; 0.000)	(0.000; 0.000)	-	(0.000; 0.000)	(0.000; 0.000)
Week I-0, 1-hour post infusion						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	155.528 (-)	100.766 (20.4937)	127.873 (-)	-	141.700 (19.5544)	100.766 (20.4937)
Median	155.528	100.766	127.873	-	141.700	100.766
Range	(155.53; 155.53)	(86.28; 115.26)	(127.87; 127.87)	-	(127.87; 155.53)	(86.28; 115.26)
IQ range	(155.528; 155.528)	(86.275; 115.258)	(127.873; 127.873)	-	(127.873; 155.528)	(86.275; 115.258)
Week I-3						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	21.674 (-)	12.280 (6.4597)	20.481 (-)	-	21.077 (0.8438)	12.280 (6.4597)
Median	21.674	12.280	20.481	-	21.077	12.280
Range	(21.67; 21.67)	(7.71; 16.85)	(20.48; 20.48)	-	(20.48; 21.67)	(7.71; 16.85)
IQ range	(21.674; 21.674)	(7.712; 16.848)	(20.481; 20.481)	-	(20.481; 21.674)	(7.712; 16.848)
Week I-6						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	4.472 (-)	1.000 (1.4142)	5.383 (-)	-	4.927 (0.6443)	1.000 (1.4142)
Median	4.472	1.000	5.383	-	4.927	1.000
Range	(4.47; 4.47)	(0.00; 2.00)	(5.38; 5.38)	-	(4.47; 5.38)	(0.00; 2.00)
IQ range	(4.472; 4.472)	(0.000; 2.000)	(5.383; 5.383)	-	(4.472; 5.383)	(0.000; 2.000)
Week I-8						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	2.293 (-)	1.164 (1.6468)	2.276 (-)	-	2.284 (0.0124)	1.164 (1.6468)

	Ustekinumab SC					
	Clinical responders at Week M-0		Delayed responders at Week M-8		All responders	
	q12w	q8w	q12w	q8w	q12w	q8w
Median	2.293	1.164	2.276	-	2.284	1.164
Range	(2.29; 2.29)	(0.00; 2.33)	(2.28; 2.28)	-	(2.28; 2.29)	(0.00; 2.33)
IQ range	(2.293; 2.293)	(0.000; 2.329)	(2.276; 2.276)	-	(2.276; 2.293)	(0.000; 2.329)
Week M-4						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	3.491 (-)	2.744 (1.1164)	0.340 (-)	-	1.915 (2.2278)	2.744 (1.1164)
Median	3.491	2.744	0.340	-	1.915	2.744
Range	(3.49; 3.49)	(1.95; 3.53)	(0.34; 0.34)	-	(0.34; 3.49)	(1.95; 3.53)
IQ range	(3.491; 3.491)	(1.955; 3.534)	(0.340; 0.340)	-	(0.340; 3.491)	(1.955; 3.534)
Week M-8						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	1.148 (-)	0.642 (0.6195)	0.766 (-)	-	0.957 (0.2697)	0.642 (0.6195)
Median	1.148	0.642	0.766	-	0.957	0.642
Range	(1.15; 1.15)	(0.20; 1.08)	(0.77; 0.77)	-	(0.77; 1.15)	(0.20; 1.08)
IQ range	(1.148; 1.148)	(0.204; 1.080)	(0.766; 0.766)	-	(0.766; 1.148)	(0.204; 1.080)
Week M-12						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	0.350 (-)	2.770 (1.9583)	0.000 (-)	-	0.175 (0.2477)	2.770 (1.9583)
Median	0.350	2.770	0.000	-	0.175	2.770
Range	(0.35; 0.35)	(1.39; 4.16)	(0.00; 0.00)	-	(0.00; 0.35)	(1.39; 4.16)
IQ range	(0.350; 0.350)	(1.386; 4.155)	(0.000; 0.000)	-	(0.000; 0.350)	(1.386; 4.155)
Week M-16						
N	1	1	1	0	2	1
Mean (SD)	4.644 (-)	1.055 (-)	4.504 (-)	-	4.574 (0.0994)	1.055 (-)
Median	4.644	1.055	4.504	-	4.574	1.055
Range	(4.64; 4.64)	(1.06; 1.06)	(4.50; 4.50)	-	(4.50; 4.64)	(1.06; 1.06)
IQ range	(4.644; 4.644)	(1.055; 1.055)	(4.504; 4.504)	-	(4.504; 4.644)	(1.055; 1.055)
Week M-24						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	0.340 (-)	2.625 (0.2238)	0.000 (-)	-	0.170 (0.2406)	2.625 (0.2238)
Median	0.340	2.625	0.000	-	0.170	2.625
Range	(0.34; 0.34)	(2.47; 2.78)	(0.00; 0.00)	-	(0.00; 0.34)	(2.47; 2.78)
IQ range	(0.340; 0.340)	(2.467; 2.783)	(0.000; 0.000)	-	(0.000; 0.340)	(2.467; 2.783)
Week M-32						

	Ustekinumab SC					
	Clinical responders at Week M-0		Delayed responders at Week M-8		All responders	
	q12w	q8w	q12w	q8w	q12w	q8w
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	0.969 (-)	2.109 (0.0276)	2.879 (-)	-	1.924 (1.3506)	2.109 (0.0276)
Median	0.969	2.109	2.879	-	1.924	2.109
Range	(0.97; 0.97)	(2.09; 2.13)	(2.88; 2.88)	-	(0.97; 2.88)	(2.09; 2.13)
IQ range	(0.969; 0.969)	(2.090; 2.129)	(2.879; 2.879)	-	(0.969; 2.879)	(2.090; 2.129)
Week M-36						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	0.335 (-)	4.220 (3.6891)	0.453 (-)	-	0.394 (0.0830)	4.220 (3.6891)
Median	0.335	4.220	0.453	-	0.394	4.220
Range	(0.34; 0.34)	(1.61; 6.83)	(0.45; 0.45)	-	(0.34; 0.45)	(1.61; 6.83)
IQ range	(0.335; 0.335)	(1.611; 6.828)	(0.453; 0.453)	-	(0.335; 0.453)	(1.611; 6.828)
Week M-44						
N	1	2	1	0	2	2
Mean (SD)	2.835 (-)	5.693 (4.5010)	2.511 (-)	-	2.673 (0.2291)	5.693 (4.5010)
Median	2.835	5.693	2.511	-	2.673	5.693
Range	(2.84; 2.84)	(2.51; 8.88)	(2.51; 2.51)	-	(2.51; 2.84)	(2.51; 8.88)
IQ range	(2.835; 2.835)	(2.510; 8.875)	(2.511; 2.511)	-	(2.511; 2.835)	(2.510; 8.875)

Key: SD=standard deviation, IQ=interquartile
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.

[tpkconc02jpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tpkconc02jpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.2-付録-4 CRD1001 試験で高用量の導入療法を受けた被験者及び CRD3004 試験の全被験者における Week I-8（Week 8）までの血清中ウステキヌマブ濃度（μg/mL）の要約；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Ustekinumab IV		
	CNTO1275CRD1001 (participants received the high-induction dose)[a]	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]	Total
Analysis set: PK Analysis Set	21	99	120
Week I-0 (Week 0), Pre-infusion			
N	21	98	119
Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.04 (0.357)	0.03 (0.324)
Median	0.00	0.00	0.00
Range	(0.0; 0.0)	(0.0; 3.5)	(0.0; 3.5)
IQ range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Week I-0 (Week 0), 1 hour post-infusion			
N	20	98	118
Mean (SD)	148.71 (21.250)	107.92 (29.616)	114.84 (32.198)
Median	150.22	105.98	114.06
Range	(114.8; 182.1)	(5.2; 179.9)	(5.2; 182.1)
IQ range	(133.86; 168.99)	(89.61; 125.75)	(91.20; 135.82)
Week I-3 (Week 3)			
N	21	95	116
Mean (SD)	23.36 (13.444)	18.90 (8.844)	19.71 (9.916)
Median	20.73	18.27	18.45
Range	(2.6; 51.8)	(1.4; 50.5)	(1.4; 51.8)
IQ range	(13.02; 35.52)	(12.64; 25.08)	(12.83; 25.87)
Week I-6 (Week 6)			
N	20	88	108
Mean (SD)	8.88 (7.902)	7.43 (5.159)	7.70 (5.749)
Median	5.10	6.11	6.01
Range	(0.3; 26.8)	(0.0; 23.2)	(0.0; 26.8)
IQ range	(3.30; 14.31)	(3.51; 10.25)	(3.30; 11.07)
Week I-8 (Week 8)			
N	19	88	107
Mean (SD)	4.52 (4.835)	4.08 (3.537)	4.16 (3.777)
Median	2.49	2.90	2.77
Range	(0.0; 14.6)	(0.0; 17.5)	(0.0; 17.5)

	Ustekinumab IV		
	CNTO1275CRD1001 (participants received the high-induction dose)[a]	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]	Total
IQ range	(1.00; 8.69)	(1.69; 6.00)	(1.52; 6.12)

Abbreviations: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; Week I-X=Induction Week X.

[a] Includes participants from CNTO1275CRD1001 who received 9 mg/kg for participants <40 kg or 390 mg for participants ≥40 kg during induction.

[b] Includes participants from CNTO1275CRD3004 who received 250 mg/m^2 IV for participants with body weight <40 kg, 260 mg IV for participants with ≥40 to ≤55 kg body weight, 390 mg IV for participants with >55 to ≤85 kg body weight, and 520 mg IV for participants with >85 kg body weight during induction.

Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.

[tpkconc01a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpkconc01a.sas] 03APR2025, 01:40

表 2.7.2-付録-5 導入療法として本薬 390 mg を IV 投与した体重 40 kg 以上の被験者における Week I-8（Week 8）までの血清中ウステキヌマブ濃度（μg/mL）の要約；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Ustekinumab IV		
	CNTO1275CRD1001 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	Total
Analysis set: PK Analysis Set	13	31	44
Week I-0 (Week 0), Pre-infusion			
N	13	30	43
Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.01 (0.058)	0.01 (0.048)
Median	0.00	0.00	0.00
Range	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.3)	(0.0; 0.3)
IQ range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Week I-0 (Week 0), 1 hour post-infusion			
N	12	30	42
Mean (SD)	149.37 (21.241)	112.60 (23.195)	123.11 (28.003)
Median	154.23	111.97	119.89
Range	(117.1; 173.5)	(80.1; 161.3)	(80.1; 173.5)
IQ range	(128.83; 168.99)	(89.89; 127.89)	(96.16; 146.62)
Week I-3 (Week 3)			
N	13	28	41
Mean (SD)	28.01 (13.982)	22.02 (9.724)	23.92 (11.421)
Median	24.14	18.86	20.73
Range	(10.4; 51.8)	(10.8; 50.5)	(10.4; 51.8)
IQ range	(16.21; 39.65)	(13.49; 28.05)	(13.57; 31.86)
Week I-6 (Week 6)			
N	12	27	39
Mean (SD)	11.34 (8.554)	9.66 (6.293)	10.17 (6.993)
Median	6.61	9.41	7.99
Range	(3.2; 26.8)	(1.3; 23.2)	(1.3; 26.8)
IQ range	(4.72; 19.54)	(4.21; 16.48)	(4.38; 16.58)
Week I-8 (Week 8)			
N	11	27	38
Mean (SD)	6.05 (5.389)	5.28 (4.481)	5.50 (4.699)
Median	2.94	3.49	3.44
Range	(1.0; 14.6)	(0.0; 17.5)	(0.0; 17.5)

	Ustekinumab IV		
	CNTO1275CRD1001 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	Total
IQ range	(1.83; 12.54)	(2.08; 9.51)	(2.08; 9.51)

Abbreviations: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; Week I-X=Induction Week X.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.

[tpkconc01b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpkconc01b.sas] 03APR2025, 01:40

表 2.7.2-付録-6 CRD1001 試験で高用量の導入療法を受けた被験者及び CRD3004 試験全被験者における Week M-0（Week 8）から Week M-44/Week 48 までの血清中ウステキヌマブ濃度（μg/mL）の要約；PK 維持療法解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Ustekinumab SC			
	q8w			q12w
	CNTO1275CRD1001 (participants received the high-induction dose)[a]	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]	Combined	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]
Analysis set: PK Maintenance Analysis Set	17	47	64	48
Week M-0 (Week 8)				
N	17	43	60	43
Mean (SD)	4.94 (4.937)	4.51 (3.867)	4.63 (4.158)	3.70 (3.193)
Median	2.58	2.90	2.90	2.77
Range	(0.2; 14.6)	(0.0; 17.5)	(0.0; 17.5)	(0.0; 14.1)
IQ range	(1.35; 8.69)	(1.76; 7.16)	(1.60; 7.28)	(1.52; 5.59)
Week M-4 (Week 12)				
N	17	45	62	46
Mean (SD)	5.89 (4.479)	5.92 (3.691)	5.91 (3.885)	5.32 (3.611)
Median	3.32	5.02	4.96	4.50
Range	(1.5; 14.5)	(1.4; 17.9)	(1.4; 17.9)	(0.0; 15.3)
IQ range	(2.55; 9.22)	(2.98; 7.47)	(2.76; 7.91)	(2.44; 7.51)
Week M-8 (Week 16)				
N	17	44	61	39
Mean (SD)	2.07 (2.356)	2.17 (2.226)	2.14 (2.243)	1.71 (1.836)
Median	0.79	1.48	1.46	1.15
Range	(0.0; 6.6)	(0.0; 9.9)	(0.0; 9.9)	(0.0; 8.9)
IQ range	(0.20; 3.69)	(0.65; 2.49)	(0.47; 2.64)	(0.40; 2.38)
Week M-12				
N	0	38	38	38
Mean (SD)	-	5.39 (3.759)	5.39 (3.759)	0.62 (0.685)
Median	-	4.41	4.41	0.38
Range	-	(1.1; 19.6)	(1.1; 19.6)	(0.0; 2.3)
IQ range	-	(3.25; 6.40)	(3.25; 6.40)	(0.00; 0.98)
Week M-16 (Week 24)				
N	14	34	48	30
Mean (SD)	2.15 (1.991)	2.56 (3.121)	2.44 (2.823)	4.91 (2.437)

	Ustekinumab SC			
	q8w			q12w
	CNTO1275CRD1001 (participants received the high-induction dose)[a]	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]	Combined	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]
Median	1.63	1.47	1.47	4.73
Range	(0.0; 5.6)	(0.0; 15.3)	(0.0; 15.3)	(1.3; 9.4)
IQ range	(0.31; 4.02)	(0.79; 2.90)	(0.64; 3.61)	(3.38; 6.58)
Week M-24 (Week 32)				
N	14	30	44	34
Mean (SD)	2.30 (2.209)	2.39 (2.489)	2.36 (2.378)	0.58 (0.581)
Median	1.90	1.57	1.57	0.41
Range	(0.0; 6.6)	(0.0; 11.8)	(0.0; 11.8)	(0.0; 1.9)
IQ range	(0.28; 3.98)	(1.13; 2.47)	(1.05; 2.83)	(0.00; 1.09)
Week M-32 (Week 40)				
N	13	31	44	31
Mean (SD)	2.58 (2.304)	2.51 (2.278)	2.53 (2.259)	1.72 (1.138)
Median	1.99	1.79	1.91	1.84
Range	(0.0; 7.4)	(0.3; 9.3)	(0.0; 9.3)	(0.0; 3.8)
IQ range	(0.40; 3.87)	(1.09; 2.85)	(1.04; 3.54)	(0.97; 2.34)
Week M-36				
N	0	27	27	27
Mean (SD)	-	5.42 (3.085)	5.42 (3.085)	0.60 (0.514)
Median	-	5.24	5.24	0.63
Range	-	(1.0; 13.0)	(1.0; 13.0)	(0.0; 2.1)
IQ range	-	(3.62; 6.83)	(3.62; 6.83)	(0.00; 0.92)
Week M-44/Week 48				
N	12	25	37	24
Mean (SD)	2.66 (2.221)	6.37 (2.933)	5.17 (3.217)	1.84 (1.141)
Median	2.00	6.00	5.31	1.88
Range	(0.0; 5.9)	(1.7; 14.2)	(0.0; 14.2)	(0.0; 3.9)
IQ range	(0.82; 4.82)	(4.40; 8.44)	(3.08; 6.64)	(1.21; 2.58)

	Ustekinumab SC			
	q8w			q12w
	CNTO1275CRD1001 (participants received the high-induction dose)[a]	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]	Combined	CNTO1275CRD3004 (all weights)[b]

Abbreviations: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; Week M-X=Maintenance Week X.

[a] Includes participants from CNTO1275CRD1001 who received 9 mg/kg for participants <40 kg or 390 mg for participants ≥40 kg during induction and 2 mg/kg for participants <40 kg or 90 mg for participants ≥40 kg during maintenance phase.

[b] Includes participants from CNTO1275CRD3004 who received 250 mg/m^2 IV for participants with body weight <40 kg, 260 mg IV for participants with ≥40 to ≤55 kg body weight, 390 mg IV for participants with >55 to ≤85 kg body weight, and 520 mg IV for participants with >85 kg body weight during induction, and 90 mg SC for ≥40 kg body weight or 60 mg/m^2 SC for <40 kg body weight during maintenance phase.

Note: Participants in CNTO1275CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.

Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.

[tpkconc02a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpkconc02a.sas] 03APR2025, 01:39

Confidential

表 2.7.2-付録-7 導入療法として本薬 390 mg を IV 投与した体重 40 kg 以上の被験者における Week M-0（Week 8）から Week M-44/Week 48 までの血清中ウステキヌマブ濃度（μg/mL）の要約；PK 維持療法解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Ustekinumab SC			
	q8w			q12w
	CNTO1275CRD1001 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	Combined	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)
Analysis set: PK Maintenance Analysis Set	10	17	27	14
Week M-0 (Week 8)				
N	10	16	26	11
Mean (SD)	6.47 (5.485)	5.80 (4.949)	6.06 (5.063)	4.52 (3.795)
Median	3.57	3.91	3.79	3.49
Range	(1.0; 14.6)	(0.0; 17.5)	(0.0; 17.5)	(0.0; 11.7)
IQ range	(2.49; 12.54)	(2.56; 9.82)	(2.53; 10.14)	(1.74; 7.75)
Week M-4 (Week 12)				
N	10	16	26	13
Mean (SD)	7.26 (4.877)	6.49 (4.395)	6.78 (4.505)	5.33 (4.463)
Median	5.60	5.20	5.24	4.45
Range	(2.3; 14.5)	(1.4; 17.9)	(1.4; 17.9)	(0.0; 15.3)
IQ range	(3.00; 12.60)	(3.55; 9.36)	(3.32; 9.65)	(2.03; 7.02)
Week M-8 (Week 16)				
N	10	14	24	10
Mean (SD)	2.86 (2.629)	2.65 (2.740)	2.74 (2.638)	1.69 (1.846)
Median	1.87	1.65	1.75	1.01
Range	(0.2; 6.6)	(0.0; 9.9)	(0.0; 9.9)	(0.0; 5.7)
IQ range	(0.59; 5.22)	(0.96; 4.90)	(0.69; 5.02)	(0.34; 2.11)
Week M-12				
N	0	13	13	11
Mean (SD)	-	4.87 (2.480)	4.87 (2.480)	0.48 (0.697)
Median	-	4.61	4.61	0.20
Range	-	(1.2; 10.7)	(1.2; 10.7)	(0.0; 2.1)
IQ range	-	(3.79; 6.07)	(3.79; 6.07)	(0.00; 0.66)
Week M-16 (Week 24)				
N	9	10	19	7
Mean (SD)	2.82 (2.130)	2.43 (2.479)	2.62 (2.265)	3.46 (2.380)
Median	3.48	1.94	2.10	2.41

	Ustekinumab SC			
	q8w			q12w
	CNTO1275CRD1001 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)	Combined	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg induction ustekinumab IV)
Range	(0.3; 5.6)	(0.2; 8.7)	(0.2; 8.7)	(1.3; 7.5)
IQ range	(0.90; 4.48)	(0.79; 2.90)	(0.79; 4.02)	(1.58; 5.66)
Week M-24 (Week 32)				
N	9	7	16	9
Mean (SD)	3.00 (2.360)	2.54 (1.864)	2.80 (2.101)	0.62 (0.759)
Median	2.96	1.80	2.10	0.48
Range	(0.2; 6.6)	(1.2; 6.5)	(0.2; 6.6)	(0.0; 1.9)
IQ range	(1.25; 4.57)	(1.29; 2.87)	(1.27; 4.27)	(0.00; 0.94)
Week M-32 (Week 40)				
N	8	8	16	9
Mean (SD)	3.62 (2.290)	3.04 (2.701)	3.33 (2.437)	2.02 (1.424)
Median	3.84	1.92	2.42	1.94
Range	(0.2; 7.4)	(0.9; 8.9)	(0.2; 8.9)	(0.2; 3.8)
IQ range	(1.96; 4.91)	(1.39; 3.98)	(1.84; 4.49)	(0.98; 3.57)
Week M-36				
N	0	5	5	7
Mean (SD)	-	6.59 (3.048)	6.59 (3.048)	0.81 (0.735)
Median	-	5.38	5.38	0.65
Range	-	(4.5; 11.9)	(4.5; 11.9)	(0.0; 2.1)
IQ range	-	(4.98; 6.21)	(4.98; 6.21)	(0.00; 1.27)
Week M-44/Week 48				
N	8	6	14	6
Mean (SD)	3.47 (2.227)	5.66 (1.781)	4.41 (2.271)	1.60 (0.897)
Median	3.58	5.55	4.87	1.76
Range	(0.4; 5.9)	(3.6; 8.8)	(0.4; 8.8)	(0.0; 2.7)
IQ range	(1.42; 5.73)	(4.43; 6.00)	(3.12; 5.88)	(1.43; 1.98)

Abbreviations: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; Week M-X=Maintenance Week X.
Note: Participants in CNTO1275CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.

[tpkconc02b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpkconc02b.sas] 03APR2025, 01:40

表 2.7.2-付録-8 CRD3004 試験で本薬を投与した小児被験者（ベースラインの体重別）と CRD3001 試験及び CRD3002 試験で本薬を投与した成人被験者（ベースラインの体重別）における Week I-0（Week 0）から Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度（ µg/mL）の要約；PK 解析対象集団（CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Induction IV				
	Pediatric Participants (CNTO1275CRD3004)			Reference, Adults (CNTO1275CRD3001/CNTO1275CRD3002)	
PK Sampling Timepoints	Baseline Weight <40 kg 250mg/m^2 IV	Baseline Weight ≥40 to ≤55 kg[b] 260 mg IV	Baseline Weight >55 to <85 kg[b] 390 mg IV	Adult 6 mg/kg 260 mg for weight ≤55 kg	Adult 6 mg/kg 390 mg for weight >55 to <85 kg
Analysis set	29	38	32	98	270
Week I-0, Pre-infusion					
N	29	38	31	98	269
Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.09 (0.572)	0.01 (0.057)	0.28 (1.777)	0.64 (7.464)
Median	0.000	0.00	0.00	0.00	0.00
Range	(0.00; 0.00)	(0.0; 3.5)	(0.0; 0.3)	(0.0; 15.2)	(0.0; 109.8)
IQ range	(0.000; 0.000)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Week I-0, 1 hour post infusion					
N	29	38	31	98	263
Mean (SD)	127.321 (32.2957)	90.59 (23.620)	112.40 (22.833)	100.74 (20.625)	127.36 (34.696)
Median	127.629	91.15	109.94	101.31	129.40
Range	(5.19; 179.88)	(6.0; 168.5)	(80.1; 161.3)	(38.0; 161.2)	(0.0; 213.5)
IQ range	(114.132; 148.177)	(78.59; 98.68)	(89.89; 127.89)	(86.13; 113.55)	(111.60; 150.69)
Week I-3					
N	29	37	29	96	263
Mean (SD)	19.536 (8.2744)	16.47 (7.549)	22.16 (9.578)	17.08 (7.504)	26.14 (10.675)
Median	20.481	14.85	18.95	17.03	25.19
Range	(2.79; 38.85)	(2.8; 35.8)	(10.8; 50.5)	(0.0; 33.7)	(0.0; 72.7)
IQ range	(13.939; 24.455)	(11.73; 21.35)	(13.57; 27.68)	(11.34; 21.99)	(17.74; 32.81)
Week I-6					
N	25	35	28	94	260
Mean (SD)	5.697 (3.5748)	6.37 (4.040)	9.74 (6.192)	7.49 (4.385)	11.79 (7.195)
Median	5.492	5.41	9.60	8.18	10.18
Range	(0.00; 12.52)	(0.0; 14.7)	(1.3; 23.2)	(0.2; 18.5)	(0.0; 45.0)
IQ range	(2.928; 6.563)	(3.11; 9.37)	(4.32; 16.11)	(3.59; 10.16)	(6.75; 15.67)

	Induction IV				
	Pediatric Participants (CNTO1275CRD3004)			Reference, Adults (CNTO1275CRD3001/CNTO1275CRD3002)	
PK Sampling Timepoints	Baseline Weight <40 kg 250mg/m^2 IV	Baseline Weight ≥40 to ≤55 kg[b] 260 mg IV	Baseline Weight >55 to <85 kg[b] 390 mg IV	Adult 6 mg/kg 260 mg for weight ≤55 kg	Adult 6 mg/kg 390 mg for weight >55 to <85 kg
Week I-8					
N	26	34	28	70	220
Mean (SD)	3.016 (2.2687)	3.49 (2.762)	5.36 (4.417)	4.39 (3.029)	7.49 (5.146)
Median	2.359	2.68	3.88	4.08	6.82
Range	(0.00; 8.00)	(0.0; 11.0)	(0.0; 17.5)	(0.0; 13.4)	(0.0; 30.1)
IQ range	(1.644; 3.714)	(1.52; 5.32)	(2.16; 8.63)	(1.80; 6.33)	(3.38; 10.02)

Abbreviations: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; Week I-X=Induction Week X.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.
Note: The analysis set is defined as the PK analysis set for CNTO1275CRD3004 and treated participants who received a ustekinumab dose excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.

Source: [tpkconc06.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/tpkconc06.sas] 21FEB2025, 11:05
[tpkconc10.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/tpkconc10.sas] 21FEB2025, 11:06

表 2.7.2-付録-9 CRD1001 及び CRD3004 試験で本薬 390 mg の IV 導入療法を受けた体重 40 kg 以上の小児被験者，並びに CRD3001 及び CRD3002 試験で本薬 6 mg/kg の IV 導入療法を受けた成人被験者における Week I-8（Week 8）までの血清中ウステキヌマブ濃度（ µg/mL）の要約；PK 解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Ustekinumab IV					
	Pediatric Studies			Adult 6 mg/kg[a]		
	CNTO1275CRD1001 (participants received 390 mg Induction Ustekinumab IV)	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg Induction Ustekinumab IV)	Combined	CNTO1275CRD3001	CNTO1275CRD3002	Combined
Analysis set	13	31	44	249	206	455
Week I-0 (Week 0), pre-infusion						
N	13	30	43	248	206	454
Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.01 (0.058)	0.01 (0.048)	0.34 (3.637)	0.56 (7.650)	0.44 (5.806)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Range	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.3)	(0.0; 0.3)	(0.0; 54.5)	(0.0; 109.8)	(0.0; 109.8)
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)
Week I-0 (Week 0), 1 hour post-infusion						
N	12	30	42	240	200	440
Mean (SD)	149.37 (21.241)	112.60 (23.195)	123.11 (28.003)	129.42 (31.570)	120.14 (35.374)	125.20 (33.634)
Median	154.23	111.97	119.89	128.40	124.08	126.06
Range	(117.1; 173.5)	(80.1; 161.3)	(80.1; 173.5)	(0.2; 224.8)	(0.0; 215.5)	(0.0; 224.8)
IQ range	(128.83; 168.99)	(89.89; 127.89)	(96.16; 146.62)	(110.93; 151.24)	(101.71; 139.34)	(106.07; 146.16)
Week I-3 (Week 3)						
N	13	28	41	227	193	420
Mean (SD)	28.01 (13.982)	22.02 (9.724)	23.92 (11.421)	24.71 (10.059)	25.72 (11.178)	25.17 (10.587)
Median	24.14	18.86	20.73	24.18	24.71	24.50
Range	(10.4; 51.8)	(10.8; 50.5)	(10.4; 51.8)	(0.0; 53.9)	(0.0; 72.7)	(0.0; 72.7)
IQ range	(16.21; 39.65)	(13.49; 28.05)	(13.57; 31.86)	(16.75; 32.27)	(17.91; 32.64)	(17.38; 32.53)
Week I-6 (Week 6)						
N	12	27	39	215	183	398
Mean (SD)	11.34 (8.554)	9.66 (6.293)	10.17 (6.993)	10.62 (5.898)	11.71 (7.288)	11.12 (6.588)
Median	6.61	9.41	7.99	9.90	9.97	9.96
Range	(3.2; 26.8)	(1.3; 23.2)	(1.3; 26.8)	(0.2; 32.1)	(0.0; 45.0)	(0.0; 45.0)
IQ range	(4.72; 19.54)	(4.21; 16.48)	(4.38; 16.58)	(6.41; 14.65)	(6.85; 15.38)	(6.77; 15.16)

	Ustekinumab IV					
	Pediatric Studies			Adult 6 mg/kg[a]		
	CNTO1275CRD1001 (participants received 390 mg Induction Ustekinumab IV)	CNTO1275CRD3004 (participants received 390 mg Induction Ustekinumab IV)	Combined	CNTO1275CRD3001	CNTO1275CRD3002	Combined
Week I-8 (Week 8)						
N	11	27	38	163	144	307
Mean (SD)	6.05 (5.389)	5.28 (4.481)	5.50 (4.699)	6.83 (4.395)	7.05 (4.718)	6.94 (4.543)
Median	2.94	3.49	3.44	6.38	6.24	6.36
Range	(1.0; 14.6)	(0.0; 17.5)	(0.0; 17.5)	(0.0; 24.8)	(0.0; 24.6)	(0.0; 24.8)
IQ range	(1.83; 12.54)	(2.08; 9.51)	(2.08; 9.51)	(3.30; 9.64)	(3.94; 9.58)	(3.40; 9.58)

Abbreviations: IQ=interquartile; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; Week I-X=Induction Week X.
[a] Adult 6 mg/kg represents 260 mg for weight ≤55 kg, 390 mg for weight >55 and ≤85 kg, and 520 mg for weight >85 kg.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration are treated as zero in calculating the summary statistics.
Note: The analysis set is defined PK analysis set for CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004; treated participants who received ustekinumab dose excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002. Site 1127 was excluded for CNTO1275CRD3002.

[tpkconc06b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpkconc06b.sas] 03APR2025, 01:40

表 2.7.2-付録-10 Week I-8（Week 8）までに治験薬投与下で感染症を発現した被験者数の Week I-8（Week 8）における血清中ウステキヌマブ濃度の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: PK Analysis Set	33	32	33	32
Average duration of follow-up (weeks)	8.14	7.97	8.05	8.06
Average exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Participants with 1 or more infections	7 (21.2%)	6 (18.8%)	13 (39.4%)	8 (25.0%)
System organ class Preferred term				
Infections and infestations	7 (21.2%)	6 (18.8%)	12 (36.4%)	8 (25.0%)
Upper respiratory tract infection	1 (3.0%)	1 (3.1%)	7 (21.2%)	3 (9.4%)
Nasopharyngitis	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (6.3%)
Gastroenteritis	2 (6.1%)	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
COVID-19	0	0	1 (3.0%)	1 (3.1%)
Oral herpes	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	0
Viral infection	0	0	0	2 (6.3%)
Anal abscess	1 (3.0%)	0	0	0
Clostridium difficile colitis	1 (3.0%)	0	0	0
Clostridium difficile infection	0	0	1 (3.0%)	0
Eczema infected	0	1 (3.1%)	0	0
Gastroenteritis viral	1 (3.0%)	0	0	0
Localised infection	0	0	1 (3.0%)	0
Onychomycosis	0	0	1 (3.0%)	0
Otitis externa bacterial	0	0	0	1 (3.1%)
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1 (3.1%)
Respiratory tract infection	0	0	0	1 (3.1%)
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (3.1%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (3.0%)	0
Rhinorrhoea	0	0	1 (3.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (3.0%)	0
Nail fold inflammation	0	0	1 (3.0%)	0

Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); Week I-X=Induction Week X.
1st quartile=1.18 µg/mL, 2nd quartile=2.56 µg/mL, 3rd quartile=5.59 µg/mL.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at Week I-8 (Week 8) for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. AEs are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf01.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf01.sas] 03APR2025, 01:40

Confidential

表 2.7.2-付録-11 Week I-8（Week 8）までに治験薬投与下で重篤な感染症を発現した被験者数の Week I-8（Week 8）における血清中ウステキヌマブ濃度の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: PK Analysis Set	33	32	33	32
Average duration of follow-up (weeks)	8.14	7.97	8.05	8.06
Average exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Participants with 1 or more serious infections	0	0	0	1 (3.1%)
System organ class Preferred term				
Infections and infestations	0	0	0	1 (3.1%)
Viral infection	0	0	0	1 (3.1%)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); Week I-X=Induction Week X.
1st quartile=1.18 µg/mL, 2nd quartile=2.56 µg/mL, 3rd quartile=5.59 µg/mL.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at Week I-8 (Week 8) for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf02.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf02.sas] 03APR2025, 01:40

Confidential

表 2.7.2-付録-12 Week I-8（Week 8）までに治験薬投与下で重篤な有害事象を発現した被験者数の Week I-8（Week 8）における血清中ウステキヌマブ濃度の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: PK Analysis Set	33	32	33	32
Average duration of follow-up (weeks)	8.14	7.97	8.05	8.06
Average exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Participants with 1 or more serious adverse events	3 (9.1%)	2 (6.3%)	0	1 (3.1%)
System organ class Preferred term				
Gastrointestinal disorders	0	2 (6.3%)	0	0
Constipation	0	1 (3.1%)	0	0
Intestinal obstruction	0	1 (3.1%)	0	0
Eye disorders	1 (3.0%)	0	0	0
Vision blurred	1 (3.0%)	0	0	0
Infections and infestations	0	0	0	1 (3.1%)
Viral infection	0	0	0	1 (3.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3.0%)	0	0	0
Myalgia	1 (3.0%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	1 (3.0%)	0	0	0
Nephrolithiasis	1 (3.0%)	0	0	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); Week I-X=Induction Week X.
1st quartile=1.18 µg/mL, 2nd quartile=2.56 µg/mL, 3rd quartile=5.59 µg/mL.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at Week I-8 (Week 8) for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf03.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf03.sas] 03APR2025, 01:40

表 2.7.2-付録-13 Week M-0 から Week M-44/Week 48 までに試験治療下で感染症が発現した被験者数の定常状態における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値（平均値）の四分位数別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: PK Analysis Set	25	25	25	24
Average duration of follow-up (weeks)	41.47	43.57	42.29	41.36
Average exposure (number of administrations)	8.64	8.96	7.64	6.63
Participants with 1 or more infections	18 (72.0%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	18 (75.0%)
System organ class Preferred term				
Infections and infestations	16 (64.0%)	12 (48.0%)	13 (52.0%)	18 (75.0%)
Upper respiratory tract infection	7 (28.0%)	8 (32.0%)	3 (12.0%)	10 (41.7%)
Nasopharyngitis	4 (16.0%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)	3 (12.5%)
COVID-19	4 (16.0%)	0	4 (16.0%)	2 (8.3%)
Influenza	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)
Pharyngitis	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	1 (4.2%)
Bronchitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0
Rhinitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0
Clostridium difficile infection	1 (4.0%)	0	0	1 (4.2%)
Conjunctivitis	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0
Ear infection	0	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)
Gastrointestinal infection	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0
Respiratory tract infection	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
Tonsillitis	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0
Viral infection	0	1 (4.0%)	0	1 (4.2%)
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0
Body tinea	0	0	0	1 (4.2%)
Gastroenteritis viral	0	1 (4.0%)	0	0
Hand-foot-and-mouth disease	1 (4.0%)	0	0	0
Helicobacter gastritis	1 (4.0%)	0	0	0
Localised infection	0	0	0	1 (4.2%)
Nasal herpes	0	0	1 (4.0%)	0
Oral candidiasis	1 (4.0%)	0	0	0
Otitis media	0	1 (4.0%)	0	0
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1 (4.2%)

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Post procedural infection	0	0	1 (4.0%)	0
Respiratory tract infection viral	1 (4.0%)	0	0	0
Rhinovirus infection	0	1 (4.0%)	0	0
Sinusitis	0	0	0	1 (4.2%)
Viral pharyngitis	1 (4.0%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (12.0%)	3 (12.0%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)
Oropharyngeal pain	3 (12.0%)	2 (8.0%)	0	0
Rhinorrhoea	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0
Rhinitis allergic	0	0	0	1 (4.2%)
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	0	0	0
Gastritis	1 (4.0%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	1 (4.0%)	0	0	0
Pyrexia	1 (4.0%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (4.0%)	0	0
Autoimmune hepatitis	0	1 (4.0%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (4.0%)	0	0
Skin papilloma	0	1 (4.0%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (4.0%)	0	0
Acne	0	1 (4.0%)	0	0
Hidradenitis	0	1 (4.0%)	0	0

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; Week M-X=Maintenance Week X.
1st quartile=0.37 µg/mL, 2nd quartile=1.21 µg/mL, 3rd quartile=2.15 µg/mL.
Note: Participants in CNTO1275CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at steady state visits for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received. In case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 (Week 32) and Week M-32 (Week 40) are averaged. In case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

Confidential

表 2.7.2-付録-14 Week M-0 から Week M-44/Week 48 までに試験治療下で重篤な感染症が発現した被験者数の定常状態における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値（平均値）の四分位数別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: PK Analysis Set	25	25	25	24
Average duration of follow-up (weeks)	41.47	43.57	42.29	41.36
Average exposure (number of administrations)	8.64	8.96	7.64	6.63
Participants with 1 or more serious infections	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0
System organ class Preferred term				
Infections and infestations	1 (4.0%)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	1 (4.0%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (4.0%)	0	0
Oropharyngeal pain	0	1 (4.0%)	0	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; Week M-X=Maintenance Week X.
1st quartile=0.37 µg/mL, 2nd quartile=1.21 µg/mL, 3rd quartile=2.15 µg/mL.
Note: Participants in CNTO1275CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at steady state visits for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received. In case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 (Week 32) and Week M-32 (Week 40) are averaged. In case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf05.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf05.sas] 03APR2025, 01:40

表 2.7.2-付録-15 Week M-0 から Week M-44/Week 48 までに試験治療下で重篤な有害事象が発現した被験者数の定常状態における血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値（平均値）の四分位数別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set: PK Analysis Set	25	25	25	24
Average duration of follow-up (weeks)	41.47	43.57	42.29	41.36
Average exposure (number of administrations)	8.64	8.96	7.64	6.63
Participants with 1 or more serious adverse events	2 (8.0%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)
System organ class Preferred term				
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	1 (4.2%)
CD	1 (4.0%)	0	0	1 (4.2%)
Anal fistula	0	1 (4.0%)	0	0
Large intestinal stenosis	0	1 (4.0%)	0	0
General disorders and administration site conditions	0	1 (4.0%)	0	0
Pyrexia	0	1 (4.0%)	0	0
Infections and infestations	1 (4.0%)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	1 (4.0%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1 (4.2%)
Clavicle fracture	0	0	0	1 (4.2%)
Investigations	0	0	1 (4.0%)	0
Hepatic enzyme increased	0	0	1 (4.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (4.0%)	0	0
Malnutrition	0	1 (4.0%)	0	0
Psychiatric disorders	0	1 (4.0%)	0	0
Suicide attempt	0	1 (4.0%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (4.0%)	0	0
Oropharyngeal pain	0	1 (4.0%)	0	0

Confidential

	Pooled CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004			
	Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile

Abbreviations: CD=Crohn's disease; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; Week M-X=Maintenance Week X.
1st quartile=0.37 µg/mL, 2nd quartile=1.21 µg/mL, 3rd quartile=2.15 µg/mL.
Note: Participants in CNTO1275CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at steady state visits for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received. In case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 (Week 32) and Week M-32 (Week 40) are averaged. In case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

Confidential

表 2.7.2-付録-16 小児試験及び成人試験で Week I-8（Week 8）までに治験薬投与下で感染症を発現した被験者数の Week I-8（Week 8）における小児被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Pooled Pediatric Studies (CRD1001 and CRD3004)				Pooled Adult Studies (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002)[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set	33	32	33	32	100	120	184	185
Average duration of follow-up (weeks)	8.14	7.97	8.05	8.06	7.92	7.87	7.89	7.85
Average exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Participants with 1 or more infections	7 (21.2%)	6 (18.8%)	13 (39.4%)	8 (25.0%)	17 (17.0%)	22 (18.3%)	42 (22.8%)	40 (21.6%)
System organ class Preferred term								
Infections and infestations	7 (21.2%)	6 (18.8%)	12 (36.4%)	8 (25.0%)	17 (17.0%)	21 (17.5%)	40 (21.7%)	40 (21.6%)
Upper respiratory tract infection	1 (3.0%)	1 (3.1%)	7 (21.2%)	3 (9.4%)	5 (5.0%)	3 (2.5%)	8 (4.3%)	7 (3.8%)
Nasopharyngitis	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (6.3%)	5 (5.0%)	4 (3.3%)	4 (2.2%)	13 (7.0%)
Gastroenteritis	2 (6.1%)	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)	2 (2.0%)	1 (0.8%)	4 (2.2%)	0
COVID-19	0	0	1 (3.0%)	1 (3.1%)	0	0	0	0
Oral herpes	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	0	0	2 (1.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)
Viral infection	0	0	0	2 (6.3%)	0	0	1 (0.5%)	0
Anal abscess	1 (3.0%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Clostridium difficile colitis	1 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Clostridium difficile infection	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eczema infected	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	1 (3.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Localised infection	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
Onychomycosis	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	0	0
Otitis externa bacterial	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0	0
Respiratory tract infection	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0	1 (0.5%)
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Abscess intestinal	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Acne pustular	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Anal fungal infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Bronchitis	0	0	0	0	0	0	3 (1.6%)	0
Cellulitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)

	Pooled Pediatric Studies (CRD1001 and CRD3004)			Pooled Adult Studies (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002)[a]				
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)				
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Conjunctivitis viral	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Cystitis	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0
Dermatitis infected	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ear infection	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)
Erysipelas	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Escherichia sepsis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Gastrointestinal infection	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Groin abscess	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Herpes zoster	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
Influenza	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)
Intervertebral discitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Labyrinthitis	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Lower respiratory tract infection	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
Oral candidiasis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Otitis externa	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Otitis media	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Paronychia	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pharyngitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Pulpitis dental	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Respiratory tract infection viral	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Sinusitis	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
Subcutaneous abscess	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Tonsillitis	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Tooth abscess	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0
Urinary tract infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Urinary tract infection enterococcal	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Vaginal infection	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Vulvitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Vulvovaginal candidiasis	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	2 (1.1%)
Vulvovaginal mycotic infection	0	0	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
Rhinorrhoea	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	0	0
Nail fold inflammation	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	0	0

	Pooled Pediatric Studies (CRD1001 and CRD3004)			Pooled Adult Studies (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002)[a]				
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)				
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Pyrexia	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Cholangitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Skin abrasion	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); TNF=tumor necrosis factor; Week I-X=Induction Week X.

1st quartile=1.18 µg/mL, 2nd quartile=2.56 µg/mL, 3rd quartile=5.59 µg/mL.

[a] Treated participants CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start. CNTO1275CRD3001 includes participants who had failed to TNF antagonist therapy. CNTO1275CRD3002 includes participants who had not failure to TNF antagonist therapy.

Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at Week I-8 (Week 8) for all participants from CRD3004 and CRD1001 regardless of the induction doses received.Note: The analysis set is defined as PK analysis set for CRD1001 and CRD3004; treated participants who received ustekinumab dose excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

Confidential

Confidential

表 2.7.2-付録-17 小児試験及び成人試験で Week I-8（Week 8）までに治験薬投与下で重篤な感染症を発現した被験者数の Week I-8（Week 8）における小児被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Pooled Pediatric Studies (CRD1001 and CRD3004)				Pooled Adult Studies (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002)[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set	33	32	33	32	100	120	184	185
Average duration of follow-up (weeks)	8.14	7.97	8.05	8.06	7.92	7.87	7.89	7.85
Average exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Participants with 1 or more serious infections	0	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
System organ class Preferred term								
Infections and infestations	0	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Viral infection	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0	0
Abscess intestinal	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Anal abscess	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Clostridium difficile infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Escherichia sepsis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Intervertebral discitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Cholangitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); TNF=tumor necrosis factor; Week I-X=Induction Week X.
1st quartile=1.18 µg/mL, 2nd quartile=2.56 µg/mL, 3rd quartile=5.59 µg/mL.
[a] Treated participants CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start. CNTO1275CRD3001 includes participants who had failed to TNF antagonist therapy. CNTO1275CRD3002 includes participants who had not failure to TNF antagonist therapy.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at Week I-8 (Week 8) for all participants from CRD3004 and CRD1001 regardless of the induction doses received.
Note: The analysis set is defined as PK analysis set for CRD1001 and CRD3004; treated participants who received ustekinumab dose excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

表 2.7.2-付録-18 小児試験及び成人試験で Week I-8（Week 8）までに治験薬投与下で重篤な有害事象を発現した被験者数の Week I-8（Week 8）における小児被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Pooled Pediatric Studies (CRD1001 and CRD3004)				Pooled Adult Studies (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002)[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set	33	32	33	32	100	120	184	185
Average duration of follow-up (weeks)	8.14	7.97	8.05	8.06	7.92	7.87	7.89	7.85
Average exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Participants with 1 or more serious adverse events	3 (9.1%)	2 (6.3%)	0	1 (3.1%)	7 (7.0%)	1 (0.8%)	9 (4.9%)	3 (1.6%)
System organ class Preferred term								
Gastrointestinal disorders	0	2 (6.3%)	0	0	6 (6.0%)	0	4 (2.2%)	1 (0.5%)
Constipation	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
Colitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Crohn's disease	0	0	0	0	5 (5.0%)	0	2 (1.1%)	0
Gastric ulcer haemorrhage	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
Eye disorders	1 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	1 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	0	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Viral infection	0	0	0	1 (3.1%)	0	0	0	0
Abscess intestinal	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Anal abscess	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Clostridium difficile infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Escherichia sepsis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Intervertebral discitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	1 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	Pooled Pediatric Studies (CRD1001 and CRD3004)				Pooled Adult Studies (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002)[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Week I-8 (Week 8)			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Renal and urinary disorders	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Nephrolithiasis	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Cholangitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Vascular disorders	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Lymphocele	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); TNF=tumor necrosis factor; Week I-X=Induction Week X.
1st quartile=1.18 µg/mL, 2nd quartile=2.56 µg/mL, 3rd quartile=5.59 µg/mL.
[a] Treated participants CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002 excluding those enrolled prior to study re-start. CNTO1275CRD3001 includes participants who had failed to TNF antagonist therapy. CNTO1275CRD3002 includes participants who had not failure to TNF antagonist therapy.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at Week I-8 (Week 8) for all participants from CRD3004 and CRD1001 regardless of the induction doses received.
Note: The analysis set is defined as PK analysis set for CRD1001 and CRD3004; treated participants who received ustekinumab dose excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf09.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf09.sas] 24APR2025, 04:08

表 2.7.2-付録-19 小児試験及び成人試験で Week M-0 から Week M-44/Week48 までに治験薬投与下で感染症を発現した被験者数の定常状態における小児被験者の血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値（平均値）の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set	25	25	25	24	42	55	38	53
Average duration of follow-up (weeks)	41.47	43.57	42.29	41.36	41.83	42.38	43.65	43.53
Average exposure (number of administrations)	8.64	8.96	7.64	6.63	9.05	9.36	9.68	9.62
Participants with 1 or more infections	18 (72.0%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	18 (75.0%)	22 (52.4%)	20 (36.4%)	27 (71.1%)	27 (50.9%)
System organ class Preferred term								
Infections and infestations	16 (64.0%)	12 (48.0%)	13 (52.0%)	18 (75.0%)	22 (52.4%)	20 (36.4%)	27 (71.1%)	25 (47.2%)
Upper respiratory tract infection	7 (28.0%)	8 (32.0%)	3 (12.0%)	10 (41.7%)	6 (14.3%)	3 (5.5%)	3 (7.9%)	5 (9.4%)
Nasopharyngitis	4 (16.0%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)	3 (12.5%)	5 (11.9%)	7 (12.7%)	9 (23.7%)	6 (11.3%)
COVID-19	4 (16.0%)	0	4 (16.0%)	2 (8.3%)	0	0	0	0
Influenza	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)	2 (4.8%)	2 (3.6%)	3 (7.9%)	1 (1.9%)
Pharyngitis	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	1 (4.2%)	1 (2.4%)	0	1 (2.6%)	1 (1.9%)
Bronchitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	2 (3.6%)	1 (2.6%)	2 (3.8%)
Rhinitis	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
Clostridium difficile infection	1 (4.0%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (1.9%)
Conjunctivitis	0	1 (4.0%)			1 (2.4%)	0	0	0
Ear infection	0	0			3 (7.1%)	0	0	0
Gastrointestinal infection	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
Tonsillitis	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
Viral infection	0	1 (4.0%)	0	1 (4.2%)	1 (2.4%)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	0	0	0
Body tinea	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	0	1 (4.0%)	0	0	2 (4.8%)	0	2 (5.3%)	3 (5.7%)
Hand-foot-and-mouth disease	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Helicobacter gastritis	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Localised infection	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0
Nasal herpes	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0
Post procedural infection	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinovirus infection	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.4%)	3 (5.5%)	3 (7.9%)	3 (5.7%)
Viral pharyngitis	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Anal candidiasis	0	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
Appendicitis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Bacteraemia	0	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
Campylobacter gastroenteritis	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Cellulitis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
Chlamydial infection	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Chronic sinusitis	0	0	0	0	0	0	2 (5.3%)	0
Cystitis	0	0	0	0	0	2 (3.6%)	1 (2.6%)	0
Escherichia urinary tract infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Eye infection	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Fungal skin infection	0	0	0	0	0	2 (3.6%)	0	1 (1.9%)
Furuncle	0	0	0	0	2 (4.8%)	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	0	0	2 (4.8%)	1 (1.8%)	3 (7.9%)	1 (1.9%)
Gastroenteritis norovirus	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Gastrointestinal viral infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Gingivitis	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Herpes simplex anorectal	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Hordeolum	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (2.6%)	0
Mycoplasma infection	0	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
Ophthalmic herpes zoster	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Oral herpes	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Pneumonia	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (1.9%)
Postoperative wound infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (1.9%)
Sinobronchitis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Skin infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Tinea infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.8%)	0	0
Tooth infection	0	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
Tracheobronchitis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Urinary tract infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	3 (5.5%)	4 (10.5%)	2 (3.8%)
Varicella	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Vulvovaginal candidiasis	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.6%)	0
Vulvovaginal mycotic infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.8%)	3 (7.9%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (12.0%)	3 (12.0%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (2.4%)	0	0	0
Oropharyngeal pain	3 (12.0%)	2 (8.0%)	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0
Nasal congestion	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	0	0	0	2 (4.8%)	0	0	2 (3.8%)
Gastritis	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Anal fistula	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Duodenal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Enterocolitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Mouth ulceration	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Pyrexia	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Autoimmune hepatitis	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Acne	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Hidradenitis	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Investigations	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Clostridium test positive	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; Week M-X=Maintenance Week X.
1st quartile=0.37 µg/mL, 2nd quartile=1.21 µg/mL, 3rd quartile=2.15 µg/mL.
a Randomized participants in CNTO1275CRD3003 excluding those enrolled prior to study re-start.
Note: Participants in CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at steady state visits for all participants from CRD3004 and CRD1001 regardless of the induction doses received. In case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 (Week 32) and Week M-32 (Week 40) are averaged. In case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: For CNTO1275CRD3003, in case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24, Week M-32, and Week M-40 are averaged; in case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: The analysis set is defined as PK analysis set for CRD1001 and CRD3004; treated participants who were randomized excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3003.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf10.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf10.sas] 24APR2025, 04:08

表 2.7.2-付録-20 小児試験及び成人試験で Week M-0 から Week M-44/Week48 までに治験薬投与下で重篤な感染症を発現した被験者数の定常状態における小児被験者の血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値（平均値）の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set	25	25	25	24	42	55	38	53
Average duration of follow-up (weeks)	41.47	43.57	42.29	41.36	41.83	42.38	43.65	43.53
Average exposure (number of administrations)	8.64	8.96	7.64	6.63	9.05	9.36	9.68	9.62
Participants with 1 or more serious infections	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	3 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (2.6%)	2 (3.8%)
System organ class Preferred term								
Infections and infestations	1 (4.0%)	0	0	0	3 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (2.6%)	2 (3.8%)
Respiratory tract infection viral	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Bacteraemia	0	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
Campylobacter gastroenteritis	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Gastroenteritis viral	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Postoperative wound infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Viral infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; Week M-X=Maintenance Week X.
1st quartile=0.37 µg/mL, 2nd quartile=1.21 µg/mL, 3rd quartile=2.15 µg/mL.
a Randomized participants in CNTO1275CRD3003 excluding those enrolled prior to study re-start.
Note: Participants in CNTO1275CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at steady state visits for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received. In case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 (Week 32) and Week M-32 (Week 40) are averaged. In case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: For CNTO1275CRD3003, in case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24, Week M-32, and Week M-40 are averaged; in case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: The analysis set is defined as PK analysis set for CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004; treated participants who were randomized excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3003.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf11.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf11.sas] 08APR2025, 04:22

表 2.7.2-付録-21 小児試験及び成人試験で Week M-0 から Week M-44/Week48 までに治験薬投与下で重篤な有害事象を発現した被験者数の定常状態における小児被験者の血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値（平均値）の四分位別集計；PK 解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Analysis set	25	25	25	24	42	55	38	53
Average duration of follow-up (weeks)	41.47	43.57	42.29	41.36	41.83	42.38	43.65	43.53
Average exposure (number of administrations)	8.64	8.96	7.64	6.63	9.05	9.36	9.68	9.62
Participants with 1 or more serious adverse events	2 (8.0%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)	5 (11.9%)	7 (12.7%)	1 (2.6%)	5 (9.4%)
System organ class Preferred term								
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	1 (4.2%)	2 (4.8%)	2 (3.6%)	0	2 (3.8%)
CD	1 (4.0%)	0	0	1 (4.2%)	2 (4.8%)	2 (3.6%)	0	0
Anal fistula	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Large intestinal stenosis	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Small intestinal obstruction	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	1 (4.0%)	0	0	0	3 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (2.6%)	2 (3.8%)
Respiratory tract infection viral	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (2.6%)	0
Bacteraemia	0	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
Campylobacter gastroenteritis	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Gastroenteritis viral	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Postoperative wound infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Viral infection	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0
Clavicle fracture	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0

	Pooled Pediatric Studies (CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)				Adult Study CNTO1275CRD3003[a]			
	Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough				Pediatric Ustekinumab Concentrations at Average Steady State Trough			
	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile	≤1st Quartile	>1st Quartile and ≤2nd Quartile	>2nd Quartile and ≤3rd Quartile	>3rd Quartile
Investigations	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Malnutrition	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	0	1 (4.0%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Suicide attempt	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Suicidal ideation	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Ovarian adenoma	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Migraine	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Vascular disorders	0	0	0	0	0	2 (3.6%)	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
Essential hypertension	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0

Abbreviations: CD=Crohn's disease; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK=pharmacokinetic(s); qXw=every X weeks; Week M-X=Maintenance Week X.
1st quartile=0.37 µg/mL, 2nd quartile=1.21 µg/mL, 3rd quartile=2.15 µg/mL.
a Randomized participants in CNTO1275CRD3003 excluding those enrolled prior to study re-start.
Note: Participants in CNTO1275CRD3004 who dose adjusted are counted in the treatment group they were randomized to at Week M-0, and their data from the time of dose adjustment or substudy onward are not included.
Note: Quartiles are calculated based on ustekinumab concentration at steady state visits for all participants from CNTO1275CRD3004 and CNTO1275CRD1001 regardless of the induction doses received. In case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 (Week 32) and Week M-32 (Week 40) are averaged. In case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: For CNTO1275CRD3003, in case of q8w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24, Week M-32, and Week M-40 are averaged; in case of q12w, trough serum ustekinumab concentrations at Week M-24 and Week M-36 are averaged.
Note: The analysis set is defined as PK analysis set for CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004; treated participants who were randomized excluding those enrolled prior to study re-start for CNTO1275CRD3003.
Note: Participants are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tpksf12.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpksf12.sas] 08APR2025, 04:22

Confidential

表 2.7.2-付録-22 小児被験者（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）及び成人被験者（CRD3003 試験）を対象とした試験における抗ウステキヌマブ抗体の発現率；免疫原性解析対象集団（CRD1001 試験，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Ustekinumab			
	Pediatric Study CNTO1275CRD3004 (through Week M-44)	Pediatric Study CNTO1275CRD1001 (through Week 48)	Pediatric Total	Reference, Adults (CNTO1275CRD3003)
Analysis set: Immunogenicity Analysis Set	101	34	135	287
Participants with appropriate samples	101 (100.0%)	34 (100.0%)	135 (100.0%)	287 (100.0%)
Participants positive for treatment-emergent antibodies to ustekinumab[a]	3 (3.0%)	1 (2.9%)	4 (3.0%)	9 (3.1%)
Peak titers				
1:100	1	1	2	5
1:200	1	0	1	0
1:400	0	0	0	1
1:800	1	0	1	1
1:1600	0	0	0	2
Peak titer group				
<10	0	0	0	0
10-<100	0	0	0	0
100-<1000	3	1	4	7
≥1000	0	0	0	2
Participants negative for treatment-emergent antibodies to ustekinumab[b]	98 (97.0%)	33 (97.1%)	131 (97.0%)	278 (96.9%)

Abbreviations: Week M-X=Maintenance Week X.

[a] Participants positive for treatment-emergent antibodies to ustekinumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first ustekinumab administration. Participants with baseline positive samples and without 4-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.

[b] Excludes participants who were treatment-emergent positive.

Note: All participants were included in CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004 regardless of the induction doses.

Note: For CNTO1275CRD1001, participants treated in the study extension were summarized.

Adapted from (5.3.3.2.1-1/CSR/AttTPKIR01), (5.3.5.1.1/CSR/AttTPKIR05).

[tpkir01.rtf] [PROD/cnto1275/z_scp/dbr_2025_01/re_2025_01/tpkir01.sas] 03APR2025, 01:40

参考文献

なし

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 小児クローン病の有効性評価に用いた臨床試験 4
2.7.3.1.1.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験 9
2.7.3.1.1.2 成人クローン病患者を対象とした臨床試験 13
2.7.3.1.2 有効性の解析方法 14
2.7.3.1.2.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験 14
2.7.3.1.2.2 小児クローン病患者と成人クローン病患者の比較 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験 15
2.7.3.2.1.1 CRD3004 試験 15
2.7.3.2.1.2 CRD1001 試験 29
2.7.3.2.2 成人クローン病患者を対象とした臨床試験 32
2.7.3.2.2.1 ベースライン時の人口統計学的特性の要約 32
2.7.3.2.2.2 導入試験の有効性の要約（CRD3001 試験及び CRD3002 試験） 33
2.7.3.2.2.3 維持試験の有効性の要約（CRD3003 試験） 35
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.3.3.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験間（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）の有効性の比較 37
2.7.3.3.1.1 試験対象集団 37
2.7.3.3.1.2 有効性の結果 39
2.7.3.3.1.3 薬物動態及び曝露-反応解析 48
2.7.3.3.1.4 有効性及び免疫原性 50
2.7.3.3.2 小児クローン病に対する臨床試験と成人クローン病に対する臨床試験の有効性の比較 50
2.7.3.3.2.1 試験対象集団 50
2.7.3.3.2.2 導入期の有効性の比較 52
2.7.3.3.2.3 維持期の有効性の比較 57
2.7.3.3.2.4 有効性に対する補足的な評価 61
2.7.3.3.2.5 代替スコアの評価 62
2.7.3.3.2.6 部分集団における比較（biologic failure status 別） 63
2.7.3.3.2.7 薬物動態及び曝露-反応解析 66
2.7.3.3.2.8 有効性及び免疫原性 66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 66
2.7.3.4.1 用法・用量（案） 66
2.7.3.4.2 用法・用量設定の根拠 67
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 67

2.7.3.6 参考文献 68
2.7.3.7 付録 69

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）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
BMI	body mass index
BSA	body surface area（体表面積）
CD	Crohn’s Disease（クローン病）
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index
CI	confidence interval（信頼区間）
COVID-19	Coronavirus (Disease) 2019（新型コロナウイルス感染症）
CP	clinical pharmacology（臨床薬理）
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
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）
DBL	database lock（データベースロック）
ePRO	electronic patient-reported outcome（電子患者報告アウトカム）
E-R	exposure-response（曝露-反応）
ESR	erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FASCR	Full Clinical Responders Analysis Set（最大の clinical responder 解析対象集団）
GHAS	Global Histology Activity Score
GI	gastrointestinal（消化管）
GS	Geboes score
HR QoL	health-related quality of life（健康関連の生活の質）
I-	Induction (eg, Week I-0 is induction Week 0)
ICE	intercurrent event（中間事象）
IQ	interquartile（四分位範囲）
ISE	Integrated Summary of Efficacy
IV	intravenous（静脈内）
LOCF	last observation carried forward
LOR	loss of response
M-	Maintenance (eg, Week M-44 is Maintenance Week 44)
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
MMA	methylmalonic acid（メチルマロン酸）
NA	not applicable（該当なし）
PCDAI	Pediatric Crohn’s Disease Activity Index
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PRT	protocol（治験実施計画書）
q4w	every 4 weeks（4 週ごと）
q8w	every 8 weeks（8 週ごと）
q12w	every 12 weeks（12 週ごと）
RHI	Robarts Histopathology Index
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SEMA-CD	Simplified Endoscopic Mucosal Assessment for Crohn’s disease
SES-CD	Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's disease
sPCDAI	short Pediatric Crohn's Disease Activity Index
TNF	tumor necrosis factor （腫瘍壊死因子）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 小児クローン病の有効性評価に用いた臨床試験

中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者の治療におけるウステキヌマブ（以下，本薬）の有効性の評価に含められた小児 CD 患者を対象とした臨床試験は以下のとおりである。

- CNTO1275CRD3004 試験（以下，CRD3004 試験）：第 3 相試験
- CNTO1275CRD1001 試験（以下，CRD1001 試験）：第 1 相 PK 試験

以上の臨床試験の有効性の結果は，成人 CD 患者を対象に有効性を評価した以下の国際共同第 3 相試験によっても裏付けられた。

- CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）：導入試験
- CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験）：導入試験
- CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）：維持試験

本薬の有効性の評価に用いた CD 患者を対象とした試験の概要を表 2.7.3 -1 に示す。各試験の有効性評価項目の定義を表 2.7.3 -2 に示す。

表 2.7.3 -1 小児 CD の有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 開発の相 試験期間（試験の進行状況）	試験対象集団	有効性の評価項目	用法・用量	被験者数
小児 CD 患者を対象とした試験				
CRD3004 試験 第 3 相 導入期及び維持期：52 週間（完了）	生物学的製剤及び／又は既存治療に効果不十分及び／又は忍容性のない，又はコルチコステロイド依存の中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者	主要評価項目 Week I-8 の clinical remission 副次評価項目 · Week I-6 の clinical remission（sPCDAI による評価） · Week I-8 の clinical response · Week I-6 の clinical response（sPCDAI による評価） · Week M-8 の内視鏡的反応（SES-CD による評価） · Week M-8 の clinical response Week I-8 に clinical response が認められた被験者を対象に，以下の副次評価項目を評価した。 · Week M-44 の clinical remission · Week M-44 の内視鏡的反応（SES-CD による評価） · Week M-44 の clinical response · Week M-44 の corticosteroid-free clinical remission Week I-8 に clinical remission が認められた被験者を対象に，以下の副次評価項目を評価した。 · Week M-44 の clinical remission	導入期（Week I-0～Week I-8） 本薬を BSA で補正した用量（体重 40 kg 未満）又は体重区分別の用量（体重 40 kg 以上）で単回 IV 投与 維持期［Week M-0（Week I-8）～Week M-44］ 本薬 90 mg（体重 40 kg 以上）又は 60 mg/m^2（体重 40 kg 未満）を q8w 又は q12w で SC 投与 曝露量最適化サブスタディ 本薬 90 mg（体重 40 kg 以上）又は 60 mg/m^2（体重 40 kg 未満）を q4w で SC 投与	導入期 治験薬を投与された被験者：101 例（日本人：6 例，以下同様） 維持期 ランダム化され，治験薬を投与された被験者：97 例（6 例） ・q8w 投与：48 例（3 例） ・q12w 投与：49 例（3 例）

試験番号 開発の相 試験期間（試験の進行状況）	試験対象集団	有効性の評価項目	用法・用量	被験者数
CRD1001 試験 第 1 相 導入期及び維持期：16 週間（完了） 長期継続投与期： Week 268 まで（完了）	中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者（米国では 2 歳以上 18 歳未満，米国以外では 6 歳以上 18 歳未満）	· Clinical response 及び clinical remission · Week 16 の内視鏡的反応	<u>Week 0～Week 8</u> 低用量群：本薬 3 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 130 mg（体重 40 kg 以上）を単回 IV 投与 高用量群：本薬 9 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 390 mg（体重 40 kg 以上）を単回 IV 投与 <u>Week 8～Week 16</u> 本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）を q8w で SC 投与（同じ用法・用量で長期継続投与期も投与）	ランダム化され，治験薬を投与された被験者：44 例 ・低用量群：23 例 ・高用量群：21 例 長期継続投与期に移行した被験者：34 例
成人 CD 患者を対象とした試験				
CRD3001 試験 第 3 相 導入試験：8 週間（完了）	抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期 CD を有する 18 歳以上の患者	<u>主要評価項目</u> Week 6 の clinical response <u>副次評価項目</u> · Week 8 の clinical remission · Week 8 の clinical response · Week 6 の 70-point response · Week 3 の 70-point response	以下のいずれかを単回 IV 投与 · プラセボ · 本薬 130 mg · 本薬～6 mg/kg	ランダム化された被験者：769 例 有効性解析対象集団[a]：741 例 （日本人：56 例，以下同様） · プラセボ投与：247 例（18 例） · 本薬 130 mg 投与：245 例（19 例） · 本薬～6 mg/kg 投与：249 例（19 例）

試験番号 開発の相 試験期間（試験の進行状況）	試験対象集団	有効性の評価項目	用法・用量	被験者数
CRD3002 試験 第 3 相 導入試験：8 週間（完了）	既存治療に効果不十分であり，抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期 CD を有する 18 歳以上の患者	主要評価項目 Week 6 の clinical response 副次評価項目 · Week 8 の clinical remission · Week 8 の clinical response · Week 6 の 70-point response · Week 3 の 70-point response	以下のいずれかを単回 IV 投与 · プラセボ · 本薬 130 mg · 本薬～6 mg/kg	ランダム化された被験者：640 例 有効性解析対象集団[a]：627 例 （日本人：26 例，以下同様） · プラセボ投与：209 例（9 例） · 本薬 130 mg 投与：209 例（8 例） · 本薬～6 mg/kg 投与：209 例（9 例）
CRD3003 試験 第 3 相 主試験：44 週間（完了） 長期継続投与期： Week 272 まで（完了）	CRD3001 試験又は CRD3002 試験で，本薬の IV 投与により Week 8 に clinical response が認められた中等症から重症の活動期 CD を有する 18 歳以上の患者	主要評価項目 Week 44 の clinical remission 副次評価項目 · Week 44 の clinical response · Week 0 に本薬投与による clinical remission が認められた被験者での Week 44 の clinical remission · Week 44 の corticosteroid-free clinical remission · 抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性のない被験者（CRD3001 試験から移行した被験者）での Week 44 の clinical remission	本薬の導入投与により clinical response が認められた被験者を，以下のいずれかにランダム化した。 · プラセボ SC 投与 · 本薬 90 mg q12w SC 投与（最終投与は Week 36） · 本薬 90 mg q8w SC 投与（最終投与は Week 40）	ランダム化された被験者：397 例 有効性解析対象集団[a]：388 例 （日本人：21 例，以下同様） · プラセボ SC 投与：131 例（4 例） · 本薬 90 mg q12w SC 投与：129 例（8 例） · 本薬 90 mg q8w SC 投与：128 例（9 例）

BSA＝体表面積，CD＝クローン病，I＝導入，IV＝静脈内，M＝維持，q4w＝4 週ごと，q8w＝8 週ごと，q12w＝12 週ごと，SC＝皮下，SES-CD＝Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's disease，sPCDAI＝short Pediatric Crohn's Disease Activity Index，TNF＝腫瘍壊死因子

a CRD3001 試験及び CRD3002 試験では，導入投与に使用する IV 投与製剤（ウステキヌマブ 130 mg）に安定性上の問題が確認されたため，被験者への投与を一時中断した。この問題が，有効性評価のバイアスとなる可能性があったため，試験の一時中断前にランダム化された被験者のデータは計画した解析には用いないこととした。

Source: 5.3.5.1.1/CSR，5.3.3.2.1-1/CSR，5.3.3.2.1-2/CSR，5.3.5.1.2/CSR，5.3.5.1.3/CSR，5.3.5.1.4-1/CSR

表 2.7.3 -2 有効性の評価項目の定義

	小児を対象とした試験		成人を対象とした試験	
	CRD3004 試験	CRD1001 試験	CRD3001 試験/CRD3002 試験	CRD3003 試験
評価項目	定義			
Clinical remission	PCDAI スコアが 10 ポイント以下	PCDAI スコアが 10 ポイント以下	CDAI スコアが 150 ポイント未満	CDAI スコアが 150 ポイント未満
sPCDAI clinical remission:	sPCDAI スコアが 10 ポイント以下	NA	NA	NA
Clinical response	PCDAI スコアがベースラインから 12.5 ポイント以上減少し，かつ PCDAI スコアが 30 ポイント以下	PCDAI スコアがベースラインから 15 ポイント以上減少	CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少（ベースライン時の CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者は，CDAI スコアが 150 ポイント未満に達した場合に clinical response が認められたと判断した）	CDAI スコアが導入試験のベースラインから 100 ポイント以上減少
sPCDAI clinical response	sPCDAI スコアがベースラインから 10 ポイント以上減少	NA	NA	NA
Corticosteroid-free clinical remission	PCDAI スコアが 10 ポイント以下で，かつ Week M-44 来院前の少なくとも 90 日間コルチコステロイドの投与を受けていない	NA	NA	コルチコステロイドを併用せずに CDAI スコアが 150 ポイント未満
内視鏡的反応	ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上の被験者で，SES-CD スコアが 50%以上減少又は SES-CD スコアが 2 以下	SES-CD スコアが導入期のベースラインから 50%以上減少	NA	NA
内視鏡的寛解	ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上の被験者で，SES-CD スコアが 2 以下	SES-CD スコアが 2 以下	NA	NA
fistula response	ベースライン時に 1 つ以上の瘻孔が認められた被験者で，排膿を伴う瘻孔の数が 50%以上減少	排膿を伴う瘻孔の数が 50%以上減少	排膿を伴う瘻孔の数が 50%以上減少	排膿を伴う瘻孔の数が導入試験のベースラインから 50%以上減少
70-point response	NA	NA	CDAI スコアがベースラインから 70 ポイント以上減少	NA

CDAI＝Crohn's Disease Activity Index，M＝維持，NA＝該当なし，PCDAI＝Pediatric Crohn's Disease Activity Index，SES-CD＝Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's disease，sPCDAI＝short Pediatric Crohn's Disease Activity Index

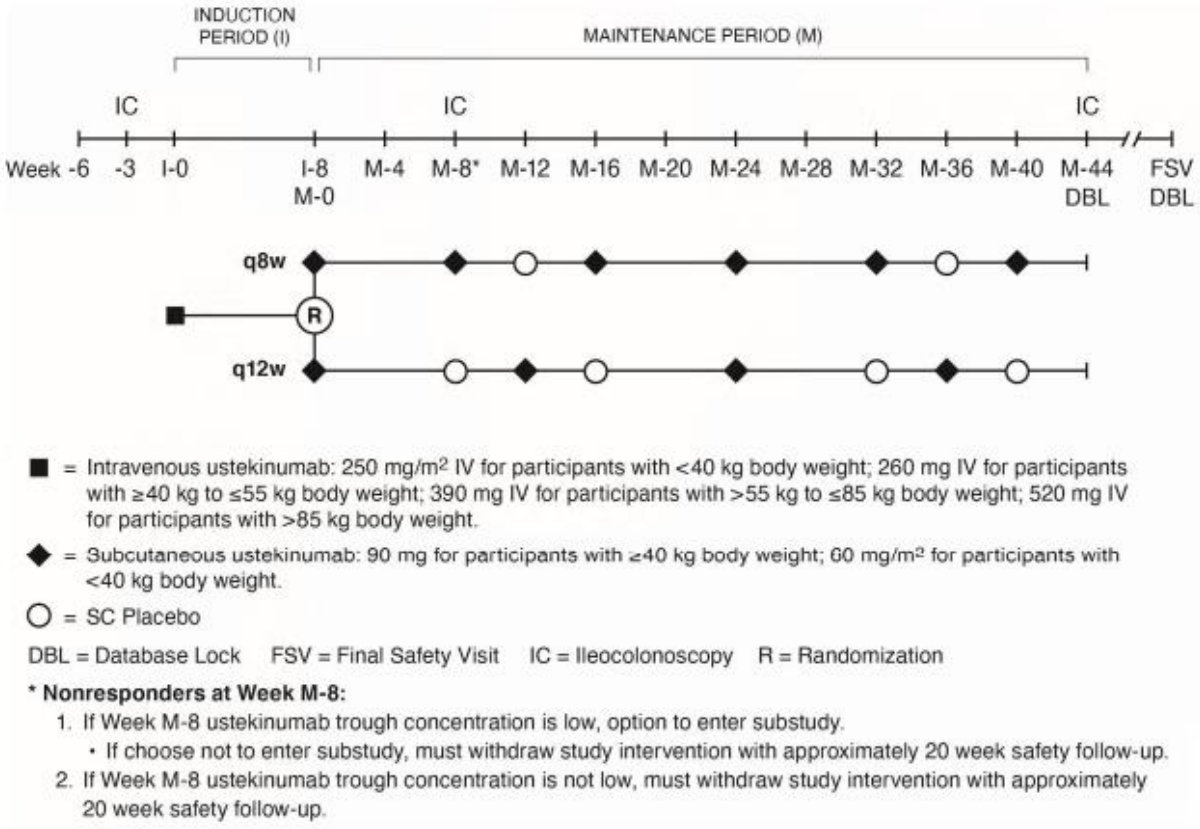
Source: 5.3.5.1.1/CSR，5.3.3.2.1-1/CSR，5.3.3.2.1-2/CSR，5.3.5.1.2/CSR，5.3.5.1.3/CSR，5.3.5.1.4-1/CSR，5.3.5.1.4-2/CSR，5.3.5.1.4-3/CSR

2.7.3.1.1.1　小児クローン病患者を対象とした臨床試験

(1) CRD3004 試験

CRD3004 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とし，本薬の有効性，安全性及び PK を検討する多施設共同第 3 相試験であった。本試験は，非盲検で本薬を単回 IV 投与する導入期（Week I-0～Week I-8），その後にランダム化，二重盲検，並行群間 2 群比較デザインで本薬を SC 投与する維持期（Week M-0～Week M-44）から構成された（図 2.7.3-1）。生物学的製剤（抗 TNF 薬又はベドリズマブ）及び／又は既存治療（コルチコステロイドの IV 投与若しくは経口投与，又は免疫調節薬である 6-MP，AZA 及び MTX）に効果不十分及び／又は忍容性のない，又はコルチコステロイド依存の被験者が組み入れられた。

試験デザイン及び有効性評価項目の定義は，表 2.7.3 -1 及び表 2.7.3 -2 に示す。



Source: 5.3.5.1.1/PRT/Fig 1

図 2.7.3-1　試験デザインの概要（CRD3004 試験）

導入期及び維持期

導入期では，Week I-0 に非盲検下で本薬を，体重区分別の用量（体重 40 kg 未満の被験者には 250 mg/m^2，40 kg 以上 55 kg 以下の被験者には 260 mg，55 kg を超え 85 kg 以下の被験者には 390 mg，85 kg を超える被験者には 520 mg）で，単回 IV 投与した。維持期では，Week M-0 に，Week I-8 の来院を完了した全ての被験者を，Week I-8 の clinical response の有無及び体重（40 kg 未満，40 kg 以上）で層別化し，盲検下で，本薬（体重 40 kg 以上の被験者には 90 mg，40 kg 未満の被験者には 60 mg/m^2）を，q8w SC 投与（q8w 群）又は q12w SC 投与（q12w 群）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。

早期離脱基準

早期離脱基準（Week M-8 までに clinical response が認められなかった被験者）に該当する被験者は，盲検下で治験薬の投与を中止する，又はウステキヌマブの曝露を評価するための検査を受けた。ウステキヌマブの曝露が低いことが確認された被験者は，非盲検の曝露量最適化サブスタディへ移行可能とした。

効果減弱

維持期にランダム化された全ての被験者を対象に，効果減弱について評価した。以下の基準を満たす場合は効果減弱とみなした。

1. 7 日間以上の間隔を空けた 2 回の連続した来院時に，PCDAI が基準となる PCDAI スコアより 12.5 ポイントを超えて増加する，又は sPCDAI スコアが基準となる sPCDAI スコアより 10 ポイント以上増加する。

及び

2. 7 日間以上の間隔を空けた 2 回の連続した来院で，PCDAI スコアが 30 ポイントを超える又は sPCDAI スコアが 30 ポイントを超える。

用量調節基準

導入レスポンダー（Week I-8 で clinical response が認められた被験者）では Week M-8 以降に，遅発レスポンダー［導入ノンレスポンダー（Week I-8 で clinical response が認められなかった被験者）のうち，Week M-8 に clinical response が認められた被験者］では Week M-16 以降に，効果減弱が認められた被験者は以下の用量調節を可能とした。

- 本薬 q12w 投与で効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w への用量調節に適格とした。
- 本薬 q8w 投与で効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w 投与を継続した（見かけ上の用量調節を実施）。

曝露量最適化サブスタディ

以下の場合，曝露量最適化サブスタディ（以下，サブスタディ）に移行可能とした。サブスタディでは本薬を q4w で投与した。

1. Week M-8 までに clinical response が認められず，ウステキヌマブが低曝露（ウステキヌマブの血清中トラフ濃度が 1.4 μg/mL 未満）

又は

2. Week M-8 以降に効果減弱が認められ，ウステキヌマブが低曝露（Week M-8 又は Week M-32 のうち効果減弱に近い時点で，8 週間の定常状態のウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 μg/mL 未満）

低曝露の閾値は，成人 CD 患者を対象とした第 3 相試験で効果が認められなかった被験者の 8 週間のトラフ濃度に準じて設定した。サブスタディでは，Week M-8 でのトラフ濃度が，成人 CD 患者を対象とした第 3 相試験で有効性及び安全性が認められたウステキヌマブのトラフ濃度の範囲になるよう，投与量を増量（投与間隔を短縮）し，16 週間投与したときの PK，安全性及び有効性を評価した。

治験薬投与期間

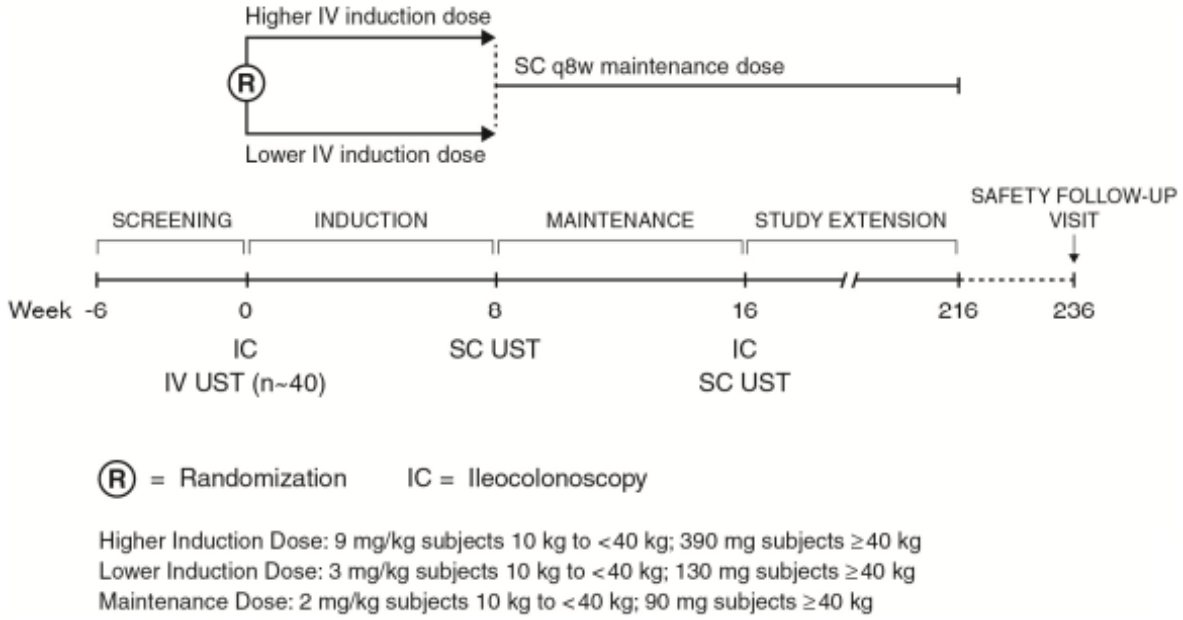
計画された治験薬投与期間は以下のとおりであった。

- 導入期：8 週間
- 維持期：44 週間
- 安全性の追跡調査期間：最終投与（Week M-40）後の約 20 週間
- サブスタディ（任意）：q4w へ用量調節後，少なくとも 16 週間

(2) CRD1001 試験

CRD1001 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，本薬の IV 導入投与後に本薬の SC 維持投与を実施した，第 1 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検の PK 試験であった。

被験者を体重（40 kg 未満，40 kg 以上）及び抗 TNF 薬の前治療歴（有，無）により層別化し，本薬 3 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 130 mg（体重 40 kg 以上）（低用量群），あるいは 9 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 390 mg（体重 40 kg 以上）（高用量群）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。各投与群の被験者に対して，Week 0 に本薬を単回 IV 導入投与後，Week 8 に全ての被験者に対して本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）を SC 維持投与した。



Source: 5.3.3.2.1-1/PRT/Fig 1

図 2.7.3-2　試験デザインの概要（CRD1001 試験）

Week 16（又は最長 2 週間後）に，治験担当医師によって本薬のベネフィットが得られていると判断された全ての被験者を，長期継続投与期へ移行可能とした。長期継続投与期へ移行した被験者に，継続して本薬の Week 8 と同じ用量を SC 維持投与した。長期継続投与期の目的は，小児患者に本薬を継続投与すること及び長期の安全性を評価することであった。

