



サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 168

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	1
表 目 次	7
図 目 次	10
略号と用語の定義	11
1 製品開発の根拠	13
1.1 申請適用.....	13
1.2 背景及び根拠	13
1.2.1 目標適応症の根拠.....	13
1.2.2 薬理学的分類及び作用機序.....	15
1.2.3 臨床開発計画	15
1.2.3.1 国内臨床開発計画	16
1.2.3.2 海外臨床開発計画.....	16
1.2.4 規制当局との対面助言等の経緯	22
1.2.5 臨床データパッケージ.....	22
2 生物薬剤学に関する概括評価	24
3 臨床薬理に関する概括評価	25
3.1 薬物動態.....	25
3.1.1 サリルマブの体内動態.....	25
3.1.2 薬物動態の変動要因	26
3.1.2.1 内因性要因.....	26
3.1.2.2 外因性要因.....	27

3.1.3	他剤の薬物動態に対する影響	27
3.2	薬力学	27
3.3	薬物動態／薬力学	28
3.4	薬物動態及び薬力学に関する結論	29
4	有効性の概括評価	31
4.1	緒言	31
4.2	試験デザイン及び方法	31
4.2.1	国内試験（EFC14059 試験、LTS13618 試験）	31
4.2.2	海外試験（DMARDs 併用：EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）	35
4.2.3	海外試験（単剤投与：EFC14092 試験）	37
4.3	臨床試験プログラムの全地域への適用性	38
4.4	海外臨床試験データの外挿	38
4.5	有効性の結果	41
4.5.1	国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）	41
4.5.1.1	患者内訳及びベースライン特性	41
4.5.1.2	RA の徴候及び症状	42
4.5.1.3	疾患活動性スコア	42
4.5.1.4	身体機能	43
4.5.1.5	国内試験の結論	43
4.5.2	海外試験（DMARDs 併用：EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）	48
4.5.2.1	患者内訳及びベースライン特性	48
4.5.2.2	RA の徴候及び症状	49
4.5.2.3	身体機能	59
4.5.2.4	X 線学的進行（参考データ）	61
4.5.2.5	患者報告アウトカム	65
4.5.3	海外試験（単剤投与：EFC14092 試験）	65

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

4.5.3.1	患者の内訳及びベースライン特性.....	65
4.5.3.2	単剤投与の有効性.....	66
4.6	部分集団及び特別な状況下における有効性.....	68
4.7	有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性.....	69
4.7.1	有効性の持続.....	69
4.7.1.1	国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）.....	69
4.7.1.2	海外試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）.....	71
4.7.2	用量反応.....	75
4.7.3	推奨用法・用量.....	80
4.7.4	試験間の一貫性.....	80
4.8	有効性に関する考察と結論.....	83
5	安全性の概括評価.....	86
5.1	緒言.....	86
5.2	安全性評価計画.....	86
5.2.1	安全性評価及びモニタリング.....	88
5.2.2	安全性解析対象集団の定義.....	88
5.2.2.1	国内試験.....	88
5.2.2.2	海外試験.....	90
5.3	曝露状況.....	94
5.4	有害事象.....	102
5.4.1	有害事象の概観.....	105
5.4.1.1	国内試験.....	105
5.4.1.2	海外試験.....	106
5.4.2	比較的良好に見られる有害事象.....	109
5.4.2.1	国内試験.....	109
5.4.2.2	海外試験.....	113

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.4.3	死亡	114
5.4.4	重篤な有害事象	114
5.4.4.1	国内試験	115
5.4.4.2	海外試験	119
5.4.5	有害事象による投与中止	120
5.4.5.1	国内試験	121
5.4.5.2	海外試験	125
5.4.6	日本人併合集団（J-Pool）での長期安全性（52週間投与時の結果）	125
5.5	特に注目すべき有害事象	126
5.5.1	AESIの概要	126
5.5.1.1	感染症	131
5.5.1.2	好中球絶対数（ANC）	135
5.5.1.3	血小板減少症	136
5.5.1.4	肝障害	137
5.5.1.5	消化管穿孔	138
5.5.1.6	脂質増加	138
5.5.1.7	Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）	140
5.5.1.8	過敏症とアナフィラキシー	140
5.5.1.9	注射部位反応	142
5.5.1.10	免疫原性	143
5.5.1.11	悪性腫瘍	145
5.5.1.12	ループス様疾患（ループス様症候群）	146
5.5.1.13	脱髄性疾患	146
5.5.1.14	日本人併合集団（J-Pool）での52週間投与時のAESIの結果	146
5.6	その他の安全性解析	148
5.6.1	MTX以外のDMARDsとの併用療法	148
5.6.2	サリルマブの単剤療法	149
5.6.3	サリルマブとトシリズマブの比較	149
5.6.4	サリルマブとアダリブマブとの比較	150

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

5.6.5	安全性と投与量との関連性.....	151
5.6.6	自己投与.....	152
5.7	妊娠及び授乳時の使用.....	152
5.8	過量投与.....	152
5.9	薬物依存性又は乱用.....	153
5.10	離脱症状及び反跳現象.....	153
5.11	市販後の使用経験.....	153
5.12	安全性に関する考察及び結論.....	153
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	156
7	参考文献.....	164

表 目 次

表 1 - RA 患者におけるサリルマブの有効性及び安全性の評価に用いた国内及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験	18
表 2 - 各試験の有効性評価項目	33
表 3 -国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B） の概要.....	38
表 4 - 主要評価項目及び主な探索的評価項目の結果の要約 - mITT 集団（EFC14059 試験）	45
表 5 - 主な評価項目の結果要約 - mITT 集団（LTS13618 試験）	47
表 6 - Week 12 及び Week 24 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - mITT 集団 （EFC14059 試験）	48
表 7 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）	50
表 8 - Week 24 での ACR コアセットのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）	53
表 9 - Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP が 2.6 未満である患者割合及び活動性関節数別の患者の割 合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）	58
表 10 - Week 12、24 及び 52 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - ITT 集団 （EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）	60
表 11 - Week 24 及び 52 での X 線学的パラメータのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）	63
表 12 - Week 52 での X 線学的な関節の構造的損傷の進行がみられなかった患者数及び患者割合 - ITT 集団 （EFC11072 試験パート B、コホート 2）	64
表 13 - 主な有効性評価項目についての結果 - ITT 集団（EFC14092 試験）	67
表 14 - Week 12 での臨床効果 - mITT 集団（EFC14059 試験）	78
表 15 - Week 24 での ACR 改善率 -（EFC14059 試験、EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）	81

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 16 - 日本人併合集団の Week 24 までの安全性データベースに含まれる試験、投与群及び投与群別の期間の要約（J-NDA）	89
表 17 - 各集団名の定義（国内試験）	90
表 18 - RA 患者を対象としたサリルマブの第 II 相及び第 III 相試験についての安全性プール及び TEAE 期間	92
表 19 - 投与群別の曝露期間の定義 - 国内試験（J-Pool）	94
表 20 - Week 24 での患者の内訳 - ランダム化集団（EFC14059 試験）	95
表 21 - Week 24 での患者の内訳 - 安全性解析対象集団（J-Pool）	96
表 22 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）	97
表 23 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層及び単剤療法層）	98
表 24 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool）	99
表 25 - 治験薬曝露状況 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1）	100
表 26 - 治験薬曝露状況 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）	101
表 27 - 治験薬曝露状況 - 海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）	102
表 28 - TEAE 期間の定義 - 国内試験	103
表 29 - TEAE 期間の定義 - 海外試験	103
表 30 - Week 24 までに認められた TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）	105
表 31 - Week 24 までに認められた TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）	106
表 32 - TEAE の要約 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1）	107
表 33 - 基本語別：Week 24 までに認められた TEAE 発現例数（%）（いずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）	110
表 34 - 基本語別：Week 24 までに認められた TEAE 発現例数（%）（EFC14059 試験でいずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象） - 安全性解析対象集団（J-Pool）	111
表 35 - 基本語別：Week 24 までに認められたサリルマブと関連性のある有害事象の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool：Any sarilumab dose）	112
表 36 - 基本語別：Week 24 までに認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（1%超）の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool：Any sarilumab dose）	113

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

表 37 - 海外試験での死亡例の要約 (20 年 月 日時点)	114
表 38 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団 (EFC14059 試験)	116
表 39 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団 (J-Pool)	118
表 40 - TEAE 期間中に認められた SAE (いずれかの群で 0.5%以上) - 海外プラセボ対照集団 (Pool 1)	120
表 41 - Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC14059 試験)	122
表 42 - Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (J-Pool) ..	124
表 43 - Week 24 までに認められた AESI の要約 - 安全性解析対象集団 (J-Pool)	127
表 44 - Week 24 までに認められた AESI の要約 - 安全性解析対象集団 (J-Pool : Any sarilumab dose) ..	129
表 45 - Week 24 までに認められた感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団 (EFC14059 試験)	133
表 46 - Week 24 までに認められた感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団 (J-Pool)	134
表 47 - Week 24 までの TEAE 期間での好中球数の最大グレード - 安全性解析対象集団 (J-Pool)	136
表 48 - Week 24 までに認められた血小板 (100 Giga/L 未満) に関する PCSA - 安全性解析対象集団 (J-Pool)	137
表 49 - Week 24 までに認められた脂質増加の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC14059 試験)	139
表 50 - Week 24 までに認められた過敏症の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC14059 試験)	141
表 51 - Week 24 までに認められた注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団 (J-Pool)	142
表 52 - Week 24 までに認められた ADA 分析の要約 - ADA 解析対象集団 (EFC14059 試験)	144

目 次

図 1 - 臨床データパッケージの概略	23
図 2 - 日本人及び外国人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度 - 体重に関する部分集団解析 -	26
図 3 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）	52
図 4 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC10832）	52
図 5 - サリルマブ群での各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）	70
図 6 - Week 100 及び Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者）	72
図 7 - 体重別（ ≤ 70 kg and > 70 kg）による来院毎の mTSS のベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B コホート 2）	74
図 8 - Week 2 での CRP によるサブグループ（0.3 mg/dL 未満、0.3 mg/dL 以上）別、各来院時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）	79

略号と用語の定義

ACR:	American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）
ADA:	anti-drug antibody（抗サリルマブ抗体、抗薬物抗体）
AE:	adverse event（有害事象）
AESI:	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
AI:	autoinjector（オートインジェクター）
ALT:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANA:	anti-nuclear antibody（抗核抗体）
ANC:	absolute neutrophil count（好中球絶対数）
anti-CCP:	anti-citrullinated peptide antibody（抗環状シトルリン化ペプチド抗体）
AST:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC _{0-14days} :	area under the serum concentration versus time curve at steady state（2週間に1回で反復投与したときの定常状態下における投与間隔内での血清中濃度-時間曲線下面積の推定値）
CDAI:	Clinical Disease Activity Index（圧痛関節数+腫脹関節数+患者による全般的評価+医師による全般的評価）
CI:	confidence interval（信頼区間）
CRP:	C-reactive protein（C反応性たん白）
CYP:	cytochrome P450（シトクロム P450）
DAS28:	disease activity score 28（28関節の疾患活動性スコア）
DMARDs:	disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）
ESR:	erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
EULAR:	European League Against Rheumatism（欧州リウマチ学会）
FACIT:	functional assessment for chronic illness therapy（倦怠感スケール）
GCP:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
HAQ-DI	health assessment questionnaire-disability index（健康評価基準を用いた機能障害指数）
hs-CRP:	high sensitivity C-reactive protein（高感度C反応性たん白）
ICH:	International Council for Harmonisation（日米EU医薬品規制調和国際会議）
IgG:	immunoglobulin G（免疫グロブリンG）
IL-6:	interleukin-6（インターロイキン-6）
IL-6R α :	interleukin-6 receptor α -subunit（インターロイキン-6受容体 α サブユニット）
ITT:	intent-to-treat
IV:	intravenous（静脈内）
JAK	Janus kinase（ヤヌスキナーゼ）
LDL:	low-density lipoprotein（低比重リポたん白）
LLN:	lower limit of normal（基準値下限）
MACE:	major adverse cardiovascular events
MedDRA:	medical dictionary for regulatory activities（ICH国際医薬用語集）
mITT:	modified intent-to-treat（部分修正したITT）
MMRM	mixed model repeated measures

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

mTSS:	van der Heijde modified total Sharp score
MTX:	methotrexate (メトトレキサート)
NSAIDs:	non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)
PD:	pharmacodynamic (薬力学)
PFS:	pre-filled syringe (プレフィルドシリンジ)
PK:	pharmacokinetic(s) (薬物動態)
q2w:	once every 2 weeks (2週間に1回、隔週1回)
q4w:	once every 4 weeks (4週間に1回)
qw:	once every week (週1回)
RA:	rheumatoid arthritis (関節リウマチ)
RF:	rheumatoid factor (リウマチ因子)
SAA:	serum amyloid A (血清アミロイドA)
SAE:	serious adverse event (重篤な有害事象)
SAP:	statistical analysis plan (解析計画書)
SC:	subcutaneous (皮下)
SD:	standard deviation (標準偏差)
SDAI:	Simplified Disease Activity Index (圧痛関節数 + 腫脹関節数 + 患者による全般的評価 + 医師による全般的評価 + CRP)
SF-36:	36-Item Short-Form Health Survey
SOC:	system organ class (器官別大分類)
TEAE:	treatment emergent adverse events (治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象)
TJC:	tender joint count (圧痛関節数)
TNF- α :	tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)
ULN:	upper limit of normal (基準値上限)
VAS:	Visual Analogue Scale (視覚的アナログスケール)

1 製品開発の根拠

1.1 申請適用

サリルマブの予定する効能効果、用法・用量は以下の通りである。

「効能効果」

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

[用法及び用量]

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回 150 mg に減量すること。

1.2 背景及び根拠

本 Module では、関節リウマチ（RA）の治療のために日本及び海外で実施した臨床試験において、メトトレキサート（MTX）又はその他の生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）と併用投与又は単剤投与したサリルマブの有効性及び安全性データの要約を提示する。生物学的DMARDs 又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤を併用した患者はいなかった。本申請を通して単に「DMARDs」とした場合は、既存の生物学的製剤以外の DMARDs を指す。

1.2.1 目標適応症の根拠

医療ニーズ

関節リウマチは、自己免疫による慢性の全身性炎症疾患であり、軟骨及び骨の進行性かつ不可逆的な破壊並びに多くの可動関節における持続性滑膜炎を特徴とする。

北米及び北欧での成人集団でにおける罹病率は0.5%～1.0%と推定されており、年間発症率は100,000名あたり 20～50名と推定されている(1)(2)。日本における RA 罹患率は約 0.7%と推定されている。35歳以下の有病率は 0.3%、65歳以上の有病率は 10%以上との統計もある。女性の方が有病率が高く、欧米で男性の 2.5 倍、日本では男性の 3～4 倍程度と報告されている(3)(4)。RA 患者での健康関連 QOL は、本疾患による痛み、身体機能の低下、及び疲労のために著しく毀損しており、衰弱の進行により、就業機会の喪失及び休職に至ったり、生産性が低下したりする(5)(6)。また、RA 患者の死亡率は一般人口よりも 1.5～1.6 倍高い(7)。

RA 患者の治療に関する海外の現行ガイドラインでは、治療目的を達成するために、綿密な観察に基づいて治療法を頻繁に調整するか又は切替えることを推奨している。治療目的は、炎症の病態活性による徴候及び症状をなくす又は最小限とすること、身体機能を改善すること、及び構造的損傷の進行を抑制することとされており、これらを治療開始後 3～6 ヶ月以内に達成し、かつ永続的に維持することを目指している(8)(9)(10)。効果的な治療がされない状況においては、関節障害は慢性かつ不可逆

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

的に進行し(11)、身体機能の障害及び身体障害に至る(12)(13)。したがって、長期にわたって有益な効果が持続する治療法が必要とされている。これらの診療方針は日本でも基本的に同様である(14)。

日本において、MTXはRAに対する基本的な治療法であるが、MTXに不耐又は投与が適切でない場合やMTXを3ヵ月投与しても治療効果が不十分な場合には、その他のDMARDsとしてブシラミン、スルファサラジン、レフルノミドやタクロリムスが使用されている(14)。近年では生物学的製剤、とりわけ腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 阻害薬の導入により、RA治療に利用可能な選択肢は大きく改善された(8)。しかし、欧米において、患者の30%~40%が抗TNF- α 療法で効果不十分又は不耐となったり、またTNF- α 阻害薬による治療が開始されてから最初の1年間のうちに患者の26%~36%が治療を中止し、5年以降では38%~55%が治療を中止したという報告もある(15)(16)。これらの欧米での状況は日本でも同様である(17)(18)。最初のTNF- α 阻害薬が効果不十分となるか又は不耐となった患者を対象として、異なる機序を有する生物学的製剤による治療に切り替えた方が、より大きな臨床上の効果が得られる可能性があるとする結果がいくつか得られている(19)。

近年、日本では経口投与が可能なJAK-3阻害薬(トファシチニブ)が承認され、生物学的製剤では、ヒトTNF- α 阻害薬(エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、及びセルトリズマブ)、T細胞選択的共刺激調節剤(アバタセプト)、ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体(トシリズマブ)がRAの治療で承認されている。

DMARDs (MTXを含む) 及びTNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であるRA患者は多いことから、生物学的DMARDsとしては、サリルマブのような、これまでとは異なる効果的な標的特異性のあるDMARDに対するアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

インターロイキン-6 (IL-6) は炎症や関節破壊を引き起こすRAの発症機序に深く関与している重要なサイトカインである。ヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブは、IL-6受容体を遮断することによってIL-6シグナル伝達を阻害する薬剤であり、日本、米国及び欧州で承認されている。サリルマブは、ヒトモノクローナル抗体(IgG)1であり、ヒトIL-6受容体 α サブユニット(IL-6R α)に高い結合親和性を有し、可溶性及び膜結合型の両IL-6受容体(sIL-6R α 及びmIL-6R α)を介するシグナル伝達を阻害する。サリルマブは海外第II相及び第III相試験において、RA患者の身体機能や骨・関節に関する臨床症状において高い改善効果を示した。安全性に関して得られた結果は、既存のIL-6阻害薬を皮下投与した場合に予測される事象と同様のものであった。サリルマブはRA治療に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在するなか、医師や患者に、抗IL-6受容体阻害薬として新たな選択肢となると考えられる。

生物学的製剤の使用については、MTXや他のDMARDsとの併用だけでなく、MTXやDMARDsに不耐であった患者、安全性上の理由で投与できない患者、又は禁忌の患者に対しては単剤投与が必要な場合もある。事実、欧米では30%の患者が生物学的製剤を単剤で使用しているという報告もある(20)(21)。そのように単剤投与が必要な場合には、トシリズマブにおいてDMARDs併用時の効果と単剤投与時の効果が同等であった旨の報告があり(22)、また単剤投与の条件下でトシリズマブの有効性がTNF- α 阻

害薬に対し優越性が示された報告があるなど(23)、他のメカニズムの生物学的製剤よりも IL-6 阻害剤が適している。

1.2.2 薬理学的分類及び作用機序

サリルマブは、可溶性及び膜結合型の両 IL-6 受容体 (sIL-6R α 及び mIL-6R α) に特異的に結合して IL-6 介在性のシグナル伝達を阻害する、組換えヒト免疫グロブリン G (IgG) 1 κ モノクローナル抗体である。

IL-6 は多彩な役割を担うサイトカインであり、免疫細胞 (B 細胞及び T 細胞) の増殖、分化、生存、及びアポトーシスを促進し、肝細胞を活性化して C 反応性たん白 (CRP)、血清アミロイド A (SAA) 及びフィブリノゲンなどの急性相たん白、並びに RA 患者での疾患活動性を反映する生物学的マーカーを産生させる作用がある(24)(25)(26)(27)(28)。RA 患者の滑液中では IL-6 量が増加しており、この IL-6 量の増加は RA の特徴である病的炎症及び関節破壊の両所見において重要な役割を持っている。IL-6 は、T 細胞、B 細胞、単球及び破骨細胞の遊走及び活性化、これによる全身炎症、病変関節への白血球の動員による滑膜組織の炎症及び骨びらん、破骨細胞の分化、並びに滑膜細胞によるマトリックスメタロプロテアーゼ産生の誘導など、多様な生物学的過程に関与している(29)(30)(31)。また、IL-6 は、自己免疫の抑制にとって重要な制御性 T 細胞 (Treg) に対する阻害作用を有しており、さらに (TGF- β と協働して) naïve T 細胞から炎症誘発性のヘルパー型 T (Th17) 細胞への分化を誘導する(32)。逆に、RA 患者において IL-6R α を阻害すると、末梢の Treg の割合が上昇する一方で Th17 細胞の割合が低下し、Th17 と Treg 細胞の不均衡が是正される(33)(34)。

IL-6 は mIL-6R α サブユニットと直接的に相互作用し、IL-6/mIL-6R α の会合分子は糖たん白 130 (gp130) と高親和性の複合体を形成する。この IL-6/mIL-6R α /gp130 複合体は別の IL-6/mIL-6R α /gp130 の複合体と二量体化し、この二量体によってシグナル伝達を開始する(35)。IL-6R α は可溶型としても存在しており、この可溶型の受容体が IL-6 と結合することにより、gp130 が発現しているものの膜結合型の IL-6R α を欠く細胞を活性化させることが可能となり、このような機序はトランスシグナリングと称されている(36)。このトランスシグナリングによって、関節内にある滑膜細胞などの、IL-6R α を発現していない細胞に対して、IL-6 が作用することが可能となる(37)。サリルマブは、IL-6R α と結合することによって、IL-6 と IL-6R α の高親和性の複合体の形成を阻害して IL-6 のシグナル伝達を阻害する。サリルマブは mIL-6R α と sIL-6R α の両受容体を阻害するため、関節内及び全身の IL-6 のシグナル伝達を阻害する作用を有する。多くの非臨床研究及び臨床研究から、IL-6 のシグナル伝達を阻害することによって RA の徴候及び症状の多くを軽減し、関節破壊の進行を抑制することが可能であることが明らかにされている。

1.2.3 臨床開発計画

RA 患者を対象としたサリルマブの有効性及び安全性を評価するために用いた国内及び海外第 II/III 相試験の概略を、表 1 に示す。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

本申請資料 (CTD) に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準のガイドライン) に定められている通り、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に従って実施した。また、ヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験実施及び文書管理に関する標準業務手順書、適用国内法令、規制及び指令 2001/20/EC の倫理原則も遵守している。

1.2.3.1 国内臨床開発計画

本剤の本邦での RA に関する承認申請では、1.2.3.2 項に示す欧米での試験結果を踏まえ、海外データを用いたブリッジング戦略による臨床開発を計画した。

ブリッジング戦略について、日本人の RA 患者を対象とした第 I 相 TDU13402 試験実施後に、海外臨床試験データを利用した臨床データパッケージを構築することの適切性について医薬品医療機器総合機構との対面助言 (医薬品第 II 相試験終了後相談 1.2.4 項) にて協議し、日本人の RA 患者を対象とした第 II/III 相 EFC14059 試験 (ブリッジング試験) を実施した。更に、日本人の RA 患者を対象とした PDY14191 試験及び第 III 相 LTS13618 試験を実施し、欧米での臨床開発プログラムに加え、本邦での臨床データパッケージ (図 1) とした。

RA を対象としたサリルマブの臨床開発プログラムにおいて、有効性の主な評価項目である米国リウマチ学会 (ACR) の改善基準、28 関節の疾患活動性スコア (DAS28)、Simplified disease activity index (SDAI: 圧痛関節数+腫脹関節数+患者の全体的評価+医師の全般的評価+CRP 値)、Clinical Disease Activity Index (CDAI: 圧痛関節数+腫脹関節数+患者による全般的評価+医師による全般的評価) (38)、及び健康評価基準を用いた機能障害指数 (HAQ-DI) はいずれも十分に検討され、検証されたものである (39)(40)。

また、安全性の評価項目 (有害事象 [AE]、重篤な有害事象 [SAE]、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象 [AESI]、死亡、臨床検査値及びバイタルサイン) は、海外試験と同様の指標により評価した。

1.2.3.2 海外臨床開発計画

米国での承認申請における CTD のカットオフ日 (20 年 月 日) の時点で、RA を対象としたサリルマブの臨床開発プログラムは、第 I 相試験 9 試験、第 II 相及び第 III 相試験が 9 試験であった。第 II 相及び第 III 相試験について 4 試験が完了し (EFC11072 試験パート A 及び B [それぞれ第 II 相及び第 III 相に相当]、EFC10832 試験 [第 III 相]、EFC13752 試験 [第 III 相] 及び SFY13370 試験 [第 III 相])、その他 3 試験が進行中 (LTS11210 試験 [第 III 相]、MSC12665 試験 [第 III 相]、及び INT12684 試験 [第 I 相])、2 試験は患者登録の遅延のため中止となった (ACT11575 試験 [第 II 相] 及び EFC11574 試験 [第 III 相])。

日本人の RA 患者を対象として実施した PDY14191 試験 (第 I 相)、EFC14059 試験 (第 II/III 相) 及び LTS13618 試験 (第 III 相)、並びにアダリムマブとサリルマブの単剤投与を盲検下で比較検討する進行中の EFC14092 試験 (第 III 相) については米国申請時海外試験併合安全性データベースに含めなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

安全性のデータベースには、サリルマブの投与を少なくとも1回以上受けたRA患者3000名超が含まれており、このうち1500名超の患者で曝露期間が1年を超えていた。安全性データベースの規模及び曝露量は欧米の規制当局ガイダンス及び当該規制当局との合意事項に沿ったものである。海外での臨床試験データから、これらの安全性を評価し、欧米での申請においては通常の用法・用量としてサリルマブ200mgを隔週皮下投与することとし、好中球数減少や血小板数減少あるいは肝トランスアミナーゼの上昇が見られる患者に対しては、適切な処置をした後に用量を150mg隔週皮下投与に減量できることを選択肢として設定した。

有効性の主要な評価指標（ACRの改善、DAS28、CDAI(38)、HAQ-DI、及びX線学的進行を定量化するvan der Heijde modified total Sharp score [mTSS]）はいずれも十分に検討され、検証されたものである(39)(40)。

安全性は、AE、SAE、治験薬の投与中止に至ったAE、AESI、死亡、臨床検査値及びバイタルサインに関する情報を収集し評価した。

RAに加えて、強直性脊椎炎患者の治療としてサリルマブを検討したが、サリルマブは主要評価項目においてプラセボとの差を示すことができず（DRI11073試験）、申請者は当該試験の長期継続試験（LTS11298試験）を中止することとした。以上の試験のデータは安全性データベースに含めていないが、個々の試験について簡潔に言及している。また、非感染性ぶどう膜炎患者の治療を検討するため第Ⅱ相試験（ACT13480試験）が実施中であるが、進行中のこの試験のデータは安全性データベースに含めていない。

その後、欧州において、サリルマブ又はアダリムマブを単剤投与して比較検討したEFC14092試験を追加し承認申請（2016年6月）を行った。本試験のデータは米国での申請（BLA、2015年10月）には用いなかったが、本申請には含める。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 1 - RA 患者におけるサリルマブの有効性及び安全性の評価に用いた国内及び海外第 II/III 相試験

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 (資料の種類)	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類 実施国 (施設数 ^{a)})	被験者数 -合計 ^{b/c/d} -投与群 ^c	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験						
有効性	EFC14059 [Module 5.3.5.1-1] (評価資料)	Week 24 の RA の徴候及び症状の軽減に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 (24 週間)、並行群間 日本 (95 施設)	243/242/215 ^e サリルマブ 150 mg q2w: 81 サリルマブ 200 mg q2w: 80 プラセボ: 81	MTX に効果不十分な日本人 RA 患者	52 週 (24 週以降プラセボ群はサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w に切替え)	進行中 中間報告書 (24 週時解析)
	EFC14059 [Module 5.3.5.1-1a] (評価資料)	MTX 併用下でのサリルマブの安全性及び 52 週間投与時の治療反応の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間 (52 週間) 日本 (95 施設)	243/242/198 サリルマブ 150 mg q2w: 81 サリルマブ 200 mg q2w: 80 プラセボ: 81 24 週以降プラセボからサリルマブに切替え: 150 mg q2w: 14 200 mg q2w: 15	MTX に効果不十分な日本人 RA 患者	52 週 (24 週以降プラセボ群はサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w に切替え)	完了 完全な報告書 (最終解析)
用法・用量 設定 有効性	EFC11072 Part A [Module 5.3.5.1-2] (評価資料)	Week 12 の RA の徴候及び症状の軽減に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価、並びにサリルマブの至適用量・用法の特定 多施設共同、用量設定、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 米国他 (101 施設)	306/305/270 サリルマブ 100 mg qw: 50 150 mg qw: 50 100 mg q2w: 51 150 mg q2w: 52 200 mg q2w: 51 プラセボ: 51	MTX に効果不十分な RA 患者	12 週	完了 完全な報告書

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 (資料の種類)	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類 実施国（施設数 ^{a)}	被験者数 -合計 ^{b/c/d} -投与群 ^c	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	EFC11072 Part B [Module 5.3.5.1-3] (評価資料)	Week 24 の RA の徴候及び症状の軽減、Week 52 の関節の構造的損傷の防止、並びに Week 16 の身体機能の改善に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照 米国他（199 施設）	1369/1366/1020 コホート 1: ^b サリルマブ 100 mg qw: 29、150 mg qw: 27 100 mg q2w: 28、150 mg q2w: 30 200 mg q2w: 28 プラセボ: 30 コホート 2: ^b サリルマブ 150 mg q2w: 400 200 mg q2w: 399 プラセボ: 398	MTX に効果不十分な RA 患者	52 週	完了 完全な報告書
有効性	EFC10832 [Module 5.3.5.1-4] (評価資料)	Week 24 の RA の徴候及び症状の軽減並びに Week 12 の身体機能の改善に対する DMARDs 併用下でのサリルマブの有効性の評価 3 群、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照 米国他（240 施設）	546/546/359 サリルマブ 150 mg q2w: 181 サリルマブ 200 mg q2w: 184 プラセボ: 181	TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者	24 週	完了 完全な報告書
有効性	EFC14092 [Module 5.3.5.1-5] (参考資料)	DAS28-ESR により評価した Week 24 の RA の徴候及び症状についてサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性の検証 多施設共同、ランダム化、並行群間、ダブルダミー、二重盲検、2 群、実薬対照（24 週間）、二重盲検期間終了後サリルマブ単剤非盲検継続投与 ドイツ他（86 施設）	369/368/321 サリルマブ 200 mg q2w: 184 アダリムマブ 40 mg q2w: 184	MTX に不耐、不適切又は効果不十分な RA 患者	二重盲検期: 24 週 非盲検継続投与期: サリルマブの承認取得 又は 2020 年まで (24 週以降アダリムマブ群はサリルマブ 200 mg q2w に切替え)	完了 (二重盲検期) 完全な報告書 (二重盲検期) 非盲検継続投与期 は進行中
安全性	SFY13370 [Module 5.3.5.1-6] (参考資料)	DMARDs 併用下でのサリルマブ及びトシリズマブの安全性を同一試験内で評価 ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照 英国他（78 施設）	202/202/175 サリルマブ 150 mg q2w: 49 サリルマブ 200 mg q2w: 51 トシリズマブ 4 mg/kg q4w: 102	TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者	24 週	完了 完全な報告書

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 (資料の種類)	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類 実施国 (施設数 ^{a)})	被験者数 -合計 ^{b/c/d} -投与群 ^c	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
非対照試験						
安全性	LTS13618 [Module 5.3.5.2-1] (評価資料)	MTX 以外の DMARDs 併用下でのサリルマブ投与、 又はサリルマブ単剤療法時の長期安全性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検 (24 週間) 日本 (40 施設)	91/91/82 ^e 併用療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 15 サリルマブ 200 mg q2w: 15 単剤療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 30 サリルマブ 200 mg q2w: 31	併用療法層: MTX 以外の DMARDs に効果不十分な日 本人 RA 患者 単剤療法層: MTX に不耐、不適切 又は効果不十分な 日本人 RA 患者	52 週	進行中 中間報告書 (24 週時解析)
	LTS13618 [Module 5.3.5.2-1a] (評価資料)	MTX 以外の DMARDs 併用下でのサリルマブ投与、 又はサリルマブ単剤療法時の長期安全性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検 (52 週間) 日本 (40 施設)	91/91/79 併用療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 15 サリルマブ 200 mg q2w: 15 単剤療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 30 サリルマブ 200 mg q2w: 31	併用療法層: MTX 以外の DMARDs に効果不十分な日 本人 RA 患者 単剤療法層: MTX に不耐、不適切 又は効果不十分な 日本人 RA 患者	52 週	完了 完全な報告書 (最終解析)
安全性	LTS11210 [Module 5.3.5.2-2] (参考資料)	RA 患者におけるサリルマブの長期安全性の評価 多施設共同、国際共同、非盲検、非対照、長期 ドイツ他 (334 施設)	2004/1998/1557 サリルマブ+DMARDs: 1910 サリルマブ単剤: 88	ACT11575、 EFC11072、 EFC10832、 SFY13370、EFC13752 試験を完了又は移 行した RA 患者	先行する試験の初回投与 から 5 年以内	進行中 中間報告書
安全性	EFC13752 [Module 5.3.5.2-3] (参考資料)	サリルマブ単剤投与によるベースラインから Week 24 までの免疫原性の評価 多施設共同、国際共同、ランダム化、非盲検、 並行群間 米国他 (28 施設)	132/132/116 サリルマブ 150 mg q2w: 65 サリルマブ 200 mg q2w: 67	DMARDs に効果不十 分又は不耐の RA 患 者	24 週	完了 完全な報告書

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 (資料の種類)	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類 実施国（施設数 ^{a)}	被験者数 -合計 ^{b/c/d} -投与群 ^c	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
その他/ 安 全性	MSC12665 [Module 5.3.5.4-1] (参考資料)	非監視下で RA 患者がサリルマブの AI を 12 週間使用した際の頑健性及び利用者相互関係の評価 多施設共同、国際共同、ランダム化、非盲検、並行群間、4 群、12 週投与（AI 評価期間）後 1 年間の非盲検継続投与 米国他（57 施設）	217/217/201 サリルマブ 150 mg q2w AI: 56 サリルマブ 200 mg q2w AI: 52 サリルマブ 150 mg q2w PFS: 53 サリルマブ 200 mg q2w PFS: 56	DMARDs による治療を受けている RA 患者	AI 評価期間: 12 週 継続投与期間: 52 週	完了 (AI 評価期間) 完全な報告書 (AI 評価期間) 継続投与期は進行中
その他の試験						
有効性	ACT11575 [Module 5.3.5.4-1] (参考資料)	RA の徴候及び症状の軽減に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価 多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照 米国他（10 施設）	16/16/13 サリルマブ 150 mg qw: 7 ゴリムマブ 50 mg q4w: 5 プラセボ: 4	2 剤までの TNF-α 阻害薬が奏効しなかった RA 患者	12 週	早期中止 要約
安全性	EFC11574 [Module 5.3.5.4-2] (参考資料)	Week 24 の DAS28-CRP スコアの改善における MTX 併用下でのサリルマブのエタネルセプトに対する優越性の検証 3 群、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照 英国他（228 施設）	365/365/328 二重盲検投与: サリルマブ 150 mg q2w: 13 サリルマブ 200 mg q2w: 13 エタネルセプト 50 mg qw: 17 サブスタディ: サリルマブ 150 mg q2w: 322	MTX 併用下でアダリムマブ 40 mg q2w（4 カ月の非盲検導入期）に効果不十分な RA 患者	二重盲検投与: 24 週 サブスタディ: 52 週	早期中止 簡略報告書

a 他に規定がない限り少なくとも 1 名の患者のスクリーニングが実施された施設数

b ランダム化された患者（LTS11210 試験は登録された患者、EFC11574 試験はサブスタディに移行した患者 322 名を含む）

c 治験薬を投与された患者

d 治験責任医師に基づく治験薬投与を完了した患者

e 24 週間の治験薬投与を完了した患者数

AI = オートインジェクター、CRP = C 反応性たん白、DAS28 = Disease Activity Score 28、DMARDs = 疾患修飾性抗リウマチ薬、ESR = 赤血球沈降速度、MTX = メトトレキサート、PFS = プレフィルドシリンジ、q2w = 2 週間に 1 回、q4w = 4 週間に 1 回、qw = 週 1 回、RA = 関節リウマチ、TNF-α = 腫瘍壊死因子

1.2.4 規制当局との対面助言等の経緯

本邦でのサリルマブの開発にあたり、医薬品医療機器総合機構との対面助言（医薬品第Ⅱ相試験終了後相談）を20██年██月██日に実施した。対面助言での医薬品医療機器総合機構からの主な助言を以下に示す。

- ██████████について

██████████
██████████
██████████

██████████との助言を得た。助言に従い、ブリッジング試験として国内第Ⅱ/Ⅲ相 EFC14059 試験を実施することとした。また、EFC14059 試験と合わせて100例程度の日本人患者に本剤の至適用量を1年間投与したときの長期安全性データを取得する必要がある旨、また、██████████

██████████との助言に従い、日本人 RA 患者を対象とした長期投与試験 (LTS13618 試験) を実施することとした。これに加えて、単剤療法としてサリルマブ 150 mg を単回皮下投与後の好中球減少症及び免疫原性の発現率及びその他の安全性を評価するため第Ⅰ相 PDY14191 試験を実施することとした。本試験では比較対照としてトシリズマブ皮下投与後の安全性データも収集した。

- ██████████について

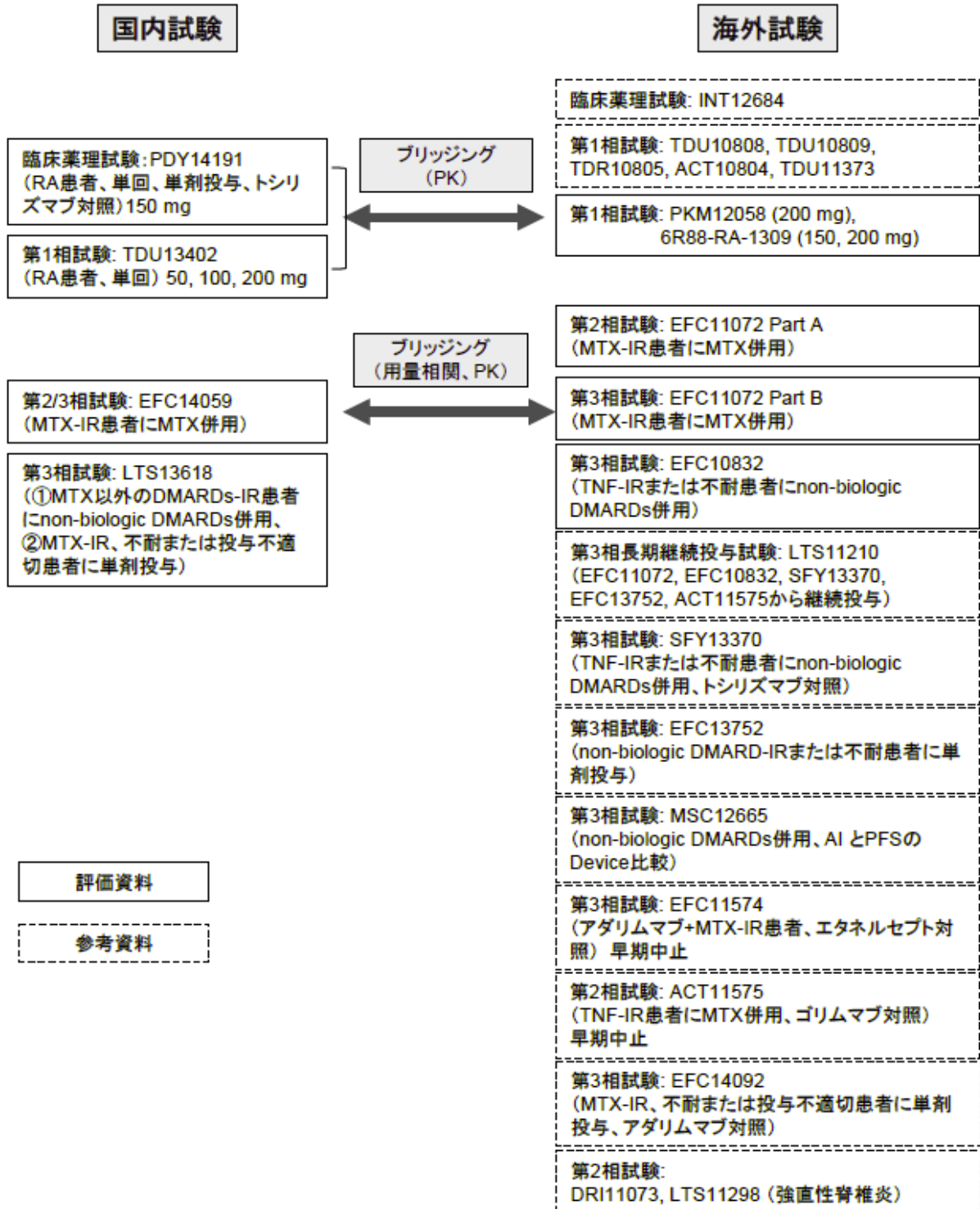
██████████については、医薬品医療機器総合機構の助言に従い試験デザインを変更し、合意を得た。また、██████████

██████████の助言を得た。助言に従い、日本人における関節の構造的損傷の防止効果については本剤の承認後に製造販売後臨床試験を実施して評価することとした。

1.2.5 臨床データパッケージ

日本人 RA 患者を対象として実施したブリッジング試験 (EFC14059 試験) と、外国人 RA 患者を対象として実施したブリッジング対象試験 (EFC11072 試験パート B) との間でブリッジングが成立し、有効性及び安全性に類似性が認められた。また、RA に対する医療環境等の外因性民族的要因が国内外で大きく異なること、本剤は薬物動態に関する民族的要因の影響を受けにくいことを勘案し、今回申請に用いる臨床データパッケージにおいて、外国での臨床試験成績を日本人へ外挿可能と判断した。本承認申請における臨床データパッケージの概略を図 1 に示す。

図 1 - 臨床データパッケージの概略



2 生物薬剤学に関する概括評価

サリルマブの全身性曝露量の測定、抗サリルマブ抗体（ADA）及び抗サリルマブ中和抗体の検出についてはバリデーション済みアッセイを用い、その詳細を[Module 2.7.1]に記述した。

サリルマブは、プレフィルドシリンジ（PFS）単独又は PFS を組み込んだ使い捨てオートインジェクター（AI）として市販する予定であり、両者とも 150 mg 及び 200 mg の SC 投与用としてそれぞれサリルマブ濃度 131.6 mg/mL 及び 175 mg/mL の液剤を含んでいる。

