サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 46

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

表　目　次 4

図　目　次 5

略号と用語の定義 6

1　背景及び概観 8

1.1　背景 8

1.2　生体試料分析法の概観 8

1.3　製剤開発を通じた異なる製剤間での薬物動態比較試験の概観 10

2　個々の試験結果の要約 14

2.1　生体試料分析法 14

2.1.1　機能性サリルマブ 14

2.1.1.1　REGN88-AV-07026-VA-01V2 試験：機能性サリルマブの血清中濃度を定量するための生体試料分析法のバリデーション試験 14

2.1.1.2　REGN88-AV-13131-VA-01V1 試験：機能性サリルマブの血清中濃度を定量するための生体試料分析法のバリデーション試験 15

2.1.2　結合型サリルマブ 16

2.1.2.1　REGN88-AV-08010-VA-01V2 試験：結合型サリルマブの血清中濃度を測定するための生体試料分析法のバリデーション試験 16

2.1.3　可溶性 IL-6Rα 17

2.1.3.1　DOH1012 試験：遊離型 sIL-6Rα の血清中濃度を定量するための ELISA のバリデーション試験 17

2.1.3.2　DOH1007 試験：総 sIL-6Rα の血清中濃度を定量するための ELISA のバリデーション試験 18

2.1.3.3 DOH1163 試験：ヒト血清中総 sIL-6Rα を定量するための ELISA のバリデーション試験 18

2.1.4 抗サリルマブ抗体 19

2.1.4.1 REGN88-AV-10017-VA-01V2 試験：酸処理ヒト血清中の抗サリルマブ抗体を検出するための電気化学発光法を用いた生体試料分析法のバリデーション試験 19

2.1.4.2 REGN88-AV-12055-VA-01V3 試験：ヒト血清中の抗サリルマブ中和抗体を検出するための競合的リガンド結合アッセイのバリデーション試験 22

2.2 製剤間での臨床薬物動態比較試験 23

2.2.1 TDU11373 試験：健康成人男性を対象とした単回皮下投与試験 24

2.2.2 PKM12058 試験：関節リウマチ患者を対象とした 200 mg 単回皮下投与試験 27

2.2.3 MSC12665 試験：RA 患者を対象とした AI のユーザビリティ試験 29

3 全試験を通しての結果の比較と解析 32

3.1 異なるサリルマブ製剤間での臨床薬物動態比較試験 32

3.2 異なるサリルマブ製剤容器間での臨床薬物動態比較試験 34

3.3 結論 35

参 考 文 献 36

4 付録 37

表 目 次

表 1 - サリルマブ原薬及びサリルマブ製剤の名称 11

表 2 - サリルマブの製造工程、製剤開発の経緯及び臨床試験に使用した製剤の比較 12

表 3 - PK 比較の評価に使用した製剤の概要 24

表 4 - TDU11373 試験パート 2 で評価した製剤の概要（S2* F3 製剤以外） 25

表 5 -サリルマブ 100 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータ（平均 ± SD）（TDU11373 試験パート 2） 26

表 6 -サリルマブ 100 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータの幾何平均比の点推定値及び 95% 信頼区間（TDU11373 試験パート 2） 27

表 7 - PKM12058 試験で評価した製剤の概要 28

表 8 -サリルマブ 200 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータ（平均 ± SD）（PKM12058 試験） 29

表 9 -サリルマブ 200 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータの幾何平均比の点推定値及び 95%CI（PKM12058 試験） 29

表 10 - MSC12665 試験で評価した製剤の概要 30

表 11 - 異なるデバイス（AI 及び PFS）を用いたサリルマブ（S4* F3）150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータ（MSC12665 試験） 31

表 12 -異なるデバイス（AI 及び PFS）を用いたサリルマブ（S4* F3）150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータの幾何平均比の点推定値及び 90% CI（MSC12665 試験） 31

表 13 - EFC11072 試験パート A（S2* F2）とパート B（S4* F3）における Day 28 の血清中機能性サリルマブの C_{trough} の比較 33

表 14 - 臨床試験に使用した細胞株、製造工程、処方及び器具の要約 38

表 15 - 臨床試験で用いた生体試料分析法の要約 39

表 16 -臨床試験で実施した分析法の再現性評価の要約 43

表 17 - 臨床薬物動態比較試験の要約 44

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

図　目　次

図 1 -臨床試験に使用したサリルマブ製剤又は容器を比較するために実施した試験の概要 13

図 2 - EFC11072 試験パート A（S2*　F2）とパート B（S4*　F3）における Day 28 の血清中機能性サリルマブの C_{trough} の比較 34

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

略号と用語の定義

ADA:	anti-drug antibody（抗薬物抗体、抗サリルマブ抗体）
AE:	adverse event（有害事象）
AI:	autoinjector（オートインジェクター）
AUC:	area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity（無限大時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積）
AUC_{last} :	area under the serum concentration versus time curve until the last quantifiable concentration（定量可能な最終時点までの血清中濃度時間曲線下面積）
$AUC_{0-\tau}$:	area under the serum concentration versus time curve calculated using the trapezoidal method during for a dosing interval（投与間隔内の血清中濃度時間曲線下面積）
Bio-サリルマブ:	biotin-labeled sarilumab（ビオチン化サリルマブ）
CI:	confidence interval（信頼区間）
C_{max} :	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
CRP:	c-reactive protein（C 反応性蛋白）
C_{trough}:	trough concentration（反復投与時のトラフ濃度）
DAS28-CRP:	disease activity score 28-CRP（疾患活動性スコア 28‐C 反応性蛋白）
DMARDs:	disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）
ECG:	electrocardiogram（心電図）
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
FDA:	Food and Drug Administration（アメリカ食品医薬品局）
HBR-1:	heterophilic blocking reagent 1
HQC:	high quality control（高濃度の品質管理試料）
HRP:	horseradish peroxidase（ホースラディッシュペルオキシダーゼ）
hs-CRP:	high sensitivity c-reactive protein（高感度 C 反応性蛋白）
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-6Rα:	interleukin-6 receptor α-subunit（インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
ISR:	Incurred sample reanalysis（分析法の再現性評価）
LLOQ:	low limit of quantification（定量下限）
mAb:	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MTX:	methotrexate（メトトレキサート）
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）
PPI:	present pain intensity
PQC:	positive quality control（抗サリルマブモノクローナル抗体陽性品質管理試料）

q2w:	once every two weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）
QC:	quality control（品質管理、品質管理試料）
RA:	rheumatoid arthritis（関節リウマチ）
RF:	rheumatoid factor（リウマチ因子）
Ru-IL-6Rα:	ruthenium-labeled interleukin-6 receptor α-subunit（ルテニウム標識インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
Ru-サリルマブ:	ruthenium-labeled sarilumab（ルテニウム標識サリルマブ）
SC:	subcutaneous（皮下）
SD:	standard deviation（標準偏差）
sIL-6Rα:	soluble interleukin-6 receptor α-subunit（可溶性インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
$t_{1/2z}$:	terminal elimination half-life（最終相消失半減期）
t_{max} :	time required to reach maximum serum concentration（C_{max} 到達時間）
ULOQ:	upper limit of quantitation（定量上限）
V_{ss} :	apparent volume of distribution at steady state（見かけの定常状態における分布容積）

1　背景及び概観

1.1　背景

サリルマブは遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1（IgG1）κモノクローナル抗体（mAb）であり、インターロイキン-6（IL-6）受容体複合体のαサブユニット（IL-6Rα）を標的とする。サリルマブは IL-6 シグナル伝達を強力かつ特異的に阻害する。IL-6 はリウマチ滑膜内の多くの細胞に存在し(1)(2)、関節リウマチ（RA）患者の血清及び滑液では IL-6 値の上昇が認められる。RA に認められる多くの臨床的異常は、自己反応性 T 細胞の活性化、多クローン性高γグロブリン血症、自己抗体の発現など、IL-6 産生の増加の結果と考えられる(3)。サリルマブは IL-6Rα に高い親和性で結合することによって IL-6 の結合を阻害し、サイトカインを介した炎症シグナル伝達カスケードを遮断する。

本項には、プレフィルドシリンジ（PFS）又はオートインジェクター（AI）に組み込んだ製剤として供給するサリルマブ濃度 131.6 mg/mL 及び 175 mg/mL（用量はそれぞれ 150 mg 及び 200 mg）の液剤としてのサリルマブ製剤の情報を示す。

サリルマブ臨床開発中に製剤の製造工程に関する 2 つの重要な変更がなされた。具体的には、細胞株の変更（[redacted] から [redacted] に変更）及び製造スケールの変更（[redacted]kL に拡大）である。これらの製造工程を変更して製造された販売予定の製剤を PFS として供給し、第Ⅲ相試験で評価した。PFS と同じバルク PFS を AI に組み込み、第Ⅲ相ユーザビリティ試験（MSC12665 試験）で評価した。本項では、これらの製剤及びこれらの容器 の薬物動態（PK）比較データについて述べる。

この「生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」では、サリルマブ濃度、可溶性 IL-6Rα（sIL-6Rα）濃度及びサリルマブの免疫原性［抗薬物抗体（ADA）］の評価のために開発しバリデートした生体試料分析法について概説する（1.2項）。臨床開発中に使用した製剤間の分析的同等性及び PK 比較の評価方法等のサリルマブ製剤開発戦略についても述べる（1.3項）。異なる医薬品容器（PFS と AI）の PK 比較試験についても述べる。サリルマブの臨床開発に使用した製剤及びこれらの製剤間の PK が同様であることの裏付けとなる臨床試験の概要を図 1 に示す。細胞株、異なる処方の定量的組成及び臨床試験に使用した器具の概要は付録（表 14 ）に示す。

1.2　生体試料分析法の概観

臨床試験で得られた血清試料中の機能性サリルマブ（IL-6Rα との結合部位のうち 1 又は 2 ヵ所が非占有で薬理活性を有するサリルマブ）、結合型サリルマブ（IL-6Rα との結合部位の 1 又は 2 ヵ所が占有されたサリルマブ）、遊離型 sIL-6Rα（サリルマブに結合していない sIL-6Rα）及び総 sIL-6Rα（遊離型 sIL-6Rα とサリルマブに結合した sIL-6Rα を合わせた全ての sIL-6Rα）の濃度測定並びに ADA 及び抗薬物中和抗体の検出に用いるために開発されたバリデーション済みの分析法を2.1項に示す。分析法の再現性評価（ISR）及び試料の安定性評価についても2.1項に示す。

ヒト血清中における機能性サリルマブの測定法（2 種類）と結合型サリルマブの測定法（1 種類）の 3 種類の測定法を開発し、バリデーションを実施した（2.1.1項、2.1.2項）。機能性サリルマブの測定法により標的分子との結合部位のうち 1 又は 2 ヵ所が非占有で薬理活性を有するサリルマブの定量を実施することができ、結合型サリルマブの測定法により結合部位の 1 又は 2 ヵ所が標的分子に占有されたサリルマブの定量を実施することができるので、機能性サリルマブと結合型サリルマブのいずれの測定法でも結合部位の 1 ヵ所のみに IL-6Rα が結合し、別の 1 ヵ所には結合していないサリルマブが検出される。したがって、機能性サリルマブと結合型サリルマブの濃度を単純に加算することによって総サリルマブ濃度を求めることはできない。初期に実施した臨床試験では結合型サリルマブの PK を評価したが、EFC11072 試験パート B の終了以降に実施した試験では、結合型サリルマブの測定を実施せず、薬理活性を有する機能性サリルマブの血清中濃度のみを測定した（表 15 ）。

初期の臨床試験においては、最初に開発した機能性サリルマブの血清中濃度の測定のためのバリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（2.1.1.1項）を使用した（表 15 ）。臨床試験の進行に伴って、頑健性及び処理速度を高めるために、ELISA の最適化を行った。最適化された方法をバリデートし（2.1.1.2項）、最初の方法とのクロスバリデーションを実施した。

遊離型 sIL-6Rα の血清中濃度の測定法（1 種類）及び総 sIL-6Rα の血清中濃度の測定法（1 種類）の 2 種類の測定法を開発した。遊離型 sIL-6Rα の測定法により活性を有する標的分子の定量ができ、総 sIL-6Rα の測定法により循環血中のすべての可溶性標的分子の定量ができる。遊離型 sIL-6Rα の測定（2.1.3.1項）及び総 sIL-6Rα の測定（2.1.3.2項）のための ELISA についてバリデーションを実施した（表 15 ）。これらの ELISA は、医薬品開発業務受託機関（CRO）の生体試料分析施設に移管されてバリデートされた（2.1.3.3項）。臨床試験での薬力学（PD）マーカーとしての遊離型 sIL-6Rα 又は総 sIL-6Rα の測定に、これらの測定法を使用した。結果は[Module 2.7.2 の 3.2 項]に示す。

サリルマブの免疫原性を評価するために、ADA の検出法（1 種類）と抗薬物中和抗体の検出法（1 種類）の 2 種類の検出法を開発した。ADA の評価は、電気化学発光法に基づく 3 段階（スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定）のアプローチを含むバリデーション済みのブリッジングイムノアッセイ（2.1.4.1項）によって実施した。第Ⅲ相試験において ADA 陽性を示した血清試料については、バリデーション済みの競合的リガンド結合アッセイ（2.1.4.2項）を用いて抗薬物中和抗体の評価も行った。

ADA の陽性判定は、カットポイントとして規定されたシグナルの閾値に到達するかどうかによって行った。カットポイントを規定する上では、規制当局の要請及び指針により、スクリーニングカットポイントにおける偽陽性率の目標値を約 5%とすることが重要とされている(4)(5)(6)。当初のサリルマブの ADA 評価のカットポイントは、健康被験者由来の市販のリウマチ因子（RF）陽性血清を用いて設定した。この値を用いた場合には、第Ⅲ相試験である EFC11072 試験パート B における ADA のスクリーニング試験で高い偽陽性率（約 23%）となったことから、第Ⅲ相試験での評価対象の患者集団に用いるのは適切ではないと考えられた。そのため、EFC11072 試験パート B に登録された RA 患者のベースライン血清試料を用いて、試験固有のカットポイントを設定し、EFC11072 試験パート B の ADA

アッセイデータの再分析を行った。ADA 評価の際に、特定の試験のベースライン血清試料を用いて試験固有のカットポイントを決定することは、科学的に適切であり、特に治験対象母集団以外の集団から得られたカットポイントを用いて得られた偽陽性率が、目標値（5%）から大きく逸脱している場合には広く用いられつつある。この方法を採用した根拠は、臨床試験ごとの母集団の差異が ADA アッセイのカットポイント評価に大きな影響を及ぼし、その結果不適切な偽陽性率が得られる可能性があるということである。EFC11072 試験パート B においては、当初のスクリーニングカットポイントを用いて得られた ADA データを治験総括報告書に記載したので、両方のカットポイントを用いて得られたデータセットを本申請資料に収載する。

第Ⅲ相試験全体を通して ADA の評価を行う際には、新しく設定した試験固有のスクリーニング試験のカットポイントを用いた EFC11072 試験パート B の再分析データを用いた。しかしながら、EFC11072 試験パート B の再分析における確認試験でのカットポイントは試験固有の値を使う方法に変更しなかった。疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）を併用する患者におけるサリルマブの評価を実施する試験が含まれることから、第Ⅲ相試験である EFC10832 試験のベースライン血清試料を用いて、スクリーニング試験と確認試験の両方についての DMARDs 併用群における固有のカットポイントを規定した。サリルマブと DMARDs を併用した臨床試験全体で免疫原性の評価に一貫した方法を用いることとしたため、EFC10832 試験から決定した DMARDs 併用投与群固有のカットポイントを用いて EFC11072 試験パート B、EFC13752 試験、EFC14092 試験及び LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法層を除くすべての第Ⅲ相試験での ADA の有無の評価を行った。EFC13752 試験、EFC14092 試験、PDY14191 試験及び LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法層では単剤療法としてのサリルマブの評価を行っており、試験に登録された RA 患者は DMARDs の併用投与を受けていなかった。これらの試験における免疫原性の評価を実施する際には、DMARDs 併用群とのベースライン値の差異を調整するために EFC13752 試験のベースライン血清試料を用いた単剤療法群固有のカットポイントを規定した。

1.3　製剤開発を通じた異なる製剤間での薬物動態比較試験の概観

サリルマブ原薬製造工程は、サリルマブを発現するように改変したチャイニーズハムスター卵巣細胞の懸濁培養中での増殖から開始される。培養液中に分泌されるサリルマブを、クロマトグラフィー及び膜濾過法によって分離して精製する。サリルマブ原薬製造工程には、細胞株（[redacted]）及び製造工程（[redacted]）を表す[redacted]という名称をつけている。細胞株[redacted]（[redacted]）から細胞株[redacted]（[redacted]）への移行後、工程の名称を[redacted]に再び戻した。

サリルマブ製造開発中に臨床試験に使用したサリルマブ原薬の製造工程は3つである。具体的には、[redacted]細胞株を使用した当初の製造工程（S1* ）、段階的に変更を加えた製造工程（S2* ）、そしてサリルマブ[redacted]細胞株を使用し製造スケールも拡大した最適化済みの製造工程（S4* ）である（表 1、表 2）。[redacted]細胞株への変更は、第Ⅲ相臨床試験における原薬の需要の増大及び予想される商用生産に対応するために実施した。S4*　工程は第Ⅲ相試験用のすべてのサリルマブ原薬の製造に

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

用いられ、実生産用製造工程にも用いる予定である。サリルマブ開発中に用いた製造工程の比較は、[Module 3.2.S.2.6]で述べる。

臨床開発中に臨床試験に使用したサリルマブ製剤（[redacted]Fz）の処方（Fz）は3つである（表1、表2）。第Ⅲ相試験での予定用量に応じて必要な高濃度のS4* F3製剤を調製するために、粘度を低下させた処方[redacted]を開発した。S4* F3製剤の粘度は、PFS及びAIを用いた投与に適したものであった。

S1* F1製剤及びS2* F2製剤は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相用量設定試験及び長期安全性試験の一部に使用した（表14）。S2* F3製剤はS4* F3製剤の代替品になりうるものとして製造したが、第Ⅲ相試験には使用しなかった（表1）。この製剤は臨床PK比較試験（2.2.1項）にのみ使用したことから、本概要ではこの製剤について詳しく論じない。

S4* F3製剤は主要な第Ⅲ相試験及びすべての国内試験に使用しており、販売予定の製剤である。これらの臨床試験用のS4* F3製剤は、サリルマブ濃度が100、150又は175 mg/mLのバイアル入り液剤、及びサリルマブ濃度が131.6又は175 mg/mLのPFS液剤として供給した（表2、表14）。第Ⅲ相試験に使用した2つのPFSそれぞれをAIにも組み込んだ。これら2つのPFSから投与される液量は同一（1.14 mL）である。

表1 - サリルマブ原薬及びサリルマブ製剤の名称

Current Nomenclature used in Submission		Drug Product Formulation
Drug Substance	Drug Product[a]	
S1*	S1* F1	pre-lyophilized: [redacted] mmol/L histidine, [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, pH 6.0
S2*	S2* F2	[redacted] mmol/L histidine, [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, pH 6.0
	S2* F3	[redacted] mmol/L histidine[b], [redacted] mmol/L arginine[c], [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, pH 6.0
S4*	S4* F3 (used in Phase 3 studies) (planned-to-be-marketed)	[redacted] mmol/L histidine[b], [redacted] mmol/L arginine[c], 5% sucrose, 0.2% polysorbate 20, pH 6.0

a. An older nomenclature for the sarilumab drug product was used in some clinical study reports and study documents (eg, protocol) that were completed before standardization of the nomenclature for the submission: S1* was named [redacted]. S2* was named [redacted]. S4* was named [redacted]

b. [redacted] The histidine concentration in the commercial drug product is reported as 21 mmol/L.

c. [redacted] The arginine concentration in the commercial drug product is reported as 45mmol/L due.

Note: The naming system used for sarilumab manufacturing consists of a descriptor for the cell line ([redacted]), a descriptor for the manufacturing process version used with each cell line ([redacted]), and a descriptor for the formulation (F).

Source: [Module 3.2.P.2.2 Table 2]

表 2 - サリルマブの製造工程、製剤開発の経緯及び臨床試験に使用した製剤の比較

Drug Substance[a]	S1*	S2*	S4*	
Key Changes for the Production Process	1. Transfer to GMP manufacturing site 2. Linear scale-up to [redacted] L scale	1. Linear scale-up to [redacted] L scale 2. Increased [redacted] concentration ([redacted] g/L) 3. Change in the [redacted]	1. Cell line [redacted] ([redacted]) 2. Linear scale-up to [redacted] L scale	
Rationale for Change	Transfer of initial process to GMP facility	Increased DS demand for clinical development Transition to a high concentration liquid dosage form	Develop a [redacted] using a [redacted] cell line Support high volume commercial DP production	
Formulation Rationale for Change	[redacted] initial clinical formulation	[redacted] initial liquid formulation	[redacted] reduce viscosity of the concentrated DS	
Drug Product	S1* F1 Lyophilized DP	S2* F2 Liquid DP	S4* F3 Liquid DP	S4* F3 Liquid DP
Presentation	vial	vial	vial PFS	AI
Clinical Phase[b]	Phase 1 (first in human) studies	Phase 1, Phase 2, and part of the Phase 3 LTS11210 study	(to-be-marketed) Phase 1 comparability studies All Phase 3 studies	(to-be-marketed) Phase 3 clinical usability study

AI= autoinjector ; [redacted]; F= formulation; DF= diafiltration ; DP= drug product ; DS= drug substance ; GMP=Good Manufacturing Process; NA= not applicable; P= process; PFS= prefilled syringe; UF= ultrafiltration

[a] Refer to [Module 3.2.S.4.4] and [Module 3.2.P.5.4] for details on use of drug substance lots and drug product lots in clinical studies, respectively.

[b] Please refer to Appendix 表 14 for the details on use of drug products in clinical studies.

Sources: based on information from [Module 3.2.S.2.6, Figure 1]

サリルマブ製剤開発及び臨床試験に使用した製剤を比較するために実施した試験の概要を図 1 に示す。原薬の品質に対する製造工程変更の影響を評価するために、詳細な分析的（物理化学的）同等性試験を実施した（[Module 3.2.S.2.6, section 5]）。様々な手法を用いて[redacted]の評価を行った。

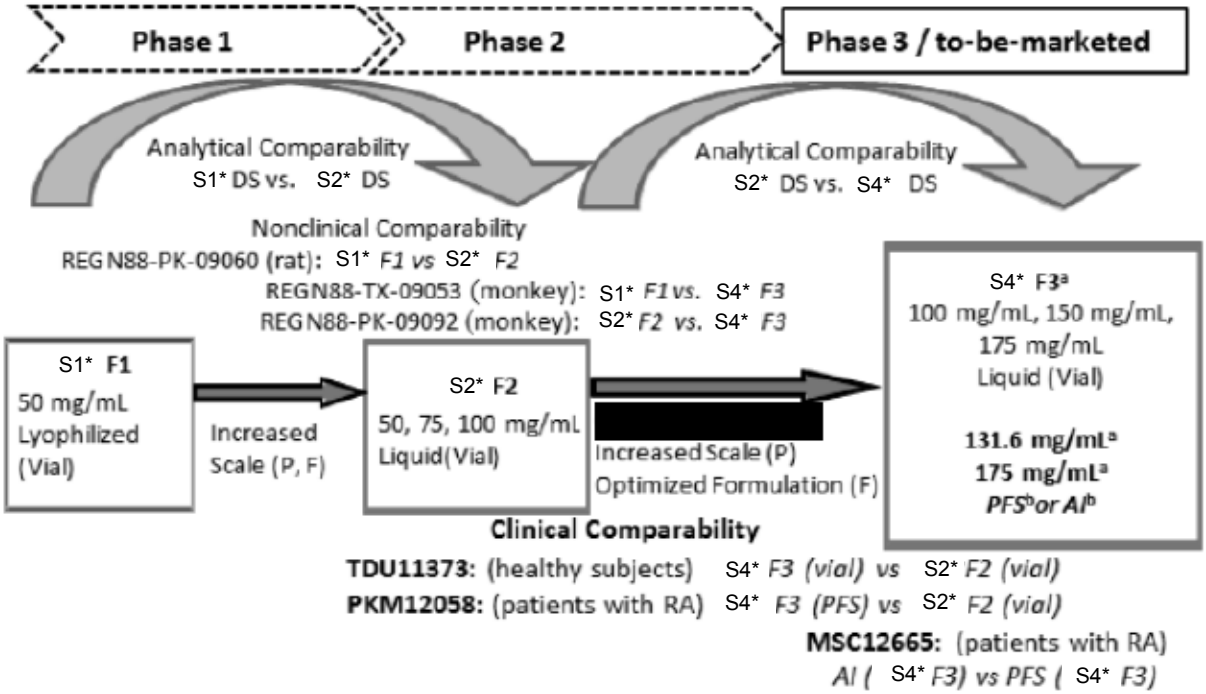
非臨床 PK 試験及び毒性試験において様々なサリルマブ製剤の安全性、忍容性及び PK の評価を行った（[Module 2.4 の 3.1 項]）。

第Ⅲ相試験に使用した S4* F3 製剤と第Ⅱ相用量設定試験（EFC11072 試験パート A）に使用した S2* F2 製剤の安全性、忍容性及び PK 比較を、健康被験者を対象とした TDU11373 試験（2.2.1項）及び RA 患者を対象とした PKM12058 試験（2.2.2項）で評価した。また、EFC11072 試験は、RA 患者を対象にパート A（第Ⅱ相）で S2* F2 製剤を、パート B（第Ⅲ相）で S4* F3 製剤を投与した、シームレスな（seamless）第Ⅱ/Ⅲ相試験であった（3.1項）。EFC11072 試験のパート A 及びパート B で S2* F2 製剤及び S4* F3 製剤の反復投与後に観察されたサリルマブ曝露量を比較した（3.1項）。

AI 又は PFS を用いて投与したサリルマブの安全性、忍容性及び PK 比較を MSC12665 試験で評価した（2.2.3項）。

様々なサリルマブ製剤又は異なる容器（PFS 又は AI）を用いて投与したときの免疫原性については、[Module 2.7.2 の 4.1 項]で論じる。

図 1 -臨床試験に使用したサリルマブ製剤又は容器を比較するために実施した試験の概要



AI= autoinjector; DS= Drug substance; [redacted] F= formulation; P= process; PFS= prefilled syringe
Please refer to Appendix Table 14 for details on use of drug products in clinical studies.
a. The planned-to-be-marketed S4* F3 drug product, which was used in the Phase 3 studies.
b. The planned to be marketed presentations.

* 新薬承認情報提供時に置換

2　個々の試験結果の要約

2.1　生体試料分析法

本項では、ヒト血清試料中の機能性サリルマブ、結合型サリルマブ、遊離型 sIL-6Rα、総 sIL-6Rα 及び ADA の分析法を示す。また、それぞれの分析法に対する安定性試験の結果並びに機能性及び結合型サリルマブの分析法に関する ISR の結果も示す。これらの分析法を用いて、PK 比較試験、臨床薬理試験及び臨床有効性／安全性試験に参加した健康被験者及び RA 患者から得た血清試料を分析した。表 15 にこれらの分析法の概要をまとめた。

2.1.1　機能性サリルマブ

2.1.1.1　REGN88-AV-07026-VA-01V2 試験 : 機能性サリルマブの血清中濃度を定量するための生体試料分析法のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-1]

目的及び方法 : 機能性サリルマブの血清中濃度を測定するための ELISA のバリデーションを実施した。標的分子である IL-6Rα でコーティングしたプレート上に捕捉された機能性サリルマブをビオチン化ヤギ抗 κ 軽鎖特異的ポリクローナル抗体により検出した後、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識したニュートラアビジンを用いて検出した。次に、機能性サリルマブの濃度に比例したシグナル強度を得るためにルミノールを主成分とするペルオキシダーゼの特異的基質を加えた。この方法により、機能性サリルマブの濃度の定量を実施することができた。

結果：本測定法では 2%ヒト血清をマトリックスとして用い、1:1.8 希釈系列により検量線を作成した。本測定法における未希釈血清試料中での定量上限（ULOQ）は 10 µg/mL（10 mg/L）であり、定量下限（LLOQ）は 0.294 µg/mL（0.294 mg/L）であった。本測定法は、バリデーションプロトコールであらかじめ規定されたすべての許容基準を満たした。分析単位間及び分析単位内の真度、精度、直線性、感度及び濃度域は許容範囲内であった（表 15）。本測定法は試験条件下では機能性サリルマブを選択的に定量することが可能であり、ヒト血清マトリックスの妨害を受けなかった。本測定法は分析担当者及び（主要でない）試薬のロット等の差に対して頑健性及び堅牢性があることが示された。サリルマブの短期安定性は、[redacted]で少なくとも[redacted]時間保存、[redacted]～[redacted]℃で[redacted]保存することができ、[redacted]回の凍結・解凍サイクルによる影響を受けないことが示された。長期安定性試験の結果、機能性サリルマブは[redacted]℃で[redacted]保存した場合は少なくとも[redacted]ヵ月間、[redacted]℃で[redacted]保存した場合は少なくとも[redacted]ヵ月間、ヒト血清中において安定であることが示された。特異性の評価の結果、本分析法は血清試料中に存在する機能性サリルマブを定量できることが示された。

個々の臨床試験における分析能は個々の治験総括報告書に示す。

機能性サリルマブの測定法について、臨床試験 3 試験から得た血清試料を用いて ISR を実施した。これらすべての結果が許容基準を満たしており、本測定法におけるデータの頑健性が示された。ISR の結果は、表 16 に記載した各試験における生体試料分析報告書に示す。

2.1.1.2 REGN88-AV-13131-VA-01V1 試験 : 機能性サリルマブの血清中濃度を定量するための生体試料分析法のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-2]

目的及び方法：既にバリデートされた ELISA（2.1.1.1項）の頑健性及びサンプル処理速度を高めるために最適化を実施した。特異性の高い検出試薬を使用した点と、トリプリケート分析からデュプリケート分析に変更した点が修正点である。そこで、本測定法のバリデーションを再度行った。サリルマブの標的分子である IL-6Rα でコーティングしたプレート上に機能性サリルマブを捕捉し、ビオチン化マウス抗サリルマブ mAb により検出を行った後、HRP で標識したニュートラアビジンを用いて検出を行った。次に、機能性サリルマブの濃度に比例したシグナル強度を得るためにルミノールを主成分としたペルオキシダーゼの特異的基質を加えた。この方法により、機能性サリルマブの濃度の定量を実施することができた。

結果:本測定法では2%ヒト血清をマトリックスとして用い、2倍希釈系列により検量線を作成した。本測定法における未希釈血清試料中の ULOQ は 20 µg/mL（20 mg/L）であり、LLOQ は 0.313 µg/mL（0.313 mg/L）であった。本測定法は、バリデーションプロトコールであらかじめ規定されたすべての許容基準を満たした。分析単位間及び分析単位内の真度、精度、直線性、感度及び濃度域は許容範囲内であった（表 15）。本測定法は試験条件下ではサリルマブを選択的に定量することが可能であり、ヒト血清マトリックスからの妨害を受けなかった。本測定法は分析担当者及び（主要でない）試薬のロット等の差に対して頑健性及び堅牢性があることが示された。サリルマブの短期安定性は、室温で少なくとも [redacted] 時間保存、[redacted] ℃で一晩冷蔵保存することができ、[redacted] 回の凍結・解凍サイクルによる影響を受けないことが示された。長期安定性試験の結果、サリルマブは [redacted] ℃で冷凍保存した場合は少なくとも [redacted] ヵ月間安定であることが示された。特異性の評価の結果、本測定法は血清試料中に存在する機能性サリルマブを定量できることが示された。

本測定法により当初の測定法（2.1.1.1項）と同等のデータが得られることを実証するために、クロスバリデーション試験を実施した。

個々の臨床試験における分析能は個々の治験総括報告書に示す。

機能性サリルマブの測定法について、臨床試験 6 試験から得た血清試料を用いて、ISR を実施した。これらすべての結果が許容基準を満たしており、本測定法におけるデータの頑健性が示された。ISR の結果は、表 16 に記載した各試験における生体試料分析報告書に示す。

2.1.2 結合型サリルマブ

2.1.2.1 REGN88-AV-08010-VA-01V2 試験 : 結合型サリルマブの血清中濃度を測定するための生体試料分析法のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-3]

目的及び方法 : 結合型サリルマブの血清中濃度を測定するための ELISA のバリデーションを実施した。この測定法では、モル比 1:10 の IL-6Rα 及びサリルマブを添加することで形成した IL-6Rα:サリルマブ複合体を標準試料とした。標準試料中のサリルマブは IL-6Rα よりモル比で 10 倍多く存在しており、大部分の結合型サリルマブは結合部位の 1 ヵ所のみにしか IL-6Rα が結合しておらず、ほぼすべての IL-6Rα がサリルマブと 1:1 複合体を形成している。したがって、標準試料中の結合型サリルマブの濃度は、この標準試料中の IL-6Rα 濃度から求めることができる。HRP 標識したヤギ抗 κ 軽鎖特異的ポリクローナル抗体によりサリルマブ:IL-6Rα 複合体を検出した。次に、結合型サリルマブの濃度に比例したシグナル強度を得るためにルミノールを主成分としたペルオキシダーゼの特異的基質を加えた。

結果:本測定法では 1%ヒト血清をマトリックスとして用い、未希釈血清試料中の ULOQ は 22.5 µg/mL（22.5 mg/L）であり、LLOQ は 0.662 µg/mL（0.662 mg/L）であった。この結合型サリルマブ測定法は、バリデーションプロトコールで規定したすべての許容基準を満たした。分析単位間及び分析単位内の真度、精度、直線性、感度及び濃度域は許容範囲内であった（表 15）。本測定法は試験条件下では結合型サリルマブを選択的に定量することが可能であり、ヒト血清マトリックスからの妨害を受けなかった。本測定法は分析担当者及び（主要でない）試薬のロット等の差に対して頑健性及び堅牢性があることが示された。結合型サリルマブの短期安定性は、[redacted]で少なくとも[redacted]時間保存、[redacted]～[redacted]℃で[redacted]保存することができ、[redacted]回の凍結・解凍サイクルによる影響を受けないことが示された。長期安定性試験の結果、サリルマブは[redacted]℃で[redacted]保存した場合は少なくとも[redacted]ヵ月間、[redacted]℃で[redacted]保存した場合は少なくとも[redacted]ヵ月間、ヒト血清中で安定であることが示された。特異性の評価により、本測定法は血清試料中に存在する IL-6Rα と 1:1 のモル比の複合体を形成している結合型サリルマブを定量できることが示されたが、IL-6Rα との比が 2:1 の複合体を形成している結合型サリルマブを定量できることは示されていない。

臨床試験の試料の測定を実施する過程において、プラセボ群と実薬群のいずれにおいてもベースライン試料において高いバックグラウンドレベルが検出される患者がみられた。ベースライン血清試料に高いバックグラウンドレベルが検出される場合、これらの被験者のすべての試料において高いバックグラウンドレベルが持続的に観察されると考えられる。試験 [Module 5.3.1.4-4: REGN88-MX-12039-SR-01V1] の結果、この高いバックグラウンドを示すシグナルは試料中の異好性抗体の干渉によるものと考えられた。患者の血清中に存在する異好性抗体はマウス捕捉抗体に結合しており、その後抗ヒト検出抗体によって検出されて偽シグナルを生成する。検討の結果、反応液に 50 µg/mL の異好性抗体ブロッキング試薬 1（Scantibodies Laboratory, Inc.製の HBR-1）を添加することによって干渉が見られなくなることが示された。HBR-1 は真度、精度、感度及び選択性等の分析能並びに血清試料中の結合型サリルマブの定量に影響を及ぼさなかった。クロスバリデーション試験の結果、HBR-1

試薬の添加時及び非添加時のいずれにおいても同程度の結合型サリルマブ濃度が得られることが示された（[Module 5.3.1.4-4: REGN88-MX-12039-SR-01V1, Table 6] [Module 5.3.1.4-4: REGN88-MX-12039-SR-01V1, Figure 1]、表 15）。そのため、HBR-1 試薬を取り入れて測定法の手順を改変した。改変した測定法は改変前の測定法と区別するために SOP 番号を SOP PCL2381 から SOP PCL3060 に変更した（表 15 ）。

個々の臨床試験における分析能は個々の治験総括報告書に示す。

結合型サリルマブの測定法について、臨床試験 4 試験から得た血清試料を用いて、ISR を実施した。これらすべての結果が許容基準を満たしており、本測定法におけるデータの頑健性が示された。ISR の結果は、表 16 に記載した各試験における生体試料分析報告書に示す。

2.1.3 可溶性 IL-6Rα

2.1.3.1 DOH1012 試験：遊離型 sIL-6Rα の血清中濃度を定量するための ELISA のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-5]

目的及び方法:遊離型 sIL-6Rα の血清中濃度を測定するための ELISA のバリデーションを実施した。ヒト sIL-6Rα をリガンドとして結合するサリルマブでコーティングしたプレート上にヒト遊離型 sIL-6Rα を捕捉し、ビオチン化ヤギ抗ヒト sIL-6Rα 特異的ポリクローナル抗体と HRP 標識したストレプトアビジンを用いて検出した。次に、遊離型 sIL-6Rα の濃度に比例した分光光度計のシグナル強度を得るためにペルオキシダーゼの特異的基質を加えた。この方法により遊離型 sIL-6Rα の濃度を定量した。

結果:本測定法では 10%ヒト血清マトリックスを用い、未希釈血清試料中の ULOQ は 100 ng/mL（0.0001 mg/mL）、LLOQ は 0.781 ng/mL（0.000781 mg/L）であった。本測定法は、バリデーションプロトコールであらかじめ規定されたすべての許容基準を満たした。分析単位間及び分析単位内の真度、精度、直線性、特異性、感度及び濃度域は許容範囲内であった（表 15 ）。本測定法は、試験条件下では遊離型 sIL-6Rα を選択的に定量することが可能であった。遊離型 sIL-6Rα の測定はサリルマブ共存による影響を受け、検討を行った最低濃度の 0.1 ng/mL（0.0001 mg/L）のサリルマブであっても影響がみられた。血清中に存在する内因性 sIL-6Rα による測定の妨害を避けるため、血清ではなく非生物由来の希釈用試薬を用いて検量線試料を調製した。遊離型 sIL-6Rα の短期安定性は、室温で少なくとも 4 時間保存、約-20 ℃又は-80 ℃で少なくとも 3 ヵ月間保存することができ、2 回の凍結・解凍サイクルによる影響を受けないことが示された。サリルマブでプレコーティングしたプレートにリン酸緩衝生理食塩水を添加して 4 ℃で保存した場合に少なくとも 3 日間安定であることが示された。

個々の臨床試験における分析能は個々の治験総括報告書に示す。

2.1.3.2 DOH1007 試験：総 sIL-6Rα の血清中濃度を定量するための ELISA のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-6]

目的及び方法：総 sIL-6Rα の血清中濃度を測定するための ELISA のバリデーションを実施した。ヒト sIL-6Rα をリガンドとして結合するヤギポリクローナル抗体でコーティングしたプレート上にヒト総 sIL-6Rα を捕捉し、ビオチン化ヤギ抗ヒト sIL-6Rα 特異的ポリクローナル抗体と HRP 標識したストレプトアビジンを用いて検出した。次に、総 sIL-6Rα の濃度に比例した分光光度計のシグナル強度を得るためにペルオキシダーゼの特異的基質を加えた。この方法により、総 sIL-6Rα の濃度を定量した。

結果：本測定法では 10%ヒト血清をマトリックスとして用い、未希釈血清試料中の ULOQ は 100 ng/mL（0.1 mg/L）、LLOQ は 0.781 ng/mL（0.000781 mg/L）であった。本測定法は、バリデーションプロトコールであらかじめ規定されたすべての許容基準を満たした。分析単位間及び分析単位内の真度、精度、直線性、特異度、感度及び濃度域は許容範囲内であった（表 15）。本測定法は、試験条件下では総 sIL-6Rα を選択的に定量することが可能であった。測定を妨害する可能性がある血清中の内因性 sIL-6Rα を避けるために、血清ではなく非生物由来の希釈用試薬を用いて校正用試料を調製した。総 sIL-6Rα の短期安定性は、室温で少なくとも 28 時間保存、約-20 ℃又は-80 ℃で少なくとも 3 ヵ月間保存することができ、3 回の凍結・解凍サイクルによる影響を受けないことが示された。ヤギポリクローナル抗体でプレコーティングしたプレートにリン酸緩衝生理食塩水を添加して 4 ℃で保存した場合に最低 3 日間安定であることが示された。

個々の臨床試験における分析能は個々の治験総括報告書に示す。

2.1.3.3 DOH1163 試験：ヒト血清中総 sIL-6Rα を定量するための ELISA のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-7]

目的及び方法：総 sIL-6Rα の血清中濃度を測定するためのバリデーション済みの ELISA（2.1.3.2項）を Covance に移管するため、本 ELISA のバリデーションを Covance にて実施した。ヒト sIL-6Rα をリガンドとして結合するヤギポリクローナル抗体でコーティングしたプレート上にヒト総 sIL-6Rα を捕捉し、ビオチン化ヤギ抗ヒト sIL-6Rα 特異的ポリクローナル抗体と HRP 標識したストレプトアビジンを用いて検出を行った。次に、総 sIL-6Rα の濃度に比例した分光光度計のシグナル強度を得るためにペルオキシダーゼの特異的基質を加えた。この方法により総 sIL-6Rα の濃度を定量した。

結果：本測定法では 0.5%ヒト血清をマトリックスとして用い、未希釈血清試料中の ULOQ は 1000 ng/mL（1 mg/mL）、LLOQ は 15 ng/mL（0.015 mg/mL）であった。この総 sIL-6Rα 測定法は、バリデーションプロトコールで規定したすべての許容基準を満たした。分析単位間及び分析単位内の真度、精度、直線性、感度、濃度域は許容範囲内であった（表 15）。本測定法は、試験条件下では総 sIL-6Rα を選択的に定量することが可能であった。プールヒト血清（6 検体）中の内因性 sIL-6Rα 濃度を測定したところ、平均値は 51.4 ng/mL であった。以後のすべての試験において、この値を内因性 sIL-6Rα の補正値として用いた。総 sIL-6Rα の短期安定性は、室温で最低 24 時間保存、2～8 ℃で少なくとも 4 日間冷蔵保存、約-15～-30 ℃又は-60～-80 ℃で少なくとも 12 ヵ月間保存することができ、4 回の凍結・

解凍サイクルによる影響を受けないことが示された。ヤギポリクローナル抗体でプレコーティングしたプレートは、リン酸緩衝生理食塩水を添加して 2～8 ℃で保存した場合に最低 3 日間安定であることが示された。

個々の臨床試験における分析能は個々の治験総括報告書に示す。

6R88-RA-1309 試験で得られた血清試料を用いて、ヒト総 sIL-6Rα 測定法に関する再現性評価を実施した（表 16）。

2.1.4 抗サリルマブ抗体

2.1.4.1 REGN88-AV-10017-VA-01V2 試験：酸処理ヒト血清中の抗サリルマブ抗体を検出するための電気化学発光法を用いた生体試料分析法のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-8]

目的及び方法：最初に、ヒト血清試料中の ADA を検出するために電気化学発光法に基づくブリッジングイムノアッセイによる検出法を開発した。初期の第 I 相試験（TDU10808/6R88-RA-0703、TDU10809/6R88-RA-0801、ACT10804/6R88-RA-0803、TDU10805/6R88-RA-0802）で得られた血清試料は、このバリデートされていない検出法によって評価を行った。この方法は Meso Scale Discovery 製装置を使用した非定量的な抗体価に基づくイムノアッセイであり、 1 つの血清試料について 3 段階の異なる評価（スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定）を行った。すなわち、最初のスクリーニング試験で ADA 陽性の疑いがある試料を特定し、続いて添加した非標識サリルマブとの競合反応に基づく陽性・陰性の確認試験を実施した後、陽性が確認された試料について ADA の抗体価測定を実施した。酸で前処理した血清試料を用いることで、サリルマブ存在下での ADA の検出能を向上させた。本検出法でのカットポイントは、薬剤投与歴のない健康被験者由来の血清試料を使用して得られた値を用いた。

前述の初期の第 I 相試験で採取した血清試料の分析の過程で ADA の検出に対する妨害が確認されたため、本検出法を改変することで現行の検出法を開発し、バリデーションを実施した。血清試料に酸を加えて前処理することにより、試料中の IL-6Rα:サリルマブ複合体が解離し、その結果として ADA の検出に対する妨害が増強される可能性があるため、本検出法では反応液に抗 IL-6Rα 抗体を加えた。反応液中に加えた抗 IL-6Rα 抗体が IL-6Rα に結合するため、IL-6Rα を介した標識サリルマブの架橋形成を阻害する。また、RA 患者を対象とした臨床試験では、血清試料中の RF 濃度が高い可能性がある。RF は抗体の Fc 領域に非特異的に結合することが知られており、これが ADA による標識サリルマブの架橋形成に疑似していることから、本検出法では偽陽性シグナルとして検出される可能性がある。そのため、外因性のヒト IgG も反応液に添加した。外因性のヒト IgG を添加することで、この RF を介したブリッジングによって生じるシグナルが低減することが示されている。本検出法におけるカットポイントの算出及び品質管理（QC）の目的では、対象とする RA 患者集団の血清に近い市販の薬剤投与歴のない RF 陽性ヒト血清試料を使用した。これらの変更点以外は、最初に開発したバリデーション未実施の検出法とバリデーション済みの現行の検出法では同一の手順を用いた。

スクリーニング試験では、すべての血清試料を酢酸で希釈した後、架橋成分としてビオチン化サリルマブ（Bio-サリルマブ）及びルテニウム標識サリルマブ（Ru-サリルマブ）を含有するトリス塩基溶液によって中和した。バリデーション済みの検出法では、反応液に抗 IL-6Rα 抗体及びヒト IgG ブロッキング剤も添加した。中和した後でインキュベーションすることにより、血清試料中の ADA が Bio-サリルマブと Ru-サリルマブの間に架橋形成した免疫複合体が形成される。架橋形成した複合体を含有する混合物を、ストレプトアビジンでコーティングした Meso Scale Discovery 製プレートに添加した。免疫複合体（Bio-サリルマブ:ADA:Ru-サリルマブ）中の Bio-サリルマブは、プレート上のストレプトアビジンに結合する。結合した複合体内に存在する Ru-サリルマブは、プレートに電圧をかけると電気化学発光シグナルを生じる。生じた発光シグナルのカウント数を測定し、それに比例するものとしてヒト血清試料中に存在する ADA の量を算出した。マウス抗サリルマブモノクローナル抗体を本法の陽性対照として使用した。確認試験及び抗体価測定は、以下に述べる操作以外はスクリーニング試験と同じ操作で実施した。確認試験では、標識サリルマブ及びブロッキング剤を含有する中和用トリス塩基溶液を 2 種類調製した。一方は非標識サリルマブを含有せず、もう一方は 20 µg/mL の非標識サリルマブを含有しており、非標識サリルマブの競合的影響を評価するために、個々の酸性化した血清試料の分析を、2 つの中和用溶液を用いて別々に実施した。抗体価測定では、酸性化前に、通常は 2 倍希釈系列を用いて試料を陰性対照の血清で希釈した後、各試料の複数の希釈液を分析し、本検出法での抗体価カットポイントを上回る最大希釈倍率（この値を抗体価とする）を求めた。

結果：本検出法は、3.3%ヒト血清をマトリックスとして用いており、バリデーションプロトコールであらかじめ規定したすべての許容基準を満たした（表 15）。第 1 段階のスクリーニング試験で用いるカットポイントを決定する目的で、72 検体の市販の薬剤投与歴のない RF 陽性ヒト血清試料の分析を行った。得られたデータの 95 パーセンタイルに基づき、2.76 を統計的な観点から決定したカットポイントファクターとして選択した。その後のスクリーニング試験での各測定におけるプレート特異的なカットポイントは、このカットポイントファクター値に基づいて算出した。第 2 段階の確認試験では、20 µg/mL のサリルマブの存在下又は非存在下で測定した 32 検体の薬剤投与歴のないヒト血清試料で観察された阻害率の低下により、確認試験のカットポイントを 34%と算出した。スクリーニング試験においては精度が許容範囲内であることが確認された。第 3 段階の抗体価測定では、分析単位内及び分析単位間での精度も許容範囲内であり、高濃度の品質管理試料（HQC）を希釈した試料を用いて得られた抗体価は、HQC の抗体価中央値から 1 希釈範囲内であった。抗体価測定では、抗体価カットポイントを下回るシグナルを得るために複数回の希釈が必要であるが、このことにより本法において高い信頼性が得られることが示された。HQC を連続希釈した試料により得られたシグナルは、試料中に存在する抗体の濃度に対して比例していたことから、希釈の線形性も示された。ブリッジングイムノアッセイでは、極めて高濃度の ADA が存在するときに ADA の増加に伴ってアッセイシグナルが低下するフック効果が誘発される場合がある。抗サリルマブ mAb 陽性品質管理試料（PQC）とウサギ抗サリルマブポリクローナル抗体では、いずれにおいても 300 µg/mL までの濃度で著しいフック効果は認められなかった。

PQC の短期安定性試験で、室温で少なくとも 4 時間保存、4 ℃で一晩冷蔵保存することができ、10 回の凍結・解凍サイクルによる影響は認められなかった。QC［PQC 及び陰性品質管理試料（NQC）］を用いた長期安定性試験により、ヒト血清中において-80 ℃又は-20 ℃で冷凍保存した場合に少なくとも 24 ヵ月間安定であることが示された。また、これらの測定条件下において、ヒト血清マトリックスによる ADA の検出に対する妨害はほとんどなかった。12 検体の薬剤投与歴のない RF 陽性ヒト血清試料に 2 mg/mL のヘモグロビンを添加することで溶血による影響を調べた結果、本検出法がヘモグロビンによる妨害を受けないことが示された。本検出法は（主要でない）試薬のロット及びストレプトアビジンでコーティングしたプレートのロット、プレートリーダー、分析担当者、反応時のインキュベーション時間の変化等によって生じる許容範囲内のバラツキに対して頑健性及び堅牢性があることが示された。インキュベーション時に過剰量のサリルマブを反応液に添加して PQC を分析したときに得られる発光シグナルの低下の程度から本検出法に特異性があることも示された。スクリーニング試験でのカットポイント 2.76 を用いた場合に、未希釈血清中に陽性対照としてマウス mAb を添加した時の本測定法の感度は約 63.5 ng/mL であった。Drug tolerance limit（ADA 検出の妨害が認められない最大薬物濃度）は、500 ng/mL のマウス抗サリルマブ mAb 存在下では約 536 µg/mL、ウサギポリクローナル抗体存在下では約 556 µg/mL であった。

サリルマブの第Ⅲ相試験での対象患者集団は RA 患者であるため、健康被験者から採取した市販の RF 陽性血清を用いて最初に設定した ADA 測定のカットポイントは、第Ⅲ相試験で検討した患者集団には適切ではないと考えられる。サリルマブの種々の第 I 相及び第Ⅱ相試験で得られたすべての ADA データ並びに第Ⅲ相試験 EFC11072 パート B で得られた ADA データについては、最初に設定したカットポイントを用いて評価を行った。その結果、ADA スクリーニング試験で高い偽陽性率が得られており、EFC11072 試験パート B ではベースライン血清試料での偽陽性の比率は約 23%であった。そこで、EFC11072 試験パート B に登録された RA 患者のベースライン血清試料を用いて、EFC11072 試験パート B での ADA のスクリーニング試験を再分析するための本試験固有のスクリーニングカットポイントを設定した（[Module 5.3.1.4-9: REGN88-MX-14118-SR-01V1] [Module 5.3.1.4-10: REGN88-MX-14130-SR-01V1]）。EFC11072 試験パート B については、2 種のスクリーニングカットポイントに基づく ADA データセットの両方を本申請資料に収載する。しかし、第Ⅲ相試験全体を総合した抗サリルマブ抗体の評価では、試験固有のカットポイントに基づく再分析データを使用した。本試験固有のスクリーニングカットポイントの 4.19 を用いると、本検出法の未希釈血清中での感度は、マウス抗サリルマブ mAb では約 116.3 ng/mL（0.1163 mg/L）であった（表 15 ）。Drug tolerance limit は、500 ng/mL のマウス抗サリルマブ mAb 存在下では約 336 µg/mL（336 mg/L）であり、ウサギ抗サリルマブポリクローナル抗体存在下では約 409 µg/mL（409 mg/L）であった。

前述した EFC11072 試験パート B に加えて、EFC13752 試験、EFC14092 試験及び LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法層を除く他のすべての第Ⅲ相試験では、サリルマブを DMARDs と併用投与した患者での抗サリルマブ抗体の評価を行うために、DMARDs を投与した患者集団に固有のカットポイントを用いて評価を実施した。DMARDs を投与した患者集団におけるスクリーニング試験、確認試験及び

抗体価測定のカットポイントは、第Ⅲ相試験 EFC10832 のベースライン血清試料を用いて設定した（[Module 5.3.1.4-11: REGN88-MX-14033-SR-01V1]）。これらの新しく設定したカットポイントに基づいて、測定感度の再測定を実施した。EFC10832 試験のベースライン血清試料より得られた DMARDs を投与した患者集団に固有のスクリーニングカットポイントである 3.09 を用いたときの未希釈血清中での測定感度は約 75.6 ng/mL（0.0756 mg/L）であり（表 15）、drug tolerance limit は、500 ng/mL の抗サリルマブ mAb 存在下では約 471 µg/mL（471 mg/L）であり、ウサギ抗サリルマブポリクローナル抗体存在下では約 510 µg/mL（510 mg/L）であった。EFC13752 試験は単剤でのサリルマブを評価するものであり、DMARDs 併用療法を受けていることを被験者の選択基準としなかったため、DMARDs を投与した患者集団に固有のカットポイントを用いるのは適切ではないと考えられた。そこで、本試験で採取したベースライン血清試料を用いて単剤でのサリルマブの評価を行う試験での患者集団に用いる固有のカットポイントを設定した（[Module 5.3.1.4-12: REGN88-MX-15057-SR-01V1]）。単剤でのサリルマブ投与患者集団において固有に設定した本カットポイントを EFC14092 試験、PDY14191 試験及び LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法層にも用いた。単剤でのサリルマブ投与患者集団における固有のスクリーニングカットポイントである 3.73 を用いたときの未希釈血清中での測定感度は約 99.2 ng/mL（0.0992 mg/L）であり、drug tolerance limit は、500 ng/mL の抗サリルマブ mAb 存在下では約 382 µg/mL（382 mg/L）、ウサギ抗サリルマブポリクローナル抗体存在下では約 444 µg/mL（444 mg/L）であった。他の第Ⅲ相試験から引き続き長期反復投与試験（LTS11210 試験）に登録された被験者については、先に登録されていた試験の ADA 測定でのカットポイントを用いた。

ADA 測定の手順の一部は自動化システムに移行し、十分に検証を実施した結果（スクリーニング試験及び確認試験のそれぞれについて、検証プロトコールに記載した手順に従った）、いずれにおいても精度及び再現性は許容範囲内であった（表 15）。また、いずれの手順も、クロスバリデーションによって、自動化法及び用手法で臨床試験の試料を分析したときの結果は同様であることが示された。

2.1.4.2 REGN88-AV-12055-VA-01V3 試験：ヒト血清中の抗サリルマブ中和抗体を検出するための競合的リガンド結合アッセイのバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-13]

目的及び方法：ヒト血清試料中の抗サリルマブ中和抗体を検出するための電気化学発光法を用いた競合的リガンド結合アッセイによる生体試料分析法のバリデーションを実施した。競合的リガンド結合アッセイでは、マウス抗サリルマブ mAb を陽性対照、Bio-サリルマブを捕捉試薬、ルテニウム標識 IL-6Rα（Ru-IL-6Rα）を検出試薬として使用し、IL-6Rα による妨害を低減させるために抗 IL-6Rα mAb を添加した。酢酸を用いて実試料及び対照試料を酸性化した後、Bio-サリルマブ及び抗 IL-6Rα mAb を含むトリス塩基溶液によって中和した。酸処理によって血清試料中に存在するすべての中和抗体: サリルマブ複合体及びサリルマブ: IL-6Rα 複合体が解離し、それによって血清中にサリルマブが存在する条件下での中和抗体の検出能が向上する。抗 IL-6Rα mAb を加えることで、酸処理によって放出される sIL-6Rα と結合し、IL-6Rα による分析の妨害を低減した。インキュベーションにより、患者の血清試料中に存在する中和抗体又は陽性対照が Bio-サリルマブと結合する。その後、これらの試料を

アビジンでコーティングしたマイクロプレートに添加し、Bio-サリルマブ及びBio-サリルマブと結合した中和抗体を捕捉した。インキュベーション及び洗浄を行った後で、捕捉したBio-サリルマブに結合させるためにRu-IL-6Rαをマイクロプレートに添加した。試料中に中和抗体が存在しない場合は、Bio-サリルマブが Ru-IL-6Rαに結合してBio-サリルマブ:Ru-IL-6Rα複合体を形成し、Meso Scale Discovery製プレートリーダーによって検出される電気化学発光シグナルを発生させる。一方、試料中に中和抗体が存在する場合は、中和抗体がBio-サリルマブに結合してBio-サリルマブ:Ru-IL-6Rα複合体の形成を阻害し、それによって電気化学発光シグナルが減弱する。したがって、測定される電気化学発光シグナルは試料中の陽性対照／中和抗体の量に反比例する。

結果：本検出法は5%血清をマトリックスとして用いた。バリデーションを実施したところ、あらかじめ規定した許容基準を満たした。カットポイントを決定するため、サリルマブ未投与のRA患者（本薬の対象患者集団）80名の血清試料の分析を行った。薬剤未投与患者の血清について得られたデータの統計学的評価を実施し、偽陽性過誤率を0.1%としたパラメトリック法によって40%阻害率をカットポイントとして選択した。このカットポイントを用いて、対照及び実試料が中和抗体陽性か中和抗体陰性かを判定した。陽性対照での精度、希釈線形性及び安定性は許容範囲内であり、ヒト血清による妨害は認められなかった。本検出法は分析担当者、（主要でない）試薬のロット、インキュベーション時間の変化等によって生じる許容範囲内のバラツキに対して頑健性及び堅牢性があることが示された。PQCの短期安定性試験で、室温で少なくとも4時間保存、4℃で一晩冷蔵保存することができ、10回の凍結／解凍サイクルによる影響は認められなかった。PQCを用いた長期安定性試験において、-20℃又は-80℃で冷凍保存した場合にヒト血清中で少なくとも24ヵ月間安定であることが示された。

患者集団固有のアッセイカットポイントを用いた場合に、本測定法の感度は、陽性対照として抗サリルマブmAb及びウサギ抗サリルマブポリクローナル抗体において、それぞれ約150 ng/mL（0.15 mg/L）及び257 ng/mL（0.257 mg/L）であった（表15）。Drug tolerance limitは、500 ng/mL（0.5 mg/L）の抗サリルマブmAbの存在下では509 ng/mL（0.509 mg/L）、抗サリルマブウサギポリクローナル抗体の存在下では、224 ng/mL（0.224 mg/L）であった。

2.2　製剤間での臨床薬物動態比較試験

複数のサリルマブ製剤が臨床開発用に開発された（表14）。初期の臨床試験で評価した製剤（S1* F1及びS2* F2）は、[redacted]細胞株を用いて[redacted]又は[redacted]製造工程で製造された。[redacted]細胞株を用いて製造した原薬には、[redacted]と[redacted]のいずれかの処方を用いた。第Ⅲ相試験で評価した製剤（S4* F3）は、[redacted]細胞株が用いられ、商用生産で予定している製造スケールで製造されたものであり、サリルマブ原薬の濃度が高い。高濃度の製剤の粘度を低下させるために、商用生産に用いる予定の処方（[redacted]）が開発された。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

第Ⅲ相試験に S4* F3 製剤を使用する前に、S4* F3 製剤と S2* F2 製剤の忍容性及び PK を比較するために 2 つの臨床 PK 比較試験（TDU11373 及び PKM12058）を実施した（表 3）。これらの試験の目的、方法及び結果について、2.2.1項及び2.2.2項で概説する。

PFS 又は AI を用いてサリルマブを投与したときのサリルマブ曝露量を比較するために、臨床ユーザビリティ試験（MSC12665）を実施した。この試験の目的、方法及び結果について、2.2.3項で概説する。

表 3 - PK 比較の評価に使用した製剤の概要

Study	Drug Product	Dose (mg) / Regimen	Concentration/ Dose Volume	Presentation[a]	Clinical Phase
		Clinical PK Comparability Studies			
TDU11373	S4* F3[b]	100 sd	100 mg/mL / 1.00 mL	vial	Phase 3
	S2* F2	100 sd	100 mg/mL / 1.00 mL	vial	Phase 2
PKM12058	S4* F3[b]	200 sd	175 mg/mL / 1.14 mL[c]	PFS[d]	Phase 3
	S2* F2	200 sd	100 mg/mL / 2.00 mL	vial	Phase 2
		Clinical Usability Study			
MSC12665	S4* F3[b]	150 q2w	131.6 mg/mL / 1.14 mL[c]	AI[e]	Phase 3
	S4* F3[b]	150 q2w	131.6 mg/mL / 1.14 mL[c]	PFS[d]	Phase 3
	S4* F3[b]	200 q2w	175 mg/mL / 1.14 mL[c]	AI[e]	Phase 3
	S4* F3[b]	200 q2w	175 mg/mL / 1.14 mL[c]	PFS[d]	Phase 3

AI=Autoinjector; [redacted]; F=Formulation; P=Process; PFS= prefilled syringe; q2w= every 2 weeks; sd= single dose

a. All drug products were supplied in a liquid formulation in vial, PFS, or AI.
b. The planned-to-be-marketed drug product
c. A planned-to-be-marketed drug product concentration
d. A planned-to-be-marketed presentation [PFS] used in the Phase 3 studies.
e. A planned-to-be-marketed presentation [AI]

Note: The S2* F2 drug product used in the Phase 2 dose-ranging study (EFC11072, Part A) was the reference drug product in the TDU11373 and PKM12058 studies.

Note: The PFS presentation, which was used in the Phase 3 studies, was the reference presentation for the MSC12665 study.

Note: An older nomenclature for the sarilumab drug product was used in clinical study reports and study documents (eg, protocol) that were completed before standardization of the nomenclature for the submission.