本薬投与に対する効果減弱が認められた被験者には，用量調節を認めなかった。ただし，CD に対する治療は治験担当医師の判断で許容された。CRD1001 試験の治験実施計画書は 2 回改訂され，長期継続投与期への参加期間を延長した。また，3 回目の改訂（Amendment 3，2021 年 3 月 11 日）では，長期継続投与バスケット試験（CNTO1275ISD3001 試験，以下，ISD3001 試験）への組入れを可能としたことにより，被験者は CRD1001 試験の投与を最長 Week 268 まで継続，又は ISD3001 試験に移行することが可能となった。

試験デザイン及び有効性評価項目の定義を含む詳細は表 2.7.3 -1 及び表 2.7.3 -2 に示す。

本概要では，CRD3004 試験のデザインにあわせるため，CRD1001 試験の維持期を再定義し，Week 8 から Week 48 までを維持期とし，Week 48 以降を長期継続投与期とした。

導入期では，CRD1001 試験の導入投与の高用量群の結果を主に示し，CRD3004 試験の導入投与（CRD3004 試験では導入投与の高用量のみを検討したため）の結果と比較した。さらに，成人を対象とした試験の導入投与の結果と併記した。維持期では，導入投与された用量にかかわらず，CRD1001 試験の全ての被験者の結果を示した。本薬を q8w で SC 投与した CRD3004 試験及び CRD1001 試験の被験者の結果を併記した。

2.7.3.1.1.2　成人クローン病患者を対象とした臨床試験

(1) CRD3001 試験

CRD3001 試験は，抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者（18 歳以上）を対象とした第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であった。

Week 0 にプラセボ群，本薬の低用量（130 mg）群又は高用量（～6 mg/kg）群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付け，治験薬を単回 IV 導入投与した。ランダム化には，試験地域，CDAI スコア及び抗 TNF 薬治療に対する初期効果の有無を層別変数とする置換ブロック法を用いた。Week 0 に本薬群又はプラセボ群に割り付けられ，Week 8 の来院を完了した全ての被験者は，CRD3003 試験へ移行可能とした。このうち，本薬群に割り付けられ，Week 8 に clinical response が認められた被験者を，CRD3003 試験の主要な対象集団とした。CRD3003 試験に移行しなかった被験者は，Week 0 の治験薬投与から約 20 週間後に安全性の追跡調査のために最終来院した（5.3.5.1.2/CSR/Fig 1）。

試験デザイン及び有効性評価項目の定義を含む CRD3001 試験の詳細は表 2.7.3 -1 及び表 2.7.3 -2 に示す。

成人で承認された用量は～6 mg/kg IV 投与（体重範囲に基づく）であるため，本概要では 6 mg/kg 及びプラセボの有効性データのみを示した。～6 mg/kg 群での体重範囲に基づく本薬の用量は，260 mg（体重 55 kg 以下），390 mg（体重 55 kg 超 85 kg 以下）及び 520 mg（体重 85 kg 超）であった。

(2) CRD3002 試験

CRD3002 試験の試験デザイン及び有効性評価項目は CRD3001 試験と同一であった。ただし，CRD3002 試験の試験対象集団は，既存治療［コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）］に効果不十分又は忍容性のない成人患者（18 歳以上）であった。ランダム化時に biologic failure（生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がない患者）の被験者は含めないこととした。

試験デザイン及び有効性評価項目の定義を含む CRD3002 試験の詳細は，表 2.7.3 -1 及び表 2.7.3 -2 に示す。

(3) CRD3003 試験

CRD3003 試験は，中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に，Week 44 まで本薬を SC 維持投与したときの安全性及び有効性を検討する第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であった。導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）のいずれかで，本薬の IV 導入投与により clinical response が認められた被験者を，本試験の主要な対象集団とした。導入試験で clinical response が認められなかった被験者も CRD3003 試験へ移行可能であったが，主要な対象集団には含めなかった。維持期は Week 44 までとし，長期継続投与期として最長 Week 272 まで継続した（5.3.5.1.4-1/CSR/Fig 1）。

CRD3003 試験の Week 0 に，主要な対象集団に含まれる被験者をプラセボ又は 2 つの本薬 SC 投与群（90 mg q8w 群，90 mg q12w 群）のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した（表 2.7.3 -1，5.3.5.1.4-1/CSR/Fig 2）。

用量調節

CRD3001 試験又は CRD3002 試験で clinical response が認められたが，その後，効果減弱基準（CDAI スコアが Week 0 から 100 ポイント以上増加し，かつ 220 ポイント以上となった場合と定義）に該当した被験者は，Week 8 以降に以下の用量調節を可能とした。

- プラセボ群：本薬 90 mg q8w への用量変更
- 本薬 90 mg q12w 群：本薬 90 mg q8w への用量変更
- 本薬 90 mg q8w（見かけ上の用量調節）群：本薬 90 mg q8w を継続投与

試験デザイン及び有効性評価項目の定義を含む CRD3003 試験の詳細は，表 2.7.3 -1 及び表 2.7.3 -2 に示す。

2.7.3.1.2 有効性の解析方法

小児 CD の治療に対する本薬の有効性は，評価に用いた試験の個々の結果に基づいたため，統計的検定は行わず記述的に要約した。

連続変数は，例数，平均値，SD，中央値，IQ 範囲，最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリー変数は，例数，割合及び 95% CI を用いて要約した。特に明記しない限り 95% CI は Wilson スコア法を用いて算出した。また，図示により要約した。

2.7.3.1.2.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験

本概要では以下の有効性の結果を示した。

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の有効性の結果
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の記述的な有効性の比較

CRD3004 試験及び CRD1001 試験は，主要目的，試験デザイン及び試験対象集団が異なるため，併合解析を実施しなかった。

CRD3004 試験（導入期の Week I-8 まで及び維持期の Week M-44 まで）及び CRD1001 試験（導入期の Week 8 まで及び維持期の Week 48 まで）の有効性評価では，以下を主に解析した。

- 導入期（Week I-8/Week 8 まで）の clinical remission，clinical response，PCDAI スコアのベースラインからの変化量，CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量，並びに成長パラメータのベースラインからの変化

- 維持期（Week M-44/Week 48 まで）の clinical remission，clinical response，PCDAI スコアのベースラインからの変化量，corticosteroid-free clinical remission，CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量，並びに成長パラメータのベースラインからの変化
- 内視鏡的反応（CRD3004 試験では Week M-8/Week M-44，CRD1001 試験では Week 16）
- HR QoL IMPACT-III の総スコア及びドメインスコア（Week M-44/Week 48）
- Fistula response（CRD3004 試験では Week M-8/Week M-44 まで，CRD1001 試験では Week 8/Week 16 まで）

2.7.3.1.2.2　小児クローン病患者と成人クローン病患者の比較

小児に対する有効性の外挿を裏付けるため，小児を対象とした CRD3004 試験の有効性データを，成人を対象とした試験の有効性データと記述的に比較した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　小児クローン病患者を対象とした臨床試験

2.7.3.2.1.1　CRD3004 試験

導入期は，Week I-0 で本薬を IV 投与された 101 例を FAS とした。維持期は，Week M-0 でランダム化された被験者のうち，Week I-8 で clinical response が認められ，本薬を投与された 85 例を FASCR とした（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM09）。FASCR では，投与された用量にかかわらず，ランダム化された投与群に従って解析した。

(1) 被験者の内訳

本試験のスクリーニングを受けた 25.2%（34/135 例）が不適格とされ，101 例が組み入れられた（5.3.5.1.1/CSR/Fig 3）。

Week I-0 に，101 例全例に治験薬が IV 投与された（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS02a）。Week M-0 に，97 例が q12w 群（49 例）又は q8w 群（48 例）にランダム化され，治験薬を投与された（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS02b）。ランダム化された 97 例中 85 例が導入レスポンダーであった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS02e）。

導入期に治験薬の投与を中止した被験者の割合は 3.0%（3/101 例）であった。中止理由は CD の悪化による有害事象（1 例）及び CD の悪化以外による有害事象（2 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS03a）。

維持期に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，q12w 群で 16.3%（8/49 例），q8w 群で 12.5%（6/48 例）であり，同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 4）。治験薬の投与中止の主な理由は，CD の悪化による有害事象（5 例）であり，次いで親又は保護者による同意撤回（3 例）及び有効性の欠如（2 例）であった。

(2) ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性，既往歴，前治療及び併用療法は 2.7.3.3.1.1 に示した。

FAS（101 例）のベースライン時の BMI z スコアの平均値（SD）及び中央値（範囲）は，女性が-0.07（0.771）及び-0.31（-1.2～2.6），男性が-0.24（1.076）及び-0.52（-1.7～4.1）であり，軽度の栄養障害（BMI z スコアが>-2 かつ≤-1 と定義）が認められた被験者の割合は 16.8%（17 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM01a）。

FAS のベースライン時の疾患特性は，中等症から重症の活動期 CD 患者集団を代表するものであった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM02a）。また，ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で同様であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 8）。

コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）に効果不十分，忍容性のない又はコルチコステロイドに依存性が認められた被験者の割合は，82.2%（83 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 9）。Biologic failure 被験者の割合は，56.4%（57 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 10）。全被験者が Week I-0 より前に CD 治療薬を使用していた（5.3.5.1.1/CSR/TSICM12a）。

FAS のベースライン時に併用していた CD 治療薬は投与群間で同様であった。ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬［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含む），免疫調節薬及び／又は 5-ASA］を併用していた被験者の割合は，71.3%（72 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 11）。

(3) 主要評価項目（Week 8 時点の Clinical Remission）

Week I-8 の clinical remission（PCDAI スコアが 10 ポイント以下と定義）を，主要評価項目（Global の主要 Estimand 1）とした。主解析の ICE 及びストラテジーは表 2.7.3-付録-1 に示した。

FAS（101 例）で Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，46.5%（47 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 13，GEFCREM02）。

Week I-8 までに 1 件以上の ICE が認められた被験者の割合は 3%（3 例）であったが，clinical remission が認められた被験者に ICE は認められなかった。ICE が認められた被験者の内訳は，有効性の欠如又は CD の悪化による有害事象での中止（1 例），有効性の欠如，CD の悪化による有害事象，若しくは COVID-19 関連の理由以外の理由での投与中止（2 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFICE01_G，LEFICES）。

Week I-8 に全ての PCDAI サブスコアで欠測がみられた被験者の割合は，4.0%（4 例）であった。これらの被験者は，Week I-8 より前に治験薬の投与が中止され，導入ノンレスポンダーに分類された。4 例中 1 例は，IV 導入投与されたが，維持期でランダム化されず，Day 84 に遺伝性疾患の発現により治験薬の投与を中止した。また，PCDAI サブスコアで欠測がみられた被験者の割合は 12.9%（13 例）であり，Week I-8 の臨床検査値スコアでも欠測がみられた。欠測値は LOCF を用いて補完し，Week I-8 の PCDAI スコアを算出した（5.3.5.1.1/CSR/TEFPCDAI_G）。

補足的解析及び感度分析

補足的解析及び感度分析の詳細は表 2.7.3-付録-2 に示した。Week I-8 の clinical remission の補足的解析及び感度分析の結果は同様であり，主要 estimand を用いた結果は頑健であることが確認された（5.3.5.1.1/CSR/TEFCREM02_G，TEFCREM03_G，TEFCREM04_G，TEFCREM05_G）。

部分集団解析

事前に規定した人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の部分集団解析を実施し，Week I-8 の clinical remission に関する有効性の一貫性を検討した。体重及び年齢を含むこれらの部分集団解析の結果は，biologic failure status 別（biologic failure，non-biologic failure）の結果を除き，試験全体で認められた結果と同様であった。Biologic failure status 別の検討では，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がない被験者を biologic failure，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がないことが示されていない被験者を non-biologic failure と定義した。Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，biologic failure の部分集団では 31.6%（21.0%～44.5%，18/57 例），non-biologic failure の部分集団では 65.9%（51.1%～78.1%，29/44 例）であり，biologic failure に比べて non-biologic failure の部分集団で高かった（5.3.5.1.1/CSR/GEFCREM09_G）。

重要な有効性評価項目の体重，年齢，性別及び biologic failure status 別の結果は，以上の Week I-8 の clinical remission の部分集団解析の傾向と同様であった（2.7.3.3.1.2(5)）。

(4) 副次評価項目

1) 導入期

FAS 101 例での Week I-6，Week I-8 及び Week M-8 の副次評価項目の結果を，図 2.7.3-3 に示し，以下に要約した（5.3.5.1.1/CSR/Tab 17）。

Week I-6 の sPCDAI に基づく clinical remission

Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical remission が認められた被験者の割合は，45.5%（46 例）であった。

Week I-8 の clinical response

Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，84.2%（85 例）であった。

Week I-6 の sPCDAI に基づく clinical response

Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical response が認められた被験者の割合は，89.1%（90 例）であった。

Week I-8 の corticosteroid-free clinical remission

Week I-8 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，42.6%（43 例）で，Week I-8 の clinical remission と同程度であった。

Week M-8 の SES-CD に基づく内視鏡的反応

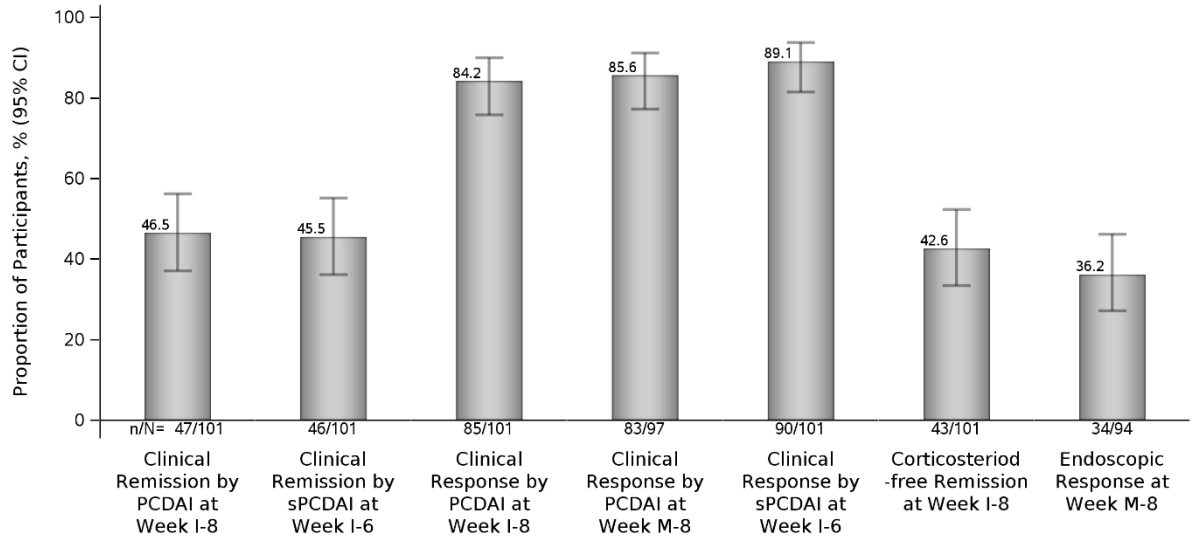
維持期にランダム化された 97 例のうち，ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上の被験者の割合は 96.9%（94 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER17a）。このうち，Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は 36.2%（34/94 例）であった。

なお，本評価項目は，内視鏡検査を再度実施する前に粘膜治癒のための十分な時間を確保するため，導入期終了 8 週後（Week M-8）に評価した。

Week M-8 の clinical response

Week M-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，85.6%（83/97 例）であった。

なお，本評価項目は，遅発レスポンダーも含めた導入期の clinical response を評価するため，維持期開始 8 週後（Week M-8）に評価した。



Note: The endpoint at Week M-8 is based on full randomized analysis set. The endpoint at Week M-8 is evaluated 8 weeks after the start of the maintenance period. However, the objective is to evaluate response due to induction.
Note: Clinical remission is defined as PCDAI score ≤10 points.
Note: Clinical remission is defined as sPCDAI score ≤10 points.
Note: Clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30.
Note: Clinical response is defined as a reduction from baseline in the sPCDAI score of ≥10.
Note: Corticosteroid-free remission is defined as PCDAI score of ≤10 points and not receiving corticosteroids for at least 30 days prior to the visit.
Note: Endoscopic response is defined as a reduction in the SES-CD score of ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3 at Week M-8. The endpoint at Week M-8 is evaluated 8 weeks after the start of the maintenance period. However, the objective is to evaluate response due to induction.

[gefsec02agu.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/gefsec02agu.sas] 05FEB2025, 09:47

図 2.7.3-3　導入期の主要評価項目及び副次評価項目の結果（FAS，CRD3004 試験）

2）維持期

FASCR 85 例（q12w 群 44 例，q8w 群 41 例）での Week M-0 から Week M-44 までの副次評価項目の結果を図 2.7.3-4 に示し，以下に要約した（5.3.5.1.1/CSR/Tab 18）。

Week M-44 の DBL 時に，電子機器の不具合が原因で ePRO ベンダーに 1 例のデータが転送されなかったため，PCDAI スコアに欠測が生じた。その後，最終の DBL 時に真の PCDAI スコアに

データが更新され，Week M-44 に同被験者での clinical remission 及び clinical response が認められていたことが確認されたが，当該データについては欠測として扱い，Week M-44 の DBL 時のデータをそのまま使用した。

Week M-44 の clinical remission

Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，併合群（q8w 群及び q12w 群の併合）で 54.1%（43.6%～64.3%，46 例），q12w 群で 59.1%（44.4%～72.3%，26 例），q8w 群で 48.8%（34.3%～63.5%，20 例）であり，q8w 群と比べて q12w 群で高かったが，95% CI は q12w 群と q8w 群で重なっていた。

Week M-44 の clinical response

Week M-44 に clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，併合群で 60.0%（49.4%～69.8%，51 例），q12w 群で 63.6%（48.9%～76.2%，28 例），q8w 群で 56.1%（41.0%～70.1%，23 例）であり，q12w 群と q8w 群で同程度であった。

Week I-8 に clinical remission を認めた被験者における Week M-44 の clinical remission

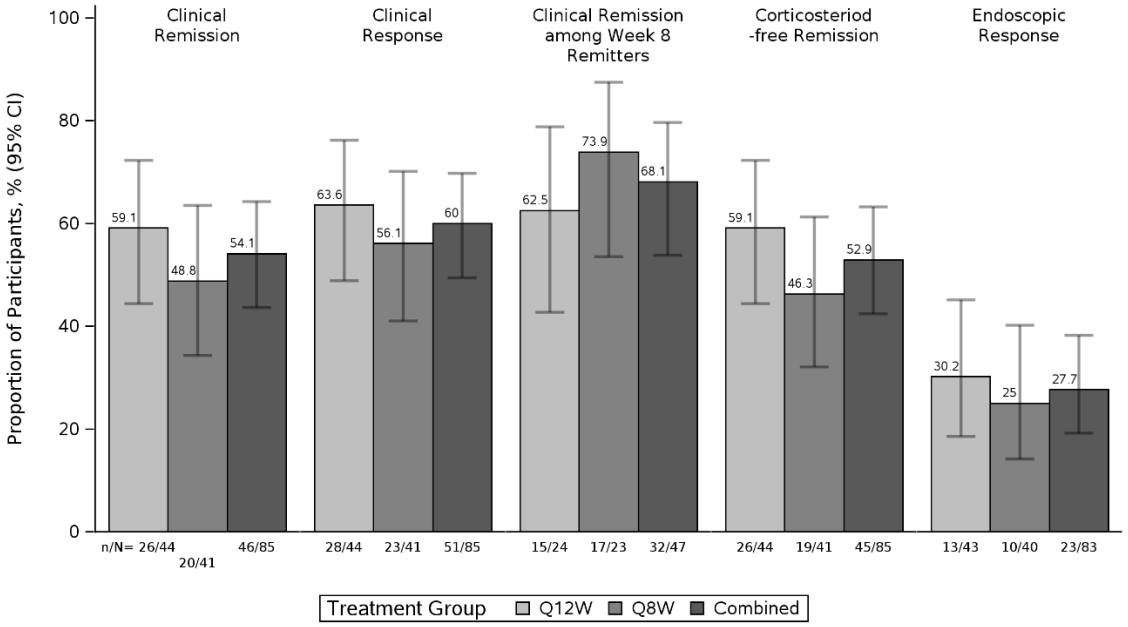
Week I-8 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，併合群で 68.1%（53.8%～79.6%，32/47 例），q12w 群で 62.5%（42.7%～78.8%，15/24 例），q8w 群で 73.9%（53.5%～87.5%，17/23 例）であり，q8w 群と比べて q12w 群で低かったが，95% CI は，q12w 群と q8w 群で重なっていた。

Week M-44 の corticosteroid-free clinical remission

Week M-44 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，併合群で 52.9%（42.4%～63.2%，45 例），q12w 群で 59.1%（44.4%～72.3%，26 例），q8w 群で 46.3%（32.1%～61.3%，19 例）であり，q8w 群と比べて q12w 群で高かったが，95% CI は，q12w 群と q8w 群で重なっていた。

Week M-44 の SES-CD に基づく内視鏡的反応

Week M-44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，併合群で 27.7%（23/83 例），q12w 群で 30.2%（13/43 例），q8w 群で 25.0%（10/40 例）であり，q12w 群と q8w 群で同程度であった。



Note: Clinical remission is defined as PCDAI score ≤10 points.
Note: Clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30.
Note: Corticosteroid-free remission is defined as PCDAI score of ≤10 points and not receiving corticosteroids for at least 90 days prior to Week M-44.
Note: Endoscopic response is defined as a reduction in the SES-CD score of ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3.
Note: refer to individual table tefsec07ag, tefsec09agu, tefsec11agu, tefsec10agu and tefsec08agu respectively.

[gefsec02bgu.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/gefsec02bgu.sas] 14JAN2025, 13:14

図 2.7.3-4 維持期の副次評価項目の結果（FASCR，CRD3004 試験）

(5) 補助的／探索的評価項目

1) PCDAI のベースラインからの経時変化

Week I-8 の PCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，-27.08（13.442）及び-27.50（-52.5～5.0）であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER14a）。

Week M-0 に認められた PCDAI スコアの改善は Week M-44 まで持続した。Week M-44 での PCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，q12w 群で -23.49（18.380）及び-30.00（-57.5～0.0），q8w 群で-20.49（19.245）及び-30.00（-52.5～0.0）であり，同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER14d，Fig 10）。

2) 血清中及び便中バイオマーカー

CRP

Week I-8 の CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，-8.71（20.626）mg/L であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER01a）。

Week M-0 に認められた CRP のベースラインからの低下は Week M-44 まで持続し，Week M-44 での CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，併合群で-6.65（18.609）mg/L，q12w

群で-7.28（21.999）mg/L，q8w 群で-6.00（14.475）mg/L であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER01b, Fig 7）。

Week I-0 に CRP が高値（3 mg/L 超）であった被験者の割合は，70.6%（60 例）であった。このうち，Week M-44 に CRP が正常値（3 mg/L 以下）となった被験者の割合は，q12w 群で 12.9%（4/31 例），q8w 群で 20.7%（6/29 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER03b）。

<u>便中カルプロテクチン</u>

Week I-8 の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，-1143.1（4711.04）mg/kg であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER02a）。

便中カルプロテクチンは Week M-0 から Week M-44 まで低下し，値に変動が認められたものの，Week M-44 にベースラインと比べて低い値を持続した。Week M-44 での便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，併合群で-716.9（2597.66）mg/kg，q12w 群で-554.1（1239.30）mg/kg，q8w 群で-893.0（3538.40）mg/kg であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER02b, GEFTER02a）。

3) 成長

測定値に基づくベースライン時の BMI z スコアの平均値（SD）及び中央値（範囲）は，女性が-0.066（0.7709）及び-0.311（-1.15～2.64），男性が-0.244（1.0757）及び-0.524（-1.74～4.08）であり，0 に近いか 0 未満であった。

Week I-8 の BMI z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，女性が 0.179（0.3269）及び 0.094（-0.45～1.20），男性が 0.137（0.2894）及び 0.134（-1.04～0.90）であり，いずれもベースラインからの増加が認められ，改善を示した。しかし，Week I-8 の男性の BMI z スコアの平均値（SD）及び中央値（範囲）は-0.111（1.0290）及び-0.375（-1.70～4.18）で 0 未満であり，BMI z スコアの最小値は，女性が-1.38，男性が-1.70 で男女ともに 0 未満であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER901a）。

Week M-44 の BMI z スコアは，q12w 群及び q8w 群でベースラインから増加した。併合群では，Week M-44 の BMI z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，女性が 0.284（0.5293）及び 0.269（-1.07～1.75），男性が 0.125（0.5642）及び 0.086（-1.68～1.63）であり，男性と比べて女性で高かった。男性では，Week M-44 の BMI z スコアの最小値が q12w 群及び q8w 群ともに-1.45 であり，0 未満であった。

また，男性では，Week M-44 の身長 z スコアの併合群の中央値（範囲）は 0.173（-2.40～2.50）であった。しかし，ベースラインからの変化量での併合群の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，女性が 0.004（0.2628）及び 0.012（-0.47～0.77），男性が 0.023（0.2801）及び 0.010（-0.43～0.78）であり，catch-up growth のエビデンスは得られなかった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER901b）。身長 z スコアが 0.5 ポイントを超えて改善した被験者は 6 例であった（5.3.5.1.1/CSR/LSFVIT902）。

4）栄養学的評価

栄養学的評価項目では，25-ヒドロキシビタミン D 又は MMA にベースラインからの変動はみられなかったが，鉄はベースラインから改善がみられた（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER06, TEFTER06a）。

併合群の 25-ヒドロキシビタミン D の平均値（SD）は，ベースラインでは 69.249（39.8512）nmol/L，Week M-44 では 70.805（33.1639）nmol/L であった。

併合群の MMA の平均値（SD）は，ベースラインでは 163.280（92.7449）nmol/L，Week M-44 では 163.302（97.4712）nmol/L であった。

併合群の鉄の平均値（SD）は，ベースラインでは 5.635（4.1616）µmol/L，Week M-44 では 11.737（9.8042）µmol/L であった。Week M-44 では，52 例中 21 例が低値から正常値にシフトし，7 例が正常値を維持し，1 例が正常値から低値にシフトした。

5）組織学的評価

CRD3004 試験の組織学的解析は，RHI（Mosli 2017），GS（Geboes 2000）及び GHAS（D'Haens 1998）に基づいており，これらを用いて組織学的改善及び治癒を評価した。詳細については，Histology report（5.3.5.1.1/Histology Report）を参照のこと。

Week M-8 に各指標に基づく組織学的反応が認められた被験者の割合は，併合群の RHI では 41.2%，GS では 42.3%であったが，GHAS ではこれより低い 23.7%であった。組織学的寛解が認められた被験者の割合はいずれの指標も 14.4%であった（5.3.5.1.1/Histology Report/TEFGHRS01a，TEFGSRS01a，TEFRHRS01a，TEFGHRM01a，TEFGSRM01a，TEFRHRM01a）。

Week M-44 に各指標に基づく組織学的反応が認められた被験者の割合は，併合群の RHI で 35.3%，GS で 38.8%，GHAS で 25.9%であった。また，組織学的寛解が認められた被験者の割合は，いずれの指標も 21.2%であった（5.3.5.1.1/Histology Report/TEFGHRS01b，TEFGSRS01b，TEFRHRS01b，TEFGHRM01b，TEFGSRM01b，TEFRHRM01b）。

ベースラインからの変化量の平均値は，いずれの指標も経時的な改善が認められた。

組織学的反応が認められた被験者の割合，組織学的寛解が認められた被験者の割合及びベースラインからの変化量の平均値の結果は，q12w 群と q8w 群で同様であった。

臨床症状及び組織学的パラメータの関連性は低いと考えられるが（Sands 2025; Tse 2023），組織学的解析では，ICE による clinical failure は組織学的 failure として扱われた。小児 CD 患者では組織学的パラメータはバリデートされていないが，上記の結果により中等症又は重症の CD を有する小児患者の本薬投与による組織学的パラメータの改善が示唆された。

6）HR QoL の改善

IMPACT-III の評価を用いて 10 歳以上の被験者の HR QoL を測定した。IMPACT-III の総スコアの範囲は，35～175 であった（Otley 2002; Otley 2006）。質問票の 35 の項目は，腹部症状，全身症状，情緒機能，社会機能，ボディイメージなど複数のサブドメイン及び概念を網羅している。HR QoL の改善及び悪化は，それぞれベースラインからのスコアの増加及び減少により示した。

臨床的に意味のある HR QoL の改善の最小閾値として変化量 0.5 SD が用いられた（Homco 2019; Norman 2003）。

全体並びに q12w 群及び q8w 群における IMPACT-III のスコアの実測値及び変換値の平均変化量から，Week M-44 の IMPACT-III 総スコアの平均値に臨床的に意味のある増加が認められ（分布に基づく方法を使用），本薬を 44 週間投与することにより HR QoL の改善が認められた（5.3.5.1.1/CSR/Tab 19，Tab 20）。

IMPACT-III の特定のサブドメイン（患者報告による「徴候／症状（signs/symptoms）」，「情緒（emotional）」及び「健康（well-being）」を含む）に関するスコアの平均変化量では，併合群の全ての 3 つのサブドメインで，Week M-44 では変化量が閾値の 0.5 SD を超え，HR QoL の改善が認められた（5.3.5.1.1/CSR/Tab 21）。サブドメインの平均変化量の範囲は 12.3～22.6 で，総スコア変換値の平均変化量の 13.7 と同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.1.3.4）。

7) 瘻孔関連評価項目

Week I-8 に完全な fistula response が認められた被験者（ベースラインに 1 つ以上の瘻孔が認められた被験者のうち，全ての排膿を伴う瘻孔の完全な消失が認められた被験者）の割合は，57.1%（4/7 例）であった。Week M-44 では，併合群で 50.0%（2/4 例）（2 例とも q8w 群）であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER20a，TEFTER20b）。

(6) PCDAI 日誌データを用いた主要な有効性評価項目の補足的解析

PCDAI 日誌データ（腹痛，排便回数及び全般的な健康状態の 3 項目を含む症状スコアに基づく）を用いて解析したとき，clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合は，Week I-8 でそれぞれ 36.6%（37/101 例）及び 68.3%（69/101 例），Week M-44 でそれぞれ 47.1%（40/85 例）及び 54.1%（46/85 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.1.5，TEFTER09e，TEFTER09f，TEFSUP29a，TEFSUP29b）。詳細は 2.7.3.3.1.2(4)に示す。

(7) 有効性及び PK

血清中ウステキヌマブ濃度と有効性との関係を評価するため，有効性（clinical response，clinical remission，内視鏡的反応及び PCDAI の改善）が認められた被験者の割合を，該当する来院時の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数に基づく部分集団別に要約した。

CRD3004 試験では，clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合との間に E-R 関係が q12w 群で認められたが，q8w 群では認められなかった。また，維持期に biologic failure の部分集団で，clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合との間に E-R 関係が認められた。この E-R 関係の傾向は，小児 CD 患者と成人 CD 患者で同様であった（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.4）。

1) 導入期

血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数の各部分集団で，Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合が高かったため，血清中ウステキヌマブ濃度と Week I-8 の clinical response との

間に E-R 関係は認められなかった。同様に，Week I-8 の PCDAI の中央値の改善に明らかな E-R の傾向は認められなかった（5.3.5.1.1/CSR/GPKEY01）。

一方，Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1，第 2 及び第 3 四分位数［27.3%（6/22 例）～50.0%（11/22 例）］と比べて第 4 四分位数［72.7%（16/22 例）］の部分集団で高かった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 37）。

2）維持期

Week M-8 の有効性評価項目（Week M-8 のウステキヌマブ濃度別）

Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，Week M-8 の血清中ウステキヌマブ濃度が第 2，第 3 及び第 4 四分位数［30.0%（6/20 例）～55.0%（11/20 例）］と比べて第 1 四分位数［15.0%（3/20 例）］の部分集団で低かった（5.3.5.1.1/CSR/TPKKEY01a）。

Week M-44 の有効性評価項目（Week M-24 のウステキヌマブ濃度別）

Week M-24 の血清中ウステキヌマブ濃度のトラフ値の四分位数と，Week M-44 の PCDAI（中央値）の改善，clinical remission，clinical response 及び内視鏡的反応が認められた被験者の割合との関係を検討した。本解析では，維持期の定常状態トラフ時点での E-R 関係を評価した。

併合群では，Week M-44 に PCDAI の中央値の改善，clinical remission，clinical response 又は内視鏡的反応が認められた被験者の割合と Week 24 の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数の部分集団との間に一貫した E-R の傾向は認められなかった（5.3.5.1.1/CSR/GPKEY02，TPKKEY02，TPKKEY02b）。

Week M-44 の有効性評価項目（Week M-44 までの定常状態のウステキヌマブの平均トラフ濃度別）

Week M-44 までの定常状態での血清中ウステキヌマブの平均トラフ濃度の四分位数と Week M-44 の有効性評価項目との関係を検討した。

併合群では，Week M-44 の clinical remission，clinical response 又は内視鏡的反応と Week M-44 の定常状態の血清中ウステキヌマブの平均トラフ濃度との間に一貫した E-R の傾向は認められなかった。しかし，q12w 群では，これらの有効性評価項目を達成した被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が他の四分位数と比べて第 1 四分位数の部分集団で低かった（5.3.5.1.1/CSR/TPKKEY02a，TPKKEY02c）。

Biologic failure status 別に評価した結果，biologic failure 部分集団で clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 及び第 2 四分位数と比べて第 3 及び第 4 四分位数の部分集団で高かった。non-biologic failure 部分集団では同様な傾向はみられなかった（5.3.5.1.1/CSR/Fig 20，Fig 21）。

(8) 有効性及び免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体が陽性の被験者の割合が低かったため，有効性の結果と免疫原性との関係を明らかにすることはできなかった（5.3.5.1.1/CSR/TPKIR01，Tab 38）。

(9) 曝露量最適化サブスタディ

サブスタディの目的は，本薬の導入投与により clinical response が認められない又は効果減弱が認められ，血清中ウステキヌマブが低曝露の被験者を対象に，q4w 投与の有効性を評価することであった。より早いクリアランスが示唆される定常状態トラフ濃度の閾値 1.4 µg/mL は，効果減弱の被験者でのウステキヌマブの低曝露の定義に用いられ，成人 CD 患者を対象としたウステキヌマブの他の試験結果でも支持された（Adedokun 2018; Feagan 2016）。

有効性は，評価項目の少ない sPCDAI を用いて評価した。

維持期でランダム化された 97 例のうち，27 例がサブスタディに移行可能であった。このうち，計 26 例（q12w 群の 11 例及び q8w 群の 15 例）がサブスタディに移行した（5.3.5.1.1/CSR/Fig 3）。維持期に効果減弱が認められた 26 例中 24 例がウステキヌマブ低曝露であり，このうち 23 例がサブスタディに移行した。また，Week M-8 に PCDAI に基づく clinical response が認められなかった被験者で，ウステキヌマブが低曝露であった 3 例がサブスタディに移行した（5.3.5.1.1/CSR/Fig 3 及び TSIEX06）。

サブスタディに移行した計 26 例の年齢の中央値（範囲）は 14.0 歳（9～16 歳），体重の中央値（範囲）は 48.8 kg（24～85 kg）であった。40 kg 以上の被験者の割合は 73.1%（19 例）であった。ベースライン時の BMI z スコアの平均値（SD）及び中央値（範囲）は，男性で-0.05（1.505）及び-0.43（-1.7～4.1），女性で 0.01（0.618）及び 0.19（-0.9～1.2）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSDEM01）。ベースライン時の sPCDAI スコアの平均値（SD）及び中央値（範囲）は，49.2（14.12）及び 52.5（25～75）であり，CRP の平均値（SD）は 20.25（27.245）mg/L であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF01，TSSEF02）。Biologic failure の被験者の割合は 80.8%（21 例）であり，主試験の 56.4%（57 例）と比べて高かった（5.3.5.1.1/CSR/TSSCM11，TSICM11a）。

サブスタディへの移行 16 週後（Week 16）に認められた有効性の結果を以下に要約した。被験者は異なる時点でサブスタディに組み入れられ，主試験の維持期の終了時（及び Week M-44 の最終来院）まで治験薬の投与を継続することができた。したがって，投与期間にばらつきがあったため，Week 16 以降の有効性の解析は計画しなかった。

サブスタディに移行した 26 例のうち，Week 16 までの治験薬の投与を完了した被験者は 21 例（80.8%）であった。治験薬の投与を中止した被験者は 5 例（19.2%）であり，投与中止理由の内訳は CD の悪化による有害事象，併用禁止薬の使用，有効性の欠如，その他（ウステキヌマブトラフ濃度が 7.2 µg/mL 超であり，q4w 投与を継続できなかった）及び親又は保護者による同意撤回（該当する 1 例は Week M-44 前に試験を中止した）であった。投与を完了した被験者のうち，Week 16 の sPCDAI 評価が欠測であった 1 例は，有効性解析対象から除外された。したがって，Week 16 の sPCDAI 評価を完了した 20 例を対象に有効性解析を実施した（5.3.5.1.1/CSR/TSSDS02，TSSDS03）。Week 16 での clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合は，主試験の結果と同程度であった。

- Clinical remission が認められた被験者の割合は，50.0%（10/20 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF06，GSSCREM01）。

- Clinical response が認められた被験者の割合は，95.0%（19/20 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF07）。
- sPCDAI スコアの平均値（SD）及び中央値は 12.5（13.72）及び 10.0 であり，sPCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値は-37.5（21.49）及び-40.0 であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF01）。
- CRP の平均値（SD）は 2.75（2.453）mg/L，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は -9.22（19.653）mg/L であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF02）。
- サブスタディのベースライン時の ESR の平均値（SD）及び中央値は，34.1（23.45）及び 30.0 mm/h であった。Week 16 での ESR の平均値（SD）及び中央値は，28.3（22.52）及び 19.5 mm/h，サブスタディのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値は，-4.4（16.14）及び-5.0 mm/h であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSLAB01）。

サブスタディのベースライン前から Week 16 までの sPCDAI スコアの平均値及びウステキヌマブ濃度の平均値のラインプロットの結果では，q4w 投与によりウステキヌマブ濃度が上昇したことに伴い，sPCDAI スコアの平均値が低下した（5.3.5.3.2/ISE/GSSEFPKCO01a）。q4w 投与後の小児患者のウステキヌマブ濃度は，成人 CD 患者を対象とした試験の濃度の範囲内であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSPKCON01）。

さらに，Week M-8 までに PCDAI に基づく clinical response が認められなかった被験者でウステキヌマブが低曝露の 3 例のいずれも，サブスタディに移行後に clinical response が認められ，試験を完了した（5.3.5.1.1/CSR/Fig 3）。

(10)部分集団での有効性

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の年齢，性別，体重及び biologic failure status の部分集団の有効性評価項目の比較は 2.7.3.3.1.2(5)に示す。

1) 用量調節した被験者での有効性

維持期に効果減弱が認められ，血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 μg/mL 以上であり，用量調節を行ったのは 5 例（5.2%）であった。q12w から q8w への用量調節は 2 例，q8w から q8w への用量調節（見かけ上の用量調節）は 3 例であった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS03c）。

本薬を用量調節した 5 例のうち，Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，60.0%（3 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFSUP19）。

また，Week M-44 に clinical response が認められた被験者の割合は，100.0%（5 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFSUP21）。

2) 日本人集団での有効性

以下，CRD3004 試験の日本人集団 6 例の結果を示す。

a) 被験者集団

Week I-0 に 6 例全例で治験薬が投与された（5.3.5.4.1/TSIDS02AJPN）。Week M-0 に，6 例が q12w 群又は q8w 群にランダム化され，各投与群それぞれ 3 例に治験薬が投与された（5.3.5.4.1/TSIDS02BJPN）。q8w 群の 1 例は，サブスタディに移行した。

Week I-8 までの導入期に，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.4.1/TSIDS03AJPN）。

Week M-44 までの維持期に治験薬の投与を中止した被験者は，q12w 群では 1 例（CD の悪化による有害事象）であり，q8w 群では認められなかった（5.3.5.4.1/TSIDS03BJPN）。本薬の用量調節した被験者はいなかった（5.3.5.4.1/TSIDS03CJPN）。

日本人の人口統計学的特性を，表 2.7.3-付録-3 に示す。

- 女性は 2 例，男性は 4 例であった。
- 年齢の中央値（範囲）は，13.5（5～15），BMI z スコアの平均値（SD）は-0.56（0.833）であった。

ベースライン時の疾患特性を，表 2.7.3-付録-4 に示す。

- CD の罹患期間の中央値（範囲）は，2.4（1～6）年であった。
- PCDAI スコアの中央値（範囲）は，36.25（30.0～42.5）であり，6 例中 1 例（16.7%）で PCDAI スコアが 40 超であった。
- CDAI スコアの中央値（範囲）は，301.00（221.0～354.1）であった。
- SES-CD スコアの中央値（範囲）は，18.0（13～27）であった。
- CRP の平均値（SD）は，14.77（22.047） mg/L であり，CRP が 3 mg/L 超の被験者の割合は 66.7%（4 例）であった。
- 便中カルプロテクチンの平均値（SD）は，2735.8（2944.02） mg/kg であり，ベースライン時の便中カルプロテクチンが評価可能であった 5 例全てが便中カルプロテクチンが 250 mg/kg 超であった。

コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬に効果不十分，忍容性がない又はコルチコステロイドへの依存の既往歴は 3 例で認められた（表 2.7.3-付録-5）。6 例全てが biologic failure であり，ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬［コルチコステロイド（プレドニゾロンを含む），免疫調節薬及び／又は 5-ASA］を併用していた（5.3.5.4.1/TSICM11AJPN，TSICM01AJPN）。

b) 主要評価項目

FAS 6 例で Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，33.3%（2 例）であった（表 2.7.3-3）。

表 2.7.3-3 日本人集団の主要評価項目解析（Global の主要 Estimand 1）：Week I-8 に clinical remission が認められた被験者（FAS，CRD3004 試験）

	Ustekinumab IV
Analysis set: Full	6
Week I-8	
N	6
Subjects in clinical remission[a,b,c,d]	2 (33.3%)
95% CI for proportion of subjects in clinical remission[e]	(9.7%, 70.0%)

[a] Clinical remission is defined as PCDAI score ≤10 points.
[b] ICEs include: (1) Had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons. (5) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 4.
[c] ICEs strategies: Subjects with ICEs 1-3, and 5 prior to Week I-8 are considered not to be in clinical remission at Week I-8 (ie, composite strategy). Subjects with ICE 4 prior to Week I-8 are considered to have missing clinical remission data from the time of the event onward (ie, hypothetical strategy).
[d] After accounting for the ICEs, subjects who have missing clinical remission are considered not to be in clinical remission at Week I-8.
[e] The confidence intervals are based on the Wilson statistic.

[tefcrem01gjpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tefcrem01jpn.sas] 13FEB2025, 02:21

c) 副次評価項目

導入期

FAS 6 例を対象に以下の項目を評価した。

Week I-6 の sPCDAI に基づく clinical remission

Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical remission が認められた被験者の割合は，50.0%（3 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC02a_G_UJPN）。

Week I-8 の clinical response

Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，50.0%（3 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC03a_G_UJPN）。

Week I-6 の sPCDAI に基づく clinical response

Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical response が認められた被験者の割合は，83.3%（5 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC04a_G_UJPN）。

Week M-8 の SES-CD に基づく内視鏡的反応

6 例全例がベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上であり，Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，50.0%（3 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC05a_G_UJPN）。

Week M-8 の clinical response

Week M-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，50.0%（3 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC06a_G_UJPN）。

維持期

FASCR 3 例（q12w 群 1 例，q8w 群 2 例）を対象に以下の項目を評価した。

Week M-44 の clinical remission

Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，併合群で 100.0%（3 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC07a_GJPN）。

Week M-44 の SES-CD に基づく内視鏡的反応

Week M-44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，併合群で 66.7%（2 例），q12w 群で 100.0%（1 例），q8w 群で 50.0%（1 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC08a_G_UJPN）。

Week M-44 の clinical response

Week M-44 に clinical response が認められた被験者の割合は，併合群で 100.0%（3 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC09a_G_UJPN）。

Week M-44 の corticosteroid-free clinical remission

Week M-44 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，併合群で 100.0%（3 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC10a_G_UJPN）。

Week I-8 に clinical remission を認めた被験者での Week M-44 の clinical remission

Week I-8 に clinical remission が認められた 2 例（q12w 群で 1 例，q8w 群で 1 例）のうち，Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，併合群で 100.0%（2 例）であった（5.3.5.4.1/TEFSEC11a_G_UJPN）。

その他の評価項目

Week I-8 の corticosteroid-free clinical remission

FAS 6 例で Week I-8 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，16.7%（1 例）であった（5.3.5.4.1/TEFTER12AJPN）。

2.7.3.2.1.2 CRD1001 試験

CRD1001 試験でランダム化され，本薬を導入投与された 44 例のうち，高用量群の 21 例を本概要での導入期の有効性の解析対象集団とした。また，Week 16 に長期継続投与期に移行した 34 例（導入投与の高用量群 16 例及び低用量群 18 例）を維持期の有効性の解析対象集団とした（5.3.3.2.1-1/CSR/Fig 2）。

(1) ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

本薬を導入投与された 44 例のうち，女性の割合は 59.1%（26 例），白人の割合は 81.8%（36 例）であった。年齢の中央値（範囲）は 13.0（6.0～17.0）歳，体重の中央値（範囲）は 42.9

（19.5～70.1） kg であった（5.3.3.2.1-1/CSR/Tab 3）。ベースライン時の疾患特性を以下に示す（5.3.3.2.1-1/CSR/TSIDEM02a）。

- 罹患期間の中央値（範囲）は，3.6（0.2～12.4）年であった。
- PCDAI スコアの中央値（範囲）は，42.5（17.5～65.0）であった。
- PCDAI スコアが 30 以下（寛解又は軽症），30 超 40 以下（中等症），40 超（重症）であった被験者の割合は，それぞれ 11.9%（5 例），21.4%（9 例），66.7%（28 例）であった。2 例ではベースライン時の PCDAI スコア算出に必要な情報が不足していた。

(2) 有効性の結果

導入期（Week 0 から Week 8 まで）

導入期では，高用量群の 21 例で以下の有効性の結果が認められた。

- Week 8 に clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合は，それぞれ 19.0%（4 例）及び 47.6%（10 例）であった（5.3.3.2.1-1/CSR/Tab 8，Tab 9）。
- Week 8 の PCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，-19.75（15.995）及び-16.25（-50.0～5.0）であった（5.3.3.2.1-1/CSR/TEFPCDAI01a）。
- Week 8 の CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，-8.70（16.514）及び-0.27 mg/L（-50.5～9.1）であり，Week 8 の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，-870.05（3907.905）及び-37.00（-14276.0～4620.0） mg/kg であった（5.3.3.2.1-1/CSR/TEFCRP01a，TEFFECL02a）。
- ベースライン時に適格な SES-CD スコアを有していた 18 例のうち，Week 16 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，27.8%（5 例）であった（5.3.3.2.1-1/CSR/Tab 12）。

維持期（Week 8 から Week 48 まで）

本項では長期継続投与期のうち，Week 48 までを維持期とした。長期継続投与期に移行し Week 48 まで投与した 34 例で，以下の有効性の結果が認められた。

- Week 48 に clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合は，それぞれ 41.2%（14 例）及び 58.8%（20 例）であった（5.3.3.2.1-2/CSR/Tab 6）。
- Week 8 に clinical remission が認められた 10 例のうち，Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合は，90.0%（9 例）であった（5.3.3.2.1-2/CSR/Tab 6）。
- Week 48 の PCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，-24.10（16.344）及び-25.00（-45.0～15.0）であった（5.3.3.2.1-2/CSR/TEFPCDAI01）。
- Week 48 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，38.2%（13 例）であった（5.3.3.2.1-2/CSR/Tab 6）。

- Week 48 の CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，-6.11（15.574）及び-0.46（-61.3～19.5） mg/L であり，Week 48 の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，-2655.15（6764.344）及び-805.00（-34786.0～2382.0） mg/kg であった（5.3.3.2.1-2/CSR/Tab 9）。
- Week 48 の BMI z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，男性で 0.24（0.449）及び 0.42（-0.8～0.7），女性で 0.23（0315）及び 0.15（-0.4～0.7）であった（5.3.3.2.1-2/CSR/TEFZSCORE06）。

HR QoL の改善

HR QoL の結果は，2.7.3.3.1.2(3)に示す。

瘻孔関連評価項目

導入期の低用量群 3 例及び高用量群 1 例では，ベースライン時に 1 つ以上の瘻孔を有した。低用量群でベースラインに瘻孔を有した 3 例のうち，Week 8 及び Week 16 に fistula response が認められた被験者はいなかった。高用量群でベースラインに瘻孔を有した 1 例では，Week 8 に fistula response が認められなかったが，Week 16 に fistula response が認められた（5.3.3.2.1-1/CSR/TEFFIST01a）。

(3) 有効性及び PK

Week 8 及び Week 16 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値に基づく 2 つの部分集団（中央値以下，中央値超）の有効性を評価した。

- Week 8 及び Week 16 に clinical response が認められた被験者の割合及び PCDAI スコアのベースラインから改善した被験者の割合は，併合群では，血清中ウステキヌマブが低濃度（中央値以下）の被験者と比べて高濃度（中央値超）の被験者で高かった。
- Week 8 及び Week 16 のいずれも，血清中ウステキヌマブ濃度と clinical remission との間に，正の E-R 関係は認められなかった。

詳細は CRD1001 試験の CSR（5.3.3.2.1-1/CSR/Sec 6.3.1）を参照のこと。

また，Week 48 での clinical response 及び clinical remission と Week 48 の血清中ウステキヌマブ濃度との関係も検討した。これらの有効性評価項目と Week 48 の血清中ウステキヌマブ濃度との間に明らかな E-R 関係は認められなかったが，解析に用いた被験者数が少なかったことを考慮する必要がある（5.3.3.2.1-2/CSR/Sec 6.3）。

(4) 有効性及び免疫原性

Week 16 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となった被験者はいなかった（5.3.3.2.1-1/CSR/TPKIR01）。Week 16 から Week 48 までに本薬を投与され，利用可能な検体が得られた 34 例のうち，安全性評価のための最終来院までに抗ウステキヌマブ抗体陽性が認めら

れた被験者は 1 例であった（5.3.3.2.1-2/CSR/Tab 5）。抗ウステキヌマブ抗体が陽性である被験者数が少なかったため，有効性と免疫原性との関係を明らかにすることはできなかった。

2.7.3.2.2 成人クローン病患者を対象とした臨床試験

2.7.3.2.2.1 ベースライン時の人口統計学的特性の要約

成人を対象とした導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験），及び維持試験（CRD3003 試験）のいずれも，ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及び CD に対する前治療歴は，中等症から重症の活動期 CD 患者集団を代表するものであり，試験間で同様であった。CRD3001 試験では全ての被験者が biologic failure であったのに対し，CRD3002 試験では biologic failure の被験者は含まれていなかった（non-biologic failure）。

CRD3002 試験の被験者と比べて，CRD3001 試験の被験者では CD の罹患期間が長く，ベースライン時の CDAI スコアの平均値が高かった（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-4 人口統計学的特性及びベースライン特性（試験再開前に組み入れられた被験者を除くランダム化集団，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）

	Ustekinumab		
	CRD3001 (6 mg/kg)	CRD3002 (6 mg/kg)	CRD3003 (90 mg SC)
Analysis Set: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start	249	209	257
Age (years)			
N	249	209	257
Mean (SD)	37.3 (12.54)	38.4 (13.12)	38.0 (13.41)
Median	36.0	36.0	35.0
Sex			
N	249	209	257
Male	101 (40.6%)	90 (43.1%)	109 (42.4%)
Female	148 (59.4%)	119 (56.9%)	148 (57.6%)
Race			
N	249	209	257
White	211 (84.7%)	174 (83.3%)	215 (83.7%)
Black or African American	8 (3.2%)	7 (3.3%)	8 (3.1%)
Asian	23 (9.2%)	16 (7.7%)	25 (9.7%)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.5%)	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	2 (1.0%)	0
Other	3 (1.2%)	6 (2.9%)	6 (2.3%)
Not Reported	4 (1.6%)	3 (1.4%)	3 (1.2%)
Weight (kg)			
N	249	209	253
Mean (SD)	69.46 (19.463)	71.87 (18.825)	69.85 (17.954)
Median	66.00	71.70	67.20
Crohn's Disease Duration (years)			
N	249	209	257
Mean (SD)	12.69 (9.246)	8.68 (8.436)	9.79 (8.545)
Median	10.97	6.21	7.12
CDAI score			
N	249	209	257

	Ustekinumab		
	CRD3001 (6 mg/kg)	CRD3002 (6 mg/kg)	CRD3003 (90 mg SC)
Mean (SD)	327.6 (62.02)	302.2 (58.85)	317.4 (62.76)
Median	319.0	286.0	309.0
Concomitant Medications for Crohn's Disease			
N	249	209	257
Immunomodulatory drugs (6 MP/AZA, MTX)	78 (31.3%)	72 (34.4%)	96 (37.4%)
Corticosteroids (including budesonide)	108 (43.4%)	92 (44.0%)	117 (45.5%)
C-reactive Protein, mg/L			
N	249	209	257
Mean (SD)	19.50 (25.347)	17.52 (24.139)	18.24 (24.366)
Median	9.93	7.82	9.15
Abnormal CRP (>3 mg/L)	197 (79.1%)	165 (78.9%)	193 (75.1%)
Fecal Calprotectin, mg/kg			
N	239	203	252
Mean (SD)	963.03 (1364.250)	784.20 (1080.701)	879.78 (1101.249)
Median	530.15	523.23	551.59
Abnormal Fecal Calprotectin, (>250 mg/kg)	158 (66.1%)	135 (66.5%)	174 (69.0%)

Note: For CRD3003, baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention in the CRD3001/CRD3002.
Adapted from (CNTO1275CRD3001/AttTSICM01, AttTEFCRP01, AttTEFFECL03, AttTEFFECL04, AttTSIDEM02, and AttTSIDEM03), (CNTO1275CRD3002/AttTSICM01, AttTEFCRP01, AttTEFFECL03, AttTEFFECL04, AttTSIDEM02, and AttTSIDEM03), (CNTO1275CRD3003/AttTSIDEM09).

[tsidem02e.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tsidem02e.sas] 19MAY2025, 01:43

2.7.3.2.2.2　導入試験の有効性の要約（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

(1) 重要な有効性の結果

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれも，事前に規定した多重検定手順に基づき，主要評価項目及び主な副次評価項目の統計学的検定を行った。主な有効性の結果を以下に示す（5.3.5.1.2/CSR/Sec 6，5.3.5.1.3/CSR/Sec 6）。

Clinical remission

- CRD3001 試験では，Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群で 20.9%（52/249 例）であり，プラセボ群の 7.3%（18/247 例）と比べて，統計学的に有意に高かった（p<0.001，5.3.5.1.2/CSR/Tab 7）。
- CRD3002 試験では，Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群で 40.2%（84/209 例）であり，プラセボ群の 19.6%（41/209 例）と比べて，統計学的に有意に高かった（p<0.001，5.3.5.1.3/CSR/Tab 7）。

Clinical response

- CRD3001 試験では，Week 8 に clinical response が認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群で 37.8%（94/249 例）で，プラセボ群の 20.2%（50/247 例）と比べて，統計学的に有意に高かった（p<0.001，5.3.5.1.2/CSR/Tab 8）。

・ CRD3002 試験では，Week 8 に clinical response が認められた被験者の割合は，～6 mg/kg 群で 57.9%（121/209 例）であり，プラセボ群の 32.1%（67/209 例）と比べて，統計学的に有意に高かった（p<0.001，5.3.5.1.3/CSR/Tab 8）。

<u>炎症性マーカーの低下</u>

・ CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれも，CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの低下又は正常化が，～6 mg/kg 群で認められた（5.3.5.1.2/CSR/Sec 6.4.5，6.4.6 及び 6.4.8，5.3.5.1.3/CSR/Sec 6.4.5，6.4.6，6.4.8）。

(2) 瘻孔関連評価項目

CRD3001 試験では，ベースラインに瘻孔が認められた被験者の割合は 12.6%（93/741 例），Week 8 に fistula response が認められた被験者の割合は併合群で 18.5%（10/54 例）であった（5.3.5.1.2/CSR/Sec 6.4.9，TEFFIST01）。CRD3002 試験では，ベースラインに瘻孔が認められた被験者の割合は 10.8%（68/627 例），Week 8 に fistula response が認められた被験者の割合は併合群で 34.1%（14/41 例）であった（5.3.5.1.3/CSR/Sec 6.4.9，TEFFIST01）。

(3) 有効性及び PK

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の本薬導入投与を併合したデータ（以降，CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合）を用い，有効性とウステキヌマブの全身曝露量との関係を検討した。本薬を投与した被験者の Week 8 のウステキヌマブ濃度の四分位数に基づく部分集団別に要約した。

・ CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合では，clinical remission が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 及び第 2 四分位数（1.64 以下，1.64 超 3.58 以下）と比べて第 3 及び第 4 四分位数（3.58 超 6.74 以下，6.74 超）で高かった（【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.3/図 2.7.3.3-5）。

・ いずれの試験でも，血清中ウステキヌマブ濃度と clinical response が認められた被験者の割合の間に特定の傾向は認められなかった（5.3.5.1.2/CSR/Sec 6.7，5.3.5.1.3/CSR/Sec 6.8）。

・ 個々の試験のデータと同様に，CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合では，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者で CRP が低値であった（【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.3/図 2.7.3.3-7）。

(4) 有効性及び免疫原性

CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれも，Week 8 までに抗ウステキヌマブ抗体陽性であった被験者の割合が CRD3001 試験で 0.2%（1/484 例），CRD3002 試験で 0.2%（1/411 例）と低かったため，有効性と免疫原性との関連について解析は行わなかった。そのため，抗ウステキヌマ

ブ抗体が導入投与時の有効性に及ぼす影響について最終的な結論を得ることはできなかった（【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.3/3.2.7）。

2.7.3.2.2.3　維持試験の有効性の要約（CRD3003 試験）

(1) 重要な有効性の評価項目

主要評価項目

- Week 44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，本薬 90 mg q12w 群で 48.8%（63/129 例），90 mg q8w 群で 53.1%（68/128 例），プラセボ群で 35.9%（47/131 例）であり，プラセボ群と比べて 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.040 及び p=0.005，5.3.5.1.4-1/CSR/Tab 5）。

副次評価項目

- Week 44 に clinical response が認められた被験者の割合は，本薬 90 mg q12w 群で 58.1%（75/129 例），90 mg q8w 群で 59.4%（76/128 例），プラセボ群で 44.3%（58/131 例）であり，プラセボ群と比べて 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.033 及び p=0.018，5.3.5.1.4-1/CSR/Tab 6）。
- Week 0 に clinical remission が認められた被験者（約 60%）のうち，Week 44 に clinical remission を継続して認められた被験者の割合は，本薬 90 mg q12w 群で 56.4%（44/78 例），90 mg q8w 群で 66.7%（52/78 例），プラセボ群で 45.6%（36/79 例）であり，プラセボ群と比べて 90 mg q8w 群のみが統計学的に有意に高かった（p=0.007, 5.3.5.1.4-1/CSR/Tab 7）。

Corticosteroid-free clinical remission

- Week 44 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，本薬 90 mg q12w 群で 42.6%（55/129 例），90 mg q8w 群で 46.9%（60/128 例），プラセボ群で 29.8%（39/131 例）であり，プラセボ群と比べて 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で高かった（それぞれ p=0.035 及び p=0.004，5.3.5.1.4-1/CSR/Tab 8）。90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれも，名目上の p 値は 0.05 未満であったが，多重検定手順に従い検定した結果，90 mg q8w 群のみプラセボ群に対し統計学的有意差がみられた（p=0.004，5.3.5.1.4-1/CSR/Sec 6.3.3）。

その他の有効性の結果は 5.3.5.1.4-1/CSR に示した。

(2) 瘻孔関連評価項目

本薬 90 mg 併合群の 257 例中 21 例で，ベースラインに瘻孔が認められた。Week 44 に fistula response が認められた被験者の割合は，本薬 90 mg 併合群で 80.0%（12/15 例）であった（5.3.5.1.4-1/CSR/TEFFIST01）。

(3) 用量調節した被験者での有効性

本薬 90 mg q12w 群で効果減弱が認められた 29 例は，90 mg q8w に用量調節した。用量調節の 16 週間後に clinical remission が認められた被験者の割合は 41.4%（12/29 例）で，clinical response が認められた被験者の割合は 55.2%（16/29 例）であった（5.3.5.1.4-1/CSR/TEFCREM04, TEFCRES04）。

(4) 有効性及び PK

CRD3003 試験でランダム化後，本薬を投与し，Week 44 に血中濃度データが得られた被験者を，有効性及び PK の解析対象集団とした。トラフ濃度の測定時点は，本薬 90 mg q12w 群及び q8w 群ともに Week 24 とし，有効性及び PK を解析した。

Clinical response 及び clinical remission 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（5.3.5.1.4-1/CSR/Sec 6.8）。ランダム化された被験者はいずれも CRD3003 試験の開始時に clinical response が認められたため，有効性及び PK の解析は，より頑健性をもつ評価項目である clinical remission を主に示した。CRP で評価した炎症の程度は，血清中ウステキヌマブ濃度が高い被験者ほど低かった。

Week 24 の clinical remission（Week 24 の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数別）

Week 24 の clinical remission と Week 24 の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度との関係を検討した。Week 24 に clinical remission が認められた被験者の割合は，Week 24 の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数の増加に伴い増加した。なお，clinical remission が認め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の第 1 四分位数では，本薬 90 mg q12w 群が大部分であった（5.3.5.1.4-1/CSR/Sec 6.8.2，Fig 10）。

Week 44 の clinical remission（Week 44 の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数別）

本薬 90 mg q8w 群では，Week 44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数の増加に伴い増加し，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数（4.40 μg/mL 以下）では 70.0%，第 4 四分位数（8.83 μg/mL 超）では 94.7%であった。

本薬 90 mg q12w 群では，Week 44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 四分位数（1.07 μg/mL 以下）で最も低く 65.0%であり，ウステキヌマブ濃度が第 2 四分位数（1.07 μg/mL 超 2.22 μg/mL 以下）では 78.9%，第 3 四分位数（2.22 μg/mL 超 3.51 μg/mL 以下）では 90.0%，第 4 四分位数（3.51 μg/mL 超）では 78.9%であった（5.3.5.1.4-1/CSR/TEFCREM10）。

(5) 有効性及び免疫原性

本薬を維持投与された被験者では，抗ウステキヌマブ抗体の発現の有効性に対する明らかな影響は認められなかった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者の割合が低かったため（3%未満，大部分が中和抗体陽性），結果の解釈には注意が必要である（5.3.5.1.4-1/CSR/Sec 5.3.1，Sec 6.9）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験間（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）の有効性の比較

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

(1) 被験者の内訳

導入期（Week I-8/Week 8 まで）

CRD3004 試験（101 例）及び CRD1001 試験（高用量群の 21 例）では，全ての被験者で Week 0 に治験薬を IV 導入投与した。Week I-8/Week 8 までに試験を中止した被験者は，各試験で 1 例であった（5.3.5.3.2/ISE/TSIDS02a）。

治験薬の投与を中止した被験者は，各試験で 3 例であった（5.3.5.3.2/ISE/TSIDS04a）。CRD1001 試験の Week 8 に clinical response が認められた 22 例中 2 例（9.1%）では，Week 16 時点で長期継続投与期に移行しなかった（5.3.5.3.2/ISE/TSIDS02b）。

維持期（Week M-44/Week 48 まで）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，Week I-0/Week 0 に本薬を IV 投与され，clinical response が認められた全ての被験者がランダム化され，Week M-0/Week 8 に本薬を SC 投与された。Week M-44/Week 48 までに試験を中止した被験者の割合は，CRD3004 試験の q12w 群で 13.6%（6/44 例），q8w 群で 7.3%（3/41 例），CRD1001 試験で 13.6%（3/22 例）であった（5.3.5.3.2/ISE/TSIDS02b，LSIDS02）。

Week M-44/Week 48 までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は，CRD3004 試験の q12w 群で 11.4%（5/44 例），q8w 群で 12.2%（5/41 例），CRD1001 試験で 13.6%（3/22 例）と低く，試験間で同程度であった（5.3.5.3.2/ISE/TSIDS04b，LSIDS01）。

(2) ベースライン時の人口統計学的特性

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の FAS（101 例及び 21 例）の人口統計学的特性は，CRD1001 試験の身長，体重及び BMI z スコアの測定値が低いこと，男性の割合が低かったことを除き，全体的に類似していた（表 2.7.3-付録-6）。
- 年齢の中央値（範囲）は，CRD3004 試験で 14.0（2～17）歳，CRD1001 試験で 13.0（7～17）歳であった。

- 白人の割合は，CRD3004 試験で 87.1%（88 例），CRD1001 試験で 81.0%（17 例）であった。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験（以下，同順）で，女性の割合がそれぞれ 40.6%（41 例）及び 42.9%（9 例），男性の割合が 59.4%（60 例）及び 57.1%（12 例）であり，女性と比べて男性の割合が高かった。
- 体重の中央値（範囲）は，CRD3004 試験で 47.2（13～88） kg，CRD1001 試験で 42.6（21～70） kg であり，CRD3004 試験と比べて CRD1001 試験で低かった。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験（以下，同順）で，BMI z スコアの平均値（SD）は，-0.17（0.963）及び-0.44（1.295）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。さらに，低体重の被験者の割合は，56.4%（57 例）及び 71.4%（15 例）であり，CRD3004 試験と比べて CRD1001 試験で高かった。
- 身長 z スコアの平均値（SD）は，CRD3004 試験で 0.27（1.152），CRD1001 試験で-0.49（1.191）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。

FASCR の人口統計学的特性は，FAS とおおむね同様であった（表 2.7.3-付録-7）。

(3) ベースライン時のクローン病の疾患特性

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のベースライン時の CD の疾患特性は，中等症から重症の活動期 CD の小児患者集団を代表するものであった（表 2.7.3-付録-8 及び表 2.7.3-付録-9）。

- 診断時の年齢の中央値（範囲）は，CRD3004 試験で 11.3（1～17）歳，CRD1001 試験（高用量群，以下同様）で 8.3（1～17）歳であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。
- CD 罹患期間の中央値（範囲）は，CRD3004 試験で 2.0（0～13）年，CRD1001 試験で 3.5（0～12）年であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で短かった。
- 腸管外症状が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 58.4%（59/101 例），CRD1001 試験で 42.9%（9/21 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。
- PCDAI スコアが重症（40 超）の被験者の割合は，CRD3004 試験で 43.6%（44/101 例），CRD1001 試験で 60.0%（12/20 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で低かった。
- 両試験の被験者の大部分は，SES-CD スコアに基づく内視鏡的疾患活動性が moderate 又は severe であった。SES-CD スコアに基づく内視鏡的疾患活動性が moderate の被験者の割合は，CRD3004 試験で 44.0%（44/100 例），CRD1001 試験で 52.4%（11/21 例），severe の被験者の割合は，CRD3004 試験で 31.0%（31/100 例），CRD1001 試験で 28.6%（6/21 例）であった。
- 瘻孔が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 6.9%（7/101 例），CRD1001 試験で 4.8%（1/21 例）であった。

・ 血清中 CRP が高値（3 mg/L 超）の被験者の割合は，CRD3004 試験で 71.3%（72/101 例），CRD1001 試験で 66.7%（14/21 例）であった。

・ 便中カルプロテクチンが高値（250 mg/kg 以上）の被験者の割合は，CRD3004 試験で 92.9%（92/99 例），CRD1001 試験で 85.0%（17/20 例）であった。

(4) 併用薬

FAS で，ベースライン時に CD に関連する併用薬を 1 種類以上使用していた被験者の割合は，CRD3004 試験で 71.3%（72/101 例），CRD1001 試験で 61.9%（13/21 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（5.3.5.3.2/ISE/TSICM01a）。

FASCR で，ベースライン時に CD に関連する併用薬を 1 種類以上使用していた被験者の割合は，FAS と同程度であった（5.3.5.3.2/ISE/TSICM01b）。

(5) 前治療歴

CRD3004 試験及び CRD1001 試験で，CD に対する前治療薬は中等症から重症の活動期 CD 患者集団で使用される代表的な薬剤であった（5.3.5.3.2/ISE/TSICM02a，TSICM02b）。Biologic failure の被験者の割合は，CRD3004 試験で 56.4%（57/101 例），CRD1001 試験で 90.5%（19/21 例）であり，CRD3004 試験と比べて CRD1001 試験で高かった。

(6) 曝露

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の治験薬の投与状況は，【2.7.4.1.2】に示す。

2.7.3.3.1.2 有効性の結果

(1) 主要な有効性の結果

各試験の有効性評価項目の定義は表 2.7.3 -2 に示した。CRD3004 試験及び CRD1001 試験を比較できるよう，CRD3004 試験の clinical response の定義（PCDAI スコアがベースラインから 12.5 ポイント以上減少し，かつ PCDAI スコアが 30 ポイント以下）を用いて，CRD1001 試験も再解析した。

1) 導入期（Week I-8/Week 8 まで）

導入期の有効性の結果を表 2.7.3-5 及び 5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY08a に示し，以下に要約した。

Clinical remission：

Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 46.5%（37.1%～56.2%，47/101 例），CRD1001 試験で 23.8%（10.6%～45.1%，5/21 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが，95% CI は，CRD3004 試験と CRD1001 試験で重なっていた。

Clinical response：

Week I-8/Week 8 に clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 84.2%（75.8%～90.0%，85/101 例），CRD1001 試験で 52.4%（32.4%～71.7%，11/21 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（5.3.5.3.2/ISE/TEFCRES01a）。

PCDAI スコア：

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，Week I-8/Week 8 に PCDAI スコアの減少が認められた。Week I-8/Week 8 の PCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験で-27.08（13.442），CRD1001 試験で-19.75（15.995）であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFPCDAI01a）。

炎症性マーカーの低下：

CRP

Week I-8/Week 8 の CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験で -8.71（20.626）mg/L，CRD1001 試験で-8.70（16.514）mg/L であり，同程度であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFCRP01a）。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，Week I-8/Week 8 まで血清中 CRP の平均値の経時的な低下が同様にみられた（5.3.5.3.2/ISE/GEFCRP01a）。

便中カルプロテクチン

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，Week I-8/Week 8 に便中カルプロテクチンの平均値が低下した。便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験で-1143.1（4711.04）mg/kg，CRD1001 試験で-870.1（3907.90）mg/kg であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFCALP01a）。

成長：

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，Week I-8/Week 8 での体重及び BMI の z スコアは，男女ともにベースラインから増加した（5.3.5.3.2/ISE/TEFCOMB02）。

- 体重 z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，男性及び女性で CRD3004 試験では 0.09（0.238）及び 0.14（0.243），CRD1001 試験では 0.09（0.203）及び 0.06（0.177）であった。
- BMI z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，男性及び女性で CRD3004 試験では 0.14（0.289）及び 0.18（0.327），CRD1001 試験では 0.20（0.346）及び 0.10（0.207）であった。

表 2.7.3-5 CRD3004 試験，及び CRD1001 試験の本薬の高用量群の Week I-0/Week 0 及び Week I-8/Week 8 の主要な有効性の結果（FAS，CRD3004 試験及び CRD1001 試験）

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Full Analysis Set	21	101
Week I-8 (Week 8)		
N	21	101
Subjects in clinical remission[a1,b1,b2]	5 (23.8%)	47 (46.5%)
95% CI[c]	(10.6%, 45.1%)	(37.1%, 56.2%)
N	21	101
Subjects in clinical response[a2,b1,b2]	11 (52.4%)	85 (84.2%)
95% CI[c]	(32.4%, 71.7%)	(75.8%, 90.0%)
PCDAI Score		
Baseline		
N	20	101
Mean (SD)	41.38 (11.135)	41.16 (7.620)
Median	42.50	40.00
Range	(17.5; 57.5)	(20.0; 62.5)
Week I-8 (Week 8)		
N	20	100
Mean (SD)	21.63 (15.692)	14.05 (11.258)
Median	17.50	12.50
Range	(0.0; 57.5)	(0.0; 47.5)
Change From Baseline		
N	20	100
Mean (SD)	-19.75 (15.995)	-27.08 (13.442)
Median	-16.25	-27.50
Range	(-50.0; 5.0)	(-52.5; 5.0)
C Reactive Protein (mg/L)		
Baseline		
N	21	101
Mean (SD)	20.12 (29.980)	19.35 (25.740)
Median	8.00	9.10
Range	(0.1; 112.0)	(0.1; 121.6)
Week I-8 (Week 8)		
N	21	98
Mean (SD)	11.43 (17.931)	10.07 (13.440)
Median	4.78	5.35
Range	(0.1; 74.1)	(0.1; 57.4)
Change From Baseline		
N	21	98
Mean (SD)	-8.70 (16.514)	-8.71 (20.626)
Median	-0.27	-2.35
Range	(-50.5; 9.1)	(-93.5; 43.3)
Fecal Calprotectin (mg/kg)		
Baseline		
N	19	99
Mean (SD)	2627.16 (3433.577)	3138.00 (4560.476)
Median	1814.00	1903.00
Range	(93.0; 15365.0)	(15.0; 36000.0)
Week I-8 (Week 8)		
N	19	95
Mean (SD)	1757.11 (2182.326)	1864.60 (3045.166)
Median	1089.00	1233.00
Range	(56.0; 8344.0)	(15.0; 26773.0)
Change From Baseline		

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
N	19	93
Mean (SD)	-870.05 (3907.905)	-1143.06 (4711.036)
Median	-37.00	-594.00
Range	(-14276.0; 4620.0)	(-33975.0; 13300.0)

[a1] Clinical remission is defined as a PCDAI score ≤10 points.
[a2] Clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30 points.
[b1] For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons. (5) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 4. ICEs strategies: Subjects with ICEs 1-3, and 5 prior to Week I-8 were not considered to have achieved the endpoint at Week I-8 (ie, composite strategy). Subjects with ICE 4 prior to Week I-8 are considered to have missing endpoint data from the time of the event onward (ie, hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who had missing endpoint data are considered to not have achieved the endpoint. Subjects who had ICEs 1-3, and 5 prior to a visit are considered to have no change from baseline for that endpoint at that visit and subsequent visit. Subjects with ICE 4 have their data assumed missing after the ICE 4 occurred.
[b2] For CRD1001, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued study intervention due to an AE of worsening Crohn's disease or due to lack of efficacy, or had prohibited concomitant medication changes are considered to not have achieved the endpoint. Subjects who had insufficient data to calculate the PCDAI score at a visit are considered to not have achieved the endpoint. Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, or discontinued study agent due to an AE of worsening CD or due to lack of efficacy, or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward. Subjects who had insufficient data had their last value carried forward as in the main CRD1001 study.
[c] The confidence intervals are based on the Wilson statistic.
Note: Baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention.
Note: Observed data were used for weight, height, and BMI z-scores.
Adapted from [tefkey08a.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tefkey08a.sas] 25APR2025, 02:48

2）維持期（Week M-44/Week 48 まで）

維持期の有効性の結果を表 2.7.3-6 及び 5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY08b に示し，以下に要約した。

Week 48 の clinical remission 及び clinical response では，CRD3004 試験と CRD1001 試験で同様な treatment failure の基準を用いた。Treatment failure の基準では，CD 関連の手術を受けた被験者，CD の悪化による有害事象又は有効性の欠如のために治験薬を投与した被験者，若しくは併用薬の変更を行った被験者は，Week 48 時点の clinical remission 又は clinical response が認められないと判断した。

維持期の結果は主に CRD3004 試験の併合群と CRD1001 試験の q8w 群を比較した。

Clinical remission：

- Week M-44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 54.1%（43.6%～64.3%，46/85 例），CRD1001 試験で 59.1%（38.7%～76.7%，13/22 例）であり，同程度であった（表 2.7.3-6，5.3.5.3.2/ISE/TEFCREM01b）。
- CRD3004 試験の q8w 群では 48.8%（34.3%～63.5%，20/41 例）であり，CRD1001 試験の q8w 群と比べて CRD3004 試験の q8w 群で低かったが，95% CI は重なっていた。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験で clinical remission が認められた被験者の割合は，Week I-8/Week 32 まで増加し，Week M-44/Week 48 まで維持していた（5.3.5.1.1/CSR/Fig 8，5.3.5.3.2/ISE/GEFCREM01）。

Clinical response：

- Week M-44/Week 48 に clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の併合群では 60.0%（49.4%～69.8%，51/85 例），q8w 群では 56.1%（41.0%～70.1%，23/41 例），CRD1001 試験の q8w 群では 72.7%（51.8%～86.8%，16/22 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で低かったが，95% CI は重なっていた（表 2.7.3-6，5.3.5.3.2/ISE/TEFCRES01b）。
- CRD3004 試験で clinical response が認められた被験者の割合は，Week I-8 までに増加した。Week M-32 まで中等度の減少傾向を示し，その後一定となった（5.3.5.1.1/CSR/Fig 9）。CRD1001 試験で clinical response が認められた被験者の割合は，Week 16 まで増加し，Week 48 まで維持した（5.3.5.3.2/ISE/GEFCRES01）。

PCDAI スコア：

- Week M-44/Week 48 の PCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験の q8w 群で-20.49（19.245），CRD1001 試験の q8w 群で-27.64（13.297）であった（表 2.7.3-6，5.3.5.3.2/ISE/TEFPCDAI01b）。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，Week I-8/Week 8 に PCDAI スコアの平均値及び中央値に減少が認められ，Week M-44/Week 48 まで持続した（5.3.5.3.2/ISE/TEFPCDAI01b）。

Corticosteroid-free clinical remission：

- Week M-44/Week 48 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 52.9%（42.4%～63.2%，45/85 例），CRD1001 試験で 54.5%（34.7%～73.1%，12/22 例）であり，同程度であった（表 2.7.3-6）。
- CRD3004 試験の q8w 群では 46.3%（32.1%～61.3%，19/41 例）であり，CRD1001 試験の q8w 群と比べて低かったが，95% CI は重なっていた（5.3.5.3.2/ISE/TEFCORT01）。

炎症性マーカーの低下：

CRP

- Week M-44/Week 48 の CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験の q8w 群で-6.00（14.475）mg/L，CRD1001 試験の q8w 群で-8.56（13.892）mg/L であった（表 2.7.3-6，5.3.5.3.2/ISE/TEFCRP01b）。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，Week M-0/Week 8 から Week M-44/Week 48 まで，CRP の一貫した低下が認められた（5.3.5.3.2/ISE/GEFCRP01b）。

便中カルプロテクチン

・ CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，Week M-44/Week 48 に便中カルプロテクチンの低下が認められた。Week M-44/Week 48 の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験の q8w 群で-893.0（3538.40）mg/kg，CRD1001 試験の q8w 群で-2692.5（4787.41）mg/kg であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFCALP01b）。

成長：

CRD3004 試験では，Week M-44 の身長，体重及び BMI の z スコアは，男女ともに，ベースラインと同程度又は改善した。CRD1001 試験では，Week 48 の身長，体重及び BMI の z スコアは，男性の身長 z スコアを除いて，ベースラインと同程度又は改善した（5.3.5.3.2/ISE/TEFCOMB01）。

表 2.7.3-6 CRD3004 試験及び CRD1001 試験の Week M-44/Week 48 の主要な有効性の結果（FASCR，CRD3004 試験及び CRD1001 試験）

	Ustekinumab			
	q8w		q12w	
	CRD1001	CRD3004	CRD3004	CRD3004 Combined
Analysis set: Full Clinical Responder	22	41	44	85
Week M-44/Week 48				
N	22	41	44	85
Subjects in clinical remission[a1,b1,b2]	13 (59.1%)	20 (48.8%)	26 (59.1%)	46 (54.1%)
95% CI[d]	(38.7%, 76.7%)	(34.3%, 63.5%)	(44.4%, 72.3%)	(43.6%, 64.3%)
N	22	41	44	85
Subjects in clinical response[a2,b1,b2]	16 (72.7%)	23 (56.1%)	28 (63.6%)	51 (60.0%)
95% CI[d]	(51.8%, 86.8%)	(41.0%, 70.1%)	(48.9%, 76.2%)	(49.4%, 69.8%)
N	22	41	44	85
Subjects in corticosteroid-free clinical remission[c]	12 (54.5%)	19 (46.3%)	26 (59.1%)	45 (52.9%)
95% CI[d]	(34.7%, 73.1%)	(32.1%, 61.3%)	(44.4%, 72.3%)	(42.4%, 63.2%)
PCDAI				
N	18	41	43	84
Mean (SD)	9.72 (10.877)	20.98 (19.469)	18.43 (20.325)	19.67 (19.833)
Median	7.50	12.50	7.50	7.50
Range	(0.0; 45.0)	(0.0; 60.0)	(0.0; 55.0)	(0.0; 60.0)
PCDAI Change from Baseline				
N	18	41	43	84
Mean (SD)	-27.64 (13.297)	-20.49 (19.245)	-23.49 (18.380)	-22.02 (18.754)
Median	-28.75	-30.00	-30.00	-30.00
Range	(-45.0; 0.0)	(-52.5; 0.0)	(-57.5; 0.0)	(-57.5; 0.0)
Change from Baseline of C Reactive Protein (mg/L)				
N	18	41	43	84
Mean (SD)	-8.56 (13.892)	-6.00 (14.475)	-7.28 (21.999)	-6.65 (18.609)
Median	-1.10	0.00	0.00	0.00
Range	(-54.5; 4.9)	(-64.4; 9.2)	(-102.5; 11.6)	(-102.5; 11.6)
Change from Baseline of Fecal Calprotectin (mg/kg)				
N	13	37	40	77
Mean (SD)	-2692.46 (4787.412)	-893.00 (3538.401)	-554.05 (1239.296)	-716.92 (2597.662)
Median	-1476.00	0.00	0.00	0.00

	Ustekinumab			
	q8w		q12w	
	CRD1001	CRD3004	CRD3004	CRD3004 Combined
Range	(-16882.0; 2382.0)	(-20878.0; 1205.0)	(-6030.0; 858.0)	(-20878.0; 1205.0)

[a1] Clinical remission is defined as a PCDAI score ≤10 points.
[a2] Clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30 points.
[b1] For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Subjects who had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Used rescue medication for treatment of LOR after Week M-8 for responders and Week M-16 for delayed responders, (5) Were eligible for dose adjustment after Week M-8, (6) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons, (7) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 6. ICEs strategies: Subjects who had ICEs 1-5, and 7 prior to a visit are considered to have no change from baseline for PCDAI, CRP, and fecal calprotectin at that visit and subsequent visit. Subjects with ICE 6 have their data assumed missing after the ICE 6 occurred. Subjects that have ICEs 1-5, and 7 prior to Week M-44 are not considered to be in clinical remission or clinical response at Week M-44 (ie. composite strategy). Subjects with ICE 6 prior to Week M-44 are considered to have missing clinical remission or clinical response data from the time of the event onward (ie. hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who have missing clinical remission or clinical response data are considered not to be in clinical remission or clinical response at Week M-44.
[b2] For CRD1001, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued study intervention due to an AE of worsening Crohn's disease or due to lack of efficacy, or had prohibited concomitant medication changes are considered to not have achieved the endpoint. Subjects who had insufficient data to calculate the PCDAI score at a visit are considered to not have achieved the endpoint. Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, or discontinued study agent due to an AE of worsening CD or due to lack of efficacy or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward. Subjects who had insufficient data were not imputed as in the LTE of the CRD1001 study.
[c] For CRD1001, corticosteroid-free clinical remission is defined as PCDAI score ≤10 points and not receiving corticosteroids 30 days prior to the visit during the LTE. For CRD3004, corticosteroid-free clinical remission is defined as PCDAI score ≤10 points and not receiving corticosteroids for at least 90 days prior to Week M-44 and at least 30 days prior to other visits.
[d] The confidence intervals are based on the Wilson statistic.
Note: Baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention.
Note: Observed data were used for weight, height, and BMI z-scores.