製剤の製造上の変更（第Ⅱ相と第Ⅲ相の間に行った細胞株、処方、スケールの変更）を行ったものの、健康成人に 100 mg を単回投与したとき（TDU11373 試験）及び RA 患者に 200 mg を単回投与したとき（PKM12058 試験）のサリルマブの薬物動態（PK）への影響はなかった。

初期の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では製剤はバイアルとして提供され、有効性を評価する主要な第Ⅲ相試験開始時に PFS に変更された。第Ⅲ相臨床開発プログラムで使用された PFS は、販売予定の製剤と同一である。本 PFS については人間工学的にデザインされた AI にも組み込まれ、RA 患者を対象として第Ⅲ相ユーザビリティ試験（MSC12665 試験）で評価したところ、初回投与後及び定常状態における 150 mg 隔週 1 回（q2w）及び 200 mg q2w のサリルマブ曝露量は、第Ⅲ相試験での PFS と AI の両製剤間で全般的に同程度であった。

要約すると、第Ⅲ相試験で使用された販売予定の製剤を投与したときのサリルマブの曝露量は、第Ⅱ相用量設定試験に使用された製剤の曝露量と同程度であった。また、AI 又は PFS の両容器を用いてサリルマブを投与したとき、サリルマブ曝露量に大きな違いは認められなかった。

3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理プログラムに関する方法及び結果についての要約は[Module 2.7.2 臨床薬理試験]に示す。

3.1 薬物動態

すべての臨床試験で機能性サリルマブ（標的である IL-6R α に結合可能な部位を 1 又は 2 ヶ所有するサリルマブ）の濃度を測定した。第 I 相単回投与試験及び短期の反復投与試験では、機能性サリルマブのノンコンパートメント PK 解析を行うために頻回採血で血清試料を採取した。母集団 PK 解析は、16 試験（第 I 相試験 8 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 7 試験）の頻回採血及び限定的採血スケジュールにより得られた PK データを解析対象とし、対象患者は 2453 名であった。母集団 PK 解析に用いる併合データセットにはサリルマブ 50~200 mg を SC 投与にて単回又は週 1 回 (qw) もしくは q2w にて反復投与した患者が含まれる。また、サリルマブ単剤投与、MTX との併用投与又はその他の生物学的製剤以外の DMARDs との併用投与を行った患者が含まれる。本解析対象患者 2453 名のうち 283 名（12%）は日本人患者であった。最終的な母集団 PK モデル（線形性の消失過程とミカエリス・メンテン型の非線形性消失過程の二つの消失過程と一次吸収過程を組み込んだ 2-コンパートメントモデル）により、定常状態でのサリルマブの PK パラメータを評価し、内因性要因（人口統計学的特性及びベースライン時における疾患特性）及び外因性要因（MTX の併用投与、生物学的製剤の使用歴）、並びに ADA 発現の有無がサリルマブの PK に及ぼす影響について評価した。

3.1.1 サリルマブの体内動態

サリルマブは標的分子を介する体内動態による非線形性の PK を示す。サリルマブは SC 投与後よく吸収され（ t_{\max} : 2~4 日、バイオアベイラビリティ : 80%）、見かけの分布容積（8.1 L）が低値であることから主に循環系に分布することが示され、線形性と非線形性を合わせ持つ経路によって消失する。高濃度では主に線形性かつ非飽和性のタンパク質分解経路によって消失し、低濃度では主に非線形性かつ飽和性の標的分子を介する消失経路によって消失する。これらの 2 つの平行する消失経路が存在することから、初期の消失半減期は 8~10 日で、低濃度領域での最終相消失半減期は 2~4 日となる。

サリルマブの曝露量は用量比を超える比率で増加し、定常状態における $AUC_{0-14 \text{ days}}$ はサリルマブ SC 投与の用量が 1.33 倍（150 mg q2w から 200 mg q2w）に増量したとき 2 倍に増加していた。q2w 反復 SC 投与後 10~16 週間で定常状態に達し、 $AUC_{0-14 \text{ days}}$ の 2~3 倍の蓄積が生じた。

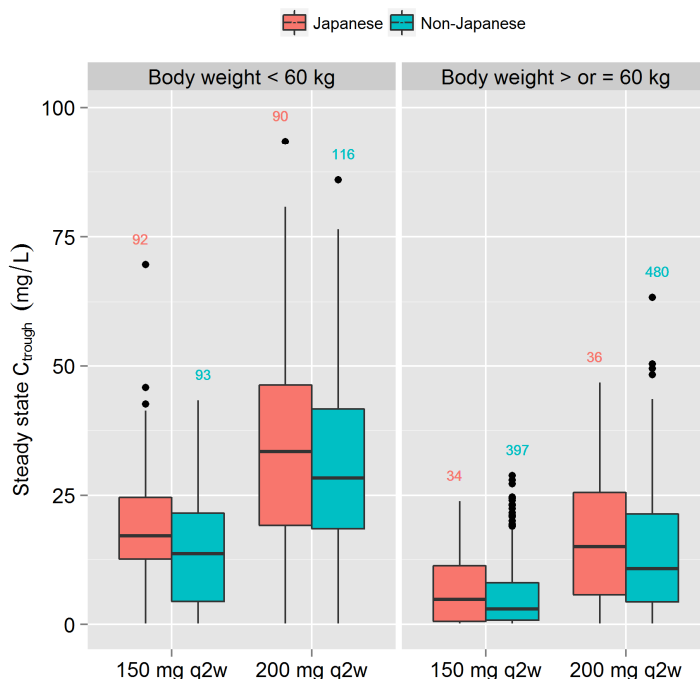
サリルマブの代謝経路については検討していない。サリルマブはモノクローナル抗体であるため、内因性 IgG と同様に異化経路によって小さなペプチド又は各アミノ酸に分解されると考えられるので、腎機能又は肝機能障害はサリルマブの排泄に大きな影響を及ぼさないと推定される。

3.1.2 薬物動態の変動要因

3.1.2.1 内因性要因

母集団 PK 解析によって推定された PK 変動の主な内因性要因は体重であり、体重の減少に伴ってサリルマブの曝露量は増加していた。母集団 PK 解析において、人種はサリルマブの PK に影響を及ぼす共変量として同定されておらず、外国人 RA 患者に比べて日本人 RA 患者で高い曝露が見られたことは、日本人 RA 患者の体重が外国人 RA 患者に比べて低いことで説明が可能である。このことは、体重ごとに分けたサブグループ内では、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者における PK 特性が類似していることから裏づけられる（図 2）。その他の人口統計学的特性（年齢又は性別）はサリルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかったことから、これらの人口統計学的特性に基づく用量調節は不要であると考えている。

図 2 - 日本人及び外国人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度
- 体重に関する部分集団解析 -



Descriptive statistics for individual post hoc predicted pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618 and for non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B and EFC10832 are from population pharmacokinetic analysis. The boundary of the box indicates the 25th and the 75th percentiles. The line within the box marks the median. Whiskers indicate minimum and maximum values. Outlier data points are plotted individually. The numbers inside the plot panels indicate the number of patients within the covariate category.

Source: Module 2.7.2 Figure [11]

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

IgG抗体であるサリルマブの動態は腎機能又は肝機能による影響を受けないと予想されることから、腎機能障害又は肝機能障害のサリルマブのPKに及ぼす影響を検討した試験は特に実施していない。母集団PK解析に基づく軽度～中等度の腎機能障害はサリルマブのPKに意味のある影響を及ぼしていなかったため、軽度～中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要であると考えている。

3.1.2.2 外因性要因

RA患者で最も処方される機会の多いDMARDsであるMTXは、母集団PK解析に基づく、MTXの併用投与はサリルマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。また、母集団PK解析の事後曝露量データのグラフィック評価に基づく、生物学的製剤の治療歴、もしくはサリルマブ単剤投与に対するDMARDs併用投与はサリルマブのPKに影響を及ぼしていなかった。DMARDs併用下でサリルマブを投与したRA患者のうち、TNF- α 阻害薬、MTX及び/又はそれ以外のDMARDsに対する効果不十分な患者でサリルマブのPKに特記すべき影響は見られなかった。

3.1.3 他剤の薬物動態に対する影響

RAのような慢性炎症性疾患の患者ではIL-6濃度の上昇に伴いCYP活性は下方制御を受けている。IL-6は複数のCYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）のmRNA発現を低下させる。サリルマブのようなIL-6受容体阻害薬によってIL-6のシグナル伝達が抑制されると、CYP活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYPにより代謝を受ける薬剤の血中濃度が減少する可能性がある(41)(42)。そのため、RA患者を対象として主にCYP3A4代謝を受ける基質であるシンバスタチンのPKに対するサリルマブの影響を検討した薬物相互作用試験（INT12684試験）を実施した。その結果、17名のRA患者にサリルマブ200mg単回SC投与の1週間後にシンバスタチン40mgを単回経口投与したところ、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量はそれぞれ45%及び36%減少していた。このシンバスタチンの曝露量の減少はサリルマブが活動性RA患者のIL-6を介したCYP3A4活性の抑制を回復させることを示唆している。このシンバスタチンに対するサリルマブの影響は他の抗IL-6作用を有する同効薬のCYP3A基質に対する作用と合致しており、トシリズマブではシンバスタチンの曝露量を57%減少させ、シルクマブではミダゾラムの曝露量を30%～35%減少させた(41)(42)(43)。CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6基質の曝露量に対するサリルマブの影響を検討する薬物相互作用試験は実施していないが、トシリズマブやシルクマブで認められた作用と同様な相互作用があることが予想される。CYP3A4基質である薬剤の併用投与に関する推奨事項については3.4項を参照すること。

3.2 薬力学

サリルマブはsIL-6R α 及びmIL-6R α に特異的に結合してIL-6を介したシグナル伝達を抑制し、遊離型sIL-6R α の濃度の低下並びに急性期タンパク質及び炎症マーカーの濃度の正常化をもたらす。RA患者にサリルマブを200mg及び150mg単回SC投与したとき、投与後3～4日でCRP濃度は正常レベルに回復し、SAA及びフィブリノゲン濃度も低下した。RA患者にサリルマブを単回SC投与したとき、

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

ANCは投与後3～4日でnadir（最低値）に低下した後2週間以内にベースライン値に回復した。サリルマブ200 mg q2w投与群では2週間の投与間隔を通じてCRP濃度が抑制されていたが、150 mg q2w投与群では投与間隔の終了時付近のCRP濃度の抑制が十分ではなく、この用量ではIL-6R α 遮断が弱いことが示唆された。

3.3 薬物動態／薬力学

海外第Ⅱ相用量設定試験において、遊離型sIL-6R α 、CRP及びその他のPDバイオマーカーの減少は、いずれもサリルマブ曝露量と相関しており、有効性評価項目を改善した。第Ⅱ相試験のqw（100 mg qw及び150 mg qw）並びにq2w（100 mg q2w、150 mg q2w及び200 mg q2w）投与後に、遊離型sIL-6R α 及びCRP濃度並びに主な有効性評価項目（ACR20、ACR50及びACR70スコア並びにDAS28-CRP）に対する作用が認められたのは、150 mg q2w以上の用量で達するトラフ濃度が得られたときのみであった。200 mg q2w投与後のトラフ濃度ではすべての評価項目がプラトーに達しており、qw投与による曝露量のさらなる増加（150 mg qwでは最大で2.7倍の増加）によるPDバイオマーカーの反応の変化は軽微にすぎず、200 mg q2w投与によって標的が飽和又はほぼ飽和に達していることが示唆された。第Ⅱ相試験の用量範囲でサリルマブのトラフ濃度の上昇に伴ってANC減少が増大する傾向が認められ、この作用は200 mg q2w投与後のトラフ濃度でプラトーに達していた。これらの探索的PK/PD解析結果は、150 mg q2w及び200 mg q2w投与が海外第Ⅲ相プログラムに適切であるという用量-反応関係からの結論を裏付けた。

海外第Ⅲ相試験において、150 mg q2w投与後でも200 mg q2w投与後でも血清CRP濃度がほぼ最大に抑制されていたが、200 mg q2wより150 mg q2wでは投与間隔の終了時付近でベースラインへ戻る傾向が認められ、150 mg q2w投与に比べ200 mg q2wの方が投与間隔を通してIL-6シグナル伝達の抑制が完全に近いことが示唆された。有効性評価項目と安全性評価項目の両方の曝露量-反応解析の結果は、サリルマブ濃度が高いほど有効性が高いという用量-反応関係と合致していた。ACR20、ACR50及びACR70スコア、HAQ-DI、mTSS、CDAI並びにDAS28-CRPによって評価した有効性は、サリルマブ濃度の上昇に伴って改善していた。RA管理として、特に3ヵ月を目処とした疾患活動性の低下を治療目標と考えると、200 mg q2wにおけるWeek 12での優れた有効性を示す一貫した傾向が認められた。200 mg q2wでは150 mg q2wと比較してDAS28-CRPに対する最大作用の50%の作用に必要なサリルマブのトラフ濃度を維持していた患者の割合が高かった（82%対54%）。差がわずかであったHAQ-DIを除くすべての評価項目において、200 mg q2w投与後のトラフ濃度中央値での作用は150 mg q2w投与後のトラフ濃度中央値での作用より優れていた。

安全性評価項目（ANC、ALT値及びLDL値）のPK/PD関係からは、サリルマブ濃度の上昇に伴って変化量が増大することが明らかになったが、ALT値及びLDL値の変化は海外第Ⅲ相試験で観察された低濃度範囲で作用はプラトーに達しており、変化量の増大はなかった。ANCのベースラインからの減少は200 mg q2wの方が150 mg q2wより大きいことが予測されたが（39%対31%）、150 mg q2w投与後の濃度中央値の患者と比較して200 mg q2w投与後の濃度中央値の患者ではANCが1.0 Giga/L未

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

満となるイベントリスクの上昇はわずかであり、200 mg q2w を超える用量での中央値濃度ではイベントリスクの上昇はさらに小さく、リスクは徐々に低下すると考えられた。なお、これらの臨床検査値への影響により、出血、重篤な感染症、及び肝障害のリスクの上昇に至ることはなかった。

体重差による曝露量の違いがあるものの、日本人 RA 患者における曝露量-反応関係は外国人 RA 患者のそれと一致していると考えられた。全体として、日本人 RA 患者及び同程度の体重層の外国人 RA 患者の曝露量並びに PD バイオマーカー、主な有効性の評価指標（ACR スコア及び DAS28-CRP）及び安全性の評価指標（ANC）における反応は類似していた。したがって、PK 又は PK/PD 解析を用いて日本人及び外国人 RA 患者をブリッジングすることは適切に確立されており、外国人 RA 患者の部分集団の有効性及び安全性の結果を日本人 RA 患者に外挿することは可能であると考えた。

3.4 薬物動態及び薬力学に関する結論

サリルマブは標的分子を介する体内動態による非線形性の PK を示す。サリルマブは単回 SC 投与後よく吸収され、見かけの分布容積が低値であり、線形性と非線形性を合わせ持つ経路によって消失する。母集団 PK 解析によって推定された PK 変動の主な内因性要因は体重であり、本要因は投与間隔の終了時において PD の効果を維持するのに十分なサリルマブ濃度であるかどうかに影響を及ぼす。推奨用法・用量である 200 mg q2w を投与することによってほとんどの患者で投与間隔を通して PD の効果が維持される。

サリルマブの臨床薬理プログラムでは、中等度から重度の活動性 RA の治療としてサリルマブを 200 mg q2w 及び 150 mg q2w の用量で SC 投与したとき、以下の点が示されている。

- 遊離型 sIL-6R α 並びに CRP、フィブリノゲン、及び SAA などの炎症性の PD マーカーが用量依存的又は曝露量依存的に急速に減少すること
- RA の徴候及び症状並びに身体機能を評価する臨床的有効性評価項目（ACR20/50/70 スコア、DAS28-CRP 及び CDAI）並びに X 線評価法（mTSS）による関節の構造的損傷の進行（海外データに基づく）については、曝露量依存的に改善すること
- ANC が曝露量依存的に減少し、ALT 及び LDL コレステロールが曝露量依存的に上昇するが、重要な臨床経過につながる可能性のある所見は見られないこと

また、RA 患者における本剤の薬物相互作用の影響の可能性を評価したときの結果、及びその結果に基づく提案について以下に示す。

- MTX の併用投与及び（RA 治療のための）生物学的製剤による治療歴は、サリルマブ曝露量に影響を及ぼしていないと考えられること
- CYP に対するサリルマブの影響（IL-6 シグナル伝達の抑制、及びそれによる CYP 活性の回復）は、治療域が狭く用量を個別に調節する CYP 基質である薬剤については臨床的に意味がある。この種の医薬品が投与されている患者では、サリルマブ投与の開始又は中止の際には、臨床効

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

果（ワルファリン等）又は薬物濃度（テオフィリン等）をモニタリングすべきであり、必要に応じて医薬品の用量を個別に調節すべきである。サリルマブを CYP3A4 基質となる経口避妊薬及びスタチンなどと併用投与する場合には、CYP3A4 基質の有効性を減ずる恐れのある曝露量の減少の可能性があることから注意を払う必要がある。

日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者の PK 又は PK/PD 解析を用いたブリッジングは適切に確立されており、外国人 RA 患者の部分集団の有効性及び安全性の結果を日本人 RA 患者に外挿することは可能であると考えた。

日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者の PK、PD 及び PK/PD の評価を総合すると、以下の用法・用量を推奨することの裏付けとなっている；日本人 RA 患者にはサリルマブとして 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量すること。

4 有効性の概括評価

サリルマブを投与したときの有効性の評価方法及び結果についての要約は[Module 2.7.3]に示す。

4.1 緒言

日本人 RA 患者にサリルマブを投与した時の有効性は、ブリッジング戦略に基づき、海外臨床試験データを利用した臨床試験データパッケージを構築した。すなわち、プラセボを対照としたランダム化、二重盲検、多施設共同試験である国内第 II/III 相 EFC14059 試験（ブリッジング試験）、海外第 III 相 EFC11072 試験パート B（ブリッジング対象試験）及び海外第 III 相 EFC10832 試験の 3 試験に加え、安全性評価を主要評価とする国内第 III 相 LTS13618 試験により評価した。

海外第 II/III 相 EFC11072 試験については、最初のステージである第 II 相プラセボ対照用量反応試験（EFC11072 試験パート A）で第 III 相での検討対象となる用法・用量を選択するための臨床試験データを得た。有効性の持続については、海外試験では長期継続試験である LTS11210 試験で評価しており、当該試験では約 3 年間にわたって継続投与したときの有効性の評価が可能となっている。また、MTX が効果不十分な患者を対象に、アダリムマブを対照とした海外 EFC14092 試験も参考データとして記載する。

関節リウマチ患者におけるサリルマブの有効性の評価に用いた主要な第 II 相及び第 III 相試験を表 1 に示す。

4.2 試験デザイン及び方法

4.2.1 国内試験（EFC14059 試験、LTS13618 試験）

EFC14059 試験は、MTX に効果不十分な中等度～重度の日本人活動性 RA 患者を対象に MTX 併用下でサリルマブを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、多施設共同、プラセボ対照試験である。EFC11072 試験パート B とのブリッジングが成立することを検証するために計画された試験であり、試験デザインは EFC11072 試験パート B と類似している。

LTS13618 試験は、日本人の活動性 RA 患者を対象として、MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、又はサリルマブの単剤療法を行ったときの安全性及び有効性を評価するランダム化、二重盲検、多施設共同試験である。

試験対象集団

両試験は、米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010 年）(44)に基づき RA と診断されており、罹病期間が 3 ヶ月以上の中等度から重度の活動性疾患を有する RA 患者を対象とした。

EFC14059 試験では、MTX に効果不十分な患者（ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX [6～16 mg/週] で継続治療さ

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

れている）を対象として実施した。中等度から重度の活動性 RA を有する患者は、圧痛関節数（68 関節中 8 関節以上）及び腫脹関節数（66 関節中 6 関節以上）、ACR 機能分類（1991 年改訂基準(45)）がクラス I～III であること、並びに高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）濃度が 6 mg/L 以上に基づいて定義した。

LTS13618 試験の併用療法層では、MTX 以外の DMARDs に効果不十分な患者を対象とした。単剤療法層では、MTX の投与が不適切又は不耐の患者、あるいは MTX の効果が不十分な患者（組入れの上限目安 12 名）を対象とした。中等度から重度の活動性 RA を有する患者は、圧痛関節数（68 関節中 4 関節以上）及び腫脹関節数（66 関節中 4 関節以上）、ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラス I～III であること、並びに hs-CRP 濃度が 4 mg/L 以上又は赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/hr 以上とした。

有効性評価項目

本項に示した主な第 II/III 相試験の有効性評価項目について表 2 に示す。

EFC14059 試験では、主要評価として、RA の徴候及び症状の改善を目的とした ACR20 改善率による評価を Week 24 に実施した。主な探索的評価として、徴候及び症状を ACR50、ACR70、DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI によって評価した。また、身体機能を評価するために HAQ-DI を用いた評価を行った。

LTS13618 試験では有効性の評価項目として ACR20/50/70、DAS28-CRP、HAQ-DI の指標を用い、記述統計によって評価した。

表 2 - 各試験の有効性評価項目

Domain	Endpoints	EFC14059	LTS13618	EFC11072 Part B, Cohort 2	EFC10832	EFC14092
Signs and symptoms of RA	ACR20	X	X	X	X	X
	ACR50	X	X	X	X	X
	ACR70	X	X	X	X	X
	Major clinical response ^a	NA	NA	X	NA	NA
	Change from BL in ACR components					
	• TJC	X	X	X	X	X
	• SJC	X	X	X	X	X
	• Pain (VAS)	X	X	X	X	X
	• Physician global (VAS)	X	X	X	X	X
	• Patient global (VAS)	X	X	X	X	X
• HAQ-DI	X	X	X	X	X	
• CRP	X	X	X	X	X	
RA Disease activity	Change from BL in DAS28-CRP	X	X	X	X	X
	% patients with DAS28-CRP <2.6	X	X	X	X	X
	Change from baseline in SDAI	X	NA	X	X	NA
	% patients with SDAI ≤ 3.3 (SDAI remission)	X	NA	X	X	NA
	Change from baseline in CDAI	X	NA	X	X	X
	% patients with CDAI ≤2.8 (CDAI remission)	X	NA	X	X	X
Physical function	Change from baseline in HAQ-DI	X	X	X	X	X
	% patients with ≥0.3 unit improvement in HAQ-DI	X	X	X	X	X
Patient reported outcomes	Change from baseline in SF-36 PCS and MCS	NA	NA	X	X	X

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

Domain	Endpoints	EFC14059	LTS13618	EFC11072 Part B, Cohort 2	EFC10832	EFC14092
Radiographic progression of joint damage	mTSS	NA	NA	X	NA	NA
	Joint space narrowing	NA	NA	X	NA	NA
	Erosion score	NA	NA	X	NA	NA
	% patients with no radiographic progression	NA	NA	X	NA	NA

ACR=American College of Rheumatology; Anti-CCP= cyclic citrullinated peptide; BL=baseline; CDAI=Clinical disease Activity Index; CRP=C-reactive protein; DAS=Disease activity Score; HAQ-DI=Health assessment Questionnaire - Disability Index; MCS= Mental Component Summary; mTSS=modified Total Sharp Score; NA=not available; PCS=Physical Component Summary; RF=rheumatoid factor; SDAI=Simplified disease activity index, SF-36=36-item short-form health survey; SJC=Swollen Joint Count ;TJC=Tender Joint Count; VAS= visual analog scale, X= available

a Major clinical response = ACR70 response for 6 months or more

Source: 5.3.5.1 Studies [EFC14059], [LTS13618], [EFC11072 Part B], [EFC10832] and [EFC14092].

治験薬投与

EFC14059 試験では、生物学的製剤使用歴の有無及び体重（55kg 未満、55kg 以上）を層別因子として、下記に示す用法用量でサリルマブ又はプラセボの皮下投与を受けるいずれかの群に患者を割り付けた（2:2:1:1 の比率）。また、すべての群の患者に基礎治療として MTX を投与した。

- サリルマブ 150 mg 2 週間に 1 回（q2w）皮下投与
- サリルマブ 200 mg q2w 皮下投与
- プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 200 mg q2w 皮下投与に切替え
- プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 150 mg q2w 皮下投与に切替え

治験実施計画書では、ランダム化前に治療されていた MTX の用量が 6 週間以上一定であったことと規定した。また、臨床ガイドラインでは臨床上の反応が 3 ヶ月以内に認められない場合や治療目標が 6 ヶ月以内に達成されない場合には治療方針を再考することが推奨されていることを考慮して、腫脹関節数又は圧痛関節数のいずれかについてベースラインからの 20%以上の改善が連続で 2 回達成していなかった患者又は有効性を明確に示す結果が得られなかった患者については、Week 16 以降にサリルマブによる救済治療を可能とした。

LTS13618 試験では、患者を下記に示す併用療法層又は単剤療法層患者の各層において、体重（55kg 未満、55kg 以上）を層別因子としてランダム化を行った。

- 併用療法層：MTX 以外の DMARDs の単剤療法又は併用療法で効果が不十分であった患者を対象として、二つの治療群に 1：1 の比率でランダムに割り付け、サリルマブ 150 mg q2w 又はサリルマブ 200 mg q2w を皮下投与した。いずれかの用法・用量で現行の MTX 以外の DMARDs 基礎療法に追加して、初回投与から最長 1 年間投与した。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

- 単剤療法層：MTX が不耐又は不適切である、あるいは MTX の効果が不十分であった患者（他の DMARDs や JAK 阻害薬の投与の有無にかかわらず）を対象として、二つの治療群に 1 : 1 の比率でランダムに割り付け、サリルマブ 150 mg 又はサリルマブ 200 mg を q2w 皮下投与した。初回投与から最長 1 年間にわたってサリルマブを単剤投与した。なお MTX 効果不十分な患者の組み入れは 12 名までとした。

統計解析

有効性解析は modified intent-to-treat (mITT) 集団を対象に実施した。

ブリッジング成立の条件は、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の Week 24 での ACR20 改善率が、プラセボに対して優越性が共に示されたときとした。ACR20 は Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析した。ACR20 改善状況を判断するデータが不十分である患者、救済治療を受けた患者、又は治験薬の投与が中止された患者は、効果不十分症例とみなした。検定は Hochberg の手順に従い、両用量群において p 値が 0.05 未満の場合、またはいずれかの用量群で p 値が 0.025 未満の場合は他の用量群の p 値に関わらず統計学的に有意であるとした。感度分析として、Week 24 までに救済治療を開始又は治験薬の投与を中止した患者について、ACR20 の改善状態を last observation carried forward (LOCF) により補完し主解析と同様の解析を行った。

LTS 13618 試験では、対照群が設定されていないためすべての評価項目について記述統計を用いた。

4.2.2 海外試験（DMARDs 併用：EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）

RA 患者を対象とした検証的 III 相試験 (EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験) はいずれも、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、並行群間比較試験であるが試験期間が異なっている（それぞれ 52 週間及び 24 週間）。

試験対象集団

両試験では、それぞれの治験実施計画書が設定された時点での ACR 基準、すなわち、1987 年の米国リウマチ協会 (American Rheumatism Association) の改訂基準(46) (EFC11072 試験) 又は 2010 年の ACR/欧州リウマチ学会 (EULAR) の RA 分類基準(44) (EFC10832 試験) に従って診断された中等度から重度の活動性 RA を有する成人患者を登録した。中等度から重度の活動性疾患は、圧痛関節数 (68 関節中 8 関節以上) 及び腫脹関節数 (66 関節中 6 関節以上)、1991 年改訂基準(45)に基づく ACR 基準がクラス I~III の状態にあること、並びに hs-CRP 濃度 (EFC11072 試験パート B は >6 mg/L、EFC10832 試験は ≥8 mg/L) に基づいて定義した。

海外 III 相試験では、サリルマブのような生物学的 DMARD による治療を必要としている患者を登録した。EFC11072 試験パート B では MTX が効果不十分であった患者を対象とした。また、以前に生物学的 DMARD による治療を受けた患者をも組み入れた。EFC10832 試験では少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者を対象とした。

有効性評価項目

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験に共通した主要評価項目は、Week 24 で ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化 (EFC11072 試験パート B では Week 16 及び EFC10832 試験では Week 12) の 2 つである。EFC11072 試験パート B では、別の主要評価項目として、mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化も設定されている。また、EFC11072 試験パート B では主要な副次評価項目として著明な臨床的反応 (52 週間の期間中において 24 週間以上連続して ACR70 が持続していることと定義) を達成した患者割合を設定した。両試験ともに、副次有効性評価項目として ACR50、ACR70、及び DAS28-CRP の改善などの臨床的反応を更に検討し、身体機能における臨床的に意味のある反応が見られた患者割合について調査した。

治験薬投与

プラセボ対照試験の 2 試験では、1 剤以上の DMARDs (MTX、レフルノミド、スルファサラジン及びヒドロキシクロロキン) の併用下でサリルマブ 150 mg、200 mg、又はプラセボを、2 週に 1 回 (q2w) 盲検下で患者に皮下投与した。長期の非盲検継続試験である LTS11210 試験では、患者にはサリルマブ 200 mg q2w を投与したが、事前に規定した検査値異常が見られた際には 150 mg q2w への減量を可能とした。

治験実施計画書では、ランダム化前に治療されていた経口 DMARDs の用量が 6 週間以上一定であったことと規定した。また、臨床ガイドラインでは臨床上の反応が 3 ヶ月以内に認められない場合や治療目標が 6 ヶ月以内に達成されない場合には治療方針を再考することが推奨されていることを考慮して、腫脹関節数又は圧痛関節数のいずれかについてベースラインからの 20% 以上の改善が連続で 2 回達成していなかった患者又は有効性を明確に示す結果が得られなかった患者については、EFC11072 試験では Week 16 以降に、EFC10832 試験では Week 12 以降にサリルマブによる救済治療を可能とした。EFC11072 試験で救済治療の対象となった患者は当該試験を継続し、非盲検のサリルマブ投与に切り替えられた。EFC10832 試験で救済治療の対象となった患者は LTS11210 試験に移行し、非盲検でサリルマブの投与を受けた。

統計解析

有効性解析は intent-to-treat (ITT) 集団を対象に実施した。

ACR20 は、CMH 検定を用いて解析した。ACR20 改善状況を判断するデータが不十分である患者、救済治療を受けた患者、又は治験薬の投与が中止された患者は、効果不十分症例とみなした。

HAQ-DI のベースラインからの変化は mixed model for repeated measures (MMRM) を用いて解析した。本モデルには、投与群、割り付け因子、来院日、及び来院日と投与群の交互作用を固定効果とし、ベースラインを共変量として含めた。患者が救済治療を受けた後又は治験薬投与を中止した後に収集した測定値は本解析には含めなかった。解析の主要な時点については、当該時点前に中止又は救済治療を受ける患者割合が最小限となるように選択した。

mTSS のベースラインからの変化量は、rank ANCOVA (両側) を用いて解析し、ベースライン、生物学的製剤による治療歴の有無、及び地域について調整した。欠測した mTSS 又は救済治療施行後の

mTSS を補完するために、線形補完法を使用した。なお、mTSS については EFC11072 試験パート B のみで評価した。

主要解析結果の頑健性を裏付けるために、ベースライン後の欠測データに対して他の取り扱いにより、感度分析を実施した。また、第 III 相の両試験では、上述したように、更に、徴候及び症状、身体機能、構造的損傷の進行、及び健康関連 QOL に対するサリルマブの影響を評価するための副次評価項目を設定した。多重性を調整し全体の第 1 種の過誤確率を 5% にコントロールするために、主要評価項目及び事前に規定した副次評価項目について、用法・用量ごとに $\alpha = 0.025$ として階層検定手順による検定を実施した。

4.2.3 海外試験（単剤投与：EFC14092 試験）

EFC14092 試験は 2 パートから構成される試験である。パート 1 は、24 週間投与のランダム化、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー試験であり、MTX の継続投与に不耐であったか、不適切と判断された患者、又は MTX を 12 週間以上継続投与したが効果不十分と判断された患者を登録した。本試験のパート 1 では、サリルマブ又はアダリムマブを単剤投与した。パート 2 は非盲検継続試験であり、すべての患者にサリルマブを単剤投与した。パート 1 は終了し、パート 2 を実施中である。試験期間中、DMARDs の併用を禁止した。

主要評価項目は DAS28-ESR のベースラインからの変化とした。副次評価項目は DAS28-ESR 寛解、ACR20/50/70 改善率、HAQ-DI スコアのベースラインからの変化及び患者報告アウトカム（36-Item Short-Form Health Survey [SF-36] 及び functional assessment for chronic illness therapy [FACIT] -倦怠感）であり、DAS-28ESR 寛解から順に階層的検定を実施した。評価時点は、すべて Week 24 とした。

本試験では、盲検下でサリルマブ 200 mg q2w 又はアダリムマブ 40 mg q2w を皮下投与した。アダリムマブは、欧州で承認されている添付文書に合わせて、2 週に 1 回投与から週 1 回投与に変更可能とした。アダリムマブの増量は、効果不十分（腫脹関節数又は圧痛関節数のベースラインからの改善率が連続 2 回の来院時に 20% 以下と定義）と判定された場合に Week 16 から可能とした。

各治験薬と外観上識別不能なプラセボを使用するダブルダミー法により盲検性を維持した。ランダム化には、コンピュータ化された中央の音声自動応答システムを用いた。

有効性解析は ITT 集団を対象に実施した。主要評価項目である DAS28-ESR のベースラインからの変化は MMRM 法を用いて解析した。この解析では、患者内誤差について無構造共分散構造を仮定した制限付き最尤法に基づくものとした。本モデルには、投与群、来院日、来院日と投与群の交互作用、及び地域を固定効果とし、ベースラインの DAS28-ESR を連続した共変量として含めた。患者がアダリムマブ（又はアダリムマブと外観上識別不能なプラセボ）を増量した後に収集したデータは主要解析に含めたが、投与を中止した後に収集したデータは主要解析には含めなかった。

感度分析及び全体の第 1 種の過誤確率を制御するための多重性の調整は、プラセボ対照試験で説明したのと同じ手法で行った。プラセボ対照試験の重要な有効性評価項目に記載したとおり、事前に統計的検定の階層（DAS28-ESR 寛解を含む）を設定し、統計学的有意性が示されなかった評価項目よ

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

り上位に位置する項目のみを統計学的有意差ありと判断した。その他の検定の p 値は名目上の p 値として示した。

4.3 臨床試験プログラムの全地域への適用性

海外臨床試験は全世界で 40 を超える国で実施された。

4.4 海外臨床試験データの外挿

海外臨床試験データの日本人への外挿の可否を評価するにあたり日本人および外国人における民族的要因の検討を行い、サリルマブは内因性民族的要因の影響を受けにくいこと、また RA 患者においては外因性民族的要因に差が見られないことを確認した。PK に関しては、日本人におけるサリルマブの血中濃度が外国人に比べやや高かったが、これは人種差によるものではなく、体重差によるものと考えられた。ブリッジング成立条件として設定した、国内ブリッジング試験（EFC14059 試験）の主要評価項目である Week 24 の ACR20 改善率において、海外ブリッジング対象試験（EFC11072 試験パート B）と同様に、サリルマブの 2 用量ともにプラセボに対する優越性が検証された。また、両試験において、本剤 150 mg および 200 mg の安全性の結果に大きな違いは見られなかった。以上から、当該海外臨床試験データを日本人に外挿することが可能であると判断した。

ブリッジング試験（EFC14059 試験）のデザインについては、医薬品医療機器総合機構と協議し、合意されている。国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び海外第Ⅲ相ブリッジング対象試験（EFC11072 試験パート B）の概要を表 3 に示す。

表 3 -国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B）の概要

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 EFC14059 試験	海外第Ⅲ相試験 EFC11072 試験パート B
試験の目的	MTX 治療に効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブ 150 mg 及び 200 mg q2w 投与によって Week 24 における RA の徴候及び症状が軽減することを示す。	MTX 併用下でサリルマブの Week 24 での RA の徴候及び症状が軽減、Week 16 での身体機能の改善、Week 52 での関節の構造的損傷の防止効果を示す。
試験方法	多施設共同、52 週間、ランダム化、二重盲検、並行群間、24 週間プラセボ対照期間の試験	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、52 週間プラセボ対照期間の試験
対象患者	MTX に効果不十分な中等度～重度の活動性 RA 患者	MTX に効果不十分な中等度～重度の活動性 RA 患者
主要な選択基準	ACR/EULAR 診断基準（2010 年）に基づき RA と診断されており、罹病期間が 3 ヶ月以上である患者 ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラス I～	ACR 診断基準（1987 年）に基づき、RA と診断されており、罹病期間が 3 ヶ月以上である患者 ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラス I～

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

	<p>III の患者</p> <p>ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX（6~16 mg/week）で継続治療されている患者</p> <p>下記によって定義される中等度～重度の活動性 RA 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> - スクリーニング来院時に圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上 - スクリーニング来院時に hs-CRP 濃度が 6 mg/L 以上 	<p>III の患者</p> <p>ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX（6~25 mg/week の範囲で各国の承認用量に従う）で継続治療されている患者</p> <p>下記によって定義される中等度～重度の活動性 RA 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> - スクリーニング来院時に圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上 - スクリーニング来院時に hs-CRP 濃度が 6 mg/L 超 - 治験薬投与前に少なくとも 1 以上の骨びらん（X 線画像） - スクリーニング時の臨床検査時に抗 CCP 抗体が陽性又は RF が陽性
主要な除外基準	<p>年齢が 20 歳未満又は 75 歳を超える患者</p> <p>MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) の投与を受け、スクリーニング前に十分な休薬期間 (DMARD の種類による) を経過していない患者</p> <p>過去に腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤又は他の生物学的製剤が無効であった患者</p> <p>現在までに RA 治療のため生物学的製剤の投与を受けており、スクリーニング前に十分な休薬期間 (DMARD の種類による) を経過していない患者</p>	<p>年齢が 18 歳未満又は 75 歳を超える患者</p> <p>MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) の投与を受け、スクリーニング前に十分な休薬期間 (DMARD の種類による) を経過していない患者</p> <p>過去に腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤又は他の生物学的製剤が無効であった患者</p> <p>ランダム化前の 3 カ月以内に腫瘍壊死因子 (TNF) 拮抗薬又は他の生物学的製剤の治療歴のある患者</p>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験薬：サリルマブ 150 mg、200 mg ● 対照薬：プラセボ <p>2 週に 1 回皮下注射</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験薬：サリルマブ 150 mg、200 mg ● 対照薬：プラセボ <p>2 週に 1 回皮下注射</p>
試験期間	52 週 (24 週までの二重盲検、プラセボ対照期間、及び 52 週までの実薬投与期間)	52 週 (52 週までの二重盲検、プラセボ対照期間)
主要評価項目	ACR20 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善	<p>ACR20 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善</p> <p>HAQ-DI を指標とする Week 16 でのベースラインからの身体機能の改善</p> <p>mTSS を指標とする Week 52 でのベースラインか</p>

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

		らの関節の構造的損傷の防止
重要な副次評価項目	なし	52週間を通しての著明な臨床的反応（ACR70達成後、24週間連続でそれを維持した場合と定義）
RAの徴候及び症状の改善	ACR20、ACR50、ACR70改善率 ACRコアセットのベースラインからの変化量	ACR20、ACR50、ACR70改善率 ACRコアセットのベースラインからの変化量
疾患活動性	DAS28-CRP、SDAI、CDAIのベースラインからの変化量	DAS28-CRP、SDAI、CDAIのベースラインからの変化量
臨床的寛解	DAS28-CRP (<2.6)、SDAI (≤3.3)、CDAI (≤2.8)での寛解率	DAS28-CRP (<2.6)、SDAI (≤3.3)、CDAI (≤2.8)での寛解率
身体機能	HAQ-DIのベースラインからの変化量 HAQ-DI反応率 (≤-0.22及び-0.3)	HAQ-DIのベースラインからの変化量 HAQ-DI反応率 (≤-0.22及び-0.3)
患者報告	なし	SF-36、SF-36 PCS、SF-36 MCS FACIT-倦怠感スケール 睡眠 Visual Analogue Scale (VAS) 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票
関節の構造的損傷の防止	なし	びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化 びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアに基づくX線学的な関節の構造的損傷の進行抑制
症例数の設定	EFC11072試験パートBのACR20改善率を基に症例数の設定を行った。	mTSSのベースラインからの変化量を基に症例数の設定を行った。
解析対象集団	ランダム化集団のうち治験薬が1回以上投与され有効性が評価可能なmITT集団を対象とし、ランダム化された投与群に従い解析した。	ITT集団を対象としランダム化された投与群に従い解析した。

4.5 有効性の結果

4.5.1 国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）

4.5.1.1 患者内訳及びベースライン特性

国内試験（EFC14059 試験）

EFC14059 試験において、患者の 85%以上が 24 週間の投与期間を完了した。プラセボ群の患者 50%以上が Week 24 前に、救済治療としてサリルマブ 200 mg q2w 群の投与を受けた。サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の患者で救済治療を受けた患者の割合は、それぞれ 7.4% 及び 10.0% であった。各群において、最も多く認められた治験の中止理由は有害事象であり、サリルマブ 2 用量群とプラセボ群の間で違いは見られなかった。

年齢の中央値は 55 歳から 57 歳の範囲内であり、患者の多くが 65 歳未満 (78.2%) で、女性 (77.8%) であった。これらは日本人 RA 患者の人口統計学特性と一貫していた。ベースラインでの体重の平均値は 56.6 kg であった。ベースラインにおける 65 歳以上の患者の割合は、サリルマブ 200 mg q2w 群 (27.5%) で高かったが、その他の人口統計学的特性に投与群間で偏りは見られなかった。

ベースラインの疾患特性についても、投与群間で大きな偏りは見られなかった。RA の罹患期間の平均値の範囲はプラセボ群 4.53 年からサリルマブ 200 mg q2w 群の 6.16 年であった。患者の多く (86% 以上) が軽度から中等度の機能障害 (ACR 機能分類 II 又は III) を有していた。患者の多く (70% 以上) が前治療として生物学的性製剤を使用していなかった。ベースラインにおいて、各投与群の患者はいずれの投与群も高い疾患活動性を示しており、ベースラインでの DAS28-CRP の平均値は 5.1 を超えていた。MTX 投与量の平均値及び中央値は 10 mg/週であり、診療現場での使用実態と一貫していた。

国内試験（LTS13618 試験）

治験に組み入れられた併用療法層 30 名及び単剤療法層 61 名の患者のうち、Week 24 までに試験を早期に中止した患者は、併用療法層 6 名 (20.0%) 及び単剤療法層 3 名 (4.9%) であった。EFC14059 試験と同様、治験の中止理由は有害事象 (7 名 [7.7%]) であった。ベースラインでの患者の人口統計学的特性については、65 歳以上の患者の割合が、併用療法層ではサリルマブ 150 mg q2w 群 (26.7%) に比べサリルマブ 200 mg q2w 群 (53.3%) で多く、単剤療法層ではサリルマブ 150 mg q2w 群 (33.3%) に比べサリルマブ 200 mg q2w 群 (12.9%) で少なかった。それ以外は、併用療法層及び単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群で大きな偏りは見られなかった。

