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

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 558

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 14

略号と用語の定義 17

1　　背景及び概観 19

1.1　　緒言 19

1.2　　規制当局との対面助言等の経緯 22

1.3　　試験概要 23

1.3.1　　国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験） 25
1.3.1.1　　試験方法 25
1.3.1.2　　有効性評価及びパラメータ 31
1.3.1.3　　データ解析の考察 31

1.3.2　　海外試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験及び EFC14092 試験） 32
1.3.2.1　　試験方法 32
1.3.2.2　　有効性評価及びパラメータ 38
1.3.2.3　　データ解析の考察 39

2　　個々の試験結果の要約 43

2.1　　国内試験 43

2.1.1　　EFC14059 試験 43

2.1.2　　LTS13618 試験 47

2.2　　海外試験 49

2.2.1　　第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験 49
2.2.1.1　　EFC11072 試験 49
2.2.1.2　　EFC10832 試験 53

2.2.2 第Ⅲ相実薬対照試験（単剤投与） 54
2.2.2.1 EFC14092 試験 54
2.2.3 長期の非盲検継続試験 55
2.2.3.1 LTS11210 試験 55
2.2.4 その他の試験 56
2.2.4.1 SFY13370 試験 56
2.2.4.2 EFC13752 試験 57
2.2.4.3 MSC12665 試験 57
2.2.4.4 EFC11574 試験 58
2.2.4.5 ACT11575 試験 58

3 全試験を通しての結果の比較と解析 59

3.1 試験対象集団 59
3.1.1 国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験） 59
3.1.1.1 患者の内訳 59
3.1.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 62
3.1.1.3 前治療薬及び併用薬 77
3.1.2 海外試験（DMARDs 併用：EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験） 82
3.1.2.1 患者の内訳 82
3.1.2.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 82
3.1.2.3 前治療薬及び併用薬 86
3.1.3 海外試験（単剤投与：EFC14092 試験） 87
3.1.3.1 患者の内訳 87
3.1.3.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 88
3.1.3.3 前治療薬及び併用薬 90
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 92
3.2.1 国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験） 94
3.2.1.1 RA の徴候及び症状 94
3.2.1.2 身体機能 110
3.2.2 海外試験（DMARDs 併用：EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験） 116
3.2.2.1 RA の徴候及び症状 116
3.2.2.2 身体機能 131
3.2.2.3 X 線学的進行 134
3.2.2.4 患者報告アウトカム 137
3.2.3 海外試験（単剤投与：EFC14092 試験） 146
3.2.3.1 RA の徴候及び症状 146

3.2.3.2 患者報告アウトカム 150
3.2.4 海外臨床データの外挿の検討 151
3.2.4.1 内因性要因 151
3.2.4.2 日本人と外国人の薬物動態の比較 151
3.2.4.3 外因性民族的要因 155
3.2.4.4 ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び対象試験（EFC11072 試験パート B）の比較 156
3.2.4.5 結論 170
3.3 部分集団における結果の比較 171
3.3.1 国内試験（EFC14059 試験） 171
3.3.2 海外試験（EFC11072 試験パート B） 172
3.3.2.1 体重の影響 175
3.3.2.2 ベースラインの血清学的検査値の影響 176
3.3.3 海外プラセボ対照試験併合（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験） 177
3.3.4 EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B での部分集団 180
3.3.5 自己投与 180
3.3.6 部分集団解析についての全概要 183
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 184
4.1 第 III 相試験のための用量選択 184
4.2 推奨用法・用量の裏付けとなる有効性データ 185
4.2.1 国内試験（EFC14059 試験） 190
4.2.2 海外試験（DMARDs 併用：EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験） 196
4.2.2.1 RA の徴候及び症状 196
4.2.2.2 身体機能 196
4.2.2.3 X 線学的進行 196
4.2.2.4 患者報告アウトカム 197
4.2.2.5 増量の効果 197
4.2.2.6 減量の影響 200
4.2.3 結論 203
5 効果の持続、耐薬性 207
5.1 国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験） 207
5.1.1 患者の内訳 207
5.1.2 RA の徴候及び症状 207

5.1.3 身体機能 215

5.2 海外試験（LTS11210 試験） 217

5.2.1 患者の内訳 217

5.2.2 ベースライン特性、関連する前治療及び併用薬 219

5.2.3 長期有効性データ 219

5.2.3.1 徴候及び症状 219

5.2.3.2 身体機能 226

5.2.3.3 X 線学的進行 230

6 全般的な有効性に関する結論 241

7 参 考 文 献 245

8 付録 251

表　目　次

表 1 - 疾患活動性を呈する RA 患者を対象に有効性を評価した試験 24
表 2 - 国内第 II/III 相試験及び第 III 相試験での主要な選択基準及び除外基準 29
表 3 - 海外第Ⅲ相試験での主要な選択基準及び除外基準 36
表 4 -プラセボ対照試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目 39
表 5 - 主要評価項目及び主な探索的評価項目の結果の要約 - mITT 集団（EFC14059 試験） 45
表 6 - 主な評価項目の結果要約 - mITT 集団（LTS13618 試験） 48
表 7 - Week 12 で ACR20/50/70 改善を達成した患者割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート A） 50
表 8 - 主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果要約 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 52
表 9 - 主要評価項目の結果要約 - ITT 集団（EFC10832 試験） 54
表 10 - 主要評価項目の結果要約 - ITT 集団（EFC14092 試験） 55
表 11 - 患者の内訳（Week 24） - ランダム化集団（EFC14059 試験） 60
表 12 - 患者の内訳（Week 24） - ランダム化集団（LTS13618 試験） 61
表 13 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（EFC14059 試験） 63
表 14 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 66
表 15 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 68
表 16 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（EFC14059 試験） 70
表 17 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 72
表 18 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 75
表 19 - 生物学的製剤による前治療薬 - ランダム化集団（EFC14059 試験） 77
表 20 - 生物学的製剤による前治療薬 - ランダム化集団（LTS13618 試験） 78
表 21 - 投与期間中の MTX、葉酸、コルチコステロイド、NSAID の使用 - ランダム化集団（EFC14059 試験） 79
表 22 - 投与期間中の MTX、葉酸、コルチコステロイド、NSAID の使用 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 80
表 23 - 投与期間中の MTX、葉酸、コルチコステロイド、NSAID の使用 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 81
表 24 - 患者の内訳 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 82

表 25 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 83

表 26 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 85

表 27 - いずれかの試験で 5%以上の患者が使用していた前治療の生物学的製剤 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 86

表 28 - RA に対する併用薬 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 87

表 29 - 患者の内訳 - ランダム化集団（EFC14092 試験） 88

表 30 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（EFC14092 試験） 89

表 31 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（EFC14092 試験） 90

表 32 - MTX による治療歴 - ランダム化集団（EFC14092 試験） 91

表 33 - 各試験の有効性評価項目 93

表 34 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率の差 - mITT 集団（EFC14059 試験） 95

表 35 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合 - mITT 集団（LTS13618 試験） 98

表 36 - DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験） 101

表 37 - Week 12 及び Week 24 での DAS28-CRP が 2.6 未満（寛解）である患者の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験） 103

表 38 - DAS28-CRP が 2.6 未満である患者の割合 - mITT 集団（LTS13618 試験） 105

表 39 - SDAI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験） 106

表 40 - SDAI が 3.3 以下である患者の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験） 107

表 41 - CDAI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験） 108

表 42 - CDAI が 2.8 以下である患者の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験） 109

表 43 - Week 12 及び Week 24 での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験） 111

表 44 - Week 12 及び Week 24 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験） 113

表 45 - 各来院時の HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - mITT 集団（LTS13618 試験） 115

表 46 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 117

表 47 - 著明な臨床的反応 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 120

表 48 - DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 121

表 49 - Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP が 2.6 未満である患者割合及び活動性関節数別の患者の割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 122

表 50 - CDAI のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 124

表 51 - CDAI が 2.8 以下である患者割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 125

表 52 - Week 24 での ACR コアセットのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 127

表 53 - Week 12、24 及び 52 での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 132

表 54 - Week 12、24 及び 52 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験） 133

表 55 - Week 24 及び 52 での X 線学的パラメータのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 135

表 56 - Week 52 での X 線学的な関節の構造的損傷の進行がみられなかった患者数及び患者割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 136

表 57 - SF-36 の身体的側面スコア - ITT 集団（EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験） 139

表 58 - SF-36 の精神的側面スコア - ITT 集団（EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験） 141

表 59 - Week 24 での SF-36 の個々の下位尺度 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験） 143

表 60 - Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC14092 試験） 147

表 61 - Week 24 での DAS28-ESR 寛解（DAS28-ESR が 2.6 未満）の達成率 - ITT 集団（EFC14092 試験） 148

表 62 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及びオッズ比 - ITT 集団（EFC14092 試験） 149

表 63 - HAQ-DI のベースラインからの変化量及び HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - ITT 集団（EFC14092 試験） 150

表 64 - 第Ⅲ相試験における日本人及び外国人 RA 患者での定常状態での機能性サリルマブの曝露量（POH0497 試験） 152

表 65 - 第Ⅲ相試験における日本人及び外国人 RA 患者での定常状態での機能性サリルマブの曝露量（体重 60kg 未満及び 60kg 以上）-（POH0497 試験） 153

表 66 - 国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B）の概要 157

表 67 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート B） 160

表 68 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート B） 162

表 69 - RA の前治療薬-ランダム化集団（国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート B） 164

表 70 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率の差 - mITT 集団（EFC14059 試験）及び ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 166

表 71 - Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）及び ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 168

表 72 - Week 16 での HAQ DI のベースラインからの変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）及び ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 169

表 73 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - mITT 集団（EFC14059 試験） 172

表 74 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 173

表 75 - DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 174

表 76 - ベースラインの体重に基づく部分集団での Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 175

表 77 - RF 及び抗 CCP 抗体の有無に基づく部分集団別の Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 176

表 78 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験） 178

表 79 - DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験） 179

表 80 - 自己投与の有無別の各来院時の ACR20 改善率の要約 （自己投与有り、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験） 181

表 81 - 自己投与の有無別の各来院時の ACR20 改善率の要約 （自己投与無、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験） 182

表 82 - Week 24 での ACR 改善率及び臨床的寛解率 - （EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B の体重 60 kg 未満の部分集団） 187

表 83 - 体重カテゴリー別の Week 52 での mTSS において関節の構造的損傷の進行がみられなかった（ベースラインからの変化量が 0 以下）患者の割合 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 189

表 84 - Week 12 での臨床効果 - mITT 集団（EFC14059 試験） 192

表 85 - サリルマブ投与開始後 Week 4 及び Week 12（プラセボからサリルマブ 150 mg 又は 200 mg 投与に切り替え後の Week 4 及び Week 12 含む）での臨床反応の要約 - mITT 集団（EFC14059 試験） 193

表 86 -増量 12 週後及び 24 週後での ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量 -（EFC11072 試験パート B でサリルマブ 200 mg q2w による救済治療を受けた患者又は LTS11210 試験に移行した患者） 198

表 87 - 増量 12 週後及び 24 週後の ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量-（EFC10832 試験終了後に LTS11210 試験 に参加又は救済治療を施行のために LTS11210 試験に移行した患者） 199

表 88 - 減量 12 週後及び 24 週後での ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量 -（最初に EFC11072 試験パート B でランダム化し LTS11210 試験 の治験実施計画書の規定に従ってサリルマブを減量した LTS11210 試験 の患者） 201

表 89 - 減量 12 週後及び 24 週後での ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量 -（最初に EFC10832 試験でランダム化し LTS11210 試験 の治験実施計画書の規定に従ってサリルマブを減量した LTS11210 試験の患者） 202

表 90 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合（Week 24、Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験） 209

表 91 - サリルマブ群での DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量（Week 52）- mITT 集団（EFC14059 試験） 211

表 92 - サリルマブ群での DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）、SDAI 寛解（3.3 以下）および CDAI 寛解（2.8 以下）を達成した患者の割合（Week 24、Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験） 212

表 93 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合（Week 52）- mITT 集団（LTS13618 試験） 213

表 94 - 各来院時の DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）を達成した患者の割合- mITT 集団（LTS13618 試験） 215

表 95 - サリルマブ群での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量（Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験） 215

表 96 - サリルマブ群での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI が 0.3 以上の低下）の割合（Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験） 216

表 97 - 患者の内訳 - （LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験の患者） 218

表 98 - サリルマブ又はプラセボの曝露量 - （LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験の患者） 219

表 99 - Week 96 での ACR20/50/70 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 221

表 100 - Week 96 での DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量及び DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 222

表 101 - Week 48 での ACR20/50/70 改善率 - （最初に EFC10832 試験でランダム化した LTS11210 試験の患者） 224

表 102 - Week 48 での DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量及び DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合 - （最初に EFC10832 試験でランダム化した LTS11210 試験の患者） 226

表 103 - Week 96 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合） 229

表 104 - Week 48 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC10832 試験と LTS11210 試験の併合） 230

表 105 - Week 52 及び Week 100 での X 線学的パラメータのベースラインからの平均変化量 - （最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にて継続した患者） 233

表 106 - Week 52 及び Week 100 での X 線学的進行の無い患者の割合 - （最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にて継続した患者） 234

表 107 - Week 100 及び Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者） 236

表 108 - Week 100 及び Week 148 で mTSS の進行がみられなかった患者数及び患者割合 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者） 239

表 109 - ベースラインの体重に基づく部分集団での ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験） 256

表 110 - ベースラインの体重に基づく部分集団での ACR50 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験） 258

表 111 - ベースラインの体重に基づく部分集団での ACR70 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験） 260

表 112 - HAQ-DI についての Week 16 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 262

表 113 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与との交互作用の検定、ノンパラメトリック分析） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 263

表 114 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項 の検定、パラメトリック分析） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 264

表 115 - 人口統計学に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 265

表 116 - ベースラインの体重及び BMI に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 268

表 117 - ベースラインの体重に基づく部分集団について Week 24 での ACR50 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 270

表 118 - ベースラインの体重に基づく部分集団について Week 24 での ACR70 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 271

表 119 - 疾患特性に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項 の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 272

表 120 - RF 及び抗 CCP 抗体に基づく部分集団での Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 275

表 121 - DAS28 CRP について Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項 の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 277

表 122 - ベースラインの体重及び BMI に基づく部分集団別の DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 280

表 123 - ベースラインの体重に基づく部分集団別の DAS28-CRP 寛解率（2.6 未満） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 282

表 124 - DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項 の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 283

表 125 - RF 及び抗 CCP 抗体の有無に基づく部分集団別の DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 286

表 126 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 288

表 127 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - mITT 集団（EFC14059 試験） 290

表 128 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量（喫煙歴に基づく部分集団別） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 290

表 129 - mTSS について Week 52 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 291

表 130 - 疾患特性に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与との交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 293

表 131 - 自己投与の有無別の各来院時の ACR20 改善率の要約（サリルマブ投与群、Week 52 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験） 294

表 132 - 自己投与の有無別の各来院時の DAS28-CRP の要約 （自己投与有り、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験） 296

表 133 - 自己投与の有無別の各来院時の DAS28-CRP の要約 （自己投与無、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験） 299

表 134 - 自己投与の有無別の各来院時の DAS28-CRP の要約（サリルマブ投与群、Week 52 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験） 302

表 135 - 患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（EFC14059 試験） 307

表 136 - 救済治療を受けた患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（EFC14059 試験） 308

表 137 - 救済治療を受けていない患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（EFC14059 試験） 309

表 138 - 患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（LTS13618 試験） 310

表 139 - 人口統計学的特性 - ランダム化集団のうち Week 24 でプラセボからサリルマブ投与に切り替えた患者（EFC14059 試験） 311

表 140 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団のうち Week 24 でプラセボからサリルマブ投与に切り替えた患者（EFC14059 試験） 313

表 141 - ベースラインでの人口統計学的特性 - （LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験の患者） 318

表 142 - ベースラインでの疾患特性 - （LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験の患者） 319

図　目　次

図 1 - 試験デザイン– EFC14059 試験 26
図 2 - 試験デザイン– LTS13618 試験 27
図 3 - 各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験） 97
図 4 - 各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 99
図 5 - 各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 99
図 6 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験） 102
図 7 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 104
図 8 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 104
図 9 - 各来院時の HAQ-DI の平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験） 112
図 10 - 各来院時の HAQ-DI の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 114
図 11 - 各来院時の HAQ-DI の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験- 併用療法層） 114
図 12 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B のコホート 2） 119
図 13 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC10832） 119
図 14 - Week 52 での mTSS のベースラインからの変化量についての累積確率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 137
図 15 - 各来院時での DAS28-CRP のベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC14092 試験） 147
図 16 - RA 日本人及び外国人におけるサリルマブ定常状態の $AUC_{0\text{-}14\ days}$ 及び C_{trough} 154
図 17 - Week 2 での CRP によるサブグループ（0.3 mg/dL 未満、0.3 mg/dL 以上）別、各来院時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量- mITT 集団（EFC14059 試験） 195
図 18 - 各来院時の mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 206
図 19 - サリルマブ群での各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験） 210
図 20 - サリルマブ群での各来院時の DAS28-CRP の平均変化量- mITT 集団（EFC14059 試験） 211
図 21 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量（Week 52 まで） - mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 214
図 22 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量（Week 52 まで） - - mITT 集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 214
図 23 - サリルマブ群での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験） .. 216

図 24 - ACR20 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 220

図 25 - 各来院時の DAS28-CRP （EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合） 222

図 26 - ACR20 改善率 - （最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） . 223

図 27 - 各来院時の DAS28-CRP （EFC10832 試験と LTS11210 試験 の併合） 225

図 28 - HAQ-DI の継時的変化 -（最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 227

図 29 - HAQ-DI の継時的変化 -（最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 227

図 30 - 各来院時での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合） 228

図 31 - 各来院時での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC10832 試験と LTS11210 試験の併合） 229

図 32 - mTSS についての各来院時でのベースラインからの平均変化量の図 - ITT 集団（LTS11210 試験）232

図 33 - Week 100 及び Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者） 238

図 34 - 体重別（<= 70 kg and > 70 kg）による来院毎の mTSS のベースラインからの変化量- ITT 集団（EFC11072 試験パート B コホート 2） 240

図 35 - 人口統計学に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率のフォレストプロット - mITT 集団（EFC14059 試験） 252

図 36 - 疾患特性及び背景治療に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率のフォレストプロット - mITT 集団（EFC14059 試験） 254

図 37 - 人口統計学に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率のフォレストプロット - mITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 266

図 38 - 疾患特性及び背景治療に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率についてのフォレストプロット - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 273

図 39 - 疾患特性及び背景治療に基づく部分集団について Week 24 の ACR20 改善率についてのフォレストプロット - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 278

図 40 - 疾患特性及び治療歴に基づく部分集団について Week 24 でのベースラインからの DAS28 CRP の変化量のフォレストプロット - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 284

図 41 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量のフォレストプロット（パラメトリック解析［人口統計学に基づく部分集団］） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2） 289

図 42 - mTSS についての Week 52 でベースラインからの変化量についてのフォレストプロット（パラメトリック分析［疾患特性及び背景治療の部分集団］） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）292

図 43 - サリルマブ群での各来院時の ACR50 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験） 316

図 44 - サリルマブ群での各来院時の ACR70 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験） 317

図 45 - ACR50 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 320

図 46 - ACR70 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） 320

図 47 - 各来院時での DAS28-CRP 寛解（DAS28-CRP 値 2.6 未満）の割合 - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合） 321

図 48 - ACR50 改善率 - （最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） . 321

図 49 - ACR70 改善率 - （最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者） . 322

図 50 - 各来院時での DAS28-CRP 寛解（DAS28-CRP 値 2.6 未満）の割合 -（EFC10832 試験と LTS11210 試験の併合） 322

略号と用語の定義

ACR:	American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）
AI:	autoinjector（オートインジェクター）
ANCOVA:	analysis of covariance
AUC:	area under the curve（血中濃度-時間曲線下面積）
CCP:	citrullinated peptide antibody（環状シトルリン化ペプチド）
CDAI:	clinical disease activity index
CI:	confidence interval（信頼区間）
CMH:	cochran-mantel-haenszel
CRP:	c-reactive protein（C 反応性たん白）
C_{trough}:	trough concentration（反復投与時のトラフ濃度）
DAS28:	disease activity score 28（28 関節の疾患活動性スコア）
DMARDs:	disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）
ESR:	erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
EULAR:	European League Against Rheumatism（欧州リウマチ学会）
FACIT:	functional assessment for chronic illness therapy（倦怠感スケール）
HAQ-DI:	health assessment questionnaire-disability index（健康評価基準を用いた機能障害指数）
HR-QOL:	health-related quality-of-life
hs-CRP:	high sensitivity c-reactive protein（高感度 C 反応性たん白）
ICH:	International Council for Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
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）
ITT:	intent-to-treat
JAK:	Janus kinase（ヤーヌスキナーゼ）
LOCF:	last observation carried forward
MCID:	minimum clinically important differences（臨床的に意味のある最小変化量）
MCS:	mental component summary（精神的側面スコア）
mITT:	modified intent-to-treat（部分修正した ITT）
MMRM:	mixed model for repeated measures
mTSS:	modified total Sharp score
MTX:	methotrexate（メトトレキサート）
MTX-IR:	inadequate response to methotrexate
NSAIDs:	non-steroidal anti-inflammatory drugs（非ステロイド性抗炎症薬）
PCS:	physical component summary（身体的側面スコア）
PFS:	pre-filled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
q2w:	once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）
q4w:	once every 4 weeks（4 週間に 1 回）
qw:	once every week（週 1 回）
RA:	rheumatoid arthritis（関節リウマチ）
RF:	rheumatoid factor（リウマチ因子）

SD:	standard deviation（標準偏差）
SDAI	simplified disease activity index
SF-36:	36-Item Short-Form Health Survey
TEAE:	treatment emergent adverse events（治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象）
TJC:	tender joint count（圧痛関節数）
TNF-α:	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
TNF-IR:	inadequate response or intolerance to TNF
VAS:	visual analog scale（視覚的アナログスケール）

1　背景及び概観

1.1　緒言

サリルマブは、関節リウマチ（RA）の治療のためにサノフィ社とリジェネロン社が開発中の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る。サリルマブはインターロイキン 6（IL-6）受容体αサブユニット（IL-6Rα）に高い親和性を有しており、結合することにより IL-6Rα と IL-6 との相互作用を阻害して IL-6 依存性のシグナル伝達を阻害する。

RA は、主に可動関節の滑膜を標的とする慢性の全身性炎症疾患であり、複数の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。RA 患者での健康関連 QOL は、本疾患による痛み、身体機能の低下、及び疲労のために著しく毀損しており、衰弱の進行により、就業機会の喪失及び休職に至ったり、生産性が低下したりする(1, 2)。日本における RA 罹患率は約 0.7%と推定されている。35 歳以下の有病率は 0.3%、65 歳以上の有病率は 10%以上との統計もある。女性の方が有病率が高く、欧米で男性の 2.5 倍、日本では男性の 3～4 倍程度と報告されている(3, 4)。 発症率が最も高いのは 40 歳を超えた女性である。RA の特徴的所見は、特に手足の小関節に生じる対称性の多発性関節炎であり、患者の 65～70%が、関節破壊、身体障害、及び身体機能の低下に至る進行性 RA に罹病している。全身性炎症には、急性期反応物質の増加、貧血、低アルブミン血症、疲労、体重低下、及び発熱を伴う(2, 5)。また、リウマチ因子（RF）、抗環状シトルリン化蛋白抗体（抗 CCP 抗体）などの自己抗体の発現が本疾患の特徴である(6)。抗 CCP 抗体と関節破壊の増悪との間には強い関連性がある(7)。

RA の遺伝的要因としては、近年のゲノムワイド関連解析の成果として、RA における数多くの疾患感受性遺伝子が同定されている(8, 9)。このうちヒト白血球型抗原（HLA）のクラスⅡ分子は T 細胞に抗原ペプチドを提示する役割を持ち、提示された特定の抗原ペプチドを T 細胞が認識することで免疫応答が始まり、関節に炎症が生じると考えられている。なかでも HLA-DRB1 は、人種に関わらず最も強く RA の発症に寄与している遺伝子であることが明らかにされている(10, 11)。

臨床で見られる RA の病態生理は、パンヌス、すなわち滑膜線維芽細胞、マクロファージ、肥満細胞、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT 細胞、B 細胞、及び形質細胞の顕著な細胞浸潤を特徴としている(12, 13)。T 細胞及び B 細胞が活性化することによりサイトカイン及びケモカインの産生が亢進し、これによって T 細胞、マクロファージと B 細胞間の相互作用が更に亢進するというフィードバックループに至る。リウマチパンヌスによって産生される多くのサイトカインのうち、腫瘍壊死因子（TNF）及び IL-6 が、RA の関節破壊、症状、及び身体障害において重要な役割を持つことが知られている。

IL-6 は、病変関節への白血球の動員、破骨細胞の分化、パンヌスでの滑膜細胞によるマトリックスメタロプロテアーゼ産生の誘導により、RA において骨粗鬆症及び関節破壊を促進する。また、RA の発現には Th17 が重要な役割を担っていると考えられているが、IL-6 は、抗体産生、エフェクターCD4 陽性 T 細胞サブセットにおける T 制御性細胞に対する Th17 優位への介在に関与することが知られて

いる。さらに、急性期反応物質及び慢性の貧血は RA の特徴的所見であるが、IL-6 はこれらの主要な制御因子となっている(12, 13, 14)。

RA の治療目標は、関節障害を予防すること並びに本疾患の徴候及び症状を軽減しつつ身体機能及び QOL を長期にわたって改善することである。進行性の関節破壊は、RA における長期の身体障害に関連しているものの、診療現場にて評価するのに最も困難な病態である。潜在性滑膜炎は、超音波検査又は磁気共鳴画像法で検出されるが、臨床的寛解においても残存することがあり、関節破壊の進行と関連している(15, 16)。したがって、関節破壊の進行を予防することが、RA の管理においてきわめて重要である。

現行のガイドラインでは、疾患活動性が中等度から重度の患者又は予後不良因子（機能的制限、関節外病変、RF 陽性、抗 CCP 抗体陽性、又は画像上の骨びらん）がある患者に対しては、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、とりわけメトトレキサート（MTX）による治療が推奨されている。疾患活動性の測定には多くの手法があり、その一つに Disease Activity Score 28（DAS28）がある。本法では、最大スコアを 10 として、スコア 3.2 以上が中等度の疾患活動性、スコア 5.1 超が重度の疾患活動性と定義されている。DMARDs 療法を 3～6 ヵ月施行後に疾患活動性を低減できなかった患者に対しては、生物学的製剤を治療レジメンに加えるべきとされている。また、疾患活動性の低減ができなかった患者又は経時的に効果がなくなった患者は、別の生物学的製剤に切り替えるべきとされている(17, 18)。これらの診療方針は日本でも基本的に同様である(19)。