Adapted from [tefkey08b.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tefkey08b.sas] 29APR2025, 22:25

(2) 内視鏡的反応

各試験の内視鏡的反応の定義は表 2.7.3 -2 に示した。本評価項目は，内視鏡検査を再度実施する前に粘膜治癒のための十分な時間を確保するため，Week I-8/Week 8 ではなく，8 週間後の Week M-8/Week 16 に評価した。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも，大部分の被験者（CRD3004 試験で 97 例中 94 例，CRD1001 試験で 21 例中 18 例）ではベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上であった。Week M-8/Week 16 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 36.2%（34/94 例），CRD1001 試験で 27.8%（5/18 例）であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFENDO01）。

(3) HR QoL の改善

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，Week M-44/Week 48 での IMPACT-III 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められ，これらの変化は試験間で類似していた。IMPACT-III 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験の q8w 群で 20.4（30.69），CRD1001 試験の q8w 群で 26.2（24.07）であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFIMPACT01）。

(4) PCDAI 日誌データを用いた主要な有効性評価項目の補足的解析

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，PCDAI 日誌データを用いた clinical response 及び clinical remission を評価した。予定来院時に 7 日間の排便回数，腹痛及び全般的な健康状態の症状を振り返る（Recall データを用いる）代わりに，被験者は電子日誌を用いて来院前 7 日間の症状を記録した。

Week I-8/Week 8 に，PCDAI 日誌データに基づく clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 36.6%（27.9%～46.4%，37/101 例），CRD1001 試験で 23.8%（10.6%～45.1%，5/21 例）であった。Clinical response が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 68.3%（58.7%～76.6%，69/101 例），CRD1001 試験で 52.4%（32.4%～71.7%，11/21 例）であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY01a）。

Week M-44/Week 48 に，PCDAI 日誌データに基づく clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の q8w 群で 43.9%（29.9%～59.0%，18/41 例），CRD1001 試験の q8w 群で 59.1%（38.7%～76.7%，13/22 例）であった。Clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の q8w 群で 51.2%（36.5%～65.7%，21/41 例），CRD1001 試験の q8w 群で 72.7%（51.8%～86.8%，16/22 例）であった。いずれも，CRD3004 試験の q8w 群と比べて CRD1001 試験の q8w 群で高かったが，95% CI は重なっていた（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY01b）。

(5) 部分集団における比較

1) 年齢

CRD3004 試験では，年齢の範囲は 2～17 歳であった。101 例中，2～5 歳，6～11 歳及び 12～17 歳の被験者の割合は 2.0%（2 例），17.8%（18 例），80.2%（81 例）であった（表 2.7.3-付録-6）。導入期及び維持期に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，以下を除き，年齢の部分集団別（2～11 歳，12～17 歳）で顕著な差はみられなかった（5.3.5.1.1/CSR/TEFSUP01，GEFCREM09_G，GEFCREM09_U，TEFSUP02，TEFSUP02a，TEFSUP03，TEFSUP05，TEFSUP05a）。

- Week I-6 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，2～11 歳の部分集団で 70.0%（48.1%～85.5%，14/20 例），12～17 歳の部分集団で 39.5%（29.6%～50.4%，32/81 例）であり，12～17 歳の部分集団と比べて 2～11 歳の部分集団で高かったが，95% CI が重なっていた。
- 同様に，Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，2～11 歳の部分集団で 65.0%（43.3%～81.9%，13/20 例），12～17 歳の部分集団で 42.0%（31.8%～52.8%，34/81 例）であり，12～17 歳の部分集団と比べて 2～11 歳の部分集団で高かったが，95% CI が重なっていた。

また，CRD1001 試験では，2～11 歳の部分集団の被験者数が少なかった（4 例）ことから，12～17 歳の部分集団と比較することは困難であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY02a，TEFKEY02b）。

2）性別

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，導入期及び維持期に clinical remission が認められた被験者の割合及び clinical response が認められた被験者の割合は，性別による顕著な差はみられなかった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY04a，TEFKEY04b）。

3）体重

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，導入期及び維持期に clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，体重の部分集団間で顕著な差は認められなかった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY09a，TEFKEY09b）。

CRD3004 試験では，体重の範囲は 13～88 kg であり，40 kg 未満の被験者の割合は 28.7%（29/101 例）であり，30 kg 未満の被験者の割合は 10.9%（11/101 例）であった（表 2.7.3-付録-6）。

4）Biologic failure status

導入期（Week I-8/Week 8 まで）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，Week I-8/Week 8 に clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，いずれも biologic failure 部分集団と比べて non-biologic failure 部分集団で高かった（図 2.7.3-8，5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY03a）。

Biologic failure 部分集団：

Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 31.6%（21.0%～44.5%，18/57 例），CRD1001 試験で 21.1%（8.5%～43.3%，4/19 例）であり，同程度であった。Clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 78.9%（66.7%～87.5%，45/57 例），CRD1001 試験で 52.6%（31.7%～72.7%，10/19 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが，95% CI は重なっていた。

Week 8/Week 16 に SES-CD の評価による内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 34.0%（18/53 例），CRD1001 試験で 25.0%（4/16 例）であった。

Non-biologic failure 部分集団：

CRD1001 試験では，non-biologic failure 部分集団の被験者数が少なかった（2 例）ため，CRD3004 試験との意味のある比較はできなかった。

維持期（Week M-44/Week 48 まで）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，Week M-44/Week 48 に clinical remission，clinical response 及び corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，いずれも biologic failure 部分集団と比べて non-biologic failure 部分集団で高かった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY03b）。

Biologic failure 部分集団：

Week M-44/Week 48 に clinical remission，clinical response 及び corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の q8w 群で 36.0%（20.2%～55.5%，9/25 例），48.0%（30.0%～66.5%，12/25 例）及び 32.0%（17.2%～51.6%，8/25 例），CRD1001 試験の q8w 群で 55.0%（34.2%～74.2%，11/20 例），70.0%（48.1%～85.5%，14/20 例）及び 50.0%（29.9%～70.1%，10/20 例）であり，いずれも CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で低かったが，95% CI は重なっていた。

Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week M/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の q8w 群で 60.0%（31.3%～83.2%，6/10 例），CRD1001 試験の q8w 群で 87.5%（52.9%～97.8%，7/8 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で低かったが，95% CI は重なっていた。

Non-biologic failure 部分集団：

CRD1001 試験の q8w 群では，non-biologic failure 部分集団の被験者数が少なかった（2 例）ため，CRD3004 試験との意味のある比較はできなかった。

2.7.3.3.1.3　薬物動態及び曝露-反応解析

血清中ウステキヌマブ濃度と有効性の関係は，CRD3004 試験/CRD1001 試験の併合データを用いて評価した。短期の E-R 解析は，導入期の有効性評価項目を Week I-8 及び M-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数に基づく部分集団別に要約した。長期の E-R 解析は，Week M-44 での有効性評価項目を，定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数に基づく部分集団別に要約した。さらに，血清中ウステキヌマブ濃度の中央値の部分集団で，有効性及び PK の評価を行った。モデルに基づく E-R 解析は【2.7.2.3.3】に示す。

(1) 導入期（Week I-8/Week M-8 まで）

Week I-8

CRD3004 試験/CRD1001 試験の併合では，Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，第 1，第 2，第 3 及び第 4 四分位数の部分集団（以下同順）でそれぞれ 30.3%（10/33 例），28.1%（9/32 例），36.4%（12/33 例）及び 65.6%（21/32 例）であり，Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，それぞれ 63.6%（21/33 例），62.5%（20/32 例），87.9%（29/33 例）及び 90.6%（29/32 例）であった。いずれも，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 及び第 2 四分位数と比べて第 3 及び第 4 四分位数の部分集団で高かった（5.3.5.3.1/CP/TPKKEY01）。

Week I-8 の PCDAI のベースラインからの変化量の中央値は，第 1，第 2，第 3 及び第 4 四分位数の部分集団でそれぞれ 18.8，20，25 及び 32.5 であり，血清中ウステキヌマブ濃度の増加とともに増加した（5.3.5.3.1/CP/GPKKEY01a）。

Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値で評価した結果，Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，中央値未満及び中央値以上でそれぞれ 29.2%（19/65 例）及び 50.8%（33/65 例）であり，Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合は 63.1%

（41/65 例）及び 89.2%（58/65 例）であった。いずれも，中央値未満と比べて，中央値以上の部分集団で高かった（5.3.5.3.1/CP/TPKKEY06）。

Week I-8 の clinical remission が認められた被験者の割合との間の E-R 関係に，年齢及び体重の明らかな影響は認められなかった【2.7.2.3.3.1(2)】。

Week M-8

CRD3004 試験/CRD1001 試験の併合では，Week M-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，第 1，第 2，第 3 及び第 4 四分位数の部分集団（以下同順）でそれぞれ 56.7%（17/30 例），83.3%（25/30 例），90.0%（27/30 例）及び 96.7%（29/30 例）であり，Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，それぞれ 10.3%（3/29 例），46.4%（13/28 例），32.1%（9/28 例）及び 57.1%（16/28 例）であった。いずれも，血清中ウステキヌマブ濃度が第 2，第 3 及び第 4 四分位数と比べて第 1 四分位数の部分集団で低かった（5.3.5.3.1/CP/TPKKEY02, TPKKEY03）。

Week M-8 の PCDAI の中央値のベースラインからの変化量の中央値は，第 1，第 2，第 3 及び第 4 四分位数の部分集団でそれぞれ 25，27.5，32.5 及び 35 であり，血清中ウステキヌマブ濃度の増加とともに増加した（5.3.5.3.1/CP/GPKKEY01b）。

Week M-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値で評価した結果，Week M-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，中央値未満及び中央値以上でそれぞれ 70.0%（42/60 例）及び 93.3%（56/60 例）であり，Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は 26.8%（15/56 例）及び 45.6%（26/57 例）であった。いずれも，中央値未満と比べて，中央値以上の部分集団で高かった（5.3.5.3.1/CP/TPKKEY07，TPKKEY08）。

(2) 維持期（Week M-44/Week 48 まで）

CRD3004 試験/CRD1001 試験の併合では，Week M-44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合は，第 1，第 2，第 3 及び第 4 四分位数の部分集団（以下同順）でそれぞれ 47.6%（10/21 例），85.7%（18/21 例），71.4%（15/21 例）及び 75.0%（15/20 例）であり，Week M-44/Week 48 に clinical response が認められた被験者の割合は，それぞれ 66.7%（14/21 例），85.7%（18/21 例），81.0%（17/21 例）及び 85.0%（17/20 例）であった。いずれも，血清中ウステキヌマブ濃度が第 2，第 3 及び第 4 四分位数と比べて第 1 四分位数の部分集団で低かった（5.3.5.3.1/CP/GPKKEY03b，GPKKEY02b，TPKKEY04）。

Week M-44/Week 48 の PCDAI のベースラインからの変化量の中央値は，第 1，第 2，第 3 及び第 4 四分位数の部分集団でそれぞれ 30，37.5，35 及び 32.5 であった（5.3.5.3.1/CP/GPKKEY01c）。

血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値で評価した結果，Week M-44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合は，中央値未満及び中央値以上でそれぞれ 65.9%（27/41 例）及び 73.8%（31/42 例）であり，Week M-44/Week 48 に clinical response が認められた被験者の割合は 75.6%（31/41 例）及び 83.3%（35/42 例）であった。いずれも，中央値未満と比べて，中央値以上の部分集団で高かった（5.3.5.3.1/CP/TPKKEY09）。

CRD3004 試験で Week I-8 に clinical response が認められた被験者では，Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合との間の E-R 関係に，年齢及び体重の明らかな影響は認められなかった【2.7.2.3.3.1(4)】。

2.7.3.3.1.4　有効性及び免疫原性

薬剤耐性アッセイでは，導入期及び維持期の抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者数は少なかった。CRD3004 試験及び CRD1001 試験全体で，Week M-48/Week 48 までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者数は少なかったため，抗ウステキヌマブ抗体と有効性との関連性について評価することはできなかった（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.5，5.3.3.2.1-2/CSR/Sec 5.2）。

2.7.3.3.2　小児クローン病に対する臨床試験と成人クローン病に対する臨床試験の有効性の比較

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験で本薬を IV 導入投与したときの有効性の結果を，成人 CD 患者を対象とした CRD3001 試験（対象集団が抗 TNF 薬 failure）及び CRD3002 試験（対象集団が既存治療 failure）で，～6 mg/kg を導入投与したときの結果と併記して記述的に比較した。さらに，CRD3004 試験の本薬 SC 維持投与の結果を，成人 CD 患者を対象とした CRD3003 試験の 90 mg SC 維持投与と記述的に比較した。導入期及び維持期の clinical remission 及び clinical response の結果は，CRD3004 試験では PCDAI スコア，成人を対象とした CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験では CDAI スコアから算出した。

CRD3004 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の clinical remission，clinical response 及びその他の重要な有効性評価項目の定義を表 2.7.3 -2 に示す。

2.7.3.3.2.1　試験対象集団

(1) ベースライン時のクローン病の疾患特性

CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3-7 に示す。

ベースライン時の疾患特性は，以下の点及び予想される差（成人 CD 患者を対象とした臨床試験で罹患期間が長かった等）を除き，CRD3004 試験並びに CRD3001 試験及び CRD3002 試験で同様であった。CDAI の中央値，並びに便中カルプロテクチンの平均値（SD）及び中央値は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。CRD3004 試験の便中カルプロテクチンの高値（250 mg/kg 超）が認められた被験者の割合は，両投与群で 90%超であり，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて高かった。

表 2.7.3-7 CD に関連する疾患特性の比較（ランダム化集団，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Pediatric			Adult	
	CRD3004			CRD3001	CRD3002
	q12w	q8w	Total	Total (6 mg/kg)	Total (6 mg/kg)
Total N[a]	49	48	97	249	209
Crohn's Disease Duration (years)					
Mean (SD)	2.8 (2.51)	2.6 (1.98)	2.7 (2.26)	12.69 (9.246)	8.68 (8.436)
Median	2.2	2.0	2.1	10.97	6.21
CDAI score					
Mean (SD)	371.50 (105.687)	359.44 (135.924)	365.75 (120.236)	327.6 (62.02)	302.2 (58.85)
Median	359.22	340.00	353.83	319.0	286.0
PCDAI score					
Mean (SD)	41.48 (7.822)	40.99 (7.714)	41.24 (7.732)	NA	NA
Median	40.00	40.00	40.00	NA	NA
C-reactive protein (CRP), mg/L					
Mean (SD)	20.45 (26.931)	18.17 (25.530)	19.32 (26.136)	19.50 (25.347)	17.52 (24.139)
Median	9.10	8.05	8.30	9.93	7.82
Abnormal CRP (>3 mg/kg)	36 (73.5%)	34 (70.8%)	70 (72.2%)	197 (79.1%)	165 (78.9%)
Fecal Calprotectin, mg/kg					
Mean (SD)	2776.2 (2780.65)	2818.8 (3577.02)	2796.9 (3173.96)	963.03 (1364.250)	784.20 (1080.701)
Median	1839.0	1883.5	1839.0	530.15	523.23
Abnormal Fecal Calprotectin (>250 mg/kg)	47 (95.9%)	42 (91.3%)	89 (93.7%)	158 (63.5%)	135 (64.6%)

[a] For CRD3004, randomized subjects in full analysis set were summarized. For CRD3001 and CRD3002, randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start were summarized.
Adapted from (CNTO1275CRD3004/AttTSIDEM02A), (CNTO1275CRD3001/AttTSIDEM03, AttTEFFECL03, AttTEFCRP01, AttTEFFECL04), (CNTO1275CRD3002/AttTSIDEM03, AttTSIDEM09, AttTEFFECL03).

[tsidem02f.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tsidem02f.sas] 25APR2025, 02:53

(2) 併用薬

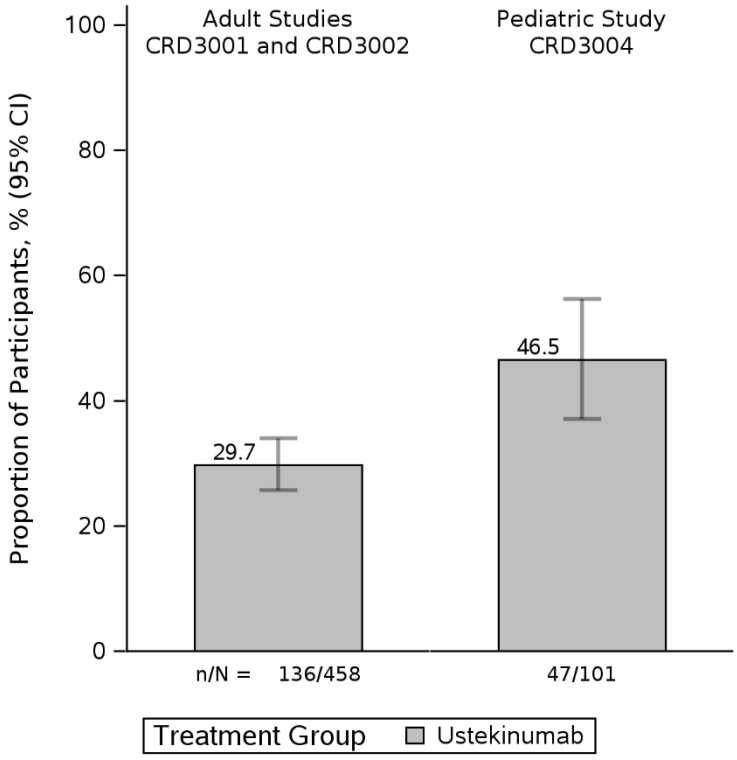
CRD3004 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験では，70%超の被験者で，CD 治療薬［コルチコステロイド（ブデソニド及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルを含む），免疫調節薬及び／又は 5-ASA］を併用した。

CRD3004 試験では，biologic failure の被験者の割合は，56.4%（57/101 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 10）。CRD3001 試験では，biologic failure が被験者の選択基準に含まれていたものの，明確な記録がないまま biologic failure として組入れされたが，その後既存治療に対する failure として再分類された被験者も含まれた。そのため，CRD3001 試験の～6 mg/kg 群では，biologic failure の被験者の割合は，98.8%（246/249 例）であった（5.3.5.1.2/CSR/TSICM03）。CRD3002 試験では，～6 mg/kg 群の全被験者（65 例）で，抗 TNF 薬の治療歴はあったが，biologic failure ではなかった（5.3.5.1.3/CSR/TSICM02）。CRD3003 試験では，biologic failure の被験者の割合は 44.8%（178/397 例）であった（5.3.5.1.4-1/CSR/TSICM02A）。

2.7.3.3.2.2 導入期の有効性の比較

(1) 主要評価項目

導入投与後の Week I-8/Week 8 に PCDAI（CRD3004 試験）又は CDAI（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）に基づく clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 46.5%（37.1%～56.2%，47/101 例），CRD3001 試験で 20.9%（16.3%～26.4%，52/249 例），CRD3002 試験で 40.2%（33.8%～47.0%，84/209 例），CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合で 29.7%（25.7%～34.0%，136/458 例）であった。CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合と比べて CRD3004 試験で一貫して高かった（図 2.7.3-5，表 2.7.3-8）。



Note: This graph is adopted from table TEFCREM01g and TEFPSADU01.
[gefcrem01g.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/gefcrem01g.sas] 11FEB2025, 11:11

図 2.7.3-5 Week I-8/Week 8 の clinical remission（FAS，CRD3004 試験及び CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合）

(2) 主要な副次評価項目

CRD3004 試験と CRD3001 試験及び CRD3002 試験における Week I-8/Week 8 の clinical response，並びに炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）の結果を以下に示す（図 2.7.3-6 及び表 2.7.3-8）。

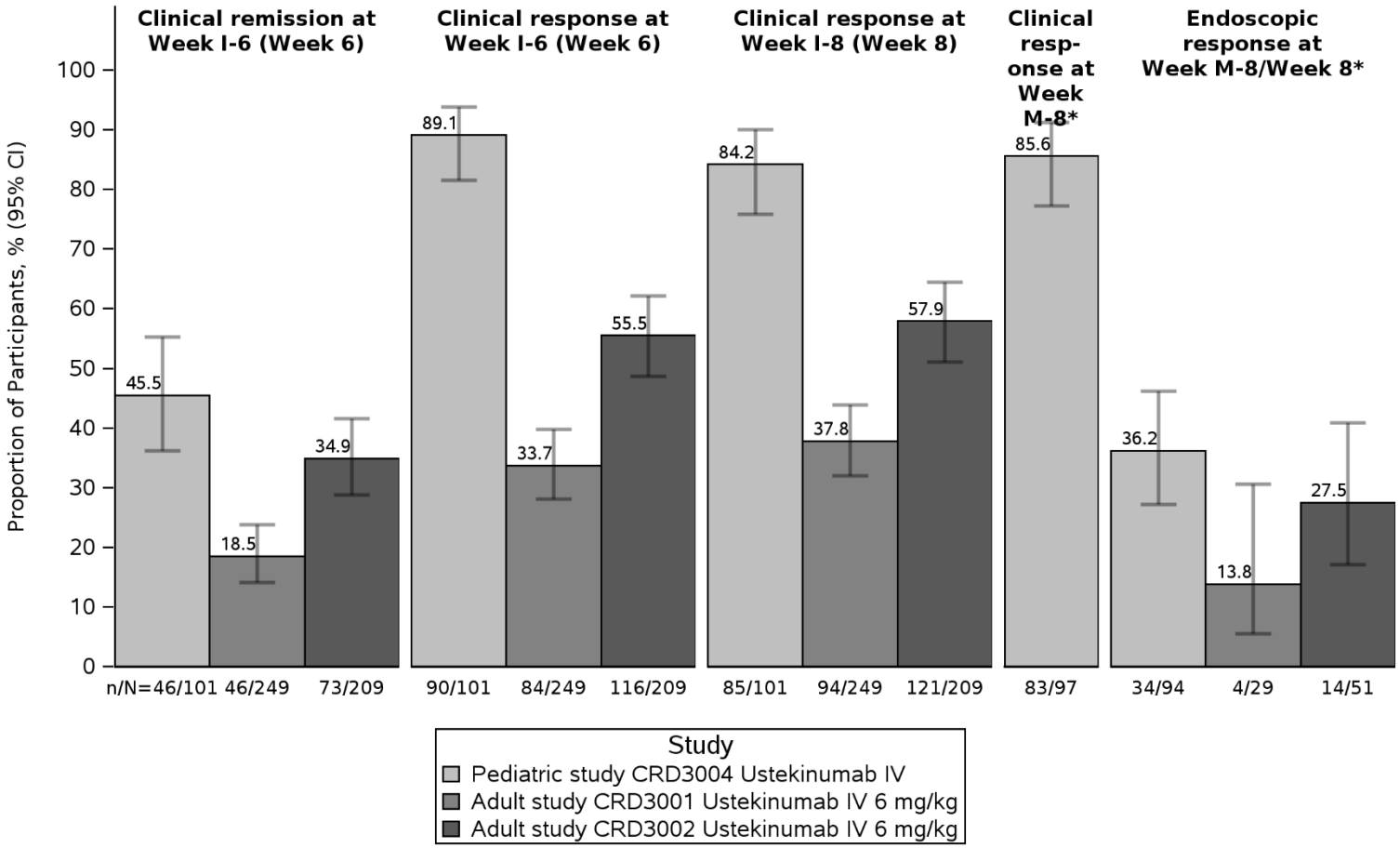
Clinical response

- PCDAI（CRD3004 試験）又は CDAI（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）に基づく Week I-8/Week 8 に clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試

験で 84.2%（75.8%～90.0%，85/101 例），CRD3001 試験で 37.8%（32.0%～43.9%，94/249 例），CRD3002 試験で 57.9%（51.1%～64.4%，121/209 例）であり，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。

CRP 及び便中カルプロテクチン

・ CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値は，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれも減少（改善）を示した。変化量（減少量）の平均値は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で大きかった。



* Subjects in full randomized analysis set in CRD3004 are included.
Note: Refer to TEFKEY05 footnotes.

[gefkey05g.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/gefkey05g.sas] 08APR2025, 01:53

図 2.7.3-6 導入期の副次評価項目の結果（FAS，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

表 2.7.3-8 導入期の主要な有効性の比較（FAS，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Pediatric	Adult	
	CRD3004	CRD3001 6 mg/kg	CRD3002 6 mg/kg
Analysis Set[a]	101	249	209
Clinical Remission[b]			
Week I-6 (Week 6)			
N	46 (45.5%)	46 (18.5%)	73 (34.9%)
95% CI	(36.2%, 55.2%)	(14.1%, 23.8%)	(28.8%, 41.6%)
Week I-8 (Week 8)			
N	47 (46.5%)	52 (20.9%)	84 (40.2%)
95% CI	(37.1%, 56.2%)	(16.3%, 26.4%)	(33.8%, 47.0%)
Clinical Response[c]			
Week I-6 (Week 6)			
N	90 (89.1%)	84 (33.7%)	116 (55.5%)
95% CI	(81.5%, 93.8%)	(28.1%, 39.8%)	(48.7%, 62.1%)
Week I-8 (Week 8)			
N	85 (84.2%)	94 (37.8%)	121 (57.9%)
95% CI	(75.8%, 90.0%)	(32.0%, 43.9%)	(51.1%, 64.4%)
Week M-8			
N	83 (85.6%)	-	-
95% CI	(77.2%, 91.2%)		
Subjects with a baseline SES-CD score ≥3	94	29	51
Week M-8/Week 8			
N	94	29	51
Subjects in endoscopic response as assessed by SES-CD[d]	34 (36.2%)	4 (13.8%)	14 (27.5%)
95% CI	(27.2%, 46.2%)	(5.5%, 30.6%)	(17.1%, 40.9%)
Change in CRP from baseline at Week I-8 (Week 8), mg/L			
N	98	249	209
Mean (SD)	-8.71 (20.626)	-5.55 (20.518)	-8.56 (19.596)
Median	-2.35	-2.38	-2.39
Range	(-93.5; 43.3)	(-122.6; 127.7)	(-128.4; 36.2)
IQ range	(-9.50; 0.10)	(-9.86; 0.29)	(-9.42; -0.10)
Change in Fecal Calprotectin from baseline at Week I-8/Week 6, mg/kg			
N	93	239	203
Mean (SD)	-1143.06 (4711.036)	-239.13 (1242.714)	-312.69 (1110.046)
Median	-594.00	-41.25	-106.32
Range	(-33975.0; 13300.0)	(-6127.3; 9871.0)	(-8057.1; 5449.9)
IQ range	(-1221.00; 79.00)	(-382.87; 18.24)	(-471.45; 0.00)

	Pediatric	Adult	
	CRD3004	CRD3001 6 mg/kg	CRD3002 6 mg/kg

[a] Analysis set used in CRD3001: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start. Analysis set used in CRD3002: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127. Analysis set used in CRD3004: Full Analysis Set. For clinical response and endoscopic response at week M-8, full randomized analysis set was used for CRD3004.
[b] For CRD3004, clinical remission is defined as a sPCDAI score ≤10 points for Week I-6, and defined as a PCDAI score ≤10 points for Week I-8. For CRD3001 and CRD3002, clinical remission is defined as a CDAI score of <150 points.
[c] For CRD3004, clinical response is defined as a reduction from baseline in the sPCDAI score of ≥10 points for Week I-6, and defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30 points for Week I-8, Week M-8. For CRD3001 and CRD3002, clinical response is defined as a reduction from baseline in the CDAI score of ≥100 points.
[d] For CRD3004, endoscopic response is defined as a reduction from baseline in SES-CD score ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3. For CRD3001 and CRD3002, endoscopic response was defined as a reduction of ≥50% from induction baseline in SES-CD score.
Note: For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons. (5) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 4. ICEs strategies: Subjects with ICEs 1-3, and 5 prior to Week I-8 were not considered to have achieved the endpoint at Week I-8 (ie, composite strategy). Subjects with ICE 4 prior to Week I-8 are considered to have missing endpoint data from the time of the event onward (ie, hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who had missing endpoint data are considered to not have achieved the endpoint. Subjects with ICEs 1-3, and 5 prior to a visit are considered to have no change from baseline for that endpoint at that visit and subsequent visits. Subjects with ICE 4 have their data assumed missing after the ICE 4 occurred.
Note: For CRD3001 and CRD3002, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission. Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical response.
Note: Endoscopic response results in studies CRD3001 and CRD3002 were obtained at Week 8. Fecal calprotectin results in studies CRD3001 and CRD3002 were obtained at Week 6.
Note: The confidence intervals are based on the Wilson statistic.
Adult studies data were adapted from (CNTO1275CRD3001/AttTEFCREM02, AttTEFCRES06, AttTEFCRP02, AttTEFFECL03), (CNTO1275CRD3002/AttTEFCREM02, AttTEFCRES06, AttTEFCRP02, AttTEFFECL03), (endoscopy_substudy/AttTEFSES16).

[tefkey05.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tefkey05.sas] 25APR2025, 02:53

(3) 内視鏡的反応

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の内視鏡データは，任意の内視鏡サブスタディの一部として，スクリーニング時，Week 8 及び Week 44 に収集された。この内視鏡サブスタディの被験者はランダム化されていないため，意図しないバイアスが生じる可能性があり，結果に影響を与える可能性がある。

各試験の内視鏡的反応の定義は表 2.7.3 -2 に示す。

Week M-8/Week 8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 36.2%（34/94 例），CRD3001 試験で 13.8%（4/29 例），CRD3002 試験で 27.5%（14/51 例）であり，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（表 2.7.3-8）。CRD1001 試験で Week 16 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，27.8%（5/18 例）であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFENDO01）。

また，Week M-8/Week 16/Week 8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 37.3%（31/83 例），CRD1001 試験で 45.5%（5/11 例），CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合で 21.7%（18/83 例）であり，CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合と比べて，CRD3004 試験及び CRD1001 試験で高かった（5.3.5.3.2/ISE/TEFENDO02a）。

2.7.3.3.2.3　維持期の有効性の比較

(1) 主要な有効性評価

CRD3004 試験の併合群及び CRD3003 試験の併合群での Week M-44/Week 44 の clinical remission 及び clinical response，並びに炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）の結果を以下に示す（図 2.7.3-7，表 2.7.3-9 及び 5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY06）。

Clinical remission

- Clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 54.1%（43.6%～64.3%，46/85 例），CRD3003 試験で 51.0%（44.9%～57.0%，131/257 例）であり，同程度であった。
- Week I-8/Week 0 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week M-44/Week 44 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 68.1%（53.8%～79.6%，32/47 例），CRD3003 試験で 61.5%（53.7%～68.8%，96/156 例）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。投与群別では，CRD3004 試験及び CRD3003 試験のいずれも，q8w 群と比べて q12w 群で低かった（95% CI は重なっていた）。

Clinical response

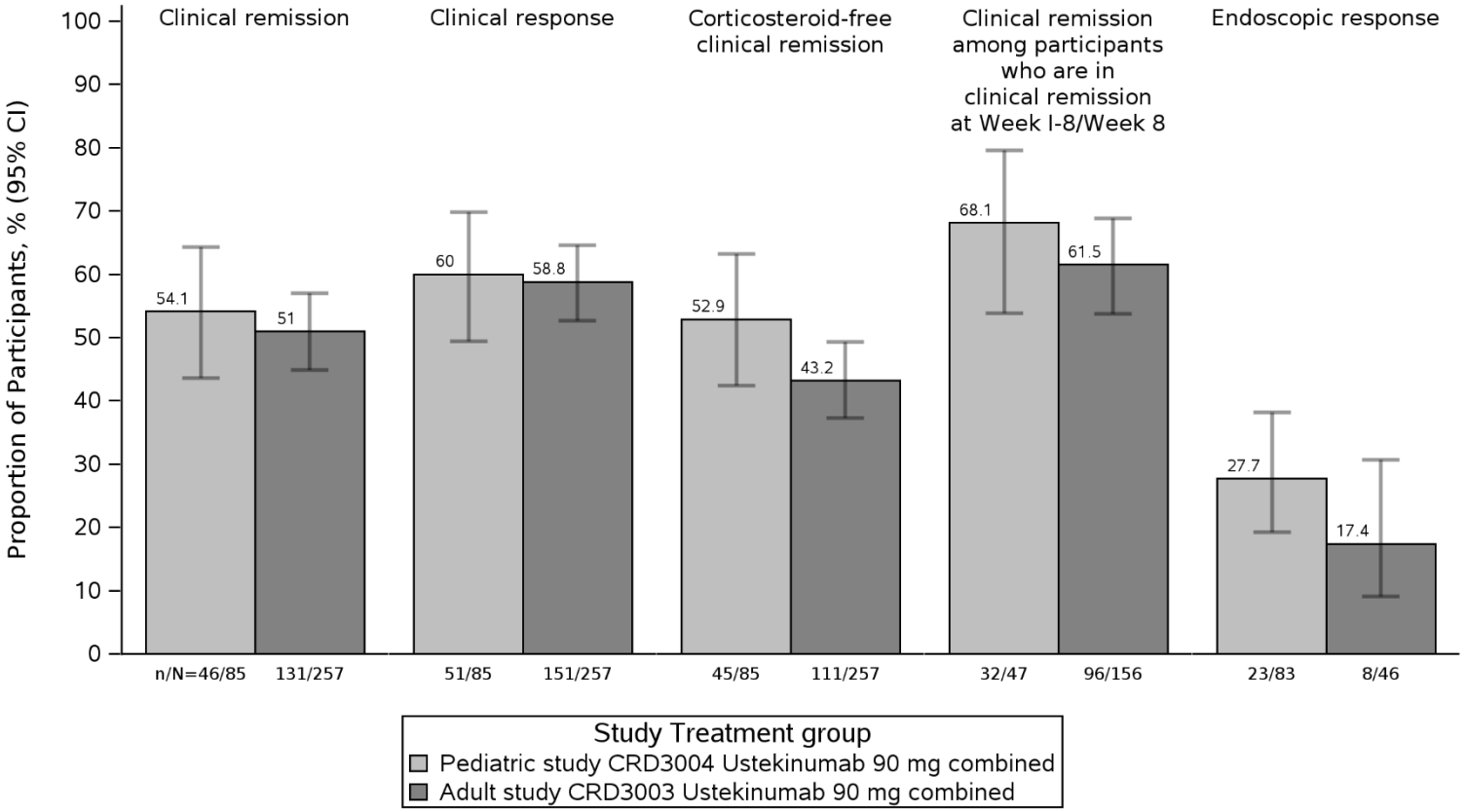
- Clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 60.0%（49.4%～69.8%，51/85 例），CRD3003 試験で 58.8%（52.7%～64.6%，151/257 例）であり，同程度であった。

Corticosteroid-free clinical remission

- Corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 52.9%（42.4%～63.2%，45/85 例），CRD3003 試験で 43.2%（37.3%～49.3%，111/257 例）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（95% CI は重なっていた）。

CRP 及び便中カルプロテクチン

- CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値は，CRD3004 試験及び CRD3003 試験で減少（改善）がみられた。



Note: Refer to TEFKEY06 footnotes.

[gefkey06g.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/gefkey06g.sas] 08APR2025, 01:53

図 2.7.3-7 維持期の副次評価項目の結果（FASCR，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

表 2.7.3-9 維持期の主要な有効性の比較（FASCR，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Pediatric			Adult			
	CRD3004			CRD3003			
	q8w	q12w	Total	Placebo	q8w, 90 mg	q12w, 90 mg	Combined, 90 mg
Analysis set[a]	41	44	85	131	128	129	257
Week M-44 (Week 44)							
N	41	44	85	131	128	129	257
Subjects in clinical remission[b]	20 (48.8%)	26 (59.1%)	46 (54.1%)	47 (35.9%)	68 (53.1%)	63 (48.8%)	131 (51.0%)
95% CI[e]	(34.3%, 63.5%)	(44.4%, 72.3%)	(43.6%, 64.3%)	(28.2%, 44.4%)	(44.5%, 61.6%)	(40.4%, 57.4%)	(44.9%, 57.0%)
N	41	44	85	131	128	129	257
Subjects in clinical response[c]	23 (56.1%)	28 (63.6%)	51 (60.0%)	58 (44.3%)	76 (59.4%)	75 (58.1%)	151 (58.8%)
95% CI[e]	(41.0%, 70.1%)	(48.9%, 76.2%)	(49.4%, 69.8%)	(36.1%, 52.8%)	(50.7%, 67.5%)	(49.5%, 66.3%)	(52.7%, 64.6%)
N	41	44	85	131	128	129	257
Subjects in corticosteroid-free clinical remission[d]	19 (46.3%)	26 (59.1%)	45 (52.9%)	38 (29.0%)	58 (45.3%)	53 (41.1%)	111 (43.2%)
95% CI[e]	(32.1%, 61.3%)	(44.4%, 72.3%)	(42.4%, 63.2%)	(21.9%, 37.3%)	(37.0%, 53.9%)	(33.0%, 49.7%)	(37.3%, 49.3%)
Subjects in clinical remission at Week I-8/Week 0							
N	23	24	47	79	78	78	156
Subjects in Clinical Remission at Week M-44/Week 44 among Subjects in Clinical Remission at Week I-8/Week 0[b]	17 (73.9%)	15 (62.5%)	32 (68.1%)	36 (45.6%)	52 (66.7%)	44 (56.4%)	96 (61.5%)
95% CI[e]	(53.5%, 87.5%)	(42.7%, 78.8%)	(53.8%, 79.6%)	(35.0%, 56.5%)	(55.6%, 76.1%)	(45.4%, 66.9%)	(53.7%, 68.8%)
Subjects with a baseline SES-CD score ≥3							
N	40	43	83	24	29	17	46
Subjects in endoscopic response as assessed by SES-CD[f]	10 (25.0%)	13 (30.2%)	23 (27.7%)	1 (4.2%)	7 (24.1%)	1 (5.9%)	8 (17.4%)
95% CI[e]	(14.2%, 40.2%)	(18.6%, 45.1%)	(19.2%, 38.2%)	(0.7%, 20.2%)	(12.2%, 42.1%)	(1.0%, 27.0%)	(9.1%, 30.7%)
Change from baseline[g]							
CRP, mg/L[h]							
N	41	43	84	131	128	129	257
Mean (SD)	-6.00 (14.475)	-7.28 (21.999)	-6.65 (18.609)	-0.88 (15.621)	-3.46 (24.170)	-5.16 (19.556)	-4.31 (21.949)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Range	(-64.4; 9.2)	(-102.5; 11.6)	(-102.5; 11.6)	(-78.0; 92.3)	(-120.6; 187.3)	(-97.6; 58.6)	(-120.6; 187.3)

	Pediatric			Adult			
	CRD3004			CRD3003			
	q8w	q12w	Total	Placebo	q8w, 90 mg	q12w, 90 mg	Combined, 90 mg
IQ range	(-6.90; 0.00)	(-4.30; 0.00)	(-4.60; 0.00)	(-0.74; 0.26)	(-6.07; 0.00)	(-3.80; 0.00)	(-4.84; 0.00)
Fecal calprotectin, mg/kg[h]							
N	37	40	77	128	127	125	252
Mean (SD)	-893.00 (3538.401)	-554.05 (1239.296)	-716.92 (2597.662)	-167.80 (1128.767)	-332.71 (879.609)	-249.07 (693.317)	-291.22 (792.227)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Range	(-20878.0; 1205.0)	(-6030.0; 858.0)	(-20878.0; 1205.0)	(-7601.9; 1927.6)	(-5295.1; 2083.7)	(-4466.0; 3071.2)	(-5295.1; 3071.2)
IQ range	(-536.00; 0.00)	(-833.00; 0.00)	(-632.00; 0.00)	(-27.46; 10.61)	(-378.32; 0.00)	(-296.86; 0.00)	(-356.26; 0.00)

[a] For CRD3004: full clinical responder analysis set was used; for CRD3003: randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start was used.
[b] For CRD3004, clinical remission is defined as a PCDAI score ≤10 points. For CRD3003, clinical remission is defined as a CDAI score of <150 points.
[c] For CRD3004, clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30 points. For CRD3003, clinical response is defined as a reduction from Week 0 of induction study CNTO1275CRD3001 or CNTO1275CRD3002 in the CDAI score of ≥ 100 points at Week 44. Subjects with a CDAI score of ≥ 220 to ≤ 248 points at Week 0 of induction study CNTO1275CRD3001 or CNTO1275CRD3002 are considered to be in clinical response if a CDAI score of < 150 is attained at Week 44.
[d] For CRD3004, corticosteroid-free remission is defined as PCDAI score of ≤10 points and not receiving corticosteroids for at least 90 days prior to Week M-44. For CRD3003, corticosteroid-free remission is defined as clinical remission at Week 44 and not receiving corticosteroids for at least 90 days prior to Week 44.
[e] The confidence intervals are based on the Wilson statistic.
[f] Endoscopic response for CRD3004 is defined as a reduction from baseline in SES-CD score ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3. Endoscopic response for CRD3003 is defined as a reduction from baseline in SES-CD score ≥50%.
[g] For CRD3004, baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention. For CRD3003, baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention in the CRD3001/CRD3002.
[h] For CRD3003, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint had their induction baseline value carried forward. Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward. For CRD3004,subjects that have ICEs 1-5, and 7 prior to a visit are considered to have no change from baseline for that endpoint at that visit and subsequent visit. Subjects with ICE 6 have their data assumed missing after the ICE 6 occurred.
Note: For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Subjects who had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Used rescue medication for treatment of LOR after Week M-8 for responders and Week M-16 for delayed responders, (5) Were eligible for dose adjustment after Week M-8, (6) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons, (7) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 6. ICEs strategies: Subjects that have ICEs 1-5, and 7 prior to Week M-44 are considered to not achieve that endpoint at Week M-44 (ie. composite strategy). Subjects with ICE 6 prior to Week M-44 are considered to have missing data for the endpoint from the time of the event onward (ie. hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who have missing data for the endpoint are considered to not have achieved the endpoint at Week M-44.
Note: For CRD3003, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to achieve the endpoint, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint. Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint.
Adult studies data were adapted from (CNTO1275CRD3003/W44/AttTEFCREM01A, AttTEFCREM05, AttTEFCREM06B, AttTEFCRES01), (endoscopy_substudy/AttTEFSES18, AttTEFSES22).

(2) 内視鏡的反応

Week M-44/Week 44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 27.7%，CRD3003 試験で 17.4%であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（表 2.7.3-10 及び図 2.7.3-7）。CRD1001 試験では Week 16 後に内視鏡的反応を評価しなかったため，本概要では示していない。

表 2.7.3-10 Week M-44/Week 44 の内視鏡的反応の比較（FASCR，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Pediatric			Adult			
	CRD3004			CRD3003			
	q8w	q12w	Total	Placebo	q8w, 90 mg	q12w, 90 mg	Combined, 90 mg
Analysis Set[a1]: Subjects with a baseline SES-CD score ≥3	41	44	85	24	29	17	46
Week M-44							
N[a2]	40	43	83	24	29	17	46
Subjects in Endoscopic Response[b1,b2,c1,c2]	10 (25.0%)	13 (30.2%)	23 (27.7%)	1 (4.2%)	7 (24.1%)	1 (5.9%)	8 (17.4%)
95% CI[d]	(14.2%, 40.2%)	(18.6%, 45.1%)	(19.2%, 38.2%)	(0.7%, 20.2%)	(12.2%, 42.1%)	(1.0%, 27.0%)	(9.1%, 30.7%)

[a1] For study CRD3004, subjects from the full clinical responder analysis set are summarized. For study CRD3003, only subjects who were randomized and with eligible SES-CD score at baseline of induction are summarized.
[a2] For CRD3004, N is the number of subjects with a baseline SES-CD score of ≥3.
[b1] For CRD3004, endoscopic response is defined as a reduction from baseline in SES-CD score ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3.
[b2] For CRD3003, endoscopic response was defined as a reduction from induction baseline in SES-CD score ≥50%.
[c1] For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons. (5) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 4. ICEs strategies: Subjects with ICEs 1-3, and 5 prior to Week I-8 are considered to not have achieved the endpoint at Week M-8 (ie, composite strategy). Subjects with ICE 4 prior to Week I-8 are considered to have missing endpoint data from the time of the event onward (ie, hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who had missing endpoint data are considered to not have achieved the endpoint.
[c2] For CRD3003, Subjects who, prior to the designated analysis timepoint, had a Crohn's disease-related surgery due to lack of efficacy or had an initiation of specified prohibited medication had their baseline score carried forward. Subjects with missing segments at the designated analysis timepoint had their baseline score for the missing segment(s) carried forward.
[d] The 95% CIs are based on the Wilson statistic.
Adult studies data were adapted from (endoscopy_substudy/AttTEFSES18 & AttTEFSES22).
[tefendo02b.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tefendo02b.sas] 25APR2025, 02:53

2.7.3.3.2.4 有効性に対する補足的な評価

CRD3004 試験の主要評価項目及び副次評価項目では，成人 CD 患者を対象とした臨床試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）の結果との比較に関して事前に規定していた。詳細は，5.3.5.1.1/SAP_for Japanese Marketing Application に示した。

主要評価項目である Week I-8/Week 8 の clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の本薬群で 46.5%（37.1%～56.2%），CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）のプラセボ群で 12.9%（10.2%～16.3%），実薬群で 29.7%（25.7%～34.0%）であった。CRD3004 試験の本薬群の 95% CI の下限と成人試験のプラセボ群の 95% CI の上限を比較したところ，CRD3004 試験の本薬群の 95% CI の下限は，CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）のプラセボ群

の 95% CI の上限を上回っていた。また，CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）の実薬群と比べても高かった（5.3.5.1.1/CSR/TEFCREM01_G，TEFPSADU01）。

副次評価項目である Week M-44/Week 44 の clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の本薬群で 54.1%（43.6%～64.3%），CRD3003 試験のプラセボ群で 35.9%（28.2%～44.4%）であった（表 2.7.3-9 及び 5.3.5.1.1/CSR/TEFPSADU02）。

その他の副次評価項目に関しても，CRD3004 試験の本薬群での結果の 95% CI の下限は，成人の試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）のプラセボ群の 95% CI の上限を上回る又は重なっていた（表 2.7.3-8，表 2.7.3-9，5.3.5.1.1/CSR/TEFPSADU02 及び 5.3.5.3.2/ISE/TEFCRES13BJP）。

2.7.3.3.2.5　代替スコアの評価

(1) PCDAI 及び CDAI に基づく clinical remission

全ての試験（CRD3004 試験，CRD1001 試験及び CRD3003 試験），投与群，評価項目，定義（カットスコア）で，Week M-44/Week 44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合の範囲は，45.5%～59.1%であった。CRD3004 試験及び CRD1001 試験の clinical remission が認められた被験者の割合は，clinical remission の定義（PCDAI スコアが 10 ポイント未満又は 10 ポイント以下）にかかわらず同程度であり，CRD3003 試験の CDAI スコア（150 ポイント未満）に基づく clinical remission が認められた被験者の割合と同程度であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY07）。

(2) CDAI に基づく有効性の補助的な評価

導入期の CDAI に基づく評価では，CRD3004 試験及び CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合で，Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合はそれぞれ 29.7%（30/101 例）及び 29.7%（136/458 例），clinical response が認められた被験者の割合は 41.6%（42/101 例）及び 46.9%（215/458 例）であり，CRD3004 試験と CRD3001 試験/CRD3002 試験の併合で同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER08b，TEFTER10c，TEFPSADU01）。

一方，維持期の CDAI に基づく評価では，CRD3004 試験及び CRD3003 試験で，Week M-44/Week 44 に clinical remission が認められた被験者の割合はそれぞれ 38.8%（33/85 例）及び 51.0%（131/257 例），clinical response が認められた被験者の割合は 47.1%（40/85 例）及び 58.8%（151/257 例）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で低かった（5.3.5.1.1/CSR/TEFCOMB04，TEFCOMB05，TEFPSADU02）。

CRD3004 試験で Week M-44 に CDAI に基づく被験者の割合が低かった原因として，PCDAI 及び CDAI の特性及び測定条件など複数の要因が異なることが考えられた。1 つ目の要因として，ベースライン時の CDAI スコアの平均値（SD）が CRD3004 試験で 365.20（120.588），CRD3003 試験で 316.7（62.50）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM02a，5.3.5.1.4-1/CSR/TSIDEM03A）。2 つ目の要因として，CRD3004 試験では CDAI サブスコアでの欠測数が 1～7 の被験者の割合が 49.4%（42/85 例），PCDAI サブスコアでの欠測数が 1～4 の被験者の割合が 11.8%（10/85 例）であり，PCDAI データに比べて

CDAI データで欠測数が多かった（5.3.5.1.1/CSR/TEFCDAI_U，TEFPCDAI_U）。これは，CDAI による評価が探索的評価項目であり，CDAI 日誌データ入力の優先度が低くなっていたことが，被験者や施設に影響を与えたことが考えられた。CDAI 日誌データは CDAI スコアの約 39%を構成しているため，CDAI 日誌データの欠測は，規模の小さな探索試験では結果に大きく影響すると予測される。3 つ目の要因として，CDAI は成人を対象に開発され，小児ではバリデートされていない。

上記の点に注意は必要であるが，CRD3004 試験の CDAI に基づく結果は成人 CD 患者を対象とした臨床試験での結果と同様な傾向を示し，小児 CD 患者を対象とした本薬の有効性を裏付ける結果となった。

2.7.3.3.2.6　部分集団における比較（biologic failure status 別）

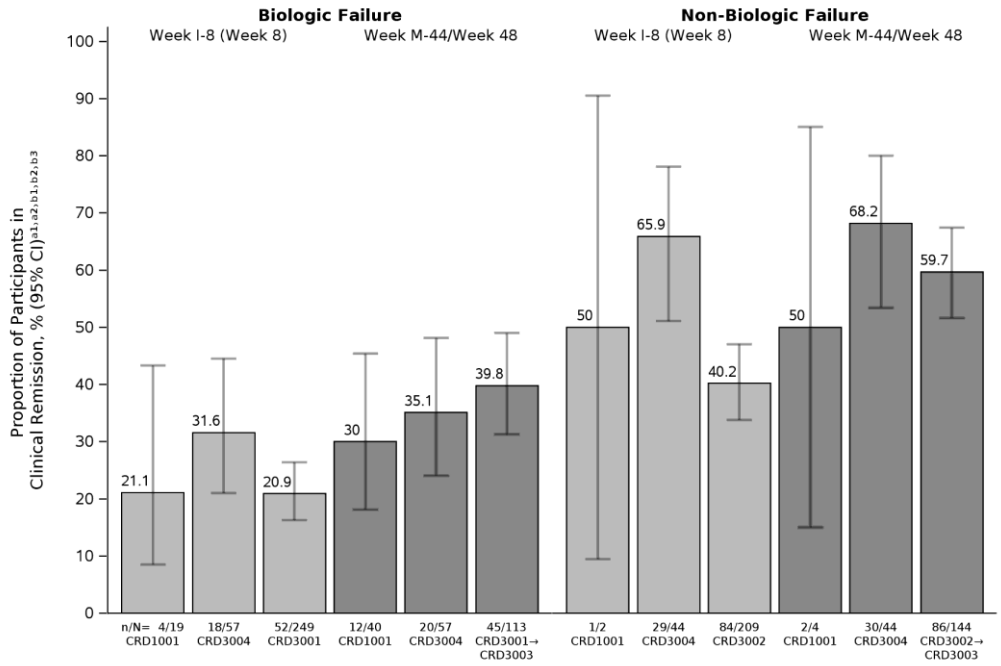
小児での本薬の有効性は，biologic failure 及び non-biologic failure の部分集団で認められた。小児及び成人での本薬の有効性は，biologic failure と比べて non-biologic failure で高かった。

Clinical Remission

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，Week I-8/Week 8 及び Week M-44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure 部分集団と比べて，non-biologic failure 部分集団で高かった（図 2.7.3-8）。
- CRD3001 試験（biologic failure）及び CRD3002 試験（non-biologic failure）では，Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure（CRD3001 試験，20.9%）と比べて，non-biologic failure（CRD3002 試験，40.2%）で高かった。
- CRD3003 試験の Week 44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure（CRD3001 試験から CRD3003 試験に移行した被験者，39.8%）と比べて，non-biologic failure（CRD3002 試験から CRD3003 試験に移行した被験者，59.7%）で高かった。
- 成人を対象とした試験の結果と同様に，小児を対象とした試験では，血中ウステキヌマブ濃度別の Week I-8 及び Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure に比べて non-biologic failure で高かった（2.7.3.3.2.7）。

Clinical Response

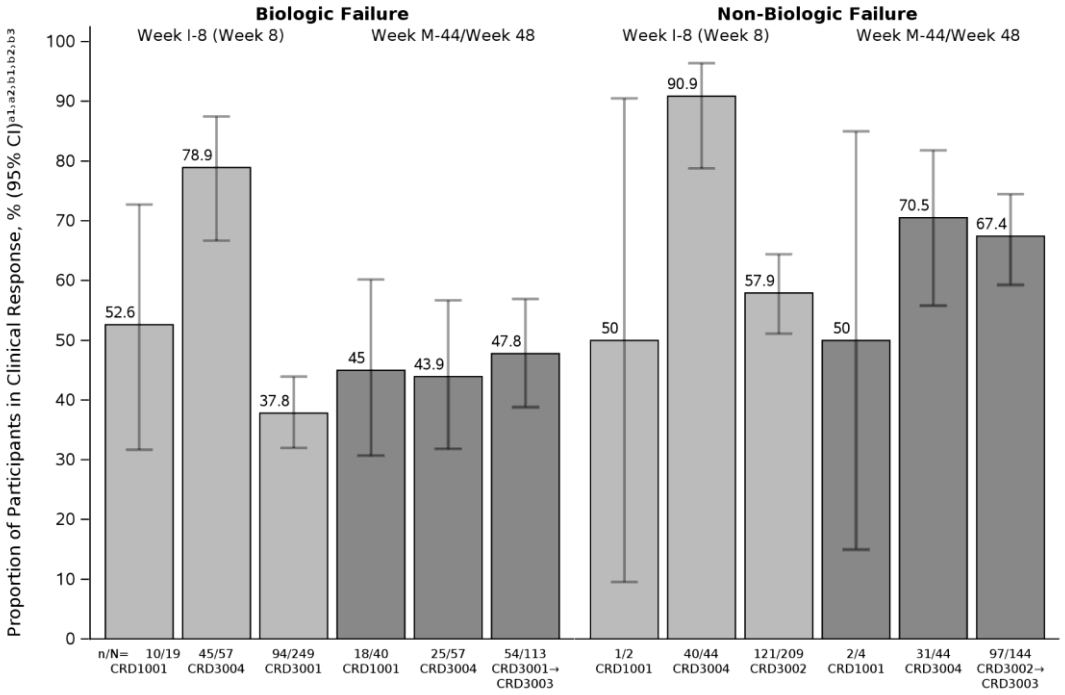
- CRD3004 試験で，Week I-8 及び Week M-44 に clinical response が認められた被験者の割合は，biologic failure 部分集団と比べて non-biologic failure 部分集団で高かった（図 2.7.3-9）。
- CRD3001 試験（biologic failure）及び CRD3002 試験（non-biologic failure）では，Week 8 に clinical response が認められた被験者の割合は，biologic failure（CRD3001 試験，37.8%）と比べて，non-biologic failure（CRD3002 試験，57.9%）で高かった。



[a1] For CRD1001 and CRD3004, clinical remission is defined as a PCDAI score ≤10 points.
[a2] For CRD3001, CRD3002, and CRD3003, clinical remission is defined as a CDAI score of < 150 points.
[b1] For CRD1001, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued study intervention due to an AE of worsening Crohn's disease or due to lack of efficacy, or had prohibited concomitant medication changes are considered to not have achieved the endpoint regardless of their PCDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the PCDAI score at that visit are considered as missing. Subjects with both baseline and postbaseline values were included in the analysis.
[b2] For CRD3004 intercurrent events (ICEs) include: (1) Subjects who had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Used rescue medication for treatment of LOR after Week M-8 for responders and Week M-16 for delayed responders, (5) Were eligible for dose adjustment after Week M-8, (6) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons, (7) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 6. ICEs strategies: Subjects who had ICEs 1-5, and 7 prior to the specified timepoint are considered to not have achieved the endpoint at that timepoint (ie. composite strategy). Subjects with ICE 6 prior to the specified timepoint are considered to have missing endpoint data from the time of the event onward (ie. hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who had missing endpoint data are considered to not have achieved the endpoint.
[b3] For CRD3001, CRD3002, and CRD3003, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint.
Note: For Week I-8 (Week 8), subjects receiving 9 mg/kg or 390 mg induction ustekinumab IV in CRD1001, subjects receiving 6 mg/kg ustekinumab IV in CRD3001 and CRD3002, and all subjects in CRD3004 are included. For Week M-44 (Week 48), all subjects in CRD1001, CRD3003, and CRD3004 are included.
Note: The confidence intervals are based on the Wilson statistic.
Adult studies data were adapted from (CNTO1275CRD3001/AttTEFCREM01), (CNTO1275CRD3002/AttTEFCREM01), (CNTO1275CRD3003/W44/AttTEFCREM13B).

[gefcrem06.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/gefcrem06.sas] 25APR2025, 02:53

図 2.7.3-8 Biologic failure status 別の clinical remission（FAS，CRD1001 試験，CRD3004 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）



[a1] For CRD1001 and CRD3004, clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30 points.
[a2] For CRD3001, CRD3002 and CRD3003, clinical response is defined as defined as a reduction from Week 0 of an induction study in CDAI score of ≥100 points.
[b1] For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Subjects who had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Used rescue medication for treatment of LOR after Week M-8 for responders and Week M-16 for delayed responders, (5) Were eligible for dose adjustment after Week M-8, (6) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons, (7) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 6. ICEs strategies: Subjects who had ICEs 1-5, and 7 prior to the specified timepoint are considered to not have achieved the endpoint at that timepoint (ie. composite strategy). Subjects with ICE 6 prior to the specified timepoint are considered to have missing endpoint data from the time of the event onward (ie. hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who had missing endpoint data are considered to not have achieved the endpoint.
[b2] For CRD1001, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued study intervention due to an AE of worsening Crohn's disease or due to lack of efficacy, or had prohibited concomitant medication changes are considered to not have achieved the endpoint. Subjects who had insufficient data to calculate the PCDAI score at a visit are considered to not have achieved the endpoint.
[b3] For CRD3001, CRD3002 and CRD3003, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, discontinued due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease, had a loss of response, or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis time point are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to be in clinical response.
Note: For Week I-8 (Week 8), subjects receiving 9 mg/kg or 390 mg induction ustekinumab IV in CRD1001, subjects receiving 6 mg/kg ustekinumab IV in CRD3001 and CRD3002, and all subjects in CRD3004 are included. For Week M-44 (Week 48), all subjects in CRD1001, CRD3003, and CRD3004 are included.
Adult studies data were adapted from (CNTO1275CRD3001/CSR/TEFCRES03), (CNTO1275CRD3002/CSR/AttTEFCRES03), (CNTO1275CRD3003/W44/AttTEFCRES13B).

[gefcres05.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/gefcres05.sas] 25APR2025, 02:53

図 2.7.3-9 Biologic failure status 別の clinical response（FAS，CRD1001 試験，CRD3004 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）

2.7.3.3.2.7　薬物動態及び曝露-反応解析

小児及び成人 CD 患者の有効性評価項目（clinical remission 及び clinical response）と血清中ウステキヌマブ濃度の関連性を評価するために，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数別及び biologic failure status の部分集団別に要約した。

導入療法及び維持療法での E-R のパターンは，小児（CRD3004 試験/CRD1001 試験の併合）及び成人（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）で一致していた（5.3.5.3.1/CP/TPKKEY11，TPKKEY12）。モデルに基づく E-R 解析の結果は【2.7.2.3.3】に示した。

導入期（Week I-8/Week 8）

血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数の部分集団別及び biologic failure status の部分集団別で，Week I-8/Week 8 に clinical response 又は clinical remission が認められた被験者の割合は，成人と比べて小児で高かった。biologic failure status の部分集団別では，小児及び成人のいずれも，Week I-8/Week 8 の clinical response 又は clinical remission と血清中ウステキヌマブ濃度との間に一貫した E-R の傾向は認められなかった（5.3.5.1.1/CSR/TPKKEY05a）。

維持期（Week M-44/Week 44）

Biologic failure の部分集団では，Week M-44/Week 44 に clinical response 又は clinical remission が認められた被験者の割合は，小児及び成人ともに血清中ウステキヌマブ濃度が第 1 及び第 2 四分位数と比べて第 3 及び第 4 四分位数の部分集団で高かった（5.3.5.1.1/CSR/TPKKEY06b）。

Non-biologic failure の部分集団では，Week 44 に clinical response 又は clinical remission が認められた被験者の割合は，成人では血清中ウステキヌマブ濃度が他の四分位数と比べて第 1 四分位数の部分集団で低かった。これに対して，小児では，Week M-44 に clinical response 又は clinical remission が認められた被験者の割合と血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数の部分集団との間に一貫した E-R の傾向は認められなかった（5.3.5.1.1/CSR/TPKKEY06b，Fig 20，Fig 21）。

2.7.3.3.2.8　有効性及び免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者の割合は，小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験で 3.0%（3/101 例）と低かったことから，ウステキヌマブの免疫原性が有効性に及ぼす影響は評価できなかった（5.3.5.1.1/CSR/TPKIR05）。

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　用法・用量（案）

申請予定の用法及び用量は，【1.8.1】添付文書（案）を参照のこと。

2.7.3.4.2　用法・用量設定の根拠

申請予定の用法及び用量は，CRD3004 試験で得られた結果等を基に設定した（【2.5.6.5】推奨用法及び用量）。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

維持療法の主要な目的は，導入療法で得られた有効性を持続させることである。CRD3004 試験（q8w 及び q12w）及び CRD1001 試験の維持投与の結果から，一貫した経時的な有効性が示された。clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，Week M-44/Week 48 まで各試験間でおおむね一定で一貫していた。CRD3004 試験の維持期で clinical remission が認められた被験者の推移は，成人 CD 患者を対象とした CRD3003 試験の結果と同様の傾向を示したことから，臨床的に問題となる経時的な効果減弱又は忍容性の低下は生じないことが示唆された（5.3.5.1.1/CSR/Fig 9，5.3.5.1.4-1/CSR/Fig 7）。

Corticosteroid-free clinical remission は，CRD3004 試験では被験者が維持期の最終来院（Week M-44）の 90 日以上前からコルチコステロイド投与を受けていないことと定義しており，3 カ月以上効果が持続していることを反映している。この評価項目を達成した被験者の割合は，成人 CD 患者及び小児 CD 患者を対象とした試験で同程度であり，維持期の 3 カ月以上，有効性が持続することが示唆された。

客観的な炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）で評価した炎症負荷の減少は，維持期で小児及び成人で一貫してみられ，ベースライン時の導入投与前のレベルまで戻ることはなかった。

小児 CD 患者を対象とした試験で，導入期の最終評価時に自己報告による HR QoL の改善が認められ，それは Week M-44 まで持続した。

さらに，成人 CD 患者を対象とした維持試験と同様に，抗ウステキヌマブ抗体を有する被験者数が少なかったため，効果の持続が期待できる（2.7.3.3.2.8）。

有効性の持続を含む試験の結果から，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者に対する導入期の本薬の有効性が認められ，その有効性は Week M-44/Week 48 まで維持されることが示された。

2.7.3.6 参考文献

Adedokun OJ et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2018;154(6):1660-1671.

D'Haens GR et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology. 1998;114(2):262-267.

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

Geboes K et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000;47(3):404-409.

Homco J et al. Variation and change over time in PROMIS-29 survey results among primary care patients with type 2 diabetes. J Patient Cent Res Rev. 2019;6(2):135-147.

Mosli MH et al. Development and validation of a histological index for UC. Gut. 2017; 66(1):50-58.

Norman GR et al. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. 2003;41:582-592.

Otley A et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35(4):557-563.

Otley AR et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(8):684-691.

Sands BE et al. Mucosal and transmural healing and long-term outcomes in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2025;31(3):857-877.

Tse CS et al. Prevalence and correlations of gastrointestinal symptoms with endoscopic and histologic mucosal healing in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2023;118(4):748-751.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-付録-1 ICEs and their corresponding strategies (Study CNTO1275CRD3004)

ICEs	Strategy for Addressing ICEs and Description
1. Had a CD-related surgery (with the exception of percutaneous drainage of an abscess or seton placement) thought to be a result of lack of efficacy of study intervention	**Composite strategy:** a participant with this ICE was considered to not have achieved clinical remission (PCDAI score of ≤10 points) after this event; the occurrence of this ICE had been captured in the variable definition
2. Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease	**Composite strategy:** same as above
3. Had prohibited changes in CD medications	**Composite strategy:** same as above
4. Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infections)	**Hypothetical strategy:** a participant with this ICE was considered to have missing data at and after the event occurred
5. Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 4 as described above	**Composite strategy:** same as above

After accounting for the ICEs, participants who have a missing PCDAI score will be considered not to have achieved clinical remission at Week I-8（5.3.5.1.1/CSR/Sec.3.7.5.1.1, 5.3.5.1.1/SAP/Sec 5.3.3.1）.

表 2.7.3-付録-2 Supplementary and Sensitivity Analyses: Global Primary Endpoint; FAS (Study CNTO1275CRD3004)

Analysis	Handling of ICEs	Analysis
Primary	Composite strategy for all ICEs except for the ICE 4, discontinuation due to COVID-19 (hypothetical strategy)	After accounting for ICEs, participants with missing data were considered not to be in clinical remission at Week I-8
Supplementary analysis 1	Treatment policy strategy for all ICEs	Same as primary
Supplementary analysis 2	Same as primary, except ICE 5, discontinuation due to reasons other than lack of efficacy, worsening of Crohn's disease or COVID-19 (treatment policy strategy)	Same as primary. However, after accounting for ICE #5, participants with missing data were also excluded from the study.
Sensitivity analysis 1 (observed case)	Same as primary	After accounting for ICEs, participants with missing data were excluded from the study
Sensitivity analysis 2	Same as primary	After accounting for the ICEs, missing PCDAI scores were imputed using multiple imputation methods

5.3.5.1.1/CSR/Tab2

表 2.7.3-付録-3 Summary of Demographics at Baseline - Japanese Subpopulation; Full Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

		Ustekinumab IV			
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Analysis set: Full	0	3	3	6	6
Age, years					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	9.3 (4.51)	14.3 (1.15)	11.8 (4.02)	11.8 (4.02)
Median	-	9.0	15.0	13.5	13.5
Range	-	(5; 14)	(13; 15)	(5; 15)	(5; 15)
IQ range	-	(5.0; 14.0)	(13.0; 15.0)	(9.0; 15.0)	(9.0; 15.0)
2-11 years	-	2 (66.7%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
2-5 years	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
6-11 years	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
12-17 years	-	1 (33.3%)	3 (100.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
Sex					
N	0	3	3	6	6
Female	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Male	-	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
Race					
N	0	3	3	6	6
American Indian or Alaska Native	-	0	0	0	0
Asian	-	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Black or African American	-	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	-	0	0	0	0
White	-	0	0	0	0
Multiple	-	0	0	0	0
Not reported	-	0	0	0	0
Unknown	-	0	0	0	0
Ethnicity					
N	0	3	3	6	6
Hispanic or Latino	-	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	-	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Not Reported	-	0	0	0	0
Unknown	-	0	0	0	0
Weight, (kg)					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	31.2 (22.66)	40.6 (2.85)	35.9 (15.34)	35.9 (15.34)
Median	-	20.2	40.6	39.2	39.2
Range	-	(16; 57)	(38; 44)	(16; 57)	(16; 57)
IQ range	-	(16.2; 57.3)	(37.8; 43.5)	(20.2; 43.5)	(20.2; 43.5)
<40 kg	-	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
<30 kg	-	2 (66.7%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
≥30 - <40 kg	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
≥40 kg	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
≥40 - ≤55 kg	-	0	2 (66.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
>55 - ≤85 kg	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>85 kg	-	0	0	0	0
≤5th Percentile	-	2 (66.7%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
>5th - ≤10th Percentile	-	0	0	0	0
>10th - ≤25th Percentile	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)

	Ustekinumab IV	Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
>25th - ≤50th Percentile	-	0	2 (66.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
>50th - ≤75th Percentile	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>75th - ≤90th Percentile	-	0	0	0	0
>90th - ≤95th Percentile	-	0	0	0	0
>95th Percentile	-	0	0	0	0
Height (cm)					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	128.9 (25.10)	155.3 (5.95)	142.1 (21.77)	142.1 (21.77)
Median	-	123.5	155.5	152.4	152.4
Range	-	(107; 156)	(149; 161)	(107; 161)	(107; 161)
IQ range	-	(107.0; 156.3)	(149.2; 161.1)	(123.5; 156.3)	(123.5; 156.3)
≤5th Percentile	-	2 (66.7%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
>5th - ≤10th Percentile	-	0	0	0	0
>10th - ≤25th Percentile	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>25th - ≤50th Percentile	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
>50th - ≤75th Percentile	-	0	0	0	0
>75th - ≤90th Percentile	-	0	0	0	0
>90th - ≤95th Percentile	-	0	0	0	0
>95th Percentile	-	0	0	0	0
Body mass index, kg/m^2					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	16.9 (5.65)	16.8 (0.12)	16.9 (3.58)	16.9 (3.58)
Median	-	14.1	16.8	16.8	16.8
Range	-	(13; 23)	(17; 17)	(13; 23)	(13; 23)
IQ range	-	(13.2; 23.5)	(16.8; 17.0)	(14.1; 17.0)	(14.1; 17.0)
Underweight <18.5	-	2 (66.7%)	3 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)
Normal 18.5-<25	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Overweight 25-<30	-	0	0	0	0
Obese ≥30	-	0	0	0	0
Weight Z score[a]					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	-0.54 (1.083)	-1.03 (0.701)	-0.79 (0.860)	-0.79 (0.860)
Median	-	-0.85	-1.32	-1.09	-1.09
Range	-	(-1.4; 0.7)	(-1.5; -0.2)	(-1.5; 0.7)	(-1.5; 0.7)
IQ range	-	(-1.42; 0.67)	(-1.55; -0.24)	(-1.42; -0.24)	(-1.42; -0.24)
Female					
N	0	1	1	2	2
Mean (SD)	-	0.67 (-)	-0.24 (-)	0.22 (0.640)	0.22 (0.640)
Median	-	0.67	-0.24	0.22	0.22
Range	-	(0.7; 0.7)	(-0.2; -0.2)	(-0.2; 0.7)	(-0.2; 0.7)
IQ range	-	(0.67; 0.67)	(-0.24; -0.24)	(-0.24; 0.67)	(-0.24; 0.67)
Male					
N	0	2	2	4	4
Mean (SD)	-	-1.14 (0.403)	-1.43 (0.164)	-1.29 (0.303)	-1.29 (0.303)
Median	-	-1.14	-1.43	-1.37	-1.37
Range	-	(-1.4; -0.9)	(-1.5; -1.3)	(-1.5; -0.9)	(-1.5; -0.9)
IQ range	-	(-1.42; -0.85)	(-1.55; -1.32)	(-1.49; -1.09)	(-1.49; -1.09)
Height Z score[a]					
N	0	3	3	6	6

		Ustekinumab IV			
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Mean (SD)	-	-0.93 (0.610)	-1.39 (1.703)	-1.16 (1.171)	-1.16 (1.171)
Median	-	-0.63	-1.93	-1.13	-1.13
Range	-	(-1.6; -0.5)	(-2.8; 0.5)	(-2.8; 0.5)	(-2.8; 0.5)
IQ range	-	(-1.63; -0.53)	(-2.75; 0.52)	(-1.93; -0.53)	(-1.93; -0.53)
≤-3	-	0	0	0	0
>-3 - ≤-2	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>-2 - ≤-1	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
>-1	-	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Female					
N	0	1	1	2	2
Mean (SD)	-	-0.63 (-)	0.52 (-)	-0.06 (0.817)	-0.06 (0.817)
Median	-	-0.63	0.52	-0.06	-0.06
Range	-	(-0.6; -0.6)	(0.5; 0.5)	(-0.6; 0.5)	(-0.6; 0.5)
IQ range	-	(-0.63; -0.63)	(0.52; 0.52)	(-0.63; 0.52)	(-0.63; 0.52)
Male					
N	0	2	2	4	4
Mean (SD)	-	-1.08 (0.782)	-2.34 (0.586)	-1.71 (0.920)	-1.71 (0.920)
Median	-	-1.08	-2.34	-1.78	-1.78
Range	-	(-1.6; -0.5)	(-2.8; -1.9)	(-2.8; -0.5)	(-2.8; -0.5)
IQ range	-	(-1.63; -0.53)	(-2.75; -1.93)	(-2.34; -1.08)	(-2.34; -1.08)
Body mass index Z score[a]					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	-0.36 (1.257)	-0.76 (0.187)	-0.56 (0.833)	-0.56 (0.833)
Median	-	-0.92	-0.84	-0.87	-0.87
Range	-	(-1.2; 1.1)	(-0.9; -0.5)	(-1.2; 1.1)	(-1.2; 1.1)
IQ range	-	(-1.24; 1.08)	(-0.89; -0.55)	(-0.92; -0.55)	(-0.92; -0.55)
≤-3	-	0	0	0	0
>-3 - ≤-2	-	0	0	0	0
>-2 - ≤-1	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>-1	-	2 (66.7%)	3 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)
Female					
N	0	1	1	2	2
Mean (SD)	-	1.08 (-)	-0.55 (-)	0.27 (1.147)	0.27 (1.147)
Median	-	1.08	-0.55	0.27	0.27
Range	-	(1.1; 1.1)	(-0.5; -0.5)	(-0.5; 1.1)	(-0.5; 1.1)
IQ range	-	(1.08; 1.08)	(-0.55; -0.55)	(-0.55; 1.08)	(-0.55; 1.08)
Male					
N	0	2	2	4	4
Mean (SD)	-	-1.08 (0.227)	-0.87 (0.039)	-0.97 (0.183)	-0.97 (0.183)
Median	-	-1.08	-0.87	-0.91	-0.91
Range	-	(-1.2; -0.9)	(-0.9; -0.8)	(-1.2; -0.8)	(-1.2; -0.8)
IQ range	-	(-1.24; -0.92)	(-0.89; -0.84)	(-1.08; -0.87)	(-1.08; -0.87)

[a] Age and sex-specific
Note: The percentile separator is the same as that used for the total treatment group in the overall study population.