RA の罹患期間の中央値は併用療法層 5.76 年及び単剤療法層 5.69 年であり、患者の多く (併用療法層 83.3%及び単剤療法層 63.9%) が ACR 機能分類のクラス II であった。併用療法層及び単剤療法層の患者の多くが生物学的製剤を前治療として使用していなかった。ベースラインの DAS28-CRP の平均値は併用療法層 4.80 及び単剤療法層 5.06 であり、EFC14059 試験の患者に比べ LTS13618 試験の患者

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

は疾患活動性が低かった。併用療法層において、多く使用されていた DMARDs はスルファサラジン、ブシラミン及びイグマチモドであった。

4.5.1.2 RA の徴候及び症状

国内試験（EFC14059 試験）

主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 67.9%、サリルマブ 200 mg q2w 群で 57.5%、プラセボ群で 14.8%であり、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で有意差が示された ($p < 0.0001$ 、表 4)。これにより、ブリッジング戦略に基づき海外データを外挿することは可能と判断された。また、感度分析の結果は主要解析と一貫しており、本結果の頑健性が示された。ACR20 改善率は、Week 2 から Week 12 にかけて、来院毎に急速な上昇が見られた。プラセボ群と比較したときの ACR20 改善率は、サリルマブ 2 用量群で治験薬投与期間を通して持続していた。

ACR50 及び ACR70 改善率について、Week 12 でのサリルマブ 150 mg q2w 群の ACR70 を除き、Week 12 及び Week 24 のいずれの時点においても、サリルマブ 2 用量群でプラセボ群と比較して高い有効性が示された。

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618 試験では、ACR20/50/70 改善率において、併用療法層及び単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群のすべての投与群で RA の徴候及び症状のベースラインからの改善が認められた（表 5）。プラセボ対照試験ではないものの、数値的には EFC14059 試験でのサリルマブの各用量群の ACR 改善率と同程度であった。

4.5.1.3 疾患活動性スコア

国内試験（EFC14059 試験）

Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で大きな低下が認められた（プラセボ群に対する最小二乗平均値の差：サリルマブ 150 mg q2w 群 -1.820、サリルマブ 200 mg q2w 群 -1.717、いずれも $p < 0.0001$ ）。サリルマブ 2 用量群では、プラセボと比較し Week 2 から DAS28-CRP の改善が示され、この改善は治験薬投与期間を通して持続した。さらに、DAS28-CRP スコアが 2.6 未満の寛解基準に達した患者の割合は、Week 12 及び Week 24 においてサリルマブ 2 用量群でプラセボ群を大きく上回った（プラセボ群に対していずれも $p < 0.0001$ ）。

SDAI スコア 3.3 以下の寛解基準に達した患者の割合は、Week 24 でプラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で高かった。サリルマブ 200 mg q2w 群では、Week 12 及び Week 24 でプラセボ群に対し高い有効性が示された（プラセボ群に対する p 値：Week 12 で 0.0063、Week 24 で 0.0043）。しかし、サリルマブ 150 mg q2w 群では、プラセボ群に対し顕著な効果は示されなかった（プラセボ群に対する p 値：Week 12 で 0.1537、Week 24 で 0.1104）。

CDAI スコア 2.8 以下の寛解基準に達した患者の割合は、Week 24 でプラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で高かった。サリルマブ 200 mg q2w 群では、Week 12 及び Week 24 でプラセボ群に対し高い有

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

効性が示された（プラセボ群に対する p 値：Week 12 で 0.0231、Week 24 で 0.0147）。しかし、サリルマブ 150 mg q2w 群では、プラセボ群に対し顕著な効果は示されなかった（プラセボ群に対する p 値：Week 12 で 0.3088、Week 24 で 0.1104）。

国内試験（LTS13618 試験）

Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、併用療法層及び単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群のすべての投与群において顕著な改善が認められた。DAS28-CRP の低下の程度は、併用療法層及び単剤療法層の効果は同程度であり、EFC14059 試験のサリルマブの各用量群で見られた値と同程度であった。

4.5.1.4 身体機能

身体機能は、RA で標準化された質問票である HAQ-DI を用い評価した。HAQ-DI は、以下の 8 つの分類；衣服着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、とどく範囲、握力、家事や雑用などの活動を患者が実行可能であるか否かを評価した。ベースラインと比較したときの HAQ-DI の 0.3 以上の低下を臨床的に意味のある身体機能の改善とする。

国内試験（EFC14059 試験）

Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対してサリルマブ 2 用量群で有効性が認められた（プラセボに対する最小二乗平均値の差：サリルマブ 150 mg q2w 群 -0.329、200 mg q2w 群 -0.364、いずれも $p < 0.0001$ ）。Week 12 で HAQ-DI が 0.3 以上改善した患者の割合は、プラセボ群に比較してサリルマブ 2 用量群の方が顕著に高かった（プラセボ群に対する p 値：サリルマブ 150 mg q2w 群で 0.0010、サリルマブ 200 mg q2w 群で 0.0016）。

国内試験（LTS13618 試験）

HAQ-DI のベースラインからの平均変化量について、併用療法層及び単剤療法層のサリルマブ 2 用量群において、ベースラインからの改善が見られた。Week 24 において、各投与群の患者の 40% 以上で HAQ-DI の 0.3 以上の臨床的に意味のある身体機能の改善が見られた。

4.5.1.5 国内試験の結論

国内 EFC14059 試験（ブリッジング試験）の主要評価項目である Week 24 の ACR20 改善率において、海外 EFC11072 試験パート B（ブリッジング対象試験）と同様に、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の 2 用量ともにプラセボに対する優越性が検証されたことから、海外データを外挿することは可能と判断された。

プラセボ対照試験である EFC14059 試験の結果から、日本人 RA 患者において、RA の徴候及び症状の改善（ACR20/50/70 改善率）、疾患活動性の低下（DAS28-CRP、SDAI、CDAI）又は身体機能の改善（HAQ-DI）を評価指標とした有効性が、MTX 併用下でのサリルマブ 200 mg q2w 及びサリルマブ

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

150mg q2w 投与で認められた。ACR 改善率やベースラインからの疾患活動性の低下の結果は、サリルマブ 200 mg q2w 群及びサリルマブ 150 mg q2w 群で同程度であったが、より達成が困難な評価項目である DAS28-CRP で 2.6 未満、SDAI で 3.3 以下及び CDAI で 2.8 以下の基準に基づく臨床的寛解に至った患者の割合は、サリルマブ 200 mg q2w 群の効果が一貫してサリルマブ 150 mg q2w 群よりも高かった。日本人 RA 患者において、MTX 併用下でサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与した時と、サリルマブの各用量を単剤投与又は DMARDs 併用下投与した時で、認められた有効性プロファイルの違いは見られなかった。

表 4 - 主要評価項目及び主な探索的評価項目の結果の要約 - mITT 集団 (EFC14059 試験)

	Placeb + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Primary Endpoint			
ACR20 responders at Week 24	12 (14.8%)	55 (67.9%)	46 (57.5%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	12.185 (5.583 , 26.594)	7.227 (3.446 , 15.158)
P-value vs placebo ^b	-	< 0.0001	< 0.0001
Exploratory Endpoints			
ACR50 responders at Week 24	8 (9.9%)	35 (43.2%)	31 (38.8%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	6.979 (2.950 , 16.507)	5.497 (2.364 , 12.780)
P-value vs placebo ^b	-	< 0.0001	< 0.0001
ACR70 responders at Week 24	3 (3.7%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	5.732 (1.600 , 20.529)	4.816 (1.295 , 17.914)
P-value vs placebo ^b	-	0.0033	0.0120
Change from baseline in DAS28-CRP at Week 24			
Change Mean (SD)	-1.53 (1.22)	-2.83 (1.04)	-2.79 (1.05)
LS mean (SE) ^c	-0.85 (0.160)	-2.67 (0.131)	-2.56 (0.135)
LS mean diff, 95% CI ^c	-	-1.820 (-2.226 , -1.414)	-1.717 (-2.127 , -1.307)
P-value vs placebo ^c	-	< 0.0001	< 0.0001
DAS28-CRP remission at Week 24	6 (7.4%)	29 (35.8%)	32 (40.0%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	7.002 (2.699 , 18.161)	8.052 (3.175 , 20.419)
P-value vs placebo ^b	-	< 0.0001	< 0.0001
SDAI (<= 3.3) remission at Week 24	1 (1.2%)	5 (6.2%)	10 (12.5%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	5.083 (0.576 , 44.871)	12.167 (1.479 , 100.074)
P-value vs placebo ^b	-	0.1104	0.0043

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

	Placeb + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
CDAI (<= 2.8) remission at Week 24	1 (1.2%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)
OR, 95% CI vs placebo ^a	-	5.083 (0.576, 44.871)	9.077 (1.106 , 74.506)
P-value vs placebo ^b	-	0.1104	0.0147
Change from baseline in HAQ DI at Week 16			
Change Mean (SD)	-0.18 (0.35)	-0.44 (0.47)	-0.47 (0.51)
LS mean (SE) ^c	-0.14 (0.050)	-0.43 (0.050)	-0.46 (0.051)
LS mean diff, 95% CI ^c	-	-0.291 (-0.429 , -0.152)	-0.320 (-0.460 , -0.180)
P-value vs placebo ^c	-	< 0.0001	< 0.0001

ACR=American College of Rheumatology; CI= confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MMRM=mixed model for repeated measures; MTX=methotrexate; OR=Odds ratio; SD=standard deviation

^a Mantel-Haenszel estimate

^b CMH test stratified by prior biologic use (Yes, No) and weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg)

^c MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction

Sources:

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:18)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr50_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr50_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:16)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr70_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr70_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:18)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_das28_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_das28_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:16)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_das28_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_das28_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_sdai_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sdai_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_cdai_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_cdai_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_haq_w16_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_haq_w16_m_t_x.rtf (25AUG2016 - 8:47)

表 5 - 主な評価項目の結果要約 - mITT 集団 (LTS13618 試験)

n (%)	Sarilumab			
	150 mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)
Responders at Week 24				
ACR20	22 (73.3%)	20 (64.5%)	12 (80.0%)	11 (73.3%)
ACR50	14 (46.7%)	14 (45.2%)	10 (66.7%)	8 (53.3%)
ACR70	9 (30.0%)	8 (25.8%)	6 (40.0%)	5 (33.3%)
Change from baseline in DAS28-CRP at Week 24				
Change Mean (SD)	-2.54 (1.18)	-2.40 (1.23)	-2.63 (1.03)	-2.47 (1.14)
Change from baseline in HAQ DI at Week 12				
Change Mean (SD)	-0.34 (0.56)	-0.26 (0.29)	-0.44 (0.30)	-0.28 (0.38)

Sources: PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:28)
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:28)
 PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr50_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr50_m_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 7:03)
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr50_m_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 7:03)
 PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr70_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr70_m_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 7:05)
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr70_m_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 7:04)
 PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_das28_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_m_t_comb_x.rtf (26APR2016 - 7:07)
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_m_t_mono_x.rtf (26APR2016 - 7:07)
 PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_haq_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_haq_m_t_comb_x.rtf (26APR2016 - 7:06)
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_haq_m_t_mono_x.rtf (26APR2016 - 7:06)

表 6 - Week 12 及び Week 24 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - mITT 集団
（EFC14059 試験）

HAQ-DI (≥ 0.3) at week 12 n (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
Week 12			
Responders (number ([%])	19 (23.5%)	39 (48.1%)	38 (47.5%)
OR, CI vs placebo ^a	-	3.030 (1.545, 5.942)	2.971 (1.502, 5.876)
P-value vs placebo ^b	-	0.0010	0.0016
Week 24			
Responders (number ([%])	10 (12.3%)	39 (48.1%)	39 (48.8%)
OR, CI vs placebo ^a	-	6.782 (3.038, 15.141)	6.882 (3.068, 15.437)
P-value vs placebo ^b	-	< 0.0001	< 0.0001

OR: Odds ratio. HAQ-DI responder is defined as ≥ 0.3 units improvement in the change from baseline in HAQ-DI. Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 12 / week 24.

Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.

^a Mantel-Haenszel estimate

^b CMH test stratified by prior biologic use (Yes, No) and weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg)

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_haq03_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_haq03_w12_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:50)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_haq03_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_haq03_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

4.5.2 海外試験（DMARDs 併用：EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）

4.5.2.1 患者内訳及びベースライン特性

海外第 III 相試験の有効性解析対象集団には、MTX が効果不十分であった 1197 名（EFC11072 試験パート B）及び少なくとも 1 剤の TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった 546 名（EFC10832 試験）の RA 患者が含まれている。

プラセボ群ではサリルマブ群よりも救済治療を受けた患者が多かったため、試験を完了した患者はサリルマブ群の方がプラセボ群よりも多かった。両試験で、プラセボ群及びサリルマブの各群において最も多く報告された投与中止理由は有害事象の発現であり、サリルマブ群の方が有害事象により治療薬の投与を中止した患者の割合が高かった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

第 III 相プラセボ対照試験での患者の大半は、白人（68%～87%）、女性（78%～86%）であり、平均年齢は 50～54 歳であった。

ベースラインの疾患特性は各試験内で偏りは見られなかった。両試験でランダム化した患者は、中等度から重度の活動性 RA に罹患しており、CRP（平均値 20～31 mg/L）、圧痛関節数（平均値 26～30）、及び腫脹関節数（平均値 16～21）はともに高い値を示した。ACR 機能分類（多くの患者がクラス II 以上）及び HAQ-DI スコア（平均値 1.61～1.82）の両指標とも、活動の制限及び身体障害を示していた。EFC10832 試験の患者は EFC11072 試験の患者よりも罹病期間の平均値が長く、疾患はより重度であった。これは、EFC10832 試験の患者は既に 1 剤以上の TNF- α 阻害薬が効果不十分であったことから予想し得ることであった。

試験対象集団のベースライン特性及び疾患特性は、対象とする集団である中等度から重度の活動性 RA に罹患した患者での特性を表していた。

4.5.2.2 RA の徴候及び症状

両試験ともに、サリルマブ 200 mg q2w 群又は 150 mg q2w 群での Week 12 及び Week 24 における ACR20、ACR50、及び ACR70 改善率は、プラセボ群に比較して有意に高かった（表 7）。MTX が効果不十分であった患者、及び少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者で、ACR20/50/70 を指標とした臨床上的効果は同程度であった。EFC11072 試験パート B での Week 52 において、ACR70 を達成した患者割合について、プラセボ群（9.0%）と、サリルマブ 200 mg q2w 群（26.8%）及び 150 mg q2w 群（24.8%）の両群の間に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ ）（表 7）。

EFC11072 試験パート B での主要な副次評価項目である著明な臨床的反応（ACR70 が 24 週間継続して達成されていることと定義）を達成した患者の割合は、プラセボ群に比較してサリルマブ群で顕著に高かった（ $p < 0.0001$ ）。

サリルマブ 200 mg q2w 群での ACR 改善率は 150 mg q2w 群よりも全体的に高かった。特に治験薬投与開始初期での差が大きく、Week 12 における ACR20 の 2 用量の群間差は 10%以上であった（表 7）。EFC11072 試験パート B では、ACR20 改善率について、プラセボ群に対する優越性が治験薬投与後 Week 2 から既に見られており、この差は Week 52 まで持続した（図 3）。また、EFC10832 試験においても同様な傾向が Week 24 まで確認されている（図 4）。

表 8 に示すように、サリルマブ群では ACR コアセットにおいて、一貫した効果が認められた。サリルマブ投与による ACR コアセットにおける臨床的に意味のある改善は、両試験の継続期間でも見られており、改善の程度はおおむねサリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群よりも良好であった。

表 7 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

Proportion of patients	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 12						
ACR20	34.7%	54.0%	64.9%	37.6%	54.1%	62.5%
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		2.219 (1.668, 2.952)	3.504 (2.616, 4.693)		2.019 (1.314, 3.102)	2.964 (1.909, 4.602)
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001		0.0013	<0.0001
ACR50	12.3%	26.5%	36.3%	13.3%	30.4%	33.2%
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		2.586 (1.780, 3.756)	4.124 (2.867, 5.934)		3.105 (1.777, 5.426)	3.590 (2.067, 6.236)
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
ACR70	4.0%	11.0%	17.5%	2.2%	13.8%	14.7%
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		2.953 (1.638, 5.326)	5.106 (2.908, 8.964)		7.556 (2.526, 22.602)	8.090 (2.730, 23.972)
p-value vs placebo ^b		0.0002	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Week 24						
ACR20	33.4%	58.0%	66.4%	33.7%	55.8%	60.9%
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		2.773 (2.077, 3.703)	3.975 (2.957, 5.344)		2.711 (1.730, 4.247)	3.284 (2.108, 5.115)
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
ACR50	16.6%	37.0%	45.6%	18.2%	37.0%	40.8%
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		2.966 (2.125, 4.140)	4.269 (3.064, 5.948)		2.958 (1.764, 4.959)	3.374 (2.045, 5.566)
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

Proportion of patients	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
ACR70	7.3%	19.8%	24.8%	7.2%	19.9%	16.3%
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		3.174 (2.016, 4.996)	4.280 (2.743, 6.678)		3.607 (1.774, 7.332)	2.653 (1.308, 5.383)
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001		0.0002	0.0056
Week 52						
ACR20	31.7%	53.5%	58.6%	NA	NA	NA
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		2.487 (1.863, 3.320)	3.086 (2.305, 4.131)			
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001			
ACR50	18.1%	40.0%	42.9%	NA	NA	NA
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		3.023 (2.185, 4.183)	3.377 (2.446, 4.663)			
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001			
ACR70	9.0%	24.8%	26.8%	NA	NA	NA
Odds ratio (95% CI) vs placebo ^a		3.323 (2.200, 5.020)	3.691 (2.453, 5.554)			
p-value vs placebo ^b		<0.0001	<0.0001			

CI = confidence interval; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; NA = not available; MTX = methotrexate

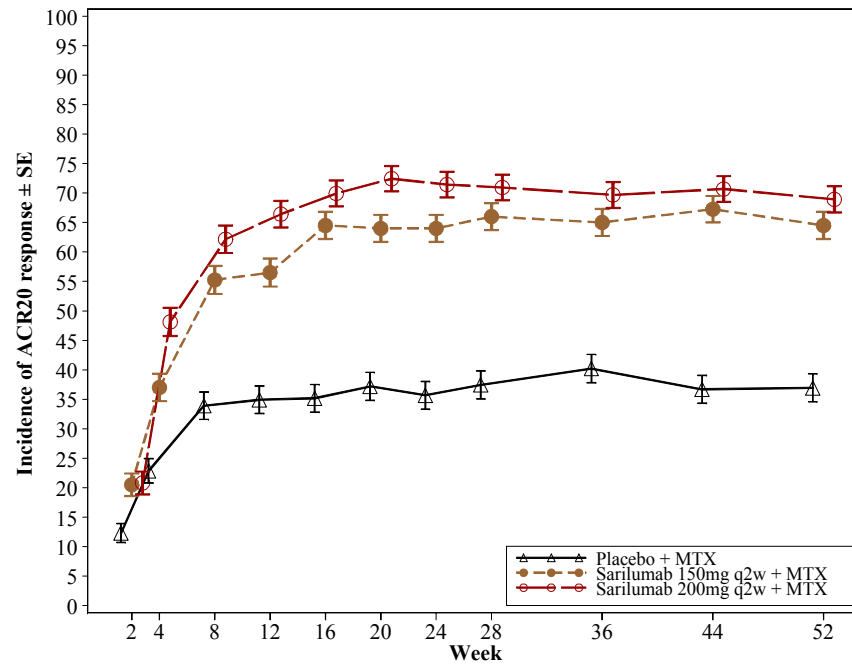
Source: 5.3.5.1 Study EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.1.3], [16.2.6.1.7.4], and [16.2.6.1.8.4]; Study EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.3], [16.2.6.3.4], and [16.2.6.4.4]

^a Mantel-Haenszel estimate.

^b Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by prior biologic use (EFC11072)/number of previous anti-TNFs (EFC10832) and region.

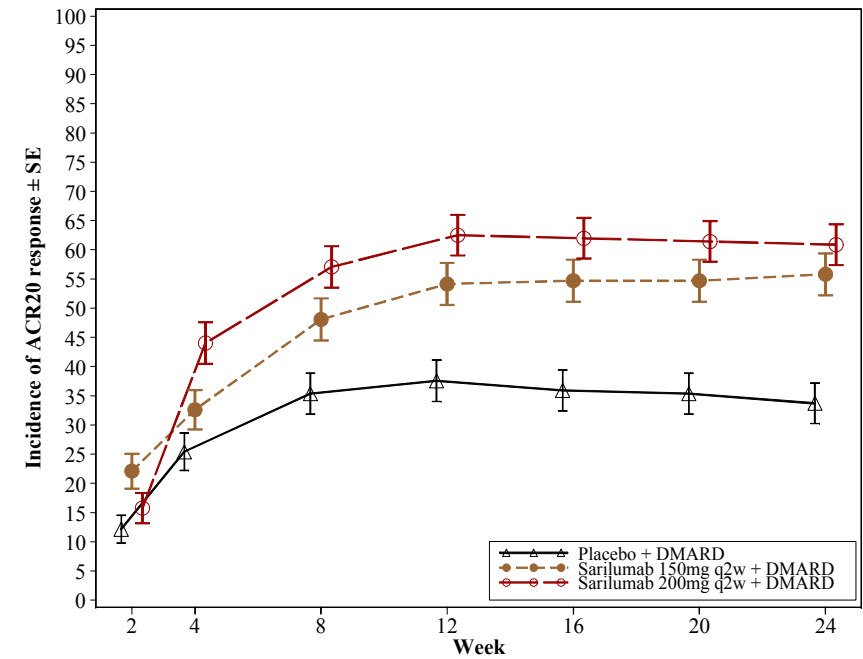
2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

図 3 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団 (EFC11072 試験パート B、コホート 2)



PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/eff_resp_acr20se_label_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20se_label_i_g_c2_i.rtf (26APR2016 - 19:10)

図 4 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団 (EFC10832)



PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC10832/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_byvis_label_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_byvis_label_i_g_i.rtf (26APR2016 - 19:21)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 8 - Week 24 での ACR コアセットのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

Component (mean)	EFC11072 Part B, Cohort 2						EFC10832					
	Placebo + MTX (N=398)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)		Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
Tender Joints (0-68)												
Mean (SD)	26.80(13.98)	12.42 (13.09)	26.96(14.45)	7.70 (9.38)	26.21(14.28)	7.21 (10.11)	28.08 (13.39)	10.90 (11.13)	25.79 (14.06)	8.49 (9.58)	28.67 (14.66)	8.09 (9.30)
Mean change from baseline		-14.38(13.86)		-19.25 (14.33)		-19.00 (13.51)		-17.18 (13.77)		-17.30 (11.27)		-20.58(14.32)
LS mean difference vs placebo (95% CI) ^a				-6.814 (-8.637,-4.991)		-7.301 (-9.120,-5.482)				-3.893 (-6.691,-1.094)		-6.404 (-9.171,-3.637)
p-value vs placebo ^b				<0.0001		<0.0001				0.0065		<0.0001
Swollen Joints (0-66)												
Mean (SD)	15.96 (8.47)	7.26 (8.08)	16.41 (8.90)	4.57 (6.55)	16.95 (9.62)	4.53 (7.31)	19.01 (10.21)	6.89 (7.61)	18.52 (10.18)	5.48 (6.75)	18.86 (11.06)	4.83 (6.03)
Mean change from baseline		-8.70 (9.65)		-11.84 (8.45)		-12.43 (9.29)		-12.12 (9.65)		-13.04 (8.13)		-14.03(10.62)
LS mean difference placebo (95% CI) ^a				-3.954 (-5.138,-2.770)		-4.642 (-5.822,-3.461)				-3.370 (-5.256,-1.484)		-3.753 (-5.618,-1.887)
p-value vs placebo ^b				<0.0001		<0.0001				0.0005		<0.0001

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

Component (mean)	EFC11072 Part B, Cohort 2						EFC10832					
	Placebo + MTX (N=398)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)		Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
Pain VAS (0-100 mm)												
Mean (SD)	62.12 (20.29)	42.69 (25.12)	64.23 (21.79)	33.48 (24.00)	65.72 (21.34)	31.36 (24.48)	68.96 (17.69)	41.31 (26.80)	69.32 (19.13)	33.04 (22.47)	74.76 (18.95)	35.16 (23.28)
Mean change from baseline		-19.43 (27.64)		-30.75 (27.25)		-34.35 (26.01)		-27.65(26.98)		-36.28(26.99)		-39.60(25.34)
LS mean difference vs placebo (95% CI) ^a				-13.080 (-16.846,-9.314)		-16.435 (-20.190,-12.680)				-10.632 (-16.492,-4.772)		-12.379 (-18.186,-6.573)
p-value vs placebo ^b				<0.0001		<0.0001				0.0004		<0.0001
Physician global VAS (0-100 mm)												
Mean (SD)	62.58 (16.87)	30.54 (22.81)	62.72(17.24)	22.03 (18.17)	62.88(17.56)	20.22 (19.40)	68.37(15.16)	28.93 (21.78)	66.91(13.75)	21.83 (17.91)	68.11(16.00)	20.03 (16.12)
Mean change from baseline		-32.04(24.55)		-40.69 (22.39)		-42.65 (20.87)		-39.44(23.09)		-45.09 (19.41)		-48.08 (21.12)
LS mean difference vs placebo (95% CI) ^a				-12.963 (-16.226,-9.699)		-15.698 (-18.950,-12.447)				-12.099 (-16.789,-7.408)		-14.673 (-19.306,-10.039)
p-value vs placebo ^b				<0.0001		<0.0001				<0.0001		<0.0001

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

Component (mean)	EFC11072 Part B, Cohort 2						EFC10832					
	Placebo + MTX (N=398)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)		Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
Patient global VAS (0-100 mm)												
Mean (SD)	61.85(20.39)	42.29 (24.63)	63.32(21.10)	32.91 (23.02)	65.45(20.53)	30.38 (23.41)	68.32(17.08)	40.26 (25.34)	65.97(17.07)	32.09 (21.93)	71.62(17.48)	34.26 (22.03)
Mean change from baseline		-19.55 (26.53)		-30.41 (26.42)		-35.07 (25.59)		-28.06(26.18)		-33.88(26.74)		-37.36 (25.00)
LS mean difference vs placebo (95% CI) ^a				-12.525 (-16.136,-8.914)		-17.174 (-20.777,-13.571)				-9.825 (-15.530,-4.121)		-11.516 (-17.159,-5.872)
p-value vs placebo ^b				<0.0001		<0.0001				0.0008		<0.0001
HAQ-DI (0-3)												
Mean (SD)	1.60 (0.67)	1.17 (0.65)	1.60 (0.63)	0.99 (0.65)	1.70 (0.65)	1.05 (0.73)	1.76 (0.63)	1.25 (0.73)	1.66 (0.62)	1.05 (0.64)	1.83 (0.64)	1.14 (0.74)
Mean change from baseline		-0.43 (0.61)		-0.62 (0.58)		-0.64 (0.64)		-0.52 (0.62)		-0.60 (0.64)		-0.69 (0.66)
LS mean difference vs placebo (95% CI) ^a				-0.241 (-0.326,-0.156)		-0.252 (-0.336,-0.167)				-0.183 (-0.318,-0.048)		-0.242 (-0.376,-0.109)
p-value vs placebo ^b				<0.0001		<0.0001				0.0078		0.0004

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

Component (mean)	EFC11072 Part B, Cohort 2						EFC10832					
	Placebo + MTX (N=398)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)		Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
CRP												
Mean (SD)	17.40 (16.59)	17.26 (22.31)	22.49 (22.06)	8.85 (23.46)	21.86 (22.81)	3.82 (14.21)	25.03 (26.78)	19.83 (22.20)	21.86 (19.91)	8.76 (14.86)	32.81 (30.39)	3.74 (8.97)
Mean change from baseline		-0.14(21.52)		-13.63 (29.49)		-18.04 (24.93)		-5.21(25.67)		-13.11(20.35)		-29.06 (31.29)
LS mean difference vs. placebo (95% CI) ^a				-12.538 (-15.863,-9.212)		-16.903 (-20.218,-13.588)				-11.642 (-15.651,-7.634)		-19.673 (-23.636,-15.709)
p-value vs. placebo ^b				<0.0001		<0.0001				<0.0001		<0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DMARD = disease-modifying antirheumatic drugs; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; MTX = methotrexate; Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 24; SD = standard deviation; TNF = tumor necrosis factor, VAS = visual analogic scale.

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.9] to [16.2.6.1.14] and [16.2.6.1.2.7] and EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.5] to [16.2.6.10] and [16.2.6.2.8].

^a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use/number of previous anti TNFs, region, visit, and treatment by visit interaction. All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. Missing measurements are not imputed.

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験において、Week 12 及び Week 24 の DAS28-CRP が、サリルマブ 200 mg q2w 群及び 150 mg q2w 群でプラセボ群に比較して有意に減少した ($p < 0.0001$)。EFC11072 試験パート B では、この改善が Week 52 まで持続した。DAS28-CRP の改善の程度は 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群よりも高かった。

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験において、Week 24 で DAS28 寛解 (DAS28-CRP が 2.6 未満) を達成した患者はプラセボ群に比較してサリルマブ群の方が多く、本効果は EFC11072 試験パート B において Week 52 まで持続した (表 9)。DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者の割合は、両試験で 200 mg q2w 群の方が高かった。両試験において DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者のうち 24.5% ~ 28.7% では、Week 24 において活動性関節が見られなかったことから、疾患活動性は良好にコントロールされていることが示された。EFC11072 試験において DAS28-CRP の改善は Week 52 まで継続しており、200 mg q2w 群の患者の 50.7% については、DAS28-CRP が 2.6 未満でありかつ疾患活動性を有する関節が認められなかった (表 9)。X 線学的な RA の進行は低疾患活動性であった患者においても見られ、最終的には身体障害に至る (13) こともあり、この結果は、関節炎症の残存に関するデータとして意義のあるものと考えられる。

有効性の結果に CRP 濃度が影響する可能性があるが、それが IL-6 のシグナル伝達の抑制のみによってもたらされたものではないことは確認されている。たとえば、CRP 濃度が影響しない臨床反応 (CDAI の改善等) に関する指標においてもプラセボ群に対するサリルマブ群の優越性が示されている。プラセボ群と比較したときの CDAI の改善が両試験の Week 12 で見られており (EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験いずれも $p < 0.0001$)、サリルマブの 2 用量群において治験薬投与期間全体にわたって改善が持続した。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 9 - Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP が 2.6 未満である患者割合及び活動性関節数別の患者の割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 24						
Number of patients (proportion) with DAS28-CRP < 2.6	40 (10.1%)	111 (27.8%)	136 (34.1%)	13 (7.2%)	45 (24.9%)	53 (28.8%)
OR, 95% CI versus placebo ^a		3.551 (2.382, 5.292)	4.690 (3.176, 6.926)		4.622 (2.339, 9.132)	5.801 (2.948, 11.413)
p-value ^b		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Number of responders (proportion) with:						
0 active joints	19 (47.5%)	30 (27.0%)	39 (28.7%)	10 (76.9%)	12 (26.7%)	13 (24.5%)
1 active joint	10 (25.0%)	24 (21.6%)	33 (24.3%)	0	13 (28.9%)	7 (13.2%)
2 active joints	3 (7.5%)	15 (13.5%)	19 (14.0%)	0	6 (13.3%)	9 (17.0%)
≥3 active joints	8 (20.0%)	42 (37.8%)	45 (33.1%)	3 (23.1%)	14 (31.1%)	24 (45.3%)
Week 52						
Number of patients (proportion)	34 (8.5%)	124 (31.0%)	136 (34.1%)	NA	NA	NA
OR, 95% CI versus placebo ^a		4.866 (3.218, 7.357)	5.525 (3.673, 8.310)			
p-value ^b		<0.0001	<0.0001			
Number of responders (proportion) with:						
0 active joints	21 (61.8%)	43 (34.7%)	69 (50.7%)			
1 active joint	8 (23.5%)	27 (21.8%)	17 (12.5%)			
2 active joints	2 (5.9%)	19 (15.3%)	20 (14.7%)			
≥3 active joints	3 (8.8%)	35 (28.2%)	30 (22.1%)			

CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CRP= C-reactive protein; DAS=Disease Activity Scale; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drug; MTX=methotrexate; OR = odds ratio relative to placebo
Source: 2.7.3 (Table 49)

a Mantel-Haenszel estimate.

b CMH test stratified by prior biologic use (EFC11072) / number of previous anti-TNFs (EFC10832) and region.

4.5.2.3 身体機能

HAQ-DIについて、200 mg q2w 群でのベースラインから Week 16（EFC11072 試験パート B）又は Week 12（EFC10832 試験）までの平均変化量は、プラセボ群で報告された平均変化量よりも有意に大きく減少していた（[Module 2.7.3、表 8]、表 10）。150 mg q2w 群においても有意な改善が見られたが、改善の大きさは一貫して 200 mg q2w 群よりも小さかった。臨床的な有効性は、MTX が効果不十分であった患者と少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者間では Week 24 まで類似しており、EFC11072 試験パート B の患者では Week 52 まで改善が持続した。この結果は、プラセボ群では治験薬投与中止や救済治療開始例の増加に伴い効果不十分症例と判定される症例の割合が増えて行く中で、サリルマブ群では身体機能において持続的かつ一貫性のある改善が見られたことを示している。

HAQ-DI が 0.3 以上改善した患者の割合は、EFC11072 試験パート B の Week 12、24、及び 52 並びに EFC10832 試験の Week 12 及び 24 において、プラセボ群に比較してサリルマブ 200 mg q2w 群の方が有意に高かった（EFC11072 試験パート B においては、Week 52 で見られた患者の割合が 2 年まで持続し安定した推移を示していた）。150 mg q2w 群では、EFC11072 試験パート B の Week 24 においてプラセボ群に比較して有意に高かったが、EFC10832 試験では Week 12 においてプラセボ群に対する数値上の差が認められたが、統計学的な差は示されなかった（表 10）。なお、本試験において、HAQ-DI における臨床的に意味のある改善としての閾値を 0.3 以上の改善と設定している。これは、公表された臨床的に意味のある最小変化量（MCID）である 0.22(47) よりも高い値であった。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 10 - Week 12、24 及び 52 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 12						
Responders (number [%])	167 (42.0%)	200 (50.0%)	235 (58.9%)	65 (35.9%)	85 (47.0%)	94 (51.1%)
OR, 95% CI versus placebo ^a		1.397 (1.052, 1.854)	2.001 (1.506, 2.658)		1.614 (1.048, 2.485)	1.926 (1.254, 2.957)
p-value versus placebo ^b		0.0204	<0.0001		0.0297	0.0025
Week 24						
Responders (number [%])	133 (33.4%)	204 (51.0%)	205 (51.4%)	57 (31.5%)	78 (43.1%)	87 (47.3%)
OR, 95% CI versus placebo ^a		2.106 (1.577, 2.813)	2.132 (1.597, 2.845)		1.743 (1.106, 2.746)	2.018 (1.305, 3.119)
p-value versus placebo ^b		<0.0001	<0.0001		0.0165	0.0014
Week 52						
Responders (number [%])	104 (26.1%)	188 (47.0%)	190 (47.6%)	NA	NA	NA
OR, 95% CI versus placebo ^a		2.530 (1.875, 3.413)	2.613 (1.935, 3.528)			
p-value versus placebo ^b		<0.0001	<0.0001			

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD = disease-modifying antirheumatic drugs; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT = intent-to-treat; MTX = methotrexate; OR = odds ratio

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.2.19] and EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.2.17].

Patients are considered as non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.

Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group as denominator.

a Mantel-Haenszel estimate

b CMH test stratified by prior biologic use (EFC11072)/number of previous anti-TNFs (EFC10832) and region.

4.5.2.4 X線学的進行（参考データ）

RA 疾患の指標として X 線学的な関節の構造的損傷の進行（X 線学的進行）の重要性は多くの文献報告によって裏付けられており、不可逆性の関節障害が蓄積することによって経時的に機能障害が進行することが示されている(48)。

EFC11072 試験パート B において、関節の構造的損傷を X 線学的に評価した。関節障害について、mTSS とその構成要素であるびらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを用いて、ベースラインから Week 24 及び Week 52 までの変化として示した。

主要評価項目である Week 52 の mTSS のベースラインからの変化について、プラセボ群に対しサリルマブの両用量群で統計学的な優越性（いずれも $p < 0.0001$ ）が示された（表 11）。Week 52 においてサリルマブによる X 線学的進行抑制が見られ、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群において、プラセボ群と比較しそれぞれ 68%及び 91%の抑制が認められた。感度分析の結果は主要解析と一貫しており、本結果の頑健性が示された。びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの変化は、Week 52 でプラセボ群よりもサリルマブの両投与群の方が統計学的有意に低値であり（表 11）、全体的な関節障害の進行が見られなかった患者（mTSS の変化量が 0 以下）はサリルマブの両投与群の方が多かった。びらんスコア又は関節裂隙狭小化スコアは、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で低く、サリルマブ 200 mg q2w 群ではこれらのいずれのスコアについても統計学的有意に低値を示した（表 12）。X 線学的進行抑制は、最初の評価時点である Week 24 から見られており、本抑制はサリルマブ 200 mg q2w の継続投与により、Week 100 まで持続した（4.7.1項）。この結果は、RA 患者の関節における構造的損傷の進行を低下させるというサリルマブの有効性について、頑健性を示すものである。

X 線学的進行抑制は、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群よりも顕著であった。サリルマブ 200 mg q2w 群と 150 mg q2w 群において進行が見られなかった患者の割合は、mTSS（55.6%及び 47.8%）、びらんスコア（62.2%及び 54.8%）、及び関節裂隙狭小化（70.4%及び 61.8%）について、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が高く、Week 52 まで持続した。用量間の解析は事前に規定したものではなかったが、有意差が見られた（ $p = 0.0341$ ）。なお、プラセボ群と 150 mg q2w 群の間で進行の見られなかった割合の差は、150 mg q2w 群と 200 mg q2w 群の間で見られた差と同程度であった（表 12）。mTSS、びらんスコア、及び関節裂隙狭小化スコアについてのベースラインからの変化は、サリルマブ 150 mg q2w 群の方がサリルマブ 200 mg q2w 群よりも顕著に大きく、150 mg q2w 群の方が骨及び関節の障害の進行が大きいことが示された。データについて数ポイントを線形補完法により補完し検討したところ、この差は Week 24 の時点で既に統計学的に有意な差異を示していた。累積確率プロットにおいても、200 mg q2w 群では関節の損傷がベースラインの X 線学的状態から進行する確率が最も低く、200 mg q2w と 150 mg q2w それぞれの用量群の確率分布は常に離れていた。この結果は、サリルマブ 200 mg q2w の方が不可逆的な骨及び関節の破壊を抑制する効果がより高いことを示しており、それは 200 mg q2w の方が 2 週間という投与間隔で IL-6 のシグナル伝達の阻害効果が高いという PK/PD データと一貫するものであった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

以上のようなサリルマブで見られた関節障害の進行に対する用量依存性は、承認されている IL-6 阻害剤であるトシリズマブでは認められていない。トシリズマブの海外臨床試験の公表データ(49)によると、トシリズマブの 4 mg/kg IV と 8 mg/kg IV 間において投与 52 週後の X 線学的評価項目の結果は同程度であり、ベースラインから 52 週までの構造的損傷の進行は、プラセボに比較してそれぞれ 74% 及び 70% 低下しており ($p < 0.0001$)、X 線学的進行が見られなかった患者（ベースラインから 52 週にかけての総 Genant-modified Sharp スコアの変化が ≤ 0 ）の割合は、プラセボ群（67%）に比較してトシリズマブ群（8 mg/kg で 84%、4 mg/kg で 81%）の方が有意に高かった ($p < 0.0001$ [線形補完法による]) (49)。

表 11 - Week 24 及び 52 での X 線学的パラメータのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団 (EFC11072 試験パート B、コホート 2)

	EFC11072 Part B, Cohort 2		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
van der Heijde mTSS (0-448)			
Week 24			
Mean change (SD)	1.22 (3.97)	0.54 (2.99)	0.13 (2.60)
LS mean difference, 95% CI ^a		-0.689 (-1.175, -0.203)	-1.085 (-1.570, -0.600)
p-value versus placebo ^b		0.0030	<0.0001
Week 52			
Mean change (SD)	2.78 (7.73)	0.90 (4.66)	0.25 (4.61)
LS mean difference, 95% CI ^a		-1.878 (-2.743, -1.013)	-2.522 (-3.382, -1.662)
p-value versus placebo ^b		<0.0001	<0.0001
Erosion score (0-280)			
Week 24			
Mean change (SD)	0.68 (2.41)	0.26 (1.46)	0.02 (1.23)
LS mean difference, 95% CI ^a		-0.422 (-0.687, -0.156)	-0.660 (-0.926, -0.395)
p-value versus placebo ^b		0.0074	<0.0001
Week 52			
Mean change (SD)	1.46 (4.83)	0.42 (2.50)	0.05 (2.17)
LS mean difference, 95% CI ^a		-1.028 (-1.527, -0.529)	-1.400 (-1.897, -0.904)
p-value versus placebo ^b		<0.0001	<0.0001
Joint space narrowing score (0-168)			
Week 24			
Mean change (SD)	0.54 (2.22)	0.28 (2.07)	0.12 (1.82)
LS mean difference, 95% CI ^a		-0.263 (-0.570, 0.045)	-0.423 (-0.729, -0.116)
p-value versus placebo ^b		0.1514	0.0003
Week 52			
Mean change (SD)	1.32 (3.85)	0.47 (2.88)	0.20 (3.21)

EFC11072 Part B, Cohort 2			
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
LS mean difference, 95% CI ^a		-0.847 (-1.342, -0.352)	-1.120 (-1.612, -0.628)
p-value versus placebo ^b		0.0005	<0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; mTSS = modified total Sharp score;
MTX = methotrexate; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 Study EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.3.1], [16.2.6.1.3.13], [16.2.6.1.4.1], [16.2.6.1.4.5], [16.2.6.1.5.1], and [16.2.6.1.5.5]
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
a Post hoc analysis: ANCOVA model stratified by prior biologic use and region
b Primary analysis: Rank ANCOVA model stratified by prior biologic use and region.