日本において、MTX は RA に対する基本的な治療法であるが 3 ヵ月投与しても治療効果が不十分、不耐又は投与が適切でない場合にはその他の DMARDs としてブシラミン、スルファサラジン、レフルノミドやタクロリムスが使用されている(19)。しかし、従来の治療では多くの患者が前述の治療目標を達成できていない(20)。欧米での DMARDs 未治療の RA 患者を対象とし、MTX を投与したランダム化試験では、効果不十分又は忍容性の理由により 66%が MTX による治療を 2 年後に中止した（21）。

また、近年では生物学的製剤、とりわけ TNF-α 阻害薬の導入により、RA 治療に利用可能な選択肢は大きく改善されたものの、海外で生物学的製剤の臨床試験結果をまとめた最近の総説では、TNF-α 阻害薬による治療経験のある RA 患者で ACR70 改善の基準を満たした患者は 20%を上回らなかったとされている(22)。また、TNF-α 阻害薬を受けたかなりの割合の患者（30%～40%）が効果不十分又は不耐となったり、約 4 分の 1 から 3 分の 1 の患者が最初の生物学的製剤による治療を開始後 1 年以内に中止し、当該治療を開始してから 3 年後には 50%が中止していたとの報告もある (22, 23)。これらの欧米での状況は、日本でも同様である(24, 25)。このような状況下において、日本において上市されている IL-6 阻害剤であるトシリズマブや、サリルマブなどのように別の標的に特異的な生物学的製剤に対する未充足の医療ニーズは依然として存在している(26)。

生物学的製剤の使用については、MTX 等との併用だけでなく、MTX や DMARDs に不耐であった患者、安全性上の理由で投与できない患者、又は禁忌の患者に対しては単剤投与が必要な場合もある。事実、欧米では 30%の患者が生物学的製剤を単剤で使用しているという報告もある(27, 28)。そういった単剤投与が必要な場合には、トシリズマブにおいて DMARD 併用時の効果と単剤投与時の効果が同

等であった旨の報告があり(19)、また単剤投与の条件下でトシリズマブの有効性が TNF-α 阻害剤に対し優越性が示された報告があるなど(29)、他のメカニズムの生物学的製剤よりも IL-6 阻害剤が適している。

サリルマブは、中等度から重度の疾患活動性を呈する成人 RA 患者の治療として開発中である。サリルマブのグローバル臨床開発プログラムは、DMARDs に効果不十分な患者及び TNF-α 阻害薬に対して効果不十分又は不耐であった（以降、「TNF-IR」と称する）患者に対する有効性を立証できる試験デザインで構成されている。

本 Module では、中等度から重度の疾患活動性を呈する RA に対するサリルマブの有効性及び安全性を評価するためにデザインした以下の試験について記述した。

国内試験

- EFC14059 試験（ブリッジング試験）は 2 パート（前期及び後期）から構成される試験である。前期は、Week 24 での ACR20 改善率に基づき、EFC11072 試験パート B とのブリッジングが成立することを検証するために計画された試験であり、試験デザインは EFC11072 試験パート B と類似している。前期は、MTX が効果不十分な患者を対象とした、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、24 週間試験であり、MTX 併用下でサリルマブ（150 mg 2 週間に 1 回［q2w］又は 200 mg q2w）又はプラセボを投与した。後期は、すべての患者に MTX 併用下でサリルマブ（150 mg q2w 又は 200 mg q2w）を投与した継続試験である。
- LTS13618 試験は、MTX 以外の DMARDs で効果が不十分であった患者、MTX が効果不十分であった患者、MTX の継続投与が不耐又は不適切と判断された患者を対象としたランダム化、二重盲検、52 週間試験である。サリルマブ（150 mg q2w 又は 200 mg q2w）を MTX 以外の DMARDs 併用下で投与したとき、又はサリルマブ（150 mg q2w 又は 200 mg q2w）の単剤療法を行ったときの長期安全性の評価を主要目的とした。

海外試験

- EFC11072 試験は、2 パート（パート A 及びパート B）から構成される試験であり、MTX が効果不十分な患者を対象とした、二重盲検、プラセボ対照試験である。 本試験では、MTX との併用でサリルマブ（各用量）又はプラセボを投与した。パート A は、12 週間の第 II 相用量設定試験である。パート B は、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の有効性及び安全性を検討するためにデザインされた 52 週間の第 III 相試験である。本試験を国内 EFC14059 試験のブリッジング対象としている。パート B では、RA の関節の構造的損傷の X 線学的進行の防止についての経時的な検討も行った。
- EFC10832 試験は、過去に TNF-α 阻害薬に対して効果不十分又は不耐であった患者を対象とした、二重盲検、プラセボ対照、24 週間試験である。本試験では、MTX、スルファサラジン、

ヒドロキシクロロキン又はレフルノミド（以降、「生物学的製剤以外の DMARDs」とする。）との併用でサリルマブ（2 用量）又はプラセボを投与した。

- LTS11210 試験は、長期、非盲検、非対照、継続試験である。上述の EFC11072 試験及び EFC10832 試験に組み入れられた患者及び EFC13752 試験、SFY13370 試験及び ACT11575 試験の患者が本試験に移行した。本試験の主要目的は、長期安全性の評価であった。有効性については、移行前の試験で設定した評価項目を継続して評価し、効果の持続性を検討した。また、RA の関節の構造的損傷の X 線学的進行の防止についても継続して評価した。本試験は進行中であり、本 Module には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータを提示した。
- EFC14092 試験は、2 パートから構成される試験である。パート 1 は、MTX が効果不十分であった患者、MTX の継続投与が不耐又は不適切と判断された患者を対象とした、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、24 週間試験であった。本試験では、サリルマブ又はアダリムマブを単剤投与した。パート 2 は、すべての患者にサリルマブを単剤投与する、非盲検継続試験である。パート 1 は終了し、パート 2 を進行中である。本 Module では、パート 1（Week 24 まで）のデータを提示した。

EFC14059 試験、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験は、対照としてプラセボを用い比較検討を行っており、十分かつ適切な対照群が設定された試験であるため、本剤の有効性を主張するための十分な根拠が得られると考える。LTS13618 試験及び LTS11210 試験の主要目的は安全性の検討であるが、副次目的として有効性の評価も行った。LTS13618 試験は、プラセボ対照試験ではないが、日本人でサリルマブを MTX 以外の DMARDs 併用下で投与したとき、又はサリルマブを単剤投与したときの有効性を検討する上で有用であると考える。LTS11210 試験は、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の継続試験であり、52 週間以上の有効性の持続を検討した。LTS11210 試験では、サリルマブ 200 mg q2w の用法・用量で治療を継続した。

オートインジェクター（AI）の有用性に関する試験（MSC12665 試験）、トシリズマブを安全性評価の対照としたキャリブレーター試験（SFY13370 試験）及び単剤療法による安全性試験（EFC13752 試験）において、探索的な有効性データが得られている。しかし、これらの試験については、探索的な性質及びデザイン上の理由により、有効性データについては論じていない。EFC11574 試験及び ACT11575 試験は、登録の遅延が理由で早期中止している。これらの試験の要約は、2.2.4項に示す。

1.2 規制当局との対面助言等の経緯

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

- [redacted]について

  [redacted]との助言を得た。助言に従い、ブリッジング試験として国内第Ⅱ/Ⅲ相 EFC14059 試験を実施することとした。また、EFC14059 試験と合わせて 100 例程度の日本人患者に本剤の至適用量を 1 年間投与したときの長期安全性データを取得する必要がある旨、また、[redacted]との助言に従い、日本人 RA 患者を対象とした長期投与試験（LTS13618 試験）を実施することとした。これに加えて、単剤療法としてサリルマブ 150 mg を単回皮下投与後の好中球減少症及び免疫原性の発現率及びその他の安全性を評価するため第Ⅰ相 16PDY14191 試験を実施することとした。本試験では比較対照としてトシリズマブ皮下投与後の安全性データも収集した。

- [redacted]について

  [redacted]については、医薬品医療機器総合機構の助言に従い試験デザインを変更し、合意を得た。[redacted]の助言を得た。助言に従い、日本人における関節の構造的損傷の防止効果については本剤の承認後に製造販売後臨床試験を実施して評価することとした。

本申請にて記述した臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準に従って実施したものである。また、ヘルシンキ宣言の要求事項、治験依頼者の臨床試験及び文書化に関する標準業務手順書、全ての適用国内法令及び規定、並びに試験を実施した各国での法令及び規定も遵守している。治験実施計画書及びその改訂のうち該当するものについては施行開始前に規制当局及び倫理委員会の承認対象とし、有害事象は国内法令に従って報告した。

1.3 試験概要

本 Module の有効性評価に用いた主な試験を表 1 に要約する。臨床試験の一覧表を [Module 5.2]に提示する。ブリッジング試験である EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B の試験方法の比較は表 66 に提示した。

表 1 - 疾患活動性を呈する RA 患者を対象に有効性を評価した試験

試験名	Phase	デザイン	対象患者	治験薬	症例数	併用薬	期間
国内試験							
EFC14059 試験	第 II/III 相	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 救済治療 Week16 以降 [a]	MTX に効果不十分	SAR 150 mg q2w SAR 200 mg q2w プラセボ （Week 24 以降 SAR 150 mg q2w 又は 200 mg q2w に切り替え）	81 名 80 名 82 名 計 243 名	MTX	52 週間（前期 24 週間)
LTS13618 試験	第Ⅲ相	ランダム化 二重盲検	MTX 以外の DMARDs に効果不十分	SAR 150 mg q2w +DMARDs SAR 200 mg q2w +DMARDs	15 名 15 名	DMARDs[b]	52 週間（前期 24 週間)
			MTX に効果不十分、不耐又は不適切	SAR 150 mg q2w SAR 200 mg q2w	30 名 31 名 計 91 名	（単剤投与）	
海外試験							
EFC11072 試験パート A[c]	第 II 相	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	MTX に効果不十分	SAR 100 mg q2w SAR 150 mg q2w SAR 100 mg qw SAR 200 mg q2w SAR 150 mg qw プラセボ	51 名 51 名 50 名 52 名 50 名 52 名 計 306 名	MTX	12 週間
EFC11072 試験 パート B、コホート 2[c]	第Ⅲ相	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 救済治療 Week16 以降 [a]	MTX に効果不十分	SAR 150 mg q2w SAR 200 mg q2w プラセボ	400 名 399 名 398 名 計 1197 名	MTX	52 週間
EFC10832 試験	第Ⅲ相	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 救済治療 Week12 以降 [d]	TNF に効果不十分 [e]	SAR 150 mg q2w SAR 200 mg q2w プラセボ	181 名 184 名 181 名 計 546 名	DMARDs[f]	24 週間

試験名	Phase	デザイン	対象患者	治験薬	症例数	併用薬	期間
EFC14092 試験	第Ⅲ相	ランダム化 二重盲検 ダブルダミー 実薬対照	MTX に効果不十分、不耐又は不適切	SAR 200 mg q2w アダリムマブ 40 mg q2w[g]	184 名 185 名 計 369 名	（単剤投与）	52 週間（前期 24 週間）

DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; MTX=methotrexate; SAR=sarilumab; TNF=tumor necrosis factor

Source: 5.3.5.1 Studies EFC14059 appendix 16.2.1 Patient disposition [16.2.1.2.1], EFC11072 Part A appendix 16.2.1 Patient disposition [16.2.1.1.2], EFC11072 Part B appendix 16.2.1 Patient disposition [16.2.1.2.1.1], EFC10832 appendix 16.2.1 Patient disposition [16.2.1.1.2] and EFC 14092 appendix 16.2.1 Patient disposition [16.2.1.1.2].. 5.3.5.2 Study LTS13618 appendix 16.2.1 Patient disposition [16.2.1.2.1].

a Patients with an inadequate response were rescued with open-label sarilumab 200 mg q2w.

b Concomitant DMARDs in LTS13618: bucillamine, SSZ, hydroxychloroquine, leflunomide, tacrolimus, or gold.

c EFC11072 was conducted as a seamless Phase 2/3 study. Part A was the dose-ranging portion of the study. Part B was the Phase 3 study. Cohort 2 is the primary population for the efficacy evaluation.

d Patients with an inadequate response were allowed to enter LTS11210 to be rescued with open-label sarilumab 200 mg q2w.

e Patients with a history of IR to or intolerant of TNF-antagonists were also allowed to enroll.

f Concomitant DMARDs in EFC10832: MTX, leflunomide, hydroxychloroquine, or sulfasalazine.

g After Week 16 the dose of adalimumab could be increased to 40 mg weekly for patients with <20% improvement in joint counts.

1.3.1 国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）

1.3.1.1 試験方法

試験の目的

EFC14059 試験の目的は、RA 患者を対象として MTX 併用下でのサリルマブ投与による徴候及び症状の軽減を検証することであった。

LTS13618 試験の主要目的は DMARDs 併用下又はサリルマブ単剤投与下での長期安全性の検討であるが、副次目的として有効性の評価も行った。

試験のデザイン

EFC14059 試験は、中等度から重度の日本人活動性 RA 患者を対象とした多施設共同、ランダム化、並行群間、二重盲検、24 週間のプラセボ対照期間を含む 52 週間試験であり、長期間にわたって効果の乏しい治療下に患者を置くことをできる限り避けるため、治験薬に対して効果不十分な患者を対象に、Week 16 以降に非盲検の救済治療を提供することとした。本試験は、EFC11072 試験パート B を対象としたブリッジング試験としてデザインされている。

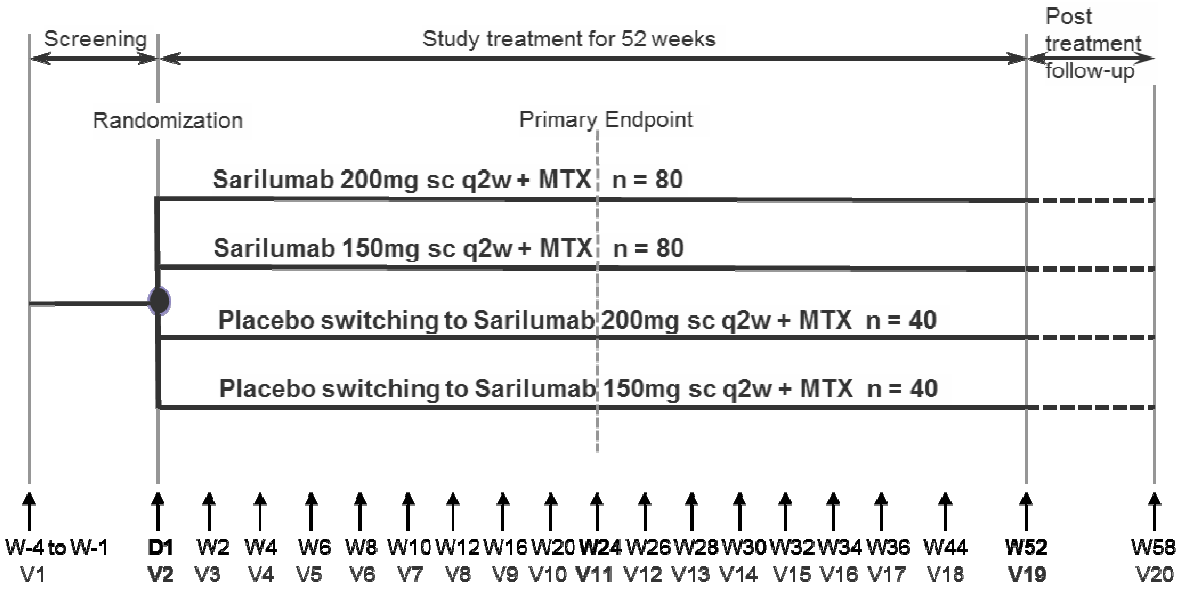
LTS13618 試験は、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、52 週間試験である。本試験では、救済治療は行っていない。

ランダム化

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

- サリルマブ 150 mg q2w 皮下投与
- サリルマブ 200 mg q2w 皮下投与
- プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 150 mg q2w 皮下投与に切替え
- プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 200 mg q2w 皮下投与に切替え

図 1 - 試験デザイン– EFC14059 試験

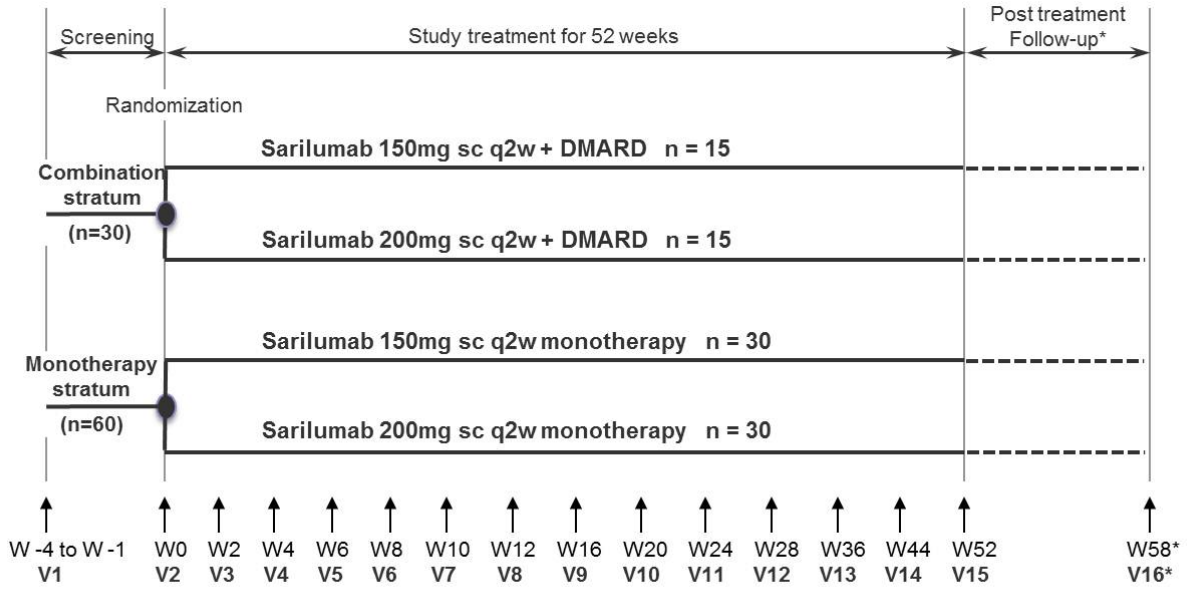


LTS13618 試験では、患者を下記に示す併用療法層又は単剤療法層の各層において、体重（55kg 未満、55kg 以上）を層別因子としてランダム化を行った（図 2）。

- 併用療法層 : MTX 以外の DMARDs の単剤療法又は併用療法で効果が不十分であった患者を対象として、二つの治療群に 1 : 1 の比率でランダムに割り付け、サリルマブ 150 mg q2w 又はサリルマブ 200 mg q2w を皮下投与した。いずれかの用法・用量で現行の MTX 以外の DMARDs 基礎療法に追加して、初回投与から最長 1 年間投与した。
- 単剤療法層 : MTX が不耐又は不適切である、あるいは MTX の効果が不十分（MTX-IR）であった患者（他の DMARDs やヤーヌスキナーゼ（JAK）阻害薬の投与の有無にかかわらず）を対象として、二つの治療群に 1 : 1 の比率でランダムに割り付け、サリルマブ 150 mg 又はサリ

ルマブ 200 mg を q2w 皮下投与した。初回投与から最長 1 年間にわたってサリルマブを単剤投与した。なお MTX-IR 患者の組み入れは 12 名までとした。

図 2 - 試験デザイン– LTS13618 試験



*: Post treatment follow-up visit is also applied at 6 weeks after last drug administration for patients not agreeing to remain in the study.

<u>盲検手順</u>

国内第Ⅲ相試験では、中央の音声自動応答システムを用いて患者をランダム化した。

EFC14059 試験では、MTX 併用下でサリルマブ又はプラセボを投与した。各投与群の治験薬は外観上識別不能なガラス製のプレフィルドシリンジ（PFS）を包装して提供し、患者、治験責任（分担）医師及び治験協力者に対し、治験薬投与を盲検化した。盲検性を維持するために以下の方策を行った。

- 患者、治験責任医師及び治験依頼者に対し、IL-6 阻害の薬力学的マーカーである C 反応性たん白（CRP）を、スクリーニング及びベースライン値を除いて盲検化した。
- 腫脹関節数及び圧痛関節数は、盲検下の独立した評価者によって評価された。試験期間中は、この評価者は、患者のデータにアクセスできないこととした。

LTS13618 試験では、DMARDs 併用下でサリルマブを、又はサリルマブ単剤を投与した。盲検手順は、EFC14059 試験と同様であった。

対照治療薬の選択

EFC14059 試験の主要目的は有効性の評価であることから、プラセボ対照試験とすることが必要であると考えた。プラセボ投与の可能性を考慮して、治験薬に対して効果不十分な患者を対象に、実薬（サリルマブ 200 mg q2w）による救済治療を Week 16 以降に可能とした。

なお、LTS13618 試験は、非対照試験であり、救済治療は行っていない。

患者集団

EFC14059 試験及び LTS13618 試験の主要な選択基準及び除外基準を表 2 に示す。

両試験は、米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010 年）(30)に基づき RA と診断されており、罹病期間が 3 ヵ月以上の中等度から重度の活動性疾患を有する RA 患者を対象とした。

EFC14059 試験では、MTX に効果不十分（ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX［6～16mg/週］で継続治療されている）な患者を対象として実施した。中等度から重度の活動性疾患は、圧痛関節数（68 関節中 8 関節以上）及び腫脹関節数（66 関節中 6 関節以上）、ACR 機能分類（1991 年改訂基準(31)）がクラス I～III であること、並びに高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）濃度（≥6 mg/L）に基づいて定義した。

LTS13618 試験の併用療法層では、MTX 以外の DMARDs に効果不十分な患者（ランダム化前に MTX 以外の DMARDs の継続投与［単剤療法又は併用療法］を 12 週間以上受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の投与を受けている。）を対象とした。単剤療法層では、治験責任医師の判断により MTX の継続投与が不耐又は不適切と判断された患者、あるいは MTX の効果が不十分（ランダム化前に治療を 12 週間以上受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の投与を受けている患者、12 名までを許可した。）な患者を対象とした。中等度から重度の活動性疾患は、圧痛関節数が 66 関節中 4 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 4 関節以上、ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラス I～III であること、並びに hs-CRP 濃度が 4 mg/L 以上又は赤血球沈降速度（ESR）が 28mm/hr 以上とした。

併用薬 MTX の許容される最大用量は 16 mg/週とした。本用量は、MTX の添付文書の規定に従った。

表 2 - 国内第 II/III 相試験及び第 III 相試験での主要な選択基準及び除外基準

	EFC14059 試験	LTS13618 試験
選択基準		
診断基準	ACR/EULAR RA 分類基準（2010 年）	ACR/EULAR RA 分類基準（2010 年）
RA 罹病期間	≥3 ヵ月	≥3 ヵ月
圧痛関節数	≥8/68	≥4/68
腫脹関節数	≥6/66	≥4/66
CRP（mg/L）	≥6	≥4 （又は、ESR≥28 mm/hr）
ベースライン時の DMARDs 治療	ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX（6～16 mg/週）で継続治療されている患者	併用療法層の場合：ランダム化前に MTX 以外の非生物学的製剤の継続投与（単剤療法又は併用療法）を 12 週間以上受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の投与を受けていた患者 単剤療法層の場合：MTX 療法が不適切、不耐又は効果が不十分（他の DMARDs や JAK 阻害薬の投与の有無にかかわらず）の患者。MTX の効果が不十分であった患者の本層への組入れは、ランダム化前に治療を 12 週間以上受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の投与を受けていなければならない。
生物学的製剤による前治療	可能	可能
主な除外基準		
経口 DMARDs	MTX 以外の DMARDs の投与を受け、スクリーニング前に十分な休薬期間（DMARDs の種類による）を経過していない患者 JAK 阻害剤：ランダム化前 28 日以内	併用療法層の場合：トファシチニブ又は他の JAK 阻害剤の投与

	EFC14059 試験	LTS13618 試験
生物学的製剤	エタネルセプト：ランダム化前 28 日以内 インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴール：ランダム化前 42 日以内 Anakinra：ランダム化前 28 日以内 アバタセプト：ランダム化前 42 日以内 リツキシマブ又は他の細胞枯渇薬:ランダム化前直近の 6 カ月又は総リンパ球数及び CD19 陽性リンパ球数の正常化に要する期間のいずれか長い期間	エタネルセプト：ランダム化前 28 日以内 インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴール：ランダム化前 42 日以内 アバタセプト：ランダム化前 42 日以内
コルチコステロイド	ランダム化来院前の 4 週間以内にプレドニゾン又は同等の薬剤を 10 mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又はスクリーニング来院前の 4 週間以内に糖質コルチコステロイドを非経口投与若しくは関節内投与された患者	ランダム化来院前の 4 週間以内にプレドニゾン又は同等の薬剤を 10 mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又はスクリーニング来院前の 4 週間以内に糖質コルチコステロイドを非経口投与若しくは関節内投与された患者

ACR/EULAR=American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism; CRP=C-reactive protein; DMARD=disease modifying anti-rheumatic drugs, JAK=Janus kinase, MTX=methotrexate; RA=rheumatoid arthritis;

Source: 5.3.5.1 EFC14059 [section 8.3], and 5.3.5.2 LTS13618 [section 8.3].