[tsidem01ajpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsidem01ajpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.3-付録-4 Summary of Baseline CD Disease Characteristics - Japanese Subpopulation; Full Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab IV				
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Analysis set: Full	0	3	3	6	6
Age at diagnosis, years					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	7.4 (4.86)	10.9 (2.10)	9.1 (3.84)	9.1 (3.84)
Median	-	8.2	10.5	9.7	9.7
Range	-	(2; 12)	(9; 13)	(2; 13)	(2; 13)
IQ range	-	(2.2; 11.9)	(8.9; 13.1)	(8.2; 11.9)	(8.2; 11.9)
CD disease duration, years					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	2.0 (0.99)	3.5 (2.24)	2.7 (1.78)	2.7 (1.78)
Median	-	2.2	2.6	2.4	2.4
Range	-	(1; 3)	(2; 6)	(1; 6)	(1; 6)
IQ range	-	(0.9; 2.8)	(2.0; 6.1)	(2.0; 2.8)	(2.0; 2.8)
≤1 yr	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>1-<5 yrs	-	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
≥5 yrs	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Involved GI areas					
N	0	3	3	6	6
Ileum only	-	0	0	0	0
Colon only	-	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Ileum and colon	-	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
Proximal small intestine, stomach, and/or esophagus	-	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Perianal	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Extra intestinal manifestations					
N	0	3	3	6	6
Any extra intestinal manifestations	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Arthritis	-	0	0	0	0
Iritis/Uveitis	-	0	0	0	0
Erythema nodosum	-	0	0	0	0
Pyoderma gangrenosum	-	0	0	0	0
Aphthous stomatitis	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Anal fissure	-	0	2 (66.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Anal abscess	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Fever over 37.8[c] during the previous 7 days	-	0	0	0	0
Primary sclerosing cholangitis	-	0	0	0	0
PCDAI Score					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	33.33 (3.819)	39.17 (3.819)	36.25 (4.677)	36.25 (4.677)
Median	-	32.50	40.00	36.25	36.25
Range	-	(30.0; 37.5)	(35.0; 42.5)	(30.0; 42.5)	(30.0; 42.5)
IQ range	-	(30.00; 37.50)	(35.00; 42.50)	(32.50; 40.00)	(32.50; 40.00)
Not severe ≤ 40	-	3 (100.0%)	2 (66.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)
Severe >40	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
sPCDAI Score					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	41.7 (12.58)	36.7 (12.58)	39.2 (11.58)	39.2 (11.58)
Median	-	40.0	35.0	37.5	37.5
Range	-	(30; 55)	(25; 50)	(25; 55)	(25; 55)
IQ range	-	(30.0; 55.0)	(25.0; 50.0)	(30.0; 50.0)	(30.0; 50.0)
Moderate ≤ 40	-	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)

	Ustekinumab IV	Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Severe >40	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
CDAI Score					
N	0	2	2	4	4
Mean (SD)	-	287.57 (94.139)	301.00 (0.990)	294.28 (54.905)	294.28 (54.905)
Median	-	287.57	301.00	301.00	301.00
Range	-	(221.0; 354.1)	(300.3; 301.7)	(221.0; 354.1)	(221.0; 354.1)
IQ range	-	(221.00; 354.13)	(300.30; 301.70)	(260.65; 327.92)	(260.65; 327.92)
SES-CD Score					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	17.3 (3.79)	19.3 (6.81)	18.3 (5.05)	18.3 (5.05)
Median	-	19.0	17.0	18.0	18.0
Range	-	(13; 20)	(14; 27)	(13; 27)	(13; 27)
IQ range	-	(13.0; 20.0)	(14.0; 27.0)	(14.0; 20.0)	(14.0; 20.0)
Endoscopic disease severity per SES-CD score					
N	0	3	3	6	6
Inactive (0-2)	-	0	0	0	0
Mild (3-6)	-	0	0	0	0
Moderate (7-16)	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Severe (>16)	-	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
< 6 (or < 4 for ileal disease only)	-	0	0	0	0
≥ 6 (or ≥ 4 for ileal disease only)	-	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
SEMA-CD score					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	10.0 (2.00)	10.7 (5.51)	10.3 (3.72)	10.3 (3.72)
Median	-	10.0	11.0	10.5	10.5
Range	-	(8; 12)	(5; 16)	(5; 16)	(5; 16)
IQ range	-	(8.0; 12.0)	(5.0; 16.0)	(8.0; 12.0)	(8.0; 12.0)
Endoscopic disease severity per SEMA-CD score					
N	0	3	3	6	6
Inactive (0)	-	0	0	0	0
Minimal (1)	-	0	0	0	0
Mild (2-4)	-	0	0	0	0
Moderate (5-9)	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Severe disease (10)	-	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
IMPACT III					
N	0	1	3	4	4
Mean (SD)	-	127.0 (-)	102.3 (18.77)	108.5 (19.67)	108.5 (19.67)
Median	-	127.0	92.0	108.0	108.0
Range	-	(127; 127)	(91; 124)	(91; 127)	(91; 127)
IQ range	-	(127.0; 127.0)	(91.0; 124.0)	(91.5; 125.5)	(91.5; 125.5)
C-reactive protein (CRP), mg/L					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	21.70 (32.010)	7.83 (6.808)	14.77 (22.047)	14.77 (22.047)
Median	-	5.10	5.00	5.05	5.05
Range	-	(1.4; 58.6)	(2.9; 15.6)	(1.4; 58.6)	(1.4; 58.6)
IQ range	-	(1.40; 58.60)	(2.90; 15.60)	(2.90; 15.60)	(2.90; 15.60)
Abnormal CRP (>3 mg/L)	-	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)

	Ustekinumab IV				
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Fecal calprotectin concentrations, mg/kg					
N	0	3	2	5	5
Mean (SD)	-	3397.7 (3961.28)	1743.0 (5.66)	2735.8 (2944.02)	2735.8 (2944.02)
Median	-	1183.0	1743.0	1739.0	1739.0
Range	-	(1039; 7971)	(1739; 1747)	(1039; 7971)	(1039; 7971)
IQ range	-	(1039.0; 7971.0)	(1739.0; 1747.0)	(1183.0; 1747.0)	(1183.0; 1747.0)
Abnormal fecal calprotectin (>250 mg/kg)	-	3 (100.0%)	2 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)
Fecal lactoferrin concentrations, µg/g					
N	0	3	2	5	5
Mean (SD)	-	244.1 (147.61)	240.5 (43.57)	242.6 (106.64)	242.6 (106.64)
Median	-	230.7	240.5	230.7	230.7
Range	-	(104; 398)	(210; 271)	(104; 398)	(104; 398)
IQ range	-	(103.6; 397.9)	(209.7; 271.3)	(209.7; 271.3)	(209.7; 271.3)
Abnormal fecal lactoferrin (>7.24 µg/g)	-	3 (100.0%)	2 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)
Crohn's disease complications					
N	0	3	3	6	6
Intra-abdominal abscess	-	0	0	0	0
Sinus tracts/perforations	-	0	0	0	0
Fistula	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Stricturing complication of CD	-	0	0	0	0
Total or Sub-total colectomy	-	0	0	0	0
Partial bowel resection	-	0	0	0	0
Fistula					
N	0	3	3	6	6
Peri-anal	-	0	0	0	0
Rectovaginal	-	0	0	0	0
Other	-	0	0	0	0
None	-	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)

Key: IQ = interquartile
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem02ajpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsidem02ajpn.sas] 15APR2025, 03:54

表 2.7.3-付録-5 Summary of Corticosteroid and Immunomodulator Prior Failure Status - Japanese Subpopulation; Full Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab IV				
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Analysis set: Full	0	3	3	6	6
Subjects with inadequate response, intolerance, or dependence to corticosteroids and/or 6-MP/AZA/MTX	-	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Corticosteroids					
Subjects with inadequate response, intolerance or dependence to corticosteroids	-	0	0	0	0
Subjects with inadequate response	-	0	0	0	0
Subjects intolerant	-	0	0	0	0
Subjects dependent	-	0	0	0	0
Immunomodulators (AZA, 6-MP or MTX)					
Subjects with inadequate response or intolerance to immunomodulators (6-MP/AZA/MTX)	-	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Subjects with inadequate response	-	2 (66.7%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Subjects intolerant	-	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)

[tsicm10ajpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsicm10ajpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.3-付録-6 Summary of Demographics at Baseline Among Subjects Receiving Higher Induction Ustekinumab IV in CRD1001 and Subjects in CRD3004; Full Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Full Analysis Set	21	101
Age, years		
N	21	101
Mean (SD)	13.6 (2.62)	13.5 (2.73)
Median	13.0	14.0
Range	(7; 17)	(2; 17)
IQ range	(12.0; 16.0)	(12.0; 15.0)
≥2-<12 years	4 (19.0%)	20 (19.8%)
≥2-<6 years	0	2 (2.0%)
≥6-<12 years	4 (19.0%)	18 (17.8%)
≥12-<18 years	17 (81.0%)	81 (80.2%)
Sex		
N	21	101
Female	9 (42.9%)	41 (40.6%)
Male	12 (57.1%)	60 (59.4%)
Race		
N	21	101
American Indian or Alaska Native	0	0
Asian	0	9 (8.9%)
Black or African American	0	3 (3.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	17 (81.0%)	88 (87.1%)
Multiple	0	0
Other	0	0
Not reported	1 (4.8%)	1 (1.0%)
Unknown	3 (14.3%)	0
Ethnicity		
N	21	101
Hispanic or Latino	0	0
Not Hispanic or Latino	17 (81.0%)	100 (99.0%)
Not Reported	1 (4.8%)	1 (1.0%)
Unknown	3 (14.3%)	0
Weight, (kg)		
N	21	101
Mean (SD)	43.0 (13.67)	48.5 (16.03)
Median	42.6	47.2
Range	(21; 70)	(13; 88)
IQ range	(30.5; 50.5)	(39.0; 58.3)
<40 kg	8 (38.1%)	29 (28.7%)
<30 kg	5 (23.8%)	11 (10.9%)
≥30 - <40 kg	3 (14.3%)	18 (17.8%)
≥40 kg	13 (61.9%)	72 (71.3%)
≥40 - ≤55 kg	10 (47.6%)	40 (39.6%)
>55 - ≤85 kg	3 (14.3%)	31 (30.7%)
>85 kg	0	1 (1.0%)
Height (cm)		
N	21	101
Mean (SD)	156.2 (15.87)	159.5 (16.71)
Median	157.0	163.9
Range	(120; 183)	(90; 194)
IQ range	(149.0; 169.5)	(150.0; 169.0)
Body mass index, kg/m^2		

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
N	21	101
Mean (SD)	17.2 (3.75)	18.5 (3.58)
Median	16.0	17.5
Range	(13; 28)	(13; 30)
IQ range	(14.3; 19.6)	(15.8; 21.1)
Underweight <18.5	15 (71.4%)	57 (56.4%)
Normal 18.5-<25	5 (23.8%)	40 (39.6%)
Overweight 25-<30	1 (4.8%)	3 (3.0%)
Obese ≥30	0	1 (1.0%)
Weight Z score[a]		
N	19	101
Mean (SD)	-0.48 (1.293)	0.02 (1.059)
Median	-0.67	-0.18
Range	(-1.8; 3.6)	(-1.9; 4.5)
IQ range	(-1.46; -0.08)	(-0.72; 0.53)
Female		
N	9	41
Mean (SD)	-0.69 (0.892)	0.14 (0.773)
Median	-0.45	-0.10
Range	(-1.7; 0.8)	(-1.3; 2.9)
IQ range	(-1.62; -0.08)	(-0.39; 0.52)
Male		
N	10	60
Mean (SD)	-0.30 (1.599)	-0.05 (1.217)
Median	-0.71	-0.42
Range	(-1.8; 3.6)	(-1.9; 4.5)
IQ range	(-1.33; -0.13)	(-0.93; 0.54)
Height Z score[a]		
N	19	101
Mean (SD)	-0.49 (1.191)	0.27 (1.152)
Median	-0.78	0.37
Range	(-2.8; 1.9)	(-2.8; 2.6)
IQ range	(-1.24; 0.56)	(-0.60; 1.05)
Female		
N	9	41
Mean (SD)	-0.64 (1.304)	0.46 (1.001)
Median	-0.84	0.68
Range	(-2.8; 1.9)	(-2.5; 2.0)
IQ range	(-1.18; -0.29)	(0.07; 1.09)
Male		
N	10	60
Mean (SD)	-0.36 (1.134)	0.14 (1.237)
Median	-0.51	0.21
Range	(-1.9; 1.3)	(-2.8; 2.6)
IQ range	(-1.24; 0.64)	(-0.70; 0.94)
Body mass index Z score[a]		
N	19	101
Mean (SD)	-0.44 (1.295)	-0.17 (0.963)
Median	-0.67	-0.46
Range	(-1.7; 3.9)	(-1.7; 4.1)
IQ range	(-1.49; 0.03)	(-0.84; 0.35)
Female		
N	9	41
Mean (SD)	-0.62 (0.747)	-0.07 (0.771)
Median	-0.20	-0.31
Range	(-1.6; 0.2)	(-1.2; 2.6)
IQ range	(-1.23; 0.03)	(-0.62; 0.35)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Male		
N	10	60
Mean (SD)	-0.28 (1.673)	-0.24 (1.076)
Median	-0.70	-0.52
Range	(-1.7; 3.9)	(-1.7; 4.1)
IQ range	(-1.53; -0.07)	(-0.99; 0.37)

Key: IQ = interquartile.
[a] Age and sex-specific.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01a.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tsidem01a.sas] 06MAY2025, 22:26

表 2.7.3-付録-7 Summary of Demographics at Baseline Among Subjects in CRD1001 and Subjects in CRD3004; Full Clinical Responder Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab		
	q8w		q12w
	CRD1001	CRD3004	CRD3004
Analysis set: Full Clinical Responder	22	41	44
Age, years			
N	22	41	44
Mean (SD)	13.4 (2.77)	13.5 (2.78)	13.6 (2.97)
Median	13.5	14.0	14.0
Range	(7; 17)	(2; 17)	(5; 17)
IQ range	(11.0; 16.0)	(12.0; 15.0)	(12.0; 16.0)
≥2-<12 years	6 (27.3%)	6 (14.6%)	11 (25.0%)
≥2-<6 years	0	1 (2.4%)	1 (2.3%)
≥6-<12 years	6 (27.3%)	5 (12.2%)	10 (22.7%)
≥12-<18 years	16 (72.7%)	35 (85.4%)	33 (75.0%)
Sex			
N	22	41	44
Female	12 (54.5%)	14 (34.1%)	19 (43.2%)
Male	10 (45.5%)	27 (65.9%)	25 (56.8%)
Race			
N	22	41	44
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	3 (7.3%)	3 (6.8%)
Black or African American	0	1 (2.4%)	2 (4.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	19 (86.4%)	37 (90.2%)	39 (88.6%)
Multiple	1 (4.5%)	0	0
Other	0	0	0
Not reported	2 (9.1%)	0	0
Unknown	0	0	0
Ethnicity			
N	22	41	44
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	20 (90.9%)	41 (100.0%)	44 (100.0%)
Not Reported	2 (9.1%)	0	0
Unknown	0	0	0
Weight, (kg)			
N	22	41	44
Mean (SD)	42.5 (12.39)	49.9 (15.25)	49.6 (17.31)
Median	42.2	51.0	47.4
Range	(21; 70)	(13; 85)	(16; 88)
IQ range	(34.3; 50.1)	(39.7; 59.0)	(41.2; 62.1)
<40 kg	10 (45.5%)	11 (26.8%)	10 (22.7%)
<30 kg	3 (13.6%)	3 (7.3%)	6 (13.6%)
≥30 - <40 kg	7 (31.8%)	8 (19.5%)	4 (9.1%)
≥40 kg	12 (54.5%)	30 (73.2%)	34 (77.3%)
≥40 - ≤55 kg	9 (40.9%)	14 (34.1%)	21 (47.7%)
>55 - ≤85 kg	3 (13.6%)	16 (39.0%)	12 (27.3%)
>85 kg	0	0	1 (2.3%)
Height (cm)			
N	22	41	44
Mean (SD)	153.5 (15.61)	159.7 (16.34)	161.2 (18.04)
Median	155.8	164.5	164.5
Range	(120; 175)	(90; 180)	(107; 194)

	Ustekinumab		
	q8w		q12w
	CRD1001	CRD3004	CRD3004
IQ range	(141.3; 167.0)	(155.5; 169.0)	(151.5; 171.8)
Body mass index, kg/m^2			
N	22	41	44
Mean (SD)	17.7 (2.96)	19.1 (3.62)	18.4 (3.55)
Median	17.2	18.7	17.4
Range	(13; 23)	(14; 30)	(14; 29)
IQ range	(15.4; 19.6)	(16.2; 21.2)	(15.8; 21.4)
Underweight <18.5	15 (68.2%)	18 (43.9%)	27 (61.4%)
Normal 18.5-<25	7 (31.8%)	21 (51.2%)	16 (36.4%)
Overweight 25-<30	0	1 (2.4%)	1 (2.3%)
Obese ≥30	0	1 (2.4%)	0
Weight Z score[a]			
N	21	41	44
Mean (SD)	-0.51 (0.922)	0.14 (1.239)	0.08 (0.888)
Median	-0.48	0.01	-0.17
Range	(-1.8; 1.3)	(-1.5; 4.5)	(-1.3; 2.9)
IQ range	(-1.31; -0.01)	(-0.73; 0.85)	(-0.53; 0.52)
Female			
N	12	14	19
Mean (SD)	-0.32 (0.918)	0.29 (0.615)	0.07 (0.858)
Median	-0.30	0.32	-0.18
Range	(-1.7; 1.3)	(-0.7; 1.1)	(-0.8; 2.9)
IQ range	(-0.97; 0.25)	(-0.10; 0.85)	(-0.40; 0.12)
Male			
N	9	27	25
Mean (SD)	-0.76 (0.916)	0.07 (1.469)	0.08 (0.928)
Median	-0.89	-0.48	0.19
Range	(-1.8; 1.2)	(-1.5; 4.5)	(-1.3; 2.3)
IQ range	(-1.33; -0.48)	(-1.06; 1.01)	(-0.75; 0.55)
Height Z score[a]			
N	21	41	44
Mean (SD)	-0.62 (1.098)	0.19 (1.204)	0.52 (1.012)
Median	-0.83	0.37	0.65
Range	(-2.5; 1.9)	(-2.8; 2.6)	(-1.4; 2.6)
IQ range	(-1.24; 0.15)	(-0.65; 1.02)	(-0.32; 1.14)
Female			
N	12	14	19
Mean (SD)	-0.52 (1.264)	0.76 (0.892)	0.37 (0.975)
Median	-0.43	0.78	0.63
Range	(-2.5; 1.9)	(-1.2; 2.0)	(-1.4; 1.8)
IQ range	(-1.50; 0.20)	(0.26; 1.54)	(-0.40; 1.12)
Male			
N	9	27	25
Mean (SD)	-0.76 (0.882)	-0.11 (1.252)	0.64 (1.044)
Median	-0.83	-0.10	0.68
Range	(-1.9; 0.6)	(-2.8; 2.6)	(-1.1; 2.6)
IQ range	(-1.24; -0.47)	(-0.82; 0.85)	(-0.25; 1.14)
Body mass index Z score[a]			
N	21	41	44
Mean (SD)	-0.37 (0.893)	0.01 (1.128)	-0.23 (0.812)
Median	-0.53	-0.31	-0.47
Range	(-1.6; 1.9)	(-1.3; 4.1)	(-1.7; 2.6)
IQ range	(-1.01; 0.07)	(-0.84; 0.52)	(-0.77; 0.27)
Female			
N	12	14	19
Mean (SD)	-0.12 (0.891)	-0.04 (0.570)	-0.09 (0.892)

	Ustekinumab		
	q8w		q12w
	CRD1001	CRD3004	CRD3004
Median	-0.04	0.13	-0.46
Range	(-1.5; 1.9)	(-1.2; 1.0)	(-1.1; 2.6)
IQ range	(-0.68; 0.31)	(-0.51; 0.43)	(-0.63; 0.35)
Male			
N	9	27	25
Mean (SD)	-0.70 (0.828)	0.04 (1.339)	-0.33 (0.748)
Median	-0.73	-0.50	-0.48
Range	(-1.6; 1.1)	(-1.3; 4.1)	(-1.7; 1.3)
IQ range	(-1.28; -0.53)	(-1.05; 0.88)	(-0.83; 0.16)

Key: IQ = interquartile.
[a] Age and sex-specific.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01b.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tsidem01b.sas] 06MAY2025, 22:26

表 2.7.3-付録-8 Summary of Baseline Crohn's disease Characteristics Among Subjects Receiving Higher Induction Ustekinumab IV in CRD1001 and Subjects in CRD3004; Full Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Full Analysis Set	21	101
Age at diagnosis, years		
N	21	101
Mean (SD)	8.8 (4.06)	10.9 (3.25)
Median	8.3	11.3
Range	(1; 17)	(1; 17)
IQ range	(6.7; 10.7)	(8.8; 13.1)
CD disease duration, years		
N	21	101
Mean (SD)	4.9 (3.41)	2.6 (2.24)
Median	3.5	2.0
Range	(0; 12)	(0; 13)
IQ range	(2.1; 7.8)	(1.0; 4.1)
≤1 yr	1 (4.8%)	28 (27.7%)
>1-<5 yrs	11 (52.4%)	57 (56.4%)
≥5 yrs	9 (42.9%)	16 (15.8%)
Involved GI areas		
N	20	99
Ileum only	1 (5.0%)	11 (11.1%)
Colon only	6 (30.0%)	18 (18.2%)
Ileum and colon	13 (65.0%)	58 (58.6%)
Proximal small intestine, stomach, and/or esophagus	10 (50.0%)	39 (39.4%)
Perianal	6 (30.0%)	33 (33.3%)
Extra intestinal manifestations		
N	21	101
Any extra intestinal manifestations	9 (42.9%)	59 (58.4%)
Arthritis	0	29 (28.7%)
Iritis/Uveitis	0	0
Erythema nodosum	0	7 (6.9%)
Pyoderma gangrenosum	0	0
Aphthous stomatitis	0	24 (23.8%)
Anal fissure, fistula or abscess	3 (14.3%)	19 (18.8%)
Fever over 37.8°C during the previous 7 days	6 (28.6%)	0
Primary sclerosiing cholangitis	0	1 (1.0%)
PCDAI Score		
N	20	101
Mean (SD)	41.63 (10.107)	41.16 (7.620)
Median	42.50	40.00
Range	(17.5; 57.5)	(20.0; 62.5)
IQ range	(36.25; 48.75)	(35.00; 45.00)
Remission or mild ≤30	3 (15.0%)	5 (5.0%)
Moderate >30-≤40	5 (25.0%)	52 (51.5%)
Severe >40	12 (60.0%)	44 (43.6%)
SES-CD Score		
N	21	100
Mean (SD)	14.9 (9.86)	12.6 (7.14)
Median	14.0	12.0
Range	(0; 37)	(0; 34)
IQ range	(11.0; 17.0)	(6.5; 18.5)
Endoscopic disease severity per SES-CD score		

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
N	21	100
Inactive (0-2)	3 (14.3%)	2 (2.0%)
Mild (3-6)	1 (4.8%)	23 (23.0%)
Moderate (7-16)	11 (52.4%)	44 (44.0%)
Severe (>16)	6 (28.6%)	31 (31.0%)
IMPACT III (35-175)		
N	17	77
Mean (SD)	105.5 (11.92)	101.7 (23.89)
Median	102.0	101.0
Range	(87; 128)	(40; 143)
IQ range	(98.0; 114.0)	(84.0; 123.0)
C-reactive protein (CRP), mg/L		
N	21	101
Mean (SD)	20.12 (29.980)	19.20 (25.787)
Median	8.00	8.30
Range	(0.1; 112.0)	(0.1; 121.6)
IQ range	(2.11; 22.00)	(2.20; 27.50)
Abnormal CRP (>3 mg/L)	14 (66.7%)	72 (71.3%)
Fecal calprotectin concentrations, mg/kg		
N	20	99
Mean (SD)	2561.5 (3354.87)	2765.7 (3121.24)
Median	1672.5	1859.0
Range	(93; 15365)	(15; 21573)
IQ range	(758.5; 2864.5)	(1183.0; 2976.0)
Abnormal fecal calprotectin (>250 mg/kg)	17 (85.0%)	92 (92.9%)
Fecal lactoferrin concentrations, µg/g		
N	21	88
Mean (SD)	236.0 (229.40)	309.0 (267.98)
Median	128.7	248.4
Range	(16; 721)	(1; 1000)
IQ range	(66.0; 290.9)	(117.5; 394.2)
Abnormal fecal lactoferrin (>7.24 µg/g)	21 (100.0%)	84 (95.5%)
Crohn's disease complications		
N	21	101
Intra-abdominal abscess	0	2 (2.0%)
Sinus tracts/perforations	0	0
Fistula	5 (23.8%)	14 (13.9%)
Stricturing complication of CD	1 (4.8%)	4 (4.0%)
Total or Sub-total colectomy	1 (4.8%)	0
Partial bowel resection	1 (4.8%)	0
Fistula		
N	21	101
Any open or draining fistula	1 (4.8%)	7 (6.9%)
Location of open or draining fistula		
Perianal	1 (4.8%)	7 (6.9%)
Rectovaginal	0	0
Other	0	0

Key: IQ = interquartile.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem02a.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tsidem02a.sas] 08APR2025, 01:53

表 2.7.3-付録-9 Summary of Baseline Crohn's disease Characteristics Among Subjects in CRD1001 and Subjects in CRD3004; Full Clinical Responder Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab		
	q8w		q12w
	CRD1001	CRD3004	CRD3004
Analysis set: Full Clinical Responder	22	41	44
Age at diagnosis, years			
N	22	41	44
Mean (SD)	8.1 (3.98)	11.0 (3.04)	10.8 (3.70)
Median	8.3	11.5	10.7
Range	(1; 15)	(1; 17)	(1; 17)
IQ range	(5.3; 11.1)	(8.9; 12.9)	(8.3; 13.7)
CD disease duration, years			
N	22	41	44
Mean (SD)	5.4 (3.51)	2.6 (1.95)	2.8 (2.57)
Median	5.3	2.1	2.2
Range	(1; 12)	(0; 7)	(0; 13)
IQ range	(2.1; 7.8)	(0.8; 4.1)	(0.9; 4.2)
≤1 yr	2 (9.1%)	11 (26.8%)	13 (29.5%)
>1-<5 yrs	9 (40.9%)	23 (56.1%)	25 (56.8%)
≥5 yrs	11 (50.0%)	7 (17.1%)	6 (13.6%)
Involved GI areas			
N	22	41	42
Ileum only	2 (9.1%)	5 (12.2%)	4 (9.5%)
Colon only	9 (40.9%)	7 (17.1%)	8 (19.0%)
Ileum and colon	11 (50.0%)	25 (61.0%)	23 (54.8%)
Proximal small intestine, stomach, and/or esophagus	12 (54.5%)	18 (43.9%)	16 (38.1%)
Perianal	5 (22.7%)	15 (36.6%)	12 (28.6%)
Extra intestinal manifestations			
N	22	41	44
Any extra intestinal manifestations	7 (31.8%)	21 (51.2%)	28 (63.6%)
Arthritis	0	14 (34.1%)	12 (27.3%)
Iritis/Uveitis	0	0	0
Erythema nodosum	0	3 (7.3%)	3 (6.8%)
Pyoderma gangrenosum	0	0	0
Aphthous stomatitis	0	10 (24.4%)	9 (20.5%)
Anal fissure, fistula or abscess	2 (9.1%)	7 (17.1%)	7 (15.9%)
Fever over 37.8°C during the previous 7 days	5 (22.7%)	0	0
Primary sclerosiing cholangitis	0	0	1 (2.3%)
PCDAI Score			
N	22	41	44
Mean (SD)	39.20 (10.304)	41.46 (7.352)	41.88 (7.570)
Median	41.25	40.00	40.00
Range	(12.5; 52.5)	(30.0; 60.0)	(25.0; 62.5)
IQ range	(37.50; 45.00)	(35.00; 45.00)	(36.25; 47.50)
Remission or mild ≤30	4 (18.2%)	1 (2.4%)	1 (2.3%)
Moderate >30-≤40	7 (31.8%)	21 (51.2%)	24 (54.5%)
Severe >40	11 (50.0%)	19 (46.3%)	19 (43.2%)
SES-CD Score			
N	22	41	43
Mean (SD)	14.5 (10.84)	12.7 (8.11)	11.9 (6.24)
Median	14.0	12.0	11.0
Range	(0; 37)	(0; 34)	(3; 26)
IQ range	(4.0; 19.0)	(6.0; 19.0)	(7.0; 18.0)
Endoscopic disease severity per SES-CD score			

	Ustekinumab		
	q8w		q12w
	CRD1001	CRD3004	CRD3004
N	22	41	43
Inactive (0-2)	2 (9.1%)	1 (2.4%)	0
Mild (3-6)	5 (22.7%)	12 (29.3%)	9 (20.9%)
Moderate (7-16)	7 (31.8%)	14 (34.1%)	23 (53.5%)
Severe (>16)	8 (36.4%)	14 (34.1%)	11 (25.6%)
IMPACT III (35-175)			
N	18	31	32
Mean (SD)	110.0 (14.34)	100.0 (24.41)	103.3 (25.46)
Median	109.0	99.0	102.5
Range	(90; 136)	(53; 142)	(40; 143)
IQ range	(98.0; 124.0)	(80.0; 123.0)	(87.0; 123.0)
C-reactive protein (CRP), mg/L			
N	22	41	44
Mean (SD)	15.92 (17.075)	19.52 (26.658)	19.53 (27.170)
Median	12.58	10.50	8.70
Range	(0.1; 67.0)	(0.1; 121.6)	(0.1; 104.8)
IQ range	(2.36; 22.00)	(2.20; 17.00)	(1.90; 23.45)
Abnormal CRP (>3 mg/L)	15 (68.2%)	29 (70.7%)	32 (72.7%)
Fecal calprotectin concentrations, mg/kg			
N	22	39	44
Mean (SD)	5186.9 (8170.67)	3009.9 (3855.77)	2511.4 (2438.38)
Median	2771.0	2123.0	1829.5
Range	(93; 36000)	(15; 21573)	(48; 11454)
IQ range	(1102.0; 5570.0)	(966.0; 3385.0)	(1411.5; 2672.0)
Abnormal fecal calprotectin (>250 mg/kg)	20 (90.9%)	35 (89.7%)	42 (95.5%)
Fecal lactoferrin concentrations, µg/g			
N	22	35	39
Mean (SD)	298.6 (251.27)	295.5 (266.31)	276.0 (255.23)
Median	228.4	222.1	191.6
Range	(25; 1000)	(5; 1000)	(1; 1000)
IQ range	(142.7; 375.6)	(94.8; 390.4)	(113.7; 353.0)
Abnormal fecal lactoferrin (>7.24 µg/g)	22 (100.0%)	34 (97.1%)	36 (92.3%)
Crohn's disease complications			
N	22	41	44
Intra-abdominal abscess	0	0	1 (2.3%)
Sinus tracts/perforations	0	0	0
Fistula	3 (13.6%)	6 (14.6%)	5 (11.4%)
Stricturing complication of CD	1 (4.5%)	2 (4.9%)	1 (2.3%)
Total or Sub-total colectomy	0	0	0
Partial bowel resection	0	0	0
Fistula			
N	22	41	44
Any open or draining fistula	0	2 (4.9%)	2 (4.5%)
Location of open or draining fistula			
Perianal	0	2 (4.9%)	2 (4.5%)
Rectovaginal	0	0	0
Other	0	0	0

Key: IQ = interquartile.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem02b.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tsidem02b.sas] 08APR2025, 01:53

目次

2.7.4 臨床的安全性 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小児クローン病の臨床試験 9
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた成人クローン病の臨床試験 14
2.7.4.1.1.3 解析方法 15
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.2.1 小児クローン病患者に対する曝露（CRD3004 試験，CRD1001 試験） 18
2.7.4.1.2.2 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験） 19
2.7.4.1.2.3 成人クローン病患者に対する曝露 19
2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.1.3.1 小児クローン病を対象とした臨床試験（CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験） 20
2.7.4.1.3.2 成人クローン病を対象とした臨床試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験） 23
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 小児クローン病を対象とした臨床試験での有害事象の解析 24
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 24
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 28
2.7.4.2.1.3 死亡 30
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 30
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 32
2.7.4.2.1.6 発現時期別の有害事象（CRD3004 試験） 35
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 35
2.7.4.2.1.8 注目すべき有害事象 37
2.7.4.2.1.9 日本人集団の安全性の結果（CRD3004 試験） 39
2.7.4.2.1.10 個別有害事象の文章による説明 42
2.7.4.2.2 小児及び成人のクローン病の臨床試験での安全性データの記述的な比較 42
2.7.4.2.2.1 導入期 42
2.7.4.2.2.2 維持期 44
2.7.4.2.2.3 長期継続投与期 46
2.7.4.2.2.4 100 人年あたりの発現件数 48
2.7.4.2.3 補足的な安全性データ 49
2.7.4.2.3.1 CRD3004 試験の曝露量最適化サブスタディ 49
2.7.4.2.3.2 CRD3004 試験の Week I-0 から安全性の追跡調査のための最終来院までの安全性 51

2.7.4.3 臨床検査値の評価 52
2.7.4.3.1 血液学的検査 52
2.7.4.3.2 血液生化学検査 53
2.7.4.4 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 57
2.7.4.4.1 身体所見及び成長 57
2.7.4.4.2 血中濃度及び安全性の関連性 58
2.7.4.4.3 抗ウステキヌマブ抗体及び安全性への影響の評価 58
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 58
2.7.4.5.1 内因性要因 58
2.7.4.5.1.1 ベースライン時の人口統計学的特性（性別，年齢及び体重） 58
2.7.4.5.2 外因性要因 60
2.7.4.5.2.1 Biologic failure status 60
2.7.4.5.3 薬物相互作用 62
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 62
2.7.4.5.5 過量投与 62
2.7.4.5.6 薬物乱用 62
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 62
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 62
2.7.4.6 市販後データ 62
2.7.4.7 参考文献 63
2.7.4.8 付録 64

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）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
BMI	body mass index
CD	Crohn’s Disease（クローン病）
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index
COVID-19	Coronavirus (Disease) 2019（新型コロナウイルス感染症）
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
DBL	database lock（データベースロック）
E-R	exposure-response（曝露-反応）
I-	Induction (eg, Week I-0 is induction Week 0)
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	intravenous（静脈内）
M-	Maintenance (eg, Week M-44 is Maintenance Week 44)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PCDAI	Pediatric Crohn’s Disease Activity Index
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PsA	psoriatic arthritis（乾癬性関節炎）
PT	preferred term（基本語）
q4w	every 4 weeks（4 週ごと）
q8w	every 8 weeks（8 週ごと）
q12w	every 12 weeks（12 週ごと）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SES-CD	Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease
SOC	system organ class（器官別大分類）
TNF	tumor necrosis factor （腫瘍壊死因子）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）
ULN	upper limit of normal（正常値上限）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では，2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象としたウステキヌマブ（以下，本薬）の長期投与も含めた安全性を示す。疾患の病態生理及び予想される治療効果の類似性に基づき，成人 CD 患者での本薬の安全性データを小児 CD 患者に外挿することが可能とした（ICH E11A，ICH E11(R1)）。

以下の小児 CD 患者を対象とした臨床試験の安全性データを用いて要約した。

- CNTO1275CRD3004 試験（以下，CRD3004 試験）：第 3 相，国際共同試験
- CNTO1275CRD1001 試験（以下，CRD1001 試験）：第 1 相，PK，海外試験
- CNTO1275ISD3001 試験（以下，ISD3001 試験）（実施中）：小児患者を対象とした長期継続投与バスケット試験。本試験には，CRD3004 試験，CRD1001 試験，CNTO1275PUC3001 試験（小児 UC 患者を対象とした試験），又は CNTO1275JPA3001 試験（小児の活動性若年性 PsA 患者を対象とした試験）を完了した被験者が組み入れられた。本概要では，CRD3004 試験及び CRD1001 試験から移行した被験者の結果のみを示す。

さらに，小児 CD 患者と成人 CD 患者の安全性プロファイルの一貫性を確認するため，以下の成人 CD 患者を対象とした国際共同第 3 相試験の安全性データを用いた。

- CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）：導入試験
- CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験）：導入試験
- CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）：維持試験

本概要では，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン（脈拍数及び血圧）及び身体所見（体重及び身長）により安全性を評価した。特定の有害事象及び注目すべき有害事象は，追跡調査期間の差を調整するため，100 人年あたりの発現件数を用いて評価した。

安全性評価に用いた小児 CD 患者を対象とした主な試験（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）の概要を表 2.7.4-1 に示す。その他の安全性評価に用いた試験（ISD3001 試験及び成人 CD 患者を対象とした試験）の概要を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-1 小児 CD の安全性評価に用いた主な臨床試験の概要

試験番号 試験デザイン 試験の進行状況	試験対象集団及び主要評価項目	投与期間	被験者数
小児 CD 患者を対象とした試験			
CRD3004 試験 非盲検での IV 導入投与，及びランダム化，二重盲検，並行群間 2 群比較，SC 維持投与を評価する第 3 相，多施設共同試験 Week M-8 までに clinical response が認められず，ウステキヌマブの曝露が低い被験者，又は全レスポンダーのうち Week M-8 以降に効果減弱が認められ，ウステキヌマブの曝露が低い被験者は，曝露量最適化サブスタディに移行可能とした。 完了	中等症から重症の活動期 CD（PCDAI スコアが 30 ポイント超）を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者 Week I-8 の clinical remission（PCDAI スコアによる評価）	導入期：Week I-0～Week I-8 維持期：Week M-0～Week M-44	治験薬を投与された被験者：101 例（日本人：6 例，以下同様） · q12w 投与：49 例（3 例） · q8w 投与：48 例（3 例） · q12w 又は q8w 投与→q4w 投与（サブスタディ）：26 例（1 例）

試験番号 試験デザイン 試験の進行状況	試験対象集団及び主要評価項目	投与期間	被験者数
CRD1001 試験 本薬の IV 導入投与後に本薬の非盲検 SC 維持投与を評価する第 1 相，ランダム化，二重盲検，多施設共同，PK 試験 完了	中等症から重症の活動期 CD（PCDAI スコアが 30 ポイント超）を有する小児患者（米国では 2 歳以上 18 歳未満，米国以外では 6 歳以上 18 歳未満） 有効性の主要評価項目は設定せず，正式な仮説検定は行われなかった。	導入期：Week 0～Week 8 維持期：Week 8～Week 16 長期継続投与期：Week 16～Week 268 本項では，CRD3004 試験のデザインにあわせるため，CRD1001 試験の維持期を再定義し，Week 8 から Week 48 を維持期とし，Week 48 以降を長期継続投与期とした。	ランダム化された被験者：44 例（うち 34 例が長期継続投与期に移行）

CD＝クローン病，I＝導入，IV＝静脈内，M＝維持，PCDAI＝Pediatric Crohn's Disease Activity Index，PK＝薬物動態，q4w＝4 週ごと，q8w＝8 週ごと，q12w＝12 週ごと，SC＝皮下
Source: 5.3.5.1.1/CSR，5.3.3.2.1-1/CSR，5.3.3.2.1-2/CSR

表 2.7.4-2 その他の安全性評価に用いた試験

試験番号 試験デザイン 試験の進行状況	試験対象集団及び主要評価項目	投与期間	被験者数
小児 CD 患者を対象とした試験			
ISD3001 試験 本薬の SC 投与による第 3 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与バスケット試験 実施中	本薬の臨床試験に参加した 2 歳以上 18 歳未満の小児患者 安全性評価項目：有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，注目すべき有害事象（適応症ごとに定義），臨床検査値，注射部位反応及び効果減弱に伴う併用薬の追加投与等の長期安全性データ 有効性の評価項目は設定しなかった。	非盲検の先行試験から ISD3001 試験に移行した被験者は，先行試験の投与レジメンを継続した。 盲検の先行試験から ISD3001 試験に移行した被験者は，先行試験の投与レジメンにかかわらず，本薬を q8w で投与した。盲検解除後，先行試験の投与レジメン及び臨床的判断に基づき，治験担当医師による投与間隔の変更が許容された。 CRD3004 試験の曝露量最適化サブスタディで盲検解除された被験者及び主試験で用量調節された被験者は，適切に q8w 又は q4w の投与を継続した。	本概要ではデータカットオフ時点（2024 年 11 月 18 日）での以下の被験者のデータを含めた。 CRD1001 試験からの移行：6 例 CRD3004 試験からの移行：66 例
成人 CD 患者を対象とした試験			
CRD3001 試験 本薬の IV 投与による導入療法を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験 完了	抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期 CD を有する 18 歳以上の患者 主要評価項目： Week 6 の clinical response（CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少。ベースライン時の CDAI スコアが 220 ポイント以上 248	Week 0～Week 8 Week 8 に適格と判断された被験者は CRD3003 試験に移行可能とした。	ランダム化された被験者：741 例（日本人：56 例，以下同様） 安全性解析対象集団[a]：740 例（56 例） · プラセボ投与：245 例（18 例） · 本薬 130 mg 投与：246 例（19 例） · 本薬～6 mg/kg 投与：249 例（19 例）

試験番号 試験デザイン 試験の進行状況	試験対象集団及び主要評価項目	投与期間	被験者数
	ポイント以下の被験者は，CDAI スコアが 150 ポイント未満）		本薬を投与された被験者（本概要で安全性解析に用いた被験者）：495 例（38 例）
CRD3002 試験 本薬の IV 投与による導入療法を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験 完了	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 CD を有する 18 歳以上の患者 主要評価項目： Week 6 の clinical response（CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少。ベースライン時の CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者は，CDAI スコアが 150 ポイント未満）	Week 0～Week 8 Week 8 に適格と判断された被験者は CRD3003 試験に移行可能とした。	ランダム化された被験者：628 例（日本人：26 例，以下同様） 安全性解析対象集団[a]：627 例（26 例） ・ プラセボ投与：208 例（9 例） ・ 本薬 130 mg 投与：212 例（8 例） ・ 本薬～6 mg/kg 投与：207 例（9 例） 本薬を投与された被験者（本概要で安全性解析に用いた被験者）：419 例（17 例）
CRD3003 試験 本薬の SC 投与による維持療法を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験 完了	CRD3001 試験又は CRD3002 試験で，本薬の IV 投与により Week 8 に clinical response が認められた中等症から重症の活動期 CD を有する 18 歳以上の患者 主要評価項目：Week 44 の clinical remission（CDAI スコアが 150 ポイント未満）	維持期：Week M-0（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の Week 8）～Week M-44 長期継続投与期：Week M-44～Week M-272	組み入れられた被験者：1281 例 ランダム化された被験者（Week M-44）：397 例（日本人：21 例，以下同様） ランダム化され，本薬を投与された被験者（本概要で維持期の安全性解析に用いた被験者）：263 例（17 例）

CD＝クローン病，CDAI＝Crohn's Disease Activity Index，IV＝静脈内，M＝維持，q4w＝4 週ごと，q8w＝8 週ごと，q12w＝12 週ごと，SC＝皮下，TNF＝腫瘍壊死因子

a. 安全性解析対象集団を以下のとおり定義した。
CRD3001 試験及び CRD3002 試験：ランダム化され，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与された被験者（試験中断前に組み入れた被験者を除外した）

Source: 5.3.5.4.2/ISD3001 Safety report，5.3.5.1.2/CSR，5.3.5.1.3/CSR，5.3.5.1.4-1/CSR

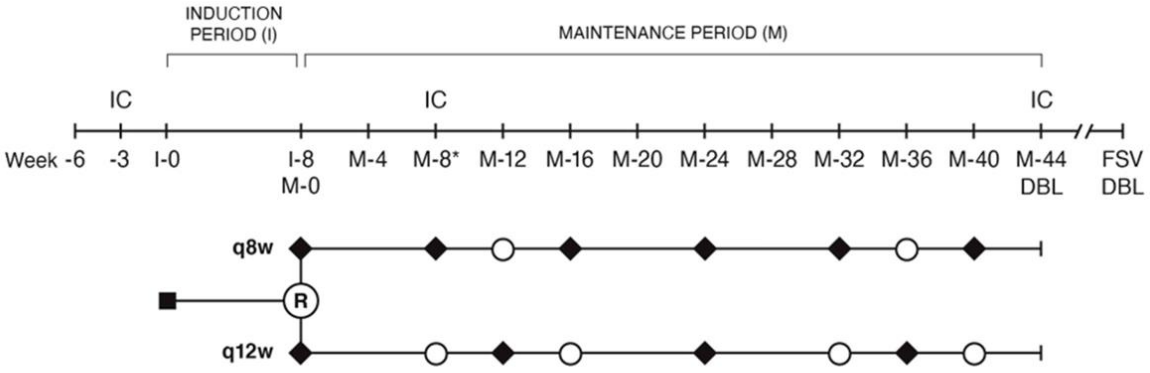
EDMS-RIM-1403265
2.0,CURRENT,Latest Approved

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた小児クローン病の臨床試験

(1) 前向き介入試験

1) CRD3004 試験

CRD3004 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とし，本薬の有効性，安全性及び PK を検討する国際共同第 3 相試験であった。本試験は，非盲検で本薬を単回 IV 投与する導入期（Week I-0～Week I-8），その後にランダム化，二重盲検で本薬を SC 投与する維持期（Week M-0～Week M-44）から構成された。CRD3004 試験の試験デザインの概要を図 2.7.4-1 に示す。生物学的製剤（抗 TNF 薬又はベドリズマブ）及び／又は既存治療（コルチコステロイドの IV 投与若しくは経口投与，免疫調節薬である 6-MP，AZA 及び MTX）に効果不十分及び／又は忍容性のない，又はコルチコステロイドに依存性があった被験者が組み入れられた。



■ = Intravenous ustekinumab: 250 mg/m² IV for participants with <40 kg body weight; 260 mg IV for participants with ≥40 kg to ≤55 kg body weight; 390 mg IV for participants with >55 kg to ≤85 kg body weight; 520 mg IV for participants with >85 kg body weight.

◆ = Subcutaneous ustekinumab: 90 mg for participants with ≥40 kg body weight; 60 mg/m² for participants with <40 kg body weight.

○ = SC Placebo

DBL = Database Lock　FSV = Final Safety Visit　IC = Ileocolonoscopy　R = Randomization

*** Nonresponders at Week M-8:**

1. If Week M-8 ustekinumab trough concentration is low, option to enter substudy.
   - If choose not to enter substudy, must withdraw study intervention with approximately 20 week safety follow-up.
2. If Week M-8 ustekinumab trough concentration is not low, must withdraw study intervention with approximately 20 week safety follow-up.

5.3.5.1.1/PRT/Fig 1

図 2.7.4-1 試験デザインの概要（CRD3004 試験）

試験集団の定義

- 導入レスポンダー：Week I-8 に clinical response が認められた被験者。PCDAI スコアがベースラインから 12.5 ポイント以上減少し，かつ PCDAI 合計スコアが 30 ポイント以下を，clinical response が認められたと定義した。
- 導入ノンレスポンダー：Week I-8 に clinical response が認められなかった被験者
- 遅発レスポンダー：導入ノンレスポンダーのうち，本薬の単回 SC 投与後，Week M-8 に clinical response が認められた被験者
- 全レスポンダー：導入レスポンダー及び遅発レスポンダーの併合

被験者数

計 101 例が組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された。

用法及び用量

8 週間の導入期（Week I-0～Week I-8）では，Week I-0 に全ての被験者に対して，非盲検下で本薬を単回 IV 投与した。体重 40 kg 未満の被験者では，体表面積で補正した用量を投与した。体重 40 kg 以上の被験者では，成人に対して承認されている用量と同一の体重区分別の用量を投与した。

体重 40 kg 未満の被験者：

- 250 mg/m^2 IV

体重 40 kg 以上の被験者：

- 体重 40 kg 以上 55 kg 以下の被験者には 260 mg IV
- 体重 55 kg 超 85 kg 以下の被験者には 390 mg IV
- 体重 85 kg 超の被験者には 520 mg IV

44 週間の維持期（Week M-0～Week M-44）では，Week M-0 に Week I-8 の来院を完了した全ての被験者を，Week I-8 の clinical response の有無（導入レスポンダー，導入ノンレスポンダー）及び体重（40 kg 未満，40 kg 以上）で層別化し，盲検下で本薬 q12w SC 投与（q12w 群）又は q8w SC 投与（q8w 群）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。

導入レスポンダーでは Week M-8 以降に，遅発レスポンダーでは Week M-16 以降に効果減弱が認められた被験者は，以下の用量調節を可能とした（ただし，Week M-8 又は Week M-32 にウステキヌマブの曝露が低い場合は曝露量最適化サブスタディに移行可能とした）。

- 本薬 q12w 投与で効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w への用量調節に適格とした。
- 本薬 q8w 投与で効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w 投与を継続した（見かけ上の用量調節を実施）。

曝露量最適化サブスタディ

以下の場合，16 週間以上の曝露量最適化サブスタディ（以下，サブスタディ）に移行可能とした。

- Week M-8 までに clinical response が認められず，ウステキヌマブの曝露が低い被験者（Week M-8 来院時のウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 μg/mL 未満の被験者）
- 全レスポンダーのうち，Week M-8 までに clinical response が認められており，Week M-8 以降の維持期に効果減弱が認められ，ウステキヌマブの曝露が低い被験者（Week M-8 又は Week M-32 のうち効果減弱に近い時点で，8 週間の定常状態のウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 μg/mL 未満の被験者）

サブスタディでは，計 16 週間（5 回投与）又は Week M-40 までのいずれか長い期間で，非盲検下で本薬を q4w で SC 投与した。

長期継続投与

本薬によるベネフィットが認められた 18 歳未満の被験者は，以下のうち最も遅い時点で長期継続投与試験（ISD3001 試験）に移行可能とした。

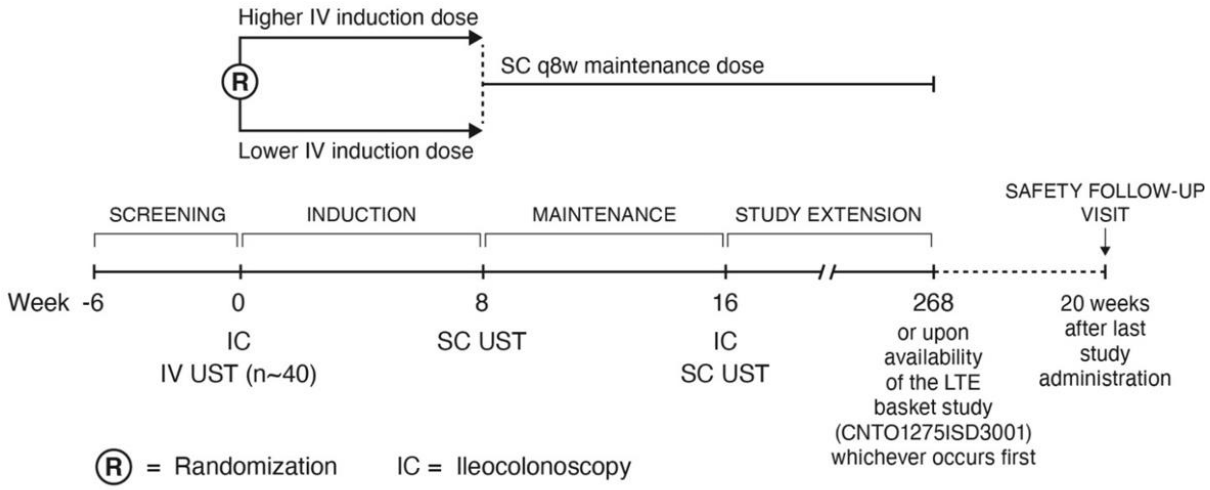
- Week M-44 の来院で，最終的な安全性及び有効性の評価完了時
- 効果減弱基準に合致したことによる用量調節後の 16 週間の追跡調査完了時
- サブスタディへの移行時

本項では，本試験の 4 回の DBL のうち，2 回目にあたる Week M-44 の DBL 時のデータを要約した。Week M-44 の DBL は，全ての被験者が Week M-44 の来院を完了又は Week M-44 前に試験を中止後に実施した。また，補足的な安全性データとして，4 回目の DBL 時のデータについても要約した（2.7.4.2.3）。4 回目の DBL 時のデータには，ISD3001 試験に移行しなかった被験者の，Week M-44 から安全性評価のための最終来院（本薬最終投与の 20 週間後）までに得た全ての安全性データ，及びサブスタディ（安全性評価のための最終来院を含む）を完了した全ての被験者の安全性データを含めた。

2) CRD1001 試験

CRD1001 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，本薬の IV 導入投与後に本薬の SC 維持投与を実施した，第 1 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検の PK 試験であった。CRD1001 試験は，導入期（Week 0～Week 8），維持期（Week 8～Week 16）及び長期継続投与期（Week 16～Week 268）から構成され，Week 16 以降は本薬を非盲検で SC 維持投与した。CRD1001 試験では，Week 16 の来院後に最初の DBL を行うこととし，Week 16 以降は長期継続投与期の来院とした。CRD1001 試験の試験デザインの概要を図 2.7.4-2 に示す。

本項では，CRD3004 試験のデザインにあわせるため，CRD1001 試験の維持期を再定義し，Week 8 から Week 48 を維持期とし，Week 48 以降を長期継続投与期とした。



5.3.3.2.1-2/PRT/Fig 1

図 2.7.4-2 試験デザインの概要（CRD1001 試験）

本試験の主要目的は，本薬の PK を経時的に評価することであった。

CRD1001 試験の選択除外基準で定義した対象集団は，CRD3004 試験と同様であった。

スクリーニングされた 44 例が低用量群又は高用量群に 1：1 の比でランダム化され，Week 0 に本薬を単回 IV 導入投与した。層別因子を体重及び抗 TNF 薬の前治療歴とした。

- 低用量群（体重 40 kg 未満：3 mg/kg，体重 40 kg 以上：130 mg）：23 例
- 高用量群（体重 40 kg 未満：9 mg/kg，体重 40 kg 以上：390 mg）：21 例

Week 8 に，被験者は，本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）で SC 維持投与され，その後は q8w で投与された。Week 16 に，治験担当医師によって本薬の SC 維持投与によるベネフィットが得られていると判断された全ての被験者を，長期継続投与期へ移行可能とし，q8w で SC 維持投与を継続した。

(2) 小児長期投与試験

CRD1001 試験長期継続投与期

長期継続投与期の目的は，本薬を継続的に投与し，小児集団での長期安全性を評価することであった。CRD1001 試験では，治験実施計画書の改訂（Amendment 3，2021 年 3 月 11 日発行）により，被験者は，Week 268 の来院を完了した時点又は ISD3001 試験が実施可能となった時点のいずれか早い時点に ISD3001 試験に移行可能とした。Week 240 までに全ての被験者が ISD3001 試験に移行，又は本薬の投与を中止したため，Week 240 までの安全性データが利用可能であった（2.7.4.1.1.1(1)2)）。

CRD1001 試験の導入期に本薬を投与された 44 例のうち，34 例が長期継続投与期に移行した。

ISD3001 試験

ISD3001 試験は，複数の疾患に対する本薬の臨床試験を完了した 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，本薬の SC 投与を評価する第 3 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与バスケット試験であり，本申請時点で実施中である。本概要ではデータカットオフ時点（2024 年 11 月 18 日）のデータを含めた。

先行試験で，治験担当医師によって本薬のベネフィットが継続して得られると判断された被験者に本薬を継続的に投与し，長期安全性データを収集した。

本概要では，小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験及び CRD1001 試験から移行した被験者のデータを示す。

安全性評価のための来院は約 6 カ月ごとに実施することとしたが，被験者によってはさらに頻回に実施した。被験者は，中止基準に該当した場合又は早期中止が必要となるその他の理由がある場合を除き，ISD3001 試験に 1 年以上継続して参加することとした。試験期間は，移行時の被験者の年齢及び試験終了の定義に基づき決定した。

本薬の初回投与のタイミングは，先行試験での用法及び用量，及び最終投与のタイミングに基づいた。CRD3004 試験又は CRD1001 試験で非盲検投与の用法及び用量（用量調節又はサブスタディの用法及び用量）で投与されていた被験者は，ISD3001 試験に移行後も先行試験で投与していた直近の非盲検投与の用法及び用量を継続した。CRD3004 試験のサブスタディで本薬を q4w で 3 回以上投与され，サブスタディ終了時に 4 週間のウステキヌマブのトラフ濃度が 7.2 μg/mL（成人 CD 患者を対象とした CRD3001 試験で，8 週間の定常状態におけるウステキヌマブのトラフ濃度の平均 95 パーセンタイル値）超の被験者は，移行後に q4w 投与の継続は不可となり，ISD3001 試験では q8w 投与に変更した。

CRD3004 試験の盲検性を維持し，かつ ISD3001 試験での不必要なプラセボ投与を防ぐために，Week M-44 時点で盲検性が維持されていた CRD3004 試験の全ての被験者は投与群（q12w 群及び q8w 群）にかかわらず，ISD3001 試験で q8w 投与に割り付けられた。

CRD3004 試験の DBL 後，ISD3001 試験に組み入れられた被験者及び治験担当医師に対して盲検解除され，治験依頼者による投与群の通知後に q12w への用量調節が認められた。投与間隔を q8w から q12w に変更した被験者のうち，治験担当医師により投与間隔が短い方が，ベネフィットが得られると判断された場合，投与間隔を q8w に戻すことを可能とした。

本概要では，ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した 66 例（q8w 群：48 例，q4w 群：18 例）及び CRD1001 試験から移行した 6 例（q8w 群）の結果を要約した。

(3) 小児クローン病の安全性評価計画

小児 CD を対象とした本薬の臨床試験から得た安全性データ（導入期，維持期及び長期継続投与期）を包括的に解析した。解析の詳細を 2.7.4.1.1.3 に示す。

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた成人クローン病の臨床試験

小児 CD 患者と成人 CD 患者の安全性プロファイルの一貫性を確認するため，成人 CD 患者を対象とした第 3 相の 3 試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）から得られた本薬の安全性データも試験ごとに要約した。

(1) 前向き介入導入試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験）

CRD3001 試験及び CRD3002 試験は，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 CD（罹患期間が 3 カ月以上）を有する 18 歳以上の成人患者を対象に，本薬を導入投与したときの安全性及び有効性を評価する第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であった。CRD3001 試験では抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性のない患者のみを対象としたが，CRD3002 試験では既存治療に効果不十分又は忍容性がなく，CRP 高値，便中カルプロテクチン増加又は内視鏡検査で活動期の CD の所見が認められた患者を対象とした。両試験とも，主要評価項目は Week 6 の clinical response であり，CDAI スコアがベースライン時から 100 ポイント以上減少した場合に clinical response が認められたとした。ベースライン時の CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者は，150 ポイント未満に減少した場合に clinical response が認められたとした。

CRD3001 試験及び CRD3002 試験では，Week 0 に被験者を，プラセボ群，本薬 130 mg 群又は本薬の～6 mg/kg 群に 1：1：1 の比でランダムに割り付け，単回 IV 導入投与した。

Week 6 に，全ての被験者を対象に主要評価項目である clinical response を評価した。Week 0 にランダム化され，かつ Week 8 に clinical response が認められた被験者（導入レスポンダー）は，Week 8 に，44 週間のランダム化維持試験である CRD3003 試験に主要な対象集団として移行可能とした。本薬の IV 導入投与で clinical response が認められなかった被験者及び全てのプラセボ群の被験者は，Week 8 に CRD3003 試験へ移行可能としたが，主要な対象集団には含めなかった。

(2) 前向き介入維持試験（CRD3003 試験）

CRD3003 試験は，Week 44 まで本薬を SC 維持投与したときの安全性及び有効性を評価する第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であった。主要評価項目は Week 44 の clinical remission であり，CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成した場合に clinical remission が認められたとした。

主要な対象集団である，CRD3001 試験及び CRD3002 試験で Week 8 に本薬の IV 導入投与により clinical response が認められた被験者を，CRD3003 試験の Week 0 にプラセボ投与，本薬 90 mg

SC q12w 投与（90 mg q12w 群）又は 90 mg SC q8w 投与（90 mg q8w 群）に 1：1：1 の比でランダムに割り付け，SC 維持投与した。

ランダム化され，その後効果減弱基準に合致した被験者は，本薬 90 mg q8w 投与への用量調節を 1 回のみ可能とした。

(3) 長期継続投与の安全性データ（CRD3003 試験）

CRD3003 試験の Week 44 の安全性及び有効性評価を完了し，治験担当医師によって投与継続によりベネフィットが得られると判断された被験者は，CRD3003 試験の長期継続投与期に移行可能とした。長期継続投与期の初回投与は Week 44 とし，最長 Week 272 まで投与を継続した。

(4) 成人クローン病の安全性評価計画

小児 CD 患者と成人 CD 患者の安全性プロファイルの一貫性を確認するため，成人 CD 患者を対象とした CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験の本薬の安全性データを示す。

成人 CD 患者を対象とした第 3 相試験の安全性データには，以下の安全性評価が含まれる。

- 小児 CD 患者を対象とした試験（CRD3004 試験，CRD1001 試験）と成人 CD 患者を対象とした試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）の安全性の結果を記述的に比較した。
- 死亡，悪性腫瘍及び結核を含む日和見感染の安全性データは，小児 CD 患者を対象とした試験及び成人 CD 患者を対象とした試験の両方で要約した。
- CRD3003 試験の最長 5 年間の補助的データを CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期のデータと比較した。

2.7.4.1.1.3 解析方法

安全性の解析はいずれも記述統計量を用いて評価し，仮説検定は行わなかった。

有害事象の発現割合を要約したが，特定の有害事象の発現割合は追跡期間又は曝露期間が長いほど増加し，投与群間の比較に交絡が生じる可能性がある。特定の有害事象及び注目すべき有害事象（死亡を含む）は，追跡調査期間の差を調整するため，100 人年あたりの発現件数を用いて評価した。まれな事象の推定精度を高めるため，100 人年あたりの発現件数では 95%信頼区間も算出した。カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。連続変数は記述統計量（平均値，中央値，SD，四分位範囲又は範囲）を用いて要約した。

また，人口統計学的特性（年齢，性別及び体重），疾患特性，前治療及び併用薬，並びに曝露量による影響も評価した。

(1) 解析対象集団

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の安全性解析対象集団には，Week 0 に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者が含まれた。CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験及び ISD3001 試験の安全性解析対象集団には，本薬を 1 回以上投与された被験者が含まれた。

(2) 有害事象

有害事象は，試験ごとに収集し，MedDRA の version 27.1 を用いて SOC 及び PT 別に分類した。特に明記しない限り，全ての有害事象は治験薬投与後に発現した事象とした。

本薬の作用機序による蓋然性（重篤な感染症，活動性結核，悪性腫瘍）及び潜在的な安全性又は対象集団のリスクに基づき，まれに発現する事象を注目すべき有害事象と定義した。

有害事象について，重篤度，重症度（軽度，中等度，高度），治験薬との因果関係（治験担当医師による評価），持続期間及び治験薬に対する処置を収集した。

以下のカテゴリーで有害事象を要約した。

- 有害事象：有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬と関連性がある有害事象，高度の有害事象，感染症及び経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象，注射部位反応（Week M-0/Week 8 以降），アナフィラキシー反応及び遅延型過敏症反応（血清病様反応）
- 注目すべき有害事象：重篤な感染症，悪性腫瘍，日和見感染，活動性結核

CRD3004 試験では，有害事象の治験薬との因果関係を「関連あり（Related）」又は「関連なし（Not Related）」に分類した。

CRD1001 試験では，有害事象の治験薬との因果関係を「関連なし（Not Related）」，「多分なし（Doubtful）」，「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」に分類した。このうち「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と判断された有害事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

感染症は，治験担当医師により感染症とされた有害事象を収集した。

本薬の IV 投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象（臨床検査値異常を除く）を，治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象と定義した。

アナフィラキシー反応及び遅延型過敏症反応（血清病様反応）は，全ての有害事象をレビューして特定した。

1) 有害事象のデータ掲示

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，以下の期間別に要約した。

- 導入期：CRD3004 試験の Week I-0～Week I-8，CRD1001 試験の Week 0～Week 8
- 維持期：CRD3004 試験の Week M-0～Week M-44，CRD1001 試験の Week 8～Week 48

・ 長期継続投与期：CRD3004 試験の Week M-44 以降，CRD1001 試験の Week 48 以降

長期安全性データとして，CRD1001 試験では，最後の被験者が Week 240 の最終来院を完了するまでのデータ，ISD3001 試験では，CRD3004 試験及び CRD1001 試験から移行した被験者のデータを要約した。

用法別では，以下のとおり解析した。

・ q12w 投与：CRD3004 試験

・ q8w 投与：CRD3004 試験，CRD1001 試験，ISD3001 試験

・ q4w 投与：CRD3004 試験のサブスタディ，ISD3001 試験

補足的に，完了したサブスタディ（2.7.4.2.3.1）及び CRD3004 試験の Week I-0 から安全性の追跡調査のための最終来院まで（2.7.4.2.3.2）の結果も要約した。

(3) 臨床検査値

各試験で規定した時点で血液学的検査及び血液生化学検査を実施し，主に以下のパラメータを用いてデータを収集し要約した。

・ 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球数及び白血球分画

・ 血液生化学検査：ナトリウム，カリウム，クロール，血中尿素窒素，クレアチニン，ALT，AST，γ－グルタミルトランスフェラーゼ，総ビリルビン，直接ビリルビン，アルカリホスファターゼ，カルシウム，リン，アルブミン，CRP

成人 CD 患者を対象とした試験で用いた方法と同様に，年齢に応じて規定した基準を用いて，臨床的に重要と判断された臨床検査値を特定し，各試験の治験実施計画書に基づき，顕著な異常値を記録した。

1) 臨床検査値のデータ掲示

臨床検査として，血液学的検査及び血液生化学検査の実測値及びベースラインからの変化量を要約した。臨床検査値について，NCI-CTCAE Version 5.0 を用いて Grade の最大重症度（Grade 0～Grade 4）を要約した。ベースライン後に Grade 2 以上の臨床検査値が認められた被験者を一覧に示した。

ULN に対するベースライン後の ALT，AST 及び総ビリルビン増加が認められた被験者の割合を要約した。また，possible Hy’s law の基準［ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上，総ビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）又は国際標準比が 1.5 超］に合致した被験者数及び割合を要約した。

(4) その他の安全性評価

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，バイタルサイン（体温，脈拍数又は心拍数及び血圧）及び身体所見（体重，身長及び BMI）を評価した。

(5) 部分集団解析

以下の部分集団別に有害事象の発現割合を解析した。

- 年齢（2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満）
- 性別（女性，男性）
- Biologic failure status（biologic failure，non-biologic failure）
- 体重（40 kg 未満，40 kg 以上）

Biologic failure status は，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がない被験者を biologic failure，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がないことが示されていない被験者を non-biologic failure と定義した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 小児クローン病患者に対する曝露（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

小児 CD 患者での本薬の安全性を評価するため，CRD3004 試験及び CRD1001 試験に組み入れられランダム化された被験者での曝露状況を比較した。

- CRD3004 試験：Week I-0 に本薬を IV 導入投与し，維持期（Week M-44 まで）に 1 回以上本薬を q12w 又は q8w で SC 維持投与した被験者
- CRD1001 試験：Week 0 に本薬を IV 導入投与し，維持期（Week 48 まで）に 1 回以上本薬を q8w で SC 維持投与した被験者

(1) 全体集団（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の本薬の曝露状況を投与群別に表 2.7.4-付録-1 に示す。維持期に本薬を投与された被験者を投与時期別に 5.3.5.3.3/ISS/TSIEX02 に示す。

CRD3004 試験では，Week I-0 に 101 例が本薬を単回 IV 導入投与され，Week M-0 に 97 例が本薬の q12w 群（49 例）又は q8w 群（48 例）のいずれかにランダムに割り付けられ，SC 維持投与された。

CRD1001 試験では，Week 0 に 44 例が本薬を単回 IV 導入投与され，Week 8 に 40 例が q8w で SC 維持投与された。

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の全ての被験者に本薬を単回 IV 導入投与した。
- 維持期終了時（Week M-44/ Week 48）までの本薬の総投与期間の中央値は，CRD3004 試験では，q12w 群で 44.1 週及び q8w 群で 48.1 週，CRD1001 試験では 39.3 週であった。

・ 本薬の総 SC 投与回数の中央値は，CRD3004 試験では q12w 群で 4.0 回及び q8w 群で 6.0 回，CRD1001 試験では 5.0 回であった。

・ IV 導入投与及び SC 維持投与を含む本薬の総投与量の中央値は，CRD3004 試験では，q12w 群で 620.0 mg 及び q8w 群で 800.0 mg，CRD1001 試験では 493.5 mg であった。

(2) 日本人集団（CRD3004 試験）

CRD3004 試験の日本人 6 例の曝露状況を投与群別に表 2.7.4-付録-2 に示す。6 例の内訳は q12w 群が 3 例及び q8w 群が 3 例であった。

・ 維持期終了時までの本薬の総投与期間の中央値は，q12w 群で 44.7 週及び q8w 群で 48.1 週であった。

・ 本薬の総 SC 投与回数の中央値は，q12w 群で 4.0 回及び q8w 群で 6.0 回であった。

・ IV 導入投与及び SC 維持投与を含む本薬の総投与量の中央値は，q12w 群で 421.5 mg 及び q8w 群で 800.0 mg であった。

2.7.4.1.2.2 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

長期継続投与（CRD1001 試験，ISD3001 試験）での本薬の曝露状況を表 2.7.4-付録-3 に示す。

・ CRD1001 試験の長期継続投与期では，26 例に本薬を投与した。Week 48 以降での総投与期間の中央値は 66.2 週，総 SC 投与回数の中央値は 10.0 回及び総 SC 投与量の中央値は 900.0 mg であった。

・ ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した 66 例（q8w 群：48 例，q4w 群：18 例，以下同順）に本薬を投与した。総投与期間の中央値は 48.8 週であった（48.8 週，41.1 週）。総 SC 投与回数の中央値は 8.0 回であった（8.0 回，9.0 回）。総 SC 投与量の中央値は 630.0 mg であった（630.0 mg，810.0 mg）。

・ ISD3001 試験のうち，CRD1001 試験から移行した 6 例に本薬を投与した。総投与期間の中央値は 94.5 週，総 SC 投与回数の中央値は 13.0 回及び総 SC 投与量の中央値は 1170.0 mg であった。

2.7.4.1.2.3 成人クローン病患者に対する曝露

(1) 導入試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験）

CRD3001 試験及び CRD3002 試験は，使用していた本薬の IV 投与製剤のバッチに安定性の問題が認められたため，治験依頼者により試験が一時的に中断された。解析では，試験中断前に組み入れた被験者を除外した。

CRD3001 試験では，本薬を Week 0 に単回 IV 導入投与した被験者は 495 例で，130 mg 群で 246 例及び～6 mg/kg 群で 249 例であった（5.3.5.1.2/CSR/Tab 11）。

CRD3002 試験では，本薬を Week 0 に単回 IV 投与した被験者は 419 例で，130 mg 群で 212 例及び～6 mg/kg 群で 207 例であった（5.3.5.1.3/CSR/Tab 12）。

両試験の平均追跡調査期間及び平均投与回数は，投与群間で同程度であった。CRD3001 試験及び CRD3002 試験の安全性の結果を 2.7.4.2.2.1 に示す。

(2) 維持試験（CRD3003 試験）

CRD3003 試験でランダム化され，治験薬を SC 投与した 396 例のうち，本薬を投与した被験者は 263 例で，90 mg q12w 群が 132 例及び 90 mg q8w 群が 131 例であった。用量調節を要する効果減弱基準に合致するまでの累積投与量の中央値は，90 mg q12w 群で 360.0 mg 及び 90 mg q8w 群で 540.0 mg であった。平均追跡調査期間は投与群間で同程度であった。用量調節の詳細は 2.7.4.1.1.2(2)に示す。

ランダム化され，本薬を投与された 263 例が用量調節の効果減弱基準に合致するまでの安全性の結果を 2.7.4.2.2.2 に示す。

(3) 長期継続投与期（CRD3003 試験）

CRD3003 試験の長期継続投与期（Week 44～Week 272）で，本薬 90 mg を SC 投与した被験者は 567 例で，平均追跡調査期間は 163.6 週間であった（5.3.5.1.4-3/CSR/TSIEXP02A, Tab 3）。

- 本薬 90 mg を 213 例に q12w で投与し，総 SC 投与量の中央値は 1620.0 mg であった。
- 本薬 90 mg を 354 例に q8w で投与し，総 SC 投与量の中央値は 2250.0 mg であった。

長期継続投与期で本薬を投与した 567 例を対象とした安全性の結果を 2.7.4.2.2.3 に示す。

2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 小児クローン病を対象とした臨床試験（CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験）

(1) 全体集団

1) 人口統計学的特性

小児 CD 患者を対象とした臨床試験での人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-4 に示す。人口統計学的特性は CRD3004 試験及び CRD1001 試験で同様であり，ISD3001 試験にはこれら 2 試験から対象集団を代表する被験者が組み入れられた。なお，ISD3001 試験の人口統計学的特性には，CRD3004 試験及び CRD1001 試験から移行した時点のデータを示した。

- 女性の割合は，CRD3004 試験で 40.6%（41/101 例），CRD1001 試験で 59.1%（26/44 例）であった。ISD3001 試験では，CRD3004 試験から移行した被験者で 37.9%（25/66 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 66.7%（4/6 例）であった。

- 年齢の中央値は，CRD3004 試験で 14.0 歳，CRD1001 試験で 13.0 歳であった。ISD3001 試験では，CRD3004 試験から移行した被験者で 15.0 歳及び CRD1001 試験から移行した被験者で 14.5 歳であった。
  - 12 歳以上 18 歳未満の割合は，CRD3004 試験で 80.2%（81 例）及び CRD1001 試験で 77.3%（34 例）であった。
- 体重の中央値は，CRD3004 試験で 47.2 kg，CRD1001 試験で 42.9 kg であった。ISD3001 試験では，CRD3004 試験から移行した被験者で 51.3 kg 及び CRD1001 試験から移行した被験者で 55.1 kg であった。
  - 体重が 40 kg 以上の被験者の割合は，CRD3004 試験で 71.3%（72 例），CRD1001 試験で 59.1%（26 例）であった。ISD3001 試験では，CRD3004 試験から移行した被験者で 83.3%（55 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 83.3%（5 例）であった。
  - BMI が 18.5 未満（低体重）の割合は，CRD3004 試験で 56.4%（57 例）及び CRD1001 試験で 65.9%（29 例）であった。ISD3001 試験では約半数の被験者は，BMI が 18.5 以上 25 未満（標準）であった。

2) 疾患特性

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のベースライン時の疾患特性は，中等症から重症の活動期 CD（PCDAI スコアが 30 ポイント超）を有する小児集団を代表するものであった（5.3.5.3.3/ISS/TSIDEM02）。ISD3001 試験に移行した被験者のベースライン時の疾患特性は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験と同様であった。なお，ISD3001 試験のベースライン時の疾患特性には，CRD3004 試験の Week I-0，CRD1001 試験の Week 0 のデータを示した。

- CD の診断時の年齢の中央値は，CRD3004 試験で 11.3 歳及び CRD1001 試験で 9.0 歳であった。
- CD の罹患期間の中央値は，CRD3004 試験（2.0 年）と比べて CRD1001 試験（3.6 年）で長かった。
- PCDAI スコアの中央値は，CRD3004 試験で 40.00 及び CRD1001 試験で 42.50 であった。
- 重症の疾患活動性（PCDAI スコアが 40 ポイント超）の被験者の割合は，CRD3004 試験で 43.6%及び CRD1001 試験で 63.4%であった。
- SES-CD スコアの中央値は，CRD3004 試験で 12.0 及び CRD1001 試験で 14.0 であった。

3) 前治療及び併用薬

ベースライン時の CD 治療薬の前治療歴は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験で同様であった（5.3.5.3.3/ISS/TSICM02）。

・ コルチコステロイド又は免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）に効果不十分若しくは忍容性のない，又はコルチコステロイドに依存性があった被験者の割合は，CRD3004 試験で 82.2%（83/101 例）及び CRD1001 試験で 100.0%（44/44 例）であった。

・ Biologic failure の被験者の割合は，CRD3004 試験（56.4%，57 例）と比べて CRD1001 試験で（90.9%，40 例）で高かった。CRD3004 試験での投与群別の割合は，q12w 群で 51.0%（25/49 例）及び q8w 群で 62.5%（30/48 例）であった。

ベースライン時に併用していた CD 治療薬［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含む），免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）及び 5-ASA を含む］は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験で同様であった（5.3.5.3.3/ISS/TSICM01）。

・ CRD3004 試験で 71.3%（72 例）及び CRD1001 試験で 65.9%（29 例）の被験者が，ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬を併用していた。

ISD3001 試験のベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬を併用していた被験者の割合は，56.1%（37/66 例）であった（5.3.5.4.2/ISD3001 Safety report/Tab 6）。ベースライン時に併用していた CD 治療薬は，試験間及び投与群間で同様であった。

(2) 日本人集団（CRD3004 試験）

CRD3004 試験の日本人 6 例の人口統計学的特性，疾患特性，並びに前治療及び併用薬を以下に要約した。

1) 人口統計学的特性

女性は 2 例であった。年齢の中央値は 13.5 歳で，4 例が 12 歳以上 18 歳未満であった。体重の中央値は 39.2 kg で，BMI が 18.5 未満（低体重）は 5 例であった（5.3.5.4.1/TSIDEM01AJPN）。

2) 疾患特性

CD の診断時の年齢の中央値は 9.7 歳で，CD の罹患期間の中央値は 2.4 年であった。PCDAI スコアの中央値は 36.25 で，重症の疾患活動性（PCDAI スコアが 40 ポイント超）は，1 例に認められた。SES-CD スコアの中央値は 18.0 であった（5.3.5.4.1/TSIDEM02AJPN）。

3) 前治療及び併用薬

コルチコステロイド，免疫調節薬及び生物学的製剤の前治療歴は，全ての被験者（6 例）で認められた（5.3.5.4.1/TSICM12AJPN）。

コルチコステロイド又は免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）に効果不十分若しくは忍容性のない，又はコルチコステロイドに依存性があった被験者は，q12w 群で 2 例及び q8w 群で 1 例であった（5.3.5.4.1/TSICM10AJPN）。

全ての被験者（6 例）が，biologic failure であり，1 種類以上の抗 TNF 薬又はベドリズマブに一次無効，二次無効又は忍容性がなかった（5.3.5.4.1/TSICM11AJPN）。

ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬を全ての被験者が併用しており，内訳は，免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）が 3 例，コルチコステロイドが 1 例及び 5-ASA が 2 例であった（5.3.5.4.1/TSICM01AJPN）。

2.7.4.1.3.2 成人クローン病を対象とした臨床試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験での人口統計学的特性及び疾患特性は，年齢，体重及び罹患期間に違いがあることを除き，CRD3004 試験及び CRD1001 試験と同様であった（5.3.5.3.3/ISS/TSIDEM03）。

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験で本薬を投与した被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を以下に要約した。

- 白人の割合は，CRD3001 試験で 83.6%（414/495 例），CRD3002 試験で 83.5%（350/419 例），CRD3003 試験で 84.4%（222/263 例）（以下同順）であった。女性の割合は，59.8%（296/495 例），53.7%（225/419 例）及び 56.7%（149/263 例）であった。
- CRP の中央値は，CRD3001 試験で 10.20 mg/L，CRD3002 試験で 7.66 mg/L 及び CRD3003 試験で 9.12 mg/L であったのに対し，CRD3004 試験では 8.30 mg/L 及び CRD1001 試験では 12.85 mg/L であり，成人 CD 被験者及び小児 CD 被験者で同程度であった。
- ベースライン時の CDAI スコアの中央値は CRD3001 試験で 319.0 及び CRD3002 試験で 293.0 であり，CRD3004 試験（348.05）と比べて低かった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM02a）。
- 消化管病変の部位は，成人 CD 被験者と小児 CD 被験者で同様であったが，小児 CD 被験者では，近位小腸，胃及び食道の割合が高かった。

コルチコステロイド又は免疫調節薬に効果不十分若しくは忍容性のない，又はコルチコステロイドに依存性があった被験者の割合は，CRD3001 試験で 88.5%（437 例），CRD3002 試験で 99.0%（414 例）及び CRD3003 試験で 93.9%（248 例）であった（5.3.5.1.2/CSR/TSICM02，5.3.5.1.3/CSR/TSICM02，5.3.5.1.4-1/CSR/TSICM02A）。

CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験のいずれも，ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及びクローン病の治療歴は，中等症から重症の活動期 CD を有する患者集団を代表するものであり，試験間で同様であった。ただし，CRD3001 試験は全ての被験者が biologic failure であったのに対し，CRD3002 試験では biologic failure であった被験者はいなかった。

2.7.4.2 有害事象

小児 CD 被験者に本薬を IV 及び SC 投与したときの安全性の結果は，既承認の適応症で報告されている本薬の安全性プロファイルと一貫していた。有害事象の発現割合に新たな又は予想できない傾向は認められなかった。CRD3004 試験の Week M-44 及び CRD1001 試験の Week 48 まで，

並びに長期継続投与期（CRD1001 試験及び ISD3001 試験）をとおして，本薬の安全性プロファイルは同様であった。

2.7.4.2.1　小児クローン病を対象とした臨床試験での有害事象の解析

本項では CRD3004 試験及び CRD1001 試験の安全性の結果，並びに長期継続投与期の CRD1001 試験及び ISD3001 試験から得られた安全性の結果を示す。CRD3004 試験の日本人集団の安全性の結果は 2.7.4.2.1.9 に示す。

小児 CD 患者を対象とした試験の結果は，特に明記しない限り，2.7.4.1.1.1 に記載した本薬の用量に基づく。

2.7.4.2.1.1　有害事象の概要

(1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

導入期の安全性解析対象集団（本薬を単回 IV 導入投与した被験者）には，CRD3004 試験で 101 例及び CRD1001 試験で 44 例が含まれた。平均追跡調査期間は，CRD3004 試験で 8.1 週間及び CRD1001 試験で 8.0 週間であり，同程度であった（表 2.7.4-3）。

- 新たな又は予測できない安全性の懸念は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 62.4%（63 例）及び CRD1001 試験で 63.6%（28 例）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 3.0%（3 例）及び CRD1001 試験で 9.1%（4 例）であった。重篤な有害事象は SOC 間で同程度に認められた（表 2.7.4-付録-5）。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれでも，死亡に至った有害事象，悪性腫瘍，活動性結核及び日和見感染は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 3.0%（3 例）及び CRD1001 試験で 6.8%（3 例）であった。
- 感染症の発現割合は，CRD3004 試験で 29.7%（30 例）及び CRD1001 試験で 22.7%（10 例）であった。重篤な感染症は CRD3004 試験の 1 例にウイルス感染が認められたが，治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。
  - 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は CRD3004 試験で 6.9%（7 例）及び CRD1001 試験で 6.8%（3 例）であった。
- 治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 4.0%（4 例）及び CRD1001 試験で 2.3%（1 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，CRD3004 試験で 7.9%（8 例）及び CRD1001 試験で 25.0%（11 例）であった。

表 2.7.4-3 導入期の有害事象の概要（安全性解析対象集団，
CRD3004 試験：Week I-0～Week I-8，CRD1001 試験：Week 0～Week 8）

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:		
AEs	28 (63.6%)	63 (62.4%)
Serious AEs	4 (9.1%)	3 (3.0%)
AEs leading to death	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (6.8%)	3 (3.0%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	11 (25.0%)	8 (7.9%)
AEs of severe intensity	2 (4.5%)	3 (3.0%)
Infections	10 (22.7%)	30 (29.7%)
Serious infections	0	1 (1.0%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	3 (6.8%)	7 (6.9%)
Malignancy	0	0
Active tuberculous infections	0	0
Opportunistic infections	0	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[b]	1 (2.3%)	4 (4.0%)

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] These are AEs that occurred during or within 1 hour after the intravenous infusion of study intervention.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tsfae01a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01a.sas] 18APR2025, 00:47

(2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

維持期の安全性解析対象集団（本薬を 1 回以上 SC 維持投与した被験者）には，CRD3004 試験で 97 例（q12w 群：49 例，q8w 群：48 例）及び CRD1001 試験で 43 例が含まれた。平均追跡調査期間は，CRD3004 試験で 36.4 週間及び CRD1001 試験で 32.3 週間で同程度であり，CRD3004 試験の q12w 群及び q8w 群間でも同程度であった（表 2.7.4-4）。

- 新たな又は予測できない安全性の懸念は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 86.6%（84 例）及び CRD1001 試験で 79.1%（34 例）であった。CRD3004 試験では，q12w 群及び q8w 群間でも同程度であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 13.4%（13 例）及び CRD1001 試験で 23.3%（10 例）であった。CRD3004 試験では，q12w 群で 12.2%（6 例）及び q8w 群で 14.6%（7 例）で同程度であった（2.7.4.2.1.4，表 2.7.4-付録-6）。
  - 最も多く認められた重篤な有害事象は，いずれの試験もクローン病であり，試験の対象疾患と一致していた。クローン病の発現割合は，CRD3004 試験で 5.2%（5 例）及び CRD1001 試験で 14.0%（6 例）であった。

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれでも，死亡に至った有害事象，悪性腫瘍，日和見感染，活動性結核及び注射部位反応は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 5.2%（5 例）及び CRD1001 試験で 11.6%（5 例）であった。
- 感染症の発現割合は，CRD3004 試験で 62.9%（61 例）及び CRD1001 試験で 48.8%（21 例）であった。重篤な感染症の発現割合は，CRD3004 試験で 4.1%（4 例）及び CRD1001 試験で 2.3%（1 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の発現割合は CRD3004 試験で 22.7%（22 例）及び CRD1001 試験で 23.3%（10 例）で同程度であった。CRD3004 試験では，q12w 群で 22.4%（11 例）及び q8w 群で 22.9%（11 例）で同程度であった。

表 2.7.4-4 維持期の有害事象の概要（安全性解析対象集団，CRD3004 試験：Week M-0～Week M-44，CRD1001 試験：Week 8～Week 48）

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more:				
AEs	34 (79.1%)	44 (89.8%)	40 (83.3%)	84 (86.6%)
Serious AEs	10 (23.3%)	6 (12.2%)	7 (14.6%)	13 (13.4%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	5 (11.6%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	9 (20.9%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
AEs of severe intensity	8 (18.6%)	5 (10.2%)	1 (2.1%)	6 (6.2%)
Infections	21 (48.8%)	32 (65.3%)	29 (60.4%)	61 (62.9%)
Serious infections	1 (2.3%)	2 (4.1%)	2 (4.2%)	4 (4.1%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	10 (23.3%)	11 (22.4%)	11 (22.9%)	22 (22.7%)
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae01b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01b.sas] 18APR2025, 00:48

(3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験の長期継続投与期では，26 例に本薬を投与した。平均追跡調査期間は 97.3 週間であった。

ISD3001 試験では，CRD3004 試験から q8w 群に移行した 48 例及び CRD1001 試験から移行した 6 例に本薬を投与した。平均追跡調査期間はそれぞれ 61.9 週間，109.9 週間であった（表 2.7.4-付録-7）。

- 新たな又は予測できない安全性の懸念は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 92.3%（24 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 72.9%（35 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 66.7%（4 例）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 23.1%（6 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 10.4%（5 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 16.7%（1 例）であった。最も多く認められた重篤な有害事象（SOC）は，いずれの試験でも「胃腸障害」であり，CD に関連する事象であった（表 2.7.4-付録-8）。
- CRD1001 試験及び ISD3001 試験のいずれでも，死亡に至った有害事象，悪性腫瘍，活動性結核及び日和見感染は認められなかった。ISD3001 試験では，注射部位反応が CRD3004 試験から移行した 1 例に認められた（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE03c）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 11.5%（3 例），ISD3001 試験のうち CRD3004 試験から移行した被験者で 2.1%（1 例）であった。いずれも SOC「胃腸障害」の事象であり，CRD1001 試験ではクローン病が 3 例，ISD3001 試験では腸膀胱瘻が 1 例に認められた（表 2.7.4-付録-9）。
- 感染症の発現割合は，CRD1001 試験で 61.5%（16 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 52.1%（25 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 66.7%（4 例）であった。重篤な感染症は，ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した 1 例及び CRD1001 試験から移行した 1 例に認められた（2.7.4.2.1.8(1)3)）。
    - 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，CRD1001 試験で 34.6%（9 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 27.1%（13 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 50.0%（3 例）であった。

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

導入期，維持期及び長期継続投与期をとおして，多く認められた SOC は，「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。発現割合は，導入期が低く，これは本薬の曝露期間が短いことからも説明可能である。維持期及び長期継続投与期での発現割合は，同程度であった。

(1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

導入期で認められた SOC 及び PT 別の有害事象の傾向は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験で同様であった（表 2.7.4-付録-10）。

- SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は，CRD3004 試験で 29.7%（30/101 例）及び CRD1001 試験で 25.0%（11/44 例）であった。感染症の詳細を 2.7.4.2.1.7(1)に示す。
- SOC「胃腸障害」の発現割合は，CRD3004 試験で 18.8%（19 例）及び CRD1001 試験で 31.8%（14 例）であった。
  - CRD3004 試験で多く認められた SOC「胃腸障害」の有害事象は，悪心（5.9%，6 例），並びにクローン病及び嘔吐（各 4.0%，4 例）であった。
  - CRD1001 試験で多く認められた SOC「胃腸障害」の有害事象は，クローン病及び痔瘻（各 9.1%，4 例），並びに嘔吐（4.5%，2 例）であった。
- SOC「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」以外で，CRD3004 試験で 5%以上の被験者に認められた有害事象は，貧血（8.9%，9 例）及び頭痛（6.9%，7 例）であった。
- SOC「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」以外で，CRD1001 試験で 5%以上の被験者に認められた有害事象は，頭痛（18.2%，8 例），貧血（13.6%，6 例）並びに発熱及び疲労（各 6.8%，3 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，CRD3004 試験で 7.9%（8 例）及び CRD1001 試験で 25.0%（11 例）であった（表 2.7.4-付録-11）。
  - 最も多く認められた治験薬と関連性がある有害事象は，CRD3004 試験では頭痛及び嘔吐（各 2.0%，2 例）であり，CRD1001 試験では頭痛（6.8%，3 例）であった。

(2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

- SOC「胃腸障害」の発現割合は，CRD3004 試験で 61.9%（60/97 例）及び CRD1001 試験で 46.5%（20/43 例）であった。CRD3004 試験の SOC「胃腸障害」の発現割合は，q12w 群及び q8w 群で同程度であった（表 2.7.4-付録-12）。
  - CRD3004 試験で 5%以上の被験者に認められた SOC「胃腸障害」の有害事象は，クローン病（37.1%，36 例），腹痛（6.2%，6 例）及び下痢（5.2%，5 例）であった。
  - CRD1001 試験で 5%以上の被験者に認められた SOC「胃腸障害」の有害事象は，クローン病（25.6%，11 例），腹痛，下痢及び大腸狭窄（各 7.0%，3 例）であった。

- SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は，CRD3004 試験で 58.8%（57 例）及び CRD1001 試験で 48.8%（21 例）であった。CRD3004 試験の SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は，q12w 群及び q8w 群で同程度であった。感染症の詳細を 2.7.4.2.1.7(1)に示す。
  - 最も多く認められた SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は，いずれの試験も上気道感染であり，発現割合は CRD3004 試験で 23.7%（23 例）及び CRD1001 試験で 23.3%（10 例）であった。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも注射部位反応は認められなかった（表 2.7.4-付録-13）。
- 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 3.1%（3 例）及び CRD1001 試験で 20.9%（9 例）であった（表 2.7.4-付録-14）。
  - CRD3004 試験では 2 例以上に発現した治験薬と関連性がある有害事象はなかった。
  - CRD1001 試験で最も多く認められた治験薬と関連性がある有害事象は，クローン病であり，7.0%（3 例）に認められた。