表 12 - Week 52 での X 線学的な関節の構造的損傷の進行がみられなかった患者数及び患者割合 - ITT 集団
(EFC11072 試験パート B、コホート 2)

EFC11072 Part B, Cohort 2			
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
N (%) of patients with change in mTSS ≤0	154 (38.7%)	191 (47.8%)	222 (55.6%)
OR, 95% CI versus placebo ^a		1.453 (1.095, 1.926)	2.001 (1.506, 2.660)
p-value versus placebo ^b		0.0094	<0.0001
N (%) of patients with change in erosion score ≤0	173 (43.5%)	219 (54.8%)	248 (62.2%)
OR, 95% CI versus placebo ^a		1.570 (1.189, 2.074)	2.155 (1.619, 2.867)
p-value versus placebo ^b		0.0014	<0.0001
N (%) of patients with joint space narrowing score ≤0	220 (55.3%)	247 (61.8%)	281 (70.4%)
OR, 95% CI versus placebo ^a		1.308 (0.986, 1.735)	1.939 (1.445, 2.602)
p-value versus placebo ^b		0.0619	<0.0001

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mTSS = modified total Sharp score; MTX = methotrexate; OR = odds ratio
Source: 5.3.5.1 Study EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.3.9], [16.2.6.1.4.4], and [16.2.6.1.5.4]
a Mantel-Haenszel estimate
b CMH test stratified by prior biologic use and region.

4.5.2.5 患者報告アウトカム

全般的な健康状態について、SF-36 を用いて評価した。SF-36 は RA 患者を対象とした試験に使用される方法として検証されている。SF-36 に基づき、身体的側面（PCS）スコア及び精神的側面（MCS）スコアの 2 種のスコアを算出した(50) (51)。

有効性評価項目（疼痛の視覚的アナログスケール、患者の全般的評価、HAQ-DI、DAS28、CDAI、及び mTSS）と SF-36 の PCS、MCS 及び 8 つのドメイン間の相関性について、相関分析により評価した。Week 24 において、有効性評価項目については、ほとんどが SF-36 との関連性が高くなかった。このことは、患者に対する疾患の影響について、SF-36 では、前述の RA に特異的な評価項目である徴候及び症状、身体機能、又は関節障害の X 線学的進行とは異なる側面を評価していることを示している。

サリルマブの 2 用量は、SF-36 を指標とする全般的な健康状態に対して肯定的な影響をもたらすことが示された。EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験での Week 24 において、PCS スコアは、プラセボ群に比較して、サリルマブ 200 mg q2w 及び 150 mg q2w の 2 用量群で有意に改善していた。MCS スコアについては、サリルマブの 2 用量群において、EFC11072 試験の Week 24 で有意な改善が見られ、EFC10832 試験では数値上の改善が見られた。サリルマブ 200 mg q2w 群では、全体として、プラセボ群に比較して、臨床的に意味のある改善が認められた。サリルマブ 150 mg q2w 群では、数値上臨床的意味のある改善の閾値を上回る改善が見られた。健康関連 QOL におけるベネフィットは EFC10832 試験では Week 12 と早期に認められ、EFC11072 試験パート B において Week 52 まで持続した。

4.5.3 海外試験（単剤投与：EFC14092 試験）

EFC14092 試験は、サリルマブ単剤投与の有効性を評価すること、及び承認済みの TNF- α 阻害薬と比較することを目的とした試験であった。

4.5.3.1 患者の内訳及びベースライン特性

EFC14092 試験には、MTX 継続投与に不耐の患者（200 名）、効果不十分な患者（168 名）又は継続投与が不適切な患者（1 名）が計 369 名組み入れられ、サリルマブ単剤療法群（184 名）及びアダリムマブ単剤療法群（185 名）に均等に割り付けられた。試験を中止した患者は少なかったが、サリルマブ群（10.3%）と比較してアダリムマブ群（15.1%）でその割合が高かった。アダリムマブ群の 16 名（8.7%）が、投与開始 16 週間後に効果不十分と判定されたため 2 週に 1 回投与から週 1 回投与に投与頻度を増やした。

EFC14092 試験におけるベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、サリルマブの適応対象となる中等度から重度の活動性 RA の患者集団に典型的なものであり、EFC11072 試験及び EFC10832 試験で見られた特性とおおむね同様であった。患者の多くは白人（90.8%）及び女性（83.2%）で、平均年齢は 50 代前半であった。CRP（ベースラインの平均値：20.7 mg/L）、圧痛関節数（平均値：27.3）及び腫脹関節数（平均値：18.0）は EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験のベースライン値と同

程度であった。EFC14092 試験では、生物学的製剤による治療歴がある患者を除外したことから、事前に想定されたように罹病期間（約 7 年）は EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験より短かった。

4.5.3.2 単剤投与の有効性

EFC14092 試験では、主要評価項目である Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量についてサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性が示されたことに加え、サリルマブ 200 mg q2w 投与時の方が、DAS28-ESR 寛解率が高く（オッズ比：約 4.9）、ACR 改善率が高いという結果が得られ、RA の徴候及び症状がアダリムマブ投与時より改善したと整合した。アダリムマブ群では 8.7%の患者が Week 16 から投与頻度を週 1 回投与に増やしたのに対し、サリルマブ群の用量は 200 mg q2w で固定であったという差があったにもかかわらず、サリルマブのアダリムマブに対する優越性が示された。HAQ-DI の低下から示されるように、サリルマブ群の方がアダリムマブ群よりも身体機能の改善が大きく、サリルマブ単剤療法で疾患活動性に対するより大きな抑制効果が得られた（表 13）。

表 13 - 主な有効性評価項目についての結果 - ITT 集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w^a (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Mean change from baseline at Week 24		
DAS28-ESR^b (SD)	-2.22 (1.36)	-3.35 (1.37)
p-value vs adalimumab ^c		<0.0001
Clinical response at Week 24		
DAS28-ESR remission (<2.6)	13 (7.0%)	49 (26.6%)
p-value versus adalimumab ^d		<0.0001
OR, CI vs adalimumab ^e		4.879 (2.536, 9.389)
ACR20 Responders at Week 24, n (%)	108 (58.4%)	132 (71.7%)
p-value versus adalimumab ^d		0.0074
OR, CI vs adalimumab ^e		1.800 (1.168, 2.773)
ACR50 Responders at Week 24, n (%)	55 (29.7%)	84 (45.7%)
p-value versus adalimumab ^d		0.0017
OR, CI vs adalimumab ^e		1.976 (1.289, 3.028)
ACR70 Responders at Week 24, n (%)	22 (11.9%)	43 (23.4%)
p-value versus adalimumab ^d		0.0036
OR, CI vs adalimumab ^e		2.286 (1.300, 4.020)
Mean change from baseline at Week 24		
HAQ-DI (SD)	-0.42 (0.58)	-0.63 (0.66)
p-value vs adalimumab ^c		0.0037

OR = odds ratio; CI = confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel;

a Includes patients who increased the frequency of dosing of adalimumab 40 mg to every week because of an inadequate response.

b Primary endpoint.

c Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, region, visit, and treatment-by-visit interaction.

d CMH test stratified by region.

e Mantel-Haenszel estimate.

Source: Module 2.7.3, Table 60, Table 61, Table 62, Table 63

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

EFC14092 試験では、ESR だけでなく、CRP を用いた場合の DAS28 スコアも算出した。CRP を用いた場合でも、Week 24 での DAS28 のベースラインからの変化についてサリルマブ 200 mg 単剤療法のアダリムマブに対する統計学的な優越性が示され、DAS28-CRP 寛解率についても同様であった。

EFC14092 試験では、ESR よりも CRP の測定回数が多かったことから、DAS28-CRP の方が、アダリムマブと比較したサリルマブの作用発現時期について、より精度の高い推定が可能であった。

DAS28-CRP の減少量は、Week 4 という早期の時点でサリルマブ群がアダリムマブ群を上回った。サリルマブ群において Week 12 に DAS28 寛解を達成した患者の割合はアダリムマブ群の約 2 倍であった。Week 12 での ACR 改善率もサリルマブ群の方がアダリムマブ群よりも高かった。

SF-36 の身体的側面スコアは、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で有意に改善し、精神的側面スコアもサリルマブ 200 mg q2w 群の方が数値的に大きかったが、有意な差ではなかった。FACIT-疲労スケールのベースラインからの変化は、Week 24 及び Week 12 とともに、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がアダリムマブ群よりも数値的に大きかったが、有意な差ではなかった。

4.6 部分集団及び特別な状況下における有効性

日本人及び外国人の RA 患者において、体重、BMI、RF 及び抗 CCP の有無別を除く人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団について、サリルマブの一貫した有効性が認められた。

MTX が効果不十分であった患者を対象とした EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B において、人口統計学的特性（性別、年齢、体重、BMI、喫煙歴）、ベースラインでの疾患特性（RA の罹病期間、RF、抗 CCP 抗体、ベースラインの DAS28-CRP 及び CRP、過去の生物学的製剤の使用）に基づき部分集団解析を行った。EFC14059 試験では、主要有効性評価項目である ACR20 改善率について、EFC11072 試験パート B では主な有効性評価項目である ACR20 改善率、HAQ-DI、DAS28-CRP 及び X 線学的評価項目への潜在的な影響を評価した。

EFC14059 試験の日本人及び EFC11072 試験パート B の外国人の RA 患者において、人口統計学的特性及び疾患特性で注目すべき違いは体重のみであった。

EFC14059 試験の症例数（各投与群約 80 名）は少なく、各部分集団で有効性の反応の違いを解析するには限界があるが、人口統計学的特性（性別、年齢、体重、BMI、喫煙歴）、及びベースラインの疾患特性（RA の罹病期間、RF、抗 CCP 抗体、ベースラインの DAS28-CRP 及び CRP、過去の生物学的製剤の使用）に基づく部分集団において、Week 24 での ACR20 改善率に、部分集団と投与群の交互作用は認められなかった。

EFC14059 試験で、事前に規定したブリッジングの成立要件である Week 24 での ACR20 改善率において、プラセボに比べサリルマブの 2 用量群で統計学的に有意な改善が認められたことにより、海外データを外挿することは可能と判断した。また、PK 及び PK/PD 解析において、PK 及び曝露量-反応関係は、体重を 3 つのカテゴリー（60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）に分け比較した

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

ところ、体重層ごとの日本人及び外国人の RA 患者で同様であった。このことから、海外試験データの部分集団解析の結果を日本人における結果と同様に分析することは妥当と考える。

EFC11072 試験パート B では、体重による有意な影響が ACR20 改善率及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量に認められた。サリルマブ 150 mg q2w 群では、体重 100 kg 以上の層の患者数は 100 kg 未満の層よりも患者数がきわめて少なかったものの、本部分集団において ACR20 改善率が最も低く、DAS28-CRP のベースラインからの変化量も最小であった。この体重による有効性への影響は母集団 PK 解析の結果と一貫しており、母集団 PK 解析の結果では体重 100 kg 以上の患者ではサリルマブの曝露量が 100 kg 未満の患者よりも低値であることが示された。一方、体重 60 kg 未満の患者では、ACR20/50/70 改善率及び mTSS による関節の構造的損傷の進行しなかった患者は、サリルマブ 150 mg q2w 群よりサリルマブ 200 mg q2w 群で多く認められた。

EFC11072 試験パート B では、血清学的検査で RF 及び抗 CCP 抗体が陰性であった患者では治療効果が一貫して低かった。この結果は比較的少数の患者に基づくものであるが、mTSS を除き、ACR20 改善率、DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量ではこの影響は有意であった。また、ACR20 改善率の低下はサリルマブ 150 mg q2w 群でより顕著であった。このことから、サリルマブ 200 mg に比較して 150mg の投与を受けたとき血清学的検査で両自己抗体が陰性であった患者では、RA の徴候及び症状が改善する可能性が低くなるものと考えられた。自己抗体の有無が RA 患者に対する生物学的製剤の効果に関連しているという報告も複数あり(52) (53) (54)、サリルマブの 150 mg q2w で見られた結果もそれと一致している。ただし、血清学的検査で RF 又は抗 CCP 抗体が陰性であると反応が低下するという関連性は、構造的進行に対する X 線学的評価で認められなかったことは考慮すべきであり、mTSS のベースラインからの変化量に関する点推定値は自己抗体の有無にかかわらずおおむね同程度であった。

海外試験に対して、国内試験の患者では、自己抗体の状態にかかわらず、ACR20 改善率は同程度であった。

EFC14059 試験では、治験薬の投与において、自己注射による投与も可能とした。自己注射を実施した患者は、プラセボ群 81 名中 17 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 81 名中 22 名及び 200 mg q2w 群 80 名中 19 名であり、ACR20 の改善率及び DAS-28 の改善効果において、サリルマブを自己投与したか否かによる差は認められなかった。

4.7 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

4.7.1 有効性の持続

4.7.1.1 国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）

国内試験（EFC14059 試験）

サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群において、ACR20 及び ACR50 改善率で見ると Week 24 と同程度の効果が Week 52 まで持続することが確認された（図 5）。ACR70 改善率につ

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

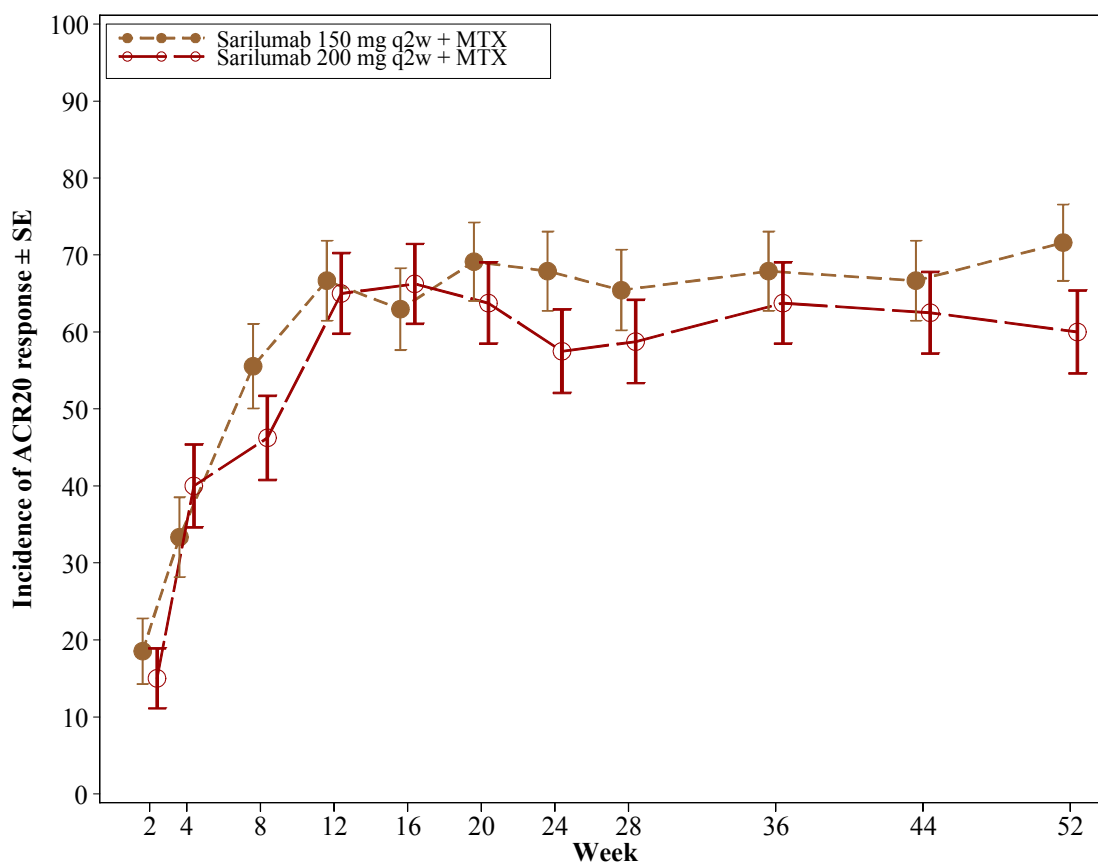
いては Week 24 から Week 52 にかけて効果の増加が見られた。Week 52 における各改善率はサリルマブ 2 用量群で同程度であった。

DAS28-CRP の平均変化量は、サリルマブ 2 用量群において Week 24 以降 Week 52 まで更に改善する傾向が継続しており、Week 52 での平均変化量は両用量群で同程度であった。

DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）、SDAI 寛解（3.3 以下）及び CDAI 寛解（2.8 以下）を達成した患者の割合は、Week 24 時点から治験薬投与終了時（Week 52）までに更に増加する傾向が見られ、Week 52 での割合は両用量群で同程度であった。

HAQ-DI のベースラインからの変化量及び HAQ-DI が 0.3 以上改善した患者の割合は、サリルマブ 2 用量群において Week 24 から治験薬投与終了時（Week 52）までゆるやかに改善する傾向が継続しており、Week 52 での効果は両用量群で同程度であった。

図 5 - サリルマブ群での各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）



PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_s2s_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_s2s_m_g_i.rtf (21DEC2016 - 6:32)

国内試験（LTS13618 試験）

単剤療法層及びDMARDs併用療法層のサリルマブ2用量群において、ACR 20/50/70改善率はWeek 24と同程度の効果がWeek 52まで持続することが確認された。DMARDs併用療法層のサリルマブ200 mg q2w群において、ACR改善率がその他の投与群に比べ低かったが、これは、症例数が少なく、他の投与群に比べ試験を中止した患者が多かったため、改善が見られないとみなされた患者の割合が高くなったためであると考えられた。

DAS28-CRPの変化量についても、単剤療法層及びDMARDs併用療法層のいずれの群においてもWeek 52での効果はWeek 24と同程度の効果を持続していた。DAS28-CRP寛解（2.6未満）を達成した患者の割合は、試験薬投与期間（Week 52）を通して持続し、Week 52での割合はいずれの群においても同程度であった。

HAQ-DIのベースラインからの変化量及びHAQ-DIが0.3以上改善した患者の割合については、単剤療法層及びDMARDs併用療法層のいずれの群においても試験薬投与終了時（Week 52）の効果はWeek 24と同程度かやや改善する傾向が継続していた。

4.7.1.2 海外試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）

長期間投与についての解析を目的として、EFC11072 試験パート B にランダム化された 901 名及び EFC10832 試験にランダム化された 456 名に関するデータを、非盲検長期継続試験である LTS11210 試験からのデータと統合した。EFC11072 試験パート B の患者は最大約 148 週間のサリルマブの継続投与を受けており、EFC10832 試験の患者は最大約 96 週間のサリルマブの継続投与を受けた。LTS11210 試験に参加した後に検査値異常が見られた場合には、サリルマブ 200 mg q2w の投与を 150 mg q2w 投与に減量できるものとした。

非盲検 LTS11210 試験の有効性データの解析では、MTX が効果不十分であった患者及び少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者では、RA の徴候及び症状並びに身体機能の改善の持続が認められた。MTX が効果不十分であった患者の 90.3% では、サリルマブ 200 mg q2w を継続投与したとき Week 148 においても ACR20 改善の持続が認められた。また、少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者の 76.2% では、サリルマブ 200 mg q2w を継続投与したとき Week 96 においても ACR20 改善が持続していた。HAQ-DI の改善については、MTX が効果不十分であった患者のうち最大 72.8% 及び少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者のうち最大 59.0% が、サリルマブ 200 mg q2w を投与したとき、それぞれ week 96 及び week 148 においても改善が持続していた。以上の解析では当初サリルマブ 200 mg q2w の投与を受けていたものの、その後検査値異常のために 150 mg q2w に減量した患者も含まれているため、臨床上的ベネフィットは減量しても維持されていることが示唆される。本解析には限界があるものの、以上の結果は、サリルマブ 200 mg q2w の有効性及び減量した患者での有効性の持続を支持するものである。

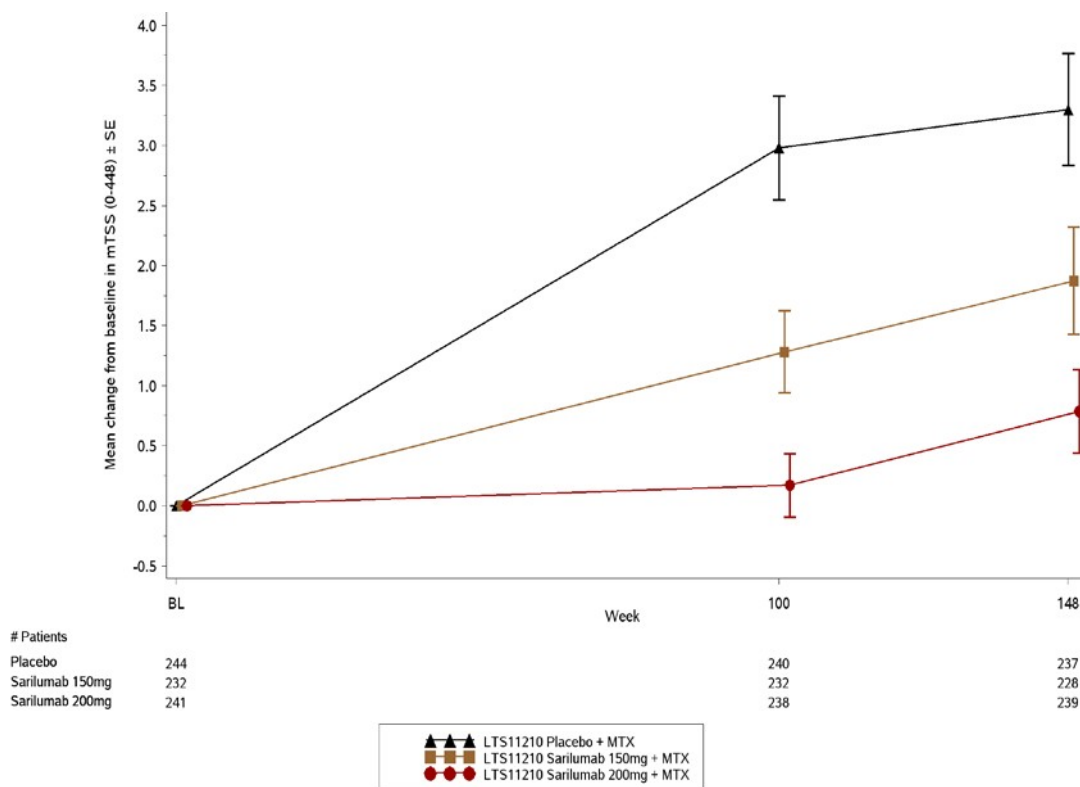
関節障害の進行に対する抑制については、サリルマブ 200 mg q2w の継続投与により持続が認められた。ランダム化時点からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けており Week 52 の時点で進行が見られなかった患者の割合（65.0%）は、Week 100（60.6%）の時点までほぼ一定であった。ランダム化時点で

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

サリルマブ 150 mg q2w の投与を受けていた患者については、進行が見られなかった患者の割合は Week 52 で 51.6% であり、サリルマブ 200 mg q2w への切替え後では Week 100 で 50.2% であった。予想された通り、治験薬投与の最初の 1 年間で蓄積した関節障害は 200 mg q2w へ切替えても回復しなかった。

Week 148（EFC11072 試験パート B 開始から 3 年後、LTS11210 試験に移行し 200 mg q2w で治療を開始してから 2 年後 [Week 96]）で関節の構造的損傷の進行を再評価した。Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量は、EFC11072 試験パート B において最初からサリルマブ 200 mg q2w で治療された患者では最小であり、プラセボで最初に治療された患者では最大であった（プラセボ群：3.30、サリルマブ 150 mg q2w 群：1.87、サリルマブ 200 mg q2w 群：0.79、[図 6](#)）。

図 6 - Week 100 及び Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者）



BL = observation prior to first dose of investigational medicinal product in Study EFC11072 Part B
 Week 100 in figure = Week 48 in Study LTS11210; Week 148 in figure = Week 48 in Study LTS11210
 Placebo, placebo + MTX, sarilumab 150 mg, sarilumab 150 mg + MTX, sarilumab 200 mg, and sarilumab 200 mg + MTX refer to treatments received in Study EFC11072 Part B
 PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE_EU/REPORT/PGM/eff_xray_meanchg_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchg_mtss_i_g_x.rtf(22APR2016-10:46)

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

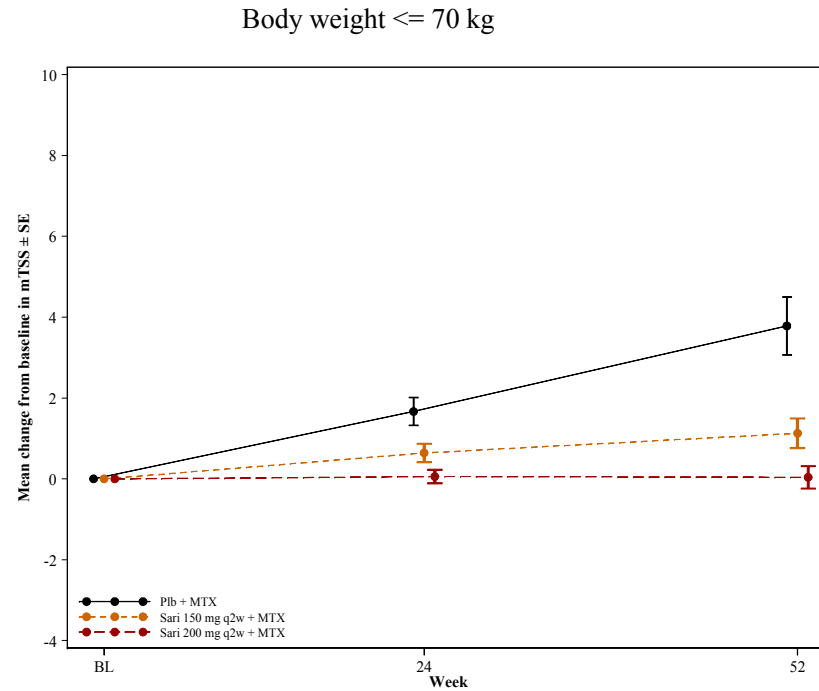
Week 148 に関節の X 線学的進行がみられなかった患者の割合は、EFC11072 試験パート B でサリルマブ 200 mg q2w 群であった集団で 51.8%、サリルマブ 150 mg q2w 群であった集団で 44.7%であり、プラセボ群であった集団が 36.2%と最も低かった。Week 148 で関節の X 線学的進行がみられなかった患者の割合は、Week 100（EFC11072 試験パート B 開始から 2 年後、すなわち 200 mg q2w での治療に切り替えてから 1 年後）で見られた割合と同程度に維持していた。

EFC11072 試験パート B において体重 70 kg（国内 EFC14059 試験の体重の約 90 パーセントイル）未満の患者での部分集団を用い X 線学的進行抑制の結果を検討したところ、体重の軽い患者集団においてもサリルマブ 150 mg q2w 群よりも 200 mg q2w 群の方が関節破壊の抑制効果が高かった（図 7）。

以上のデータから、MTX が効果不十分であった患者及び少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者にサリルマブ 200 mg q2w を長期間投与したとき臨床的に意味のある治療上のベネフィットが持続することが支持される。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

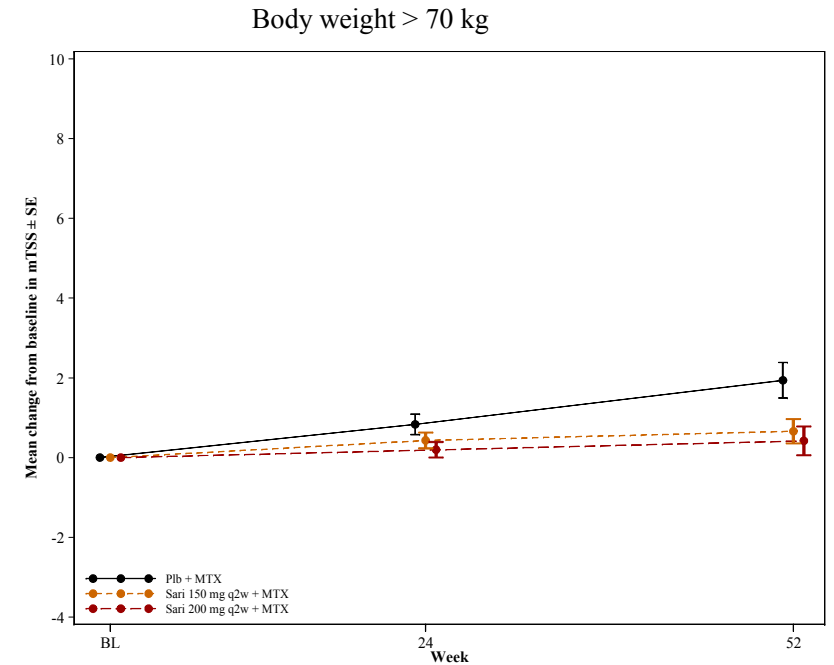
図 7 -体重別（≤ 70 kg and > 70 kg）による来院毎の mTSS のベースラインからの変化量- ITT 集団（EFC11072 試験パート B コホート 2）



# subjects	BL	24 Week	52 Week
Plb + MTX	174	155	160
Sari 150 mg q2w + MTX	188	175	177
Sari 200 mg q2w + MTX	175	158	162

BL: Baseline

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/QREG_JP_2016_01/REPORT/PGM/eff_chg3_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg3_i_g_mobi_mtss_lo_i.rtf(12MAY2017 - 3:29)



# subjects	BL	24 Week	52 Week
Plb + MTX	211	183	192
Sari 150 mg q2w + MTX	193	168	175
Sari 200 mg q2w + MTX	217	188	197

BL: Baseline

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/QREG_JP_2016_01/REPORT/PGM/eff_chg3_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg3_i_g_mobi_mtss_hi_i.rtf(12MAY2017 - 3:29)

4.7.2 用量反応

3.1.2項で述べたように、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者でサリルマブの PK 特性に違いは見られなかった。EFC14059 試験と EFC11072 試験パート B の患者の曝露量の違いは、人種差ではなく、体重の違いによるものである。PK 特性及び曝露量-反応関係は、投与された用量に対し、体重が同程度であれば日本人患者と外国人患者で同様であることが示されている。PD バイオマーカー（CRP 及び SAA）に関連する曝露量-反応関係についての日本人及び外国人 RA 患者の類似性に加え、体重が同程度の日本人及び外国人 RA 患者であれば、主要な有効性評価項目（ACR 反応及び DAS28-CRP）及び安全性の評価項目（ANC）の結果も同様であることが示された。このことから、用量反応の解析及び推奨用量の選定は、以下に示す国内及び海外の第 III 相試験の有効性結果に基づいて行った。

国内及び海外の第 III 相試験の有効性結果より、サリルマブの 2 用量とも徴候及び症状の改善、身体機能の改善に対して効果が認められ、サリルマブ 200 mg q2w の用法・用量の方が RA 患者において臨床的反応が良好であることが示された。

- RA の徴候及び症状の解析では、RA 患者において、サリルマブ 150 mg q2w に比較してサリルマブ 200 mg q2w の方がおおむね良好であった。また、この差は CRP に対する薬力学的効果のみでなく、他の ACR コアセットや CRP 以外の複合的評価項目から算出される SDAI 及び CDAI にも認められた。海外 EFC11072 試験パート B において、複数の有効性評価項目について、Week 12、Week 24 及び Week 52 でサリルマブ 150 mg q2w 群よりもサリルマブ 200 mg q2w 群でより高い有効性を一貫して示した。国内 EFC14059 試験において ACR20/50/70 といった徴候及び症状の指標で両投与量の効果が同程度であったが、体重 60 kg 未満の外国人患者において、ACR20/50/70 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群にくらべサリルマブ 200 mg q2w 群の方が高かった。DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI の疾患活動性指標において、より達成が困難な臨床的寛解を指標とした場合、国内 EFC14059 試験においてもサリルマブ 200 mg q2w 群で一貫して 150 mg q2w 群に対し高い効果が認められた。部分集団解析では、血清学的検査で RF 又は抗 CCP 抗体が陰性であった患者においてもサリルマブ 200 mg q2w 群の方が数値的に良好であった。
- 身体機能に関する HAQ-DI のベースラインからの変化量についても、徴候及び症状と同様の傾向が見られた。すなわち、海外試験においてはサリルマブ 150 mg q2w 群よりも 200 mg q2w 群の方が良好な効果であり、国内試験においては両投与量の効果は同程度であったが、これらは国内外の患者の平均体重の差による違いであると考えられた。
- 海外 EFC11072 試験パート B の 1 年間の追跡調査後の X 線学的な関節の構造的損傷の進行（X 線学的進行）について、サリルマブ 200 mg q2w 群は、サリルマブ 150 mg q2w 群よりも X 線学的進行を抑制した。Week 52 での抑制の程度は、プラセボ群に対しサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 68%及び 91%であった。X 線学的進行がみられなかった患者の

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

割合においても、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群より高かった（mTSS：それぞれ 55.6%及び 47.8%、びらんスコア：62.2%及び 54.8%、関節裂隙狭小化：70.4%及び 61.8%）。X線学的進行がみられなかった患者（ベースラインからの変化が 0 以下）の割合について、Week 52 でのサリルマブ 200 mg q2w 群と 150 mg q2w 群との差（7.8%）は、150 mg q2w 群とプラセボ群との間の差（9.1%）と同程度であった。オッズ比は、サリルマブ 200 mg q2w 群で 150 mg q2w 群に対し Week 24 で 1.516（p 値 0.0034）、Week 52 で 1.365（p 値 0.0270）であった。

体重 60 kg 未満の外国人 RA 患者について、52 週間にわたって X線学的に関節障害の進行を示さなかった（mTSS の変化量が 0 以下）患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w（53.6%）と比較し、サリルマブ 200 mg q2w 群（66.3%）で高かった。また、進行を示さなかった患者のプラセボ群に対するオッズ比は、サリルマブ 150 mg q2w 群（オッズ比 2.0）に比べサリルマブ 200 mg q2w 群（オッズ比 3.2）で大きかった。

- SF-36 を使用した海外試験での患者報告アウトカムの解析では、サリルマブ 150 mg q2w 群の治療効果は、サリルマブ 200 mg q2w 群よりも小さく、プラセボとの一貫した差は見られず、サリルマブ 200 mg q2w 群でより良好な効果が示された。

海外 LTS11210 試験において、200 mg q2w で投与を開始し検査値異常が認められた場合 150 mg q2w に減量する方法に従って投与した場合にもサリルマブの 200 mg を投与していたレベルの有効性が持続した。すなわち、200 mg q2w を一定期間投与することで、のちに 150 mg q2w に減量した場合でも、RA の徴候及び症状、並びに身体機能の改善において明らかな効果減弱は認められなかった。また、5 項に記述した安全性データから、200 mg q2w 群では 150 mg q2w 群よりも臨床検査値の異常変動が多い可能性があるものの感染症などの有害事象の発現頻度は用量に依存していなかった。

通常用量にサリルマブ 200 mg q2w を支持する根拠として、更に以下のことが示された。

- RA 管理に関するガイドラインでは Treat-to-Target が推奨され、RA の不可逆的な関節破壊の進行を抑制するために、速やかに臨床的寛解又は暫定的に低疾患活動性の状態に到達させる事を治療目標に 3 ヶ月単位を目処とした治療サイクルが推奨されている(55)。国内 EFC14059 試験において、臨床的に重要な投与開始 3 ヶ月以内の RA の徴候及び症状の改善（より厳格な基準である ACR50 及び ACR70）及び疾患活動性の低下（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解）は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった（表 14）。また、Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えた患者（29 名）において切り替え後の 12 週間の有効性データを、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の有効性データ（161 名）に追加し探索的に事後解析を行った結果、サリルマブの両投与群にプラセボからの切り替え患者が追加されても、投与開始初期（Week 4 及び Week 12）において、サリルマブ 150 mg q2w 群よりもサリルマブ 200 mg q2w 群で反応率が高かった。

2.5 臨床に関する概括評価

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

- 生物学的 DMARDs であるトシリズマブでは投与開始後 12 週以内に CRP 値が正常化した日本人 RA 患者は、正常化しなかった患者よりも、投与 24 週後及び 52 週後の DAS28-ESR 寛解達成率が高かったと報告されている(56)。また、日本人 RA 患者において、ベースラインの CRP 値が高いことは、1 年で mTSS の変化量が 3.0 以上増加する要因の 1 つであり、生物学的 DMARDs を早期に投与することにより、その増加量を低下させることが報告されている(57)。EFC14059 試験において、Week 2（初回投与後）の CRP が正常化したとみなせる 0.3 mg/dL 未満の患者及び CRP が正常化しなかった 0.3 mg/dL 以上の患者における DAS28-CRP の経時推移の事後解析を探索的に行った結果、サリルマブ 200 mg q2w 群（86%）の方が 150 mg q2w 群（69%）よりも CRP 値が正常化（0.3 mg/dL 未満）した患者の割合が高かった。また、初回投与後に CRP が正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも DAS28-CRP の減少が大きかった。

以上のことから、サリルマブの用法・用量は、「通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量すること。」を推奨する。

表 14 - Week 12 での臨床効果 - mITT 集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
ACR20 at week 12, n (%)			
Responders	15 (18.5%)	54 (66.7%)	52 (65.0%)
P-value vs placebo ^a	-	< 0.0001	< 0.0001
ACR50 at week 12, n (%)			
Responders	5 (6.2%)	22 (27.2%)	25 (31.3%)
P-value vs placebo ^a	-	0.0003	< 0.0001
ACR70 at week 12, n (%)			
Responders	1 (1.2%)	5 (6.2%)	15 (18.8%)
P-value vs placebo ^a	-	0.0999	0.0002
HAQ-DI (≥ 0.3) at week 12, n (%)			
Responders	19 (23.5%)	39 (48.1%)	38 (47.5%)
P-value vs placebo ^a	-	0.0010	0.0016
DAS28-CRP remission at week 12, n (%)			
Responders	3 (3.7%)	21 (25.9%)	27 (33.8%)
P-value vs placebo ^a	-	< 0.0001	< 0.0001
SDAI remission at week 12, n (%)			
Responders	0	2 (2.5%)	7 (8.8%)
P-value vs placebo ^a	-	0.1537	0.0063
CDAI remission at week 12, n (%)			
Responders	0	1 (1.2%)	5 (6.3%)
P-value vs placebo ^a	-	0.3088	0.0231

Sources: 5.3.5.1 EFC14059 Week 24 Appendices [16.2.6.1.6.1], [16.2.6.2.2.1], [16.2.6.3.2.1], [16.2.6.4.6.1], [16.2.6.4.7.1], [16.2.6.4.7.1], [16.2.6.7.2.1], [16.2.6.7.5.1], [16.2.6.8.5.1]

ACR20/50/70 response = at least 20%/50%/70% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP[mg/dL] and three VAS[mm] assessments.

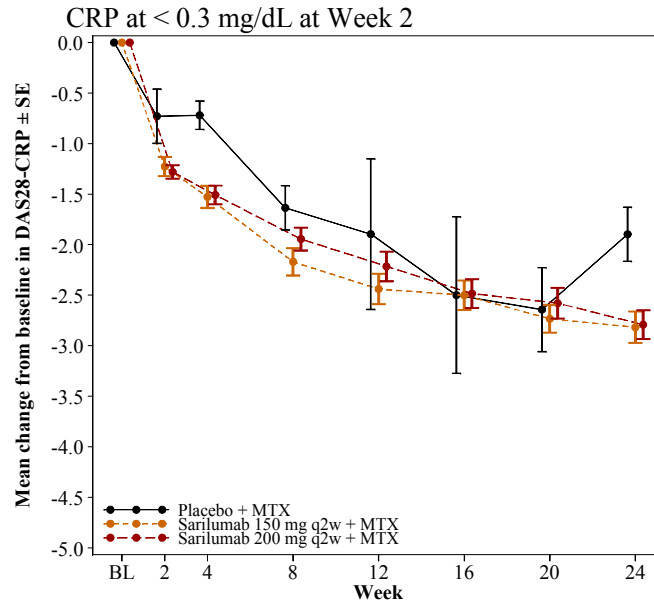
Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 12.

Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.

a CMH test stratified by prior biologic use (Yes, No) and weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg)

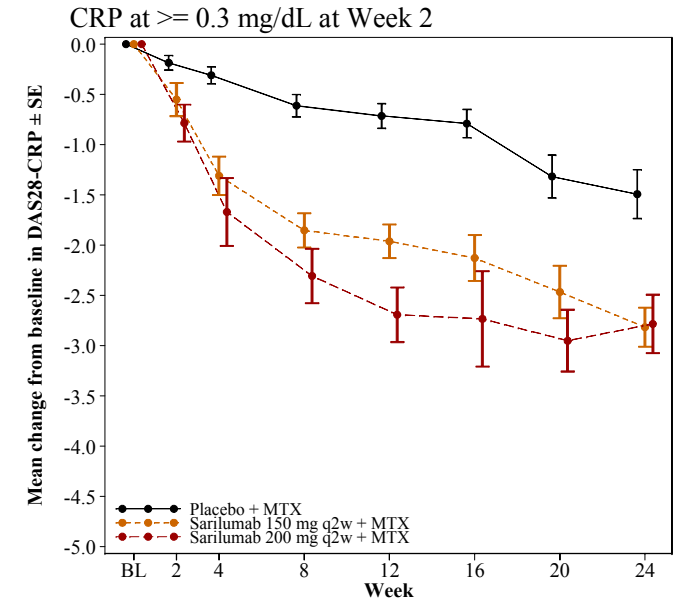
2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

図 8 - Week 2でのCRPによるサブグループ(0.3 mg/dL未満、0.3 mg/dL以上)別、各来院時のDAS28-CRPのベースラインからの変化量- mITT集団(EFC14059試験)



# subjects	BL	2	4	8	12	16	20	24
Placebo + MTX	3	3	3	3	3	3	3	3
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	55	55	53	53	53	52	49	48
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	69	69	67	66	65	63	57	53

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/QREG_JP_2016_01/REPORT/PGM/eff_chg_bycrp4_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_bycrp4_m_g_kake_das28_lo_i.rtf (12MAY2017 - 3:34)



# subjects	BL	2	4	8	12	16	20	24
Placebo + MTX	78	78	76	76	72	71	33	27
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	25	25	25	25	25	24	21	19
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	11	11	10	10	10	10	9	9

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/QREG_JP_2016_01/REPORT/PGM/eff_chg_bycrp4_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_bycrp4_m_g_kake_das28_hi_i.rtf (12MAY2017 - 3:34)

4.7.3 推奨用法・用量

国内外の臨床試験で得られた結果に基づき、以下の通り本剤の推奨用法・用量を提案する。

[用法及び用量]

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回 150 mg に減量すること。

4.7.4 試験間の一貫性

前述した通り、サリルマブ 200 mg q2w 群及びサリルマブ 150 mg q2w 群の有効性プロファイルは、日本人 RA 患者において、MTX 以外の DMARDs 併用下又は単剤療法として使用した時と同様であった。また、サリルマブの有効性プロファイルは、プラセボ対照試験に組み入れられた日本人及び外国人 RA 患者において同様であった。

トシリズマブを安全性評価の対照とした24週間のキャリブレーター試験（SFY13370 試験）、非対照、非盲検の単剤療法による24週間の安全性試験（EFC13752）、及びオートインジェクターの有用性に関する12週間の試験（MSC12665 試験）においても、探索目的として有効性が検討されている。SFY13370 及び MSC12665 では有効性の実証は主要目的ではなかったが、DMARD を併用したときのこれらの試験の患者における有効性プロファイルは、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験と一貫していた。また、非盲検、非対照の単剤療法試験である EFC13752 試験では、単剤療法としてのサリルマブの有効性は、併用投与療法として見られたときの有効性と一貫していた。

EFC14092 試験において、MTX の継続投与に対して効果不十分、不耐又は不適切と判断された患者において、サリルマブ 200 mg q2w を単剤投与した時の有効性は、アダリムマブに比べ良好であった。本試験の有効性の結果はプラセボ対照試験での結果と一貫しており、また、RA に対する生物学的製剤として承認されているアダリムマブ（効果不十分な場合、2週に1回投与から週1回投与に変更可）と比較して、サリルマブ 200 mg の効果の優越性が検証された。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

表 15 - Week 24 での ACR 改善率 - (EFC14059 試験、EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験)

	Japan Study EFC14059			Overseas Studies					
	Sarilumab			EFC11072 Part B Sarilumab			EFC10832 Sarilumab		
	Placebo + MTX (N=81)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (N=398)	150 mg q2w + MTX (N=400)	200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	150 mg q2w + DMARD (N=181)	200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 12									
ACR20	18.5%	66.7%	65.0%	34.7%	54.0%	64.9%	37.6%	54.1%	62.5%
p-value vs placebo ^a	-	<0.0001	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001		0.0013	<0.0001
ACR50	6.2%	27.2%	31.3%	12.3%	26.5%	36.3%	13.3%	30.4%	33.2%
p-value vs placebo ^a	-	0.0003	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
ACR70	1.2%	6.2%	18.8%	4.0%	11.0%	17.5%	2.2%	13.8%	14.7%
p-value vs placebo ^a	-	0.0999	0.0002	-	0.0002	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Week 24									
ACR20	14.8%	67.9%	57.5%	33.4%	58.0%	66.4%	33.7%	55.8%	60.9%
p-value vs placebo ^a	-	<0.0001	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
ACR50	9.9%	43.2%	38.8%	16.6%	37.0%	45.6%	18.2%	37.0%	40.8%
p-value vs placebo ^a	-	<0.0001	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
ACR70	3.7%	18.5%	15.0%	7.3%	19.8%	24.8%	7.2%	19.9%	16.3%
p-value vs placebo ^a	-	0.0033	0.0120	-	<0.0001	<0.0001		0.0002	0.0056

2.5 臨床に関する概括評価

SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX = methotrexate

ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP [mg/dL] and three VAS [mm] assessments.