1.3.1.2 有効性評価及びパラメータ

主な有効性評価項目の定義

EFC14059 試験では、主要評価として、RA の徴候及び症状の改善を目的とした ACR20 改善率による評価を Week 24 に実施した。探索評価として、ACR50、ACR70、DAS28-CRP、Simplified disease activity index（SDAI）及び Clinical disease activity index（CDAI）について評価を行った。また、身体機能を評価するために Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）を用い評価を行った。

徴候及び症状、身体機能を評価するために用いた評価項目は、バリデートされており、RA でのこれらの病態を示す指標として広く受け入れられている(32, 33, 34)。HAQ-DI は、東京女子医大 山中寿教授らによりバリデーションされた日本語版を用いた(35)。

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

症例数の考察

EFC14059 試験の症例数は、Week 24 での ACR20 改善率に基づいて決定した。

海外 EFC11072 試験パート B では、Week 24 でのプラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の ACR20 改善率は、それぞれ 33.4%、58.0%及び 66.4%であり、平均体重は全体で約 74 kg であった。しかしながら日本人患者の平均体重はそれと比較して低値である。EFC11072 試験の 70 kg 未満の集団における Week 24 でのプラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の ACR20 改善率は、それぞれ 30.7%、63.2%及び 74.6%であったことから、日本人患者の改善率は 150 mg q2w で少なくとも 62%と見込まれた。プラセボ群の ACR20 改善率を 33.4%、サリルマブ群の ACR20 改善率を 62%と仮定し、有意水準を両側 0.025 としたとき、90%を超える検出力でプラセボ群とサリルマブ群の改善率の差を検出できる例数として各群 80 例と設定した。

LTS13618 試験では安全性及び有効性の比較検討は行わないことから、症例数は統計学的考察に基づくものではないが、十分な数の患者での安全性を記述できる例数を設定し、併用療法層は約 30 例、単剤療法層は約 60 例（計 90 例）とした。

1.3.1.3 データ解析の考察

有効性解析対象集団

EFC14059 試験及び LTS13618 試験の有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）集団を対象として実施し、本解析対象集団にはランダム化集団のうち治験実施計画書及び治験手順の遵守に関わりなく治験薬が 1 回以上投与され有効性が評価可能な全症例が含まれた。ランダム化時に割り付けた治験薬投与群に従って解析した。

解析手法

プラセボ対照 EFC14059 試験の主要有効性解析ではプラセボ群に対する各サリルマブ群の効果を検定した。ブリッジング成立の条件は、Week 24 の ACR20 改善率についてサリルマブ両用量群のプラセボ群に対する優越性が共に検証されたときとした。Hochberg の手順に従い、両用量群において p 値が 0.05 未満の場合、またはいずれかの用量群で p 値が 0.025 未満の場合は他の用量群の p 値に関わらず統計学的に有意であるとした。Week 24 の ACR20 において、サリルマブ群の少なくとも一方の用量でプラセボ群に対し統計学的に優越性が示された場合に目的が達成されたと考えた。

Week 24 の ACR20 について、EFC14059 試験では生物学的製剤使用歴の有無及び体重（55kg 未満、55kg 以上）を考慮した両側 Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定により解析を行った。ACR20 改善状態を判断するデータが不十分である患者、救済治療を受けた患者、又は治験薬の投与が中止された患者は、効果不十分症例とみなした。

Week 24 における ACR20 改善率の感度分析として、救済治療開始時及び治験薬投与中止時の ACR20 の 改善状態を last observation carried forward（LOCF）により補完し主解析と同様の解析を行った。

ACR50, ACR70 等の二値をとる探索評価項目については、主要有効性解析と同様の解析を探索的に実施した。

HAQ-DI や DAS28-CRP 等の連続値をとる探索評価項目のベースラインからの変化量は mixed model for repeated measures（MMRM）を用いて探索的に解析した。患者内誤差について無構造共分散構造と仮定した制限付き最尤法に基づくものとした。本モデルには、投与群、割り付け因子、来院日、及び来院日と投与群の交互作用を固定効果とし、ベースラインを共変量として含めた。患者が救済治療を受けた後又は治験薬投与を中止した後の測定値は欠測とし、欠測した測定値は補完しなかった。

24 週までの HAQ-DI のベースラインからの変化量について standardized AUC により探索評価を行った。プラセボ群に対する各実薬群の比較には analysis of covariance（ANCOVA）モデルを使用した。

ACR コアセットの各スコアについては記述統計量により要約した。

LTS 13618 試験では、対照群が設定されていないため ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP 及び HAQ-DI についてすべて記述統計を用いた。

1.3.2 海外試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験及び EFC14092 試験）

海外試験である EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験及び EFC14092 試験は、ランダム化、二重盲検、並行群間、サリルマブ 150 mg q2w 又はサリルマブ 200 mg q2w の固定用量試験（EFC14092 試験はサリルマブ 200 mg q2w のみ）であった。

1.3.2.1 試験方法

試験の目的

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の目的は、RA 患者を対象として MTX 又は DMARDs 併用下でのサリルマブ投与による徴候及び症状、並びに身体機能の改善を検証することであった。EFC11072

試験パート B では、さらに、関節の構造的損傷の進行に対するサリルマブによる防止効果について評価した。

EFC14092 試験の目的は、RA 患者を対象として、疾患活動性の低下に伴う徴候及び症状について、アダリムマブ単剤療法に対するサリルマブ単剤療法の優越性を検証することであった。

試験のデザイン

EFC11072 試験（パート A 及びパート B）並びに EFC10832 試験は、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験であり、二重盲検下での治験薬投与に対して効果不十分である患者には非盲検の救済治療を提供することとした。

EFC11072 試験パート B の二重盲検投与期間として 52 週間を計画した。本期間は、関節の構造的損傷の防止効果を検討するために選定した。EFC10832 の二重盲検投与期間は 24 週間とした。本期間は、長期使用を意図した療法に関する試験において RA の徴候及び症状を評価する際の標準的な期間とされている。

EFC14092 試験は、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした二重盲検、ダブルダミー試験であった。二重盲検投与期間は 24 週間とした。

ランダム化

海外第Ⅲ相試験では、中央の音声自動応答システムを用いて患者をランダム化した。

ランダム化の際、EFC11072 試験では生物学的製剤使用歴の有無及び地域を、EFC10832 試験では地域及び過去に使用した TNF-α 阻害薬の数（1、2 以上）及び地域を、EFC14092 試験では地域を考慮した。

盲検手順

EFC11072 試験（パート A 及びパート B）並びに EFC10832 試験では、サリルマブ又はプラセボを投与した。患者、治験責任（分担）医師及び治験協力者に対し、治験薬投与を盲検化した。

盲検性を維持するために以下の方策を行った。

- 患者、治験責任医師及び治験依頼者に対し、IL-6 阻害の薬力学的マーカーである CRP 及び IL-6（EFC11072 試験のみ測定）を、スクリーニング及びベースライン値を除いて盲検化した。
- 腫脹関節数及び圧痛関節数は、盲検下の独立した評価者によって評価された。試験期間中は、この評価者は、患者のデータにアクセスできないこととした。
- EFC11072 試験パート B で得た手足の X 線画像は、独立した判読機関の 2 名以上の評価者によって判読された。個々の患者の X 線画像には、人口統計学的データ及び患者が特定されるような他のデータが表示されておらず、また、時系列ではなくランダムに評価者に提示された。

EFC14092 試験では、治験責任（分担）医師及び患者に対し、治験薬投与を盲検化した。サリルマブ及びアダリムマブともに、実薬と外観上識別不能なプラセボを提供した。治験薬は 2 種類（割り付けられた投与群の実薬、及びもう一方の投与群のプラセボ）投与した。盲検性を維持するためのその他の手順はプラセボ対照試験と同一とした。長期間にわたって効果の乏しい治療下に患者を置くことをできる限り避けるため、治験薬に対して効果不十分な患者を対象に、Week 16 以降にアダリムマブの添付文書に従い投与頻度を増やすことができることとした。

対照治療薬の選択

EFC11072 試験及び EFC10832 試験は、RA の治療において DMARDs 併用下でのサリルマブは、DMARDs 併用下でのプラセボ群に比較して有効性が高いという仮説を検証するようにデザインされた試験である。RA に対する現行の治療と同様、長期間にわたって効果の乏しい治療下に患者を置くことをできる限り避けるため、治験薬に対して効果不十分な患者を対象に、実薬（サリルマブ 200 mg q2w）による救済治療を EFC11072 試験パート B では Week 16 以降に、EFC10832 試験では Week 12 以降に可能とした。EFC10832 試験の試験デザインは、ACR／EULAR RA 分類基準 2010 年（2010 ACR/EULAR ガイドライン 2010(30)）の公表後に設定されたため、当該試験では救済治療は Week 12 以降に可能とした。

なお、EFC11072 試験パート B で救済治療を受けた患者は当該試験を継続し、EFC10832 試験で救済治療を受けた患者は LTS11210 試験に移行した。

EFC14092 試験は、RA 患者に対する単剤療法として広く使用され、確立されている既承認薬と比較した場合のサリルマブの治療効果を明らかにするため、対照薬としてアダリムマブ（40 mg q2w）を選択した。

患者集団

第Ⅲ相試験の主要な選択基準及び除外基準を表 3 に示す。

EFC11072 試験、EFC10832 試験及び EFC14092 試験は、ACR/EULAR 診断基準に従って診断された RA 患者を対象として実施した。試験計画の開始時期の違いより、EFC11072 試験では 1987 年版の ACR 基準(32)に従い、EFC10832 試験及び EFC14092 試験では 2010 年版の ACR/EULAR の基準(30)に従って診断された RA 患者を対象とした。EFC11072 試験パート B にてランダム化した患者のうち 2010 年の基準に適合しなかった患者は 3 名のみであったことから、EFC11072 試験と EFC10832 試験の患者集団は類似していた（3.1.2.2.2項）。

EFC11072 試験と EFC10832 試験とも、関節数及び急性期反応物質の程度に基づき中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。急性期反応物質として CRP が選択されたため、急性期反応物質の測定を標準化するために中央検査機関を採用した。EFC11072 試験パート B では、関節障害の X 線学的進行リスクのある患者を特定するために、ベースライン時の X 線画像でびらんがみられるか、又は血清学的検査で RF が陽性又は抗 CCP 抗体が陽性である患者を登録した。

EFC11072 試験は MTX に効果不十分な患者を対象として実施した。患者は、過去に RA に対する生物学的製剤による治療歴があることを適格とするが、生物学的製剤に対して効果不十分であった患者は不適格とした。EFC10832 試験は、1 剤以上の TNF-α 阻害薬に対して効果不十分か不耐であった患者を対象に実施した。EFC14092 試験は、MTX の継続投与が不耐若しくは不適切、又はランダム化前に 12 週間以上にわたって一定用量の MTX（10 mg/週～25 mg/週［アジア地域の患者は 6 mg/週～25 mg/週］）を投与され、効果不十分であることを適格とした。

海外第Ⅲ相試験では、併用薬 MTX の許容される最大用量は 25 mg/週とした。本用量は、RA 治療のための海外での標準的治療と一致している。

表 3 - 海外第Ⅲ相試験での主要な選択基準及び除外基準

	EFC11072 試験パート B	**EFC10832 試験**	**EFC14092 試験**
主な選択基準			
診断基準	ACR 分類基準（1987 年）	ACR/EULAR RA 分類基準（2010 年）	ACR/EULAR RA 分類基準（2010 年）
RA 罹病期間	≥3 カ月	≥6 カ月	≥3 カ月
圧痛関節数	≥8/68	≥8/68	≥8/68
腫脹関節数	≥6/66	≥6/66	≥6/66
CRP (mg/L)	>6 *a*	≥8	≥8（又は ESR ≥28 mm/hr）
ベースラインの DMARDs 治療	ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX で継続治療されている患者	ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX、レフルノミド、サラゾスルファピリジン、又はヒドロキシクロロキン *b* 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX で継続治療されている患者	ランダム化前に 12 週間以上にわたって一定量の MTX（10 mg/週～25 mg/週［アジア地域の患者は 6 mg/週～25 mg/週］）を投与されている患者
関節破壊の進行リスク	骨びらん（X 線画像）、RF が陽性、又は抗 CCP 抗体が陽性	なし	なし
生物学的製剤による前治療	可能	TNF-α 阻害薬に不耐又は効果不十分（少なくとも 3 カ月の治療）	なし
主な除外基準			
経口 DMARDs	MTX 以外の DMARDs：スクリーニング前の 4 週間以内	トファシチニブ又は他の JAK 阻害剤の投与	DMARDs/免疫抑制薬をランダム化前の 2～12 週間以内（DMARDs/免疫抑制薬の種類による）に投与され、現在も投与中の患者 トファシチニブ又は他の JAK 阻害剤の投与

	EFC11072 試験パート B	**EFC10832 試験**	**EFC14092 試験**
生物学的製剤	TNF-α 阻害薬又は他の DMARDs に効果不十分 DMARDs：ランダム化前 3 カ月以内	エタネルセプト又は anakinra：ランダム化前 28 日以内 インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴール、又はアバタセプト：ランダム化前 42 日以内 DMARDs：スクリーニング前 12 週間 リツキシマブ又は他の細胞枯渇薬：ランダム化前直近の 6 ヵ月又は総リンパ球数及び CD19 陽性リンパ球数の正常化に要する期間のいずれか長い期間 抗 IL-6 又は抗 IL-6R の投与	DMARDs（抗 IL-6、抗 IL-6R を含む）の投与
コルチコステロイド	スクリーニング来院前の 4 週間以内にコルチコステロイドを非経口投与又は関節内投与された患者 ランダム化前の 4 週間以内にプレドニゾン若しくは同等の薬剤を 10 mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又は用量を変更した患者	ランダム化前の 4 週間以内にコルチコステロイドを非経口投与又は関節内投与された患者 ランダム化前の 4 週間以内にプレドニゾン若しくは同等の薬剤を 10 mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又は用量を変更した患者	スクリーニング来院前の 4 週間以内にコルチコステロイドを非経口投与又は関節内投与された患者 ランダム化前の 4 週間以内にプレドニゾン若しくは同等の薬剤を 10 mg/日を上回る用量で経口投与された患者、又は用量を変更した患者

ACR/EULAR=American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism; CCP=cyclic citrullinated peptide; CRP=C-reactive protein; DMARDs=disease modifying anti-rheumatic drugs; JAK=Janus kinase inhibitor; MTX=methotrexate; RA=rheumatoid arthritis; RF=rheumatoid factor; TNF=tumor necrosis factor

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B [section 8.3], EFC10832 [section 8.3], and EFC14092 [Section 8.3].

[a] Study protocol was amended to reduce CRP from > 10 to > 6.

[b] Except for simultaneous combination use of LEF and MTX.

1.3.2.2 有効性評価及びパラメータ

主な有効性評価項目の定義

海外プラセボ対照第 III 相試験での有効性評価項目を表 4 に示す。

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験では、長期治療中の RA の徴候及び症状の改善を検討すること及び MTX-IR 患者及び TNF-IR 患者を対象として同時点における主要評価項目に関するデータを提示することを目的として、ACR20 改善率による主要評価を Week 24 に実施した。より厳格な基準である ACR50 及び ACR70 についても Week 24 で評価した。また、Week 12 の ACR20/50/70 データも補足データとして提示し、EFC11072 試験パート B では Week 52 のデータも提示した。

HAQ-DI を用いたベースラインからの変化量による主要評価は、EFC11072 試験パート B では Week 16 に、EFC10832 試験では Week 12 に実施した。これらの評価時点は、救済治療を可能とした時点であり、救済治療によるバイアスを回避すること及び欠測データの量を最小化するため設定した。

EFC11072 試験パート B では、さらに主要評価として modified total Sharp score（mTSS）のベースラインからの変化量による評価を Week 52 に実施した。LTS11210 試験へ移行した患者では、さらに Week 100 での評価を行った。

36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）については、Week 24 に評価した。EFC10832 試験の Week 12 及び EFC11072 試験パート B の Week 52 のデータも提示した。

実薬対照第 III 相試験である EFC14092 試験の主要有効性評価項目は、Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量とした。

副次評価項目は、第 III 相開発プログラムの他の主要な有効性試験で選択した評価項目（DAS28-ESR が 2.6 未満［寛解］であった患者の割合、ACR20/50/70 改善率、並びに HAQ-DI、SF-36 及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy［FACIT、倦怠感スケール］についての Week 24 でのベースラインからの変化量）と同じとした。

徴候及び症状、身体機能、並びに X 線学的進行を評価するために用いた評価項目は、バリデートされており、RA でのこれらの病態を示す指標として広く受け入れられている(30, 32, 33, 34)。SF-36 は、身体的及び精神的な健康状態を測定するための質問票として広く使用されていること及び RA を対象として検証済みであることから、患者報告の QOL を測定するために使用した(36)。

表 4 -プラセボ対照試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目

Endpoints	EFC11072 Part B	EFC10832
ACR20	Week 24	Week 24
HAQ-DI	Week 16	Week 12
mTSS	Week 52	NA
Major clinical response	Over 52 weeks	NA

ACR=American College of Rheumatology; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; NA=not applicable (endpoints not assessed in EFC10832); mTSS=modified total Sharp score
Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B [section 10.1 and 10.2], and EFC10832 [section 10.1]

症例数の考察

EFC11072 試験パート B の検出力は、X 線学的評価項目である mTSS のベースラインからの変化量に基づいて決定した。プラセボ群及び実薬群の Week 52 における平均変化量をそれぞれ 1.10 及び 0.35、標準偏差（SD）を 2.6、データの欠測率を 15%と仮定し、実薬 2 用量の多重性を調整するため有意水準を 0.025 としたとき、検出力 90%を保証するのに必要な例数は 1 群あたり 372 例であった。この症例数により、ACR20 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量を指標とする評価項目について 98%以上の検出力が見込まれた。

EFC10832 試験の検出力は、HAQ-DI についての Week 24 でのベースラインからの変化量に基づいて決定した。1）プラセボ群及びサリルマブ群の平均変化量をそれぞれ−0.05 及び−0.35、2）SD は両群共通で 0.79、3）両側 α＝0.025 における 2 群の平均の差の t 検定（実薬 2 用量群について多重検定を考慮）を仮定した場合、ベースラインからの変化量における群間差−0.30 を検出力 90%で検出するために必要な症例数は 1 群あたり 174 例となった。主要評価項目である Week 24 の ACR20 については、この症例数により 99%の検出力が見込まれた。

EFC14092 試験の検出力は、Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量に基づいて決定した。DAS28-ESR のベースラインからの変化量における臨床的に意味のある治療差を 0.6、SD は両群共通で 1.7、両側 α =0.05 における 2 群の平均の t 検定を仮定した場合、90%の検出力を得るために必要な症例数は 1 群あたり 170 名であった。

1.3.2.3 データ解析の考察

有効性解析対象集団

海外第Ⅲ相試験の主要解析は intent-to-treat（ITT）集団を対象として実施し、本解析対象集団には全ランダム化集団が含まれた。ランダム化時に割り付けた治験薬群に従って解析した。なお、ランダム化されずに治験薬投与を受けた患者はなかった。

EFC11072 試験パート B での主要解析は、第 III 相用量選択後にランダム化したコホートであるコホート 2 を対象として実施した。コホート 1 の患者を含めた感度分析を実施したが、本分析は、本試験の総括報告書[Module5.3.5.1-3: EFC11072-PartB]に示している。

なお、この臨床的有効性の概要では、「EFC11072 試験パート B」は EFC11072 試験パート B のコホート 2 を指すものとする。

主要有効性解析

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の主要有効性解析は、プラセボ群に対する各サリルマブ用量群の効果を検定した。第 1 種の過誤確率を 0.05 にコントロールするため、各投与群について $\alpha = 0.025$ で検定し、複数の評価項目に対して階層的検定手順を使用した。

ACR20 について、EFC11072 試験では生物学的製剤による治療歴の有無及び地域、EFC10832 試験では地域及び過去に使用した TNF-α 阻害薬の数（1、2 以上）をそれぞれ考慮した両側 CMH 検定により解析を行った。ACR20 改善状態を判断するデータが不十分である患者、救済治療を受けた患者、又は治験薬の投与が中止された患者は、効果不十分症例とみなした。

HAQ-DI のベースラインからの変化量は MMRM を用いて解析した。この解析では、被験者内誤差について無構造共分散構造と仮定した制限付き最尤法に基づくものとした。本モデルには、投与群、割り付け因子、来院日、及び来院日と投与群の交互作用を固定効果とし、ベースラインを共変量として含めた。主要解析の時点については、この時点までの中止又は救済治療を受ける患者の割合が最小限となるように選択した。患者が救済治療を受けた後又は治験薬投与を中止した後の測定値は本モデルには含めなかった。欠測した HAQ-DI 測定値は補完しなかった。

Van der Heijde mTSS のベースラインからの変化量は、rank ANCOVA（両側）を用いて解析し、ベースライン、生物学的製剤による治療歴の有無、及び地域について調整した。欠測した mTSS 又は救済治療施行後の mTSS を補完するために、線形補完法を使用した。なお、mTSS については EFC11072 試験パート B のみで評価した。

主要な副次評価項目である著明な臨床的反応は、生物学的製剤による治療歴の有無及び地域の層を考慮した両側の CMH 検定を用いて解析した。なお、著明な臨床的反応については EFC11072 試験パート B のみで評価した。

EFC14092 試験は、DAS28-ESR のベースラインからの変化量は MMRM を用いて解析した。この解析では、被験者内誤差について無構造共分散構造を仮定した制限付き最尤法に基づくものとした。本モデルには、投与群、来院日、来院日と投与群の交互作用、及び地域を固定効果とし、ベースラインの DAS28-ESR を連続量の共変量として含めた。患者がアダリムマブ（又はアダリムマブと外観上識別不能なプラセボ）を増量した後に収集したデータは主要解析に含めたが、投与を中止した後に収集したデータは主要解析には含めなかった。

主要有効性評価項目についての追加解析

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験では、主要有効性評価項目について、欠測データを補完する種々の方法を用いた追加解析を実施した。

ACR20 改善率の追加解析には、欠測、救済治療後及び中止後の ACR20 の 改善状態を補完するために LOCF を使用した。プラセボ群に対する各実薬群の効果の検定には、生物学的製剤による治療歴の有無及び地域（EFC11072 試験）又は過去に使用した TNF-α 阻害薬の数（1 と 2 以上）及び地域（EFC10832 試験）を考慮した両側 CMH 検定を使用した。

HAQ-DI のベースラインからの変化量についての追加解析では、LOCF 法を使用して、欠測した HAQ-DI 測定値、救済治療後及び中止後の HAQ-DI 測定値を補完した。プラセボ群に対する各実薬群の効果の検定には ANCOVA モデルを使用した。

mTSS のベースラインからの変化量についての追加解析には、平均ランクの補完、LOCF、救済治療後及び中止後の mTSS を欠測とみなす as-observed case、observed case、並びに救済治療後及び中止後の mTSS を使用する直線外挿法からなる 5 つの方法を使用した。すべての解析で生物学的製剤の使用の有無及び地域を考慮した ANCOVA モデルを使用した。

EFC14092 試験は、2 つの感度分析を実施した。1 つ目の分析では、投与中止後の評価を含む全データを対象とした。2 つ目の分析では、投与中止後又はアダリムマブ（又はアダリムマブと外観上識別不能なプラセボ）増量後の全データを欠測値として扱い、多重補完法により解析した。

多重性の考慮

海外第Ⅲ相試験の各試験において、全体の $\alpha = 0.05$ として、階層的検定手順を用い多重性の調整を行った。各試験で主要評価項目が異なるため、使用された階層は各試験で異なる。

長期有効性の解析

長期有効性を、第 III 相プラセボ対照試験である EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験に参加した患者で、非盲検の継続試験である LTS11210 に移行した患者を対象として評価した。縦断的評価のためデータを併合し、ランダム化から患者が治験薬投与を中止するまで又は LTS11210 のカットオフ日までの有効性を示した。なお、これらの患者についてはいずれも、移行前の盲検試験期間中に投与された治験薬にかかわらず、LTS11210 では非盲検のサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。移行前の試験では治験薬の減量は不可としたが、LTS11210 では、特定の臨床検査値異常が認められた場合には 150 mg q2w への減量が可能であることとした。LTS11210 試験デザインは2.2.3項に詳述している。

患者集団及びデザイン上の違い（X 線学的評価項目は EFC11072 試験パート B のみ）から EFC11072 試験パート B のデータと EFC10832 試験のデータは併合しなかったため、各試験から移行した LTS11210 の患者データは、本文書では以下のように示すこととする。

- EFC11072 試験及び LTS11210 試験の併合には、EFC11072 試験パート B から継続試験に移行した全ランダム化患者を含む
- EFC10832 試験及び LTS11210 試験の併合には、EFC10832 試験から継続試験に移行した全ランダム化患者を含む

LTS11210 試験では、第 III 相プラセボ対照試験と同一の有効性評価を行った。このため、EFC11072 試験から移行した患者については X 線学的進行の評価を継続した。LTS11210 試験に継続して参加したこれらの患者については、EFC11072 試験パート B のベースライン及び Week 52 の X 線画像を、上述のように、EFC11072 試験で使用した手順と同じ手順で再判読した。

用量効果解析

両第 III 相試験では、サリルマブの 2 用量群とプラセボ群間の有効性の差を示す検出力が備わっていたが、サリルマブの 2 用量群間の差を示す検出力はなかった。しかし 150 mg q2w と 200 mg q2w の有効性の潜在的な差を検討するため、各試験について、上述の手法を使用して探索的に 統計学的な比較を行った。この解析から、ACR コアセット、HAQ-DI、DAS28-CRP 、CDAI 及び mTSS のベースラインからの変化量についての治療効果の差及び95%信頼区間（CI）を得た。ACR反応の評価項目、HAQ-DI、DAS28-CRP 、及び CDAI のベースラインからの変化量について記述統計を用いて、減量（200 mg q2w から 150 mg q2w）及び増量（150 mg q2w から 200 mg q2w）の効果を評価した。

以上の解析は、EFC11072 試験パート B の盲検解除後かつ EFC10832 試験の盲検解除前の時期に規定し、臨床的有効性の概要(SCE)の解析計画書に記述した。結果は4項に示す。

2　個々の試験結果の要約

本項では、RA を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の概略について説明する。

全臨床試験の表形式の一覧を臨床試験一覧表[Module 5.2]に示し、治験総括報告書を Module 5.3.5 に提示する。

2.1　国内試験

2.1.1　EFC14059 試験

EFC14059 試験は、MTX が効果不十分な中等度から重度の日本人活動性 RA 患者に MTX 併用下でサリルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討する、ランダム化、多施設共同、並行群間、24 週間のプラセボ対照二重盲検期間を含む 52 週間試験である。

本試験はブリッジング試験であり、ブリッジングの成立条件は、Week 24 の ACR20 改善率について、プラセボに対するサリルマブ 2 用量群の優越性が共に検証されることであった。

効果不十分の定義は、12 週間以上にわたって MTX による治療を施行した後のスクリーニング時に、圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上、及び CRP が 6 mg/L 以上であることとした。ベースラインと比較したときの腫脹関節数又は圧痛関節数の改善が 2 回連続した来院で 20%未満であった患者又は治験責任医師の判断に基づき十分な効果が得られなかった患者は、Week 16 以降であれば、いつでもサリルマブ 200 mg q2w による救済治療を受けることができた。救済治療を受けた患者についても治験実施計画書によって規定された評価を継続した。