Source: [Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Table 2] [Module 5.3.3.2-5: PKM12058, section 8.4.1] [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, section 8.4.1.1] [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, section 8.4.1.3]

2.2.1 TDU11373 試験：健康成人男性を対象とした単回皮下投与試験

[Module 5.3.3.1-1]

目的：この試験の目的は、健康男性被験者 53 名を対象に細胞株、製造工程、処方及び濃度が異なるサリルマブ製剤を単回皮下（SC）投与したときの忍容性、PK 及び安全性を評価することである。この試験は、2 つの新しい製剤（S4* F3 及び S2* F3）と第 I 相及び第 II 相試験に使用した S2* F2 製剤を比較するために計画された（表 4）。この試験は 2 つのパートで構成された。パート 1 は、最初の投与に組み入れられた被験者に好中球減少症が発現したため、12 名の投与をもって試験を中止した。パート 2 は 41 名の被験者が試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

試験デザイン：この試験は、健康男性被験者を対象とした第 I 相多施設共同ランダム化二重盲検単回投与並行群間比較試験である。パート 1 では、4 つの投与群（各群 18 名）を設けて、標準製剤 S2* F2 の 200 mg（100 mg/mL）SC 投与に対する新しい S4* F3 製剤の 200 mg（175 mg/mL 及び 100 mg/mL）並びに 150 mg（150 mg/mL）SC 投与を比較する計画であった。パート 1 でそれぞれの製剤の投与を受けた被験者の数が少なかったため（各投与群 2～4 名）、パート 1 で収集した PK データは本概要における製剤曝露量の比較に使用しなかった。

パート 2 では、3 つの投与群（各群 13～14 名）を設けて、S4* F3 及び S2* F3 製剤を 100 mg（100 mg/mL）単回 SC 投与したときの PK を S2* F2 製剤（標準製剤）と比較した。総数 41 名の被験者が組み入れられた。薬物濃度測定用の血清試料を、PK 解析のために多点採取した。パート 2 で評価した PK 解析を製剤曝露量の比較に使用した。S2* F3 製剤の PK 結果は[Module 2.7.6 の 2.1 項]に記載されている。

TDU11373 試験に使用した製剤の処方の詳細を表 14 に、パート 2 の PK パラメータを表 17 に示す（S2* F3 製剤以外）。

表 4 - TDU11373 試験パート 2 で評価した製剤の概要（S2* F3 製剤以外）

Drug Product[a]	N	Dose (mg)	Drug Product Concentration/ Dose Volume	Presentation[b]
S2* F2[c]	14	100	100 mg/mL / 1.00 mL	vial
S4* F3[d]	14	100	100 mg/mL / 1.00 mL	vial

[redacted]F=formulation; P=process.
a. An older nomenclature for the sarilumab drug product was used in clinical study reports and study documents (eg, protocol) that were completed before standardization of the nomenclature for the submission.
b. All drug products were supplied in a liquid formulation in vial.
c. The S2* F2 drug product used in the Phase 2 dose-ranging study (EFC11072, Part A) was the reference drug product.
d. The planned-to-be-marketed S4* F3 drug product that was used in the Phase 3 studies.
Source: [Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Table 2] [Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Table 13]

方法：血清中の機能性サリルマブ及び結合型サリルマブ濃度をバリデーション済みの ELISA（2.1.1.1 項及び2.1.2.1項）で測定し、ADA をバリデーション済みのブリッジングイムノアッセイ（2.1.4.1項）で評価した。機能性サリルマブ濃度に関する結果を以下に示す。結合型サリルマブ濃度に関する結果は治験総括報告書に記載する（[Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Section 10.1]）。ノンコンパートメント解析によって、機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの最高血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、無限大時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積（AUC）、定量可能な最終時点までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）及び最終相消失半減期（$t_{1/2z}$）を算出した。PK パラメータの概要を表 17 に示す。曝露量パラメータの幾何平均の比（S4* F3/S2* F2）及び 95%信頼区間（95%CI）を計算した（表 6）。

安全性［有害事象（AE）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）パラメータ］を評価した。Present Pain Intensity（PPI）アンケート並びに注射部位の紅斑又は浮腫の視覚的アナログ尺度によって

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

局所忍容性を評価した。ADA の有無の評価を行った。試験終了時に ADA が検出された被験者には、投与後 15～32 週間のフォローアップを行った。

結果：パート 1 で高用量のサリルマブ投与後に好中球数の減少が認められたが、どちらのパートにおいても健康男性被験者にサリルマブを SC 投与したときの忍容性は概して良好であった（[Module 2.7.6 の 2.1 項]）。

健康男性被験者における S4* F3 製剤 100 mg 単回 SC 投与後の機能性サリルマブ曝露量（平均 C_{max} 及び AUC_{last}）は、S2* F2 標準製剤投与後と同程度であった（表 5）。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比は、2 つのサリルマブ製剤が同様であることを裏付けている（表 6）。

パート 2 で評価した 100 mg（100 mg/mL）SC 投与では、ADA の発現率及び抗体価は 2 つの製剤間で同程度であった。ADA の発現はサリルマブの PK に影響を及ぼさず、観察された AE とも相関していなかった（[Module 2.7.2 の 4.1 項]）。

健康成人男性被験者を対象に実施された TDU11373 試験のこれらのデータから、S4* F3 製剤［100 mg/mL（バイアル）］は第 II 相試験（EFC11072 試験パート A）に使用された S2* F2 製剤［100 mg/mL（バイアル）］と忍容性、PK 及び免疫原性が同様であることが示された。

表 5 -サリルマブ 100 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータ（平均 ± SD）
（TDU11373 試験パート 2）

Drug Product **Parameters (unit)**	**S4* F3[a]** **100 mg in vial** **(N=14)**	**S2* F2[b]** **100 mg in vial** **(N=14)**
C_{max} (mg/L)		
Mean ± SD	7.77 ± 3.65	7.88 ± 3.27
Geometric Mean (%CV)	6.45 (47.0)	7.06 (41.5)
AUC_{last} (mg•day/L)		
Mean ± SD	45.0 ± 22.7	47.5 ± 23.5
Geometric Mean (%CV)	33.8 (50.1)	39.3 (49.7)

AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable serum concentration, C_{max} = maximum serum concentration, CV = coefficient of variation; SD= standard deviation
[a.] The S4* F3 drug product was used in the Phase 3 studies. It is the planned-to-be-marketed drug product.
[b.] The S2* F2 drug product used in the Phase 2 dose-ranging study (EFC11072, Part A) was the reference drug product.
Note: The C_{max} values presented as ng/mL and the AUC_{last} values presented as ng•hour/mL in the TDU11373 report were converted to mg/L and mg•day/L, respectively, for presentation in the table.
Source: [Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Table 31]

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 6 -サリルマブ 100 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータの幾何平均比の点推定値及び 95% 信頼区間

（TDU11373 試験パート 2）

Comparison	Parameter	Geometric Mean Ratio Estimate	95% CI
S4* F3[a] vs. S2* F2[b]	C_{max}	0.91	(0.55 to 1.51)
	AUC_{last}	0.86	(0.43 to 1.71)

AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable serum concentration,
CI=Confidence interval; C_{max} = maximum serum concentration
a. The S4* F3 drug product was used in the Phase 3 studies. It is the planned-to-be-marketed drug product.
b. The S2* F2 drug product used in the Phase 2 dose-ranging study (EFC11072, Part A) was the reference drug product.
Source: [Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Table 35]

2.2.2 PKM12058 試験：関節リウマチ患者を対象とした 200 mg 単回皮下投与試験

[Module 5.3.3.2-5]

目的：主要目的は、RA 患者を対象に製造工程、細胞株、処方、容量及び濃度が異なる新しいサリルマブ S4* F3 製剤（175 mg/mL、PFS 入り）200 mg を単回 SC 投与したときの安全性及び忍容性を、過去の試験に使用したサリルマブ S2* F2 製剤（100 mg/mL、バイアル入り）と比較評価することである（表 7）。副次的目的は、新しいサリルマブ S4* F3 製剤の PK プロファイルを第 II 相試験に使用した S2* F2 製剤と比較評価することである。

試験デザイン：この試験は、RA 患者を対象とした第 I 相多施設共同ランダム化単盲検単回投与並行群間比較試験である。第III相試験の最高用量に選択された 200 mg を本試験の用量とした。この試験では、ランダム割付け前に最低 12 週間メトトレキサート（MTX）の投与を受け、かつ試験期間中に一定用量の MTX 投与を受けていた年齢 18～75 歳の男女の RA 患者 32 名において評価した。PK 解析のため、薬物濃度測定用の血清試料を多点採取した。使用した製剤の処方の詳細を表 14 に示す。PK パラメータを表 17 に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 7 - PKM12058 試験で評価した製剤の概要

Drug Product[a]	Group	N	Dose (mg)	Concentration / Dose Volume	Presentation
S4* F3[b]	A	17	200	175 mg/mL / 1.14 mL[c]	PFS[d]
S2* F2[e]	B	15	200	100 mg/mL / 2.00 mL	vial

[redacted]; F=formulation; P= process; PFS=prefilled syringe

a. An older nomenclature for the sarilumab drug product was used in clinical study reports and study documents (eg, protocol) that were completed before standardization of the nomenclature for the submission.
b. The planned-to-be-marketed S4* F3 drug product, which was used in the Phase 3 studies.
c. A planned-to-be-marketed drug product concentration
d. A planned-to-be-marketed presentation [PFS]
e. The S2* F2 drug product, used in the Phase 2 dose-ranging study (EFC11072, Part A), was the reference drug product.

Source: [Module 5.3.3.2-5: PKM12058, Section 8.4]

方法：血清中の機能性サリルマブ及び結合型サリルマブ濃度をバリデーション済みの ELISA（2.1.1.1 項及び2.1.2.1項）で測定し、ADA をバリデーション済みのブリッジングイムノアッセイ（2.1.4.1項）で評価した。機能性サリルマブ濃度に関する結果を以下に示す。結合型サリルマブ濃度に関する結果は治験総括報告書に記載する（[Module 5.3.3.2-5: PKM12058, Section 12]）。ノンコンパートメント解析によって、サリルマブを皮下投与したときの機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{last}、$t_{1/2z}$、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）及び見かけのクリアランス（CL）を算出した。PK パラメータの概要を表 17に示す。曝露量パラメータの幾何平均の比（S4* F3/S2* F2）及び 95% CI を計算した（表 9）。ベースライン時点（Day 1 の投与前）に血清中の sIL-6Rα 濃度を測定した。

安全性（AE、臨床検査値、バイタルサイン、ECG パラメータ）を評価した。PPI アンケート並びに注射部位の紅斑又は浮腫の視覚的アナログ尺度によって局所忍容性を評価した。ADA の評価を行った。試験終了時に ADA が検出された被験者には、投与後 3 ヵ月間にわたって追加の血清試料の採取を行った。

結果：単回 SC 投与後の 2 つのサリルマブ製剤（S2* F2 及び S4* F3）の忍容性は概して良好であった（[Module 2.7.6 の 2.6 項]）。

RA 患者を対象に、S4* F3 製剤（175 mg/mL、PFS 入り）を 200 mg 単回 SC 投与したときの機能性サリルマブ曝露量（C_{max} 及び AUC_{last} の平均値）は、S2* F2 標準製剤（100 mg/mL、バイアル入り）と同様であった（表 8）。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比は、2 つのサリルマブ製剤が同様であることを裏付けている（表 9）。

ADA の発現率は、2 つの製剤の投与を受けた患者間で同程度であった（各投与群 3 名）。ADA の発現はサリルマブの PK 又は AE と関連は認められなかった（[Module 2.7.2 の 4.1 項]）。RA 患者を対象にして得られたこれらのデータから、S4* F3 製剤（175 mg/mL、PFS 入り）は第 II 相試験（EFC11072 試験パート A）に使用された S2* F2 製剤（100 mg/mL、バイアル入り）と忍容性、PK 及び免疫原性が同様であることが示された。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 8 -サリルマブ 200 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータ（平均 ± SD）
（PKM12058 試験）

Drug Product Parameters (unit)	S4* F3[a] 200 mg in PFS (N=16)	S2* F2[b] 200 mg in vial (N=15)
C_{max} (mg/L)		
Mean ± SD	17.9 ± 9.98	15.8 ± 7.02
Geometric Mean (%CV)	15.4 (55.8)	14.4 (44.4)
AUC_{last} (mg•day/L)		
Mean ± SD	178 ± 146	153 ± 92.5
Geometric Mean (%CV)	137 (82.1)	133 (60.3)

AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable serum concentration, C_{max} = maximum serum observed concentration, CV = coefficient of variation, SD= standard deviation
a. The planned-to-be-marketed S4* F3 drug product, which was used in the Phase 3 studies.
b. The S2* F2 drug product used in the Phase 2 dose-ranging study (EFC11072, Part A) was the reference drug product.
Note: The C_{max} values presented as ng/mL and the AUC_{last} values presented as ng•hour/mL in the PKM12058 report were converted to mg/L and mg•day/L, respectively, for presentation in the table.
Source: [Module 5.3.3.2-5, PKM12058, Table 21]

表 9 -サリルマブ 200 mg SC 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータの幾何平均比の点推定値及び 95%CI（PKM12058 試験）

Comparison	Parameter	Geometric Mean Ratio Estimate[a]	95% CI
S4* F3[b] vs. S2* F2	C_{max}	1.18	(0.83 to 1.66)
	AUC_{last}	1.21	(0.82 to 1.79)

AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable serum concentration, CI = confidence interval, C_{max} = maximum serum concentration.
a. The estimates of the geometric mean ratio for C_{max} and AUC_{last} are based on the linear fixed effect model with fixed terms for gender, weight, and treatment.
b. The proposed-to-be-marketed drug product and presentation
Note: There were 16 and 15 patients evaluable for PK in the S4* F3 and S2* F2 groups, respectively
Source: [Module 5.3.3.2-5: PKM12058, Table 23]

2.2.3 MSC12665 試験：RA 患者を対象とした AI のユーザビリティ試験

[Module 5.3.5.2-4]

目的：主要目的は、RA 患者が非監督下で AI を用いてサリルマブを投与したときの頑健性及びユーザーインタラクションを評価するために 12 週間の実使用データを収集することである。副次的目的は 2 つあり、第 1 の副次的目的は、RA 患者に AI を用いてサリルマブを投与したときの PK 曝露量と PFS を用いて投与したときの PK 曝露量を比較することである（表 10）。第 2 の副次的目的は、AI を用いてサリルマブを投与したときの AI に関する患者満足度を評価することである。

試験デザイン：この試験は、第Ⅲ相多施設共同、国際共同、ランダム化、非盲検、並行群間、4 群、1 年間の非盲検継続投与期間が続く 12 週間投与試験であった。患者を地域及び体重（＜60 kg、60～100 kg、＞100 kg）に基づいて層別化し、AI 又は PFS によるサリルマブ 150 mg 隔週 1 回（q2w）投与群、もし

くは AI 又は PFS によるサリルマブ 200 mg q2w 投与群にランダム割付けした。各投与群とも生物学的製剤以外の DMARDs を基礎療法として継続して併用した。

ランダム割付け前に最低 12 週間生物学的製剤以外の DMARDs の投与を受けていた年齢 24～87 歳の RA 患者（男女）217 名を PK 解析対象集団とした。患者はスクリーニング前少なくとも 6 週間連続で一定用量の DMARDs の投与を受け、試験期間中も一定用量の DMARDs を投与された。PK 解析のため、薬物濃度測定用の血清試料を多点採取した。

使用した製剤及び器具の詳細を表 14 に示す。PK パラメータの概要を表 17 に示す。

表 10 - MSC12665 試験で評価した製剤の概要

Drug Product[a]	N	Dose (mg) / Regimen	Concentration / Dose Volume[b]	Presentation[c]
S4* F3	56	150 q2w	131.6 mg/mL / 1.14 mL	AI
S4* F3	53	150 q2w	131.6 mg/mL / 1.14 mL	PFS[d]
S4* F3	52	200 q2w	175 mg/mL / 1.14 mL	AI
S4* F3	56	200 q2w	175 mg/mL / 1.14 mL	PFS[d]

AI= autoinjector; [redacted]; F=formulation; P= process; PFS=prefilled syringe; q2w= every 2 weeks
a. The planned-to-be-marketed drug product.
b. A planned-to-be-marketed drug product concentrations
c. The planned-to-be-marketed presentations: PFS and AI
d. The PFS used in the Phase 3 program was the reference presentation.
Source: [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, Section 8.4.1.1] [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, Section 8.4.1.3] [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, Section 9.1]

方法：血清中の機能性サリルマブ濃度をバリデーション済みの ELISA（2.1.1.2項）で測定し、ADA 及び中和抗体をバリデーション済みのイムノアッセイ（2.1.4.1項及び2.1.4.2項）で評価した。機能性サリルマブに関する結果を以下に示す。ノンコンパートメント解析によって、機能性サリルマブの C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び $t_{1/2z}$ を算出した。この試験には、生物学的同等性の検出力がなかった。PK パラメータの概要を表 17 に示す。幾何平均の比（AI の PFS に対する比）及び 90% CI を算出した（表 12）。

安全性（AE、臨床検査値、バイタルサイン、ECG パラメータ）及び有効性パラメータを評価した。PPI アンケート並びに注射部位の紅斑又は浮腫の視覚的アナログ尺度によって局所忍容性を評価した。ADA の評価を行った。試験終了時に ADA が検出された被験者には、投与後 6 週間にわたって追跡検査を行った。

結果：安全性及び有効性は AI 群と PFS 群の間で同様であり、過去の試験で得られたデータと合致していた。

150 mg q2w の初回投与後（Week 0～2）及び第 6 回投与後（Week 10～12）における $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は、AI と PFS で同程度であった（表 11）。200 mg q2w では、C_{max} は初回及び第 6 回投与後いずれにおいても AI と PFS にわずかな差が認められたものの、$AUC_{0-\tau}$ は AI と PFS の間で同程度であった。したがって、これらのデータを総合すると、RA 患者にサリルマブを 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与したときの機能性サリルマブの PK 及び曝露量は、AI と PFS で全般的に同程度であった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 11 - 異なるデバイス（AI 及び PFS）を用いたサリルマブ（S4* F3）150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータ（MSC12665 試験）

Parameter (unit)	Sarilumab (S4* F3) Dosing Regimen[a]			
	150 mg q2w		200 mg q2w	
	AI[b] (N=56)	PFS[b,c] (N=53)	AI[b] (N=52)	PFS[b,c] (N=56)
C_{max} (mg/L)				
Week 0 to 2 (n)	53	51	50	53
Mean ± SD	16.5 ± 9.19	16.7 ± 13.0	27.6 ± 15.2	23.7 ± 12.7
Geometric Mean (%CV)	13.8 (55.6)	12.7 (77.9)	23.9 (55.1)	19.8 (53.4)
Week 10 to 12[d](n)	45	44	36	46
Mean ± SD	21.7 ± 12.9	24.2 ± 14.8	50.4 ± 33.8	39.4 ± 22.3
Geometric Mean (%CV)	17.7 (59.5)	20.1 (61.3)	43.4 (67.1)	31.7 (56.6)
$AUC_{0-\tau}$ (mg•day/L)				
Week 0 to2 (n)	39	34	34	41
Mean ± SD	131 ± 54.5	152 ± 76.7	235 ± 117	227 ± 94.9
Geometric Mean (%CV)	120 (41.5)	136 (50.5)	208 (49.8)	207 (41.7)
Week 10 to 12[d] (n)	44	40	36	38
Mean ± SD	205 ± 126	220 ± 130	455 ± 294	405 ± 244
Geometric Mean (%CV)	171 (61.7)	185 (59.3)	379 (64.6)	314 (60.2)

AI= Autoinjector; $AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration versus time curve calculated using the trapezoidal method duration for a dose interval; C_{max} = maximum serum concentration; q2w= once every 2 weeks; PFS=Prefilled syringe; SD=standard deviation.

a. Drug product and dosing regimens evaluated in the Phase 3 studies

b. Planned-to-be-marketed presentations

c. The reference device was the PFS that was used in the Phase 3 studies.

d. Data were excluded for C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ analyses at Week 10 to 12 if a patient did not take study drug or took wrong dose at Day 71.

Source: [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, Table 20]

表 12 -異なるデバイス（AI 及び PFS）を用いたサリルマブ（S4* F3）150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後の機能性サリルマブの PK パラメータの幾何平均比の点推定値及び 90% CI（MSC12665 試験）

Comparison	Parameter	Week	Geometric Mean Ratio Estimate[a]	90% CI
AI[b] 150 mg q2w versus PFS[b] 150 mg q2w	C_{max}[c]	0 to 2	1.07	(0.87 to 1.32)
		10 to 12	0.94	(0.77 to 1.16)
	$AUC_{0-\tau}$[c]	0 to 2	0.90	(0.76 to 1.07)
		10 to 12	0.99	(0.80 to 1.22)
AI[b] 200 mg q2w versus PFS[b] 200 mg q2w	C_{max}[c]	0 to 2	1.24	(1.01 to 1.53)
		10 to 12	1.34	(1.08 to 1.66)
	$AUC_{0-\tau}$[c]	0 to 2	1.07	(0.91 to 1.26)
		10 to 12	1.21	(0.96 to 1.51)

AI = autoinjector; $AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration versus time curve calculated using the trapezoidal method duration for a dose interval; C_{max} =maximum serum concentration; q2w= once every 2 weeks; PFS=prefilled syringe

a The estimates are based on the linear fixed effect model with fixed term for treatment, region and baseline body weight as covariate. The parameter estimate and 90% CI for the geometric means ratio were obtained by computing estimate and 90% CI for the logarithm of the parameter using the difference between the 2 treatment means within the linear fixed effects model framework at each time point, and then converting to ratio by the antilog transformation

b. The proposed-to-be-marketed drug product and presentation

c. Data were excluded for C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ analyses if a patient did not take study drug or took wrong dose at Day 1 or Day 71.

Source: [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, Table 21]

3　全試験を通しての結果の比較と解析

初期の第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床開発全体と最初の第Ⅲ相試験（EFC11072 パート B）において、バリデーション済みの生体試料分析法によって血清中の機能性サリルマブ濃度（占有されていない IL-6Rα 結合部位が 1 ヵ所以上あるサリルマブ）と結合型サリルマブ濃度（IL-6Rα に占有された結合部位が 1 ヵ所以上あるサリルマブ）の両方を測定した（2.1.1項、2.1.2項）。

機能性サリルマブが薬理活性を有する薬物と想定されることから、臨床試験における結合型サリルマブ濃度の測定を中止することとした。したがって、EFC11072 パート B 以降に実施したすべての臨床試験では、サリルマブの安全性、PD 又は PK の理解に有用と考えられる機能性サリルマブの循環血中濃度のみを測定した。

臨床開発全般にわたって免疫原性の評価を行った。バリデーション済みのイムノアッセイ（2.1.4.1 項）によって最初の 4 つの第Ⅰ相試験以降のすべての臨床試験で免疫原性を評価した。臨床試験における免疫原性評価の結果については、[Module 2.7.2 の 4.1 項]で論じる。

臨床開発を通じて、バリデーション済みの生体試料分析法によって血清中遊離型 sIL-6Rα 及び総 sIL-6Rα の濃度を定量した（2.1.3項）。

製剤品質に対する製造工程変更の影響を評価した分析的（物理化学的）同等性試験 [Module 3.2.S.2.6,Section 5]の結果、S2* 製造工程と S4* 製造工程によって製造されたサリルマブ原薬は類似性が高いことが示された。

臨床開発プログラム中に製造した様々な製剤の PK 又はトキシコキネティクスを比較するためのラット及びサルを用いた非臨床試験を実施した（[Module 2.4 の 3.1 項]）。曝露量のわずかな差が観察されたものの、毒性に関する結果は製剤間で同様であり、他の反復投与毒性試験の結果と合致していた。総合すると、これらのデータは S4* 工程と S1* 工程によって製造された原薬が同等であるという結論を裏付けている。これらの結果は、臨床開発中に使用された製剤が同様であることを支持している。

3.1　異なるサリルマブ製剤間での臨床薬物動態比較試験

製剤の製造上の変更（細胞株、スケール又は処方の変更）が、サリルマブの忍容性、安全性、曝露量及び免疫原性に与える潜在的影響について、健康男性被験者（2.2.1項）及び RA 患者（2.2.2項）を対象に実施した 2 つの第Ⅰ相 PK 比較試験で評価した。

健康男性被験者にサリルマブ S4* F3 製剤又は S2* F2 製剤を 100 mg 単回投与したとき、機能性サリルマブ曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は同程度であった（TDU11373 試験、表 5、表 17）。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比は、2 つのサリルマブ製剤の PK が同様であることを裏付けている（表 6）。これらの結果から、第Ⅲ相試験に使用された S4* F3 製剤（100 mg/mL、バイアル入り）は第Ⅱ相試験 EFC11072 試験パート A に使用された S2* F2 製剤（100 mg/mL、バイアル入り）と PK が同様であることが示された。

RA 患者にサリルマブ S4* F3 製剤と S2* F2 製剤を 200 mg 単回投与したとき、機能性サリルマブ曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は同程度であった（PKM12058 試験、表 8 、表 17）。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比は、2 つのサリルマブ製剤が同様であることを裏付けている（表 9）。これらの結果から、第Ⅲ相試験に使用された S4* F3 製剤（175 mg/mL、PFS 入り）は第Ⅱ相試験 EFC11072 試験パート A に使用された S2* F2 製剤（100 mg/mL、バイアル入り）と PK プロファイル及び機能性サリルマブ曝露量が同様であることが示された。

総合すると、これら 2 つの第Ⅰ相 PK 比較試験の結果は S4* F3 製剤（バイアル又は PFS 入り）と S2* F2 製剤（バイアル入り）の機能性サリルマブ曝露量は同程度であり、これら 2 つの製剤の安全性、忍容性及び免疫原性は同様であった（[Module 2.7.6 の 2.1 項] [Module 2.7.6 の 2.6 項] [Module 2.7.2 の 4.1 項]）。

これら 2 つの第Ⅰ相単回投与 PK 比較試験に加えて、シームレスデザインの第Ⅱ/Ⅲ相試験 EFC11072 試験パート A 及びパート B において、RA 患者にサリルマブを反復投与したときのサリルマブ曝露量（C_{trough}）の比較によって S4* F3 製剤と S2* F2 製剤の PK 類似性を評価した（表 13 ）。EFC11072 試験のパート A（第Ⅱ相）では S2* F2 製剤（バイアル入り）が投与され、パート B（第Ⅲ相）では S4* F3 製剤（PFS 入り）が投与された。同じ用法・用量で投与を受けたパート A とパート B の投与群間で機能性サリルマブの曝露量（C_{trough}）を比較した。

第Ⅱ相（EFC11072 試験パート A）に使用された S2* F2 製剤と第Ⅲ相（EFC11072 試験パート B）に使用された S4* F3 製剤の 150 及び 200 mg q2w SC 投与したときの機能性サリルマブのトラフ濃度は同程度であった（図 2 、表 13 ）。

表 13 - EFC11072 試験パート A（S2* F2）とパート B（S4* F3）における Day 28 の血清中機能性サリルマブの C_{trough} の比較

PK Parameter(mg/mL)	Day	150 mg q2w		200 mg q2w	
		S2* F2 (N=52)	S4* F3 (N=401)	S2* F2 (N=51)	S4* F3 (N=396)
Mean C_{trough} ±SD[a] (n)	28[b]	2.71 ± 3.50 (47)	3.35 ± 4.88 (366)	7.06 ± 6.53 (43)	9.63 ± 9.42 (360)

C_{trough} = serum concentration observed before drug administration during repeat-dose administration; n = number of patients for Day 28 values; PK= pharmacokinetic; SD = standard deviation; q2w = every 2 weeks

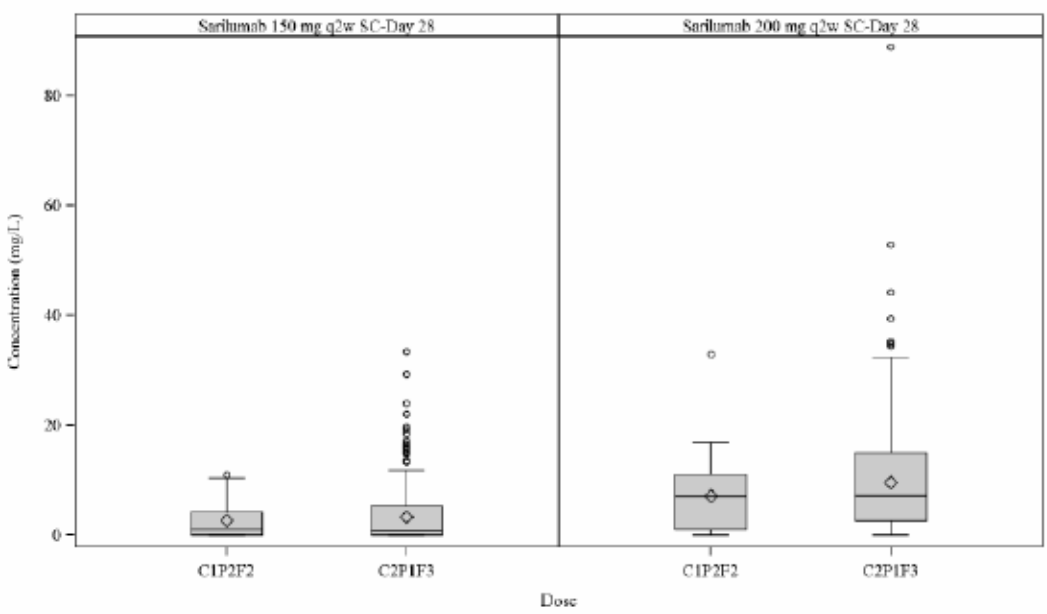
a The C_{trough} values presented as ng/mL the EFC11072 Part B table were converted to mg/L for presentation in the table.

b The Week 4 values are presented in the table.

Source: [Module 5.3.5.1-2: EFC11072 Part A, Table 59] [Module 5.3.5.1-3: EFC11072 Part B, Table 16.2.5.4.1.1.1.1]

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

図 2 - EFC11072 試験パート A（S2* F2）とパート B（S4* F3）における Day 28 の血清中機能性サリルマブの C_{trough} の比較



Note: The box represents the 25th and 75th percentiles for measured concentrations. The whiskers indicate the highest observed concentration below the upper fence and lowest observed concentration. The mean concentration is indicated by the diamond symbol. The median concentration is indicated by the horizontal line within the box. The individual concentrations above the upper fence are indicated by the circles. The C_{trough} values are presented as mg/L.
Source: [Module 5.3.5.1-2: EFC11072 Part A, Table 59] [Module 5.3.5.1-3: EFC11072 Part B, Table 16.2.5.4.1.1.1.1]

全般的に、健康被験者又は RA 患者を対象に実施された第 I 相 PK 比較試験の結果は、第Ⅲ相試験に使用された S4* F3 製剤及び第Ⅱ相試験に使用された S2* F2 製剤を投与したときの機能性サリルマブの曝露量に大きな違いがないことを示している。第Ⅱ/Ⅲ相試験 EFC11072 試験（パート A 及び B）において、同じ用法・用量で投与したときの S4* F3 製剤と S2* F2 製剤の機能性サリルマブのトラフ濃度が同程度であったことからも、S4* F3 製剤と S2* F2 製剤の機能性サリルマブ曝露量が同程度であることがさらに裏付けられた。健康被験者又は RA 患者におけるこれら 2 つの製剤での ADA の発現率は同程度であった。ADA の発現の有無と機能性サリルマブの PK の間に関連は認められなかった（[Module 2.7.2 の 4.1 項]）。

3.2 異なるサリルマブ製剤容器間での臨床薬物動態比較試験

市販されるサリルマブ製剤は、PFS 単独又は PFS を組み込んだ AI として供給する予定である（図 1、表 14）。第Ⅲ相試験に使用されたサリルマブ S4* F3 製剤は、バルク充填ガラス PFS（一次容器施栓系）として供給された。これと同じバルク充填 PFS を AI に組み込んだ。これら 2 つの製剤容器は、サ

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

リルマブを単回投与したときに同じ量が投与できるように設計された。製剤容器（AI 又は PFS）の違いがサリルマブの忍容性、曝露量及び免疫原性（ADA）に与える潜在的影響について、RA 患者を対象に実施した第Ⅲ相ユーザビリティ試験（2.2.3項）で評価した。

RA 患者を対象にサリルマブ S4* F3 製剤を用いて 150 mg q2w 及び 200 mg q2w で投与したときの血清中機能性サリルマブの PK パラメータ（$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}）は、AI と PFS で全般的に同程度であった（各群の患者数：52～56 名）。150 mg q2w の初回投与後（Week 0～2）及び第 6 回投与後（Week 10～12）における $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は、AI と PFS で同程度であった（表 11）。200 mg q2w では、C_{max} は初回及び第 6 回投与後いずれにおいても AI と PFS にわずかな差が認められたものの、$AUC_{0-\tau}$ は AI と PFS の間で同程度であった。

これらの結果から、RA 患者にサリルマブを 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与したときの機能性サリルマブの PK パラメータ（$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}）は、AI と PFS で全般的に同程度であることが示された。

3.3 結論

サリルマブ臨床開発を通じて、バリデージョン済みアッセイによってサリルマブ投与後の機能性サリルマブの曝露量、標的（sIL-6Rα）濃度並びにサリルマブの免疫原性（ADA 及び中和抗体）の評価を行った。

第Ⅲ相試験に使用された販売予定の S4* F3 製剤を投与したときの機能性サリルマブ曝露量は、第Ⅱ相用量設定試験に使用された S2* F2 製剤の曝露量と同程度であった。また、AI と PFS の両容器を用いて S4* F3 製剤を投与したとき、サリルマブ曝露量に大きな違いは認められなかった。異なるサリルマブ製剤を投与したときの免疫原性は同程度であった（[Module 2.7.2 の 4.1 項]）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

参 考 文 献

1. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, Carson DA, Lots M. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro: contribution to local and systemic manifestations of arthritis. J Clin Invest. 1989 Feb 83:585-92.
2. Field M., Chu C., Feldmann M., Maini RN.: Interleukin-6 localization in the synovial membrane in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1991; 11:45-50.
3. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. J Rheumatol. 2003:30(7);1426-35.
4. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289:1-16.
5. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008; 48:1267-81.
6. FDA Draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Dec 2009.

4　付録

表 14 - 臨床試験に使用した細胞株、製造工程、処方及び器具の要約

Drug Product (Cell Line/Manufacturing Process/Formulation)[a]	S1* F1[b]	S2* F2[b]		S4* F3[c]		
Formulation	Lyophilized Formulation reconstituted (50 mg/mL)	Liquid Formulation (50 mg/mL, 75 mg/mL, 100 mg/mL)	Liquid Formulation (100 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL)	Liquid Formulation (131.6 mg/mL[d], 175 mg/mL[d])		
Histidine	[redacted] mmol/L	10 mmol/L	21 mmol/L[e]	21 mmol/L[e]		
Arginine	-	-	45 mmol/L[f]	45 mmol/L[f]		
Polysorbate 20	[redacted]% w/v	[redacted]% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v		
Sucrose	[redacted]% w/v	[redacted]% w/v	5% w/v	5% w/v		
pH	6.0	6.0	6.0	6.0		
Presentation	**Vial**	**Vial**	**Vial**	**Prefilled syringe[g]**		**Autoinjector[g]**
Clinical Studies	**Phase 1:** TDU10808/ 6R88-RA-0703 (IV) TDU10809/ 6R88-RA-0801 ACT10804/ 6R88-RA-0803 TDU10805/ 6R88-RA-0802	**Phase 1:** TDU11373 PKM12058 **Phase 2:** EFC11072, Part A ACT11575[h] **Phase 3:** EFC11072, Part B[i] LTS11210[j]	**Phase 1:** TDU11373 INT12684, Part A **Phase 3:** EFC11574	**Phase 1:** PKM12058 TDU13402 6R88-RA-1309 PDY14191	**Phase 3:** EFC11072, Part B[i] LTS11210[j] EFC10832 SFY13370 EFC13752 EFC11574 MSC12665 EFC14092 LTS13618 EFC14059	**Phase 3:** MSC12665

[a] An older nomenclature for the sarilumab drug product was used in some nonclinical or clinical study reports and study documents (eg, protocol) that were completed before standardization of the nomenclature for the submission. S1* was named [redacted]. S2* was named [redacted]. S4* was named [redacted].

[b] Sarilumab drug products were used in the repeat-dose toxicity studies and the reproductive toxicity studies (listed in [Module 2.6.5 の TS2.6.5.3]).

[c] The planned-to-be-marketed drug product S4* F3, which was used in the Phase 3 studies.

[d] The planned-to-be-marketed drug product concentrations

[e] [redacted] The histidine concentration in the commercial drug product is reported as 21 mmol/L.

[f] [redacted] The arginine concentration in the commercial drug product is reported as 45 mmol/L due.

[g] The planned-to-be-marketed presentations

[h] Study ACT11575 was terminated early due to an internal applicant decision based on delays in the study and the effect on timelines. The decision to terminate the study was not related to any safety issue.

[i] In study EFC11072 Part B, patients in cohort 1 received S2* F2 drug product (vials) and were then switched to S4* F3 drug product in PFS. Patients in cohort 2 received S4* F3 drug product in PFS.

[j] In study LTS11210, patients received S2* F2 drug product (vials) and were then switched to S4* F3 drug product in PFS.

Note: Please refer to [Module 3.2.S.4.4] and [Module 3.2.P.5.4] for details on use of drug substance lots in clinical studies.

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 15 - 臨床試験で用いた生体試料分析法の要約

Study (method)	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ[a] Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at -80 ℃	Clinical Studies	Study Report Location
REGN88-AV-07026 -VA-01V2 (SOP PCL2356)	functional sarilumab	human serum (1:50)	5.88 – 200	294	84 – 101	≤13	≤15	at least 24 months	TDU10808/ 6R88-RA-0703 TDU10809/ 6R88-RA-0801 ACT10804/ 6R88-RA-0803 TDU10805/ 6R88-RA-0802 TDU11373 TDU13402 ACT11575 PKM12058 EFC11072A EFC11072B LTS11210	**[Module 5.3.1.4-1]**
REGN88-AV-13131 -VA-01V1 (SOP PCL3576)[b]	functional sarilumab	human serum (1:50)	6.25 – 400	313	94-107	≤3	≤8	24 months	6R88-RA-1309 LTS11210 EFC10832 INT12684 SFY13370 EFC13752 EFC14092 PDY14191 EFC14059 LTS13618 MSC12665	**[Module 5.3.1.4-2]**
REGN88-AV-08010 -VA-01V2 (SOP PCL3060)[c]	bound sarilumab	human serum (1:100)	6.62 – 225	662	96 - 101	≤12	≤12	at least 24 months	LTS11210 EFC11072 B TDU13402	**[Module 5.3.1.4-3]**

Study (method)	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ[a] Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at -80 ℃	Clinical Studies	Study Report Location
REGN88-AV-08010 -VA-01V2 (SOP PCL2381)[c]	bound sarilumab	human serum (1:100)	6.62 – 225	662	96 - 118	≤12	≤12	at least 24 months	TDU10808/ 6R88-RA-0703 TDU10809/ 6R88-RA-0801 ACT10804/ 6R88-RA-0803 TDU10805/ 6R88-RA-0802 TDU11373 ACT11575 PKM12058 LTS11210 EFC11072A	**[Module 5.3.1.4-3]**
Non-Validated Method (SOP PCL2386)	anti-sarilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TDU10808/ 6R88-RA-0703 TDU10809/ 6R88-RA-0801 ACT10804/ 6R88-RA-0803 TDU10805/ 6R88-RA-0802	NA
REGN88-AV-10017 -VA-01V2 (SOP PCL2649)[d]	anti-sarilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	63.5	NA	NA	NA	at least 24 months	TDU11373 TDU13402 ACT11575 PKM12058 EFC11072A EFC11072B	**[Module 5.3.1.4-8]**
REGN88-AV-10017 -VA-01V2 (SOP PCL2649)[e]	anti-sarilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	116.3	NA	NA	NA	at least 24 months	EFC11072B LTS11210	**[Module 5.3.1.4-8]**
REGN88-AV-10017 -VA-01V2 (SOP PCL2649)[f]	anti-sarilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	75.6	NA	NA	NA	at least 24 months	LTS11210[g] EFC10832 INT12684 SFY13370 6R88-RA-1309	**[Module 5.3.1.4-8]**

Study (method)	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ[a] Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at -80 ℃	Clinical Studies	Study Report Location
									EFC14059 LTS13618[h)]	
REGN88-AV-10017-VA-01V2 (SOP PCL2649)[i)]	anti-sarilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	99.2	NA	NA	NA	at least 24 months	EFC13752 LTS11210 EFC14092 PDY14191 LTS13618[j)] EFC11574 MSC12665	**[Module 5.3.1.4-8]**
REGN88-AV-12055-VA-01V3 (SOP PCL3081)	neutralizing anti-sarilumab antibodies	human serum (1:20)	NA	150	NA	NA	NA	at least 24 months	EFC11072B EFC10832 SFY13370 LTS11210 EFC13752 EFC14092 EFC14059 LTS13618 EFC11574 MSC12665	**[Module 5.3.1.4-13]**
DOH1012	free sIL-6Rα	human serum	0.0781 – 10.0	0.781	≤25	12.3-14.9	0-8.20	at least 3 months	ACT11575 EFC11072A	**[Module 5.3.1.4-5]**
DOH1007	total sIL-6Rα	human serum	0.0781 – 100.0	0.781	≤25	13.6-17.4	0-7.25	at least 3 months	ACT11575 PKM12058 TDU11373 EFC11072A	**[Module 5.3.1.4-6]**
DOH1163	total sIL-6Rα	human serum	15-1000	15	80-120	3.7-6.4	12.1-15.8	at least 12 months	EFC11072B 6R88-RA-1309	**[Module 5.3.1.4-7]**

MRD: minimal required dilution; LLOQ = lower limit of quantitation; AR: analyte recovery; CV: coefficient of variation.
[a)] in undiluted serum matrix
[)b)] Cross-validation experiments indicated that SOP PCL2356 was comparable to SOP PCL3576 (described in [Module 5.3.1.4-2: REGN88-AV-13131-VA-01V1]).
[)c)] Cross-validation experiments indicated that SOP PCL3060 was comparable to SOP PCL2381 ([Module 5.3.1.4-4: REGN88-MX-12039-SR-01V1]).
[)d)] SOP PCL2649 performed using the validation cut point (2.76) derived using commercially available RF+ naïve serum from healthy subjects.
[)e)] SOP PCL2649 performed using the study-specific cut point (4.19) derived using baseline patient samples from Study EFC11072B ([Module 5.3.1.4-9: REGN88-MX-14118-SR-01V1] and [Module 5.3.1.4-10: REGN88-MX-14130-SR-01V1]).

[f)] SOP PCL2649 performed using the DMARD population-specific cut point (3.09) derived using baseline patient samples from Study EFC10832 ([Module 5.3.1.4-11: REGN88-MX-14033-SR-01V1]).

[g)] The ADA assay cut points for patients in a Phase 3 study carry over from parent study for each patient

[h)] Used to analyze samples from patients in the non-methotrexate DMARD combination arm in Study LTS13618

[i)] SOP PCL2649 performed using the monotherapy population-specific cut point (3.73) derived using baseline patient samples from Study EFC13752 ([Module 5.3.1.4-12: REGN88-MX-15057-SR-01V1]).

[j)] Used to analyze samples from patients in the monotherapy arm in Study LTS13618

表 16 -臨床試験で実施した分析法の再現性評価の要約

Study (method)	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Study Report Location
REGN88-AV-07026-VA-01V2 SOP PCL2356	functional sarilumab	[EFC11072A] (RA)	5.3.5.1-3
		[TDU11373] (HV)	5.3.3.1-1
		[TDU13402] (RA)	5.3.3.2-1
REGN88-AV-13131-VA-01V1 SOP PCL3576	functional sarilumab	[SFY13370] (RA)	5.3.5.1-6
		[EFC13752] (RA)	5.3.5.2-3
		[INT12684] (RA)	5.3.3.4-1
		[MSC12665] (RA)	5.3.5.2-4
		[6R88-RA-1309] (RA)	5.3.4.2-3
		[EFC14092] (RA)	5.3.5.1-5
		[PDY14191] (RA)	5.3.4.2-1
REGN88-AV-08010-VA-01V2 SOP PCL2381	bound sarilumab	[EFC11072A] (RA)	5.3.5.1-2
		[TDU11373] (HV)	5.3.3.1-1
SOP PCL3060	bound sarilumab	[EFC11072B] (RA)	5.3.5.1-3
		[TDU13402] (RA)	5.3.3.2-1
DOH1012	free sIL-6Rα	NA	NA
DOH1007	total sIL-6Rα	NA	NA
DOH1163	total sIL-6Rα	6R88-RA-1309[a)] (RA)	5.3.4.2-3

HV= healthy volunteers, IL-6R= Interleukin 6 receptor, RA= rheumatoid arthritis,
Note: ISR criteria were that 66.7% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.
[a)] Incurred sample reanalysis for the total human sIL-6Rα assay was conducted but the results were not included in the study report.

表 17 - 臨床薬物動態比較試験の要約

Study (Country) Study Objective [Study Report Location]	Study Design	Subjects (M/F) Type Mean Age (Range)	Dose Concentration DP[a], Route Dose Volume # of Subjects	Pharmacokinetic Parameters Arithmetic Mean ± SD (Geometric Mean [CV%]) C_{max} (mg/L)	AUC_{last} (mg•day/L)	t_{max}[b] (day)	Test versus Reference Drug Product Comparison C_{max} ratio (95%CIs)[c]	AUC ratio (95%CIs)[c]
TDU11373 **(USA)** to assess the tolerability, PK and safety of sarilumab drug products that differed with respect to manufacturing process, and formulation at different concentrations **[Module 5.3.3.1-1]**	multicenter, randomized, double-blind, single-dose, parallel-design study	**Part 2** 53healthy males 32.0 years (19 to 57) * Including Part 1	Group B': 100 mg 100 mg/mL S2* F2[d] SC 1.00 mL 14 subjects	7.88±3.27 (7.06 [41.5])	47.5±23.5 (39.3 [49.7])	3.0 (2 to 8)	reference drug product	reference drug product
			Group C': 100 mg 100 mg/mL S4* F3[e], SC 1.00 mL 14 subjects	7.77±3.65 (6.45 [47.0])	45.0±22.7 (33.8 [50.1])	2.5 (1 to 6)	versus S2* F2[d] 0.91 (0.55 to 1.51)	versus S2* F2[d] 0.86 (0.43 to 1.71)
		Part 1: terminated for safety reasons (occurrence of neutropenia in the first subjects treated) after the inclusion of 12 subjects. Due to the limited number of subjects per group (2 to 4 subjects), the PK data collected were not used for drug product exposure comparisons.						
PKM12058 **(USA)** to assess the safety, tolerability, and PK profile in RA patients of a new sarilumab drug product (S4* F3, 175 mg/mL in a PFS), that differed with respect to manufacturing process, cell line, formulation, and concentration compared to a previously tested sarilumab drug product (S2* F2, 100 mg/mL in a vial). **[Module 5.3.3.2-5]**	multicenter, randomized, single-blind, single-dose, parallel-design study	32 (9 males/23 females) patients with RA 32 years (31 to74)	200 mg 100 mg/mL S2* F2[d], SC 2.00 mL 15 subjects	15.8±7.02 (14.4 [44.4])	153±92.5 (133 [60.3])	4.0 (2 to 6)	reference drug product	reference drug product
			200 mg 100 mg/mL C2P1F3[e], SC 2.00 mL 16 subjects	17.9±9.98 (15.4 [55.8])	178±146 (137 [82.1])	4.0 (2 to 8)	versus S2* F2[d] 1.18 (0.83 to 1.66)	versus S2* F2[d] 1.21 (0.82 to 1.79)
MSC12665 **(Global)** to assess the usability, the PK exposure, and safety of sarilumab administered using the AI versus the PFS **[Module 5.3.5.2-4]**	multicenter, randomized, open-label, parallel-group study	217 (36 males/181 females) patients with RA 53.5 years (24 to 87)	150 mg 131.6 mg/mL S4* F3[e] PFS[f] SC 1.14 mL 53 subjects	Week 0 to 2[g]				
				16.7 ± 13.0 (12.7 [77.9])	152 ± 76.7 (136 [50.5])	2.88 (0.90-6.88)	reference device	reference device
				Week 10 to 12[g]				
				24.2 ± 14.8 (20.1 [61.3])	220 ± 130 (185 [59.3])	3.08 (1.71-6.98)	reference device	reference device

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Study (Country) Study Objective [Study Report Location]	Study Design	Subjects (M/F) Type Mean Age (Range)	Dose Concentration DP[a], Route Dose Volume # of Subjects	Pharmacokinetic Parameters Arithmetic Mean ± SD (Geometric Mean [CV%]) C_{max} (mg/L)	AUC_{last} (mg•day/L)	t_{max}[b] (day)	Test versus Reference Drug Product Comparison C_{max} ratio (95%CIs)[c]	AUC ratio (95%CIs)[c]
			150 mg 131.6 mg/mL S4* F3[e] AI[h] SC 1.14 mL 56 subjects	Week 0 to 2[g]			versus PFS[f]	versus PFS[f]
				16.5 ± 9.19 (13.8 [55.6])	131 ± 54.5 (120 [41.5])	2.94 (1.80-11.04)	1.07 (0.87 to 1.32)	0.90 (0.76 to 1.07)
				Week 10 to 12[g]			versus PFS[f]	versus PFS[f]
				21.7 ± 12.9 (17.7 [59.5])	205 ± 126 (171 [61.7])	3.86 (0.00-6.81)	0.94 (0.77 to 1.16)	0.99 (0.80 to 1.22)
			200 mg 175 mg/mL S4* F3[e] PFS[f] SC 1.14 mL 56 subjects	Week 0 to 2[g]				
				23.7 ± 12.7 (19.8 [53.4])	227 ± 94.9 (207 [41.7])	3.67 (1.71-10.92)	reference device	reference device
				Week 10 to 12[g]				
				39.4 ± 22.3 (31.7 [56.6])	405 ± 244 (314 [60.2])	3.91 (0.98-10.97)	reference device	reference device
			200 mg 175 mg/mL S4* F3[e] AI[h] SC 1.14 mL 52 subjects	Week 0 to 2[g]			versus PFS[f]	versus PFS[f]
				27.6 ± 15.2 (23.9 [55.1])	235 ± 117 (208 [49.8])	3.93 (1.85-9.97)	1.24 (1.01 to 1.53)	1.07 (0.91 to 1.26)
				Week 10 to 12[g]			versus PFS[f]	versus PFS[f]
				50.4 ± 33.8 (43.4 [67.1])	455 ± 294 (379 [64.6])	3.89 (0.98-8.02)	1.34 (1.08 to 1.66)	1.21 (0.96 to 1.51)

AI= autoinjector, AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time zero to the last validated measurable plasma concentration, DP= drug product, CI = confidence interval, CV = coefficient of Variation, PFS= prefilled syringe, SD = standard deviation, t_{max} = time of maximal concentration

Note: The C_{max} values (ng/mL), the AUC_{last} values (ng•hour/mL), and t_{max} values (hours) presented in the TDU11373 and PKM12058 reports were converted to mg/L, mg•day/L, and day respectively, for presentation in the table.

[a] An older nomenclature for the sarilumab drug product was used in some clinical study reports and study documents (eg, protocol) that were completed before standardization of the nomenclature for the submission.

[b] Median (Min - Max) values presented

[c] For Study MSC12665 the 90% CIs were used

[d] The drug product S2* F2 used in the Phase 2 dose-ranging study (EFC11072, Part A) was the reference drug product.

[e] The planned-to-be-marketed drug product S4* F3, which was used in the Phase 3 studies.

[f] The planned-to-be-marketed presentation, which was used in the Phase 3 studies.

[g] $AUC_{0-\tau}$ was calculated. Data were excluded for C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ analyses at Week 0 to 2 (Week 10 to 12) if a patient did not take study drug or took wrong dose at Day 1 (Day 71).

[h] The planned-to-be-marketed presentation

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

Source: [Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Table 31] [Module 5.3.3.1-1: TDU11373, Table 35] [Module 5.3.3.2-5: PKM12058, Table 21] [Module 5.3.3.2-5: PKM12058, Table 23] [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, Table 20] [Module 5.3.5.2-4: MSC12665, Table 21]

サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 155

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 6

図　目　次 7

略号と用語の定義 10

1　背景及び概観 12

1.1　背景 12

1.2　概観及び評価方法 12

1.2.1　薬物動態解析 16

1.2.2　母集団薬物動態解析 17

1.2.3　薬力学的バイオマーカー解析 18

1.2.4　薬物動態／薬力学解析 20

1.2.5　用法・用量の選択 22

1.2.6　免疫原性の概観及び免疫原性評価 24

2　個々の試験結果の要約 26

2.1　臨床薬理試験に関連する分析試験 26

2.2　第Ⅰ相試験 26

2.2.1　健康被験者及び関節リウマチ患者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験 26

2.2.1.1　TDU13402 試験（国内試験） 26

2.2.1.2　TDU10808/6R88-RA-0703 試験（海外試験） 27

2.2.1.3　TDU10809/6R88-RA-0801 試験（海外試験） 28

2.2.1.4　TDR10805/6R88-RA-0802 試験（海外試験） 29

2.2.2　内因性要因を検討した試験 29

2.2.3　外因性要因を検討した試験及びサリルマブの他剤への影響を評価した試験 30

2.2.3.1　他剤がサリルマブの薬物動態に及ぼす影響 30

2.2.3.2　サリルマブが他剤の薬物動態に及ぼす影響 30

2.2.4 患者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験 31
2.2.4.1 PDY14191 試験（国内試験） 31
2.2.4.2 ACT10804/6R88-RA-0803 試験（海外試験） 32
2.2.4.3 6R88-RA-1309 試験（海外試験） 33

2.3 第Ⅱ相試験 33
2.3.1 EFC11072 試験パート A（海外試験） 33

2.4 第Ⅲ相試験 34
2.4.1 EFC14059 試験（国内試験） 34
2.4.2 LTS13618 試験（国内試験） 35
2.4.3 EFC11072 試験パート B（海外試験） 36
2.4.4 EFC10832 試験（海外試験） 37
2.4.5 SFY13370 試験（海外試験） 38
2.4.6 EFC13752 試験（海外試験） 39
2.4.7 EFC14092 試験（海外試験） 39
2.4.8 LTS11210 試験（海外試験） 40

2.5 併合データを用いた母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析 40
2.5.1 POH0428 試験及び POH0497 試験 44
2.5.2 POH0429 試験 51
2.5.3 POH0446 試験 52
2.5.4 POH0455 試験 54

3 全試験を通しての結果の比較と解析 58

3.1 薬物動態 58
3.1.1 薬物動態パラメータの概観 60
3.1.2 吸収、分布、代謝及び排泄／消失 66
3.1.2.1 吸収 66
3.1.2.2 分布 66
3.1.2.3 代謝 66
3.1.2.4 消失 66
3.1.3 定常状態及び蓄積率 68
3.1.4 用量比例性 72
3.1.5 薬物動態の変動要因 73

3.1.5.1 内因性要因 76
3.1.5.2 外因性要因 87
3.1.6 シンバスタチンの薬物動態に与えるサリルマブの影響 87
3.2 薬力学 88
3.2.1 インターロイキン-6 88
3.2.2 可溶性インターロイキン-6 受容体 89
3.2.3 C 反応性たん白 91
3.2.4 血清アミロイド A、フィブリノゲン及び赤血球沈降速度 94
3.3 薬物動態／薬力学の関係 95
3.3.1 バイオマーカーの薬物動態／薬力学解析 96
3.3.1.1 インターロイキン-6 96
3.3.1.2 可溶性インターロイキン-6 受容体 96
3.3.1.3 C 反応性たん白 99
3.3.1.4 血清アミロイド A 濃度 103
3.3.2 有効性の薬物動態／薬力学解析 106
3.3.2.1 米国リウマチ学会（ACR）改善スコア 106
3.3.2.2 Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI） 110
3.3.2.3 Modified total Sharp スコア（mTSS） 113
3.3.2.4 Disease Actibity Score 28（DAS28）-C 反応性たん白 113
3.3.2.5 Clinical Disease Activity Index（CDAI） 117
3.3.3 安全性の薬物動態／薬力学解析 117
3.3.3.1 好中球絶対数 117
3.3.3.2 アラニントランスアミナーゼ（ALT） 123
3.3.3.3 低比重リポ蛋白（LDL） 123
3.3.4 バイオマーカー及び有効性／安全性評価項目に関する薬物動態／薬力学関係の概要 123
3.3.4.1 第Ⅲ相試験の用量選択 123
3.3.4.2 用法・用量案 124
4 特別な試験 127
4.1 免疫原性 127
4.1.1 国内臨床試験における抗サリルマブ抗体発現 128
4.1.2 海外臨床試験における抗サリルマブ抗体発現 129
4.1.3 抗サリルマブ抗体と薬物動態の関係 133
5 結論 138

6 参 考 文 献 141

7 付録 143

表　目　次

表 1 -臨床試験、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の一覧 14

表 2 - 臨床試験で評価したサリルマブのバイオマーカー 20

表 3 - シンバスタチン単剤投与に対するサリルマブとの併用投与時のシンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK パラメータの比の点推定値と 90%信頼区間（INT12684 試験） 31

表 4 -母集団 PK 解析（POH0428 試験及び POH0497 試験）の解析対象とした臨床試験の概要 41

表 5 -間接反応モデルを用いた母集団 PK/PD 解析（POH0429 試験及び POH0446 試験）の解析対象とした臨床試験の概要 43

表 6 -重要な有効性及び安全性評価項目に関する曝露量-反応関係解析（POH0455 試験）の解析対象とした臨床試験の概要 44

表 7 - POH0497 試験で構築した最終モデルでのサリルマブの母集団平均 PK パラメータ 47

表 8 - サリルマブを 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与したときの重要な有効性評価項目における実測値及び PK/PD モデルを用いたサリルマブトラフ濃度の中央値における予測値 55

表 9 - サリルマブを 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与したときの重要な安全性評価項目における実測値及び PK/PD モデルを用いたサリルマブトラフ濃度の中央値における予測値 56

表 10 -健康被験者又は RA 患者にサリルマブを単回（又は初回）SC 投与したときの機能性サリルマブの PK パラメータ 62

表 11 -RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの機能性サリルマブの PK パラメータ 63

表 12 -RA 患者に初回及び反復 SC 投与したときの機能性サリルマブの PK パラメータ 72

表 13 - RA 患者の定常状態におけるサリルマブ曝露量に対する体重の影響（POH0497 試験及び POH0428 試験） 76

表 14 -第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験） - 体重ごとの部分集団解析 - 77

表 15 - 第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験） - 性別に関する部分集団解析 - 78

表 16 - 第Ⅲ相試験での日本人及び外国人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験） 81

表 17 - 第Ⅲ相試験での日本人及び外国人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験） - 体重ごとの部分集団解析 - 82

表 18 -第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（POH0497 試験） - 腎機能障害に関する部分集団解析 - 85

表 19 -TEAE 全期間中の ADA 発現の概要 - 安全性集団（日本人併合データ） 129
表 20 -TEAE 全期間中の ADA 発現の概要：プラセボ対照試験の免疫原性評価集団（Pool 1） 131
表 21 -TEAE 全期間中の ADA 発現の概要：DMARDs 併用下サリルマブの免疫原性評価集団（Pool 2） 132
表 22 -RA 患者を対象とした単回投与試験における機能性サリルマブの PK パラメータの概要 144
表 23 -RA 患者を対象とした単回投与試験における結合型サリルマブの PK パラメータの概要 146
表 24 -RA 患者を対象とした反復投与試験における機能性サリルマブの PK パラメータの概要 147
表 25 -RA 患者を対象とした反復投与試験における結合型サリルマブの PK パラメータの概要 151
表 26 - シンバスタチン相互作用試験における PK パラメータの概要 154
表 27 -重要な薬力学パラメータに関する第 I 相試験の概要 155

図　目　次

図 1 - RA 患者にサリルマブを 150 mg q2w 投与したときの機能性サリルマブの曝露量に対する各共変量の影響（POH0497 試験） 49
図 2 - RA 患者にサリルマブを 200 mg q2w 投与したときの機能性サリルマブの曝露量に対する各共変量の影響（POH0497 試験） 50
図 3 -外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの機能性サリルマブ及び結合型サリルマブのトラフ濃度推移（EFC11072 試験パート B） 60
図 4 -健康被験者及び RA 患者にサリルマブを単回 SC 投与したときの機能性サリルマブ濃度推移 64
図 5 - RA 患者におけるサリルマブ血清中濃度による全身クリアランス（線形＋非線形）、線形クリアランス及び非線形クリアランスの変化（POH0497 試験） 68
図 6 -RA 患者にサリルマブ反復 SC 投与したときの機能性サリルマブのトラフ濃度推移（単剤投与） 70
図 7 - RA 患者にサリルマブ反復 SC 投与したときの機能性サリルマブのトラフ濃度推移（DMARDs 併用投与） 71
図 8 -第Ⅲ相試験での日本人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）と共変量の関係（POH0497 試験） 74
図 9 -第Ⅲ相試験での外国人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）と共変量の関係（POH0428 試験） 75
図 10 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブ 50～200 mg を単回 SC 投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} 80
図 11 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの定常状態における $AUC_{0\text{-}14\ days}$、C_{max} 及び C_{trough} - 体重ごとの部分集団解析 - 83

図 12 -RA 患者にサリルマブを単回 SC 投与したときの総 sIL-6Rα 濃度推移 90

図 13 - RA 患者にサリルマブを単回 SC 投与したときの CRP 値の推移 92

図 14 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの CRP 値の推移 - 体重ごとの部分集団解析 - 94

図 15 -外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における 機能性サリルマブトラフ濃度と IL-6 との関係 96

図 16 -外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの遊離型 sIL-6Rα 及び総 sIL-6Rα 濃度推移（EFC11072 試験パート A） 98

図 17 -外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における 機能性サリルマブトラフ濃度と総 sIL-6Rα との関係 99

図 18 -外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの CRP 値の推移 （EFC11072 試験パート A） 100

図 19 -日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と CRP との関係 101

図 20 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と CRP 値の関係 - 体重ごとの部分集団解析 - 103

図 21 -日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と血清アミロイド A との関係 105

図 22 -外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と ACR20、ACR50 及び ACR70 の関係（EFC11072 試験パート A） 107

図 23 -外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブトラフ濃度と ACR20 のオッズ比の関係（POH0455 試験での対数線形モデルに基づく解析） 108

図 24 - 日本人及び外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブ平均トラフ濃度と ACR20 の改善率（%）の関係 - 体重ごとの部分集団解析 - 110

図 25 - 外国人 RA 患者の機能性サリルマブトラフ濃度と HAQ-DI のプラセボとの差（薬剤による最大作用）との関係（POH0455 試験） 112

図 26 - EFC11072 試験パート B での外国人 RA 患者の Week 52 における機能性サリルマブトラフ濃度と modified total Sharp スコアのベースラインからの変化量のプラセボとの差との対数線形関係 （POH0455 試験） 113

図 27 -外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と DAS28-CRP との関係（EFC11072 試験パート A） 114

図 28 - サリルマブ投与を受けた外国人 RA 患者の経時的な DAS28-CRP プロファイル（POH0446 試験） 115

図 29 - 日本人及び外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブトラフ濃度と DAS28-CRP との関係 - 体重ごとの部分集団解析 - 116

図 30 -外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と ANC との関係（EFC11072 試験パート A） 118

図 31 -EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験での外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と ANC のベースラインからの変化率のプラセボとの差（薬剤による最大作用）との関係（POH0455 試験） 119

図 32 -外国人 RA 患者の生存期間が対数正規分布に従うと仮定した場合の ANC < 1.0 Giga/L の初回到達時間のハザード比の時間推移（POH0455 試験） 120

図 33 -外国人 RA 患者の経時的な ANC プロファイル（POH0429 試験） 121

図 34 - 日本人及び外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブトラフ濃度と ANC 及び ANC のベースラインからの変化率との関係 - 体重ごとの部分集団解析 - 122

図 35 -第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）と ADA 発現との関係 135

図 36 -RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの機能性サリルマブトラフ濃度と ADA 発現との関係 137