ACR50 response = at least 50% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP [mg/dL] and three VAS [mm] assessments.

ACR70 response = at least 70% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP [mg/dL] and three VAS [mm] assessments.

Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 24.

Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients (EFC14059) or ITT patients (EFC11072 Part B and EFC10832) in the corresponding treatment group as denominator.

a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by prior biologic use and weight at screening (EFC14059); by prior biologic use and region (EFC11072 Part B); by number of previous anti-TNFs and region (EFC10832)

Study EFC14059 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.6.1], [16.2.6.2.2.1], [16.2.6.3.2.1], [16.2.6.1.1.1], [16.2.6.2.1.1], [16.2.6.3.1.1]

Study EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.1.3], [16.2.6.1.7.4], [16.2.6.1.8.4]

Study EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.3], [16.2.6.3.4], [16.2.6.4.4]

4.8 有効性に関する考察と結論

国内ブリッジング試験 (EFC14059 試験) の主要評価項目である Week 24 の ACR20 改善率において、海外ブリッジング対象試験 (EFC11072 試験パート B) と同様に、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の 2 用量ともにプラセボに対する優越性が検証されたことから、海外データの外挿は可能と判断された。

国内 EFC14059 試験において、Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群 (67.9%) 及びサリルマブ 200 mg q2w 群 (57.5%) で同程度であったが、より達成が困難な評価項目である臨床的寛解 (Week 24 での DAS28-CRP が 2.6 未満、SDAI が 3.3 以下及び CDAI が 2.8 以下) について、サリルマブ 200 mg q2w 群の効果がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも一貫して高く、サリルマブ 200 mg q2w 群では、すべての項目でプラセボ群に対して高い有効性を示した (プラセボに対する p 値: DAS28-CRP; <0.0001、SDAI; 0.0043、CDAI; 0.0147)。また、Week 24 で認められた RA の徴候及び症状の改善、疾患活動性の低下、身体機能の改善は、Week 52 まで持続することが認められた。

国内 EFC14059 試験において、投与開始 3 ヶ月以内の RA の徴候及び症状の改善 (より厳格な基準である ACR50 及び ACR70) 及び疾患活動性の低下 (DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解) は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった。サリルマブの初回投与後に CRP が正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも数値的に DAS28-CRP の減少が大きかった。

日本人 RA 患者において、サリルマブの各用量を MTX 併用下投与した時と、単剤投与又は MTX 以外の DMARDs 併用下投与した時で、認められた有効性プロファイルに違いは見られなかった。

体重が同程度である場合、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者での曝露量並びに主な有効性の評価指標の反応は同様であったため、日本人 RA 患者の治療として推奨用法・用量を検討する際に、海外試験からの用量反応の結果を合わせて用いることは妥当と考える。

サリルマブの RA に対する海外臨床開発プログラムでは、経口 DMARDs 又は TNF- α 阻害薬による疾患活動性のコントロールが不良であったか、あるいはこれらの薬剤に対して不耐であったために、代替治療が必要であった RA 患者を 40 ヶ国以上から登録した。RA 患者に対する有効性は、MTX が効果不十分であった患者を対象とし実施した海外 EFC11072 試験、並びに少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者を対象として実施した EFC10832 試験の 2 つのプラセボ対照第 III 相試験において検証された。

主要評価項目である ACR20 (Week 24) 及び HAQ-DI (EFC11072 試験パート B では Week 16、EFC10832 試験では Week 12) ではプラセボ群に対してサリルマブ 200 mg q2w 群及び 150 mg q2w 群において有意な改善が見られたことから、MTX が効果不十分であった患者及び少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者に対するサリルマブの効果が検証された。

国内試験及び海外試験において、臨床上的有意な改善効果は、サリルマブ投与開始後 2 週目に早くも認められた。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

また、サリルマブによる治療効果には持続性が認められた。海外プラセボ対照第Ⅲ相試験において、サリルマブ 200 mg q2w 群又は 150 mg q2w 群のいずれかの投与を受けた患者のうち、10%以上が著明な臨床的反応（ACR70 が 24 週間継続して達成されていることと定義）を示した。ACR20 改善の効果持続は、長期試験に移行して投与を継続した患者において、EFC10832 試験では 1 年以上、EFC11072 試験パート B では 3 年以上で認められた。

EFC11072 試験パート B では、X 線学的進行が、サリルマブ 200 mg q2w 投与 1 年後においてプラセボに比較して 91%抑制されることが示された。サリルマブ 150 mg q2w においても進行が 68%抑制されたが、その程度は 200 mg q2w の効果には至らなかった。X 線学的データについての感度分析及び副次評価項目の解析による結果は主要解析と一貫していたことから、主要解析の結果についての頑健性が示された。サリルマブ 200 mg q2w による X 線学的進行抑制は、投与開始後の早くも 24 週目に見られた。継続試験のデータを対象とした解析では、サリルマブ 200 mg q2w を一定期間投与することで、その後に検査値異常が認められる場合にサリルマブ 150 mg q2w へ減量したとしても、投与開始から最大 2 年間にわたって 200 mg 投与の効果が持続することが確認された。最初にサリルマブ 150 mg q2w の投与を受けた患者では、プラセボ群よりも X 線学的評価項目の結果が良好であったが、構造的損傷の抑制は、サリルマブ 200 mg q2w の投与を継続した患者で見られた結果には至らなかった。関節の構造的損傷の進行の抑制に対しては、患者全体で見られた結果と同様に、体重が 60kg 未満の患者においてもサリルマブ 200 mg q2w 群の効果がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも高かった。

人口統計学、疾患特性、及び DMARDs による治療歴に基づく部分集団から得られた有効性の結果から、RA 治療のための少なくとも 1 剤の MTX を含む DMARDs が効果不十分又は不耐であった患者におけるサリルマブ 200 mg q2w の有効性についての頑健性及び一貫性が裏付けられた。RF 及び抗 CCP 抗体の両自己抗体が陰性の患者では、150 mg q2w の用法・用量による RA の徴候及び症状の改善が比較的低下することが懸念されるが、そのような患者にも、200 mg q2w の投与量で治療することでコントロールが可能である。

国内 LTS13618 試験について、併用療法層では、MTX 以外の DMARDs の単剤療法又は併用療法の効果が不十分であった患者に MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与したとき、単剤療法層では、MTX に不耐、MTX 治療が不適切、あるいは MTX の効果が不十分であった患者にサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w の単剤療法を行ったときの有効性を検討した。本試験の有効性の結果は、すべての投与群において、国内 EFC14059 試験のサリルマブ群で示された各評価項目（ACR20/50/70、DAS28-CRP、HAQ-DI）に対する結果と同程度の RA の徴候及び症状の改善、疾患活動性の低下、及び身体機能の改善が見られ、その効果は、Week 52 まで持続することが認められた。

他の海外第Ⅲ相試験では有効性の検証を主要目的としていなかったが、サリルマブを単剤療法として投与したとき（EFC13752 試験）又は DMARDs 療法と併用したとき（SFY13370 試験及び MSC12665 試験）の臨床上的有効性プロファイルは、以上のプラセボ対照の第Ⅲ相試験の 3 試験で得られた結果と一貫していた。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

海外 EFC14092 試験では、MTX の継続投与に対して効果不十分、不耐又は不適切と判断された患者にサリルマブ 200 mg q2w を単剤投与したときの有効性が示された。本試験の有効性の結果はプラセボ対照試験での結果と一貫しており、また、RA に対する生物学的製剤として承認されているアダリムマブ（欧米での承認用量：効果不十分な場合、2 週に 1 回投与から週 1 回投与に変更可）と比較して、サリルマブ 200 mg の効果の優越性が検証された。

サリルマブの 200 mg q2w 投与により、RA の徴候及び症状の改善、疾患活動性の低下、身体機能の改善が見られ、また、海外試験において進行性かつ不可逆性の関節破壊を最大 2 年間抑制していたことが示された。このように一貫した有効性及び持続性を考慮すると、RA 治療において、少なくとも 1 剤の DMARDs が効果不十分又は不耐であった患者に対してサリルマブ 200 mg q2w が推奨される。サリルマブ 150 mg q2w では、主要有効性解析及び副次有効性解析において、サリルマブ 200 mg q2w と同様に、プラセボに対して有意な優越性が示されているが、効果の程度はサリルマブ 200 mg q2w よりも全体的に低かった。特に、サリルマブ 150 mg q2w の投与を受けていた患者の場合、サリルマブ 200 mg q2w への切替えにもかかわらず、関節障害は 200 mg q2w 投与を受けていた患者よりも進行していた。

国内試験でのサリルマブ 200 mg q2w 群とサリルマブ 150 mg q2w 群の有効性の差は、海外試験に比べ小さいが、総合的な有効性及び安全性の試験結果に基づき、海外と同様、すべての患者においてサリルマブ 200 mg q2w が推奨用量と考える。但し、患者の状態又は臨床反応によりサリルマブ 150 mg q2w を可能とする。海外試験で MTX との併用による長期治療において、本剤 1 回 200 mg を 2 週間隔で投与する方が 1 回 150 mg の投与よりも関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが示唆されていること等も踏まえ、本剤の投与量を調整する際には患者の状態や臨床反応、検査所見又は投与期間等を考慮することが望まれる。

国内において関節の構造的損傷の防止に関する臨床試験は承認後に実施を予定しているが、海外試験の結果から、国内での承認後の試験においても、関節障害に関連した長期の機能不全を抑制するためにはサリルマブ 200 mg q2w の用法・用量で治療を開始することが望ましいと考えられる。

5 安全性の概括評価

サリルマブを投与したときの安全性に関する方法及び結果についての要約を[Module 2.7.4]に示す。

5.1 緒言

日本人の RA 患者に対するサリルマブの安全性は、サリルマブの 2 用量（サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w）で実施した国内第 II/III 相試験（EFC14059 試験）及び国内第 III 相試験（LTS13618 試験）の結果に基づき評価した。また、第 I 相試験は 2 試験（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）を国内で実施した。

国内試験の安全性評価は、Week 24 までに得られた安全性解析結果（個々の患者の Week 24 の来院日までのデータ）を対象とした。さらに、申請時点で継続中だった EFC14059 試験及び LTS13618 試験が終了した後に、サリルマブを 52 週間投与したときの重篤な有害事象を含む長期安全性データを併せて提示した。

さらに、日本人以外の RA 患者に対する安全性は米国食品医薬品局（FDA）への生物学的製剤承認申請時（2015 年 10 月）に提出した海外試験併合安全性データに基づき評価した。海外試験併合安全性データには、海外第 II 相及び第 III 相 RA 試験で少なくとも 1 回はサリルマブの投与を受けた 3019 名の患者からの結果が含まれている。海外試験併合安全性データに含めた進行中の試験（LTS11210 試験及び MSC12665 試験）の SAE については 20 年 月 日までに報告された重篤な有害事象を評価した。

また、欧州の申請に用いた単剤療法としてアダリムマブ 40 mg q2w とサリルマブ 200 mg q2w を比較検討する二重盲検試験（EFC14092 試験）がある。本試験は海外試験併合安全性データベースには含まなかったが、別途[Module 2.7.4、5.1.4 項]に要約を記載した。

さらに強直性脊椎炎及び非感染性ぶどう膜炎を含む RA 以外の患者を対象とした 3 試験（DRI11073 試験、LTS11298 試験及び ACT13480 試験）は海外試験併合安全性データベースに含めなかったが、別途[Module 2.7.4、5.2.4 項]に要約を記載した。

全般的に、臨床試験で得られたサリルマブの安全性プロファイルは本剤の作用機序から予想される安全性プロファイルと大きな差はなく、生物学的 DMARDs を用いた皮下投与による RA 治療に関する現行の推奨事項と一致している。

5.2 安全性評価計画

日本人の RA 患者に対するサリルマブの安全性は、サリルマブの 2 用量（サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w）で実施した国内第 II/III 相試験（EFC14059 試験）及び国内第 III 相試験（LTS13618 試験）の結果に基づき評価した。日本人併合集団（J-Pool）での安全性解析用データベースの Week 24 までのデータ抽出日は、EFC14059 試験が 20 年 月 日、LTS13618 試験が 20 年 月 日であった。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

なお、長期投与時の安全性データとして、日本人併合集団 (J-Pool) の 52 週間投与時 (52 週の治験薬投与期間及び 6 週間のフォローアップ期間を含む) の結果を 5.4.6 項 (TEAE) 及び 5.5.1.14 項 (AESI) に記載した。

また、FDA への生物学的製剤承認申請時 (2015 年 10 月) に提出した安全性データも評価した。FDA 申請時に用いられた海外試験併合安全性データには終了した試験のデータを含めたが、一部の進行中の試験 (LTS11210 試験及び MSC12665 試験) についても 20 年 月 日 (データ抽出日) 時点の安全性データを含めた。なお、進行中の試験 (LTS11210 試験及び MSC12665 試験) の SAE については 20 年 月 日までに報告された重篤な有害事象を評価した。

さらに、Week 24 時点の安全性データが得られたアダリムマブ単剤療法に対するサリルマブ 200 mg 単剤療法の優越性を検証する海外 EFC14092 試験 (ランダム化、二重盲検試験) は、米国での承認申請時点 (2015 年 10 月) では継続中であったため海外試験併合安全性データには含めなかったが、5.6.4 項に Week 24 までの安全性結果の要約を記載した。

IL-6 のシグナル伝達を阻害することにより、感染症の発現率増加及び一部の臨床検査値変動が予想された。また、特別な注意が必要となる他の所見として、他の生物学的 DMARDs で認められている頻度の少ない又はまれな有害事象、並びに過敏症反応、注射部位反応及び免疫原性などの生物学的製剤の皮下投与で認められる有害事象が予想された。これらの特定の安全性所見は AESI として事前に規定し、より捕捉しやすくするため特定の有害事象についてのモニタリング、記録、報告、及び解析に関する要件並びに管理についての指示事項を治験実施計画書及び SAP で規定した。

併合安全性データの解析時にはこれらの AESI を用いた。

IL-6 を阻害したときに発現が予想される AESI 及び臨床症状発現に至る可能性がある検査値異常は以下の通りである。

- 好中球減少症及び感染症との関連の有無
- 血小板減少症及び出血との関連の有無
- 肝トランスアミナーゼの上昇及び肝不全の可能性
- 脂質増加及び心血管系の転帰又は膵炎との関連の有無
- 感染症 (特に重篤な感染症及び日和見感染症)

以上に加えて、トシリズマブの臨床試験で主に憩室炎に伴う消化管穿孔の事象が RA 患者に報告されていることから、消化管穿孔を AESI として特定した。

また、RA 治療のための他の生物学的製剤の安全性プロファイルを参考に、IL-6 阻害に特有なものではないが以下を AESI とした。

- 悪性腫瘍
- 自己免疫疾患及びループス様症候群 (TNF- α 阻害薬で見られている)

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

- 脱髄性疾患（TNF- α 阻害薬で見られている）

さらに、IL-6 阻害及び RA の治療に使用される薬剤に特有のものではないが、様々な疾患適応目的で開発された治療薬剤（生物学的製剤）で生じる可能性があることから、以下の事象を AESI として追加した。

- 注射部位反応
- 過敏症（特にアナフィラキシー）
- 免疫原性

5.2.1 安全性評価及びモニタリング

安全性評価は、AE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、AESI、死亡、臨床検査値及びバイタルサインを評価項目とした。また、特に明記しない限り、AE、SAE 及び AESI については治験投与下で発現した有害事象（TEAE）を対象とした。

データモニタリング委員会（DMC）は、治験依頼者、治験責任医師又は分担医師とは独立した委員で構成され、実施中の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での患者の安全性を継続的に監視した。

心血管イベント独立判定委員会（CAC）が、治験責任医師による報告又は CAC charter に事前に規定された基準により特定されたすべての死亡及び潜在的な心血管系（CV）の TEAE を盲検下で判定し、major adverse cardiovascular events (MACE) を特定した。

5.2.2 安全性解析対象集団の定義

5.2.2.1 国内試験

日本人 RA 患者でのサリルマブの安全性プロファイルの全体像を示すため、国内 EFC14059 試験及び LTS13618 試験の安全性データを併合し、この日本人併合集団（J-Pool）を対象として日本人 RA 患者でのサリルマブの安全性を評価した（表 16）。

日本人併合集団（J-Pool）は、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）、MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及び国内試験のサリルマブの単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）の患者から得られた安全性情報を対象とした。日本人併合集団（J-Pool）の解析には、EFC14059 試験において患者がプラセボ群であった期間に報告された安全性データは含めなかったが、プラセボ群又はサリルマブ 200 mg 併用群からサリルマブ 200 mg による救済治療に移行した後に報告された安全性データはサリルマブ 200 mg 群のデータとして含めた。EFC14059 試験においてサリルマブ 150 mg 併用群からサリルマブ 200 mg による救済治療に移行した後に報告された 6 名の安全性データは、日本人併合集団（J-Pool）のサリルマブ 200 mg 群の解析には含めなかった。

表 16 - 日本人併合集団の Week 24 までの安全性データベースに含まれる試験、投与群及び投与群別の期間の要約（J-NDA）

集団	併合した投与群	個々の試験		
		試験	投与群	投与群ごとの最大期間
日本人併合集団（J-Pool）	サリルマブ 150 mg 群	EFC14059 試験	サリルマブ 150 mg q2w と MTX の併用（救済治療開始時まで）	24 週間
		LTS13618 試験	サリルマブ 150 mg q2w と DMARDs の併用（併用療法層）	24 週間
			サリルマブ 150 mg q2w（単剤療法層）	24 週間
	サリルマブ 200 mg 群	EFC14059 試験	サリルマブ 200 mg q2w と MTX の併用	24 週間
			非盲検のサリルマブ 200 mg q2w による救済治療に移行したプラセボ+MTX（救済治療開始時以降）	8 週間
		LTS13618 試験	サリルマブ 200 mg q2w と DMARDs の併用（併用療法層）	24 週間
サリルマブ 200 mg q2w（単剤療法層）	24 週間			

q2w : once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）

MTX : methotrexate（メトトレキサート）

DMARDs : disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）

EFC14059 試験においてサリルマブの開始用量が 150 mg q2w で、その後サリルマブ 200 mg による非盲検の救済治療に移行した患者については、救済治療期間中の有害事象を別途一覧表にまとめた。

最終解析（52 週間投与）では、EFC14059 試験で Week 24 までプラセボ群であった患者は、Week 24 以降の投与群に従い J-Pool に含めた。すなわち、Week 24 以降 150 mg q2w を投与された患者は開始用量サリルマブ 150 mg 群に、Week 24 以降 200 mg q2w を投与された患者を開始用量サリルマブ 200 mg 群にそれぞれ含めた。

また、サリルマブと MTX とを併用しない場合の安全性プロファイルを特定するため、解析対象集団として MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及びサリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）を提示し評価した（表 17）。

表 17 - 各集団名の定義（国内試験）

集団名	投与計画	集団の説明	臨床データの根拠資料
国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）	サリルマブと MTX の併用	MTX12 週間の投与で効果不十分な日本人 RA 患者	EFC14059 試験
MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）	サリルマブと MTX 以外の DMARDs の併用	MTX 以外の 1 種類以上の DMARDs 12 週間の投与で効果不十分な日本人 RA 患者	LTS13618 試験の併用療法層
サリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）	サリルマブの単剤療法	他の DMARDs 又は JAK 阻害薬の併用の有無にかかわらず MTX に不耐、不適切又は MTX の効果不十分な日本人 RA 患者	LTS13618 試験の単剤療法層
日本人併合集団（J-Pool）	サリルマブの単剤もしくは MTX 又は他の DMARDs の併用	日本人併合集団（J-Pool）に含まれた日本人 RA 患者	EFC14059 試験 + LTS13618 試験の併用及び単剤療法層

DMARDs = 疾患修飾性抗リウマチ薬、MTX = メトトレキサート、RA = 関節リウマチ、JAK = ヤヌスキナーゼ
開始用量がサリルマブ 150 mg q2w でその後サリルマブ 200 mg q2w の救済治療に移行した患者 6 名は含めない。

5.2.2.2 海外試験

RA 患者を対象としたサリルマブの海外試験併合安全性データには、終了済みの第 II 相及び第 III 相試験である EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B（コホート 1 及び 2）、EFC10832 試験、SFY13370 試験、EFC13752 試験及び早期に中止した EFC11574 試験（二重盲検投与期及びサブスタディ）で治験薬を少なくとも 1 回の投与を受けた患者のデータ、並びに進行中の LTS11210 試験及び MSC12665 試験では CTD カットオフ日で抽出した患者のデータを含めた。

サリルマブの安全性プロファイルについて総合的かつ包括的に評価するため、海外試験併合安全性データを表 18 に示す 3 つの併合安全性集団に分け評価した。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）

サリルマブの安全性プロファイルを確立するための主要な集団を海外プラセボ対照集団（Pool 1）とする。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、RA 患者を対象としたすべてのプラセボ対照試験の二重盲検投与期間中に収集した安全性データを含めた。具体的には 2 つのプラセボ対照試験（EFC11072 試験 [パート A 及び B] 及び EFC10832 試験）で第 III 相試験の用法・用量（150 mg q2w 又は 200 mg q2w）でサリルマブを投与された患者及びプラセボを投与された患者の集団とした。治験薬の初回投与から中止、救済治療開始、又は長期継続試験である LTS11210 試験への移行時までのデータが含まれている。治験期間及び救済治療開始時点が異なっているため、プラセボ群とサリルマブ群での曝露期間は異なっている。プラセボ群では救済治療を開始した患者の割合がサリルマブ群よりも高かったため、プラ

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

セボ群での曝露量はサリルマブよりも少ない。したがって、安全性データについてはそのまま算出した発現率と曝露期間で調整した発現率（event rate）の両方を示した。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

本併合集団には、EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験、SFY13370 試験、EFC11574 試験（二重盲検投与期及びサブスタディ）、MSC12665 試験（最初の試験期間及び安全性のための継続期間の両期間を含む）、並びに LTS11210 試験でサリルマブの投与を受けた全用量（サリルマブの 100 mg q2w、150 mg q2w、200 mg q2w、100 mg qw、又は 150 mg qw）を対象としたすべての患者を含む。

EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験、SFY13370 試験、EFC11574 試験、MSC12665 試験及び LTS11210 試験でサリルマブのいずれかの用量で少なくとも 1 回は投与を受けたすべての患者が含まれている。したがって、海外プラセボ対照集団（Pool 1）で少なくとも 1 回はサリルマブの投与を受けた患者はこの長期安全性集団の部分集団となる。治験薬の初回投与から中止、治験終了又はデータカットオフ日までのデータが含まれている。海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）ではサリルマブ曝露期間中に収集したデータのみを含めたため、サリルマブ投与前に別の治療（すなわち、プラセボ、トシリズマブ又はアダリムマブ）を受けている間のデータは除外した。プラセボ群にランダム化された患者については、救済治療又は継続試験での治験薬投与としてサリルマブを初回投与された時点からのデータを含めている。

海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）

本併合集団は EFC13752 試験で単剤療法としてサリルマブを投与された患者で構成され、サリルマブの初回投与から当該試験の終了時までのデータ又は LTS11210 試験において単剤療法を継続した患者の場合にはデータ抽出日までのデータを含んでいる。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 18 - RA 患者を対象としたサリルマブの第 II 相及び第 III 相試験についての安全性プール及び TEAE 期間

集団名（プール名）	投与群 (n) ^a	Studies (Treatment duration)	TEAE の定義
海外プラセボ対照集団（Pool 1）	サリルマブ 150 mg 併用群 (n=660) サリルマブ 200 mg 併用群 (n=661) プラセボ群 (n=661)	EFC11072 試験 パート A (12 週) EFC11072 試験 パート B (52 週) ^b EFC10832 試験 (24 週)	<p>試験を完了した患者及び LTS11210 試験に登録されなかった患者又は試験薬の投与を中止した患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検期の試験薬初回投与日から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日ⁱ又は死亡日までのいずれか早い時点までの期間 <p>救済治療を受けた患者又は LTS11210 試験に登録された患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検期の試験薬初回投与日から非盲検期の試験薬初回投与日までの期間
	サリルマブ 150 mg 併用群 ^c (n=1155) サリルマブ 200 mg 併用群 ^c (n=1351)	EFC11072 試験 パート A (12 週) EFC11072 試験 パート B (52 週) EFC10832 試験 (24 週) SFY13370 試験 (24 週) EFC11574 試験 二重盲検投与期 ^e (24 週) EFC11574 試験 サブスタディ ^e (52 週) MSC12665 試験 (52 週) ^f LTS11210 試験 ^g (5 年) ^f	<p>用量変更せずに、試験薬の投与を中止した患者又は試験を完了した患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検期のサリルマブの初回投与日（サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日ⁱ、死亡日又はデータのカットオフ日までのいずれか早い時点までの期間 <p>用量変更した患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検期のサリルマブの初回投与日（サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から用量変更した時点までの期間
海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）	サリルマブ全用量併用群 ^d (n=2887)		サリルマブの初回投与日からサリルマブの最終投与後 60 日まで、最終情報入手日 ⁱ まで、死亡日又はデータの cutoff 日までのいずれか早い時点までの期間

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

集団名（プール名）	投与群 (n) ^a	Studies (Treatment duration)	TEAE の定義
海外サリルマブ単剤療法集団 (Pool 3)	サリルマブ 150 mg 単剤群 ^c (n=65) サリルマブ 200 mg 単剤群 ^c (n=67)	EFC13752 試験 ^h (24 週) LTS11210 試験 ⁱ (5 年)	用量変更せずに、治験薬の投与を中止した患者又は治験を完了した患者 ・ サリルマブの初回投与日（サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^j 、死亡日、又はデータのカットオフ日までのいずれか早い時点までの期間
	サリルマブ全用量単剤群(n=132)		用量変更した患者 ・ サリルマブの初回投与日（サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から用量変更した日までの期間 サリルマブの初回投与日から サリルマブの最終投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^j まで、死亡日又はデータのカットオフ日までのいずれか 早い時点までの期間

a As of 29 April 2015

b Only data from the double-blind period are included in Pool 1.

c Only includes patients whose first sarilumab dose was either 150 mg or 200 mg q2w, and includes data up to dose modification or discontinuation.

d Including the non-selected doses/regimens: 100 mg q2w, 100 mg qw, and 150 mg qw

e Main study: adalimumab non-responders; Substudy: adalimumab responders

f Ongoing studies

g Includes only patients receiving concomitant DMARDs, specifically patients from EFC11072, EFC10832, SFY13370, and ACT11575.

h Final database lock was on 02 June 2015

i Includes only patients receiving sarilumab as monotherapy who entered from EFC13752

j last contact date = maximum{last AE onset date, last visit date, last date on which subject vital status was obtained}

5.3 曝露状況

曝露期間（又は投与期間）の定義は各試験の SAP に規定した。日本人併合集団（J-Pool）の各投与群での Week 24 までの曝露期間の定義を表 19 に示した。

表 19 - 投与群別の曝露期間の定義 - 国内試験（J-Pool）

集団	投与又は投与群	救済治療計画	曝露期間の定義
日本人併合集団 (J-Pool)	サリルマブ 150 mg 群 ^a	サリルマブ 150 mg q2w からサリルマブ 200 mg q2w による非盲検の救済治療に移行	救済治療の初回投与日 - 初回投与日 + 1 日
		救済治療なし	最終投与後 13 日 - 初回投与日 + 1 日
	サリルマブ 200 mg 群 ^a	救済治療なし	
		サリルマブ 200 mg q2w からサリルマブ 200 mg q2w による非盲検の救済治療に移行	
		プラセボからサリルマブ 200 mg q2w による非盲検の救済治療に移行	救済治療の最終投与後 13 日 - 救済治療の初回投与後 1 日 + 1 日

a サリルマブ開始用量が 150 mg q2w 又は 200 mg q2w の患者のみ。サリルマブ 150 mg 併用群の最終投与日は 150 mg q2w の最終投与日、サリルマブ 200 mg 併用群の最終投与日は 200 mg q2w の最終投与日を参照する。

すべての曝露は一時的な投与中止にかかわらず最終投与日及び初回投与日に基づき算出する。

24 週時解析での最終投与日は Week 24（来院 11）の治験薬投与前とする。

q2w : once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）

国内 RA 臨床試験では、国内第 I 相試験 2 試験（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）でサリルマブを投与された RA 患者 33 名並びに国内第 II/III 相試験及び第 III 相試験 2 試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験、24 週）でサリルマブを投与された RA 患者 296 名を含む合計 329 名の RA 患者がいずれかの用量でサリルマブの投与を少なくとも 1 回以上受けた（表 20、表 21）。

表 20 - Week 24 での患者の内訳 - ランダム化集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=82)	Sarilumab		All (N=243)
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	
Randomized and not treated	1 (1.2%)	0	0	1 (0.4%)
Randomized and treated	81 (98.8%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (99.6%)
Completed the study treatment period up to Week 24	71 (86.6%)	74 (91.4%)	70 (87.5%)	215 (88.5%)
Were not rescued	29 (35.4%)	68 (84.0%)	62 (77.5%)	159 (65.4%)
Were rescued	42 (51.2%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)	56 (23.0%)
Did not completed the study treatment period up to Week 24	10 (12.2%)	7 (8.6%)	10 (12.5%)	27 (11.1%)
Subject's request for treatment discontinuation	5 (6.1%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	9 (3.7%)
Reason for treatment discontinuation				
Adverse event	5 (6.1%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)	19 (7.8%)
Lack of efficacy	5 (6.1%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	8 (3.3%)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	0
Were not rescued	8 (9.8%)	7 (8.6%)	10 (12.5%)	25 (10.3%)
Were rescued	2 (2.4%)	0	0	2 (0.8%)
Subject's request for open label rescue treatment discontinuation	0	0	0	0
Reason for open label rescue discontinuation				
Adverse event	2 (2.4%)	0	0	2 (0.8%)
Lack of efficacy	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	0
Status at last contact up to week 24				
Alive	82 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	243 (100%)
Dead	0	0	0	0

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator.

Subject's request for treatment discontinuation, open label rescue treatment discontinuation is a separate category and is not additive with the reasons for discontinuation.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf
(11MAY2016 - 9:43)

表 21 - Week 24 での患者の内訳 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab		All (N=296)
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	
Randomized and treated	126 (100%)	170 (100%)	296 (100%)
Completed treatment for 24weeks	110 (87.3%)	110 (64.7%)	220 (74.3%)
Rescued from sarilumab 150mg q2w to 200mg q2w before week 24 in EFC14059 (did not discontinued by week 24)	6 (4.8%)	-	-
Rescued from placebo to 200mg q2w before week 24 in EFC14059 (did not discontinued by week 24)	-	42 (24.7%)	-
Discontinued treatment ^a	10 (7.9%)	18 (10.6%)	28 (9.5%)
Reason for treatment discontinuation ^a			
Adverse event	8 (6.3%)	15 (8.8%)	23 (7.8%)
Lack of efficacy	2 (1.6%)	2 (1.2%)	4 (1.4%)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Other reasons	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized and treated (safety population) as denominator. J-Pool4 includes EFC14059 and LTS13618.

^a For 150mg initial dose group, patients who discontinued the study and did not receive rescue therapy are included. For 200mg initial dose group, patients in the original sarilumab 200 mg who discontinued the study and patients in the original placebo group who discontinued rescue therapy are included.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:08)

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）では合計 161 名がサリルマブと MTX を併用しており、サリルマブの総曝露量は、サリルマブ 200 mg 併用群 32.7 人年及びサリルマブ 150 mg 併用群 35.0 人年であった（表 22）。

国内プラセボ対照集団では、プラセボ群で 24 週より前に非盲検のサリルマブ 200 mg q2w 投与による救済治療に移行した患者が多かったため、24 週間の二重盲検期間を全患者の平均投与期間として見ると、サリルマブの総曝露期間はプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で長かった（表 22）。

表 22 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
Cumulative exposure to treatment (patient years)	28.8	35.0	32.7
Duration of study treatment (days)			
Number	81	81	80
Mean (SD)	130.0 (37.3)	157.7 (30.8)	149.4 (42.5)
Median	113.0	169.0	169.0
Min : Max	14 : 172	14 : 172	14 : 176
Duration of study treatment by category [n (%)]			
≤ 4 weeks	2 (2.5%)	2 (2.5%)	5 (6.3%)
> 4 and ≤ 8 weeks	3 (3.7%)	0	2 (2.5%)
> 8 and ≤ 12 weeks	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)
> 12 and ≤ 16 weeks	32 (39.5%)	5 (6.2%)	4 (5.0%)
> 16 and ≤ 20 weeks	12 (14.8%)	4 (4.9%)	6 (7.5%)
> 20 and ≤ 24 weeks	4 (4.9%)	15 (18.5%)	9 (11.3%)
> 24 weeks	27 (33.3%)	54 (66.7%)	53 (66.3%)
Number of patients with duration of study treatment by category [n (%)]			
≥ 1 day	81 (100%)	81 (100%)	80 (100%)
> 4 weeks	79 (97.5%)	79 (97.5%)	75 (93.8%)
> 8 weeks	76 (93.8%)	79 (97.5%)	73 (91.3%)
> 12 weeks	75 (92.6%)	78 (96.3%)	72 (90.0%)
> 16 weeks	43 (53.1%)	73 (90.1%)	68 (85.0%)
> 20 weeks	31 (38.3%)	69 (85.2%)	62 (77.5%)
> 24 weeks	27 (33.3%)	54 (66.7%)	53 (66.3%)
Number of patients with open-label rescue treatment [n (%)]	44 (54.3%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_imp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_imp_s_t_i.rtf(11MAY2016 - 10:16)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）では合計 30 名がサリルマブと MTX 以外の DMARDs を併用しており、サリルマブの総曝露量はサリルマブ 200 mg 併用群 5.5 人年及びサリルマブ 150 mg 併用群 6.6 人年であった。また、サリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）では、合計 61 名がサリルマブの単剤療法を受け、総曝露量はサリルマブ 200 mg 単剤群 13.9 人年及びサリルマブ 150mg 単剤群 13.2 人年であった（表 23）。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

EFC14059 試験（サリルマブと MTX の併用群）と比較し LTS13618 試験の併用療法層（サリルマブと MTX 以外の DMARDs）では症例数が少ないことからサリルマブの総曝露期間は短かった。

表 23 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層及び単剤療法層）

	Sarilumab			
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)
Cumulative exposure to treatment (patient years)	6.6	5.5	13.2	13.9
Duration of study treatment (days)				
Number	15	15	30	31
Mean (SD)	161.9 (28.7)	135.1 (54.8)	160.2 (34.8)	163.9 (27.9)
Median	169.0	169.0	169.0	169.0
Min : Max	58 : 171	14 : 172	14 : 172	14 : 172
Duration of study treatment by category [n(%)]				
>0-4 weeks	0	1 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)
>4-8 weeks	0	1 (6.7%)	1 (3.3%)	0
>8-12 weeks	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0	0
>12-16 weeks	0	0	0	0
>16-20 weeks	0	1 (6.7%)	0	0
>20-24 weeks	2 (13.3%)	2 (13.3%)	3 (10.0%)	5 (16.1%)
>24 weeks	12 (80.0%)	8 (53.3%)	25 (83.3%)	25 (80.6%)
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]				
≥1 day	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)	31 (100%)
>4 weeks	15 (100%)	14 (93.3%)	29 (96.7%)	30 (96.8%)
>8 weeks	15 (100%)	13 (86.7%)	28 (93.3%)	30 (96.8%)
>12 weeks	14 (93.3%)	11 (73.3%)	28 (93.3%)	30 (96.8%)
>16 weeks	14 (93.3%)	11 (73.3%)	28 (93.3%)	30 (96.8%)
>20 weeks	14 (93.3%)	10 (66.7%)	28 (93.3%)	30 (96.8%)
>24 weeks	12 (80.0%)	8 (53.3%)	25 (83.3%)	25 (80.6%)

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.

Source :

PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_imp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_imp_s_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:27)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_imp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_imp_s_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:28)

申請時のカットオフ時点（Week 24）の日本人併合集団（J-Pool）では合計 296 名が DMARDs の併用の有無にかかわらずサリルマブの投与を少なくとも 1 回受け、総曝露量は、開始用量がサリルマブ 200 mg q2w であった患者（サリルマブ 200 mg 群）で 59.6 人年、開始用量がサリルマブ 150 mg q2w であった患者（サリルマブ 150 mg 群）で 54.8 人年であった（表 24）。また、52 週間投与時の J-Pool では合計 325 名が DMARDs の併用の有無にかかわらずサリルマブの投与を少なくとも 1 回受け、52

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

週間投与時の総曝露量は、サリルマブ 200 mg 群 185 名で 145.8 人年、サリルマブ 150 mg 群 140 名で 117.8 人年であった。投与期間が 52 週超だった患者はサリルマブ 200 mg 群 21 名及びサリルマブ 150 mg 群 27 名であった（[Module 2.7.4、2.1.6 項]）。

この日本人併合集団の曝露状況のデータには、EFC14059 試験でプラセボ群に割り付けられ、その後 Week16 以降にプラセボからサリルマブ 200 mg q2w による非盲検の救済治療に移行した患者がサリルマブ 200 mg 群に含まれている。また、初回投与量が 200 mg q2w の患者の救済治療以降のデータも含まれている。

表 24 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Cumulative exposure to treatment (patient-years)	54.8	59.6
Duration of study treatment (days)		
Number	126	170
Mean (SD)	158.8 (31.4)	127.9 (57.5)
Median	169.0	169.0
Min : Max	14 : 172	14 : 176
Number of patients with duration of study treatment by category [n (%)]		
≥ 1 day	126 (100%)	170 (100%)
> 4 weeks	123 (97.6%)	161 (94.7%)
> 8 weeks	122 (96.8%)	149 (87.6%)
> 12 weeks	120 (95.2%)	113 (66.5%)
> 16 weeks	115 (91.3%)	113 (66.5%)
> 20 weeks	111 (88.1%)	110 (64.7%)
> 24 weeks	91 (72.2%)	93 (54.7%)

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.

Note: 150 mg q2w initial dose or 200 mg q2w initial dose is up to dose modification or cut-off date/end of the study

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/cdc_exposure_imp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_imp_s_t_jpool_i.rtf (22JUN2016 - 7:04)

海外試験併合安全性データにはDMARDsの併用の有無にかかわらずサリルマブを少なくとも1回投与された患者 3019 名が含まれ、これらのサリルマブの総曝露量は 4405.7 人年であった。これには単剤療法としてサリルマブを投与された 132 名（総曝露量 66.8 人年）が含まれている。また、サリルマブ 200 mg q2w の高用量群では、サリルマブの曝露期間が 48 週間以上の患者は約 1200 名であった。な

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

お、サリルマブの 200 mg q2w 及び 150 mg q2w の両用量をあわせるとサリルマブの曝露期間が 48 週間以上であった患者は約 1650 名以上であった。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）の治験薬曝露状況を表 25 に示す。治験薬投与期間の平均値及び中央値は、サリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で短かった。これはサリルマブの救済治療を開始した患者割合がプラセボ群で高かったことによるものであった。

表 25 - 治験薬曝露状況 – 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

	Placebo + DMARD (N=661)	Sarilumab	
		150 mg q2w + DMARD (N=660)	200 mg q2w + DMARD (N=661)
Cumulative exposure to treatment (patient-years)	373.1	425.8	425.5
Duration of study treatment (days)			
Number	661	660	661
Mean (SD)	206.2 (117.6)	235.6 (124.7)	235.1 (123.0)
Median	168.0	177.5	176.0
Min : Max	7 : 408	14 : 385	7 : 408
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]			
≥ 1 day	661 (100%)	660 (100%)	661 (100%)
>12 weeks	600 (90.8%)	588 (89.1%)	592 (89.6%)
>24 weeks	299 (45.2%)	377 (57.1%)	375 (56.7%)
>36 weeks	221 (33.4%)	306 (46.4%)	300 (45.4%)
>48 weeks	210 (31.8%)	292 (44.2%)	283 (42.8%)

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_p1_i.rtf (29JUN2015 - 18:21)

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）でサリルマブ全用量併用群での総曝露量は 4338.9 人年であり、48 週間超の曝露を受けた患者は 1546 名、96 週間超の曝露は 1020 名及び 144 週間超の曝露は 624 名であった（表 26）。

表 26 - 治験薬曝露状況 -海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

	Sarilumab+DMARD		
	150 mg q2w	200 mg q2w	Any
	Initial Dose (N=1155)	Initial Dose (N=1351)	Dose (N=2887)
Cumulative exposure to treatment (patient-years)	646.0	1712.7	4338.9
Duration of study treatment (days)			
Number	1155	1351	2887
Mean (SD)	204.3 (126.2)	463.0 (374.5)	548.9 (452.3)
Median	168.0	350.0	366.0
Min : Max	14 : 1204	7 : 1386	7 : 1786
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]			
≥ 1 day	1155 (100%)	1351 (100%)	2887 (100%)
>12 weeks	995 (86.1%)	1117 (82.7%)	2556 (88.5%)
>24 weeks	560 (48.5%)	947 (70.1%)	2170 (75.2%)
>48 weeks	296 (25.6%)	701 (51.9%)	1546 (53.6%)
>96 weeks	6 (0.5%)	399 (29.5%)	1020 (35.3%)
>144 weeks	1 (<0.1%)	179 (13.2%)	624 (21.6%)
>192 weeks	0	6 (0.4%)	192 (6.7%)
>240 weeks	0	0	22 (0.8%)

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.