生物学的製剤による治療歴の有無及び体重（55kg 未満、55kg 以上）を層別因子とし、下記に示す用法・用量でサリルマブ及びプラセボの皮下投与を受けるいずれかの群に患者を動的割り付けした（2:2:1:1 の比率）。また、すべての群の患者に基礎治療として MTX を投与した。

- サリルマブ 150 mg q2w 皮下投与
- サリルマブ 200 mg q2w 皮下投与
- プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 150 mg q2w 皮下投与に切替え
- プラセボ q2w 皮下投与、Week 24 にサリルマブ 200 mg q2w 皮下投与に切替え

主要有効性評価項目は、Week 24 での ACR20 改善率とした。主な探索的評価は、ACR50/70、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、HAQ-DI の指標を用い評価を行った。

患者計 243 名をランダムに割り付け（サリルマブ 150 mg q2w 群に 81 名、サリルマブ 200 mg q2w 群に 80 名、及びプラセボ群に 82 名）、このうちプラセボ群の 1 名を除き 242 名に治験薬を投与した。二重盲検期間における平均投与期間は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 157.7 日、200 mg q2w 群で 149.4

日、プラセボ群で 130.0 日であり、非盲検の救済治療に切り替えた患者の割合はプラセボ群の方が高かった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の分布について、投与群間で偏りはみられなかった。患者の平均年齢は 54.9 歳で、患者の多くが女性（77.8%）であり、平均体重は 56.62 kg であった。RA の平均罹病期間は 7.84 年であり、生物学的製剤の治療歴がある患者は 30.0%、RF 陽性は 73.6%、抗 CCP 抗体陽性は 86.8%であった。DAS28-CRP の平均値は 5.49 であった。

主要評価項目である ACR20 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善について、MTX 併用下でのサリルマブ 2 用量群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、ブリッジングの成立要件を満たした。また、計画した感度分析では、主要評価項目の解析結果と整合していたことから、主要評価項目の結果の頑健性が示された。

以下の主な探索的評価項目についても同様にプラセボに対する有効性が示された（表 5 ）。但し、SDAI 寛解、CDAI 寛解については、200 mg q2w 群のみプラセボ群に対する有効性が示された。

- ACR50/70 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善
- DAS28-CRP、SDAI、CDAI を指標とする Week 24 での RA の疾患活動性の低下
- HAQ-DI についての Week 16 でのベースラインからの変化量を指標とする身体機能の改善

Week 52 での探索的有効性評価項目についても、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群で同程度であり、Week 24 での結果と概ね同様であった。Week 24 でプラセボからサリルマブ 150 mg q2w 又はサリルマブ 200 mg q2w に切り替えた患者においては、Week 24 から Week 52 までに各評価項目で改善が見られ、その程度は各投与群間で概ね同程度であった。

詳細な結果は、治験総括報告書に示す（24 週時解析[Module 5.3.5.1-1]、最終解析[Module 5.3.5.1-1a]）。

表 5 - 主要評価項目及び主な探索的評価項目の結果の要約 - mITT 集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)**
Primary Endpoint			
ACR20 responders at Week 24	12 (14.8%)	55 (67.9%)	46 (57.5%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	12.185 (5.583 , 26.594)	7.227 (3.446 , 15.158)
P-value vs placebo[b]	-	< 0.0001	< 0.0001
Exploratory Endpoints			
ACR50 responders at Week 24	8 (9.9%)	35 (43.2%)	31 (38.8%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	6.979 (2.950 , 16.507)	5.497 (2.364 , 12.780)
P-value vs placebo[b]	-	< 0.0001	< 0.0001
ACR70 responders at Week 24	3 (3.7%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	5.732 (1.600 , 20.529)	4.816 (1.295 , 17.914)
P-value vs placebo[b]	-	0.0033	0.0120
Change from baseline in DAS28-CRP at Week 24			
Change Mean (SD)	-1.53 (1.22)	-2.83 (1.04)	-2.79 (1.05)
LS mean (SE)[c]	-0.85 (0.160)	-2.67 (0.131)	-2.56 (0.135)
LS mean diff, 95% CI [c]	-	-1.820 (-2.226 , -1.414)	-1.717 (-2.127 , -1.307)
P-value vs placebo[c]	-	< 0.0001	< 0.0001
DAS28-CRP remission at Week 24	6 (7.4%)	29 (35.8%)	32 (40.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	7.002 (2.699, 18.161)	8.052 (3.175 , 20.419)
P-value vs placebo[b]	-	< 0.0001	< 0.0001
SDAI (<= 3.3) remission at Week 24	1 (1.2%)	5 (6.2%)	10 (12.5%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	5.083 (0.576, 44.871)	12.167 (1.479 , 100.074)
P-value vs placebo[b]	-	0.1104	0.0043
CDAI (<= 2.8) remission at Week 24	1 (1.2%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	5.083 (0.576, 44.871)	9.077 (1.106 , 74.506)
P-value vs placebo[b]	-	0.1104	0.0147

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Change from baseline in HAQ-DI at Week 16			
Change Mean (SD)	-0.18 (0.35)	-0.44 (0.47)	-0.47 (0.51)
LS mean (SE) [c]	-0.14 (0.050)	-0.43 (0.050)	-0.46 (0.051)
LS mean diff, 95% CI[c]	-	-0.291 (-0.429 , -0.152)	-0.320 (-0.460 , -0.180)
P-value vs placebo[c]	-	< 0.0001	< 0.0001

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

[a] Mantel-Haenszel estimate

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

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

Sources:

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr70_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr70_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:18)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_das28_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_das28_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:16)

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_sdai_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sdai_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_cdai_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_cdai_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

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

2.1.2 LTS13618 試験

LTS13618 試験は、中等度から重度の日本人活動性 RA 患者を対象として、MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、又はサリルマブの単剤療法を行ったときの安全性及び有効性を検討する、ランダム化、多施設共同、二重盲検、52 週間試験である。

併用療法層では、MTX 以外の DMARDs の単剤療法又は併用療法の効果が不十分であった患者を、単剤療法層では、MTX に不耐、MTX 治療が不適切、あるいは MTX の効果が不十分であった患者（他の DMARDs や JAK 阻害薬の投与の有無にかかわらず）を対象とした。

MTX 又は MTX 以外の DMARDs で効果不十分の定義は、12 週間以上にわたって MTX 又は MTX 以外の DMARDs による治療を施行した後のスクリーニング時に、圧痛関節数が 68 関節中 4 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 4 関節以上、及び CRP が 4 mg/mL 以上又は ESR が 28 mm/hr 以上であることとした。

体重（55kg 未満、55kg 以上）を層別因子とし、単剤療法及び併用療法それぞれにおいてランダムに割り付けた（1:1 の比率）。

単剤療法層

- サリルマブ 150 mg q2w 皮下投与
- サリルマブ 200 mg q2w 皮下投与

併用療法層

- サリルマブ 150 mg q2w 皮下投与+DMARDs（MTX を除く）
- サリルマブ 200 mg q2w 皮下投与+DMARDs（MTX を除く）

主な有効性の評価項目として ACR20/50/70、DAS28-CRP、HAQ-DI の指標を用い、記述統計により評価した。

患者計 91 名をランダムに割り付け（単剤療法層：サリルマブ 150 mg q2w 群 30 名、200 mg q2w 群 31 名、DMARDs 併用療法層：サリルマブ 150 mg q2w 群 15 名、200 mg q2w 群 15 名）、全例に治験薬を投与した。二重盲検投与の平均期間は、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群 160.2 日、200 mg q2w 群 163.9 日、DMARDs 併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群 161.9 日、200 mg q2w 群 163.9 日であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の分布について、投与群間で偏りはみられなかった。単剤療法層及び併用療法層での患者の平均年齢はそれぞれ 53.5 歳及び 59.8 歳で、患者の多くが女性（80%以上）であり、平均体重は 55.37 kg 及び 50.48 kg であった。RA の平均罹病期間は 8.06 年及び 6.66 年であり、RF 陽性は 72.1%及び 66.7%、抗 CCP 抗体陽性は 90.2%及び 90.0%であった。DAS28-CRP の平均値は 5.06 及び 4.80 であった。

単剤療法層及び DMARDs 併用療法層のサリルマブ 2 用量のいずれの群でも、以下の評価項目についてベースラインからの改善が認められた（表 6 ）。

- ACR20 を指標とした RA の徴候及び症状の改善
- ACR50/70 を指標とした RA の徴候及び症状の改善
- DAS28-CRP を指標とした RA の疾患活動性の低下
- HAQ-DI を指標とした RA の身体機能の改善

また、Week 24 以降も治験薬投与期間（Week 52 まで）を通して、単剤療法層及び DMARDs 併用療法層のいずれの群においても効果の持続が見られた。

詳細な結果は、治験総括報告書に示す（24 週時解析[Module 5.3.5.2-1]、最終解析[Module 5.3.5.2-1a]）。

表 6 - 主な評価項目の結果要約 - mITT 集団（LTS13618 試験）

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

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

2.2 海外試験

2.2.1 第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験

2.2.1.1 EFC11072 試験

EFC11072 試験は、第 II 相の用量設定試験をパート A とし、第 III 相試験をパート B とした、2 パートで構成した第 II/III 相試験であった。パート B では患者を 2 つのコホートに登録し、コホート 1 の患者は第 III 相試験の用量選択前にランダム化し、コホート 2 の患者は用量選択後にランダム化した。有効性解析にはコホート 2 を主要解析対象集団とみなしたため、本 Module では EFC11072 試験パート B はコホート 2 の患者のみを示している。

2.2.1.1.1 EFC11072 試験パート A：第 II 相用量設定試験

EFC11072 試験パート A は、MTX が効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 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、ランダム化、多施設共同、国際共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の 12 週間投与試験である。ランダム化の際、生物学的製剤による治療歴（有無）及び地域を考慮した。

患者は、プラセボ群、サリルマブの 100 mg、150 mg、200 mg の隔週 1 回投与（q2w）群、又は 100 mg、150 mg の週 1 回投与（qw）群のいずれかにランダムに割り付けられた。

主要評価項目は Week 12 に ACR20 改善を達成した患者割合とし、ランダム化したすべての患者からなる ITT 集団を対象として評価した。ACR20 における欠測データの主要な取り扱いとして、効果が不十分であったために治験薬投与を中止した患者は効果不十分症例とみなし、それ以外の理由で中止した患者又は救済治療を受けた患者の反応状態は、中止又は救済治療開始直前の値で補完した。また、他の補完法を用い感度分析を実施した。サリルマブ 5 用量群をプラセボ群と比較する際の多重性は Hommel の方法を用い調整した。第 III 相の用量は、ACR20 改善率の解析結果のみでなくデータ全体に基づいて選択した。

患者計 306 名を、プラセボ群（52 名）又はサリルマブ 100 mg q2w 群（51 名）、150 mg q2w 群（51 名）、100 mg qw 群（50 名）、200 mg q2w 群（52 名）又は 150 mg qw 群（50 名）にランダム化した。サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化された 1 名は、未投与であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、全ての投与群間で偏りはみられなかった。患者の大部分は女性（79.4%）及び白人（93.8%）で、年齢の中央値は 54.0 歳、体重の中央値は 74.1 kg であった。RA の平均罹病期間は 7.81 年であり、生物学的製剤による治療歴がある患者は 24.5%、RF 陽性は 79.7%、及び抗 CCP 抗体陽性は 82.0%であった。DAS28-CRP の平均値は 6.11 であった。

ACR20 改善率の最高値はサリルマブ 150 mg qw 投与群でみられ、プラセボ群に対して統計学的に有意であった（Hommel の方法による調整 p 値=0.0203）。他の用法・用量のサリルマブ群では、Hommel の方法による調整では統計学的に有意な ACR20 改善率は示されなかったが、治療効果の傾向及び名目上の統計学的有意性がサリルマブ 150 mg q2w、150 mg qw、及び 200 mg q2w 群で見られた（表 7）。

サリルマブ 100 mg q2w の用法・用量は、主要評価項目についてプラセボ群に対し統計学的な差は示されず、無効用量と判断した。他の評価項目に関しては、150 mg qw 群が、これより低用量の他の検討用量と比較して高い効果を示すことはなかった。ACR50 改善率が最も高かったのは 100 mg qw 群（未調整 p=0.0062）及び 200 mg q2w 群（未調整 p=0.0038）であった。Week 12 の ACR70 改善率も 200 mg q2w 群で最も高く、プラセボ群と比較したときの名目上の p 値は 0.0078 であった。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.1-2: EFC11072-Part A]）。

表 7 - Week 12 で ACR20/50/70 改善を達成した患者割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート A）

	Placebo + MTX (N=52)	Sarilumab 100 mg q2w + MTX (N=51)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=51)	Sarilumab 100 mg qw + MTX (N=50)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=52)	Sarilumab 150 mg qw + MTX (N=50)
ACR20	46.2%	49.0%	68.6%	62.0%	65.4%	72.0%
Nominal p-values[a]		p=0.7119	p=0.0228	p=0.1155	p=0.0426	p=0.0041
Hommel p-values[b]		0.7119	0.0851	0.2311	0.1277	0.0203
ACR50	15.4%	21.6%	35.3%	40.0%	40.4%	30.0%
Nominal p-values[a]		p=0.4002	p=0.0163	p=0.0062	p=0.0038	p=0.0734
ACR70	1.9%	5.9%	11.8%	16.0%	17.3%	16.0%
Nominal p-values[a]		p=0.3046	p=0.0574	p=0.0128	p=0.0078	p=0.0144

ACR=American College of Rheumatology; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; MTX=methotrexate
Source: CSR EFC11072 Part A (Section 10.1 [Table 19] and Section 10.1.1.4 [Tables 21 and 23])
a Nominal p-values versus placebo based on CMH test stratified by prior biologic use and region.
b Hommel adjusted p-values

2.2.1.1.2 EFC11072 試験パート B

EFC11072 試験パート B は、MTX が効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者に MTX 併用下でサリルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討する、ランダム化、多施設共同、国際共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の 52 週間試験である。効果不十分の定義は、 12 週間以上にわたり MTX による治療を施行した後のスクリーニング時及びベースライン来院時に、圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上、及び CRP が 6 mg/L 超（治験実施計画書の改訂前は 10 mg/L）であることとした。また、患者は、X 線学的に骨びらんが少なくとも 1 箇所に認められること、又は抗 CCP 抗体若しくは RF が陽性であることとした。腫脹関節数又は圧痛関節数のベースラインからの改善が連続して 2 回とも 20%未満であった患者又は治験責任医師の判断に基づき十分な効果が得られなかった患者は、Week 16 以降であれば、いつでもサリルマブ 200 mg q2w 投与による救済治療を受けることができた。救済治療を受けた患者についても試験を継続し、治験実施計画書により規定された全評価を実施した。

パート A の登録が完了した後、パート B を開始した。前述したように、第 III 相用量選択前にランダム化した患者はコホート 1 とし、用量選択後にランダム化した患者はコホート 2 とした。コホート 2 では、パート A と同様に生物学的製剤による治療歴（有無）及び地域の層を考慮して、患者をプラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群又は 200 mg q2w 群にランダム化した。

主要有効性評価項目として、Week 24 での ACR20 改善率、Week 16 での HAQ-DI のベースラインからの変化量、及び Week 52 での van der Heijde mTSS のベースラインからの変化量の 3 つの評価項目を設定した。重要な副次評価項目は著明な臨床的反応を達成した患者割合とした。用量ごとに、$\alpha = 0.025$ として、複数の評価項目について階層検定手順を用い多重性の調整を行った。階層手順は、Week 24 での ACR20 改善率、Week 16 での HAQ-DI のベースラインからの変化量、Week 52 での mTSS の変化量、Week 52 での著明な臨床的反応を達成した患者の割合の順とした。

コホート 2 では患者計 1197 名をランダムに割り付け（サリルマブ 150 mg q2w 群 400 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 399 名、及びプラセボ群 398 名）、このうち 1194 名に治験薬を投与した（各群 398 名）。二重盲検投与の平均期間は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 292.3 日、200 mg q2w 群で 293.9 日、プラセボ群で 250.7 日であり、非盲検の救済治療に切り替えた患者割合はプラセボ群で高かった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で偏りはみられなかった。患者の大半は女性（81.7%）及び白人（86.4%）で、平均年齢は 50.8 歳、平均体重は 74.39 kg であった。RA の平均罹病期間は 9.03 年であり、生物学的製剤による治療歴がある患者は 27.9%、RF 陽性は 84.9%、抗 CCP 抗体陽性は 86.9%であった。DAS28-CRP の平均値 は 5.96 であった。

MTX 併用下でのサリルマブ 2 用量群において、プラセボ群と比較して、以下の 3 つの主要評価項目及び重要な副次評価項目において統計学的に有意な改善が認められた（表 8 ）。

- ACR20 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善
- HAQ-DI を指標とする Week 16 でのベースラインからの身体機能の改善
- mTSS を指標とする Week 52 でのベースラインからの関節の構造的損傷の防止
- 52 週間を通しての著明な臨床的反応

計画した全ての感度分析及び副次評価項目の解析において、主要評価項目の解析結果と一致していたことから、主要評価項目の結果の頑健性が確認された。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.1-3: EFC11072 Part B]）。

表 8 - 主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果要約 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
Co-primary endpoints			
ACR20 responders at Week 24	133 (33.4%)	232 (58.0%)	265 (66.4%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		2.773 (2.077, 3.703)	3.975 (2.957, 5.344)
p-value versus placebo[b]		<0.0001	<0.0001
Change from baseline in HAQ-DI at Week 16			
Mean change (SD)	-0.30 (0.58)	-0.54 (0.55)	-0.58 (0.63)
p-value versus placebo[c]		<0.0001	<0.0001
Change from baseline in mTSS at Week 52			
Mean change (SD)	2.78 (7.73)	0.90 (4.66)	0.25 (4.61)
p-value versus placebo[d]		<0.0001	<0.0001
Main secondary endpoint			
Major clinical response[e]			
Responders	12 (3.0%)	51 (12.8%)	59 (14.8%)
p-value versus placebo[b]		<0.0001	<0.0001

ACR = American College of Rheumatology; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; mTSS = modified total Sharp score; MMRM = mixed model for repeated measures; MTX = methotrexate; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Study EFC11072 Part B [Table 17], [Table 18], [Table 19], and [Table 23].

a Mantel-Haenszel estimate

b CMH test stratified by prior biologic use and region

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

d Rank ANCOVA model stratified by prior biologic use and region

e Major clinical response = Achieving ACR70 for at least 24 consecutive weeks during the 52-week period.

2.2.1.2 EFC10832 試験

EFC10832 試験は、TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった中等度から重度の活動性 RA 患者に DMARDs 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検討する、ランダム化、多施設共同、国際共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の 24 週間試験であった。活動性 RA の定義は、12 週間以上にわたって生物学的製剤以外の DMARDs（MTX、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、又はレフルノミド）による治療を施行した後に、圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上、及び CRP が 8 mg/mL 以上であることとした。二重盲検期間での治験薬投与が効果不十分であった患者は、Week 12 以降であれば、いつでも非盲検継続試験である LTS11210 試験に移行してサリルマブ 200 mg q2w による救済治療を受けることが可能であった。

患者は 1：1：1 の比率でランダム化され、ベースライン時に患者が投与を受けていた DMARDs 併用下でプラセボ、サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与した。ランダム化には、地域及び過去に使用した TNF-α 阻害薬の数（1、2 以上）を考慮した。

有効性評価のための主要解析対象集団は ITT 集団とした。

主要有効性評価項目として、Week 24 での ACR20 改善率、及び Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量を用いた。各評価項目について、用量ごとにそれぞれ $\alpha = 0.025$ として階層的検定を実施した。階層手順は、Week 24 での ACR20 改善率、Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量の順とした。

患者計 546 名をランダム化した（サリルマブ 150 mg q2w 群 181 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 184 名、及びプラセボ群 181 名）。二重盲検投与の平均期間は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 140.9 日、200 mg q2w 群で 143.9 日、プラセボ群で 131.2 日であった。非盲検の救済治療に切り替えた患者の割合はプラセボ群で高かった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で偏りはみられなかった。患者の多くが女性（81.9%）及び白人（71.1%）で、平均年齢は 52.9 歳、平均体重は 78.22 kg であり、RA の平均罹病期間は 12.09 年であった。全ての患者に TNF-α 阻害薬による治療歴があり、多くはエタネルセプト（32.6%）、アダリムマブ（28.6%）又はインフリキシマブ（15.9%）であった。これらの患者のうち、RF 陽性の患者は 75.5%、抗 CCP 抗体陽性は 78.1%であった。DAS28-CRP の平均値は 6.20 であった。

DMARDs 併用下でのサリルマブ 2 用量群において、プラセボ群と比較して、以下の主要評価項目に統計学的に有意な改善がみられた（表 9）。

- ACR20 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善
- HAQ-DI について Week 12 でのベースラインからの変化量を指標とする身体機能の改善

計画した全ての感度分析及び副次評価項目の解析において、主要評価項目の解析結果と一致していたことから、主要評価項目の結果の頑健性が確認された。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.1-4: EFC10832]）。

表 9 - 主要評価項目の結果要約 - ITT 集団（EFC10832 試験）

	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Co-primary endpoints			
ACR20 responders at Week 24	61 (33.7%)	101 (55.8%)	112 (60.9%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		2.711 (1.730, 4.247)	3.284 (2.108, 5.115)
p-value versus placebo[b]		<0.0001	<0.0001
Change from baseline in HAQ-DI at Week 12			
Mean change (SD)	-0.29 (0.54)	-0.50 (0.64)	-0.49 (0.56)
p-value versus placebo[c]		0.0007	0.0004

ACR = American College of Rheumatology; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MMRM = mixed model for repeated measures; SD = standard deviation; TNF = tumor necrosis factor

Source: 5.3.5.1 Study EFC10832 [Table 15] and [Table 16].

a Mantel-Haenszel estimate

b CMH test stratified by number of previous anti-TNFs and region.

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

2.2.2 第Ⅲ相実薬対照試験（単剤投与）

2.2.2.1 EFC14092 試験

EFC14092 試験は、DMARDs が不耐、不適切又は効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、アダリムマブ単剤療法に対するサリルマブ単剤療法の優越性を検証する、ランダム化、多施設共同、ダブルダミー、実薬対照、24 週間の二重盲検期間を含む 52 週間試験であった。DMARDs は本試験のランダム化前に中止することとした。

主要評価項目は、Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量とした。副次評価項目については、事前に設定した階層順序に従って、Week 24 での DAS28-ESR が 2.6 未満であった患者の割合から検定した。

患者計 369 名をランダム化した（サリルマブ 200 mg q2w 群 184 名、アダリムマブ 40 mg q2w 群 185 名）。救済療法として、アダリムマブ又はアダリムマブのプラセボの投与頻度を週 1 回投与に増やした患者は、アダリムマブ群で 16 名、サリルマブ群で 8 名であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で大きな偏りはみられなかったが、サリルマブ群の患者は、アダリムマブ群より 2.7 歳若く、RA の罹病期間が長く（サリルマブ群 8.11 年、アダリムマブ群 6.56 年）、ベースラインの CRP の平均値が低かった（サリルマブ群 17.36 mg/L、アダリムマブ群 24.05 mg/L）。患者の多くが女性（83.2%）及び白人（90.8%）で、平均年齢は 52.2 歳、平均体重は 72.05 kg であり、RA の平均罹病期間は 7.33 年であった。RF 陽性の患者は 65.8%、抗 CCP 抗

体陽性は 76.0%であった。DAS28-ESR の平均値は 6.80、DAS28-CRP の平均値は 6.01 であった。すべての患者に MTX による治療歴があり、MTX に不耐が 45.5%、MTX で効果不十分が 54.2%であった。MTX の継続投与に不適格と判断された患者は 1 名のみであった。

主要評価項目である Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量について、サリルマブ 200 mg q2w のアダリムマブ 40 mg q2w に対する優越性が示された（表 10）。

2 つの感度分析、及び DAS28 の計算式に ESR ではなく CRP を用いた解析の結果が主要解析の結果と一貫していたことから、主要解析の頑健性が確認された。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.1-5: EFC14092]）。

表 10 - 主要評価項目の結果要約 - ITT 集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Primary endpoint		
DAS28-ESR at Week 24 - ITT population		
Change Mean (SD) at Week 24	-2.22 (1.36)	-3.35 (1.37)
P-value vs Adalimumab[a]		<0.0001

SD = standard deviation
DAS28-ESR =0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.70 x Ln(ESR) + 0.014 x Patient global VAS.
a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, region, visit, and treatment-by-visit interaction.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Table 15].