(3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期に多く認められた SOC は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE03c）。

- SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は，CRD1001 試験で 69.2%（18/26 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 54.2%（26/48 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 66.7%（4/6 例）であった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE03c）。感染症の詳細を 2.7.4.2.1.7(1)に示す。
- SOC「胃腸障害」の発現割合は，CRD1001 試験で 57.7%（15 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 22.9%（11 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 33.3%（2 例）であった。
  - CRD1001 試験で多く認められた SOC「胃腸障害」の有害事象は，クローン病（26.9%，7 例），嘔吐（19.2%，5 例），並びに腹痛，下痢及び血便排泄（各 15.4%，4 例）であった。
  - ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で多く認められた SOC「胃腸障害」の有害事象は，クローン病（6.3%，3 例）及び腹痛（4.2%，2 例）であった。CRD1001 試験から移行した被験者で認められた SOC「胃腸障害」の有害事象は，上腹部痛（33.3%，2 例）及び下痢（16.7%，1 例）であった。
- 注射部位反応は，ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した 1 例（2.1%）に認められた（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE09c）。

・ 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 38.5%（10 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 6.3%（3 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 16.7%（1 例）であった。各事象は 2 例以下の発現であり，SOC 及び有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE08c）。

2.7.4.2.1.3　死亡

CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験の安全性の追跡調査のための最終来院までに死亡は認められなかった（表 2.7.4-3，表 2.7.4-4，表 2.7.4-付録-7）。

2.7.4.2.1.4　重篤な有害事象

小児 CD 患者を対象とした本薬の臨床試験の導入期，維持期及び長期継続投与期をとおして，重篤な有害事象の発現割合及び種類は，成人 CD 患者を対象とした試験と比べて臨床的に意味のある違いは認められなかった（2.7.4.2.2）。導入期は曝露期間が短いため，重篤な有害事象の発現割合は低く，発現割合は維持期及び長期継続投与期で高かった。最も多く認められた重篤な有害事象はクローン病で，試験対象集団の基礎疾患と関連していた。また，有害事象の大部分は，本薬と関連性がなく，転帰は消失であった。

CRD3004 試験及び CRD1001 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-15 に示す。

(1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期では，2 例以上に発現した重篤な有害事象はなく，SOC 及び有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった（表 2.7.4-付録-5）。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 3.0%（3/101 例）及び CRD1001 試験で 9.1%（4/44 例）であった。

- CRD3004 試験では，Day 1（本薬の IV 導入投与日）に発現した重篤な輸注関連過敏反応は消失したが，本薬と関連性があると判断され，本薬の投与中止に至った。その他に重篤なウイルス感染及び腎結石症が各 1 例に認められたが，いずれも本薬と関連性はなかった。
- CRD1001 試験では，重篤な霧視，便秘，腸閉塞及び筋肉痛が各 1 例に認められ，筋肉痛のみが本薬と関連性があると判断された。

(2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期に認められた重篤な有害事象を以下に要約した（表 2.7.4-付録-6）。

・ CRD3004 試験では，重篤な有害事象の発現割合は 13.4%（13/97 例）であった。投与群別では，q12w 群で 12.2%（6/49 例）及び q8w 群で 14.6%（7/48 例）であった。

・ CRD1001 試験では，重篤な有害事象の発現割合は 23.3%（10/43 例）であった。

・ 最も多く認められた重篤な SOC は「胃腸障害」であった。

- CRD3004 試験では，重篤な SOC「胃腸障害」の発現割合は 6.2%（6 例）であった。最も多く認められた重篤な有害事象はクローン病（5.2%，5 例）であったが，いずれも本薬と関連性はなかった（表 2.7.4-付録-15）。
- CRD1001 試験では，重篤な SOC「胃腸障害」の発現割合は 23.3%（10 例）であった。最も多く認められた重篤な有害事象はクローン病（14.0%，6 例）であったが，このうち 1 例のみが本薬と関連性があると判断された（表 2.7.4-付録-15）。

・ CRD3004 試験では，重篤な自殺企図が q12w 群の 1 例に認められた。本被験者は，未治療のうつ病の既往歴を有していた。本事象は，本薬と関連性はないと判断された。

(3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期に認められた重篤な有害事象を以下に要約した（表 2.7.4-付録-8）。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 23.1%（6/26 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 10.4%（5/48 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 16.7%（1/6 例）であった。

・ 最も多く認められた重篤な SOC は「胃腸障害」であった。

- CRD1001 試験では，重篤な SOC「胃腸障害」の発現割合は 19.2%（5 例）で，クローン病が 15.4%（4 例）及び嘔吐が 3.8%（1 例）に認められた。
- ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者では，重篤な SOC「胃腸障害」の発現割合は 6.3%（3 例）で，クローン病，腸膀胱瘻及び回腸狭窄が各 2.1%（1 例）に認められた。

・ ISD3001 試験に CRD3004 試験又は CRD1001 試験から移行した被験者で，2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

(4) 100 人年あたりの発現件数（CRD3004 試験，CRD1001 試験，ISD3001 試験）

重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数を以下に示す（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE13a）。

・ 維持期までの重篤な有害事象の発現件数は，CRD3004 試験の q12w 群，q8w 群及びランダム化されなかった群（4 例）の併合では 27.62 件（総追跡調査期間 83.28 人年で 23 件）であった。投与群別では，q12w 群で 28.79 件（総追跡調査期間 41.68 人年で 12 件），q8w 群で 19.51 件（総追跡調査期間 41.00 人年で 8 件）及びランダム化されなかった群で 498.07 件（総追跡調査期間 0.60 人年で 3 件）であった。CRD1001 試験では，73.33 件（総追跡調査期間 32.73 人年で 24 件）であった。

・ 長期継続投与期での重篤な有害事象の発現件数は，ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 17.35 件（総追跡調査期間 74.93 人年で 13 件）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 7.91 件（総追跡調査期間 12.64 人年で 1 件）であった。

・ 発現件数が最も多かった重篤な有害事象は，クローン病（CRD3004 試験：8.41 件，CRD1001 試験：21.39 件，ISD3001 試験：5.34 件）であった。

2.7.4.2.1.5 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

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の一覧は 5.3.5.3.3/ISS/LSFAE02 に示した。

1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入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は低かった（表 2.7.4-付録-16）。

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 3.0%（3/101 例）及び CRD1001 試験で 6.8%（3/44 例）であった。

・ CRD3004 試験では，治験薬の投与中止に至ったクローン病が 1 例に認められた。本事象は非重篤であり，本薬と関連性はなかった。

・ CRD1001 試験では，治験薬の投与中止に至ったクローン病が 2 例に認められたが，いずれも非重篤であり，本薬と関連性はなかった。

・ CRD3004 試験では，その他の治験薬の投与中止に至った有害事象として，狭心症，頻脈，呼吸困難，頻呼吸，高血圧及び蒼白が同一の 1 例に各 1 件認められた。いずれも非重篤と判断され，治験薬の投与中止に至った。全ての事象が本薬と関連性があると判断されたが，発現同日に消失した。さらに，治験薬の投与中止に至った輸注関連過敏反応が別の 1 例に認められた。本事象は重篤と判断され，本薬と関連性があった。

・ CRD1001 試験では，その他の治験薬の投与中止に至った有害事象として，腸閉塞が 1 例に認められた。本事象は重篤と判断され，本薬と関連性はなかった。

2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に要約した（表 2.7.4-付録-17）。

・ CRD3004 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，5.2%（5/97 例）であった。投与群別では，q12w 群で 6.1%（3 例）及び q8w 群で 4.2%（2 例）であった。

・ CRD1001 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，11.6%（5/43 例）であった。

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象は全て SOC「胃腸障害」の事象であった。CRD3004 試験で最も多く認められた有害事象はクローン病で，5.2%（5 例）に認められた。いずれも本薬と関連性はなく，5 例中 3 例は重篤と判断された。同様に，CRD1001 試験で最も多く認められた有害事象はクローン病で，7.0%（3 例）に認められた。2 例は重篤と判断され，そのうち 1 例は本薬と関連性があった。残りの 1 例には，非重篤で本薬と関連性があるクローン病が認められた。

・ CRD1001 試験では，その他の治験薬の投与中止に至った有害事象として，大腸狭窄及び小腸閉塞が各 2.3%（1 例）に認められた。いずれも重篤と判断されたが，本薬と関連性はなかった。

3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に要約した（表 2.7.4-付録-9）。

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 11.5%（3/26 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 2.1%（1/48 例）であり，CRD1001 試験から移行した被験者では認められなかった。

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象は全て SOC「胃腸障害」の事象であった。CRD1001 試験では，クローン病が 11.5%（3 例）に認められ，いずれも重篤で，本薬と関連性がないと判断された。ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者では，腸膀胱瘻が 2.1%（1 例）に認められた。

(2) 高度の有害事象

導入期，維持期及び長期継続投与期をとおして，高度の有害事象はほとんど認められなかった。重症度は治験担当医師により判断された。

1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

・ 高度の有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 3.0%（3/101 例）及び CRD1001 試験で 4.5%（2/44 例）であった。CRD1001 試験で高度の筋肉痛が 1 例で認められ，重篤で本薬と関連性があり，転帰は消失であった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE07a，表 2.7.4-付録-15）。

・ CRD3004 試験では，高度と判断された，治験薬の投与中止に至った狭心症，頻脈，呼吸困難，頻呼吸，高血圧及び蒼白が同一の 1 例で同日に発現した。全ての事象は非重篤で本薬と関連性があると判断されたが，発現同日に回復した。（2.7.4.2.1.5(1)1), 5.3.5.3.3/ISS/LSFAE02）。

2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

- CRD3004 試験では，高度の有害事象の発現割合は，6.2%（6/97 例）であった。投与群別では，q12w 群で 10.2%（5 例）及び q8w 群で 2.1%（1 例）であった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE07b）。
- CRD1001 試験では，高度の有害事象の発現割合は，18.6%（8/43 例）であった。
- 高度の有害事象が最も多く認められた SOC は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれも「胃腸障害」であった。2 例以上に発現した高度の有害事象は，CRD3004 試験ではクローン病（3.1%，3 例）のみで，CRD1001 試験ではクローン病（7.0%，3 例）及び大腸狭窄（4.7%，2 例）であった。
- その他はいずれも 1 例にのみの発現した高度な有害事象で，SOC 及び有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった。
- CRD1001 試験で 1 例に認められた高度の腸管膿瘍（SOC「感染症および寄生虫症」）は，重篤で，本薬と関連性があり，転帰は消失であった（表 2.7.4-付録-14，5.3.3.2.1-1/CSR/Narratives）。

3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

- CRD1001 試験では，高度の有害事象の発現割合は 7.7%（2/26 例）であり，クローン病及び虫垂炎が各 1 例に認められた（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE07c）。
- ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者では，高度の腸膀胱瘻が 1 例に認められ，本薬と関連性がなかった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE08c）。
- ISD3001 試験に CRD1001 試験から移行した被験者では，高度のウイルス性消化管感染が 1 例に認められ，本薬と関連性がなかった。

4) 100 人年あたりの発現件数（CRD3004 試験，CRD1001 試験，ISD3001 試験）

高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数を以下に示す（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE13d）。

- 維持期までの高度の有害事象の発現件数は，CRD3004 試験の q12w 群，q8w 群及びランダム化されなかった群（4 例）の併合では 24.01 件（総追跡調査期間 83.28 人年で 20 件）であった。投与群別では，q12w 群で 26.39 件（総追跡調査期間 41.68 人年で 11 件）及び q8w 群で 2.44 件（総追跡調査期間 41.00 人年で 1 件）であり，q12w 群で多かった。CRD1001 試験では，36.67 件（総追跡調査期間 32.73 人年で 12 件）であった。
- 長期継続投与期での高度の有害事象の発現件数は，ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 8.01 件（総追跡調査期間 74.93 人年で 6 件）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 7.91 件（総追跡調査期間 12.64 人年で 1 件）であった。

2.7.4.2.1.6　発現時期別の有害事象（CRD3004 試験）

CRD3004 試験の発現時期別（導入期，維持期の Week M-0～Week M-12，Week M-13～Week M-24，Week M-25～Week M-36 及び Week M-37 以降）の有害事象を，表 2.7.4-付録-18 に示す。

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 感染症

導入期，維持期及び長期継続投与期の感染症の発現割合は，試験間で同程度であった。感染症の大部分は非重篤であり，軽度又は中等度であった（表 2.7.4-付録-19，表 2.7.4-付録-20，表 2.7.4-付録-21，2.7.4.2.1.8(1)）。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった（表 2.7.4-付録-16，表 2.7.4-付録-17，表 2.7.4-付録-9）。

CRD3004 試験は COVID-19 のパンデミック期間中（2020 年 3 月～2023 年 5 月）に実施され（WHO 2025），2021 年 4 月 6 日に最初の被験者のスクリーニングが行われた。CRD1001 試験は，2017 年 1 月に開始され，データカットオフ日は 2018 年 9 月 19 日であった。COVID-19 感染は CRD3004 試験でのみ認められた。

導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期に認められた感染症を以下に要約した（表 2.7.4-付録-22）。

- 感染症の発現割合は，CRD3004 試験で 29.7%（30/101 例）及び CRD1001 試験で 22.7%（10/44 例）であった。
- CRD3004 試験で多く認められた有害事象は，上気道感染（12.9%，13 例），胃腸炎（4.0%，4 例），上咽頭炎（4.0%，4 例）及び COVID-19（3.0%，3 例）であった。CRD1001 試験では，それぞれ 4.5%（2 例），2.3%（1 例），2.3%（1 例）及び 0 例であった。
- 2 例以上に発現したその他の感染症は，CRD3004 試験で口腔ヘルペス及び外耳炎が各 2.0%（2 例）に認められ，残りの事象はいずれも 1 例での発現であった。SOC 及び有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった。

維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期に認められた感染症を以下に要約した（表 2.7.4-付録-23）。

- CRD3004 試験では，感染症の発現割合は 62.9%（61/97 例）であった。投与群別では，q12w 群で 65.3%（32 例）及び q8w 群で 60.4%（29 例）であった。
- CRD3004 試験で多く認められた有害事象は，上気道感染（23.7%，23 例），COVID-19（15.5%，15 例），上咽頭炎（12.4%，12 例）及び口腔咽頭痛（5.2%，5 例）であった。

・ CRD3004 試験の上気道感染の発現割合は，q8w 群（14.6%，7 例）と比べて q12w 群（32.7%，16 例）で高かった。その他の事象の発現割合は両投与群で同程度であった。

・ CRD1001 試験では，感染症の発現割合は 48.8%（21/43 例）であった。

・ CRD1001 試験で多く認められた有害事象は，上気道感染（18.6%，8 例）及び上咽頭炎（9.3%，4 例）であった。

・ その他の感染症はいずれも 3 例以下の発現であり，SOC 及び有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった。

長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期に認められた感染症を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE10c）。

・ 感染症の発現割合は CRD1001 試験で 61.5%（16/26 例）であった。

・ 感染症の発現割合は，ISD3001 試験の q8w 群及び q4w 群に CRD3004 試験から移行した被験者では，それぞれ 52.1%（25/48 例）及び 61.1%（11/18 例）であった。ISD3001 試験に CRD1001 試験から移行した被験者で 66.7%（4/6 例）であった。

・ CRD1001 試験で多く認められた有害事象は，上咽頭炎（15.4%，4 例）及び上気道感染（11.5%，3 例）であった。

・ ISD3001 試験で多く認められた有害事象は，上気道感染［CRD3004 試験からの移行：24.2%（16 例），CRD1001 試験からの移行：16.7%（1 例），以下同順］，上咽頭炎［7.6%（5 例），16.7%（1 例）］，胃腸炎［6.1%（4 例），0 例］及びウイルス感染［4.5%（3 例），0 例］であった。

・ その他の感染症は，いずれも 2 例以下の発現であった。

100 人年あたりの発現件数（CRD3004 試験，CRD1001 試験，ISD3001 試験）

感染症の 100 人年あたりの発現件数を以下に示す（表 2.7.4-付録-24）。

・ 維持期までの感染症の発現件数は，CRD3004 試験では，q8w 群で 195.14 件（総追跡調査期間 41.00 人年で 80 件）及び q12w 群で 189.52 件（総追跡調査期間 41.68 人年で 79 件）であり，同程度であった。CRD1001 試験では，140.55 件（総追跡調査期間 32.73 人年で 46 件）であった。

・ 長期継続投与期での感染症の発現件数は，ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 106.77 件（総追跡調査期間 74.93 人年で 80 件）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 63.29 件（総追跡調査期間 12.64 人年で 8 件）であった。

・ 発現件数が多かった有害事象は，上気道感染（CRD3004 試験：46.83 件，CRD1001 試験：36.67 件，ISD3001 試験：32.03 件，以下同順）及び上咽頭炎（21.61 件，15.28 件，10.68 件）であった。

(2) 治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象

治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 4.0%（4/101 例）及び CRD1001 試験で 2.3%（1/44 例）であった。2 例以上に発現した治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象はなかった（表 2.7.4-付録-25）。

CRD3004 試験では，治験薬の投与中止に至った重篤な輸注関連過敏反応が 1 例に認められ，本薬と関連性があると判断されたが，転帰は消失であった（表 2.7.4-付録-15）。また，別の 1 例にいずれも高度及び非重篤と判断された治験薬の投与中止に至った狭心症，頻脈，呼吸困難，頻呼吸，高血圧及び蒼白が同日に発現した。全ての事象が本薬と関連性があると判断されたが，発現同日に消失した（2.7.4.2.1.5(1)1)）。その他に認められた非重篤な嘔吐及び頭痛（各 1 例）は，本薬の投与中止に至らず，転帰は消失であった（表 2.7.4-付録-25，5.3.5.3.3/ISS/LSFAE02，5.3.5.1.1/CSR/LSFAE09）。

CRD1001 試験では，非重篤な発熱が 1 例に認められた。本事象は本薬の投与中断に至ったが，発現同日に回復した（5.3.3.2.1-1/CSR/LSFAE06）。

(3) 注射部位反応

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期に注射部位反応は認められなかった（表 2.7.4-付録-13）。

CRD3004 試験から ISD3001 試験に移行した 1 例に注射部位反応が認められた（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE09c）。

(4) アナフィラキシー反応及び遅延型過敏症反応（血清病様反応）

CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験の本薬群では，アナフィラキシー反応及び遅延型過敏症反応（血清病様反応）は認められなかったが，CRD3004 試験では Day 1（本薬の IV 導入投与日）に重篤な輸注関連過敏反応が 1 例に認められた。本事象は，本薬と関連性があると判断され，転帰は消失であったが，本薬の投与中止に至った（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE16a，2.7.4.2.1.4(1)）。

2.7.4.2.1.8 注目すべき有害事象

(1) 重篤な感染症

1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験では，重篤な感染症の発現割合は 1.0%（1/101 例）で，ウイルス感染が 1 例に認められた。本事象は本薬と関連性がなく，転帰は消失であった（表 2.7.4-付録-15，表 2.7.4-付録-19）。

CRD1001 試験では，重篤な感染症は認められなかった。

2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験では，重篤な感染症の発現割合は 4.1%（4/97 例）であった。投与群別では，q12w 群で 4.1%（2 例）及び q8w 群で 4.2%（2 例）であった（表 2.7.4-付録-20）。アエロモナス感染，COVID-19，ウイルス性気道感染及び口腔咽頭痛が各 1 例に認められた。いずれも本薬と関連性がなく，転帰は消失であった（5.3.5.1.1/CSR/LSFAE06b）。

CRD1001 試験では，重篤な感染症の発現割合は 2.3%（1/43 例）で，腸管膿瘍が 1 例に認められた。本事象は本薬と関連性があり，転帰は後遺症を伴う消失であった（表 2.7.4-付録-15）。

3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験では，重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4-付録-21）。

ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者での重篤な感染症の発現割合は 4.5%（3/66 例）で，伝染性単核症，クローン病及び前庭神経炎が各 1 例に認められた。投与群別では，q8w 群で 1 例及び q4w 群で 2 例であった。ISD3001 試験に CRD1001 試験から移行した被験者では，重篤な感染症として，ウイルス性消化管感染が 1 例に認められた。ISD3001 試験で認められた重篤な感染症は，いずれも本薬と関連性がなく，転帰は消失であった（5.3.5.4.2/ISD3001 Safety report/LSFAE01）。

4) 100 人年あたりの発現件数（CRD3004 試験，CRD1001 試験，ISD3001 試験）

重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数を以下に示す（表 2.7.4-付録-26）。

- 維持期までの重篤な感染症の発現件数は，CRD3004 試験で 8.41 件（総追跡調査期間：83.28 人年）であった。CRD1001 試験では，3.06 件（総追跡調査期間：32.73 人年）であった。
- 長期継続投与期での重篤な感染症の発現件数は，ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者で 4.00 件（総追跡調査期間：74.93 人年）であった。

(2) 日和見感染

導入期，維持期及び長期継続投与期をとおして日和見感染は認められなかった（表 2.7.4-付録-27，表 2.7.4-付録-28，表 2.7.4-付録-29）。

(3) その他の注目すべき有害事象

導入期，維持期及び長期継続投与期をとおして，悪性腫瘍及び活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-3，表 2.7.4-4，表 2.7.4-付録-7）。

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験で認められた安全性の所見で，本薬の既知の安全性プロファイルへの影響及び新たな安全性の懸念は認められなかった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE13g）。

2.7.4.2.1.9　日本人集団の安全性の結果（CRD3004 試験）

CRD3004 試験の日本人 6 例の安全性の結果を以下に要約した。

(1) 有害事象の概要

導入期

- 日本人集団の安全性プロファイルは全体集団と一貫していた（表 2.7.4-5）。
- 有害事象は 2 例に認められ，内訳は 1 例に脱水及び胃腸炎が各 1 件，1 例に消化不良，痔瘻及びクローン病が各 1 件であった（表 2.7.4-付録-30）。
- 治験薬と関連性がある有害事象は 1 例に認められた痔瘻であった（表 2.7.4-付録-31）。
- 死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，悪性腫瘍，日和見感染，活動性結核及び治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象は認められなかった。
- 感染症は 1 例に認められた胃腸炎であった（表 2.7.4-付録-32）。重篤な感染症及び経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は認められなかった。

表 2.7.4-5 日本人集団の導入期の有害事象の概要（安全性解析対象集団，CRD3004 試験：Week I-0～Week I-8）

	Ustekinumab IV
Analysis set: Safety	6
Avg duration of follow-up (weeks)	7.8
Avg exposure (number of administrations)	1.0
Subjects with 1 or more:	
AEs	2 (33.3%)
Serious AEs	0
AEs leading to death	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	0
AEs reasonably related to study intervention	1 (16.7%)
AEs of severe intensity	0
Infections	1 (16.7%)
Serious infections	0
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	0
Malignancy	0
Active tuberculous infections	0
Opportunistic infections	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0	0

Key: AE = adverse event, Avg = average

[tsfae01ajpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae01ajpn.sas] 13FEB2025, 02:21

維持期

- 日本人集団の安全性プロファイルは全体集団と一貫していた（表 2.7.4-6）。
- 有害事象は 5 例に認められ，最も多く認められた有害事象は，COVID-19 が 3 例で，次いで上咽頭炎，上気道感染，クローン病，ざ瘡及び注意欠如・多動性障害が各 2 例であった（表 2.7.4-付録-33）。
- 治験薬と関連性がある有害事象として，1 例に上咽頭炎が 1 件及び上気道感染が 2 件認められた（表 2.7.4-付録-34）。
- 死亡に至った有害事象，悪性腫瘍，活動性結核，日和見感染及び注射部位反応は認められなかった。
- 重篤な有害事象として，クローン病が 1 例に 3 件認められた。いずれの事象も本薬と関連性がないと判断され，そのうち 1 件は治験薬の投与中止に至った。日本人集団で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は本事象のみであった（表 2.7.4-付録-35，表 2.7.4-付録-36，表 2.7.4-付録-37）。
- 感染症は 5 例に認められ，最も多く認められた感染症は，COVID-19 が 3 例で，次いで上咽頭炎及び上気道感染が各 2 例であった（表 2.7.4-付録-38）。重篤な感染症は認められなかった。
- 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は 2 例に認められ，内訳は 1 例にクロストリジウム・ディフィシレ感染が 1 件，1 例に気管支炎，咽頭炎及び上気道感染が各 1 件であった（表 2.7.4-付録-39，5.3.5.1.1/CSR/LSFAE06c）。

Confidential

表 2.7.4-6 日本人集団の維持期の有害事象の概要（ランダム化された安全性解析対象集団，CRD3004 試験：Week M-0～Week M-44）

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	3	0	3	3	0	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	33.7	-	33.7	33.5	-	33.5	33.6
Avg exposure (number of administrations)	8.7	-	8.7	6.0	-	6.0	7.3
Subjects with 1 or more:							
AEs	3 (100.0%)	-	3 (100.0%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	5 (83.3%)
Serious AEs	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
AEs leading to death	0	-	0	0	-	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
AEs reasonably related to study intervention	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
AEs of severe intensity	0	-	0	0	-	0	0
Infections	3 (100.0%)	-	3 (100.0%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	5 (83.3%)
Serious infections	0	-	0	0	-	0	0
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
Malignancy	0	-	0	0	-	0	0
Active tuberculous infections	0	-	0	0	-	0	0
Opportunistic infections	0	-	0	0	-	0	0
Injection site-reactions[d]	0	-	0	0	-	0	0

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.
[d] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.

[tsfae02cjpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae02cjpn.sas] 13FEB2025, 02:21

2.7.4.2.1.10　個別有害事象の文章による説明

CRD3004 試験及び CRD1001 試験で認められた高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特定の注目すべき有害事象及び肝機能異常の叙述は各 CSR に示した（5.3.5.1.1/CSR/Narratives，5.3.3.2.1-1/CSR/Narratives，5.3.3.2.1-2/CSR/Narratives，5.3.5.4.2/ISD3001 Safety report/Narratives）。

2.7.4.2.2　小児及び成人のクローン病の臨床試験での安全性データの記述的な比較

小児 CD 患者と成人 CD 患者の安全性プロファイルの一貫性を確認するため，小児 CD 患者を対象とした試験（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）と成人 CD 患者を対象とした試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）の安全性の結果を記述的に比較した。

2.7.4.2.2.1　導入期

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期，並びに成人 CD 患者を対象とした導入試験である CRD3001 試験及び CRD3002 試験（Week 8 まで）の安全性の結果を以下に要約した（表 2.7.4-7）。

- 小児を対象とした試験の導入期に新たな安全性の懸念は認められなかった。小児集団の安全性プロファイルは成人集団と同様であった。有害事象の発現割合は，小児全体で 62.8%（91 例），成人では CRD3001 試験で 65.3%（323 例）及び CRD3002 試験で 52.7%（221 例）であった。
- 小児を対象とした試験及び成人を対象とした試験のいずれでも，死亡，悪性腫瘍及び活動性結核は認められなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 3.0%及び CRD1001 試験で 9.1%であったのに対し，CRD3001 試験で 6.1%及び CRD3002 試験で 3.8%であった。
- 感染症，重篤な感染症，治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した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，小児を対象とした試験及び成人を対象とした試験で同程度であった。日和見感染は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験で各 0.2%に認められたが，CRD3004 試験及び CRD1001 試験では認められなかった。

表 2.7.4-7 導入期の有害事象の概要

（CRD3004 試験，CRD1001 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験）

	Ustekinumab				
	Pediatric CD (<18 Years)			Adult CD (≥18 Years)	
	CRD1001	CRD3004	Total	CRD3001	CRD3002
Total N[a]	44	101	145	495	419
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1	8.1	7.8	7.9
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:					
AEs	28 (63.6%)	63 (62.4%)	91 (62.8%)	323 (65.3%)	221 (52.7%)
Serious AEs	4 (9.1%)	3 (3.0%)	7 (4.8%)	30 (6.1%)	16 (3.8%)
AEs leading to death	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (6.8%)	3 (3.0%)	6 (4.1%)	10 (2.0%)	5 (1.2%)
AEs reasonably related to study intervention[b]	11 (25.0%)	8 (7.9%)	19 (13.1%)	134 (27.1%)	53 (12.6%)
AEs of severe intensity	2 (4.5%)	3 (3.0%)	5 (3.4%)	44 (8.9%)	23 (5.5%)
Infections	10 (22.7%)	30 (29.7%)	40 (27.6%)	121 (24.4%)	76 (18.1%)
Serious infections	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)	10 (2.0%)	4 (1.0%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	3 (6.8%)	7 (6.9%)	10 (6.9%)	55 (11.1%)	36 (8.6%)
Malignancy	0	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[c]	1 (2.3%)	4 (4.0%)	5 (3.4%)	20 (4.0%)	8 (1.9%)

Key: AE = adverse event
[a] For studies CRD1001 and CRD3004, subjects from the safety analysis set are summarized. For studies CRD3001 and CRD3002, only subjects who were treated and not enrolled prior to the study restart are summarized.
[b] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[c] These are AEs that occurred during or within 1 hour after the intravenous infusion of study intervention.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tsfae14.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae14.sas] 18APR2025, 00:48

CRD3004 試験，CRD1001 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験のいずれでも導入期に多く認められた SOC は，「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE14a）。

- SOC「感染症および寄生虫症」で最も多く認められた有害事象は上気道感染で，発現割合は，CRD3004 試験で 12.9%（13 例）及び CRD1001 試験で 4.5%（2 例）であったのに対し，CRD3001 試験で 4.4%（22 例）及び CRD3002 試験で 2.6%（11 例）であった。
- SOC「胃腸障害」ではクローン病の発現割合は，CRD3004 試験で 4.0%（4 例）及び CRD1001 試験で 9.1%（4 例）であったのに対し，CRD3001 試験で 3.8%（19 例）及び CRD3002 試験で 3.6%（15 例）であった。悪心の発現割合は，CRD3004 試験で 5.9%（6 例），CRD3001 試験で 6.7%（33 例）及び CRD3002 試験で 4.3%（18 例）で同程度であり，CRD1001 試験では認められなかった。疼痛の発現割合は，CRD3004 試験で 2.0%（2 例）及び CRD1001 試験で 9.1%（4 例）であったのに対し，CRD3001 試験で 0.4%（2 例）及び CRD3002 試験で 0.2%（1 例）であった。

・ SOC「血液およびリンパ系障害」では，貧血の発現割合は，CRD3004 試験で 8.9%（9 例）及び CRD1001 試験で 13.6%（6 例）であり，CRD3001 試験（1.0%，5 例）及び CRD3002 試験（1.4%，6 例）と比べて高く，基礎疾患である小児 CD に一致する所見であった。

2.7.4.2.2.2　維持期

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験（Week M-44 まで）及び CRD1001 試験（Week 48 まで），並びに成人 CD 患者を対象とした維持試験 CRD3003 試験（Week 44 まで）の安全性の結果を以下に要約した（表 2.7.4-8）。

・ 小児を対象とした試験の維持期に新たな安全性の懸念は認められなかった。小児集団の安全性プロファイルは成人集団と同様であった。

・ 小児を対象とした試験及び成人を対象とした試験のいずれでも，死亡，悪性腫瘍，活動性結核及び日和見感染は認められなかった。注射部位反応は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験では認められなかったが，CRD3003 試験では 5.3%（14 例）に認められた。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，CRD3004 試験で 13.4%（13 例）及び CRD1001 試験で 23.3%（10 例）であり，CRD3003 試験（11.0%，29 例）と比べて高かった。

  - 小児を対象とした試験及び成人を対象とした試験のいずれでも最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は，「胃腸障害」であった（表 2.7.4-付録-6，5.3.5.1.4-1/CSR/Tab 12）。
  - 最も多く認められた重篤な有害事象は，CRD3004 試験，CRD1001 試験及び CRD3003 試験のいずれでも，クローン病又は CD に関連する事象であった。

・ 感染症の発現割合は，CRD3004 試験で 62.9%であり，CRD1001 試験（48.8%）及び CRD3003 試験（47.5%）と比べて高かった。

・ 重篤な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は低く，小児を対象とした試験及び成人を対象とした試験で同程度であった。

表 2.7.4-8 維持期の有害事象の概要
（CRD3004 試験，CRD1001 試験，CRD3003 試験）

	Ustekinumab			
	Pediatric CD (<18 Years)			Adult CD (≥18 Years)
	CRD1001	CRD3004	Total	CRD3003
Total N[a]	43	97	140	263
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.4	35.1	35.9
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.6	6.6	7.5
Subjects with 1 or more:				
AEs	34 (79.1%)	84 (86.6%)	118 (84.3%)	213 (81.0%)
Serious AEs	10 (23.3%)	13 (13.4%)	23 (16.4%)	29 (11.0%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	5 (11.6%)	5 (5.2%)	10 (7.1%)	14 (5.3%)
AEs reasonably related to study intervention[b]	9 (20.9%)	3 (3.1%)	12 (8.6%)	74 (28.1%)
AEs of severe intensity	8 (18.6%)	6 (6.2%)	14 (10.0%)	36 (13.7%)
Infections	21 (48.8%)	61 (62.9%)	82 (58.6%)	125 (47.5%)
Serious infections	1 (2.3%)	4 (4.1%)	5 (3.6%)	10 (3.8%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	10 (23.3%)	22 (22.7%)	32 (22.9%)	73 (27.8%)
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[c]	0	0	0	14 (5.3%)

Key: AE = adverse event
[a] For studies CRD1001 and CRD3004, subjects from the safety analysis set are summarized. For study CRD3003, treated subjects who were randomized are summarized.
[b] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[c] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: For CRD3004, data from time of dose adjustment onward are also included. For CRD3003, data from the time of dose adjustment onward are not included.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae15.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae15.sas] 18APR2025, 00:48

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期，並びに CRD3003 試験で多く認められた SOC は，「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE15a）。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験で認められた有害事象の発現割合は，以下を除き CRD3003 試験と同程度であった。

- SOC「胃腸障害」のクローン病の発現割合は，CRD3003 試験で 12.2%（32 例）であったのに対し，CRD3004 試験で 37.1%（36 例）及び CRD1001 試験で 25.6%（11 例）であった。
- SOC「感染症および寄生虫症」の上気道感染の発現割合は，CRD3004 試験で 23.7%（23 例）及び CRD1001 試験で 23.3%（10 例）であり，CRD3003 試験（8.4%，22 例）と比べて高かった。

- SOC「血液およびリンパ系障害」の貧血の発現割合は，CRD3004 試験で 12.4%（12 例）であり，CRD1001 試験（2.3%，1 例）及び CRD3003 試験（3.0%，8 例）と比べて高かった。
- SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の発熱の発現割合は，CRD1001 試験で 14.0%（6 例）であり，CRD3004 試験（5.2%，5 例）及び CRD3003 試験（7.6%，20 例）と比べて高かった。
- SOC「臨床検査」の体重減少の発現割合は，CRD1001 試験で 9.3%（4 例）であり，CRD3004 試験（0%）及び CRD3003 試験（1.1%，3 例）と比べて高かった。
- SOC「筋骨格系および結合組織障害」の関節痛の発現割合は，CRD3004 試験で 9.3%（9 例）及び CRD1001 試験で 7.0%（3 例）であり，CRD3003 試験（15.2%，40 例）と比べて低かった。

2.7.4.2.2.3　長期継続投与期

ISD3001 試験は実施中のため，追跡調査期間は，CRD3003 試験と比べて短かった。小児 CD 患者を対象とした試験（CRD1001 試験及び ISD3001 試験）及び成人 CD 患者を対象とした維持試験（CRD3003 試験）の長期継続投与期の安全性の結果を以下に要約した（表 2.7.4-9）。

- 平均追跡調査期間は，CRD1001 試験で 97.3 週間，ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 61.9 週間及び CRD1001 試験から移行した被験者で 109.9 週間，CRD3003 試験で 163.6 週間であった。
- 有害事象の発現割合は，ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 72.9%（35 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 66.7%（4 例）であり，CRD1001 試験（92.3%，24 例）及び CRD3003 試験（91.2%，517 例）と比べて低かった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 23.1%（6 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 10.4%（5 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 16.7%（1 例）であり，CRD3003 試験（29.5%，167 例）と比べて低かった。
- CRD1001 試験及び ISD3001 試験で，死亡は認められなかった。CRD3003 試験では，Week 44 から Week 272 までに死亡は 6 例（突然死，窒息，心肺停止，急性心筋梗塞，敗血症性ショック及び末期腎疾患が各 1 例）に認められ，いずれも本薬と関連性はなかった（5.3.5.1.4-3/CSR/LSFAE05）。
- 小児を対象とした試験で，悪性腫瘍，活動性結核及び日和見感染は認められなかった。これらの事象は，成人を対象とした試験で認められたが，発現割合はいずれも 3%未満であった。
- 感染症の発現割合は，CRD1001 試験で 61.5%（16 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 52.1%（25 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 66.7%（4 例），CRD3003 試験で 70.0%（397 例）であった。

・ 重篤な感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象及び注射部位反応の発現は少なく，小児を対象とした試験及び成人を対象とした試験で同程度であった。

表 2.7.4-9 長期継続投与期の有害事象の概要

（CRD1001 試験，ISD3001 試験，CRD3003 試験）

	Ustekinumab			
	Pediatric CD (<18 Years)			Adult CD (≥18 Years)
		ISD3001		
	CRD1001	CRD1001	CRD3004	CRD3003
Total N[a]	26	6	48	567
Average duration of follow-up (weeks)	97.3	109.9	61.9	163.6
Average exposure (number of administrations)	12.4	12.7	8.1	26.0
Subjects with 1 or more:				
AEs	24 (92.3%)	4 (66.7%)	35 (72.9%)	517 (91.2%)
Serious AEs	6 (23.1%)	1 (16.7%)	5 (10.4%)	167 (29.5%)
AEs leading to death	0	0	0	6 (1.1%)
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (11.5%)	0	1 (2.1%)	81 (14.3%)
AEs reasonably related to study intervention[b]	10 (38.5%)	1 (16.7%)	3 (6.3%)	195 (34.4%)
AEs of severe intensity	2 (7.7%)	1 (16.7%)	1 (2.1%)	134 (23.6%)
Infections	16 (61.5%)	4 (66.7%)	25 (52.1%)	397 (70.0%)
Serious infections	0	1 (16.7%)	1 (2.1%)	48 (8.5%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	9 (34.6%)	3 (50.0%)	13 (27.1%)	291 (51.3%)
Malignancy	0	0	0	6 (1.1%)
Active tuberculous infections	0	0	0	1 (0.2%)
Opportunistic infections	0	0	0	16 (2.8%)
Injection site-reaction[c]	0	0	1 (2.1%)	26 (4.6%)

Key: AE = adverse event
[a] For studies CRD1001 and ISD3001, subjects from the safety analysis set are summarized. For study CRD3003, subjects who entered the long-term extension are summarized.
[b] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[c] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects who entered ISD3001 from CRD3004 substudy are excluded.
Note: The LTE phase of study CRD3003 lasted from Week 44 to Week 272, providing 5 years of treatment with the same regimen as during the maintenance phase (90 mg SC ustekinumab q8w or q12w).

[tsfae16.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae16.sas] 18APR2025, 00:48

CRD1001 試験，ISD3001 試験及び CRD3003 試験で，長期継続投与期に多く認められた SOC は，「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であり，導入期及び維持期で認められた有害事象プロファイルと一貫していた（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE16a）。SOC「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」並びにその他の SOC の発現割合は，CRD1001 試験，ISD3001 試験及び CRD3003 試験で同程度であった。SOC「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」のうち，多く認められた有害事象の発現割合を以下に示す。

- SOC「胃腸障害」のクローン病の発現割合は，CRD1001 試験で 26.9%（7 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 6.3%（3 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 0%，CRD3003 試験で 25.6%（145 例）であった。
- SOC「感染症および寄生虫症」の上気道感染の発現割合は，CRD1001 試験で 15.4%（4 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 20.8%（10 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 16.7%（1 例），CRD3003 試験で 17.8%（101 例）であった。
- SOC「感染症および寄生虫症」の上咽頭炎の発現割合は，CRD1001 試験で 30.8%（8 例），ISD3001 試験のうち，CRD3004 試験から移行した被験者で 10.4%（5 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者で 16.7%（1 例），CRD3003 試験で 27.2%（154 例）であった。

2.7.4.2.2.4　　100 人年あたりの発現件数

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，導入期開始時から維持期終了までの期間（CRD3004 試験：Week I-0～Week M-44，CRD1001 試験：Week 0～Week 48）の 100 人年あたりの有害事象の発現件数を算出し，成人を対象とした CRD3003 試験では，維持期（44 週間）のみの 100 人年あたりの有害事象の発現件数を算出した（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE13f）。

(1) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，CRD3003 試験（19.88 件）及び CRD3004 試験（27.62 件）で同程度であり，CRD1001 試験（73.33 件）で多かった。

(2) 感染症

感染症の 100 人年あたりの発現件数は，CRD3004 試験で 194.52 件，CRD1001 試験で 140.55 件及び CRD3003 試験で 130.32 件であった。

(3) 重篤な感染症

感染症の 100 人年あたりの発現件数は， CRD3004 試験で 8.41 件，CRD1001 試験で 3.06 件及び CRD3003 試験で 6.07 件であった。

2.7.4.2.3 補足的な安全性データ

2.7.4.2.3.1 CRD3004 試験の曝露量最適化サブスタディ

CRD3004 試験の維持期にランダム化された 97 例のうち，26 例（26.8%）がサブスタディに移行した（5.3.5.1.1/CSR/Tab 5，TSSDEM01）。本薬の q4w 投与の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。新たな安全性の懸念は認められず，安全性の結果は導入期及び維持期と同様であった。サブスタディ期間中に発現した有害事象を以下に要約した（表 2.7.4-10）。

- 26 例全例の平均追跡調査期間は，21.3 週間であった。
- 有害事象の発現割合は，73.1%（19 例）であった。
  - 多く認められた SOC は，「胃腸障害」（38.5%，10 例）及び「感染症および寄生虫症」（34.6%，9 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSAE02）。多く認められた有害事象は，クローン病（15.4%，4 例）及び上気道感染（11.5%，3 例）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，11.5%（3 例）であった。
- 高度の有害事象の発現割合は，11.5%（3 例）であった。
- 感染症の発現割合は，46.2%（12 例）であった。重篤な感染症の発現割合は，11.5%（3 例）であった。
- 悪性腫瘍，活動性結核，死亡及び注射部位反応は認められなかった。

重篤な感染症が認められた 3 例の詳細を被験者別に以下に示す（5.3.5.1.1/CSR/LSFAE05c）。重篤な感染症は，いずれも CD と関連し，本薬と関連性がなかった（5.3.5.1.1/CSR/LSFAE06b）。

- 重篤な末端回腸炎が 1 例に 2 件認められた。2 件目の転帰は未消失であり，本薬の投与中止に至った。
- 大腸内視鏡検査後に重篤な発熱が 1 例に認められた。
- 重篤なアエロモナス性胃腸炎及び重篤なサイトメガロウイルス大腸炎が 1 例に認められ，サイトメガロウイルス性大腸炎が日和見感染と判断された（5.3.5.1.1/CSR/LSFAE05c）。本被験者には，重篤なクローン病も発現しており，クローン病及びサイトメガロウイルス性大腸炎は同一のサイトメガロウイルスに関連していると判断された。いずれも本薬と関連性がなく，転帰は消失又は後遺症を伴う消失であった（5.3.5.1.1/CSR/Narratives）。

表 2.7.4-10 有害事象の概要（サブスタディ解析対象集団，CRD3004 試験，曝露量最適化サブスタディ）

	Ustekinumab SC		
	q12w->q4w	q8w->q4w	Combined
Analysis set: Substudy	11	15	26
Avg duration of follow-up (weeks)	22.4	20.4	21.3
Avg exposure (number of administrations)	7.3	5.4	6.2
Subjects with 1 or more:			
AEs	7 (63.6%)	12 (80.0%)	19 (73.1%)
Serious AEs	2 (18.2%)	1 (6.7%)	3 (11.5%)
AEs leading to death	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	1 (9.1%)	1 (6.7%)	2 (7.7%)
AEs reasonably related to study intervention	0	2 (13.3%)	2 (7.7%)
AEs of severe intensity	2 (18.2%)	1 (6.7%)	3 (11.5%)
Infections	5 (45.5%)	7 (46.7%)	12 (46.2%)
Serious infections	2 (18.2%)	1 (6.7%)	3 (11.5%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	3 (27.3%)	2 (13.3%)	5 (19.2%)
Malignancy	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0
Opportunistic infections	1 (9.1%)	0	1 (3.8%)
Injection site-reactions[a]	0	0	0

Key: AE = adverse event, Avg = average
[a] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.

[tssae01.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_final/re_final/tssae01.sas] 01APR2025, 11:55

2.7.4.2.3.2 CRD3004 試験の Week I-0 から安全性の追跡調査のための最終来院までの安全性

サブスタディで安全性の追跡調査のための最終来院を完了した被験者を含む，CRD3004 試験の全ての被験者を対象とし，Week I-0 から安全性の追跡調査のための最終来院までの有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示す。

CRD3004 試験の Week M-44 から安全性の追跡調査のための最終来院までに，新たな安全性の懸念は認められず，安全性の結果は導入期及び維持期に認められた結果とおおむね同様であった。

表 2.7.4-11 Week I-0 から安全性の追跡調査のための最終来院までの有害事象の概要（安全性解析対象集団，CRD3004 試験）

	Ustekinumab IV				
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w[a]	q8w[a]	Combined	Total
Analysis set: Safety	4	49	48	97	101
Avg duration of follow-up (weeks)	14.8	52.2	53.1	52.7	51.2
Avg exposure (number of administrations)	1.0	10.3	10.3	10.3	9.9
Subjects with 1 or more:					
AEs	4 (100.0%)	46 (93.9%)	44 (91.7%)	90 (92.8%)	94 (93.1%)
Serious AEs	2 (50.0%)	9 (18.4%)	8 (16.7%)	17 (17.5%)	19 (18.8%)
AEs leading to death	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (75.0%)	4 (8.2%)	3 (6.3%)	7 (7.2%)	10 (9.9%)
AEs reasonably related to study intervention	3 (75.0%)	4 (8.2%)	4 (8.3%)	8 (8.2%)	11 (10.9%)
AEs of severe intensity	2 (50.0%)	8 (16.3%)	2 (4.2%)	10 (10.3%)	12 (11.9%)
Infections	1 (25.0%)	36 (73.5%)	34 (70.8%)	70 (72.2%)	71 (70.3%)
Serious infections	1 (25.0%)	5 (10.2%)	3 (6.3%)	8 (8.2%)	9 (8.9%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	1 (25.0%)	16 (32.7%)	12 (25.0%)	28 (28.9%)	29 (28.7%)
Malignancy	0	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0	2 (50.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)	4 (4.0%)
Injection site-reactions[b]	0	0	0	0	0

Key: AE = adverse event, Avg = average
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.

[tsfae01.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_final/re_final/tsfae01.sas] 01APR2025, 11:55

2.7.4.3 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータを各試験で規定した時点で収集し，詳細を各 CSR に示した。臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）で顕著な異常が認められた被験者の割合は低く，q8w 群及び q12w 群で同程度であった。本薬の投与と臨床検査値の変動との関連を示唆する傾向は認められなかった。また，日本人集団でも臨床検査値の変動に顕著な傾向は認められなかった（5.3.5.4.1/TSFLAB02AJPN，TSFLAB02BJPN）。

維持期終了（CRD3004 試験：Week M-44，CRD1001 試験：Week 48）までに Grade 2 以上の血液学的検査値異常が認められた被験者の一覧を 5.3.5.3.3/ISS/LSFLAB01b に示す。

維持期終了までに Grade 2 以上の血液生化学検査値異常が認められた被験者の一覧を 5.3.5.3.3/ISS/LSFLAB01a に示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査

(1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期の血液学的検査値異常について，ベースライン後の最大 Grade 別の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB07a）。

- ベースライン後に，ヘモグロビン増加，白血球増加，リンパ球数増加及び血小板数減少の異常は認められなかった。
- Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。
- Grade 3 の血液学的検査値異常として，リンパ球数減少が CRD3004 試験で 1.1%（1/89 例）及び CRD1001 試験で 2.3%（1/43 例）に認められた。
- 血液学的検査値異常に関連する有害事象として，貧血が CRD3004 試験で 8.9%（9/101 例）及び CRD1001 試験で 13.6%（6/44 例）に認められた（表 2.7.4-付録-10）。いずれも非重篤であり，本薬の投与中止に至らなかった（表 2.7.4-付録-5，表 2.7.4-付録-16）。

(2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期の血液学的検査値異常について，ベースライン後の最悪 Grade 別の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB07b）。

- ベースライン後に，白血球増加及びリンパ球数増加の血液学的検査値異常は認められなかった。
- Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。
- Grade 3 の血液学的検査値異常として，リンパ球数減少が CRD3004 試験の q8w 群で 4.3%（2/46 例）及び CRD1001 試験で 7.5%（3/40 例）に認められた。
- 貧血は，CRD3004 試験で 68.4%（65/95 例）及び CRD1001 試験で 67.5%（27/40 例）に認められ，全ての事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。

・ Grade にかかわらず，血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は q8w 群及び q12w 群で同程度であった。

・ 血液学的検査値異常に関連する有害事象として，貧血が CRD3004 試験で 12.4%（12/97 例）及び CRD1001 試験で 2.3%（1/43 例）に認められた（表 2.7.4-付録-12）。重篤な貧血が CRD3004 試験の q8w 群の 1 例に認められたが，本薬と関連性はなく，転帰は消失であった（表 2.7.4-付録-6，表 2.7.4-付録-15）。血液学的検査値異常に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-17）。

(3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期の血液学的検査値異常について，ベースライン後の最大 Grade 別の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB07c）。

・ ベースライン後に，ヘモグロビン増加，白血球増加及びリンパ球数増加の血液学的検査値異常は認められなかった。

・ Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

・ Grade 3 の血液学的検査値異常として，リンパ球数減少が CRD1001 試験で 4.2%（1/24 例）に認められた。

・ 血液学的検査値異常に関連する有害事象として，貧血が CRD1001 試験で 3.8%（1/26 例）及び ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者で 6.3%（3/48 例）に認められ，ISD3001 試験に CRD1001 試験から移行した被験者には認められなかった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE03c）。いずれも非重篤であり，本薬の投与中止に至らなかった（表 2.7.4-付録-8，表 2.7.4-付録-9）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

(1) 血液生化学検査

1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期の血液生化学検査値異常について，ベースライン後の最大 Grade 別の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB06a）。

・ Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。

・ Grade 3 の血液生化学検査値異常として，ALT 増加及び AST 増加が CRD3004 試験で同一の 1 例に認められた（5.3.5.3.3/ISS/LSFLAB01a）。いずれも有害事象としては報告されず，本薬の投与中止に至らなかった（表 2.7.4-付録-10，表 2.7.4-付録-16）。

・ 血液生化学検査値異常に関連する有害事象として，血中ビリルビン増加及び低アルブミン血症が CRD1001 試験で各 2.3%（1/44 例）に認められた（表 2.7.4-付録-10）。いずれも非重篤であり，本薬の投与中止に至らなかった（表 2.7.4-付録-5，表 2.7.4-付録-16）。

2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期の血液生化学検査値異常について，ベースライン後の最大 Grade 別の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB06b）。

- Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。
- Grade 3 の血液生化学検査値異常として，AST 増加及びカリウム増加が CRD3004 試験の q8w 群の各 2.1%（1/47 例）に認められた。AST 増加が認められた被験者では，ALT 増加及びクレアチニンキナーゼ増加も認められ，肝酵素の上昇は重篤な有害事象（肝酵素上昇）として報告された（表 2.7.4-付録-15，5.3.5.1.1/CSR/Narratives）。肝酵素上昇は本薬と関連性はなく，転帰は消失であった。カリウム増加は非重篤な有害事象（高カリウム血症）として報告された。肝酵素上昇及び高カリウム血症も本薬の投与中止に至らなかった（表 2.7.4-付録-17）。
- CRD3004 試験では，血液生化学検査値異常に関連する有害事象として，C-反応性蛋白増加が 2.1%（2/97 例），並びに血中アルカリホスファターゼ増加，肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇が各 1.0%（1/97 例）に認められた（表 2.7.4-付録-12）。重篤な肝酵素上昇の 1 例を除き，これらの事象は非重篤であった（表 2.7.4-付録-6）。治験薬の投与中止に至った血液生化学検査値異常に関連する有害事象はなかった（表 2.7.4-付録-17）。
- CRD1001 試験では，血液生化学検査値異常に関連する有害事象として，肝機能検査値上昇，低アルブミン血症，低カリウム血症及び低蛋白血症が各 2.3%（1/43 例）に認められた（表 2.7.4-付録-12）。いずれも非重篤であり，本薬の投与中止に至らなかった（表 2.7.4-付録-6，表 2.7.4-付録-17）。

3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期の血液生化学検査値異常について，ベースライン後の最大 Grade 別の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB06c）。

- Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。
- 血液生化学検査値異常に関連する有害事象として，血中非抱合ビリルビン増加，低アルブミン血症及び肝酵素異常が CRD1001 試験で各 3.8%（1/26 例）に認められた（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE03c）。いずれも非重篤であり，本薬の投与中止に至らなかった（表 2.7.4-付録-8，表 2.7.4-付録-9）。

(2) ALT，AST 及び総ビリルビン値のベースライン後の測定値

1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期の ALT，AST 及び総ビリルビンについて，ベースライン後の最大値の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB08a，TSFLAB09a，TSFLAB10a）。

- CRD3004 試験では，ベースライン時の ALT 値が正常範囲内であった被験者は 90 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 96.7%（87 例），ULN の 1 倍超 3 倍以下となった被験者は 2.2%（2 例）及び ULN の 5 倍超 20 倍以下となった被験者は 1.1%（1 例）に認められた。
- CRD3004 試験では，ベースライン時の AST 値が正常範囲内であった被験者は 94 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 97.9%（92 例），ULN の 1 倍超 3 倍以下となった被験者は 1.1%（1 例）及び ULN の 5 倍超 20 倍以下となった被験者は 1.1%（1 例）に認められた。
- CRD3004 試験では，全ての被験者がベースライン時の総ビリルビン値が正常範囲内で，ベースライン後も正常範囲内であった。
- CRD1001 試験では，ベースライン時の ALT 値又は AST 値が正常範囲内であった被験者は各 42 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は各 97.6%（41 例）及び ULN の 1 倍超 3 倍以下となった被験者は各 2.4%（1 例）に認められた。
- CRD1001 試験では，ベースライン時の総ビリルビン値が正常範囲内であった被験者は 43 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 95.3%（41 例）及び ULN の 1 倍超 2 倍以下（21 μmol/L 超 42 μmol/L 以下）となった被験者は 4.7%（2 例）に認められた。

2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期の ALT，AST 及び総ビリルビン値について，ベースライン後の最大値の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB08b，TSFLAB09b，TSFLAB10b）。

- CRD3004 試験では，ベースライン時の ALT 値が正常範囲内であった被験者は 94 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 92.6%（87 例）及び ULN の 1 倍超 3 倍以下となった被験者は 7.4%（7 例）に認められた。
- CRD3004 試験では，ベースライン時の AST 値が正常範囲内であった被験者は 95 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 91.6%（87 例），ULN の 1 倍超 3 倍以下となった被験者は 7.4%（7 例）及び ULN の 5 倍超 20 倍以下となった被験者は 1.1%（1 例）に認められた。AST 値が ULN の 5 倍超 20 倍以下となった被験者では，肝酵素（ALT 及びクレアチニンキナーゼ）の上昇も認められ，これらの事象は重篤な有害事象（肝酵素上昇）として報告された（2.7.4.3.2(1)2)）。しかし，治験依頼者のレビューにより，本事象

は肝損傷ではなく，激しい運動による筋損傷に起因する可能性が高いと判断された。肝酵素上昇は，本薬と関連性はなく，本薬の投与中止に至らず，転帰は消失であった（5.3.5.1.1/CSR/Narratives）。

- CRD3004 試験では，ベースライン時の総ビリルビン値が正常範囲内であった被験者は 94 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 95.7%（90 例）及び ULN の 1 倍超 2 倍以下（21 μmol/L 超 42 μmol/L 以下）となった被験者は 4.3%（4 例）に認められた。
- CRD1001 試験では，ALT 値又は AST 値でベースライン時の値が正常範囲内であった被験者は各 40 例であった。ベースライン時の ALT 値が正常範囲内であった全ての被験者で，ベースライン後も正常範囲内であった。ベースライン後の AST 値が正常範囲内であった被験者は 97.5%（39 例）及び ULN の 1 倍超 3 倍以下となった被験者は 2.5%（1 例）に認められた。
- CRD1001 試験では，ベースライン時の総ビリルビン値が正常範囲内であった被験者は 40 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 92.5%（37 例）及び ULN の 1 倍超 2 倍以下（21 μmol/L 超 42 μmol/L 以下）となった被験者は 7.5%（3 例）に認められた。

3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期の ALT，AST 及び総ビリルビン値について，ベースライン後の最大値の結果を以下に要約した（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB08c，TSFLAB09c，TSFLAB10c）。

- CRD1001 試験では，ベースライン時の ALT 値が正常範囲内であった被験者は 25 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 92.0%（23 例），並びに ULN の 1 倍超 3 倍以下及び ULN の 3 倍超 5 倍以下となった被験者は各 4.0%（1 例）に認められた。
- CRD1001 試験では，ベースライン時の AST 値が正常範囲内であった被験者は 25 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 92.0%（23 例），並びに ULN の 1 倍超 3 倍以下及び ULN の 3 倍超 5 倍以下となった被験者は各 4.0%（1 例）に認められた。
- CRD1001 試験では，ベースライン時の総ビリルビン値が正常範囲内であった被験者は 25 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 92.0%（23 例）及び ULN の 1 倍超 2 倍以下（21 μmol/L 超 42 μmol/L 以下）となった被験者は 8.0%（2 例）に認められた。
- ISD3001 試験では，全ての被験者がベースライン時の ALT 値又は AST 値が正常範囲内で，ベースライン後も正常範囲内であった。
- ベースライン時の総ビリルビン値が正常範囲内であった，ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者は 43 例であった。ベースライン後も正常範囲内であった被験者は 97.7%

（42 例）及び ULN の 1 倍超 2 倍以下（21 μmol/L 超 42 μmol/L 以下）となった被験者は 2.3%（1 例）に認められた。

(3) Hy's Law

CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験では，possible Hy's law の基準に該当する被験者はいなかった（5.3.5.3.3/ISS/TSFLAB11a，TSFLAB11b，TSFLAB11c）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び身体所見は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれでも全ての来院時にモニタリングを実施した。CRD3004 試験及び CRD1001 試験の結果から，バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサインに関連する有害事象の解析結果から，懸念は認められなかった。

2.7.4.4.1 身体所見及び成長

CRD3004 試験では，Week I-8 の BMI の z スコアは，男女ともにベースラインから増加した。ベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値は，女性で 0.179（0.3269）及び 0.094，男性で 0.137（0.2894）及び 0.134 であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER901a）。

Week M-44 の BMI の z スコアは，q12w 群及び q8w 群のいずれもベースラインから増加した。ベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値は，女性で 0.284（0.5293）及び 0.269，男性で 0.125（0.5642）及び 0.086 であり，平均値は男性と比べて女性でわずかに大きかった。男性の q12w 群及び q8w 群での Week M-44 の BMI の z スコアの最小値は，-1 を下回った（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER901b）。BMI の z スコアが-1.9～-1 の範囲の場合，軽度の栄養障害が示唆された（Becker 2015）。ベースライン時の BMI の z スコアは，男性及び女性のいずれも負の値であり，男性のスコアのみ Week 44 でも負の値のままであった。

男性での Week M-44 の身長の z スコアの中央値は 0.173 であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値は，女性で 0.004（0.2628）及び 0.012，男性で 0.023（0.2801）及び 0.010 であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER901b）。身長の z スコアが 0.5 ポイント超増加した被験者は 6 例であった（5.3.5.1.1/CSR/LSFVIT902）。

CRD1001 試験の維持期では，有害事象として，体重減少が 9.3%（4 例）及び栄養障害が 4.7%（2 例）に認められたが，これらの事象は CD の悪化と関連しており，体重減少の 1 例を除き，本薬と関連性はなかった（表 2.7.4-付録-12，表 2.7.4-付録-14）。

身体所見及び成長に関連する意味のある傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2　血中濃度及び安全性の関連性

ウステキヌマブの全身曝露量と安全性との関連性を，血清中ウステキヌマブ濃度と特定の安全性事象（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の発現との関連性の評価により検討した。本解析は導入期と維持期に分けて実施した。

併合した小児 CD 患者を対象とした試験（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）で評価した用量では，導入期及び維持期のいずれも，ウステキヌマブの曝露量と安全性事象との間に関連性は認められなかった。ウステキヌマブの導入投与又は維持投与後の安全性に関する E-R 関係は，小児 CD 患者と成人 CD 患者で同様であった【2.7.2.3.3.2】。

2.7.4.4.3　抗ウステキヌマブ抗体及び安全性への影響の評価

抗ウステキヌマブ抗体の発現率は，CRD3004 試験で 3.0%（3/101 例）及び CRD1001 試験で 2.9%（1/34 例）で低かったため，ウステキヌマブの免疫原性が安全性に及ぼす影響は評価できなかった【2.7.2.4.1】。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

年齢，性別及び biologic failure status に基づく部分集団間で，本薬の安全性プロファイルに明らかな傾向は認められなかった。これらの部分集団解析の解析方法を 2.7.4.1.1.3(5)に示す。CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験の被験者のベースライン時の人口統計学的特性を 2.7.4.1.3 に示す。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　ベースライン時の人口統計学的特性（性別，年齢及び体重）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期及び維持期，並びに CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期に，ベースライン時の人口統計学的特性が本薬の安全性に及ぼす影響はほぼ認められなかった。

(1) 年齢

組み入れられた被験者の年齢は 2～17 歳の範囲であった（表 2.7.4-付録-4）。CRD3004 試験では，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，治験薬と関連性がある有害事象及び感染症の発現割合は，2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の部分集団で同程度であった。

CRD1001 試験及び ISD3001 試験では，12 歳以上 18 歳未満の被験者数と比べて 2 歳以上 12 歳未満の被験者数が少なかったため，部分集団間で意味のある比較はできなかった。

導入期，維持期及び長期継続投与期の年齢別の有害事象をそれぞれ，表 2.7.4-付録-40，表 2.7.4-付録-41 及び表 2.7.4-付録-42 に示す。

(2) 性別

1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

有害事象の発現割合は，男性及び女性の部分集団で同程度であり，CRD3004 試験では男性で 58.3%及び女性で 68.3%，CRD1001 試験では男性で 66.7%及び女性で 61.5%であった（表 2.7.4-付録-43）。

同様に，重篤な有害事象，高度の有害事象，治験薬と関連性がある有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象及び感染症の発現割合は，男性及び女性の部分集団で同程度であった。

2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

有害事象の発現割合は，男性及び女性の部分集団で同程度であり，CRD3004 試験では男性で 89.7%及び女性で 82.1%，CRD1001 試験では男性で 77.8%及び女性で 80.0%であった（表 2.7.4-付録-44）。

同様に，高度の有害事象，治験薬と関連性がある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，男性及び女性の部分集団で同程度であった。

重篤な有害事象及び感染症の発現割合は，CRD3004 試験では，男性（13.8%及び 62.1%，以下同順）及び女性（12.8%及び 64.1%）で同程度であった。CRD1001 試験では，男性（11.1%及び 38.9%）と比べて女性（32.0%及び 56.0%）で高かった。

3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

有害事象の発現割合は，男性及び女性の部分集団で同程度であり，CRD1001 試験では男性で 100.0%及び女性で 85.7%，ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者では男性で 73.3%及び女性で 72.2%，CRD1001 試験から移行した被験者では男性で 50.0%及び女性で 75.0%であった（5.3.5.3.3/ISS/TSFAE01cs）。

同様に，重篤な有害事象，高度の有害事象，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及び感染症の発現割合は，男性及び女性の部分集団で同程度であった。

(3) 体重

CRD3004 試験の導入期（Week I-8 まで）及び維持期（Week M-0～Week M-44）の有害事象の発現割合は，体重 40 kg 未満の被験者と体重 40 kg 以上の被験者との間で，以下を除き同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/TSFAE01c，TSFAE02h）。

- Week M-0～Week M-44 で，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，体重 40 kg 未満の被験者（37.0%，10/27 例）は，体重 40 kg 以上の被験者（17.1%，12/70 例）と比べて，発現割合が高かった。

CRD1001 試験の Week 16 までの有害事象の発現割合は，体重 40 kg 未満の被験者と体重 40 kg 以上の被験者との間で同程度であった（5.3.3.2.1-1/CSR/TSFAE23B）。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 Biologic failure status

CRD3004 試験では，各投与期で biologic failure の被験者及び non-biologic failure の被験者が同程度であったのに対し，CRD1001 試験では，ほとんどの被験者が biologic failure であった（non-biologic failure の被験者は，導入期で 4/44 例，維持期で 4/43 例，長期継続投与期で 2/26 例）（表 2.7.4-付録-45，表 2.7.4-付録-46，表 2.7.4-付録-47）。そのため，biologic failure status（biologic failure，non-biologic failure）別での有害事象の発現割合では，CRD3004 試験の結果を用いて評価した。

(1) 導入期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験では，biologic failure status による有害事象の発現割合への明らかな影響は認められなかったが，biologic failure の部分集団での有害事象の発現割合は高かった（表 2.7.4-付録-45）。

- 有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 70.2%及び non-biologic failure の部分集団で 52.3%であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 1.8%及び non-biologic failure の部分集団で 4.5%であった。
- 感染症の発現割合は，biologic failure の部分集団で 33.3%及び non-biologic failure の部分集団で 25.0%であった。
- 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，biologic failure の部分集団で 8.8%及び non-biologic failure の部分集団で 4.5%であった。
- 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 8.8%及び non-biologic failure の部分集団で 6.8%であった。

(2) 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験）

CRD3004 試験では，biologic failure status による有害事象の発現割合への明らかな影響は認められなかった。また，q12w 群及び q8w 群で有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。（表 2.7.4-付録-46）。

- 有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 87.3%及び non-biologic failure の部分集団で 85.7%であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 12.7%及び non-biologic failure の部分集団で 14.3%であった。
- 感染症の発現割合は，biologic failure の部分集団で 70.9%及び non-biologic failure の部分集団で 52.4%であった。

・ 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，biologic failure の部分集団で 30.9%及び non-biologic failure の部分集団で 11.9%であった。

・ 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 5.5%及び non-biologic failure の部分集団で 0%であった。

成人 CD 患者を対象とした試験で抗 TNF 薬の治療歴のない部分集団と比べて，抗 TNF 薬 failure の部分集団では，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が高かった（表 2.7.4-12）。この結果は CRD3004 試験及び CRD1001 試験を併合し，biologic failure status 別に発現割合を集計した結果と同様であった。

表 2.7.4-12 維持期の biologic failure status 又は抗 TNF 薬 failure status 別の安全性の概要（CRD3004 試験／CRD1001 試験併合，CRD3003 試験）

	Pediatric (<18 Years) CD: (CRD1001, CRD3004)		Adult (≥18 Years) CD: (CRD3003)	
	Biologic Failure	Non-biologic Failure	TNF Antagonist Failure	TNF Antagonist Naive
Total N[a]	94	46	117	105
Average duration of follow-up (weeks)	32.8	40.1	32.8	38.3
Average exposure (number of administrations)	5.7	8.5	6.6	8.2
Serious AEs	17 (18.1%)	6 (13.0%)	22 (18.8%)	4 (3.8%)
AEs leading to discontinuation of study intervention	9 (9.6%)	1 (2.2%)	11 (9.4%)	2 (1.9%)

[a] For studies CRD1001 and CRD3004, subjects from the safety analysis set with available biologic failure status are summarized. For study CRD3003, treated subjects who were randomized and have TNF antagonist failure status available are summarized.
Note: For CRD3004, data from time of dose adjustment onward are also included. For CRD3003, data from the time of dose adjustment onward are not included.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae18.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_co/tsfae18.sas] 18MAY2025, 21:44

(3) 長期継続投与期（CRD1001 試験，ISD3001 試験）

CRD1001 試験ではほとんどの被験者が biologic failure であり，ISD3001 試験に CRD1001 試験から移行した被験者では，non-biologic failure は認められなかったため，ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者の結果を以下に示す。Biologic failure status 別の有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4-付録-47）。

・ 有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 71.4%及び non-biologic failure の部分集団で 74.1%であった。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，biologic failure の部分集団で 9.5%及び non-biologic failure の部分集団で 11.1%であった。

・ 感染症の発現割合は，biologic failure の部分集団で 57.1%及び non-biologic failure の部分集団で 48.1%であった。

・ 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，biologic failure の部分集団で 28.6%及び non-biologic failure の部分集団で 25.9%であった。

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象，高度の有害事象及び注射部位反応は，biologic failure の部分集団で各 1 例（4.8%）に認められ，non-biologic failure の部分集団では認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験及び CRD1001 試験で，薬物相互作用に対する新たな知見はなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験及び CRD1001 試験で，妊娠及び授乳時の使用に対する新たな知見及び安全性の懸念はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

本薬の過量投与に関連すると思われる新たな情報は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本薬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

本薬に対する離脱症状及び反跳現象を示す根拠は報告されていない。

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

本薬による自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

市販後データは，本薬が初めて承認された 2008 年 12 月以降蓄積されている。2024 年 12 月 31 日時点で，本薬は，中等症から重症の慢性の尋常性乾癬を有する成人及び小児患者，活動性 PsA を有する成人及び小児患者，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者，並びに中等症から重症の活動性 UC を有する成人患者を対象として，北米，欧州，南米，中東，アフリカ及びアジア太平洋地域を含め，世界各国／地域で製造販売承認を取得している。

2024 年 12 月 31 日時点で，臨床開発プログラムの全ての適応症で計 13,916 例（このうち CD 患者は 3713 例）に本薬が投与された（5.3.6.1/PBRER 2024/Sec 5.1）。上市から 2024 年 12 月 31 日

までの累計出荷量（1,354,863,162 mg）に基づくウステキヌマブの推定累積曝露量は 5,708,422 人年であった（5.3.6.1/PBRER 2024/Tab 7）。市販後データの評価は，申請者の包括的安全性調査計画の一環であり，これには実施中の臨床試験及びレジストリからのデータのレビューも含まれる。本薬の PBRER は，実施中の市販後安全性調査，並びに全ての重要な特定されたリスク及び潜在的なリスクの評価を反映して作成された。

本薬は，中等症から重症の慢性の尋常性乾癬を有する成人及び小児患者，活動性 PsA を有する成人及び小児患者，中等症から重症の活動期 CD を有する成人及び体重 40 kg 以上の小児患者，並びに中等症から重症の活動性 UC を有する成人患者の治療に対して，継続して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示している。申請者は，本薬の安全性プロファイルを引き続きモニタリングし，必要に応じてその結果を報告する。

2.7.4.7 参考文献

Becker P et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). Nutr Clin Pract. 2015;30(1):147-161.

ICH E11A https://www.pmda.go.jp/files/000270245.pdf. Accessed 09 May 2025.

ICH E11(R1) https://www.pmda.go.jp/files/000220202.pdf. Accessed 09 May 2025.

World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19. Accessed 09 May 2025.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4-付録-1 Summary of Treatment With Ustekinumab Through Week M-44/Week 48; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-2 Summary of Treatment with Study Agent - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-3 Summary of Treatment With Ustekinumab During Long-term Extension; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

表 2.7.4-付録-4 Summary of Demographics at Baseline; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001, CNTO1275CRD3004 and CNTO1275ISD3001)

表 2.7.4-付録-5 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-6 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-7 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events During Long-term Extension Period; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

表 2.7.4-付録-8 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

表 2.7.4-付録-9 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

表 2.7.4-付録-10 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects With Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects With Treatment-emergent Injection-site Reactions From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-14 Number of Subjects With Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-15 Listing of Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by Onset Time, System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-19 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Infections From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-20 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Infections From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-21 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Infections During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)
表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-24 Incidence of Treatment-emergent Infections per 100 Person-years by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001, CNTO1275CRD3004 and CNTO1275ISD3001)
表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Temporally Associated With Infusion at Week I-0 (Week 0) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-26 Incidence of Treatment-emergent Serious Infections per 100 Person-years by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001, CNTO1275CRD3004 and CNTO1275ISD3001)
表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)
表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Through Week I-8 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week I-8 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections Through Week I-8 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-36 Listing of Treatment-emergent Serious Adverse Events - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-37 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Agent From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-39 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections Requiring Oral and/or Parenteral Antimicrobial Treatment From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-40 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by Age; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-41 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by Age; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-42 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events During Long-term Extension Period by Age; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)
表 2.7.4-付録-43 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by Sex; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-44 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by Sex; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-45 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by Prior Biologic Failure Status; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)
表 2.7.4-付録-46 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by Prior Biologic Failure Status; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-47 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events During Long-term Extension Period by Prior Biologic Failure Status; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

表 2.7.4-付録-48 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events during Placebo-controlled Induction (Week 0 to Week 8) by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Study CRD3001, CRD3002, CRD3004 and UCO3001)

表 2.7.4-付録-49 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Study JPN01, JPN02, CRD3001, CRD3002, CRD3003, CRD3004 and UCO3001)

表 2.7.4-付録-50 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events during Placebo-controlled Induction (Week 0 to Week 8) by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Study CRD3001, CRD3002, CRD3004 and UCO3001)

表 2.7.4-付録-51 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Recoding) (Study JPN01, JPN02, CRD3001, CRD3002, CRD3003, CRD3004 and UCO3001)

表 2.7.4-付録-52 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

表 2.7.4-付録-1 Summary of Treatment With Ustekinumab Through Week M-44/Week 48; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab				
	CRD1001	CRD3004			
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	44	4	49	48	101
Total duration of ustekinumab exposure (weeks)[a]					
Intravenous + Subcutaneous					
N	44	4	49	48	101
Mean (SD)	29.7 (15.38)	0.1 (0.00)	36.4 (14.48)	40.3 (12.88)	36.8 (15.44)
Median	39.3	0.1	44.1	48.1	44.3
Range	(0; 43)	(0; 0)	(8; 54)	(8; 50)	(0; 54)
IQ range	(15.7; 40.1)	(0.1; 0.1)	(32.1; 45.1)	(31.9; 49.1)	(24.1; 48.1)
Total number of ustekinumab infusions received					
N	44	4	49	48	101
Mean (SD)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Range	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)
IQ range	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)
Total number of ustekinumab injections received					
N	40	0	49	48	97
Mean (SD)	4.1 (1.59)	-	4.0 (1.93)	5.9 (2.62)	4.9 (2.47)
Median	5.0	-	4.0	6.0	4.0
Range	(1; 5)	-	(1; 8)	(1; 12)	(1; 12)
IQ range	(3.0; 5.0)	-	(4.0; 4.0)	(4.0; 6.0)	(4.0; 6.0)
Total number of ustekinumab injections and infusions received					
N	44	4	49	48	101
Mean (SD)	4.7 (1.92)	1.0 (0.00)	5.0 (1.93)	6.9 (2.62)	5.7 (2.61)
Median	6.0	1.0	5.0	7.0	5.0
Range	(1; 6)	(1; 1)	(2; 9)	(2; 13)	(1; 13)
IQ range	(3.0; 6.0)	(1.0; 1.0)	(5.0; 5.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)
Total dose of ustekinumab administrations received (mg)					
Intravenous					
N	44	4	49	48	101
Mean (SD)	223.4 (123.68)	162.1 (182.40)	301.1 (70.75)	315.1 (64.92)	302.3 (79.04)
Median	130.0	160.1	260.0	297.5	275.0
Range	(59; 390)	(3; 325)	(175; 520)	(140; 390)	(3; 520)
IQ range	(130.0; 390.0)	(4.2; 320.0)	(260.0; 390.0)	(260.0; 390.0)	(260.0; 390.0)
Subcutaneous					
N	40	0	49	48	97
Mean (SD)	323.1 (141.76)	-	277.3 (112.97)	428.3 (146.09)	352.1 (150.30)
Median	369.0	-	360.0	524.3	360.0
Range	(54; 450)	-	(59; 450)	(81; 630)	(59; 630)
IQ range	(180.0; 450.0)	-	(180.0; 360.0)	(308.3; 540.0)	(261.0; 508.5)
Intravenous + Subcutaneous					
N	44	4	49	48	101
Mean (SD)	517.1 (204.80)	162.1 (182.40)	578.5 (142.77)	743.4 (160.48)	640.4 (197.52)
Median	493.5	160.1	620.0	800.0	660.0
Range	(130; 840)	(3; 325)	(309; 880)	(341; 1020)	(3; 1020)
IQ range	(390.0; 580.0)	(4.2; 320.0)	(468.5; 620.0)	(660.0; 847.5)	(480.0; 800.0)

	Ustekinumab				
	CRD1001	CRD3004			
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total

Key: IQ = interquartile
[a] Total duration of treatment exposure is defined as ((date of last dose of ustekinumab)-(date of first dose of ustekinumab) +1)/7.
Note: Data from the time of substudy onward are not included and are summarized separately for the CRD3004 study.

[tsiex03a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsiex03a.sas] 08APR2025, 04:23

表 2.7.4-付録-2 Summary of Treatment with Study Agent - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab IV				
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Analysis set: Safety	0	3	3	6	6
Total duration of Ustekinumab exposure (weeks)[a]					
Intravenous + Subcutaneous					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	32.4 (21.49)	37.5 (19.35)	34.9 (18.50)	34.9 (18.50)
Median	-	44.7	48.1	44.8	44.8
Range	-	(8; 45)	(15; 49)	(8; 49)	(8; 49)
Total number of Ustekinumab infusions received					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)
Median	-	1.0	1.0	1.0	1.0
Range	-	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)
Total number of Ustekinumab injections received					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	4.3 (3.51)	4.7 (2.31)	4.5 (2.66)	4.5 (2.66)
Median	-	4.0	6.0	5.0	5.0
Range	-	(1; 8)	(2; 6)	(1; 8)	(1; 8)
Total number of Ustekinumab injections and infusions received					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	5.3 (3.51)	5.7 (2.31)	5.5 (2.66)	5.5 (2.66)
Median	-	5.0	7.0	6.0	6.0
Range	-	(2; 9)	(3; 7)	(2; 9)	(2; 9)
Total dose of Ustekinumab administrations(mg)					
Intravenous					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	258.3 (115.36)	278.3 (31.75)	268.3 (76.46)	268.3 (76.46)
Median	-	210.0	260.0	260.0	260.0
Range	-	(175; 390)	(260; 315)	(175; 390)	(175; 390)
Subcutaneous					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	160.5 (63.05)	420.0 (207.85)	290.3 (197.67)	290.3 (197.67)
Median	-	180.0	540.0	195.8	195.8

	Ustekinumab IV				
		Ustekinumab SC			
	Not randomized	q12w	q8w	Combined	Total
Range	-	(90; 212)	(180; 540)	(90; 540)	(90; 540)
Intravenous + Subcutaneous					
N	0	3	3	6	6
Mean (SD)	-	418.8 (62.54)	698.3 (225.41)	558.6 (212.89)	558.6 (212.89)
Median	-	421.5	800.0	460.0	460.0
Range	-	(355; 480)	(440; 855)	(355; 855)	(355; 855)

Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Total duration of Ustekinumab exposure is defined as [(date of last dose of Ustekinumab)- (date of first dose of Ustekinumab) +1]/7.

[tsiex01jpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsiex01jpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.4-付録-3 Summary of Treatment With Ustekinumab During Long-term Extension; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab				
		ISD3001			
	CRD1001	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q8w	q8w	q4w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48	18	66
Total duration of ustekinumab exposure (weeks)[a]					
Subcutaneous					
N	26	6	48	18	66
Mean (SD)	92.0 (69.35)	93.6 (50.90)	54.4 (32.41)	39.9 (28.84)	50.4 (31.93)
Median	66.2	94.5	48.8	41.1	48.8
Range	(0; 193)	(41; 146)	(0; 121)	(5; 91)	(0; 121)
IQ range	(32.0; 168.0)	(41.0; 145.1)	(32.8; 79.6)	(12.1; 60.0)	(24.1; 72.3)
Total number of ustekinumab injections received[b]					
N	26	6	48	18	66
Mean (SD)	12.5 (8.50)	12.7 (6.35)	8.1 (4.20)	9.9 (6.58)	8.6 (4.97)
Median	10.0	13.0	8.0	9.0	8.0
Range	(1; 25)	(6; 19)	(1; 16)	(2; 23)	(1; 23)
IQ range	(5.0; 22.0)	(6.0; 19.0)	(5.0; 12.0)	(4.0; 14.0)	(5.0; 13.0)
Total dose of ustekinumab administrations received (mg)[b]					
Subcutaneous					
N	26	6	48	18	66
Mean (SD)	1052.7 (735.97)	1138.2 (568.92)	652.9 (346.14)	892.5 (591.03)	718.2 (435.38)
Median	900.0	1170.0	630.0	810.0	630.0
Range	(72; 2250)	(540; 1710)	(90; 1440)	(180; 2070)	(90; 2070)
IQ range	(450.0; 1872.0)	(540.0; 1699.0)	(411.8; 900.0)	(360.0; 1260.0)	(360.0; 990.0)

Key: IQ = interquartile
[a] Total duration of treatment exposure is defined as ((date of last dose of ustekinumab)-(date of first dose of ustekinumab) +1)/7.
[b] For study CRD1001, the records from two participants were excluded from this analysis as they included incorrect doses (1179540 mg and 1 mg).
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.