Note: 150 mg q2w initial dose or 200 mg q2w initial dose is up to dose modification or end of the study; Any dose includes the exposure on all sarilumab doses: 100 mg qw, 100 mg q2w, 150 mg qw, 150 mg q2w, and 200 mg q2w.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_p2_i.rtf (29JUN2015 - 18:22)

海外サリルマブ単剤療法集団 (Pool 3) のサリルマブ全用量群での総曝露量は 66.8 人年であった(表 27)。EFC13752 試験でサリルマブ 150 mg q2w にて 24 週間までの投与を受けた患者が長期継続投与試験に移行した場合、当該試験ではサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。

表 27 - 治験薬曝露状況 – 海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=65)	200 mg q2w Initial Dose (N=67)	Any Dose (N=132)
Cumulative exposure to treatment (patient-years)	27.8	33.5	66.8
Duration of study treatment (days)			
Number	65	67	132
Mean (SD)	156.1 (37.8)	182.8 (58.9)	184.8 (58.1)
Median	168.0	183.0	182.0
Min : Max	29 : 182	14 : 256	14 : 261
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]			
≥1 day	65 (100%)	67 (100%)	132 (100%)
>12 weeks	59 (90.8%)	60 (89.6%)	119 (90.2%)
>24 weeks	18 (27.7%)	49 (73.1%)	93 (70.5%)
>36 weeks	0	7 (10.4%)	16 (12.1%)

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.

Note: 150 mg q2w initial dose or 200 mg q2w initial dose is up to dose modification or end of the study; Any dose includes the exposure on all sarilumab doses: 150 mg q2w, and 200 mg q2w.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_p3_i.rtf (29JUN2015 - 18:23)

5.4 有害事象

すべての有害事象について、基本語（PT）、高位語（HLT）、高位グループ語（HLGT）及び器官別大分類（SOC）にコード化した。Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）のバージョンは、国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）及び海外試験併合安全性データは ver.17.1 を用いた。また、海外試験である EFC14092 試験（二重盲検投与期）では ver18.1 を用いた。

治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）は、TEAE 期間中に発現又は悪化した有害事象と定義した。各集団での TEAE 期間の定義を表 28（国内試験）及び表 29（海外試験）に示す。治験を終了又は中止した患者では、post-study 期間は TEAE 期間終了の翌日からの期間とした。

表 28 - TEAE 期間の定義 – 国内試験

集団名	投与群	救済治療の方法	TEAE の定義
日本人併合集団 (J-Pool)	サリルマブ 150 mg 群 ^a	開始用量が 150 mg で救済治療に移行した患者	150 mg q2w の初回投与日から救済治療開始日までの期間
		救済治療移行せず	150 mg q2w の初回投与日から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^b まで、死亡日まで、又はデータのカットオフ日までのいずれか早い時点までの期間
	サリルマブ 200 mg 群 ^a	救済治療移行せず	200 mg q2w の初回投与日から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^b まで、死亡日まで、又はデータのカットオフ日までのいずれか早い時点までの期間
		開始用量が 200 mg で救済治療に移行した患者	200 mg q2w の初回投与日から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^b まで、死亡日まで、又はデータのカットオフ日までのいずれか早い時点までの期間
		プラセボが投与され、24 週より前に救済治療に移行した患者	救済治療（サリルマブ 200 mg q2w による非盲検投与）の初回投与日から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^b まで、死亡日まで又はデータのカットオフ日までのいずれか早い時点までの期間

q2w =once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）

a サリルマブの開始用量が 150 q2w 又は 200 mg q2w の患者のみ。最終投与日は、150 mg q2w 群では 150 mg q2w の最終投与日、200 mg q2w 群では 200 mg q2w の最終投与日とする。

b 最終情報入手日：最終 TEAE 発現日、最終来院日又は患者の生死の確認などを含めた健康状態の確認ができた最終日のうち、最も遅い日

24 週時解析での最終投与日は Week 24（来院 11）の治験薬投与前とする。

表 29 - TEAE 期間の定義 – 海外試験

集団名	投与群名	TEAE 期間の定義
海外プラセボ対照集団 (Pool 1)	サリルマブ 150 mg 併用群 サリルマブ 200 mg 併用群 プラセボ群	<p>治験を完了した患者及び LTS11210 試験に登録されなかった患者又は治験薬の投与を中止した患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検期の治験薬初回投与日から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日^a又は死亡日までのいずれか早い時点までの期間
		<p>救済治療を受けた患者又は LTS11210 試験に登録された患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検期の治験薬初回投与日から非盲検期の治験薬初回投与日までの期間

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

集団名	投与群名	TEAE 期間の定義
海外 DMARDs 併用長期安全性 集団（Pool 2）	サリルマブ 150 mg 併用群（投与中 止又は用量変更時まで） ^c サリルマブ 200 mg 併用群（投与中 止又は用量変更時まで） ^c	用量変更せずに、治験薬の投与を中止した患者 又は治験を完了した患者 ・二重盲検期のサリルマブの初回投与日（サリ ルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から最終 投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^a 、死亡日又 はデータの cutoff 日までのいずれか早い時 点までの期間 用量変更した患者 ・二重盲検期のサリルマブの初回投与日（サリ ルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から用量 変更した時点までの期間
	サリルマブ全用量併用群 ^b	サリルマブの初回投与日からサリルマブの最終 投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^a まで、死亡 日又はデータの cutoff 日までのいずれか早 い時点までの期間
	サリルマブ 150 mg 単剤群（投与中 止又は用量変更時まで） サリルマブ 200 mg 単剤群（投与中 止又は用量変更時まで）	用量変更せずに、治験薬の投与を中止した患者 又は治験を完了した患者 ・サリルマブの初回投与日（サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から最終投与後 60 日ま で、最終情報入手日 ^a 、死亡日、又はデータのカ ットオフ日までのいずれか早い時点までの期間 用量変更した患者 ・サリルマブの初回投与日（サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w）から用量変更した日ま での期間
海外サリルマブ単剤療法集団 （Pool 3）	サリルマブ全用量単剤群	サリルマブの初回投与日から サリルマブの最終 投与後 60 日まで、最終情報入手日 ^a まで、死亡 日又はデータの cutoff 日までのいずれか早 い時点までの期間

a 最終情報入手日：最終 TEAE 発現日、最終来院日又は患者の生死の確認などを含めた健康状態の確認ができた最終日のうち、最も遅い日

b サリルマブ 150 mg q2w、200 mg q2w 及び非選択用量（100 mg q2w, 100 mg qw 及び 150 mg qw）を含む

c サリルマブの初回投与量が 150 mg q2w 又は 200 mg q2w の患者のみを含む

DMARDs = 疾患修飾性抗リウマチ薬、q2w = 2 週間ごと、TEAE = 治験薬投与期間中の有害事象

5.4.1 有害事象の概観

5.4.1.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で数値的に高く、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。SAE の発現率は、サリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で数値的にやや高く、サリルマブの各投与群間で同程度であった。死亡例は報告されなかった（表 30）。

EFC14059 試験でサリルマブ 150 mg 併用群に割り付けられ、その後非盲検のサリルマブ 200 mg q2w 投与による救済治療に移行した患者 6 名については、救済治療期間中の有害事象は日本人併合集団のサリルマブ 200 mg 群には含めず、別途一覧表にまとめた。この 6 名の患者の救済治療期間中の安全性プロファイルは、サリルマブ 200 mg 併用群の患者の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。

表 30 - Week 24 までに認められた TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab			Placebo + MTX (PY=29.9) n _E (n _E /100 PY)	Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81) n (%)	150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)		150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n _E (n _E /100 PY)	200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n _E (n _E /100 PY)
Patients with any TEAE	49 (60.5%)	65 (80.2%)	60 (75.0%)	93(311.1)	247(690.5)	211(620.2)
Patients with any treatment-emergent SAE	6 (7.4%)	4 (4.9%)	4 (5.0%)	6(20.1)	5(14.0)	4(11.8)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (3.7%)	6 (7.4%)	7 (8.8%)	3(10.0)	8(22.4)	9(26.5)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_teae_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_teae_s_t_i.rtf(11MAY2016 - 10:16)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）でのサリルマブ併用群 30 名の安全性は、プラセボ対照集団（EFC14059 試験）のサリルマブ併用群及びサリルマブ単剤療法集団の安全性とおおむね一致していた（[Module 2.7.4、5.1.1 項] [Module 2.7.4、5.1.2 項]）。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

日本人併合集団（J-Pool）での TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 群とサリルマブ 150 mg 群で大きな違いは認められなかった（表 31）。また、TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE について、投与群間で意味のある差は認められなかった。

表 31 - Week 24 までに認められた TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab			
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n _E (n _E /100 PY)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n _E (n _E /100 PY)
Patients with any TEAE	100 (79.4%)	126 (74.1%)	346 (618.3)	396 (642.3)
Patients with any treatment-emergent SAE	4 (3.2%)	10 (5.9%)	5 (8.9)	11 (17.8)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	8 (6.3%)	14 (8.2%)	10 (17.9)	16 (26.0)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_overview_teae_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_teae_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

5.4.1.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった（表 32）。死亡に至った TEAE の発現率は各投与群間で大きな違いは見られなかった。これらの発現率の差は、IL-6 阻害に伴う AESI、特に感染症及び検査値異常がサリルマブ群で多く認められたことに関連すると考えられることから、これらの AESI については以降の項で詳細に検討した。

表 32 - TEAE の要約 - 海外プラセボ対照集団 (Pool 1)

Treatment	Raw incidence rate n/N (%)	Exposure adjusted incidence rate ^a n/PY (rate per 100 PYs)	Difference in raw incidence rate vs. Placebo+DMARD (95% CI) ^b	Rate difference vs Sarilumab 150 mg q2w+DMARD (95% CI) ^b
TEAE				
Sarilumab 200 mg q2w+DMARD	488/661 (73.8%)	488/193.6 (252.0)	16.7% (11.7, 21.7)	3.4% (-1.4, 8.2)
Sarilumab 150 mg q2w+DMARD	465/660 (70.5%)	465/215.5 (215.7)	13.3% (8.2, 18.4)	
Placebo +DMARD	378/661 (57.2%)	378/218.2 (173.3)		
Serious TEAE				
Sarilumab 200 mg q2w+DMARD	59/661 (8.9%)	59/426.5 (13.8)	4.3% (1.5, 7.0)	2.6% (-0.3, 5.4)
Sarilumab 150 mg q2w+DMARD	42/660 (6.4%)	42/433.8 (9.7)	1.7% (-0.8, 4.1)	
Placebo +DMARD	31/661 (4.7%)	31/375.4 (8.3)		
TEAE leading to death				
Sarilumab 200 mg q2w+DMARD	1/661 (0.2%)	1/442.8 (0.2)	-0.3% (-0.9, 0.3)	-0.2% (-0.7, 0.4)
Sarilumab 150 mg q2w+DMARD	2/660 (0.3%)	2/442.1 (0.5)	-0.2% (-0.8, 0.5)	
Placebo +DMARD	3/661 (0.5%)	3/383.9 (0.8)		
TEAE leading to permanent treatment discontinuation				
Sarilumab 200 mg q2w+DMARD	83/661 (12.6%)	83/428.4 (19.4)	7.9% (4.9, 10.9)	1.7% (-1.8, 5.1)
Sarilumab 150 mg q2w+DMARD	72/660 (10.9%)	72/429.8 (16.8)	6.2% (3.3, 9.1)	
Placebo +DMARD	31/661 (4.7%)	31/379.8 (8.2)		

2.5 臨床に関する概括評価

SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drug; PY=patient-years; TEAE=treatment-emergent adverse event.

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Source: 5.3.5.3 ISS Appendices (1.11.1)

- a Number of patients with at least one event per 100 patient-years, where the exposure time for patients who have experienced the specific adverse experience was defined as the time to first adverse experience of interest whereas the exposure time for those who have not had this adverse experience was total TEAE period duration.
- b The rate difference and its 95% confidence interval were estimated using the M & N method stratified by the study, using the CMH weight.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_add_pt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_add_pt_s_t_all_x.rtf (29JUN2015 - 22:15)

5.4.2 比較的良好に見られる有害事象

TEAEのうち、いずれかの投与群で、国内試験では5%以上、海外試験では2%以上に見られたTEAEを、比較的良好に見られるTEAEとした。国内試験及び海外試験ともに最も多く認められたTEAEはSOC別で「感染症および寄生虫症」であった。

注射部位反応の発現率及びIL-6阻害に伴う臨床検査値の変化に関連したTEAE（好中球減少症若しくは白血球減少症、高トリグリセリド血症、ALT増加又はトランスアミナーゼ上昇）の発現率も、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。

5.4.2.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059試験）でSOC別ですべての投与群で最も多く認められたTEAEは「感染症および寄生虫症」であった。

国内試験及び海外試験において、プラセボ群より発現率が高い事象、または発現率にかかわらずIL-6阻害に関連するとして医学的に重要と判断される事象から、サリルマブと関連性のある有害事象を特定した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059試験）でいずれかの群で2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象の発現率を表33に、またこれらの事象の日本人併合集団（J-Pool）での発現率を表34に示した。

国内試験では、表33に示した事象からいずれかの投与群での発現率が5%以上かつプラセボ群よりサリルマブの両投与群で発現率が高い事象を特定した。これら事象の日本人併合集団（J-Pool）での発現率は、サリルマブの各投与群間で同程度であった。また、海外試験でも同様の方法で、いずれかの投与群で発現率が2%以上かつプラセボ群よりサリルマブの両投与群で発現率が高い事象の特定を行い、更に、国内試験及び海外試験データから医学的に重要と判断できる事象を追加し、その結果、表35に示した一覧がサリルマブと関連性のある有害事象であると判断した。

日本人併合集団（J-Pool）で治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAEの発現率が高かった上位5つは、好中球減少症（10.8%）、注射部位紅斑（7.8%）、鼻咽頭炎（7.1%）、肝機能異常（4.7%）及び口内炎（3.7%）であった（表36）。プラセボ対照集団及び日本人併合集団（J-Pool）で治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたすべてのTEAEを[Module 2.7.4、表140]及び[Module 2.7.4、表141]に示した。

国内試験で最も多く認められたTEAEは、口内炎を除いて海外試験で認められたものと同様であった。口内炎は海外試験では稀（海外DMARDs併用長期安全性集団における発現率は0.5%未満）であり、サリルマブ群でプラセボ群を上回らなかった。

国内プラセボ対照集団（EFC14059試験）でよく見られたTEAEは、MTX以外のDMARDs併用集団（LTS13618試験の併用療法層）及び国内サリルマブ単剤療法集団（LTS13618試験の単剤療法層）とおおむね一致していた。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

表 33 - 基本語別 : Week 24 までに認められた TEAE 発現例数 (%) (いずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象) - 安全性解析対象集団 (EFC14059 試験)

Preferred Term	Sarilumab			Placebo + MTX (PY=29.9) n _E (n _E /100 PY)	Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81) n (%)	150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)		150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n _E (n _E /100 PY)	200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n _E (n _E /100 PY)
鼻咽頭炎	12 (14.8%)	16 (19.8%)	12 (15.0%)	14 (46.8)	25 (69.9)	16 (47.0)
好中球減少症	0	7 (8.6%)	9 (11.3%)	0	8 (22.4)	11 (32.3)
肝機能異常	4 (4.9%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)	4 (13.4)	6 (16.8)	8 (23.5)
口内炎	3 (3.7%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)	3 (10.0)	6 (16.8)	11 (32.3)
注射部位紅斑	0	7 (8.6%)	7 (8.8%)	0	39 (109.0)	39 (114.6)
上気道感染	4 (4.9%)	6 (7.4%)	4 (5.0%)	5 (16.7)	6 (16.8)	5 (14.7)
注射部位そう痒感	0	4 (4.9%)	4 (5.0%)	0	26 (72.7)	21 (61.7)
高血圧	0	2 (2.5%)	4 (5.0%)	0	2 (5.6)	4 (11.8)
湿疹	1 (1.2%)	4 (4.9%)	3 (3.8%)	1 (3.3)	6 (16.8)	3 (8.8)
血小板減少症	0	3 (3.7%)	3 (3.8%)	0	4 (11.2)	3 (8.8)
発疹	0	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	4 (11.2)	2 (5.9)
下痢	0	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (2.8)	2 (5.9)
毛包炎	0	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (2.8)	2 (5.9)
膀胱炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
咽頭炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
白血球数減少	0	3 (3.7%)	1 (1.3%)	0	4 (11.2)	1 (2.9)
帯状疱疹	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	2 (5.6)	1 (2.9)
白血球減少症	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	2 (5.6)	1 (2.9)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event.

PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w, sarilumab 150mg q2w and placebo order).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/QREG_JP_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_py_2ptp_kake_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_py_2ptp_kake_j_s_t_i.rtf (12MAY2017 - 4:15)

表 34 -基本語別： Week 24 までに認められた TEAE 発現例数（%）（EFC14059 試験でいずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象） - 安全性解析対象集団（J-Pool）

Preferred Term	Sarilumab			
	150 mg q2w	200 mg q2w	150 mg q2w	200 mg q2w
	Initial Dose (N=126) n (%)	Initial Dose (N=170) n (%)	Initial Dose (PY=56.0) n _E (n _E /100 PY)	Initial Dose (PY=61.7) n _E (n _E /100 PY)
鼻咽頭炎	21 (16.7%)	31 (18.2%)	32 (57.2)	36 (58.4)
好中球減少症	12 (9.5%)	21 (12.4%)	17 (30.4)	30 (48.7)
口内炎	11 (8.7%)	17 (10.0%)	16 (28.6)	22 (35.7)
注射部位紅斑	7 (5.6%)	17 (10.0%)	39 (69.7)	58 (94.1)
肝機能異常	8 (6.3%)	13 (7.6%)	9 (16.1)	13 (21.1)
高血圧	3 (2.4%)	9 (5.3%)	3 (5.4)	9 (14.6)
湿疹	4 (3.2%)	7 (4.1%)	6 (10.7)	7 (11.4)
上気道感染	7 (5.6%)	6 (3.5%)	7 (12.5)	7 (11.4)
注射部位そう痒感	5 (4.0%)	5 (2.9%)	27 (48.2)	25 (40.5)
発疹	4 (3.2%)	4 (2.4%)	5 (8.9)	4 (6.5)
血小板減少症	4 (3.2%)	4 (2.4%)	5 (8.9)	4 (6.5)
白血球数減少	4 (3.2%)	3 (1.8%)	5 (8.9)	3 (4.9)
下痢	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (1.8)	3 (4.9)
咽頭炎	4 (3.2%)	2 (1.2%)	4 (7.1)	2 (3.2)
带状疱疹	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	2 (3.2)
白血球減少症	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	3 (4.9)
毛包炎	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (1.8)	2 (3.2)
膀胱炎	3 (2.4%)	1 (0.6%)	3 (5.4)	1 (1.6)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w and sarilumab 150mg q2w order).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/QREG_JP_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_py_2pt_jpool_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_py_2pt_jpool_j_s_t_i.rtf (12MAY2017 - 4:14)

表 35 -基本語別：Week 24 までに認められたサリルマブと関連性のある有害事象の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool：Any sarilumab dose）

Preferred Term	Any Initial dose	Any Initial dose
	(N=296) n (%)	(PY=117.6) n _E (n _E /100 PY)
鼻咽頭炎	52 (17.6%)	68 (57.8)
好中球減少症	33 (11.1%)	47 (40.0)
口内炎	28 (9.5%)	38 (32.3)
注射部位紅斑	24 (8.1%)	97 (82.5)
肝機能異常	21 (7.1%)	22 (18.7)
上気道感染	13 (4.4%)	14 (11.9)
高血圧	12 (4.1%)	12 (10.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 ^a	11 (3.7%)	13 (11.1)
注射部位そう痒感	10 (3.4%)	52 (44.2)
血小板減少症 ^b	8 (2.7%)	9 (7.7)
口腔ヘルペス ^a	2 (0.7%)	2 (1.7)
高トリグリセリド血症 ^a	1 (0.3%)	1 (0.9)
尿路感染 ^a	1 (0.3%)	1 (0.9)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, PT: Preferred term.

MedDRA 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT.

Any initial dose population consists of all patients who were included in J-pool population. Adverse event data for this population includes any events during initial dose of sarilumab 150 mg q2w (only for the period that patients were receiving this dose) or during initial dose of sarilumab 200 mg q2w (as either originally active dose or rescue from placebo).

^a Adverse drug reactions defined by analyses of overseas data

^b Adverse drug reactions defined by medical review of the Japan data

Source :

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_socpt_py_pool_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_pool_s_t_jpool_i.rtf (26JUL2016 - 6:45)

表 36 - 基本語別：Week 24 までに認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（1%超）の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool：Any sarilumab dose）

Primary System Organ Class Preferred Term	Any Initial dose (N=296) n (%)	Any Initial dose (PY=117.6) n _E (n _E /100 PY)
Any class	155 (52.4%)	440 (374.1)
好中球減少症	32 (10.8%)	46 (39.1)
注射部位紅斑	23 (7.8%)	96 (81.6)
鼻咽頭炎	21 (7.1%)	30 (25.5)
肝機能異常	14 (4.7%)	14 (11.9)
口内炎	11 (3.7%)	17 (14.5)
注射部位そう痒感	10 (3.4%)	52 (44.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.7%)	9 (7.7)
血小板減少症	8 (2.7%)	8 (6.8)
好中球数減少	8 (2.7%)	11 (9.4)
上気道感染	6 (2.0%)	6 (5.1)
白血球数減少	6 (2.0%)	7 (6.0)
発疹	5 (1.7%)	5 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4%)	5 (4.3)
高血圧	4 (1.4%)	4 (3.4)
白血球減少症	4 (1.4%)	5 (4.3)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE reported to be related to IMP by the investigators.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT.

Any initial dose population consists of all patients who were included in J-pool population. Adverse event data for this population includes any events during initial dose of sarilumab 150 mg q2w (only for the period that patients were receiving this dose) or during initial dose of sarilumab 200 mg q2w (as either originally active dose or rescue from placebo).

Source :

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_socpt_py_rel_pool_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_rel_pool_s_t_jpool_i.rtf (22JUL2016 - 10:48)

5.4.2.2 海外試験

いずれかの投与群で2%以上に認められた TEAE を、比較的好く見られる TEAE と定義した。SOC 別でいずれかの投与群で最も多く認められた TEAE は、感染症および寄生虫症であった。

比較的好く見られた TEAE のうち、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で発現率が高かった TEAE は、IL-6 阻害に関連する事象であり、具体的には感染症（上気道感染、尿路感染及び鼻咽頭炎）、臨床検査値異常（好中球減少症、高トリグリセリド血症、ALT 増加）及び皮下投与に関連する事象（注射部位紅斑）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.15]）。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

サリルマブの両投与群と比較しプラセボ群で発現率が高かった TEAE は、高い疾患活動性に関連した事象（特に関節リウマチ）であった。

発現率が 2%未満であった TEAE のうち、口腔ヘルペスはサリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群でそれぞれ 1.8%（2.7 件/100 人年）及び 1.4%（2.0 件/100 人年）に見られたが、プラセボ群では認められなかった。本事象については、発現頻度の少ない、医学的に意義のあるサリルマブと関連性のある有害事象と評価された。

5.4.3 死亡

国内で実施した第 I 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、死亡例は認められなかった。

サリルマブの海外第 II 相及び第 III 相試験では、20 年 月 日時点で合計 26 名の死亡が報告された（表 37）。最も多い死因は、心血管イベント、感染症及び悪性腫瘍であり、報告された死亡率及び死因は、基礎疾患として合併症を持つ RA 患者集団で予想されたものと一致している(58) (59)。

表 37 - 海外試験での死亡例の要約（20 年 月 日時点）

Treatment	# of patients	# of patients/100 patient-years (95% CI)	Cause of death (as adjudicated)
Placebo	3	0.8 (0.16, 2.28)	CV death: 0 Non-CV death: 3
Tocilizumab	1	2.1 (0.05, 11.80)	CV death: 1 Non-CV death: 0
Sarilumab	22	NA ^a	
Sarilumab+DMARD: Onset of fatal AE during treatment-emergent period	19	0.4 (0.26, 0.66)	Not adjudicated ^b : 1 CV death: 7 Non-CV death: 12
Sarilumab+DMARD: Onset of fatal AE during post-study period ^c	2	NA ^a	Undetermined cause of death: 2
Sarilumab monotherapy ^d	1	1.4 (0.04, 7.99)	

CI=confidence interval; NA=not applicable

Source: 2.7.4 (Table 45)

^a Could not be calculated as it includes events after the treatment-emergent period.

^b Only deaths from Phase 3 studies were adjudicated; this death had occurred during a Phase 2 study.

^c The fatal events occurred after the treatment-emergent period (ie, >60 days after last dose).

^d This fatal event occurring during the treatment-emergent period.

5.4.4 重篤な有害事象

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）ともに、SOC 別でいずれかの投与群で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」であった。

5.4.4.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での SAE の発現率は、プラセボ群がサリルマブの両投与群よりやや高かったものの大きな差は認められなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 5.0% [4/80 名]、サリルマブ 150 mg 併用群 4.9% [4/81 名]、プラセボ群 7.4% [6/81 名]）。SOC 別ですべての投与群で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」であった（表 38）。

日本人併合集団（J-Pool）での SAE の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差は認められなかった（表 39）。全ての SAE は回復又は軽快した。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 38 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab			Sarilumab		
	Placebo	150 mg q2w	200 mg q2w	Placebo	150 mg q2w	200 mg q2w
	+ MTX (N=81) n (%)	+ MTX (N=81) n (%)	+ MTX (N=80) n (%)	+ MTX (PY=29.9) n _E (n _E /100 PY)	+ MTX (PY=35.8) n _E (n _E /100 PY)	+ MTX (PY=34) n _E (n _E /100 PY)
Any class	6 (7.4%)	4 (4.9%)	4 (5.0%)	6(20.1)	5(14.0)	4(11.8)
感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0	1 (3.3)	3 (8.4)	0
帯状疱疹	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
敗血症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
胃腸炎	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
好中球減少症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
眼障害	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
黄斑線維症	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
心臓障害	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.9)
器質化肺炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
肺線維症	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab			Sarilumab		
	Placebo	150 mg q2w	200 mg q2w	Placebo	150 mg q2w	200 mg q2w
	+ MTX (N=81) n (%)	+ MTX (N=81) n (%)	+ MTX (N=80) n (%)	+ MTX (PY=29.9) n _E (n _E /100 PY)	+ MTX (PY=35.8) n _E (n _E /100 PY)	+ MTX (PY=34) n _E (n _E /100 PY)
胃腸障害	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
慢性胃炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.7%)	0	0	3 (10.0)	0	0
関節リウマチ	2 (2.5%)	0	0	2 (6.7)	0	0
脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
尿路結石	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
鎖骨骨折	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event.

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-emergent SAE.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w, sarilumab 150mg q2w and placebo order).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_py_serious_s_t_kake.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_serious_s_t_kake_i.rtf (01JUN2016 - 3:29)

表 39 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団（J-Pool）

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab			
	150 mg q2w	200 mg q2w	150 mg q2w	200 mg q2w
	Initial Dose	Initial Dose	Initial Dose	Initial Dose
	(N=126) n (%)	(N=170) n (%)	(PY=56.0) n _E (n _E /100 PY)	(PY=61.7) n _E (n _E /100 PY)
Any class	4 (3.2%)	10 (5.9%)	5(8.9)	11(17.8)
感染症および寄生虫症	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3(5.4)	4 (6.5)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
眼窩周囲膿瘍	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
帯状疱疹	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1(1.8)	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	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
女性乳癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
胃癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1(1.8)	1 (1.6)
白血球減少症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
好中球減少症	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
眼障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
黄斑線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
器質化肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
胃腸障害	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
慢性胃炎	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab			
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7)
	n (%)	n (%)	n _E (n _E /100 PY)	n _E (n _E /100 PY)
腎および尿路障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
尿路結石	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event.

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-emergent SAE.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w, sarilumab 150mg q2w and placebo order).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_py_serious_s_t_ctd.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_serious_s_t_ctd_jpool_i.rtf (01JUN2016 - 3:37)

5.4.4.2 海外試験

海外試験の SAE の発現率は、海外プラセボ対照集団（Pool 1）を用いて評価した。

比較的によく見られた TEAE での検討結果と同様に、サリルマブの両投与群で最も多く認められた SAE は IL-6 阻害に関連したものであり、具体的には感染症及び臨床検査値異常であった（表 40）。

他の SAE に関する検討では、報告された事象の種類に一定の傾向又は用量反応性は見られなかった。

表 40 -TEAE 期間中に認められた SAE（いずれかの群で 0.5%以上） – 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab		
	Placebo	150 mg q2w	200 mg q2w
	+ DMARD (N=661) n (%)	+ DMARD (N=660) n (%)	+ DMARD (N=661) n (%)
Any class	31 (4.7%)	42 (6.4%)	59 (8.9%)
感染症および寄生虫症	12 (1.8%)	12 (1.8%)	19 (2.9%)
丹毒	0	0	3 (0.5%)
肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
気管支炎	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
蜂巣炎	4 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2%)	5 (0.8%)	8 (1.2%)
好中球減少症	0	4 (0.6%)	5 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.1%)	3 (0.5%)	6 (0.9%)
変形性関節症	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
関節リウマチ	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)

DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drug

Extracted from :

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_css.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saesocpt_s_t_css_p1_x.rtf (08JUL2016 - 12:50)

5.4.5 有害事象による投与中止

国内試験及び海外試験ともに治験実施計画書では、ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）、血小板数が 50 Giga/L 未満、ALT が ULN の 5 倍超又は ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ジルベール症候群が確認されていない）に該当する患者、もしくは日和見感染症（治験実施計画書によって規定された日和見感染症）が認められた患者は治験薬の投与を中止することとしていた。

サリルマブ投与時の治験薬の投与中止に至った TEAE は、IL-6 阻害薬投与時に予測される作用（感染症、好中球減少症、ALT 増加）と一致していた。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、ともにプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高く、SOC 別で最もよく見られる治験薬の投与中止に至った TEAE は、国内では「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」、海外では「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」であった。

5.4.5.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で数値的に高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 8.8% [7/80 名]、サリルマブ 150 mg 併用群 7.4% [6/81 名] 及びプラセボ群 3.7% [3/81 名]）（表 41）。また、SOC 別で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」であった（表 41）。

日本人併合集団（J-Pool）では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 8.2% [14/170 名]、サリルマブ 150 mg 群 6.3% [8/126 名]）（表 42）。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

表 41 -Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab			Sarilumab		
	Placebo	150 mg q2w	200 mg q2w	Placebo	150 mg q2w	200 mg q2w
	+ MTX (N=81) n (%)	+ MTX (N=81) n (%)	+ MTX (N=80) n (%)	+ MTX (PY=29.9) n _E (n _E /100 PY)	+ MTX (PY=35.8) n _E (n _E /100 PY)	+ MTX (PY=34) n _E (n _E /100 PY)
Any class	3 (3.7%)	6 (7.4%)	7 (8.8%)	3(10.0)	8(22.4)	9(26.5)
感染症および寄生虫症	0	3 (3.7%)	1 (1.3%)	0	3 (8.4)	1 (2.9)
異型肺炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
敗血症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.5%)	3 (3.8%)	0	2 (5.6)	4(11.8)
血小板減少症	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.9)
白血球減少症	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.8)	1 (2.9)
好中球減少症	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.8)	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (3.3)	0	2 (5.9)
器質化肺炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
肺線維症	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
肺障害	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.8)	1 (2.9)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab		Placebo + MTX (PY=29.9) n _E (n _E /100 PY)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)		150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n _E (n _E /100 PY)	200 mg q2w + MTX (PY=34) n _E (n _E /100 PY)
		肝機能異常	0		1 (1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害 関節リウマチ	2 (2.5%) 2 (2.5%)	0	0	2 (6.7) 2 (6.7)	0	0
生殖系および乳房障害 外陰腫そう痒症	0 0	1 (1.2%) 1 (1.2%)	0	0	1 (2.8) 1 (2.8)	0
臨床検査 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 0	1 (1.2%) 1 (1.2%)	1 (1.3%) 1 (1.3%)	0	1 (2.8) 1 (2.8)	1 (2.9) 1 (2.9)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event.

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to treatment discontinuation.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w, sarilumab 150mg q2w and placebo order).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_py_discont_s_t_kake.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_discont_s_t_kake_i.rtf (01JUN2016 - 3:29)

表 42 -Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（J-Pool）

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab			
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7)
	n (%)	n (%)	n _E (n _E /100 PY)	n _E (n _E /100 PY)
Any class	8 (6.3%)	14 (8.2%)	10(17.9)	16(26.0)
感染症および寄生虫症	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (5.4)	3 (4.9)
異型肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	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	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
女性乳癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
胃癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6%)	5 (2.9%)	2 (3.6)	6 (9.7)
血小板減少症	0	3 (1.8%)	0	3 (4.9)
白血球減少症	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (1.8)	2 (3.2)
好中球減少症	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
器質化肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肝胆道系障害	2 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (3.6)	1 (1.6)
薬物性肝障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肝機能異常	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
外陰腔そう痒症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab			
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7)
	n (%)	n (%)	n _E (n _E /100 PY)	n _E (n _E /100 PY)
臨床検査	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	2 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	2 (3.2)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event.

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to treatment discontinuation.

n_E(n_E/100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w, sarilumab 150mg q2w and placebo order).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_py_discont_s_t_ctd.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_discont_s_t_ctd_jpool_i.rtf(01JUN2016 - 3:39)

5.4.5.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブ群の両投与群で高かった。サリルマブの両投与群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE のうち多かったものは「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」であり、比較的よく見られた TEAE 及び SAE の評価と同様に IL-6 阻害に関連するものであった。治験実施計画書の規定にしたがって、日和見感染症（例えば、帯状疱疹、結核、ニューモシスティス肺炎）がみられた際には治験薬の投与を中止することとした。帯状疱疹による中止の発現率はすべての投与群間で大きな違いは認められなかった。

5.4.6 日本人併合集団（J-Pool）での長期安全性（52 週間投与時の結果）

サリルマブを 52 週間投与したときの安全性データを[Module 2.7.4、2.1.6 項]に示す。

52 週間投与時の曝露期間で調整した TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率（event rate）は、サリルマブ 200 mg 群とサリルマブ 150 mg 群で大きな違いはなく、投与群間で意味のある差は認められなかった。また、死亡例は報告されなかった。

52 週間投与時の安全性プロファイルは申請時のカットオフ時点（Week 24）で示した安全性プロファイルと同様であり、長期投与による大きな違いは認められなかった。

また、52 週間投与時に認められた初回発現時期別の TEAE の発現率について、TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現は最初の 3 ヶ月までに多く認められ、以降は経時的にみても増加しなかった。全般的に、SOC 又は PT 別の各 TEAE において長期投与によって明らかに発現が増加

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

する TEAE や、長期投与で高頻度に発現する新たな TEAE は認められず、サリルマブの長期投与が臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

5.5 特に注目すべき有害事象

5.2項に示したとおり、AESI は IL-6 を阻害したときに発現が予想される IL-6 の生物学的作用機序及びこれに関連した IL-6 阻害による影響（好中球減少症、血小板減少症、脂質増加、肝トランスアミナーゼ上昇、心血管系の転帰又は腓炎、重篤な感染症及び日和見感染症）、RA の治療のために使用された他の生物学的製剤の安全性プロファイル（憩室炎／潜在的消化管穿孔、悪性腫瘍、自己免疫疾患及びループス様症候群、脱髄性疾患）並びに生物学的製剤による皮下投与による潜在的な事象（注射部位反応、過敏症及び免疫原性）に基づき定義した。

5.5.1 AESI の概要

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び LTS13618 試験の単剤療法層（サリルマブの単剤投与集団）では、最もよく見られた AESI として感染症が報告されたが、申請時のカットオフ時点（Week 24）では感染症はサリルマブが投与された患者の 34% から 40% の範囲で見られた。次いでよく見られた AESI として、白血球減少症及び肝障害が認められた。これらの事象には IL-6 阻害に関連する臨床検査値異常として主に ANC 減少及び ALT 増加が含まれる。これらの AESI に関して、サリルマブの用量間の発現率の違いは臨床的に意味のあるものではなかった（表 43）。

なお、申請時のカットオフ時点（Week 24）では結核、消化管穿孔、消化管潰瘍、アナフィラキシー、ループス様症候群及び脱髄性疾患の AESI は認められず（表 44）、Week 24 以降では新規の悪性腫瘍、MACE（主要・狭義）、ループス様疾患及び脱髄性疾患の AESI は認められなかった。

52 週間投与時に認められた AESI のプロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）で認められた AESI のプロファイルと同様であった。52 週間投与時の日本人併合集団（J-Pool）での AESI の結果については、5.5.1.14項に示した。

表 43 - Week 24 までに認められた AESI の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

AESI category	Sarilumab			
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n _E (n _E /100 PY)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n _E (n _E /100 PY)
感染症	49 (38.9%)	52 (30.6%)	80 (143.0)	72 (116.8)
重篤な感染症	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (5.4)	4 (6.5)
日和見感染症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
結核	0	0	0	0
白血球減少症	21 (16.7%)	31 (18.2%)	30 (53.6)	42 (68.1)
血小板減少症	6 (4.8%)	5 (2.9%)	7 (12.5)	5 (8.1)
肝障害	19 (15.1%)	27 (15.9%)	25 (44.7)	28 (45.4)
憩室炎／潜在的消化管穿孔 ^a	0	0	0	0
消化管潰瘍	0	0	0	0
脂質増加	0	7 (4.1%)	0	7 (11.4)
MACE（主要） ^b	0	0	0	0
アナフィラキシー	0	0	0	0
過敏症	14 (11.1%)	20 (11.8%)	20 (35.7)	20 (32.4)
注射部位反応	11 (8.7%)	19 (11.2%)	74 (132.2)	95 (154.1)
悪性腫瘍	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
ループス様症候群	0	0	0	0

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

AESI category	Sarilumab			
	150 mg q2w	200 mg q2w	150 mg q2w	200 mg q2w
	Initial Dose	Initial Dose	Initial Dose	Initial Dose
	(N=126)	(N=170)	(PY=56.0)	(PY=61.7)
	n (%)	n (%)	n _E (n _E /100 PY)	n _E (n _E /100 PY)
脱髄性疾患	0	0	0	0

PY: Patient-years, AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest. CV: Cardiovascular, MACE: Major adverse cardiovascular events, MI: Myocardial infarction
MACE (primary) includes CV Death, MI, Stroke, Hospitalization for unstable angina (UA) or Hospitalization for Transient Ischemic Attack (TIA).

MACE (narrow) includes CV Death, MI, or Stroke.

MedDRA 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one AESI.

nE(nE /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: This AESI table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria.

a Cases will be medically reviewed to identify cases of GI perforation

b incidence of MACE added to table for completeness

Source : PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_aesi_tea_e_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_tea_e_s_t_jpool_x.rtf (29JUN2016 - 3:37)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

表 44 - Week 24 までに認められた AESI の要約 - 安全性解析対象集団 (J-Pool : Any sarilumab dose)

AESI category	Sarilumab + MTX	Sarilumab + DMARDs	Sarilumab Monotherapy	Sarilumab + MTX	Sarilumab + DMARDs	Sarilumab Monotherapy
	Any dose (N=205) n (%)	Any dose (N=30) n (%)	Any dose (N=61) n (%)	Any dose (PY=77.2) n _E (n _E /100 PY)	Any dose (PY=13.0) n _E (n _E /100 PY)	Any dose (PY=27.5) n _E (n _E /100 PY)
感染症	70 (34.1%)	7 (23.3%)	24 (39.3%)	109 (141.2)	13 (100.3)	30 (109.3)
重篤な感染症	5 (2.4%)	1 (3.3%)	0	5 (6.5)	2 (15.4)	0
日和見感染症	1 (0.5%)	0	0	1 (1.3)	0	0
結核	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	34 (16.6%)	10 (33.3%)	8 (13.1%)	42 (54.4)	16 (123.4)	14 (51.0)
血小板減少症	8 (3.9%)	2 (6.7%)	1 (1.6%)	9 (11.7)	2 (15.4)	1 (3.6)
肝障害	37 (18.0%)	2 (6.7%)	7 (11.5%)	43 (55.7)	2 (15.4)	8 (29.1)
憩室炎/潜在的消化管穿孔	0	0	0	0	0	0
消化管潰瘍	0	0	0	0	0	0
脂質増加	4 (2.0%)	1 (3.3%)	2 (3.3%)	4 (5.2)	1 (7.7)	2 (7.3)
アナフィラキシー	0	0	0	0	0	0
過敏症	25 (12.2%)	2 (6.7%)	7 (11.5%)	30 (38.9)	3 (23.1)	7 (25.5)
注射部位反応	20 (9.8%)	2 (6.7%)	8 (13.1%)	151 (195.6)	2 (15.4)	16 (58.3)
悪性腫瘍	0	2 (6.7%)	0	0	2 (15.4)	0
ループス様症候群	0	0	0	0	0	0
脱髄性疾患	0	0	0	0	0	0

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

	Sarilumab + MTX	Sarilumab + DMARDs	Sarilumab Monotherapy	Sarilumab + MTX	Sarilumab + DMARDs	Sarilumab Monotherapy
AESI category	Any dose	Any dose	Any dose	Any dose	Any dose	Any dose
	(N=205)	(N=30)	(N=61)	(PY=77.2)	(PY=13.0)	(PY=27.5)
	n (%)	n (%)	n (%)	n_E (n_E/100 PY)	n_E (n_E/100 PY)	n_E (n_E/100 PY)

PY: Patient-years, AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest.