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）
ALT:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANC:	absolute neutrophil count（好中球絶対数）
AST:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC:	area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity（無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}14\ days}$	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）
AUC_{last}:	area under the serum concentration versus time curve until the last quantifiable concentration（定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）
BMI:	body mass index（体格指数）
CCP:	cyclic citrullinated peptide（環状シトルリン化ペプチド）
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）
CL_{CR}:	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL/F:	apparent total body clearance （静脈内投与以外の投与経路での見かけの全身クリアランス）
C_{max}:	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
CRP:	C-reactive protein（C 反応性たん白）
C_{trough}:	trough concentration（反復投与時のトラフ血清中濃度）
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）
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
E_{max}:	maximum drug-induced effect（薬剤による最大作用）
ESR:	erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
HAQ-DI:	Health Assessment Questionnaire-Disability Index（健康評価基準を用いた機能障害指数）
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-6Rα:	interleukin-6 receptor α-subunit（インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）

IV:	intravenous（静脈内）
LDL:	low-density lipoprotein（低比重リポたん白）
mIL-6Rα:	membrane-bound IL-6Rα（膜結合型インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
MRT:	mean residence time（平均滞留時間）
mTSS:	van der Heijde modified total Sharp score
MTX:	methotrexate（メトトレキサート）
PD:	pharmacodynamic（薬力学）
PK:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
q2w:	once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 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）
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）
sIL-6Rα:	soluble interleukin-6 alpha-receptor（可溶性インターロイキン-6α 受容体）
$t_{1/2z}$:	terminal elimination half-life（最終相消失半減期）
TEAE:	treatment emergent adverse events（治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象）
t_{max}:	time required to reach maximum serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
TNF-α:	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
ULN:	upper limit of normal（基準値上限）
V_{ss}/F:	apparent volume of distribution at steady state （定常状態における見かけの分布容積）

1　背景及び概観

1.1　背景

関節リウマチ（RA）は、複数の可動関節における持続性滑膜炎と軟骨及び骨の進行性破壊を特徴とする慢性炎症性疾患である。関連する全身性の炎症症状には、発熱、疲労、貧血、C 反応性たん白（CRP）などの急性相反応物質の増加、リウマチ因子（RF）などの自己抗体の発現がある。

サリルマブ（REGN88/SAR153191）は遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1（IgG1）κモノクローナル抗体であり、インターロイキン-6（IL-6）受容体のαサブユニット（IL-6Rα）に高い親和性で結合する。IL-6 はリウマチ滑膜内の多くの細胞（特にマクロファージ）に存在する(1)、(2)。RA 患者の血清及び滑液では IL-6 値の上昇が認められる。RA に認められる多くの臨床的異常は、自己反応性 T 細胞の活性化、多クローン性高γグロブリン血症、自己抗体の発現などによる IL-6 産生の増加の結果と考えられる(3)。サリルマブは IL-6Rα に高い親和性で結合することによって IL-6 の結合を阻害し、サイトカインを介した炎症シグナル伝達カスケードを遮断する。

サリルマブ臨床プログラムは、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の効果不十分の RA 患者、腫瘍壊死因子α（TNF-α）阻害薬の効果不十分又は不耐の RA 患者を対象とした DMARDs 併用下のサリルマブの有効性及び安全性を評価するため、並びにメトトレキサート（MTX）を含む DMARDs の効果不十分又は不耐の RA 患者を対象にサリルマブの単剤投与としての有効性及び安全性を評価するためにデザインされた。

臨床開発プログラムではプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターという異なる容器も含め様々なサリルマブ製剤が使用された。それらについては臨床薬物動態（PK）に関連するアッセイ法や測定結果とともに Module 2.7.1 に示す。

本モジュールでは、外国人健康被験者、日本人及び外国人 RA 患者を対象とした第Ⅰ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験から得られたサリルマブの PK 及び薬力学（PD）データについて概説する。患者登録の遅延による早期中止という理由から PK データが得られていない 2 つの臨床試験（EFC11574 試験及び ACT11575 試験）はこのデータセット又は解析に取り入れていない。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で収集した有効性及び安全性データについては、[Module 2.7.3]及び[Module 2.7.4]で述べる。第Ⅰ相試験で収集した安全性データは個々の治験総括報告書に示す。

すべての臨床試験で免疫原性を評価した。抗サリルマブ抗体（ADA）の発現とそれが曝露量に及ぼす影響について総合的な考察を4.1項に示す。ADA 陽性反応が有効性及び安全性に影響を与える可能性については、 [Module 2.7.4 の 2.1.4.2.11]で述べる。

1.2　概観及び評価方法

サリルマブの臨床薬理データベースは、健康被験者 53 名を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験、RA 患者 256 名を対象とした第Ⅰ相試験 9 試験、及び RA 患者 3122 名を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 10 試験から

収集した PK 及び PD データで構成されている。これらのうち、日本人 RA 患者を対象とした試験は、第 I 相単回投与試験（TDU13402 試験）、臨床薬理試験（PDY14191 試験）、第 II/III 相試験（EFC14059 試験）、及び第III相試験（LTS13618 試験）の 4 試験である。ただし、本モジュール内では EFC14059 試験のデータを第III相試験として評価した。

第 I 相、第 II 相及び第III相試験の併合データを使用して、事前に規定した母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析を実施した。

本モジュールで述べるすべての臨床試験、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の要約を表 1 に示す。

当初、RA 患者を対象としてサリルマブを静脈内（IV）投与したときの安全性及び PK/PD を評価する単回投与用量漸増試験(TDU10808/6R88-RA-0703 試験[Module 5.3.3.2-2])を実施したが、2 mg/kg コホートの患者 2 名中 1 名にグレード 4 の好中球減少症が発現したこと、治験依頼者がサリルマブの皮下（SC）投与による開発を予定したことから、完了前に試験が早期中止された。したがって、このヒト初回投与試験後のすべての試験では投与経路を SC とした。

サリルマブは抗体であるため、代謝はタンパク分解を通じて小さなペプチド又は各アミノ酸に分解されると推定される。そのため、代謝又は排泄を検討する PK 試験は実施しなかった。

年齢、性別、人種、体重、肝機能、腎機能等の内因性要因による PK の変動を評価することを目的とした臨床薬理試験は実施していない。これらの要因の PK への影響は、可能な限り複数の臨床試験の併合データによる母集団 PK 解析、及び各臨床試験内のデータによって評価することとした。日本人 RA 患者を対象とした第 I 相試験（TDU13402 試験[Module 5.3.3.2-1]）により得られたデータは、日本人患者と外国人患者の探索的 PK 比較や、母集団 PK 解析へ組み入れられた。サリルマブは抗体であるため、腎機能障害又は肝機能障害はサリルマブの排泄に大きな影響を与えないと推定される。したがって、これらの内因性要因による PK への影響を評価することを目的とした臨床試験は不要であると判断した。

MTX は RA 患者に広く臨床使用されていること、及び多くの RA 患者が生物学的製剤による治療前に MTX の使用歴があったことから、併合データを用いた母集団 PK 解析によってサリルマブの PK に対するこれらの外因性要因の影響の有無を評価した。

サリルマブは抗体であることから、シトクロム P450（CYP）との直接相互作用又はその発現の調節作用を示さないと推定される。しかし、CYP は感染時及び IL-6 等のサイトカインによる炎症刺激によって下方制御を受ける。サリルマブ等の IL-6Rα 拮抗薬を投与した RA 患者では、IL-6 シグナル伝達が抑制されることによって CYP の下方制御が打ち消され、CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果、CYP 基質の代謝が促進されると考えられる。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に対するサリルマブの影響を評価することを目的とした臨床薬理試験（INT12684 試験[Module 5.3.3.4-1]）を実施した。

表 1 -臨床試験、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の一覧

Study type	Study identifier	Sarilumab dose regimen	Population	Number enrolled[l]
Biopharmaceutic studies (Phase 1)				
Single dose, comparative bioavailability	TDU11373[a]	100, 150, and 200 mg; a single SC dose	Healthy subjects	53
Single dose, comparative bioavailability	PKM12058[a]	200 mg; a single SC dose	RA patients	32
Pharmacokinetics and initial tolerability studies in patients (Phase 1)				
Single ascending dose SC	TDU13402[c]	50, 100, and 200 mg; a single SC dose	Japanese RA patients	24
Single ascending dose IV	TDU10808/ 6R88-RA-0703	0.6 and 2.0 mg/kg; a single IV dose	RA patients	7[b]
Single ascending dose SC	TDU10809/ 6R88-RA-0801	50, 100, and 200 mg; a single SC dose	RA patients	15
Repeat ascending dose SC	TDR10805/ 6R88-RA-0802	50, 100, and 150 mg qw; 100, 150, and 200 mg q2w	RA patients	60
Intrinsic factors (Phase 1, population PK analysis)				
Age, gender, body weight, race, laboratory measurements.	POH0497[d]	50, 100, 150, and 200 mg, a single SC dose; 100, 150, and 200 mg q2w SC; 50, 100, and 150 mg qw SC	Pooled RA patients	2453
Extrinsic factors (Phases 1, 2, and 3 population PK analysis)				
Prior biologics, methotrexate	POH0497[d]	50, 100, 150, and 200 mg; a single SC dose	Pooled RA patients	2453
		100, 150, and 200 mg q2w SC; 50, 100, and 150 mg qw SC		
Effect of sarilumab on other drugs (Phase 1)				
Simvastatin (CYP3A4 substrate)	INT12684 Part A[e]	200 mg; a single SC dose	RA patients, MTX-IR	19
PD and PK/PD studies (Phase 1)				
PD for biomarkers, PK/PD for key safety parameters, biomarkers[f]	PDY14191	150 mg; a single SC dose	Japanese RA patients	30[m]
	ACT10804/ 6R88-RA-0803	50, 100, and 200 mg; a single SC dose	RA patients	32
	6R88-RA-1309	150 and 200 mg; a single SC dose	RA patients	101[g]
Pharmacokinetics in efficacy/safety studies (Phases 2 and 3)				

Study type	Study identifier	Sarilumab dose regimen	Population	Number enrolled[l]
Phase 2	EFC11072 Part A	100, 150, and 200 mg q2w; 100 and 150 mg qw SC	RA patients, MTX-IR	306
Phase 2/3	EFC14059	150 and 200 mg q2w SC	Japanese RA patients, MTX-IR	243
Phase 3[e]	LTS13618	150 and 200 mg q2w SC	Japanese RA patients, Non-MTX-DMARD-IR. MTX-IT (combination stratum, monotherapy stratum)	91
	EFC11072 Part B	150 and 200 mg q2w SC	RA patients, MTX-IR	172 (Cohort 1) 1197 (Cohort 2)[h]
	EFC10832	150 and 200 mg q2w SC	RA patients, TNF-IR	546
	SFY13370	150 and 200 mg q2w SC	RA patients, TNF-IR	202[i]
	MSC12665[a]	150 and 200 mg q2w SC	RA patients, DMARD-IR	217
	EFC13752	150 and 200 mg q2w SC	RA patients, DMARD-IR (monotherapy)	132
	EFC14092	200 mg q2w SC	RA patients, MTX-IR or intolerant (monotherapy)	369[n]
	LTS11210	150 mg qw before dose selection for phase 3 program then 200 mg q2w with dose decrease to 150 mg q2w for selected laboratory abnormalities	RA patients who completed or transferred from previous sarilumab trials	2008
Population PK and population PK/PD in clinical pharmacology and efficacy/safety studies				
Population PK	POH0497[d]	50, 100, 150, and 200 mg, a single SC dose; 100, 150, and 200 mg q2w SC; 50, 100 and 150 mg qw SC	Pooled RA patients	2453
Population PK	POH0428[d]	50, 100, 150, and 200 mg, a single SC dose; 100, 150, and 200 mg q2w SC; 100 and 150 mg qw SC	Pooled RA patients	1770
PK/PD for key efficacy and safety parameters	POH0455[j]	100, 150 and 200 mg q2w SC; 100 and 150 mg qw SC	Pooled RA patients	2221
Population PK/PD for absolute neutrophil count	POH0429[k]	50, 100, 150, and 200 mg, a single SC dose; 100, 150, and 200 mg q2w SC; 50, 100, and 150 mg qw SC	Pooled RA patients	1672
Population PK/PD for DAS28-CRP	POH0446[k]	100, 150 and 200 mg q2w SC; 100 and 150 mg qw SC	Pooled RA patients	2082

Study type	Study identifier	Sarilumab dose regimen	Population	Number enrolled[l]

a Studies TDU11373, PKM12058, and MSC12665 are summarized in 2.7.1 for PK comparability of drug products/presentations

b Two to 4 patients were enrolled in Cohort 2 (2.0 mg/kg sarilumab) because of early termination.

c The study was conducted in Japan in Japanese patients with RA.

d First population PK analysis (Study POH0428) and second population PK analysis (Study POH0497) using data from Phase 1, 2, and 3 studies in patients with RA.

e Studies EFC11574, and ACT11575 were excluded due to lack of available PK data. INT12684 Part B was excluded to due to the safety extension phase of study.

f Biomarkers were C-reactive protein, interleukin 6, soluble interleukin 6 receptor, serum amyloid A, the erythrocyte sedimentation rate, and/or fibrinogen.

g Of the total listed, 25 and 24 patients were randomized and treated with 4 and 8 mg/kg tocilzilumab IV, respectively.

h Cohort 1 consisted of patients who were randomized prior to dose selection for Phase 3. Cohort 2 consisted of patients randomized after dose selection for Phase 3 in this operationally seamless Phase 2/3 study.

i 102 of 202 patients were randomized to the 4 mg/kg tocilzilumab group.

j Population PK/PD analysis of pooled data from Phase 2 and 3 studies in patients with RA.

k Population PK/PD analysis of pooled data from Phase 1, 2 and 3 studies in patients with RA.

l N in pooled population PK or PK/PD analyses was the number of patients in the analysis data set

m Of the total listed, 15 patients were randomized and treated with 162 mg tocilzilumab SC.

n Of the total listed, 185 patients were randomized and treated with adalimumab 40 mg q2w.

CYP3A4: cytochrome P450, subfamily III, polypeptide 4; DAS28: disease activity score for 28 joints; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; na: not applicable; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); qw: every week; q2w: every 2 weeks; RA: rheumatoid arthritis; TNF-IR: tumor necrosis factor alpha antagonist inadequate responder;

1.2.1 薬物動態解析

臨床試験におけるサリルマブ濃度の測定のために開発したバリデーション済みの分析方法を[Module 2.7.1 の 2.1 項]に示す。すべての臨床試験で機能性サリルマブ（標的である IL-6Rα に結合可能な部位を 1 又は 2 ヵ所有するサリルマブ）の濃度を測定した。また、初期の第 I 相試験並びに第 II/III 相の EFC11072 試験パート A 及びパート B では結合型サリルマブ（標的に結合した部位を 1 又は 2 ヵ所有するサリルマブ）の濃度を測定した。機能性サリルマブと結合型サリルマブのどちらの分析法でも、1 つの IL-6Rα 分子と結合したサリルマブは測定され、両分析間でサリルマブ：IL-6Rα の 1：1 複合体の測定が重複するため、機能性サリルマブと結合型サリルマブの濃度を単純に加算して総サリルマブの血清中濃度を求めることはできない。初期の臨床試験では機能性サリルマブと結合型サリルマブの両方の測定を実施したが、最初の第III相試験である EFC11072 試験パート B 以降に実施した臨床試験では結合型サリルマブ濃度の測定は実施しなかった。機能性サリルマブが薬理活性を持つと考えられるので、本モジュールでは主に機能性サリルマブの PK について述べる。結合型サリルマブの PK データは、標的分子の飽和を理解する上での機能性サリルマブの PK の補助データとみなし、本モジュールの付録に添付した。

バリデーション済みの生体試料分析法［酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）］によって機能性サリルマブの血清中濃度を定量した。この分析法は、サリルマブの PK の評価に十分な感度を持つとともに分析単位内及び分析単位間の真度（≧84%）及び精度（±15%以内）が十分である。[redacted]℃での凍結ヒト血清中のサリルマブの長期安定性（最長[redacted]ヵ月間）が実証されている。2 つのバリデーション済

みの分析法による未希釈血清中の機能性サリルマブの定量下限値は 0.294 ([Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]) 及び 0.313 mg/L（[Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項]）であった。

第 I 相試験（TDR10805/6R88-RA-0802 試験及び INT12684 試験を除く）では、ノンコンパートメント PK 解析を行うために必要な頻回採血を実施した。一方、すべての第 II 相及び第III相試験では、少数点での採血でサリルマブ血清中濃度を評価して、頻回採血で得られた PK データを合わせて用い、母集団 PK 及び母集団 PK/PD モデルを構築した。

1.2.2 母集団薬物動態解析

サリルマブについての 2 つの母集団 PK 解析を実施した。これら 2 つの母集団 PK 解析で対象とした臨床試験について概説したものを表 4 に示す。最初に実施した母集団 PK 解析（POH0428 試験）は、第 I 相試験 7 試験、第 II 相試験 1 試験、第III相試験 4 試験の患者 1770 名で得られたデータを用いて実施した。本母集団 PK 解析を開始するためのデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点において EFC14092 試験は開始していなかった。本解析では、終了済みの第III相試験（EFC11072 パート B 試験及び SFY13370 試験の 2 試験）、進行中であった非盲検第III相試験（EFC13752 試験及び MSC12665 試験の 2 試験）の一部並びに進行中であった非盲検第 I 相試験（INT12684 試験及び 6R88-RA-1309 試験の 2 試験）のデータを用いた。上記のデータカットオフの時点において進行中であった試験においては、投薬後に 1 つ以上の試料が得られたすべての登録患者のデータを本母集団 PK 解析に用いた。EFC13752 試験では登録患者の 82%、MSC12665 試験では登録患者の 99%が本母集団 PK 解析に組み入れられた。TNF-α 阻害薬の効果が不十分な DMARDs との併用患者を対象として進行中であった二重盲検プラセボ対照第III相試験（EFC10832 試験）は本母集団 PK 解析におけるモデル構築には用いなかった。

その後に実施した母集団 PK 解析（POH0497 試験）では、新たに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日と規定して実施した。本解析では EFC10832 試験並びに日本人を対象とした第 I 相試験（PDY14191 試験）及び第III相試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験の 2 試験）のデータを解析対象に加えた。また、最初の母集団 PK 解析の時点において進行中であった第 I 相試験（6R88-RA-1309 試験及び INT12684 試験の 2 試験）並びに第III相試験（MSC12665 試験及び EFC13752 試験の 2 試験）は試験終了時点でのデータを解析対象とした。したがって、新たに実施した母集団 PK 解析（POH0497 試験）は終了した 16 試験（第 I 相試験 8 試験、第 II 相試験 1 試験及び第III相試験 7 試験）を解析対象とし、対象患者は 2453 名であった。最初に実施した母集団 PK 解析（POH0428 試験）の患者数に比べて 39%増加した。本母集団 PK 解析の対象である 2453 名のうち 283 名 (12%) は日本人患者であった。進行中の二重盲検実薬対照第III相試験（EFC14092 試験）はいずれの母集団 PK 解析においても解析対象に含まれなかった。母集団 PK 解析は事前に規定した試験計画に沿って実施した。解析対象は、MTX の効果が不十分な活動性 RA 患者、TNFα 阻害薬の効果が不十分又は TNFα 阻害薬不耐の患者並びにサリルマブを単剤で投与した患者を含む種々の患者集団であった。

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を SC 投与にて単回又は週 1 回（qw）もしくは隔週 1 回（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、MTX との併用又

はその他の非生物学的 DMARDs との併用投与を行った患者が含まれる。モデル構築は最初に実施した母集団 PK 解析（POH0428 試験）の中で行った。モデル構築においては、線形の吸収過程と非線形性を示す飽和性消失過程を含んだ 2 種類の 2-コンパートメントモデルを用いた。非線形性の飽和性消失過程を記述するために、ミカエリス・メンテン型又は受容体-リガンド結合モデルを用いた。これらのモデルは標的分子を介した消失機構を表している。POH0428 において構築したモデルを用いて、代表的な人口統計学的特性、臨床検査値、ベースラインでの疾患特性値、ADA の有無及び MTX 併用の有無がサリルマブの PK に及ぼす影響を評価した。また、POH0428 試験で構築した最終モデルを用い、本解析でサリルマブの PK に対して有意な影響を与えると同定されたすべての共変量が、新たに実施した母集団 PK 解析（POH0497 試験）においても同様な共変量として同定されるかどうかについて、変数減少法を用いて検証を行った。このような構築済みの最終モデルを用いて検証を行う方法は、最初に実施した PK に影響を与える共変量の同定を行った POH0428 試験での解析対象データが、新たに実施した母集団 PK 解析（POH0497 試験）で用いる解析対象データの約 64%を占めることから、適切な方法であると考えられた。

いずれの解析においてもモデルの検証はブートストラップ及び視覚的事後予測性能評価（visual predictive check）により行った。サリルマブの曝露量〔最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）〕を最終モデルから推定した。実施した 2 つの母集団 PK 解析において、各患者での曝露量をベイズ推定によって求めた。患者における曝露量のベイズ推定は、解析のデータセットに含めなかった以下に示す試験についても実施した。

- EFC10832 試験：最初に実施した POH0428 試験では解析対象外であったが、本母集団 PK 解析後に実施した PK/PD 解析（POH0429 試験及び POH0446 試験）において曝露量のパラメータを用いるため、POH0428 試験後にベイズ推定を実施した。
- EFC14092 試験：共変量の区分ごとに曝露量を要約するために、POH0497 試験後にベイズ推定を実施した。

POH0497 試験から得られた日本人 RA 患者における母集団 PK パラメータの推定値を用いて、EFC14059 試験及び LTS13618 試験での個々の日本人 RA 患者における定常状態でのサリルマブ曝露量並びに標準的な日本人 RA 患者での PK パラメータの予測値が得られた。3.1 章では日本人と外国人でのサリルマブの PK を比較するために、最初に実施した解析（POH0428 試験）で得られた外国人での母集団 PK パラメータも示す。

1.2.3 薬力学的バイオマーカー解析

IL-6 は、膜結合型 IL-6 受容体 α サブユニット（mIL-6Rα）又は可溶性 IL-6 受容体 α サブユニット（sIL-6Rα）と結合し、共通のシグナル伝達物質である 130 kDa の糖タンパク質（gp130）を介して生理的及び病理的に作用する(4)。RA 患者の血清中及び滑液中の IL-6 濃度の上昇は、慢性炎症プロセスに寄与し、疾患活動性との正の相関を示す。サリルマブは IL-6/IL-6Rα の結合を阻害することにより、RA 症状を改善させ、CRP、血清アミロイド A（SAA）、フィブリノゲン等の急性期反応の濃度を正常

化する。そのため、IL-6、sIL-6Rα、各種炎症マーカー［急性期反応物質 CRP、SAA 及びフィブリノゲンとこれらのタンパク質の間接的指標である赤血球沈降速度（ESR）］等の複数の PD バイオマーカーを臨床試験で評価した。

臨床試験において IL-6、sIL-6Rα、CRP、SAA、ESR 及びフィブリノーゲン濃度測定用の血液試料を採取した。臨床試験ごとに評価したバイオマーカーを表 2 に示す。

sIL-6Rα については、循環血中の全受容体（総 sIL-6Rα）のデータを本モジュールに示し、薬理作用を受ける標的の量を表す遊離型受容体（遊離型 sIL-6Rα）のデータを個々の治験総括報告書に要約し、循環血中の全受容体のデータの補助として3.3.1項に示す。総 sIL-6Rα 及び遊離型 sIL-6Rα 濃度のバリデーション済み測定法を[Module 2.7.1 の 2.1.3 項]に示す。

表 2 - 臨床試験で評価したサリルマブのバイオマーカー

Study type	Study identifier	Population	Biomarker					
			IL-6	Total sIL-6Rα	CRP	SAA	ESR	Fibrinogen
Phase 1	TDU13402	Japanese RA patients			X			
	TDU10808/ 6R88-RA-0703	RA patients			X	X		
	TDU10809/ 6R88-RA-0801	RA patients	X		X	X	X	X
	TDR10805/ 6R88-RA-0802	RA patients			X	X	X	X
	INT12684	RA patients, MTX-IR	X	X	X			
	PDY14191	Japanese RA patients	X	X	X	X		
	ACT10804/ 6R88-RA-0803	RA patients	X		X	X	X	
	6R88-RA-1309	RA patients	X	X	X			
Phase 2	EFC11072 Part A	RA patients, MTX-IR	X	X	X	X		X
Phase 2/3	EFC14059	Japanese RA patients, MTX-IR			X	X		X
Phase 3	LTS13618	Japanese RA patients, Non-MTX-DMARD-IR. MTX-IT (combination stratum, monotherapy stratum)			X	X		X
	EFC11072 Part B	RA patients, MTX-IR	X	X	X	X		X
	EFC10832	RA patients, TNF-IR			X			
	SFY13370	RA patients, TNF-IR			X			
	MSC12665	RA patients, DMARD-IR			X			
	EFC13752	RA patients, DMARD-IR (monotherapy)			X			
	EFC14092	RA patients, MTX-IR or intolerant (monotherapy)			X		X	
	LTS11210	RA patients who completed or transferred from previous sarilumab trials	X		X			

1.2.4 薬物動態／薬力学解析

本モジュールにおける「PK/PD 解析」の PD とは、IL-6 シグナル伝達を介したサリルマブの作用機序に関連するすべての PD バイオマーカー（1.2.3項で概説）並びに重要な臨床的有効性評価項目及び安全性評価項目（Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 で詳述）を表すものとする。

最初に、第Ⅲ相試験の用量選択の裏付けとして、第Ⅱ相用量設定試験（EFC11072 試験パート A）でサリルマブ血清中濃度と重要な有効性及び安全性評価項目との関係を曝露量-反応関係の解析によって評価した。サリルマブ血清中濃度と PD バイオマーカーとの関係を第 I 相試験（PDY14191 試験及び 6R88-RA-1309 試験）で評価した。その後、複数の試験の併合データを用い、曝露量-反応関係解析及び間接反応モデルを用いた PK/PD 解析による包括的解析を実施した結果、後述するサリルマブの用法・用量案の裏付けが得られた。

有効性評価項目には、米国リウマチ学会（ACR）改善スコア（ACR20、ACR50、ACR70）(5)、疾患活動性スコア 28-CRP（DAS28-CRP）(6)、RA 患者の健康評価アンケートを用いた機能障害指数（HAQ-DI）(7)、van der Heijde modified total Sharp スコア（mTSS）(8) 及び clinical disease activity index（CDAI）(9) を用いた。安全性評価項目には、連続変数で示される好中球絶対数（ANC）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び低比重リポ蛋白（LDL）値等並びにカテゴリー変数で示される ANC（1.0 Giga/L 以上又は 1.0 Giga/L 未満）及び ALT（基準値上限（ULN）の 3 倍以上又は 3 倍未満）等の重要な臨床検査値異常を用いた。PD バイオマーカーは、IL-6、総 sIL-6Rα、CRP 及び SAA である。

有効性に関して、プラセボ対照の第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の 2 試験）のデータを使用して評価項目を個別にモデル化して曝露量-反応関係の解析を実施した（POH0455 試験）。これは、有効性の総合解析（Module 2.7.3）と同じ方法論である。サリルマブ単剤投与による第Ⅲ相試験（EFC14092 試験）はプラセボを対照としないサリルマブ 1 用量（200 mg q2w）のみを検討した試験であったので、この曝露量-反応関係の解析には含めなかった。有効性の指標である ACR20、ACR50、ACR70 及び DAS28-CRP については、体重ごとの部分集団解析をさらに実施した。国内臨床試験の EFC14059 試験で観察された日本人患者における曝露量-反応関係を、外国人患者を対象とした体重ごとの部分集団解析での曝露量-反応関係とともに示した。

安全性に関して、DMARDs 併用下のプラセボ対照試験である第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A、1 試験）並びに第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の 2 試験）の併合データを使用して評価項目をモデル化して曝露量-反応関係の解析を実施した（POH0455 試験）。これは、安全性の総合解析（Module 2.7.4）と同じ方法論である。サリルマブ単剤投与により実施した EFC13752 試験及び EFC14092 試験は安全性の総合解析での評価には使用したものの、曝露量-反応関係の解析対象には含めなかった。サリルマブ単独投与時に観察された PK と PD のデータに基づくと、サリルマブ単剤投与時においても好中球数に関する PK/PD の関係はサリルマブと DMARDs を併用した試験の併合データと同様の結果が得られると考えられる。ANC の曝露量-反応関係については、体重ごとの部分集団解析をさらに実施した。国内臨床試験の EFC14059 試験で観察された日本人 RA 患者における曝露量-反応関係を、外国人 RA 患者を対象とした体重ごとの部分集団解析での曝露量-反応関係とともに示した。

バイオマーカーについては、5 試験（EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験、EFC14059 試験及び LTS13618 試験 ）の併合データを使用して目視による評価を実施した。

サリルマブ投薬期間における薬物濃度（POH0428 試験での母集団 PK モデルからのベイズ推定値）と 2 つの評価項目（DAS28-CRP 及び ANC）との関係を明らかにするための間接反応モデルに基づく母集団 PK/PD モデルを構築した（POH0446 試験及び POH0429 試験）。DAS28-CRP の PK/PD 解析（POH0446 試験）では、プラセボ対照試験 3 試験［第Ⅱ相試験 1 試験（EFC11072 試験パート A）並びに第Ⅲ相試験 2 試験（EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験）］のデータを併合した。ANC の PK/PD 解析（POH0429 試験）では、反復投与試験 5 試験［第Ⅰ相試験 1 試験（TDR10805/6R88-RA-0802 試験）、第Ⅱ相試験 1 試験（EFC11072 試験パート A）並びに第Ⅲ相試験 3 試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験及び SFY13370 試験）］のデータを併合した。日本人及び外国人 RA 患者における曝露量-反応関係から、日本人と外国人 RA 患者における ANC 及び DAS28-CRP の PK/PD 関係は同様であると推察された。したがって、間接反応モデルに基づく母集団 PK/PD モデルには国内第Ⅲ相試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）を含めなかった。

1.2.5　用法・用量の選択

海外臨床試験では、ヒト初回投与用量漸増試験（TDU10808/6R88-RA-0703 試験[Module 5.3.3.2-2]）におけるサリルマブの初回用量は 0.6 mg/kg IV であった。この用量は、最大推奨初回投与量（1.3 mg/kg）に対してより高い安全性の確保ができるように選択された。最大推奨初回投与量は、サルを用いた反復投与毒性試験（[Module 2.6.6 の 3.2.2 項]）による無毒性量（40 mg/kg/週）に基づき、FDA ガイダンス(10)でヒト相当量の計算に推奨している変換係数 3.1 を適用し、安全係数 10 を乗じて決定した（40 mg/kg/[3.1×10] = 1.3 mg/kg）。このヒト初回投与試験以降のすべての試験では投与経路を SC とした。

第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A）の用法・用量は、RA 患者を対象にサリルマブの単回又は反復 SC 投与をしたときの PK 及び PD データに基づいて選択した（TDU10809/6R88-RA-0801 試験、TDR10805/6R88-RA-0802 試験及び ACT10804/6R88-RA-0803 試験）。選択した用法・用量は、投与間隔を通じて PD バイオマーカー（CRP、SAA 及びフィブリノゲン）の抑制が可能なものであった。EFC11072 試験パート A の評価には、5 つの異なる用法・用量（サリルマブ 100 mg qw 及び 150 mg qw 並びにサリルマブ 100 mg q2w、150 mg q2w 及び 200 mg q2w）を設定した。

RA 患者におけるサリルマブの用量範囲を EFC11072 試験パート A で適切に評価した。サリルマブ 100 mg q2w は ACR スコア及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量にプラセボとの差はなく、その他の評価項目の解析結果もこの結果と合致しており、無作用量であった。100 mg q2w 以外のすべての用量・用法では、プラセボに対する優越性の明確な傾向を示した。これらのデータに基づいて、2 つの用法・用量（サリルマブ 150 mg q2w 及びサリルマブ 200 mg q2w）を第Ⅲ相試験用に選択した。第Ⅲ相試験の用量選択は、第Ⅱ相試験におけるバイオマーカーの探索的 PK/PD 解析並びに重要な有効性評価項目及び安全性評価項目によって裏付けられた（3.3項）。

海外プラセボ対照第Ⅲ相試験では、DMARDs 併用下でサリルマブ 150 mg q2w 及びサリルマブ 200 mg q2w を投与したとき、RA の徴候及び症状、及び身体機能の改善の評価において、200 mg q2w が一貫して良好な傾向を示した。さらに、X 線スコアで評価した関節の構造的損傷の進行抑制の解析では、サリルマブ 150 mg q2w に対して 200 mg q2w が有意に高いことが示唆された。機能性サリルマブ濃度

データの解析から、200 mg q2w 群にはトラフ値（投与直前値）の機能性サリルマブ濃度が測定可能レベルにあった患者が 150 mg q2w 群より高い割合で存在した。バイオマーカー（CRP、SAA、IL-6 及び sIL-6Rα）の解析から、サリルマブ 150 mg q2w 群の方が 200 mg q2w 群より IL-6 シグナル伝達の抑制のレベルが低かった。したがって、外国人 RA 患者に DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、サリルマブ 150 mg q2w でも RA の徴候及び症状のコントロールは十分である可能性もあるが、投与間隔を通じて IL-6 シグナル伝達がより完全に抑制されるのはサリルマブ 200 mg q2w であることがデータから示唆された。これらの用量反応性の評価結果は、バイオマーカーの PK/PD 解析並びに重要な有効性及び安全性評価項目によっても裏付けられた（3.3項）。安全性データと共に第Ⅲ相試験プログラムの用量選択の根拠となった主要な有効性評価項目の用量反応関係は、[Module 2.7.3 の 4.2 項]に示す。

国内で最初に行われた第 I 相単回 SC 投与試験（TDU13402 試験）では、外国人を対象とした第 I 相試験（単回投与；TDU10808/6R88-RA-0703 試験、TDU10809/6R88-RA-0801 試験及び ACT10804/6R88-RA-0803 試験、反復投与試験；TDR10805/6R88-RA-0802 試験）の安全性及び PK の結果を基に、50 mg を初期用量として設定した。

TDU13402 試験から得られた日本人 RA 患者を対象とした単回 SC 投与後の PK データによると、日本人 RA 患者の体重が外国人に比べて低いことから（3.1.5.1項）、日本人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときのサリルマブ曝露量は外国人の曝露量よりも高くなることが PK モデルから推定された。しかしながら、PK モデルから推定された日本人 RA 患者の 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の曝露量は、最初に実施された海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B）で得られたものの範囲内であった。海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート A 及びパート B）における有効性、安全性及び探索的な PK/PD 解析の結果から、日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）では 2 つの用法・用量（サリルマブ 150 mg q2w 及びサリルマブ 200 mg q2w ）を設定した。

国内のプラセボ対照第Ⅲ相試験（EFC14059 試験）では、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w ともにプラセボに対して ACR 改善率及び DAS28-CRP スコアが統計学的に有意に改善した。一方で、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、Week 12 での SDAI（≤ 3.3）、CDAI（≤ 2.8）及び DAS28-CRP（≤ 2.6）寛解率は 150 mg q2w 群に比べ 200 mg q2w 群の方が高かった。

PD バイオマーカー（CRP 及び SAA レベル）及び有効性評価項目（ACR20、ACR50 及び ACR70 スコア並びに DAS28-CRP）に対する効果が 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の 2 用量で同程度であったことから、日本人 RA 患者においては 150 mg q2w でプラトーに達していることが示された。国内第Ⅲ相試験での PD バイオマーカー（CRP 及び SAA）の解析結果から、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群のいずれにおいても投与期間を通して IL-6 のシグナル伝達がほぼ完全に抑制されていることが示唆された。日本人 RA 患者の 150 mg q2w 群の曝露量は外国人 RA 患者の 200 mg q2w 群と同程度であった。海外臨床試験ではサリルマブ 200 mg を q2w 投与したときの血清中濃度においてすべてのエンドポイントでプラトーに達していた。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。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 スコア及び DAS28-CRP）及び安全性評価項目（ANC）の反応は、日本人 RA 患者と体重が同程度の外国人 RA 患者で同様であった。したがって、日本人 RA 患者と外国人 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。

結論として、日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者における全体的な PK、PD 及び PK/PD 解析は、日本人 RA 患者における推奨用法用量を支持している。

1.2.6 免疫原性の概観及び免疫原性評価

サリルマブを含むすべてのタンパク質性医薬品は ADA を発現させる可能性があるため、すべての臨床試験で免疫原性を評価するための血清試料を採取した。ベースライン来院時、サリルマブ投与中及びサリルマブ最終投与後に ADA 反応を評価した。ADA 陽性を示した第Ⅲ相試験の血清試料については、さらに中和活性の有無について精査した。

免疫原性の評価のために開発したバリデーション済みの方法を[Module 2.7.1 の 2.1.4 項]に示す。第Ⅰ相試験 4 試験（TDU10808/6R88-RA-0703 試験、TDU10809/6R88-RA-0801 試験、TDR10805/6R88-RA-0802 試験及び ACT10804/6R88-RA-0803 試験）を除くすべての試験で、バリデーション済みの抗体価に基づくブリッジングイムノアッセイによってサリルマブに対する ADA を評価した。第Ⅰ相試験 4 試験（TDU10808/6R88-RA-0703 試験、TDU10809/6R88-RA-0801 試験、TDR10805/6R88-RA-0802 試験及び ACT10804/6R88-RA-0803 試験）においては、バリデーションされていない電気化学発光に基づいたブリッジングアッセイを用いて ADA の評価を実施した。初期の第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験とともに第Ⅲ相試験 1 試験（EFC11072 試験パート B）で用いたバリデーション済みの検出法の感度は 0.0635 mg/L であった。しかし、バリデーション中に決定した当初のスクリーニング試験のカットポイントを用いた臨床試験で高い偽陽性率が得られたことから、EFC11072 試験パート B では本試験固有のスクリーニング試験のカットポイントを採用し、再計算した分析感度は未希釈血清中で 0.1163 mg/L となった。EFC11072 試験パート B、EFC13752 試験、EFC14092 試験、PDY14191 試験及び LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法層を除いた第Ⅲ相試験では、EFC10832 試験のベースライン血清試料から決定した DMARDs を併用投与する患者群に固有のスクリーニング試験及び確認試験のカットポイントを用いた。これは、サリルマブを DMARDs と併用投与された患者においては、免疫原性をすべての試験を通して一貫した方法論により評価するためである。EFC10832 試験のベースライン血清試料から決定された DMARDs 併用患者群に固有のカットポイントを用いて再計算した分析感度は、未希釈血清中で約 0.0756 mg/L であった。EFC13752 試験、EFC14092 試験、PDY14191 試験及び LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法層は、サリルマブを単剤投与にて評価する試験であったため、これらの試験に登録された RA 患者は DMARDs を併用していなかった。これらの試験では、DMARDs 併用患者との違いを補正する目的で EFC13752 試験のベースライン血清試料を用いてサリルマブ単剤投与群に固有のカットポイントを決定した。単剤投与の患者群に固有のカットポイントを用いて再計算した分析感度は、未希釈血清中で約 0.0992 mg/L であった。

ADA アッセイで陽性を示した第Ⅲ相試験の血清試料について、バリデーション済みの競合的リガンド結合アッセイを用いて抗サリルマブ中和抗体の有無（陽性又は陰性）を評価した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項]）。モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体の陽性対照を用いたときの分析感度は、それぞれ約 0.150 mg/L 及び 0.257 mg/L であった。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析試験

機能性サリルマブ及び結合型サリルマブ濃度の測定のための個々の生体試料分析試験の概略をModule 2.7.1 に示す。

2.2　第 I 相試験

RA 患者を対象として安全性及び忍容性を評価した初期の第 I 相試験で得られた PK、PD 及び免疫原性データの概略を本項及び付録（表 20 、表 22 、表 23 、表 24 、表 25 、表 26 及び表 27 ）に示す。健康被験者及び RA 患者で測定した機能性サリルマブの主要 PK パラメータを表 10 に示す。詳細な安全性の結果は個々の治験総括報告書に示す。

2.2.1　健康被験者及び関節リウマチ患者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験

健康被験者（TDU11373 試験[Module 5.3.3.1-1]）又は RA 患者（PKM12058 試験[Module 5.3.3.2-5]）を対象に実施した製造工程、細胞株、製剤処方及び濃度が異なるサリルマブ製剤の第 I 相 PK 比較試験の概略は Module 2.7.1 に示す。患者及び RA 患者を対象に PK 及び忍容性を検討した第 I 相試験について本項で述べる。

2.2.1.1　TDU13402 試験（国内試験）

TDU13402 試験（[Module 5.3.3.2-1]）：日本人関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下でサリルマブを皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、日本人 RA 患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブを単回 SC 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、日本人 RA 患者に単回 SC 投与したときのサリルマブの PK を評価することであった。24 名の患者を 3 つのコホート（各 8 名）にランダム化割付けし、各コホートの患者 6 名にサリルマブ 50 mg、100 mg 又は 200 mg を投与し、2 名にプラセボを投与した。Day 1 の投与前、投与後 4 及び 8 時間、及び Day 2、3、4、8、11、15、22、29、43 及び 57 に PK 測定用の採血を実施した。Day 1（投与前）並びに Day 15、29 及び 57 に ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。バリデーション済みのブリッジングイムノアッセイによって血清試料中の ADA の抗体価を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]）。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブのノンコンパートメント PK パラメータ［C_{max}、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積

（AUC_{last}）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）及び $t_{1/2z}$］を検討した。

薬物動態結果：サリルマブ 50 mg 単回 SC 投与後、ほとんどの患者のほとんどの採血時点で血清中機能性サリルマブ濃度は定量下限値未満であった。機能性サリルマブの t_{max} の中央値は全用量において 3 日であった。サリルマブ 200 mg 単回 SC 投与後、機能性サリルマブ濃度は多相性に減少した。機能性サリルマブの $t_{1/2z}$ の平均値は、100 mg で 1.62 日、200 mg で 3.49 日であった。

血清中のサリルマブ平均曝露量は用量を上回る増加を示し、投与量が 50 mg から 200 mg に 4 倍増加すると、機能性サリルマブの C_{max} は 19.2 倍に上昇し、AUC_{last} は 70.4 倍に増加した。100 mg から 200 mg に 2 倍増加すると、機能性サリルマブの C_{max} は 6.9 倍に上昇し、AUC_{last} は 13.3 倍に増加していた。

免疫原性結果：すべての患者において ADA は検出されなかった。

2.2.1.2　TDU10808/6R88-RA-0703 試験（海外試験）

TDU10808/6R88-RA-0703 試験（[Module 5.3.3.2-2]）：関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下でサリルマブを静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験

目的及び方法：本試験はヒト初回投与試験であり、その主要目的は、RA 患者を対象に MTX 併用下でサリルマブを単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、RA 患者に単回 IV 投与したときのサリルマブの PK 及び免疫原性を評価することであった。4 名が 0.6 mg/kg（コホート 1）、2 名が 2.0 mg/kg（コホート 2）の単回 IV 投与を受けた。2.0 mg/kg コホートの患者 2 名中 1 名にグレード 4 の好中球減少症が発現したため（投与後 24 時間に最も顕著であった）、その後のコホート 2 への登録を取りやめ、試験を中止し、SC 投与によってサリルマブの開発を進めることにした。Day 1 の投与前並びに投与後 1、4、8 及び 12 時間、並びに Day 2、3、4、8、15、22、29、36、43、57、73、85、99 及び 113 に PK 測定用の採血を実施した。Day 1（投与前）、Day 29、57 及び 113 に ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。ブリッジングイムノアッセイ（Regeneron SOP PCL2386）により血清試料中の ADA の抗体価を測定した。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブについて、以下のノンコンパートメント PK パラメータを検討した：C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、無限大時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積（AUC）、全身クリアランス（CL）、平均滞留時間（MRT）、IV 投与後の定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）、最終相分布容積（Vz）及び最終相消失半減期（$t_{1/2z}$）。

薬物動態結果：血清中の機能性サリルマブ濃度は非線形性の PK を示した。サリルマブ曝露量は用量比を超える比率で増加し、0.6～2.0 mg/kg の用量範囲（用量比 3.33 倍）で AUC_{last} 中央値は 7.2 倍に増加していた。平均 $t_{1/2z}$ 及び MRT は用量に伴って延長し、CL は用量に伴って低下していた。

免疫原性結果：すべての患者において ADA は検出されなかった。

薬力学結果：CRP 及び SAA の血清中濃度にはばらつきがあった。これらの濃度は、サリルマブ 2 mg/kg 投与を受けた患者 2 名では試験期間を通じて基準範囲内にとどまっていた。0.6 mg/kg 投与を受けた患

者 1 名では CRP 値が低下し、2 mg/kg 投与を受けた患者 2 名では CRP 値が上昇しており、そのうち 1 名は SAA の上昇も示した。CRP 値は Day 29 に正常レベルに回復し、SAA は Day 113 に正常レベルに回復していた。

2.2.1.3 TDU10809/6R88-RA-0801 試験（海外試験）

TDU10809/6R88-RA-0801 試験（[Module 5.3.3.2-3]）：関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下でサリルマブを皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、RA 患者を対象に MTX 併用下でサリルマブを単回 SC 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、単回 SC 投与したときのサリルマブの PK 及び免疫原性を評価することであった。探索的な PD 検討として、高感度 CRP アッセイによる CRP 値のベースラインからの変化量及び変化率を評価することであった。15 名の患者を登録し、プラセボ（3 名）又はサリルマブ（50 mg、100 mg 及び 200 mg を各 4 名）を SC 投与した。Day 1 の投与前及び投与後 8 時間並びに Day 3、4、8、11、15、22、29、43、57、85 及び 113 に PK 測定用の採血を実施した。Day 1 の投与前並びに Day 3、29、57 及び 113 に ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。ブリッジングイムノアッセイ（Regeneron SOP PCL2386）により血清試料中の ADA 抗体価を測定した。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブのノンコンパートメント PK パラメータ（C_{max}、t_{max} 及び AUC_{last}）を検討した。

薬物動態結果：非線形性の PK が認められた。サリルマブの用量が 4 倍に増加（50～200 mg）したとき、C_{max} は 9.4 倍に上昇し、AUC_{last} は 38 倍に増加していた。

免疫原性結果：4 名の患者に ADA が検出された（それ以外に 1 名がベースライン時に陽性であったがベースライン後に抗体価の上昇を示さなかった）が、サリルマブの PK には影響を与えていなかった。

薬力学結果：サリルマブを SC 投与したとき、CRP 値は 100 mg では Day 3 まで、50 mg 及び 200 mg では Day 8 まで用量依存的な低下傾向が認められたが、Day 29 にはベースラインに回復していた。同様に、ESR は 100 mg 及び 200 mg では Day 8 まで、50 mg では Day 15 まで用量依存的な低下傾向を示したが、Day 29 にはほぼベースラインに回復していた。フィブリノゲンは 50 mg では Day 4 まで、100 mg 及び 200 mg では Day 8 までフィブリノゲン濃度の用量依存的な低下が認められたが、Day 22 にはベースラインに回復していた。血清中アミロイド A 濃度は 100 mg 及び 200 mg では Day 4 まで、50 mg（低下幅が最大）では Day 8 まで低下していた。すべてのサリルマブ投与群で IL-6 濃度の一過性の上昇が観察され、サリルマブによる IL-6Rα 阻害と符合していた。

2.2.1.4　TDR10805/6R88-RA-0802 試験（海外試験）

TDR10805/6R88-RA-0802 試験（[Module 5.3.3.2-4]）：関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下でサリルマブを皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討するための多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、RA 患者を対象に MTX 併用下でサリルマブを反復 SC 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。この試験の副次目的は、反復 SC 投与したサリルマブの PK 及び免疫原性を評価することであった。60 名の患者を 6 コホート（10 名/コホート）に分け、各コホートともサリルマブ又はプラセボに 4：1 の比でランダム化割付けした（サリルマブ 8 名、プラセボ 2 名）。患者にサリルマブ SC（50 mg qw、100 mg q2w、150 mg q2w、100 mg qw、200 mg q2w、150 mg qw）又はプラセボを投与した。qw は Day 1、8、15、22 及び 29 に投与し、q2w は Day 1、15 及び 29 に投与した。Day 1（投与前）並びに Day 8、15、22、29、36、43、50、57、64 及び 71 に PK 測定用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。ブリッジングイムノアッセイ（Regeneron SOP PCL2386）により血清試料中の ADA の抗体価を測定した。

薬物動態結果：すべての投与群で機能性サリルマブの平均 C_{max} は Day 36（サリルマブの最終投与後 7 日）に観察された。機能性サリルマブの平均濃度は 100 mg qw 群と 200 mg q2w 群で同程度であった。機能性サリルマブ濃度は、低濃度での標的分子を介したクリアランス（target mediated clearance）による非線形性の薬物動態から予想されたように、用量及び投与頻度に伴って用量に比例せずに上昇していた。

免疫原性結果：47 名中 13 名の患者に ADA が検出されたが、1 名を除けばサリルマブの PK には影響を与えなかった。

薬力学結果：プラセボ投与群と比較して、サリルマブ投与群では IL-6 濃度が上昇し、CRP 値、フィブリノゲン濃度、SAA 濃度及び ESR が低下していた。これらの変化は、サリルマブの用量及び投与頻度に関連していた。

2.2.2　内因性要因を検討した試験

日本人 RA 患者におけるサリルマブの PK を検討した（2.2.1.1項）。本試験で算出された主要な PK パラメータを表 22 に、詳細な検討を3.1.5項に示す。サリルマブの PK に対する内因性要因を具体的に評価したのは人種による影響を検討した日本人を対象とした試験のみである。しかし、第 I 相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合データの母集団PK解析によってサリルマブのPKに対する複数の患者背景因子の影響を評価した（2.5項）。

2.2.3 外因性要因を検討した試験及びサリルマブの他剤への影響を評価した試験

2.2.3.1 他剤がサリルマブの薬物動態に及ぼす影響

サリルマブの PK に対する外因性要因の影響を評価することを目的とした試験は実施していない。母集団 PK 解析によってサリルマブの PK に対する生物学的製剤の使用歴及び MTX 併用の有無の影響を評価した（2.5項）。

2.2.3.2 サリルマブが他剤の薬物動態に及ぼす影響

2.2.3.2.1 INT12684 試験（海外試験）

INT12684 試験（[Module 5.3.3.4-1]）：シンバスタチン 40 mg 単回経口投与の薬物動態に対するサリルマブ 200 mg の単回皮下投与の影響を評価する多施設共同、非盲検、2 投与方法、single sequence 臨床試験

目的及び方法：この試験のパート A の主要目的は、RA 患者を対象に、シンバスタチンの PK に対するサリルマブ 200 mg 単回 SC 投与の影響を評価することであった。副次目的は、単回投与したサリルマブの安全性を評価することであった。パート A 終了後、患者は非盲検下でサリルマブの投与を継続する継続投与試験（パート B）に任意で参加できるものとした。ここではパート A についてのみ述べる（パート B は長期安全性が主目的の試験のため、ここでの評価には該当しない）。19 名の RA 患者に Period 1 の Day 1 にシンバスタチン 40 mg を経口投与した。Period 2 には、Day 1 にサリルマブ 200 mg を単回 SC 投与した後、Day 8 にシンバスタチン 40 mg を食後に経口投与した。Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 8 の投与前並びに投与後 0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 及び 24.0 時間にシンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK 測定用の採血を実施した。Period 2 の Day 1（投与前）並びに Day 7、9、15 及び 58（投与後）にサリルマブの PK 測定用の採血を実施した。Period 2 の Day 1（投与前）並びに Day 15 及び 58 に ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法によりシンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度を測定した（Covance 試験番号 2100 823）。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項]）。バリデーション済みのブリッジングイムノアッセイにより血清試料中の ADA の抗体価を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]）。バリデーション済みの方法によって総 sIL-6Rα 濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.3.3 項]）。シンバスタチン及びシンバスタチン酸のノンコンパートメント PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC 及び $t_{1/2z}$）を算出した。シンバスタチン及びシンバスタチン酸の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC の幾何平均比（シンバスタチン+サリルマブ／シンバスタチン単剤）とそれらの 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬物動態結果：RA 患者へのサリルマブ 200 mg 単回 SC 投与とシンバスタチン 40 mg の単回経口投与によってシンバスタチン（45%減少）及びシンバスタチン酸（36%減少）の曝露量が減少した（表 3）。これは、RA 患者において IL-6 を介した炎症刺激により CYP 発現の下方制御を受けていたのが、IL-6Rα 阻害薬によって打ち消されるという既知の機序と符合していた（3.1.6項）。

薬力学結果：サリルマブ単回 SC 投与後に IL-6 及び総 sIL-6Rα 濃度の上昇並びに CRP 値の低下が観察された。

免疫原性結果：19 名中 1 名の患者に ADA が検出された。ADA 陽性患者では血清中の機能性サリルマブ濃度が低下していた。

表 3 - シンバスタチン単剤投与に対するサリルマブとの併用投与時のシンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK パラメータの比の点推定値と 90%信頼区間（INT12684 試験）

Analyte	Parameter	N	Estimate	90% CI
Simvastatin	C_{max}	17	0.541	(0.422 to 0.694)
	AUC_{last}	17	0.540	(0.465 to 0.628)
	AUC	17	0.547	(0.472 to 0.633)
Simvastatin acid	C_{max}	17	0.641	(0.555 to 0.741)
	AUC_{last}	17	0.628	(0.536 to 0.737)
	AUC	17	0.641	(0.541 to 0.758)

AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the concentration versus time curve calculated using the trapezoidal method from time 0 to the real time t_{last}; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration observed; t_{last}: time corresponding to the last observed concentration above the limit of quantification

2.2.4 患者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験

2.2.4.1 PDY14191 試験（国内試験）

PDY14191 試験（[Module 5.3.4.2-1]）：日本人関節リウマチ患者を対象に IL-6 受容体阻害薬サリルマブ又はトシリズマブを単剤投与したときの安全性を検討する非盲検、ランダム化、並行群間単回皮下投与試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、日本人 RA 患者を対象に、サリルマブ又はトシリズマブを単剤投与にて単回 SC 投与したときの Day 15 までの安全性及び忍容性（臨床検査値異常を含む）を評価することであった。副次目的は、Day 29 及び Day 43 における臨床検査値異常を評価することと、サリルマブの PK を評価することであった。RA 患者 30 名をサリルマブ 150 mg 群とトシリズマブ 162 mg 群に 1：1 の比率でランダム化した。Day 1（投与前）及び Days 2、3、4、5、6、8、11、15、22、29 及び 43 に PK 測定用の採血を実施した。Day 1（投与前）及び Days 15、29 及び 43 に ADA 用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。バリデーション済みのブリッジングイムノアッセイにより血清試料中の ADA の抗体価を測定した (2.7.1 [Section 2.1.4.1])。機能性サリルマブのノンコンパートメント PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、CL/F、V_{ss}/F 及び $t_{1/2z}$)を算出した。

薬物動態結果：日本人 RA 患者にサリルマブ 150 mg を単回 SC 投与したとき、線形性と非線形性を合わせ持つ標的分子を介した消失経路からなる PK を示し、$t_{1/2z}$ は 2.34 日（平均値）、t_{max} は 4 日（中央値）であった。

免疫原性結果：サリルマブ投与を受けた 15 名中 2 名の患者に ADA が検出されたが、PK、PD 又は安全性には影響を与えなかった。トシリズマブに対する抗体の評価は実施していない。

薬力学結果:日本人 RA 患者にサリルマブ 150 mg 又はトシリズマブ 162 mg を単回 SC 投与したとき、サリルマブ群とトシリズマブ群で同様の PD プロファイルを示し、CRP 値、IL-6 及び sIL-6Rα 濃度に対する影響は同様であった。

2.2.4.2 ACT10804/6R88-RA-0803 試験（海外試験）

ACT10804/6R88-RA-0803 試験（[Module 5.3.4.2.-2]）：関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下でサリルマブを単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を評価する単回投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、RA 患者を対象に MTX 併用下でサリルマブを単回 SC 投与したときの PD 作用をプラセボと比較評価することであった。この試験の副次目的は、サリルマブの安全性及び忍容性を評価することであった。32 名の患者をプラセボの単回 SC 投与もしくはサリルマブ 50 mg、100 mg 又は 200 mg の単回 SC 投与に 1：1：1：1 の比でランダム化割付けした。Day 1（投与前）並びに Day 4、8、12、15、22、29、36 及び 43（投与後）に PK 測定用の採血を実施した。Day 1（投与前）並びに Day 4、29 及び 43 に ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの方法により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。ブリッジングイムノアッセイ（Regeneron SOP PCL2386）により血清試料中の ADA の抗体価を測定した。機能性サリルマブのノンコンパートメント PK パラメータ（C_{max}、t_{max} 及び AUC_{last}）を算出した。

薬物動態結果:機能性サリルマブについて非線形性の PK が観察された。用量比を超える比率の C_{max} の上昇及び AUC_{all} の増加が観察された。サリルマブの用量が 4.0 倍に増加したとき、C_{max} は 25.0 倍に上昇し、AUC_{all} は 57.0 倍に増加していた。

免疫原性結果：7 名の患者に ADA 陽性試料が 1 つ以上あったが、ADA に関連しない高いバックグラウンドシグナルが疑われた。限定されたバリデーションされていない ADA ブリッジングアッセイにより得られた結果は決定的とはいえない。ADA 抗体価と血清中のサリルマブ濃度との相関は認められなかった。

薬力学結果：サリルマブ単回 SC 投与後、CRP 値、SAA 濃度、IL-6 濃度及び ESR に用量依存性の変化が観察された。サリルマブ用量の増加に伴って CRP 値、SAA 濃度及び ESR が低下するとともに IL-6 濃度が上昇していた。

2.2.4.3　6R88-RA-1309 試験（海外試験）

6R88-RA-1309 試験（[Module 5.3.4.2-3]）：一定用量のメトトレキサート投与を受けている関節リウマチ患者を対象にIL-6受容体阻害薬のサリルマブ又はトシリズマブを投与したときの薬力学パラメータを評価する多施設共同、非盲検、ランダム化、単回投与試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、一定用量の MTX 投与を受けている RA 患者を対象に、サリルマブ単回 SC 投与、又はトシリズマブ単回 IV 投与したときの PD（ANC 並びに CRP、IL-6 及び総 sIL-6Rα 濃度）を評価することであった。この試験の副次目的は、サリルマブの単回 SC 投与後の PK、安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであった。101 名の患者をサリルマブ 150 mg 又は 200 mg 単回 SC 投与もしくはトシリズマブ 4 又は 8 mg/kg 単回 IV 投与に 1:1:1:1 の比率でランダム化した。Day 1 の投与前並びに投与後 1、4 及び 8 時間と Day 2、3、4、5、6、7、9、11、13、15、19、22、29 及び 43（投与後）に PK 及び PD 測定用の採血を実施した。Day 1（投与前）並びに Day 7、15、29 及び 43 に ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項]）。バリデーション済みのブリッジングイムノアッセイによりサリルマブ投与を受けた患者の血清試料中の ADA の抗体価を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]）。機能性サリルマブのノンコンパートメント PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC、$t_{1/2z}$、CL 又は CL/F 及び V_{ss} 又は V_{ss}/F）を算出した。バリデーション済みの方法によって総 sIL-6Rα 濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.3.3 項]）。

薬物動態結果：サリルマブ 150 mg 又は 200 mg を SC 投与したとき、機能性サリルマブ濃度は 3～4 日後に最高濃度に達した。サリルマブの用量を 150 mg から 200 mg へ 1.33 倍増量したとき、C_{max} 及び AUC_{last} は 1.6 倍に増加していた。

免疫原性結果：52 名中 9 名の患者に ADA が検出されたが、PK、PD 又は安全性には影響を与えなかった。トシリズマブに対する抗体の評価は実施していない。

薬力学結果：低用量及び高用量のサリルマブ SC 投与又はトシリズマブ IV 投与により、速やかに ANC 及び CRP 値が低下し、IL-6 及び総 sIL-6Rα 濃度が上昇した。作用の発現は同時期（1 週目）であった。CRP 値は投与開始後 4 日には正常レベルに回復していた。ANC 及び CRP 値の nadir（最低値）及び nadir 到達時間並びに IL-6 ピーク濃度及び IL-6 ピーク濃度到達時間はすべての投与群で同程度であった。トシリズマブ投与と比較してサリルマブ投与では総 sIL-6Rα ピーク濃度が低く、総 sIL-6Rα ピーク濃度到達時間が早かった。

2.3　第Ⅱ相試験

RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験の PK、PD 及び免疫原性結果について本項で概説する。有効性の結果は[Module 2.7.3 の 2.2.1 項]に示し、安全性の結果は個々の治験総括報告書に示す。

2.3.1　EFC11072 試験パート A（海外試験）

EFC11072 試験パート A（[Module 5.3.5.1-2]）：メトトレキサートが効果不十分な活動性関節リウマチ患者に MTX を併用してサリルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討する operationally

seamless design のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、2 部構成、用量反応性／検証試験

目的及び方法：EFC11072 試験は 2 部構成であった。パート A は、MTX の効果が不十分であった RA 患者を対象としてサリルマブとプラセボの有効性及び安全性を比較するためのサリルマブ［5 つの用法・用量（active dose regimens）］及びプラセボの 6 つの投与群（いずれも MTX を併用）を設けた 12 週間の第Ⅱ相試験であった。パート B（第Ⅲ相試験）の概略は2.4.3項に示す。

Week 0、2、4、8 及び 12 の投与前に PK 測定用の採血を実施した。Week 2 を除く各時点で投与前に ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。バリデーション済みのブリッジングイムノアッセイにより血清試料中の ADA の抗体価を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]）。Week 0、2、4、8 及び 12 に IL-6 及び総 sIL-6Rα の測定用の採血を実施した。IL-6 の血清中濃度を、受診時ごとに投与群別に記述統計量を用いて集計した。バリデーション済みの ELISA により血清中の遊離型 sIL-6Rα 及び総 sIL-6Rα の濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.3.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.3.2 項]）。

薬物動態結果： MTX 併用下、サリルマブの投与を受けた患者の Week 12 の機能性サリルマブの平均（SD）トラフ血清中濃度は、サリルマブ 100 mg q2w 群では 0.250（0.949）mg/L、サリルマブ 150 mg q2w 群では 4.52（5.29）mg/L、サリルマブ 100 mg qw 群では 17.0（11.3）mg/L、サリルマブ 200 mg q2w 群では 14.1（12.2）mg/L、サリルマブ 150 mg qw 群では 38.3（20.3）mg/L であった。

免疫原性結果：低用量のサリルマブ投与群の方が ADA の発現率が高かった。ADA 陽性患者では機能性サリルマブの平均血清中濃度が低かった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。

薬力学結果：遊離型 sIL-6Rα 及び CRP の血清中濃度は全般的に Week 2 まで用量依存的に著しく低下していた。IL-6 及び総 sIL-6Rα の血清中濃度は全般的に用量依存的に著しく上昇していた。

2.4　第Ⅲ相試験

RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験の PK、PD 及び免疫原性結果について本項で概説する。RA 患者にサリルマブをプレフィルドシリンジで投与した場合とオートインジェクターで投与した場合の PK を比較した第Ⅲ相試験（MSC12665 試験[Module 5.3.5.2-4]）の概略を[Module 2.7.1 の 2.2.3 項]に示す。有効性結果の詳細は[Module 2.7.3 の 2 項]に示し、安全性結果は個々の治験総括報告書に示す。ADA の発現率と発現率が曝露量に及ぼす影響の総括を4.1項に示す。