[tsiex03b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsiex03b.sas] 08APR2025, 04:23

表 2.7.4-付録-4 Summary of Demographics at Baseline; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001, CNTO1275CRD3004 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab								
						ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Age, years									
N	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Mean (SD)	13.4 (2.74)	13.3 (1.50)	13.5 (2.92)	13.4 (2.65)	13.5 (2.73)	14.7 (2.25)	13.8 (3.11)	14.8 (1.99)	14.1 (2.87)
Median	13.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.5	15.0	14.5	15.0
Range	(6; 17)	(11; 14)	(5; 17)	(2; 17)	(2; 17)	(11; 17)	(3; 17)	(10; 17)	(3; 17)
IQ range	(12.0; 16.0)	(12.5; 14.0)	(12.0; 16.0)	(12.0; 15.0)	(12.0; 15.0)	(14.0; 17.0)	(12.0; 16.0)	(13.0; 17.0)	(13.0; 16.0)
≥2-<12 years	10 (22.7%)	1 (25.0%)	12 (24.5%)	7 (14.6%)	20 (19.8%)	1 (16.7%)	11 (22.9%)	1 (5.6%)	12 (18.2%)
≥2-<6 years	0	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	1 (1.5%)
≥6-<12 years	10 (22.7%)	1 (25.0%)	11 (22.4%)	6 (12.5%)	18 (17.8%)	1 (16.7%)	10 (20.8%)	1 (5.6%)	11 (16.7%)
≥12-<18 years	34 (77.3%)	3 (75.0%)	37 (75.5%)	41 (85.4%)	81 (80.2%)	5 (83.3%)	37 (77.1%)	17 (94.4%)	54 (81.8%)
Sex									
N	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Female	26 (59.1%)	2 (50.0%)	21 (42.9%)	18 (37.5%)	41 (40.6%)	4 (66.7%)	18 (37.5%)	7 (38.9%)	25 (37.9%)
Male	18 (40.9%)	2 (50.0%)	28 (57.1%)	30 (62.5%)	60 (59.4%)	2 (33.3%)	30 (62.5%)	11 (61.1%)	41 (62.1%)
Race									
N	44	4	49	48	101	6	48	18	66
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	5 (10.2%)	4 (8.3%)	9 (8.9%)	0	0	0	0
Black or African American	0	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.0%)	0	1 (2.1%)	0	1 (1.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
White	36 (81.8%)	3 (75.0%)	42 (85.7%)	43 (89.6%)	88 (87.1%)	4 (66.7%)	42 (87.5%)	16 (88.9%)	58 (87.9%)
Multiple	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (16.7%)	5 (10.4%)	2 (11.1%)	7 (10.6%)
Other	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Not reported	2 (4.5%)	1 (25.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (16.7%)	0	0	0
Unknown	4 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity									
N	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Ustekinumab								
						ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
Not Hispanic or Latino	37 (84.1%)	4 (100.0%)	49 (100.0%)	47 (97.9%)	100 (99.0%)	6 (100.0%)	48 (100.0%)	18 (100.0%)	66 (100.0%)
Not Reported	3 (6.8%)	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
Unknown	4 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight, kg									
N	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Mean (SD)	43.1 (12.06)	44.0 (7.37)	48.8 (17.77)	48.6 (14.80)	48.5 (16.03)	54.4 (9.26)	51.5 (16.73)	55.1 (13.67)	52.5 (15.93)
Median	42.9	41.8	47.2	47.6	47.2	55.1	51.1	52.7	51.3
Range	(20; 70)	(38; 54)	(16; 88)	(13; 85)	(13; 88)	(40; 67)	(16; 85)	(40; 90)	(16; 90)
IQ range	(34.9; 51.6)	(38.6; 49.4)	(38.3; 61.7)	(39.5; 58.3)	(39.0; 58.3)	(51.0; 58.8)	(42.4; 60.9)	(43.3; 62.8)	(43.3; 61.7)
<40 kg	18 (40.9%)	2 (50.0%)	13 (26.5%)	14 (29.2%)	29 (28.7%)	1 (16.7%)	11 (22.9%)	0	11 (16.7%)
<30 kg	7 (15.9%)	0	8 (16.3%)	3 (6.3%)	11 (10.9%)	0	4 (8.3%)	0	4 (6.1%)
≥30 - <40 kg	11 (25.0%)	2 (50.0%)	5 (10.2%)	11 (22.9%)	18 (17.8%)	1 (16.7%)	7 (14.6%)	0	7 (10.6%)
≥40 kg	26 (59.1%)	2 (50.0%)	36 (73.5%)	34 (70.8%)	72 (71.3%)	5 (83.3%)	37 (77.1%)	18 (100.0%)	55 (83.3%)
≥40 - ≤55 kg	21 (47.7%)	2 (50.0%)	21 (42.9%)	17 (35.4%)	40 (39.6%)	2 (33.3%)	19 (39.6%)	11 (61.1%)	30 (45.5%)
>55 - ≤85 kg	5 (11.4%)	0	14 (28.6%)	17 (35.4%)	31 (30.7%)	3 (50.0%)	18 (37.5%)	6 (33.3%)	24 (36.4%)
>85 kg	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (5.6%)	1 (1.5%)
Height, cm									
N	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Mean (SD)	154.1 (15.19)	158.8 (9.68)	159.8 (18.24)	159.2 (15.76)	159.5 (16.71)	160.8 (10.81)	159.6 (17.52)	166.6 (8.61)	161.5 (15.85)
Median	155.5	162.2	163.9	164.0	163.9	159.5	164.5	167.0	165.2
Range	(112; 183)	(145; 166)	(107; 194)	(90; 180)	(90; 194)	(151; 181)	(99; 186)	(149; 182)	(99; 186)
IQ range	(145.1; 162.5)	(152.2; 165.5)	(149.0; 171.0)	(150.5; 168.5)	(150.0; 169.0)	(151.2; 163.0)	(150.5; 170.0)	(163.5; 172.3)	(154.7; 170.3)
Body mass index, kg/m^2									
N	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Mean (SD)	17.9 (3.30)	17.4 (2.09)	18.4 (3.79)	18.7 (3.50)	18.5 (3.58)	21.1 (3.18)	19.6 (3.35)	19.7 (3.99)	19.6 (3.51)
Median	17.4	17.4	17.4	18.0	17.5	21.5	19.0	18.8	18.9
Range	(13; 28)	(15; 20)	(13; 29)	(14; 30)	(13; 30)	(17; 25)	(14; 29)	(14; 31)	(14; 31)
IQ range	(15.4; 20.1)	(15.7; 19.1)	(15.5; 21.7)	(16.0; 21.1)	(15.8; 21.1)	(17.8; 23.0)	(16.9; 21.7)	(17.3; 21.7)	(16.9; 21.7)
Underweight <18.5	29 (65.9%)	2 (50.0%)	30 (61.2%)	25 (52.1%)	57 (56.4%)	2 (33.3%)	19 (39.6%)	8 (44.4%)	27 (40.9%)
Normal 18.5-<25	13 (29.5%)	2 (50.0%)	17 (34.7%)	21 (43.8%)	40 (39.6%)	3 (50.0%)	26 (54.2%)	8 (44.4%)	34 (51.5%)
Overweight 25-<30	2 (4.5%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.0%)	1 (16.7%)	3 (6.3%)	1 (5.6%)	4 (6.1%)
Obese ≥30	0	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (5.6%)	1 (1.5%)
Weight Z score[a]									
N	41	4	49	48	101	6	48	18	66

	Ustekinumab								
						ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
Mean (SD)	-0.42 (1.027)	-0.31 (0.696)	0.03 (0.950)	0.05 (1.193)	0.02 (1.059)	0.38 (0.500)	0.20 (0.925)	0.19 (1.307)	0.20 (1.032)
Median	-0.48	-0.24	-0.18	-0.17	-0.18	0.42	0.06	-0.12	0.01
Range	(-1.8; 3.6)	(-1.1; 0.4)	(-1.9; 2.9)	(-1.6; 4.5)	(-1.9; 4.5)	(-0.4; 1.0)	(-1.4; 2.3)	(-1.6; 4.0)	(-1.6; 4.0)
IQ range	(-1.20; 0.02)	(-0.87; 0.26)	(-0.59; 0.53)	(-0.75; 0.78)	(-0.72; 0.53)	(0.01; 0.76)	(-0.38; 0.84)	(-0.69; 0.82)	(-0.56; 0.83)
Female									
N	25	2	21	18	41	4	18	7	25
Mean (SD)	-0.37 (0.819)	0.26 (0.183)	0.17 (0.885)	0.09 (0.689)	0.14 (0.773)	0.35 (0.639)	0.30 (0.825)	0.63 (0.867)	0.39 (0.833)
Median	-0.24	0.26	-0.15	0.08	-0.10	0.39	0.14	0.82	0.26
Range	(-1.7; 1.3)	(0.1; 0.4)	(-0.8; 2.9)	(-1.3; 1.1)	(-1.3; 2.9)	(-0.4; 1.0)	(-1.3; 2.3)	(-0.7; 1.7)	(-1.3; 2.3)
IQ range	(-0.85; 0.11)	(0.13; 0.39)	(-0.40; 0.52)	(-0.39; 0.83)	(-0.39; 0.52)	(-0.18; 0.88)	(-0.10; 0.67)	(-0.19; 1.33)	(-0.10; 0.96)
Male									
N	16	2	28	30	60	2	30	11	41
Mean (SD)	-0.51 (1.314)	-0.87 (0.360)	-0.07 (0.999)	0.02 (1.424)	-0.05 (1.217)	0.42 (0.128)	0.14 (0.989)	-0.10 (1.493)	0.08 (1.130)
Median	-0.82	-0.87	-0.21	-0.48	-0.42	0.42	-0.04	-0.39	-0.10
Range	(-1.8; 3.6)	(-1.1; -0.6)	(-1.9; 2.3)	(-1.6; 4.5)	(-1.9; 4.5)	(0.3; 0.5)	(-1.4; 2.3)	(-1.6; 4.0)	(-1.6; 4.0)
IQ range	(-1.32; -0.28)	(-1.13; -0.62)	(-0.81; 0.54)	(-1.06; 0.72)	(-0.93; 0.54)	(0.33; 0.52)	(-0.58; 0.85)	(-0.96; 0.12)	(-0.69; 0.66)
Height Z score[a]									
N	41	4	49	48	101	6	48	18	66
Mean (SD)	-0.56 (1.110)	0.07 (0.589)	0.41 (1.085)	0.14 (1.250)	0.27 (1.152)	0.09 (1.254)	0.16 (1.171)	0.33 (0.936)	0.21 (1.108)
Median	-0.78	0.03	0.58	0.37	0.37	-0.07	0.29	0.44	0.34
Range	(-2.8; 1.9)	(-0.6; 0.8)	(-2.1; 2.6)	(-2.8; 2.6)	(-2.8; 2.6)	(-1.7; 2.0)	(-2.5; 2.5)	(-1.6; 1.8)	(-2.5; 2.5)
IQ range	(-1.22; 0.26)	(-0.30; 0.43)	(-0.43; 1.12)	(-0.70; 1.03)	(-0.60; 1.05)	(-0.58; 0.95)	(-0.62; 1.11)	(-0.10; 0.98)	(-0.54; 1.09)
Female									
N	25	2	21	18	41	4	18	7	25
Mean (SD)	-0.69 (1.160)	0.42 (0.569)	0.35 (0.962)	0.58 (1.103)	0.46 (1.001)	-0.60 (0.758)	0.22 (1.044)	0.65 (1.044)	0.34 (1.041)
Median	-0.78	0.42	0.63	0.75	0.68	-0.36	0.37	0.98	0.47
Range	(-2.8; 1.9)	(0.0; 0.8)	(-1.4; 1.8)	(-2.5; 2.0)	(-2.5; 2.0)	(-1.7; 0.0)	(-2.1; 1.9)	(-1.6; 1.6)	(-2.1; 1.9)
IQ range	(-1.39; 0.02)	(0.02; 0.83)	(-0.40; 0.99)	(0.26; 1.16)	(0.07; 1.09)	(-1.12; -0.07)	(-0.25; 0.88)	(0.47; 1.14)	(-0.24; 1.09)
Male									
N	16	2	28	30	60	2	30	11	41
Mean (SD)	-0.36 (1.031)	-0.29 (0.457)	0.45 (1.185)	-0.12 (1.275)	0.14 (1.237)	1.46 (0.716)	0.12 (1.257)	0.13 (0.848)	0.12 (1.152)
Median	-0.69	-0.29	0.47	-0.07	0.21	1.46	0.03	0.25	0.15
Range	(-1.9; 1.3)	(-0.6; 0.0)	(-2.1; 2.6)	(-2.8; 2.6)	(-2.8; 2.6)	(1.0; 2.0)	(-2.5; 2.5)	(-1.2; 1.8)	(-2.5; 2.5)
IQ range	(-1.12; 0.60)	(-0.61; 0.03)	(-0.48; 1.14)	(-0.82; 0.85)	(-0.70; 0.94)	(0.95; 1.96)	(-0.75; 1.27)	(-0.48; 0.48)	(-0.69; 1.06)
Body mass index Z score[a]									
N	41	4	49	48	101	6	48	18	66

	Ustekinumab								
						ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
Mean (SD)	-0.29 (1.080)	-0.42 (0.737)	-0.24 (0.867)	-0.08 (1.074)	-0.17 (0.963)	0.35 (0.639)	0.09 (0.774)	-0.01 (1.236)	0.06 (0.914)
Median	-0.43	-0.39	-0.48	-0.37	-0.46	0.38	-0.05	-0.18	-0.07
Range	(-1.7; 3.9)	(-1.2; 0.3)	(-1.7; 2.6)	(-1.3; 4.1)	(-1.7; 4.1)	(-0.4; 1.0)	(-1.5; 2.3)	(-1.5; 3.7)	(-1.5; 3.7)
IQ range	(-1.10; 0.07)	(-1.04; 0.20)	(-0.82; 0.35)	(-0.87; 0.43)	(-0.84; 0.35)	(-0.20; 0.94)	(-0.42; 0.50)	(-0.67; 0.55)	(-0.50; 0.51)
Female									
N	25	2	21	18	41	4	18	7	25
Mean (SD)	-0.14 (0.859)	0.20 (0.169)	0.02 (0.926)	-0.20 (0.592)	-0.07 (0.771)	0.63 (0.570)	0.22 (0.815)	0.37 (0.644)	0.26 (0.761)
Median	-0.03	0.20	-0.45	-0.34	-0.31	0.85	-0.01	0.47	0.03
Range	(-1.6; 1.9)	(0.1; 0.3)	(-1.1; 2.6)	(-1.2; 1.0)	(-1.2; 2.6)	(-0.2; 1.0)	(-0.9; 2.3)	(-0.4; 1.2)	(-0.9; 2.3)
IQ range	(-0.55; 0.22)	(0.08; 0.31)	(-0.63; 0.70)	(-0.62; 0.21)	(-0.62; 0.35)	(0.28; 0.99)	(-0.28; 0.51)	(-0.23; 0.90)	(-0.23; 0.53)
Male									
N	16	2	28	30	60	2	30	11	41
Mean (SD)	-0.53 (1.353)	-1.04 (0.262)	-0.44 (0.780)	-0.01 (1.285)	-0.24 (1.076)	-0.22 (0.311)	0.01 (0.751)	-0.26 (1.476)	-0.06 (0.984)
Median	-0.80	-1.04	-0.52	-0.44	-0.52	-0.22	-0.08	-0.66	-0.25
Range	(-1.7; 3.9)	(-1.2; -0.9)	(-1.7; 1.3)	(-1.3; 4.1)	(-1.7; 4.1)	(-0.4; 0.0)	(-1.5; 1.3)	(-1.5; 3.7)	(-1.5; 3.7)
IQ range	(-1.28; -0.48)	(-1.23; -0.86)	(-0.92; 0.04)	(-1.05; 0.64)	(-0.99; 0.37)	(-0.44; 0.00)	(-0.57; 0.49)	(-1.35; 0.15)	(-0.67; 0.39)

Key: IQ = interquartile
[a] Age and sex-specific.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

Confidential

表 2.7.4-付録-5 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more SAEs	4 (9.1%)	3 (3.0%)
System organ class Preferred term		
免疫系障害	0	1 (1.0%)
輸注関連過敏反応	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.0%)
ウイルス感染	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	0	1 (1.0%)
腎結石症	0	1 (1.0%)
眼障害	1 (2.3%)	0
霧視	1 (2.3%)	0
胃腸障害	2 (4.5%)	0
便秘	1 (2.3%)	0
腸閉塞	1 (2.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3%)	0
筋肉痛	1 (2.3%)	0

Key: SAE = serious adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae05a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae05a.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-6 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more SAEs	10 (23.3%)	6 (12.2%)	7 (14.6%)	13 (13.4%)
System organ class Preferred term				
胃腸障害	10 (23.3%)	4 (8.2%)	2 (4.2%)	6 (6.2%)
クローン病	6 (14.0%)	4 (8.2%)	1 (2.1%)	5 (5.2%)
痔瘻	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肛門潰瘍	1 (2.3%)	0	0	0
大腸狭窄	2 (4.7%)	0	0	0
膵炎	1 (2.3%)	0	0	0
小腸閉塞	1 (2.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.3%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
アエロモナス感染	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腸管膿瘍	1 (2.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
鎖骨骨折	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ストーマ部分泌	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
貧血	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
臨床検査	1 (2.3%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肝酵素上昇	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
体重減少	1 (2.3%)	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
失神	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
精神障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
自殺企図	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.0%)	0	0	0
疲労	1 (2.3%)	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (2.3%)	0	0	0
発熱	2 (4.7%)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (4.7%)	0	0	0
栄養障害	2 (4.7%)	0	0	0

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total

Key: SAE = serious adverse event
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae05b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae05b.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-7 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events During Long-term Extension Period; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab		
		ISD3001	
	CRD1001	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48
Average duration of follow-up (weeks)	97.3	109.9	61.9
Average exposure (number of administrations)	12.4	12.7	8.1
Subjects with 1 or more:			
AEs	24 (92.3%)	4 (66.7%)	35 (72.9%)
Serious AEs	6 (23.1%)	1 (16.7%)	5 (10.4%)
AEs leading to death	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (11.5%)	0	1 (2.1%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	10 (38.5%)	1 (16.7%)	3 (6.3%)
AEs of severe intensity	2 (7.7%)	1 (16.7%)	1 (2.1%)
Infections	16 (61.5%)	4 (66.7%)	25 (52.1%)
Serious infections	0	1 (16.7%)	1 (2.1%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	9 (34.6%)	3 (50.0%)	13 (27.1%)
Malignancy	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	1 (2.1%)

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects who entered ISD3001 from CRD3004 substudy are excluded.

[tsfae01c.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01c.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-8 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab		
		ISD3001	
	CRD1001	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48
Average duration of follow-up (weeks)	97.3	109.9	61.9
Average exposure (number of administrations)	12.4	12.7	8.1
Subjects with 1 or more SAEs	6 (23.1%)	1 (16.7%)	5 (10.4%)
System organ class Preferred term			
胃腸障害	5 (19.2%)	0	3 (6.3%)
クローン病	4 (15.4%)	0	1 (2.1%)
腸膀胱瘻	0	0	1 (2.1%)
回腸狭窄	0	0	1 (2.1%)
嘔吐	1 (3.8%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (3.8%)	1 (16.7%)	1 (2.1%)
伝染性単核症	0	0	1 (2.1%)
虫垂炎	1 (3.8%)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (16.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.1%)
足骨折	0	0	1 (2.1%)
神経系障害	1 (3.8%)	0	0
失神	1 (3.8%)	0	0

Key: SAE = serious adverse event
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects who entered ISD3001 from CRD3004 substudy are excluded.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae05c.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae05c.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-9 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab		
		ISD3001	
	CRD1001	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48
Average duration of follow-up (weeks)	97.3	109.9	61.9
Average exposure (number of administrations)	12.4	12.7	8.1
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (11.5%)	0	1 (2.1%)
System organ class Preferred term			
胃腸障害	3 (11.5%)	0	1 (2.1%)
腸膀胱瘻	0	0	1 (2.1%)
クローン病	3 (11.5%)	0	0

Key: AE = adverse event
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects who entered ISD3001 from CRD3004 substudy are excluded.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae06c.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae06c.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-10 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more AEs	28 (63.6%)	63 (62.4%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	11 (25.0%)	30 (29.7%)
上気道感染	2 (4.5%)	13 (12.9%)
胃腸炎	1 (2.3%)	4 (4.0%)
上咽頭炎	1 (2.3%)	4 (4.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (3.0%)
口腔ヘルペス	0	2 (2.0%)
外耳炎	0	2 (2.0%)
ウイルス感染	1 (2.3%)	2 (2.0%)
ダニ皮膚炎	0	1 (1.0%)
肛門膿瘍	1 (2.3%)	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.0%)
爪真菌症	0	1 (1.0%)
細菌性外耳炎	0	1 (1.0%)
中耳炎	0	1 (1.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.0%)
気道感染	0	1 (1.0%)
鼻炎	0	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.3%)	0
感染性湿疹	1 (2.3%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.3%)	0
限局性感染	1 (2.3%)	0
咽頭炎	1 (2.3%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.3%)	0
胃腸障害	14 (31.8%)	19 (18.8%)
悪心	0	6 (5.9%)
クローン病	4 (9.1%)	4 (4.0%)
嘔吐	2 (4.5%)	4 (4.0%)
痔瘻	4 (9.1%)	2 (2.0%)
上腹部痛	0	1 (1.0%)
腹部圧痛	0	1 (1.0%)
裂肛	1 (2.3%)	1 (1.0%)
下痢	0	1 (1.0%)
消化不良	0	1 (1.0%)
消化器痛	0	1 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.3%)	1 (1.0%)
便秘	1 (2.3%)	0
食中毒	1 (2.3%)	0
血便排泄	1 (2.3%)	0
腸閉塞	1 (2.3%)	0
血液およびリンパ系障害	6 (13.6%)	11 (10.9%)
貧血	6 (13.6%)	9 (8.9%)
鉄欠乏性貧血	0	2 (2.0%)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
リンパ球減少症	0	1 (1.0%)
神経系障害	9 (20.5%)	8 (7.9%)
頭痛	8 (18.2%)	7 (6.9%)
失神	0	1 (1.0%)
錯感覚	1 (2.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.8%)	6 (5.9%)
関節痛	0	4 (4.0%)
背部痛	0	1 (1.0%)
筋肉痛	1 (2.3%)	1 (1.0%)
頚部痛	1 (2.3%)	0
四肢痛	2 (4.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.1%)	6 (5.9%)
咳嗽	2 (4.5%)	2 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (2.3%)	2 (2.0%)
呼吸困難	0	1 (1.0%)
鼻漏	0	1 (1.0%)
頻呼吸	0	1 (1.0%)
鼻出血	1 (2.3%)	0
鼻閉	1 (2.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (9.1%)	5 (5.0%)
ざ瘡	0	1 (1.0%)
爪郭の炎症	0	1 (1.0%)
乾癬	0	1 (1.0%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.0%)
皮膚線条	0	1 (1.0%)
湿疹	1 (2.3%)	0
多汗症	1 (2.3%)	0
そう痒症	1 (2.3%)	0
蕁麻疹	1 (2.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.8%)	4 (4.0%)
挫傷	0	1 (1.0%)
靭帯捻挫	2 (4.5%)	1 (1.0%)
四肢損傷	0	1 (1.0%)
処置による疼痛	0	1 (1.0%)
サンバーン	1 (2.3%)	0
代謝および栄養障害	2 (4.5%)	4 (4.0%)
ビタミンD欠乏	0	3 (3.0%)
脱水	0	1 (1.0%)
低アルブミン血症	1 (2.3%)	0
鉄欠乏	1 (2.3%)	0
精神障害	2 (4.5%)	2 (2.0%)
気分変化	1 (2.3%)	1 (1.0%)
睡眠障害	0	1 (1.0%)
うつ病	1 (2.3%)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.3%)	2 (2.0%)
重度月経出血	0	1 (1.0%)
卵巣嚢胞	0	1 (1.0%)
月経困難症	1 (2.3%)	0
血管障害	0	2 (2.0%)
高血圧	0	1 (1.0%)
蒼白	0	1 (1.0%)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
血管炎	0	1 (1.0%)
心臓障害	0	1 (1.0%)
狭心症	0	1 (1.0%)
頻脈	0	1 (1.0%)
内分泌障害	1 (2.3%)	1 (1.0%)
副腎機能不全	0	1 (1.0%)
クッシング様症状	1 (2.3%)	0
眼障害	3 (6.8%)	1 (1.0%)
眼瞼炎	0	1 (1.0%)
眼瞼湿疹	1 (2.3%)	0
遠視	1 (2.3%)	0
霧視	1 (2.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (15.9%)	1 (1.0%)
発熱	3 (6.8%)	1 (1.0%)
無力症	1 (2.3%)	0
顔面浮腫	1 (2.3%)	0
疲労	3 (6.8%)	0
免疫系障害	0	1 (1.0%)
輸注関連過敏反応	0	1 (1.0%)
臨床検査	2 (4.5%)	1 (1.0%)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.0%)
血中ビリルビン増加	1 (2.3%)	0
好中球数増加	1 (2.3%)	0
ビタミンD減少	1 (2.3%)	0
白血球数増加	1 (2.3%)	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）	0	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	0	1 (1.0%)
腎結石症	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	1 (2.3%)	0
回転性めまい	1 (2.3%)	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae03a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae03a.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects With Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more reasonably related AEs[a]	11 (25.0%)	8 (7.9%)
System organ class Preferred term		
胃腸障害	1 (2.3%)	3 (3.0%)
嘔吐	1 (2.3%)	2 (2.0%)
痔瘻	0	1 (1.0%)
悪心	0	1 (1.0%)
神経系障害	3 (6.8%)	2 (2.0%)
頭痛	3 (6.8%)	2 (2.0%)
心臓障害	0	1 (1.0%)
狭心症	0	1 (1.0%)
頻脈	0	1 (1.0%)
免疫系障害	0	1 (1.0%)
輸注関連過敏反応	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.0%)
呼吸困難	0	1 (1.0%)
頻呼吸	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	3 (6.8%)	1 (1.0%)
乾癬	0	1 (1.0%)
湿疹	1 (2.3%)	0
そう痒症	1 (2.3%)	0
蕁麻疹	1 (2.3%)	0
血管障害	0	1 (1.0%)
高血圧	0	1 (1.0%)
蒼白	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.1%)	0
無力症	1 (2.3%)	0
顔面浮腫	1 (2.3%)	0
疲労	1 (2.3%)	0
発熱	1 (2.3%)	0
感染症および寄生虫症	2 (4.5%)	0
感染性湿疹	1 (2.3%)	0
ウイルス感染	1 (2.3%)	0
臨床検査	1 (2.3%)	0
白血球数増加	1 (2.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3%)	0
筋肉痛	1 (2.3%)	0

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
四肢痛	1 (2.3%)	0

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae08a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae08a.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more AEs	34 (79.1%)	44 (89.8%)	40 (83.3%)	84 (86.6%)
System organ class Preferred term				
胃腸障害	20 (46.5%)	30 (61.2%)	30 (62.5%)	60 (61.9%)
クローン病	11 (25.6%)	17 (34.7%)	19 (39.6%)	36 (37.1%)
腹痛	3 (7.0%)	3 (6.1%)	3 (6.3%)	6 (6.2%)
下痢	3 (7.0%)	2 (4.1%)	3 (6.3%)	5 (5.2%)
悪心	2 (4.7%)	3 (6.1%)	1 (2.1%)	4 (4.1%)
嘔吐	2 (4.7%)	3 (6.1%)	1 (2.1%)	4 (4.1%)
上腹部痛	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
痔瘻	1 (2.3%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
アフタ性潰瘍	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
便秘	2 (4.7%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
裂肛	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
大腸狭窄	3 (7.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
腹部圧痛	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肛門出血	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
肛門直腸不快感	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
大腸炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
齲歯	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血性下痢	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
硬便	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
排便回数増加	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
胃炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
大腸ポリープ	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肛門周囲痛	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
直腸出血	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
下腹部痛	1 (2.3%)	0	0	0
肛門潰瘍	1 (2.3%)	0	0	0
歯不快感	1 (2.3%)	0	0	0
血便排泄	2 (4.7%)	0	0	0
膵炎	1 (2.3%)	0	0	0
小腸閉塞	1 (2.3%)	0	0	0

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
感染症および寄生虫症	21 (48.8%)	29 (59.2%)	28 (58.3%)	57 (58.8%)
上気道感染	10 (23.3%)	16 (32.7%)	7 (14.6%)	23 (23.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	7 (14.3%)	8 (16.7%)	15 (15.5%)
上咽頭炎	4 (9.3%)	7 (14.3%)	5 (10.4%)	12 (12.4%)
鼻炎	2 (4.7%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)
咽頭炎	2 (4.7%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
気道感染	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.3%)	2 (4.1%)	0	2 (2.1%)
消化管感染	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
インフルエンザ	2 (4.7%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
中耳炎	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
扁桃炎	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
ウイルス感染	1 (2.3%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
アエロモナス感染	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肛門膿瘍	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
気管支炎	2 (4.7%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
医療機器関連敗血症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
耳感染	1 (2.3%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
胃腸炎	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
手足口病	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
鼻ヘルペス	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
口腔カンジダ症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
処置後感染	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ライノウイルス感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
腸管膿瘍	1 (2.3%)	0	0	0
体部白癬	1 (2.3%)	0	0	0
結膜炎	2 (4.7%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (2.3%)	0	0	0
限局性感染	1 (2.3%)	0	0	0
爪囲炎	1 (2.3%)	0	0	0
気管炎	1 (2.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (7.0%)	9 (18.4%)	10 (20.8%)	19 (19.6%)
貧血	1 (2.3%)	7 (14.3%)	5 (10.4%)	12 (12.4%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.3%)	1 (2.0%)	3 (6.3%)	4 (4.1%)
リンパ球減少症	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
白血球減少症	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
小球性貧血	1 (2.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (16.3%)	10 (20.4%)	7 (14.6%)	17 (17.5%)
ざ瘡	2 (4.7%)	2 (4.1%)	2 (4.2%)	4 (4.1%)
乾癬	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
蕁麻疹	0	2 (4.1%)	0	2 (2.1%)
脱毛症	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
血管性浮腫	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
アトピー性皮膚炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
接触皮膚炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
湿疹	1 (2.3%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
貨幣状湿疹	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
汗腺炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
陥入爪	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
毛孔性角化症	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
脂肪織炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
発疹	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚線条	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
臍紅斑	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚炎	1 (2.3%)	0	0	0
紅斑	1 (2.3%)	0	0	0
そう痒症	1 (2.3%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (2.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.6%)	7 (14.3%)	7 (14.6%)	14 (14.4%)
関節痛	3 (7.0%)	5 (10.2%)	4 (8.3%)	9 (9.3%)
関節炎	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
背部痛	2 (4.7%)	2 (4.1%)	0	2 (2.1%)
四肢痛	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
軟骨軟化症	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
関節腫脹	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
慢性再発性多発性骨髄炎	1 (2.3%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (2.3%)	0	0	0
筋肉痛	1 (2.3%)	0	0	0
仙骨痛	1 (2.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (18.6%)	6 (12.2%)	8 (16.7%)	14 (14.4%)
口腔咽頭痛	4 (9.3%)	4 (8.2%)	2 (4.2%)	6 (6.2%)
咳嗽	2 (4.7%)	1 (2.0%)	4 (8.3%)	5 (5.2%)
鼻漏	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
息詰まり	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
咳喘息	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
鼻出血	2 (4.7%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
喉頭痙攣	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
鼻閉	1 (2.3%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
咽頭の炎症	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
呼吸障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
呼吸抑制	1 (2.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (27.9%)	9 (18.4%)	3 (6.3%)	12 (12.4%)
発熱	6 (14.0%)	4 (8.2%)	1 (2.1%)	5 (5.2%)
倦怠感	0	2 (4.1%)	0	2 (2.1%)
無力症	2 (4.7%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
胸痛	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
顔面浮腫	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
疲労	3 (7.0%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
末梢腫脹	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
全身健康状態悪化	1 (2.3%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (2.3%)	0	0	0
臨床検査	7 (16.3%)	5 (10.2%)	6 (12.5%)	11 (11.3%)
ビタミンD減少	0	0	3 (6.3%)	3 (3.1%)
C－反応性蛋白増加	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血中セレニウム減少	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ヘモグロビン異常	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
心拍数増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
肝酵素上昇	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肝機能検査値上昇	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血中鉄減少	1 (2.3%)	0	0	0

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
ヘモグロビン減少	1 (2.3%)	0	0	0
好中球数増加	1 (2.3%)	0	0	0
体重減少	4 (9.3%)	0	0	0
体重増加	1 (2.3%)	0	0	0
白血球数増加	1 (2.3%)	0	0	0
神経系障害	6 (14.0%)	4 (8.2%)	6 (12.5%)	10 (10.3%)
頭痛	6 (14.0%)	4 (8.2%)	5 (10.4%)	9 (9.3%)
浮動性めまい	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
片頭痛	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
神経学的症状	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
失神	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
体位性めまい	1 (2.3%)	0	0	0
錯感覚	1 (2.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.3%)	5 (10.2%)	4 (8.3%)	9 (9.3%)
挫傷	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
処置による疼痛	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
鎖骨骨折	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
消化管ストーマ合併症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
熱中症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
靭帯捻挫	2 (4.7%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ストーマ部分泌	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
歯牙破折	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
隆起骨折	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
関節損傷	1 (2.3%)	0	0	0
四肢損傷	1 (2.3%)	0	0	0
交通事故	1 (2.3%)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (2.3%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.3%)	0	0	0
サンバーン	1 (2.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (9.3%)	1 (2.0%)	6 (12.5%)	7 (7.2%)
食欲減退	1 (2.3%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
鉄欠乏	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ビタミンD欠乏	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
体重増加不良	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
低アルブミン血症	1 (2.3%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (2.3%)	0	0	0
低蛋白血症	1 (2.3%)	0	0	0
栄養障害	2 (4.7%)	0	0	0
精神障害	3 (7.0%)	4 (8.2%)	3 (6.3%)	7 (7.2%)
気分変化	1 (2.3%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
注意欠如・多動性障害	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
うつ病	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
激越	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
遺尿	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
自殺企図	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
摂食障害	1 (2.3%)	0	0	0
不眠症	1 (2.3%)	0	0	0
免疫系障害	1 (2.3%)	2 (4.1%)	2 (4.2%)	4 (4.1%)
季節性アレルギー	1 (2.3%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
薬物過敏症	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肝胆道系障害	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
薬物性肝障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
生殖系および乳房障害	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
月経困難症	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
心臓障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
不整脈	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
耳鳴	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
回転性めまい	1 (2.3%)	0	0	0
眼障害	2 (4.7%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
霰粒腫	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ドライアイ	1 (2.3%)	0	0	0
視力障害	1 (2.3%)	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 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
排尿困難	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
蛋白尿	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血管障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
高血圧	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Key: AE = adverse event
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae03b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae03b.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects With Treatment-emergent Injection-site Reactions From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Total number of injections	163	377	365	742
Total number of injections with injection-site reactions[a]	0	0	0	0
Subjects with 1 or more injection-site reactions[a]	0	0	0	0
System organ class				
Preferred term				
No data to report	-	-	-	-

[a] Injection-site reactions as assessed by the investigator.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae09b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae09b.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-14 Number of Subjects With Reasonably Related Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more reasonably related AEs[a]	9 (20.9%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	2 (4.7%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
上咽頭炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
上気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腸管膿瘍	1 (2.3%)	0	0	0
限局性感染	1 (2.3%)	0	0	0
神経系障害	1 (2.3%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
頭痛	1 (2.3%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
体位性めまい	1 (2.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (7.0%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
発疹	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ざ瘡	1 (2.3%)	0	0	0
湿疹	1 (2.3%)	0	0	0
紅斑	1 (2.3%)	0	0	0
皮膚線条	1 (2.3%)	0	0	0
胃腸障害	4 (9.3%)	0	0	0
裂肛	1 (2.3%)	0	0	0
クローン病	3 (7.0%)	0	0	0
悪心	1 (2.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.7%)	0	0	0
疲労	2 (4.7%)	0	0	0
臨床検査	3 (7.0%)	0	0	0
血中鉄減少	1 (2.3%)	0	0	0
体重減少	1 (2.3%)	0	0	0
体重増加	1 (2.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.3%)	0	0	0
食欲減退	1 (2.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3%)	0	0	0
関節痛	1 (2.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3%)	0	0	0
鼻出血	1 (2.3%)	0	0	0

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae08b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae08b.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-15 Listing of Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
CRD1001	3 mg/kg IV or 130 mg IV -> 2 mg/kg SC or 90 mg SC	INDUCTION NON-RESPONDERS	[redacted]	1[redacted]/ F/	Through Week 8	霧視/ BLURRED VISION	1	130 mg	1	20[redacted]	20[redacted] / 1	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Mild
					From Week 8 Through Week 48	クローン病/ CROHN'S DISEASE ACTIVITY	59	90 mg	112	20[redacted]		Drug Withdrawn	Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	発熱/ FEVER	59	90 mg	118	20[redacted]	20[redacted] / 1	Not Applicable	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Mild
					From Week 8 Through Week 48	疲労/ FATIQUE	59	90 mg	167	20[redacted]		Not Applicable	Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate
						体重減少/ WEIGHT LOSS	59	90 mg	167	20[redacted]	20[redacted] / 11	Not Applicable	Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	腸管膿瘍/ ILEOCAECAL ABCES	59	90 mg	186	20[redacted]	20[redacted] / 11	Not Applicable	Related	Yes	Recovered/Resolved With Sequelae/ Severe
			[redacted]	1[redacted]/ F/ Unknown	From Week 8 Through Week 48	肛門潰瘍/ PERSISTENT ANAL DISEASE: ULCER ANAL	112	90 mg	120	20[redacted]		Not Applicable	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ F/	Long-term Extension	失神/ PROBABLE VAGAL SYNCOPE WITH SYMPTOMS OF BLURRY VISION, NAUSEA, DIZZINESS, STOMACHACHE	1345	90 mg	1377	20[redacted]	20[redacted] / 2	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ F/	From Week 8 Through Week 48	膵炎/ PANCREATITIS DUE TO AZATHIOPURINE	109	90 mg	178*	20[redacted] *	20[redacted] / 18	Not Applicable	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	Through Week 8	筋肉痛/ MUSCULAR PAIN IN LEGS	1	130 mg	46	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	Dose Not Changed	Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
					From Week 8 Through Week 48	全身健康状態悪化/ GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	54	90 mg	80	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 41	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	クローン病/ CROHN DISEASE EXACERBATION	54	90 mg	142	[redacted]20[redacted]		Not Applicable	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Severe
					From Week 8 Through Week 48	栄養障害/ DENUTRITION	54	90 mg	162	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	Not Applicable	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	大腸狭窄/ SIGMOID STENOSIS	54	90 mg	172	[redacted]20[redacted]		Not Applicable	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Severe
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	Long-term Extension	クローン病/ EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE (DIARRHOE, ELEVATION OF INFLAMMATRORY MARKERS)	393	90 mg	449	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 50	Dose Not Changed	Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					Long-term Extension	クローン病/ EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE	619	90 mg	649	[redacted]20[redacted]		Not Applicable	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	From Week 8 Through Week 48	クローン病/ EXACERBATION OF CROHN DISEASE	55	90 mg	57	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	クローン病/ EXACERBATION OF CROHNS DISEASE.	55	90 mg	103	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	Drug Interrupted	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
		INDUCTION RESPONDERS	[redacted]	[redacted]/ F/	From Week 8 Through Week 48	クローン病/ CROHN'S DISEASE EXACERBATION	216	90 mg	241	[redacted]20[redacted]		Dose Not Changed	Not Related	No	Recovering/Resolving/ Severe
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/	Through Week 8	便秘/ CONSTIPATION	1	115 mg	34	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 7	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	栄養障害/ MALNUTRITION	284	72 mg	309	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 18	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	大腸狭窄/ WORSENING FIBROTIC STENOSIS DISTAL COLON	284	72 mg	327	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 8	Drug Withdrawn	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
					From Week 8 Through Week 48	発熱/ FEVER	284	72 mg	328	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 17	Not Applicable	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/	Long-term Extension	嘔吐/ VOMITING	679	90 mg	722	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 3	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/	From Week 8 Through Week 48	小腸閉塞/ SMALL BOWEL OBSTRUCTION	55	90 mg	93	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 19	Drug Withdrawn	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/	Through Week 8	腸閉塞/ BOWEL OBSTRUCTION	1	130 mg	51	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 1	Drug Withdrawn	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
	9 mg/kg IV or 390 mg IV -> 2 mg/kg SC or 90 mg SC		[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/	Long-term Extension	虫垂炎/ APPENDICITIS	1017	90 mg	1019	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 20	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
					Long-term Extension	クローン病/ CROHN EXACERBATION-HOSPITALIZATION	1073	90 mg	1103	[redacted]20[redacted]		Drug Withdrawn	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
		INDUCTION NON-RESPONDERS	[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week 8 Through Week 48	クローン病/ REFRACTORY TERMINAL ILEAL CROHN'S DISEASE	111	54 mg	119	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 60	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week 8 Through Week 48	クローン病/ EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE	57	72 mg	99	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 104	Drug Withdrawn	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
		INDUCTION RESPONDERS	[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	Long-term Extension	クローン病/ CROHN RELAPSE	1177	72 mg	1194	[redacted]20[redacted]		Drug Withdrawn	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Severe
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	Long-term Extension	クローン病/ WORSENING CROHN'S DISEASE	763	90 mg	824	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 214	Drug Withdrawn	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
CRD3004	USTEKINUMAB IV-SC Q12W	INDUCTION NON-RESPONDERS	[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	クローン病/ WORSENING CHRON'S DISEASE	57	58.5 mg	87	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 21	Drug Withdrawn	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
					From Week M-0 Through Week M-44	ストーマ部分泌/ STOMA DYSFUNCTION: LEAKAGE AROUND STOMA	57	58.5 mg	125	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 42	Not Applicable	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
					From Week M-0 Through Week M-44	ＣＯＶＩＤ－１９/ ＣＯＶＩＤ－１９ INFECTION	57	58.5 mg	177	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	Not Applicable	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]/ [redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	クローン病/ CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	109	0 mg	109	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	Dose Not Changed	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
					From Week M-0 Through Week M-44	クローン病/ CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	109	0 mg	142	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 9	Drug Withdrawn	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate
					From Week M-0 Through Week M-44	クローン病/ CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	109	0 mg	253	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 6	Not Applicable	Not Related	No	Recovering/Resolving/ Moderate
		INDUCTION RESPONDERS	[redacted]	1[redacted] / [redacted] / M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	自殺企図/ SUICIDE TEST,SWALLOW A LARGE AMOUNT OF PARACETAMOL	225	90 mg	277	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
			[redacted]	1[redacted] / [redacted] / M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	クローン病/ CROHN'S DISEASE FLARE	141	90 mg	166	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Dose Increased	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
			[redacted]	[redacted] / [redacted] / M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	ウイルス性気道感染/ RESPIRATORY VIRAL INFECTION	169	0 mg	178	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Dose Not Changed	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted] / [redacted] / M/ [redacted]	Through Week I-8	ウイルス感染/ VIRAL INFECTION	1	390 mg	7	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 5	Dose Not Changed	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Mild
			[redacted]	1[redacted] / [redacted] / F/ [redacted]	Through Week I-8	腎結石症/ NEPHROLITHIASIS LEFT.	1	260 mg	9	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 32	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
					Substudy	アエロモナス性胃腸炎/ WORSENING GASTROENTERITIS WITH AEROMONAS SPECIES	244	90 mg	261	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 19	Dose Not Changed	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Severe
					Substudy	クローン病/ WORSENING FLARE OF CROHN DUE TO CMV INFECTION	244	90 mg	338	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 5	Not Applicable	Not Related	No	Recovered/Resolved With Sequelae/ Moderate
					Substudy	サイトメガロウイルス性大腸炎/ CMV COLITIS	244	90 mg	348	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Not Applicable	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted] / [redacted] / F/ [redacted]	Substudy	末端回腸炎/ TERMINALE ILEITIS WITH ABSCESS FORMATION	373	90 mg	398	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 7	Dose Not Changed	Not Related	Yes	Recovered/Resolved With Sequelae/ Severe
					Substudy	末端回腸炎/ TERMINALE ILEITIS WITH ABSCESS FORMATION	401	90 mg	405	[redacted]0[redacted]		Drug Withdrawn	Not Related	Yes	Not Recovered/Not Resolved/ Severe
	USTEKINUMAB IV-SC Q8W	INDUCTION NON-RESPONDERS	[redacted] / [redacted]	1[redacted] / [redacted] / F/ [redacted]	Substudy	発熱/ FEVER	358	90 mg	390	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Not Applicable	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Moderate
		INDUCTION RESPONDERS	[redacted] / [redacted]	1[redacted] / [redacted] / M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	痔瘻/ EXCISION OF ANAL FISTULA	179	90 mg	187	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Mild
			[redacted] / [redacted]	1[redacted] / [redacted] / M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	口腔咽頭痛/ WORSENING THROAT ANGINA	271	90 mg	290	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 6	Dose Not Changed	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Moderate

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	鎖骨骨折/ BROKEN RIGHT COLLARBONE	282	90 mg	285	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	肝酵素上昇/ ELEVATED LIVER ENZYMES	230	90 mg	236	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	クローン病/ EXACERBATION OF CROHN'S DISEASE - COLONIC STRICTURES	113	76.5 mg	128	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 22	Drug Withdrawn	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	貧血/ WORSENING OF ANAEMIA	168	90 mg	177	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Severe
					From Week M-0 Through Week M-44	アエロモナス感染/ EXACERBATION OF CROHN DISEASE DUE TO AEROMONAS INFECTION	168	90 mg	194	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 12	Dose Not Changed	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Moderate
	USTEKINUMAB IV-SC Q12W-SC Q8W	INDUCTION RESPONDERS	[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	クローン病/ CROHN'S DX FLARE	316	90 mg	323	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	Dose Increased	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
	USTEKINUMAB IV-SC Q8W-SC Q8W	INDUCTION RESPONDERS	[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ M/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	失神/ SYNCOPE	287	90 mg	294	[redacted]20[redacted] 2	[redacted]20[redacted] / 2	Dose Not Changed	Not Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate

Study ID	Treatment Group[a]	Responder Status[b] at Week I-8 (Week 8)	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose[c]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset[d]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[e]	Infection[f]	Outcome /Severity
	USTEKINUMAB IV		[redacted] /[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ Not Reported	Through Week I-8	輸注関連過敏反応/ INFUSION RELATED HYPERSENSITIVE REACTION	1	5.2 mg	1	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	Drug Withdrawn	Related	No	Recovered/Resolved/ Moderate
			[redacted] /[redacted]	1[redacted]/ [redacted]/ F/ [redacted]	From Week M-0 Through Week M-44	肛門膿瘍/ PERIANAL ABSCESS LEFT	1	315 mg	97*	[redacted]20[redacted] *		Not Applicable	Not Related	Yes	Not Recovered/Not Resolved/ Severe
						肛門膿瘍/ PERIANAL ABSCESS RIGHT	1	315 mg	97*	[redacted]20[redacted] *	[redacted]20[redacted]/ 25	Not Applicable	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Severe

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration
[a] Assigned treatment at Week 0 and Week M-0 for CRD1001 and CRD3004 studies, respectively.
[b] Clinical response status is determined by derived PCDAI scores.
[c] Day of last administration of study intervention (prior to the AE) is in reference to the start of study intervention.
[d] Day of AE Onset is in reference to the start of study intervention.
[e] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
[f] Infection as assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (6.8%)	3 (3.0%)
System organ class Preferred term		
心臓障害	0	1 (1.0%)
狭心症	0	1 (1.0%)
頻脈	0	1 (1.0%)
胃腸障害	3 (6.8%)	1 (1.0%)
クローン病	2 (4.5%)	1 (1.0%)
腸閉塞	1 (2.3%)	0
免疫系障害	0	1 (1.0%)
輸注関連過敏反応	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.0%)
呼吸困難	0	1 (1.0%)
頻呼吸	0	1 (1.0%)
血管障害	0	1 (1.0%)
高血圧	0	1 (1.0%)
蒼白	0	1 (1.0%)

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae06a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae06a.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of study intervention	5 (11.6%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)
System organ class Preferred term				
胃腸障害	5 (11.6%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)
クローン病	3 (7.0%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)
大腸狭窄	1 (2.3%)	0	0	0
小腸閉塞	1 (2.3%)	0	0	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae06b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae06b.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by Onset Time, System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

			Maintenance Period 0-12 weeks		Maintenance Period 13-24 weeks		Maintenance Period 25-36 weeks		Maintenance Period 37- weeks	
	Total	Induction Period	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]
Analysis set: Safety[b]	101	101	48	49	48	47	46	44	43	43
Subjects with 1 or more TEAEs	94 (93.1%)	63 (62.4%)	30 (62.5%)	30 (61.2%)	26 (54.2%)	27 (57.4%)	22 (47.8%)	16 (36.4%)	19 (44.2%)	18 (41.9%)
System organ class Preferred term										
胃腸障害	69 (68.3%)	19 (18.8%)	14 (29.2%)	11 (22.4%)	14 (29.2%)	13 (27.7%)	5 (10.9%)	7 (15.9%)	6 (14.0%)	7 (16.3%)
クローン病	38 (37.6%)	4 (4.0%)	8 (16.7%)	6 (12.2%)	8 (16.7%)	6 (12.8%)	1 (2.2%)	3 (6.8%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
悪心	10 (9.9%)	6 (5.9%)	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.2%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0
嘔吐	9 (8.9%)	4 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	2 (4.3%)	0	1 (2.3%)	0	0
下痢	7 (6.9%)	1 (1.0%)	2 (4.2%)	1 (2.0%)	0	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0	1 (2.3%)	0
腹痛	6 (5.9%)	0	0	2 (4.1%)	3 (6.3%)	0	0	1 (2.3%)	0	0
上腹部痛	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0	0	2 (4.3%)	0	0	0	0
痔瘻	4 (4.0%)	2 (2.0%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	0	0
裂肛	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	3 (3.0%)	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	0	0
便秘	3 (3.0%)	0	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
胃食道逆流性疾患	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
腹部圧痛	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸狭窄	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0
腹部不快感	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
肛門出血	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
肛門直腸不快感	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
大腸炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
齲歯	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
血性下痢	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硬便	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
食中毒	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
排便回数増加	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
胃炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0

	Total	Induction Period	Maintenance Period 0-12 weeks		Maintenance Period 13-24 weeks		Maintenance Period 25-36 weeks		Maintenance Period 37- weeks	
			Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]
消化器痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃排出不全	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
大腸ポリープ	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
末端回腸炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
埋伏歯	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	66 (65.3%)	30 (29.7%)	10 (20.8%)	17 (34.7%)	14 (29.2%)	10 (21.3%)	9 (19.6%)	8 (18.2%)	7 (16.3%)	8 (18.6%)
上気道感染	34 (33.7%)	13 (12.9%)	3 (6.3%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	4 (8.5%)	2 (4.3%)	3 (6.8%)	2 (4.7%)	2 (4.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	19 (18.8%)	3 (3.0%)	2 (4.2%)	3 (6.1%)	4 (8.3%)	2 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)
上咽頭炎	13 (12.9%)	4 (4.0%)	1 (2.1%)	3 (6.1%)	0	1 (2.1%)	0	2 (4.5%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
鼻炎	8 (7.9%)	1 (1.0%)	0	2 (4.1%)	2 (4.2%)	0	1 (2.2%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
胃腸炎	6 (5.9%)	4 (4.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
気道感染	5 (5.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.3%)	0
ウイルス感染	5 (5.0%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
インフルエンザ	3 (3.0%)	0	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
咽頭炎	3 (3.0%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
アエロモナス感染	2 (2.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	1 (2.3%)	0	0
肛門膿瘍	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (2.0%)	0	0	2 (4.1%)	0	0	0	0	0	0
消化管感染	2 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
扁桃炎	2 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
医療機器関連敗血症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0

	Total	Induction Period	Maintenance Period 0-12 weeks		Maintenance Period 13-24 weeks		Maintenance Period 25-36 weeks		Maintenance Period 37- weeks	
			Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]
耳感染	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性胃腸炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
アエロモナス性胃腸炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
手足口病	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
鼻ヘルペス	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
爪真菌症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
細菌性外耳炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後感染	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
ウイルス性気道感染	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	28 (27.7%)	11 (10.9%)	4 (8.3%)	6 (12.2%)	3 (6.3%)	0	3 (6.5%)	0	0	2 (4.7%)
貧血	19 (18.8%)	9 (8.9%)	2 (4.2%)	6 (12.2%)	1 (2.1%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	6 (5.9%)	2 (2.0%)	2 (4.2%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.3%)
リンパ球減少症	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.0%)	3 (6.3%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害	21 (20.8%)	5 (5.0%)	2 (4.2%)	3 (6.1%)	3 (6.3%)	7 (14.9%)	1 (2.2%)	3 (6.8%)	2 (4.7%)	0
ざ瘡	5 (5.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (4.3%)	0	0	0	0
乾癬	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.1%)	0	0	1 (2.3%)	0	0
皮膚線条	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0	0
脱毛症	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血管性浮腫	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
接触皮膚炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
湿疹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
汗腺炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
陥入爪	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
毛孔性角化症	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
爪郭の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪織炎	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

	Total	Induction Period	Maintenance Period 0-12 weeks		Maintenance Period 13-24 weeks		Maintenance Period 25-36 weeks		Maintenance Period 37- weeks	
			Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]
発疹	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
臍紅斑	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (18.8%)	6 (5.9%)	5 (10.4%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	7 (14.9%)	1 (2.2%)	0	1 (2.3%)	0
関節痛	14 (13.9%)	4 (4.0%)	3 (6.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	4 (8.5%)	0	0	1 (2.3%)	0
背部痛	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0	0
関節炎	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
筋肉痛	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
四肢痛	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
軟骨軟化症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (18.8%)	6 (5.9%)	5 (10.4%)	4 (8.2%)	2 (4.2%)	3 (6.4%)	2 (4.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
咳嗽	7 (6.9%)	2 (2.0%)	3 (6.3%)	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
口腔咽頭痛	6 (5.9%)	2 (2.0%)	0	2 (4.1%)	0	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4 (4.0%)	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
鼻漏	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
息詰まり	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
咳喘息	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
呼吸困難	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
呼吸障害	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃出血	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (16.8%)	1 (1.0%)	2 (4.2%)	3 (6.1%)	0	5 (10.6%)	1 (2.2%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)
発熱	7 (6.9%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0	0	3 (6.4%)	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
疲労	4 (4.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0
倦怠感	2 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.3%)
無力症	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0

	Total	Induction Period	Maintenance Period 0-12 weeks		Maintenance Period 13-24 weeks		Maintenance Period 25-36 weeks		Maintenance Period 37- weeks	
			Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]
末梢腫脹	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
神経系障害	17 (16.8%)	8 (7.9%)	2 (4.2%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	2 (4.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)
頭痛	14 (13.9%)	7 (6.9%)	2 (4.2%)	2 (4.1%)	0	1 (2.1%)	1 (2.2%)	1 (2.3%)	0	0
片頭痛	2 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
失神	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
感覚鈍麻	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
神経学的症状	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
臨床検査	15 (14.9%)	1 (1.0%)	4 (8.3%)	3 (6.1%)	0	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)
ビタミンＤ減少	3 (3.0%)	0	3 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
収縮期血圧低下	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
血中セレニウム減少	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン異常	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	15 (14.9%)	4 (4.0%)	2 (4.2%)	0	0	0	3 (6.5%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)
ビタミンＤ欠乏	7 (6.9%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (4.7%)
食欲減退	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
鉄欠乏	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
脱水	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン血症	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
低亜鉛血症	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
体重増加不良	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (12.9%)	4 (4.0%)	1 (2.1%)	2 (4.1%)	0	4 (8.5%)	2 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)
挫傷	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.3%)
処置による疼痛	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
靭帯捻挫	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0

	Total	Induction Period	Maintenance Period 0-12 weeks		Maintenance Period 13-24 weeks		Maintenance Period 25-36 weeks		Maintenance Period 37- weeks	
			Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]
転倒	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
消化管ストーマ合併症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
熱中症	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
四肢損傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ストーマ部分泌	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
隆起骨折	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
精神障害	9 (8.9%)	2 (2.0%)	2 (4.2%)	0	1 (2.1%)	2 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0
うつ病	3 (3.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0
気分変化	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	0	0
注意欠如・多動性障害	2 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	1 (2.3%)	0
睡眠障害	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
激越	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
遺尿	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
自殺企図	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0
免疫系障害	5 (5.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.3%)
季節性アレルギー	3 (3.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.3%)
薬物過敏症	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
輸注関連過敏反応	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	2 (4.7%)	0
狭心症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
起立性頻脈症候群	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
洞性頻脈	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
頻脈	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
月経困難症	2 (2.0%)	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0
重度月経出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
高血圧	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
蒼白	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Total	Induction Period	Maintenance Period 0-12 weeks		Maintenance Period 13-24 weeks		Maintenance Period 25-36 weeks		Maintenance Period 37- weeks	
			Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]	Q8w[a]	Q12w[a]
霰粒腫	1 (1.0%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
自己免疫性肝炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
薬物性肝障害	1 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
排尿困難	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
腎結石症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
耳鳴	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)
内分泌障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: The percentage is calculated with the number of subjects who experienced TEAEs during the relevant period, as the numerator, and the number of subjects with safety analysis set up to the respective onset time, as the denominator.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Induction Period: Safety analysis set, Maintenance Period: Safety randomized analysis set

表 2.7.4-付録-19 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Infections From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more serious infections	0	1 (1.0%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	0	1 (1.0%)
ウイルス感染	0	1 (1.0%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae11a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae11a.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-20 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Infections From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more serious infections	1 (2.3%)	2 (4.1%)	2 (4.2%)	4 (4.1%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	1 (2.3%)	2 (4.1%)	1 (2.1%)	3 (3.1%)
アエロモナス感染	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腸管膿瘍	1 (2.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)

Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae11b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae11b.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-21 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Infections During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab				
		ISD3001			
	CRD1001	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q8w	q8w	q4w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48	18	66
Average duration of follow-up (weeks)	97.3	109.9	61.9	52.1	59.2
Average exposure (number of administrations)	12.4	12.7	8.1	9.9	8.6
Subjects with 1 or more serious infections	0	1 (16.7%)	1 (2.1%)	2 (11.1%)	3 (4.5%)
System organ class Preferred term					
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7%)	1 (2.1%)	1 (5.6%)	2 (3.0%)
伝染性単核症	0	0	1 (2.1%)	0	1 (1.5%)
前庭神経炎	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.5%)
ウイルス性消化管感染	0	1 (16.7%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.5%)
クローン病	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.5%)

Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae11c.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae11c.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more infections	10 (22.7%)	30 (29.7%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	10 (22.7%)	29 (28.7%)
上気道感染	2 (4.5%)	13 (12.9%)
胃腸炎	1 (2.3%)	4 (4.0%)
上咽頭炎	1 (2.3%)	4 (4.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (3.0%)
口腔ヘルペス	0	2 (2.0%)
外耳炎	0	2 (2.0%)
肛門膿瘍	1 (2.3%)	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.0%)
爪真菌症	0	1 (1.0%)
細菌性外耳炎	0	1 (1.0%)
中耳炎	0	1 (1.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.0%)
気道感染	0	1 (1.0%)
鼻炎	0	1 (1.0%)
ウイルス感染	1 (2.3%)	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.3%)	0
感染性湿疹	1 (2.3%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.3%)	0
限局性感染	1 (2.3%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.0%)
鼻漏	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.0%)
爪郭の炎症	0	1 (1.0%)
血管障害	0	1 (1.0%)
血管炎	0	1 (1.0%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae10a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae10a.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more infections	21 (48.8%)	32 (65.3%)	29 (60.4%)	61 (62.9%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	19 (44.2%)	27 (55.1%)	28 (58.3%)	55 (56.7%)
上気道感染	8 (18.6%)	16 (32.7%)	7 (14.6%)	23 (23.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	7 (14.3%)	8 (16.7%)	15 (15.5%)
上咽頭炎	4 (9.3%)	7 (14.3%)	5 (10.4%)	12 (12.4%)
咽頭炎	1 (2.3%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
気道感染	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
鼻炎	1 (2.3%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.3%)	2 (4.1%)	0	2 (2.1%)
消化管感染	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
インフルエンザ	2 (4.7%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
中耳炎	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
扁桃炎	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
ウイルス感染	1 (2.3%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
アエロモナス感染	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
気管支炎	2 (4.7%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
医療機器関連敗血症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
耳感染	1 (2.3%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
手足口病	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
鼻ヘルペス	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
口腔カンジダ症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
処置後感染	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ライノウイルス感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
腸管膿瘍	1 (2.3%)	0	0	0
体部白癬	1 (2.3%)	0	0	0
結膜炎	2 (4.7%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (2.3%)	0	0	0
限局性感染	1 (2.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.7%)	5 (10.2%)	4 (8.3%)	9 (9.3%)
口腔咽頭痛	2 (4.7%)	3 (6.1%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)
鼻漏	0	2 (4.1%)	0	2 (2.1%)
咽頭の炎症	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
呼吸障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
眼障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
霰粒腫	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
胃腸障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
胃炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.7%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
発熱	2 (4.7%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
ざ瘡	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
汗腺炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae10b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae10b.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-24 Incidence of Treatment-emergent Infections per 100 Person-years by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001, CNTO1275CRD3004 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Average duration of follow-up (weeks)	38.8	7.9	44.4	44.6	43.0	109.9	61.9	52.1	59.2
Average exposure (number of administrations)	4.7	1.0	8.7	8.6	8.3	12.7	8.1	9.9	8.6
Total person-year of FU	32.73	0.60	41.68	41.00	83.28	12.64	56.96	17.97	74.93
Number of subjects with 1 or more infections	25	1	35	30	66	4	25	11	36
Any infections (n/incidence rate (95% CI))	46/140.55 (102.90, 187.48)	3/498.07 (102.71, 1455.57)	79/189.52 (150.05, 236.20)	80/195.14 (154.73, 242.87)	162/194.52 (165.72, 226.89)	8/63.29 (27.32, 124.70)	52/91.29 (68.18, 119.72)	28/155.85 (103.56, 225.25)	80/106.77 (84.66, 132.89)
System organ class/preferred term (n/incidence rate (95% CI))									
感染症および寄生虫症	42/128.33 (92.49, 173.46)	3/498.07 (102.71, 1455.57)	68/163.13 (126.68, 206.81)	70/170.75 (133.10, 215.73)	141/169.30 (142.51, 199.67)	7/55.38 (22.26, 114.10)	46/80.76 (59.12, 107.72)	25/139.15 (90.05, 205.42)	71/94.76 (74.01, 119.53)
上気道感染	12/36.67 (18.95, 64.05)	0/0.00 (0, 497.36)	25/59.98 (38.81, 88.54)	14/34.15 (18.67, 57.30)	39/46.83 (33.30, 64.02)	1/7.91 (0.20, 44.08)	16/28.09 (16.06, 45.62)	8/44.53 (19.22, 87.74)	24/32.03 (20.52, 47.66)
ＣＯＶＩＤ－１９	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	8/19.19 (8.29, 37.82)	12/29.27 (15.12, 51.13)	20/24.01 (14.67, 37.09)	0/0.00 (0, 23.70)	2/3.51 (0.43, 12.68)	0/0.00 (0, 16.67)	2/2.67 (0.32, 9.64)
上咽頭炎	5/15.28 (4.96, 35.65)	0/0.00 (0, 497.36)	7/16.79 (6.75, 34.60)	11/26.83 (13.39, 48.01)	18/21.61 (12.81, 34.16)	1/7.91 (0.20, 44.08)	4/7.02 (1.91, 17.98)	4/22.26 (6.07, 57.01)	8/10.68 (4.61, 21.04)
鼻炎	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	5/12.20 (3.96, 28.46)	6/7.20 (2.64, 15.68)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	1/5.57 (0.14, 31.01)	2/2.67 (0.32, 9.64)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
ウイルス感染	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	3/7.20 (1.48, 21.03)	2/4.88 (0.59, 17.62)	5/6.00 (1.95, 14.01)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	2/11.13 (1.35, 40.21)	3/4.00 (0.83, 11.70)
胃腸炎	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	2/4.80 (0.58, 17.33)	2/4.88 (0.59, 17.62)	4/4.80 (1.31, 12.30)	0/0.00 (0, 23.70)	5/8.78 (2.85, 20.48)	0/0.00 (0, 16.67)	5/6.67 (2.17, 15.57)
気道感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	2/4.80 (0.58, 17.33)	2/4.88 (0.59, 17.62)	4/4.80 (1.31, 12.30)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
肛門膿瘍	1/3.06 (0.08, 17.02)	3/498.07 (102.71, 1455.57)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	3/3.60 (0.74, 10.53)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
消化管感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	2/4.80 (0.58, 17.33)	1/2.44 (0.06, 13.59)	3/3.60 (0.74, 10.53)	0/0.00 (0, 23.70)	2/3.51 (0.43, 12.68)	0/0.00 (0, 16.67)	2/2.67 (0.32, 9.64)
中耳炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	3/7.32 (1.51, 21.39)	3/3.60 (0.74, 10.53)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
咽頭炎	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	2/4.88 (0.59, 17.62)	3/3.60 (0.74, 10.53)	0/0.00 (0, 23.70)	2/3.51 (0.43, 12.68)	0/0.00 (0, 16.67)	2/2.67 (0.32, 9.64)
ウイルス性気道感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	3/7.20 (1.48, 21.03)	0/0.00 (0, 7.31)	3/3.60 (0.74, 10.53)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	2/4.80 (0.58, 17.33)	0/0.00 (0, 7.31)	2/2.40 (0.29, 8.67)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
インフルエンザ	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	2/4.88 (0.59, 17.62)	2/2.40 (0.29, 8.67)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
口腔ヘルペス	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	1/2.44 (0.06, 13.59)	2/2.40 (0.29, 8.67)	1/7.91 (0.20, 44.08)	1/1.76 (0.04, 9.78)	1/5.57 (0.14, 31.01)	2/2.67 (0.32, 9.64)
外耳炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	2/4.88 (0.59, 17.62)	2/2.40 (0.29, 8.67)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
レンサ球菌性咽頭炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	2/4.88 (0.59, 17.62)	2/2.40 (0.29, 8.67)	1/7.91 (0.20, 44.08)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
扁桃炎	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	1/2.44 (0.06, 13.59)	2/2.40 (0.29, 8.67)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
ウイルス性咽頭炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	2/4.88 (0.59, 17.62)	2/2.40 (0.29, 8.67)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
ウイルス性上気道感染	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	1/2.44 (0.06, 13.59)	2/2.40 (0.29, 8.67)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
アエロモナス感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
気管支炎	3/9.17 (1.89, 26.79)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	2/15.82 (1.92, 57.15)	2/3.51 (0.43, 12.68)	0/0.00 (0, 16.67)	2/2.67 (0.32, 9.64)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
医療機器関連敗血症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
耳感染	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
ウイルス性胃腸炎	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
手足口病	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
鼻ヘルペス	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
爪真菌症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
口腔カンジダ症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
細菌性外耳炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
処置後感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
ライノウイルス感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
副鼻腔炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
腸管膿瘍	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
細菌性下痢	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
体部白癬	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
細気管支炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
結膜炎	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
感染性下痢	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
感染性湿疹	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
伝染性紅斑	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
遊走性紅斑	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
せつ	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
ウイルス性消化管感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	1/7.91 (0.20, 44.08)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
真菌性性器感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
ヘリコバクター性胃炎	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
帯状疱疹	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
伝染性単核症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
限局性感染	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
咽頭扁桃炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
肺炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
前庭神経炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	6/14.39 (5.28, 31.33)	6/14.64 (5.37, 31.86)	12/14.41 (7.45, 25.17)	1/7.91 (0.20, 44.08)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
口腔咽頭痛	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	3/7.20 (1.48, 21.03)	3/7.32 (1.51, 21.39)	6/7.20 (2.64, 15.68)	1/7.91 (0.20, 44.08)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
鼻漏	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	3/7.20 (1.48, 21.03)	0/0.00 (0, 7.31)	3/3.60 (0.74, 10.53)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
咽頭の炎症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
呼吸障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
アレルギー性鼻炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
皮膚および皮下組織障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	2/4.80 (0.58, 17.33)	1/2.44 (0.06, 13.59)	3/3.60 (0.74, 10.53)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
ざ瘡	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
汗腺炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
爪郭の炎症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
眼障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
霰粒腫	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
胃腸障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	3/5.27 (1.09, 15.39)	1/5.57 (0.14, 31.01)	4/5.34 (1.45, 13.67)
胃炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
クローン病	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
小腸炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	2/3.51 (0.43, 12.68)	0/0.00 (0, 16.67)	2/2.67 (0.32, 9.64)
食道炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
一般・全身障害および投与部位の状態	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	1/5.57 (0.14, 31.01)	2/2.67 (0.32, 9.64)
インフルエンザ様疾患	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	1/5.57 (0.14, 31.01)	2/2.67 (0.32, 9.64)
発熱	2/6.11 (0.74, 22.07)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
肝胆道系障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
自己免疫性肝炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
皮膚乳頭腫	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
血管障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
血管炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
傷害、中毒および処置合併症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
動物咬傷	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)

Key: CI = confidence interval, FU = follow-up, n = number of events
Note: Person-year of FU is defined as the time between the first ustekinumab administration in the study and the last follow-up date.
Note: Incidence rate is calculated per 100 person-year and equals to 100 * (number of events) / (sum of person-year of FU).
Note: The 95% CI is computed using an exact Poisson approach.
Note: Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae13b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae13b.sas] 18APR2025, 00:47

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Temporally Associated With Infusion at Week I-0 (Week 0) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more AEs temporally associated with infusion	1 (2.3%)	4 (4.0%)
System organ class Preferred term		
心臓障害	0	1 (1.0%)
狭心症	0	1 (1.0%)
頻脈	0	1 (1.0%)
胃腸障害	0	1 (1.0%)
嘔吐	0	1 (1.0%)
免疫系障害	0	1 (1.0%)
輸注関連過敏反応	0	1 (1.0%)
神経系障害	0	1 (1.0%)
頭痛	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.0%)
呼吸困難	0	1 (1.0%)
頻呼吸	0	1 (1.0%)
血管障害	0	1 (1.0%)
高血圧	0	1 (1.0%)
蒼白	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3%)	0
発熱	1 (2.3%)	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae04.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae04.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-26 Incidence of Treatment-emergent Serious Infections per 100 Person-years by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001, CNTO1275CRD3004 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	44	4	49	48	101	6	48	18	66
Average duration of follow-up (weeks)	38.8	7.9	44.4	44.6	43.0	109.9	61.9	52.1	59.2
Average exposure (number of administrations)	4.7	1.0	8.7	8.6	8.3	12.7	8.1	9.9	8.6
Total person-year of FU	32.73	0.60	41.68	41.00	83.28	12.64	56.96	17.97	74.93
Number of subjects with 1 or more serious infections	1	1	3	2	6	1	1	2	3
Any serious infections (n/incidence rate (95% CI))	1/3.06 (0.08, 17.02)	2/332.05 (40.21, 1199.46)	3/7.20 (1.48, 21.03)	2/4.88 (0.59, 17.62)	7/8.41 (3.38, 17.32)	1/7.91 (0.20, 44.08)	1/1.76 (0.04, 9.78)	2/11.13 (1.35, 40.21)	3/4.00 (0.83, 11.70)
System organ class/preferred term (n/incidence rate (95% CI))									
感染症および寄生虫症	1/3.06 (0.08, 17.02)	2/332.05 (40.21, 1199.46)	3/7.20 (1.48, 21.03)	1/2.44 (0.06, 13.59)	6/7.20 (2.64, 15.68)	1/7.91 (0.20, 44.08)	1/1.76 (0.04, 9.78)	1/5.57 (0.14, 31.01)	2/2.67 (0.32, 9.64)
肛門膿瘍	0/0.00 (0, 9.15)	2/332.05 (40.21, 1199.46)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	2/2.40 (0.29, 8.67)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
アエロモナス感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
ＣＯＶＩＤ－１９	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
ウイルス性気道感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)

	Ustekinumab								
	From Week I-0 (Week 0) Through Week M-44/Week 48					Long-term Extension ISD3001			
	CRD1001	CRD3004				CRD1001	CRD3004		
	q8w	Not Randomized	q12w	q8w	Total	q8w	q8w	q4w	Total
ウイルス感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	1/2.40 (0.06, 13.37)	0/0.00 (0, 7.31)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
腸管膿瘍	1/3.06 (0.08, 17.02)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
ウイルス性消化管感染	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	1/7.91 (0.20, 44.08)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
伝染性単核症	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	1/1.76 (0.04, 9.78)	0/0.00 (0, 16.67)	1/1.33 (0.03, 7.44)
前庭神経炎	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
口腔咽頭痛	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	1/2.44 (0.06, 13.59)	1/1.20 (0.03, 6.69)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	0/0.00 (0, 16.67)	0/0.00 (0, 4.00)
胃腸障害	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)
クローン病	0/0.00 (0, 9.15)	0/0.00 (0, 497.36)	0/0.00 (0, 7.19)	0/0.00 (0, 7.31)	0/0.00 (0, 3.60)	0/0.00 (0, 23.70)	0/0.00 (0, 5.26)	1/5.57 (0.14, 31.01)	1/1.33 (0.03, 7.44)

Key: CI = confidence interval, FU = follow-up, n = number of events
Note: Person-year of FU is defined as the time between the first ustekinumab administration in the study and the last follow-up date.
Note: Incidence rate is calculated per 100 person-year and equals to 100 * (number of events) / (sum of person-year of FU).
Note: The 95% CI is computed using an exact Poisson approach.
Note: Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae13c.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae13c.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more opportunistic infections	0	0
System organ class Preferred term No data to report	-	-

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae12a.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae12a.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.2	36.5	36.4
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.7	7.6	7.6
Subjects with 1 or more opportunistic infections	0	0	0	0
System organ class Preferred term No data to report	-	-	-	-

Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae12b.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae12b.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections During Long-term Extension Period by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab				
		ISD3001			
	CRD1001	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q8w	q8w	q4w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48	18	66
Average duration of follow-up (weeks)	97.3	109.9	61.9	52.1	59.2
Average exposure (number of administrations)	12.4	12.7	8.1	9.9	8.6
Subjects with 1 or more opportunistic infections	0	0	0	0	0
System organ class Preferred term No data to report	-	-	-	-	-

Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae12c.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae12c.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Through Week I-8 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab IV
Analysis set: Safety	6
Avg duration of follow-up (weeks)	7.8
Avg exposure (number of administrations)	1.0
Subjects with 1 or more AEs	2 (33.3%)
System organ class Preferred term	
胃腸障害	1 (16.7%)
痔瘻	1 (16.7%)
クローン病	1 (16.7%)
消化不良	1 (16.7%)
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)
胃腸炎	1 (16.7%)
代謝および栄養障害	1 (16.7%)
脱水	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae03ajpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae03ajpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events Through Week I-8 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab IV
Analysis set: Safety	6
Avg duration of follow-up (weeks)	7.8
Avg exposure (number of administrations)	1.0
Subjects with 1 or more related AEs	1 (16.7%)
System organ class Preferred term	
胃腸障害	1 (16.7%)
痔瘻	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae06ajpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae06ajpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections Through Week I-8 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab IV
Analysis set: Safety	6
Avg duration of follow-up (weeks)	7.8
Avg exposure (number of administrations)	1.0
Subjects with 1 or more AEs of infections	1 (16.7%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)
胃腸炎	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae08ajpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae08ajpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	3	0	3	3	0	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	33.7	-	33.7	33.5	-	33.5	33.6
Avg exposure (number of administrations)	8.7	-	8.7	6.0	-	6.0	7.3
Subjects with 1 or more AEs	3 (100.0%)	-	3 (100.0%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	5 (83.3%)
System-organ class Preferred term							
感染症および寄生虫症	3 (100.0%)	-	3 (100.0%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	5 (83.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	3 (50.0%)
上咽頭炎	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
上気道感染	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
肛門膿瘍	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
気管支炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
手足口病	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
咽頭炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
鼻炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
副鼻腔炎	0	-	0	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (16.7%)
扁桃炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
胃腸障害	3 (100.0%)	-	3 (100.0%)	0	-	0	3 (50.0%)
クローン病	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
便秘	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	3 (50.0%)
ざ瘡	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (33.3%)
蕁麻疹	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
顔面浮腫	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
倦怠感	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
精神障害	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (33.3%)
注意欠如・多動性障害	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (33.3%)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
遺尿	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
白血球減少症	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
挫傷	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
熱中症	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
臨床検査	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
血中セレニウム減少	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	-	0	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (16.7%)
咳嗽息	0	-	0	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (16.7%)
アレルギー性鼻炎	0	-	0	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

Confidential

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	3	0	3	3	0	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	33.7	-	33.7	33.5	-	33.5	33.6
Avg exposure (number of administrations)	8.7	-	8.7	6.0	-	6.0	7.3
Subjects with 1 or more related AEs	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
System-organ class Preferred term							
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
上咽頭炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
上気道感染	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

[tsfae06cjpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae06cjpn.sas] 13FEB2025, 02:21

Confidential

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	3	0	3	3	0	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	33.7	-	33.7	33.5	-	33.5	33.6
Avg exposure (number of administrations)	8.7	-	8.7	6.0	-	6.0	7.3
Subjects with 1 or more serious AEs	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
System-organ class Preferred term							
胃腸障害	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
クローン病	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

[tsfae04cjpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae04cjpn.sas] 13FEB2025, 02:21

表 2.7.4-付録-36 Listing of Treatment-emergent Serious Adverse Events - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

Treatment Group	Responder Status	Site ID/ Subject ID	Age (years)/ Body Weight (kg)/Sex/Race	Study Phase	Prior Biologic Washout [a]	Preferred Term/ Reported Term	Day of Last Dose [b]	Onset Dose (unit)	Day of AE Onset [c]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent [d]	Infection [e]	Outcome /Severity
USTEKINUMAB IV-SC Q12W	Induction Non-Responders	[redacted]	1[redacted] F/ [redacted]	From Week M-0 To Week M-44	≥5	クローン病/ CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	109	0 mg	109	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 7	Dose Not Changed	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate
				From Week M-0 To Week M-44	≥5	クローン病/ CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	109	0 mg	142	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 9	Drug Withdrawn	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved/ Moderate
				From Week M-0 To Week M-44	≥5	クローン病/ CROHN'S DISEASE AGGRAVATED	109	0 mg	253	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 6	Not Applicable	Not Related	No	Recovering/Resolving / Moderate
USTEKINUMAB IV-SC Q8W	Induction Non-Responders	[redacted]	1[redacted] F/ [redacted]	Substudy	<5	発熱/ FEVER	358	90 mg	390	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 4	Not Applicable	Not Related	Yes	Recovered/Resolved/ Moderate

Key: AE = adverse event
Key: * = imputed date, day, or duration
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
[a] Among subjects with prior biologic experience.
[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) is in reference to the start of study agent.
[c] Day of AE Onset is in reference to the start of study agent.
[d] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
[e] Infection as assessed by the investigator.

Confidential

表 2.7.4-付録-37 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Agent From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	3	0	3	3	0	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	33.7	-	33.7	33.5	-	33.5	33.6
Avg exposure (number of administrations)	8.7	-	8.7	6.0	-	6.0	7.3
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of study agent	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
System-organ class Preferred term							
胃腸障害	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
クローン病	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

[tsfae05cjpn.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae05cjpn.sas] 13FEB2025, 02:21

Confidential

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	3	0	3	3	0	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	33.7	-	33.7	33.5	-	33.5	33.6
Avg exposure (number of administrations)	8.7	-	8.7	6.0	-	6.0	7.3
Subjects with 1 or more infections	3 (100.0%)	-	3 (100.0%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	5 (83.3%)
System-organ class Preferred term							
感染症および寄生虫症	3 (100.0%)	-	3 (100.0%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	5 (83.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	3 (50.0%)
上咽頭炎	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
上気道感染	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
気管支炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
手足口病	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
咽頭炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
副鼻腔炎	0	-	0	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (16.7%)
扁桃炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

表 2.7.4-付録-39 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections Requiring Oral and/or Parenteral Antimicrobial Treatment From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	3	0	3	3	0	3	6
Avg duration of follow-up (weeks)	33.7	-	33.7	33.5	-	33.5	33.6
Avg exposure (number of administrations)	8.7	-	8.7	6.0	-	6.0	7.3
Subjects with 1 or more Subjects with 1 or more AEs of infections requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
System-organ class Preferred term							
感染症および寄生虫症	2 (66.7%)	-	2 (66.7%)	0	-	0	2 (33.3%)
気管支炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
咽頭炎	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)
上気道感染	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	0	-	0	1 (16.7%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

表 2.7.4-付録-40 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by Age; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Age (years)		
≥2-<12 years	10	20
Average duration of follow-up (weeks)	8.1	8.3
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:		
AEs	6 (60.0%)	12 (60.0%)
Serious AEs	1 (10.0%)	0
AEs leading to death	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	1 (10.0%)	0
AEs reasonably related to study intervention[a]	3 (30.0%)	2 (10.0%)
AEs of severe intensity	0	0
Infections	1 (10.0%)	5 (25.0%)
Serious infections	0	0
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Malignancy	0	0
Active tuberculous infections	0	0
Opportunistic infections	0	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[b]	0	0
≥12-<18 years	34	81
Average duration of follow-up (weeks)	7.9	8.1
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:		
AEs	22 (64.7%)	51 (63.0%)
Serious AEs	3 (8.8%)	3 (3.7%)
AEs leading to death	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	2 (5.9%)	3 (3.7%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	8 (23.5%)	6 (7.4%)
AEs of severe intensity	2 (5.9%)	3 (3.7%)
Infections	9 (26.5%)	25 (30.9%)
Serious infections	0	1 (1.2%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	2 (5.9%)	6 (7.4%)
Malignancy	0	0
Active tuberculous infections	0	0
Opportunistic infections	0	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[b]	1 (2.9%)	4 (4.9%)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] These are AEs that occurred during or within 1 hour after the intravenous infusion of study intervention.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tsfae01aa.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01aa.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-41 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by Age; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Age (years)				
≥2-<12 years	10	12	7	19
Average duration of follow-up (weeks)	34.3	40.1	40.0	40.1
Average exposure (number of administrations)	4.6	12.2	11.4	11.9
Subjects with 1 or more:				
AEs	7 (70.0%)	12 (100.0%)	4 (57.1%)	16 (84.2%)
Serious AEs	2 (20.0%)	2 (16.7%)	0	2 (10.5%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	1 (10.0%)	0	0	0
AEs reasonably related to study intervention[a]	2 (20.0%)	1 (8.3%)	0	1 (5.3%)
AEs of severe intensity	2 (20.0%)	2 (16.7%)	0	2 (10.5%)
Infections	4 (40.0%)	9 (75.0%)	3 (42.9%)	12 (63.2%)
Serious infections	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	1 (5.3%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	1 (10.0%)	6 (50.0%)	1 (14.3%)	7 (36.8%)
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0	0
≥12-<18 years	33	37	41	78
Average duration of follow-up (weeks)	31.7	35.0	35.9	35.5
Average exposure (number of administrations)	3.9	6.2	7.0	6.6
Subjects with 1 or more:				
AEs	27 (81.8%)	32 (86.5%)	36 (87.8%)	68 (87.2%)
Serious AEs	8 (24.2%)	4 (10.8%)	7 (17.1%)	11 (14.1%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	4 (12.1%)	3 (8.1%)	2 (4.9%)	5 (6.4%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	7 (21.2%)	1 (2.7%)	1 (2.4%)	2 (2.6%)
AEs of severe intensity	6 (18.2%)	3 (8.1%)	1 (2.4%)	4 (5.1%)
Infections	17 (51.5%)	23 (62.2%)	26 (63.4%)	49 (62.8%)
Serious infections	0	1 (2.7%)	2 (4.9%)	3 (3.8%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	9 (27.3%)	5 (13.5%)	10 (24.4%)	15 (19.2%)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae01ba.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01ba.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-42 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events During Long-term Extension Period by Age; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab		
		ISD3001	
	CRD1001	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48
Age (years)			
≥2-<12 years	7	1	11
Average duration of follow-up (weeks)	103.7	153.1	72.1
Average exposure (number of administrations)	13.3	19.0	10.6
Subjects with 1 or more:			
AEs	6 (85.7%)	1 (100.0%)	10 (90.9%)
Serious AEs	1 (14.3%)	0	1 (9.1%)
AEs leading to death	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	1 (14.3%)	0	0
AEs reasonably related to study intervention[a]	1 (14.3%)	0	2 (18.2%)
AEs of severe intensity	1 (14.3%)	0	0
Infections	4 (57.1%)	1 (100.0%)	8 (72.7%)
Serious infections	0	0	1 (9.1%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	1 (14.3%)	0	5 (45.5%)
Malignancy	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	1 (9.1%)
≥12-<18 years	19	5	37
Average duration of follow-up (weeks)	95.0	101.3	58.9
Average exposure (number of administrations)	12.1	11.4	7.4
Subjects with 1 or more:			
AEs	18 (94.7%)	3 (60.0%)	25 (67.6%)
Serious AEs	5 (26.3%)	1 (20.0%)	4 (10.8%)
AEs leading to death	0	0	0

	Ustekinumab		
		ISD3001	
	CRD1001	CRD1001	CRD3004
AEs leading to discontinuation of study intervention	2 (10.5%)	0	1 (2.7%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	9 (47.4%)	1 (20.0%)	1 (2.7%)
AEs of severe intensity	1 (5.3%)	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Infections	12 (63.2%)	3 (60.0%)	17 (45.9%)
Serious infections	0	1 (20.0%)	0
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	8 (42.1%)	3 (60.0%)	8 (21.6%)
Malignancy	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects who entered ISD3001 from CRD3004 substudy are excluded.