MedDRA 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one AESI.

n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.

PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.

Note: This AESI table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria.

Source : PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_aesi_pool_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_pool_s_t_jpool_i.rtf
(26JUL2016 - 8:55)

5.5.1.1 感染症

IL-6 阻害により潜在的な感染症のリスクを伴うことから、国内試験及び海外試験ともにスクリーニング来院前 4 週間以内に 38 度を超える発熱、あるいは慢性、持続性又は再発性の感染症が認められた患者、又は侵襲性日和見感染症の既往がある患者は臨床試験から除外した。また、活動性の結核もしくは治療が不十分な結核の既往歴がある患者又はスクリーニング時に QuantiFERON®-TB 検査陽性の患者も除外した。また、感染症が見られた場合にはサリルマブの投与を中断することとした。トシリズマブで認められた通り IL-6 阻害の作用と一致し、サリルマブと重篤な感染症を含む感染症との関連が示唆された。

国内プラセボ対照集団 (EFC14059 試験) で、感染症の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブ 150 mg 併用群で高く、プラセボ群とサリルマブ 200 mg 併用群間では大きな差は認められなかった (表 45)。最も多く認められた感染症は鼻咽頭炎及び上気道感染であった。また、重篤な感染症はサリルマブ 200 mg 併用群では認められず、サリルマブ 150 mg 併用群 3.7% (3/81 名) 及びプラセボ群 1.2% (1/81 名) に認められた。死亡に至った感染症は認められなかった。

国内プラセボ対照集団 (EFC14059 試験) で重篤な感染症が認められた 4 名のうち、3 名 (サリルマブ 150 mg 併用群 2 名、プラセボ群 1 名) は ANC が基準値の範囲内であった。また、サリルマブ 150 mg 併用群の 1 名で重篤な感染症 (帯状疱疹) の発現と同時期に基準値未満の ANC が認められた。なお、SOC では感染症には分類されなかったが、サリルマブ 200 mg 併用群の 1 名に重篤な器質化肺炎が認められた。

日本人併合集団 (J-Pool) で、感染症の発現率はサリルマブの各投与群間で大きな差はなかった (表 46)。また、よく見られた感染症ではサリルマブ 150 mg 群と比較しサリルマブ 200 mg 群で発現率が高い事象はなかった。重篤な感染症は、プラセボ群から 200mg の救済治療に移行した集団で発現した 2 名を 200mg 群に加えると、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。死亡に至った感染症は認められず、また治験薬の投与中止に至った感染症の発現率はサリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。重篤な感染症が認められたすべての患者は回復又は軽快した。グレード 4 の好中球減少症 (ANC < 0.5 Giga/L) を伴う重篤な感染症及び日和見感染症は認められなかった。

海外プラセボ対照集団 (Pool 1) では、感染症の発現率はプラセボ群で 75.1 件/100 人年であったのに対し、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群ではそれぞれ 84.5 件/100 人年及び 81.0 件/100 人年であった。最も多く認められた感染症は、上気道感染、尿路感染及び鼻咽頭炎であった ([Module 2.7.4, 2.1.4.2.1.2 項] 1.比較的良好に見られる感染症)。

海外プラセボ対照集団 (Pool 1) での重篤な感染症の発現率は、プラセボ群 3.1 件/100 人年 (95% CI: 1.62, 5.48) に対し、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群ではそれぞれ 4.3 件/100 人年 (95% CI: 2.59, 6.72) 及び 3.0 件/100 人年 (95% CI: 1.57, 5.04) であった ([Module 2.7.4, 2.1.4.2.1.2 項] 2.重篤な感染症)。なお、この発現率 (event rate) は、盲検解除後の治験依頼者による医学的レビューに基づいており、同時期に認められた併発する感染症又は先の感染症の結果を反映する事象用語

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

についてはこれらを単一の事象としてまとめた。重篤な感染症の発現率（event rate）は、RA に適応を有する他の生物学的製剤投与時に認められる発現率（event rate）（2～6 件/100 人年）と同程度であった(60)。

海外試験併合安全性集団では死亡に至った感染症は 5 名に認められた。これらすべての事象は LTS11210 試験で発現し、致死的事象が発現した時点での投与量は、200 mg q2w が 4 名、150 mg q2w が 1 名であった。

最も多く認められた日和見感染症は带状疱疹であったが、播種性带状疱疹は認められなかった。海外プラセボ対照集団（Pool 1）での带状疱疹の発現率は、プラセボ群とサリルマブの両投与群で同程度であり（プラセボ、サリルマブ 150 mg 及び 200 mg 群でそれぞれ 0.5%、0.6% 及び 0.8%）、長期投与により発現率が増加することはなかった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では、2 名（両症例とも結核が流行している地域で発症）に結核、6 名にカンジダ感染が認められた。また、1 名にニューモシスティス肺炎が認められた。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）での感染症及び治験薬の投与中止に至る感染症の発現率は、サリルマブの両投与群で同程度であった。重篤な感染症の発現率については、サリルマブ 200 mg 併用群とサリルマブ 150 mg 併用群間で数値上の差が見られたが（発現率の差：1.1%）、その差の 95% CI は 0 を含んでいた（95% CI：-0.6, 2.7）。95% CI に基づくと 2 用量間で差は検出されなかったが、差が存在していたとしても小さいと考えられる。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）でのサリルマブと DMARDs の併用による感染症及び重篤な感染症の発現率は、プラセボ対照集団と大きな差は認められなかった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で認められた重篤な感染症のうち、2 件は ANC が 0.5 Giga/L 以上～1.0 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。これらの 2 件の感染症（胃腸炎及びブドウ球菌感染性滑液包炎）は、サリルマブの初回投与又は 2 回目の投与後に発現した。

サリルマブ投与による重篤な感染症及び日和見感染症の発現率は、他の生物学的製剤で見られたものと大きな差はなかった(60)。

表 45 - Week 24 までに認められた感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
Total Number of Patients	81	81	80
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs ^a	24.7	27.1	28.7
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs ^a	29.7	35.2	34.0
Total patients with ≥ 1 Infection (%)	23 (28.4%)	36 (44.4%)	24 (30.0%)
Number of patients with ≥ 1 Infection per 100 pt-yrs	93.2	132.9	83.5
Total number of Infections (per 100 pt-yrs)	32 (107.1)	63 (176.1)	34 (99.9)
Total patients with ≥ 1 serious Infection (%)	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0
Number of patients with ≥ 1 serious Infection per 100 pt-yrs	3.4	8.5	0
Total number of serious Infections (per 100 pt-yrs)	1 (3.3)	3 (8.4)	0
Total patients with Infection leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Infection leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	3 (3.7%)	1 (1.3%)
Number of patients with Infection leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	0	8.4	2.9
Total Patients with treatment-emergent Opportunistic infections (including Tuberculosis)	0	1 (1.2%)	0
Total Patients with treatment-emergent Tuberculosis	0	0	0

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, pt-yrs: Patient - years

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: Infections: SOC Infections and infestations; Opportunistic infection: Opportunistic infection selected on Suspected infection event page; Tuberculosis: HLT Tuberculosis infections.

^a For patients with no such event, the duration is up to the end of the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_infection_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_infection_s_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:16)

表 46 - Week 24 までに認められた感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Total Number of Patients	126	170
Total treatment duration in pt-yrs	56.0	61.7
Treatment duration up to the first event in pt-yrs ^a	44.6	50.3
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs ^a	55.4	61.3
Total patients with ≥ 1 Infection (%)	49 (38.9%)	52 (30.6%)
Number of patients with ≥ 1 Infection per 100 pt-yrs	109.9	103.4
Total number of Infections (per 100 pt-yrs)	80 (143.0)	72 (116.8)
Total patients with ≥ 1 serious Infection (%)	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Number of patients with ≥ 1 serious Infection per 100 pt-yrs	5.4	4.9
Total number of serious Infections (per 100 pt-yrs)	3 (5.4)	4 (6.5)
Total patients with Infection leading to death (%)	0	0
Total patients with Infection leading to permanent treatment discontinuation (%)	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Number of patients with Infection leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	5.4	4.9
Total Patients with treatment-emergent Opportunistic infections (including Tuberculosis)	1 (0.8%)	0
Total Patients with treatment-emergent Tuberculosis	0	0

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, pt-yrs: Patient - years
MEDDRA 17.1

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: Infections: SOC Infections and infestations; Opportunistic infection: Opportunistic infection selected on Suspected infection event page; Tuberculosis: HLT Tuberculosis infections.

^a For patients with no such event, the duration is up to the end of the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_infection_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_infection_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

5.5.1.2 好中球絶対数（ANC）

国内試験及び海外試験の白血球減少症の評価は、好中球絶対数（ANC）の平均変化量の推移、重症度別の ANC 減少の発現率、TEAE 及び ANC 減少と重篤な感染症を含む感染症との関連性の有無により行った。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）ともに、白血球減少症の解析から、白血球数減少は主には ANC 減少によるものであることが示され、また白血球数の平均値の減少は、基準値範囲内であった。ANC の平均値は治験薬の初回投与後 2 週間の時点（初回投与後最初の測定ポイント）で減少しはじめ、投与開始後 4 週以降に安定した。その他の種類の白血球については、サリルマブ併用群とプラセボ群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

国内試験では、Week 24 までの ANC の平均値の推移はサリルマブ 150 mg 併用群とサリルマブ 200 mg 併用群で類似していたが、海外試験では用量依存的な ANC の平均値の減少が認められた。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）ともに、ANC 減少の程度で見るとグレード 1 又はグレード 2 の好中球減少症に該当した患者が最も多く、その割合はプラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。

国内試験ではグレード 1～3 の好中球減少症の発現率に用量依存性は認められなかったが（表 47）、海外試験ではサリルマブ 150 mg 併用群と比較してサリルマブ 200 mg 併用群でグレード 3 の好中球減少症（ANC : 0.5 Giga/L 以上、1.0 Giga/L 未満）の発現率が数値的に高かった。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）ともに、サリルマブ投与群で認められた 1.0 Giga/L 未満への ANC 減少は一過性のものであった。サリルマブ投与後に ANC が 1.0 Giga/L 未満となった患者の大半で、サリルマブの投与は継続あるいは一時的に中断した後に再開した。

国内試験では、重篤な感染症の発現率が低く、ANC 低値との関連性について意味のある解析を実施することができなかった。

一方、海外試験の解析では、ANC の減少と感染症の発現率との間に関連性は認められなかった。ANC が基準値下限（LLN）以上の患者と比較して ANC が LLN 未満の患者では、重篤な感染症を含む感染症の発症率が高くなることはなかった。グレード 4 の好中球減少症が見られた患者で重篤な感染症が認められた患者はいなかった。また、ANC が 1.0 Giga/L 未満の発現率は経時的に低下したが、重篤な感染症の発症率は経時的に一定であった。さらに、ANC が 1.0 Giga/L 未満を示した患者の割合は体重が 60 kg 未満の患者で比較的高かったが、重篤な感染症の発現率は体重が 100 kg 以上の患者で最も高かった。したがって、ANC の減少と重篤な感染症を含む感染症の発現率との関連は示唆されなかった。

以上のとおり、国内試験及び海外試験の結果から、サリルマブの投与により ANC は減少するが、重篤な感染症を含む感染症のリスクの増大には関連しないという結論が裏付けられた。その他の種類の白血球については、プラセボと比較してサリルマブと MTX 又は MTX 以外の DMARDs の併用投与で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 47 -Week 24 までの TEAE 期間での好中球数の最大グレード- 安全性解析対象集団（J-Pool）

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Absolute neutrophil count		
Grade 1: ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	22/126 (17.5%)	38/170 (22.4%)
Grade 2: ≥ 1 - < 1.5 Giga/L	27/126 (21.4%)	34/170 (20.0%)
Grade 3: ≥ 0.5 - < 1 Giga/L	12/126 (9.5%)	17/170 (10.0%)
Grade 4: < 0.5 Giga/L	1/126 (0.8%)	0/170

LLN: Lower limit normal.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_grade_neut_teae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_grade_neut_teae_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

5.5.1.3 血小板減少症

トシリズマブの投与により一過性の血小板数の減少が認められているため、サリルマブの臨床試験では、血小板数が 150 Giga/L 未満の患者を除外した。さらに、治験実施計画書では血小板数及び出血の有無による治験薬の投与中止又は投与中断のための判定基準を規定した。さらに、海外長期安全性試験（LTS11210 試験）では、血小板数に関連した特定の基準に基づいてサリルマブの投与量の減量を可能とした。また、国内試験及び海外試験ともに治験実施計画書では 100 Giga/L 未満の血小板数を TEAE として報告することとした。

国内試験及び海外試験ともに血小板減少症の評価は、血小板数の平均変化量の推移、重症度別の血小板数の頻度、TEAE 及び出血に関連した血小板数の減少の有無により行った。血小板減少症の概要を示した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）ともに、ベースラインからの血小板数の平均値の減少が、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で見られたが、サリルマブの各投与群間で意味のある差は見られなかった。血小板数の減少は、初回投与後 Week 2（すなわち、投与開始後初回測定時点）で見られ、Week 4 以降安定していた。血小板数の減少が見られたが、平均の値は全体として基準範囲内であった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では、血小板数 100 Giga/L 未満の発現率や血小板減少症の発現状況など海外プラセボ対照集団で見られたものと大きな差はなかった。

血小板数 100 Giga/L 未満の発現は少なく、大半が単発性の発現であった（表 48）。血小板数減少と出血の間に関連性は認められなかった。

表 48 - Week 24 までに認められた血小板（100 Giga/L 未満）に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool）

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)
platelet count		
≥ 75 - < 100 Giga/L	2/126 (1.6%)	3/170 (1.8%)
≥ 50 - < 75 Giga/L	2/126 (1.6%)	1/170 (0.6%)
≥ 25 - < 50 Giga/L	1/126 (0.8%)	0/170
< 25 Giga/L	0/126	0/170

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_grade_plat_teae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_grade_plat_teae_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:08)

5.5.1.4 肝障害

肝障害については、肝機能検査項目の平均値の変化についての検討、ALT 増加についての最大の重症度別の発現率、肝障害に関連した TEAE の報告及びトランスアミナーゼの上昇と臨床上の事象との関連性の有無によって評価した。SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (Drug related hepatic disorders - comprehensive search)」による包括的な検討を行うことにより、治験責任医師が報告した肝障害に関連する TEAE を特定した ([Module 2.7.4、2.1.4.2.4 項])。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）ともに、プラセボ群と比較したとき、サリルマブの両投与群では ALT 及び AST の平均値のより大きい増加が見られたが、サリルマブの各投与群間では臨床的に意味のある差は認められなかった。この増加は、Week 2（すなわち、投与開始後初回測定時点）以降で認められた。総ビリルビンの平均値にわずかな増加も見られた。また、アルカリホスファターゼの平均値の低下が、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で認められた。ただし、すべての平均値はおおむね基準範囲内であった。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）では、ALT 増加の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高く、サリルマブの各投与群間で大きな差は認められなかった。増加した ALT 値の多くは ULN の 3 倍以下であった。

海外試験でのサリルマブ長期投与時の解析では、ALT が最初に ULN の 3 倍を超えた時点は投与開始後 6 ヶ月以内が最も多く、発現率は経時的に一定であった。これらの ALT 増加は全般的に一過性であった。国内試験及び海外試験で ALT 増加が見られた患者の大部分は ALT 増加後もサリルマブの投与を継続した。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

国内試験では、重篤な肝障害は認められなかった。一方、海外試験では、DMARDs 併用長期安全性集団で 12 名に重篤な肝障害に関連する TEAE が認められたが、このうち薬剤誘発性の肝機能不全が示唆された患者はいなかった。

Hy's law の項目のうち ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超との検査値異常には合致したものの、これらの上昇について治験薬以外の原因が考えられたことから Hy's law に該当していないと判断した。

5.5.1.5 消化管穿孔

RA 患者を対象としたトシリズマブの臨床試験では、主に憩室炎に伴う消化管穿孔が報告されている。したがって、サリルマブの臨床試験では、炎症性腸疾患又は重度の憩室炎の既往を有する患者あるいは消化管穿孔の既往がある患者を除外した。

国内試験（第 II/III 相試験及び第 III 相試験）では、Week 24 までに消化管穿孔は認められなかった（[Module 2.7.4、2.1.4.2.5.1 項]）。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、サリルマブが投与された 1 名で消化管穿孔が認められた（0.11 件/100 人年）（[Module 2.7.4、2.1.4.2.5.2 項]）。

また、海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）の消化管穿孔の発現率（0.16 件/100 人年 [95% CI : 0.06, 0.32]）は、United Health Care データベースでの副腎皮質ステロイドが投与された RA 患者の発現率（0.39 件/100 人年 [95% CI : 0.31, 0.48]）及び TNF- α 阻害薬が投与された RA 患者の発現率（0.13 件/100 人年 [95% CI : 0.08, 0.19]）から予想される範囲内であった。消化管穿孔は、主に下部消化管穿孔及び膿瘍を含む憩室炎の合併によるものであった。消化管穿孔が認められた患者の大部分は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、副腎皮質ステロイド又は MTX を併用していた(61)。

5.5.1.6 脂質増加

トシリズマブ投与による脂質パラメータの増加が認められているため、スクリーニング時又はベースライン時に重度のコントロール不良な高コレステロール血症 (>350 mg/dL、9.1 mmol/L) 又は高トリグリセリド血症 (>500 mg/dL、5.6 mmol/L) が見られた患者又はランダム化前 6 週間以内にスタチンのような薬剤の新規投与又は投与量変更を必要とするような脂質異常症患者は、サリルマブの臨床試験から除外した。治験期間中、脂質増加の管理及び TEAE としての報告は、国内試験及び海外試験ともに、各国の治療ガイドラインの指針に従い治験責任医師の判断によることとした。

脂質増加の評価は、脂質パラメータの平均値の変化、脂質異常症のガイドラインである National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP) III の LDL 分類の変化、スタチンの開始及び臨床的な影響（膵炎、MACE）を伴う脂質の変化との関連性により行った。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）で、Week 24 までの TEAE 期間中の LDL の平均値の経時的推移では、サリルマブの両投与群で Week12 まで増加しその後安定した。LDL コレステロールの平均値は基準範囲内（2.28～5.21 mmol/L）で推移した。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での脂質増加に関連する TEAE の発現率は低く、Week 24 までにサリルマブ 200 mg 併用群の 4 名（PT 別で高脂血症 2 名、血中トリグリセリド増加 1 名、低比重リポ蛋白増加 1 名）にのみ認められた（表 49）。これらの事象で重篤及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった。また、この 4 名の内 2 名は高脂血症用剤の投与を受けていた。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、脂質パラメータ（LDL、HDL、及びトリグリセリド）についてはサリルマブの Week4 で最初の評価を行った。Week 4 で LDL（平均値）は約 14 mg/dL、トリグリセリド（平均値）は約 23mg/dL、HDL（平均値）は約 3 mg/dL 増加した。Week4 以降に新たに増加するものは認められなかった。用量間では意味のある差は認められなかった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）の脂質パラメータの増加は、プラセボ対照集団と大きな差は認められなかった。トリグリセリド増加に続く膵炎は報告されなかった（[Module 2.7.4、2.1.4.2.7.2 項]）。

表 49 - Week 24 までに認められた脂質増加の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
		Total Number of Patients	81
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs ^a	29.9	35.8	32.7
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs ^a	29.9	35.8	34.0
Total patients with ≥1 Elevation in lipids (%)	0	0	4 (5.0%)
Number of patients with ≥1 Elevation in lipids per 100 pt-yrs	0	0	12.2
Total number of Elevation in lipids (per 100 pt-yrs)	0	0	4 (11.8)
Total patients with ≥1 serious Elevation in lipids (%)	0	0	0
Total patients with Elevation in lipids leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Elevation in lipids leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	0	0

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, pt-yrs: Patient – years.

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Dyslipidemias.

^a For patients with no such event, the duration is up to the end of the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_elevat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_elevat_s_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:39).

5.5.1.7 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

心臓専門医 2 名及び神経科医 1 名からなる心血管イベント独立判定委員会（CAC）は、第 III 相試験で設置された。CAC は、すべての死亡及び重篤な心血管系の TEAE を盲検下に評価、判定した。判定のために委員会に送付された重篤な心血管系の TEAE は、CAC Charter に規定されたように SMQ のリストにより特定された。さらに、心血管系の治療を必要とする非重篤の TEAE も判定のために送付された。

MACE（主要）は、心血管死（死亡原因が不明なものを含む）、心筋梗塞、脳卒中、入院を要する不安定狭心症又は入院を要する一過性の脳虚血発作とし、MACE（狭義）は、心血管死（死亡原因が不明なものを含む）、心筋梗塞及び脳卒中とした。

国内試験では、サリルマブの投与を受けた患者では MACE は認められなかったが、EFC14059 試験のプラセボ群でのみ非致死性の心筋梗塞が 1 名認められた（[Module 2.7.4、2.1.4.2.8.1 項]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で判定された MACE（狭義）の曝露期間で調整した発現率（event rate）（95% CI）は 0.5 名/100 人年（95% CI : 0.33, 0.77）であった。The Health Improvement Network（THIN）が実施した集団長期コホート研究では、MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、脳卒中）の全般的な発現率は、DMARDs 使用中の RA 患者で 1.11 名/100 人年であった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）での心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の発現率は、いずれも 0.2 件/100 人年であった。THIN の研究での心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の発現率は、0.46 名/100 人年、0.51 名/100 人年及び 0.42 名/100 人年であった（[Module 2.7.4、2.1.4.2.8.2 項]）。

5.5.1.8 過敏症とアナフィラキシー

国内プラセボ対照集団での過敏症の発現率は、プラセボ群（6.2%）と比較しサリルマブの両投与群で高く、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 11.3%、サリルマブ 150 mg 併用群 12.3%）（表 50）。

過敏症を発現した患者の多くは TEAE 中に 1 件の過敏症を発現していた（サリルマブ 150 mg 併用群では、TEAE 期間中に 10 名 15 件の過敏症が認められており、2 件以上の報告があった患者は 3 名であった）。重篤な過敏症、致命的な過敏症及び治験薬の投与中止に至る過敏症は認められなかった。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、過敏症反応の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 7.3%、サリルマブ 150 mg 併用群 6.8%、プラセボ群 3.9%）。サリルマブの投与を受けた患者の中で最も多く認められた過敏症は、注射部位発疹、発疹及び蕁麻疹であった。過敏症の大部分は、治験責任医師により重症度が軽度（サリルマブ 200 mg 併用群 76.4%、サリルマブ 150 mg 併用群 76.7%）と判定された。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）での治験薬の投与中止に至った過敏症の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 0.9%、サリルマブ 150 mg 併用群 0.5%、プラセボ群 0.2%）。海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）での治験薬の投与中止に至っ

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

た過敏症の発現率は、海外プラセボ対照集団 (Pool 1) で認められた治験薬の投与中止に至った過敏症の発現率と同程度であった。

国内試験及び海外試験ともに、全般的な過敏症反応の発現率及び治験薬の投与中止に至った過敏症反応の発現率は、サリルマブの両投与群で同程度であり、また国内試験の結果は海外試験で見られたものと大きな違いは見られなかった。

海外プラセボ対照集団 (Pool 1) 及び海外 DMARDs 併用長期安全性集団 (Pool 2) で重度の全身性の過敏症反応及びアナフィラキシーは見られなかったが、継続中の試験 (EFC14092 試験) でデータ抽出以降にスティーブンス・ジョンソン症候群の可能性のある症例が 67 歳の女性患者で報告された。本症例は独立した皮膚専門医に評価され、当該患者にはスティーブンス・ジョンソン症候群に特徴的な発熱や全身性・代謝性所見が認められないと指摘した。

表 50 - Week 24 までに認められた過敏症の要約- 安全性解析対象集団 (EFC14059 試験)

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
Total Number of Patients	81	81	80
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs ^a	28.7	33.1	31.2
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs ^a	29.9	35.8	34.0
Total patients with ≥ 1 Hypersensitivity (%)	5 (6.2%)	10 (12.3%)	9 (11.3%)
Number of patients with ≥ 1 Hypersensitivity per 100 pt-yrs	17.4	30.2	28.8
Total number of Hypersensitivity (per 100 pt-yrs)	5 (16.7)	15 (41.9)	9 (26.5)
Total patients with ≥ 1 serious Hypersensitivity (%)	0	0	0
Total patients with Hypersensitivity leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Hypersensitivity leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	0	0

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, pt-yrs: Patient - years

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Hypersensitivity.

^a For patients with no such event, the duration is up to the end of the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_hyper_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_hyper_s_t_i.rtf(11MAY2016 - 9:40)

5.5.1.9 注射部位反応

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、注射部位反応の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高かった。

日本人併合集団（J-Pool）では、少なくとも1回の注射部位反応が認められた患者の割合は、サリルマブ 200 mg 群 11.2%及びサリルマブ 150 mg 群 8.7%であった（表 51）。また、重篤な注射部位反応、致命的な注射部位反応及び治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）の注射部位反応の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 9.5%、サリルマブ 150 mg 併用群 8.0%及びプラセボ群 1.4%であった（[Module 2.7.4、2.1.4.2.10.2 項]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では、重篤な注射部位反応はなかった。また、認められた注射部位反応の内、大部分（89.8%）の注射部位反応（紅斑及びそう痒症を含む）は軽度であり、海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で治験薬の投与中止に至った注射部位反応の発現率は0.6%であった。

表 51 - Week 24 までに認められた注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Total Number of Patients	126	170
Total treatment duration in pt-yrs	56.0	61.7
Treatment duration up to the first event in pt-yrs ^a	52.7	57.5
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs ^a	56.0	61.7
Total patients with ≥ 1 Injection site reaction (%)	11 (8.7%)	19 (11.2%)
Number of patients with ≥ 1 Injection site reaction per 100 pt-yrs	20.9	33.0
Total number of Injection site reaction (per 100 pt-yrs)	74 (132.2)	95 (154.1)
Total patients with ≥ 1 serious Injection site reaction (%)	0	0
Total patients with Injection site reaction leading to death (%)	0	0
Total patients with Injection site reaction leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	0

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, pt-yrs: Patient - years

MEDDRA 17.1

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: HLT Injection site reactions.

^a For patients with no such event, the duration is up to the end of the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_injsr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_injsr_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:06)

5.5.1.10 免疫原性

サリルマブを含むすべての治療用タンパク質は潜在的な免疫原性を有しており、抗薬物抗体（ADA）の発現を誘発する可能性がある。サリルマブは何年にもわたって使用される可能性がある長期使用を意図した生物学的製剤による治療薬であり、患者による自己投与を意図している。このため、RA患者を対象としたサリルマブの臨床開発プログラム全体にわたって、中和抗体の発現及びADAの持続性並びに潜在的な臨床的重要性について体系的に評価した。

国内試験及び海外試験併合安全性集団では、ADA陽性反応の大部分は一過性かつ低抗体価（抗体価の中央値は60以下）に分類された。ADA陽性の発現率は、長期投与により経時的に増加することはなかった。ADAの発現と有効性の欠如及び安全性に関連する影響は認められなかった。

国内プラセボ対照集団では、TEAE期間中にADA陽性が認められた患者は少なかった。ADA陽性はサリルマブ200 mg併用群3名、サリルマブ150 mg併用群3名及びプラセボ群2名に認められた（表52）。

ADA分析のADA陽性反応に関連して有効性の欠如又は有効性の消失を示した患者はいなかった。国内試験で中和抗体陽性を示した患者は1名のみで、追跡調査来院時に認められた。これはサリルマブ200 mgの初回投与後57日に認められ、治験薬の投与中止の理由との関連はなかった。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、持続性のADA陽性反応を示す患者の割合は、サリルマブ200 mg併用群4.0%及びサリルマブ150 mg併用群5.6%であった。しかしながら、持続性のADA陽性反応がプラセボ群で2.0%見られ、この集団のADA分析の2%が偽陽性であることが示唆された。持続性のADA陽性反応及び中和抗体の反応を示した患者割合は、サリルマブ200 mg併用群1.0%、サリルマブ150 mg併用群1.6%及びプラセボ群0.2%であった。

海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）では、ベースラインでのADA陽性は2.3%であった。本集団での持続性のADA陽性反応は患者の9.2%で見られ、6.9%で中和抗体を示し、海外プラセボ対照集団（Pool 1）での発現率よりも高かったが、過敏症反応の発現率は同程度であり、効果不十分のために中止した患者は少なかった（1/131名）ことから、サリルマブの安全性及び有効性に対してADAの持続と中和抗体陽性による影響があるとしても限定的なものであると考えられる。ADA発現状態と過敏症の発現との間に関連性は見られないことから、ADA陽性又は一過性のADA陽性を示す割合からは有用な情報は得られないと考えられる。持続性のADA陽性と中和抗体陽性が認められた場合、サリルマブの曝露量が低下することが認められているため、医師に対する情報としては、全体的なADA陽性率又は一過性のADA陽性率ではなく、持続性のADA陽性率及び中和抗体陽性率を提示することが有益であると考えられる。

表 52 - Week 24 までに認められた ADA 分析の要約 - ADA 解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
Number of patients with ADA assay results available	81/81 (100%)	81/81 (100%)	80/80 (100%)
Patients with an ADA negative sample at baseline	81/81 (100%)	81/81 (100%)	80/80 (100%)
Patients with an ADA positive sample at baseline	0/81	0/81	0/80
Neutralizing	0/81	0/81	0/80
Non-Neutralizing	0/81	0/81	0/80
ADA negative patients during the TEAE period	79/81 (97.5%)	78/81 (96.3%)	77/80 (96.3%)
ADA positive patients ^a during the TEAE period	2/81 (2.5%)	3/81 (3.7%)	3/80 (3.8%)
Peak titer			
Median	75.00	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 120.00	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Min : Max	30.0 : 120.0	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0
Neutralizing ^b	0/81	0/81	1/80 (1.3%)
Non-Neutralizing	2/81 (2.5%)	3/81 (3.7%)	2/80 (2.5%)
Treatment-boosted ADA positive patients	0/81	0/81	0/80
Treatment-emergent ADA positive patients	2/81 (2.5%)	3/81 (3.7%)	3/80 (3.8%)
Peak titer			
Median	75.00	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 120.00	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Min : Max	30.0 : 120.0	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab	
		150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)
Patients with a persistent positive response ^c	1/81 (1.2%)	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
Neutralizing ^b	0/81	0/81	1/80 (1.3%)
Non-Neutralizing	1/81 (1.2%)	1/81 (1.2%)	0/80
Patients with a transient positive response ^d	1/81 (1.2%)	2/81 (2.5%)	2/80 (2.5%)
Neutralizing ^b	0/81	0/81	0/80
Non-Neutralizing	1/81 (1.2%)	2/81 (2.5%)	2/80 (2.5%)

ADA assessments only performed on sarilumab treated patients. Percentages based on number of patients with ADA assay results available.

TEAE: Treatment-emergent adverse event, ADA: Anti-sarilumab antibody, Negative = below the assay cut point or not drug specific, Positive = drug specific signal above the assay cut point.

No imputation is used for missing ADA results.

^a Patients with no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period (treatment-emergent positive) or patients with a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period (treatment-boosted)

^b At least one post-baseline measurement classified as neutralizing positive.

^c Persistent positive response: treatment-emergent positive ADA detected at 2 or more consecutive sampling time points during the TEAE period, where the first and last ADA positive samples are separated by a period of at least 16 weeks. Also persistent in case last sample analyzed is positive.

^d Transient positive response is defined as any positive ADA assay response that is not considered persistent.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01_PKPOP/REPORT/PGM/pk_adasumm_d_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_adasumm_d_t_i.rtf (17MAY2016 - 8:59)

5.5.1.11 悪性腫瘍

サリルマブ投与による悪性腫瘍のリスク上昇を示す結果は見られなかった。

国内試験では、LTS13618 試験の併用療法層でのみ 2 名（両者ともにサリルマブ 200 mg 併用群）に悪性腫瘍（PT 別：女性乳癌及び胃癌）が認められた（[Module 2.7.4、2.1.4.2.12.1 項]）。

悪性腫瘍と診断された時期は、女性乳癌はサリルマブ初回投与の 5 週以内であり、胃癌は 12 週以内であった。いずれの患者も悪性腫瘍の既往歴は有していなかった。両事象とも SAE として報告され、治験薬の投与は中止された。また、両患者ともに外科的切除が施行され、本事象は回復又は軽快と判断された。海外試験併合安全性データの海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、曝露期間で調整した悪性腫瘍の発現率（event rate）はサリルマブの両投与群及びプラセボ群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 0.9 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 併用群 1.1 件/100 人年、プラセボ群 1.0 件/100 人年）。また、本集団での発現率は海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）での発現率（0.8 件/100 人年）と大きな違いはなかった。SEER データベースを用いた標準化罹患比（SIR）に基づく、これまでの臨床試験の中で見られた全般的な発現率は、一般的な集団で見られた全般的な発

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

現率と一致していた。全体として、これまでの臨床試験の中で認められた悪性腫瘍の発現率及び種類は、一般的な集団及び RA 患者集団で予測されるものであった（[Module 2.7.4、2.1.4.2.12.2 項]）。

5.5.1.12 ループス様疾患（ループス様症候群）

抗 TNF 療法は、プラセボ群と比較して抗核抗体（ANA）の発現率が高くなる自己免疫疾患及びループス様症候群と関連している。

国内試験及び海外試験の結果から、サリルマブ投与と自己免疫疾患及びループス様症候群との関連を示唆するものは認められなかった。ループス様疾患でよく見られる TEAE も見られなかった。また、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で ANA 及び抗 ds-DNA 抗体がより高い発現率を示すことはなかった（[Module 2.7.4、2.1.4.2.13 項]）。

5.5.1.13 脱髄性疾患

国内試験及び海外試験の結果から、サリルマブ投与と脱髄性疾患との関連を示唆するものは認められなかった（[Module 2.7.4、2.1.4.2.14 項]）。

5.5.1.14 日本人併合集団（J-Pool）での 52 週間投与時の AESI の結果

52 週間投与時の曝露期間で調整した各 AESI の発現率（event rate）は、全般的にサリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。また、AESI に関連する臨床検査値について、長期投与による大きな影響は認められなかった。

52 週間投与時に認められた全般的な AESI のプロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）で認められた AESI のプロファイルとおおむね一致していた。

サリルマブを 52 週間投与したときの AESI の詳細を[Module 2.7.4、2.1.6.4.2 項]に示した。

- 感染症

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した感染症及び重篤な感染症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。死亡に至った感染症は認められず、曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った感染症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。52 週間投与時に結核は認められなかった。また、グレード 4 の好中球減少症を伴う重篤な感染症は認められなかった。

- 白血球減少症

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した白血球減少症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。サリルマブの両投与群で最も多く認められた PT は好中球減少症であった。重篤な白血球減少症はサリルマブ 200 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 1 名ずつ認められた。また、治験薬の投与中止に至った白血球減少症はサリルマブ 200 mg 群 4 名及びサリルマブ 150 mg 群 3 名に認められた。

- 血小板減少症

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した血小板減少症の発現率 (event rate) は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。いずれの投与群でも重篤な血小板減少症は認められず、血小板数減少と出血事象の間に関連性は認められなかった。

- 肝障害

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した肝障害に関連する TEAE の発現率 (event rate) は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。重篤な肝障害に関連する TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE の発現率は各投与群間で大きな差はなく、サリルマブ 200 mg 群 6 名 (ALT 増加、薬物性肝障害及び脂肪肝) 及びサリルマブ 150 mg 併用群 5 名 (ALT 増加及び肝機能異常) に認められた。このうち、Week 24 以降に認められた治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE は、サリルマブ 200 mg 群 3 名及びサリルマブ 150 mg 群 1 名に認められた。なお、ALT 増加はサリルマブ 200 mg 群と比較しサリルマブ 150 mg 群で多く認められたが、治験薬の投与中止に至った事象としての発現率にサリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。

- 脂質増加

52 週間投与時の脂質増加に関する TEAE は、サリルマブ 200 mg 群 12 名及びサリルマブ 150 mg 群 3 名に認められた。重篤及び治験薬の投与中止に至った脂質増加に関する TEAE は認められなかった。

- 過敏症及びアナフィラキシー

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した過敏症の発現率 (event rate) は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。重篤な過敏症、致死的な過敏症及び治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった。

- 注射部位反応

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した注射部位反応の発現率 (event rate) は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。なお、重篤な注射部位反応及び治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

- 免疫原性

52 週間投与時に認められた ADA 陽性は、サリルマブ 200 mg 群 7.0%、サリルマブ 150 mg 群 7.1% に認められ、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。ADA 陽性反応は主に一過性であった。中和抗体はサリルマブ 200 mg 群の 1 名のみ認められた。両サリルマブ群で、抗体価の中央値は 30 であった。

52 週間投与時においてもアナフィラキシーショックは認められなかった。ADA 陽性反応を示した患者 23 名の内 8 名に過敏症が報告されたが、いずれの事象も過敏症の発現時期と ADA 陽性が認められた時期が同時期ではなかった。

ADA 陽性反応を示した患者のうち、1 名に有効性の欠如が認められたが、当該患者 (患者番号 XXXXXXXXXX) は、有効性の欠如によって治験薬の投与中止に至った時点までは ADA 陰性であ

った。その後、フォローアップ採血の時点で ADA 陽性が示されたため持続性の ADA 陽性患者として取り扱われたが、中和抗体陽性は認められなかった。

ADA 陽性患者で有効性の消失 (ACR50 を達成した後には有効性の不足による投与中止) は認められなかった。

• その他の AESI (消化管穿孔/消化管潰瘍/MACE/悪性腫瘍/ループス様疾患/脱髄性疾患) 国内 EFC14059 試験で Week 24 以降に AESI として憩室炎のカテゴリーで 1 名 (患者番号 [REDACTED] : サリルマブ 150 mg 併用群、PT 名 : 肛門膿瘍)、消化管潰瘍のカテゴリーで 2 名 (患者番号 [REDACTED] : プラセボ→サリルマブ 200 mg 併用への切替え群、PT 名 : 肛門びらん及び口唇びらん、患者番号 [REDACTED] : プラセボ→サリルマブ 150 mg 併用への切替え群、PT 名 : びらん性胃炎) 報告された。これらの事象に伴う消化管穿孔はなかった。

悪性腫瘍、MACE (主要・狭義) については、国内 EFC14059 試験及び LTS13618 試験ともに、Week 24 以降は認められなかった。

なお、ループス様疾患及び脱髄性疾患の TEAE については、全試験期間を通して認められなかった。

5.6 その他の安全性解析

5.6.1 MTX 以外の DMARDs との併用療法

MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与したときの安全性は、国内 LTS13618 試験において日本人 RA 患者のみで評価した。適格と判断された 30 名の患者がサリルマブ 150 mg 併用群 (15 名) 又はサリルマブ 200 mg 併用群 (15 名) にランダムに割り付けられた。データカットオフ時点で 24 名が 24 週間の投与期間を完了した。治験薬の投与を中止した 6 名の患者のうち 5 名はサリルマブ 200 mg 併用群であった。

ベースライン時の人口統計学的特性は、国内プラセボ対照集団 (EFC14059 試験) の患者と一貫していた。

MTX 以外の DMARDs 併用集団において、Week 24 までにサリルマブ 200 mg 併用群の 73.3%及び 150 mg 併用群の 86.7%に TEAE が認められた。最も多く認められた TEAE は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。サリルマブ 200 mg 併用群の 3 名に SAE が認められ、いずれも SAE によりサリルマブの投与を中止した。

52 週間投与時の結果では、サリルマブ 200 mg 併用群の 86.7%及び 150 mg 併用群の 93.3%に TEAE が認められた。最も多く認められた TEAE は、SOC 別でサリルマブ 200 mg 併用群で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」、サリルマブ 150 mg 併用群で「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」であった。SAE は Week 24 までに 3 名認められ、Week 24 以降の SAE の報告はなかった。

TEAE 期間を通して死亡例は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

日本人 RA 患者における MTX 以外の DMARDs 併用集団の安全性プロファイルは、MTX 併用下でサリルマブを投与した国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

52 週間投与時に認められた安全性プロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）での安全性プロファイルと同様であり、長期投与による大きな違いは認められなかった。

5.6.2 サリルマブの単剤療法

国内 LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法集団では、Week 24 までに SAE、死亡例及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。TEAE の発現率はサリルマブ 150 mg 単剤群と比較してサリルマブ 200 mg 単剤群で高かった。これは主に PT 別で鼻咽頭炎、注射部位紅斑及び肝機能異常の発現によるものであり、AESI についてもこれらに起因した傾向が認められた。

52 週間投与時の結果では、サリルマブ 200 mg 単剤群の 90.3%及び 150 mg 単剤群の 83.3%に TEAE が認められた。SAE はサリルマブ 200 mg 単剤群 2 名及びサリルマブ 150 mg 単剤群 1 名に認められ、これらの SAE はすべて Week 24 以降に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は Week 24 以降にサリルマブ 150 mg 単剤群 1 名のみ認められた。

TEAE 期間を通して死亡例は認められなかった。

国内サリルマブ単剤療法集団において、ADA 陽性が認められた患者の割合は MTX 併用下でサリルマブを投与した国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）と比較して高かったが、いずれの集団においても ADA 発現による臨床的な影響は認められなかった。日本人 RA 患者に対するサリルマブ単剤療法の安全性プロファイルは、MTX 併用下でのサリルマブの安全性プロファイルと一貫していた。

海外試験併合安全性データにおいてサリルマブ併用集団とサリルマブ単剤療法集団とを比較したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。また、サリルマブの単剤投与時に新たな安全性の知見は認められなかった。

国内試験の結果と同様に、海外試験で ADA 陽性が認められた患者の割合は DMARDs 併用集団と比較してサリルマブ単剤療法集団で高かったが、MTX を併用しない場合の ADA 発現リスクの増加は MTX の免疫抑制作用を考慮すると予測されることであった。サリルマブ単剤療法集団の ADA 陽性反応は一過性が多く、ほとんどの患者の抗体価は低かった。サリルマブ単剤療法集団において、中和抗体又は持続性の ADA 陽性を発現した患者で、過敏症反応、有効性の欠如又は有効性の消失により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。海外試験においても、DMARDs 併用集団で認められた ADA 発現状況と同様に、サリルマブ単剤療法時における ADA の発現は、全体的にサリルマブの有効性又は安全性プロファイルに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

5.6.3 サリルマブとトシリズマブの比較

サリルマブの臨床試験には、サリルマブ投与及びトシリズマブ投与を検討する 3 試験（国内試験：PDY14191 試験、海外試験：6R88-RA-1309 試験及び SFY13370 試験）が含まれる。国内 PDY14191 試験は、日本人 RA 患者を対象にサリルマブ又はトシリズマブを投与したときの安全性を検討した単回