2.4.1　EFC14059 試験（国内試験）

EFC14059 試験（24 週時解析[Module 5.3.5.1-1]、最終解析[Module 5.3.5.1-1a]）：メトトレキサートが効果不十分な中等度から重度の日本人活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート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

目的及び方法：この試験は 4 群、ランダム化、52 週間、並行群間、24 週間プラセボ対照試験であった。主要目的は、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 q2w 及び 200 mg q2w を投与したとき、Week 24 における RA の徴候及び症状が軽減することを示すことであった。RA 患者 240 名は、生物学的製剤使用歴の有無及び体重（55 kg 未満、55 kg 以上）を層別因子として、2：2：1：1 の割合で 4 群（サリルマブ 200 mg q2w 群、サリルマブ 150 mg q2w 群、Week 24 にサリルマブ 200 mg q2w に切り替わるプラセボ群、Week 24 にサリルマブ 150 mg q2w に切り替わるプラセボ群）のいずれかに動的割付けした。

ベースライン及び Week 2、4、12、24 及び 52 に PK 測定用及び ADA アッセイ用、Week 16 及び 20 に PK 測定用の採血を実施した。バリデーション済みの測定方法により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した ([Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項])。バリデーション済みの電気化学発光法を用いたイムノアッセイにより ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の状態（陽性又は陰性）を測定した([Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び [Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項])。

薬物動態結果：サリルマブ q2w 反復 SC 投与後、規定の採血時点において測定された機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、Week 20 から次の採血時点である Week 24 の間に定常状態に達し、初回投与に比べて約 4 倍の濃度上昇がみられた。機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は 150 mg q2w（平均 ± SD：16.1 ± 10.6 mg/L）から 200 mg q2w（平均 ± SD：30.5 ± 16.9 mg/L）の間で用量比を超える比率で上昇していた。

免疫原性結果：サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の ADA 発現率はそれぞれ 6.2%及び 7.5%であった。サリルマブ 150 mg q2w 群には抗サリルマブ中和抗体の発現は認められず、200 mg q2w 群の 1 名（1.3%）のみに認められた。持続性 ADA 発現率はそれぞれ 2.5%及び 3.8%であった。

24 週までのデータでは、プラセボ群の ADA 発現率は 2.5%で、抗サリルマブ中和抗体の発現は認められなかった。持続性 ADA 発現率は 1.2%であった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。

2.4.2　LTS13618 試験（国内試験）

LTS13618 試験（24 週時解析[Module 5.3.5.2-1]、最終解析[Module 5.3.5.2-1a]）：日本人の活動性関節リウマチ患者を対象として、メトトレキサート以外の疾患修飾性リウマチ薬（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

目的及び方法：この試験はランダム化、二重盲検、多施設共同試験で、日本人 RA 患者を対象に 52 週間にわたり、サリルマブを MTX 以外の DMARDs 併用下で投与したとき、又はサリルマブの単剤投与を行ったときの長期的安全性を確認することであった。本試験は以下の 2 つの層から成る；

1. 併用療法層：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 RA 患者 30 名を、体重（55 kg 以上、55 kg 未満）を層別因子とし 1：1 の割合で 2 投与群（サリルマブ 150 mg q2w、サリルマブ 200 mg q2w）のいずれかに割り付けた。各投与群とも現行の MTX 以外の DMARDs 基礎療法に追加してサリルマブを投与した。

2. 単剤療法層：MTX に不耐性であるか、あるいは MTX が不適切であるか、あるいは MTX の効果が不十分であった RA 患者（他の DMARDs やヤヌスキナーゼ阻害薬の投与の有無にかかわらず）61 名を、体重（55 kg 以上、55 kg 未満）を層別因子とし 1：1 の割合で 2 投与群（サリルマブ 150 mg q2w、サリルマブ 200 mg q2w）に割り付けた。各投与群ともサリルマブの単剤療法を行った。

ベースライン及び Week 2、4、12、24 及び 52 に PK 測定用及び ADA アッセイ用、Week 16 及び 20 に PK 測定用の採血を実施した。バリデーション済みの測定方法により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した ([Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項])。バリデーション済みの電気化学発光法により ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の状態（陽性又は陰性）を測定した([Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項])。

薬物動態結果：サリルマブ q2w 反復 SC 投与後、規定の採血時点において測定された機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、Week 12 から Week 24 の間に定常状態に達し、初回投与に比べて約 3~5 倍の濃度であった。機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は 150 mg q2w（平均 ± SD：併用療法層 25.4 ± 12.6 mg/L 及び単剤療法層 20.9 ± 22.0 mg/L）から 200 mg q2w（平均 ± SD：併用療法層 63.2 ± 39.3 mg/L 及び単剤療法層 39.7 ± 25.3 mg/L）の間で用量比を超える比率で上昇していた。

免疫原性結果：併用療法層では ADA 陽性の患者は認められなかった。単剤療法層では、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の ADA 発現率はそれぞれ 16.7%及び 6.5%であった。抗サリルマブ中和抗体もしくは持続性 ADA 反応が認められた患者はいなかった。免疫原性の総括は 4.1項を参照のこと。

2.4.3 EFC11072 試験パート B（海外試験）

EFC11072 試験 パート B（[Module 5.3.5.1-3]）：メトトレキサートが効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象にMTX を併用して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 operationally seamless design のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、2 部構成、用量反応性／検証試験

目的及び方法：この試験は、MTX 併用下でサリルマブを投与したときの安全性及び有効性を評価する operationally seamless design の 52 週間試験である。シームレスデザイン（seamless design）を採用したため、パート A が終了する前にパート B のコホート 1 への患者のランダム化割付けを開始した（2.3.1 項）。パート B のコホート 1 は、サリルマブ（5 つの用法・用量）又はプラセボの 6 つの投与群からなる。第Ⅲ相の用量選択後、患者をパート B のコホート 2 の 3 つの投与群（サリルマブの 2 つの用法・用量のうち 1 つ又はプラセボ）に登録した。効果が認められなかった患者には、Week 16 以降に非盲検下で最高用量のサリルマブ（200 mg q2w）による救済治療が行えるものとした。

Week 0、2、4、12、24 及び 52 の投与前に PK 及び ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項]）。バリデーション済みのイムノアッセイにより血清中の

ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の状態（陽性又は陰性）を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項]）。

Week 0、2、4、8、12、16、20、24、28、36、44 及び 52 に血清中の IL-6 の測定用の採血を実施した。Week 0、2、4、12、24 及び 52 に総 sIL-6Rα の血清中濃度測定用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により血清中の総 sIL-6Rα 濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.3.3 項]）。

薬物動態結果：サリルマブの q2w 反復 SC 投与後、規定の採血時点において測定された機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、Week 12（200 mg q2w）と次の採血時点の Week 24（150 mg q2w）の間に定常状態に達し、初回投与に比べて約 3～4 倍の濃度上昇がみられた。機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、150 mg q2w（平均 ± SD：7.49 ± 9.57 mg/L）から 200 mg q2w（平均 ± SD：18.4 ± 16.1 mg/L）の間で用量比を超える比率で上昇していた。

免疫原性結果：サリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群及びプラセボ群の ADA 発現率はそれぞれ 19.8%、14.6%及び 4.2%であり、抗サリルマブ中和抗体の発現率は 3.5%、2.4%及び 0.2%であった。持続性 ADA 発現率はそれぞれ 7.9%、6.1%及び 2.3%、持続性 ADA 発現例における抗サリルマブ中和抗体の発現率は 2.3%、1.9%及び 0.2%であった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。

薬力学結果：

IL-6：サリルマブの q2w 反復 SC 投与後、IL-6 の平均血清中濃度は急速に上昇し、150 mg q2w 群では Week 4、200 mg q2w 群では Week 2 にピーク濃度に達し、その後 52 週間の投与期間を通じて徐々に低下していた。

総 sIL-6Rα：サリルマブの q2w 反復 SC 投与後、総 sIL-6Rα の平均血清中濃度は Week 2 まで用量依存的に急速に上昇し、150 mg q2w 群及び 200 mg qw 群ともに Week 24 に定常状態に達していた。

CRP：サリルマブの q2w 反復 SC 投与後、CRP 値の用量依存的な低下が Week 2 から観察された。CRP 値は Week 24 に定常状態に達し、投与終了時まで定常状態を維持していた。

2.4.4　EFC10832 試験（海外試験）

EFC10832 試験（[Module 5.3.5.1-4: EFC10832]）：TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった関節リウマチ患者を対象に非生物学的 DMARDs 併用下でサリルマブ（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）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、並行群間、プラセボ対照、第Ⅲ相試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった RA 患者を対象に、非生物学的 DMARDs 併用下でサリルマブを投与したときの RA の徴候及び症状の軽減並びに身体機能の改善に有効であることを実証することであった。RA 患者を地域及び過去に使用した TNF-α 阻害薬の数によって層別化した。546 名の患者をサリルマブ 150 mg q2w SC 投与、サリルマブ 200 mg q2w SC 投与又はプラセボ q2w SC 投与（いずれも DMARDs 基礎療法に追加）に 1：1：1 の比でランダム化割付けした。

Week 0、2、4、12 及び 24 の投与前に PK 及び ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項]）。バリ

デーション済みのイムノアッセイにより血清試料中の ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の状態（陽性又は陰性）を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項]）。

薬物動態結果：サリルマブの q2w 反復 SC 投与後、規定の採血時点において測定された機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、Week 12 と次のサンプリング時点の Week 24 の間に定常状態に達し、約 4 倍の蓄積がみられた。機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、150 mg q2w（平均 ± SD：6.97 ± 8.98 mg/L）から 200 mg q2w（平均 ± SD：19.3 ± 16.7 mg/L）の間で用量比を超える比率で上昇していた。

免疫原性結果：サリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群及びプラセボ群の ADA 発現率はそれぞれ 18.3%、12.1%及び 1.7%であり、抗サリルマブ中和抗体の発現率は 2.8%、1.1%及び 0.0%であった。持続性 ADA の発現率はそれぞれ 6.1%、4.9%及び 1.1%、持続性 ADA 発現例における抗サリルマブ中和抗体の発現率は 2.2%、1.1%及び 0%であった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。

2.4.5　SFY13370 試験（海外試験）

SFY13370 試験（[Module 5.3.5.1-6: SFY13370]）：TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった関節リウマチ患者を対象にサリルマブ及びトシリズマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、ダブルダミー試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった RA 患者を対象に、サリルマブ及びトシリズマブの安全性を評価することであった。202 名の患者をサリルマブ 150 mg q2w SC 投与、サリルマブ 200 mg q2w SC 投与又はトシリズマブ（開始用量 4 mg/kg から必要に応じて 8 mg/kg に増量）4 週ごと IV 投与に 1：1：2 の比率でランダム化割付けした。投与期間は 24 週間であった。地域及びスクリーニング時の ANC による層別ランダム化を行った。

Week 0、2、4、12 及び 24 の投与前に PK 及び ADA の抗体価測定用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項]）。バリデーション済みのイムノアッセイにより血清中の ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の状態（陽性又は陰性）を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項]）。

薬物動態結果：サリルマブの反復 SC 投与後、規定の採血時点において測定された機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、Week 12（200 mg q2w）と次のサンプリング時点の Week 24（150 mg q2w）の間に定常状態に達し、約 4 倍の蓄積がみられた。トラフ血清中濃度は、150 mg q2w（平均 ± SD：11.3 ± 12.6 mg/L）から 200 mg q2w（平均 ± SD：26.9 ± 25.1 mg/L）の間で用量比を超える比率で上昇していた。

免疫原性結果：サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の ADA 発現率はそれぞれ 31.9%及び 17.6%であり、抗サリルマブ中和抗体の発現率は 0%及び 2.0%であった。持続性 ADA の発現率はそれぞれ 8.5%及び 7.8%、持続性 ADA 発現例における抗サリルマブ中和抗体の発現率は 0%及び 2.0%であった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。この試験でトシリズマブに対する抗体の測定は実施していない。

2.4.6 EFC13752 試験（海外試験）

EFC13752 試験（[Module 5.3.5.2-3: EFC13752]）：活動性関節リウマチ患者を対象に単剤療法としてサリルマブを投与したときの免疫原性及び安全性を評価する非盲検、ランダム化、並行群間試験

目的及び方法：この試験の主要目的は、RA 患者にベースラインから Week 24 までサリルマブを単剤投与したときの安全性及び免疫原性を評価することであった。132 名の患者を地域及び生物学的 DMARDs の使用歴（有／無）によって層別化し、サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w SC 投与に 1：1 の比率でランダム化割付けした。試験を完了した患者は長期継続投与試験でサリルマブの継続投与が任意で受けられるものとした。

Week 0、2、4、12 及び 24 の投与前に PK 測定用及び ADA アッセイ用、Week 16 及び 20 の投与前に PK 測定用の採血を実施した。バリデーション済みのアッセイにより機能性サリルマブの血清中濃度を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項]）。バリデーション済みの電気化学発光法により血清中の ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の状態（陽性又は陰性）を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項]）。

薬物動態結果：サリルマブの反復 SC 投与後、規定の採血時点において測定されたサリルマブのトラフ血清中濃度は、Week 12 と次のサンプリング時点の Week 16 の間に定常状態に達し、約 4～5 倍の蓄積がみられた。サリルマブのトラフ血清中濃度は、150 mg q2w（平均 ± SD：7.35 ± 8.03 mg/L）から 200 mg q2w（平均 ± SD：17.2 ± 15.9 mg/L）の間で用量比を超える比率で上昇していた。

免疫原性結果:サリルマブ 150mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の ADA 発現率はそれぞれ 24.6%及び 18.2%であり、抗サリルマブ中和抗体の発現率は 10.8%及び 3.0%であった。持続性 ADA 発現率はそれぞれ 12.3%及び 6.1%、持続性 ADA 発現例における抗サリルマブ中和抗体の発現率は 10.8%及び 3.0%であった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。

2.4.7 EFC14092 試験（海外試験）

EFC14092 試験（[Module 5.3.5.1-5: EFC14092]）：関節リウマチ患者を対象にサリルマブ単剤投与又はアダリムマブ単剤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、並行群間試験

目的及び方法:この試験の主要目的は、MTX に不耐性であるか、あるいは MTX が不適切であるか、あるいは MTX の効果が不十分であった活動性 RA 患者を対象に、DAS28-ESR によって評価される Week 24 における RA の徴候及び症状に関して、アダリムマブ単剤投与よりもサリルマブ単剤投与が優れていることを検証することであった。RA 患者 369 名は、24 週間の二重盲検期には 1：1 の割合で 2 群（サリルマブ 200 mg q2w 、アダリムマブ 40 mg q2w）のいずれかに割り付けられ、その後の非盲検期にはサリルマブ単剤投与へ移行した。

24 週間の二重盲検期（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日まで）には、ベースライン及び Week 2、4、12 及び 24 の投与前に PK 測定用及び ADA アッセイ用、Week 16 及び 20 の投与前に PK 測定用の採血を実施した。バリデーション済みの測定方法により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した([Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項])。バリデーション済みの電気化学発光法により Week 0、12 及び 24 に採取した血清

試料の ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の有無（陽性又は陰性）を測定した([Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項])。Week 12 に ADA が陽性だった患者又は Week 12 までに過敏症の有害事象を認めた患者においては Week 2 及び 4 に採取した ADA 試料も測定した。

薬物動態結果：サリルマブ 200 mg q2w 反復 SC 投与後、規定の採血時点において測定された機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は、Week 12 から次の血液採取時点の Week 16 の間に定常状態に達し、約 4 倍の蓄積がみられた。機能性サリルマブのトラフ血清中濃度は 24.2 ± 17.6 mg/L（平均 ± SD）であった。

免疫原性結果：サリルマブ 200 mg q2w 群の ADA 発現率は 7.1%であり、抗サリルマブ中和抗体を発現した患者はいなかった。持続性 ADA 発現率は 2.7%であった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。

2.4.8 LTS11210 試験（海外試験）

LTS11210 試験（[Module 5.3.5.2-2: LTS11210]）：活動性関節リウマチ（RA）患者を対象にサリルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、非比較、継続投与試験

目的及び方法：この試験の説明は[Module 2.7.3 の 2.2.3.1 項]に示す。

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに、Week 0、4（PK 測定用のみ）及び 12 とその後 12 週ごとに Week 96 まで、その後 24 週ごとに Week 240 まで、DMARDs 併用下のサリルマブ投与群の患者の PK 測定用及び ADA アッセイ、Week 48 までサリルマブ単剤投与群の患者の PK 測定用及び ADA アッセイ用の採血を実施した。バリデーション済みの ELISA により機能性サリルマブの血清中濃度を測定した([Module 2.7.1 の 2.1.1.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.1.1.2 項])。試験の初期パートにおいて、バリデーション済みの ELISA により結合型サリルマブの血清中濃度を測定した([Module 2.7.1 の 2.1.2.1 項])。バリデーション済みのイムノアッセイにより血清中の ADA の抗体価及び抗サリルマブ中和抗体の有無（陽性又は陰性）を測定した（[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]及び [Module 2.7.1 の 2.1.4.2 項]））。

薬物動態結果：サリルマブ反復投与後、サリルマブ単剤投与群及び DMARDs 併用下サリルマブ投与群のサリルマブの平均トラフ血清中濃度は Week 0 から Week 12 の間は上昇し、DMARDs 併用下サリルマブ投与群では Week 12 から Week 48 の間は安定していた。サリルマブ単剤投与群の Week 24 以降は入手可能なデータがかなり限られていたため、結論を出すことはできなかった。

免疫原性結果：DMARDs 併用下サリルマブ投与群の ADA 発現率は 3.4%、抗サリルマブ中和抗体の発現率は 0.7%であり、サリルマブ単剤投与群の ADA 発現率は 4.5%、抗サリルマブ中和抗体の発現率は 0%であった。免疫原性の総括は4.1項を参照のこと。

薬力学結果:サリルマブの投与後、DMARDs 併用下サリルマブ投与群の IL-6 の平均血中濃度は Week 12 にピーク濃度に達した後に低下し、Week 36 から Wee 48 の間は安定していた。

2.5 併合データを用いた母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析

2時点の異なるデータカットオフ日において利用可能であったデータを用いて2つの母集団 PK 解析を実施した。最初に実施した母集団 PK 解析（POH0428 試験）の対象の臨床試験（12 試験）では 1770

名の患者から最長で 52 週間にわたるデータが得られ、2 回目に実施した母集団 PK 解析（POH0497 試験）の対象の臨床試験（16 試験）では 2453 名の患者から、最長で 52 週間にわたるデータが得られた。これらの臨床試験の概要を表 4 に示す。サリルマブ血清中濃度と ANC の関係を明らかにするために間接反応モデルを用いて実施した母集団 PK/PD 解析（POH0429 試験）の解析対象の臨床試験（5 試験）では 1672 名の患者から、最長で 52 週間にわたるデータが得られた。サリルマブと DMARDs の併用療法を受ける患者におけるサリルマブ血清中濃度と DAS28-CRP の関係を明らかにするために間接反応モデルを用いて実施した母集団 PK/PD 解析（POH0446 試験）の解析対象の臨床試験（3 試験）では 2082 名の患者から、最長で 52 週間にわたるデータが得られた。これらの臨床試験の概要を表 5 に示す。

また、サリルマブと DMARDs の併用下投与を受ける患者におけるサリルマブ曝露量と重要な有効性評価項目（2 試験、患者数 1915 名）及び安全性評価項目（3 試験、患者数 2221 名）との関係を示すための曝露量-反応関係の解析（POH0455 試験）対象の試験を表 6 に示す。

表 4 -母集団 PK 解析（POH0428 試験及び POH0497 試験）の解析対象とした臨床試験の概要

Clinical study identifier (phase)	Doses and regimens	Population	Number of patients[a]	
			POH0428 (first)	**POH0497 (second)**
TDU10809/6R88-RA-0801 (Phase 1)	Placebo; sarilumab 50, 100, and 200 mg SC; single dose	RA patients	10	10
ACT10804/6R88-RA-0803 (Phase 1)	Placebo; sarilumab 50, 100, and 200 mg SC; single dose	RA patients	19	19
TDR10805/6R88-RA-0802 (Phase 1)	Placebo; sarilumab 50 mg qw, 100 mg qw, 100 mg q2w, 150 mg qw, 150 mg q2w, and 200 mg q2w, SC; 5 weeks treatment duration	RA patients	42	42
PKM12058 (Phase 1)	Sarilumab 200 mg SC; single dose	RA patients	32	32
TDU13402 (Phase 1)	Placebo; sarilumab 50, 100, and 200 mg SC; single dose	Japanese RA patients	16	16
6R88-RA-1309 (Phase 1)	Sarilumab 150 and 200 mg SC; single dose[b,]	RA patients	23[d]	52
PDY14191	Sarilumab 150 mg SC; single dose[b,]	Japanese RA patients	0	15
INT12684 Part A (Phase 1)	Sarilumab 200 mg SC, single dose, with a single 40 mg oral dose of simvastatin	RA patients	2[d]	19
EFC11072 Part A (Phase 2)	Placebo; sarilumab 100 and 150 mg SC qw; 100, 150, and 200 mg SC q2w; 12 weeks treatment duration	RA patients MTX-IR	203	203
EFC11072 Part B (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg SC q2w; 52 weeks treatment duration	RA patients MTX-IR	1025	1024

SFY13370 (Phase 3)	Sarilumab 150 and 200 mg SC q2w, 24 weeks treatment duration[b]	RA patients TNF-IR	95	95
MSC12665 (Phase 3)	Sarilumab 150 and 200 mg with auto injector, sarilumab 150 and 200 mg with prefilled syringe, all SC q2w; 12 weeks treatment duration[c]	RA patients DMARD-IR	214[d]	217
EFC13752 (Phase 3)	Sarilumab 150 and 200 mg SC q2w, 24 weeks treatment duration	RA patients DMARD-IR	89[d]	123
EFC10832 (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg, SC q2w; 24 weeks treatment duration	RA patients TNF-IR	0	334
EFC14059	Placebo; 150 and 200 mg q2w SC, 52 weeks treatment duration[c]	Japanese RA patients, MTX-IR	0	161
LTS13618	150 and 200 mg q2w SC, 52 weeks treatment duration[c]	Japanese RA patients, DMARD-IR[d]. MTX-IT	0	91

a Number of patients in the final data set

b Only data from sarilumab treated patients or sarilumab treated periods were included for analysis.

c Pharmacokinetic and pharmacodynamics data of 24 weeks interim data were included for analysis.

d Data with cutoff date (31 October 2014)

DMARD-IR: disease modifying antirheumatic drug inadequate responder; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; q2w: every 2 weeks; qw: every week; PK: pharmacokinetics; RA: rheumatoid arthritis; SC: subcutaneous; TNF-IR: inadequate response to antagonists to tumor necrosis factor α

表 5 -間接反応モデルを用いた母集団 PK/PD 解析（POH0429 試験及び POH0446 試験）の解析対象とした臨床試験の概要

Population pharmacokinetic study identifier	Clinical study identifier (phase)	Doses and Regimens	Population	Number of patients[a]
POH0429 (PK/PD for ANC)	TDR10805/6R88-RA-0802 (Phase 1)	Placebo; sarilumab 50, 100, and 150 mg, SC qw; 100, 150, and 200 mg, SC q2w; 5 weeks treatment duration	RA patients	42
	EFC11072 Part A (Phase 2)	Placebo; sarilumab 100 and 150 mg, SC qw; 100, 150, and 200 mg, SC q2w; 12 weeks treatment duration	RA patients with MTX-IR	203
	EFC11072 Part B (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 mg SC q2w, 200 mg SC q2w; 52 weeks treatment duration	RA patients with MTX-IR	968
	EFC10832 (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg SC q2w; 24 weeks treatment duration	RA patients with TNF-IR	364
	SFY13370 (Phase 3)	Sarilumab 150 and 200 mg SC q2w; 24 weeks treatment duration[b]	RA patients with TNF-IR	95
POH0446 (PK/PD for DAS28-CRP)	EFC11072 Part A (Phase 2)	Placebo; sarilumab 100 and 150 mg, SC qw, 100, 150, and 200 mg SC q2w; 12 weeks treatment duration	RA patients with MTX-IR	254
	EFC11072 Part B (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg, SC q2w; 52 weeks treatment duration	RA patients with MTX-IR	1284
	EFC10832 (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg, SC q2w; 24 weeks treatment duration	RA patients with TNF-IR	544

a Number of patients in the final data set

b Only data from sarilumab treated patients was included in the analysis.

DMARD: disease modifying antirheumatic drug; MTX: methotrexate; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; q2w: every 2 weeks; qw: every week; PK: pharmacokinetics; RA: rheumatoid arthritis; SC: subcutaneous; TNF-IR: inadequate response to tumor necrosis factor α antagonists

表 6 -重要な有効性及び安全性評価項目に関する曝露量-反応関係解析（POH0455 試験）の解析対象とした臨床試験の概要

Endpoints	Clinical study identifier (phase)	Doses and dose regimens	Population	Number of patients[a]
Efficacy	EFC11072 Part B (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg, SC q2w; 52 weeks treatment duration	RA patients with MTX-IR	172 (Cohort 1) 1197 (Cohort 2)
	EFC10832 (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg SC q2w; 24 weeks treatment duration	RA patients with TNF-IR	546
Safety	EFC11072 Part A (Phase 2)	Placebo; sarilumab 100 and 150 mg, SC qw, 100, 150, and 200 mg SC q2w; 12 weeks treatment duration	RA patients with MTX-IR	306
	EFC11072 Part B (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg, SC q2w; 52 weeks treatment duration	RA patients with MTX-IR	172 (Cohort 1) 1197 (Cohort 2)
	EFC10832 (Phase 3)	Placebo; sarilumab 150 and 200 mg, SC q2w; 24 weeks treatment duration	RA patients with TNF-IR	546

a Number of enrolled patients. Patients with both efficacy and trough serum concentration values recorded were included in the analyses
q2w: every 2 weeks; MTX: methotrexate; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; SC: subcutaneous; TNF-IR: inadequate response to tumor necrosis factor α antagonists

2.5.1 POH0428 試験及び POH0497 試験

POH0428 試験（[Module 5.3.3.5-1]）：第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（それぞれ 7、1 及び 4 試験）の併合データを使用したサリルマブの母集団薬物動態解析

POH0497 試験（[Module 5.3.3.5-2]）：第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（それぞれ 8、1 及び 7 試験）の併合データを使用したサリルマブの母集団薬物動態解析

2.5項の冒頭に記したとおり、サリルマブについての 2 つの母集団 PK 解析を実施した。最初の解析（POH0428 試験）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点において終了した試験及び進行中の試験のデータを解析対象に含んでおり、2 回目に実施した解析では POH0428 試験で解析対象としたすべてのデータに加えて 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で利用可能なデータを解析対象に含めた。本章では、両方の解析結果を概説するが、主に 2 回目の解析結果を記す。

目的及び方法：本試験の主要目的は、RA 患者を対象としてサリルマブの母集団 PK モデルの開発及び検証を行い、サリルマブの PK の個体間及び個体内変動を評価すること並びにサリルマブ曝露量の変動の潜在的原因としての共変量を特定することであった。副次目的は、有効性評価項目及び安全性評価項目の母集団 PK/PD 解析（POH0429 試験及び POH0446 試験）に使用する各患者のサリルマブ血清中濃度推移及び曝露量を予測することであった。

本解析では、サリルマブ 50 mg から 200 mg を単回又は qw もしくは q2w で反復 SC 投与したときに得られるデータを用いた。これらの中にはサリルマブ単剤投与又は MTX もしくは他の非生物学的 DMARDs との併用投与時のデータが含まれる。最初の解析（POH0428 試験）では、第Ⅰ相試験 7 試験

（日本人患者を対象とした国内第Ⅰ相試験1試験を含む）、第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験4試験より得られたRA患者1770名から得られた機能性サリルマブ血清中濃度7676点を併合したデータを用いた。631名は150 mg q2wを、682名は200 mg q2wで最高52週間投与を受けた。解析対象の中には進行中の第Ⅰ相試験2試験及び第Ⅲ相試験2試験が含まれていた。2回目に実施した母集団PK解析（POH0497試験）では、POH0428試験の解析対象となったすべての試験の終了時点でのデータに加えて、海外で実施した第Ⅲ相試験（EFC10832試験1試験）、日本人を対象とした第Ⅰ相試験（PDY14191試験1試験）並びに第Ⅲ相試験（EFC14059試験及びLTS13618試験の2試験）のデータを解析対象とした。TNF-α阻害薬の効果不十分例においてサリルマブとDMARDsの併用投与を行ったEFC10832試験は最初の解析で対象にしなかった一方で、2回目の解析では対象とした。サリルマブ単剤投与で実施したEFC14092試験はいずれの解析でも対象としなかった。POH0497試験ではRA患者2453名から得られた機能性サリルマブ血清中濃度12088点を併合したデータを用いた。このうち877名は150 mg q2w、1017名は200 mg q2wで最高52週間投与を受けた。POH0497試験では150 mg q2w及び200 mg q2w投与群のそれぞれに126名ずつの日本人患者データが含まれていた。

最初の解析（POH0428試験）において、基本モデルの選択と影響を与える共変量の同定を含むモデル構築を実施した。2回目の解析（POH0497試験）では、1回目の解析で得られた最終モデルを用いて変数減少法を実施した。母集団PK解析は、Linux環境下でNONMEM® Version 7.3.0を使用して実施した。モデル構築の各ステップにおいては、interactionオプションを用いたFOCE法（個体間変動と個体内変動の相互作用を考慮した条件付き一次近似法）を用いた。

PKモデルとして、非線形消失過程を組み込んだ2-コンパートメントモデルを用い、非線形消失過程を記述するためにミカエリス・メンテン型又は擬定常状態で近似を行った標的介在性消失のモデルを用いた。解析にあたっては、比例誤差モデル並びに比例誤差と付加誤差の混合誤差モデルを使用した。以下の交絡因子を用い、変数増加法（$p < 0.01$）及び変数減少法（$p < 0.001$）によって影響を与える共変量であるか否かを検討した。

- 年齢、性別、体重、体格指数（BMI）、人種、腎機能［血清クレアチニン値及びCockcroft-Gault式によって算出した体表面積1.73 m^2あたりのクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）の推定値］等の内因性患者特性
- 臨床検査値［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ALT、血清アルブミン値及び総ビリルビン値］
- ADAの有無（被験者ごとに陽性又は陰性により評価したものと採取した試料ごとに陽性又は陰性により評価したものを用いた。採取した試料ごとの評価では経時的に変化する値として評価した。なお、本解析においては因果関係の解析を実施することができなかった。）
- 製剤（第Ⅰ相試験にのみ使用したS1* F1製剤、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験に使用したS2* F2製剤、第Ⅲ相試験に使用し上市予定製品に使用するS4* F3製剤）
- CRP値のベースライン値

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

- MTX の併用の有無
- POH0497 試験においては併用する MTX の投与量（15 mg/週以上又は 15 mg/週未満）

以下の共変量はすべての試験で観察されたものではなかったため、これらがサリルマブ曝露量に及ぼす影響についてはポストホック推定によって得られたPKパラメータの比較によってのみ評価した。

- ベースラインの DAS28-CRP
- RA の治療を目的とする生物学的製剤の使用歴
- 抗サリルマブ中和抗体の有無
- POH0497 試験においては患者背景（MTX の効果不十分、TNF-α 阻害薬の効果不十分、サリルマブ単剤投与又は併用投与）

いずれの試験においても最終モデルのバリデーションは、ブートストラップ法及び視覚的事後予測性能評価により実施した。最終的には、本母集団 PK 解析の対象として使用しなかった以下に示す試験を含む種々の臨床試験における日本人及び外国人の個々の患者での最終投与時までのサリルマブ曝露量を経験ベイズ推定によって算出した。

- EFC10832 試験は、最初に実施した母集団 PK 解析（POH0428 試験）では解析対象にしなかったが、POH0429 試験及び POH0446 試験で実施した PK/PD 解析で用いるために上記のベイズ推定を実施した。
- EFC14092 試験は 2 回目の母集団 PK 解析（POH0497 試験）を実施した際に上記のベイズ推定を実施した。

薬物動態結果：

機能性サリルマブの PK は、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って、最も精度よく記述することができた。基本モデルは吸収速度定数（K_a）を用いた 1 次吸収過程を組み込んだ中心コンパートメント及び末梢コンパートメントからなる 2-コンパートメントモデルによって記述される。中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積はそれぞれ V_c/F 及び V_p/F で表され、見かけのコンパートメント間クリアランスは Q/F によって表される。中心コンパートメントからの消失過程は、見かけの線形クリアランス（CL_0/F）で表される一次消失過程と最大消失速度（V_m）及びミカエリス定数（K_m）を用いたミカエリス・メンテン式で表される非線形消失過程によって記述される。CL_0/F、V_c/F 、K_a 及び V_m に対して個体間変動の推定を行った。各従属変数を対数変換した値に対する残差変動に付加誤差を考慮した誤差モデルを用いた。

表 7 には、2 回目の母集団 PK 解析で得られた母集団平均 PK パラメータを示すが、最初に実施した解析（[Module 5.3.3.5-1：POH0428]）と大きな違いは見られなかった。最初の解析では対象に含まれなかった EFC10842 試験について個々の患者でのサリルマブ曝露量を推定したところ、この試験を解析対象のデータセットとして含む 2 回目の解析から得られた推定値と変わらない値が得られたことは特筆すべきである。このことはベイズ推定を用いた方法が妥当であることを示しており、また POH0428 試験の結果を用いて実施した PK/PD 解析（2.5.2項及び2.5.3項に記載）においてサリルマブ曝露量の推定値を用いたことの正当性を示している。

表 7 - POH0497 試験で構築した最終モデルでのサリルマブの母集団平均 PK パラメータ

PK parameter	Estimate (unit)	RES (%)
CL_0/F (apparent linear clearance)	0.261 (L/day)	4.43
V_c/F (apparent central volume of distribution)	2.12 (L)	2.86
Q/F (intercompartmental clearance)	0.152 (L/day)	2.77
V_p/F (apparent peripheral volume of distribution)	6.00 (L)	3.67
V_m (maximum rate of clearance)	8.21 (mg/day)	1.68
K_m (Michaelis Menten rate constant)	1.07 (mg/L)	3.66
K_a (absorption rate constant)	0.132 (/day)	2.13

RES= Relative standard error

最初の母集団 PK 解析で統計的有意にサリルマブの曝露量の個体間／個体内変動に影響を与えるとされ、2 回目の解析でも有意な影響が認められた共変量を以下に示す。本母集団 PK 解析で得られた結果は、各種の共変量が及ぼす影響の程度に関する臨床的意義（3.1.5項）の解釈につなげることができる。なお、ADA の有無を含む、これらの共変量の多くについては因果関係の解析に用いることはできない。

- サリルマブの CL_0/F（見かけの線形クリアランス）は体重、使用したサリルマブの製剤、ADA の有無、性別による影響を受け、高体重、ADA 陽性、S2* F2 製剤を使用した男性の患者において見かけの線形クリアランスは高い（言い換えるとサリルマブの曝露量は低くなる）。
- サリルマブの V_m（非線形クリアランスを表す式の最大消失速度の項）は体重、アルブミン値、CL_{CR} 及び CRP のベースライン値による影響を受け、高体重、CL_{CR} 又は CRP のベースライン値が高く、アルブミン値が低い患者において V_m は高い。したがって、高体重、CL_{CR} 又は CRP のベースライン値が高く、アルブミン値が低い患者においてサリルマブのクリアランスはより高くなり、曝露量は低くなる。

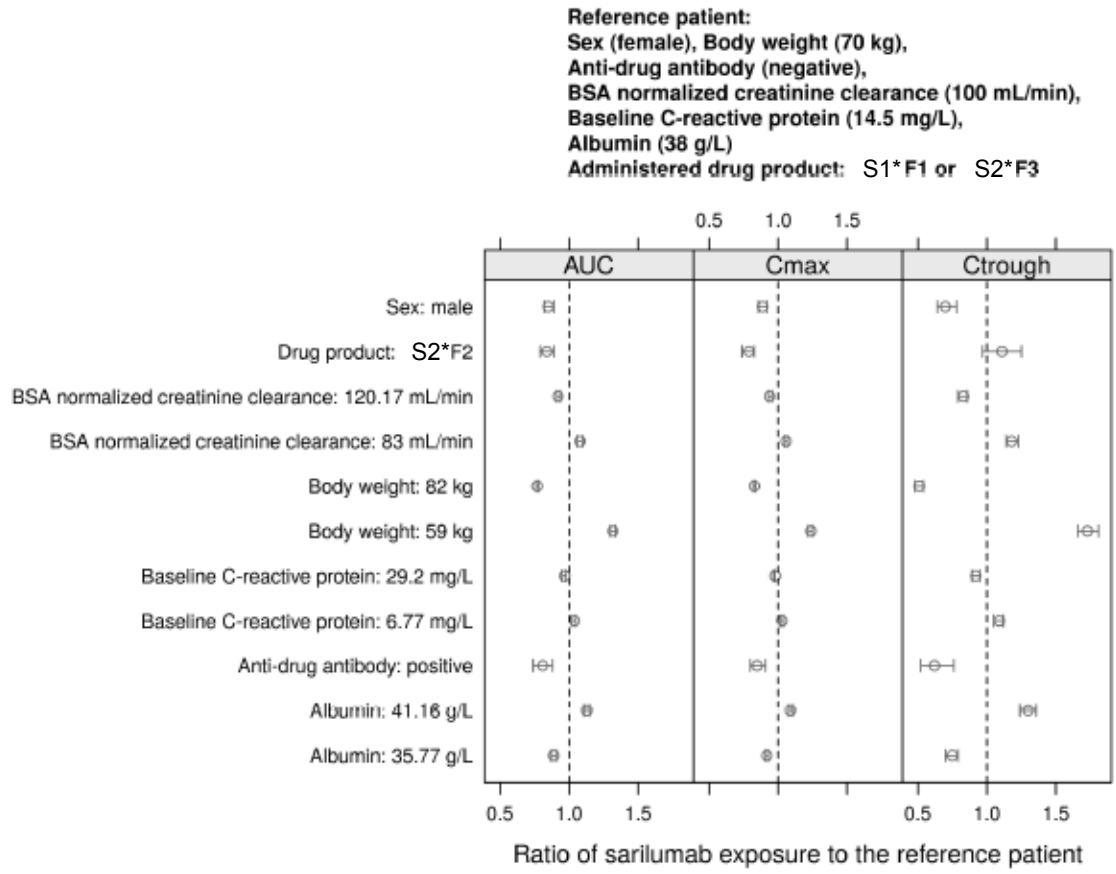
＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

- サリルマブの K_a は使用する製剤による影響を受け、S2* F2 製剤を使ったときに S4* F3 製剤及び S1* F1 製剤に比べて K_a は低くなる。したがって、S2* F2 製剤を使ったときに S4* F3 製剤及び S1* F1 製剤に比べて吸収速度が遅くなる。
- 人種はサリルマブの曝露量に統計的に有意な影響を与える共変量として同定されなかった。日本人と外国人の間での比較検討をさらに実施したが、この場合も統計的に有意な差は認められなかった。
- 年齢、総ビリルビン値、血清クレアチニン値、AST、ALT 及び MTX 併用の有無（用量によらない）もまたサリルマブの曝露量に統計的に有意な影響を与える共変量として同定されなかった。
- 母集団 PK 解析を実施した後にポストホック推定により得られたサリルマブの曝露量のグラフを視覚的に比較したところ、サリルマブの曝露量は抗サリルマブ中和抗体の有無による影響を受けるが、DAS28-CRP のベースライン値、生物学的製剤の使用歴及び患者背景（MTX の効果不十分、TNF-α 阻害薬の効果不十分、サリルマブ単剤投与又は併用投与）による影響を受けなかった。抗サリルマブ中和抗体陽性患者においては、陰性患者に比べてサリルマブ曝露が低かった（図 35 ）。

2 回目に実施した母集団 PK 解析で対象となった RA 患者においてサリルマブ曝露量に影響を与える各共変量の 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルにおけるサリルマブ曝露量に対する影響を図 1 及び図 2 に示した。連続値で表される共変量については、解析対象の患者群での標準的な患者の一つの共変量のみを 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルにしたときのサリルマブ曝露量を推定し、標準的な患者における推定値との比を示した。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

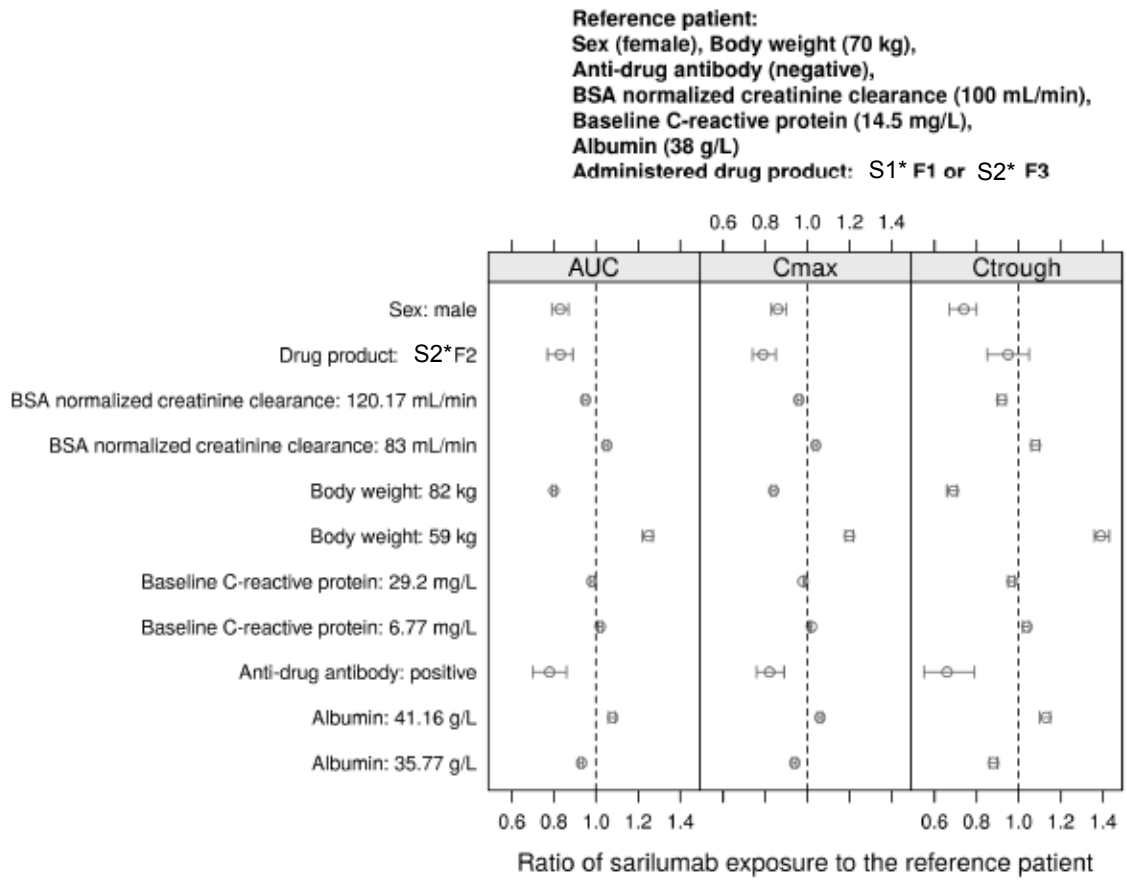
図 1 - RA 患者にサリルマブを 150 mg q2w 投与したときの機能性サリルマブの曝露量に対する各共変量の影響（POH0497 試験）



AUC: area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity; BSA: body surface area; S2* F2: cell line [redacted], process [redacted], formulation [redacted]; C_{max}: maximum serum concentration; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration; q2w: every 2 weeks

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

図 2 - RA 患者にサリルマブを 200 mg q2w 投与したときの機能性サリルマブの曝露量に対する各共変量の影響（POH0497 試験）



AUC: area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity; BSA: body surface area; S2* F2: cell line [redacted], process [redacted], formulation [redacted]; C_{max}: maximum serum concentration; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration; q2w: every 2 weeks

総括すると、本母集団 PK 解析によって、体重、ADA の有無、製剤、アルブミン値、性別、CL_{CR}、CRP のベースライン値が機能性サリルマブの PK の個体間又は個体内変動に統計的に有意な影響を与える共変量として同定された。

サリルマブの曝露量は、体重、CL_{CR} 及び CRP のベースライン値が低くなるにつれて増加がみられた。一方、血清中アルブミン濃度が低下するのに伴い、低下がみられた。ADA 陰性患者に比べて陽性患者ではサリルマブの曝露量は低くなり、サリルマブ曝露量のポストホック推定値のグラフでの視覚的な比較に基づき、抗サリルマブ中和抗体陰性患者に比べて陽性患者では曝露量が低いことが示された。S2* F2 製剤では他の製剤に比べてサリルマブ曝露量が低く、男性患者では女性患者に比べて曝露量が低かった。ここに挙げた有意な影響が認められた共変量であっても、図 1 及び図 2 に示すようにサリルマブ曝露量にほとんど影響しないものがあることは特筆すべきである。ここに挙げた共変量の臨床的意義については3.1.5項において詳細に述べる。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

本母集団 PK 解析においては、年齢、人種、総ビリルビン値、血清クレアチニン値、AST、ALT 及び MTX 併用の有無又は併用する MTX の投与量（15 mg/週以上又は 15 mg/週未満）はサリルマブの PK に有意な影響を与える共変量として同定されなかった。また、母集団 PK 解析後に実施したポストホック推定値のグラフの視覚的な比較により、DAS28-CRP のベースライン値、RA 治療目的での生物学的製剤の使用歴及び患者背景（MTX の効果不十分、TNF-α 阻害薬の効果不十分、サリルマブ単剤投与又は併用投与）によるサリルマブの PK に対する影響は認められなかった。

2.5.2 POH0429 試験

POH0429 試験（[Module 5.3.3.5-3]）：第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合データを使用して好中球数に対するサリルマブの影響を評価した母集団 PK/PD 解析

目的及び方法：本試験の目的は、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合データを使用して RA 患者にサリルマブを投与した後の ANC の時間推移を表す母集団 PK/PD モデルを開発し、検証すること及び PK/PD 関係に影響を与える共変量を特定することであった。本解析では、海外で実施した第Ⅰ相試験（1 試験）、第Ⅱ相試験（1 試験）及び第Ⅲ相試験（3 試験）に登録された RA 患者 1672 名から得られたデータを併合して用いた（表 5）。サリルマブは SC 投与にて、単回投与又は qw もしくは q2w にて反復投与した。用量範囲は 50～200 mg であり、MTX またはその他の生物学的製剤以外の DMARDs との併用下で投与した。プラセボ投与患者のデータはデータセットから除外した。本母集団 PK/PD 解析でのモデル構築においては、最初に実施した母集団 PK 解析（POH0428 試験）より得られた機能性サリルマブの血清中濃度推移の推定値を用い、PD の評価項目として ANC の実測値を用いた。本解析は Linux 環境下で NONMEM® Version 7.2.0 を使用して実施した。モデル構築の各ステップにおいては、interaction オプションを用いた FOCE 法を使用した。

結果：

サリルマブを SC 投与した後の ANC の時間推移は、サリルマブ血清中濃度に伴って好中球の消失速度が増加する間接反応モデルにより、サリルマブ血清中濃度と ANC を関連付けて記述した。このモデルに用いたパラメータは、好中球の消失に関する一次速度定数（K_{out}）、薬剤による最大作用（E_{max}）、E_{max} の 50%の作用を生じるサリルマブ血清中濃度（EC_{50}）及びヒル係数（γ）である。得られたパラメータの推定値より、薬剤による最大作用が得られたときに得られる ANC のベースライン値からの最大低下率は 60%であり、すなわち ANC のとり得る最低値は 2.15 Giga/L となった。EC_{50} の推定値は 10.3 mg/L であった。200 mg q2w 群では、150 mg q2w 群に比べて、定常状態におけるサリルマブのトラフ濃度が EC_{50} より高値であった患者の割合が高かった（それぞれ 60%および 28%）。定常状態におけるサリルマブのトラフ濃度の中央値における ANC のベースライン値からの低下を比較すると、200 mg q2w 群では 39%であり、150 mg q2w 群での値である 31%に比べて、わずかに高いと予測された。投与間隔中に ANC は用量依存的に底値に低下してからベースラインに回復しており、150 mg q2w 群の方が 200 mg q2w 群よりばらつきが大きかった。

母集団 PK/PD の最終モデルには、ANC のベースライン値に影響を与える 1 種類の共変量（喫煙状況）、E_{max} に影響を与える 1 種類の共変量（コルチコステロイド使用歴）及び k_{out} に影響を与える 1 種類の共変量（体重）が含まれた。PD パラメータに対する各共変量の影響について、ANC のベースライン値が 5.38 Giga/L、E_{max} における ANC のベースライン値からの低下率が 60%、EC_{50} が 10.3 mg/L、k_{out} が 2.17 day^{-1} を用いたときに標準的な患者（非喫煙者、体重 : 71 kg、コルチコステロイドの使用歴 : なし）と比較して以下のとおりであった。

ANC のベースライン値は喫煙者（6.19 Giga/L）の方が非喫煙者（5.38 Giga/L）より 15.1%高値であった。E_{max} 値はコルチコステロイドの使用歴ありの患者（1.23）の方がコルチコステロイドの使用歴なしの患者（1.50）より 18.1%低値であり、ANC の最大低下率がコルチコステロイドの使用歴ありの患者では 55%、コルチコステロイドの使用歴なしの患者では 60%であったことに対応する。k_{out} 値は体重が 71 kg（中央値）の患者と比較して体重が 61.0 kg（25 パーセンタイル）の患者では 12.4%低値であり、体重が 83.9 kg（75 パーセンタイル）の患者では 15.7%高値であった。しかし、これらの k_{out} 値の変化によるサリルマブ投与 24 週目における ANC の変化は 1%未満であり、重大な影響を与えない。

性別、年齢、人種、RF のベースライン値、ベースラインでの抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）の有無、DAS28-CRP のベースライン値、生物学的製剤の使用歴、MTX の併用投与の有無及び患者集団の特性（MTX 又は TNF-α に対する効果不十分）は、母集団 PK/PD 解析の最終モデルで有意な共変量として特定されなかった。また、ポストホック推定値を用いた解析の結果、IL-6 のベースライン値、ADA の有無及び抗サリルマブ中和抗体の有無はサリルマブの PD パラメータに明確な影響を与えなかった。

全体的に本母集団 PK/PD 解析の最終モデルで影響を与えるものとして特定された共変量が PD パラメータに及ぼす影響は小さく、いずれの共変量も好中球数の時間推移に臨床的に意味のある影響を与えなかった。

2.5.3　POH0446 試験

POH0446 試験（[Module 5.3.3.5-4]）：サリルマブの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合データを使用した DAS28-CRP に対するサリルマブの影響を評価する母集団 PK/PD 解析

目的及び方法：本試験の目的は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合データを使用して、RA 患者にサリルマブを反復投与した後の DAS28-CRP の時間推移を表す母集団 PK/PD モデルを構築し、検証すること、及び、PK/PD 関係に影響を与える共変量を特定することであった。本解析では、海外で実施した第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験に登録された RA 患者 2082 名から得られたデータを併合して用いた（表 5 ）。

サリルマブは SC 投与にて、qw 又は q2w 反復投与した。サリルマブ単剤又は MTX との併用で 50～200 mg の用量で投与した。プラセボ投与患者のデータも解析の対象とした。本母集団 PK/PD 解析でのモデル構築においては、機能性サリルマブの血清中濃度推移は最初に実施した母集団 PK 解析（POH0428 試験）で推定したものを用い、PD の評価項目として DAS28-CRP の実測値を用いた。本解

析は Linux 環境下で NONMEM® Version 7.2.0 を使用して実施した。モデル構築の各ステップにおいては interaction オプションを用いた FOCE 法を使用した。

結果：

サリルマブを SC 投与した後の DAS28-CRP の時間推移は、サリルマブ血清中濃度に伴って DAS28-CRP の増加速度が抑制される間接反応モデルにより、サリルマブ血清中濃度と DAS28-CRP を関連付けて記述した。このモデルに用いたパラメータは、DAS28-CRP の減少に関する一次速度定数（k_{out}）、薬剤による最大作用（E_{max}）、E_{max} の 50%の作用を生じるサリルマブ血清中濃度（IC_{50}）及び DMARDs 併用投与による治療効果（サリルマブ血清中濃度単位で記述）である。

得られたパラメータの推定値より、薬剤による最大効果が得られたときの DAS28-CRP のベースラインからの最大低下率は 55.9%であり、DAS28-CRP の最大での低下幅は 2.67 であった。IC_{50} の推定値は 2.32 mg/L となった。200 mg q2w 群では、150 mg q2w 群に比べて、定常状態におけるサリルマブのトラフ血清中濃度が IC_{50} より高値であった患者の割合が高かった（それぞれ 82%及び 54%）。200 mg q2w 群のサリルマブトラフ血清中濃度の中央値においては、150 mg q2w 群での値に比べて、DAS28-CRP に対するサリルマブの影響が強いと予測された（それぞれ 50.3%及び 46.5%）。

母集団 PK/PD 解析の最終モデルには、DAS28-CRP のベースライン値に影響を与える 4 つの共変量（CRP のベースライン値、ベースラインにおける RA 疾患活動性の医師による全般的評価、HAQ-DI のベースライン値及び体重）、E_{max} に影響を与える 1 つの共変量（CRP のベースライン値）並びに k_{out} に影響を与える 1 つの共変量（コルチコステロイド使用歴）が含まれた。PD パラメータに対する各共変量の影響について、DAS28-CRP のベースライン値が 6.06、E_{max} における DAS28-CRP の低下率が 55.9%、IC_{50} が 2.32 mg/L、k_{out} が 0.0264 day^{-1} を用いたときに標準的な患者（CRP のベースライン値：15.7 mg/L、ベースラインにおける医師による RA 疾患活動性の医師による全般的評価：66、HAQ-DI のベースライン値：1.75、体重：72.8 kg、コルチコステロイドの使用歴：なし）と比較して以下のとおりであった。

DAS28-CRP のベースライン値は、CRP のベースライン値が 8.17 mg/L（25 パーセンタイル）の患者では中央値の患者と比べて 6.6%低値であり、31.2 mg/L（75 パーセンタイル）の患者では 7.5%高値であった（中央値の患者との比較）。ベースラインにおける医師による RA 疾患活動性の医師による全般的評価が 54（25 パーセンタイル）の患者では中央値の患者と比べて 1.1%低値であり、77（75 パーセンタイル）の患者では 0.9%高値であった。HAQ-DI のベースライン値が 1.25（25 パーセンタイル）の患者では中央値の患者と比べて 3.9%低値であり、2.13（75 パーセンタイル）の患者では 2.9%高値であった。試験開始時の体重が 61 kg（25 パーセンタイル）の患者では中央値の患者と比べて 0.9%低値であり、84.3 kg（75 パーセンタイル）の患者では 0.8%高値であった。E_{max} は CRP のベースライン値が 8.17 mg/L（25 パーセンタイル）の患者では中央値の患者と比べて 0.7%低値（DAS28-CRP のベースラインからの最大減少率：55.5%）であり、31.2 mg/L（75 パーセンタイル）の患者では 0.8%高値（DAS28-CRP のベースラインからの最大減少率：56.3%）であった。k_{out} 値はコルチコステロイドの使用歴ありの患者では、0.0333 day^{-1} であり、コルチコステロイドの使用歴なしの患者の 0.0264 day^{-1}

より 26%高値であった。しかし、コルチコステロイド使用歴あり又はなしによるサリルマブ投与後 24 週での DAS28-CRP の変化は 1%未満であり、重大な変化をもたらさなかった。

性別、年齢、人種、RF のベースライン値、ベースラインにおける抗 CCP 抗体の有無、生物学的製剤の使用歴、MTX の併用及び患者集団の特性（MTX 又は TNF-α の効果不十分）は、母集団 PK/PD 解析の最終モデル構築時において有意な共変量として特定されなかった。また、ポストホック推定予測値を用いた解析の結果、IL-6 のベースライン値、ADA の有無及び抗サリルマブ中和抗体の有無はサリルマブの PD パラメータに明確な影響を与えなかった。

全体的に本母集団 PK/PD 解析の最終モデルで特定された共変量が PD パラメータに及ぼす影響は小さく、いずれの共変量も DAS28-CRP の時間推移に臨床的に意味のある影響を与えなかった。

2.5.4 POH0455 試験

POH0455 試験（[Module 5.3.3.5-5]）：サリルマブの第Ⅱ/Ⅲ相試験における有効性及び安全性評価項目に対する曝露量-反応解析

目的及び方法：本試験での主要な有効性及び安全性評価項目の PK/PD 解析の目的は、サリルマブの曝露量と反応の関係を明らかにすること、第Ⅲ相試験 2 試験で用いた用量でのリスク及びベネフィットの評価の裏付けを得ること及び曝露量-反応関係に影響を与える共変量を特定することであった。表 6 に示すように、有効性評価項目及び安全性評価項目のそれぞれで最大 1915 名及び 2221 名の外国人 RA 患者を本解析の対象とした。有効性評価項目は、ACR20、ACR50 及び ACR70 スコア、HAQ DI、mTSS、CDAI 並びに DAS28-CRP である。安全性評価項目は、ANC、LDL 値、ALT（ULN との比率で評価）、ANC < 1.0 Giga/L の初回到達時間及び ALT > 3×ULN の初回到達時間である。サリルマブは DMARDs と併用で、50～200 mg の用量で qw 又は q2w にて反復 SC 投与した。有効性又は安全性評価項目と PK 評価項目（機能性サリルマブのトラフ血清中濃度の実測値）の両方のデータが得られた患者を解析対象にした。有効性又は安全性評価項目とサリルマブトラフ血清中濃度の関係が線形とするモデル（線形モデル）、トラフ血清中濃度の対数との関係が線形であるとするモデル（対数線形モデル）及びトラフ血清中濃度と E_{max} モデルを用いて非線形で説明されるモデル（E_{max} モデル）の 3 種類を用い、適切な共変量を組み入れた上で、サンプルサイズで補正した赤池情報量基準によって比較検討することによって、最適なモデルの選択を実施した。

結果：

有効性評価項目（ACR20、ACR50 及び ACR70 スコア、CDAI 並びに DAS28-CRP）と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度との曝露量-反応関係は EFC11072 試験パート B と EFC10832 試験のいずれにおいても、対数線形モデルの方が線形モデル及び E_{max} モデルに比べて精度よく表していた。EFC11072 試験パート B のコホート 2 での投与 52 週目における mTSS のベースラインからの変化量についても、対数線形性の曝露量-反応関係モデルが実測データによく適合していた。このモデルから、第Ⅲ相試験で観察された血清中濃度の範囲内においては、サリルマブ血清中濃度の上昇に伴って有効性が高くなる傾向が示された。HAQ-DI 値のベースラインからの変化量については、両試験で E_{max} モデルによって曝露量-反応解析を実施したが、150 mg q2w 投与から 200 mg q2w 投与にすることで曝露量を増加し

ても HAQ-DI の改善はわずかであることが明らかになった。この PK/PD モデルから予測されたサリルマブを 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与した後のサリルマブトラフ血清中濃度の中央値での効果は PK と PD の両方が得られている患者のデータセット内で実測された効果と合致していた（表 8）。なお、150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与したときに実測された薬理効果の傾向は、PK と PD の両方のデータが得られた患者からなる PK/PD データセットとすべての被験者（intention-to-treat）からなるデータセットの間で合致していた。

表 8 - サリルマブを 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与したときの重要な有効性評価項目における実測値及び PK/PD モデルを用いたサリルマブトラフ濃度の中央値における予測値

Endpoint (Week)	Study	Dose	Odds ratio or difference from placebo[a] (95% CI)		Median C_{trough}[b] (mg/L)
			Observed	Predicted	
ACR20 (Week 24)	EFC11072 Part B	150 mg q2w	2.90 (2.17, 3.88)	3.30 (2.44, 4.15)	2.83
		200 mg q2w	4.11 (3.06, 5.54)	4.26 (3.08, 5.44)	12.8
	EFC10832	150 mg q2w	2.74 (1.76, 4.27)	2.88 (1.73, 4.02)	2.24
		200 mg q2w	3.51 (2.24, 5.50)	3.69 (2.14, 5.25)	13.4
HAQ-DI (Week 16)	EFC11072 Part B	150 mg q2w	-0.245 (-0.324, -0.166)	-0.238 (-0.308, -0.167)	1.77
		200 mg q2w	-0.269 (-0.349, -0.190)	-0.248 (-0.322, -0.173)	13.3
HAQ-DI (Week 12)	EFC10832	150 mg q2w	-0.253 (-0.372, -0.133)	-0.253 (-0.357, -0.149)	4.36
		200 mg q2w	-0.203 (-0.320, -0.085)	-0.268 (-0.374, -0.162)	13.1
mTSS (Week 52)	EFC11072 Part B	150 mg q2w	-1.97 (-2.83, -1.12)	-2.19 (-2.92, -1.47)	3.10
		200 mg q2w	-2.53 (-3.39, -1.67)	-2.57 (-3.35, -1.80)	14.5
CDAI (Week 24)	EFC11072 Part B	150 mg q2w	-6.42 (-8.45, -4.38)	-7.08 (-8.82, -5.34)	3.11
		200 mg q2w	-8.19 (-10.2, -6.15)	-8.19 (-10.0, -6.36)	14.6
	EFC10832	150 mg q2w	-4.00 (-6.85, -1.15)	-4.41 (-6.97, -1.85)	1.52
		200 mg q2w	-7.03 (-9.87, -4.19)	-6.53 (-9.14, -3.92)	16.2
DAS28-CRP (Week 24)	EFC11072 Part B	150 mg q2w	-1.05 (-1.26, -0.83)	-1.14 (-1.32, -0.959)	3.15
		200 mg q2w	-1.44 (-1.66, -1.22)	-1.46 (-1.65, -1.27)	14.8
	EFC10832	150 mg q2w	-0.746 (-1.06, -0.428)	-0.725 (-0.998, -0.453)	1.52
		200 mg q2w	-1.30 (-1.62, -0.985)	-1.37 (-1.64, -1.09)	16.2

a Odds ratio for ACR20 and difference from placebo for other endpoints

b Median values in the pharmacokinetic/pharmacodynamic data set for the respective endpoint

ACR20: American College of Rheumatology 20% improvement score; CDAI: clinical disease activity index; CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; DAS28: Disease Activity Score for 28 Joints; HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index; mTSS: modified total Sharp score

ANC のベースライン値からの変化率と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度の曝露量-反応関係は E_{max} モデルによって精度よく表された。200 mg q2w 投与したときのサリルマブトラフ血清中濃度中央値の範囲においては 150 mg q2w 投与したときのトラフ血清中濃度中央値の範囲に比べて ANC のベースラインからの変化率の低下幅が大きくなる傾向が認められた。一方で、サリルマブ血清中濃度が上昇し続けると、ANC の変化率はプラトーに達することが示された。ANC < 1.0 Giga/L の初回到達時間については、対数線形モデルによって曝露量-反応関係が表された。この関係から、200 mg q2w 投与したときのトラフ血清中濃度中央値では 150 mg q2w 投与したときのトラフ血清中濃度中央値と比較して ANC < 1.0 Giga/L となるリスクが高い傾向がみられたが、そのリスクは経時的に低下することが示された。RA 患者における ALT（ULN との比率で表記）の変化、ALT > 3×ULN の初回到達時間及び LDL の変化率と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度との間での曝露量-反応関係は、いずれも E_{max} モデルによって精度よく表された。これらの安全性評価項目については、第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合データで観察されたトラフ血清中濃度範囲において低濃度域でプラトーに達していた。150 mg q2w 投与から 200 mg q2w 投与に増量した場合の安全性評価項目に対する作用又はリスクの増大はわずかであった。ANC < 1.0 Giga/L の初回到達時間と ALT > 3×ULN の初回到達時間のいずれにおいても、モデルから推定されたイベントリスクは経時的に低下していた。サリルマブを 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与したときに、トラフ濃度中央値において PK/PD モデルで予測される重要な安全性評価項目に対する作用と PK/PD の両方が得られている患者のデータセット内で実測された作用を表 9 に示す。