2.2.3 長期の非盲検継続試験

2.2.3.1 LTS11210 試験

LTS11210 試験は、サリルマブの長期安全性を検討する、非盲検、非対照、継続試験である。副次目的として長期有効性を評価した。

LTS11210 試験には、EFC11072 試験パート A 及び B、EFC10832 試験、ACT11575 試験、SFY13370 試験、及び EFC13752 試験からの患者が参加可能であった。ACT11575 試験、SFY13370 試験、及び EFC13752 試験については2.2.4項に記述する。

第 III 相用量選択の前に本試験に登録した患者は、EFC11072 試験パート A で検討した最高用量であるサリルマブ 150 mg qw を投与した。第 III 相試験の用量選択後、新たに組み入れられた患者には 200 mg q2w を投与し、150 mg qw を受けていた患者はできる限り早く 200 mg q2w に切り替えた。また、サリルマブの 200 mg q2w の用量は、治験実施計画書に記述された特定の検査値異常が認められた場合、又は治験責任医師の臨床的判断により、150 mg q2w への減量が可能であり、移行前の試験で既に減量した患者は、その用量を継続した。

患者は、移行前の基礎治療である、生物学的製剤以外の DMARDs を継続投与した。しかし、この DMARDs の投与については、安全性又は忍容性の理由により、減量、一時的又は完全な中止、又は生物学的製剤以外の使用可能な他の DMARDs（MTX、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、又はレフルノミド）の 1 剤への切り替えが、いつでも可能であった。

効果の持続については、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験から LTS11210 試験に継続移行した患者の有効性データより、記述統計的な解析によって評価した。この主要解析では、移行前の試験での主要評価項目である ACR20 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量について、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験からの患者を対象として評価した。EFC11072 試験パート B から移行した患者でのみ、mTSS のベースラインからの変化量も評価した。解析は、治験実施計画書及び統計解析計画の規定に従って実施した。解析方法についての要約を1.3.2.3項に示す。

EFC11072 試験パート B の 901 名及び EFC10832 試験の 456 名を含む計 1914 名が LTS11210 試験に参加した。その他の試験からの患者の参加に関する詳細は [Module 5.3.5.2-2: LTS11210]に示した。

EFC11072 試験から移行した患者の内訳（安全性解析対象集団）は、プラセボ群 241 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 316 名又は 200 mg q2w 群 529 名であった。サリルマブ 200 mg q2w 群の 529 名には、本試験に移行する前に当該試験の途中でサリルマブ 200 mg による救済治療を受けた患者が含まれている。

EFC10832 試験から移行した患者の内訳（安全性解析対象集団）は、プラセボ 156 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 145 名又は 200 mg q2w 群 153 名であった。なお、救済治療が必要となった患者は、EFC10832 試験を継続するのではなく、LTS11210 試験に移行した。

本申請における海外データのカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点において、サリルマブの投与及び DMARDs による基礎治療を受けていた患者の平均治験薬投与期間は 572 日（48 週間：1295 名、96 週間：712 名、及び 144 週間以上：224 名）であった。

本試験の中間解析結果を5項に記述した。解析結果から、MTX 又は TNF-α 阻害薬に効果不十分であった患者において、DMARDs 併用下でサリルマブ投与による臨床上の効果が持続することが示された。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.2-2: LTS11210]）。

2.2.4 その他の試験

Module 2.7.4 に記述した安全性データベースに含まれる SFY13370 試験、EFC13752 試験、MSC12665 試験、EFC11574 試験、及び ACT11575 試験の結果について記載する。

2.2.4.1 SFY13370 試験

本試験は、TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐である RA 患者を対象としてサリルマブ及びトシリズマブの安全性及び忍容性を比較検討する、ランダム化、二重盲検、ダブルダミーの 24 週間試験であり、RA 患者におけるサリルマブ及びトシリズマブの安全性を同試験で評価することを主要目的とした。サリルマブは 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を皮下投与した。トシリズマブは初回投与レジメンと

して 4 mg/kg を 4 週間に 1 回静脈内投与（q4w）し、治験責任医師の判断により 8 mg/kg q4w への増量を可能とした。

患者計 202 名をランダム化し、治験薬を投与した（サリルマブ 150 mg q2w 群 49 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 51 名、及びトシリズマブ 4 mg/kg 群 102 名）。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で偏りはみられなかった。

二重盲検投与の平均期間は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 149 日、サリルマブ 200 mg q2w 群で 143 日、及びトシリズマブ群で 163 日であった。トシリズマブ群の患者の 60.8%が治験薬投与期間中に 4 mg/kg から 8 mg/kg に増量し、患者の 42.4%が Week 4 の時点で増量した。また、8 mg/kg に増量したトシリズマブ群の患者のうち、増量後に 4 名が有害事象発現のため 4 mg/kg に減量した。

本試験はサリルマブとトシリズマブの有効性を比較するためにデザインされたものではないという限界があったが、有効性は投与群間で同程度であった。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.1-6: SFY13370]）。

2.2.4.2 EFC13752 試験

本試験は、RA 患者を対象にサリルマブ単剤療法の免疫原性及び安全性を検討する非盲検、並行群間の 24 週間試験である。患者はサリルマブの 150 mg q2w 又は 200 mg q2w の投与にランダム化した。

患者計 132 名をランダム化し、治験薬を投与した（サリルマブ 150 mg q2w 群 65 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 67 名）。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で偏りはみられなかった。

非盲検投与の平均期間は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 155.4 日、サリルマブ 200 mg q2w 群で 153.8 日であった。

本試験はサリルマブの 2 つの投与レジメン間での有効性を比較するためにデザインされたものではないという限界があったが、有効性は投与群間で同程度であった。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.2-3: EFC13752]）。

2.2.4.3 MSC12665 試験

本試験は、中等度から重度の活動性 RA に罹患しており DMARDs による基礎治療を施行中である患者を対象として、サリルマブのオートインジェクター（AI）の有用性を検討する多施設共同試験である。また、本試験は 2 つのパートで構成されており、1 つ目は患者が AI 又はプレフィルドシリンジ（PFS）を使用してサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与する 4 群に振り分けられる、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間の 12 週間試験パート、2 つ目は全患者が PFS を使用してサリルマブ 150 mg q2w を投与する 12 ヵ月の継続試験パートであった。

患者計 217 名をランダム化し、治験薬を投与した（サリルマブ 150 mg q2w AI 群 56 名、サリルマブ 150 mg q2w PFS 群 53 名、サリルマブ 200 mg q2w AI 群 52 名、サリルマブ 200 mg q2w PFS 群 56 名）。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で偏りはみられなかった。

非盲検投与の平均期間は、サリルマブ 150 mg q2w AI 群で 81.0 日、サリルマブ 150 mg q2w PFS 群で 82.3 日、サリルマブ 200 mg q2w AI 群で 79.0 日、及びサリルマブ 200 mg q2w PFS 群で 82.9 日であった。

主要評価項目は、12 週間パートでの AI 製品の器具の不具合の報告件数とした。108 名に施行した 600 回の注入では不具合の報告はなく、本 AI の有用性が確認された。

本試験はサリルマブの 2 つの投与レジメン間での有効性を比較するためにデザインされたものではないという限界があったが、有効性は同一用量で同程度であった。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.2-4: MSC12665]）。

2.2.4.4　EFC11574 試験

本試験は、16 週間の非盲検導入期中にアダリムマブに対して効果不十分であった活動性 RA 患者を対象として、サリルマブとエタネルセプトの有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、24 週間試験である。導入期にアダリムマブに反応した患者は、52 週間の非盲検の継続試験に参加してサリルマブ 150 mg q2w の投与を受けることが可能であった。

本試験は、安全上の理由からではなく、進捗の遅延により会社判断で早期中止とした。そのため、有効性評価項目の解析は、治験薬を投与した患者数が少なく行わなかった。

患者計 776 名を登録し、365 名がアダリムマブの導入期を完了した。導入期を完了した患者のうち、ランダム化した患者は 43 名（12%）（サリルマブ 150 mg q2w 群 13 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 13 名、エタネルセプト 50 mg 群 17 名）であり、非盲検の継続試験に移行した患者は 322 名（88%）であった。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.4-2: EFC11574]）。

2.2.4.5　ACT11575 試験

本試験は、過去の TNF-α 阻害薬が効果不十分であった活動性 RA 患者に MTX 併用下でプラセボ及びサリルマブを皮下投与したときの有効性及び安全性を比較検討する、第 II 相、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照試験である。実薬対照としてゴリムマブ（TNF-α 阻害薬）を使用した。

患者をサリルマブ 150 mg qw 群、プラセボ群、又はゴリムマブ 50 mg q4w 群のいずれかに 2:1:2 の比でランダム化し、約 12 週間投与した。ランダム化の際には、地域及び過去に使用した TNF-α 阻害薬の数を考慮した。患者は、基礎治療として MTX の投与を継続した。

本試験は、安全上の理由からではなく、進捗の遅延により会社判断で早期中止とした。患者計 16 名をランダム化した（サリルマブ 150 mg qw 群 7 名、プラセボ群 4 名及びゴリムマブ群 5 名）。治験薬投与の平均期間は、サリルマブ群で 82.9 日、プラセボ群で 67.8 日、及びゴリムマブ群で 75.8 日であった。

ランダム化した患者が少数（16 名）であったため、サリルマブの有効性プロファイルに関して結論付けることはできなかった。

詳細な結果は、治験総括報告書に示した（[Module 5.3.5.4-1: ACT11575]）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項の各セクションでは、国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）について記述した後、海外試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験及び EFC14092 試験）について記載した。ブリッジング試験（EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B）での比較検討は、海外試験の後に記載した。また国内試験の 52 週までの成績については、5.1項に記載した。

3.1　試験対象集団

3.1.1　国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）

3.1.1.1　患者の内訳

国内試験（EFC14059 試験）

EFC14059 試験で、24 週間の投与期間を完了した患者割合はいずれの群においても同程度であった（表 11）。各群において、最も多く認められた中止理由は有害事象であった。24 週間の投与期間を完了した患者のうち、救済治療を受けた患者は 56 名であり、プラセボ群で最も多く 42 名であった。

表 11 - 患者の内訳（Week 24） - ランダム化集団（EFC14059 試験）

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

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

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

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

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618 試験の症例数が少ないことを考慮すると、24 週間の投与期間を完了した患者割合はいずれの投与群においても大きな違いは見られなかった（表 12 ）。

EFC14059試験と同様に、LTS13618試験で比較的よく見られた中止理由は有害事象であった（表 12 ）。

表 12 - 患者の内訳（Week 24） - ランダム化集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab				
	150 mg q2w Monotherapy (N=30)	**200 mg q2w Monotherapy (N=31)**	**150 mg q2w + DMARDs (N=15)**	**200 mg q2w + DMARDs (N=15)**	**All (N=91)**
Randomized and not treated	0	0	0	0	0
Randomized and treated	30 (100%)	31 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	91 (100%)
Completed the study treatment period up to week 24	28 (93.3%)	30 (96.8%)	14 (93.3%)	10 (66.7%)	82 (90.1%)
Did not complete the study treatment period up to week 24	2 (6.7%)	1 (3.2%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	9 (9.9%)
Subject's decision for treatment discontinuation	1 (3.3%)	0	0	1 (6.7%)	2 (2.2%)
Reason for treatment discontinuation					
Adverse event	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	7 (7.7%)
Lack of efficacy	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.1%)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.1%)
Status at last study contact up to week 24					
Alive	30 (100%)	31 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	91 (100%)
Dead	0	0	0	0	0

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator.
Subject's request for treatment discontinuation is a separate category and is not additive with the reasons for discontinuation.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (26APR2016 - 6:23)

3.1.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MTX 併用下でサリルマブを投与した患者（EFC14059 試験）、MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与した患者又はサリルマブの単剤療法を行った患者（LTS13618 試験）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。

3.1.1.2.1 人口統計学的特性

国内試験（EFC14059 試験）

EFC14059 試験では、おおむね人口統計学的特性に投与群間で偏りはみられなかった（表 13 ）。

患者の平均年齢は 54.9 歳で、患者の多くが女性（77.8%）であった。平均体重は 56.62kg（範囲：36.7 kg～100.0 kg）であり、60 kg 未満の患者の占める割合はいずれの投与群においても約 70%であった。ベースラインにおける 65 歳以上の患者の割合は、サリルマブ 200 mg q2w 群（27.5%）でやや高かった。

体重の影響を検討するにあたり、第Ⅲ相プラセボ対照試験間での比較を可能とするため、以下の 3 つのカテゴリーを使用した。

- カテゴリー1；体重 60 kg 未満、 60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上
  海外試験の部分集団解析で用いられた区分である。
- カテゴリー2；43.3 kg 以下、 43.3 kg 超 70.6 kg 未満、70.6 kg 以上
  EFC14059 試験において、体重の 10%点以下、10%点超 90%点未満、90%点以上による区分である。平均体重 55 kg を基にすると 75%点が、おおむね 60 kg に相当する。
- カテゴリー3；体重 55 kg 未満、 55 kg 以上
  EFC14059 試験でのランダム化に用いた区分である。

表 13 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=82)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=243)
Age (years)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	53.4 (11.5)	56.1 (9.5)	55.3 (11.0)	54.9 (10.7)
Median	55.0	57.0	56.0	56.0
Min : Max	29 : 74	35 : 73	31 : 73	29 : 74
Age group (years) [n (%)]				
Number	82	81	80	243
< 65	66 (80.5%)	66 (81.5%)	58 (72.5%)	190 (78.2%)
≥ 65	16 (19.5%)	15 (18.5%)	22 (27.5%)	53 (21.8%)
Gender [n (%)]				
Number	82	81	80	243
Male	17 (20.7%)	18 (22.2%)	19 (23.8%)	54 (22.2%)
Female	65 (79.3%)	63 (77.8%)	61 (76.3%)	189 (77.8%)
Race [n (%)]				
Number	82	81	80	243
Asian/Oriental	82 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	243 (100%)
Other	0	0	0	0
Height (cm)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	158.40 (7.06)	157.96 (7.87)	158.65 (7.79)	158.34 (7.55)
Median	158.35	156.70	157.50	157.70
Min : Max	139.5 : 175.2	141.5 : 181.0	144.6 : 177.4	139.5 : 181.0
Weight (kg)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	56.55 (12.18)	56.62 (12.43)	56.70 (10.88)	56.62 (11.81)
Median	55.50	55.80	55.25	55.40
Min : Max	37.3 : 100.0	36.7 : 92.9	40.7 : 98.4	36.7 : 100.0

	Placebo + MTX (N=82)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=243)
Weight category 1 (kg) [n (%)]				
Number	82	81	80	243
< 60	57 (69.5%)	56 (69.1%)	55 (68.8%)	168 (69.1%)
≥ 60 and < 100	24 (29.3%)	25 (30.9%)	25 (31.3%)	74 (30.5%)
≥ 100	1 (1.2%)	0	0	1 (0.4%)
Weight category 2 (kg) [n (%)]				
Number	82	81	80	243
≤ 43.3	8 (9.8%)	10 (12.3%)	4 (5.0%)	22 (9.1%)
> 43.3 and < 70.6	66 (80.5%)	60 (74.1%)	69 (86.3%)	195 (80.2%)
≥ 70.6	8 (9.8%)	11 (13.6%)	7 (8.8%)	26 (10.7%)
Weight category 3 (kg) [n (%)]				
Number	82	81	80	243
< 55	39 (47.6%)	37 (45.7%)	38 (47.5%)	114 (46.9%)
≥ 55	43 (52.4%)	44 (54.3%)	42 (52.5%)	129 (53.1%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	22.48 (4.30)	22.65 (4.61)	22.43 (3.33)	22.52 (4.10)
Median	21.86	21.69	22.08	21.89
Min : Max	15.5 : 39.7	16.1 : 43.5	16.9 : 36.6	15.5 : 43.5
BMI group (kg/m^2) [n (%)]				
Number	82	81	80	243
< 25	61 (74.4%)	63 (77.8%)	64 (80.0%)	188 (77.4%)
≥ 25 and < 30	17 (20.7%)	14 (17.3%)	14 (17.5%)	45 (18.5%)
≥ 30	4 (4.9%)	4 (4.9%)	2 (2.5%)	10 (4.1%)
Smoking status [n (%)]				
Number	82	81	80	243
Never	48 (58.5%)	45 (55.6%)	42 (52.5%)	135 (55.6%)
Former	14 (17.1%)	21 (25.9%)	19 (23.8%)	54 (22.2%)
Current	20 (24.4%)	15 (18.5%)	19 (23.8%)	54 (22.2%)

	Placebo + MTX (N=82)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=243)
Alcohol habits[a] [n (%)]				
Number	82	81	80	243
Never	46 (56.1%)	48 (59.3%)	48 (60.0%)	142 (58.4%)
At least monthly	9 (11.0%)	11 (13.6%)	11 (13.8%)	31 (12.8%)
At least weekly	17 (20.7%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)	44 (18.1%)
At least daily	10 (12.2%)	7 (8.6%)	9 (11.3%)	26 (10.7%)

[a]Alcohol habits: how often subject has a drink containing alcohol in the last 12 month.

Note: Number = Number of patients assessed.

Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_kake_i.rtf (10AUG2016 - 10:45)

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618 試験では症例数が少ないことを考慮すると、人口統計学的特性について投与群間で大きな偏りはみられず（表 14 、表 15 ）、EFC14059 試験で認められた特性と一貫していた。

患者の平均年齢は単剤療法層 53.5 歳及び併用療法層 59.8 歳であった。患者の大部分（80%以上）が女性であり、平均体重は単剤療法層 55.37 kg（範囲：36.4 kg~89.0kg）及び併用療法層 50.48 kg（範囲：36.0 kg~70.3 kg）であった。

表 14 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
Age (years)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	54.4 (13.8)	52.5 (10.3)	53.5 (12.1)
Median	56.5	51.0	55.0
Min : Max	27 : 74	33 : 70	27 : 74
Age Group (years) [n(%)]			
Number	30	31	61
<65	20 (66.7%)	27 (87.1%)	47 (77.0%)
≥65	10 (33.3%)	4 (12.9%)	14 (23.0%)
Gender [n(%)]			
Number	30	31	61
Male	3 (10.0%)	5 (16.1%)	8 (13.1%)
Female	27 (90.0%)	26 (83.9%)	53 (86.9%)
Race [n(%)]			
Number	30	31	61
Asian/Oriental	30 (100%)	31 (100%)	61 (100%)
Height (cm)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	157.18 (7.08)	157.59 (7.65)	157.39 (7.31)
Median	157.45	156.80	157.40
Min : Max	143.0 : 169.5	142.0 : 170.3	142.0 : 170.3
Weight (kg)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	54.25 (9.81)	56.45 (12.92)	55.37 (11.46)
Median	52.80	53.80	53.00
Min : Max	36.4 : 74.4	37.2 : 89.0	36.4 : 89.0
Weight Group (kg) [n(%)]			
Number	30	31	61
<55	16 (53.3%)	16 (51.6%)	32 (52.5%)
≥55	14 (46.7%)	15 (48.4%)	29 (47.5%)

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
Body mass index (kg/m^2)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	21.90 (3.31)	22.69 (4.80)	22.30 (4.12)
Median	21.63	20.41	21.20
Min : Max	17.1 : 28.5	16.3 : 35.2	16.3 : 35.2
BMI Group (kg/m^2) [n(%)]			
Number	30	31	61
<25	26 (86.7%)	25 (80.6%)	51 (83.6%)
≥25-30	4 (13.3%)	3 (9.7%)	7 (11.5%)
≥30	0	3 (9.7%)	3 (4.9%)
Smoking Status [n(%)]			
Number	30	31	61
Never	18 (60.0%)	21 (67.7%)	39 (63.9%)
Former	8 (26.7%)	3 (9.7%)	11 (18.0%)
Current	4 (13.3%)	7 (22.6%)	11 (18.0%)
Alcohol Habits [a] [n(%)]			
Number	30	31	61
Never	20 (66.7%)	22 (71.0%)	42 (68.9%)
At least monthly	2 (6.7%)	4 (12.9%)	6 (9.8%)
At least weekly	2 (6.7%)	2 (6.5%)	4 (6.6%)
At least daily	6 (20.0%)	3 (9.7%)	9 (14.8%)

[a] Alcohol habits: how often subject has a drink containing alcohol in the last 12 month.
Note: Number = Number of patients assessed.
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:24)

表 15 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 併用療法層）

	Sarilumab		
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**All (N=30)**
Age (years)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	56.3 (10.9)	63.3 (10.6)	59.8 (11.1)
Median	61.0	65.0	61.5
Min : Max	38 : 73	49 : 84	38 : 84
Age Group (years) [n(%)]			
Number	15	15	30
<65	11 (73.3%)	7 (46.7%)	18 (60.0%)
≥65	4 (26.7%)	8 (53.3%)	12 (40.0%)
Gender [n(%)]			
Number	15	15	30
Male	3 (20.0%)	2 (13.3%)	5 (16.7%)
Female	12 (80.0%)	13 (86.7%)	25 (83.3%)
Race [n(%)]			
Number	15	15	30
Asian/Oriental	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Height (cm)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	156.99 (7.94)	153.31 (7.98)	155.15 (8.04)
Median	156.30	154.20	154.80
Min : Max	144.6 : 170.9	134.2 : 165.5	134.2 : 170.9
Weight (kg)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	50.31 (7.24)	50.65 (9.16)	50.48 (8.12)
Median	50.30	49.30	50.15
Min : Max	36.0 : 61.7	36.2 : 70.3	36.0 : 70.3
Weight Group (kg) [n(%)]			
Number	15	15	30
<55	10 (66.7%)	10 (66.7%)	20 (66.7%)
≥55	5 (33.3%)	5 (33.3%)	10 (33.3%)

	Sarilumab		
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**All (N=30)**
Body mass index (kg/m^2)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	20.38 (2.36)	21.56 (3.62)	20.97 (3.07)
Median	20.24	21.50	20.83
Min : Max	17.0 : 24.6	15.3 : 28.4	15.3 : 28.4
BMI Group (kg/m^2) [n(%)]			
Number	15	15	30
<25	15 (100%)	12 (80.0%)	27 (90.0%)
≥25-30	0	3 (20.0%)	3 (10.0%)
≥30	0	0	0
Smoking Status [n(%)]			
Number	15	15	30
Never	8 (53.3%)	12 (80.0%)	20 (66.7%)
Former	3 (20.0%)	1 (6.7%)	4 (13.3%)
Current	4 (26.7%)	2 (13.3%)	6 (20.0%)
Alcohol Habits [a] [n(%)]			
Number	15	15	30
Never	11 (73.3%)	10 (66.7%)	21 (70.0%)
At least monthly	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (13.3%)
At least weekly	2 (13.3%)	3 (20.0%)	5 (16.7%)
At least daily	0	0	0

[a] Alcohol habits: how often subject has a drink containing alcohol in the last 12 month.
Note: Number = Number of patients assessed.
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:25)

3.1.1.2.2 ベースラインの疾患特性

国内試験（EFC14059 試験）

EFC14059試験では、ベースラインの疾患特性について投与群間で大きな偏りは見られなかった（表 16）。

患者は、中等度から重度の活動性 RA 患者で、CRP（平均値 22.78 mg/L）、圧痛関節数（平均値 18.41）、及び腫脹関節数（平均値 15.03）はともに高い値を示した。ACR 機能分類（多くの患者がクラス II 以上）及び HAQ-DI（平均値 1.14）の両指標とも、患者に活動の制限及び身体障害があることを示していた。罹患期間の平均値は 7.84 年であった。また、患者の多くは RF 陽性（73.6%）、抗 CCP 抗体陽性（86.8%）であった。

表 16 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab		
	Placebo + MTX (N=82)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**	**All (N=243)**
Duration of RA since diagnosis (years)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	8.17 (9.01)	7.04 (6.24)	8.32 (8.11)	7.84 (7.86)
Median	4.53	6.07	6.16	5.60
Min : Max	0.3 : 43.1	0.3 : 37.5	0.3 : 33.6	0.3 : 43.1
RA functional class [n (%)]				
Number	82	81	80	243
I	12 (14.6%)	11 (13.6%)	11 (13.8%)	34 (14.0%)
II	57 (69.5%)	59 (72.8%)	60 (75.0%)	176 (72.4%)
III	13 (15.9%)	11 (13.6%)	9 (11.3%)	33 (13.6%)
IV	0	0	0	0
Rheumatoid factor [n (%)]				
Number	81	81	80	242
Positive	56 (69.1%)	62 (76.5%)	60 (75.0%)	178 (73.6%)
Negative	25 (30.9%)	19 (23.5%)	20 (25.0%)	64 (26.4%)
Anti CCP antibody [n (%)]				
Number	81	81	80	242
Positive	68 (84.0%)	71 (87.7%)	71 (88.8%)	210 (86.8%)
Negative	13 (16.0%)	10 (12.3%)	9 (11.3%)	32 (13.2%)

	Placebo + MTX (N=82)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=243)
Tender joint count (0 - 68)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	18.08 (10.25)	19.27 (12.09)	17.89 (12.38)	18.41 (11.57)
Median	16.00	16.00	13.50	15.00
Min : Max	3.0 : 52.0	4.0 : 59.0	2.0 : 57.0	2.0 : 59.0
Swollen joint count (0 - 66)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	14.62 (8.13)	16.05 (9.01)	14.43 (9.72)	15.03 (8.96)
Median	13.00	14.00	13.00	13.00
Min : Max	1.0 : 44.0	1.0 : 46.0	1.0 : 49.0	1.0 : 49.0
CRP (mg/L)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	22.37 (21.29)	22.91 (19.86)	23.07 (20.55)	22.78 (20.49)
Median	14.60	17.60	17.10	16.70
Min : Max	0.8 : 114.0	0.9 : 131.0	1.4 : 102.0	0.8 : 131.0
HAQ-DI (0 - 3)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	1.09 (0.65)	1.22 (0.67)	1.11 (0.65)	1.14 (0.66)
Median	1.00	1.25	1.13	1.13
Min : Max	0.0 : 2.6	0.0 : 2.9	0.0 : 2.6	0.0 : 2.9
DAS28-CRP (> 5.1: high disease activity)				
Number	82	81	80	243
Mean (SD)	5.43 (0.91)	5.65 (0.97)	5.39 (0.93)	5.49 (0.94)
Median	5.42	5.66	5.30	5.45
Min : Max	3.0 : 7.3	3.7 : 7.7	3.1 : 7.5	3.0 : 7.7

Note: Number = Number of patients assessed.

Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/dem_disease_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_r_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:16)

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618試験の症例数が少ないことを考慮すると、投与群間に大きな偏りは見られなかった（表 17 、表 18 ）。LTS13618 試験の患者は中等度から重度の活動性 RA に罹患しており、CRP（平均値は単剤療法層 15.49 mg/L、併用療法層 18.71 mg/L）、圧痛関節数（平均値それぞれ 16.77 及び 12.83）又は腫脹関節数（平均値 13.30 及び 11.80）はともに高い値を示した。ACR 機能分類（多くの患者がクラス II 以上）及び HAQ-DI（平均値 0.85 及び 0.77）の両指標とも、患者に活動の制限及び身体障害があることを示していた。罹患期間の平均値はそれぞれ 8.06 年及び 6.66 年であった。また、患者の多くは RF 陽性（72.1%及び 66.7%）、抗 CCP 抗体陽性（90.2%及び 90.0%）であった。

EFC14059 試験及び LTS13618 試験でのベースラインの疾患特性は、おおむね同様であった。

表 17 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
Duration of RA since diagnosis (years)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	8.27 (9.50)	7.87 (7.45)	8.06 (8.45)
Median	5.49	6.78	5.69
Min : Max	0.5 : 44.3	0.3 : 32.2	0.3 : 44.3
RA functional class [n(%)]			
Number	30	31	61
I	8 (26.7%)	6 (19.4%)	14 (23.0%)
II	17 (56.7%)	22 (71.0%)	39 (63.9%)
III	5 (16.7%)	3 (9.7%)	8 (13.1%)
IV	0	0	0
Rheumatoid factor [n(%)]			
Number	30	31	61
Positive	22 (73.3%)	22 (71.0%)	44 (72.1%)
Negative	8 (26.7%)	9 (29.0%)	17 (27.9%)
Anti CCP antibody [n(%)]			
Number	30	31	61
Positive	28 (93.3%)	27 (87.1%)	55 (90.2%)
Negative	2 (6.7%)	4 (12.9%)	6 (9.8%)

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
Prior biologic DMARDs use [n(%)]			
Number	30	31	61
Yes	5 (16.7%)	10 (32.3%)	15 (24.6%)
No	25 (83.3%)	21 (67.7%)	46 (75.4%)
Tender joint count (0-68)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	16.57 (12.17)	16.97 (13.70)	16.77 (12.86)
Median	14.00	12.00	13.00
Min : Max	3.0 : 61.0	4.0 : 63.0	3.0 : 63.0
Swollen joint count (0-66)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	14.80 (9.00)	11.84 (7.21)	13.30 (8.20)
Median	14.00	10.00	11.00
Min : Max	4.0 : 44.0	3.0 : 29.0	3.0 : 44.0
CRP (mg/L)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	14.55 (24.87)	16.40 (20.32)	15.49 (22.50)
Median	6.17	9.91	8.39
Min : Max	0.2 : 116.0	0.3 : 92.3	0.2 : 116.0
CRP group [n(%)]			
Number	30	31	61
≤ 15 mg/L	24 (80.0%)	20 (64.5%)	44 (72.1%)
> 15 mg/L	6 (20.0%)	11 (35.5%)	17 (27.9%)
HAQ-DI (0-3)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	0.90 (0.60)	0.81 (0.52)	0.85 (0.56)
Median	0.94	0.63	0.75
Min : Max	0.0 : 2.0	0.0 : 1.9	0.0 : 2.0
Pain VAS (0-100)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	58.90 (21.96)	59.06 (26.31)	58.98 (24.07)
Median	61.00	65.00	61.00
Min : Max	8.0 : 100.0	6.0 : 94.0	6.0 : 100.0

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
Patient global VAS (0-100)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	58.40 (22.50)	57.13 (22.83)	57.75 (22.49)
Median	59.50	58.00	59.00
Min : Max	8.0 : 100.0	16.0 : 94.0	8.0 : 100.0
Physician global VAS (0-100)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	61.20 (18.33)	54.74 (20.03)	57.92 (19.32)
Median	58.50	52.00	55.00
Min : Max	25.0 : 93.0	11.0 : 95.0	11.0 : 95.0
DAS28-CRP (>5.1: high disease activity)			
Number	30	31	61
Mean (SD)	5.04 (1.11)	5.08 (1.04)	5.06 (1.06)
Median	4.87	4.82	4.86
Min : Max	3.0 : 7.5	3.5 : 7.7	3.0 : 7.7

Note: Number = Number of patients assessed.
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dem_disease_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_r_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:25)

表 18 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 併用療法層）

	Sarilumab		
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**All (N=30)**
Duration of RA since diagnosis (years)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	6.36 (7.07)	6.97 (4.20)	6.66 (5.72)
Median	2.36	7.32	5.76
Min : Max	0.3 : 17.8	0.4 : 13.1	0.3 : 17.8
RA functional class [n(%)]			
Number	15	15	30
I	0	3 (20.0%)	3 (10.0%)
II	14 (93.3%)	11 (73.3%)	25 (83.3%)
III	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.7%)
IV	0	0	0
Rheumatoid factor [n(%)]			
Number	15	15	30
Positive	10 (66.7%)	10 (66.7%)	20 (66.7%)
Negative	5 (33.3%)	5 (33.3%)	10 (33.3%)
Anti CCP antibody [n(%)]			
Number	15	15	30
Positive	15 (100%)	12 (80.0%)	27 (90.0%)
Negative	0	3 (20.0%)	3 (10.0%)
Prior biologic DMARDs use [n(%)]			
Number	15	15	30
Yes	3 (20.0%)	1 (6.7%)	4 (13.3%)
No	12 (80.0%)	14 (93.3%)	26 (86.7%)
Tender joint count (0-68)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	14.53 (10.32)	11.13 (6.90)	12.83 (8.79)
Median	12.00	12.00	12.00
Min : Max	3.0 : 36.0	0.0 : 24.0	0.0 : 36.0

	Sarilumab		
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**All (N=30)**
Swollen joint count (0-66)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	12.60 (5.72)	11.00 (6.45)	11.80 (6.04)
Median	12.00	10.00	10.50
Min : Max	3.0 : 27.0	2.0 : 26.0	2.0 : 27.0
CRP (mg/L)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	24.20 (20.70)	13.22 (21.54)	18.71 (21.50)
Median	18.00	5.99	14.85
Min : Max	0.6 : 84.6	0.3 : 85.2	0.3 : 85.2
CRP group [n(%)]			
Number	15	15	30
≤ 15 mg/L	3 (20.0%)	12 (80.0%)	15 (50.0%)
> 15 mg/L	12 (80.0%)	3 (20.0%)	15 (50.0%)
HAQ-DI (0-3)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	0.78 (0.50)	0.76 (0.51)	0.77 (0.49)
Median	0.88	0.63	0.69
Min : Max	0.0 : 1.9	0.0 : 1.6	0.0 : 1.9
Pain VAS (0-100)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	58.93 (18.90)	44.73 (22.82)	51.83 (21.82)
Median	53.00	44.00	48.00
Min : Max	24.0 : 100.0	13.0 : 83.0	13.0 : 100.0
Patient global VAS (0-100)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	55.93 (20.88)	48.80 (20.39)	52.37 (20.60)
Median	65.00	46.00	51.50
Min : Max	17.0 : 100.0	16.0 : 87.0	16.0 : 100.0
Physician global VAS (0-100)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	51.40 (10.70)	48.07 (22.63)	49.73 (17.47)
Median	48.00	46.00	48.00
Min : Max	36.0 : 74.0	17.0 : 86.0	17.0 : 86.0

	Sarilumab		
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)	All (N=30)
DAS28-CRP (>5.1: high disease activity)			
Number	15	15	30
Mean (SD)	5.07 (0.67)	4.52 (1.00)	4.80 (0.88)
Median	5.26	4.53	5.10
Min : Max	3.2 : 5.9	2.7 : 6.0	2.7 : 6.0

Note: Number = Number of patients assessed.
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dem_disease_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_r_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:26)

3.1.1.3 前治療薬及び併用薬

3.1.1.3.1 RA に対する前治療薬（生物学的製剤）

国内試験（EFC14059 試験）

EFC14059 試験では、生物学的製剤による治療歴に投与群間で偏りは見られなかった（表 19）。生物学的製剤による前治療の種類や頻度は、診療現場での使用実態と同様であった(19)。

表 19 - 生物学的製剤による前治療薬 - ランダム化集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab		
Medication Name	Placebo + MTX (N=82)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=243)
Any prior biologic DMARDs	23 (28.0%)	28 (34.6%)	22 (27.5%)	73 (30.0%)
Etanercept	11 (13.4%)	12 (14.8%)	10 (12.5%)	33 (13.6%)
Infliximab	7 (8.5%)	9 (11.1%)	3 (3.8%)	19 (7.8%)
Abatacept	3 (3.7%)	5 (6.2%)	5 (6.3%)	13 (5.3%)
Certolizumab	2 (2.4%)	3 (3.7%)	4 (5.0%)	9 (3.7%)
Adalimumab	2 (2.4%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	8 (3.3%)
Golimumab	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	2 (0.8%)

IMP: Investigational medicinal product.
WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1
Note: Prior medications are those patients used prior to first IMP intake.
Medications are sorted by decreasing frequency based on the overall incidence across treatment groups. In case of equal frequency, alphabetical order is used.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/dem_premed_bio_dmards_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_premed_bio_dmards_r_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:40)

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618 試験の生物学的製剤による治療歴を表 20 に示す。

生物学的製剤の使用は EFC14092 試験（表 19 ）の方が多かったが、これは生物学的製剤以外の DMARDs の制限が EFC14092 試験で多いためと考えられる。

表 20 - 生物学的製剤による前治療薬 - ランダム化集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab			
Medication Name	**150mg q2w Monotherapy (N=30)**	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**150mg q2w + DMARDs (N=15)**	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**
Any prior biologic DMARDs	5 (16.7%)	10 (32.3%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)
Etanercept	2 (6.7%)	5 (16.1%)	3 (20.0%)	0
Infliximab	0	3 (9.7%)	0	1 (6.7%)
Certolizumab	0	2 (6.5%)		
Golimumab	2 (6.7%)	0		
Adalimumab	1 (3.3%)	0		

IMP: Investigational medicinal product.
WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1
Note: Prior medications are those patients used prior to first IMP intake.
Medications are sorted by decreasing frequency based on the overall incidence across treatment groups. In case of equal frequency, alphabetical order is used.
Source;PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dem_premed_bio_dmards_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_premed_bio_dmards_r_t_mono_x.rtf (23MAY2016 - 12:48)
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_premed_bio_dmards_r_t_comb_x.rtf (23MAY2016 - 12:49)

3.1.1.3.2 RA に対する併用薬

国内試験（EFC14059 試験）

RA に対する併用薬は、各投与群で偏りは見られなかった（表 21 ）。MTX の投与量は、全ての群で 10 mg/週（中央値）であり、患者の約半数が経口コルチコステロイドを使用していた。

なお、本試験では MTX の併用を選択基準としていたため、ランダム化時点で全ての患者が MTX を併用していた。しかし、プラセボ群の 1 名は、ランダム化後、治験薬投与前に治験を中止しており、また、サリルマブ 150 mg q2w 群の 1 名は、有害事象（肝機能異常）により治験薬投与開始 1 日目前後で MTX の量を変更したため、表 21に集計されなかった。

表 21 - 投与期間中の MTX、葉酸、コルチコステロイド、NSAID の使用 - ランダム化集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX[a] (N=82)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=243)
Concomitant methotrexate (MTX)	81 (98.8%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (99.6%)
Summary of the use of methotrexate (MTX) at baseline				
Weekly dosing at baseline (mg)				
Number	81	80	80	241
Mean (SD)	9.88 (3.23)	10.05 (3.00)	10.05 (2.98)	9.99 (3.06)
Median	10.00	10.00	10.00	10.00
Min : Max	6.0 : 16.0	6.0 : 16.0	6.0 : 16.0	6.0 : 16.0
Concomitant folic acid	81 (98.8%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (99.6%)
Concomitant corticosteroids	41 (50.0%)	45 (55.6%)	49 (61.3%)	135 (55.6%)
Oral	40 (48.8%)	43 (53.1%)	48 (60.0%)	131 (53.9%)
Intra-articular	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	5 (2.1%)
Intravenous (not otherwise specified)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	4 (1.6%)
Concomitant NSAIDs	76 (92.7%)	76 (93.8%)	73 (91.3%)	225 (92.6%)

IMP: Investigational medicinal product.

WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1.

a Omits 1 patient randomized but not treated

Note: Concomitant medications are those the patient used at any time from first IMP intake up to end of follow-up (i.e. the TEAE period).

Medications details are sorted by decreasing frequency based on the incidence of the sarilumab 200mg q2w. In case of equal frequency, alphabetical order is used.

Source:PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/dem_conmed_mtx_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_mtx_r_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:41).

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/dem_conmed_mtx2_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_mtx2_r_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:19)

国内試験（LTS13618 試験）

EFC14059 試験で見られたように、LTS13618 試験においても患者の約半数がベースラインで経口コルチコステロイドを使用していた（表 22及び表 23）。

表 22 - 投与期間中の MTX、葉酸、コルチコステロイド、NSAID の使用 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
Any concomitant NSAIDs and corticosteroids intake	28 (93.3%)	30 (96.8%)	58 (95.1%)
Any concomitant corticosteroids	15 (50.0%)	14 (45.2%)	29 (47.5%)
Oral	15 (50.0%)	14 (45.2%)	29 (47.5%)
Intravenous (not otherwise specified)	2 (6.7%)	0	2 (3.3%)
Any concomitant NSAIDs intake	28 (93.3%)	27 (87.1%)	55 (90.2%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product.
WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1
Note: Concomitant medications are those the patient used at any time from first IMP intake up to end of follow-up (i.e. the TEAE period).
Medications details are sorted by decreasing frequency based on the incidence of the sarilumab 200mg q2w. In case of equal frequency, alphabetical order is used.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dem_conmed_nsaid3_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_nsaid3_r_t_mono_x.rtf (23MAY2016 - 12:45)

表 23 - 投与期間中の MTX、葉酸、コルチコステロイド、NSAID の使用 - ランダム化集団（LTS13618 試験 - 併用療法層）

	Sarilumab		
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**All (N=30)**
Any concomitant non-biologic, non-MTX DMARDs, NSAIDs, and corticosteroids intake	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Concomitant non-biologic, non-MTX DMARDs intake	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Sulfasalazine	9 (60.0%)	6 (40.0%)	15 (50.0%)
Bucillamine	3 (20.0%)	5 (33.3%)	8 (26.7%)
Iguratimod	4 (26.7%)	3 (20.0%)	7 (23.3%)
Leflunomide	1 (6.7%)	2 (13.3%)	3 (10.0%)
Sodium aurothiomalate	0	2 (13.3%)	2 (6.7%)
Mizoribine	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.7%)
Tacrolimus	4 (26.7%)	1 (6.7%)	5 (16.7%)
Any concomitant corticosteroids	6 (40.0%)	7 (46.7%)	13 (43.3%)
Oral	6 (40.0%)	7 (46.7%)	13 (43.3%)
Intravenous (not otherwise specified)	0	1 (6.7%)	1 (3.3%)
Any concomitant NSAIDs intake	13 (86.7%)	10 (66.7%)	23 (76.7%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product.

WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1

Note: Concomitant medications are those the patient used at any time from first IMP intake up to end of follow-up (i.e. the TEAE period).

Medications details are sorted by decreasing frequency based on the incidence of the sarilumab 200mg q2w. In case of equal frequency, alphabetical order is used.

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/dem_conmed_dmard3_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_dmard3_r_t_comb_x.rtf (23MAY2016 - 12:45)

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

3.1.2.1 患者の内訳

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験で、ランダム化された患者のうち、プラセボ群で救済治療を受けた患者が多かったため、サリルマブ 2 用量群と比較して試験を完了した患者割合は低かった（表 24）。各群及び各試験において、最も多く認められた中止理由は有害事象であり、サリルマブ群の方が有害事象による中止の割合が高かった。

表 24 - 患者の内訳 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Randomized	398 (100%)	400 (100%)	399 (100%)	181 (100%)	181 (100%)	184 (100%)
Randomized and not treated	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	0
Randomized and treated	398 (100%)	398 (99.5%)	398 (99.7%)	181 (100%)	181 (100%)	184 (100%)
Completed	196 (49.2%)	270 (67.5%)	270 (67.7%)	101 (55.8%)	125 (69.1%)	133 (72.3%)
Rescued[a]	156 (39.2%)	55 (13.8%)	46 (11.5%)	63 (34.8%)	25 (13.8%)	26 (14.1%)
Discontinued	46 (11.6%)	73 (18.3%)	82 (20.6%)	17 (9.4%)	31 (17.1%)	25 (13.6%)
Adverse event	21 (5.3%)	50 (12.5%)	57 (14.3%)	9 (5.0%)	18 (9.9%)	17 (9.2%)
Lack of efficacy	3 (0.8%)	5 (1.3%)	6 (1.5%)	5 (2.8%)	4 (2.2%)	2 (1.1%)
Poor compliance to protocol	6 (1.5%)	2 (0.5%)	5 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Other reasons[b]	16 (4.0%)	16 (4.0%)	14 (3.5%)	2 (1.1%)	7 (3.9%)	5 (2.7%)

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX = methotrexate; q2w = every 2 weeks
Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-1-disposition [16.2.1.2.1.2] and EFC10832 appendix 16-2-1-disposition [16.2.1.1.3].
a Patients with an inadequate response were rescued with open-label sarilumab 200 mg q2w, which was permitted in EFC11072 Part B, cohort 2 while rescued patients in EFC10832 were enrolled into LTS11210.
b Other reasons were mainly due to personal reasons and not related to a safety issue or investigator's assessment of lack of efficacy.

3.1.2.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.2.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性について、各試験の投与群間で偏りはなく（表 25）、試験間においても人種及び地域を除き同様であった。EFC11072 試験パート B では EFC10832 試験に比較して白人患者が多かったが、これは試験に参加した国が異なることによるものである。

表 25 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)**	**Placebo + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)**
Age (years) Mean (SD)	50.9 (11.2)	50.1 (11.9)	50.8 (11.8)	51.9 (12.4)	54.0 (11.7)	52.9 (12.9)
Female	80.7%	79.8%	84.5%	85.1%	78.5%	82.1%
Race						
Caucasian/White	86.2%	86.3%	86.0%	68.5%	74.0%	70.7%
Black	2.5%	2.5%	2.0%	3.9%	4.4%	2.7%
Asian/Oriental	8.0%	8.3%	8.3%	0.6%	1.7%	0.5%
Other[a]	3.3%	3.0%	3.8%	27.1%	19.9%	26.1%
Hispanic ethnicity (%)	34.9%	38.5%	37.8%	42.5%	42.5%	47.8%
Weight (kg) Mean (SD)	74.15 (17.27)	74.05 (18.54)	74.68 (19.72)	79.41 (21.30)	78.59 (22.04)	76.68 (21.25)
BMI (kg/m^2) Mean (SD)	28.16 (5.84)	28.04 (6.57)	28.57 (6.67)	30.24 (7.78)	29.14 (6.92)	29.21 (6.75)
Region [n (%)][b]						
Region 1	18.6%	18.8%	18.8%	42.5%	42.5%	42.9%
Region 2	38.9%	38.8%	38.8%	40.9%	40.9%	40.2%
Region 3	42.5%	42.5%	42.4%	16.6%	16.6%	16.8%
Current smokers	NA	NA	NA	13.8%	17.7%	6.5%

BMI = body mass index; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX = methotrexate; NA = not available; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.1.1.1] and EFC10832 appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.1.1].

a Other = If none of the race categories (ie, Caucasian/white, black, Asian/Oriental) were appropriate for the patient, then this category was chosen.

b Not all countries were in both studies.
For EFC11072 Part B:
Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Finland, Germany, Greece, Hungary, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, US
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico
Region 3: Belarus, Estonia, India, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, South Africa, South Korea, Ukraine, Taiwan, Thailand
For EFC10832:
Region 1: Australia, Canada, Czech Republic, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Portugal, Spain, US
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru.
Region 3: South Korea, Lithuania, Poland, Russia, Taiwan, Turkey, Ukraine.

3.1.2.2.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性については、各試験の投与群間で偏りは見られなかった（表 26 ）。

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験でランダム化した患者は、中等度から重度の活動性 RA に罹患していた。ACR 機能分類（多くの患者がクラス II 以上）及び HAQ-DI では、両指標とも、患者に活動の制限及び身体障害があることを示していた。CRP の平均値は両試験で高値であり、患者あたりの圧痛関節数又は腫脹関節数の平均値についても同様であった。

EFC10832 試験では、ベースラインにおいて、ACR 機能分類でクラス III の患者の割合が比較的高く、また圧痛関節数、腫脹関節数、CRP、HAQ-DI、DAS28-CRP、及び CDAI 値が比較的高値であり、EFC11072 試験パート B の患者に比較して罹病期間が長期でより重度であった。EFC10832 試験では、少なくとも 1 剤以上の TNF-α 阻害薬が効果不十分又は不耐であった患者を対象としており、この差は予想されたものであった。

また、両試験とも患者の多くは RF 及び抗 CCP 抗体が陽性であった。EFC11072 試験パート B では、血清学的検査で RF 又は抗 CCP 抗体が陽性の患者が多かった。これは本試験の選択基準の一項目として含まれていたためである。

表 26 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w (N=399)	Placebo (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Years of RA Mean (SD)	9.05 (8.07)	9.51 (8.45)	8.57 (7.02)	12.04 (9.99)	11.55 (8.55)	12.68 (9.63)
Functional class						
I	11.8%	13.3%	10.5%	7.2%	11.0%	10.3%
II	68.8%	63.5%	69.4%	60.8%	55.2%	57.1%
III	19.3%	23.3 %	20.1%	32.0%	33.7%	32.6%
IV	0	0	0	0	0	0
RF positive	84.4%	87.1%	82.6%	78.9%	74.6%	72.9%
Anti-CCP positive	85.4%	90.2%	84.9%	83.3%	75.0%	76.1%
TJC (0-68) Mean (SD)	26.80 (13.74)	27.18 (14.15)	26.52 (14.51)	29.42 (14.54)	27.66 (15.57)	29.55 (15.54)
SJC (0-66) Mean (SD)	16.70 (9.30)	16.59 (8.95)	16.75 (9.67)	20.21 (11.34)	19.60 (11.23)	19.97 (11.94)
CRP (mg/L) Mean (SD)	20.46 (23.01)	22.53 (23.09)	22.19 (23.77)	26.02 (25.20)	23.60 (23.44)	30.77 (28.35)
HAQ-DI (0-3) Mean (SD)	1.61 (0.66)	1.63 (0.63)	1.69 (0.64)	1.80 (0.64)	1.72 (0.62)	1.82 (0.62)
DAS28-CRP Mean (SD)	5.93 (0.87)	5.95 (0.91)	5.97 (0.87)	6.23 (0.86)	6.09 (0.90)	6.29 (0.98)
mTSS (0-448) Mean (SD)	47.74 (63.78)	54.64 (64.95)	44.99 (56.31)	NA	NA	NA

CCP = cyclic citrullinated peptide; CRP = C-reactive protein; DAS = Disease activity Score; HAQ-DI = Health assessment Questionnaire - Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score; NA = not available; RF = rheumatoid factor; NA = not available; SD = standard deviation; SJC = Swollen Joint Count; TJC = Tender Joint Count.

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.1.1.2] and EFC10832 appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.1.2]; 5.3.5.3 Supporting analyses for summary of clinical efficacy (SCE) [1.4.1.22.4].

RF (Rheumatoid Factor) positive: ≥15 IU/mL; Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) positive: ≥17 IU/mL

RA functional class (1991)

3.1.2.3 前治療薬及び併用薬

3.1.2.3.1 RA に対する前治療薬（生物学的製剤）

EFC11072 試験パート B では、生物学的製剤による治療歴のある患者は 30%をわずかに下回っていたが、EFC10832 試験では全ての患者が少なくとも 1 種以上の TNF-α 阻害薬の投与を受けていた（表 27 ）。この差は両試験の選択基準の違いによるものである。EFC11072 試験では、生物学的製剤による治療歴のある MTX-IR 患者は登録可能としたが、生物学的製剤に対し効果不十分であった患者は登録不可とした。EFC10832 試験では、過去に少なくとも 1 剤以上の TNF-α 阻害薬に対して効果不十分又は不耐であることを要件とした。

生物学的製剤による治療歴は各試験の投与群間で同様であった。生物学的製剤による前治療の種類は、診療現場での使用実態（37, 38, 39）と一致していた。

表 27 - いずれかの試験で 5%以上の患者が使用していた前治療の生物学的製剤 - ランダム化集団
（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Prior biologic[a]	27.4%	27.0%	27.6%	100%	99.4%	100%
Prior TNF	NA	NA	NA	100%	99.4%	99.5%
>1 prior TNF	NA	NA	NA	25.4%	20.6%	23.5%
Previous biologic Rx for RA[b]						
Etanercept	3.8%	2.8%	3.3%	45.9%	43.6%	38.0%
Adalimumab	2.3%	3.3%	3.3%	32.6%	36.5%	39.1%
Infliximab	2.5%	1.8%	2.8%	21.5%	19.9%	25.0%
Golimumab	4.5%	3.3%	4.3%	19.9%	14.9%	13.6%
Certolizumab	1.5%	0.5%	1.8%	9.9%	10.5%	10.3%
Rituximab	1.0%	1.0%	1.5%	6.1%	8.3%	10.3%
Abatacept	2.3%	2.8%	1.8%	7.2%	8.8%	4.3%
Tocilizumab	5.8%	6.0%	4.0%	0	0	0.5%

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX = methotrexate; NA = not available; RA = rheumatoid arthritis; TNF = tumor necrosis factor

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.1.1.2] and [16.2.4.1.4.1] and EFC10832 appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.4.3] and [16.2.4.1.2]

a The number of patients with prior biologic therapy in EFC11072 Part B, Cohort 2 is based on the stratification question completed at the time of randomization.

b There was a specific electronic case report form that collected prior biologics in EFC10832, but not in EFC11072.

3.1.2.3.2 RA に対する併用薬

RA に対する併用薬は各試験の投与群間で同様であった（表 28）。EFC11072 試験では MTX の併用が選択基準であったため、ランダム化時点で全ての患者が MTX を併用していた。EFC10832 試験では多くの患者が MTX を併用していた。両試験とも、60%以上の患者でステロイド又は非ステロイド性抗炎症薬が使用されていた。これは、3.1.2.2.2項に示したような顕著な炎症の徴候を伴う中等度から重度の活動性 RA を有する患者で予想されるものである。

表 28 - RA に対する併用薬 - ランダム化集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)
Concomitant DMARDs at baseline	99.7%	99.5%	99.7%	100%	100%	100%
Methotrexate	99.7%	99.5%	99.7%	87.3%	85.1%	84.8%
Leflunomide	0	0	0	9.4%	9.4%	9.8%
Sulfasalazine	0	0	0	2.8%	6.6%	8.2%
Hydroxychloroquine	0	0	0	5.5%	7.7%	7.1%
MTX dose at baseline (Mean in mg/week)	15.61	15.43	15.26	15.89	16.28	16.20
Oral corticosteroids	63.1%	66.3%	63.9%	61.9%	64.1%	61.4%
NSAIDs	71.7%	70.5%	69.6%	72.9%	70.2%	66.8%

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX = methotrexate; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs
Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.1.3.3] and EFC10832 appendix 16-2-4-demo-data [16.2.4.3.2].