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

投与試験である。また、海外 6R88-RA-1309 試験は薬力学パラメータ（ANCを含む）の評価を主要目的とした単回投与試験であり、海外 SFY13370 試験は 24 週間の安全性評価試験である。

PDY14191 試験では、日本人 RA 患者を対象にサリルマブ 150 mg 群又はトシリズマブ 162 mg 群にランダムに割り付け、各群 15 名にサリルマブ又はトシリズマブを単回皮下投与した。ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の割合はサリルマブ群で高かったが、サリルマブとトシリズマブの安全性プロファイルはおおむね同様であった。好中球数の減少は一過性であり、感染症の併発は認められなかった。全体として、本試験で認められた TEAE 及び臨床検査値の変動は、これまでに実施されたサリルマブの臨床試験結果及び IL-6 阻害薬の投与を受けた RA 患者で予想される結果と一致していた。

海外 6R88-RA-1309 試験においても、IL-6 シグナル伝達と ANC 減少の関連性についてサリルマブとトシリズマブを比較検討した。本試験において、トシリズマブ静脈内投与と比較してサリルマブ皮下投与の機能性薬物濃度は 10 分の 1 であり、投与経路による PK プロファイルの差異が認められたが、ANC 減少の発現までの時間（4 時間以内）、ANC 最低値の平均値及び最低値到達時間の中央値は、サリルマブ 150 mg 又は 200 mg 皮下、並びにトシリズマブ 4 mg/kg 又は 8 mg/kg 静脈内単回投与による 4 投与群間でおおむね同程度であった。

海外 SFY13370 試験では、トシリズマブは米国の添付文書に従い、開始用量を 4 mg/kg とし、その後、必要に応じて臨床反応に基づき 8 mg/kg に増量した。本試験ではトシリズマブ群の 60.8% が 8 mg/kg に増量した。TEAE の発現率及び認められた事象に投与群間で大きな違いは認められなかった。臨床検査値の異常として、脂質増加、トランスアミナーゼ上昇及び好中球数減少が認められ、変化の程度に投与群間で大きな違いは認められなかった。サリルマブとトシリズマブでの投与経路の違い（サリルマブは皮下投与、トシリズマブは静脈内投与）、投与間隔の違い（サリルマブは 2 週間に 1 回、トシリズマブは 4 週間に 1 回）及び PK プロファイルの差異に伴い ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率等、PD マーカーに対する IL-6 阻害の影響は異なっていたものの、投与群間で感染症及び重篤な感染症の発症率に大きな差は認められなかった。

全体として、いずれの試験においても、安全性に関してサリルマブとトシリズマブ間で臨床的に意味のある差は見られなかった。

5.6.4 サリルマブとアダリムマブとの比較

海外 EFC14092 試験では、サリルマブ 200 mg q2w の単剤療法をアダリムマブ 40 mg q2w の単剤療法と比較して評価した。本試験でサリルマブ単剤投与時に認められた安全性プロファイルは、これまでに実施されたサリルマブ単剤投与試験の結果と一致していた。

TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、全体的にサリルマブ群とアダリムマブ群で同様であった。サリルマブとアダリムマブにおける安全性プロファイルの差は主に IL-6 阻害作用に伴う既知の臨床検査値の変動に起因するものであった。ANC の減少がアダリムマブ群と比較してサリルマブ群で多く認められたが、ANC 減少と感染症の発現リスクとの関連性は認められなかった。

5.6.5 安全性と投与量との関連性

国内試験では、サリルマブの投与量の違いにより、TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現に意味のある違いは認められなかった。AESI として評価した感染症、白血球減少症、血小板減少症、肝障害、過敏症及び注射部位反応の発現率に、サリルマブ 150 mg 群及び 200 mg 群で明らかな差はみられなかった。ANC 1.0 Giga/L 未満、血小板数 100 Giga/L 未満及び ULN 3 倍超の ALT 増加の発現率において用量依存性は認められなかった。

また、海外試験併合安全性データのプラセボ対照集団では、サリルマブ 150 mg 併用群と比較してサリルマブ 200 mg 併用群で TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率及び曝露期間で調整した発現率（event rate）に差が見られたものの、発現率の差は小さく、この差の 95% CI は 0 を含んでいた（表 32）。

TEAE については、サリルマブ 2 用量群間の発現率の差（95% CI）は 3.4%（95% CI : -1.4, 8.2）であり、主に好中球減少症及び白血球減少症での差を反映してサリルマブ 200 mg 併用群での発現率がわずかに高かった。

SAE については、サリルマブ 2 用量群間の発現率の差（95% CI）は 2.6%（95% CI : -0.3, 5.4）であった。このうち、重篤な感染症の発現率の差が最も大きかった（発現率の差：1.1%）。この発現率の差の 95% CI は 0 を含んでいたが（発現率の差 [95% CI] : 1.1% [-0.6, 2.7]）、サリルマブ 2 用量群間で重篤な感染症のリスクにわずかな差（95% CI の上限で 3% 未満）があることは完全には否定できなかった。その他の SAE については、発現率の差に起因する特定の事象は見いだされなかった。一方、国内試験では重篤な感染症の発現が少なく、用量群間に明らかな差は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE については、サリルマブ 2 用量群間の発現率の差は 1.7%（95% CI : -1.8, 5.1）であり、サリルマブ 200 mg 併用群で 150 mg 併用群と比較して高かったが、この差に起因する特定の事象は認められなかった。特に、感染症、好中球減少症及びトランスアミナーゼの上昇などの IL-6 阻害に関連した事象、又はその他の特定の事象による中止について、サリルマブ 2 用量群間で意味のある差は見られなかった。

海外試験におけるサリルマブ 2 用量群間で認められた主要な差は、ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率の差であり、ANC 1.0 Giga/L 未満（グレード 3 の好中球減少症）を含む ANC が LLN 未満の発現率はサリルマブ 150 mg 群と比較してサリルマブ 200 mg 群で高かった。一方、国内試験でこうした傾向は認められなかった。さらに海外試験においても、ANC の 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）及び好中球減少症による投与中止については、サリルマブの 2 用量群間で差は見られなかった。これらのデータは、好中球数に対する IL-6 阻害の薬力学的影響と一致するものであった。

非盲検下で長期投与時の安全性を評価した海外 LTS11210 試験では、安全性に問題が認められた場合に治験実施計画書においてサリルマブ 200 mg q2w から 150 mg q2w への減量が可能となる規定を設けた。本試験では治験実施計画書に従い、臨床検査値の異常（ANC \geq 0.5~1.0 Giga/L で感染症の併発なし、血小板数 \geq 50~100 Giga/L で出血性事象の併発なし、又は ALT \geq 3~5 ULN）により、治験責任医師がサリルマブの用法・用量を 150 mg q2w に減量することを可能とした。本試験では、サリルマブの減量後に ANC 及び ALT のベースライン又は基準値に復する改善が見られた。

国内試験及び海外試験ともに、ALT 増加又は脂質増加においてサリルマブ 2 用量群間に明らかな差は認められなかった。

サリルマブの PK に影響を与える共変量は体重であることが示されているが、サリルマブ 200 mg 群で、体重 60 kg 未満の日本人患者において体重 60 kg 以上の日本人患者と比較して、TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現の増加は見られなかった。また、体重 60 kg 未満の日本人患者で、サリルマブ 200 mg 群においてサリルマブ 150 mg 群と比較して、感染症、ANC 1.0 Giga/L 未満及び ULN 3 倍超の ALT の発現の増加は見られなかった。

5.6.6 自己投与

自己投与を少なくとも 1 回実施した患者の安全性プロファイルについて、自己投与を実施しなかった患者と比較した。注射部位反応の発現率に自己投与の実施の有無による明らかな違いは認められず、自己投与によるサリルマブの安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

5.7 妊娠及び授乳時の使用

国内試験の EFC14059 試験では、TEAE 期間中にパートナーの妊娠も含めて妊娠は認められなかったが、LTS13618 試験で TEAE 期間中にパートナーの妊娠が 1 名 (患者番号 ██████████) : サリルマブ 200 mg 単剤群) 認められ、パートナーの妊娠中絶 (PT: 人工流産) が報告された。詳細は、[Module 2.7.6 付録]に記載した。

また、海外試験では流産が 4 名報告された。いずれも交絡因子 (DMARDs 併用、加齢など) を有する患者で妊娠初期 (第 1 期) に認められた。これらの報告及び非臨床試験の所見に基づき、特定の懸念は認められなかった。一般的に、IgG 抗体は胎盤を通過し、その移行量は妊娠後期において最も高いとされている(62)。また、サルを用いた生殖発生毒性試験においてサリルマブの胎盤通過が認められている ([Module 2.4、3.1 項])。妊娠期間中におけるサリルマブの使用経験は限定的であるため、妊娠期間中ではサリルマブによるベネフィットが胎児に対するリスクを上回る場合においてのみ使用すべきである。

ヒト乳汁中へのサリルマブの移行については不明であるが、少量ではあるものの IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている(63)。ヒト乳汁に移行する薬剤は多いこと及び授乳中の新生児に対するサリルマブによる有害作用が考えられることから、母体へのサリルマブの必要性を考慮した上で、授乳の中止又は薬剤の中止を判断すべきである。

5.8 過量投与

国内試験及び海外試験の第 II 相及び第 III 相臨床試験で投与されたサリルマブの最大用量は 200 mg であった。

国内試験では、TEAE 期間中に前回の投与から 10 日後に投与したことによる偶発的過量投与が EFC14059 試験で 2 名 (患者番号 ██████████) : サリルマブ 150 mg 併用群、患者番号

██████████ : サリルマブ 200 mg (併用群) 及び LTS13618 試験で 1 名 (患者番号
██████████ : サリルマブ 200 mg (併用群) 認められた。いずれの事象も無症候性で過量投与に
伴う症状は認められず、治験薬の投与は継続し、医学的処置を必要としなかった。

海外試験では、2 名に 24 時間以内にサリルマブ 200 mg を 2 回 (計 400 mg) 投与されたが、有害事
象や臨床検査値の異常所見は認められず、ANC、肝機能値及び脂質は基準範囲内であった。海外
EFC14092 試験で 1 名に 9 日間以内にサリルマブ 200 mg を 2 回 (計 400 mg) 投与され、症候性の過量
投与が認められた。サリルマブ最終投与から 3 日後の ANC は 0.43 Giga/L であり、好中球減少症とし
て報告された。患者は本事象により治験薬の投与を中止し、フィルグラスチムの治療により回復した。
本患者が ANC 低値を発現した時期は、サリルマブ投与後に予測される ANC の最低値到達時間と一致
していた。

5.9 薬物依存性又は乱用

サリルマブの分子構造、既知の作用機序及び薬物動態学的特徴からは、薬物依存性及び乱用傾向の
可能性は低いことが示唆される。また、IL-6 受容体を標的とするモノクローナル抗体を末梢から投与
することによる中枢機序への影響又は行動上の変化に関するエビデンスは示されていないことから、
薬物乱用の可能性に対する懸念は少ないことが支持される。全般的に、動物を用いた毒性試験又は薬
理試験で、サリルマブの潜在的な依存性及び乱用傾向を示唆する徴候は示されなかった。

5.10 離脱症状及び反跳現象

サリルマブの投与による反跳現象及び離脱症状の影響を評価するために、海外試験において、治験
薬最終投与後 28 日間に発現又は悪化した有害事象について反跳現象及び離脱症状を示唆する所見の有
無を検討した。全般的に、治験薬最終投与後 28 日間に有害事象を発現した患者数は少なかった。また、
治験薬最終投与後 28 日間に認められた有害事象は投与期間中に報告された有害事象と比較して明ら
かな違いは認められず、潜在的な反跳現象又は離脱症状を示唆する事象の発現は見られなかった。

5.11 市販後の使用経験

サリルマブはいずれの国においても承認されていない。

5.12 安全性に関する考察及び結論

IL-6 の薬理についての現在の知見及びトシリズマブの臨床試験からの結果と一致して、サリルマブ
臨床開発プログラムでは IL-6 阻害に関連する可能性があるいくつかの事象が見られており、国内及び
海外試験のいずれにおいても、感染症、ANC の減少、ALT 増加及び脂質増加に関する発現率は、プラ
セボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。重篤な感染症が見られたものの、この発現率は
他の生物学的製剤の DMARDs を投与した RA 患者で見られたものと大きな違いはなかった。国内及び
海外試験で結核、播種性カンジダ症及びニューモシスティス肺炎の新規症例を含む日和見感染症が低

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

頻度であるが報告された。海外試験で最も多く報告された日和見感染症は非播種性の帯状疱疹で、その発現率は国内試験で認められた日和見感染症 1 件を含めてサリルマブの両投与群とプラセボ群間で大きな違いはなかった。また、国内及び海外試験で臨床検査値の異常が特定されたものこのによる臨床的な影響は見られておらず、国内及び海外試験のいずれにおいても ANC の減少は重篤な感染症を含む感染症のリスクの増大には関連しないと考えられた。

一般的に皮下投与時に認められるものと同様にサリルマブ投与による注射部位反応が報告されたが、これらの反応は全体としては軽度であった。過敏症反応の発現率はプラセボ群と比較してサリルマブ群で高かったが、これらの反応は全体としては軽度であり、処置を伴うことなく回復しており、大部分が注射部位反応及び発疹であった。サリルマブと DMARDs の併用投与を受けた患者と単剤療法としてサリルマブの投与を受けた患者では、これらの事象の発現率は同程度であった。ステイブンス・ジョンソン症候群の可能性のある症例が 1 件海外試験で報告されているが、アナフィラキシーは報告されていない。

国内試験ではいずれのサリルマブ投与群でも申請時のカットオフ時点（Week 24）で結核、憩室炎に伴う消化管穿孔、消化管潰瘍又は MACE は認められなかった。海外試験で認められた悪性腫瘍、MACE 及び消化管穿孔については、次に述べるように、一般的に報告されている発現率よりも高くなることはなかった。海外試験での悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 0.9 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 併用群 1.1 件/100 人年及びプラセボ群 1.0 件/100 人年とサリルマブ群及びプラセボ群で同様であり、一般人口を対象とした発現率と同程度であった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団で判定委員会によって MACE と特定された心血管系事象（心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）については、本事象の発現率は 0.5 名/100 人年（95% CI : 0.33, 0.77）であったが、これに対して THIN が実施した長期コホート研究により DMARDs 使用中の RA 患者で報告された発現率は 1.11 名/100 人年であった。消化管穿孔の症例はまれ（0.16 件/100 人年）であり、この発現率は United Health Care データベースにより TNF- α 阻害薬による治療を受けた RA 患者で報告された発現率（0.13 件/100 人年 [95% CI : 0.08, 0.19]）と同程度であった。国内試験でサリルマブの投与期間中においてループス様症候群又は脱髄性疾患と判断された症例はなかった。

日本人患者での ADA 陽性の発現率は低く、ADA 陽性、持続性の ADA 陽性又は中和抗体の発現と有効性の欠如及び安全性に関連する影響は認められなかった。

日本人 RA 患者においてサリルマブと MTX の併用、サリルマブと MTX 以外の DMARDs の併用及びサリルマブ単剤療法の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、海外試験においてもサリルマブと DMARDs の併用及びサリルマブ単剤療法を受けた RA 患者で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

日本人及び外国人患者のいずれにおいてもサリルマブの安全性プロファイルは、年齢、性別、BMI、及び体重による部分集団を通して一貫していた。海外試験では自己抗体が陰性の患者層で ACR20 改善率が低かったが、国内試験では自己抗体の発現状況にかかわらず ACR20 改善率に大きな差はなかった。

日本人及び外国人患者でサリルマブとトシリズマブの安全性プロファイルは類似していた。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

サリルマブ 200 mg q2w 単剤療法とアダリムマブ 40 mg q2w 単剤療法の比較では、TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE の発現率は全般的に同程度であった。IL-6 阻害に関連した臨床検査値異常の発現率はサリルマブ群で高かった。サリルマブ群で好中球減少症の発現率が高かったにもかかわらず、感染症、重篤な感染症、及び日和見感染症の発現率はサリルマブ群及びアダリムマブ群で同程度であった。好中球減少症と感染症の間に関連がないことは、DMARDs 併用集団で認められた結果と一致している。

国内で得られたデータに基づくと、体重 60 kg 未満の患者でもサリルマブ 200 mg q2w による治療はサリルマブ 150 mg q2w による治療と比較してリスクが増えることはなかった。

サリルマブの長期安全性は、日本人併合集団（J-Pool）の 52 週間投与時の安全性データ（合計 325 名）を基に検討した。52 週間投与時に認められた安全性プロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）での安全性プロファイルと同様であった。有害事象の発現は最初の 3 ヶ月までに多く認められ、以降は経時的に増加しなかった。全般的に長期曝露による安全性上の違いは認められなかった。

全体として、サリルマブ 200 mg q2w 又はサリルマブ 150 mg q2w の安全性プロファイルは、少なくとも 1 剤の DMARDs が効果不十分又は不耐であった成人 RA 患者の治療のためにいずれの用量も使用可能であることを支持するものである。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

国内の臨床開発プログラムにおいて、国内第 I 相試験 2 試験（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）でサリルマブを投与された RA 患者 33 名、国内第 III 相試験 2 試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）でサリルマブを投与された RA 患者 325 名を含む、合計 358 名の RA 患者がいずれかの用量でサリルマブを投与された。

また、包括的な海外臨床プログラムにおいても、RA の治療薬としてのサリルマブの有効性及び安全性を評価した。本プログラムでは 3000 名超の患者を含んでおり、このうち 48 週間以上の治験薬投与を受けた患者は 1500 名超、144 週間以上の投与を受けた患者は 600 名超であった。サリルマブの投与は、生物学的製剤以外の使用頻度の高い DMARDs（MTX、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、及びスルファサラジン）との併用下及び単剤療法として評価した。

EFC14059 試験において EFC11072 試験パート B 同様、主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率について、プラセボ群に対しサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群で有意差が示された（ $p < 0.0001$ ）。また、PK 又は PK/PD 解析の結果からもブリッジングの妥当性が支持された。これらにより、ブリッジング戦略に基づき海外データの外挿が可能と判断した。

海外試験のデータは、少なくとも 1 剤の DMARDs が効果不十分又は不耐であった中等度から重度の活動性 RA を有する成人患者を対象とした投与においてサリルマブは安全かつ有効であるということが示されており、サリルマブ 200 mg q2w は臨床的に重要な転帰である不可逆的な関節構造損傷の抑制という効果において優れていることから、本用法・用量が推奨されることを支持している。

● 関節リウマチにおける頑健かつ持続性のあるベネフィット

国内ブリッジング試験である EFC14059 試験では、サリルマブ 150 mg q2w + MTX 又はサリルマブ 200 mg q2w + MTX による治療はプラセボ + MTX と比較して Week 24 で有意な ACR20/50/70 の改善率、疾患活動性（DAS28-CRP、SDAI、CDAI）の低下、及び身体機能（HAQ-DI）の改善を示し、その効果は、Week 52 まで持続することが確認された。

EFC14059 試験の有効性の結果において、ACR 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群で同程度であったが、DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解に到達した患者の割合は、Week 24 でサリルマブ 200 mg q2w 群の方が数値的に高かった。

国内 EFC14059 試験において、投与開始 3 ヶ月以内の RA の徴候及び症状の改善（より厳格な基準である ACR50 及び ACR70）及び疾患活動性の低下（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解）は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった。サリルマブの初回投与後に CRP 値が正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群より DAS28-CRP の減少が大きかった。

国内試験でのサリルマブ 200 mg q2w 群とサリルマブ 150 mg q2w 群の有効性の差は、海外試験に比べ小さいが、有効性及び安全性の試験結果は、個々の患者の状態及び臨床反応に従ってサリルマブ

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

150 mg q2w を選択可能とし、サリルマブ 200 mg q2w を推奨用量として支持するものである。海外試験で MTX との併用による長期治療において、本剤 1 回 200 mg を 2 週間隔で投与する方が 1 回 150 mg の投与よりも関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが示唆されていること等も踏まえ、本剤の投与量を調整する際には患者の状態や臨床反応、検査所見又は投与期間等を考慮することが望まれる。

サリルマブ + MTX、サリルマブ + MTX 以外の DMARDs 又はサリルマブ単剤療法を受けた日本人 RA 患者間で有効性の結果に大きな差は見られなかった。

同じ体重層の日本人及び外国人 RA 患者の間の曝露量並びに主な有効性の評価指標の反応の類似性は、日本人 RA 患者の治療に対するサリルマブの推奨用法・用量を選定するにあたり、海外試験の用量－反応の結果が外挿可能であることを支持している。

海外プラセボ対照第 III 相試験の 2 試験の結果、サリルマブの投与によって、プラセボに比較して RA の徴候及び症状における有意な改善が見られた。臨床上的有意な改善は投与開始後早くも 2 週目に見られた。これらの両試験において、投与開始の最初の 3 ヶ月以内に、サリルマブ 200 mg q2w 群では 62%以上の患者が、150 mg q2w 群では 54%の患者が ACR20 改善を達成していた。2 用量ともプラセボに対する優越性を示しており、2 試験での二重盲検投与期間の Week 24 及び試験期間の長い EFC11072 試験では Week 52 に至るまでこの優越性が見られた。また、サリルマブでの徴候及び症状の著明な改善（ACR70）が 6 ヶ月間以上持続していた患者の割合は、サリルマブ 200 mg q2w でプラセボよりも高かった（それぞれ 14.8%及び 3%）。非盲検継続試験では、サリルマブ 200 mg q2w で投与を開始したところ、一部の患者（14.6%）については有効性評価期間中に 150 mg q2w に減量したが、Week 148 において ACR20 改善率は 90.3%であった。

MTX が効果不十分であった患者の 34.1%及び少なくとも 1 剤の TNF- α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者の 28.8%が、Week 24 で DAS28-CRP の寛解基準である 2.6 未満を達成していた。DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者のうち、Week 52 に疾患活動性を有する関節が見られなかった患者は 50.7%に及んでいたことから、サリルマブ治療によって多くの患者では疾患活動性の程度が低くなっていたことが示された。

両試験の試験対象集団のベースライン時における HAQ-DI スコアは、最大値 3 に対して 1.61～1.82 であり、ベースライン時に高度の身体障害が見られていたが、サリルマブの投与によって患者の身体機能は改善した。海外試験においてサリルマブ 200 mg q2w 群のうち 58.9%及び 150 mg q2w 群のうち 50.0%の患者が、Week 12 で HAQ-DI において臨床的に意味のある改善に至った。非盲検継続試験では、サリルマブ 200 mg q2w で投与を開始してから Week 148 まで、身体機能における臨床的に意味のある改善が持続しており、検査値異常のために 150 mg q2w に減量した患者においても改善の持続が見られた。

海外試験においてサリルマブの 2 用量は、SF-36 を指標とする全般的な健康状態に対して肯定的な影響をもたらすことが示された。両試験のサリルマブ 200 mg q2w 群では、SF-36 の身体的側面及び精神的側面の両スコア並びに個々のドメインである身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体

的健康感、活力、社会生活機能、及び心の健康における改善が報告された。サリルマブの 150 mg q2w 投与では、サリルマブ 200 mg q2w 投与で見られたものと同様な結果が得られた。

海外 EFC14092 試験においてサリルマブ 200 mg q2w 単剤療法はアダリムマブ 40 mg q2w 単剤療法（効果不十分な患者では 40 mg qw に増量）より優れていた。ACR20、50、70 改善率と同様に、DAS28 のベースラインからの変化量及び DAS 寛解率は 24 週間の投与期間を通してアダリムマブを上回った。サリルマブ 200 mg を投与された患者では DAS28-ESR 寛解（2.6 未満）に到達する割合がアダリムマブ 40 mg を投与された患者と比較して約 4 倍高かった。サリルマブを DMARDs と併用投与したプラセボ対照試験で認められたように、効果の発現は早期かつ持続的であった。これらの結果は、サリルマブ 200 mg が単剤療法として効果的であり、抗 TNF 療法に代わる治療法として用いることができることを示している。

以上のデータは、サリルマブの投与（200 mg q2w 又は 150 mg q2w）によって RA の徴候及び症状の臨床的に重要かつ持続的な改善が得られ、多くの患者で疾患活動性の程度が低くなることを示すものである。身体機能についても、サリルマブの投与によって持続的かつ臨床的意味のある改善が見られた。しかし、早期に効果が見られた患者数は 200 mg q2w の用法・用量で投与したときの方が多く、このときの反応は IL-6 阻害に関連した検査値異常が発生したときの対処として 150 mg q2w に減量した場合においても持続することが示されている。さらに、全般的な健康状態についても、臨床的に意味のある改善が報告された患者数は、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が多かった。これらの結果は、サリルマブの 2 用量とも有効であるものの、RA の疾患活動性を示す以上の評価項目におけるベネフィットについて、200 mg q2w の優越性を示すものである。

● 関節障害抑制の持続

海外 EFC11072 試験において、X 線学的な手法で関節の構造的損傷を評価し、1 年後にサリルマブ 200 mg q2w 群及びサリルマブ 150 mg q2w 群で、プラセボ群に比較して構造的損傷進行の程度が有意に低下していた。進行の抑制は治験薬投与開始後の早くも Week 24 に見られ、サリルマブ 200 mg q2w 及び 150 mg q2w の 2 用量の投与によって、びらん及び関節裂隙狭小化の進行がともに低下していた。これらの結果は、サリルマブの 200 mg q2w 及び 150 mg q2w の両用量とも関節リウマチの関節障害に対する効果的な治療となることを示している。

mTSS 及びその構成要素において進行が見られなかった患者は、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群よりも多かった。この差は Week 24 の時点で既に統計学的に有意であった（数件の線形補完法によるデータを含む）。さらに、サリルマブ 200 mg q2w を継続投与し、検査値異常が見られた際には減量することとした場合においても、試験の Week 100 まで進行の抑制が持続しており、構造的損傷の進行速度が継続的に 91%低下していた。患者の大部分（60.6%）では、mTSS のベースラインからの変化は 0 以下であった。一方、最初にサリルマブ 150 mg q2w の投与を受けていたが効果不十分の理由又は長期継続試験への移行の理由によりサリルマブ 200 mg q2w への切替えを行った患者における構造的損傷の進行の抑制は、継続的なサリルマブ 200 mg q2w での抑制が 91%であったのに対して、57%

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

のみであった。また、最初にサリルマブ 150 mg q2w の投与を受けた患者では、mTSS におけるベースラインからの変化が 0 以下であった患者は比較的少なかった（50%）。これらのデータは、RA 患者での構造的損傷進行に対するサリルマブによる抑制について、150 mg q2w への減量を可能とする 200 mg q2w の優越性を示すものである。このことは、RA の治療において、長期間にわたる関節破壊を最小限にする上でとりわけ重要である。

EFC11072 試験パート B でサリルマブ 200 mg q2w により 1 年間の治療後に観察された関節の構造的損傷の抑制は、3 年間の継続的治療（LTS11210 試験）によって維持された。サリルマブ 200 mg q2w による 3 年間の治療は、サリルマブ 150 mg q2w で治療を開始し、Week 52 でサリルマブ 200 mg q2w に増量し 2 年以上治療した場合よりも関節の構造的損傷をより効果的に抑制した。

3 年後の mTSS のベースラインからの平均変化量は、EFC11072 試験パート B において最初からサリルマブ 200 mg q2w で治療された患者では最小であり、プラセボで最初に治療された患者では最大であった（プラセボ群：3.30、サリルマブ 150 mg q2w 群：1.87、サリルマブ 200 mg q2w 群：0.79）。

3 年後に関節の X 線学的進行がみられなかった患者の割合は、EFC11072 試験パート B でサリルマブ 200 mg q2w 群であった集団で 51.8%、サリルマブ 150 mg q2w 群であった集団で 44.7%であり、プラセボ群であった集団が 36.2%と最も低かった。3 年後に関節の X 線学的進行がみられなかった患者の割合は、2 年後に見られた割合と同程度に維持していた。

EFC11072 試験パート B において体重 70 kg（国内 EFC14059 試験の体重の約 90 パーセントイル）未満の患者での部分集団を用い X 線学的進行抑制の結果を検討したところ、体重の軽い患者集団においてもサリルマブ 150 mg q2w 群よりも 200 mg q2w 群の方が関節破壊の抑制効果が高かった。

X 線学的評価項目である関節破壊の進行抑制はサリルマブ 150 mg q2w 群に比較してサリルマブ 200 mg q2w 群の方が優れており、この優位性は体重 60 kg 未満の部分集団でも認められた。したがって、日本におけるサリルマブの承認後に実施予定である X 線学的有効性を評価する試験において日本人患者でも同様の結果が認められると期待される。

● 安全性プロファイルと IL-6 介在性シグナル伝達の阻害との一致性

国内試験で因果関係が否定できない有害事象のうち最も多く認められたものは IL-6 阻害に関連する事象（感染症、好中球数減少、ALT 増加）又は皮下注射に関連する事象（注射部位反応）であった。これらの結果は海外試験でのサリルマブと関連性のある有害事象と大きな違いはなかった。口内炎は国内試験で比較的良好に見られる TEAE であったが、海外試験では稀であった。国内及び海外試験集団間でこの差が生じた理由は不明である。プラセボ群と比較しサリルマブ投与群では、感染症、ANC の減少、血小板数の減少、ALT 増加及び脂質増加が高い頻度で報告された。以上の影響は、IL-6 阻害時に予想された影響と一致するものである。死亡はプラセボ群（0.8 名/100 人年 [95% CI : 0.16, 2.28]）とサリルマブの両投与群（0.4 名/100 人年 [95% CI : 0.26, 0.66]）間で同程度であった。

感染症は国内及び海外試験で最も多く認められた TEAE であり、感染症の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブ投与群で高かった。重篤な感染症及び日和見感染症の発現率については、生物学的製

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

剤の DMARDs による投与を受けた RA 集団の発現率と同程度であった。臨床検査値異常による臨床的な影響は見られなかった。特に ANC の減少と重篤な感染症を含む感染症のリスクの増大との関連は認められず、また血小板数の減少についても出血事象との関連は認められなかった。

サリルマブの投与により、主に注射部位反応及び発疹として見られた全体的に軽度な過敏症反応が認められた。アナフィラキシーの報告は見られなかったが、使用上の注意として、サリルマブに対する過敏症が知られている患者に対してはサリルマブを投与すべきではないとした。

悪性腫瘍、MACE 及び消化管穿孔は一般的な RA 患者集団で報告された発現率を上回ることはなかった。また、国内試験でサリルマブの投与期間中においてループス様症候群又は脱髄性疾患と判断された症例はなかった。

DMARDs との併用療法又は単剤療法としてサリルマブを投与した患者では、有効性及び安全性に対し、免疫原性による臨床的に意味のある影響は見られなかった。

国内試験での TEAE、SAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE について、用法・用量間に臨床的に意味のある差は認められなかった。AESI とした感染症、白血球減少症、血小板減少症、肝障害、過敏症及び注射部位反応の発現率はサリルマブ 200 mg 群及びサリルマブ 150 mg 群で同程度であった。ANC 1.0 Giga/L 未満、血小板数 100 Giga/L 未満及び ULN 3 倍超の ALT 増加の発現率において用量依存性は認められなかった。

しかし、海外試験データではサリルマブ 200 mg と 150 mg の間で、TEAE の発現率に一貫した差が見られた。これらの差は全体として、好中球減少症の発現率の差によるものであった。本事象の発現率の差は末梢での好中球数に対する IL-6 阻害による薬力学的な影響から予想されるものであり、ANC のベースラインからの変化はサリルマブの濃度と相関していた。第 III 相試験で見られた曝露量-反応関係（150 mg q2w と 200 mg q2w）に基づくと、好中球減少症には用量の減少が適切な対処法となる。用量調整を考慮する場合には、ANC は一過性に減少した後日を追って回復していくという薬力学的な推移を考慮して、次の投与の直前の検査結果を入手して判断すべきである。

国内及び海外試験ともに、感染症の発現率及び治験薬の投与の中止に至った感染症の発現率は、サリルマブの 2 用量群間で同程度であった。海外試験では重篤な感染症の発現率について、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群間で差が見られたが、発現率の差についての 95% CI は 0 を含んでいた（発現率の差 [95% CI] : 1.1% [-0.6, 2.7]）。95% CI に基づくと、2 用量間で統計学的な差は検出されなかったが、95% CI から差が存在するとしても、その差は小さいものと考えられた。重篤な感染症が見られたものの、この発現率は他の生物学的製剤の DMARDs を投与した RA 患者で見られたものと大きな差はなかった。国内及び海外試験で結核、播種性カンジダ症及びニューモシスティス肺炎についての新規症例を含む日和見感染症が低頻度であるが報告された。国内試験ではサリルマブ 200 mg 併用群での感染症又は重篤な感染症の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群で報告された発現率を上回ることはなかった。国内及び海外試験のいずれにおいても、ANC 減少と感染症リスクの間に関連性は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

サリルマブ投与によって注射部位反応が報告されたが、皮下投与に起因するものであり、これらの反応は全体としては軽度かつ処置せずに自然治癒するものであった。サリルマブと DMARDs の併用投与を受けた患者と単剤療法としてサリルマブの投与を受けた患者では、これらの事象の発現率は同程度であった。スティーブンス・ジョンソン症候群の可能性のある 1 件が海外試験で報告されているが、アナフィラキシーは報告されていない。

日本人 RA 患者においてサリルマブと MTX の併用、サリルマブと MTX 以外の DMARDs の併用及びサリルマブ単剤療法の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、海外試験においてもサリルマブと DMARDs の併用及びサリルマブ単剤療法を受けた患者で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

日本人及び外国人患者のいずれにおいてもサリルマブの安全性プロファイルは、年齢、性別、BMI、及び体重による部分集団を通して一貫していた。また日本人 RA 患者による自己投与が医療従事者による投与と比較して注射部位反応のリスクを高めることはなかった。

臨床検査値異常による臨床的な影響は見られなかった。IL-6 阻害に関連するこれらの臨床検査値パラメータの変動は、200mg q2w から 150 mg q2w への減量によりコントロールが可能であった。海外臨床試験のデータは IL-6 阻害によるこれらの臨床検査パラメータの変動がサリルマブによる治療開始後約 4 週間で安定することを示している。個々の患者では、複数の要因（得られた特定の臨床検査値や併用薬使用状況を含むがこれに限定されるものではない）により、臨床検査値の観察時期が考慮される。

海外安全性データの解析から、次の投与を遅らせる又は 200 mg q2w から 150 mg q2w へ減量するなどの用量調整により ANC 減少及び ALT 増加の発現率の減少が見られた。

● ベネフィットとリスクについての結論

MTX を含む DMARDs が効果不十分又は不耐であった中等度から重度の活動性関節 RA を有する成人患者を対象に、サリルマブを MTX 又は MTX 以外の DMARDs 併用下にて使用したとき、又は単剤療法として使用したときのベネフィットはリスクを上回っている。プラセボを対照とした国内及び海外試験の結果から、RA の徴候及び症状の改善、疾患活動性の低下、及び身体機能の改善におけるサリルマブのベネフィットが示されている。

国内外の試験結果から全般的に、サリルマブの 200 mg q2w では、150 mg q2w に比較して、効果の発現がより早期に得られ、徴候、症状、QOL、及び炎症の活動性に対して一貫して良好な効果が得られた。海外試験データでは RA 治療として臨床的に重要な転帰である不可逆的な関節破壊の抑制においてサリルマブ 200 mg q2w が 150 mg q2w より高い優越性を示した。サリルマブ 150 mg q2w の投与は有効であるが、構造的損傷の進行速度の抑制については 200 mgq2w と同程度の効果が得られない。このように、効果の発現が早く、より良好な効果が期待でき、かつ長期にわたる関節障害を抑制することが重要であるため、これらを 200 mg q2w を推奨用量とする根拠としている。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

また、承認済みの IL-6 受容体阻害剤であるトシリズマブについての公表データでは Week 52 の X 線学的転帰は 4 mg/kg IV と 8 mg/kg IV 間で同程度であったことが示されているため(49)、サリルマブには関節障害の進行に対する効果に用量依存性があるという点でトシリズマブとは異なっている。

サリルマブの安全性プロファイルはその作用機序を反映するものであり、IL-6 受容体の阻害による炎症の低下は ANC 減少及び脂質増加などの臨床検査値の変化に関連している。臨床検査値上のこのような変化は感染症のリスクとは関連がなく、IL-6 阻害に関連した他の臨床検査値異常と同様に、定期的な観察を行うこと及び必要に応じて用量を調整することによって管理が可能である。

感染症の発現率についてはサリルマブの 200 mg と 150 mg の間で少なからず差が見られる可能性は否定できないが、臨床試験の結果からサリルマブの 2 用量間で明らかな差は認められなかった。サリルマブの 200 mg q2w 群での重篤な感染症の発症率は、RA 治療のための他の生物学的製剤で報告された発症率を上回ることはなかった。

海外試験においてサリルマブの 200 mg q2w によって実証された関節障害に対する抑制は、RA 患者にとって顕著かつ大きなベネフィットとなる。関節の不可逆的な構造的損傷を進行させないことが RA の長期的な治療目標と一致するからである。一方、サリルマブには短期的には好中球数の減少というリスクも存在する。しかしながら好中球減少のリスクは定期的な臨床検査などでチェックすることも可能である。このような理由から、好中球数減少についての短期間のリスクがあるものの本リスクは一時的かつ用量調整によって管理可能であるため、サリルマブ 200 mg q2w によって示された長期のベネフィットである不可逆的な関節障害の抑制は好中球減少のリスクを上回るものと考えられる。

国内試験の結果では、体重 60 kg 未満の患者においてサリルマブ 150 mg q2w と比較して 200 mg q2w の用法・用量でリスクが増加したという結果は見られなかった。体重の軽い日本人はサリルマブ 150 mg q2w の用法・用量でも対処可能かもしれないが、一方で、サリルマブ 200 mg q2w の用法・用量は臨床的寛解に到達できる患者の割合を増加する可能性がある。更に、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者の治療においてサリルマブ 200 mg q2w を通常用量とするのに説得力のあるデータとして、低体重の患者でも高用量の用法・用量の方が関節破壊の進行をより抑制することを示す海外試験の結果もある。

日本人及び外国人の RA 患者に対して MTX、MTX 以外の DMARDs の併用又は単剤療法によるサリルマブ 200 mg q2w 及び 150 mg q2w 皮下投与の全体的なベネフィット・リスクプロファイルは、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」患者がサリルマブの治療対象として妥当であることを示している。サリルマブの有効性及び安全性プロファイル、並びに同じ体重の日本人及び外国人患者間の曝露量並びに PD バイオマーカー、有効性の主な評価項目 (ACR 及び DAS28-CRP) 及び安全性評価項目 (ANC) の反応の類似性は、通常、成人にはサリルマブとして 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与するという推奨用法・用量を支持している。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量することとした。海外試験でメトトレキサートとの併用による長期治療において、本剤 1 回 200 mg を 2 週間隔で投与する方が 1 回 150 mg の投与よりも関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが示唆されていること等も踏ま

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

え、本剤の投与量を調整する際には患者の状態や臨床反応、検査所見又は投与期間等を考慮することが望まれる。

7 参考文献

1. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2006;36(3):182-8.
3. 山本一彦. 関節リウマチの概念と診断基準・分類: 関節リウマチ - 成因研究から治療の新時代へ - . 日本臨床. 2005; 63(増刊号 1): 5-9.
4. 山中寿. 膠原病 - 関節リウマチ. 最新医学. 2013; 68(6): 1217-26.
5. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):123-30.
6. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):479-88.
7. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.
8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jan;68(1):1-25.
9. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print]
11. Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2004 Mar;69:55-65.
12. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koop SH, von Kempis J, et al, SCQM physicians. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Apr;53(4):671-7.
13. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3702-11.

2.5 臨床に関する概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

14. 日本リウマチ学会 編. 関節リウマチ診療ガイドライン2014. 大阪: メディカルレビュー社; 2014.(upon request)
15. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89.
16. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al; ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):354-60.
17. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253-9
18. Sato E, Tanaka E, Ochiai M, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, et al. Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012. *Mod Rheumatol*. 2015 May;25(3):350-7.
19. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):13-20.
20. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2156-65.
21. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A; SCQM collaborating physicians. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1664-72.
22. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75.
23. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013; 381:1541–50.
24. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Nov;8(11):656-64.
25. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295.
26. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):15-24.

27. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990 Feb 1;265(3):621-36.
28. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1993 Mar;52(3):232-4.
29. Swaak AJ, van Rooyen A, Nieuwenhuis E, Aarden LA. Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and serum of patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol.* 1988;17(6):469-74.
30. Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 2:S4.
31. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and Disease. *Nat Immunol.* 2015 May;16(5):448-57.
32. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006 May 11;441(7090):235-8.
33. Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Brief report: Inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2499-503.
34. Pesce B, Soto L, Sabugo F, Wurmman P, Cuchacovich M, Lopez M.N, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Immunology.* 2012; 171:237-42.
35. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 2:S2.
36. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell.* 1989 Aug 11;58(3):573-81.
37. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol.* 2006; 80(2), 227-36.
38. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806.
39. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727-35.
40. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyll LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):404-13.
41. Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, Wienkers LC, Slatter JG. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(8):1415-22.

42. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):735-40.
43. Zhuang Y, de Vries DE, Xu Z, Marciniak SJ Jr, Chen D, Leon F, et al. Evaluation of disease-mediated protein-drug interactions between an anti-interleukin-6 monoclonal antibody (sirukumab) and cytochrome P450 activities in a phase 1 study in patients with rheumatoid arthritis using a cocktail approach. *J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;55(12):1386-94.
44. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III, CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8.
45. Hochbert MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(5):498-502.
46. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
47. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeir DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol.* 1993 Mar;20(3):557-60.
48. Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):836-44.
49. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):609-21.
50. Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. *J Rheumatol.* 2011 Aug;38(8):1720-7.
51. Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. *Drugs.* 2010;70(2):121-45.
52. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):329-36.
53. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Dec;48(12):1557-9.

54. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al; BRAGGSS. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):69-74.
55. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715. [Epub ahead of print]
56. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 Sep;23(5):977-85.
57. Koga T, Okada A, Fukuda T, Hidaka T, et al; Japanese RA Patients with RRP Study Group.. Prognostic Factors Toward Clinically Relevant Radiographic Progression in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: A Japanese Multicenter, Prospective Longitudinal Cohort Study for Achieving a Treat-to-Target Strategy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(17):e3476.
58. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33.
59. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):733-45.
60. Tran TN, Caspard H, Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis a systematic evaluation of the literature. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2013;5:21-32.
61. Gout T, Ostor AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1471-4.
62. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003 Jul 28;21(24):3365-9.
63. Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine*. 2003 Jul 28;21(24):3374-6.