表 9 - サリルマブを 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与したときの重要な安全性評価項目における実測値及び PK/PD モデルを用いたサリルマブトラフ濃度の中央値における予測値

Endpoint at Week 24	Dose	Difference from placebo (95% CI)		Median C_{trough} [a](mg/L)
		Observed	Predicted	
ANC	150 mg q2w	-24.7 (-29.5, -20.0)	-24.5 (-29.1, -19.9)	3.10
	200 mg q2w	-36.5 (-41.3, -31.7)	-43.2 (-47.2, -39.3)	15.0
ALT (x ULN)	150 mg q2w	0.180 (0.107, 0.253)	0.195 (0.121, 0.269)	2.81
	200 mg q2w	0.270 (0.196, 0.343)	0.247 (0.178, 0.316)	15.0
LDL	150 mg q2w	11.4 (7.86, 14. 9)	11.3 (7.43, 15.1)	2.79
	200 mg q2w	12.0 (8.49, 15.5)	14.5 (11.3, 17.8)	14.5

a Median values in the pharmacokinetic/pharmacodynamic data set for the respective endpoints

ALT: alanine aminotransferase; ANC: absolute neutrophil count; CI: confidence interval; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; LDL: low density lipoprotein; ULN: upper limit of normal

有効性評価項目と安全性評価項目のどちらについても、サリルマブトラフ血清中濃度時点での ADA の有無（陽性又は陰性）との統計的に有意な関係はみられなかった。しかしながら、ADA 陽性であったサリルマブ投与患者の比率が比較的低かったため、交互作用検定の検出力は低かった。

全体的に HAQ-DI を除くすべての重要な有効性評価項目について、曝露量-反応関係から曝露量が増加すると有効性が上昇することが明らかになり、200 mg q2w 投与する方が 150 mg q2w 投与に比べて、治療上のベネフィットが大きいという一貫した傾向が示唆されたが、HAQ-DI については 150 mg q2w 投与から 200 mg q2w 投与にしたときの曝露量の増加による作用の違いは小さかった。解析対象の安全性評価項目については、150 mg q2w 投与の方が 200 mg q2w 投与したときと比較して、ANC 減少及び ANC < 1.0 Giga/L の初回到達時間に関するイベントリスクが低かった。LDL 値の変化率並びに ALT（ULN との比率）及び ALT > 3×ULN の初回到達時間の変化については、200 mg q2w 投与では 150 mg q2w 投与と比較してリスクがわずかに高いにすぎなかった。解析した有効性評価項目及び安全性評価項目について確立された曝露量-反応関係と臨床での有効性及び安全性評価を総合すると、サリルマブ投与開始時の用法・用量として 200 mg q2w を用いることを推奨することの裏付けとなる。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

サリルマブの臨床開発において、健康被験者を対象とした 1 試験と、MTX 又はその他の DMARDs が効果不十分な RA 患者、TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった RA 患者を対象とした多様な人口統計学的特性を有する RA 患者を対象として、サリルマブの PK 特性を評価した。サリルマブの単剤投与として評価した 4 つの試験（EFC13752 試験、EFC14092 試験、PDY14191 試験及び LTS13618 試験の単剤療法層）を除き、RA 患者を対象とした試験では DMARDs 併用下でサリルマブを投与した。評価したサリルマブの用量は、最初の第 I 相試験（TDU10808/6R88-RA-0703 試験）での 0.6～2.0 mg/kg の IV 投与以外は 50～200 mg の SC 投与であった。

第 I 相試験では、日本人及び外国人 RA 患者及び健康被験者にサリルマブを単回投与したときの薬物濃度測定用の血清試料を経時的に多点採取し、ノンコンパートメントモデル解析を行い、サリルマブの PK を評価した。

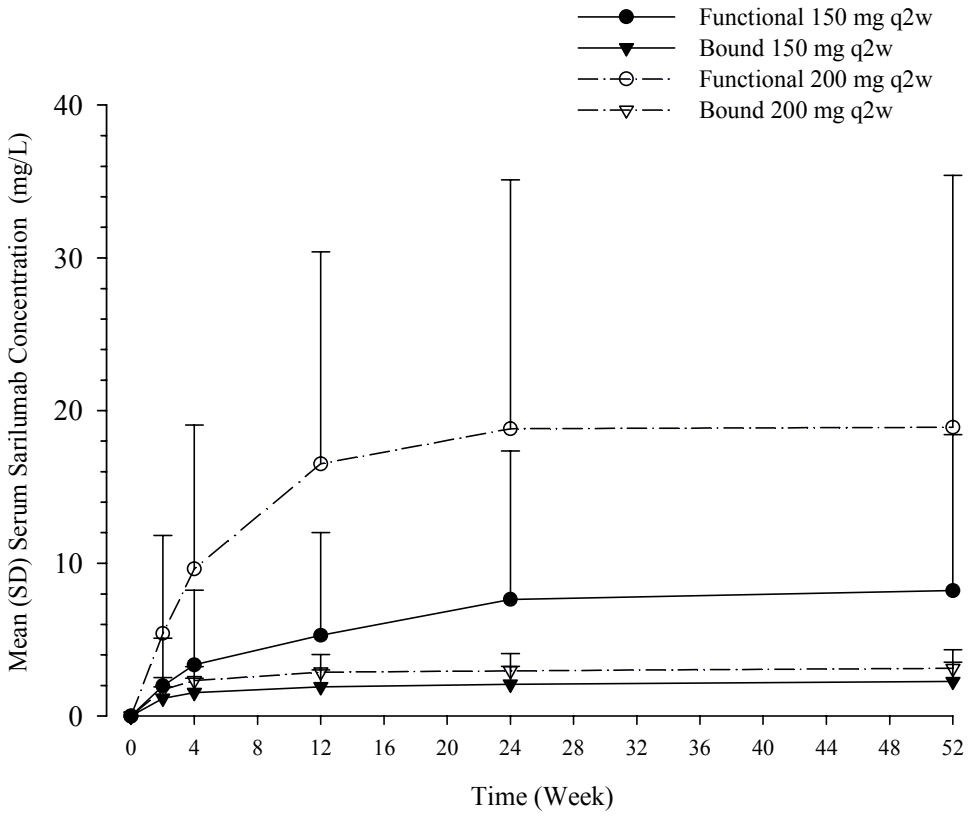
第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、血清試料を多点採取した MSC12665 試験を除くすべての試験で、少数点採血により日本人及び外国人 RA 患者におけるサリルマブの PK を評価した。これらの少数点採血により得られた濃度データを多点採血した複数の試験より得られた濃度データと併合して母集団 PK 解析を実施した。第Ⅲ相試験で得られた日本人データを含んで 2 回目に実施した母集団 PK 解析（POH0497 試験）で、サリルマブの PK を表すのに適切と考えられた最終モデルは、POH0428 試験で用いたものと同じ、線形の吸収過程とミカエリス・メンテン式で表される飽和性消失経路を取り入れた 2-コンパートメントモデルである。本母集団 PK モデルを以下の 2 通りで使用した。1）母集団 PK 解析に用いたデータセット内の各患者の推定曝露量をポストホック推定により予測する（個別 PK パラメータのポストホック推定）。この場合は、患者間である共変量が異なった値をとることによるサリルマブ曝露量の変化を検討する際に、それ以外の共変量を同一にした上での患者間での直接比較は実施せず、患者の共変量と異なる値は用いない。2）標準的な患者の PK をシミュレーションする（標準的な患者における PK パラメータ推定）。この場合は、ある共変量がサリルマブ曝露量に及ぼす真の影響を明らかにするために、影響を評価する共変量以外のすべての共変量を同一に保った。連続変数の共変量については、共変量の 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルでの曝露量を中央値での曝露量と比較し、カテゴリー変数の共変量については、共変量の 1 つのカテゴリーでの曝露量を別のカテゴリーと比較した。

第 I 相単回投与試験からノンコンパートメントモデル解析により得られた薬物動態パラメータ及び 2 回目に実施した母集団 PK 解析（POH0497 試験）から推定された日本人患者の母集団 PK パラメータを次章で示す。日本人及び外国人患者の PK の比較をするために、外国人患者における母集団 PK パラメータ（POH0428 試験）も補助的なデータとして同様に示す。日本人患者における母集団 PK パラメータには、EFC14059 試験及び LTS13618 試験における個々の患者の定常状態での推定曝露量及び

POH0497 試験から得られる種々の共変量の日本人患者間での分布を考慮した日本人での標準的な PK パラメータが含まれる。第Ⅲ相試験の日本人患者の総数が限られたものであること及び単剤投与群と DMARDs 併用投与群の間でサリルマブ PK に大きな違いがないことを考慮して、EFC14059 試験において MTX 併用下でサリルマブを投与した日本人患者の個々の PK パラメータ及び LTS13618 試験においてサリルマブを単剤又は MTX 以外の DMARDs との併用にて投与した日本人患者の個々の PK パラメータのポストホック推定値を併合した。日本人患者のデータを併合する本方法論は、有効性の総合解析（Module 2.7.3）及び安全性の総合評価（Module 2.7.4）においても一貫して用いられた。

機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度の測定では、循環血中の総サリルマブの一部（結合部位の 1 ヵ所に IL-6Rα が結合し、もう 1 ヵ所には結合していないサリルマブ）を重複して測定する。したがって、2 つの濃度を加算して総サリルマブの血清中濃度を求めることはできない。機能性サリルマブ濃度が薬理活性を反映すると考え、最初の第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B）以降のすべての試験では機能性サリルマブの循環血中濃度のみを測定した。結合型サリルマブの血清中濃度は機能性サリルマブの血清中濃度と相関していたが、機能性サリルマブの血清中濃度より低かった（図 3 ）。そこで、結合型サリルマブの血清中濃度はサリルマブの PK の特性評価の補助データとみなした。

図 3 -外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの機能性サリルマブ及び結合型サリルマブのトラフ濃度推移（EFC11072 試験パート B）



q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation

個々の第 I 相試験における単回投与後のノンコンパートメント PK 解析から得られた機能性サリルマブの PK パラメータ及び POH0428 試験の解析対象である第 I 相～第Ⅲ相試験の併合データを用いた母集団 PK 解析による定常状態の機能性サリルマブの PK パラメータについて以下の項で述べる。

3.1.1 薬物動態パラメータの概観

個々の第 I 相試験のデータのノンコンパートメント解析から得られたサリルマブの単回投与後の機能性サリルマブの PK パラメータを表 10 及び表 22 に示す。第Ⅱ/Ⅲ相試験において母集団 PK モデルによるポストホック推定から得られた定常状態における PK パラメータをトラフ血清中濃度の実測値とともに表 11 に示す。トラフ血清中濃度の実測値は付録の表 24 及び表 25 にも示す。

母集団 PK モデルから予測されたトラフ血清中濃度と第Ⅱ/Ⅲ相試験で実測された濃度の比較から、本モデルの妥当性が示された。注目すべき点として、モデルの構築に用いなかった 1 つの第Ⅲ相試験（EFC14092 試験）におけるトラフ血清中濃度も正確に予測され（表 11 ）、モデルの妥当性が裏付けられた（POH0497 試験）。

50～200 mg の用量範囲での外国人 RA 患者の機能性サリルマブの PK は、患者が MTX、MTX 以外の DMARDs 又は TNF-α 阻害薬が効果不十分であるか否かにかかわらず、また、DMARDs との併用下

もしくはサリルマブ単剤投与群であるかどうかにもかかわらず、多数の試験間で概して一貫していた（表 10 、表 11 、図 4 及び図 6 ）。

図 4 及び表 10 からわかるように、健康被験者の機能性サリルマブの血清中濃度は同一用量（100 mg）の外国人 RA 患者より約 1.8 倍高かった。これは RA 患者では標的が増加していることが原因と考えられ、sIL-6Rα の血清中濃度は RA 患者（41.3 ng/mL）の方が健康被験者（21.4 pg/mL）より約 2000 倍高かった(11)。

全般的に、SC 投与後にサリルマブはよく吸収され、2 つの異なる消失プロセス（標的結合が飽和又はほぼ飽和している高い血中濃度での緩徐な線形性かつ非飽和性の消失相、低い血中濃度での迅速な非線形性の標的分子を介する消失相〔target mediated elimination phase〕）からなる非線形性の PK を示す。迅速な消失は、標的に結合したサリルマブのエンドサイトーシスによる内在化の結果と推定される。また、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の結果から体重がサリルマブの PK の最も重要な変動要因であることが示唆された。複数の内因性要因が交絡して影響している可能性があるため、体重の影響の評価に最適なのは2.5.1項で概説した母集団 PK 解析アプローチであり、それについては後の項で詳述する。

表 10 -健康被験者又は RA 患者にサリルマブを単回（又は初回）SC 投与したときの機能性サリルマブの PK パラメータ

Study identifier (Population)	Dose	N	C_{max} (mg/L)[a]	AUC_{last} (mg•day/L) [a]	AUC (mg•day/L) [a]	t_{max}[b] (days)	$t_{1/2z}$ (days)[a]
TDU11373 (Healthy subjects)	100 mg	14	7.77 (3.65)	45.0 (22.7)	55.0 (25.0)[d]	2.50 (1.00 - 6.00)	2.23 (1.07)[d]
TDU13402 (Japanese RA patients)	50 mg	4	1.36 (0.411)	4.69 (2.43)	NR	3.00 (2.00 - 3.00)	NR
	100 mg	6	4.54 (2.97)	33.0 (30.4)	70.1 (NC)[f]	3.00 (3.00 - 7.00)	1.62 (NC)[e]
	200 mg	6	27.7 (12.6)	339 (173)	409 (126)[f]	3.00 (2.00 - 7.00)	3.49 (1.35)[f]
PDY14191 (Japanese RA patients)	150 mg	15	15.4 (6.17)	164 (84.8)	167 (84.7)	3.91 (2.08 – 7.04)	2.34 (0.334)
TDU10809/6R88-RA-0801 (RA patients)	50 mg	4	1.16 (1.82)	2.36 (3.94)	NR	2.04(1.99 - 2.10)[g]	NR
	100 mg	4	4.89 (4.53)	25.5 (36.2)	NR	3.05 (2.01 - 3.11)	NR
	200 mg	4	10.9 (2.38)	90.0 (15.3)	NR	3.01 (2.96 - 3.05)	NR
ACT10804/6R88-RA-0803 (RA patients)	50 mg	8	0.516 (0.745)	0 (0)[f]	NR	2.91 (1.83 - 2.93)[i]	NR
	100 mg	8	3.96 (2.70)	18.4 (10.5)[h]	NR	4.41 (1.90 - 4.88)	NR
	200 mg	8	12.9 (4.81)	93.2 (48.9)	NR	3.85 (1.98 - 5.00)	NR
PKM12058 (RA patients)	200 mg	16	17.9 (9.98)	178 (146)	202 (152)[j]	4.00 (2.00 - 8.00)	3.59 (1.66)
6R88-RA-1309 (RA patients)	150 mg	26	13.9 (9.28)	106 (91.9)	108 (92.2)	3.02 (2.00 - 6.16)	1.70 (0.457)
	200 mg	26	21.6 (11.7)	169 (105)	173 (105)	3.99 (1.99 - 6.17)	1.96 (1.10)
MSC12665 (RA patients)	150 mg	51	16.7 (13.0)	152 (76.7)[c,k]	NR	2.88 (0.90 - 6.88)	NR
	200 mg	53	23.7 (12.7)	227 (94.9) [c,l]	NR	3.67 (1.71 - 10.92)	NR

a Mean (standard deviation) for observed values from noncompartmental analysis
b Median (minimum - maximum) for observed values from noncompartmental analysis
c $AUC_{0\text{-}14\ days}$ instead of AUC_{last}
d N = 12
e N = 1
f N = 5
g N = 2
h N = 7
i N = 3
j N=15
k N = 34
l N = 41

AUC: area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 14 days; AUC_{last}: area under the serum concentration versus time curve until the last quantifiable concentration; C_{max}: maximum serum concentration; N: total number of subjects or patients; NC: not calculated; NR: not reported; RA: rheumatoid arthritis; t_{max}: time to reach the maximum serum concentration; $t_{1/2z}$: terminal elimination half-life

表 11 -RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの機能性サリルマブの PK パラメータ

Study identifier (population)	Dose	C_{max} (mg/L)[a]		$AUC_{0\text{-}7\ days}$/ $AUC_{0\text{-}14\ days}$[a,b] (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L) [a]		
		N	Predicted	Predicted	Predicted	N	Observed
EFC14059 (Japanese RA patients, MTX-IR)	150 mg q2w	81	28.3 (9.41)	320 (136)	13.6 (9.56)	67	16.1 (10.6)
	200 mg q2w	80	44.9 (15.6)	529 (223)	24.8 (16.5)	57	30.5 (16.9)
LTS13618 (Japanese RA patients, combination stratum, non-MTX-DMARD-IR)	150 mg q2w	15	38.7 (10.0)	472 (142)	24.7 (10.2)	13	25.4 (12.6)
	200 mg q2w	15	61.5 (22.0)	767 (306)	41.1 (21.6)	10	63.2 (39.3)
(Japanese RA patients, monotherapy stratum, MTX-IT)	150 mg q2w	30	31.3 (15.6)	362 (222)	16.6 (15.4)	27	20.9 (22.0)
	200 mg q2w	31	52.6 (22.5)	642 (315)	33.4 (22.3)	28	39.5 (25.3)
EFC11072 Part A (RA patients, MTX-IR)	100 mg q2w	51	5.23 (2.28)	46.4 (28.6)	1.11 (1.25)	41	0.250 (0.949)
	150 mg q2w	50	13.0 (4.30)	131 (59.9)	3.96 (3.49)	44	4.52 (5.29)
	200 mg q2w	50	23.2 (9.46)	260 (132)	10.7 (8.87)	39	14.1 (12.2)
	100 mg qw	49	17.7 (9.07)	115 (62.9)	13.5 (8.64)	35	17.1 (11.3)
	150 mg qw	50	38.0 (14.8)	254 (103)	32.1 (14.6)	38	38.3 (20.3)
EFC11072 Part B (RA patients, MTX-IR)	150 mg q2w	366	20.4 (9.23)	207 (119)	6.57 (7.53)	274	7.63 (9.73)
	200 mg q2w	426	35.9 (15.5)	400 (213)	16.9 (14.5)	266	18.8 (16.3)
EFC10832 (RA patients, TNF-IR)	150 mg q2w	181	19.0 (9.11)	192 (122)	5.89 (7.58)	115	6.97 (8.98)
	200 mg q2w	183	34.8 (14.5)	384 (194)	15.5 (12.9)	114	19.3 (16.7)
SFY13370 (RA patients, TNF-IR)	150 mg q2w	47	23.3 (10.0)	249 (140)	9.41 (9.41)	40	11.3 (12.6)
	200 mg q2w	51	40.6 (18.6)	474 (254)	21.7 (16.8)	41	26.9 (25.1)
MSC12665 (RA patients, DMARD-IR)[c]	150 mg q2w	48	21.7 (9.94)	226 (121)	7.48 (6.46)	47	6.29 (7.46)
	200 mg q2w	51	39.3 (20.3)	450 (266)	19.7 (15.6)	48	16.9 (15.4)
EFC13752 (RA patients, DMARD-IR, monotherapy)	150 mg q2w	65	19.9 (7.47)	193 (101)	5.29 (6.31)	54	7.35 (8.03)
	200 mg q2w	66	33.3 (12.0)	357 (173)	13.0 (12.2)	52	17.2 (15.9)
EFC14092 (RA patients, MTX-IR or intolerant, monotherapy)	200 mg q2w	182	40.1 (15.5)	463 (217)	21.0 (15.6)	148	24.2 (17.6)
LTS11210 (RA patients who completed or transferred from 1 of 6 previous sarilumab trials)	200 mg q2w	NC	NC	NC	NC	1695	22.0 (22.1)

Study identifier (population)	Dose	C_{max} (mg/L)[a]		$AUC_{0\text{-}7\ days}$/ $AUC_{0\text{-}14\ days}$[a,b] (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L) [a]		
		N	Predicted	Predicted	Predicted	N	Observed

a Mean (standard deviation) for observed values from noncompartmental analysis or predicted values based on post hoc individual pharmacokinetic parameters estimated from population pharmacokinetic analysis

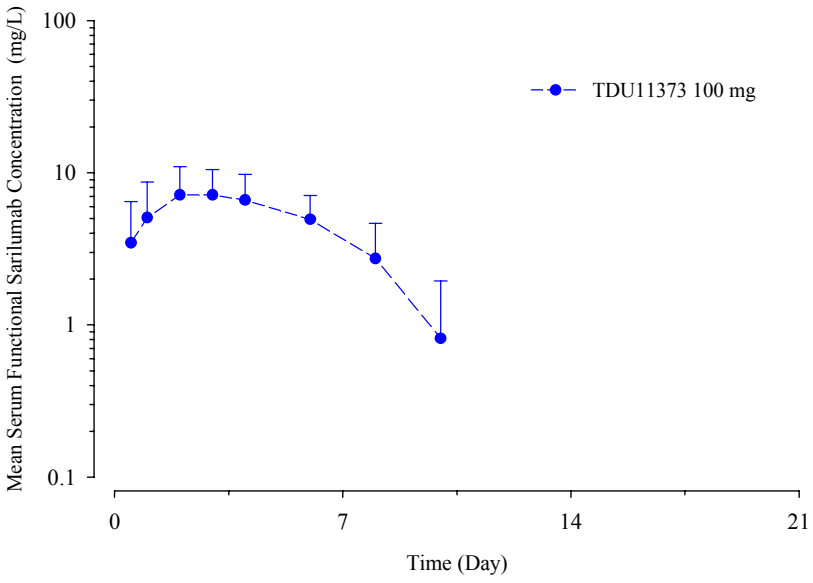
b Data presented are $AUC_{0\text{-}7\ days}$ for qw and $AUC_{0\text{-}14\ days}$ for q2w dose regimens.

c Observed mean (standard deviation) C_{max} was 24.2 (14.8) mg/L and 39.4 (22.3) mg/L, and mean (standard deviation) $AUC_{0\text{-}14\ days}$ was 220 (130) and 405 (244) mg.day/L for 150 and 200 mg sarilumab q2w, respectively, following noncompartmental analysis of dense pharmacokinetic data in this study.

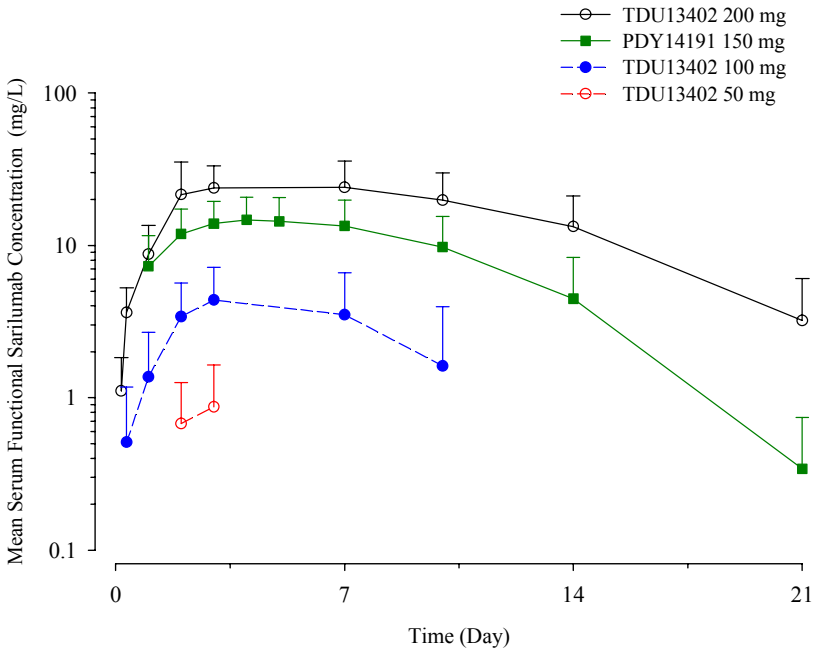
$AUC_{0\text{-}7\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 7 days; $AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 14 days; C_{max}: maximum serum concentration; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; MTX-IR: inadequate responder to methotrexate; MTX-IT: intolerant to methotrexate; N: total number of subjects or patients; NC: not calculated; q2w: every 2 weeks; qw: every week; RA: rheumatoid arthritis; TNF-IR: inadequate responder to tumor necrosis factor α antagonists

図 4 -健康被験者及び RA 患者にサリルマブを単回 SC 投与したときの機能性サリルマブ濃度推移

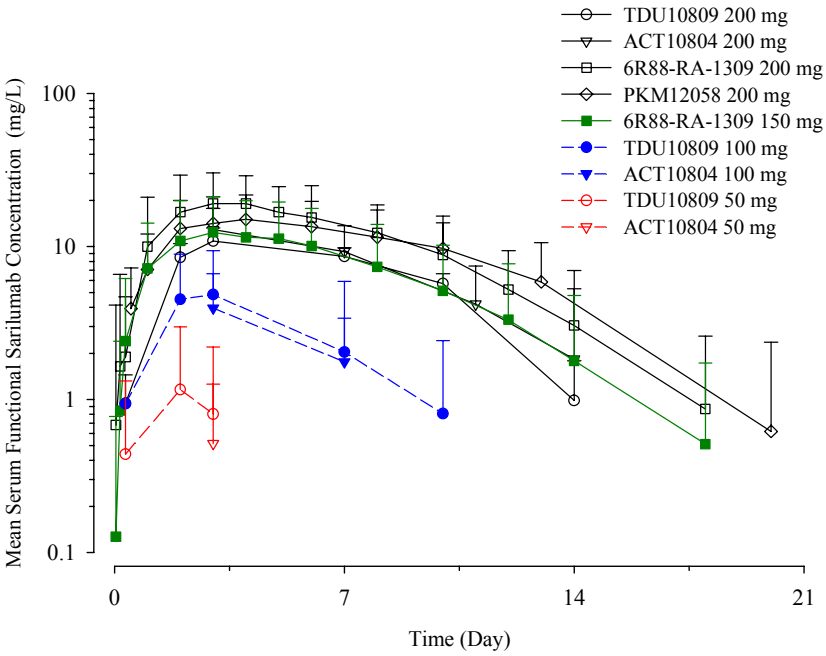
外国人健康被験者（TDU11373 試験）



日本人 RA 患者（TDU13402 及び PDY14191 試験）



外国人 RA 患者
（TDU10809/6R88-RA-0801、ACT10804/6R88-RA-0803、6R88-RA-1309 及び PKM12058 試験）



3.1.2 吸収、分布、代謝及び排泄／消失

3.1.2.1 吸収

外国人 RA 患者にサリルマブを単回 SC 投与したとき吸収は良好で、機能性サリルマブの t_{max} は 2～4 日であり、明確な用量の影響はなかった（表 10）。日本人 RA 患者に 50 mg、100 mg 及び 200 mg を単回 SC 投与したときの t_{max} は 3～4 日であり、一貫して同様の値が認められた。母集団 PK 解析（POH0428 試験）によって推定した SC 投与後のサリルマブ曝露量より算出されたバイオアベイラビリティは 80%であり、日本人と外国人 RA 患者で差はないと考えられた。

3.1.2.2 分布

外国人 RA 患者 6 名にサリルマブ 0.6 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を単回 IV 投与したとき、サリルマブの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 0.0300 L/kg 及び 0.0359 L/kg（体重 70kg の人で約 2.1～2.5 L）であった。母集団 PK 解析（POH0497 試験）より、見かけの中心コンパートメントの分布容積（V_c/F）の推定値 2.12 L 及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V_p/F）の推定値 6.00 L と算出され、総分布容積（V_c/F と V_p /F の合計）は 8.12 L となり、一貫して低い分布容積が得られた。得られた分布容積は低く、サリルマブの分布が主に循環器系に限定されることを示唆している。

3.1.2.3 代謝

タンパク質性医薬品は内因性タンパク質と同じ異化経路によって代謝され、通常はタンパク質分解によって小さなペプチド及び各アミノ酸に分解される。サリルマブは抗体であり、したがって異化によるタンパク質分解によって代謝されると推定されることから、サリルマブについて in vitro 又は in vivo での代謝試験又は排泄試験は特に実施していない。

3.1.2.4 消失

外国人 RA 患者 6 名にサリルマブ 0.6 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を単回 IV 投与したとき、0.6 mg/kg から 2.0 mg/kg へ用量が増加すると血清中機能性サリルマブのクリアランスは約 2 分の 1（0.0121 L/day/kg から 0.00596 L/day/kg）に低下し、閾値濃度を上回ると平均 $t_{1/2z}$ は 1.8 日から 4.5 日に延長した。サリルマブの PK は二相性の消失過程が特徴であり、母集団 PK 解析（POH0428 試験）に基づくと、外国人 RA 患者において、サリルマブ 150～200 mg q2w SC 投与したときの初期の消失半減期が 8～10 日であり、定常状態における $t_{1/2z}$ は 2～4 日である。定常状態での最終投与から 150 mg q2w では 28 日後（中央値）、200 mg q2w では 43 日後（中央値）まで定量下限を上回るサリルマブの血清中濃度が得られた。

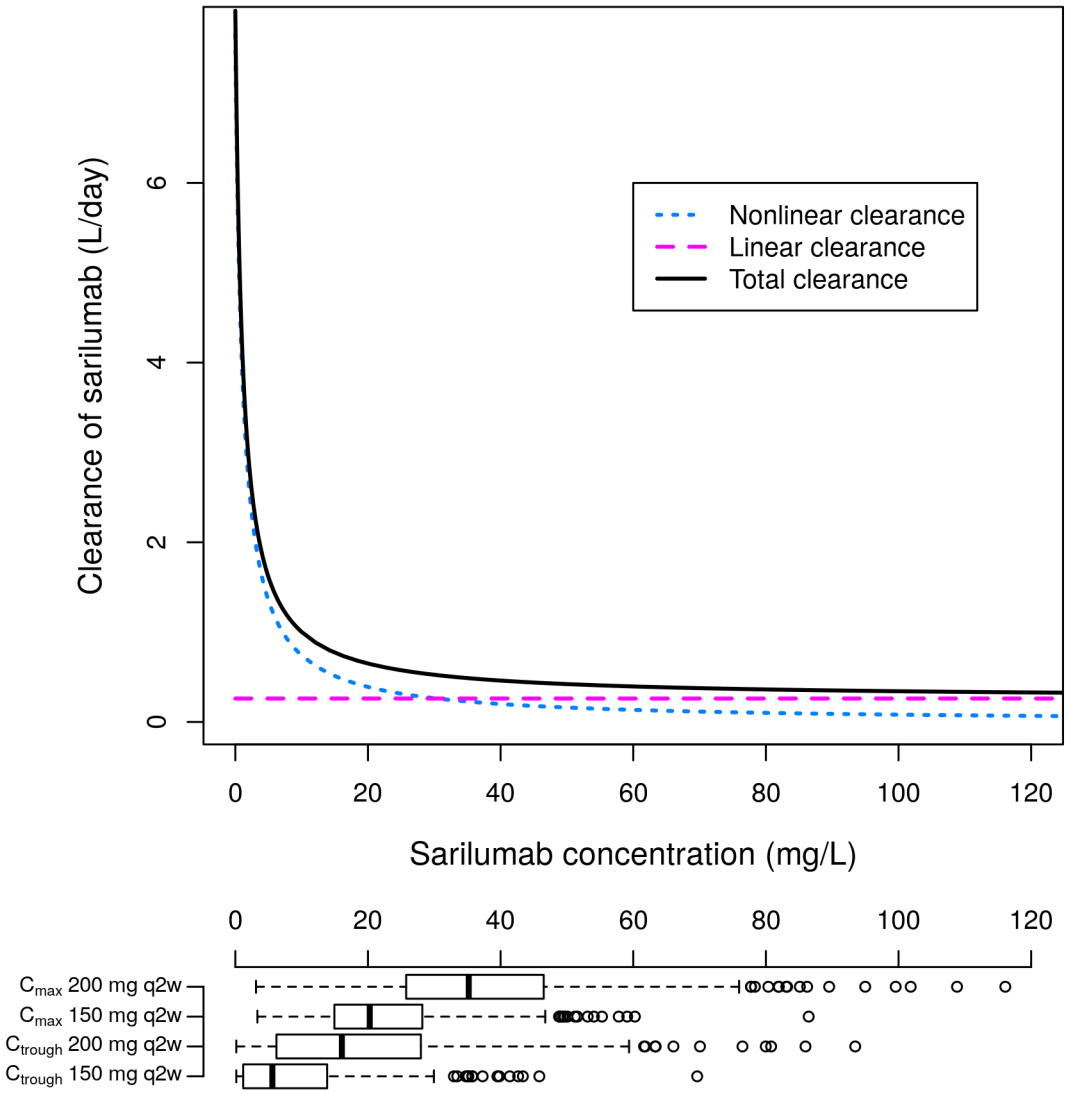
日本人 RA 患者に 50 mg、100 mg 及び 200 mg を単回 SC 投与したときの $t_{1/2z}$ は 1.62～3.49 日で、外国人 RA 患者に 50～200 mg を単回 SC 投与したときと同様の値であった（1.70～3.59 日）。母集団 PK 解析（POH0497 試験）に基づくと、日本人 RA 患者において、サリルマブ 150～200 mg q2w SC 投与後にサリルマブは二相性の消失を示し、初期の消失半減期が 8～10 日であり、定常状態における $t_{1/2z}$ は

3～4 日である。定常状態での最終投与から 150 mg q2w では 50 日後（中央値）、200 mg q2w では 75 日後（中央値）まで、定量下限を上回るサリルマブの血清中濃度が得られた（POH0497 試験）。

要約すると、日本人及び外国人の $t_{1/2z}$ は実測値並びに母集団 PK 解析（POH0497 試験又は POH0428 試験）より得られた推定値のいずれにおいても同様の値が得られた。外国人 RA 患者に比べ日本人 RA 患者のサリルマブ曝露量が高かったため、定常状態での最終投与後におけるサリルマブの血清中濃度が定量下限を上回る期間（中央値）は日本人 RA 患者の方が外国人 RA 患者よりも長かった（3.1.5.1.1 項及び3.1.5.1.4項）。

サリルマブは 2 つの並行する消失経路（主に低濃度における非線形性の標的分子を介する経路及び高濃度における非特異的な線形性の経路）を介していることから、得られたサリルマブの $t_{1/2z}$ の解釈には注意が必要である（図 5 ）。治療用量のサリルマブによって投与間隔中に達する血清中濃度の範囲内で標的分子を介するクリアランス（非線形クリアランス）の全身クリアランスの中で占める割合は高い。しかしながら、母集団 PK モデルに基づくと 150 mg q2w では線形クリアランスが全身クリアランスに占める割合が 16%～33%に過ぎないのに対して、200 mg q2w では 31%～51%になる（図 5 ）。治療用量の範囲内で非線形クリアランスの占める割合が高いというこの結果は、150～200 mg q2w の範囲でサリルマブ曝露量が用量比を超える比率で増加すること（3.1.4項）、定常状態における $t_{1/2}$ が高濃度域と低濃度域で異なっていること及び $t_{1/2}$ が線形動態を示す典型的な抗 IgG 抗体（約 3 週間）(12) より短いことと符合していた。日本人及び外国人 RA 患者の総 sIL-6Rα のベースライン値が同様であったことから（3.1.5.1.9項）、日本人と外国人 RA 患者の間で標的分子を介したクリアランスの違いによる PK の違いはないと考えられる。

図 5 - RA 患者におけるサリルマブ血清中濃度による全身クリアランス（線形＋非線形）、線形クリアランス及び非線形クリアランスの変化（POH0497 試験）



C_{max}: maximum serum concentration; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration; q2w: every 2 weeks
In Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618 and non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B and EFC10832

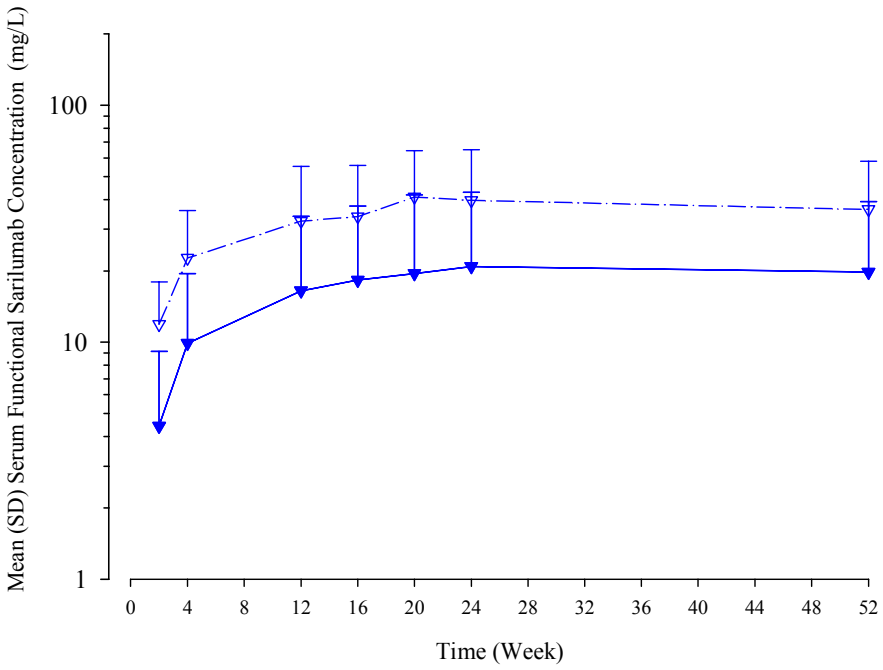
3.1.3 定常状態及び蓄積率

日本人 RA 患者において、少数点採血で測定された機能性サリルマブの平均トラフ濃度から、サリルマブを q2w 反復 SC 投与したとき Week12 から Week 24 の間に定常状態に達し（図 6 、図 7 ）、蓄積率は約 3～5 倍であることが示された。これは外国人 RA 患者で観察されたデータ（Week12 から Week24 で定常状態に達し、蓄積率は約 3～4 倍）と同様であった。

日本人 RA 患者（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）における患者ごとのポストホック推定 PK パラメータによれば、母集団 PK 解析（POH0497 試験）から推定した標準的な日本人患者の定常状態到達時間は、$AUC_{0\text{-}14\ days}$ で 10 週間、C_{trough} で 12 週間であった。ポストホック推定 PK パラメータに基づく蓄積率は $AUC_{0\text{-}14\ days}$ で 2.8、C_{trough} で 150 mg q2w 及び 200 mg q2w でそれぞれ 3.0 及び 3.5 であった。母集団 PK 解析から推定した標準的な外国人 RA 患者の定常状態到達時間は、$AUC_{0\text{-}14\ days}$ で 14～16 週間、C_{trough} で 18～20 週間であった。患者ごとのポストホック推定 PK パラメータに基づく蓄積率は、150 mg q2w 及び 200 mg q2w において $AUC_{0\text{-}14\ days}$ でそれぞれ 2.3 及び 2.5、C_{trough} でそれぞれ 2.6 及び 3.0 であった（表 12 、POH0428 試験）。外国人 RA 患者におけるサリルマブ単剤投与群の蓄積率は、DMARDs 併用投与群と同様であった。

図 6 -RA 患者にサリルマブ反復 SC 投与したときの機能性サリルマブのトラフ濃度推移（単剤投与）

日本人 RA 患者



外国人 RA 患者

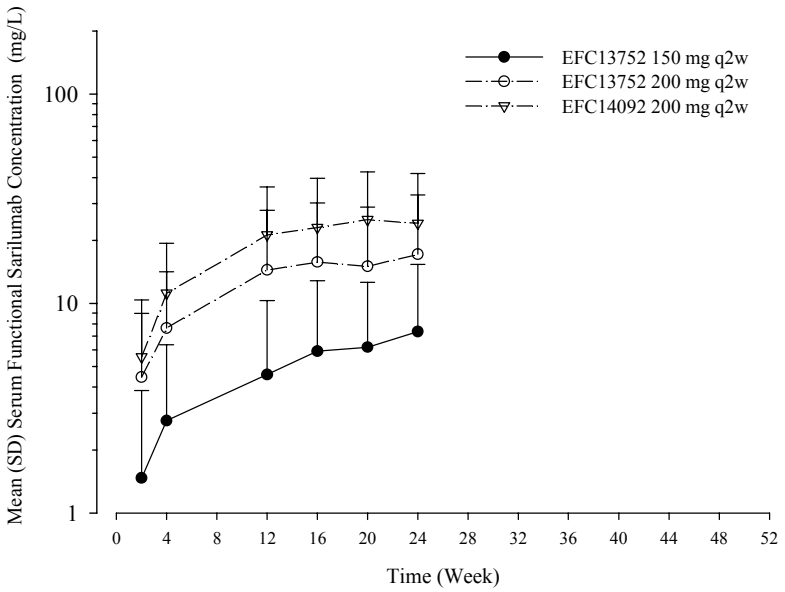
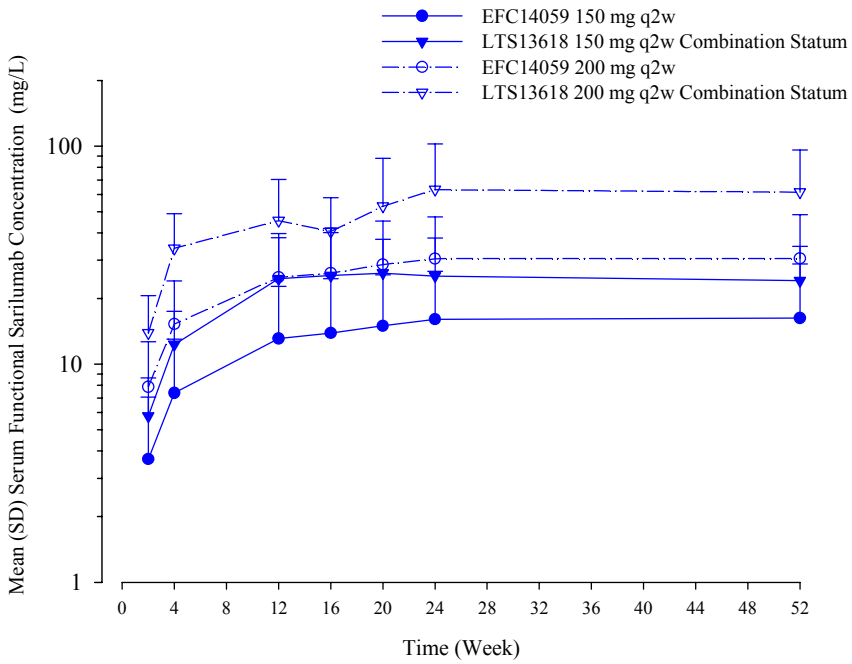


図 7 - RA 患者にサリルマブ反復 SC 投与したときの機能性サリルマブのトラフ濃度推移（DMARDs 併用投与）

日本人 RA 患者



外国人 RA 患者

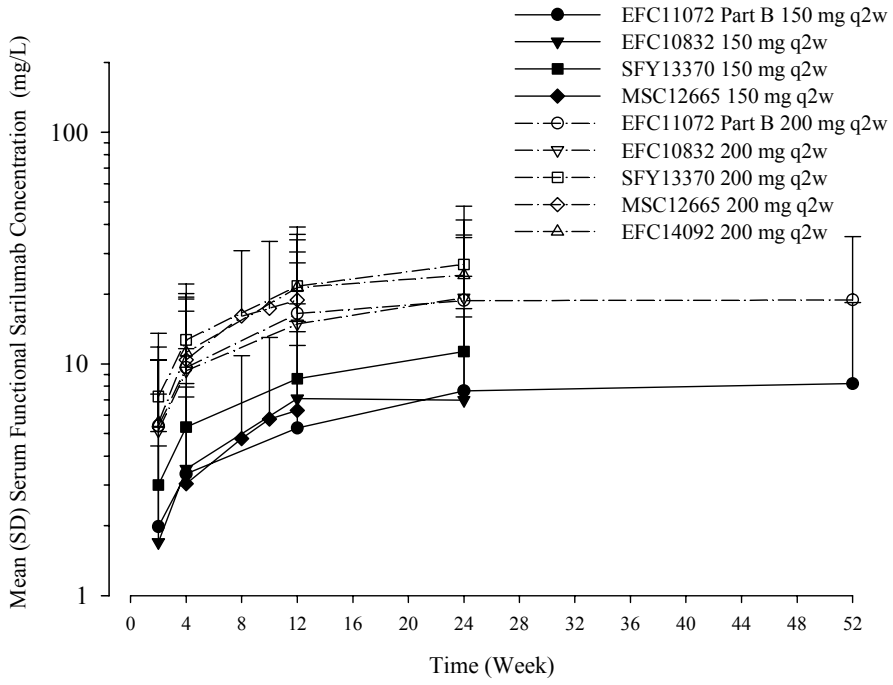


表 12 -RA 患者に初回及び反復 SC 投与したときの機能性サリルマブの PK パラメータ

Dose regimen	Pharmacokinetic parameter (unit)	N	First dosing interval[a]	Steady state[a]	R_{ac}
Japanese patients (POH0497)					
150 mg q2w	C_{max} (mg/L)	126	13.4 (2.56)	30.3 (11.6)	2.26
	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)		124 (32.9)	348 (167)	2.81
	C_{trough} (mg/L)		4.46 (4.31)	15.6 (11.7)	3.50
200 mg q2w	C_{max} (mg/L)	126	21.0 (3.39)	48.8 (19.0)	2.32
	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)		211 (43.5)	585 (269)	2.77
	C_{trough} (mg/L)		9.61 (6.20)	28.8 (19.4)	3.00
Non-Japanese patients (POH0428)					
150 mg q2w	C_{max} (mg/L)	547	10.7 (4.68)	20.0 (9.20)	1.87
	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)		87.4 (42.8)	202 (120)	2.31
	C_{trough} (mg/L)		2.44 (3.29)	6.35 (7.54)	2.60
200 mg q2w	C_{max} (mg/L)	609	17.5 (6.47)	35.6 (15.2)	2.03
	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)		159 (62.5)	395 (207)	2.48
	C_{trough} (mg/L)		5.54 (5.71)	16.5 (14.1)	2.98

a Mean (standard deviation) for post hoc individual pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618, and for non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B and EFC10832 were estimated from population pharmacokinetic analysis.

$AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 14 days; C_{max}: maximum serum concentration; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; R_{ac} accumulation ratio

3.1.4 用量比例性

RA 患者の機能性サリルマブ曝露量は、治療用量の範囲内で全身クリアランスにおける非線形クリアランスの占める割合が高いことから、用量比例性を超える比率で増加していた（図 5 ）。

日本人及び外国人 RA 患者において、サリルマブを単回 SC 投与したとき、観察された平均 AUC_{last} は 50 mg から 200 mg の用量範囲（用量比 4 倍）でそれぞれ 72.3 倍及び 38.1 倍に増加していた。治療用量の範囲での 1.33 倍（150 mg から 200 mg）の投与量増加によって、機能性サリルマブの平均 AUC_{last} はそれぞれ 2.1 倍及び 1.5～1.6 倍に増加していた（表 10 ）（TDU13402 試験、PDY14191 試験、6R88-RA-1309 試験及び MSC12665 試験）。

日本人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したとき、観察された定常状態における平均トラフ血清中濃度（C_{trough}）は 150 mg q2w から 200 mg q2w へ 1.33 倍の用量増加によって 1.9～2.5 倍に上昇した。DMARDs 併用下にサリルマブの投与を受けた外国人 RA 患者では、観察された定常状態における平均トラフ血清中濃度（C_{trough}）は 150 mg q2w から 200 mg q2w への 1.33 倍の用量増加によって 2.4～3.1 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-}14\ days}$ は 1.9～2.0 倍に増加していた（表 11 ）。これは、日本人患者におけ

る母集団 PK 解析（POH0497 試験）及び外国人患者における母集団 PK 解析（POH0428 試験）による定常状態におけるポストホック推定 PK パラメータに基づく同じ用量範囲での推定（C_{trough} の 1.7～2.6 倍の上昇及び $AUC_{0\text{-}14\ days}$ の 1.8～2.0 倍の増加）と合致している。

3.1.5 薬物動態の変動要因

サリルマブは RA 患者において中程度～高度の PK 変動を示した。サリルマブ単回 SC 投与後の変動係数は、C_{max} については 30.2%～65.5%、AUC_{last} については 50.9%～92.2%、AUC については 30.9%～75.1%であった（表 10 ）。サリルマブの反復 SC 投与後の定常状態におけるトラフ血清中濃度実測値の変動係数はほとんどが 90%を超えていた。これらの結果と符合して、母集団 PK 解析による機能性サリルマブのパラメータ CL_0 /F、V_c /F、V_m 及び K_a の個体間変動（それぞれ 60.4%、39.0%、35.0%及び 37.2%）は大きく、個体内変動（51.44%）は中程度であった（POH0497 試験）。定常状態における曝露パラメータの変動係数は、C_{max} については 34.1%～46.0%、$AUC_{0\text{-}14\ days}$ については 40.9%～59.4%、C_{trough} については 56.9%～119%であった（表 12 ）。

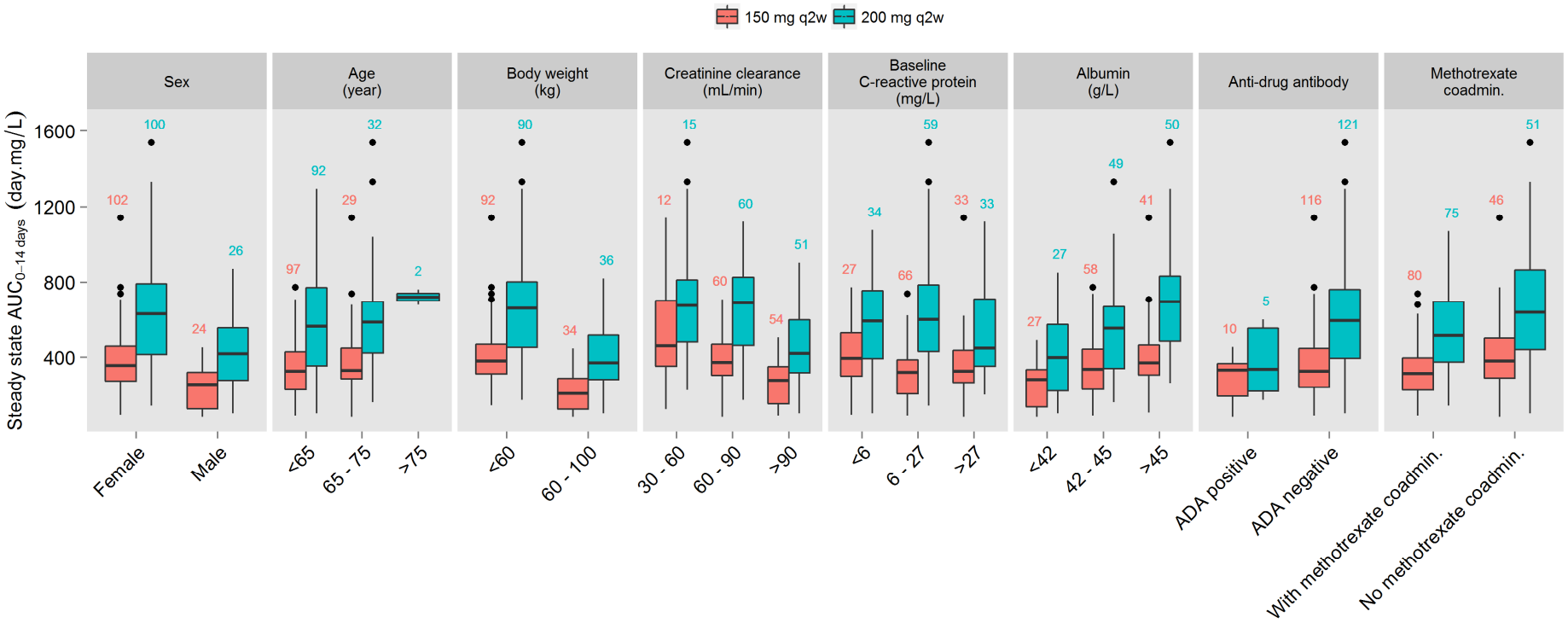
機能性サリルマブの PK 変動に関する内因性及び外因性要因の影響を、母集団 PK 解析（POH0497 試験）及び試験間比較によって評価した。母集団 PK モデルでサリルマブ PK に影響することが示された各共変量の統計学的有意性及びこれらの共変量のみを変えたときにサリルマブ曝露量に及ぼす影響について以下の項で述べる。

母集団 PK 解析後のポストホック推定に基づく第Ⅲ相試験の日本人 RA 患者（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）及び外国人 RA 患者（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）の定常状態における個々の患者の曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）を、共変量別及び用量別に図 8（POH0497 試験）及び図 9（POH0428 試験）に示す。

サリルマブ PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響並びに日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者の PK の比較については3.1.5.1項及び3.1.5.2項で述べる。

全体として、人種はサリルマブの PK に影響を与える共変量として特定されなかった。サリルマブの曝露量に与える内因性の共変量の影響は日本人 RA 患者と外国人 RA 患者で同程度であり、高体重患者においてサリルマブ曝露量がより低くなることから、日本人と外国人 RA 患者のサリルマブ曝露量の違いの原因は主に体重の違いによるものであると考えられる。

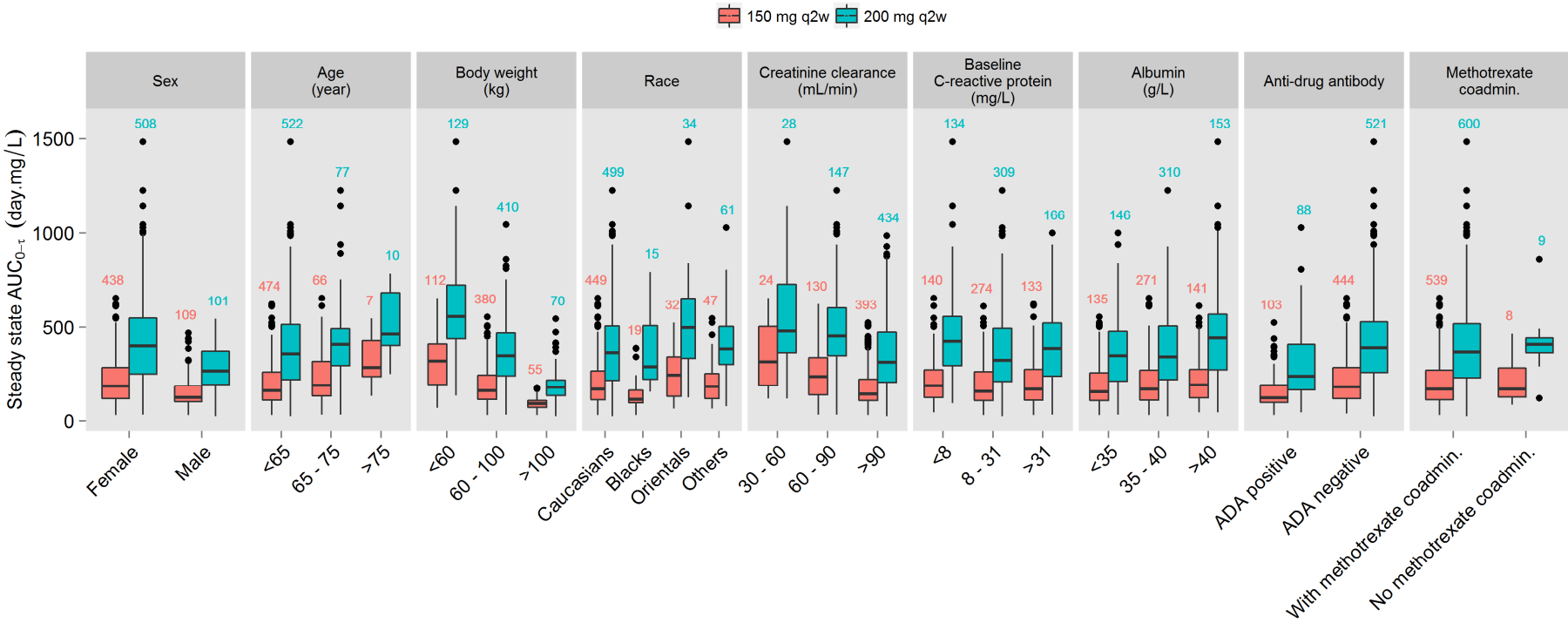
図 8 -第Ⅲ相試験での日本人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）と共変量の関係（POH0497 試験）



Descriptive statistics for individual post hoc predicted pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059 and LTS13618, 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.

ADA: antidrug antibody; coadmin.: coadministration; q2w: every 2 weeks

図 9 -第Ⅲ相試験での外国人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）と共変量の関係（POH0428 試験）



Descriptive statistics for individual post hoc predicted pharmacokinetic parameters for non-Japanese patients on sarilumab + DMARDs 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.

ADA: antidrug antibody; coadmin.: coadministration; q2w: every 2 weeks

3.1.5.1 内因性要因

3.1.5.1.1 体重

個々の試験から、体重の増加に伴って機能性サリルマブの血清中濃度が低下する傾向が示唆された。この実測データと符合して、32～183 kg の RA 患者のサリルマブ血清中濃度データの母集団 PK 解析（POH0497 試験）によって体重が見かけの線形クリアランス（CL_0/F）及び非線形性クリアランスの最大消失速度（V_m）に影響を与える有意な共変量として特定された（体重の減少に伴って曝露量が増加していた）。

サリルマブのクリアランスに対する体重の影響は、定常状態におけるサリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）に対する影響に反映されていた（表 13 ）。表 13 は日本人患者及び外国人患者のそれぞれについて示した。日本人 RA 患者の体重（中央値：55 kg、25 パーセンタイル：48 kg、75 パーセンタイル：60 kg）は外国人 RA 患者（中央値：71 kg、25 パーセンタイル：62 kg、75 パーセンタイル：83 kg）に比べかなり低かった。

表 13 - RA 患者の定常状態におけるサリルマブ曝露量に対する体重の影響（POH0497 試験及び POH0428 試験）

Dose	Median body weight		Body weight range		Percent change at steady-state $AUC_{0\text{-}14\ day}$	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
150 mg q2w	55 kg	71 kg	5th percentile: 42 kg	5th percentile: 50 kg	42	75
			25th percentile: 48 kg	25th percentile: 62 kg	20	25
			75th percentile: 60 kg	75th percentile: 83 kg	-12	-23
			95th percentile: 79 kg	95th percentile: 106 kg	-43	-46
200 mg q2w	55 kg	71 kg	5th percentile: 42 kg	5th percentile: 50 kg	33	57
			25th percentile: 48 kg	25th percentile: 62 kg	16	20
			75th percentile: 60 kg	75th percentile: 83 kg	-10	-20
			95th percentile: 79 kg	95th percentile: 106 kg	-36	-45

Percent change of steady state $AUC_{0\text{-}14\ days}$ from median body weight Japanese patient (POH0497) and non-Japanese patient (POH0428)
$AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 14 days;

第Ⅲ相試験での患者の母集団 PK 解析による個別のポストホック推定パラメータを体重カテゴリー別に表 14 に示す。

PK に対する体重の影響は、DMARDs 併用下で同じ用量のサリルマブ投与を受けた外国人 RA 患者において、高体重（60 kg 以上）の患者では ACR20 改善率が低体重の患者と比較して低い傾向を示した臨床有効性データの関係と符合している（Module 2.7.3）。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事

象（TEAE）、感染、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現についての部分集団解析の結果、BMI の上昇又は体重増加による一貫した傾向は認められなかったが、体重 60 kg 未満の患者では ANC < 1.0 Giga/L の頻度が高かった。体重が有効性評価項目の曝露量-反応関係の経験的モデル解析で共変量として特定されなかったことは注目に値する。体重は DAS28-CRP 及び ANC の間接反応モデルを用いた母集団 PK/PD 解析における PD パラメータに影響を与える共変量であったが、影響は軽微であり、DAS28-CRP と ANC のどちらの時間推移にも臨床的に意味のある影響は及ぼしていなかった（3.3.2 項）。体重が臨床試験の結果に与える影響については[Module 2.7.3 の 3.3 項]及び[Module 2.7.4 の 5.2 項]で述べる。

日本人 RA 患者における部分集団解析は各投与群の患者数が少数のため限定的であった。サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 群ともに Week 24 における ACR20 に対する性別、年齢、体重、BMI 及び喫煙歴の影響は投与群ごとに実施した部分集団解析において一貫した結果が示された。体重 70.6 kg（日本人 RA 患者における 90 パーセンタイル）以上の日本人 RA 患者においては ACR の改善率が 200 mg q2w で 150 mg q2w に比べて高かったが、非常に限られた数の患者から得られたデータであることから結果の解釈に注意が必要である[Module 2.7.3 の 3.3.1 項]。

表 14 -第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験）
- 体重ごとの部分集団解析 -

Body weight	150 mg q2w				200 mg q2w			
	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)
<60 kg	185	31.6 (10.7) [31.0]	366 (152) [359]	16.5 (11.2) [15.8]	206	51.8 (17.0) [50.3]	626 (241) [613]	31.8 (17.6) [30.7]
60 to <100 kg	394	19.3 (6.56) [17.9]	194 (92.1) [174]	5.88 (6.13) [3.58]	446	34.1 (11.5) [33.0]	378 (159) [358]	15.3 (11.3) [13.4]
≥100 kg	37	11.7 (3.31) [12.0]	97.9 (37.7) [93.4]	1.44 (1.42) [0.957]	70	21.5 (5.93) [20.4]	204 (79.5) [192]	4.75 (5.07) [3.19]

Descriptive statistics are mean (standard deviation) [median] for post hoc predicted pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618 and for non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B and EFC10832 from population pharmacokinetic analysis.

$AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 14 days; C_{max}: maximum serum concentration; q2w: every 2 weeks; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration

3.1.5.1.2 性別

男性 437 名及び女性 2016 名の RA 患者の機能性サリルマブの血清中濃度データの母集団 PK 解析（POH0497 試験）の結果、性別が見かけの線形クリアランス（CL_0/F）に影響を与える有意な共変量として特定された。しかし、性別の影響は軽微であり、典型的な女性患者と比較した典型的な男性患者の 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 反復投与後の定常状態におけるサリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）の

減少率はそれぞれ 15%及び 17%であった。第Ⅲ相試験の患者を対象とした母集団 PK 解析によるポストホック推定に基づいてサリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）を比較した場合は、性別の影響が見かけ上大きくなる（45%～48%）（表 15）。ここで男女間でのポストホック推定パラメータに大きな違いがみられたのは、この単変量評価において、すべての共変量が公正な比較が可能なほどバランスがとれておらず、性別の影響に加えて男性患者と女性患者の間の体重差が影響したことによるものと考えられる。全体的に PK に対する性別の影響は男女間の有効性及び安全性の臨床的に意味のある差をもたらしていなかった（[Module 2.7.3 の 3.3 項]及び[Module 2.7.4 の 5.2 項]）。したがって、性別による用量調節は必要ないと考える。

表 15 - 第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験）
- 性別に関する部分集団解析 -

Gender	150 mg q2w				200 mg q2w			
	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)
Female	502	23.6 (10.3) [21.8]	254 (145) [222]	9.65 (9.7) [6.68]	596	39.8 (16.4) [37.6]	458 (230) [428]	20.7 (16.1) [18.0]
Male	114	18.0 (6.97) [16.2]	175 (96.4) [138]	5.02 (6.23) [2.31]	126	29.2 (10.6) [28.6]	310 (146) [291]	11.0 (9.88) [9.46]

Descriptive statistics are mean (standard deviation) [median]. Pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618 and for non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B and EFC10832 are predicted post hoc using population pharmacokinetic analysis.
$AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve at steady state; C_{max}: maximum serum concentration; q2w: every 2 weeks

3.1.5.1.3 年齢

臨床試験において RA 患者に機能性サリルマブの曝露量に年齢による明確な差の傾向は認められなかった。18～88 歳の患者（データセット内の患者の 15%が 65 歳より高齢であった）のデータを用いた母集団 PK 解析（POH0497 試験）の結果、年齢はサリルマブの PK に影響を与える有意な共変量として特定されなかった。したがって、高齢患者に対する用量調節は必要ないと考える。

3.1.5.1.4 人種

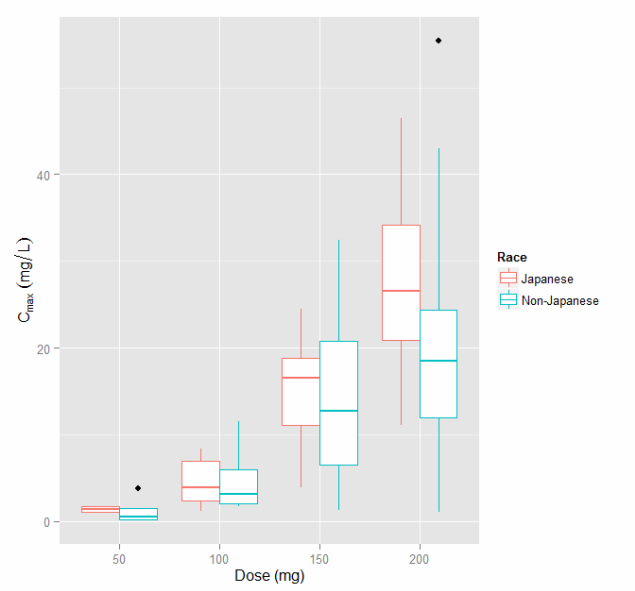
モノクローナル抗体は大部分の内因性及び外因性要因により影響を受ける可能性は少ない(13)(14)(15)(16)。より具体的には、モノクローナル抗体は代謝を受けずに未変化体として排泄される経路がなく、体内では限られた分布を示し、非飽和性で線形性を示すクリアランスが共通にみられるため、体重以外の内因性要因の影響を受けにくくなっている。サリルマブのクリアランスは一部標的分子を介した経路で説明されるが、標的分子の発現量による影響がないことを3.1.5.1.9項に記す。

日本人 RA 患者と外国人 RA 患者に同じ試験デザインでサリルマブ 50～200 mg を単回 SC 投与する試験を実施して、サリルマブ PK を比較した。

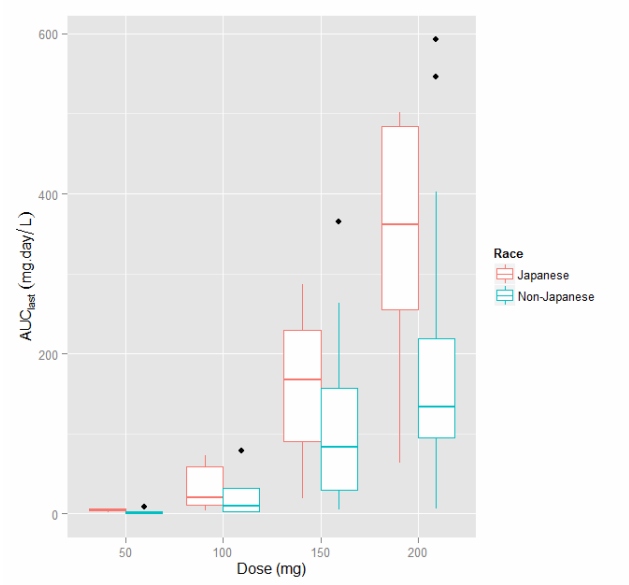
日本人 RA 患者にサリルマブ 50～200 mg を単回 SC 投与（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）したとき、試験間で比較した結果、日本人患者は外国人患者より機能性サリルマブの曝露量が高かった（表 10 及び図 11 ）。特に、日本人 RA 患者に 150 mg を単回 SC 投与したときのサリルマブ曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は外国人 RA 患者に 200 mg 投与したときと同様であった。これは主に日本人患者（mean = 50.2-57.6 kg、TDU13402 試験及び PDY14191 試験）と外国人患者（mean = 76.5-78.2 kg、TDU10809/6R88-RA-0801 試験、6R88-RA-1309 試験及び PKM12058 試験）の体重差によるものと考えられる。

図 10 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブ 50～200 mg を単回 SC 投与したときの C_{max} 及び AUC_{last}

C_{max}



AUC_{last}



Japanese Studies TDU13402 and PDY14191 and non-Japanese Studies TDU10809, PKM12058, and 6R88-RA-1309
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

白人 1859 名（母集団 PK データセットの 76%）、アジア人 383 名（16%）、黒人 80 名（3%）及びその他の人種 131 名（5%）のサリルマブ血清中濃度データを用いた母集団 PK 解析（POH0497）の結

果、人種（白人と白人以外）は機能性サリルマブの PK に影響を与える有意な共変量として特定されなかった。人種（日本人と外国人）もさらに検討され、統計的に有意な共変量ではなかった。

サリルマブ 150 mg q2w または 200 mg q2w 投与したときの定常状態における平均曝露量を母集団 PK 解析後にポストホック推定し、日本人患者と外国人患者で比較したところ、日本人患者の方が外国人患者に比べて高かった（表 16 ）。一方で、体重別に 60 kg 未満と 60 kg 以上の部分集団解析を行ったところ、日本人と外国人で平均曝露量は近い値となった（表 17 及び図 11 ）。本部分集団解析の結果は、海外で実施した部分集団解析の結果に類似したものであった。したがって、日本人において外国人に比べてサリルマブの曝露量が高かったのは、日本人（平均体重：55.6 kg）と外国人（平均体重：73.7 kg）で平均体重が異なることに起因すると考えられる。

表 16 - 第Ⅲ相試験での日本人及び外国人 RA 患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験）

Population	150 mg q2w				200 mg q2w			
	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)
Japanese	126	30.3 (11.6) [28.4]	348 (167) [326]	15.6 (11.7) [14.5]	126	48.8 (19.0) [48.7]	585 (269) [587]	28.8 (19.4) [29.0]
Non-Japanese	490	20.5 (8.52) [18.3]	212 (118) [181]	7.04 (7.78) [3.83]	596	35.6 (14.3) [33.7]	399 (200) [369]	16.9 (13.9) [14.1]

Descriptive statistics are mean (standard deviation) [median] for post hoc predicted pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618 and for non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B and EFC10832 from population pharmacokinetic analysis.

$AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 14 days; Cmax: maximum serum concentration; q2w: every 2 weeks; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration

表 17 - 第Ⅲ相試験での日本人及び外国人RA患者の定常状態における機能性サリルマブの曝露量（POH0497試験）- 体重ごとの部分集団解析 -

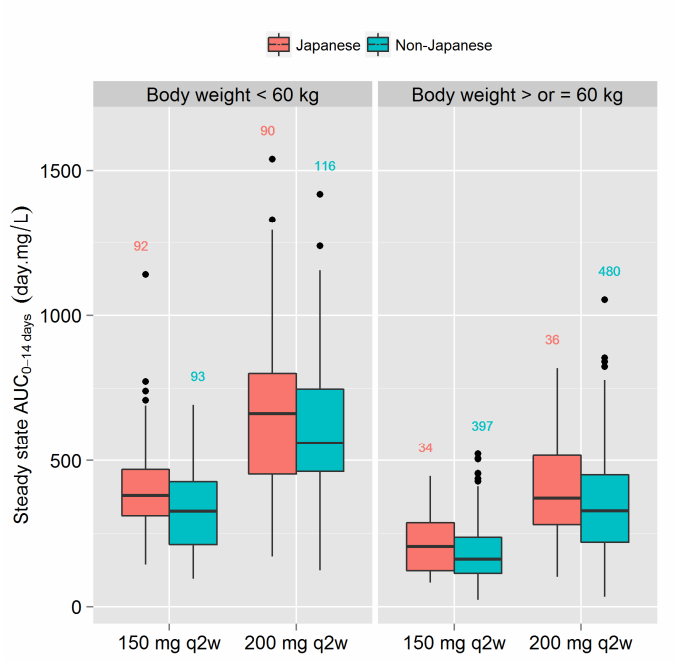
Population	150 mg q2w				200 mg q2w			
	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)
Body Weight <60 kg								
Japanese	92	33.9 (11.0) [32.8]	401 (157) [380]	19.0 (11.5) [17.0]	90	54.1 (18.6) [54.5]	659 (263) [662]	33.8 (19.3) [33.4]
Non-Japanese	93	29.3 (9.86) [28.2]	331 (139) [326]	14.0 (10.4) [13.6]]	116	50.0 (15.5) [47.4]	601 (220) [560]	30.2 (16.1) [28.3]
Body Weight ≥60 kg								
Japanese	34	20.3 (6.43) [20.8]	206 (95.2) [205]	6.46 (6.39) [4.78]	36	35.6 (12.6) [33.5]	399 (182) [371]	16.5 (13.3) [15.0]
Non-Japanese	397	18.5 (6.69) [17.3]	184 (92.4) [162]	5.42 (5.97) [3.01]	480	32.1 (11.6) [31.0]	351 (160) [327]	13.7 (11.1) [10.7]

Descriptive statistics are mean (standard deviation) [median] for post hoc predicted pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618 and for non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B and EFC10832 from population pharmacokinetic analysis.

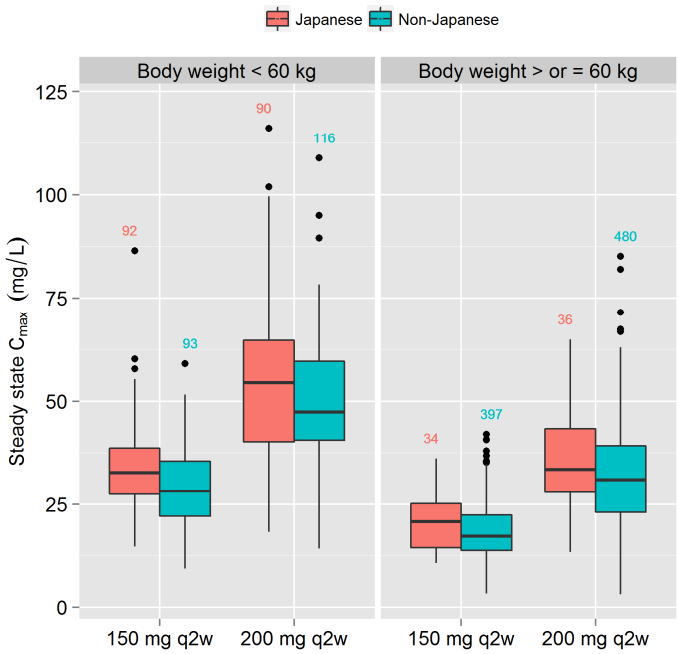
$AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve from 0 to 14 days; C_{max}: maximum serum concentration; q2w: every 2 weeks; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration

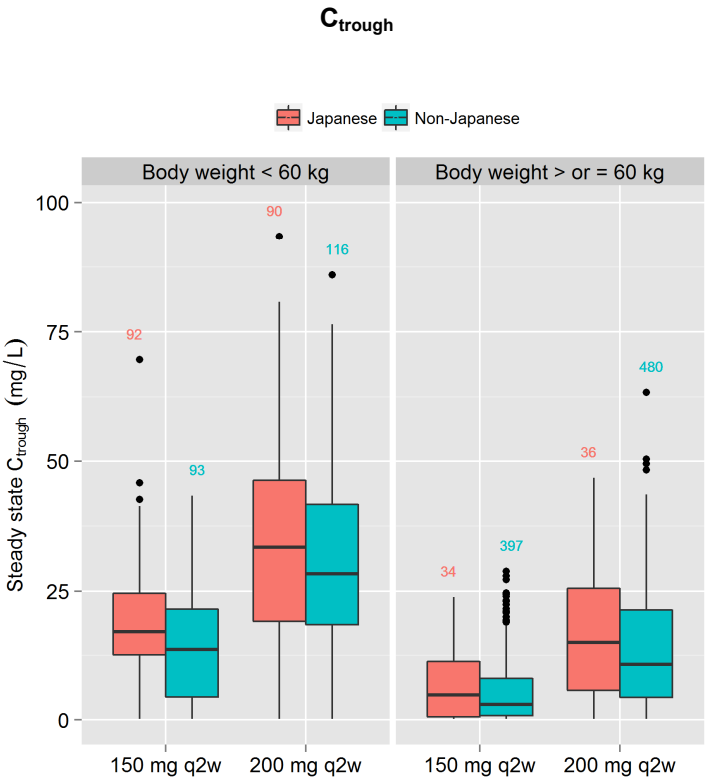
図 11 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの定常状態における $AUC_{0\text{-}14\ days}$、C_{max} 及び C_{trough} - 体重ごとの部分集団解析 -

$AUC_{0\text{-}14\ days}$



C_{max}





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.

3.1.5.1.5 腎機能障害

サリルマブ等の抗体は主に異化によるタンパク質分解によって消失する。そのため、サリルマブについて特に腎機能障害に関する試験は実施していない。

母集団 PK 解析データセット内の RA 患者の大半は、腎機能が正常な患者（N＝1636、67%）又は軽度の腎機能障害を有する患者（N＝698、28%）であった。中等度の腎機能障害を有する患者（N＝119、5%）は少数であった。母集団 PK 解析によると CL_{CR}（Cockcroft Gault 式によって算出した体表面積 1.73 m^2 あたりの値）は非線形性の最大消失速度（V_m）に統計学的に有意な影響を与える共変量であったが、V_m に対する CL_{CR} の影響は定常状態における機能性サリルマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）に明確な作用を及ぼさなかった。150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後の曝露量は、CL_{CR} が 100 mL/min（母集団 PK データセットの中央値）の典型的な患者と比較して、CL_{CR} が 120 mL/min（母集団 PK データセットの 75 パーセンタイル）の典型的な患者ではそれぞれ 8%及び 5%低いにすぎず、CL_{CR} が 83

mL/min（母集団 PK データセットの 25 パーセンタイル）の典型的な患者ではそれぞれ 8%及び 4%高いにすぎなかった。

腎機能障害に関する部分集団解析によって、150 mg q2w 及び 200 mg q2w 反復 SC 投与後の個別のポストホック推定サリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）は腎機能が正常な患者と比較して軽度の腎機能障害を有する患者（CL_{CR}：60～90 mL/min）では 41%～57%高値であり、中程度の腎機能障害を有する患者（CL_{CR}：30～60 mL/min）では 84%～117%高値であった（POH0497 試験及び図 8 ）。サリルマブ曝露量に影響を与える体重（3.1.5.1.1項）の分布は腎機能障害に関する部分集団間で異なっていた。軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 55.8 kg 及び 62.4 kg）は腎機能が正常な患者（74.5 kg）より体重中央値が低値であった。したがって、ポストホック単変量解析による軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者の曝露量の差の大きさは、2 つの交絡因子（体重及び性別）の間接的影響によって説明されると考えられ、腎機能障害の程度がサリルマブの PK に直接的影響を与えているとは考えにくい。したがって、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は必要ないと考えられる。

重度の腎機能障害はすべての第Ⅲ相試験における除外基準であり、重度の腎機能障害を有する患者は母集団 PK 解析の対象に含まれていなかった（POH0497 試験）。したがって、重度の腎機能障害を有する部分集団については結論を導くことはできなかった。

表 18 -第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（POH0497 試験）
- 腎機能障害に関する部分集団解析 -

Level of renal impairment	150 mg q2w				200 mg q2w			
	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)	N	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (mg•day/L)	C_{trough} (mg/L)
Normal (≥90 mL/min)	364	19.0 (7.17) [17.3]	189 (99.1) [163]	5.52 (6.28) [2.68]	435	33.0 (12.9) [31.1]	364 (180) [333]	14.5 (12.5) [10.8]
Mild (60 to 90 mL/min)	215	26.4 (9.93) [25.7]	296 (140) [285]	12.5 (9.75) [11.7]	236	43.9 (16.4) [40.6]	515 (236) [479]	24.4 (16.3) [21.4]
Moderate (30 to 60 mL/min)	37	34.9 (15.4) [32.6]	410 (217) [358]	19.6 (15.3) [17.0]	51	51.9 (20.9) [51.4]	626 (295) [623]	31.8 (21.1) [30.9]

Descriptive statistics are mean (standard deviation) [median] for post hoc predicted pharmacokinetic parameters for Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618 and for non-Japanese patients in Studies EFC14059, LTS13618, EFC11072 Part B and EFC10832 from population pharmacokinetic analysis.

$AUC_{0\text{-}14\ days}$: area under the serum concentration versus time curve at steady state; C_{max}: maximum serum concentration; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration; q2w: every 2 weeks

3.1.5.1.6 肝機能障害

サリルマブ等の抗体は肝代謝によって消失するのではなく、主に全身に分布する内皮細胞内で異化によるタンパク質分解によって消失する(13)。そのため、サリルマブについて特に肝機能障害に関する試験は実施していない。

3.1.5.1.7 その他の臨床検査値

血清アルブミン値が 25～53 g/L である患者より得られたデータを用いた母集団 PK 解析（POH0497 試験）において、血清アルブミン値は非線形性の最大消失速度（V_m）に統計学的に有意な影響を与える共変量であったが、定常状態における機能性サリルマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）に明確な変化をもたらしていなかった。150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後、血清アルブミン値が 38 g/L（母集団 PK データセットの中央値）の典型的な患者と比較して血清アルブミン値が 40 g/L（母集団 PK データセットの 75 パーセンタイル）の典型的な患者では曝露量がそれぞれ 13%及び 8%高値であり、血清アルブミン値が 35 g/L（母集団 PK データセットの 25 パーセンタイル）の典型的な患者では曝露量がそれぞれ 11%及び 7%低値であった。アルブミンと IgG の両方に共通の新生児型 Fc 受容体（FcRn）を介したリサイクル経路がこの血清アルブミンと血清中のサリルマブとの関連に関与している可能性がある。FcRn はアルブミンの代謝回転を調節し、IgG 型抗体を分解から保護する(17) (18)。したがって、血清アルブミン値の低下は FcRn の異化／リサイクル能力の低下を反映している可能性があり、これがサリルマブのクリアランスの増加（サリルマブ曝露量の低下）に相関している可能性がある。

サリルマブ血清中濃度データを用いた母集団 PK 解析（POH0497 試験）の結果、その他の臨床検査値（AST、ALT 及び総ビリルビン値）は機能性サリルマブの PK に有意な影響を与える共変量として特定されなかった。

3.1.5.1.8 ベースラインの C 反応性たん白濃度

母集団 PK 解析（POH0497 試験）において、ベースラインの CRP 値はサリルマブの非線形性の最大消失速度（V_m）に関する統計学的に有意な共変量であった。しかし、これは定常状態における機能性サリルマブ曝露量の意味のある変化をもたらしていなかった。150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後の定常状態におけるサリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）は、ベースライン CRP 値が 14.5 mg/L（母集団 PK データセットの中央値）の患者と比較してベースライン CRP 値が 29.2 mg/L（母集団 PK データセットの 75 パーセンタイル）の患者ではそれぞれ 3%及び 2%低いにすぎず、ベースライン CRP 値が 6.77 mg/L（母集団 PK データセットの 25 パーセンタイル）の患者ではそれぞれ 4%及び 3%高いにすぎなかった。サリルマブの一部は標的介在性のクリアランスによって消失する。また、RA 患者の疾患活動性を反映しているベースラインの CRP 値は標的（IL-6Rα）濃度と相関している(19)。したがって、ベースラインの CRP 値が高値の患者は IL-6Rα 濃度が高く、標的分子を介するクリアランスが増加してサリルマブ曝露量が低下すると考えられる。

3.1.5.1.9 ベースラインの可溶性インターロイキン-6 受容体濃度

サリルマブの一部は標的分子（sIL-6α）を介した経路で消失するため、母集団間でみられる総 sIL-6α 濃度の変動を PK の潜在的変動要因として評価した。日本人 RA 患者集団［36.0～84.2 ng/mL（PDY14191 試験）、(20)］と外国人 RA 患者集団［73.2～76.3 ng/mL（EFC11072 試験パート B）］の総 sIL-6Rα 濃度のベースライン値は同様の範囲であった。したがって、RA 患者の総 sIL-6α 濃度が母集団間におけるサリルマブ曝露量の違いに寄与する明らかな因子であると示唆する根拠はなかった。

3.1.5.2 外因性要因

3.1.5.2.1 サリルマブ薬物動態に与えるメトトレキサートの影響

日本人 RA 患者において、サリルマブ単剤投与又は MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与した試験（LTS13618 試験）と MTX 併用下でサリルマブを投与した試験（EFC14059 試験）でサリルマブの PK を比較した結果、試験間で機能性サリルマブの血清中濃度分布はほぼ重なっており、MTX がサリルマブの PK に意味のある影響を与えないことが示唆された。

外国人 RA 患者においても同様に、MTX 併用投与がサリルマブの PK に影響を与えないことが明らかとなった（EFC13752 試験及び EFC14092 試験のサリルマブの単剤投与群、TNF-α 阻害薬に効果不十分の患者における DMARDs 併用投与群 vs. MTX で効果不十分の患者における MTX 併用投与した他の試験の患者集団）。MTX 投与を受けている RA 患者 2109 名（データセットの 86%）のサリルマブの血清中濃度データの母集団 PK 解析（POH0479 試験）の結果、MTX（併用の有無、又は MTX 投与量が 15 mg/週以上もしくは 15 mg/週未満）は機能性サリルマブの PK に影響を与える有意な共変量として特定されなかった。外国人 RA 患者におけるポストホック推定より、サリルマブを単剤投与したときと DMARDs と併用投与したときのサリルマブの曝露量は同様であった。外国人 RA 患者に DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、TNF-α 阻害薬の効果不十分な患者と MTX の効果不十分な患者のサリルマブ曝露量は同様であった。サリルマブと DMARDs の併用投与に関して、日本人 RA 患者で実施したポストホック推定の結果は、外国人 RA 患者の結果と一致したものであった。

3.1.5.2.2 サリルマブ薬物動態に与える生物学的製剤の使用歴の影響

母集団 PK 解析（POH0497 試験）のポストホック推定曝露量データのグラフの目視に基づくと、RA 治療を目的とした生物学的製剤の使用歴は機能性サリルマブの PK に影響を与えなかった。

3.1.6 シンバスタチンの薬物動態に与えるサリルマブの影響

サリルマブは抗体であることから、CYP との直接相互作用又はその発現の調節作用を示さないと推定される。しかし、CYP は感染時及び IL-6 等のサイトカインによる炎症刺激によって下方制御を受ける。したがって、IL-6Rα 阻害薬によって CYP 活性が非炎症状態のレベルに回復し、その結果 CYP 基質の代謝が促進されると考えられる。IL-6 は複数の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の mRNA 発現を低下させた。また、CYP3A4 は in vitro と in vivo の両方で別

の抗 IL-6Rα モノクローナル抗体（トシリズマブ）の臨床的に意味のある濃度で回復することが明らかとなっている(21) (22)。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評価することを目的とした臨床薬理試験（INT12684 試験）を実施した。RA 患者にサリルマブ 200 mg 単回 SC 投与の 1 週間後にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与した結果、シンバスタチンの曝露量が 45%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(21)(22)(23)。さらに、トシリズマブとシルクマブは RA 患者における CYP2C9、CYP2C19 及び/又は CYP2D6 活性の IL-6 による抑制を回復させ(23)(24)、CYP2C9 基質の曝露量はシルクマブで 18%～19%減少し、CYP2C19 基質の曝露量はトシリズマブで 12%～28%、シルクマブで 37%～45%減少し、CYP2D6 基質の曝露量はトシリズマブで 5%～29%減少した。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。

3.2 薬力学

サリルマブは sIL-6Rα 及び mIL-6Rα に特異的に結合して IL-6 を介したシグナル伝達を抑制する。この結合は IL-6 及び sIL-6Rα の血中濃度に影響を与え、RA の症状を改善させ、急性期タンパク質及び炎症マーカー（CRP 値、SAA 濃度、フィブリノゲン濃度、ESR 等）の濃度を正常化させる。PD バイオマーカー（1.2.3項）に対するサリルマブの影響の時間推移について以下の項で述べる。X 線評価法による構造的損傷の進行、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、ACR50 及び ACR70 スコア、HAQ DI、mTSS、DAS28-CRP 並びに CDAI）については[Module 2.7.3 の 3.2 項]で述べ、臨床的安全性評価項目（ANC、ALT、LDL 値等）については[Module 2.7.4 の 2.1.4.2.2 項] [Module 2.7.4 の 3.1.1.4 項] [Module 2.7.4 の 2.1.4.2.7 項]で詳述する。

3.2.1 インターロイキン-6

日本人 RA 患者にサリルマブ 150 mg を単回 SC 投与したとき、血清中 IL-6 濃度は上昇した（t_{max} 中央値：5 日）。その後、血清中 IL-6 濃度は減少し、Day 21 にはベースラインに回復した（PDY14191 試験）。外国人 RA 患者でもサリルマブ単回 SC 投与後、同様の IL-6 濃度推移が認められた（6R88-RA-1309 試験）。外国人 RA 患者にサリルマブを 150 mg 又は 200 mg 単回 SC 投与したとき、血清中 IL-6 濃度は速やか（4 時間後まで）に上昇し、Day 4.5～5 にピークに達していた（6R88-RA-1309 試験）。その後、血清中 IL-6 濃度は低下して 150 mg 群では Day 15、200 mg 群では Day 43 にベースラインに回復していた。200 mg 群では血清中 IL-6 濃度のピークが高い傾向が認められ、用量作用関係が示唆された。

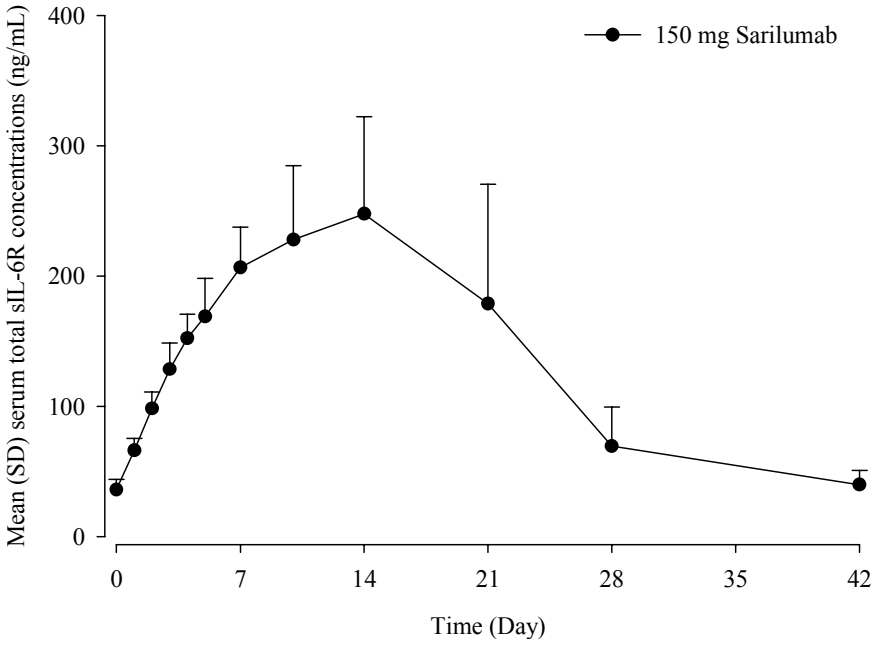
EFC11072 試験パート B において、RA 患者にサリルマブを 150 mg 又は 200 mg q2w 反復 SC 投与したとき、平均血清中 IL-6 濃度は Week 4 までにピークレベルに上昇した後、その後の投与期間には低下していた。血清中 IL-6 濃度の一過性の上昇は、サリルマブによる IL-6R α の遮断によって生じる。それ以降の血清中 IL-6 濃度の低下は、疾患及び炎症状態の軽減に伴う IL-6 産生の低下によるものと考えられる。

3.2.2 可溶性インターロイキン-6 受容体

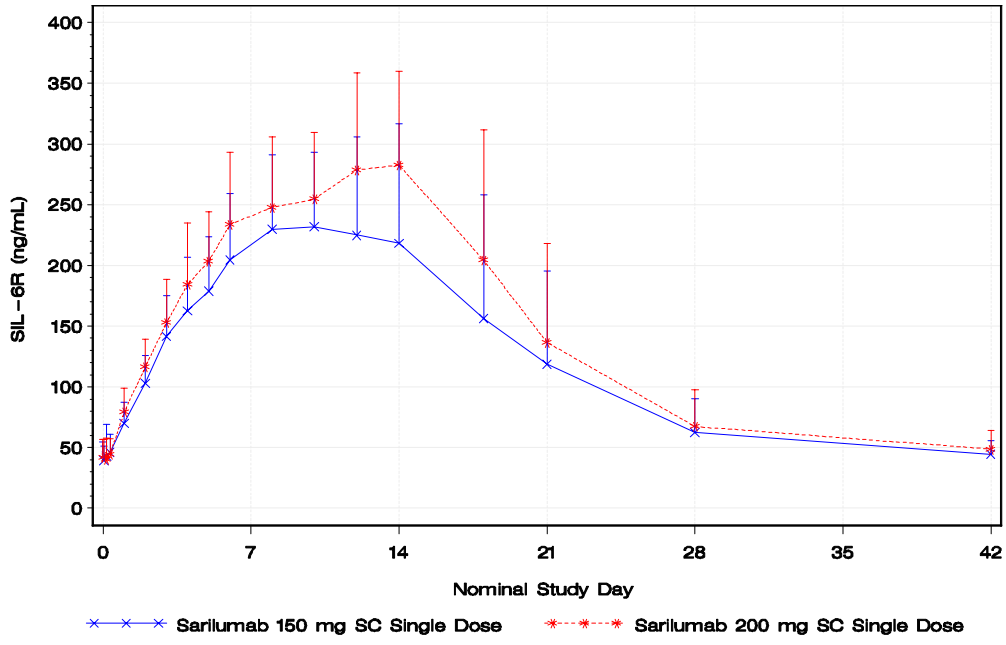
日本人 RA 患者にサリルマブ 150 mg を単回 SC 投与したとき、血清中 sIL-6Rα 濃度は上昇した（t_{max} 中央値：14 日）。その後、血清中 sIL-6Rα 濃度は減少し、Day 28 までにはベースラインに回復した（PDY14191 試験）。外国人 RA 患者でもサリルマブ単回 SC 投与後、同様の sIL-6Rα 濃度推移が認められた（6R88-RA-1309 試験）。外国人 RA 患者にサリルマブを 150 mg 又は 200 mg 単回 SC 投与したとき、総 sIL-6Rα（遊離型 sIL-6Rα とサリルマブに結合した sIL-6Rα の合計）の平均血清中濃度は速やか（8 時間後までに）に上昇し、Day 11～13 にピークに達していた。150 mg 群と 200 mg 群のどちらでも総 sIL-6Rα 濃度は Day 15 まで高いレベルを維持し、Day 29 にベースラインに低下していたが、200 mg 群の方が血清中濃度のピークが高い傾向が認められた（図 12 ）。

図 12 -RA 患者にサリルマブを単回 SC 投与したときの総 sIL-6Rα 濃度推移

日本人患者（PDY14191 試験）



外国人患者（6R88-RA-1309 試験）



SC: subcutaneous; SIL-6R: soluble interleukin 6 receptor

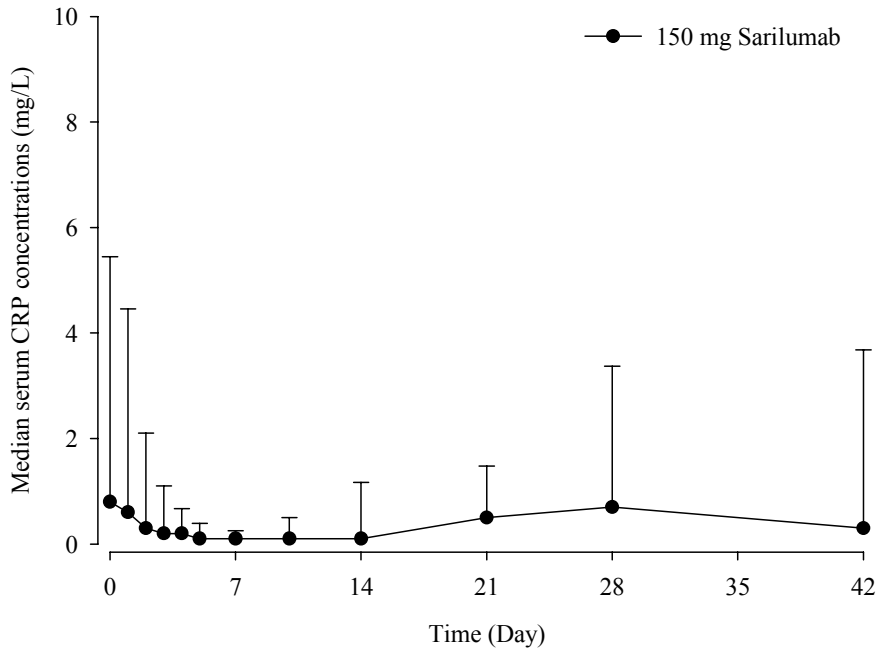
EFC11072 試験パート B において RA 患者にサリルマブを 150 mg 又は 200 mg q2w 反復 SC 投与したとき、平均総 sIL-6Rα 血清中濃度は用量依存的に上昇していた。この上昇は Week 2 までに現れて Week 24 に定常状態に達した後、Week 52（投与終了時）まで定常状態を維持していた。総 sIL-6Rα 濃度の上昇は結合型サリルマブの濃度と同様の時間推移を示し、サリルマブの sIL-6Rα への持続的な結合によってこの複合体のクリアランスが低下することが示唆された。

3.2.3 C 反応性たん白

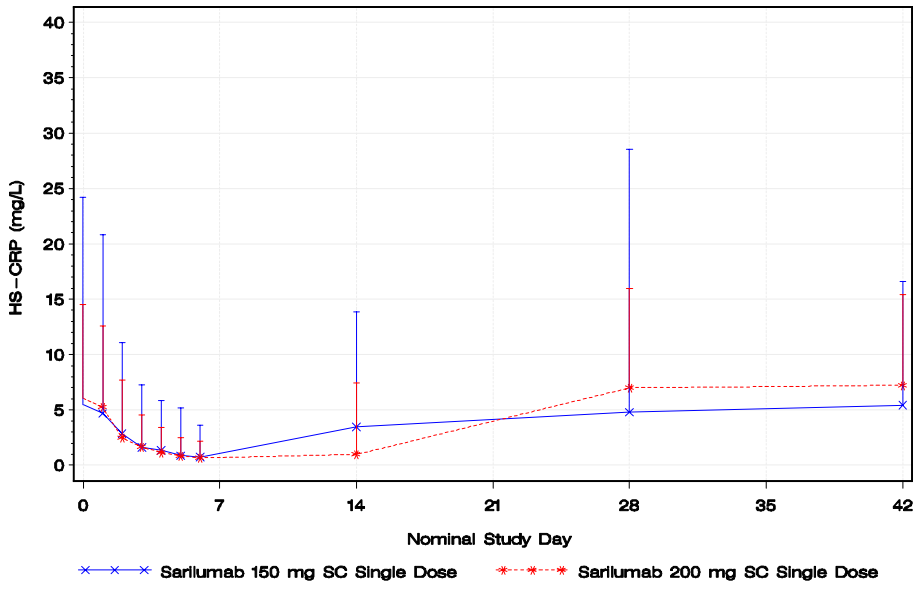
日本人 RA 患者にサリルマブ 150 mg を単回 SC 投与したとき、CRP 値は投与後 3 日で正常範囲内に低下した。nadir 到達時間中央値は 10 日であった。その後 CRP 値は上昇し、Day 28 までにほぼベースラインに回復していた（PDY14191 試験）。外国人 RA 患者でもサリルマブ単回 SC 投与後、同様の CRP 値の推移が認められた（6R88-RA-1309 試験）。外国人 RA 患者へのサリルマブ 150 mg 又は 200 mg の単回 SC 投与後、CRP 値は速やかに低下していた。CRP 値は投与後 4 日で正常レベルに低下していた。nadir 到達時間中央値は 7 日であった。その後 CRP 値は上昇し、Day 15 にはほぼベースラインに回復していた（6R88-RA-1309 試験）（図 13 ）。

図 13 - RA 患者にサリルマブを単回 SC 投与したときの CRP 値の推移

日本人患者（PDY14191 試験）



外国人患者（6R88-RA-1309 試験）



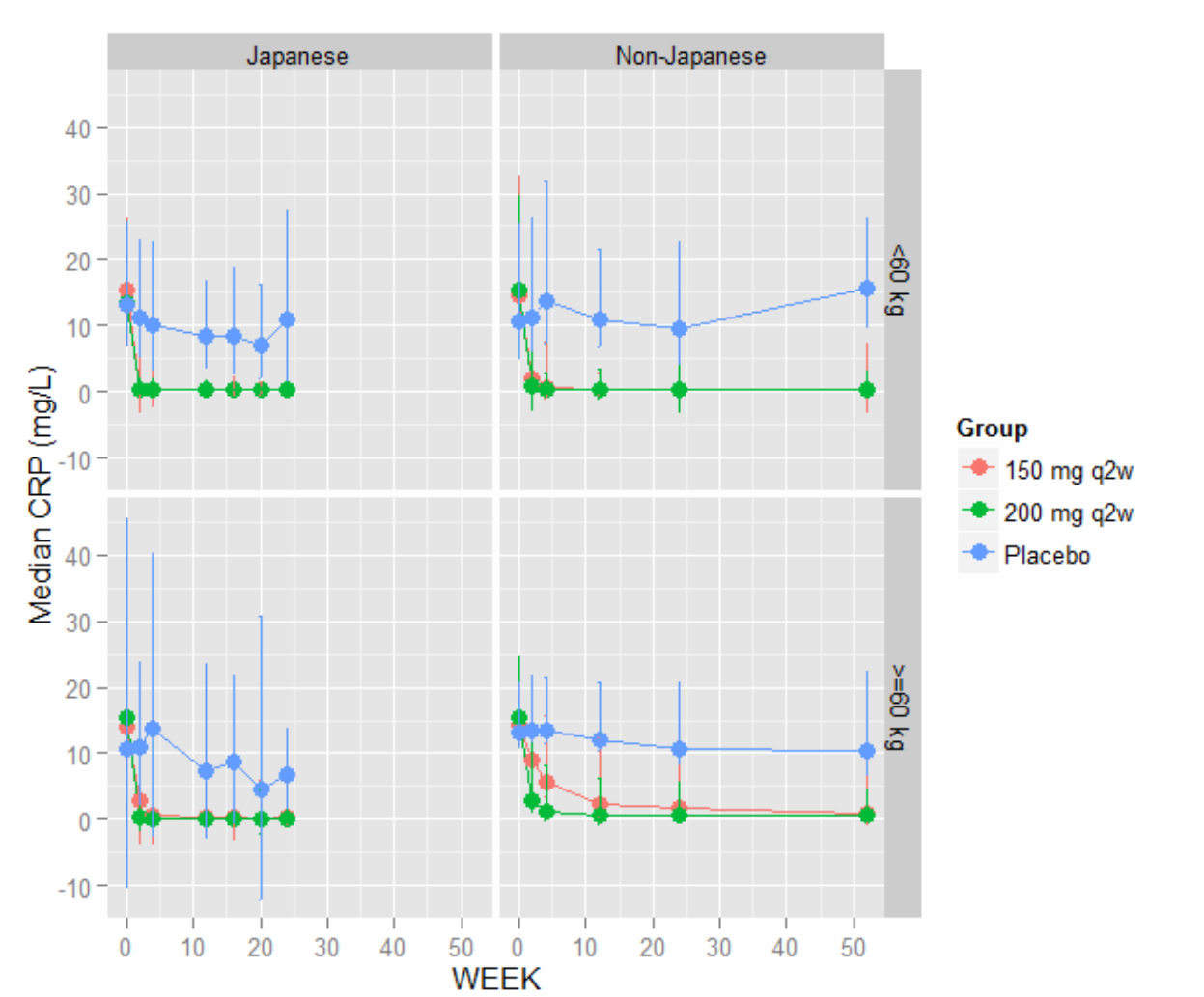
HS-CRP: C-reactive protein measured using a high sensitivity assay; SC: subcutaneous

日本人 RA 患者にサリルマブを 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 反復 SC 投与したとき、Week 2 には CRP 値の低下が観察され、Week 24 に定常状態に達した（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）。外国人 RA 患者にサリルマブを 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 反復 SC 投与したとき、Week 2 には用量依存性の CRP 値の低下が観察され、Week 24 に定常状態に達し、投与終了時まで定常状態を維持していた（EFC11072 試験パート B）。サリルマブの両用量群で投与後 2～4 日に CRP 値が同程度に抑制されていた。200 mg q2w 群では 2 週間の投与間隔を通じて CRP 値が抑制されていたが、150 mg q2w 群では投与間隔の終了時付近に CRP 値がベースラインに回復する傾向が認められ、この用量では IL-6Rα 遮断が弱いことが示唆された。

200 mg q2w 反復投与後の 2 週投与間隔にわたる CRP 抑制作用は、サリルマブ単剤投与試験（EFC14092 試験）においても証明された。

日本人 RA 患者に q2w 反復 SC 投与したときの CRP 値を見ると、体重 60 kg 未満又は 60 kg 以上の部分集団解析の結果からわかるように、日本人 RA 患者ではサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の反復 SC 投与のいずれにおいても 2 週間の投与間隔を通して IL-6 シグナルの十分な抑制が得られていることが示唆された（図 14 ）。

図 14 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの CRP 値の推移
- 体重ごとの部分集団解析 -



Data are pooled of Japanese patients in Studies EFC14059 and LTS13618 and Non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B, and EFC10832.
HS-CRP: C-reactive protein measured using a high sensitivity assay; SC: subcutaneous

3.2.4 血清アミロイド A、フィブリノゲン及び赤血球沈降速度

CRP 値に観察された変化と符合して、日本人 RA 患者にサリルマブを 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 反復 SC 投与したとき（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）、及び外国人 RA 患者にサリルマブを 150 mg 又は 200 mg 単回及び q2w 反復 SC 投与したとき（ACT10804/6R88-RA-0803 試験、EFC11072 試験パート A 及び EFC11072 試験パート B）、SAA、フィブリノゲン、ESR 等のその他の急性相反応物質の用量依存性の減少が観察された。体重 60 kg 未満又は 60 kg 以上の部分集団解析の結果から、SAA の変化は CRP における部分集団解析の結果と符合していた。

3.3　薬物動態／薬力学の関係

この項ではPDとサリルマブ曝露量（又は用量）との関係について概説する。PDという語は、PDバイオマーカーすべてと臨床的有効性評価項目及び臨床的安全性評価項目を表すものとする。サリルマブ濃度とバイオマーカー及び重要な臨床的評価項目との関係を、第Ⅰ相試験（6R88-RA-1309試験及びPDY14191試験の2試験）並びに第Ⅲ相試験の用量選択の根拠となる第Ⅱ相用量設定試験（EFC11072試験パートA）で探索的に評価した。その後、複数の試験の併合データを用いた曝露量-反応関係の解析及び間接反応モデルによる包括的なPK/PD解析を実施した結果、後述するサリルマブの用法・用量案の裏付けを得た。

PDバイオマーカーについて（1.2.3項）、外国人RA患者における6R88-RA-1309試験及び日本人RA患者におけるPDY14191試験の各試験のデータ並びに日本人及び外国人RA患者における試験（EFC14059試験、LTS13618試験、EFC11072試験パートA、EFC11072試験パートB及びEFC10832試験の5試験）の併合データを用いてサリルマブ投与後の1時点における実測値をグラフにして評価した。第Ⅲ相試験の日本人RA患者の総数が限られていたこと及びサリルマブ単剤投与群とDMARDsとの併用群で患者のPK/PDの関係が同様であったことを考慮して、EFC14059試験及びLTS13618試験の日本人RA患者のデータを併合したものをPK/PDの関連性の探索的解析に用いた。日本人RA患者データにおいて併合データを用いて解析した方法論は、総合的な有効性[Module 2.7.3]及び安全性評価[Module 2.7.4]の方法論と一致している。

有効性及び安全性については、以下の2タイプの解析の結果を示す：（1）サリルマブ投与後の特定の時点での各評価項目に関する曝露量-反応関係の解析、（2）投与期間全体での2つの評価項目（DAS28-CRP及びANC）に関する間接反応モデルを用いた母集団PK/PD解析。曝露量-反応関係は、対数線形モデル又はE_{max}モデルによって表された。対数線形モデルにおいては、E_{max}モデルとは異なり、解析データセットの濃度範囲内での最大作用の推定は不可能である。間接反応モデルを用いた母集団PK/PD解析では、既に解析済みの日本人と外国人RA患者の曝露量-反応関係より、日本人RA患者におけるANC及びDAS28-CRPのPK/PDの関係は外国人RA患者と同様であると考えられることから、日本人を対象とした第Ⅲ相試験（EFC14059試験及びLTS13618試験）の結果を含めなかった。

PK/PD解析データセットは、有効性（又は安全性）とサリルマブのトラフ血清中濃度の両方のデータが得られた患者のみを含む有効性解析用（又は安全性解析用）のintention-to-treatデータセットのサブセットであった。PK/PDデータセット内の患者集団での結果の傾向は主要有効性及び安全性プール（intention-to-treatデータセット）での結果と合致していた。次項で述べる有効性及び安全性のPK/PD解析はDMARDs併用下でサリルマブを投与した臨床試験の結果に基づいたものである。なお、サリルマブ150 mg q2w及び200 mg q2wの単剤投与で実施されたEFC13752試験では、DMARDs併用下の患者におけるPK/PD解析結果と同様の傾向が認められている。

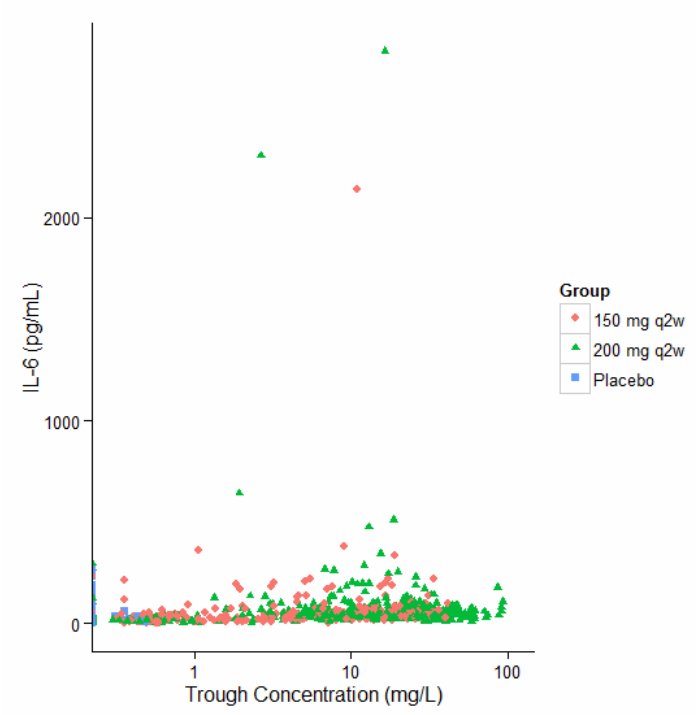
有効性及び安全性の主な評価項目（ACRスコア、DAS28-CRP及びANC）については、さらに体重ごとの部分集団に分けて曝露量-反応関係の解析を実施した。これらの評価項目に関する日本人患者を対象としたEFC14059試験で得られた曝露量-反応関係を外国人患者における体重ごとの部分集団解析の結果とともに示す。

3.3.1　バイオマーカーの薬物動態／薬力学解析

3.3.1.1　インターロイキン-6

IL-6 濃度とサリルマブのトラフ血清中濃度の間に明確な関連はなかった（図 15）。これは、単回（又は初回）投与後には用量依存性に IL-6 血中濃度が上昇していたが、反復投与後は IL-6 の上昇は一過的にしか見られず、投与回数を重ねたときには疾患及び炎症の軽減に伴い IL-6 濃度が低下していたという3.2.1項で述べた結果と符合している。なお、日本の第Ⅲ相試験では IL-6 は測定しなかった。

図 15 -外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と IL-6 との関係



Data is pooled from Studies EFC11072 Part B and EFC10832.
CRP: C-reactive protein; IL-6: interleukin 6; q2w: every 2 weeks

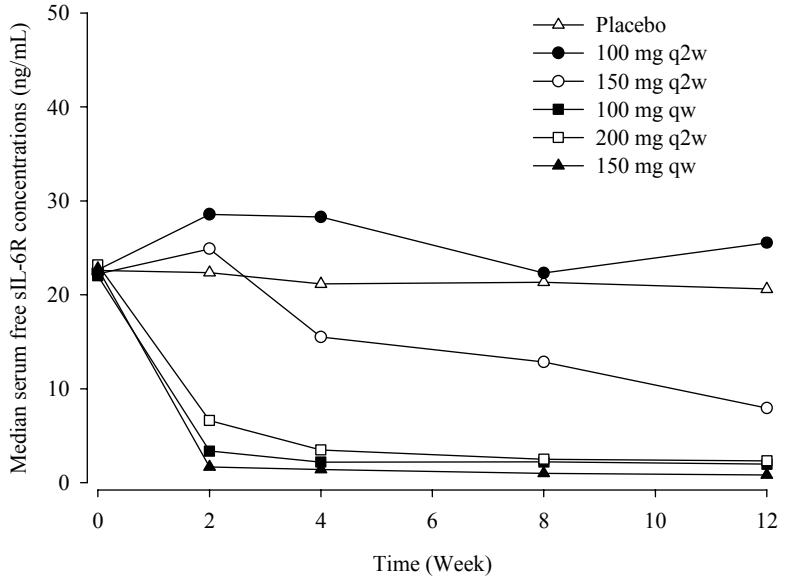
3.3.1.2　可溶性インターロイキン-6 受容体

外国人 RA 患者での第Ⅱ相試験において、qw（100 mg 及び 150 mg）並びに q2w（100 mg、150 mg 及び 200 mg）投与後に薬理作用を受ける標的の量を表す遊離型 sIL-6Rα の血清中濃度を測定した（EFC11072 試験パート A）。100 mg q2w を除くすべての用法・用量で遊離型 sIL-6Rα が減少していた（図 16）。150 mg q2w 投与後の遊離型 sIL-6Rα の減少幅は 200 mg q2w 投与後より小さく、200 mg q2w ではおそらく標的の飽和によってほぼプラトーに達していた。遊離型 sIL-6Rα の最大の減少は 150 mg qw 群に観察されたが、200 mg q2w 群及び 100 mg qw 群との差はわずかにすぎなかった。遊離型 sIL-6Rα

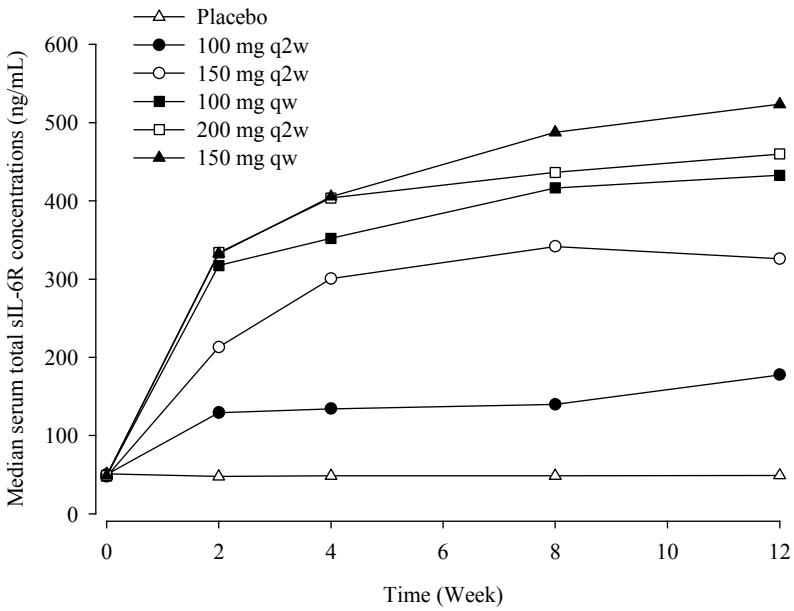
の減少とともに総 sIL-6Rα の増加が認められ（図 16）、その大半は生物学的に不活性な結合型複合体であった。サリルマブが遊離型 IL-6Rα（すべての遊離型 sIL-6Rα 及び遊離型 mIL-6Rα）に対して過剰に存在すると標的が飽和し、新たに形成した IL-6Rα は直ちに複合体化すると予想される。IL-6Rα とサリルマブの複合体の消失は形成より速度が遅いため、IL-6Rα の総濃度はプラトーに達すると予想される。したがって、総 sIL-6Rα の測定は標的飽和の直接的かつ有用なマーカーとなる。遊離型 sIL-6Rα の結果と符合して、総 sIL-6Rα の測定からも 200 mg q2w 反復投与後に標的がほぼ飽和することが明らかになった。また、サリルマブ用量の 150 mg q2w から 200 mg q2w への増量によって結合型サリルマブ（標的に結合した部位を 1 又は 2 ヵ所有するサリルマブ）の濃度が用量にほぼ比例して上昇していたが（表 25）、機能性サリルマブ（標的である IL-6Rα に結合可能な部位を 1 又は 2 ヵ所有するサリルマブ）は用量比を超える比率で増加し続けており、200 mg q2w 投与によって標的がほぼ飽和する傾向が裏付けられた。これらの結果は、第Ⅲ相試験における用法・用量（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）の選択の裏付けとなる。

図 16 -外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの遊離型 sIL-6Rα 及び総 sIL-6Rα 濃度推移（EFC11072 試験パート A）

遊離型 sIL-6Rα



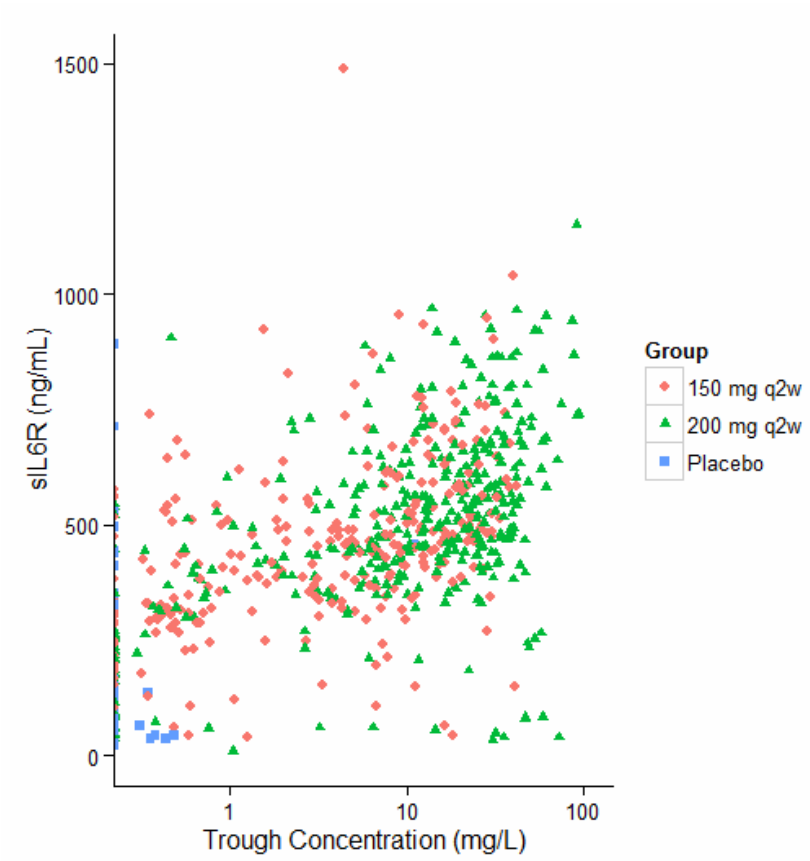
総 sIL-6Rα



q2w: every 2 weeks; qw: every week; sIL-6R: soluble interleukin 6 receptor α

外国人 RA 患者においてサリルマブ 150～200 mg の用量範囲で、単回投与後（6R88-RA-1309 試験）と q2w 反復投与後のどちらでもサリルマブのトラフ濃度の上昇に伴って総 sIL-6Rα が増加しており、定常状態におけるサリルマブのトラフ濃度が 25 mg/L を超えた時点で見かけのプラトーに達していた（図 17）。Week 24 にサリルマブのトラフ濃度が 25 mg/L を超えていた患者の割合はサリルマブ 200 mg q2w 投与群（31%）の方が 150 mg q2w 投与群（9%）より高かった。ただし、日本の第Ⅲ相試験では sIL-6Rα は測定しなかった。

図 17 -外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と総 sIL-6Rα との関係



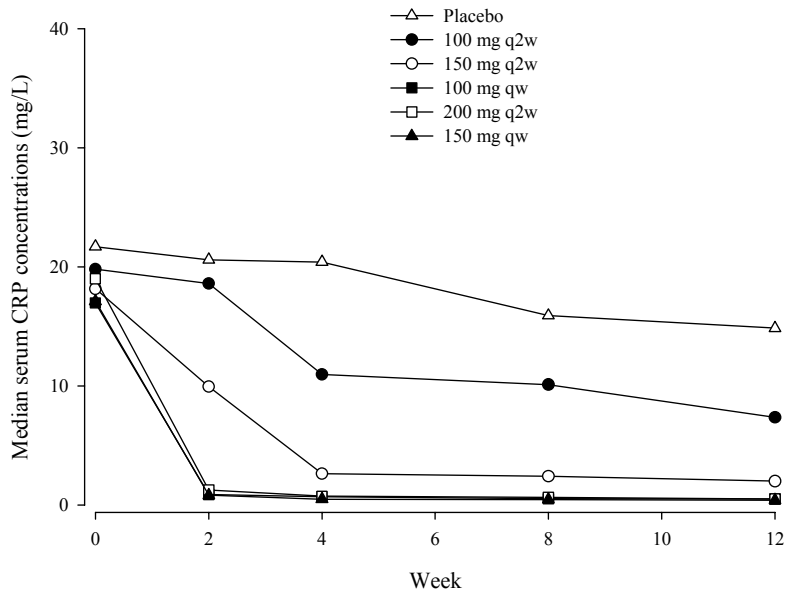
Data is pooled from Studies EFC11072 Part B and EFC10832.
sIL-6Rα: soluble interleukin 6 receptor α; q2w: every 2 weeks

3.3.1.3 C 反応性たん白

第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A）において、100 mg qw 及び 150 mg qw 反復投与後並びに 100 mg q2w、150 mg q2w 及び 200 mg q2w 反復投与後に用量依存性の CRP 値の低下が観察された。200 mg q2w の方が 150 mg q2w より投与期間の早い時点（Week 2）で CRP 値の大幅な低下が認められた。200

mg q2w と 100 mg 及び 150 mg qw の間でさらなる CRP 減少は認められなかった（図 18 ）。これらのデータは、第Ⅲ相試験における用法・用量（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）の選択の裏付けとなる。

図 18 -外国人 RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの CRP 値の推移
（EFC11072 試験パート A）



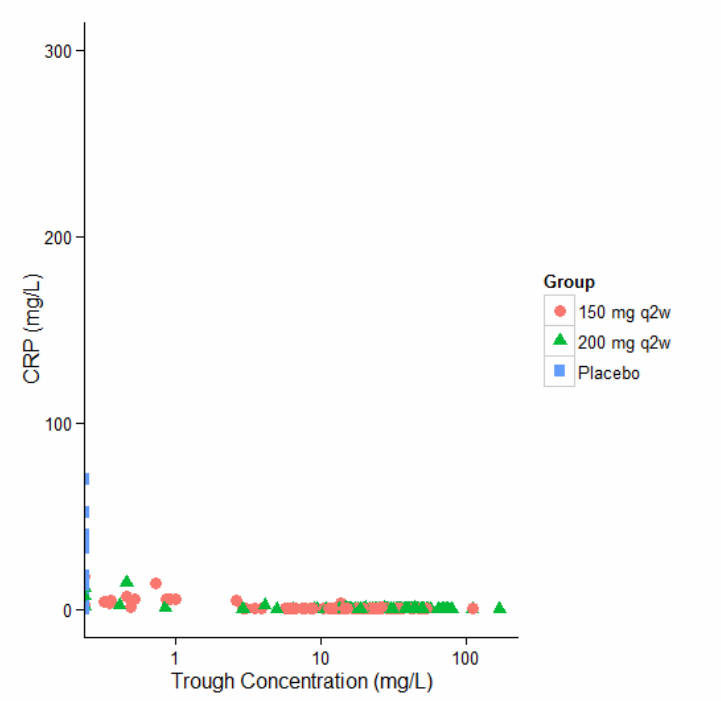
CRP: C-reactive protein; q2w: every 2 weeks; qw: every week

外国人 RA 患者における第Ⅲ相試験の用量範囲（150～200 mg q2w）で、サリルマブのトラフ濃度が 1 mg/L を超えた時点で CRP 値は基準範囲内（10 mg/L 未満）に低下していた（図 19 ）。日本人 RA 患者においても同様のプロファイルが認められた（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）。Week 24 にサリルマブのトラフ濃度が 1 mg/L を超えていた患者の割合はサリルマブ 200 mg q2w 投与群（86%）の方が 150 mg q2w 投与群（61%）より高かった。

体重 60 kg 未満又は 60 kg 以上での部分集団解析を実施したところ、日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを q2w 反復 SC 投与したときの CRP 値から、体重 60 kg 未満の日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者にサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w を投与することで IL-6 シグナルがほぼ完全に抑制されることが示唆された（図 20） 。

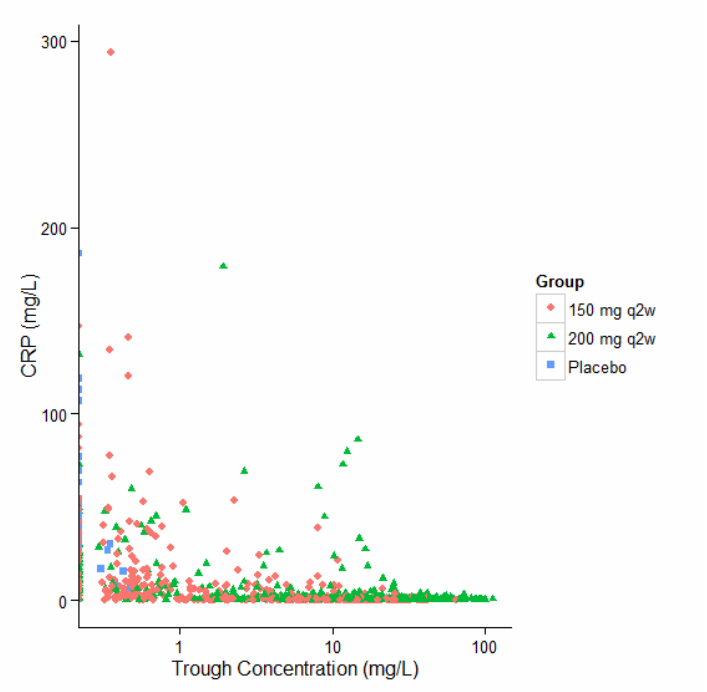
図 19 -日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と CRP との関係

日本人 RA 患者



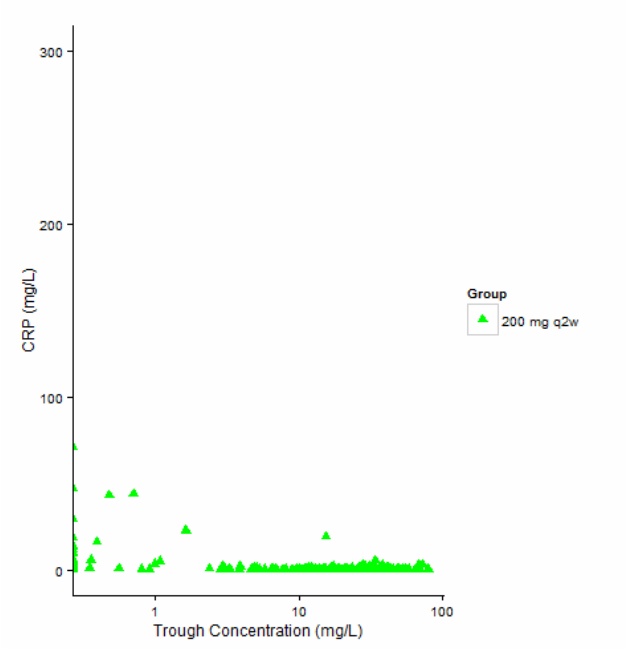
Data is pooled from Studies EFC14059 and LTS13618.