3.1.3 海外試験（単剤投与：EFC14092 試験）

3.1.3.1 患者の内訳

試験を完了した患者の割合は、サリルマブ群（89.7%）の方がアダリムマブ群（84.3%）よりも高かった（表 29 ）。

表 29 - 患者の内訳 - ランダム化集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Randomized	185 (100%)	184 (100%)
Randomized and not treated	1 (0.5%)	0
Randomized and treated	184 (99.5%)	184 (100%)
Completed the double-blind treatment period	156 (84.3%)	165 (89.7%)
Dose escalated adalimumab or matching placebo[a]	16 (8.7%)	8 (4.3%)
Discontinued	28 (15.1%)	19 (10.3%)
Adverse event	15 (8.1%)	11 (6.0%)
Lack of efficacy	4 (2.2%)	2 (1.1%)
Poor compliance to protocol	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Other reasons[b]	6 (3.2%)	5 (2.7%)

DB = double-blind, DB follow-up period = Visits up to Week 24.
Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Table 4] and appendix 16-2-5-cdc-data [16.2.5.1.3].
a Patients receiving sarilumab received a placebo injection to maintain the study blind
b Other reasons were mainly due to personal reasons and not related to a safety issue

3.1.3.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

EFC14092 試験と国内 LTS13618 試験の単剤療法層は、対象とする患者が類似していた。

体重及び BMI は、EFC14092 試験の患者の方が LTS13618 試験の単剤療法層の患者より高かったが、おおむね人口学的特性は同様であった。疾患特性については、RF 陽性又は抗 CCP 抗体陽性の患者の割合が EFC14092 試験では LTS13618 試験より少なかった。

3.1.3.2.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性について、投与群間で大きな偏りはなかったが、患者の平均年齢は、サリルマブ群（50.9 歳）ではアダリムマブ群（53.6 歳）と比較してわずかに若かった（表 30）。

表 30 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Age (years) Mean (SD)	53.6 (11.9)	50.9 (12.6)
Female	150 (81.1%)	157 (85.3%)
Race		
Caucasian/White	164 (88.6%)	171 (92.9%)
Black	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Asian/Oriental	9 (4.9%)	2 (1.1%)
Other[a]	9 (4.9%)	10 (5.4%)
Hispanic Ethnicity (%)	40 (21.6%)	46 (25.0%)
Weight (kg)		
Mean (SD)	71.79 (17.79)	72.30 (16.54)
BMI (kg/m2)		
Mean (SD)	27.26 (6.45)	27.09 (5.64)
Region [n (%)]		
Region 1	62 (33.5%)	61 (33.2%)
Region 2	35 (18.9%)	36 (19.6%)
Region 3	88 (47.6%)	87 (47.3%)
Current smoker	24 (13.0%)	23 (12.5%)

BMI = body mass index
Region 1 (Western countries): Czech Republic, Germany, Hungary, Israel, Spain, and United States
Region 2 (South America): Chile and Peru
Region 3 (Rest of the world): South Korea, Poland, South Africa, Romania, Russia, and Ukraine
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Table 9]

a Other = If none of the race categories (ie, Caucasian/white, black, Asian/Oriental) were appropriate for the patient, then this category was chosen.

3.1.3.2.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性について、投与群間で大きな偏りは見られなかったが（表 31）、サリルマブ群の患者ではアダリムマブ群より RA の罹病期間が長く（サリルマブ群 8.11 年、アダリムマブ群 6.56 年）、ベースラインの CRP 値が低かった（サリルマブ群 17.36 mg/dL、アダリムマブ群 24.05 mg/dL）。

表 31 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)	All (N=365)
Years of RA			
Mean (SD)	6.56 (7.80)	8.11 (8.12)	7.33 (7.99)
Functional class			
I	20.0%	15.8%	17.9%
II	62.2%	67.9%	65.0%
III	17.8%	16.3%	17.1%
RF positive	64.8%	66.9%	65.8%
Anti-CCP positive	76.7%	75.3%	76.0%
ESR (mm/hr)			
Mean (SD)	47.51 (23.23)	46.48 (21.75)	47.00 (22.48)
DAS28-ESR			
Mean (SD)	6.76 (0.83)	6.83 (0.76)	6.80 (0.80)
TJC (0-68)			
Mean (SD)	26.68 (13.63)	27.96 (13.19)	27.32 (13.41)
SJC (0-66)			
Mean (SD)	17.51 (10.25)	18.57 (10.74)	18.04 (10.50)
HAQ-DI (0-3)			
Mean (SD)	1.63 (0.64)	1.64 (0.55)	1.64 (0.60)
CRP (mg/L)			
Mean (SD)	24.05 (30.98)	17.36 (21.31)	20.71 (26.78)
DAS28-CRP			
Mean (SD)	6.02 (0.89)	6.00 (0.88)	6.01 (0.89)

CCP = cyclic citrullinated peptide; CRP = C-reactive protein; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28; DAS28-ESR = Disease Activity Score – erythrocyte sedimentation rate; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count

Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Table 10]

3.1.3.3 前治療薬及び併用薬

MTX に対し効果不十分又は不耐であった患者の割合は投与群間で同程度であった（表 32）。試験期間中にコルチコステロイド及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を併用していた患者の割合についても、投与群間で大きな偏りは見られなかった。

表 32 - MTX による治療歴 - ランダム化集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	**Sarilumab 200 mg q2w (N=184)**
Duration of MTX (months)		
Mean (SD)	45.23 (57.61)	48.77 (53.81)
Reason for stopping MTX [n (%)]		
Patient deemed inadequate responder	103 (55.7%)	97 (52.7%)
Patient was intolerant	81 (43.8%)	87 (47.3%)
Patient considered inappropriate for continued treatment with MTX	1 (0.5%)	0
Highest MTX dose (mg/wk)		
Mean (SD)	16.9 (4.7)	16.9 (4.7)
Highest MTX dose in patients with inadequate response		
≤10 mg/wk	14 (13.6%)	13 (13.4%)
>10 to <15 mg/wk	2 (1.9%)	1 (1.0%)
≥15 mg/wk	87 (84.5%)	83 (85.6%)

MTX = methotraxate; Wk = week
Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Table 11]

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では、国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）及び海外試験（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験及び EFC14092 試験）の有効性結果について記述した。

海外臨床データの日本人への外挿の可否を評価するにあたり、RA における国内外の内因性及び外因性民族的要因を検討し、国内ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び海外ブリッジング対象試験（EFC11072 試験パート B）の 2 試験間で有効性並びに安全性を比較検討した。その結果、内因性及び外因性民族的要因に国内外で大きな差は見られなかった。また、ブリッジング成立条件として設定した、EFC14059 試験における主要評価項目である Week 24 の ACR20 改善率について、プラセボに対するサリルマブ 2 用量群の優越性が共に検証され、両試験間で有効性及び安全性の結果も同様であった。これにより、海外臨床試験データ（EFC11072 試験パート B）を日本人に外挿することは可能と判断した。詳細については、3.2.4項に示す。しかしながら、関節の構造的損傷の防止については、ACR 改善率の用量反応関係の類似性に基づき EFC11072 試験パート B の関節の構造的損傷の防止に関する有効性成績を外挿することは困難であることから、日本人における関節の構造的損傷の防止効果については本剤の承認後に製造販売後臨床試験を実施して評価する予定である（1.2項）。以降に示す EFC11072 試験の関節の構造的損傷の防止に関する成績は、参考データとして記載した。

プラセボ対照第 III 相試験（EFC14059 試験［MTX-IR 患者］、EFC11072 試験パート B［MTX-IR 患者］及び EFC10832 試験［TNF -IR 患者］）において、DMARDs 併用下でのサリルマブ 2 用量で、RA の徴候及び症状、並びに身体機能の改善について、主要解析、感度分析及び副次評価項目の結果に一貫性が認められ、サリルマブの効果に頑健性が示された。治療効果の程度は、各用量群において、MTX-IR 患者と TNF-IR 患者の両集団間でおおむね同程度であった。EFC11072 試験パート B において、DMARDs 併用下サリルマブ 2 用量群で、関節の構造的損傷の防止効果が認められた。また、海外試験において、サリルマブ 2 用量群では、SF-36 によって評価した全般的な健康に対して肯定的な影響を及ぼすことが確認された。

なお、各用量間での検討は、4 章に記載した。

各試験の有効性評価項目について表 33 に要約した。本項では、徴候及び症状（評価項目：ACR、DAS28-CRP 、SDAI、CDAI、及び ACR コアセット）、身体機能（評価項目：HAQ-DI 反応）及び患者報告アウトカム（評価項目：SF-36）について記述した。また、EFC11072 試験パート B のみで評価した X 線学的進行の評価項目についても記述した。

表 33 - 各試験の有効性評価項目

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

Domain	Endpoints	EFC14059	LTS13618	EFC11072 Part B, Cohort 2	EFC10832	EFC14092
Physical function	Change from baseline in HAQ-DI	X	X	X	X	X
	% patients with ≥0.3 unit improvement in HAQ-DI	X	X	X	X	X
Patient reported outcomes	Change from baseline in SF-36 PCS and MCS	NA	NA	X	X	X
Radiographic progression of joint damage	mTSS	NA	NA	X	NA	NA
	Joint space narrowing	NA	NA	X	NA	NA
	Erosion score	NA	NA	X	NA	NA
	% patients with no radiographic progression	NA	NA	X	NA	NA

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

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

Source: 5.3.5 Studies [EFC14059], [EFC11072 Part B], [EFC10832] and [EFC14092] and 5.3.5.2 Study [LTS13618].

3.2.1 国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）

EFC14059 試験では、Week 24 での ACR20 改善率を主要評価項目とした。その他は探索的評価項目（ACR50/70、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、及び ACR コアセット、HAQ-DI 反応）として評価し、解析は探索的に行った。

3.2.1.1 RA の徴候及び症状

3.2.1.1.1 ACR20/50/70

ACR は、RA 患者での治療効果についての臨床上の評価（圧痛関節数及び腫脹関節数）、生化学的評価（急性期反応物質［CRP 及び ESR］）、身体機能の評価（HAQ-DI）、及び自覚的評価（疼痛評価、医師及び患者による疾患活動性の全般的評価）からなる複合評価基準である。

国内試験（EFC14059 試験）

主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 67.9%、サリルマブ 200 mg q2w 群で 57.5%、プラセボ群で 14.8%であり、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で有意差が示された（p<0.0001）（表 34 ）。感度分析の結果は主要解析と一貫しており、本結果の頑健性が示された（[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.6.1.3]）。ACR20 改善率は、Week 2 から Week 12 にかけて、来院毎に急速な上昇がみられた（図 3 ）。サリルマブ 2 用量群では、プラセボ群と比較して高い ACR20 改善率が治験薬投与期間を通して持続していた。

ACR50 及び ACR70 改善率について、Week 12 でのサリルマブ 150 mg q2w 群の ACR70 を除き、Week 12 及び Week 24 のいずれの時点においても、サリルマブ 2 用量群でプラセボ群と比較して高い有効性が示された（表 34 ）。Week 12 及び 24 での ACR20/50/70 改善率を表 34に要約する。

表 34 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率の差 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Week 12			
ACR20			
Responders	15 (18.5%)	54 (66.7%)	52 (65.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	8.427 (4.086 , 17.378)	8.124 (3.928 , 16.805)
P-value vs placebo[b]	-	<.0001	<.0001
ACR50			
Responders	5 (6.2%)	22 (27.2%)	25 (31.3%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	5.768 (2.045 , 16.268)	7.192 (2.540 , 20.360)
P-value vs placebo[b]	-	0.0003	<.0001
ACR70			
Responders	1 (1.2%)	5 (6.2%)	15 (18.8%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	5.373 (0.598 , 48.303)	19.794 (2.485 , 157.661)
P-value vs placebo[b]	-	0.0999	0.0002
Week 24			
ACR20			
Responders	12 (14.8%)	55 (67.9%)	46 (57.5%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	12.185 (5.583 , 26.594)	7.227 (3.446 , 15.158)
P-value vs placebo[b]	-	<.0001	<.0001
ACR50			
Responders	8 (9.9%)	35 (43.2%)	31 (38.8%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	6.979 (2.950 , 16.507)	5.497 (2.364 , 12.780)
P-value vs placebo[b]	-	<.0001	<.0001

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
ACR70			
Responders	3 (3.7%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	5.732 (1.600 , 20.529)	4.816 (1.295 , 17.914)
P-value vs placebo[b]	-	0.0033	0.0120

OR: Odds ratio.

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

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

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

[a] Mantel-Haenszel estimate

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

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w12_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:18)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr50_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr50_w12_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

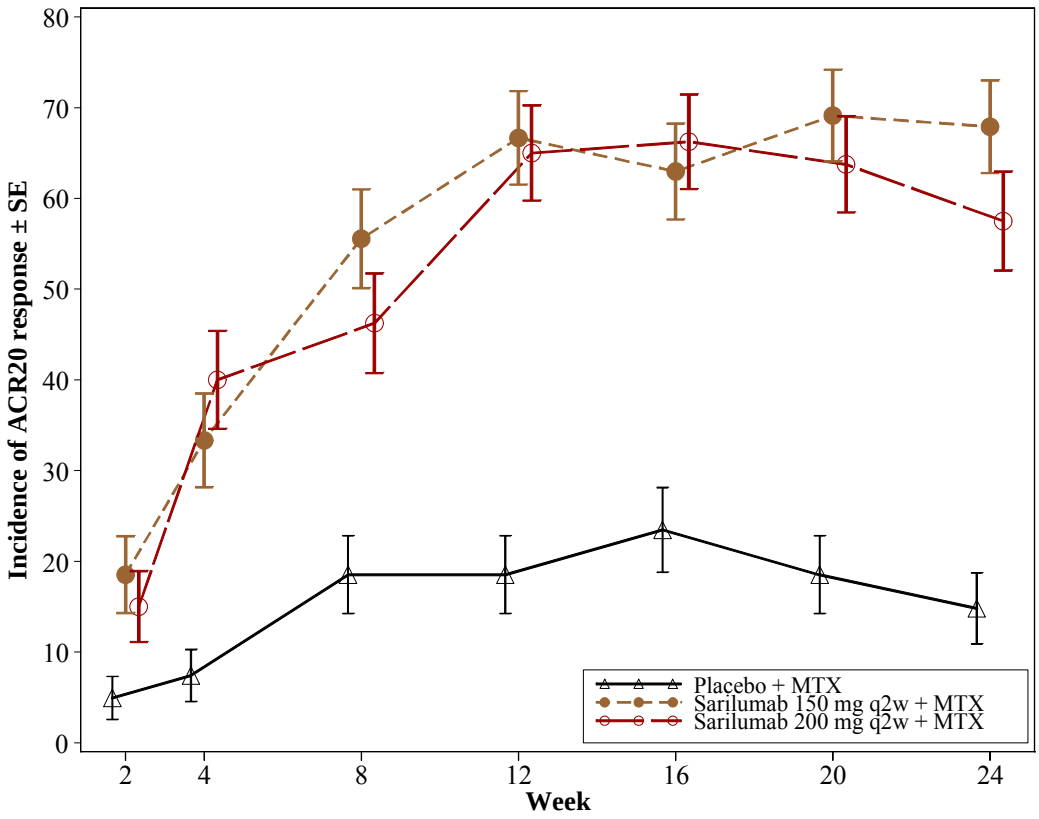
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr50_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr50_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:16)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr70_w12_m_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr70_w12_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

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

図 3 - 各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）



PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_g_i.rtf (11MAY2016 - 10:16)

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618 試験では、ACR20/50/70 改善率において、すべての投与群で RA の徴候及び症状のベースラインからの改善が認められた（表 35）。Week 12 及び 24 での ACR20/50/70 改善率を表 35 に要約する。

Week 24 での ACR20 改善率は、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 73.3%及び 64.5%であり、DMARDs 併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群ではそれぞれ 80.0%及び 73.3%であった。ACR20 改善率は Week 2 又は Week 4 から Week 12 にかけて来院毎に急速な上昇がみられ、各投与群とも治験薬投与期間を通して持続していた（図 4、図 5）。

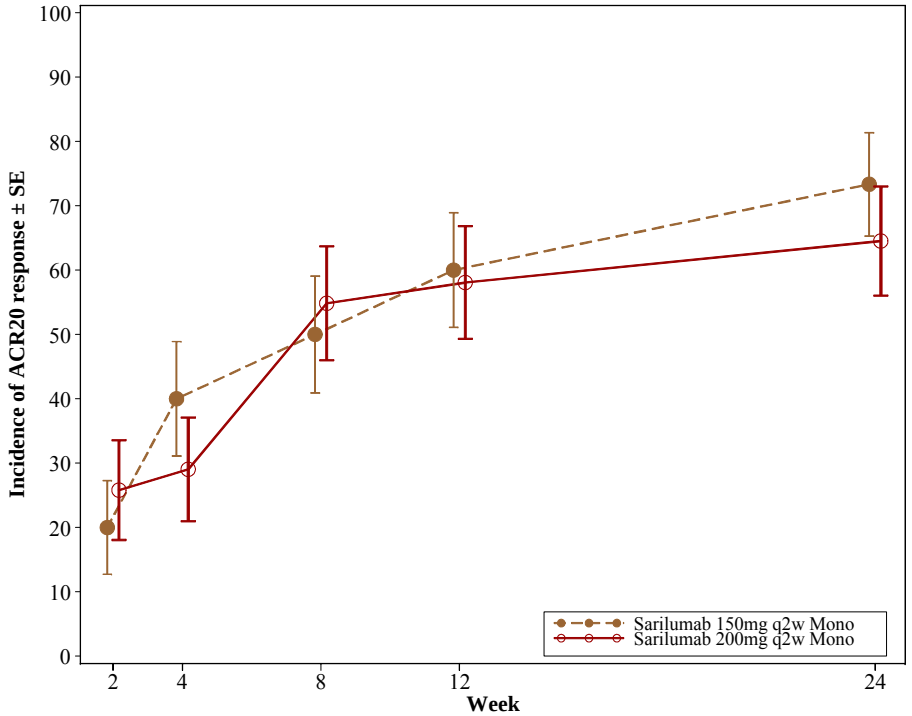
単剤療法層及び DMARDs 併用療法層の各投与群でおおむね同様の効果が示され、EFC14059 試験でのサリルマブの各用量群の ACR 改善率と同程度であった（表 34）。

表 35 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合 - mITT 集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab			
n (%)	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)
Week 12				
ACR20	18 (60.0%)	18 (58.1%)	11 (73.3%)	10 (66.7%)
ACR50	10 (33.3%)	12 (38.7%)	6 (40.0%)	9 (60.0%)
ACR70	3 (10.0%)	3 (9.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Week 24				
ACR20	22 (73.3%)	20 (64.5%)	12 (80.0%)	11 (73.3%)
ACR50	14 (46.7%)	14 (45.2%)	10 (66.7%)	8 (53.3%)
ACR70	9 (30.0%)	8 (25.8%)	6 (40.0%)	5 (33.3%)

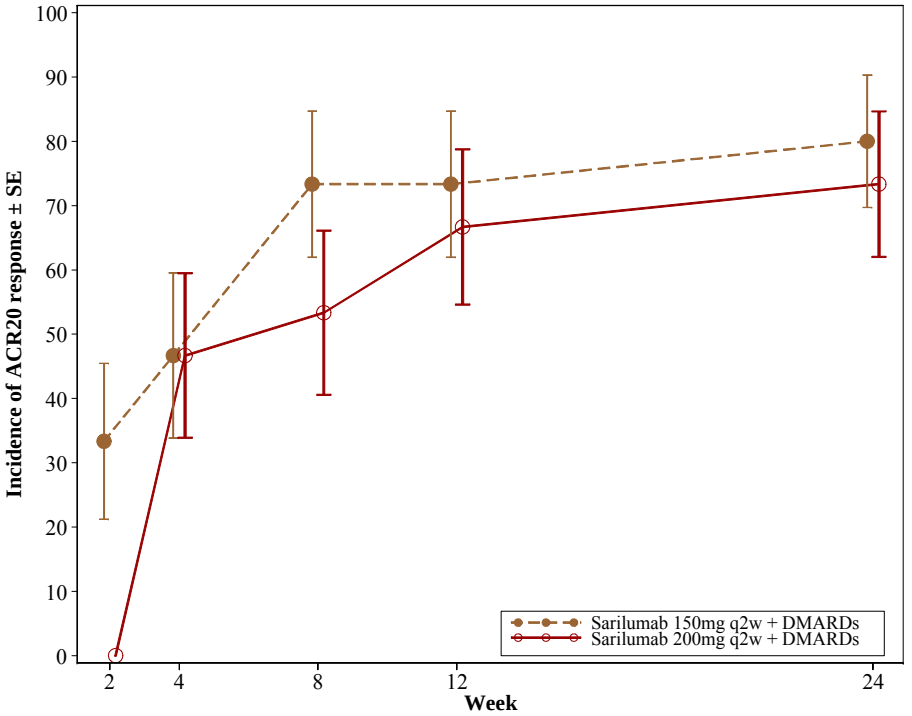
ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP[mg/dL] and three VAS[mm] assessments.
Patients are considered non-responders from the time they discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
Source;PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:28)
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:28)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr50_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr50_m_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 7:03)
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr50_m_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 7:03)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr70_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr70_m_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 7:05)
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr70_m_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 7:04)

図 4 - 各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）



PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_g_mono_i.rtf (23MAY2016 - 12:58)

図 5 - 各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 併用療法層）



PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_g_comb_i.rtf (23MAY2016 - 12:58)

3.2.1.1.2 疾患活動性スコア

DAS28-CRP は、RA 患者での疾患活動性についての臨床上の評価（28 関節の腫脹及び圧痛関節数）、生化学的評価（急性期反応物質［CRP］）、及び自覚的評価（患者による全般的評価）からなる複合指標である。また、本指標は、ACR 改善率を計算するために使用されるコアセットの一部を使用する評価指標である。DAS28 は、その時点での進行中の疾患の重症度を計測し、また重症度の変化を経時的に定量化するのに用いられる。

DAS の低下は改善を示しており、DAS28-CRP が 2.6 未満（DAS28 寛解）に改善することが、RA 患者に対する治療の適切性を評価するための判定基準の一つとして広く使用されている（1.1項）。

国内試験（EFC14059 試験）

Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で大きな低下が認められた（プラセボ群に対する最小二乗平均値の差：サリルマブ 150 mg q2w 群 −1.820、200 mg q2w 群 −1.717、いずれも $p < 0.0001$、表 36）。サリルマブ 2 用量群では、プラセボと比較し Week 2 から DAS28-CRP の改善が示され、この改善は治験薬投与期間を通して持続した（図 6）。

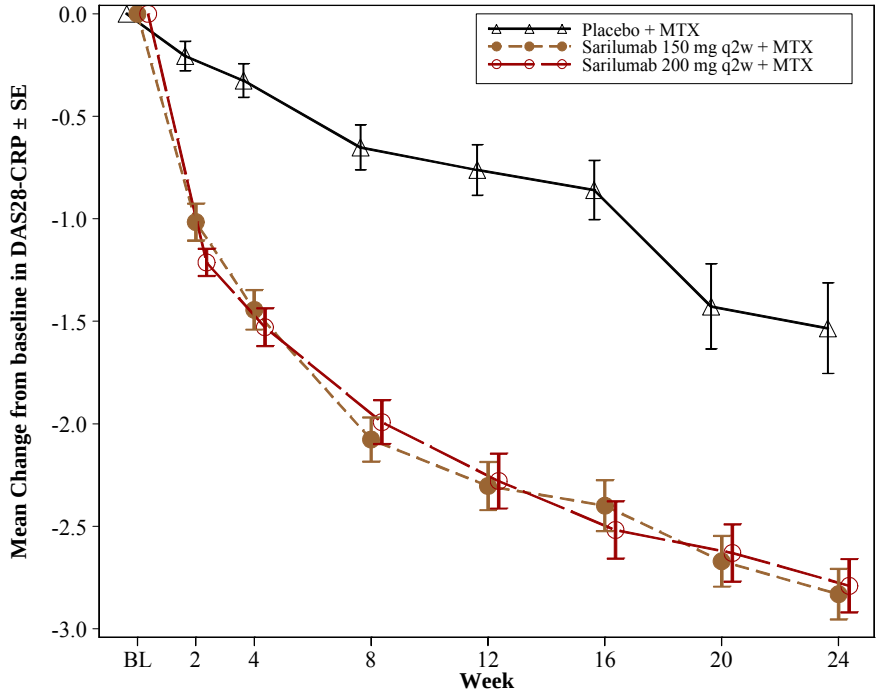
さらに、DAS28-CRP スコアが 2.6 未満の寛解基準に達した患者の割合は、Week 12 及び Week 24 においてサリルマブ 2 用量群でプラセボ群を大きく上回った（プラセボ群に対していずれも $p < 0.0001$、表 37）。

表 36 - DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Week 12			
Change Mean (SD)	-0.76 (1.08)	-2.30 (1.07)	-2.28 (1.19)
LS mean diff, 95% CI	-	-1.562 (-1.907 , -1.217)	-1.544 (-1.891 , -1.196)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001
Week 24			
Change Mean (SD)	-1.53 (1.22)	-2.83 (1.04)	-2.79 (1.05)
LS mean diff, 95% CI	-	-1.820 (-2.226 , -1.414)	-1.717 (-2.127 , -1.307)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L]+1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96.
All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. Missing DAS28-CRP measurements are not imputed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 24.
[a] Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_das28_w12_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_das28_w12_m_t_x.rtf (25AUG2016 - 5:01)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_das28_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_das28_w24_m_t_i.rtf (25AUG2016 - 5:01)

図 6 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）



# subjects								
Placebo + MTX	81	81	79	79	75	74	36	30
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	79	79	79	77	71	68
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	77	76	75	73	66	62

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_das28_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_m_g_i.rtf (11MAY2016 - 9:44)

表 37 - Week 12 及び Week 24 での DAS28-CRP が 2.6 未満（寛解）である患者の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験）

DAS28-CRP remission n (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
week 12			
Responders	3 (3.7%)	21 (25.9%)	27 (33.8%)
OR, CI vs placebo[a]	-	8.901 (2.537, 31.228)	15.078 (4.204 , 54.084)
P-value vs placebo[b]	-	< 0.0001	< 0.0001
week 24			
Responders	6 (7.4%)	29 (35.8%)	32 (40.0%)
OR, CI vs placebo[a]	-	7.002 (2.699, 18.161)	8.052 (3.175 , 20.419)
P-value vs placebo[b]	-	< 0.0001	< 0.0001

OR: Odds ratio. DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L]+1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96. Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 12 / week 24.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
[a] Mantel-Haenszel estimate
[b] CMH test stratified by prior biologic use (Yes, No) and weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg)
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_das28_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_das28_w12_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_das28_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_das28_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