[tsfae01ca.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01ca.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-43 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by Sex; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Sex		
Female	26	41
Average duration of follow-up (weeks)	7.9	8.0
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:		
AEs	16 (61.5%)	28 (68.3%)
Serious AEs	3 (11.5%)	2 (4.9%)
AEs leading to death	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	1 (3.8%)	1 (2.4%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	6 (23.1%)	4 (9.8%)
AEs of severe intensity	0	1 (2.4%)
Infections	6 (23.1%)	15 (36.6%)
Serious infections	0	0
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	0	4 (9.8%)
Malignancy	0	0
Active tuberculous infections	0	0
Opportunistic infections	0	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[b]	0	1 (2.4%)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Male	18	60
Average duration of follow-up (weeks)	8.1	8.2
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:		
AEs	12 (66.7%)	35 (58.3%)
Serious AEs	1 (5.6%)	1 (1.7%)
AEs leading to death	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	2 (11.1%)	2 (3.3%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	5 (27.8%)	4 (6.7%)
AEs of severe intensity	2 (11.1%)	2 (3.3%)
Infections	4 (22.2%)	15 (25.0%)
Serious infections	0	1 (1.7%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	3 (16.7%)	3 (5.0%)
Malignancy	0	0
Active tuberculous infections	0	0
Opportunistic infections	0	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[b]	1 (5.6%)	3 (5.0%)

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] These are AEs that occurred during or within 1 hour after the intravenous infusion of study intervention.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tsfae01as.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01as.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-44 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by Sex; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Sex				
Female	25	21	18	39
Average duration of follow-up (weeks)	32.9	33.6	34.8	34.1
Average exposure (number of administrations)	4.0	6.2	7.9	7.0
Subjects with 1 or more:				
AEs	20 (80.0%)	19 (90.5%)	13 (72.2%)	32 (82.1%)
Serious AEs	8 (32.0%)	1 (4.8%)	4 (22.2%)	5 (12.8%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	5 (20.0%)	2 (9.5%)	1 (5.6%)	3 (7.7%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	4 (16.0%)	1 (4.8%)	0	1 (2.6%)
AEs of severe intensity	5 (20.0%)	2 (9.5%)	1 (5.6%)	3 (7.7%)
Infections	14 (56.0%)	15 (71.4%)	10 (55.6%)	25 (64.1%)
Serious infections	1 (4.0%)	0	1 (5.6%)	1 (2.6%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	7 (28.0%)	2 (9.5%)	3 (16.7%)	5 (12.8%)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0	0
Male	18	28	30	58
Average duration of follow-up (weeks)	31.4	38.2	37.6	37.9
Average exposure (number of administrations)	4.2	8.8	7.4	8.1
Subjects with 1 or more:				
AEs	14 (77.8%)	25 (89.3%)	27 (90.0%)	52 (89.7%)
Serious AEs	2 (11.1%)	5 (17.9%)	3 (10.0%)	8 (13.8%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	0	1 (3.6%)	1 (3.3%)	2 (3.4%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	5 (27.8%)	1 (3.6%)	1 (3.3%)	2 (3.4%)
AEs of severe intensity	3 (16.7%)	3 (10.7%)	0	3 (5.2%)
Infections	7 (38.9%)	17 (60.7%)	19 (63.3%)	36 (62.1%)
Serious infections	0	2 (7.1%)	1 (3.3%)	3 (5.2%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	3 (16.7%)	9 (32.1%)	8 (26.7%)	17 (29.3%)
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae01bs.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01bs.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-45 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week I-0 (Week 0) Through Week I-8 (Week 8) by Prior Biologic Failure Status; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	44	101
Prior biologic failure status		
Biologic failure	40	57
Average duration of follow-up (weeks)	7.9	8.4
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:		
AEs	26 (65.0%)	40 (70.2%)
Serious AEs	3 (7.5%)	1 (1.8%)
AEs leading to death	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	2 (5.0%)	1 (1.8%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	11 (27.5%)	5 (8.8%)
AEs of severe intensity	2 (5.0%)	2 (3.5%)
Infections	9 (22.5%)	19 (33.3%)
Serious infections	0	0
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	3 (7.5%)	5 (8.8%)
Malignancy	0	0
Active tuberculous infections	0	0
Opportunistic infections	0	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[b]	1 (2.5%)	2 (3.5%)
Non-biologic failure	4	44
Average duration of follow-up (weeks)	8.3	7.7
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:		
AEs	2 (50.0%)	23 (52.3%)
Serious AEs	1 (25.0%)	2 (4.5%)
AEs leading to death	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	1 (25.0%)	2 (4.5%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	0	3 (6.8%)
AEs of severe intensity	0	1 (2.3%)
Infections	1 (25.0%)	11 (25.0%)
Serious infections	0	1 (2.3%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	0	2 (4.5%)
Malignancy	0	0
Active tuberculous infections	0	0
Opportunistic infections	0	0
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[b]	0	2 (4.5%)

	Ustekinumab	
	CRD1001	CRD3004

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] These are AEs that occurred during or within 1 hour after the intravenous infusion of study intervention.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tsfae01ab.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01ab.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-46 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 (Week 8) Through Week M-44/Week 48 by Prior Biologic Failure Status; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	43	49	48	97
Prior biologic failure status				
Biologic failure	39	25	30	55
Average duration of follow-up (weeks)	32.4	31.1	34.6	33.0
Average exposure (number of administrations)	4.0	6.9	6.9	6.9
Subjects with 1 or more:				
AEs	32 (82.1%)	22 (88.0%)	26 (86.7%)	48 (87.3%)
Serious AEs	10 (25.6%)	4 (16.0%)	3 (10.0%)	7 (12.7%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	5 (12.8%)	3 (12.0%)	1 (3.3%)	4 (7.3%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	9 (23.1%)	2 (8.0%)	1 (3.3%)	3 (5.5%)
AEs of severe intensity	8 (20.5%)	4 (16.0%)	0	4 (7.3%)
Infections	19 (48.7%)	18 (72.0%)	21 (70.0%)	39 (70.9%)
Serious infections	1 (2.6%)	1 (4.0%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	10 (25.6%)	9 (36.0%)	8 (26.7%)	17 (30.9%)
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0	0
Non-biologic failure	4	24	18	42
Average duration of follow-up (weeks)	30.7	41.6	39.7	40.8
Average exposure (number of administrations)	5.0	8.5	8.8	8.6
Subjects with 1 or more:				
AEs	2 (50.0%)	22 (91.7%)	14 (77.8%)	36 (85.7%)
Serious AEs	0	2 (8.3%)	4 (22.2%)	6 (14.3%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	0	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	0	0	0	0
AEs of severe intensity	0	1 (4.2%)	1 (5.6%)	2 (4.8%)
Infections	2 (50.0%)	14 (58.3%)	8 (44.4%)	22 (52.4%)
Serious infections	0	1 (4.2%)	1 (5.6%)	2 (4.8%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	0	2 (8.3%)	3 (16.7%)	5 (11.9%)

	Ustekinumab			
	CRD1001	CRD3004		
	q8w	q12w	q8w	Total
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae01bb.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01bb.sas] 18APR2025, 00:47

表 2.7.4-付録-47 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events During Long-term Extension Period by Prior Biologic Failure Status; Safety Analysis Set (Studies CNTO1275CRD1001 and CNTO1275ISD3001)

	Ustekinumab		
		ISD3001	
	CRD1001	CRD1001	CRD3004
Analysis set: Safety Analysis Set	26	6	48
Prior biologic failure status			
Biologic failure	24	6	21
Average duration of follow-up (weeks)	95.2	109.9	56.4
Average exposure (number of administrations)	12.1	12.7	7.5
Subjects with 1 or more:			
AEs	22 (91.7%)	4 (66.7%)	15 (71.4%)
Serious AEs	6 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (9.5%)
AEs leading to death	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (12.5%)	0	1 (4.8%)
AEs reasonably related to study intervention[a]	8 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (14.3%)
AEs of severe intensity	2 (8.3%)	1 (16.7%)	1 (4.8%)
Infections	14 (58.3%)	4 (66.7%)	12 (57.1%)
Serious infections	0	1 (16.7%)	0
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	7 (29.2%)	3 (50.0%)	6 (28.6%)
Malignancy	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0
Injection site-reaction[b]	0	0	1 (4.8%)
Non-biologic failure	2	0	27
Average duration of follow-up (weeks)	122.9	-	66.2
Average exposure (number of administrations)	16.0	-	8.6
Subjects with 1 or more:			
AEs	2 (100.0%)	-	20 (74.1%)
Serious AEs	0	-	3 (11.1%)
AEs leading to death	0	-	0

	Ustekinumab		
		ISD3001	
	CRD1001	CRD1001	CRD3004
AEs leading to discontinuation of study intervention	0	-	0
AEs reasonably related to study intervention[a]	2 (100.0%)	-	0
AEs of severe intensity	0	-	0
Infections	2 (100.0%)	-	13 (48.1%)
Serious infections	0	-	1 (3.7%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	2 (100.0%)	-	7 (25.9%)
Malignancy	0	-	0
Active tuberculous infections	0	-	0
Opportunistic infections	0	-	0
Injection site-reaction[b]	0	-	0

Key: AE = adverse event
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects who entered ISD3001 from CRD3004 substudy are excluded.

[tsfae01cb.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae01cb.sas] 18APR2025, 00:48

表 2.7.4-付録-48 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events during Placebo-controlled Induction (Week 0 to Week 8) by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Study CRD3001, CRD3002, CRD3004 and UCO3001)

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
Analysis set: Safety	471	470	29	72	101	321	320	1683
Subjects with 1 or more reasonably related TEAEs	92 (19.5%)	97 (20.6%)	3 (10.3%)	5 (6.9%)	8 (7.9%)	36 (11.2%)	44 (13.8%)	277 (16.5%)
System organ class/Preferred term								
感染症および寄生虫症	33 (7.0%)	30 (6.4%)	0	0	0	7 (2.2%)	10 (3.1%)	80 (4.8%)
上咽頭炎	6 (1.3%)	5 (1.1%)	0	0	0	0	5 (1.6%)	16 (1.0%)
上気道感染	5 (1.1%)	7 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	14 (0.8%)
外陰腟真菌感染	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	8 (0.5%)
単純ヘルペス	4 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	6 (0.4%)
気管支炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	4 (0.2%)
帯状疱疹	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.2%)
下気道感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
腸管膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
肛門膿瘍	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
膀胱炎	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
耳感染	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.1%)
インフルエンザ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.1%)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚真菌感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

Confidential

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
肛径部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
膿疱	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
尿路感染	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
腟感染	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
外陰部炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	16 (3.4%)	27 (5.7%)	2 (6.9%)	1 (1.4%)	3 (3.0%)	10 (3.1%)	11 (3.4%)	67 (4.0%)
悪心	5 (1.1%)	9 (1.9%)	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	19 (1.1%)
嘔吐	3 (0.6%)	8 (1.7%)	2 (6.9%)	0	2 (2.0%)	0	2 (0.6%)	15 (0.9%)
腹痛	2 (0.4%)	6 (1.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	12 (0.7%)
便秘	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	5 (0.3%)
鼓腸	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	5 (0.3%)
消化不良	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.2%)
アフタ性潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.1%)
クローン病	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
下痢	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.1%)
口内乾燥	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
排便回数増加	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.1%)
口の錯感覚	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
腹部膨満	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
痔瘻	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
腸管皮膚瘻	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
直腸出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
舌不快感	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	24 (5.1%)	21 (4.5%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)	2 (2.0%)	11 (3.4%)	5 (1.6%)	63 (3.7%)
頭痛	14 (3.0%)	15 (3.2%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)	2 (2.0%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	41 (2.4%)
浮動性めまい	4 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	11 (0.7%)
片頭痛	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	4 (0.2%)
嗜眠	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
味覚不全	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
錯感覚	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.1%)
平衡障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
労作性めまい	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
坐骨神経痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
傾眠	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
振戦	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	20 (4.2%)	19 (4.0%)	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	6 (1.9%)	11 (3.4%)	57 (3.4%)
そう痒症	6 (1.3%)	2 (0.4%)	0	0	0	5 (1.6%)	3 (0.9%)	16 (1.0%)
発疹	5 (1.1%)	5 (1.1%)	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	14 (0.8%)
蕁麻疹	2 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	7 (0.4%)
ざ瘡	3 (0.6%)	0	0	0	0	0	3 (0.9%)	6 (0.4%)
脱毛症	0	2 (0.4%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
紅斑	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.2%)
湿疹	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
乾癬	0	1 (0.2%)	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.1%)
皮膚病変	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
皮膚血管炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
乾癬様皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
異汗性湿疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
多汗症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
爪破損	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
口囲皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
紫斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
皮膚障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (3.2%)	20 (4.3%)	0	0	0	9 (2.8%)	5 (1.6%)	49 (2.9%)
疲労	2 (0.4%)	9 (1.9%)	0	0	0	3 (0.9%)	4 (1.3%)	18 (1.1%)
発熱	6 (1.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	11 (0.7%)
無力症	4 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	9 (0.5%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	0	3 (0.2%)
末梢性浮腫	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
末梢腫脹	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
胸部不快感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
顔面痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
異常感	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
熱感	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
注射部位反応	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
疼痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
異物感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	13 (2.8%)	9 (1.9%)	0	0	0	0	6 (1.9%)	28 (1.7%)
関節痛	5 (1.1%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	9 (0.5%)
筋肉痛	4 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	7 (0.4%)
四肢痛	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	3 (0.2%)

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
関節腫脹	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.1%)
筋痙縮	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.1%)
関節炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
背部痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
瘻孔	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
筋力低下	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
筋骨格痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.5%)	7 (1.5%)	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	19 (1.1%)
咽喉頭疼痛	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	7 (0.4%)
咳嗽	5 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	6 (0.4%)
呼吸困難	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.1%)
鼻出血	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
鼻閉	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
頻呼吸	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
上気道咳症候群	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.4%)	4 (0.9%)	0	0	0	4 (1.2%)	5 (1.6%)	15 (0.9%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	3 (0.9%)	6 (0.4%)
白血球減少症	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (0.2%)
貧血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
リンパ節痛	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
リンパ節症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血管障害	5 (1.1%)	3 (0.6%)	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	13 (0.8%)
潮紅	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	4 (0.2%)
ほてり	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)
高血圧	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.1%)
低血圧	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.1%)
血腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
蒼白	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
血栓性静脈炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
臨床検査	4 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	10 (0.6%)
肝機能検査異常	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
体温上昇	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
眼障害	3 (0.6%)	5 (1.1%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	9 (0.5%)
ドライアイ	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
視力障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
複視	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
眼瞼紅斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
虹彩炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
羞明	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
ぶどう膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	6 (0.4%)
回転性めまい	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	3 (0.9%)	4 (0.2%)
耳そう痒症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
耳鳴	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	6 (0.4%)
食欲減退	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
体液貯留	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
高蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
低リン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
心臓障害	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	1 (0.3%)	5 (0.3%)
頻脈	0	2 (0.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	3 (0.2%)
心膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.1%)
狭心症	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	4 (0.2%)
不眠症	2 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)
攻撃性	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.2%)
月経困難症	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
重度月経出血	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
月経障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
希発月経	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
内分泌障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
クッシング様症状	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
胆管炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
免疫系障害	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
輸注関連過敏反応	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
頻尿	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1

Confidential

表 2.7.4-付録-49 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Study JPN01, JPN02, CRD3001, CRD3002, CRD3003, CRD3004 and UCO3001)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
Analysis set: Safety[d]	18	154	1224	101	825	2322
Subjects with 1 or more reasonably related TEAEs	18 (100.0%)	136 (88.3%)	419 (34.2%)	11 (10.9%)	204 (24.7%)	788 (33.9%)
System organ class/Preferred term						
感染症および寄生虫症	7 (38.9%)	90 (58.4%)	185 (15.1%)	1 (1.0%)	64 (7.8%)	347 (14.9%)
上咽頭炎	5 (27.8%)	70 (45.5%)	31 (2.5%)	1 (1.0%)	20 (2.4%)	127 (5.5%)
上気道感染	1 (5.6%)	4 (2.6%)	44 (3.6%)	1 (1.0%)	12 (1.5%)	62 (2.7%)
単純ヘルペス	0	4 (2.6%)	14 (1.1%)	0	1 (0.1%)	19 (0.8%)
インフルエンザ	0	7 (4.5%)	7 (0.6%)	0	4 (0.5%)	18 (0.8%)
尿路感染	0	0	14 (1.1%)	0	2 (0.2%)	16 (0.7%)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.6%)	12 (1.0%)	0	3 (0.4%)	16 (0.7%)
副鼻腔炎	0	0	12 (1.0%)	0	2 (0.2%)	14 (0.6%)
気管支炎	0	1 (0.6%)	8 (0.7%)	0	4 (0.5%)	13 (0.6%)
結膜炎	2 (11.1%)	5 (3.2%)	3 (0.2%)	0	1 (0.1%)	11 (0.5%)
毛包炎	0	8 (5.2%)	2 (0.2%)	0	0	10 (0.4%)
膀胱炎	0	3 (1.9%)	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)	9 (0.4%)
帯状疱疹	1 (5.6%)	0	4 (0.3%)	0	4 (0.5%)	9 (0.4%)
耳感染	0	0	6 (0.5%)	0	1 (0.1%)	7 (0.3%)
肛門膿瘍	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)	6 (0.3%)
皮膚真菌感染	0	0	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)	6 (0.3%)
下気道感染	0	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	6 (0.3%)
ウイルス感染	0	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	6 (0.3%)
足部白癬	0	4 (2.6%)	1 (0.1%)	0	0	5 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.6%)	3 (0.2%)	0	0	4 (0.2%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	4 (0.3%)	0	0	4 (0.2%)
扁桃炎	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	4 (0.2%)
急性副鼻腔炎	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
蜂巣炎	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
胃腸炎	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
麦粒腫	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	3 (0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
皮下組織膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
歯膿瘍	0	0	3 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
腸管膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
四肢膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	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%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
大腸菌性尿路感染	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
肛径部膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
伝染性軟属腫	1 (5.6%)	0	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
爪囲炎	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
歯周炎	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
白癬感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
歯感染	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腹部感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
汗腺膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
肛門カンジダ症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
痔瘻感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
菌血症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
バルトリン腺炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
ウイルス性耳感染	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
感染性腸炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
せつ	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
歯肉炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
伝染性単核症肝炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
膿痂疹	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
迷路炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
咽喉頭炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
外耳炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
中耳炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
耳下腺炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
直腸周囲膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
レジオネラ菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
術後創感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
膿疱	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
気道感染	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
細菌性気道感染	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
敗血症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚細菌感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
股部白癬	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ウイルス性気管気管支炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
泌尿生殖器真菌感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腟感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
水痘	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
外陰部炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6%)	38 (24.7%)	107 (8.7%)	2 (2.0%)	48 (5.8%)	196 (8.4%)
発疹	0	2 (1.3%)	33 (2.7%)	1 (1.0%)	17 (2.1%)	53 (2.3%)
そう痒症	1 (5.6%)	3 (1.9%)	15 (1.2%)	0	11 (1.3%)	30 (1.3%)
ざ瘡	0	4 (2.6%)	10 (0.8%)	0	6 (0.7%)	20 (0.9%)
脱毛症	0	1 (0.6%)	10 (0.8%)	0	5 (0.6%)	16 (0.7%)
湿疹	0	10 (6.5%)	5 (0.4%)	0	1 (0.1%)	16 (0.7%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
乾癬	0	8 (5.2%)	5 (0.4%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	15 (0.6%)
蕁麻疹	0	5 (3.2%)	6 (0.5%)	0	3 (0.4%)	14 (0.6%)
皮膚乾燥	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	3 (0.4%)	6 (0.3%)
紅斑	0	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	6 (0.3%)
寝汗	0	0	3 (0.2%)	0	2 (0.2%)	5 (0.2%)
乾皮症	0	5 (3.2%)	0	0	0	5 (0.2%)
多汗症	0	0	4 (0.3%)	0	0	4 (0.2%)
皮膚病変	0	0	4 (0.3%)	0	0	4 (0.2%)
皮膚炎	0	0	3 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
異汗性湿疹	0	2 (1.3%)	1 (0.1%)	0	0	3 (0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
機械性蕁麻疹	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
汗疹	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
水疱	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚血管炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
汗腺炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
過角化	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
陥入爪	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
扁平苔癬	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
爪の障害	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
爪破損	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
口囲皮膚炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
紫斑	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
酒さ	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚障害	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚色素減少	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚浮腫	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
皮膚局面	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
日光皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	3 (16.7%)	30 (19.5%)	105 (8.6%)	3 (3.0%)	44 (5.3%)	185 (8.0%)
悪心	0	1 (0.6%)	30 (2.5%)	1 (1.0%)	10 (1.2%)	42 (1.8%)
腹痛	1 (5.6%)	3 (1.9%)	24 (2.0%)	0	7 (0.8%)	35 (1.5%)
嘔吐	0	1 (0.6%)	17 (1.4%)	2 (2.0%)	3 (0.4%)	23 (1.0%)
クローン病	0	0	13 (1.1%)	0	0	13 (0.6%)
下痢	0	5 (3.2%)	6 (0.5%)	0	2 (0.2%)	13 (0.6%)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	12 (1.5%)	12 (0.5%)
便秘	0	0	8 (0.7%)	0	4 (0.5%)	12 (0.5%)
齲歯	1 (5.6%)	6 (3.9%)	0	0	0	7 (0.3%)
鼓腸	0	0	2 (0.2%)	0	4 (0.5%)	6 (0.3%)
胃炎	0	3 (1.9%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	6 (0.3%)
アフタ性潰瘍	0	0	5 (0.4%)	0	0	5 (0.2%)
腹部膨満	0	0	3 (0.2%)	0	1 (0.1%)	4 (0.2%)
消化不良	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	4 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	4 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	4 (0.2%)
口の錯感覚	0	0	4 (0.3%)	0	0	4 (0.2%)
腹部不快感	1 (5.6%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.1%)
下腹部痛	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
痔瘻	0	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.1%)
口内乾燥	0	0	3 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
腸炎	0	3 (1.9%)	0	0	0	3 (0.1%)
排便回数増加	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	3 (0.1%)
血便排泄	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
痔核	0	2 (1.3%)	1 (0.1%)	0	0	3 (0.1%)
大腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)	3 (0.1%)
歯周病	0	3 (1.9%)	0	0	0	3 (0.1%)
血性下痢	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
口内炎	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
虚血性大腸炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
結腸瘻	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
嚥下障害	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腸管皮膚瘻	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
胃ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
胃腸管瘻	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
胃腸出血	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
舌痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
痔出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
胃酸過多	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
大腸狭窄	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
口腔内痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
膵脂肪変性	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
直腸出血	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
レッチング	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
小腸閉塞	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
舌不快感	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
歯の障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
歯痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.1%)	12 (7.8%)	103 (8.4%)	0	41 (5.0%)	158 (6.8%)
注射部位反応	0	2 (1.3%)	31 (2.5%)	0	10 (1.2%)	43 (1.9%)
疲労	0	2 (1.3%)	25 (2.0%)	0	11 (1.3%)	38 (1.6%)
発熱	0	4 (2.6%)	16 (1.3%)	0	6 (0.7%)	26 (1.1%)
無力症	0	0	12 (1.0%)	0	5 (0.6%)	17 (0.7%)
インフルエンザ様疾患	0	0	3 (0.2%)	0	5 (0.6%)	8 (0.3%)
胸部不快感	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	7 (0.3%)
末梢性浮腫	1 (5.6%)	1 (0.6%)	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)	7 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.6%)	3 (0.2%)	0	1 (0.1%)	5 (0.2%)
注射部位内出血	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	4 (0.2%)
末梢腫脹	0	0	4 (0.3%)	0	0	4 (0.2%)
悪寒	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
異常感	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
疼痛	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
顔面腫脹	1 (5.6%)	0	1 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
適用部位紫斑	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
胸痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
顔面痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
冷感	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
熱感	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
治癒不良	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
注入部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位炎症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
注射部位神経損傷	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
注射部位小水疱	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
異物感	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
臨床検査	17 (94.4%)	88 (57.1%)	28 (2.3%)	0	20 (2.4%)	153 (6.6%)
肝機能検査異常	3 (16.7%)	28 (18.2%)	10 (0.8%)	0	7 (0.8%)	48 (2.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (22.2%)	20 (13.0%)	0	0	0	24 (1.0%)
血中トリグリセリド増加	1 (5.6%)	22 (14.3%)	0	0	0	23 (1.0%)
白血球数増加	3 (16.7%)	9 (5.8%)	2 (0.2%)	0	0	14 (0.6%)
リンパ球数減少	0	7 (4.5%)	3 (0.2%)	0	2 (0.2%)	12 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.6%)	9 (5.8%)	0	0	0	10 (0.4%)
好酸球数増加	0	10 (6.5%)	0	0	0	10 (0.4%)
血中リン減少	3 (16.7%)	3 (1.9%)	1 (0.1%)	0	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	0	8 (0.3%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (38.9%)	0	0	0	0	7 (0.3%)
好塩基球数増加	0	7 (4.5%)	0	0	0	7 (0.3%)
白血球数減少	0	3 (1.9%)	0	0	4 (0.5%)	7 (0.3%)
ＣＤ１９リンパ球減少	6 (33.3%)	0	0	0	0	6 (0.3%)
尿中ブドウ糖陽性	0	6 (3.9%)	0	0	0	6 (0.3%)
アミラーゼ増加	1 (5.6%)	4 (2.6%)	0	0	0	5 (0.2%)
血中尿酸増加	1 (5.6%)	4 (2.6%)	0	0	0	5 (0.2%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	5 (3.2%)	0	0	0	5 (0.2%)
心拍数増加	2 (11.1%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0	5 (0.2%)
赤血球数増加	2 (11.1%)	3 (1.9%)	0	0	0	5 (0.2%)
ナチュラルキラー細胞数減少	4 (22.2%)	0	0	0	0	4 (0.2%)
プロトロンビン時間延長	4 (22.2%)	0	0	0	0	4 (0.2%)
体重増加	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	4 (0.2%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (1.9%)	0	0	0	3 (0.1%)
血中クレアチニン増加	0	2 (1.3%)	1 (0.1%)	0	0	3 (0.1%)
血中リン増加	1 (5.6%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.1%)
血中尿素増加	1 (5.6%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.1%)
体温上昇	0	0	3 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
ヘマトクリット増加	2 (11.1%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.1%)
ヘモグロビン増加	2 (11.1%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.1%)
リンパ球百分率減少	3 (16.7%)	0	0	0	0	3 (0.1%)
血小板数増加	0	2 (1.3%)	0	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
尿中蛋白陽性	0	3 (1.9%)	0	0	0	3 (0.1%)
血中トリグリセリド減少	2 (11.1%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
好酸球百分率増加	2 (11.1%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
リンパ球形態異常	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
単球百分率増加	2 (11.1%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
好中球数減少	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)
好中球百分率増加	2 (11.1%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
尿潜血陽性	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
体重減少	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
血中アルブミン減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
血中アルブミン増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
血中コレステロール減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
血中ブドウ糖増加	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
血中カリウム減少	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
血圧低下	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
血中尿素減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
ＣＤ４／ＣＤ８比増加	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
ＣＤ８リンパ球増加	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
心拍数減少	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
好中球数増加	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
好中球百分率減少	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
便潜血陽性	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ペプシノーゲン１減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
総蛋白増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
神経系障害	2 (11.1%)	16 (10.4%)	88 (7.2%)	3 (3.0%)	27 (3.3%)	136 (5.9%)
頭痛	1 (5.6%)	8 (5.2%)	61 (5.0%)	3 (3.0%)	19 (2.3%)	92 (4.0%)
浮動性めまい	0	2 (1.3%)	17 (1.4%)	0	4 (0.5%)	23 (1.0%)
錯感覚	1 (5.6%)	0	3 (0.2%)	0	2 (0.2%)	6 (0.3%)
味覚不全	0	0	5 (0.4%)	0	0	5 (0.2%)
感覚鈍麻	0	2 (1.3%)	3 (0.2%)	0	0	5 (0.2%)
嗜眠	0	0	5 (0.4%)	0	0	5 (0.2%)
片頭痛	0	0	5 (0.4%)	0	0	5 (0.2%)
脳梗塞	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
労作性めまい	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
神経痛	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
失神寸前の状態	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
振戦	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
平衡障害	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ブレインフォグ	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
脳出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
脱髄	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
異常感覚	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
単麻痺	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
傾眠	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
失神	0	0	1 (0.1%)	0	0	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%)	0	27 (3.3%)	105 (4.5%)
関節痛	0	8 (5.2%)	24 (2.0%)	0	15 (1.8%)	47 (2.0%)
筋肉痛	1 (5.6%)	0	10 (0.8%)	0	4 (0.5%)	15 (0.6%)
背部痛	0	4 (2.6%)	3 (0.2%)	0	2 (0.2%)	9 (0.4%)
四肢痛	0	2 (1.3%)	7 (0.6%)	0	0	9 (0.4%)
筋骨格硬直	1 (5.6%)	2 (1.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	5 (0.2%)
筋痙縮	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	4 (0.2%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
関節腫脹	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	3 (0.1%)
関節炎	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
椎間板突出	1 (5.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
筋力低下	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
筋骨格痛	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
滑液包炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
指変形	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
瘻孔	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
鼠径部痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
筋攣縮	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
変形性関節症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
関節周囲炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
多発性関節炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
乾癬性関節症	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
関節リウマチ	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
脊椎痛	0	0	1 (0.1%)	0	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%)	1 (1.0%)	10 (1.2%)	75 (3.2%)
咽喉頭疼痛	1 (5.6%)	3 (1.9%)	15 (1.2%)	0	4 (0.5%)	23 (1.0%)
咳嗽	0	4 (2.6%)	11 (0.9%)	0	3 (0.4%)	18 (0.8%)
アレルギー性鼻炎	0	13 (8.4%)	0	0	0	13 (0.6%)
鼻閉	0	0	5 (0.4%)	0	0	5 (0.2%)
呼吸困難	0	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	4 (0.2%)
副鼻腔うっ血	0	0	3 (0.2%)	0	1 (0.1%)	4 (0.2%)
鼻出血	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
喘息	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
鼻漏	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
上気道咳症候群	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
鼻粘膜障害	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
副鼻腔不快感	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
咽頭紅斑	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
咽頭浮腫	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
湿性咳嗽	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
副鼻腔痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
頻呼吸	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (<0.1%)
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
扁桃肥大	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
血管運動性鼻炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.3%)	13 (1.1%)	0	22 (2.7%)	37 (1.6%)
白血球減少症	0	0	2 (0.2%)	0	10 (1.2%)	12 (0.5%)
リンパ球減少症	0	0	3 (0.2%)	0	8 (1.0%)	11 (0.5%)
好中球減少症	0	0	0	0	6 (0.7%)	6 (0.3%)
貧血	0	0	3 (0.2%)	0	2 (0.2%)	5 (0.2%)
リンパ節症	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
白血球増加症	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
リンパ節痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
リンパ節炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
リンパ球増加症	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
好中球増加症	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
血管障害	0	10 (6.5%)	19 (1.6%)	1 (1.0%)	6 (0.7%)	36 (1.6%)
高血圧	0	9 (5.8%)	3 (0.2%)	1 (1.0%)	2 (0.2%)	15 (0.6%)
潮紅	0	0	6 (0.5%)	0	1 (0.1%)	7 (0.3%)
ほてり	0	0	5 (0.4%)	0	2 (0.2%)	7 (0.3%)
低血圧	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
動脈硬化症	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
血腫	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
蒼白	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (<0.1%)
末梢冷感	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
眼障害	1 (5.6%)	6 (3.9%)	15 (1.2%)	0	1 (0.1%)	23 (1.0%)
霧視	0	0	4 (0.3%)	0	0	4 (0.2%)
ドライアイ	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
視力障害	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
瞳孔不同症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
乱視	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
眼瞼痙攣	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
白内障	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
複視	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼脂	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
眼刺激	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
眼そう痒症	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼瞼浮腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
緑内障	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
遠視	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
虹彩炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
流涙増加	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
瞼板腺炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
羞明	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
老視	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
点状角膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
斜視	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
心臓障害	2 (11.1%)	7 (4.5%)	6 (0.5%)	1 (1.0%)	3 (0.4%)	19 (0.8%)
頻脈	0	0	3 (0.2%)	1 (1.0%)	0	4 (0.2%)
心室性期外収縮	0	4 (2.6%)	0	0	0	4 (0.2%)
動悸	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
不整脈	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
心膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
洞性徐脈	2 (11.1%)	0	0	0	0	2 (0.1%)
狭心症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (<0.1%)
左室肥大	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
上室性期外収縮	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	0	6 (3.9%)	5 (0.4%)	0	8 (1.0%)	19 (0.8%)
食欲減退	0	0	4 (0.3%)	0	1 (0.1%)	5 (0.2%)
高脂血症	0	4 (2.6%)	0	0	0	4 (0.2%)
低リン血症	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.1%)
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)
糖尿病	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
体液貯留	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
痛風	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
高蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
精神障害	2 (11.1%)	1 (0.6%)	12 (1.0%)	0	3 (0.4%)	18 (0.8%)
うつ病	0	0	5 (0.4%)	0	0	5 (0.2%)
不眠症	1 (5.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	5 (0.2%)
攻撃性	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
不安	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
幻覚	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
易刺激性	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
リビドー亢進	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
睡眠障害	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
ストレス	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害	0	4 (2.6%)	8 (0.7%)	0	4 (0.5%)	16 (0.7%)
回転性めまい	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	0	4 (0.5%)	9 (0.4%)
耳鳴	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	4 (0.2%)
耳そう痒症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
耳漏	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
鼓膜穿孔	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
生殖系および乳房障害	0	5 (3.2%)	6 (0.5%)	0	1 (0.1%)	12 (0.5%)
月経困難症	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
月経障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
後天性陰嚢水瘤	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
乳房痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
女性化乳房	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
重度月経出血	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
希発月経	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
会陰痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
前立腺炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
腟排気音	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腟出血	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6%)	3 (1.9%)	4 (0.3%)	0	3 (0.4%)	11 (0.5%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
挫傷	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)
注入に伴う反応	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
節足動物刺傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
肉離れ	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
処置によるめまい	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
処置による頭痛	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
皮膚擦過傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
眼の擦過傷	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
創合併症	1 (5.6%)	0	0	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%)	0	1 (0.1%)	10 (0.4%)
皮膚乳頭腫	0	3 (1.9%)	1 (0.1%)	0	0	4 (0.2%)
肛門性器疣贅	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
カルチノイド腫瘍	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
肝臓血管腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
形質細胞性骨髄腫	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
前立腺癌	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
小腸腺癌	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	0	5 (3.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	9 (0.4%)
尿路結石	0	3 (1.9%)	0	0	0	3 (0.1%)
膀胱炎様症状	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
血尿	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
頻尿	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
多尿	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
蛋白尿	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腎萎縮	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	0	4 (2.6%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	7 (0.3%)
脂肪肝	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.1%)
アルコール性肝疾患	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
胆石症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
肝細胞融解	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
肝障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
内分泌障害	0	2 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	4 (0.2%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
クッシング様症状	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
甲状腺腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
グレーブス病	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
甲状腺炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
免疫系障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)	0	2 (0.1%)
動物アレルギー	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
輸注関連過敏反応	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (<0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚奇形	0	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	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
自然流産	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
製品の問題	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
医療機器破損	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)

Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1
[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] CRD3004: TEAEs from Week I-0 to Week M-44. Data from the time of substudy onward are not included.
[c] 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 receive treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance)
[d] Safety: Treated subjects excluding those enrolled prior to study re-start in CRD3001 and CRD3002. Treated subjects who were randomized in CRD3003

[tsfadrsc012.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_jpkk/tsfadrsc012.sas] 03JUL2025, 19:30

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

表 2.7.4-付録-50 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events during Placebo-controlled Induction (Week 0 to Week 8) by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Study CRD3001, CRD3002, CRD3004 and UCO3001)

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total
Analysis set: Safety	471	470	29	72	101	321	320	1683
Subjects with 1 or more reasonably related TEAEs	3 (0.6%)	4 (0.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	11 (0.7%)
System organ class/Preferred term								
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.2%)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
結腸瘻	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
下痢	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	4 (0.2%)
腸管膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
肛門膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
胆管炎	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
免疫系障害	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
輸注関連過敏反応	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

	Crohn's Disease					Ulcerative Colitis		
	CRD3001/CRD3002		CRD3004			UCO3001		
	130mg	6mg/kg	250mg/m^2 (<40kg)	6mg/kg (≥40kg)	combined	130mg	6mg/kg	Total

Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1

[tsfadriv022.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_jpkk/tsfadriv022.sas] 03JUL2025, 19:30

表 2.7.4-付録-51 Number of Subjects with 1 or more Reasonably Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Analysis Set (Recoding) (Study JPN01, JPN02, CRD3001, CRD3002, CRD3003, CRD3004 and UCO3001)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
Analysis set: Safety[d]	18	154	1224	101	825	2322
Subjects with 1 or more reasonably related TEAEs	0	8 (5.2%)	26 (2.1%)	1 (1.0%)	9 (1.1%)	44 (1.9%)
System organ class/Preferred term						
感染症および寄生虫症	0	3 (1.9%)	16 (1.3%)	0	5 (0.6%)	24 (1.0%)
肺炎	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	3 (0.1%)
腸管膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
肛門膿瘍	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
ウイルス感染	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腹部感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
菌血症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
蜂巣炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
伝染性単核症肝炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
咽喉頭炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
リステリア菌性髄膜炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
レジオネラ菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
敗血症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	0	1 (0.6%)	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)	7 (0.3%)
腹痛	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
結腸瘻	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
クローン病	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
下痢	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
血性下痢	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
大腸ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
小腸閉塞	0	0	1 (0.1%)	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	1 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.1%)
形質細胞性骨髄腫	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
前立腺癌	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
小腸腺癌	0	0	1 (0.1%)	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	0	2 (0.1%)
無力症	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.1%)	0	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	0	2 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
多発性関節炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
白内障	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
胆管炎	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
免疫系障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (<0.1%)
輸注関連過敏反応	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (<0.1%)
神経系障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
脳出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
自然流産	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
精神障害	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
うつ病	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

	Psoriasis		Crohn's Disease		Ustekinumab	
	JNS009-JPN-01	JNS009-JPN-02	CRD3003[a]	CRD3004[b]	UCO3001[c]	Total
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
乾癬	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)

Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1
[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] CRD3004: TEAEs from Week I-0 to Week M-44. Data from the time of substudy onward are not included.
[c] 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 receive treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance)
[d] Safety: Treated subjects excluding those enrolled prior to study re-start in CRD3001 and CRD3002. Treated subjects who were randomized in CRD3003

[tsfadrsc022.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_jpkk/tsfadrsc022.sas] 03JUL2025, 19:30

表 2.7.4-付録-52 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events From Week M-0 Through Week M-44 by System Organ Class and Preferred Term (Recoding); Safety Randomized Analysis Set (Study CNTO1275CRD3004)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	49	2	49	48	3	48	97
Avg duration of follow-up (weeks)	35.9	7.6	36.2	35.0	24.8	36.5	36.4
Avg exposure (number of administrations)	7.6	1.5	7.7	7.4	4.0	7.6	7.6
Subjects with 1 or more related AEs	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	3 (3.1%)
System-organ class Preferred term							
感染症および寄生虫症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
上咽頭炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
上気道感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
神経系障害	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
頭痛	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
発疹	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

[tsfae06cr.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_jpkk/tsfae06cr.sas] 26SEP2025, 03:11

EDMS-RIM-1403266
3.0,CURRENT,Latest Approved

2.7.5　参考文献

2.7　臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2　臨床薬理試験：該当なし

2.7.3　臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4　臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 海外第1相試験（CNTO1275CRD1001試験，評価資料：5.3.3.2.1-1） 5
2.7.6.2 海外第1相試験（CNTO1275CRD1001試験長期継続投与期，評価資料：5.3.3.2.1-2） .. 17
2.7.6.3 国際共同第3相試験（CNTO1275CRD3004試験，評価資料：5.3.5.1.1） 28
2.7.6.4 国際共同第3相試験（CNTO1275CRD3001，参考資料：5.3.5.1.2） 53
2.7.6.5 国際共同第3相試験（CNTO1275CRD3002，参考資料：5.3.5.1.3） 54
2.7.6.6 国際共同第3相試験（CNTO1275CRD3003試験，参考資料：5.3.5.1.4-1，5.3.5.1.4-2，5.3.5.1.4-3） 55

Confidential

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の主目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
PK 有効性 安全性 免疫原性	CNTO1275 CRD1001	5.3.3.2.1-1 5.3.3.2.1-2	・中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，ウステキヌマブ（以下，本薬）の PK を評価し，成人 CD 患者での PK と同様であるかを明らかにする。 ・本薬の安全性及び免疫原性を評価する。 ・本薬の有効性を，粘膜の内視鏡的所見の改善を含め評価する。 長期継続投与期 本薬の PK，有効性，安全性及び免疫原性を評価する。	第 1 相，ランダム化，二重盲検，多施設共同，PK 試験	導入期 Week 0 に，以下の 2 群のいずれかに被験者を 1：1 の比でランダムに割り付け，単回 IV 導入投与した。 ・低用量群：本薬 3 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 130 mg（体重 40 kg 以上） ・高用量群：本薬 9 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 390 mg（体重 40 kg 以上） 維持期 Week 8 に，以下のいずれかを SC 維持投与した。 ・本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満） ・本薬 90 mg（体重 40 kg 以上） 長期継続投与期 長期継続投与期に移行した被験者に，Week 8 に投与された用量と同じ用量を q8w で SC 維持投与	44 例 [a] 長期継続投与期 34 例 [a]	中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者	導入期 8 週（単回）， 維持期 8 週（単回）， 長期継続投与期 268 週まで	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の主目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
有効性 安全性 PK 免疫原性	CNTO1275 CRD3004	5.3.5.1.1	・中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，本薬の IV 導入投与による clinical remission での有効性を評価する。 ・本薬の安全性プロファイルを評価する。 ・本薬の PK を評価する。	第 3 相，非盲検 IV 投与による導入療法，及びランダム化，二重盲検 SC 投与による維持療法，多施設共同試験	導入期 Week I-0 に，体重に応じて以下のいずれかを単回 IV 導入投与した。 ・40 kg 未満：250 mg/m^2 ・40 kg 以上 55 kg 以下：260 mg ・55 kg 超 85 kg 以下：390 mg ・85 kg 超：520 mg 維持期 Week M-0 に，本薬 q12w 投与又は q8w 投与のいずれかに被験者を 1：1 の比でランダムに割り付け，SC 維持投与した。 q12w 群及び q8w 群のいずれも体重に応じて以下のいずれかを投与した。 ・40 kg 以上：本薬 90 mg ・40 kg 未満：本薬 60 mg/m^2	101 例 [a]	中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者	導入期 8 週（単回）， 維持期 44 週	完了 完全な報告書
有効性 安全性	CNTO1275 CRD3001	5.3.5.1.2	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 CD を有する成人患者を対象に，本薬の IV 導入投与による clinical response での有効性及び安全性を評価する。	第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験 対照薬：プラセボ	Week 0 に，プラセボ，本薬の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）のいずれかを単回 IV 投与した。	769 例（試験再開後にランダム化された被験者：741 例）	中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者	単回	完了 完全な報告書

Confidential

(2)

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の主目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
有効性 安全性	CNTO1275 CRD3002	5.3.5.1.3	中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者を対象に，本薬の IV 導入投与による clinical response での有効性及び安全性を評価する。	第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験 対照薬：プラセボ	Week 0 に，プラセボ，本薬の固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）のいずれかを単回 IV 投与した。	640 例（試験再開後にランダム化された被験者：628 例）	中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者	単回	完了 完全な報告書
有効性 安全性 PK 免疫原性	CNTO1275 CRD3003	5.3.5.1.4-1 5.3.5.1.4-2 5.3.5.1.4-3	・寛解導入療法試験（CRD3001 試験又は CRD3002 試験）で本薬の IV 導入投与により clinical response が得られた，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者を対象に，本薬の 2 つの SC 維持投与による clinical remission を評価する。 ・中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者を対象に，本薬の SC 維持投与の安全性を評価する。 長期継続投与期 寛解維持期を完了した被験者に，本薬を 4 年間投与したときの有効性，PK 及び安全性を評価する。	第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験 対照薬：プラセボ	主要な対象集団 本薬による寛解導入療法で clinical response が得られた被験者を，以下の 3 群にランダム化した。 ・プラセボ SC 投与 ・本薬 90 mg q12w SC 投与 ・本薬 90 mg q8w SC 投与 その他の対象集団 ・プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られた被験者：プラセボ SC 投与 ・本薬による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者：Week 0 に本薬 90 mg を SC 投与→Week 8 に clinical response が得られた被験者は本薬 90 mg q8w SC 投与 ・プラセボによる寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者：Week 0 に本薬 130 mg を IV 投与→Week 8 に clinical response が得られた被験者は本薬 90 mg q12w SC 投与	1281 例（試験再開後にランダム化された被験者：1255 例） 長期継続投与期 Week 0 にランダム化され，長期継続投与期に移行した被験者：298 例 ランダム化の有無によらず，長期継続投与期に移行した被験者：718 例	中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者	44 週， 長期継続投与期 272 週まで	完了 完全な報告書

a.　治験薬を投与された被験者数

略語：CD＝クローン病，IV＝静脈内，PK=薬物動態，q8w＝8 週ごと，q12w=12 週ごと，SC＝皮下，TNF＝腫瘍壊死因子

Confidential

2.7.6.1 海外第 1 相試験（CNTO1275CRD1001 試験，評価資料：5.3.3.2.1-1）

2.7.6.1.1 計画

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275CRD1001

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期クローン病（CD）を有する小児患者を対象とする，ウステキヌマブ（以下，本薬）のランダム化，二重盲検，薬物動態（PK）試験

(3) 治験実施医療機関

地域	2 地域	ヨーロッパ，北米
参加国	6 カ国	ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，ポーランド，米国
実施施設	15 施設	

(4) 治験実施期間

2017 年 1 月 24 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 9 月 19 日（Week 16 のデータベースロック時点での最後の被験者の最終観察日）

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的

1. 中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，ウステキヌマブの PK を評価し，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者での PK と同様であるかを明らかにする。
2. 2 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に，本薬の安全性及び免疫原性を評価する。
3. 中等症から重症の活動期 CD に対する本薬の有効性を，粘膜の内視鏡的所見の改善を含め評価する。

(7) 治験方法

本試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象に，本薬の静脈内（IV）投与による導入療法（IV 導入投与）後に本薬の皮下（SC）投与による維持療法（SC 維持投与）を実施した，多施設共同，ランダム化，二重盲検の PK 試験である。Week 0（ベースライン）前 2 週間以内に大腸内視鏡検査を受けた被験者を，体重（40 kg 未満，40 kg 以上）及び抗腫瘍壊死因子

（TNF）薬の投与状況（あり，なし）により層別化し，以下の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。各投与群の被験者に対して，Week 0 に単回 IV 導入投与した。

・ 低用量群：本薬 3 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 130 mg（体重 40 kg 以上）

・ 高用量群：本薬 9 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 390 mg（体重 40 kg 以上）

Week 0 に本薬を単回 IV 導入投与後，Week 8 に SC 維持投与した。

・ 本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）

Week 16（又は最長 2 週間後）に，2 回目の大腸内視鏡検査を実施した。Week 16 に，治験担当医師によって本薬の維持療法によるベネフィットが得られていると判断された全ての被験者を，長期継続投与期に移行可能とした。長期継続投与期へ移行した被験者に，継続して本薬を 8 週ごとで SC 維持投与した。

・ 本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）

Week 16 に，治験担当医師によって本薬投与によるベネフィットが得られていないと判断された被験者は，Week 16 の来院時評価（大腸内視鏡検査を含む）を完了後に追加の SC 維持投与は受けず，Week 28 に安全性評価のための最終追跡調査を行うこととした。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

40 例

解析時

44 例を組み入れ，体重（40 kg 未満，40 kg 以上）により層別化した。

解析対象集団

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団：本薬を 1 回以上投与された全ての被験者（低用量群 23 例，高用量群 21 例）

PK 解析対象集団：本薬を 1 回以上投与された全ての被験者のうち，本薬初回投与後の PK 評価用血液検体を 1 つ以上有する全ての被験者（低用量群 23 例，高用量群 21 例）

(9) 診断及び主な選択基準

米国では 2 歳以上 18 歳未満，その他の国では 6 歳以上 18 歳未満で，男女いずれも体重 10 kg 以上の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした。被験者は CD 又は瘻孔を伴う CD に 3 カ月以上罹患し，過去に X 線検査，組織学的検査又は内視鏡検査で活動性の大腸炎，回腸炎又は回結腸炎が確認されている患者とした。

中等症から重症の活動期 CD 患者は，ベースライン時の Pediatric Crohn's Disease Activity Index（PCDAI）スコアが 30 ポイント超，かつ以下のいずれかを 1 つ以上満たすと定義した。

・ C 反応性たん白（CRP）高値（スクリーニング時に 0.3 mg/dL 超又は 3.0 mg/L 超）

・ 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 超又は 250 µg/g 超

・ スクリーニング期間（ベースライン来院時を含む）の大腸内視鏡検査で活動期 CD の所見（回腸及び／又は結腸で潰瘍形成）が認められる。

また，被験者は CD に対する前治療薬又は併用薬として，以下のいずれかを 1 つ以上満たす患者とした。

・ 経口コルチコステロイド，免疫調節薬のアザチオプリン（AZA），6-メルカプトプリン（6-MP）若しくはメトトレキサート（MTX）を現在使用している又はコルチコステロイド依存（CD の症状が再燃することなくコルチコステロイドを漸減できない）若しくはその既往歴を有する。

・ 経口若しくは IV コルチコステロイド，AZA，6-MP 又は MTX に対して効果不十分又は忍容性がない。

・ 過去 1 年間に 4 コース以上の経口又は IV コルチコステロイドの投与を必要とした。

抗 TNF 薬による治療が効果不十分又は忍容性がなかった患者は組入れ可能としたが，CD に対する前治療薬又は併用薬に関する上記要件を 1 つ以上満たすこととした。

(10)被験薬，用量及び投与方法

本薬は，90 mg/mL 又は 5 mg/mL の濃度の液体入りバイアルとして，90 mg/mL 製剤は 0.5 mL バイアル（ウステキヌマブ 45 mg 含有），5 mg/mL 製剤は 26 mL バイアル（ウステキヌマブ 130 mg 含有）で供給された。90 mg/mL 製剤はプレフィルドシリンジとしても供給された。

(11)投与期間

各投与群の被験者に対して，Week 0 に本薬を単回 IV 導入投与した（導入期：Week 0～Week 8）。その後，Week 8 に本薬を SC 維持投与した（維持期：Week 8～Week 16）。Week 16 に，治験担当医師によって本薬投与によるベネフィットが得られていると判断された被験者は，Week 16 の SC 維持投与から長期継続投与期へ移行した。

(12)評価項目

・ PK：ウステキヌマブの血清中濃度及び PK パラメータ

・ 免疫原性：抗ウステキヌマブ抗体

・ 有効性：PCDAI スコア，CRP 濃度，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン濃度，炎症性腸疾患をもつ子どもたちのための「生活の質（QOL）」調査アンケート（IMPACT-III），瘻孔の評価，内視鏡的治癒，身長及び体重の z スコア

・ 安全性：有害事象，結核及びその他の感染症の評価，臨床検査（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，本薬 IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象又はアレルギー反応，注射部位反応，併用薬

(13)統計手法

被験者数の設定根拠

潰瘍性大腸炎及び若年性特発性関節炎を有する小児患者を対象としたゴリムマブの試験を含む，小児患者を対象とした他の生物学的製剤の PK 試験結果に基づき，被験者数を 40 例とした。成人 CD 患者でウステキヌマブの PK パラメータに中程度の変動が認められたことを考慮し，成人と小児の PK の変動が同程度であると仮定すると，小児 CD 患者を 40 例組み入れることで適切な PK データを得られると考えた。

統計解析

正式な仮説検定は実施しなかった。連続変数は記述統計量（平均値，中央値，標準偏差，四分位範囲，最小値，最大値）を用いて要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。

薬物動態

Week 16 までの血清中ウステキヌマブ濃度を要約した。

免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体の発現割合を要約した。

有効性

Week 16 までに収集されたデータを用いて，以下を要約した。

- Week 16 までに clinical response（PCDAI スコアのベースラインから 15 ポイント以上の減少）が認められた被験者の割合
- Week 16 までに clinical remission（PCDAI スコアが 10 ポイント以下）が認められた被験者の割合
- PCDAI スコアのベースライン値及びベースライン後の値，並びにベースラインから Week 16 までの変化量
- PCDAI のコンポーネントスコアのベースライン値及びベースラインから Week 16 までの変化量
- PCDAI の腹痛サブスコア及び排便回数サブスコアのベースライン値及びベースラインから Week 16 までの変化量
- IMPACT-III スコアのベースラインから Week 8 及び Week 16 までの変化量
- Week 16 までの CD に関連した入院又は手術
- ベースライン時に排膿を伴う瘻孔が認められた被験者での Week 8 及び Week 16 の fistula response（本評価項目には treatment failure 又は欠測値の基準を適用せず，ベースライン又は評価来院時の排膿を伴う瘻孔の数が欠測の場合，fistula response は判定不能とした）

・ 身長及び体重の z スコアのベースライン値及びベースラインから Week 16 までの変化量（本評価項目には treatment failure 又は欠測値の基準を適用しなかった）

・ 部分集団別（ベースライン時の人口統計学的特性，CD に関連する疾患特性，CD の治療に対する併用薬及び抗 TNF 薬の使用歴）の Week 8 の clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合

<u>安全性</u>

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した。

2.7.6.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

合計 44 例がランダム化され，本薬を投与された［低用量（3 mg/kg IV 又は 130 mg IV）群：23 例，高用量（9 mg/kg IV 又は 390 mg IV）群：21 例］。Week 16 までに本薬の投与を中止した被験者は，44 例中 4 例（9.1%）であり，内訳は，低用量群で 1 例，高用量群で 3 例であった。最も多く報告された本薬の投与中止の理由は，CD の悪化による有害事象であった。

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

本薬を投与された 44 例のうち，59.1%が女性，81.8%が白人であり，年齢の中央値は 13.0 歳，体重の中央値は 42.9 kg であった。ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。

ベースライン時の疾患特性は，中等症から重症の活動期 CD の小児患者集団を代表するものであり，投与群間でおおむね同様であった。ベースライン時の罹患期間の中央値は 3.6 年，PCDAI スコアの中央値は 42.5 ポイントであった。ベースライン時の CRP 濃度，便中ラクトフェリン濃度，便中カルプロテクチン濃度及び Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn’s Disease（SES-CD）スコアの中央値は，高用量群と比べて低用量群で高かった。ベースライン時に抗 TNF 薬での前治療歴がある被験者は 40 例（90.9%）であった。抗 TNF 薬に failure（効果不十分，効果減弱又は忍容性不良）であった被験者は 39 例（88.6%）であり，抗 TNF 薬別では，インフリキシマブが 32 例（72.7%），アダリムマブが 22 例（50.0%）であった。また，ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬を併用していた被験者は 32 例（72.7%）であった。各 CD 治療薬を併用していた被験者の割合は，免疫調節薬（AZA，6-MP 又は MTX）が 17 例（38.6%），経口コルチコステロイド（ブデソニドを含む）が 14 例（31.8%），経口アミノサリチル酸製剤が 9 例（20.5%）であり，投与群間でおおむね同程度であった。

(3) 薬物動態の結果

- 本薬の低用量（3 mg/kg 又は 130 mg）又は高用量（9 mg/kg 又は 390 mg）を単回 IV 導入投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度の平均値及び中央値は，Week 8 までの全ての検体採取時点でほぼ用量比例性を示した。
- Week 0 の IV 導入投与 1 時間後の血清中ウステキヌマブ濃度（最高濃度）の中央値（平均値）は，低用量群及び高用量群でそれぞれ 50.51 μg/mL（51.25 μg/mL）及び 150.22 μg/mL（148.71 μg/mL）であった。Week 8（導入期終了時）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，低用量群及び高用量群でそれぞれ 1.18 μg/mL（1.56 μg/mL）及び 2.53 μg/mL（4.76 μg/mL）であった。
- Week 0 の導入療法の用量差による影響は，Week 8 の SC 維持投与後，Week 16 までに消失した。Week 16 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，低用量群で 1.04 μg/mL（1.47 μg/mL），高用量群で 0.59 μg/mL（1.80 μg/mL）であった。
- 小児 CD 患者集団で認められた血清中ウステキヌマブ濃度は，対照とした成人 CD 患者集団で認められた血清中濃度とおおむね同程度であった。しかし，体重 40 kg 未満の小児の部分集団の血清中ウステキヌマブ濃度（平均値又は中央値）は，体重 40 kg 以上の小児の部分集団及び成人 CD 患者集団と比べて低い傾向が認められた。体重 40 kg 以上の小児の部分集団での血清中ウステキヌマブ濃度（平均値又は中央値）は，成人 CD 患者集団とおおむね同程度であった。

(4) 免疫原性の結果

- 本薬を投与され，適切な検体が得られた被験者 42 例のうち，Week 16 までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者はいなかった。

(5) 有効性の結果

<u>小児全体集団の有効性</u>

小児 CD 患者を対象に，本薬を Week 0 に IV 導入投与し，Week 8 に SC 維持投与したとき，Week 16 までに臨床的及び内視鏡的疾患活動性の改善が認められた。

- Clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，早期（Week 3 の clinical response，Week 3 及び Week 6 の clinical remission）では低用量群と比べて高用量群で高かった。
- Week 16 の PCDAI スコアは，低用量群及び高用量群のいずれでもベースラインからの減少が認められた。Week 3 では，低用量群と比べて高用量群でより大きなベースラインからの減少が認められた。
- 炎症性バイオマーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）濃度は，いずれの投与群でも低下が認められた。

- Week 16 の SES-CD スコアは，いずれの投与群でもベースラインからの改善が認められた。
- Week 16 に内視鏡的反応，内視鏡的寛解，臨床的に意味のある内視鏡的改善及び内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，投与群間で同程度であった。
- Week 16 までの IMPACT-III を指標とした健康関連 QOL は，いずれの投与群でもベースラインからの改善が認められた。

<u>部分集団別の有効性</u>

- 有効性の結果（PCDAI スコアによる評価）及び炎症性バイオマーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）濃度の低下は，ベースライン時の年齢別及び体重別の部分集団間でおおむね同程度であった。

<u>有効性及び薬物動態</u>

- Week 8 及び Week 16 で clinical response が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブが低濃度の被験者と比べて高濃度の被験者で高かった。
- Week 8 及び Week 16 のベースラインから改善した PCDAI スコアの中央値は，血清中ウステキヌマブが低濃度の被験者と比べて高濃度の被験者で高かった。
- Week 8 及び Week 16 いずれも，血清中ウステキヌマブ濃度と clinical remission との間に正の曝露-反応関係は認められなかった。
- Week 8 及び／又は Week 16 の CRP，便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン濃度は，血清中ウステキヌマブが低濃度の被験者と比べて高濃度の被験者で低かった。Week 8 及び／又は Week 16 に CRP，便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン濃度が正常値となった被験者の割合は，血清中ウステキヌマブが低濃度の被験者と比べて高濃度の被験者で高かった。
- Week 16 の SES-CD スコアの中央値は，血清中ウステキヌマブ濃度が低濃度の被験者と比べて高濃度の被験者で低かった。

(6) 安全性の結果

小児 CD 患者集団 44 例を対象に，本薬を Week 0 に IV 導入投与し，Week 8 に SC 維持投与したとき，Week 16 までの忍容性はおおむね良好であった。

- Week 16 までに有害事象が発現した被験者は，低用量群で 23 例中 19 例（82.6%），高用量群で 21 例中 13 例（61.9%）であった。
- Week 16 までに，重篤な有害事象が 7 例（15.9%）に認められ［低用量群 6 例（26.1%），高用量群 1 例（4.8%）］，大部分は CD の悪化に関連したものであった。

- Week 16 までに本薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は 2 例［低用量群 1 例（腸閉塞），高用量群 1 例（クローン病）］であった。
- Week 16 までに，結核を含む日和見感染は認められなかった。
- Week 16 までに，悪性腫瘍及び死亡は認められなかった。
- Week 16 までに，感染症は 17 例（38.6%）に認められた［低用量群 9 例（39.1%），高用量群 8 例（38.1%）］。
- 安全性評価のための最終来院までに，重篤な感染症が低用量群 1 例（腸管膿瘍）に認められた。
- 本薬の IV 投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象は，低用量群 1 例（一過性の発熱）に認められた。
- 安全性評価のための最終来院までに，注射部位反応が認められた被験者はいなかった。
- 血液学的検査値及び血液生化学検査値はおおむね正常範囲内であり，まれに異常値が認められたが，おおむね臨床的に重要ではないと考えられた。
- 本薬の安全性プロファイルは，年齢別及び体重別の部分集団間でおおむね一貫していた。

(7) 結論

中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者での本薬の PK，有効性及び安全性は，成人患者で認められたものとおおむね一貫していた。本薬の低用量（3 mg/kg 又は 130 mg）又は高用量（9 mg/kg 又は 390 mg）を IV 導入投与後，Week 8 に本薬 2 mg/kg 又は 90 mg を SC 維持投与したとき，16 週間の投与期間をとおして以下の結果が得られた。

- 血清中ウステキヌマブ濃度は，小児 CD 患者集団と第 3 相試験の成人 CD 患者集団でおおむね同程度であった。しかし，体重 40 kg 未満の被験者では曝露量が低い傾向が認められたことから，体重 40 kg 未満の部分集団では，より高用量の投与レジメンを評価する必要性が示唆された。
- 有効性評価項目の結果から，臨床的及び内視鏡的疾患活動性の改善，並びに炎症性バイオマーカー濃度の低下が認められた。
- 有効性と血清中ウステキヌマブ濃度の関連性については，血清中ウステキヌマブが高濃度の被験者で有効性評価項目を達成した被験者の割合が高く，炎症性バイオマーカー濃度が低い傾向を示した。
- Week 16 までの本薬の安全性プロファイルは，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者で認められた安全性プロファイルとおおむね一貫していた。認められた重篤な有害事象の発現割合は高用量群よりも低用量群で高く，大部分が CD の悪化に関連したものであった。

2.7.6.1.3 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

CRD1001 試験の安全性評価のための最終追跡調査（Week 28）までの全ての有害事象を表 2.7.6.1-1 に，治験薬と関連性がある有害事象［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と評価された有害事象］を表 2.7.6.1-2 に示す。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 に従い分類した。

表 2.7.6.1-1 安全性評価のための最終追跡調査（Week 28）までの全ての有害事象
（安全性解析対象集団）

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
Analysis set: Safety analysis set	23	21	44
Avg duration of follow-up (weeks)	17.14	15.34	16.28
Avg exposure (number of administrations)	1.96	1.86	1.91
Subjects with 1 or more adverse events	19 (82.6%)	13 (61.9%)	32 (72.7%)
System-organ class/preferred term			
胃腸障害	14 (60.9%)	8 (38.1%)	22 (50.0%)
クローン病	7 (30.4%)	3 (14.3%)	10 (22.7%)
痔瘻	3 (13.0%)	1 (4.8%)	4 (9.1%)
裂肛	2 (8.7%)	0	2 (4.5%)
悪心	0	2 (9.5%)	2 (4.5%)
嘔吐	2 (8.7%)	0	2 (4.5%)
腹痛	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
便秘	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
食中毒	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
血便排泄	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
腸閉塞	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
大腸狭窄	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
小腸閉塞	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	10 (43.5%)	9 (42.9%)	19 (43.2%)
上気道感染	3 (13.0%)	2 (9.5%)	5 (11.4%)
上咽頭炎	2 (8.7%)	1 (4.8%)	3 (6.8%)
咽頭炎	1 (4.3%)	1 (4.8%)	2 (4.5%)
鼻炎	1 (4.3%)	1 (4.8%)	2 (4.5%)
腸管膿瘍	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
肛門膿瘍	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
体部白癬	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
気管支炎	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
結膜炎	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
感染性湿疹	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
胃腸炎	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
限局性感染	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
ウイルス感染	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (21.7%)	5 (23.8%)	10 (22.7%)
疲労	2 (8.7%)	3 (14.3%)	5 (11.4%)
発熱	4 (17.4%)	1 (4.8%)	5 (11.4%)
無力症	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
顔面浮腫	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
全身健康状態低下	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
神経系障害	6 (26.1%)	3 (14.3%)	9 (20.5%)
頭痛	5 (21.7%)	3 (14.3%)	8 (18.2%)
錯感覚	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
血液およびリンパ系障害	6 (26.1%)	1 (4.8%)	7 (15.9%)
貧血	6 (26.1%)	1 (4.8%)	7 (15.9%)

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
皮膚および皮下組織障害	2 (8.7%)	5 (23.8%)	7 (15.9%)
湿疹	1 (4.3%)	1 (4.8%)	2 (4.5%)
多汗症	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
そう痒症	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
乾癬	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
発疹	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
蕁麻疹	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (17.4%)	1 (4.8%)	5 (11.4%)
咳嗽	3 (13.0%)	0	3 (6.8%)
鼻出血	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
鼻閉	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
口腔咽頭痛	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
呼吸抑制	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
眼障害	2 (8.7%)	2 (9.5%)	4 (9.1%)
眼瞼湿疹	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
遠視	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
霧視	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
視力障害	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (13.0%)	1 (4.8%)	4 (9.1%)
靭帯捻挫	2 (8.7%)	1 (4.8%)	3 (6.8%)
サンバーン	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
臨床検査	3 (13.0%)	1 (4.8%)	4 (9.1%)
体重減少	2 (8.7%)	0	2 (4.5%)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
好中球数増加	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
ビタミンD減少	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
白血球数増加	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
代謝および栄養障害	2 (8.7%)	2 (9.5%)	4 (9.1%)
食欲減退	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
低アルブミン血症	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
鉄欠乏	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
栄養障害	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.7%)	2 (9.5%)	4 (9.1%)
関節痛	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
慢性再発性多発性骨髄炎	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
筋肉痛	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
頚部痛	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
四肢痛	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
精神障害	2 (8.7%)	1 (4.8%)	3 (6.8%)
うつ病	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
摂食障害	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
気分変化	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
耳および迷路障害	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
回転性めまい	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
内分泌障害	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
クッシング様症状	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
生殖系および乳房障害	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
月経困難症	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)

[TSFAE25.RTF] [/OPT/ZFS002/PRD/JANSS241117/STATS/PRIMARY/PROG/TABLES/TSFAE01.SAS] 19APR2019,10:23:11 AM

表 2.7.6.1-2 安全性評価のための最終追跡調査（Week 28）までの治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
Analysis set: Safety analysis set	23	21	44
Avg duration of follow-up (weeks)	17.14	15.34	16.28
Avg exposure (number of administrations)	1.96	1.86	1.91
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	7 (30.4%)	6 (28.6%)	13 (29.5%)
System-organ class/preferred term			
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.7%)	3 (14.3%)	5 (11.4%)
疲労	1 (4.3%)	1 (4.8%)	2 (4.5%)
無力症	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
顔面浮腫	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
発熱	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
胃腸障害	3 (13.0%)	1 (4.8%)	4 (9.1%)
裂肛	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
クローン病	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
悪心	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
嘔吐	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3%)	3 (14.3%)	4 (9.1%)
湿疹	1 (4.3%)	1 (4.8%)	2 (4.5%)
そう痒症	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
蕁麻疹	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	2 (8.7%)	1 (4.8%)	3 (6.8%)
腸管膿瘍	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
感染性湿疹	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
ウイルス感染	0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
神経系障害	3 (13.0%)	0	3 (6.8%)
頭痛	3 (13.0%)	0	3 (6.8%)
臨床検査	2 (8.7%)	0	2 (4.5%)
体重減少	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
白血球数増加	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
筋肉痛	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)
四肢痛	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)

[TSFAE29.RTF] [/OPT/ZFS002/PRD/JANSS241117/STATS/PRIMARY/PROG/TABLES/TSFAE01.SAS] 19APR2019,10:23:24 AM

2.7.6.2 海外第 1 相試験（CNTO1275CRD1001 試験長期継続投与期，評価資料：5.3.3.2.1-2）

2.7.6.2.1 計画

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275CRD1001

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期クローン病（CD）を有する小児患者を対象とする，ウステキヌマブ（以下，本薬）のランダム化，二重盲検，薬物動態（PK）試験

(3) 治験実施医療機関

地域	2 地域	ヨーロッパ，北米
参加国	6 カ国	ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，ポーランド，米国
実施施設	13 施設	

(4) 治験実施期間

2017 年 1 月 24 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 3 月 18 日（最後の被験者の最終観察日）

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的

CNTO1275CRD1001 試験（以下，CRD1001 試験）の長期継続投与期の目的は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，本薬の PK，有効性，安全性及び免疫原性を評価することであった。

(7) 治験方法

CRD1001 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象に，本薬の静脈内（IV）投与による導入療法（IV 導入投与）後に本薬の皮下（SC）投与による維持療法（SC 維持投与）を実施したランダム化，二重盲検の PK 試験である。以下の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。各投与群の被験者に対して，Week 0 に本薬を単回 IV 導入投与した。

- 低用量群：本薬 3 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 130 mg（体重 40 kg 以上）
- 高用量群：本薬 9 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 390 mg（体重 40 kg 以上）

その後，Week 8 に本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）を SC 維持投与した。Week 16 に，安全性及び有効性の評価を完了し，治験担当医師によって本薬の維持療法によるベネフィットが得られていると判断された全ての被験者を，長期継続投与期に移行可能とした。長期継続投与期へ移行した被験者は，Week 8 に投与された用量と同じ用量を継続して 8 週ごと（q8w）で SC 維持投与された。

治験担当医師により，CRD1001 試験での治療が奏効し，本薬の維持療法によるベネフィットが得られていると判断された被験者を，Week 268 の来院を完了した時点又は長期継続投与バスケット試験（CNTO1275ISD3001 試験，以下，ISD3001 試験）が実施可能となった時点のいずれか早い時点に ISD3001 試験に移行可能とした。ISD3001 試験の目的は，小児患者集団を対象に本薬を継続的に投与し，長期安全性を観察することである。

ISD3001 試験への参加に同意しなかった被験者は，本薬の最後の SC 維持投与から約 20 週間後の安全性の追跡調査のための最終来院まで CRD1001 試験を継続した。試験終了は，最後の被験者が CRD1001 試験の Week 268 の来院を完了した時点若しくは ISD3001 試験が実施可能となった時点のいずれか早い時点，安全性評価のための最終追跡調査を完了した時点又は試験を中止した時点のいずれか遅い時点と定義した。

なお，全ての被験者が，Week 224 までに ISD3001 試験に組入れ，又は Week 268 の来院前に CRD1001 試験の中止となった。

(8) 被験者数

解析時

CRD1001 試験の二重盲検期に，ランダムに割り付けられ，本薬を投与された小児患者 44 例のうち，34 例が長期継続投与期に移行した。

解析対象集団

長期継続投与期の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団：長期継続投与期間中に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者（34 例）

長期継続投与期の PK 解析対象集団：長期継続投与期間中に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者で，長期継続投与期間中の PK 評価用検体を 1 つ以上有する全ての被験者（34 例）

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬は，90 mg/mL 又は 5 mg/mL の濃度の液体入りバイアルとして，90 mg/mL 製剤は 0.5 mL バイアル（ウステキヌマブ 45 mg 含有），5 mg/mL 製剤は 26 mL バイアル（ウステキヌマブ 130 mg 含有）で供給された。90 mg/mL 製剤はプレフィルドシリンジとしても供給された。

(10)投与期間

長期継続投与期に移行した被験者に，Week 16 から本薬を q8w で SC 維持投与し，長期継続投与期終了時まで継続した。

(11)評価項目

- PK：ウステキヌマブの血清中濃度及び PK パラメータ
- 免疫原性：抗ウステキヌマブ抗体
- 有効性：Pediatric Crohn's Disease Activity Index（PCDAI）スコア，C 反応性たん白（CRP）濃度，便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン濃度，炎症性腸疾患をもつ子どもたちのための「生活の質（QOL）」調査アンケート（IMPACT-III），並びに身長，体重及び body mass index（BMI）の z スコアを指標とした成長
- 安全性：有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（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，注射部位反応，アレルギー反応，新たに認められた悪性腫瘍又は活動性結核などの注目すべき有害事象，妊娠

(12)統計手法

統計解析

正式な仮説検定は実施しなかった。各パラメータのベースライン値を，本薬の初回投与の直前の時点又は初回投与時に測定された値（Week 0）と定義した。

薬物動態

長期継続投与期間中の血清中ウステキヌマブ濃度及び血清中ウステキヌマブ濃度が定量下限未満であった被験者数を要約した。

免疫原性

長期継続投与期間中の抗ウステキヌマブ抗体の発現割合を要約した。また，抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者のうち，中和抗体が認められた被験者の割合も算出した。

有効性

本薬は Week 240 以降に投与されなかったため，有効性の最終評価を Week 224 に実施した。Week 224 までに収集されたデータを用いて，以下を要約した。

- 長期継続投与期の clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合
- 長期継続投与期の PCDAI スコア，PCDAI の腹痛サブスコア及び排便回数サブスコア，並びに CRP，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変化量
- IMPACT-III スコアのベースラインから Week 48 までの変化量

安全性

有害事象の発現割合及び種類を要約した。また，本薬投与後の臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）について，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events による Grade の最悪値を要約した。

2.7.6.2.2　結果

(1) 被験者の内訳

合計 44 例がランダムに割り付けられ，本薬を投与された。Week 16 まで試験を完了した 40 例のうち，34 例（低用量群 18 例，高用量群 16 例）が長期継続投与期に移行した。

約 4 年間の長期継続投与期（Week 16 から安全性の追跡調査のための最終来院まで）に，本薬の投与を中止した被験者は 34 例中 26 例（76.5%）であった。最も多く報告された本薬の投与中止理由は，有効性の欠如（9 例，26.5%）であり，次いで被験者による同意撤回（7 例，20.6%）であった。

長期継続投与期に CRD1001 試験を中止した被験者は 34 例中 26 例（76.5%）であった。中止理由は，被験者による同意撤回（10 例，29.4%）及びその他（16 例，47.1%）であった。その他の理由は主に，市販品のステラーラへの切替え（4 例），有効性の欠如及び CD 関連事象（手術及び CD の悪化等）であり，新型コロナウイルス感染症関連の理由のため試験を中止した被験者はいなかった。

34 例中 26 例（76.5%）は，初回投与の約 1 年後の時点（Week 48）で本薬を継続していた。

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

長期継続投与期の有効性解析対象集団のベースライン時の疾患特性は，中等症から重症の活動期 CD の小児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 3.59 年，PCDAI スコアの中央値は 42.50 ポイントであった。炎症性バイオマーカーの高値は被験者の大部分に認められ，CRP が 3 mg/L 超の被験者は 34 例中 24 例（70.6%），便中カルプロテクチンが 250 mg/kg 超の被験者は 29 例（85.3%），便中ラクトフェリンが 7.24 µg/mL 超の被験者は 33 例（97.1%）であった。

ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬を併用していた被験者は，24 例（70.6%）であったが，Week 16（長期継続投与期の開始時）までに 17 例（50.0%）に減少した。Week 16 に併用されていた薬剤は，免疫調節薬（7 例，20.6%）が最も多く，次いで経口コルチコステロイド（ブデソニドを含む）（5 例，14.7%），抗菌薬（4 例，11.8%）であった。

(3) 薬物動態の結果

本薬の SC 維持投与を q8w で Week 8 から最長 4 年間継続したとき，長期継続投与期間中（評価例数が 10 例以上の評価時点）の血清中ウステキヌマブ濃度の平均値はおおむね一定であった。

(4) 免疫原性の結果

長期継続投与期間中に本薬を投与され，適切な検体が得られた被験者 34 例のうち，安全性の追跡調査のための最終来院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（2.9%）で，本被験者での最高抗体価は 1：100 であった。また，本被験者は中和抗体が陽性であった。

(5) 有効性の結果

長期継続投与期に本薬を q8w で SC 維持投与したとき，二重盲検期中に小児 CD 患者で認められた臨床的及び内視鏡的疾患活動性の改善が長期継続投与期でも維持された。以下に長期継続投与期に移行した被験者の結果を示す。

- Clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，長期継続投与期をとおして高い割合で維持された。
- PCDAI スコアのベースラインからの減少は長期継続投与期でも維持された。
- 身長及び体重の z スコアの改善は長期継続投与期をとおして維持された。BMI の z スコアは Week 48 に改善し，長期継続投与期をとおして維持された。
- 炎症性バイオマーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）濃度のベースラインからの低下は長期継続投与期でも維持された。
- IMPACT-III を指標とした健康関連 QOL のベースラインからの改善は，長期継続投与期（Week 48 のみ評価）でも維持された。
- 被験者数が少ないことに留意は必要であるが，Week 48 の PCDAI スコアの改善，clinical response 又は clinical remission と血清中ウステキヌマブ濃度との間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。

(6) 安全性の結果

小児 CD 患者を対象に，Week 0 に本薬の低用量又は高用量を単回 IV 導入投与し，Week 8 から q8w で SC 維持投与を最長 4 年間継続したとき，忍容性はおおむね良好であった。安全性の追跡調査のための最終来院までの結果を以下に示す。

- 有害事象は 34 例中 32 例（94.1%）に認められた。
- 重篤な有害事象は 34 例中 11 例（32.4%）に認められた。主な重篤な有害事象［基本語（PT）］はクローン病（CD の悪化）であり，6 例（17.6%）に認められた。その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみ認められた事象であり，大部分は CD 関連の事象であった。
- 本薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は 5 例（14.7%）であった。本薬の投与中止に至った有害事象のうち，最も多く認められた PT はクローン病（CD の悪化）であった。
- 悪性腫瘍及び死亡はいずれも認められなかった。
- 重篤な感染症及び日和見感染（結核を含む）は認められなかった。非重篤な感染症は 28 例（82.4%）に認められた。感染症のうち最も多く認められた事象（PT）は，上気道感染（9 例，26.5%），次いで上咽頭炎（7 例，20.6%）であった。
- 注射部位反応は認められなかった。

・ アナフィラキシー反応及び遅延型過敏症反応（血清病様反応）は認められなかった。

・ 血液学的検査又は血液生化学検査で認められた臨床検査値異常の大部分の重症度は Grade 1 であり，Grade 4 は認められなかった。Grade 3 の臨床検査値異常としてリンパ球数減少が 1 例（2.9%）に認められた。Grade 2 の血液学的検査値異常として，ヘモグロビン減少が 8 例（23.5%），リンパ球数減少が 6 例（17.6%），好中球数減少が 2 例（5.9%）に認められた。Grade 2 の血液生化学検査値異常は散発的に認められたが，多くが CD 又は既往歴と一致していた。有害事象として報告された臨床検査値異常はほとんどなく，いずれも 1 例のみ認められた事象であった。

(7) 結論

中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象とした本薬の PK，有効性及び安全性は，成人患者を対象に認められたものとおおむね一貫していた。最長 4 年間，本薬 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）を q8w で SC 維持投与したとき，以下の結果が得られた。

・ 被験者数は少ないことに留意は必要であるが，体重 40 kg 以上の小児患者での血清中ウステキヌマブ濃度は，成人患者と同程度であった。

・ 小児患者での抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は低く，成人患者と同程度であった。

・ 二重盲検期に認められた臨床的及び内視鏡的疾患活動性の改善は，長期継続投与期でも維持された。

・ 小児患者に最長 4 年間，本薬を投与したときの安全性プロファイルは，成人患者で認められた安全性プロファイルとおおむね一致していた。

2.7.6.2.3 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

CRD1001 試験の安全性の追跡調査のための最終来院までの全ての有害事象を表 2.7.6.2-1 に，治験薬と関連性がある有害事象［因果関係が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と評価された有害事象］を表 2.7.6.2-2 に示す。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 に従い分類した。