外国人 RA 患者（DMARDs 併用投与群）



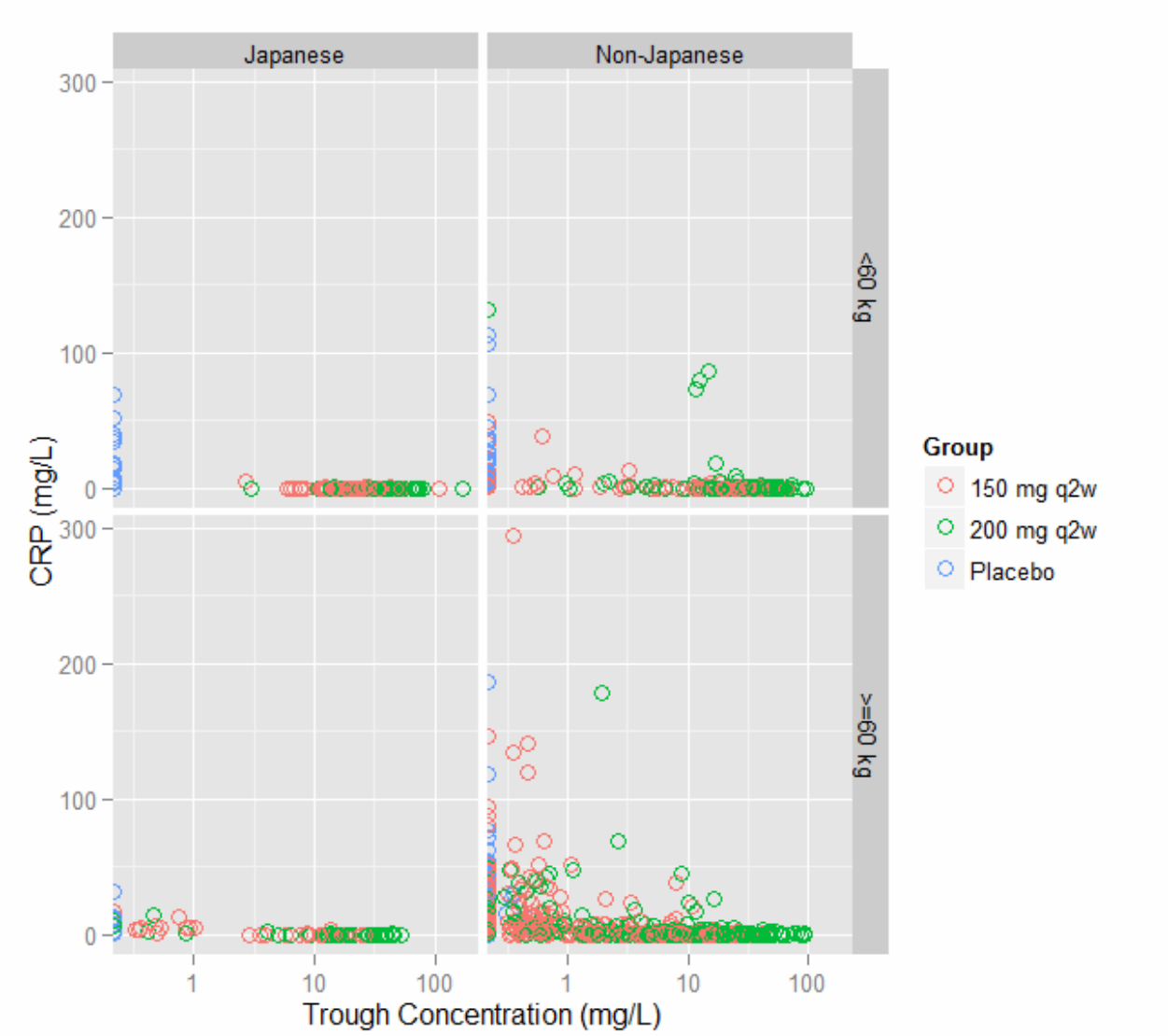
Data is pooled from Studies EFC11072 Part B, and EFC10832.
CRP: C-reactive protein; q2w: every 2 weeks

外国人 RA 患者（単剤投与群）



Data is from Study EFC14092
CRP: C-reactive protein; q2w: every 2 weeks

図 20 - 日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と CRP 値の関係
- 体重ごとの部分集団解析 -



Data are pooled of Japanese patients in Studies EFC14059 and LTS13618 and Non-Japanese patients in Studies EFC11072 Part B, and EFC10832.
HS-CRP: C-reactive protein measured using a high sensitivity assay; SC: subcutaneous

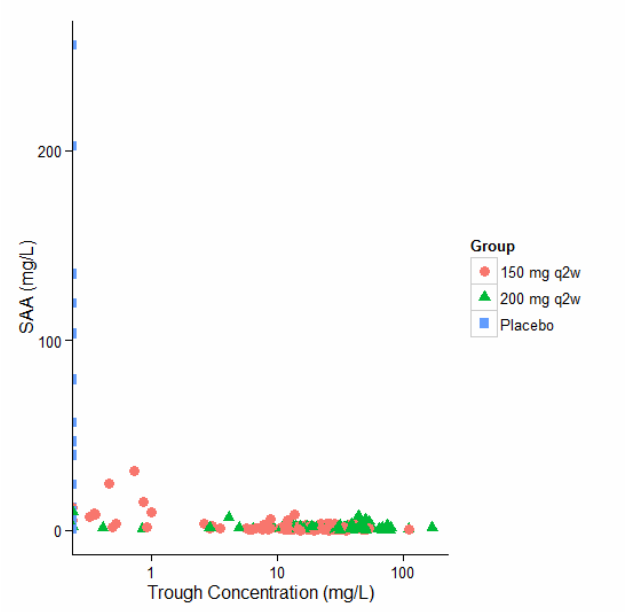
3.3.1.4　血清アミロイド A 濃度

外国人 RA 患者において、血清アミロイド A 濃度はサリルマブ投与後に低下しており、サリルマブのトラフ濃度が 1 mg/L を超えた時点で全体的に血清アミロイド A 濃度は 20 mg/L 未満に低下していた（図 21 ）。日本人 RA 患者においても同様のプロファイルが確認できた（EFC14059 試験及び LTS13618

試験）。外国人 RA 患者においては、Week 24 にサリルマブのトラフ濃度が 1 mg/L を超えていた患者の割合はサリルマブ 200 mg q2w 投与群（86%）の方が 150 mg q2w 投与群（61%）より高かった。

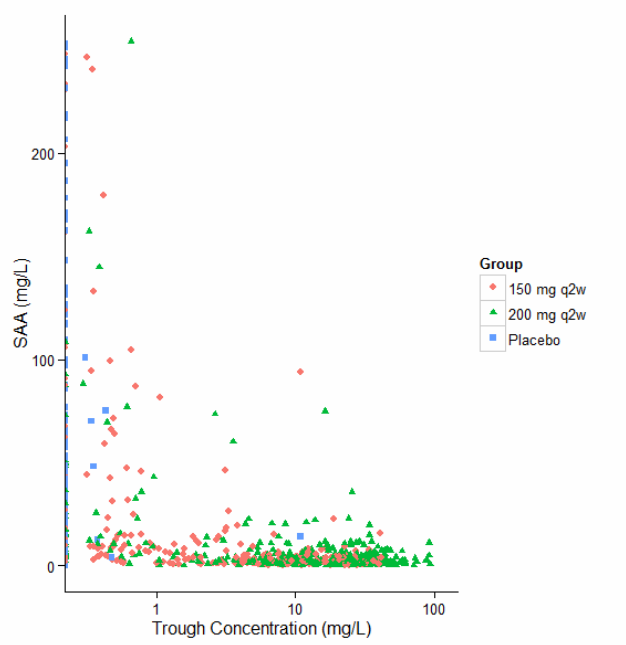
図 21 -日本人及び外国人 RA 患者にサリルマブを 24 週間投与したときの定常状態における機能性サリルマブトラフ濃度と血清アミロイド A との関係

日本人 RA 患者



Data is pooled from Studies EFC14059 and LTS13618.

外国人 RA 患者



Data is pooled from Studies EFC11072 Part B and EFC10832.
q2w: every 2 weeks; SAA: serum amyloid A

3.3.2 有効性の薬物動態／薬力学解析

安全性データとともに第Ⅲ相試験の用量選択及び推奨用法・用量案の根拠となる重要な有効性評価項目の用量反応関係を[Module 2.7.3 の 4.2 項]に示す。曝露量-有効性反応解析については以下の項で述べる。第Ⅲ相試験の用量選択の根拠となる第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A）における 2 つの臨床的有効性評価項目（ACR 及び DAS28-CRP）について、探索的 PK/PD 解析を実施した。外国人 RA 患者における海外第Ⅲ相試験の終了後、推奨用法・用量案の裏付けを得るために複数の有効性評価項目の包括的曝露量-反応解析を実施した。後者の解析の内容は、第Ⅲ相試験の用量範囲での複数の評価項目の曝露量-反応関係に基づく PK/PD 解析（POH0455 試験）及び間接反応モデルを用いた第Ⅱ相～第Ⅲ相試験の用量範囲での DAS28-CRP の時間推移 PK/PD 解析（POH0446 試験）であった。

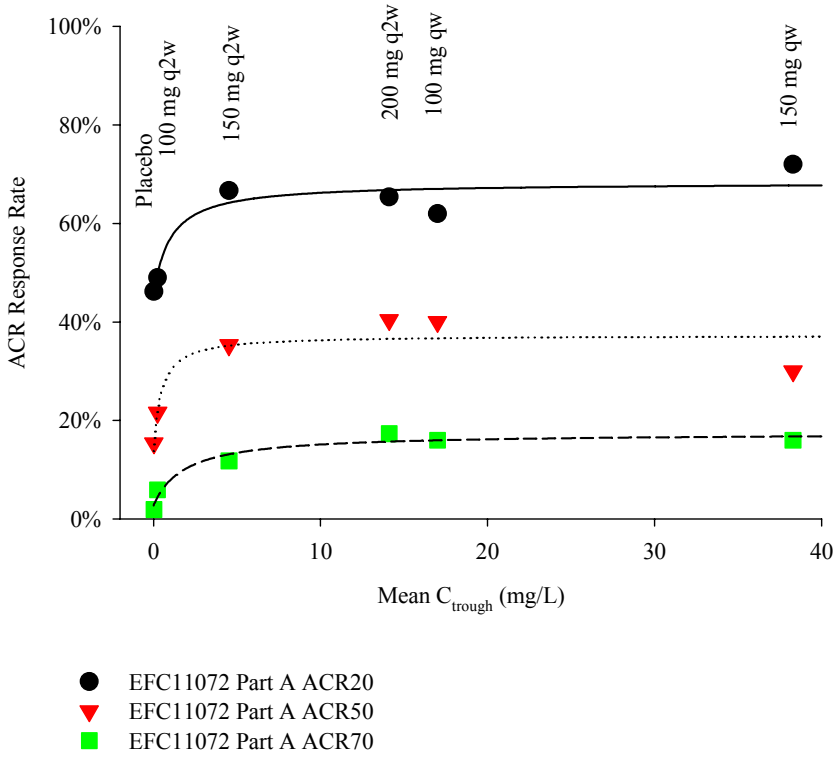
曝露量-反応関係の解析では、外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B のコホート 2 及び EFC10832 試験の 2 試験）のデータを使用して有効性評価項目を個別にモデル化した。これは、海外試験の主要有効性解析[Module 2.7.3]の方法と同じである。PK/PD モデルを使用してサリルマブのトラフ血漿中濃度の関数としての有効性評価項目のプラセボとの差（95%CI）を予測し、150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群でのトラフ血清中濃度中央値で実測された有効性評価項目のプラセボとの差（95%CI）と比較した。

間接反応モデルを用いた全時間推移モデル（POH0446 試験）では、第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A、1 試験）及び外国人 RA 患者における海外第Ⅲ相試験 2 試験の DAS28-CRP データを併合した。

3.3.2.1 米国リウマチ学会（ACR）改善スコア

外国人 RA 患者における第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A）において、Week 12 に機能性サリルマブの平均トラフ濃度の増加に伴って ACR スコアが増大する傾向を示した（図 22）。150 mg q2w を超える曝露量では反応がプラトーに達していたが、より厳格な基準（ACR50 及び ACR70 スコア）では 150 mg q2w から 200 mg q2w への曝露量の増加に伴ってスコアがわずかに増大していた。これらのデータは、第Ⅲ相試験における用法・用量（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）の選択の裏付けとなった。

図 22 -外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と ACR20、ACR50 及び ACR70 の関係（EFC11072 試験パート A）

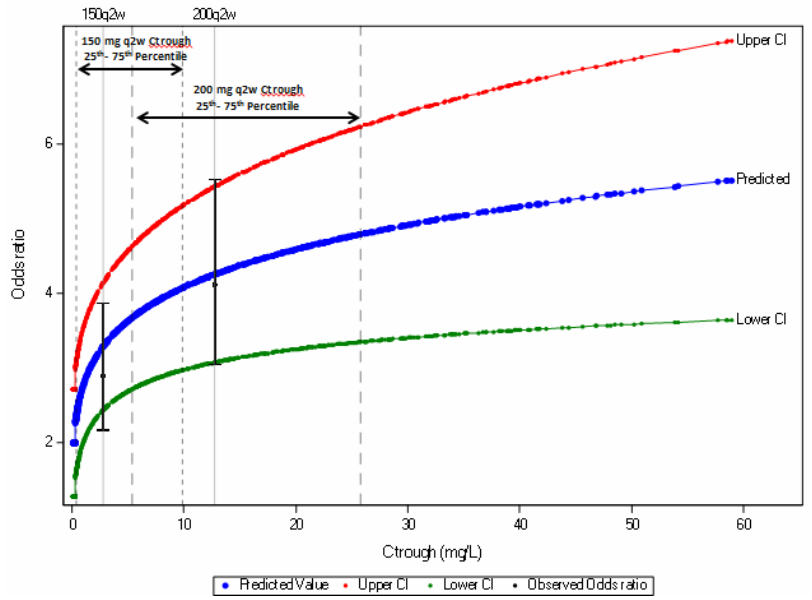


ACR: American College of Rheumatology C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; q2w: every 2 weeks; qw: every week
Lines are presented to illustrate an E_{max} type relationship

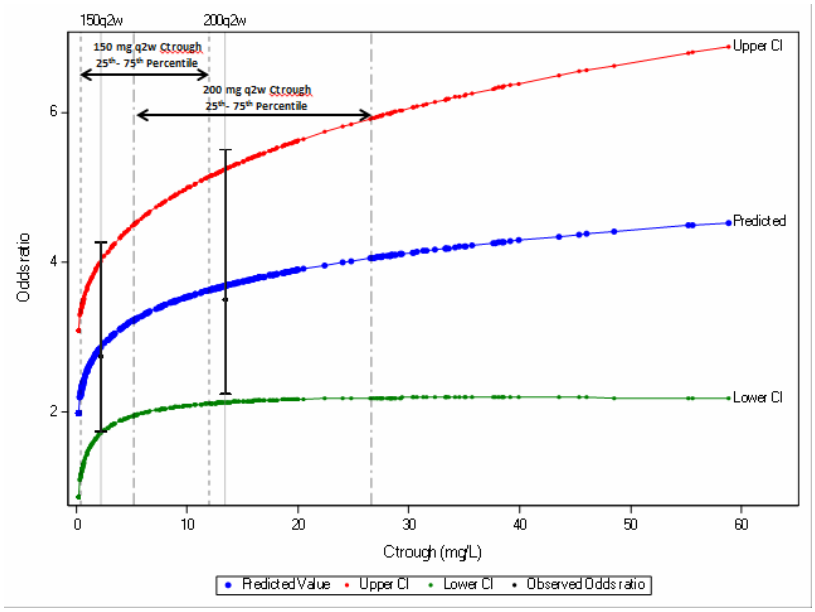
150～200 mg q2w の用量範囲での海外第Ⅲ相試験において、Week 24 の ACR20、ACR50 及び ACR70 スコアと機能性サリルマブのトラフ濃度の間に対数線形モデルで記述される曝露量-反応関係が確立され（POH0455 試験）、トラフ濃度の増加に伴って反応が増大する傾向が認められた（図 23 ）。PK/PD モデルから予測されたサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後のトラフ濃度中央値での ACR20 スコアに対する作用（表 8 ）は、150 mg q2w より 200 mg q2w で反応が優れているという実測データと合致していた。年齢とベースラインの DAS28-CRP には関連があると考えられ、高齢患者はベースラインからの改善が小さかった。

図 23 -外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブトラフ濃度と ACR20 のオッズ比の関係
（POH0455 試験での対数線形モデルに基づく解析）

EFC11072 試験パート B



EFC10832 試験



Numbers of patients at Week 24:
EFC11072 Part B: placebo = 397, 150 mg q2w = 397, 200 mg q2w = 393
EFC10832: placebo = 181,150 mg q2w = 179, 200 mg q2w = 180

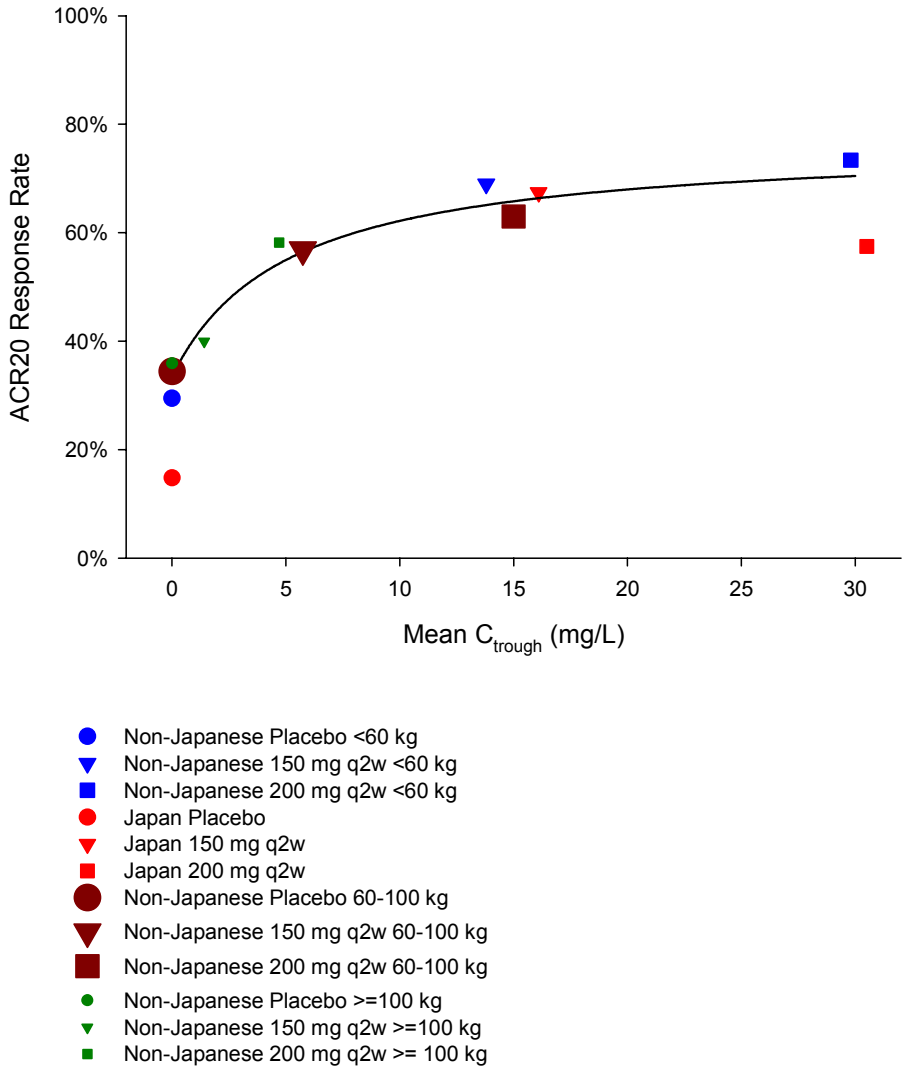
Observed odds ratio is plotted at the median observed trough concentration for each dose regimen.

150q2w: 150 mg sarilumab every 2 weeks; 200q2w: 200 mg sarilumab every 2 weeks; CI: 95% confidence interval; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing

海外第Ⅲ相試験では、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ごとの部分集団解析を行い、[Module2.7.3 の 3.3.2 項]に示す。ACR20 を指標とした治療効果の程度をプラセボ群と比較したとき、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群で高体重患者の部分集団において治療効果が低くなる傾向がみられた。このことは POH0455 試験で Week 24 における機能性サリルマブの平均トラフ濃度が高くなるにつれて ACR20 を指標としたときに高い有効性が得られる傾向がみられることと一致していた。しかしながら、体重 60 kg 未満の低体重患者の部分集団では、サリルマブ 150 mg q2w 投与したときの曝露量で得られる有効性がプラトーに達していると考えられ、200 mg q2w 投与に増量することで曝露量が最大で 2.2 倍になっても ACR20 に対する有効性はほとんど変化しなかった。国内 EFC14059 試験で観察された日本人における曝露量並びに ACR20 の反応は、同程度の体重層における海外データの結果に近いものであった（図 24 ）。

海外第Ⅲ相試験より得られた Week 24 でのサリルマブトラフ濃度と ACR スコアの曝露量-反応関係を体重ごとの部分集団で解析したところ、ACR20、ACR50 及び ACR70 のいずれにおいても一貫した傾向を示す結果であった。国内 EFC14059 試験で観察された曝露量-反応関係もまた、ACR20、ACR50 及び ACR70 のいずれにおいても一貫した結果であった。

図 24 - 日本人及び外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブ平均トラフ濃度と ACR20 の改善率（%）の関係 - 体重ごとの部分集団解析 -



In Japanese patients in Study EFC14059 and non-Japanese patients in pooled Studies EFC11072 Part B and EFC10832
Line is presented to illustrate an E_{max} type relationship

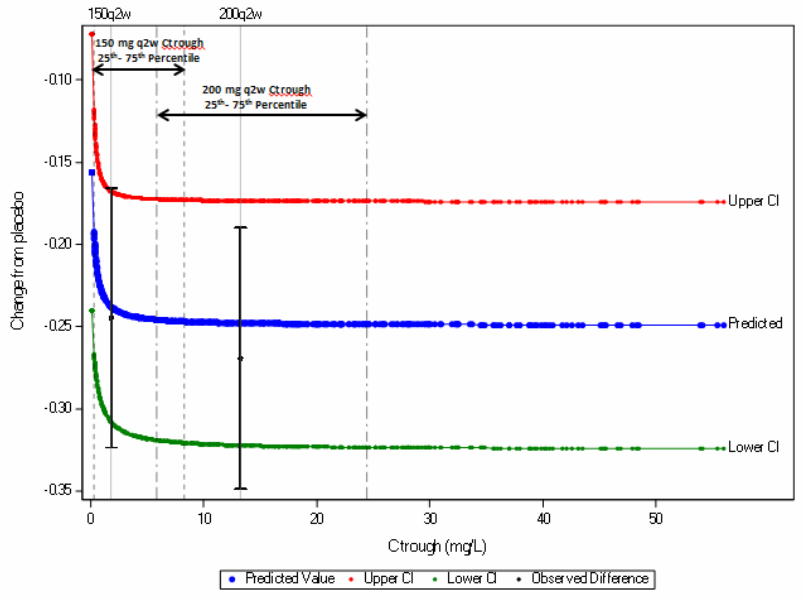
3.3.2.2 Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）

外国人 RA 患者における第Ⅲ相試験の用量範囲（150～200 mg q2w）での Week 12 又は Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化量と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度との関係は、E_{max} モデルによって表された（POH0455 試験）。EC_{50} は正確に推定されなかったが、これはおそらく低濃度範囲でのデータの不足によるものであり、第Ⅲ相試験で観察されたサリルマブ血清中濃度範囲で HAQ-DI

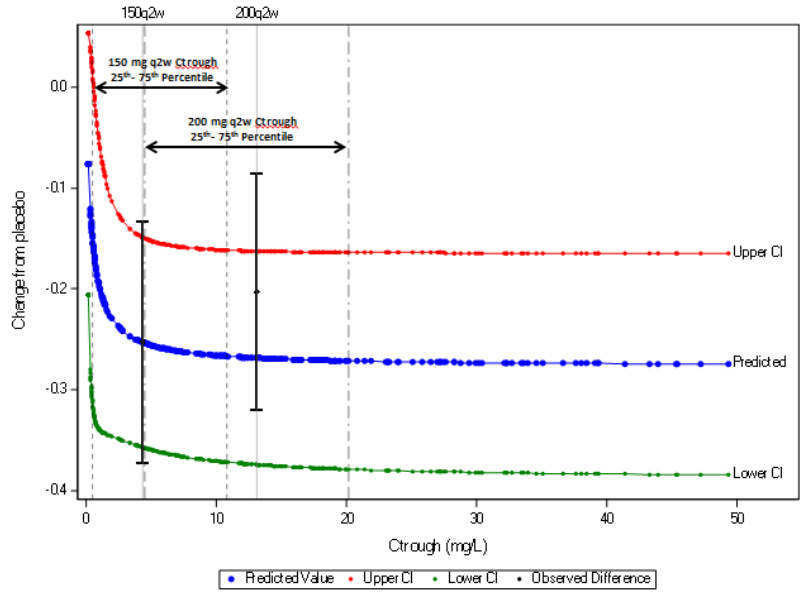
はプラトーに達していると考えられた。150 mg q2w 投与と比較して 200 mg q2w 投与ではサリルマブトラフ血清中濃度の中央値において治療効果のわずかな改善が予測され、これは 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後に実測された作用と合致している（図 25）。ベースラインの CRP 値及びベースラインでの抗 CCP 抗体の有無はこのモデルにおける有意な影響を与える共変量であり、ベースラインの CRP 値が高値の患者及びベースラインでの抗 CCP 抗体の有無が陽性の患者は治療効果が優れていた。

図 25 - 外国人 RA 患者の機能性サリルマブトラフ濃度と HAQ-DI のプラセボとの差（薬剤による最大作用）との関係（POH0455 試験）

EFC11072 試験パート B：Week 16



EFC10832 試験：Week 16

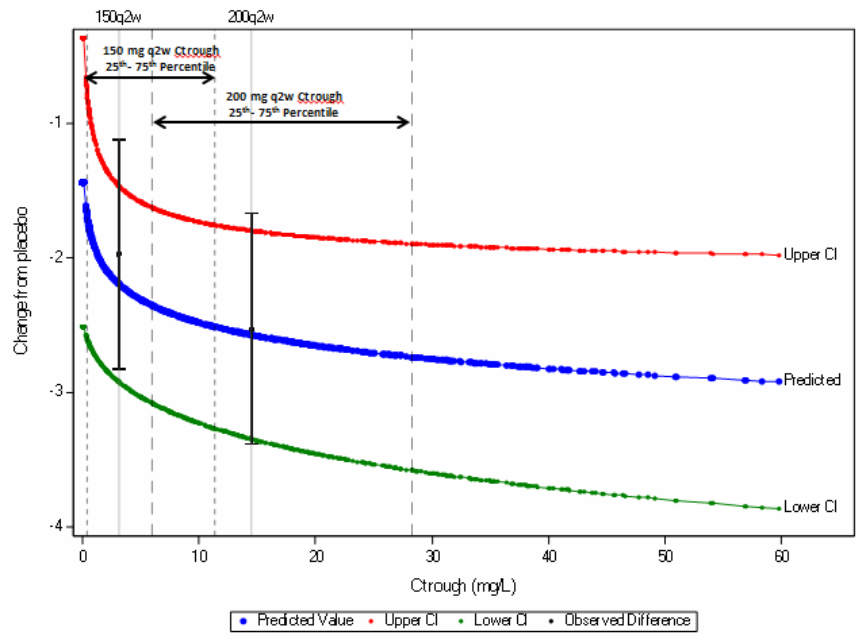


Numbers of patients at Week 24:
EFC11072 Part B: placebo = 377,150 mg q2w = 334, 200 mg q2w = 325.
EFC10832: placebo = 170, sarilumab 150 mg q2w = 143, sarilumab, 200 mg q2w = 153.
Observed difference is plotted at the median observed trough concentration for each dose regimen.
150q2w: 150 mg sarilumab every 2 weeks; 200q2w: 200 mg sarilumab every 2 weeks; CI: 95% confidence interval;
C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing

3.3.2.3 Modified total Sharp スコア（mTSS）

外国人 RA 患者における第Ⅲ相試験の用量範囲で、Week 52 の mTSS のベースラインからの変化量と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度の間に対数線形モデルで記述される曝露量-反応関係があり（POH0455 試験）、トラフ濃度の上昇に伴って mTSS の改善が増大する傾向が認められた。PK/PD モデルから予測されたサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後のトラフ血清中濃度中央値での治療効果は、150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与後に実測された作用と合致していた（図 26）。ベースラインの CRP 値は mTSS の変化量に対して有意な影響を与える共変量であり、ベースライン CRP 値が高値の患者は mTSS のより大きな改善を示した。

図 26 - EFC11072 試験パート B での外国人 RA 患者の Week 52 における機能性サリルマブトラフ濃度と modified total Sharp スコアのベースラインからの変化量のプラセボとの差との対数線形関係（POH0455 試験）



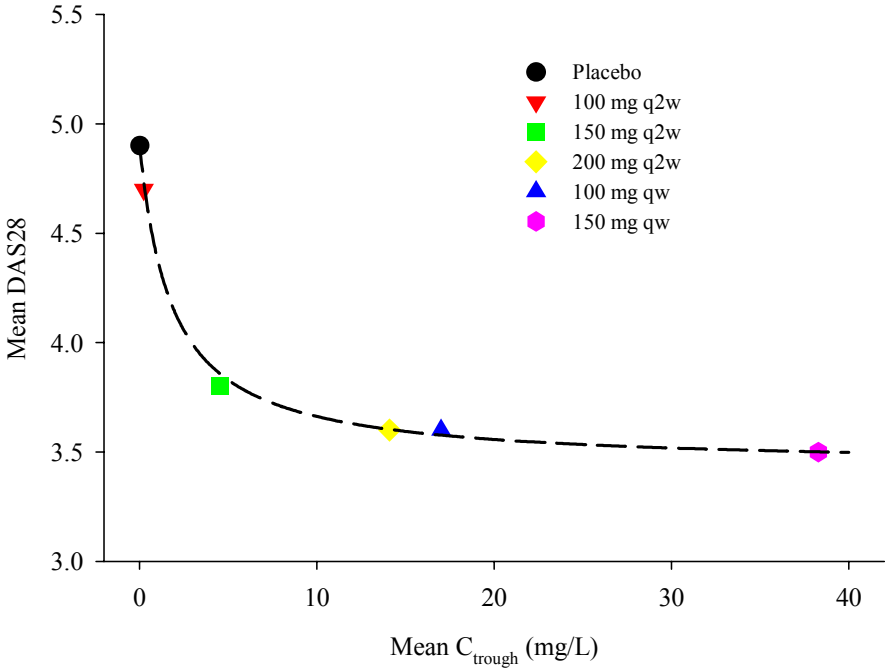
Number of patients at Week 52: placebo = 351, sarilumab 150 mg q2w = 339, sarilumab 200 mg q2w = 334
Observed difference is plotted at the median observed trough concentration for each dose regimen.
150q2w: 150 mg sarilumab every 2 weeks; 200q2w: 200 mg sarilumab every 2 weeks; CL: 95% confidence interval; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing

3.3.2.4 Disease Actibity Score 28（DAS28）-C 反応性たん白

外国人 RA 患者における第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A）において、サリルマブの平均トラフ血清中濃度の増加に伴って薬剤による DAS28-CRP の低下が増大する傾向が認められた（図 27）。しかし、200 mg q2w 投与での曝露で作用がプラトーに達しており、qw 投与に変更することによる反応

の改善はわずかにすぎなかった。このことが、第Ⅲ相プログラムにおける用法・用量（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）の選択の裏付けとなった。

図 27 -外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と DAS28-CRP との関係（EFC11072 試験パート A）



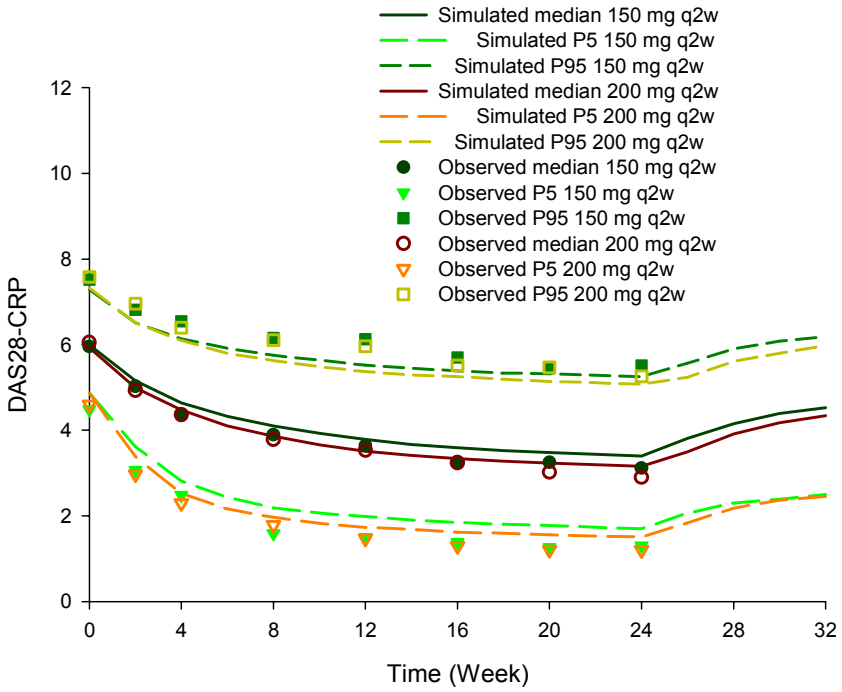
CRP: C-reactive protein; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; DAS28: Disease Activity Score for 28 joints; q2w: every 2 weeks; qw: every week
Line is presented to illustrate an E_{max} type relationship.

外国人 RA 患者における 150～200 mg q2w の用量範囲での第Ⅲ相試験において、Week 24 の DAS28-CRP のベースラインからの変化量と機能性サリルマブのトラフ濃度の間に対数線形モデルで記述される曝露量-反応関係が確立された（POH0455 試験）。この曝露量と反応の関係に基づく PK/PD モデルでは、プラセボ投与群と比較してサリルマブ投与群の機能性サリルマブのトラフ濃度の増加に伴って DAS28-CRP の変化量が増大する傾向が認められた。ベースラインの DAS28-CRP はその変化量に対して有意な影響を与える共変量であり、ベースラインの DAS28-CRP が高値の患者は反応が大きかった。

外国人 RA 患者における第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の用量範囲全体での DAS28-CRP を表す間接反応モデルを用いた全時間推移 PK/PD モデルにより、血清中の機能性サリルマブ濃度による DAS28-CRP 産生の抑制作用に関する解析を実施した（POH0446 試験）。解析の結果、サリルマブの最大作用は DAS28-CRP のベースラインからの 55.9%の低下に相当し、最大作用の 50%の作用を生じる濃度（IC_{50}）

は 2.32 mg/L と算出された（図 28 ）。第Ⅲ相試験における 200 mg q2w 投与後の定常状態におけるサリルマブのトラフ濃度（14.1～26.9 mg/L）は IC_{50} より 6 倍以上高かった（表 11 ）。200 mg q2w（82%）の方が 150 mg q2w（54%）より Week 24 にサリルマブ濃度が IC_{50} より高値であった患者の割合が高かったことと符合して、Week 24 の DAS28-CRP のベースラインからの減少幅は 200 mg q2w 投与群（50.3%）の方が 150 mg q2w 投与群（46.5%）より大きいと予測され、最大作用に近かった。モデルから予測された結果は 2 つの用法・用量で実測された作用と合致していた。PD パラメータに対する共変量（体重を含む）の影響は小さく、DAS28-CRP の時間推移に臨床的に意味のある影響を与える共変量はなかった。

図 28 - サリルマブ投与を受けた外国人 RA 患者の経時的な DAS28-CRP プロファイル（POH0446 試験）



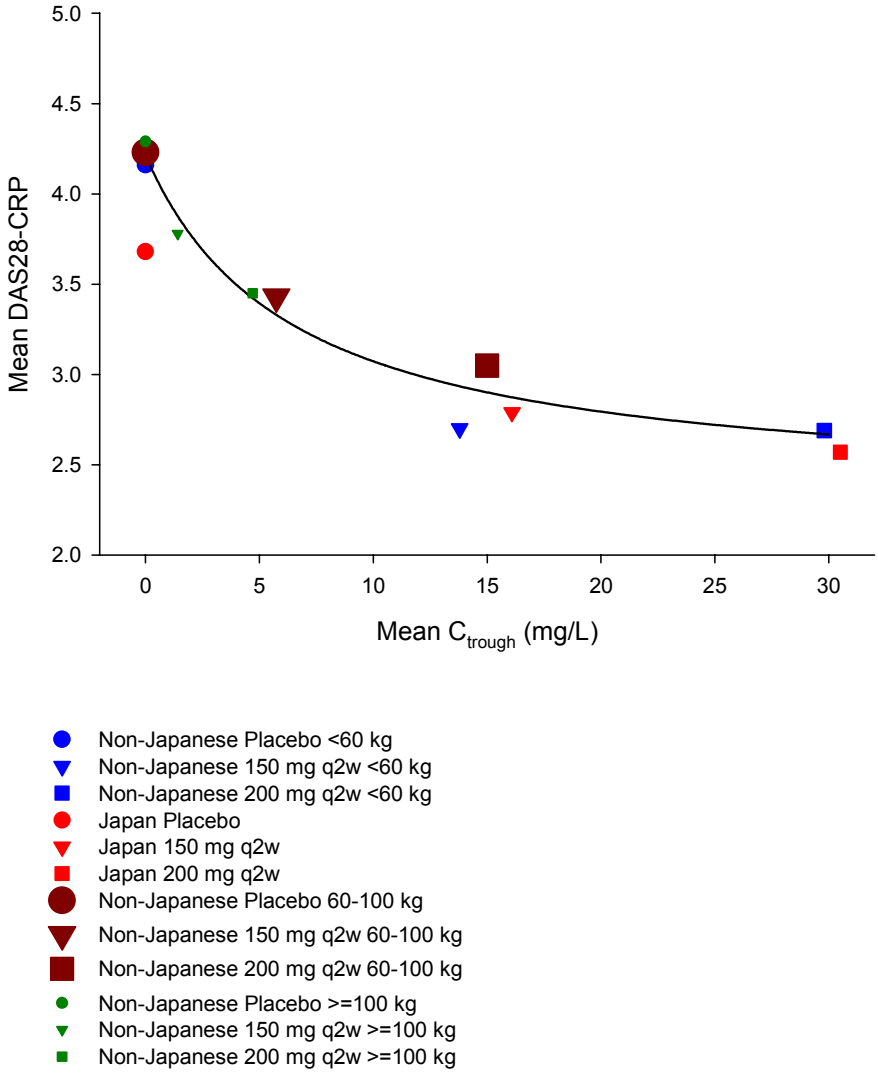
CRP: C-reactive protein; DAS28: Disease Activity Score for 28 joints; P5: 5th percentile; P95: 95th percentile; q2w: every 2 weeks

全体的に曝露量-反応関係に基づく PK/PD 解析と間接反応モデルを用いた PK/PD 解析の両方で 150 mg q2w 投与後より 200 mg q2w 投与後の方が有意に大きな DAS28-CRP の変化を示した。

海外第Ⅲ相試験では、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ごとの部分集団解析を行い、[Module 2.7.3 の 3.3.2 項]に示す。DAS28-CRP の変化率を指標とした治療効果の程度をプラセボ群と比較したとき、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w のいずれの投与群においても高体重患者の部分集団において治療効果が低くなる傾向がみられた。このことは POH0455 試験で Week 24 における機能性サリルマブの平均トラフ血清中濃度が高くなるにつれて DAS28-CRP を指標としたときに

高い有効性が得られる傾向がみられることと一致していた。しかしながら、体重 60 kg 未満の低体重患者の部分集団では、サリルマブ 150 mg q2w 投与したときの曝露量で得られる有効性がプラトーに達していると考えられ、200 mg q2w 投与に増量することで曝露量が最大で 2.2 倍になっても DAS28-CRP に対する有効性はほとんど変化しなかった。国内 EFC14059 試験で観察された日本人における曝露量並びに DAS28-CRP の反応は、同程度の体重層における海外データの結果に近いものであった（図 29 ）。

図 29 - 日本人及び外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブトラフ濃度と DAS28-CRP との関係 - 体重ごとの部分集団解析 -



In Japanese patients in Study EFC14059 and non-Japanese patients in pooled Studies EFC11072 Part B and EFC10832
Line is presented to illustrate an E_{max} type relationship.

3.3.2.5 Clinical Disease Activity Index（CDAI）

DAS28-CRP の結果と同様に、POH0455 試験において、外国人 RA 患者における第Ⅲ相試験の用量範囲での Week 24 の CDAI のベースラインからの変化量と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度の間に対数線形モデルで記述される曝露量-反応関係が確立された。プラセボ投与群と比べてサリルマブ投与群では機能性サリルマブのトラフ濃度の増加に伴い CDAI の変化量が大きくなる傾向が認められた。モデルから予測された結果は投与後に実測された薬効データと合致していた。ベースラインの DAS28-CRP は CDAI のベースラインからの変化量に有意な影響を与える有意な共変量であり、ベースラインの DAS-CRP が高値の患者は CDAI のベースラインからの大きな改善を示した。

3.3.3 安全性の薬物動態／薬力学解析

有効性データとともに第Ⅲ相試験における用量選択及び推奨用法・用量案の根拠となる重要な安全性評価項目の用量反応関係を[Module 2.7.4 の 7 項]に示す。曝露量-安全性反応解析について以下の項で述べる。第Ⅲ相試験の用量選択の裏付けとして、第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A）で ANC について探索的 PK/PD 解析を実施した。海外第Ⅲ相試験の終了後、用法・用量案の裏付けを得るために複数の安全性評価項目について外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の用量範囲全体での包括的曝露量-反応解析を実施した。これらの解析の内容は、ANC、ALT 値及び LDL 値に関する曝露量-反応関係に基づく PK/PD 解析（POH0455 試験）並びに ANC に関する間接反応モデルを用いた全時間推移 PK/PD 解析（POH0429 試験）であった。

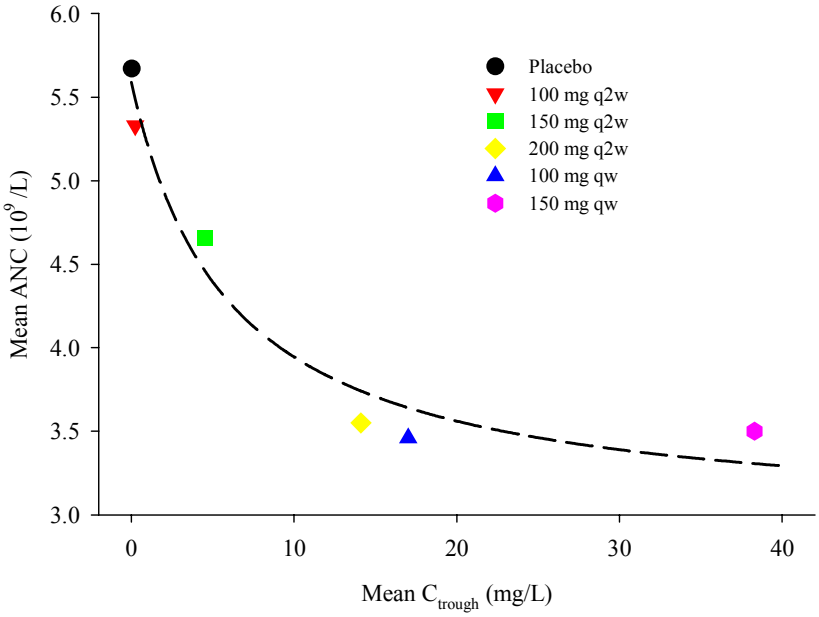
曝露量-反応関係に基づく PK/PD モデル（POH0455 試験）では、外国人 RA 患者におけるプラセボ対照試験（EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の 3 試験）の機能性サリルマブのトラフ血清中濃度及び代表的な安全性評価項目に関する併合安全性データを用いて代表的な安全性評価項目の解析を実施した。これは、海外試験の総合安全性評価（Module 2.7.4）で用いた方法論と同じである。曝露量-反応関係に基づく PK/PD モデルを使用してサリルマブのトラフ血清中濃度の関数としての有効性評価項目のプラセボとの差（95%CI）を予測し、150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群のトラフ血清中濃度中央値で実測された有効性評価項目のプラセボとの差（95%CI）と比較した。

間接反応モデルを用いた全時間推移モデルでは、第 I 相試験（TDR10805/6R88-RA-0802 試験、1 試験）、第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A、1 試験）並びに外国人 RA 患者における海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験及び SFY13370 試験の 3 試験）の反復投与後の ANC データを併合したものを用いた。

3.3.3.1 好中球絶対数

外国人 RA 患者における第Ⅱ相試験（EFC11072 試験パート A）において、Week 12 の ANC 減少と機能性サリルマブの平均トラフ濃度の間に相関が認められた（図 30 ）。トラフ濃度の増加に伴って ANC 減少が増大する傾向が認められた。しかし、200 mg q2w を超える曝露量では反応がプラトーに達していた。

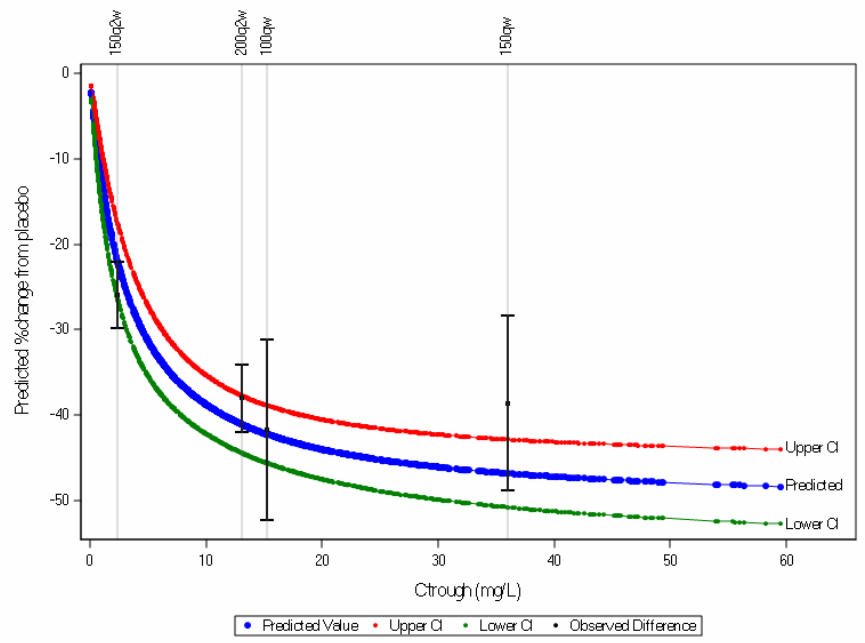
図 30 -外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と ANC との関係（EFC11072 試験パート A）



ANC: absolute neutrophil count; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; q2w: every 2 weeks; qw: every week
Line is presented to illustrate an E_{max} type relationship.

外国人 RA 患者における ANC のベースラインからの変化率と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度との曝露量-反応関係は E_{max} モデルを用いて記述することができた（POH0455 試験）。プラセボ群と比較して機能性サリルマブのトラフ血清中濃度の増加に伴って ANC のベースラインからの変化量が増大する傾向が認められた（図 31）。しかし、この作用は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で観察された濃度範囲でプラトーに達していた。モデルからプラセボと比較したサリルマブ 200 mg q2w による ANC の減少は約 41%と予測され、これはサリルマブ 200 mg q2w 群で実測されたプラセボに対する ANC 減少（38%）に近い値であった。ベースラインの CRP 値は ANC の変化量に有意な影響を与える共変量であり、ベースラインの CRP 値が高値の患者はプラセボ投与を受けた場合に比べたサリルマブ投与を受けた場合の ANC のベースラインからの変化量が増大していた。

図 31 -EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験での外国人 RA 患者の Week 12 における機能性サリルマブトラフ濃度と ANC のベースラインからの変化率のプラセボとの差（薬剤による最大作用）との関係（POH0455 試験）



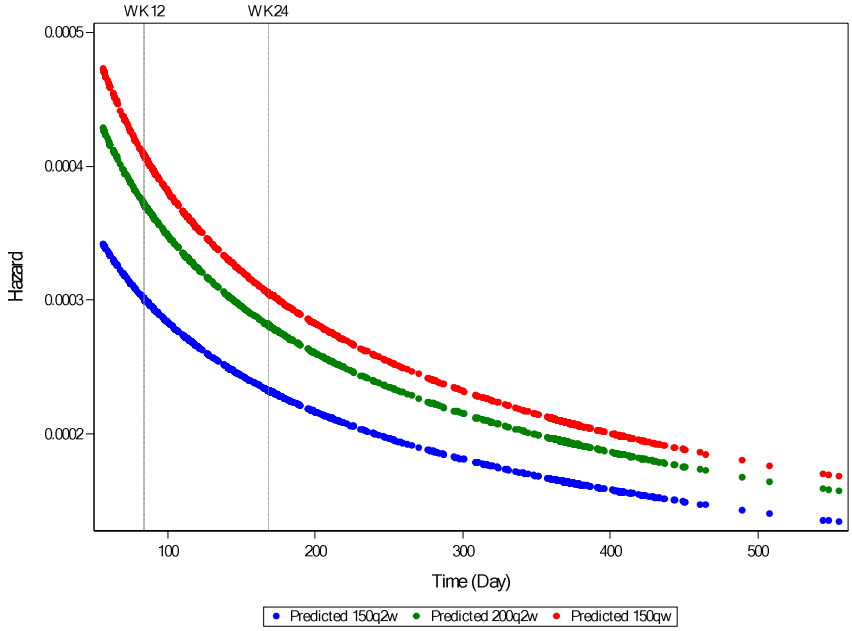
Numbers of patients at Week 12: placebo = 610, sarilumab = 1205

Observed difference is plotted at the median observed trough concentration for each dose regimen.

150q2w: 150 mg sarilumab every 2 weeks; 200q2w: 200 mg sarilumab every 2 weeks; 100qw" 100 mg sarilumab every week; 150qw: 150 mg sarilumab every week; CI: 95% confidence interval; CRP: C-reactive protein; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration; DAS28: Disease Activity Score for 28 joints; E_{max}: maximum drug induced effect

外国人 RA 患者における投与期間中の ANC < 1.0 Giga/L の初回到達時間と機能性サリルマブの平均トラフ血清中濃度との曝露量-反応関係を評価した（POH0455 試験）。実測されたデータと符合して、このモデルから 150 mg q2w 投与を受けた患者と比較して 200 mg q2w 投与を受けた患者では ANC < 1.0 Giga/L のイベントリスクがわずかに上昇することが予測された。200 mg q2w 投与後の濃度範囲中央値より高値ではイベントリスクの上昇がさらに小さくなることが予測された。イベントリスクは経時的に低下していた（図 32 ）。

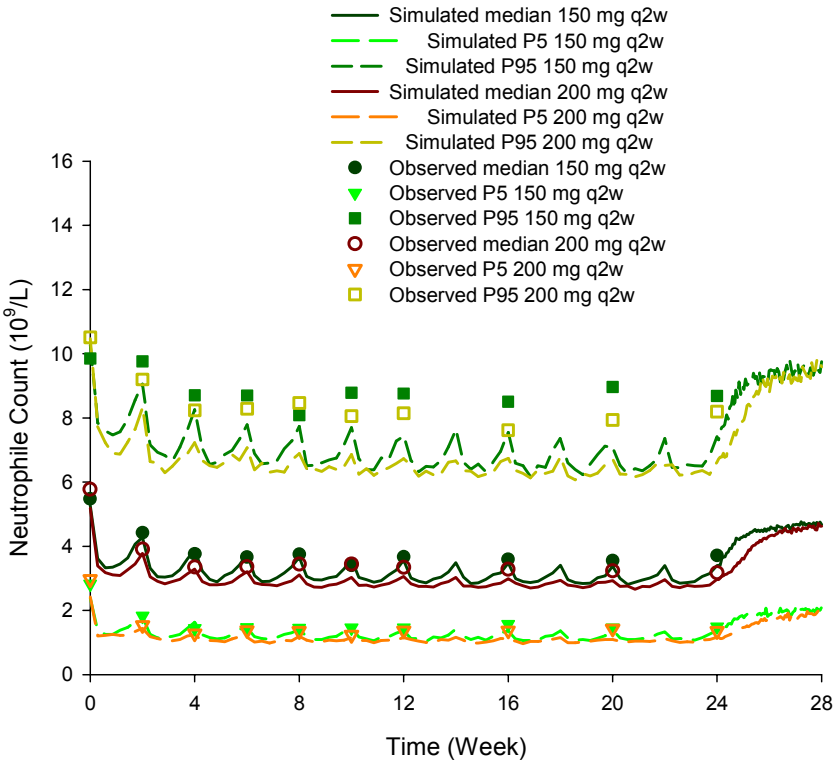
図 32 -外国人 RA 患者の生存期間が対数正規分布に従うと仮定した場合の ANC < 1.0 Giga/L の初回到達時間のハザード比の時間推移（POH0455 試験）



Numbers of patients at Week 12: placebo=610, sarilumab=1205;
Numbers of patients at Week 24: placebo=364, sarilumab=783
150q2w: 150 mg sarilumab every 2 weeks; 200q2w: 200 mg sarilumab every 2 weeks; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration

ANC はサリルマブの単回投与後 3～4 日に底値に低下した後にベースラインに回復していた。同様に、反復投与後では ANC は 2 週間の投与間隔内に用量に依存した底値に低下した後、ベースラインでの値に回復していた。外国人 RA 患者における ANC の全時間推移を表す PK/PD モデルは、機能性サリルマブ血清中濃度に伴い、ANC 消失速度が促進される間接反応モデルであった（POH0429 試験）。サリルマブの最大作用における ANC のベースラインからの減少率は 60%であり、ANC のとり得る最低値が 2.15 Giga/L となる。EC_{50} は 10.3 mg/L であった。第Ⅲ相試験における 200 mg q2w 投与後の定常状態におけるサリルマブのトラフ血清中濃度（14.1～26.9 mg/L）は EC_{50} より高値であり（表 11 ）、200 mg q2w 投与群（60%）は 150 mg q2w 投与群（28%）より Week 24 のサリルマブ濃度が EC_{50} より高値であった患者の割合が高かった。したがって、定常状態における濃度中央値でのベースラインからの ANC 減少は 200 mg q2w 投与群（39%）の方が 150 mg q2w 投与群（31%）よりわずかに大きいと予測された（図 33 ）。投与間隔内の ANC の変動は 150 mg q2w 投与群の方が 200 mg q2w 投与群より大きかった。モデルから予測された結果は 2 つの用法・用量で実測された作用と合致していた。評価対象の共変量のうち、モデル内の PD パラメータに意味のある影響を与えるものはなかった。注目すべき点として、体重は PK に有意な影響を与える共変量であったが、PD には特に影響を与えなかった。

図 33 -外国人 RA 患者の経時的な ANC プロファイル（POH0429 試験）

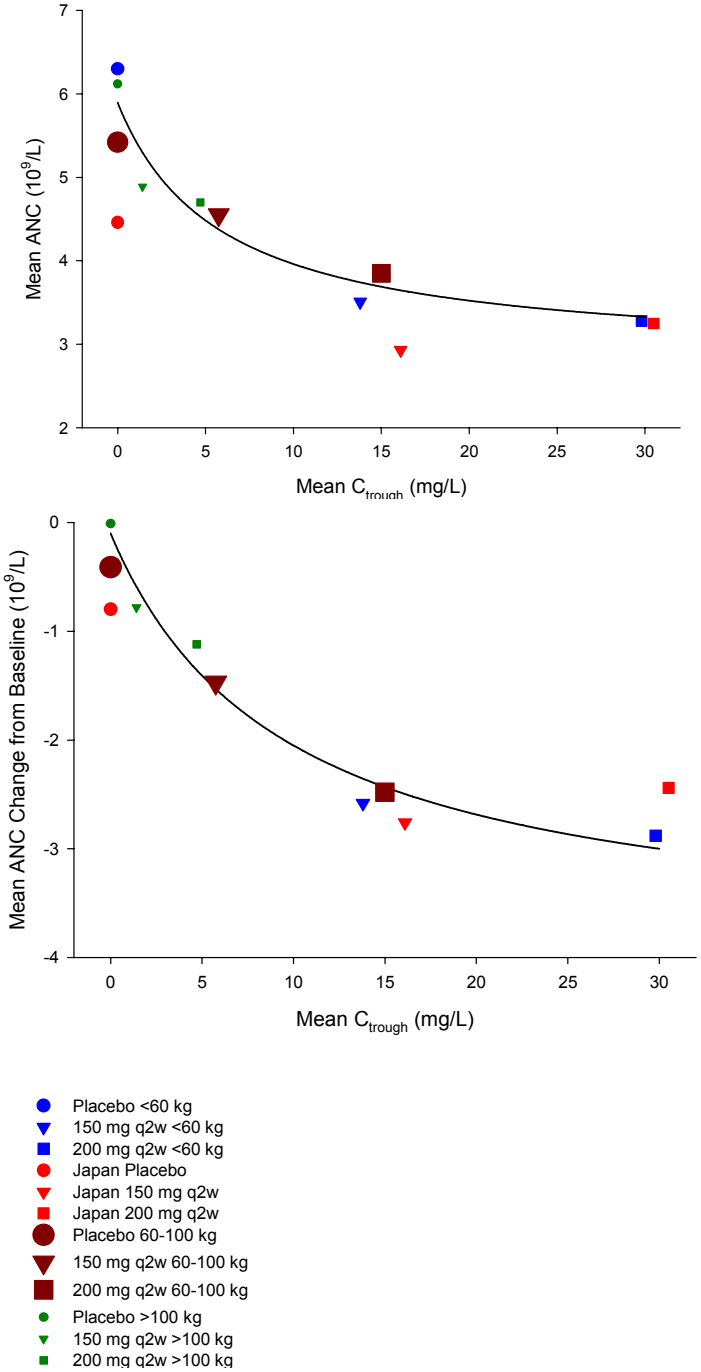


P5: 5th percentile; P95: 95th percentile; q2w: every 2 weeks

総合すると、曝露量-反応関係に基づく PK/PD 解析と間接反応モデルを用いた PK/PD 解析の両方から、第Ⅲ相試験で観察されたサリルマブ血清中濃度範囲で ANC の減少がプラトーに達することが明らかになった。150 mg q2w と比較して 200 mg q2w では濃度中央値での患者の ANC < 1.0 Giga/L のイベントリスクがわずかに上昇しており、200 mg q2w を超える用量での濃度中央値ではイベントリスクの上昇はさらに小さくなった。イベントリスクは経時的に低下していた。

海外第Ⅲ相試験では、ベースラインに対する ANC の変化率を指標としてプラセボ群と比較したときのサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群での作用は、高体重患者の部分集団において小さくなる傾向がみられた。このことは POH0455 試験での曝露量-反応関係において、投与 24 週目における機能性サリルマブの平均トラフ濃度が高くなるにつれて ANC のベースラインからの変化量に対する影響が大きくなる傾向があることと一致していた。しかしながら、体重 60 kg 未満の低体重患者の部分集団では、サリルマブ 150 mg q2w 投与したときの曝露量で得られる有効性がプラトーに達していると考えられた。国内 EFC14059 試験で観察された日本人における曝露量並びに ANC の反応は、外国人を対象として実施した海外臨床試験における同程度の体重層の結果に近いものであった（図 34 ）。

図 34 - 日本人及び外国人 RA 患者の Week 24 における機能性サリルマブトラフ濃度と ANC 及び ANC のベースラインからの変化率との関係 - 体重ごとの部分集団解析 -



ANC: absolute neutrophil count; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dosing; q2w: every 2 weeks; qw: every week

Line is presented to illustrate an E_{max} type relationship

In Japanese patients in Study EFC14059 and non-Japanese patients in pooled Studies EFC11072 Part B and EFC10832

3.3.3.2 アラニントランスアミナーゼ（ALT）

外国人 RA 患者における ALT（ULN との比率）のベースラインからの変化量と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度との関係はE_{max}モデルで記述され、EC_{50}は 0.3 mg/L と推定された（POH0455 試験）。プラセボ投与群と比較してサリルマブのトラフ血清中濃度の増加に伴ってサリルマブ投与群では ALT のベースラインからの変化量が増大する傾向が若干認められたが、第Ⅲ相試験の濃度範囲で作用はプラトーに達していた。ベースラインの ALT が高値又は BMI が高値のサリルマブ投与患者においては ALT の増加が大きかった。

外国人 RA 患者における投与期間中の ALT > 3×ULN の初回到達時間と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度の間の曝露量-反応関係の評価も行った（POH0455 試験）。実測されたデータと符合して、モデルから 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群で作用がプラトーに達することと ALT > 3×ULN のイベントリスクが経時的に低下することが予測された。

3.3.3.3 低比重リポ蛋白（LDL）

外国人 RA 患者における LDL 値のベースラインからの変化率と機能性サリルマブのトラフ血清中濃度との関係はE_{max}モデルで記述され、EC_{50}は 0.19 mg/L と推定された（POH0455 試験）。したがって、150 mg q2w 投与後の濃度中央値付近で作用はプラトーに達しており、200 mg q2w 投与後の濃度では作用は増大していなかった。ベースラインの CRP 値及び年齢は LDL 値変化率に有意な影響を与える共変量であり、ベースラインの CRP 値が高値及び高齢のサリルマブ投与患者ではプラセボ投与群に比べた LDL 値のベースラインからの変化率が大きかった。

3.3.4 バイオマーカー及び有効性／安全性評価項目に関する薬物動態／薬力学関係の概要

第Ⅲ相プログラムのサリルマブ用量選択及び用法・用量案は、以下に述べるように主に重要な有効性評価項目及び安全性評価項目の用量-反応関係に基づいており、PD 及び PK/PD データによっても裏付けられている。

3.3.4.1 第Ⅲ相試験の用量選択

海外第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）投与の投与終了時（Week 12）において、機能性サリルマブの平均トラフ血清中濃度が 153 倍に及ぶ濃度範囲の間で、ACR 及び DAS28-CRP の改善を伴って遊離型 sIL-6Rα 及び CRP の血清中濃度（中央値）の低下が認められた。最低用量の 100 mg q2w で観察されたサリルマブのトラフ濃度では、これらの PD バイオマーカー及び有効性評価に及ぼす影響はわずかであったが、サリルマブのトラフ濃度が上昇した 150 mg q2w 以上の用量では作用が明確に認められた。150 mg q2w 群と 200 mg q2w 群でサリルマブのトラフ濃度が 3 倍上昇（4.52 mg/L から 14.1 mg/L）したとき、ACR スコア及び DAS28-CRP のわずかな改善を伴って、遊離型 sIL-6Rα 及び CRP の減少は持続した。200 mg q2w 投与後のトラフ濃度ではすべてのパラメータ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（100 mg qw では 1.2 倍、150 mg qw では 2.7 倍の増加）による PD バイオマーカーに対する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。150 mg q2w 投与後でも 200 mg q2w 投与後でも血清 CRP がほぼ最大に抑制されていたが、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、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。安全性に関しては、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。総合すると、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-反応関係に基づく結論を裏付けている。

日本の臨床プログラムにおいて、日本人 RA 患者に単回 SC 投与したときの PK データから（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）、日本人 RA 患者では外国人 RA 患者に比べて体重の違いにより曝露量が高くなることが予想された。しかし、PK モデル解析では日本人 RA 患者の曝露量は海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B）で認められた幅の範囲内であった。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート A 及び EFC11072 試験パート B）で得られた安全性、有効性及び予備的な PK/PD 解析の結果と合わせて、日本の第Ⅲ相試験には 2 つの用法・用量（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）を選択した。

3.3.4.2　用法・用量案

外国人 RA 患者における PD バイオマーカー（sIL-6Rα、CRP 及び SAA の血清中濃度）に関するデータから、150 mg q2w より 200 mg q2w の方が IL-6 シグナル伝達に対するサリルマブの作用がより顕著かつ持続的であることが明らかになった。1 mg/L 以上のサリルマブのトラフ濃度では CRP 又は SAA 濃度の基準範囲内への低下が認められ、200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群より投与間隔を通じて 1 mg/L を超えていた患者の割合が高かった（86%対 61%）。

外国人 RA 患者における PK/PD 解析の結果は海外試験の有効性の評価結果と合致しており（[Module 2.7.3 の 3.2 項]）、海外第Ⅲ相試験で観察された範囲での機能性サリルマブのトラフ血清中濃度の増加に伴って、サリルマブはプラセボと比較して優れた効果を示した（ACR20、ACR50 及び ACR70 スコア、HAQ-DI、mTSS、CDAI 並びに DAS28-CRP）。HAQ-DI でほとんど差がなかったのを除き、すべての評価項目について、200 mg q2w 投与後のトラフ血清中濃度中央値での作用は 150 mg q2w 投与後のトラフ血清中濃度中央値での作用より優れていた。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く（82%対 54%）、DAS28-CRP のベースラインからの減少率が 200 mg q2w（50.3%）の方が 150 mg q2w（46.5%）より高いことが予測された。

外国人 RA 患者における PK/PD 解析の結果は海外臨床試験の安全性の評価結果と合致していた（[Module 2.7.4 の 3.2 項]）。ANC、ALT 値及び LDL 値の PK/PD 関係は、プラセボと比較すると機能性サリルマブのトラフ濃度の増加に伴って作用が増大することが明らかになったが、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いた（ANC を除く）。サリルマブのトラフ濃度が ANC 減少に関する最大作用の 50%の作用に必要な濃度を超えていた患者の割合は 200 mg q2w 群（60%）

の方が 150 mg q2w 群（28%）より高く、200 mg q2w では 150 mg q2w より ANC のベースラインからの減少率が高いことが予測された（39%対 31%）。外国人 RA 患者におけるイベント発生までの時間の PK/PD 解析では、150 mg q2w 投与後の中央値濃度の患者と比較して 200 mg q2w 投与後の中央値濃度の患者では、ANC < 1.0 Giga/L の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がさらに小さく、リスクは経時的に徐々に低下すると考えらえる。外国人 RA 患者における LDL 値及び ALT 値の PK/PD 解析では、150 mg q2w と比較した 200 mg q2w でのイベントリスクの上昇はわずかにすぎなかった。

国内第Ⅲ相試験において、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群ともプラセボ群と比較して ACR 改善率及び DAS28-CRP スコアの統計学的に有意な改善が得られた。特に RA 管理として、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、Week 12 での SDAI、CDAI 又は DAS28-CRP 寛解率は 150 mg q2w 群より 200 mg q2w 群の方が高かった。日本人 RA 患者における PD バイオマーカー（CRP 及び SAA 濃度）及び有効性の主な評価項目（ACR20、ACR50 及び ACR70 スコア及び DAS28-CRP）は、150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の 2 つの用量群において同様であったことから、日本人 RA 患者では、症状・兆候に関する多くの評価項目において 150 mg q2w で改善作用がプラトーに達していると考えられた。国内第Ⅲ相試験における PD バイオマーカー（CRP 及び SAA）の解析から、日本人 RA 患者においては 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与により IL-6 シグナルが 2 週間の投与間隔で試験期間を通して完全に抑制されていることが示された。日本人 RA 患者の 150 mg q2w 群のサリルマブ曝露量は外国人 RA 患者の 200 mg q2w 群と同程度であった。海外試験では、200 mg q2w 投与のサリルマブ濃度においてすべての評価項目がプラトーに達しており、さらに曝露量が増加しても評価項目の反応性はせいぜい横ばいと考えられることから、200 mg q2w 投与は標的の飽和又はその付近であると考えられる。したがって、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-反応性の関係は外国人 RA 患者のそれと一致していると考えられる。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）における反応は同様であった。

日本人 RA 患者集団と外国人 RA 患者集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は体重の違いを除いて同様であった。日本人及び外国人 RA 患者における PK 及び PD プロファイルの類似性は、体重をマッチさせた部分集団において認められた。日本人及び外国人 RA 患者における臨床効果及び安全性の結果の類似性は、サリルマブの曝露量が同程度であるとき認められた。したがって、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。 国内第Ⅲ相試験における日本人 RA 患者数は海外第Ⅲ相試験における外国人 RA 患者数に比べて少ないことから、200 mg q2w 投与での優れた有効性反応についての一貫した根拠には限りがあるが、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、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。外国人 RA 患者での X 線評価法による構造的損傷の進行の抑制については、体重による部分集団に関係なくサリルマブ 200 mg q2w 群の効果がサリル

マブ 150 mg q2w 群よりも高かった。したがって、日本人 RA 患者の多くが外国人 RA 患者での低体重の層に分布していることを考慮しても、関節の構造的損傷を抑制する点では日本人においても 200 mg q2w という用法・用量の方が 150 mg q2w よりも高い効果が期待できると考えられる。

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 200mg 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 特別な試験

4.1 免疫原性

免疫原性の評価はモノクローナル抗体のような生物学的製剤では重視すべき事項である。免疫原性の結果は、種々の要因により影響を受けるが、中でもアッセイの感度及び特異性により特に大きな影響を受ける。また、アッセイによる抗体陽性の判定率は、試料の取り扱い、試料採取の時期、併用薬、基礎疾患等の要因（例えば、RA 患者の約 75%にみられる RF の存在；[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]）による影響を受ける可能性がある。これらの理由から、本剤と他剤での ADA 発現率の比較は誤った解釈につながるおそれがある。

サリルマブの開発初期段階で免疫原性評価を行う上で、いくつかの重要な点が考慮された。サリルマブは免疫グロブリン G1 クラスのヒトモノクローナル抗体であるため、重要な臨床経過につながる免疫原性のリスクは低いと予想された。SC 投与による長期治療も考慮すべき点である。RA 患者は免疫系が活性化されているが、免疫抑制作用を有する DMARDs の併用により免疫反応が低下していると考えられた。これらをすべて考慮して、以下のようなサリルマブの免疫原性評価の方法が用いられた。免疫原性は、推奨される用法・用量（150 mg q2w 又は 200 mg q2w）に従い市販予定製剤を使用してサリルマブが投与された第Ⅲ相試験だけでなく、臨床開発全体を通して評価された。ADA 反応は全般的に投与前、投与中及びサリルマブ最終投与後に評価した。PK に対する ADA の影響を評価することを考慮に入れ、ADA 評価用の血清試料は PK 用のサンプリングと同じ時点に採取した。第Ⅲ相試験で ADA 陽性であったサンプルはさらに中和活性についても評価した。第 I 相試験 4 試験を除くすべての臨床試験における免疫原性をバリデーション済みの ADA アッセイ法で評価した。ADA アッセイ法の概説を[Module 2.7.1 の 2.1.4 項]に示す。

健常人由来の市販の RF 陽性血清に基づいて決定された当初の ADA のスクリーニングアッセイのカットポイントでは第Ⅲ相試験の RA 患者集団について高い偽陽性率が得られたことから、[Module 2.7.1 の 2.1.4.1 項]で述べたように試験固有のスクリーニングカットポイント（EFC11072 試験パート B）、単剤投与群の患者集団固有のスクリーニングカットポイント（EFC13752 試験、EFC14092 試験、PDY14191 試験及び LTS13618 試験の単剤療法層）又は DMARDs 併用下の患者集団固有のスクリーニングカットポイント（EFC10832 試験、SFY13770 試験、MSC12665 試験、LTS11210 試験、EFC14059 試験及び LTS13618 試験の DMARDs 併用療法層）を採用した。したがって、第Ⅲ相試験の ADA の結果は RA 患者におけるサリルマブの免疫原性を最も適切な方法に基づいて示していると考えられる。EFC10832 試験のベースライン血清試料から得られた DMARDs 併用下の患者集団に固有のカットポイントを用いると、未希釈血清中での測定感度は 0.0756 mg/L であった。EFC13752 試験のベースライン血清試料から得られた単剤投与群の患者集団に固有のカットポイントを用いると、未希釈血清中での測定感度は 0.0992 mg/L であった。サリルマブの drug tolerance limit（ADA 検出の妨害が認められない最大薬物濃度）は、マウスモノクローナル抗体陽性コントロール及びウサギ抗サリルマブポリクローナル抗体

存在下で、それぞれ 336～471 mg/L 及び 409～510 mg/L であった。中和抗体測定の感度は、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体陽性対照に基づくと、それぞれ 0.150 mg/L 及び 0.257 mg/L であった（[Module 2.7.1 の 2.1.4]）。すべてのサリルマブ試験では、ADA の有無（陽性又は陰性）及び抗体価を投与群別にまとめた。

第Ⅱ/Ⅲ相試験では、ADA 陽性反応とは、治験薬投与下で新たに発現した ADA 反応（ベースラインで ADA 陽性反応がなく、それ以降で事後検査を含む試験期間中に陽性反応が生じること）又はサリルマブ投与によって増強した ADA 反応（ベースラインで陽性反応があり、かつ事後検査を含む試験期間中に抗体価が 4 倍以上に上昇すること）と定義した。ADA を持続性（治験薬投与下又は投与終了後の採血時点で最低 16 週の間隔をおいて 2 回以上連続で ADA 反応が陽性であった場合、あるいは最終検体採取時点で陽性が認められた場合）と一過性（持続性ではなく発現した ADA 陽性反応）にさらに分類した（[Module 2.7.4 の 2.1.4.2.11 項]）。免疫原性については[Module 2.7.4]で述べたような安全性データの併合の方法に基づいて第Ⅱ/Ⅲ相試験における ADA データを集計した。

4.1.1 国内臨床試験における抗サリルマブ抗体発現

国内第Ⅲ相試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験の併合データ）におけるサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群の ADA 陽性反応の発現率は、それぞれ 7.1%（140 名中 10 名）及び 7.0%（185 名中 13 名）であった（表 19 ）。これらの反応の大部分は一過性であり、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群の治験薬投与下で発現した持続性 ADA 陽性反応の発現率は、それぞれ 1.4%及び 2.2%であった。すべての ADA 陽性患者の抗体価（30.00）は低かった。抗サリルマブ中和抗体を生じた患者は、治験薬投与下で発現した持続性 ADA 陽性反応を示した 200 mg q2w 群の 1 名（0.5%）だけであった。

表 19 -TEAE 全期間中の ADA 発現の概要 - 安全性集団（日本人併合データ）

Numbers of patients	Sarilumab Sarilumab 150 mg q2w Initial dose N = 140	Sarilumab Sarilumab 200 mg q2w Initial dose N = 185
ADA assay results available	140/140 (100%)	185/185 (100%)
Positive ADA sample at baseline	0/140	1/185 (0.5%)
ADA positive during the TEAE period[a]	10/140 (7.1%)	13/185 (7.0%)
Neutralizing[b]	0/140	1/185 (0.5%)
Non-neutralizing	10/140 (7.1%)	12/185 (6.5%)
Treatment-boosted	0/140	0/185
Treatment-emergent	10/140 (7.1%)	13/185 (7.0%)
Peak titer		
Median	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Minimum : maximum	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0
Persistent positive[c]	2/140 (1.4%)	4/185 (2.2%)
Neutralizing[b]	0/140	1/185 (0.5%)
Non-neutralizing	2/140 (1.4%)	3/185 (1.6%)
Transient positive[d]	8/140 (5.7%)	9/185 (4.9%)
Neutralizing[b]	0/140	0/185
Non-neutralizing	8/140 (5.7%)	9/185 (4.9%)

a No positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period or with a positive ADA assay response at baseline and at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period

b At least one postbaseline measurement classified as neutralizing positive

c 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 the case that the last sample analyzed is positive

d Any positive ADA assay response not considered persistent

ADA: antisarilumab antibody; q2w: every 2 weeks; Japan Pool: Data is pooled from Studies EFC14059 and LTS13618; TEAE: treatment-emergent adverse event

4.1.2 海外臨床試験における抗サリルマブ抗体発現

データ併合戦略に基づき、第Ⅱ/Ⅲ相試験の ADA データを[Module 2.7.4]に要約した；Pool 1（DMARDs 併用下プラセボ対照集団）、Pool 2（DMARDs 併用長期安全性集団）、Pool 3（サリルマブ単剤投与の併合集団）。

すべてのプラセボ対照試験（Pool 1）におけるプラセボ投与群、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群の ADA 陽性反応の発現率は、それぞれ 3.5%（608 名中 21 名）、19.3%（607 名中 117 名）及び 14.0%（607 名中 85 名）であった（表 20 ）。これらの反応の大半は一過性であり、プラセボ投与群、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群の治験薬投与下で発現した持続性 ADA 陽性反応の発現率は、それぞれ 2.0%、5.6%及び 4.0%であった。ADA 陽性患者の大半は低い抗体価（中央値 : 60.00）を示した。抗サリルマブ中和抗体を生じた患者の割合は、治験薬投与下で発現した持続性 ADA 陽性反応を示した患者のうちプラセボ投与群、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与群のそれぞれ 0.2%、1.6%及び 1.0%だけであった。継続投与試験における ADA 陽性反応の発現率は 3.4%であり、抗サリルマブ中和抗体陽性の発現率は 0.7 %であった（LTS11210 試験、2.4.8項）。

表 20 -TEAE 全期間中の ADA 発現の概要：プラセボ対照試験の免疫原性評価集団（Pool 1）

Number of patients	Placebo and DMARD (N=608)	Sarilumab and DMARD	
		Sarilumab 150 mg q2w (N=607)	Sarilumab 200 mg q2w (N=609)
ADA assay results available	608/608 (100%)	607/607 (100%)	607/609 (99.7%)
Negative ADA sample at baseline	597/606 (98.5%)	585/599 (97.7%)	589/599 (98.3%)
Positive ADA sample at baseline	9/606 (1.5%)	14/599 (2.3%)	10/599 (1.7%)
ADA negative during the TEAE period	587/608 (96.5%)	490/607 (80.7%)	522/607 (86.0%)
ADA positive during the TEAE period[a]	21/608 (3.5%)	117/607 (19.3%)	85/607 (14.0%)
Neutralizing[b]	1/608 (0.2%)	20/607 (3.3%)	11/607 (1.8%)
Non-neutralizing	20/608 (3.3%)	97/607 (16.0%)	74/607 (12.2%)
Treatment-boosted	0/608 (0%)	1/607 (0.2%)	1/607 (0.2%)
Treatment-emergent	21/608 (3.5%)	116/607 (19.1%)	84/607 (13.8%)
Peak titer			
Median	60.00	60.00	60.00
Q1 : Q3	30.00 : 60.00	30.00 : 120.00	30.00 : 120.00
Minimum : maximum	30.0 : 120.0	30.0 : 3840.0	30.0 : 7680.0
Persistent positive[c]	12/608 (2.0%)	34/607 (5.6%)	24/607 (4.0%)
Neutralizing[b]	1/608 (0.2%)	10/607 (1.6%)	6/607 (1.0%)
Non-neutralizing	11/608 (1.8%)	24/607 (4.0%)	18/607 (3.0%)
Transient positive[d]	9/608 (1.5%)	82/607 (13.5%)	60/607 (9.9%)
Neutralizing[b]	0/608 (0.0%)	9/607 (1.5%)	5/607 (0.8%)
Non-neutralizing	9/608 (1.5%)	73/607 (12.0%)	55/607 (9.1%)

a No positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period or with a positive ADA assay response at baseline and at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period

b At least one postbaseline measurement classified as neutralizing positive

c 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 the case that the last sample analyzed is positive

d Any positive ADA assay response not considered persistent

ADA: antidrug antibody; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; Q1: quartile 1; q2w: every 2 weeks; Q3: quartile 3; TEAE: treatment-emergent adverse event

The DMARD in Study EFC11072 Part B was methotrexate; DMARDs in Study EFC10832 were methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, and sulfasalazine. A treatment-emergent ADA positive patient is defined as a patient with negative or missing ADA response at baseline, but with a positive assay response during the TEAE period. A treatment-boosted ADA positive patient is defined as a patient with a positive ADA assay response at baseline who has at least a 4-fold increase in titer compared to baseline during the TEAE period.

DMARDs 併用下のサリルマブ長期安全性解析対象集団（プール 2）のすべての用量群における ADA 陽性の全発現率は 16.3%であり、抗体価中央値は 30.00 であった（表 21 ）。大半の患者は一過性反応

を示し（11.7%）、治験薬投与下で発現した持続性陽性反応を示した患者は 4.5%であった。抗サリルマブ中和抗体を生じた患者は、治験薬投与下で発現した持続性陽性反応を示した患者のうち 1.2%だけであった。

表 21 -TEAE 全期間中の ADA 発現の概要：DMARDs 併用下サリルマブの免疫原性評価集団（Pool 2）

	Sarilumab and DMARD		
Numbers of patients	**Sarilumab 150 mg q2w Initial dose N = 1099**	**Sarilumab 200 mg q2w Initial dose N = 1248**	**Sarilumab Any dose N = 2559**
ADA assay results available	1099/1099 (100%)	1244/1248 (99.7%)	2555/2559 (99.8%)
Negative ADA sample at baseline	1063/1082 (98.2%)	1216/1236 (98.4%)	2386/2426 (98.4%)
Positive ADA sample at baseline	19/1082 (1.8%)	20/1236 (1.6%)	40/2426 (1.6%)
ADA negative during the TEAE period	862/1099 (78.4%)	1096/1244 (88.1%)	2138/2555 (83.7%)
ADA positive during the TEAE period[a]	237/1099 (21.6%)	148/1244 (11.9%)	417/2555 (16.3%)
Neutralizing[b]	30/1099 (2.7%)	17/1244 (1.4%)	52/2555 (2.0%)
Non-neutralizing	207/1099 (18.8%)	131/1244 (10.5%)	365/2555 (14.3%)
Treatment-boosted	1/1099 (<0.1%)	1/1244 (<0.1%)	3/2555 (0.1%)
Treatment-emergent	236/1099 (21.5%)	147/1244 (11.8%)	414/2555 (16.2%)
Peak titer			
Median	30.00	60.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 120.00	30.00 : 120.00	30.00 : 120.00
Minimum : maximum	30.0 : 3840.0	30.0 : 7680.0	30.0 : 15360.0
Persistent positive[c]	77/1099 (7.0%)	40/1244 (3.2%)	114/2555 (4.5%)
Neutralizing[b]	18/1099 (1.6%)	8/1244 (0.6%)	31/2555 (1.2%)
Non-neutralizing	59/1099 (5.4%)	32/1244 (2.6%)	83/2555 (3.2%)
Transient positive[d]	159/1099 (14.5%)	107/1244 (8.6%)	300/2555 (11.7%)
Neutralizing[b]	11/1099 (1.0%)	9/1244 (0.7%)	20/2555 (0.8%)
Non-neutralizing	148/1099 (13.5%)	98/1244 (7.9%)	280/2555 (11.0%)

a No positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period or with a positive ADA assay response at baseline and at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period

b At least one postbaseline measurement classified as neutralizing positive

c 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 the case that the last sample analyzed is positive

d Any positive ADA assay response not considered persistent

ADA: antisarilumab antibody; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; q2w: every 2 weeks; TEAE: treatment-emergent adverse event

MTX 併用下サリルマブ投与を受けた患者は MTX を併用せずにサリルマブ投与を受けた患者よりサリルマブに対する抗体の発現率が低かった。サリルマブ単剤投与群の患者集団（Pool 3）内の 150 mg q2w、

200 mg q2w 投与群及び両サリルマブ用量の併合おける ADA 陽性反応の発現率は、それぞれ 24.6%、18.2%及び 21.4%であった。サリルマブ投与前に、それぞれ 1.5%、3.0%及び 2.3%の患者で ADA 陽性であった。持続性 ADA 陽性の発現率は、それぞれ 12.3%、6.1%及び 9.2%であった。抗サリルマブ中和抗体を生じた患者の割合は、治験薬投与下で発現した持続性 ADA 陽性反応を示した患者のうちそれぞれ 10.8%、3.0%及び 6.9%であった（[Module 2.7.4 の 8.2.1 Appendix 2 の 1.46.1.1]）。

4.1.3　抗サリルマブ抗体と薬物動態の関係

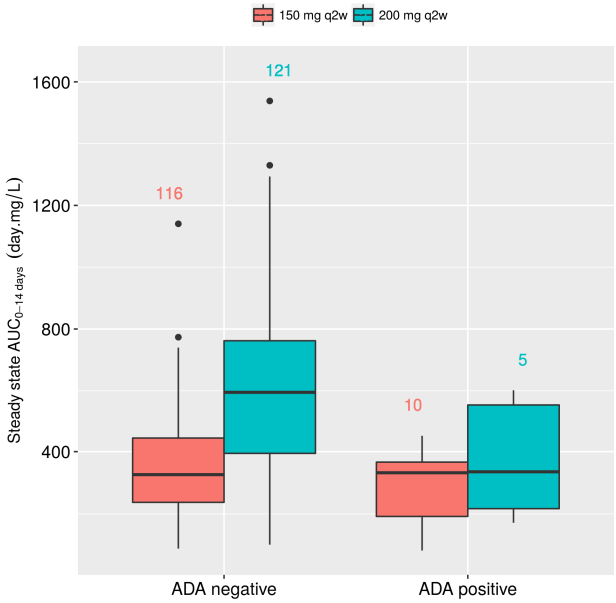
海外試験において、外国人 RA 患者では ADA 陽性患者と陰性患者の間で個々の機能性サリルマブの曝露量及びトラフ濃度に大きな重なりがあったが、平均血清中サリルマブ濃度は ADA 陽性患者の方が ADA 陰性患者より低かった（図 35 、図 36 ）。これと符合して、ADA 発現の有無は母集団 PK 解析において線形クリアランスに影響を与える有意な共変量として特定された。ADA 陽性の患者は ADA 陰性患者よりサリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）が 24%～28%低値であった。ADA とサリルマブのクリアランスとの関係が示唆されたが、これらのデータからは明確な因果関係は示されなかった。また、母集団 PK 解析（POH0428 試験）によりポストホック解析で得られた推定曝露量に基づくと、抗サリルマブ中和抗体陽性患者のサリルマブ曝露量は抗サリルマブ中和抗体陰性患者より 49%～59%低値であった（図 35 ）。ADA 陽性患者のうち、持続性反応を示した患者のサリルマブ曝露量は一過性反応を示した患者より 32%～41%低値であった（図 35 ）。PK/PD 解析において ADA が安全性評価項目及び有効性評価項目に有意な影響を及ぼす共変量ではなかったことは注目に値する。サリルマブ濃度の実測値は ADA 陽性患者の方が ADA 陰性患者より低値であったが、サリルマブが単剤又は DMARDs 併用下で投与されたとき、ADA 発現の有無と有効性の欠如又は有害事象との間に関連はなかった。ADA の結果の臨床的意義については[Module 2.7.4 の 2.1.4.2.11 項]で詳述する。海外試験と同様に、国内第Ⅲ相試験においても、日本人の ADA 陽性患者と陰性患者の間で 24 週まででは、個々の機能性サリルマブのトラフ濃度の分布は大きな重なりがあったが、平均血清中サリルマブ濃度は ADA 陽性患者の方が ADA 陰性患者より低かった（図 35 、図 36 ）。母集団 PK 解析（POH0497 試験）により得られたポストホック推定による曝露量データに基づくと、日本人の ADA 陽性患者では ADA 陰性患者よりサリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）が 17%～37%低値であった。日本人 RA 患者における抗サリルマブ中和抗体陽性とサリルマブ曝露量の関係は、抗サリルマブ中和抗体陽性患者が 1 名だけであったため評価しなかった。同様に持続性 ADA 反応及び一過性 ADA 反応とサリルマブ曝露量との関係についても、持続性 ADA 反応を示した日本人 RA 患者数が投与群あたり 1～2 名と限られていたため評価しなかった。

結果を総合すると、RA 患者にサリルマブを投与したところ、ADA の発現がみられたが、ADA 反応の大部分は一過性反応で抗体価は低く、全体の発現率は 200 mg q2w の方が 150 mg q2w より低かった。臨床効果を予測する因子としては、一過性 ADA 反応を含めた全体的な ADA 反応よりも、持続性 ADA の有無の方が重要である。（[Module 2.5 の 5 項]）。52 週までの海外の DMARDs 併用試験では、200 mg q2w 群で 4.0%、150 mg q2w 群で 5.6%の外国人 RA 患者に持続性 ADA 反応が認められたが、ADA ア

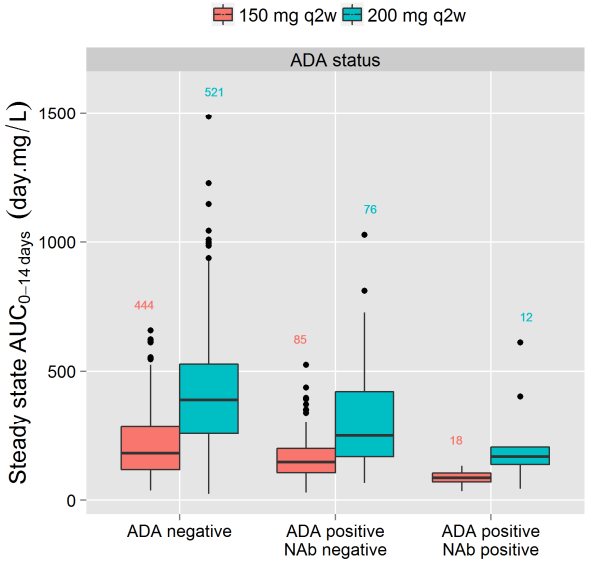
ッセイに対する感度が高いことを反映してプラセボ群においても 2.0%の持続性 ADA 反応が認められた。24 週までのサリルマブ単剤投与においては、両投与量群を併合した 3.8%の患者に持続性 ADA 反応が認められ、抗サリルマブ中和抗体を生じた患者と生じなかった患者はそれぞれ 1.9%であった。日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験のデータでは、150 mg q2w 群の日本人 RA 患者 1.4%、200 mg q2w 群の日本人 RA 患者 2.2%に持続性 ADA 反応が認められた。抗サリルマブ中和抗体を生じた患者は持続性 ADA 陽性反応を示した患者のうち 1 名（0.5%）だけであった。持続性 ADA の発現及び抗サリルマブ中和抗体の生成はサリルマブ曝露量を減少させるが、安全性への影響や効果の欠如、消失による投与中止への影響はなかった。したがって、サリルマブを DMARDs 併用下もしくは単剤投与したとき、ADA の発現は有効性及び安全性プロファイルに臨床的に意味のある影響を与えなかった。

図 35 -第Ⅲ相試験での RA 患者の定常状態における機能性サリルマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}14\ days}$）と ADA 発現との関係

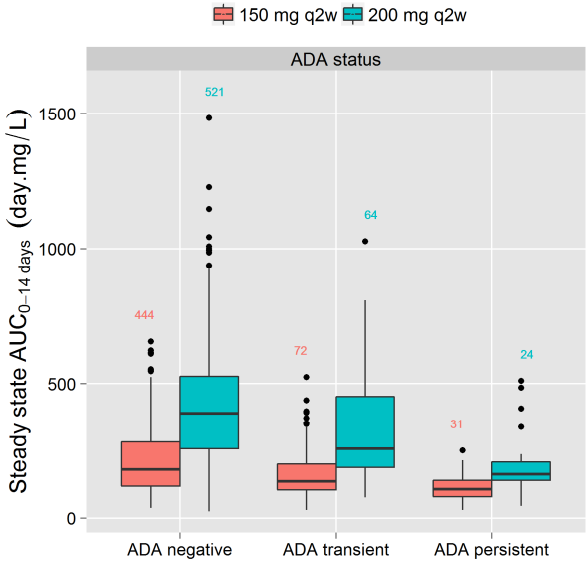
日本人 RA 患者の ADA 陽性と ADA 陰性における $AUC_{0\text{-}14\ days}$ の比較（POH0497 試験）



外国人 RA 患者の ADA 陽性（抗サリルマブ中和抗体陽性又は陰性）と ADA 陰性における $AUC_{0\text{-}14\ days}$ の比較（POH0428 試験）



外国人 RA 患者の ADA 陽性（持続性又は一過性）と ADA 陰性における $AUC_{0\text{-}14\ days}$ の比較（POH0428 試験）

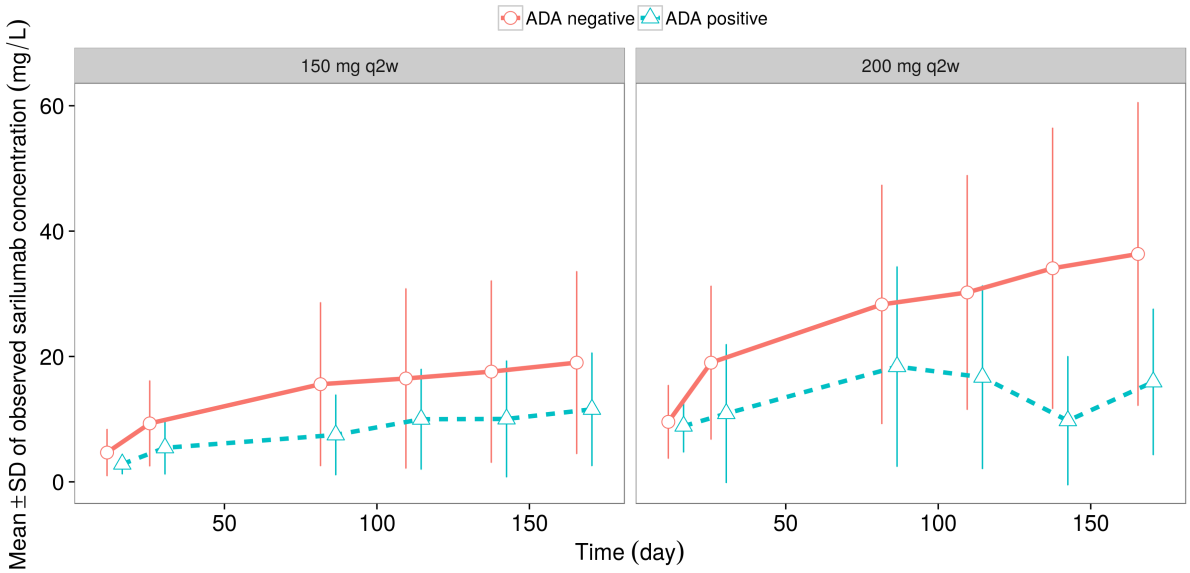


ADA: antidrug antibody; NAb, neutralizing antidrug antibody; q2w: every 2 weeks

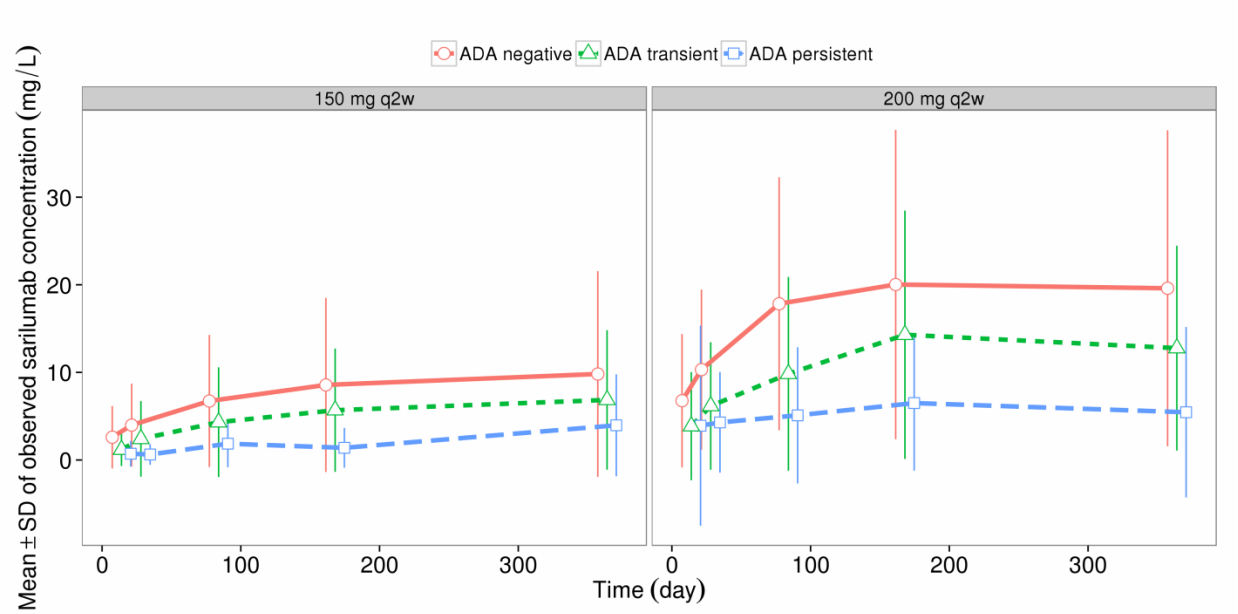
Descriptive statistics for individual post hoc predicted pharmacokinetic parameters for Studies EFC11072 Part B and EFC10832 from population pharmacokinetic analysis (POH0428) and for Studies EFC14059 and LTS13618 up to Week 24 (POH0497). Boundaries of boxes indicate the 25th and the 75th percentiles. Lines within boxes mark the median. Whiskers indicate minimum and maximum values. Outlier data points are plotted individually. Numbers inside the plot panels indicate numbers of patients within covariate categories.

図 36 -RA 患者にサリルマブを反復 SC 投与したときの機能性サリルマブトラフ濃度と ADA 発現との関係

日本人 RA 患者における ADA 陽性と ADA 陰性（POH0497 試験）



外国人 RA 患者における ADA 陽性（持続性又は一過性）と ADA 陰性（POH0428 試験）



ADA: antidrug antibody; q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation

Observed concentrations from Phase 3 Studies EFC11072 Part B and EFC10832 (POH0428) and for Studies EFC14059 and LTS13618 up to Week 24 (POH0497).

5　結論

サリルマブは標的分子を介するクリアランスによる非線形性の PK を示す。サリルマブは単回 SC 投与後によく吸収され（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わかり、線形性と非線形性を合わせ持つ経路によって消失する。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、日本人及び外国人 RA 患者における高濃度域での消失半減期は 8～10 日となる一方で、低濃度域での $t_{1/2z}$ 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 $AUC_{0\text{-}14\ days}$ 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、$AUC_{0\text{-}14\ days}$ の 2～3 倍の蓄積が生じた。

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 に影響を与える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 患者で高い曝露がみられたことは、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、体重ごとに分けた部分集団内では、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。その他の人口統計学的特性（年齢、人種又は性別）はサリルマブの PK に意味のある影響を与えなかったことから、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。

抗 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、特別な集団（腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等）を対象とした試験は特に実施していない。重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者のデータはない。母集団 PK 解析に基づくと軽度～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与えなかったため、これらの集団に対する用量調節は不要であると考えている。

母集団 PK 解析に基づくと、外因性要因である MTX の併用投与はサリルマブのクリアランスに影響を与えない。また、生物学的製剤（RA の治療用）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 に大きな影響を与えない。さらに、DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、TNF-α 阻害薬、MTX 及び／又は MTX 以外の DMARDs に対する効果不十分な患者におけるサリルマブの PK に大きな違いはない。

シンバスタチン（主に CYP3A4 代謝を受ける基質）の曝露量については、RA 患者にサリルマブ 200 mg の単回 SC 投与の 1 週後にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与した場合に 45%減少していた。これは、サリルマブ投与による IL-6 のシグナル伝達が抑制され、それにより CYP 活性が回復する結果として CYP 基質である薬剤の代謝が促進されることを示唆している。CYP に対するサリルマブの影響は、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）をモニタリングするべきであり、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又は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 患者を対象とした第Ⅲ相試験のデータでは、150 mg q2w 群の 1.4%、200 mg q2w 群の 2.2%に持続性 ADA 反応が認められた。持続性 ADA 陽性反応を示した患者のうち抗サリルマブ中和抗体を生じた患者は 1 名（0.5%）だけであった。これらの限られたデータからは ADA と PK の関連性を推測できないが、ADA 陽性患者の曝露量は ADA 陰性患者よりも 17%～37%低かった。海外試験においても同様に、ADA 陽性反応は PK に影響を与え（ADA 陰性患者と比較して曝露量が 24%～28%低値）、持続性反応を示した患者は一過性反応を示した患者よりサリルマブ濃度が 32%～41%低値である。長期安全性解析対象集団におけるサリルマブ（+DMARDs）投与患者の 4.5%に持続性 ADA 反応が観察され、1.2%の患者は抗サリルマブ中和抗体も生じた。この少数の抗サリルマブ中和抗体陽性患者のサリルマブ濃度は抗サリルマブ中和抗体陰性患者より 49%～59%低値であったが、これによる効果の欠如又は消失による投与中止への影響はなかった。持続性 ADA の発現及び抗サリルマブ中和抗体の生成はサリルマブの曝露量を減少させるが、DMARDs 併用下でサリルマブを投与した海外試験においては、安全性への影響や効果の欠如、消失による投与中止への影響はなかった。また、サリルマブを単剤投与した患者においても、DMARDs 併用下の患者と一致した結果であった。

サリルマブは sIL-6Rα 及び mIL-6Rα 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-6Rα 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 患者への投与開始後 3～4 日で CRP 値は正常レベルに回復し、SAA 濃度、フィブリノゲン濃度及び ESR の低下も生じる。

遊離型 sIL-6Rα、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、有効性の改善を伴っている。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）投与後における平均トラフ血中濃度が 153 倍に及ぶ濃度範囲の間で、遊離型 sIL-6Rα 及び CRP 値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濃度のみであった。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 2.7 倍の増加）による PD バイオマーカーに対する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が裏付けられた。

海外臨床試験において、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が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。差がわずかであったHAQ-DIを除くすべての評価項目について、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。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く（82%対 54%）、DAS28-CRP のベースラインからの減少率が 200 mg q2w（50.3%）の方が 150 mg q2w（46.5%）より高いことが予測された。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作用が増大することが明らかになったが、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いた（ANC を除く）。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＜1.0 Giga/L の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る。

国内第Ⅲ相試験における PD バイオマーカー（CRP 及び SAA）及び主な有効性の評価項目は、150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の 2 つの用量群において同様であったことから、日本人 RA 患者では多くの評価指標において 150 mg q2w で作用がプラトーに達していると考えられた。日本人 RA 患者 150 mg q2w 群のサリルマブ曝露量は外国人 RA 患者 200 mg q2w 群と同程度であった。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-反応性の関係は外国人 RA 患者のそれと一致していると考えられる。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）における反応は同様であった。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る。

日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者における全体的な PK、PD 及び PK/PD 解析は、日本人 RA 患者における推奨用法用量を支持している。

6 参 考 文 献

1. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, Carson DA, Lotz M. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro: contribution to local and systemic manifestations of arthritis. J Clin Invest. 1989;83:585-92.
2. Field M, Chu C, Feldmann M, Maini RN. Interleukin-6 localisation in the synovial membrane in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1991;11:45-50.
3. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. J Rheumatol. 2003;30(7):1426-35.
4. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL 6/IL 6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. Clin Sci. 2012;122:143-59.
5. 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.
6. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(Suppl 39):S93-9.
7. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:20.
8. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, Van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet. 1989;1:1036-8.
9. 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.
10. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 2005;1-30.
11. Riccio A, Postiglione L, Sabatini P, Linvelli M, Soriente I, Sangiolo MG, et al. Similar serum levels of IL-6 and its soluble receptors in patients with HCV-related arthritis and rheumatoid arthritis: a pilot study. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012;25(1):281-85.
12. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.
13. Mould DR, Sweeney KRD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies--mechanistic modeling applied to drug development. Curr Opin Drug Discov Devel. 2007;10(1):84-96.

14. Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM. Should clinical pharmacokinetic bridging studies between Caucasian and Asian populations be required for approval of monoclonal antibodies? J Clin Pharmacol. 2012;52:1273-6.
15. Matsushima S, Huang Y, Suzuki H, Nishino J, Lloyd P. Ethnic sensitivity assessment - pharmacokinetic comparability between Japanese and non-Japanese healthy subjects on selected mAbs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(2):179-91.
16. Chiba K, Yoshitsugu H, Kyosaka Y, Iida S, Yoneyama K, Tanigawa T, et al. A comprehensive review of the pharmacokinetics of approved therapeutic monoclonal antibodies in Japan: are Japanese phase I studies still needed? J Clin Pharmacol. 2014;54:483-94.
17. Kim J, Bronson CL, Hayton WL, Radmacher MD, Roopenian DC, Robinson JM, et al. Albumin turnover: FcRn-mediated recycling saves as much albumin from degradation as the liver produces. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290:G352–60.
18. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. Clin Immunol. 2007;122(2):146–55.
19. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. J Exp Med. 1999;189(3):599–604.
20. Nishina N, Kikuchi J, Hashizume M, Yoshimoto K, Kameda H, Takeuchi T. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):945-7.
21. 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.
22. 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.
23. Zhuang Y, de Vries DE, Xu Z, Marciniak SJ Jr, Chen D, Leon F, et al. Evaluation of disease-mediated therapeutic 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;55(12):1386-94.
24. ACTEMRA® (tocilizumab) Prescribing Information.2014

7　付録

表 22 -RA 患者を対象とした単回投与試験における機能性サリルマブの PK パラメータの概要

Study identifier (country) Report location	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration of sarilumab Product ID	Pharmacokinetic parameters Mean (SD) C_{max} (mg/L)	AUC_{last} (mg•day/L)	AUC (mg•day/L)	Median (minimum - maximum) t_{max} (day)	Mean (SD) $t_{1/2z}$ (days)
TDU13402 (Japan) [Module 5.3.3.2-1]	Safety and tolerability, pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending, dose	24 (1M/23F) RA patients 45.1 (29 - 62)	50 mg SC [redacted]	1.36 (0.411)	4.69 (2.43)	NC (NC)	3.00 (2.00 - 3.00)	NC[a] (NC)
				100 mg SC [redacted]	4.54 (2.97)	33.0 (30.4)	70.1 (NC)[b]	3.00 (3.00 - 7.00)	1.62 (NC)[c]
				200 mg SC [redacted]	27.7 (12.6)	339 (173)	409 (126)[d]	3.00 (2.00 - 7.00)	3.49 (1.35)[c]
TDU10808/6R88-RA-0703 (US) [Module 5.3.3.2-2]	Safety and tolerability, pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, escalation	7 (2M/5F) RA patients 64.9 (60 - 72)	0.6 mg/kg IV [redacted]	19.4 (0.869)	43.1 (14.9)	51.0 (11.0)	NA	1.80 (0.850)
				2.0 mg/kg IV [redacted]	58.7 (NC)	296 (NC)	336 (NC)	NA	4.49 (NC)
TDU10809/6R88-RA-0801 (US) [Module 5.3.3.2-3]	Safety and tolerability, pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, escalation	15 (2M/13F) RA patients 57.8 (39 - 75)	50 mg SC [redacted]	1.16 (1.82)	2.36 (3.94)	NC (NC)	2.04 (1.99 - 2.10)	NR
				100 mg SC [redacted]	4.89 (4.53)	25.5 (36.2)	NC (NC)	3.05 (2.01 - 3.11)	NR
				200 mg SC [redacted]	10.9 (2.38)	90.0 (15.3)	NC (NC)	3.01 (2.96 - 3.05)	NR
PDY14191 (Japan) [Module 5.3.4.2-1]	Safety and tolerability, pharmacodynamics, pharmacokinetics	Open-label, randomized, single dose	15 (3M/12F) RA patients 55 (29 - 79)	150 mg SC [redacted]	15.4 (6.17)	164 (84.8)	167 (84.7)	3.91 (2.08 – 7.04)	2.34 (0.334)

Study identifier (country) Report location	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration of sarilumab Product ID	Pharmacokinetic parameters Mean (SD) C_{max} (mg/L)	AUC_{last} (mg•day/L)	AUC (mg•day/L)	Median (minimum - maximum) t_{max} (day)	Mean (SD) $t_{1/2z}$ (days)
ACT10804/6R88-RA-0803 (Russia) [Module 5.3.4.2-2]	Safety and tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, single dose	24 (0M/24F) RA patients 51.1 (27 - 69)	50 mg SC [redacted]	0.516 (0.745)	0 (0)	NC (NC)	2.91 (1.83 - 2.93)	NR
				100 mg SC [redacted]	3.96 (2.70)	18.4 (10.5)	NC (NC)	4.41 (1.90 - 4.88)	NR
				200 mg SC [redacted]	12.9 (4.81)	93.2 (48.9)	NC (NC)	3.85 (1.98 - 5.00)	NR
6R88-RA-1309 (US) [Module 5.3.4.2-3]	Safety and tolerability, pharmacodynamics, pharmacokinetics	Open-label, randomized, single dose	101 (14M/87F) RA patients 55 (21 - 76)	150 mg SC [redacted]	13.9 (9.28)	106 (91.9)	108 (92.2)	3.02 (2.00 - 6.16)	1.70 (0.457)
				200 mg SC [redacted]	21.6 (11.7)	169 (105)	173 (105)	3.99 (1.99 - 6.17)	1.96 (1.10)

a Pharmacokinetics parameters for the 50 mg dose could not be calculated either because all concentrations were below the lower limit of quantitation (2 patients) or because only a few detectable concentrations were available (4 patients).

b N = 1, Log-linear terminal phase could not be determined in 5 patients.

c Log-linear terminal phase could not be determined in any patient.

d N = 5, Log-linear terminal phase could not be determined in 1 patient.

AUC: area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the serum concentration-time curve until the last quantifiable concentration; C_{max}: maximum serum concentration; F: female; ID: identifier; IV: intravenous; M: male; NC: not calculated; NR: not reported; RA: rheumatoid arthritis; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; $t_{1/2z}$: mean terminal half life; t_{max}: time required to reach C_{max}

表 23 -RA 患者を対象とした単回投与試験における結合型サリルマブの PK パラメータの概要

Study identifier (country) Study report location	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters				
					Mean (SD)			Median (minimum - maximum)	Mean (SD)
					C_{max} (mg/L)	AUC_{last} (mg•day/L)	AUC (mg•day/L)	t_{max} (days)	$t_{1/2z}$ (days)
TDU13402 (Japan) [Module 5.3.3.2-1]	Safety and tolerability, pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose	24 (1M/23F) RA patients 45.1 (29 - 62)	50 mg SC [redacted]	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
				100 mg SC [redacted]	1.15 (0.317)	7.88 (5.43)	NC (NC)	7.00 (7.00 - 10.0)	NC[b] (NC)
				200 mg SC [redacted]	2.39 (0.421)	40.9 (16.5)	NC (NC)	18.0 (7.00 - 22.1)	NC[b] (NC)

a Pharmacokinetics parameters for 50 mg could not be calculated in these 6 patients due to all concentrations being below the lower limit of quantitation.

b Log linear terminal phase could not be determined

AUC: area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the serum concentration-time curve until the last quantifiable concentration; C_{max}: maximum serum concentration; F: female; ID: identifier; IV: intravenous; M: male; NA: not applicable; NC: not calculated; NR: not reported; RA: rheumatoid arthritis; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; $t_{1/2z}$: mean terminal half life; t_{max}: time required to reach C_{max}

表 24 -RA 患者を対象とした反復投与試験における機能性サリルマブの PK パラメータの概要

Study identifier (country) Study report locationd	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters: mean (SD) C_{trough} (mg/L) Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 52
TDR10805/6R88-RA-0802 (US) [Module 5.3.3.2-4]	Safety and tolerability pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending dose, parallel group	60 (10M/50F) RA patients receiving MTX Sarilumab: 56 ± 11.0 (24 - 77) Placebo: 53 ± 11.2 (20 - 63	100 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	0.341 (0.774)	0.376 (0.716)	0.601 (1.13)	-	-	-	-	-	-
				50 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	0.310 (0.458)	0.859 (0.987)	BLQ (NC)	-	-	-	-	-	-
				150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.45 (3.08)	0.533 (1.13)	2.47 (2.65)	-	-	-	-	-	-
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	2.88 (2.45)	6.91 (5.98)	11.0 (7.49)	-	-	-	-	-	-
				100 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	7.00 (5.67)	8.98 (6.03)	7.54 (10.1)	-	-	-	-	-	-
				150 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	17.1 (5.77)	33.2 (11.0)	24.0 (10.8)	-	-	-	-	-	-
EFC14059 (Japan) [Module 5.3.5.1-1a]	Efficacy, safety and tolerability, pharmacokinetics	Multicenter double blind, parallel group, placebo controlled	243 (54M/189F) RA patients receiving MTX 54.9 ± 10.7 (29 - 74)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	3.62 (3.40)	7.38 (5.64)	-	-	13.1 (9.67)	13.9 (10.8)	15.0 (10.7)	16.1 (10.6)	16.4 (12.6)
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	7.87 (4.83)	15.3 (8.79)	-	-	25.1 (14.7)	26.1 (15.8)	28.7 (16.7)	30.5 (16.9)	30.6 (17.9)

Study identifier (country) Study report locationd	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters: mean (SD) C_{trough} (mg/L) Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 52
LTS13618 (Japan) [Module 5.3.5.2-1a]	Efficacy, safety and tolerability, pharmacokinetics	Multicenter parallel group, randomized	30 (5M/25F) RA patients receiving non-MTX DMARDs 59.8 ± 11.1 (38-84)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	5.79 (2.85)	12.3 (5.20)	-	-	24.7 (13.4)	25.5 (14.7)	26.1 (11.2)	25.4 (12.6)	24.2 (10.6)
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	13.9 (6.77)	34.0 (15.0)	-	-	45.6 (24.8)	40.7 (17.3)	53.1 (34.8)	63.2 (39.3)	61.6 (34.5)
			61 (8M/53F) RA patients receiving monotherapy 53.5 ± 12.1 (27-74)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	4.43 (4.72)	9.90 (9.59)	-	-	16.6 (17.5)	18.3 (19.1)	19.5 (22.4)	20.9 (22.0)	19.8 (19.5)
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	11.9 (6.09)	22.7 (13.2)	-	-	32.5 (22.7)	33.9 (21.9)	41.1 (23.3)	39.5 (25.3)	36.4 (21.6)
EFC11072 Part A (102 centers) [Module 5.3.5.1-2]	Efficacy, safety and tolerability, pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placbo-controlled	306 63M/243F RA patients receiving MTX 52.2 ± 12.3 (19 - 74)	100 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	-	0.617 (1.70)	BLQ (0.949)	-	-	-	-
				150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.49 (3.58)	2.71 (3.50)	-	3.24 (4.36)	4.52 (5.29)	-	-	-	-
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	3.67 (4.00)	7.06 (6.53)	-	10.9 (9.80)	14.1 (12.2)	-	-	-	-
				100 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	6.44 (5.71)	11.3 (9.19)	-	14.0 (11.8)	17.0 (11.3)	-	-	-	-
				150 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	12.5 (9.32)	22.4 (13.9)	-	30.0 (18.9)	38.3 (20.3)	-	-	-	-

Study identifier (country) Study report locationd	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters: mean (SD) C_{trough} (mg/L)									
					Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 52
EFC11072 Part B (199 centers) [Module 5.3.5.1-3]	Efficacy, safety and tolerability, pharmacokinetics	Multicenter double-blind, parallel group, placebo-controlled	1369 (235M/1050F) RA patients receiving MTX 50.8 ± 11.7 (18 - 75)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.98 (3.12)	3.35 (4.88)	-	-	5.28 (6.72)	-	-	7.63 (9.73)	8.21 (10.2)
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	5.40 (6.41)	9.63 (9.42)	-	-	16.5 (13.9)	-	-	18.8 (16.3)	18.9 (16.5)
SFY13370 (68 centers) [Moudle 5.3.5.1-6]	Safety, pharmacokinetics	Randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, 3-arm, 24-week, active comparator-controlled	202 (40M/162F) RA patients who are TNF-IR 51.8 ± 12.8 (21 - 82)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	3.00 (4.39)	5.33 (6.31)	-	-	8.62 (9.54)	-	-	11.3 (12.6)	-
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	7.23 (6.30)	12.7 (9.45)	-	-	21.7 (17.3)	-	-	26.9 (25.1)	-

Study identifier (country) Study report locationd	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters: mean (SD) C_{trough} (mg/L) Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 52
EFC10832 (240 centers) [Module 5.3.5.1-4]	Efficacy, pharmacokinetics	Three arm, multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled	546 (99M/447F) RA patients who are TNF-IR and who are receiving a nonbiologic DMARD 52.9 ± 12.4 (19 - 88)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.70 (2.73)	3.52 (4.43)	-	-	7.07 (8.18)	-	-	6.97 (8.98)	-
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	5.15 (5.21)	9.33 (7.57)	-	-	14.9 (12.5)	-	-	19.3 (16.7)	-
EFC13752 (35 centers) [Moudle 5.3.5.2-3]	Safety, immunogenicity, pharmacokinetics	Multicenter, worldwide, randomized, open-label, parallel group, 4-arm, 12-week study followed by a 1-year, open-label extension phase	132 (26M/106F) RA patients who are inadequate responders to or are intolerant of ≥1 nonbiologic DMARD 52.4 ± 13.4 (22 - 78)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.47 (2.37)	2.76 (3.59)	-	-	4.58 (5.76)	5.92 (6.92)	6.19 (6.45)	7.35 (8.03)	-
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	4.45 (4.52)	7.64 (6.56)	-	-	14.5 (13.4)	15.8 (14.4)	15.1 (13.8)	17.2 (15.9)	-
EFC14092 (86 centers) [Moudle 5.3.5.1-5]	Efficacy, safety and tolerability, pharmacokinetics	Multicenter, randomized, parallel-group, double-dummy design study 24-week randomized treatment period, followed by a 24-week open-label period	369(62M/307F) RA patients who are inadequate responders to or are intolerant of MTX 52.2 ± 12.3 (20-80)	200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	5.57 (4.84)	11.2 (8.20)	-	-	21.4 (14.8)	23.1 (16.5)	25.3 (17.3)	24.2 (17.6)	-

BLQ: below the limit of quantitation; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration; F: female; M: male; NC: not calculated; q2w; every 2 weeks; qw: every week; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; TNF-IR: inadequate responders to TNF-α antagonists

表 25 -RA 患者を対象とした反復投与試験における結合型サリルマブの PK パラメータの概要

Study identifier (country) Study report location	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters: mean (SD) C_{trough} (mg/L) Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 52
TDR10805/6R88-RA-0802 (US) [Module 5.3.3.2-4]	Safety and tolerability pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending dose, parallel group	60 (10M/50F) RA patients receiving MTX Sarilumab: 56 ± 11.0 (24 - 77) Placebo: 53 ± 11.2 (20 - 63	100 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	0.693 (0.851)	0.758 (1.15)	0.796 (1.43)						
				50 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	BLQ (NC)	0.701 (0.687)	BLQ (NC)						
				150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.54 (2.01)	1.64 (2.36)	2.51 (2.70)						
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.76 (1.68)	2.75 (1.94)	3.27 (1.77)						
				100 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	1.69 (0.809)	2.42 (1.27)	2.47 (1.37)						
				150 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	2.15 (0.693)	3.13 (0.699)	3.21 (0.755)						

Study identifier (country) Study report location	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters: mean (SD) C_{trough} (mg/L)									
					Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 52
EFC11072 Part A (102 centers) [Module 5.3.5.1-2]	Efficacy, safety and tolerability, pharmacokinetics	Randomized, double-blind, placebo-controlled	306 63M/243F RA patients receiving MTX 52.2 ± 12.3 (19 - 74)	100 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	-	BLQ (0.847)	BLQ (0.937)				
				150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.12 (1.40)	BLQ (NC)	-	1.96 (1.67)	2.17 (1.79)				
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.80 (1.26)	2.34 (1.29)	-	2.76 (1.61)	3.27 (1.50)				
				100 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	1.92 (1.09)	2.49 (1.30)	-	2.84 (1.34)	3.25 (1.18)				
				150 mg qw SC [redacted]	BLQ (NC)	2.24 (0.929)	2.85 (1.13)	-	3.45 (1.20)	3.88 (1.37)				

Study identifier (country) Study report location	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration Product ID	Pharmacokinetic parameters: mean (SD) C_{trough} (mg/L)									
					Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 52
EFC11072 Part B (199 centers) [Module 5.3.5.1-3]	Efficacy, safety and tolerability, pharmacokinetics	Multicenter double-blind, parallel group, placebo-controlled	1369 (235M/1050F) RA patients receiving MTX 50.8 ± 11.7 (18 - 75)	150 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.16 (0.743)	1.53 (0.945)	-	-	1.91 (1.11)			2.08 (1.17)	2.26 (1.26)
				200 mg q2w SC [redacted]	BLQ (NC)	1.71 (0.804)	2.31 (9.23)	-	-	2.87 (1.16)			2.96 (1.13)	3,12 (1.22)

BLQ: below the limit of quantitation; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration; F: female; M: male; NC: not calculated; q2w; every 2 weeks; qw: every week; SC: subcutaneous; SD: standard deviation

表 26 - シンバスタチン相互作用試験における PK パラメータの概要

Study identifier (country) Study report location	Study objective(s)	Study design	No. subjects (M/F) Diagnosis Mean age (years) (range)	Dose, route of administration (Product ID)	Treatment	Pharmacokinetic parameters Mean (SD) [Geometric mean ratio, 90% CI]			Median (minimum, maximum)	Mean (SD)
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng.h/mL)	AUC (ng.h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
INT12684 (Korea, Moldova, US) [Module 5.3.3.4-1]	Effect of sarilumab on simvastatin pharmacokinetics	Open label, 2 treatment single sequence, study	19 (4M/15F) RA patients 52.8 (27-71)	Sarilumab a single dose of 200 mg, SC ([redacted]) Simvastatin a single dose of 40 mg tablets, po ([redacted])	**Simvastatin parameters**					
					Simvastatin alone	21.3 (12.8)	82.7 (52.8)	84.3 (53.6)	2.00 (1.00 - 4.00)	3.74 (1.21)
					Sarilumab and simvastatin	11.0 (5.83)	46.6 (32.7)	47.9 (33.4)	2.00 (0.50 - 4.00)	3.83 (1.43)
					Treatment ratio and 90%CI	0.541 (0.422 - 0.694)	0.540 (0.465 - 0.628)	0.547 (0.472 - 0.633)	-	-
					Simvastatin acid parameters					
					Simvastatin alone	4.18 (3.43)	29.6 (22.9)	31.5 (23.3)	4.00 (2.00 - 6.02)	3.82 (1.18)
					Sarilumab and simvastatin	2.95 (2.83)	20.5 (18.3)	22.2 (19.0)	4.02 (4.00 - 6.00)	3.53 (1.30)
					Treatment ratio and 90% CI	0.641 (0.555 - 0.740)	0.628 (0.536 - 0.737)	0.641 (0.541 - 0.758)	-	-

AUC: area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the serum concentration-time curve until the last quantifiable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum serum concentration; F: female; M: male; ID: identifier; po: orally; RA: rheumatoid arthritis; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; $t_{1/2z}$: mean terminal half life; t_{max}: time required to reach C_{max}

表 27 -重要な薬力学パラメータに関する第 I 相試験の概要

Study identifier (country) Study report location	Study objectives	Study design Route of administration Duration	Population No. of subjects with pharmacodynamic assessments	Treatment regimen Sarilumab	 Reference	Main pharmacodynamic parameters
PDY14191 (Japan) [Module 5.3.4.2-1]	Safety and tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Multicenter, open-label, randomized, single dose SC NA Sarilumab 150 mg (S4* F3; [redacted]	150 mg: N=15	A single 150 mg dose	Tocilizumab	ANC CRP IL-6 total sIL-6Rα
ACT10804/6R88-RA-0803 (Russia) [Module 5.3.4.2-2]	Safety and tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Single dose, double-blind, placebo-controlled, parallel group study SC NA	RA patients receiving concomitant MTX 50 mg: N=8 100 mg: N=8 200 mg: N=8	A single 50 mg dose A single 100 mg dose A single 200 mg dose	Placebo	ESR CRP IL-6 SAA
6R88-RA-1309 (US) [Module 5.3.4.2-3]	Safety and tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Multicenter, open-label, randomized, single dose SC NA	150 mg: N=26 200 mg: N=26	A single 150 mg dose A single 200 mg dose	Tocilizumab	ANC CRP IL-6 total sIL-6Rα

ANC: absolute neutrophil count; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; ID: identifier; IL-6: interleukin 6; MTX: methotrexate; NA: not applicable; RA: rheumatoid arthritis; SAA: serum amyloid A; SC: subcutaneous; sIL-6Rα: soluble interleukin 6 receptor alpha

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)