表 2.7.6.2-1 安全性の追跡調査のための最終来院までの全ての有害事象
（長期継続投与期の安全性解析対象集団）

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
Analysis set: Treated Subjects in the Study Extension	18	16	34
Avg duration of follow-up (weeks)	122.4	116.2	119.5
Avg exposure (number of administrations)	15.6	14.8	15.2
Subjects with 1 or more adverse events	18 (100.0%)	14 (87.5%)	32 (94.1%)
System-organ class/preferred term			
感染症および寄生虫症	14 (77.8%)	13 (81.3%)	27 (79.4%)
上咽頭炎	6 (33.3%)	5 (31.3%)	11 (32.4%)
上気道感染	8 (44.4%)	2 (12.5%)	10 (29.4%)
咽頭炎	2 (11.1%)	3 (18.8%)	5 (14.7%)
気管支炎	3 (16.7%)	1 (6.3%)	4 (11.8%)
インフルエンザ	2 (11.1%)	2 (12.5%)	4 (11.8%)
結膜炎	1 (5.6%)	2 (12.5%)	3 (8.8%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (12.5%)	2 (5.9%)
胃腸炎	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (12.5%)	2 (5.9%)
限局性感染	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
中耳炎	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
鼻炎	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
ウイルス感染	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
ウイルス性上気道感染	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
肛門膿瘍	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
虫垂炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
体部白癬	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
耳感染	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
感染性湿疹	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
ヘリコバクター性胃炎	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
骨髄炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
爪囲炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
耳下腺炎	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
副鼻腔炎	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
ブドウ球菌感染	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
扁桃炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
気管炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
尿路感染	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
胃腸障害	14 (77.8%)	12 (75.0%)	26 (76.5%)
クローン病	8 (44.4%)	6 (37.5%)	14 (41.2%)
嘔吐	6 (33.3%)	2 (12.5%)	8 (23.5%)
腹痛	3 (16.7%)	4 (25.0%)	7 (20.6%)
下痢	1 (5.6%)	5 (31.3%)	6 (17.6%)
血便排泄	3 (16.7%)	3 (18.8%)	6 (17.6%)
痔瘻	3 (16.7%)	1 (6.3%)	4 (11.8%)
便秘	2 (11.1%)	2 (12.5%)	4 (11.8%)
悪心	2 (11.1%)	2 (12.5%)	4 (11.8%)
下腹部痛	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
裂肛	2 (11.1%)	0	2 (5.9%)
大腸狭窄	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
粘液便	2 (11.1%)	0	2 (5.9%)
埋伏歯	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
肛門潰瘍	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
歯不快感	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
血性下痢	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
食中毒	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
歯肉痛	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
膵炎	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
歯周の炎症	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
歯痛	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
神経系障害	10 (55.6%)	5 (31.3%)	15 (44.1%)
頭痛	8 (44.4%)	5 (31.3%)	13 (38.2%)
体位性めまい	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
錯感覚	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
失神	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
失神寸前の状態	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
坐骨神経痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (33.3%)	8 (50.0%)	14 (41.2%)
発熱	5 (27.8%)	3 (18.8%)	8 (23.5%)
疲労	3 (16.7%)	4 (25.0%)	7 (20.6%)
無力症	0	2 (12.5%)	2 (5.9%)
胸痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
顔面浮腫	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
倦怠感	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
非心臓性胸痛	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (38.9%)	7 (43.8%)	14 (41.2%)
咳嗽	4 (22.2%)	3 (18.8%)	7 (20.6%)
口腔咽頭痛	4 (22.2%)	2 (12.5%)	6 (17.6%)
鼻閉	2 (11.1%)	1 (6.3%)	3 (8.8%)
鼻出血	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
喘息	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
呼吸困難	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
呼吸抑制	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
鼻漏	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
副鼻腔うっ血	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
上気道うっ血	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
皮膚および皮下組織障害	6 (33.3%)	7 (43.8%)	13 (38.2%)
ざ瘡	2 (11.1%)	2 (12.5%)	4 (11.8%)
紅斑	0	3 (18.8%)	3 (8.8%)
湿疹	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
そう痒症	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
発疹	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
皮膚線条	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
皮膚炎	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
皮膚乾燥	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
異汗性湿疹	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
多汗症	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
神経皮膚炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
光線過敏性反応	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
乾癬	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
皮膚腫瘤	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
蕁麻疹	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
臨床検査	5 (27.8%)	6 (37.5%)	11 (32.4%)
ビタミンD減少	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
体重減少	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
血中ビリルビン増加	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
血中鉄減少	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
全血球数異常	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
ヘモグロビン減少	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
心拍数増加	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
肝酵素異常	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
肝機能検査値上昇	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
好中球数増加	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
体重増加	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
白血球数増加	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (22.2%)	7 (43.8%)	11 (32.4%)
関節痛	1 (5.6%)	4 (25.0%)	5 (14.7%)
背部痛	2 (11.1%)	3 (18.8%)	5 (14.7%)
四肢痛	1 (5.6%)	2 (12.5%)	3 (8.8%)
関節炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
慢性再発性多発性骨髄炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
関節硬直	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
筋骨格痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
筋肉痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
頚部痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
骨炎	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
顎痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
仙骨痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
精神障害	5 (27.8%)	4 (25.0%)	9 (26.5%)
うつ病	3 (16.7%)	0	3 (8.8%)
不眠症	0	3 (18.8%)	3 (8.8%)
気分変化	1 (5.6%)	2 (12.5%)	3 (8.8%)
睡眠障害	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
血液およびリンパ系障害	6 (33.3%)	0	6 (17.6%)
貧血	5 (27.8%)	0	5 (14.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
白血球増加症	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
小球性貧血	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (27.8%)	1 (6.3%)	6 (17.6%)
靭帯捻挫	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
四肢損傷	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
サンバーン	2 (11.1%)	0	2 (5.9%)
足関節部骨折	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
脳振盪	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
頭部損傷	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
関節損傷	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
交通事故	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
皮膚擦過傷	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
脊椎圧迫骨折	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
眼障害	1 (5.6%)	4 (25.0%)	5 (14.7%)
ドライアイ	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
眼瞼湿疹	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
眼痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
遠視	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
角膜炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
視力障害	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	4 (22.2%)	1 (6.3%)	5 (14.7%)
鉄欠乏	2 (11.1%)	0	2 (5.9%)
食欲減退	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
脱水	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
低アルブミン血症	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
低カリウム血症	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
低蛋白血症	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
栄養障害	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
耳および迷路障害	2 (11.1%)	1 (6.3%)	3 (8.8%)
回転性めまい	2 (11.1%)	0	2 (5.9%)
耳垢分泌過多	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
生殖系および乳房障害	1 (5.6%)	2 (12.5%)	3 (8.8%)
乳房腫大	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
月経困難症	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
月経不快感	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
心臓障害	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
動悸	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
内分泌障害	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
クッシング様症状	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
免疫系障害	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
季節性アレルギー	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
腎および尿路障害	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
排尿困難	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)

[TSFAE01.RTF] [PROD/CNTO1275/CRD1001/DBR_LTE/RE_LTE/TSFAE01.SAS] 15JUN2022, 13:17

表 2.7.6.2-2 安全性の追跡調査のための最終来院までの治験薬と関連性がある有害事象
（長期継続投与期の安全性解析対象集団）

	Ustekinumab		
	3 mg/kg IV or 130 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	9 mg/kg IV or 390 mg IV →2 mg/kg SC or 90 mg SC	Combined
Analysis set: Treated Subjects in the Study Extension	18	16	34
Avg duration of follow-up (weeks)	122.4	116.2	119.5
Avg exposure (number of administrations)	15.6	14.8	15.2
Subjects with 1 or more reasonably related adverse events	10 (55.6%)	11 (68.8%)	21 (61.8%)
System-organ class/preferred term			
皮膚および皮下組織障害	3 (16.7%)	5 (31.3%)	8 (23.5%)
湿疹	1 (5.6%)	1 (6.3%)	2 (5.9%)
ざ瘡	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
皮膚乾燥	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
紅斑	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
神経皮膚炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
光線過敏性反応	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
そう痒症	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
皮膚線条	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
蕁麻疹	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
胃腸障害	4 (22.2%)	3 (18.8%)	7 (20.6%)
クローン病	3 (16.7%)	1 (6.3%)	4 (11.8%)
裂肛	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
下痢	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
悪心	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
嘔吐	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
神経系障害	4 (22.2%)	1 (6.3%)	5 (14.7%)
頭痛	4 (22.2%)	1 (6.3%)	5 (14.7%)
体位性めまい	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
感染症および寄生虫症	3 (16.7%)	1 (6.3%)	4 (11.8%)
気管支炎	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
感染性湿疹	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
限局性感染	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
尿路感染	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
ウイルス感染	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
臨床検査	1 (5.6%)	3 (18.8%)	4 (11.8%)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
血中鉄減少	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
体重増加	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
白血球数増加	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (18.8%)	3 (8.8%)
疲労	0	2 (12.5%)	2 (5.9%)
顔面浮腫	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (12.5%)	2 (5.9%)
関節痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
背部痛	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
眼障害	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
角膜炎	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
食欲減退	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
精神障害	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
うつ病	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)
鼻出血	0	1 (6.3%)	1 (2.9%)

[TSFAE05.RTF] [PROD/CNTO1275/CRD1001/DBR_LTE/RE_LTE/TSFAE05.SAS] 15JUN2022, 13:17

2.7.6.3　国際共同第 3 相試験（CNTO1275CRD3004 試験，評価資料：5.3.5.1.1）

本試験では，有効性の評価項目はグローバル及び米国特有の 2 種が設定された。本項の有効性はグローバルの評価項目及びその結果を示す。

2.7.6.3.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

CNTO1275CRD3004

(2) 治験の標題

中等症から重症の活動期クローン病（CD）を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした，ウステキヌマブ（以下，本薬）の非盲検静脈内（IV）投与による導入療法，及びランダム化二重盲検皮下（SC）投与による維持療法の有効性，安全性及び薬物動態（PK）を検討する第 3 相試験

(3) 治験実施医療機関

参加国	8 カ国	ポーランド，ベルギー，ハンガリー，英国，米国，日本，ドイツ，イスラエル
実施施設	29 施設	

(4) 治験実施期間

2021 年 4 月 6 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2025 年 3 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）

(5) 開発の相

第 3 相

(6) 目的及び評価項目

<u>主要目的</u>

- 中等症から重症の活動期小児 CD［Pediatric Crohn’s Disease Activity Index（PCDAI）スコアが 30 ポイント超］を有する患者を対象とし，本薬を IV 導入投与したときの clinical remission（PCDAI スコアが 10 ポイント以下）により本薬の有効性を評価する。
- 本薬の安全性プロファイルを評価する。
- ウステキヌマブの曝露量（PK）を評価する。

副次目的

・ 導入期の本薬の IV 導入投与の有効性を評価する。

・ 導入期の本薬の IV 導入投与により clinical response（PCDAI スコアがベースラインから 12.5 ポイント以上減少し，かつ PCDAI 合計スコアが 30 ポイント以下）が認められた被験者を対象に，維持期の本薬 SC 維持投与の有効性を評価する。

主要評価項目

・ 導入期の Week 8（Week I-8）の clinical remission

副次評価項目

・ Week I-6 の short Pediatric Crohn’s Disease Activity Index（sPCDAI）clinical remission（sPCDAI スコアが 10 ポイント以下）

・ Week I-8 の clinical response

・ Week I-6 の sPCDAI clinical response（sPCDAI スコアがベースラインから 10 ポイント以上減少）

・ 維持期の Week 8（Week M-8）の内視鏡的反応［Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease（SES-CD）で評価］

  - 内視鏡検査を再度実施する前に粘膜治癒のための十分な時間を確保するため，導入期終了 8 週後（Week M-8）に評価した。

・ Week M-8 の clinical response

  - 遅発レスポンダーも含めた導入期の clinical response を評価するため，導入期終了 8 週後（Week M-8）に評価した。

Week I-8 に clinical response が認められた被験者を対象に，以下の副次評価項目を評価した。

・ Week M-44 の clinical remission

・ Week M-44 の内視鏡的反応（SES-CD で評価）

・ Week M-44 の clinical response

・ Week M-44 の corticosteroid-free clinical remission

Week I-8 に clinical remission が認められた被験者を対象に，以下の副次評価項目を評価した。

・ Week M-44 の clinical remission

(7) 治験方法

本試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相，多施設共同，介入試験である。本試験は，8 週間の導入期（Week I-0～Week I-8）及び 44 週間の維持期（Week M-0～Week M-44）から構成された。

導入期では，Week I-0 に全ての被験者に非盲検下で本薬を単回 IV 導入投与した。維持期では，Week I-8 の来院を完了した全ての被験者を clinical response の有無（導入レスポンダー，導入ノンレスポンダー）及び体重（40 kg 未満，40 kg 以上）で層別化し，Week M-0 に二重盲検下で本薬を 12 週ごと（q12w）SC 投与（以下，q12w 群）又は 8 週ごと（q8w）SC 投与（以下，q8w 群）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。

Week M-8 までに，PCDAI に基づく clinical response が認められなかった被験者は，治験薬の投与を中止し，治験薬最終投与から約 20 週間後に安全性の追跡調査のための来院を完了して試験を中止するか，又は Week M-8 の本薬の曝露量が低い場合，曝露量最適化サブスタディ（以下，サブスタディ）に移行可能とした。

維持期でランダム化された全ての被験者のうち，効果減弱が認められ，定常状態のウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 μg/mL 以上であった被験者は，本薬 q8w 投与への用量調節を可能とした。維持期で効果減弱が認められ，Week M-8 又は Week M-32 にウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 μg/mL 未満であった被験者は，サブスタディに移行可能とし，非盲検下で本薬を 4 週ごと（q4w）に SC 投与した。

全ての被験者が Week M-44 の来院を完了又は試験を中止した後に主試験（導入期及び維持期）の解析をした。18 歳未満のレスポンダーは，Week M-44 の来院完了時，又は効果減弱基準に合致したことによる用量調節後の 16 週間の追跡調査完了時，若しくはサブスタディへの移行時のいずれか遅い時点で長期継続投与バスケット試験（CNTO1275ISD3001 試験，以下，ISD3001 試験）に移行可能とした。

本試験では，以下の 4 回のデータベースロック（DBL）を計画した。3 回目及び 4 回目の DBL は，同時期にまとめて実施した（最終の DBL）。

- 最初の DBL：体重 40 kg 以上のランダム化された被験者を対象とした欧州での申請を目的とした中間解析のために実施した。
- 2 回目の DBL：全ての被験者が Week M-44 の来院を完了又は Week M-44 前に試験を中止後に実施した。
- 3 回目の DBL：ISD3001 試験に移行しない全ての被験者が安全性評価のための最終来院（治験薬の最終投与から約 20 週間後）を完了した後に実施した。
- 4 回目の DBL：全ての被験者がサブスタディ（安全性評価のための最終来院を含む）を完了した時点に実施した。

Week M-44 までの有効性，PK 及び安全性（安全性評価のための最終来院までのデータを含む）の結果，並びにサブスタディを完了した被験者から得られた全ての有効性及び安全性（安全性評価のための最終来院までのデータを含む）の結果を治験総括報告書に示した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

当初，小児開発計画（PIP）に基づき，体重 40 kg 未満を 24 例以上（このうち体重 30 kg 未満を 5 例以上）含む約 90 例を組み入れることとしていた。しかし，その後 PIP を改訂し，体重 40 kg 未満を 24 例以上（体重 30 kg 未満を 5 例以上）含む 2 歳以上 18 歳未満の 60 例を組み入れることとした。

解析時

135 例をスクリーニングし，101 例を本試験に組み入れた。Week I-0 に，101 例に非盲検下で本薬を単回 IV 投与した。Week M-0 に，97 例が q12w 群（49 例）又は q8w 群（48 例）のいずれかにランダムに割り付けられ，本薬を SC 維持投与された。このうち 85 例が導入レスポンダーであった。

解析対象集団

解析対象集団	被験者数	定義
All Enrolled Analysis Set	101	同意説明文書に署名した全ての被験者
Full Analysis Set（FAS）	101	Week I-0 に治験薬を投与された全ての被験者
Full Randomized Analysis Set（FASR）	97	維持期にランダム化され，維持期に治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者
Full Clinical Responders Analysis Set（FASCR）	85	維持期にランダム化され，Week I-8 に本薬の導入投与による clinical response が認められ，維持期に治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者
All Responder Analysis Set（FASRES）	91	維持期にランダム化され，Week I-8 又は Week M-8 に本薬による clinical response が認められ，維持期に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者
Safety Analysis Set	101	Week I-0 に本薬を投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）
Safety Randomized Analysis Set（SASR）	97	維持期にランダム化され，維持期に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者（ランダム化された安全性解析対象集団）
Safety Clinical Responder Analysis Set（SASCR）	85	維持期にランダム化され，Week I-8 に本薬の導入投与による clinical response が認められ，維持期に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者
PK Analysis Set（PKAS）	99	Week I-0 に本薬を投与され，導入期のベースライン以降の検体を 1 つ以上有する全ての被験者
PK Randomized Analysis Set（PKASR）	95	維持期にランダム化され，維持期に本薬を 1 回以上投与され，Week M-0 以降の検体を 1 つ以上有する全ての被験者
PK Clinical Responder Analysis Set（PKASCR）	85	維持期にランダム化され，Week I-8 に本薬の導入投与による clinical response が認められ，維持期に本薬を 1 回以上投与され，Week M-0 以降の検体を 1 つ以上有する全ての被験者
PK All Responder Analysis Set（PKASRES）	91	維持期にランダム化され，Week I-8 又は Week M-8 に本薬による clinical response が認められ，維持期に本薬を 1 回以上投与され，Week M-0 以降の検体を 1 つ以上有する全ての被験者

解析対象集団	被験者数	定義
Immunogenicity Analysis Set（IAS）	101	Week I-0 に本薬を投与され，抗ウステキヌマブ抗体を評価可能な検体を有する全ての被験者（導入期の検体を 1 つ以上有する被験者）
Immunogenicity Clinical Responder Analysis Set（IASCR）	84	維持期にランダム化され，Week I-8 に本薬の導入投与による clinical response が認められ，維持期に本薬を 1 回以上投与され，抗ウステキヌマブ抗体を評価可能な検体を有する全ての被験者（Week M-0 以降の検体を 1 つ以上有する被験者）
Immunogenicity All Responder Analysis Set（IASRES）	90	維持期にランダム化され，Week I-8 又は Week M-8 に本薬による clinical response が認められ，維持期に本薬を 1 回以上投与され，抗ウステキヌマブ抗体を評価可能な検体を有する全ての被験者（Week M-0 以降の検体を 1 つ以上有する被験者）
Substudy Analysis Set（SSAS）	26	サブスタディに移行し，サブスタディの期間中に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者

(9) 診断及び主な選択基準

2 歳以上 18 歳未満で，体重 10 kg 以上の中等症から重症の活動期 CD（PCDAI スコアが 30 ポイント超）を有する患者を対象とした。CD 又は瘻孔を伴う CD と診断され，過去の内視鏡検査及び組織学的検査で活動性の大腸炎，回腸炎又は回結腸炎が確認されている患者とした。

また，スクリーニング期間中に大腸内視鏡検査で活動性 CD の所見（SES-CD スコアが 3 ポイント以上）が認められている患者とした。狭窄又は腸管前処置の不備により潰瘍を評価できない場合は，スクリーニング時に C 反応性たん白（CRP）高値（0.3 mg/dL 超又は 3.0 mg/L 超）又は便中カルプロテクチン増加（250 mg/kg 以上又は 250 µg/g 以上）のいずれかを満たすこととした。

さらに，生物学的製剤（抗腫瘍壊死因子薬又はベドリズマブ）及び／又は既存治療［コルチコステロイドの IV 投与若しくは経口投与，免疫調節薬であるアザチオプリン（AZA），6-メルカプトプリン（6-MP）及びメトトレキサート（MTX）］に対して効果不十分及び／又は忍容性がない，又はコルチコステロイド依存の患者とした。

(10)被験薬，用量及び投与方法

導入期

ウステキヌマブ 5 mg/mL 濃度（26 mL 中にウステキヌマブ 130 mg を含有）の液体入りバイアルとして，30 mL バイアルに充填された 1 用量，単回投与用，無菌液剤が提供された。

Week I-0 に，全ての被験者に非盲検下で本薬を単回 IV 導入投与した。

体重 40 kg 未満の被験者では，投与量は体表面積（BSA）で補正した用量（250 mg/m^2）とした。

体重 40 kg 以上の被験者では，投与量は体重区分別の用量を用い，体重 40 kg 以上 55 kg 以下の被験者には 260 mg，体重 55 kg 超 85 kg 以下の被験者には 390 mg，体重 85 kg 超の被験者には 520 mg とした。

維持期

体重 40 kg 未満の被験者では，ウステキヌマブ 90 mg/mL 濃度（1 mL 中にウステキヌマブ 90 mg を含有）の液体入りバイアルとして，2 mL バイアルに充填された単回投与用，無菌液剤が提供された。ウステキヌマブ 90 mg/mL のバイアルは，0.5 mL 中に 45 mg を含有し SC 投与に使用した。被験者の BSA に基づき用量を算出後，バイアルの内容物を標準的な目盛り付きシリンジを用いて必要量まで抜き取った。

体重 40 kg 以上の被験者では，SC 投与用に 1 mL 中にウステキヌマブ 90 mg を含有する，UltraSafe Passive™ Needle Guard を装着したプレフィルドシリンジが提供された。

プラセボ投与には，本薬と同一の外観の溶液を使用した。

用量及び投与方法は以下のとおりであった。

- q8w 群及び q12w 群のいずれでも，体重 40 kg 未満の被験者には 60 mg/m^2 の用量で，体重 40 kg 以上の被験者には 90 mg の用量で SC 維持投与した。
- q8w 群では，盲検性を維持するため，Week M-0，Week M-8，Week M-16，Week M-24，Week M-32 及び Week M-40 に本薬を投与し，Week M-12 及び Week M-36 に対応するプラセボを投与した。q12w 群では，盲検性を維持するため，Week M-0，Week M-12，Week M-24 及び Week M-36 に本薬を投与し，Week M-8，Week M-16，Week M-32 及び Week M-40 に対応するプラセボを投与した。

導入レスポンダーでは Week M-8 から，遅発レスポンダー（導入ノンレスポンダーのうち，Week M-8 に clinical response が認められた被験者）では Week M-16 以降に，効果減弱が認められた被験者は以下の用量調節を可能とした（ただし，Week M-8 又は Week M-32 に本薬の曝露が低い場合はサブスタディに移行可能とした）。

- q12w 投与で効果減弱が認められた被験者は，q8w 投与への用量調節を可能とした。
- q8w 投与で効果減弱が認められた被験者は，q8w 投与を継続した（見かけ上の用量調節を実施）。

(11)投与期間

- 導入期：8 週間
- 維持期：44 週間
- 治験薬最終投与後の安全性の追跡調査期間：約 20 週間（Week 40 に予定）
- 任意のサブスタディで用量調節（q4w 投与）後の期間：16 週間以上

(12)統計手法

統計学的な比較は実施せず，データは記述統計量を用いて要約した。連続変数は，被験者数，平均値，標準偏差（SD），中央値，四分位範囲，最小値，最大値）を用いて適切に要約した。カテゴリー変数は，頻度及び割合を用いて適切に要約した。二値変数の評価項目の割合及びその95%信頼区間（CI）を示す場合，特に明記しない限り，95% CI の算出に Wilson のスコア法を用いた。必要に応じて，図示によりデータを要約した。

本試験の結果は，成人 CD 患者集団を対象とした臨床試験の結果と記述的に比較した。成人 CD 患者の結果には，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）が含まれた。

2.7.6.3.2　結果

(1) 被験者の内訳

導入期

本試験のスクリーニングを受けた 135 例中，34 例（25.2%）がスクリーニング不適格であり，101 例が本試験に組み入れられた。

安全性解析対象集団の 101 例中，導入期の本薬の投与中止は 3 例（3.0%）で，投与中止の理由は，CD の悪化による有害事象が 1 例及び CD の悪化以外による有害事象が 2 例であった。導入期の試験中止は 1 例で，試験中止の理由は親又は保護者による同意撤回であった。

維持期

101 例中 97 例が Week M-0 に q12w 群（49 例）又は q8w 群（48 例）にランダム化され，4 例はランダム化されなかった。

維持期の治験薬の投与中止は 15 例（14.9%）で，q12w 群（8 例）及び q8w 群（6 例）で同程度であった。投与中止の理由は CD の悪化による有害事象（5 例）が最も多く，次いで親又は保護者による同意撤回（3 例）及び有効性の欠如（2 例）であった。維持期の試験中止は 10 例（9.9%）で，q12w 群で 7 例及び q8w 群で 3 例であった。試験中止の理由は，被験者による同意撤回及び親又は保護者による同意撤回が各 3 例，追跡不能が 2 例であり，その他に 2 例以上に認められた理由はなかった。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連の理由による試験中止及び維持期中に偶発的に盲検解除された被験者はいずれも認められなかった。

維持期に効果減弱基準に合致したことによる用量調節は 5 例（5.2%）で行われ，q12w 群の 2 例が q8w 投与に用量調節し，q8w 群の 3 例が q8w 投与に見かけ上の用量調節を行った。

曝露量最適化サブスタディ

ランダム化された 97 例のうち，26 例（26.8%）がサブスタディに移行した。内訳は，早期離脱基準に合致した被験者（Week M-8 までに clinical response が認められなかった被験者）でウステキヌマブの曝露が低い 3 例，Week M-8 以降に効果減弱が認められ，ウステキヌマブの曝露が低い 23 例であった。

サブスタディに移行した被験者のうち，21 例（80.8%）は 16 週間以上の投与を完了し，5 例（19.2%）が本薬の投与を中止した。投与中止の理由は，CD の悪化による有害事象，併用禁止薬の開始，有効性の欠如，その他［ウステキヌマブのトラフ濃度が高濃度（7.2 µg/mL 超）であったため，q4w 投与を継続できなかった］及び親又は保護者による同意撤回が各 1 例であった。同意撤回した被験者は，Week M-44 より前に試験を中止した。サブスタディへの移行 16 週後の sPCDAI 評価が欠測していた 1 例は，サブスタディの有効性解析から除外した。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性

Full Analysis Set（FAS）の 101 例のベースライン時の人口統計学的特性は，投与群間で同様であった。

- 被験者の 87.1%（88 例）が白人であった。
- 被験者の 59.4%（60 例）が男性，56.4%（57 例）が低体重［body mass index（BMI）が 18.5 kg/m^2 未満］であった。
- 被験者の 16.8%（17 例）が軽度の栄養障害（BMI の z スコアが>-2 かつ≤-1）に分類された。

疾患特性

FAS のベースライン時の疾患特性は投与群間で同様であり，中等症から重症の活動期 CD 患者集団を代表するものであった。

- CD の罹患期間の平均値（SD）は 2.6（2.24）年であった。
- 回腸結腸疾患は 58.6%（58/99 例）に認められた。
- PCDAI スコアの中央値は 40.00，平均値（SD）は 41.16（7.620）であった。重症の疾患活動性（PCDAI スコアが 40 ポイント超）が 44 例（43.6%）に認められた。
- Crohn’s Disease Activity Index スコアの中央値は 348.05，平均値（SD）は 365.20（120.588）であった。
- SES-CD スコアの中央値は 12.0，平均値（SD）は 12.6（7.14）であった。
- 便中カルプロテクチンの中央値は 1859.0 mg/kg，平均値（SD）は 2765.7（3121.24）mg/kg であった。
- CRP の中央値は 8.30 mg/L，平均値（SD）は 19.20（25.787）mg/L であった。

・ 便中カルプロテクチン増加（250 mg/kg 超）は 92.9%（92/99 例）で認められ，CRP 高値（3 mg/L 超）は 71.3%（72/101 例）で認められた。

<u>前治療及びベースライン時の併用薬</u>

コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬に効果不十分，忍容性のない又は依存性が認められた被験者の割合は 82.2%（83 例）であった。また，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がない被験者（biologic failure の被験者）の割合は 56.4%（57 例）であった。

101 例全例が CD 治療薬の前治療歴を有していた。さらに，栄養療法歴を有していた被験者の割合は 69.3%（70 例）で，CD に対する一次治療としての完全経腸栄養療法が 60.0%（42 例）で最も多かった。

ベースライン時に使用していた CD 治療薬は投与群間で同様であった。ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬［コルチコステロイド（ブデソニド，ベクロメタゾンプロピオン酸エステルを含む），免疫調節薬及び／又は 5-アミノサリチル酸を含む］を併用していた被験者の割合は 71.3%（72 例）であった。

<u>曝露量最適化サブスタディ</u>

サブスタディに移行した被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は，主試験と同様であった。しかし，重症の疾患活動性（PCDAI スコアが 40 ポイント超）の被験者の割合は，主試験で 43.6%（44/101 例）及びサブスタディで 53.8%（14/26 例）であった。また，biologic failure の被験者の割合は，主試験で 56.4%（57/101 例）及びサブスタディで 80.8%（21/26 例）であった。

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

・ Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，46.5%（47/101 例）であった。

・ 感度分析及び補足的解析の結果は主要解析の結果と同様であり，主要解析の頑健性が裏付けられた。Clinical remission が認められた被験者（PCDAI スコアが 10 ポイント以下の被験者）で中間事象は認められなかった。

2) 副次評価項目

<u>導入期</u>

・ Week I-6 に sPCDAI clinical remission が認められた被験者の割合は，45.5%（46/101 例）であった。

・ Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，84.2%（85/101 例）であった。

・ Week I-6 に sPCDAI clinical response が認められた被験者の割合は，89.1%（90/101 例）であった。

- Week M-8 に SES-CD で評価した内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，36.2%（34/94 例）であった。
- Week M-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，85.6%（83/97 例）であった。

維持期

Week M-44 の DBL 時に，電子機器の不具合が原因で電子患者報告アウトカム（ePRO）ベンダーに 1 例のデータが転送されなかったため，PCDAI スコアに欠測が生じた。その後，最終の DBL 時に真の PCDAI スコアにデータが更新され，Week M-44 に同被験者での clinical remission 及び clinical response が認められていたことが確認されたが，当該データについては欠測として扱い Week M-44 の DBL 時のデータをそのまま使用した。

- Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，54.1%（46/85 例）であった。投与群別では，q8w 群（48.8%，20/41 例）と比べて q12w 群（59.1%，26/44 例）で高かったが，95% CI は重なっていた。
- Week M-44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，27.7%（23/83 例）であり，q12w 群（30.2%，13/43 例）と q8w 群（25.0%，10/40 例）で同様であった。
- Week M-44 に clinical response が認められた被験者の割合は，60.0%（51/85 例）であり，q12w 群（63.6%，28/44 例）と q8w 群（56.1%，23/41 例）で同様であった。
- Week M-44 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，52.9%（45/85 例）であった。投与群別では，q8w 群（46.3%，19/41 例）と比べて q12w 群（59.1%，26/44 例）で高かったが，95% CI は重なっていた。
- Week I-8 に clinical remission が認められ，Week M-44 に clinical remission を維持していた被験者の割合は，68.1%（32/47 例）であった。投与群別では q8w 群（73.9%，17/23 例）と比べて q12w 群（62.5%，15/24 例）で低かったが，95% CI は重なっていた。

部分集団解析

- Week I-8 及び Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure の部分集団と比べて，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がないことが示されていない被験者（non-biologic failure）の部分集団で高かった。Week I-8 及び Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure の部分集団でそれぞれ 31.6%（18/57 例）及び 40.0%（18/45 例），non-biologic failure の部分集団でそれぞれ 65.9%（29/44 例）及び 70.0%（28/40 例）であった。

成人を対象とした試験との比較

- 主要評価項目を含む有効性評価では，成人 CD 患者を対象とした CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験と比べて小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験の有効性が高い，又は同程度であることが一貫して示された。

3) 三次評価項目及び探索的評価項目

CRP

Week I-8 の CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，-8.71（20.626）mg/L であった。Week M-0 に認められた CRP のベースラインからの低下は Week M-44 まで持続し，Week M-44 での CRP のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，併合群（q12w 群及び q8w 群の併合）で-6.65（18.609）mg/L，q12w 群で-7.28（21.999）mg/L，q8w 群で-6.00（14.475）mg/L であった。

便中カルプロテクチン

Week I-8 の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）は-1143.1（4711.04）mg/kg であった。便中カルプロテクチンは Week I-0 から Week M-44 まで低下し，変動が認められたものの，Week M-44 にベースラインと比べて低い値を持続した。Week M-44 の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，併合群で-716.9（2597.66）mg/kg，q12w 群で-554.1（1239.30）mg/kg，q8w 群で-893.0（3538.40）mg/kg であった。

IMPACT-III

Week M-44 での，炎症性腸疾患をもつ子どもたちのための「生活の質（QOL）」調査アンケート（IMPACT-III）の総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は q12w 群で 18.0（25.24）及び q8w 群で 20.4（31.13）であり，臨床的に意味のある増加が認められた。IMPACT-III の総スコアの結果により，本薬投与による健康関連 QOL の改善が示された。

4) 曝露量最適化サブスタディ

サブスタディに移行し，16 週間の q4w 投与後に clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合は，主試験と同程度であった。サブスタディへの移行 16 週後の有効性の結果を以下に示す。

- Clinical remission が認められた被験者の割合は，50.0%（10/20 例）であった。
- Clinical response が認められた被験者の割合は，95.0%（19/20 例）であった。
- サブスタディへの移行 16 週後の sPCDAI スコアの平均値（SD）は 12.5（13.72），中央値は 10.0 であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は-37.5（21.49），中央値は-40.0 であった。
- サブスタディへの移行 16 週後の CRP の平均値（SD）は 2.75（2.453）mg/L であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は-9.22（19.653）mg/L であった。

(4) 安全性の結果

導入期及び維持期をとおして，本薬の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。本薬を投与した全ての被験者での安全性プロファイルは，成人 CD 患者集団と同様であった。

1) 導入期の有害事象

- 安全性解析対象集団 101 例では，有害事象の発現割合は 62.4%（63 例）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は 3.0%（3 例）であった。
- 感染症の発現割合は 29.7%（30 例）で，最も多く認められた感染症の有害事象［基本語（PT）］として，上気道感染が 12.9%（13 例）に認められた。
- 重篤な感染症の発現割合は 1.0%（1 例）であった。
- 死亡，悪性腫瘍，活動性結核及び日和見感染はいずれも認められなかった。

2) 維持期の有害事象

- 有害事象の発現割合は 86.6%（84/97 例）で，q12w 群で 89.8%（44/49 例）及び q8w 群で 83.3%（40/48 例）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は 13.4%（13 例）で，q12w 群で 12.2%（6 例）及び q8w 群で 14.6%（7 例）であった。
- 感染症の発現割合は 62.9%（61 例）で，q12w 群で 65.3%（32 例）及び q8w 群で 60.4%（29 例）であった。最も多く認められた感染症の有害事象（PT）として上気道感染が 23.7%（23 例）に認められ，次いで COVID-19 が 15.5%（15 例）及び上咽頭炎が 12.4%（12 例）であった。
- 重篤な感染症の発現割合は 4.1%（4 例）で，q12w 群及び q8w 群で各 2 例に認められた。
- 有害事象，重篤な有害事象及び感染症の発現割合は，q12w 群及び q8w 群で同程度であった。
- 死亡，悪性腫瘍，活動性結核及び日和見感染はいずれも認められなかった。

3) 臨床検査値の評価

導入期及び維持期をとおして，血液学的検査値及び血液生化学検査値に，臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。Grade 4 の異常が認められた被験者はいなかった。Grade 3 の異常が 6 例に認められた。Possible Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

4) その他の安全性評価

導入期及び維持期をとおして，バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。

5) 最終の DBL の安全性の結果

Week M-44 から安全性の追跡調査のための最終来院までの安全性評価

Week M-44 から安全性の追跡調査のための最終来院までに新たな安全性の懸念は認められず，安全性の結果は導入期及び維持期と同様であった。

曝露量最適化サブスタディでの安全性評価

サブスタディに移行した被験者での本薬 q4w 投与の安全性及び忍容性は良好であった。新たな安全性の懸念は認められず，安全性の結果は主試験とおおむねと同様であった。

(5) 薬物動態の結果

- 本薬を単回 IV 導入投与したとき，ウステキヌマブの最高血清中濃度（C_{max}）の中央値（平均値）は，Week I-0 の投与終了 1 時間後では 106.0（107.9）μg/mL，Week I-8 では 2.90（4.08）μg/mL であった。
- 本薬を q8w 又は q12w で SC 維持投与したとき，ウステキヌマブの血清中濃度は，SC 維持投与の開始からそれぞれ約 8 週間後又は約 12 週間後に定常状態に達した。
- 本薬を q8w 又は q12w で SC 維持投与したとき，ウステキヌマブ濃度の経時的に明らかな蓄積は認められなかった。定常状態の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は，q8w 群及び q12w 群のいずれでも Week M-44 まで一定であった。q8w 群では，Week M-8，Week M-16，Week M-24 及び Week M-32 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 1.47～1.79 μg/mL，平均値は 2.20～2.56 μg/mL の範囲であった。q12w 群では，Week M-12，Week M-24 及び Week M-36 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は 0.41～0.63 μg/mL，平均値は 0.58～0.64 μg/mL の範囲であった。q8w 群での定常状態の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は，q12w 群の約 3 倍であった。
- 血清中ウステキヌマブ濃度の中央値及び平均値は，ベースライン時に免疫調節薬（AZA，6-MP，MTX）併用及び非併用で同程度であった。
- 血清中ウステキヌマブ濃度の中央値及び平均値は，小児 CD 患者集団と成人 CD 患者集団で同程度であった。

曝露量最適化サブスタディ

- サブスタディで小児 CD 患者に本薬を q4w で投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度は，成人 CD 患者を対象とした試験で認められた濃度の範囲内であった。

(6) 薬物動態／薬力学関係の結果

- q12w 群及び biologic failure の被験者で，血清中ウステキヌマブ濃度と有効性の評価項目（clinical remission 及び clinical response）との間に正の曝露-反応（E-R）関係が認められた。
- 小児 CD 患者での E-R 関係は成人 CD 患者と同様であった。

(7) 免疫原性の結果

- 本薬を投与し，免疫原性を評価可能な検体が得られた 101 例中，Week I-0 から Week M-44 にかけて，抗ウステキヌマブ抗体陽性は 3 例に認められた。これら 3 例の被験者では，中和抗体が陽性であった。
- 小児 CD 患者での抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は，成人 CD 患者と同程度であった。

(8) 結論

中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者では，グローバルの主要評価項目（Week I-8 の clinical remission）で本薬の有効性は示され，補足的解析及び感度分析でも裏付けられた。小児 CD 患者での Week I-8 及び Week M-44 の clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，成人 CD 患者と比べて高い又は同程度であり，全ての臨床的及び内視鏡的有効性評価項目についても同様であった。q12w 群及び q8w 群はいずれも同程度の有効性を示した。また，効果減弱が認められ，ウステキヌマブ濃度が低かった大部分の被験者で，本薬 q4w 投与による用量漸増に対して良好な反応が認められた。

小児 CD 患者での本薬の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは成人 CD 患者と同様であった。有害事象の傾向は，q8w 群と q12w 群で同様であり，用量調節を実施した被験者及びサブスタディで本薬を q4w で非盲検投与した被験者でも同様であった。

血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，小児 CD 患者集団と成人 CD 患者集団で同程度であった。サブスタディで小児 CD 患者に本薬を q4w で投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度は，成人 CD 患者を対象とした試験で認められた濃度の範囲内であった。q12w 群及び biologic failure の被験者で，血清中ウステキヌマブ濃度と有効性の評価項目との間に正の E-R 関係が認められ，これは成人での E-R 関係の結果と同様であった。小児 CD 患者での抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は低く，成人 CD 患者と同程度であった。

以上より，小児の CD 患者に対して，本薬は安全かつ有効な治療薬であることが示され，良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた。

2.7.6.3.3 全ての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象

導入期（Week I-8 まで）の全ての有害事象を表 2.7.6.3-1 に，維持期（Week M-44 まで）の全ての有害事象を表 2.7.6.3-2 に示す。導入期の治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.6.3-3 に，維持期の治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-1 導入期（Week I-8 まで）の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

	Ustekinumab IV
Analysis set: Safety	101
Avg duration of follow-up (weeks)	8.1
Avg exposure (number of administrations)	1.0
Subjects with 1 or more AEs	63 (62.4%)
System organ class Preferred term	
感染症および寄生虫症	30 (29.7%)
上気道感染	13 (12.9%)
胃腸炎	4 (4.0%)
上咽頭炎	4 (4.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (3.0%)
口腔ヘルペス	2 (2.0%)
外耳炎	2 (2.0%)
ウイルス感染	2 (2.0%)
ダニ皮膚炎	1 (1.0%)
肛門膿瘍	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0%)
爪真菌症	1 (1.0%)
細菌性外耳炎	1 (1.0%)
中耳炎	1 (1.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.0%)
気道感染	1 (1.0%)
鼻炎	1 (1.0%)
胃腸障害	19 (18.8%)
悪心	6 (5.9%)
クローン病	4 (4.0%)
嘔吐	4 (4.0%)
痔瘻	2 (2.0%)
上腹部痛	1 (1.0%)
腹部圧痛	1 (1.0%)
裂肛	1 (1.0%)
下痢	1 (1.0%)
消化不良	1 (1.0%)
消化器痛	1 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	11 (10.9%)
貧血	9 (8.9%)
鉄欠乏性貧血	2 (2.0%)
リンパ球減少症	1 (1.0%)
神経系障害	8 (7.9%)
頭痛	7 (6.9%)
失神	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (5.9%)

	Ustekinumab IV
関節痛	4 (4.0%)
背部痛	1 (1.0%)
筋肉痛	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5.9%)
咳嗽	2 (2.0%)
口腔咽頭痛	2 (2.0%)
呼吸困難	1 (1.0%)
鼻漏	1 (1.0%)
頻呼吸	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	5 (5.0%)
ざ瘡	1 (1.0%)
爪郭の炎症	1 (1.0%)
乾癬	1 (1.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0%)
皮膚線条	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.0%)
挫傷	1 (1.0%)
靭帯捻挫	1 (1.0%)
四肢損傷	1 (1.0%)
処置による疼痛	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	4 (4.0%)
ビタミンD欠乏	3 (3.0%)
脱水	1 (1.0%)
精神障害	2 (2.0%)
気分変化	1 (1.0%)
睡眠障害	1 (1.0%)
生殖系および乳房障害	2 (2.0%)
重度月経出血	1 (1.0%)
卵巣嚢胞	1 (1.0%)
血管障害	2 (2.0%)
高血圧	1 (1.0%)
蒼白	1 (1.0%)
血管炎	1 (1.0%)
心臓障害	1 (1.0%)
狭心症	1 (1.0%)
頻脈	1 (1.0%)
内分泌障害	1 (1.0%)
副腎機能不全	1 (1.0%)
眼障害	1 (1.0%)
眼瞼炎	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)
発熱	1 (1.0%)

	Ustekinumab IV
免疫系障害	1 (1.0%)
輸注関連過敏反応	1 (1.0%)
臨床検査	1 (1.0%)
ヘモグロビン減少	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫	1 (1.0%)
腎および尿路障害	1 (1.0%)
腎結石症	1 (1.0%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae03a.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/tsfae03a.sas] 14JAN2025, 13:00

Confidential

表 2.7.6.3-2 維持期（Week M-44 まで）の全ての有害事象（ランダム化された安全性解析対象集団）

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	49	2	49	48	3	48	97
Avg duration of follow-up (weeks)	35.9	7.6	36.2	35.0	24.8	36.5	36.4
Avg exposure (number of administrations)	7.6	1.5	7.7	7.4	4.0	7.6	7.6
Subjects with 1 or more AEs	44 (89.8%)	0	44 (89.8%)	40 (83.3%)	3 (100.0%)	40 (83.3%)	84 (86.6%)
System-organ class Preferred term							
胃腸障害	30 (61.2%)	0	30 (61.2%)	29 (60.4%)	3 (100.0%)	30 (62.5%)	60 (61.9%)
クローン病	17 (34.7%)	0	17 (34.7%)	18 (37.5%)	2 (66.7%)	19 (39.6%)	36 (37.1%)
腹痛	3 (6.1%)	0	3 (6.1%)	3 (6.3%)	0	3 (6.3%)	6 (6.2%)
下痢	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	3 (6.3%)	0	3 (6.3%)	5 (5.2%)
悪心	3 (6.1%)	0	3 (6.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	4 (4.1%)
嘔吐	3 (6.1%)	0	3 (6.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	4 (4.1%)
上腹部痛	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	3 (3.1%)
痔瘻	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	3 (3.1%)
アフタ性潰瘍	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	3 (3.1%)
便秘	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	3 (3.1%)
裂肛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (33.3%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
大腸狭窄	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
腹部圧痛	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肛門出血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
肛門直腸不快感	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
大腸炎	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
齲歯	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
血性下痢	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
硬便	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
排便回数増加	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
胃炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
大腸ポリープ	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
肛門周囲痛	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
直腸出血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	29 (59.2%)	0	29 (59.2%)	27 (56.3%)	2 (66.7%)	28 (58.3%)	57 (58.8%)
上気道感染	16 (32.7%)	0	16 (32.7%)	7 (14.6%)	0	7 (14.6%)	23 (23.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (14.3%)	0	7 (14.3%)	7 (14.6%)	1 (33.3%)	8 (16.7%)	15 (15.5%)
上咽頭炎	7 (14.3%)	0	7 (14.3%)	4 (8.3%)	1 (33.3%)	5 (10.4%)	12 (12.4%)
鼻炎	3 (6.1%)	0	3 (6.1%)	2 (4.2%)	1 (33.3%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)
咽頭炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	3 (3.1%)
気道感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	3 (3.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	0	0	0	2 (2.1%)
消化管感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
インフルエンザ	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
中耳炎	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
扁桃炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
ウイルス感染	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ウイルス性上気道感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
アエロモナス感染	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肛門膿瘍	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
気管支炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
医療機器関連敗血症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
耳感染	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
胃腸炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
手足口病	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
鼻ヘルペス	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
口腔カンジダ症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
処置後感染	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ウイルス性気道感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
ライノウイルス感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	9 (18.4%)	0	9 (18.4%)	10 (20.8%)	0	10 (20.8%)	19 (19.6%)
貧血	7 (14.3%)	0	7 (14.3%)	5 (10.4%)	0	5 (10.4%)	12 (12.4%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	3 (6.3%)	0	3 (6.3%)	4 (4.1%)
リンパ球減少症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	3 (3.1%)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
白血球減少症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
皮膚および皮下組織障害	10 (20.4%)	0	10 (20.4%)	6 (12.5%)	1 (33.3%)	7 (14.6%)	17 (17.5%)
ざ瘡	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	4 (4.1%)
乾癬	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
蕁麻疹	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	0	0	0	2 (2.1%)
脱毛症	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
血管性浮腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
アトピー性皮膚炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
接触皮膚炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
湿疹	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (2.1%)	1 (1.0%)
貨幣状湿疹	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
汗腺炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
陥入爪	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
毛孔性角化症	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
脂肪織炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
発疹	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚線条	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
臍紅斑	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (14.3%)	0	7 (14.3%)	6 (12.5%)	2 (66.7%)	7 (14.6%)	14 (14.4%)
関節痛	5 (10.2%)	0	5 (10.2%)	3 (6.3%)	1 (33.3%)	4 (8.3%)	9 (9.3%)
関節炎	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
背部痛	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	0	0	0	2 (2.1%)
四肢痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
軟骨軟化症	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (2.1%)	1 (1.0%)
関節腫脹	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (12.2%)	0	6 (12.2%)	8 (16.7%)	0	8 (16.7%)	14 (14.4%)
口腔咽頭痛	4 (8.2%)	0	4 (8.2%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	6 (6.2%)
咳嗽	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	4 (8.3%)	0	4 (8.3%)	5 (5.2%)
鼻漏	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	3 (3.1%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
息詰まり	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
咳喘息	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
鼻出血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
喉頭痙攣	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
鼻閉	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
咽頭の炎症	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
呼吸障害	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (18.4%)	0	9 (18.4%)	3 (6.3%)	0	3 (6.3%)	12 (12.4%)
発熱	4 (8.2%)	0	4 (8.2%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	5 (5.2%)
倦怠感	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	0	0	0	2 (2.1%)
無力症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
胸痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
顔面浮腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
疲労	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
インフルエンザ様疾患	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
末梢腫脹	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
臨床検査	5 (10.2%)	0	5 (10.2%)	6 (12.5%)	0	6 (12.5%)	11 (11.3%)
ビタミンD減少	0	0	0	3 (6.3%)	0	3 (6.3%)	3 (3.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
血中セレニウム減少	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
ヘモグロビン異常	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
心拍数増加	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肝機能検査値上昇	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
神経系障害	4 (8.2%)	0	4 (8.2%)	5 (10.4%)	1 (33.3%)	6 (12.5%)	10 (10.3%)
頭痛	4 (8.2%)	0	4 (8.2%)	5 (10.4%)	0	5 (10.4%)	9 (9.3%)
浮動性めまい	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
片頭痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
神経学的症状	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
失神	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (2.1%)	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (10.2%)	0	5 (10.2%)	3 (6.3%)	1 (33.3%)	4 (8.3%)	9 (9.3%)
挫傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (33.3%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)
処置による疼痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
消化管ストーマ合併症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
熱中症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
ストーマ部分泌	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
歯牙破折	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
隆起骨折	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

Confidential

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
代謝および栄養障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	6 (12.5%)	0	6 (12.5%)	7 (7.2%)
食欲減退	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
鉄欠乏	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
ビタミンD欠乏	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
体重増加不良	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
精神障害	4 (8.2%)	0	4 (8.2%)	3 (6.3%)	0	3 (6.3%)	7 (7.2%)
気分変化	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	3 (3.1%)
注意欠如・多動性障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
うつ病	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
激越	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
遺尿	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
自殺企図	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
免疫系障害	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	4 (4.1%)
季節性アレルギー	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	3 (3.1%)
薬物過敏症	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
肝胆道系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)
自己免疫性肝炎	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
薬物性肝障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
月経困難症	0	0	0	2 (4.2%)	0	2 (4.2%)	2 (2.1%)
心臓障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
不整脈	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
耳鳴	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
眼障害	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
霰粒腫	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
排尿困難	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
蛋白尿	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
血管障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
高血圧	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

[tsfae03c.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/tsfae03c.sas] 14JAN2025, 13:00

Confidential

表 2.7.6.3-3 導入期（Week I-8 まで）の治験薬と関連がある有害事象
（安全性解析対象集団）

	Ustekinumab IV
Analysis set: Safety	101
Avg duration of follow-up (weeks)	8.1
Avg exposure (number of administrations)	1.0
Subjects with 1 or more related AEs	8 (7.9%)
System organ class Preferred term	
胃腸障害	3 (3.0%)
嘔吐	2 (2.0%)
痔瘻	1 (1.0%)
悪心	1 (1.0%)
神経系障害	2 (2.0%)
頭痛	2 (2.0%)
心臓障害	1 (1.0%)
狭心症	1 (1.0%)
頻脈	1 (1.0%)
免疫系障害	1 (1.0%)
輸注関連過敏反応	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)
呼吸困難	1 (1.0%)
頻呼吸	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)
乾癬	1 (1.0%)
血管障害	1 (1.0%)
高血圧	1 (1.0%)
蒼白	1 (1.0%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tsfae06a.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/tsfae06a.sas] 14JAN2025, 13:00

表 2.7.6.3-4 維持期（Week M-44 まで）の治験薬と関連がある有害事象
（ランダム化された安全性解析対象集団）

	Ustekinumab SC						
	q12w[a]			q8w[a]			
	q12w[b]	q12w->q8w[c]	Combined	q8w[b]	q8w->q8w[c]	Combined	Total
Analysis set: Safety Randomized	49	2	49	48	3	48	97
Avg duration of follow-up (weeks)	35.9	7.6	36.2	35.0	24.8	36.5	36.4
Avg exposure (number of administrations)	7.6	1.5	7.7	7.4	4.0	7.6	7.6
Subjects with 1 or more related AEs	2 (4.1%)	0	2 (4.1%)	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	3 (3.1%)
System-organ class Preferred term							
感染症および寄生虫症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
上咽頭炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
上気道感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
神経系障害	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
頭痛	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
発疹	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Note: Data from the time of substudy onward are not included.
[a] Subjects are counted in the treatment group they were randomized at Week M-0.
[b] Includes data through Week M-44 or up to the time of dose adjustment.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward.

[tsfae06c.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/tsfae06c.sas] 14JAN2025, 13:00

2.7.6.4　国際共同第 3 相試験（CNTO1275CRD3001，参考資料：5.3.5.1.2）

2.7.6.4.1　CRD3001 試験（寛解導入試験，治験実施期間：2011 年 6 月 23 日～2013 年 7 月 3 日）

本試験の結果は，【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.6.2 に示した。

2.7.6.5　国際共同第 3 相試験（CNTO1275CRD3002，参考資料：5.3.5.1.3）

2.7.6.5.1　CRD3002 試験（寛解導入試験，治験実施期間：2011 年 6 月 23 日～2014 年 10 月 28 日）

本試験の結果は，【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.6.3 に示した。

2.7.6.6 国際共同第 3 相試験（CNTO1275CRD3003 試験，参考資料：5.3.5.1.4-1，5.3.5.1.4-2，5.3.5.1.4-3）

2.7.6.6.1 CRD3003 試験［寛解維持試験，データベースロック（DBL）日：2015 年 7 月 8 日］

2015 年 7 月 8 日 DBL までの結果は，【1.13.1】平成 29 年 3 月 30 日承認「ステラーラ点滴静注 130 mg」「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」CTD 2.7.6.4 に示した。

2.7.6.6.2 CRD3003 試験（長期継続投与）

2.7.6.6.2.1 計画

本項では，CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）の長期継続投与期について記載した。

(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（CD）患者を対象とするウステキヌマブ（以下，本薬）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 3 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 カ国	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	

(4) 治験実施期間

Week 96 までのデータ

2011 年 9 月 13 日～2016 年 6 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）

DBL：2016 年 7 月 20 日

Week 272 までのデータ

2011 年 9 月 13 日～2019 年 10 月 1 日（最後の被験者の最終来院日）

DBL：2019 年 11 月 11 日

(5) 開発の相

第 3 相

(6) 目的

CRD3003 試験の長期継続投与期の目的は，44 週間の寛解維持期を完了した中等症から重症の活動期 CD 患者のうち，長期継続投与期に移行し，継続投与することでベネフィットが得られると治験担当医師に判断された被験者を対象に，本薬を更に最長 4 年間投与したときの有効性，薬物動態（PK）及び安全性を評価することであった。

(7) 治験方法

CRD3003 試験は，寛解導入試験の CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）又は CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験）で本薬の静脈内（IV）投与により clinical response が認められた中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に，本薬の皮下（SC）投与による安全性及び Week 44 までの病勢コントロールに対する有効性を評価する第 3 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る。CRD3001 試験及び CRD3002 試験で Week 8 に本薬による clinical response が認められなかった被験者及びプラセボを投与された全ての被験者（clinical response の有無を問わない）は寛解維持期に移行は可能であったが，ランダム化されなかった。CRD3003 試験の Week 44 の安全性及び有効性の評価を完了した被験者のうち，治験担当医師によって継続投与することでベネフィットが得られると判断された被験者を，長期継続投与期に移行可能とした。CRD3003 試験の終了は，長期継続投与期の最後の被験者が安全性評価のための最終追跡調査を完了した時点とした。

長期継続投与期では，全ての被験者は寛解維持期終了時と同じ投与レジメン［プラセボ又は本薬 90 mg を 8 週ごと（q8w）又は 12 週ごと（q12w）で SC 投与］を継続した。長期継続投与期の初回投与は Week 44 とし，最長 Week 272 まで継続した。Week 44 までの全てのデータを解析した後，長期継続投与期間中に被験者の盲検を解除した。長期継続投与期に移行後もプラセボ投与を継続していた被験者は，試験の盲検解除後に試験を中止した。

当初，CRD3003 試験では 2 回の DBL を計画し，中間解析はしないこととした。全ての被験者が，Week 44 の来院を完了した時点又は Week 44 より前に試験を中止した時点で初回 DBL を実施することとした。また，治験薬を投与された全ての被験者が，Week 272 の来院を完了した時点又は試験を中止した時点で最終 DBL を実施することとした。2 年間及び 3 年間の継続投与に基づく有効性，PK 及び安全性を評価するため，Week 96 及び Week 156 に追加の DBL を実施した。

Week 44 までの寛解維持期（二重盲検期）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。Week 44 以降の長期継続投与期では，治験依頼者の安全性管理チームが安全性データを評価した。

(8) 被験者数

Week 44 から Week 272 までの各集団での被験者数を以下に示す。

CRD3003 試験でランダム化された 397 例中，298 例（75.1%）が長期継続投与期を継続した。

・ ランダム化集団：Week 0 にランダム化され，長期継続投与期に移行した被験者（298 例）

- 90 mg q12w 群：84 例
- 90 mg q8w 併合群：90 mg q8w 群及び 90 mg q8w（用量調節）群の併合（153 例）
  - 90 mg q8w 群：Week 0 に 90 mg q8w 群にランダムに割り付けられ，長期継続投与期に移行し同用法及び用量を継続した被験者（82 例）
  - 90 mg q8w（用量調節）群：Week 0 に 90 mg q12w 群，90 mg q8w 群又はプラセボ群のいずれかにランダムに割り付けられた被験者のうち，Week 8～Week 32 に効果減弱基準に合致し，Week 44 までに 90 mg q8w 投与に用量調節し（q8w 群は見かけ上の用量調節），長期継続投与期に移行した被験者（71 例）
- プラセボ群：61 例

有効性評価では，ランダム化集団の 90 mg q12w 群（84 例）と 90 mg q8w 併合群（153 例）の合計を 90 mg 併合群として要約した。

寛解導入試験である CRD3001 試験又は CRD3002 試験を完了し，CRD3003 試験に組み入れられた被験者 1281 例中 718 例（56.0%）が長期継続投与期に移行した。

・ 全投与集団：ランダム化の有無によらず，長期継続投与期に移行し，Week 44 時点と同様の投与を継続した被験者 718 例（ランダム化された被験者：298 例，ランダム化されなかった被験者 420 例）

- 90 mg q12w 群：213 例
- 90 mg q8w 群：354 例
- プラセボ群：151 例

安全性評価では，全投与集団の 90 mg q12w 群（213 例）と 90 mg q8w 群（354 例）の合計を 90 mg 併合群として要約した。

(9) 被験薬，用量及び投与方法

本薬［ウステキヌマブ（遺伝子組換え）］の SC 投与用製剤は，プレフィルドシリンジ［水溶液中（1 mL）にウステキヌマブ 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。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。

(10)対照薬，用量及び投与方法

プラセボの SC 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。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。

(11)投与期間

長期継続投与期は Week 44 から開始し，最長 Week 272 まで投与を継続した。

(12)評価項目

- PK：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（中和抗体を含む）
- 有効性：Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコア，コルチコステロイド使用の変化，血清 C 反応性たん白（CRP）濃度，Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）及び 36-item short form health survey（SF-36），瘻孔の閉鎖（瘻孔を伴う CD を有する被験者を対象）
- 医療経済：CD 関連の入院及び手術
- 安全性：有害事象，重篤な有害事象，結核検査，妊娠検査，臨床検査（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

(13)統計手法

長期継続投与期の有効性解析の主な目的は，寛解維持期終了時（Week 44）から Week 96 及び Week 272 までの有効性の維持を評価することであった。ランダム化集団及び全投与集団（長期継続投与期に治験薬を少なくとも 1 回は投与した被験者）を対象に，ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性，PK，免疫原性，有効性及び安全性の解析を実施した。連続変数は記述統計量（平均値，中央値，標準偏差，四分位範囲，最小値，最大値）を用いて要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。本薬群とプラセボ群との間で統計学的な比較は行わなかった。

2.7.6.6.2.2　結果（DBL 日：2016 年 7 月 20 日）

本項では，長期継続投与期に移行した被験者の Week 96 までの有効性，安全性，PK 及び免疫原性の結果を示す。Week 272 までの結果は 2.7.6.6.2.3 に示す。

(1) 被験者の内訳

ランダム化集団 298 例中，Week 44～Week 96 に治験薬の投与を中止した被験者は 76 例（25.5%）であった［90 mg 併合群 41/237 例（17.3%），プラセボ群 35/61 例（57.4%）］。最も多く報告された治験薬の投与中止の理由は，盲検解除後のプラセボ投与の中止（7.0%）であり，次いで同意撤回（6.4%）及び有害事象（6.0%）であった。Week 44～Week 96 に試験を中止した被験者は 48 例（16.1%）であった［90 mg 併合群 20/237 例（8.4%），プラセボ群 28/61 例（45.9%）］。

全投与集団 718 例中，90 mg q12w 群が 213 例，90 mg q8w 群が 354 例及びプラセボ群が 151 例であった。Week 44～Week 96 に治験薬の投与を中止又は試験を中止した被験者の割合は，ランダム化集団と同程度であった。

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び疾患特性は，投与群間でおおむね同様であった。ランダム化集団の被験者は，女性の割合が約半数（56.4%）で，大部分（85.2%）は白人であった。年齢及び体重の中央値は，ランダム化集団と全投与集団で同程度であった。

(3) 薬物動態の結果

- 長期継続投与期に本薬 90 mg を q8w 又は q12w で SC 投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度は Week 92 まで持続し，CRD3003 試験の寛解維持期（Week 44 まで）に認められた血清中ウステキヌマブ濃度と同程度であった。

(4) 免疫原性の結果

- 本薬を投与し，抗ウステキヌマブ抗体の評価可能な検体が得られた 90 mg 併合群の 567 例中，24 例（4.2%）が抗ウステキヌマブ抗体陽性であり，大部分の抗体価は 1：800 以下であった。抗ウステキヌマブ抗体陽性であった 24 例中，14 例（58.3%）が中和抗体陽性であった。
- 抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は，ランダム化集団のプラセボ群（5/61 例，8.2%）及び 90 mg q8w（用量調節）群（5/71 例，7.0%）で高かった。

(5) 有効性の結果

本薬 90 mg の q12w 又は q8w での投与により，Week 92 まで clinical response 及び clinical remission が維持された。

Clinical remission

- ランダム化集団で，Week 44～Week 92 に clinical remission が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群で 72.6%～81.0%及び 90 mg q8w 群で 74.4%～84.1%の範囲で，いずれの投与群でもおおむね維持された。
- ランダム化集団で，Week 92 に clinical remission が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群（72.6%）及び 90 mg q8w 群（74.4%）で同程度であった。90 mg q8w（用量調節）群では 53.5%と低かった。
- ランダム化集団のうち，抗腫瘍壊死因子（TNF）薬に failure（効果不十分又は忍容性がない）であった被験者及び抗 TNF 薬に non-failure（既存治療に効果不十分であったが，抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性がない）であった被験者の部分集団では，clinical remission が認められた被験者の割合は，Week 44～Week 92 におおむね維持された。
- 全投与集団でも，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同程度の結果が認められた。

Clinical remission に関するその他の評価項目

- 寛解維持試験の Week 0 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week 92 に clinical remission が認められた被験者の割合は，ランダム化集団では 90 mg q12w 群（75.9%）と比べて 90 mg q8w 群（81.5%）で高かった。
- 寛解維持試験の Week 44 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week 92 に clinical remission が認められた被験者の割合は，ランダム化集団では，90 mg q12w 群（80.0%）及び 90 mg q8w 群（82.6%）で同程度であった。全投与集団でも，90 mg q12w 群（80.8%）及び 90 mg q8w 群（79.1%）で同程度であった。

Corticosteroid-free clinical remission

- Week 92 に clinical remission が認められ，かつ同時点で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，ランダム化集団では，90 mg q12w 群（67.9%）及び 90 mg q8w 群（63.4%）で同程度であった。全投与集団でも，90 mg q12w 群（57.7%）及び 90 mg q8w 群（54.2%）で同程度であった。

Clinical response

- ランダム化集団で，Week 44～Week 92 に clinical response が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群で 83.3%～91.7%及び 90 mg q8w 群で 80.5%～93.9%の範囲で，いずれの投与群でもおおむね維持された。Week 92 に clinical response が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群（83.3%）と 90 mg q8w 群（80.5%）で同程度であった。
- ランダム化集団のうち，Week 44～Week 92 に clinical response が認められた被験者の割合は，抗 TNF 薬に failure 及び non-failure の被験者の部分集団のいずれでもおおむね維持された。
- 全投与集団でも，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同程度の結果が認められた。

Corticosteroid-free clinical response

- Week 92 に clinical response が認められ，かつ同時点で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，ランダム化集団では，90 mg q8w 群（68.3%）と比べて 90 mg q12w 群（77.4%）で高かった。全投与集団では，90 mg q12w 群（68.5%）及び 90 mg q8w 群（64.1%）で同程度であった。

CDAI の変化

- Week 44～Week 92 の CDAI 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は，ランダム化集団では，90 mg q12w 群で-53.5～-34.0 及び 90 mg q8w 群で-42.0～-31.0（以下，同順）の範囲であった。全投与集団では，-110.0～-95.0 及び-85.5～-82.5 の範囲であった。

コルチコステロイドの中止

寛解維持試験のベースライン時に経口コルチコステロイドを投与されており，長期継続投与期に移行した被験者で，Week 92 までに経口コルチコステロイドの投与を中止した被験者の割合は以下であった。

- ランダム化集団に含まれる 106 例のうち，90 mg q12w 群で 76.5%（26/34 例）及び 90 mg q8w 群で 67.6%（23/34 例）であった。
- 全投与集団に含まれる 254 例のうち，90 mg q12w 群で 65.2%（58/89 例）及び 90 mg q8w 群で 64.8%（107/165 例）であった。

Fistula response

- 寛解導入試験のベースライン時に瘻孔が認められ，Week 92 に fistula response が認められた被験者の割合は，ランダム化集団では，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でともに 60.0%（3/5 例）であった。また，全投与集団では，90 mg q12w 群（9/19 例，47.4%）と比べて 90 mg q8w 群（19/33 例，57.6%）で高かった。

<u>炎症性バイオマーカー：**CRP**</u>

CRP が正常値となった被験者

- ランダム化集団で，CRP が寛解導入試験のベースライン時に高値（>3 mg/L）であり，Week 92 に正常値（≤3 mg/L）となった被験者の割合は，90 mg q12w 群（18/61 例，29.5%）と 90 mg q8w 群（15/56 例，26.8%）（以下，同順）で同程度であった。Week 44～Week 92 に CRP が正常値となった被験者の割合は，29.5%～42.6%及び 26.8%～35.7%の範囲で，おおむね維持された。
- 全投与集団でも，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同程度の結果が認められた。

CRP の寛解維持試験のベースラインからの経時的変化

- ランダム化集団では，Week 92 の CRP 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，90 mg q12w 群で 0.10 mg/L 及び 90 mg q8w 群で-0.33 mg/L（以下，同順）であった。Week 44～Week 92 の CRP 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，-0.13～0.11 mg/L 及び-0.64～0.06 mg/L の範囲であった。
- 全投与集団でも，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同程度の結果が認められた。

<u>患者報告アウトカム</u>

IBDQ

- ランダム化集団及び全投与集団のいずれも，Week 44～Week 92 の IBDQ の改善は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でおおむね維持された。

SF-36 スコア

- ランダム化集団及び全投与集団のいずれも，Week 44～Week 92 の SF-36 スコアの改善は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でおおむね維持された。

<u>医療経済</u>

- ランダム化集団及び全投与集団での入院及び手術の割合は，患者集団の重症度を考慮すると，極めて低かった。

<u>有効性及び薬物動態／免疫原性</u>

- ランダム化集団で，Week 92 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者と陰性の被験者で同程度であった。

(6) 安全性の結果

本薬の 1 年間の投与中に認められた全投与集団での安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。Week 44～Week 96 に認められた全投与集団での安全性の結果を以下に示す。

- 有害事象の発現割合は，90 mg q12w 群で 77.9%（166/213 例），90 mg q8w 群で 78.8%（279/354 例）及びプラセボ群で 69.5%（105/151 例）（以下，同順）であった。
- 有害事象及び重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，90 mg 併合群とプラセボ群でおおむね同程度であった。感染症の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ群と比べて 90 mg 併合群で高かったが，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は同程度であった。
- 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の 100 人年あたりの発現件数は，90 mg q12w 群で 102.03 件，90 mg q8w 群で 102.13 件及びプラセボ群で 92.73 件（以下，同順）であった。最も多く認められた事象［基本語（PT）］は，いずれの投与群でも鼻咽頭炎であり，100 人年あたりの発現件数は，21.19 件，23.06 件及び 11.27 件であった。
- SOC「胃腸障害」の 100 人年あたりの発現件数は，90 mg q12w 群で 86.25 件，90 mg q8w 群で 93.14 件及びプラセボ群で 117.87 件であった。最も多く認められた事象（PT）は，90 mg q12w 群でクローン病（14.79 件），90 mg q8w 群で腹痛（17.37 件）及びプラセボ群でクローン病（26.00 件）であった。
- 死亡は 3 例（突然死，窒息及び心肺停止が各 1 例）で，いずれも本薬との関連性はなかった。
- 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 14.16 例及びプラセボ群で 18.20 例であり，90 mg q12w 群（15.28 例）と 90 mg q8w 群（13.48 例）で同程度であった。最も多く認められた重篤な有害事象（PT）はクローン病であり，100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 4.47 例及びプラセボ群で 6.93 例であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，90 mg 併合群で 4.6%（26/567 例）及びプラセボ群で 7.3%（11/151 例）であった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は，いずれの投与群でもクローン病であった。
- 感染症の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 52.53 例及びプラセボ群で 45.93 例であり，90 mg q12w 群（49.29 例）と 90 mg q8w 群（54.51 例）でおおむね同程度であった。
- 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群（3.73 例）とプラセボ群（4.33 例）で同程度であり，90 mg q12w 群（4.44 例）と 90 mg q8w 群（3.29 例）で同程度であった。
- 活動性結核が 90 mg q8w 群の 1 例に認められ，無症候性であったが，6 カ月間の治療後に消失した。

- 重篤な日和見感染のサイトメガロウイルス性大腸炎がプラセボ群の 1 例（本薬 130 mg の単回 IV 導入投与後にプラセボの SC 維持投与）に認められた。本被験者はガンシクロビルによる治療を受け，サイトメガロウイルス性大腸炎の症状は消失した。
- 注射部位反応の発現割合は，本薬を投与した被験者の 2.0%（11/556 例）及びプラセボを投与した被験者の 0.8%（6/714 例）であった。
- アナフィラキシー反応は，90 mg q8w 群で 2 例（食物に対するアナフィラキシー1 例及びガドリニウムに対するアナフィラキシー1 例）に認められた。これらの事象は，本薬との関連性はなかった。
- 悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数は，90 mg 併合群で 0.37 件及びプラセボ群で 2.60 件であった。悪性腫瘍の内訳は，90 mg q12w 群で基底細胞癌 1 例，90 mg q8w 群で精巣のセミノーマ 1 例，並びにプラセボ群で皮膚有棘細胞癌 2 例及び乳頭様甲状腺癌 1 例であった。90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で認められた悪性腫瘍は，本薬との関連性はなかった。
- 被験者のパートナーの妊娠が 2 件報告された。
- 血液学的検査値及び血液生化学検査値で，寛解維持試験のベースラインからの顕著な異常値への変動はまれであり，それらの変動が認められた被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった。

(7) 結論

- 本薬 90 mg の q12w 又は q8w での SC 投与により，投与 2 年目（Week 44～Week 92）まで clinical response 及び clinical remission が維持された。
- 投与 2 年目までの有効性の維持は，CD の炎症性バイオマーカー及び健康関連生活の質（QOL）スコアの改善が維持されていることによって裏付けられた。
- 寛解維持療法の Week 44～Week 96 まで新たな安全性シグナルは特定されなかった。
    - 安全性プロファイルは，過去に報告された CD 患者を対象とした投与 1 年目（寛解維持試験の Week 44）までの安全性データ及びステラーラの最新の添付文書の情報と一貫している。

2.7.6.6.2.3　結果（DBL 日：2019 年 11 月 11 日）

本項では，長期継続投与期に移行した被験者の Week 252 までの有効性及び PK の結果，Week 272 までの安全性及び免疫原性の結果を示す。

(1) 被験者の内訳

ランダム化集団 298 例中，Week 44～Week 252 に治験薬の投与を中止した被験者は 174 例（58.4%）であった［90 mg 併合群 113/237 例（47.7%），プラセボ群 61/61 例（100%）］。最も多く報告された治験薬の投与中止の理由は，盲検解除後のプラセボ投与の中止（14.8%）及び有害事象（14.8%）であり，次いで同意撤回（12.8%）であった。Week 44～Week 272 に試験を中止した被験者は 127 例（42.6%）であった［90 mg 併合群 76/237 例（32.1%），プラセボ群 51/61 例（83.6%）］。

全投与集団 718 例中，90 mg q12w 群が 213 例，90 mg q8w 群が 354 例及びプラセボ群が 151 例であった。Week 44～Week 272 に治験薬の投与を中止又は試験を中止した被験者の割合は，ランダム化集団と同程度であった。

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び疾患特性は，投与群間でおおむね同様であった。ランダム化集団の被験者は，女性の割合が約半数（56.4%）で，大部分（85.2%）は白人であった。年齢及び体重の中央値は，ランダム化集団と全投与集団で同程度であった。

(3) 薬物動態の結果

- 長期継続投与期に本薬 90 mg を q8w 又は q12w で SC 投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度は Week 252 まで持続し，CRD3003 試験の寛解維持期（Week 44 まで）に認められた血清中ウステキヌマブ濃度と同程度であった。

(4) 免疫原性の結果

- 長期継続投与期の安全性の追跡調査のための最終来院まで，抗ウステキヌマブ抗体の発現割合は低かった。寛解導入試験から寛解維持試験の長期継続投与期の安全性の追跡調査のための最終来院までに本薬を投与した 532 例中，31 例（5.8%）が抗ウステキヌマブ抗体陽性であった。

(5) 有効性の結果

本薬 90 mg の q12w 又は q8w での投与により，Week 252 まで clinical response 及び clinical remission が維持された。また，これらは抗 TNF 薬に failure 及び non-failure の被験者のいずれの部分集団でも維持された。

Clinical remission

- ランダム化集団で，Week 44～Week 252 に clinical remission が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群で 61.3%～86.1%及び 90 mg q8w 群で 76.3%～87.1%の範囲であった。
- ランダム化集団で，Week 252 に clinical remission が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群（61.3%）と比べて 90 mg q8w 群（76.3%）で高かった。90 mg q8w（用量調節）群では 63.3%であった。
- ランダム化集団のうち，Week 44～Week 252 に clinical remission が認められた被験者の割合は，抗 TNF 薬に failure の被験者の部分集団では，90 mg q12w 群で 54.2%～73.3%及び 90 mg q8w 群で 63.2%～81.5%（以下，同順）の範囲であり，抗 TNF 薬に non-failure の被験者の部分集団では，65.8%～93.9%及び 81.0%～93.3%の範囲であった。
- 全投与集団でも，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同程度の結果が認められた。

Clinical remission に関するその他の評価項目

- 寛解維持試験の Week 0 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week 252 に clinical remission が認められた被験者の割合は，ランダム化集団では 90 mg q12w 群（67.5%）と比べて 90 mg q8w 群（86.5%）で高かった。
- 寛解維持試験の Week 44 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week 252 に clinical remission が認められた被験者の割合は，ランダム化集団では，90 mg q12w 群（72.3%）と比べて 90 mg q8w 群（83.7%）（以下，同順）で高かった。全投与集団では，72.1%及び 77.5%であった。

Corticosteroid-free clinical remission

- Week 252 に clinical remission が認められ，かつ同時点で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，ランダム化集団では，90 mg q12w 群（54.8%）と比べて 90 mg q8w 群（71.2%）（以下，同順）で高かった。全投与集団では，48.0%及び 57.0%であった。

Clinical response

- ランダム化集団で，Week 44～Week 252 に clinical response が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群で 69.4%～91.7%及び 90 mg q8w 群で 79.7%～94.3%（以下，同順）の範囲であった。Week 252 に clinical response が認められた被験者の割合は，72.6%及び 79.7%であった。

・ ランダム化集団のうち，Week 44～Week 252 に clinical response が認められた被験者の割合は，抗 TNF 薬に failure の被験者の部分集団では，90 mg q12w 群で 60.0%～87.5%及び 90 mg q8w 群で 68.4%～96.3%（以下，同順）の範囲であり，抗 TNF 薬に non-failure の被験者の部分集団では，75.7%～96.0%及び 83.3%～97.8%の範囲であった。

・ 全投与集団でも，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同程度の結果が認められた。

Corticosteroid-free clinical response

・ Week 252 に clinical response が認められ，かつ Week 252 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，ランダム化集団では，90 mg q12w 群で 66.1%及び 90 mg q8w 群で 72.9%（以下，同順）であった。全投与集団では，58.0%及び 61.0%であった。

CDAI の変化

・ Week 44～Week 252 の CDAI 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は，ランダム化集団では，90 mg q12w 群で-54.0～-12.5 及び 90 mg q8w 群で-50.0～-31.0（以下，同順）の範囲であった。全投与集団では，-112.0～-77.0 及び-89.0～-74.0 の範囲であった。

寛解維持期の Week 0 にランダム化された被験者に対する治療ストラテジーとしての用量調節

実臨床で用量調節によって治療を最適化している現状を反映させるため，用量調節した被験者を含めて解析した。本解析では，効果減弱基準に該当し，用量調節を行った被験者も，ランダム化集団として，各投与群（90 mg q12w 群，90 mg q8w 群）に含めた。

・ ランダム化集団で，Week 44～Week 252 に clinical remission が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群で 58.7%～80.6%及び 90 mg q8w 群で 65.8%～81.7%の範囲であった。
Week 252 に clinical remission が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群（58.7%）と比べて 90 mg q8w 群（73.9%）で高かった。抗 TNF 薬に failure，non-failure 及び未治療の被験者の各部分集団でも同様の傾向が認められた。

・ ランダム化集団で，Week 44～Week 252 に clinical response が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群で 68.9%～90.3%及び 90 mg q8w 群で 75.2%～92.2%の範囲であった。
Week 252 に clinical response が認められた被験者の割合は，90 mg q12w 群で 69.3%及び 90 mg q8w 群で 78.3%であった。抗 TNF 薬に failure，non-failure 及び未治療の被験者の各部分集団でも同様の傾向が認められた。

コルチコステロイドの中止

寛解維持試験のベースライン時に経口コルチコステロイドを投与されており，長期継続投与期に移行した被験者で，Week 252 までに経口コルチコステロイドの投与を中止した被験者の割合は以下であった。

・ ランダム化集団に含まれる 106 例のうち，90 mg q12w 群で 66.7%（16/24 例）及び 90 mg q8w 群で 65.4%（17/26 例）であった。

・ 全投与集団に含まれる 254 例のうち，90 mg q12w 群で 55.6%（35/63 例）及び 90 mg q8w 群で 54.5%（61/112 例）であった。

Fistula response

・ 寛解導入試験のベースライン時に瘻孔が認められ，Week 252 に fistula response が認められた被験者の割合は，ランダム化集団では，90 mg q12w 群で 75.0%（3/4 例）及び 90 mg q8w 群で 50.0%（2/4 例）（以下，同順）であった。また，全投与集団では，69.2%（9/13 例）及び 83.3%（15/18 例）であった。

炎症性バイオマーカー：CRP

CRP が正常値となった被験者

・ ランダム化集団で，CRP が寛解導入試験のベースライン時に高値（>3 mg/L）であり，Week 44～Week 252 に正常値（≤3 mg/L）となった被験者の割合は，90 mg q12w 群で 29.8%～40.0%及び 90 mg q8w 群で 26.1%～42.9%（以下，同順）の範囲であった。Week 252 に CRP が正常値となった被験者の割合は，37.0%（17/46 例）及び 35.0%（14/40 例）であった。

・ 全投与集団でも，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同程度の結果が認められた。

CRP の寛解維持試験のベースラインからの経時的変化

・ ランダム化集団では，Week 252 の CRP 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，90 mg q12w 群で 0.10 mg/L 及び 90 mg q8w 群で 0.01 mg/L（以下，同順）であった。Week 44～Week 252 の CRP 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，-0.26～0.17 mg/L 及び-0.62～0.06 mg/L の範囲であった。

・ 全投与集団では，Week 252 の CRP 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，90 mg q12w 群で-1.12 mg/L 及び 90 mg q8w 群で-0.11 mg/L（以下，同順）であった。Week 44～Week 252 の CRP 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，-1.89～-0.40 mg/L 及び-0.41～-0.02 mg/L の範囲であった。

患者報告アウトカム

IBDQ

・ ランダム化集団及び全投与集団のいずれも，Week 44～Week 252 の IBDQ の改善は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でおおむね維持された。

SF-36 スコア

・ ランダム化集団及び全投与集団のいずれも，Week 44～Week 252 の SF-36 スコアの改善は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でおおむね維持された。

医療経済

・ ランダム化集団及び全投与集団での入院及び手術の割合は，患者集団の重症度を考慮すると，極めて低かった。

有効性及び薬物動態／免疫原性

・ Clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合と血清中ウステキヌマブ濃度との間に明らかな関係は認められなかった。

・ ランダム化集団で，Week 252 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者と陰性の被験者で同程度であった。

(6) 安全性の結果

全投与集団での安全性プロファイルは，本薬の既知の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。Week 44～Week 272 に認められた全投与集団での安全性の結果を以下に示す。

・ 有害事象の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群（28.97 例）と比べてプラセボ群（64.54 例）で高かった。

  - SOC「感染症および寄生虫症」の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg q12w 群で 21.94 例，90 mg q8w 群で 22.98 例及びプラセボ群で 39.06 例（以下，同順）であった。最も多く認められた事象（PT）は，いずれの投与群でも鼻咽頭炎であり，100 人年あたりの発現例数は，8.00 例，9.01 例及び 9.06 例であった。

  - SOC「胃腸障害」の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg q12w 群で 20.16 例，90 mg q8w 群で 20.28 例及びプラセボ群で 39.06 例（以下，同順）であった。最も多く認められた事象（PT）は，いずれの投与群でもクローン病であり，100 人年あたりの発現例数は，7.86 例，8.38 例及び 19.25 例であった。

・ 死亡は 6 例（突然死，窒息，心肺停止，急性心筋梗塞，敗血症性ショック及び末期腎疾患が各 1 例）で，いずれも本薬との関連性はなかった。

・ 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 9.36 例及びプラセボ群で 14.72 例であり，90 mg q12w 群（10.08 例）と 90 mg q8w 群（8.92 例）で同程度であった。最も多く認められた重篤な有害事象（PT）はクローン病であり，100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群では 2.75 例及びプラセボ群では 6.79 例であった。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 4.54 例及びプラセボ群で 7.36 例であった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は，いずれの投与群でもクローン病であった。
- 感染症の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群（22.25 例）と比べてプラセボ群（37.36 例）で多く，90 mg q12w 群（21.19 例）と 90 mg q8w 群（22.89 例）でおおむね同程度であった。最も多く認められた感染症（PT）は，鼻咽頭炎であり，100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 8.07 例及びプラセボ群で 8.49 例であった。次いで多く認められた感染症は，上気道感染であり，100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 5.72 例及びプラセボ群で 7.93 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の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群で 16.31 例及びプラセボ群で 23.21 例であった。90 mg 併合群で，経口又は非経口の抗菌薬が最も必要とされた感染症（PT）は上気道感染，次いで尿路感染，副鼻腔炎及び気管支炎であった。
- 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数は，90 mg 併合群（2.69 例）とプラセボ群（3.40 例）で同程度であり，90 mg q12w 群（3.41 例）と 90 mg q8w 群（2.25 例）で同程度であった。
- 活動性結核は 1 例に認められた（2.7.6.6.2.2(6)参照）。
- 重篤な日和見感染のサイトメガロウイルス性大腸炎がプラセボ群の 1 例に認められた（2.7.6.6.2.2(6)参照）。
- 注射部位反応の発現割合は，本薬の投与回数の 0.4%（39/9552 回）及びプラセボの投与回数の 0.2%（12/7299 回）で認められた。抗ウステキヌマブ抗体の発現と注射部位反応との間に関連は認められなかった。
- アナフィラキシー反応は，90 mg q8w 群で 2 例に認められた。これらの事象は本薬との関連性はなかった。
- 悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数は，90 mg 併合群で 1.06 件及びプラセボ群で 1.70 件であり，90 mg q12w 群（1.19 件）と 90 mg q8w 群（0.99 件）で同程度であった。
- 重篤な主要心血管イベント（MACE）は 8 例（90 mg q12w 群 4 例，90 mg q8w 群 3 例及びプラセボ群 1 例）に認められた。MACE の内訳は，急性心筋梗塞が 3 例，並びに心肺停止，心筋梗塞，脳梗塞，虚血性脳卒中及び突然死が各 1 例であり，このうち 3 例［90 mg q12w 群 2 例（心肺停止及び急性心筋梗塞），90 mg q8w 群 1 例（突然死）］が死亡に至った。各被験者は，MACE 発現時に交絡する合併症及びリスク因子を有していた。心筋梗塞 1 例を除き，いずれも治験薬との関連性はなかった。
- 血液学的検査値及び血液生化学検査値で，寛解維持試験のベースラインからの顕著な異常値への変動はまれであり，それらの変動が認められた 100 人年あたりの発現例数は投与群間でおおむね同程度であった。

(7) 結論

- 長期継続投与期に移行した被験者では，抗 TNF 薬に failure 及び non-failure の被験者を含め，最長 5 年間の投与期間をとおして clinical response 及び clinical remission が維持された。
- 健康関連 QOL スコアの改善は，最長 5 年間の長期継続投与期間中もおおむね維持された。
- CD 患者を対象に本薬を最長 5 年間投与した CRD3003 試験で，新たな安全性の懸念は特定されなかった。