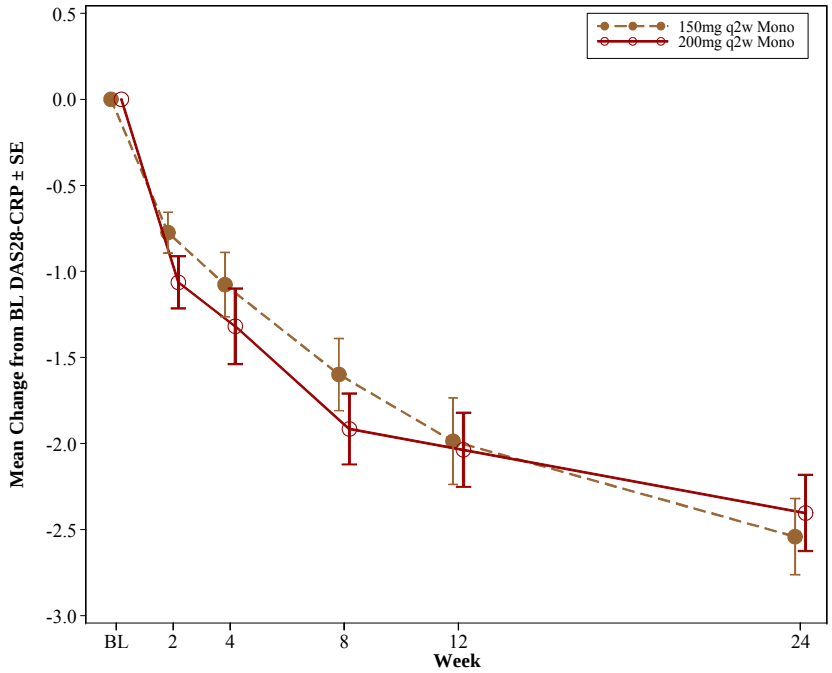
国内試験（LTS13618 試験）

Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ−2.54 及び−2.40、DMARDs 併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群では−2.63 及び−2.47 であり、すべての投与群でベースラインからの低下が見られた（表 6）。この低下は、Week 2 より認められ、治験薬投与期間を通して持続した（図 7、図 8）。

DAS28-CRP の低下の程度は、EFC14059 試験のサリルマブの各用量群でみられた値と同程度であった（表 36）。

DAS28-CRP スコア 2.6 未満の寛解基準に達した患者の割合は、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 50.0%及び 45.2%、DMARDs 併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群では 60.0%及び 73.3%であり、単剤療法層よりも DMARDs 併用療法層で高かった（表 38）。

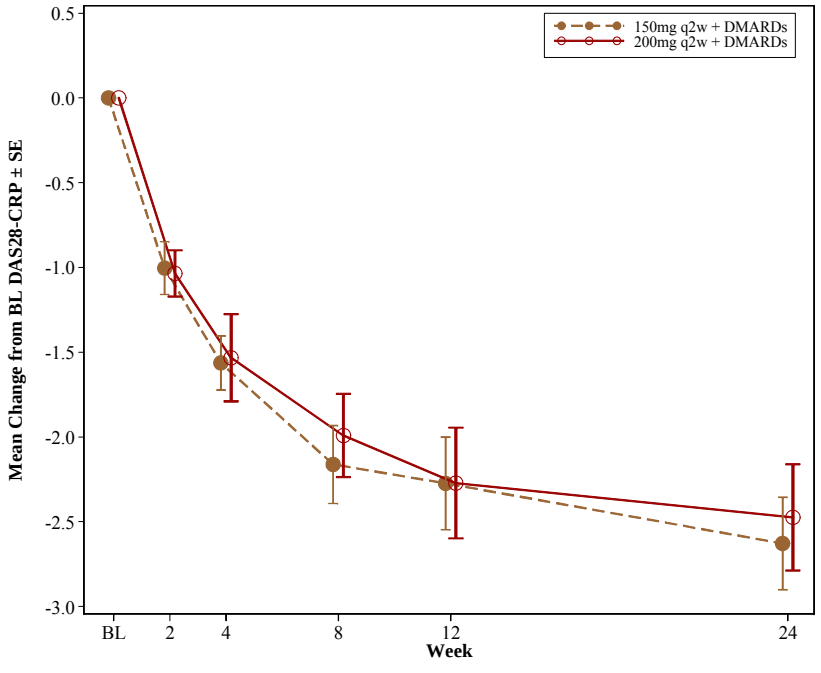
図 7 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）



# subjects						
150mg q2w Mono	30	30	29	29	29	28
200mg q2w Mono	31	30	30	30	30	30

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_das28_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_m_g_mono_i.rtf (23MAY2016 - 13:03)

図 8 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 併用療法層）



# subjects						
150mg q2w + DMARDs	15	15	15	15	15	14
200mg q2w + DMARD	15	15	14	14	13	13

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_das28_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_m_g_comb_i.rtf (23MAY2016 - 13:03)

表 38 - DAS28-CRP が 2.6 未満である患者の割合 - mITT 集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab			
n (%)	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)
V3/ Week 2	1 (3.3%)	3 (9.7%)	0	2 (13.3%)
V4/ Week 4	4 (13.3%)	5 (16.1%)	0	4 (26.7%)
V6/ Week 8	5 (16.7%)	7 (22.6%)	6 (40.0%)	7 (46.7%)
V8/ Week 12	13 (43.3%)	11 (35.5%)	8 (53.3%)	10 (66.7%)
V11/ Week 24	15 (50.0%)	14 (45.2%)	9 (60.0%)	11 (73.3%)

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L]+1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96.
Patients are considered non-responders from the time they discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_das28_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_das28_m_t_mono_i.rtf (23MAY2016 - 13:04)
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_das28_m_t_comb_i.rtf (23MAY2016 - 13:04)

3.2.1.1.3 Simplified disease activity index （SDAI）

SDAI は 5 つパラメータ；圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）、患者の全体的評価、医師の全般的評価（視覚的アナログスケール［VAS］：0～10 cm）、及び CRP 値の和である。

SDAI によって疾患活動性レベルは、4 つのカテゴリー（3.3 以下を臨床的寛解、3.3～11 を低疾患活動性、11～26 を中疾患活動性、26 超を高疾患活動性）に分類される。診療現場における寛解の評価として、SDAI スコアの 3.3 以下が広く使用されている。

国内試験（EFC14059 試験）

Week 24 での SDAI のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で有効性が示された（プラセボ群に対する最小二乗平均値の差： サリルマブ 150 mg q2w 群 −13.908、200 mg q2w 群 −13.112、いずれも p <0.0001、表 39）。サリルマブ 2 用量群において、プラセボ群に対し Week 12 より SDAI の改善が示され、改善は治験薬投与期間を通して持続していた。

SDAI スコア 3.3 以下の寛解基準に達した患者の割合は、Week 24 でプラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で高かった。サリルマブ 200 mg q2w 群では、Week 12 及び Week 24 でプラセボ群に対し高い有効性が示された（プラセボ群に対する p 値：Week 12 で 0.0063、Week 24 で 0.0043、表 40）。しかし、サリルマブ 150 mg q2w 群では、プラセボ群に対し顕著な効果は示されなかった（プラセボ群に対する p 値：Week 12 で 0.1537、Week 24 で 0.1104）。

LTS13618 試験では、SDAI は評価していない。

表 39 - SDAI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Week12			
Change Mean (SD)	-8.94 (11.99)	-20.73 (11.02)	-18.89 (11.55)
LS mean diff, 95% CI	-	-11.894 (-15.251 , -8.537)	-10.617 (-13.994 , -7.240)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001
Week24			
Change Mean (SD)	-16.03 (11.60)	-25.19 (11.61)	-23.82 (11.25)
LS mean diff, 95% CI	-	-13.908 (-17.769 , -10.046)	-13.112 (-17.007 , -9.217)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001

SDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS[cm] + Physician global VAS[cm] + CRP[mg/dL].

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early.

Missing SDAI measurements are not imputed.

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 12.

[a] Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_sdai_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_sdai_w12_m_t_x.rtf (25AUG2016 - 5:01)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_sdai_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_sdai_w24_m_t_i.rtf (25AUG2016 - 5:01)

表 40 - SDAI が 3.3 以下である患者の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
SDAI remission n (%)	**Placebo + MTX (N=81)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Week12			
Responders	0	2 (2.5%)	7 (8.8%)
OR, CI vs placebo[a]	-	NC	NC
P-value vs placebo[b]	-	0.1537	0.0063
Week24			
Responders	1 (1.2%)	5 (6.2%)	10 (12.5%)
OR, CI vs placebo[a]	-	5.083 (0.576, 44.871)	12.167 (1.479 , 100.074)
P-value vs placebo[b]	-	0.1104	0.0043

OR: Odds ratio.

SDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS[cm] + Physician global VAS[cm] + CRP[mg/dL].

Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 12 / week 24.

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

[a] Mantel-Haenszel estimate

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

Soure; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_sdai_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sdai_w12_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:51)

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

3.2.1.1.4 Clinical disease activity index （CDAI）

CDAI は、RA の臨床的寛解を評価するために検証された、臨床上有用な複合指標である。

CDAI は 4 つのパラメータ；圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）、患者の全体的評価、医師の全般的評価（VAS：0～10 cm）の数値の和である。

CDAI によって疾患活動性レベルは、4 つのカテゴリー；2.8 以下を臨床的寛解、2.8～10 を低疾患活動性、10～22 を中疾患活動性、22 超を高疾患活動性に分類される。診療現場における寛解の評価として、CDAI スコアの 2.8 以下が広く使用されている(40)。

国内試験（EFC14059 試験）

Week 24 での CDAI のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で有効性が示された（プラセボ群に対する最小二乗平均値の差： サリルマブ 150 mg q2w 群 −12.605、 200 mg

q2w 群 −11.750、いずれも p <0.0001、表 41 ）。サリルマブ 2 用量群において、プラセボ群に対し Week 12 より CDAI の改善が示され、改善は治験薬投与期間を通して持続していた。

CDAI スコア 2.8 以下の寛解基準に達した患者の割合は、Week 24 でプラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で高かった。サリルマブ 200 mg q2w 群では、Week 12 及び Week 24 でプラセボ群に対し高い有効性が示された（プラセボ群に対する p 値 : Week 12 で 0.0231、Week 24 で 0.0147、表 42）。しかし、サリルマブ 150 mg q2w 群では、プラセボ群に対し顕著な効果は示されなかった（プラセボ群に対する p 値：Week 12 で 0.3088、Week 24 で 0.1104）。

LTS13618 試験では、CDAI は評価していない。

表 41 - CDAI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Week12			
Change Mean (SD)	-8.71 (11.38)	-18.75 (10.63)	-16.83 (10.89)
LS mean diff, 95% CI	-	-10.136 (-13.372 , -6.900)	-8.705 (-11.959 , -5.451)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001
Week24			
Change Mean (SD)	-15.74 (11.09)	-23.09 (11.22)	-21.70 (10.71)
LS mean diff, 95% CI	-	-12.605 (-16.404 , -8.807)	-11.750 (-15.582 , -7.918)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001

CDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS[cm] + Physician global VAS[cm].

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early.

Missing CDAI measurements are not imputed.

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 24.

[a] Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_cdai_w12_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_cdai_w12_m_t_x.rtf (25AUG2016 - 8:47)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_cdai_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_cdai_w24_m_t_i.rtf (25AUG2016 - 5:01)

表 42 - CDAI が 2.8 以下である患者の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験）

CDAI remission n (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Week12			
Responders	0	1 (1.2%)	5 (6.3%)
OR, CI vs placebo[a]	-	NC	NC
P-value vs placebo[b]	-	0.3088	0.0231
Week24			
Responders	1 (1.2%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)
OR, CI vs placebo[a]	-	5.083 (0.576, 44.871)	9.077 (1.106 , 74.506)
P-value vs placebo[b]	-	0.1104	0.0147

OR: Odds ratio. CDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS[cm] + Physician global VAS[cm].

Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 12 / week 24.

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

[a] Mantel-Haenszel estimate

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

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_cdai_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_cdai_w12_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:51)

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

3.2.1.1.5 ACR コアセット

ACR コアセットには、腫脹関節数（66 関節）、圧痛関節数（68 関節）、患者による全般的評価、患者による疼痛評価、HAQ-DI、CRP 及び医師による全般的評価が含まれる。

国内試験（EFC14059 試験）

EFC14059 試験では、ACR コアセットのすべての項目において、プラセボ群に対してサリルマブ 2 用量群でベースラインからの変化量が大きく、改善がみられた。結果の詳細については[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.6.5]に示している。

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618 試験では、ACR コアセットについて、すべての投与群でベースラインからの変化量において改善が見られた。結果の詳細については[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.6.5]に示している。

3.2.1.2 身体機能

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

HAQ-DI のベースラインからの変化量について、EFC11072 試験パート B では Week 16 を、EFC10832 試験では Week 12 を主要評価時点として評価した。この評価時点は、各試験で救済治療を可能とした時点である。EFC14059 試験では、探索的評価項目のため Week 12 、Week 16 及び Week 24 の各時点で評価を行っている。本項では、試験間での比較を容易にするため、Week 12 を評価時点とした。

国内試験（EFC14059 試験）

Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対してサリルマブ 2 用量群で有効性が認められた（プラセボ群に対する最小二乗平均値の差： サリルマブ 150 mg q2w 群 −0.329、200 mg q2w 群 −0.364、いずれも p <0.0001、表 43 ）。サリルマブ 2 用量群で、プラセボと比較し Week 2 から HAQ-DI の改善が示され、改善は治験薬投与期間を通して持続した（図 9）。

Week 12 での HAQ-DI の 0.3 以上の改善がみられた患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 48.1%、サリルマブ 200 mg q2w 群で 47.5%、プラセボ群で 23.5%であり、サリルマブ 2 用量群でプラセボ群に対し高い有効性が示された（プラセボ群に対する p 値：サリルマブ 150 mg q2w 群で 0.0010、サリルマブ 200 mg q2w 群で 0.0016、表 44 ）。

表 43 - Week 12 及び Week 24 での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Week 12			
Change Mean (SD)	-0.13 (0.33)	-0.40 (0.47)	-0.44 (0.48)
LS mean diff, 95% CI	-	-0.296 (-0.431 , -0.161)	-0.353 (-0.489 , -0.217)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001
Week 24			
Change Mean (SD)	-0.30 (0.35)	-0.53 (0.53)	-0.56 (0.52)
LS mean diff, 95% CI	-	-0.329 (-0.486 , -0.171)	-0.364 (-0.524 , -0.205)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. Missing HAQ-DI measurements are not imputed.

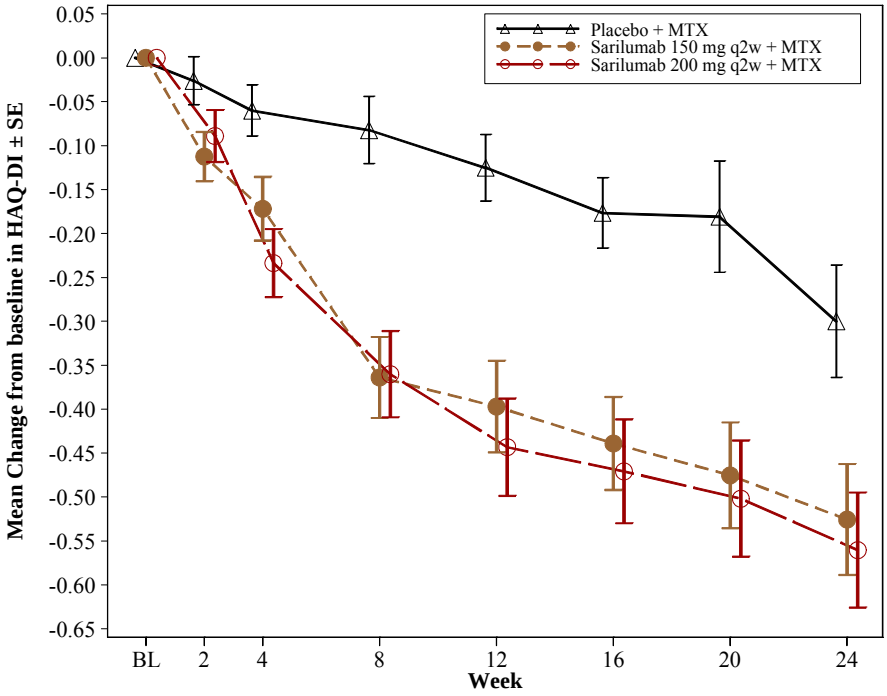
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 24.

[a] Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_haq_w12_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_haq_w12_m_t_x.rtf (25AUG2016 - 8:47)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_haq_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_haq_w24_m_t_i.rtf (25AUG2016 - 5:01)

図 9 - 各来院時の HAQ-DI の平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）



# subjects							
Placebo + MTX	81	81	79	79	75	75	38	30
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	80	79	79	78	71	68
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	77	76	75	73	66	62

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_haq_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_haq_m_g_i.rtf (11MAY2016 - 9:44)

表 44 - Week 12 及び Week 24 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - mITT 集団（EFC14059 試験）

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

OR: Odds ratio. HAQ-DI responder is defined as ≥ 0.3 units improvement in the change from baseline in HAQ-DI.

Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 12 / week 24.

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

[a] Mantel-Haenszel estimate

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

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

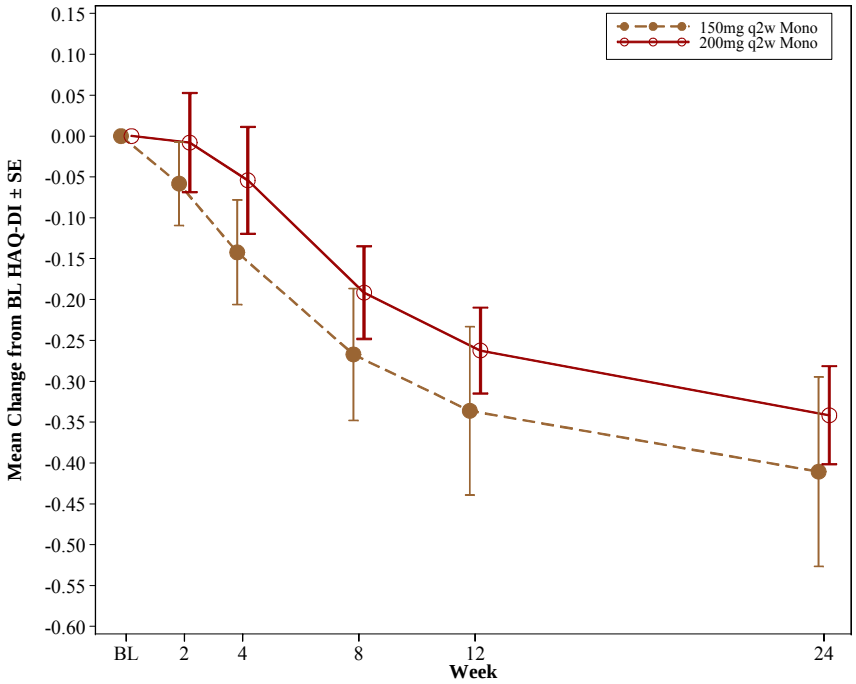
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_haq03_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_haq03_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)

国内試験（LTS13618 試験）

Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量は、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ−0.34 及び−0.26、DMARDs 併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群ではそれぞれ−0.44 及び−0.28 であり、すべての投与群でベースラインからの低下が見られた（表 6）。この改善は、Week 2 又は Week 4 から認められ治験薬投与期間を通して持続した（図 10、図 11 ）。Week 12 での HAQ-DI の低下の程度は、EFC14059 試験のサリルマブの各用量群でみられた値と同程度であった（表 43 ）。

HAQ-DI の 0.3 以上の臨床的に意味のある身体機能の改善がみられた患者の割合は、Week 8 から顕著に高くなり、Week 24 では、各投与群の患者の 40%以上で達成した（単剤療法層：サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 53.3%及び 41.9%、DMARDs 併用療法層：それぞれ 60.0%及び 46.7%、表 45 ）。

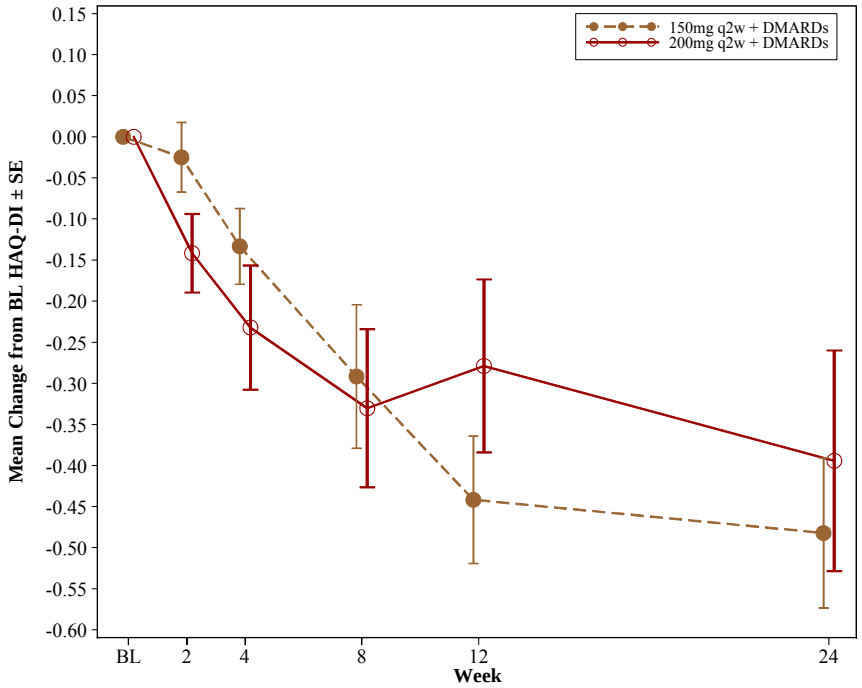
図 10 - 各来院時の HAQ-DI の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）



# subjects						
150mg q2w Mono	30	30	29	29	29	28
200mg q2w Mono	31	31	30	30	30	30

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_haq_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_haq_m_g_mono_i.rtf (23MAY2016 - 12:59)

図 11 - 各来院時の HAQ-DI の平均変化量 - mITT 集団（LTS13618 試験- 併用療法層）



# subjects						
150mg q2w + DMARDs	15	15	15	15	15	14
200mg q2w + DMARDs	15	15	14	14	13	13

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_haq_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_haq_m_g_comb_i.rtf (23MAY2016 - 13:00)

表 45 - 各来院時の HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - mITT 集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab			
n (%)	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)
V3/ Week 2	6 (20.0%)	4 (12.9%)	0	2 (13.3%)
V4/ Week 4	11 (36.7%)	5 (16.1%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)
V6/ Week 8	14 (46.7%)	8 (25.8%)	7 (46.7%)	6 (40.0%)
V8/ Week 12	16 (53.3%)	13 (41.9%)	10 (66.7%)	5 (33.3%)
V11/ Week 24	16 (53.3%)	13 (41.9%)	9 (60.0%)	7 (46.7%)

HAQ-DI responder is defined as ≥ 0.3 units improvement in the change from baseline in HAQ-DI.
Patients are considered non-responders from the time they discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_haq03_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_haq03_m_t_mono_i.rtf (23MAY2016 - 13:00)
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_haq03_m_t_comb_i.rtf (23MAY2016 - 13:01)

日本人 RA 患者において、MTX 併用下でサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与した時と、サリルマブの単剤療法又は DMARDs 併用療法の各用量で認められた有効性プロファイルは同様であった。

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

3.2.2.1 RA の徴候及び症状

3.2.2.1.1 ACR20/50/70

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験では、主要評価項目である Week 24 の ACR20 改善率について、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で有意差が認められた（両試験においていずれの群でも p<0.0001）。感度分析の結果は主要解析と一貫しており、本結果の頑健性が示された（[Module 5.3.5.1-3: EFC11072-Part B], [Module 5.3.5.1-4: EFC10832]）。また、ACR50 及び ACR70 について、いずれの時点においてもサリルマブ 2 用量群のプラセボ群に対する有意差が示されており、この効果は両試験ともに Week 12 より認められた（表 46 ）。

両試験において、ACR20 改善率は Week 2 から Week 12 又は Week 16 にかけて、来院毎に顕著な上昇がみられた（図 12 及び図 13 ）。両試験ともに、プラセボ群と比較したときの ACR20 改善率は、サリルマブ 2 用量群で治験薬投与期間を通して高く保たれていた（表 46）。

Week 12、24、及び 52 での ACR20/50/70 改善率を表 46に要約する。EFC11072 試験では、Week 12 での ACR 改善率を評価対象としなかったが、EFC10832 試験と比較するために本項に提示した。Week 52 の ACR 改善率は EFC11072 試験でのみ得られている。

表 46 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

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

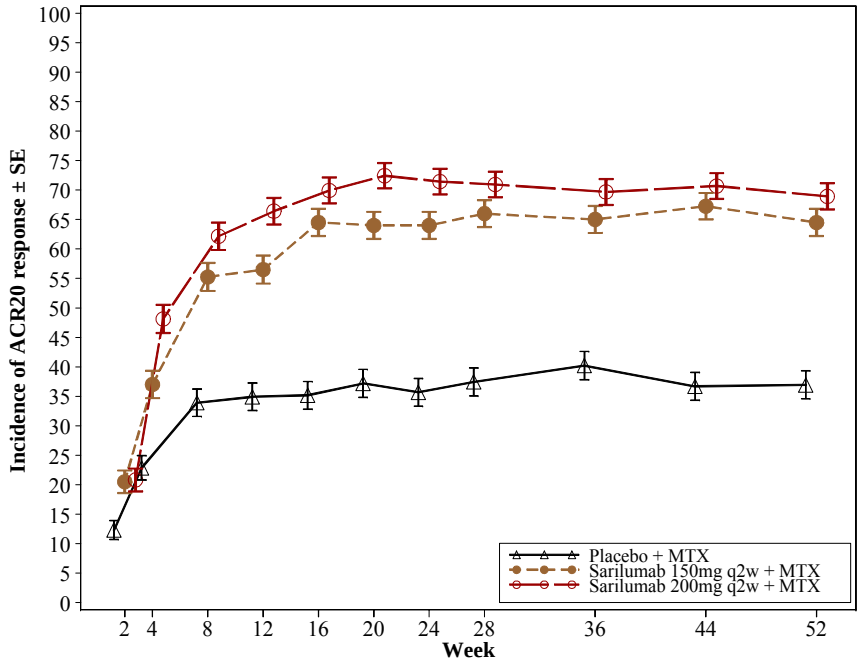
Proportion of patients	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
ACR70	7.3%	19.8%	24.8%	7.2%	19.9%	16.3%
Odds ratio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

CI = confidence interval; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; NA = not available; MTX = methotrexate
Source: 5.3.5.1 Study EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.1.3], [16.2.6.1.7.4], and [16.2.6.1.8.4]; Study EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.3], [16.2.6.3.4], and [16.2.6.4.4]

a Mantel-Haenszel estimate.

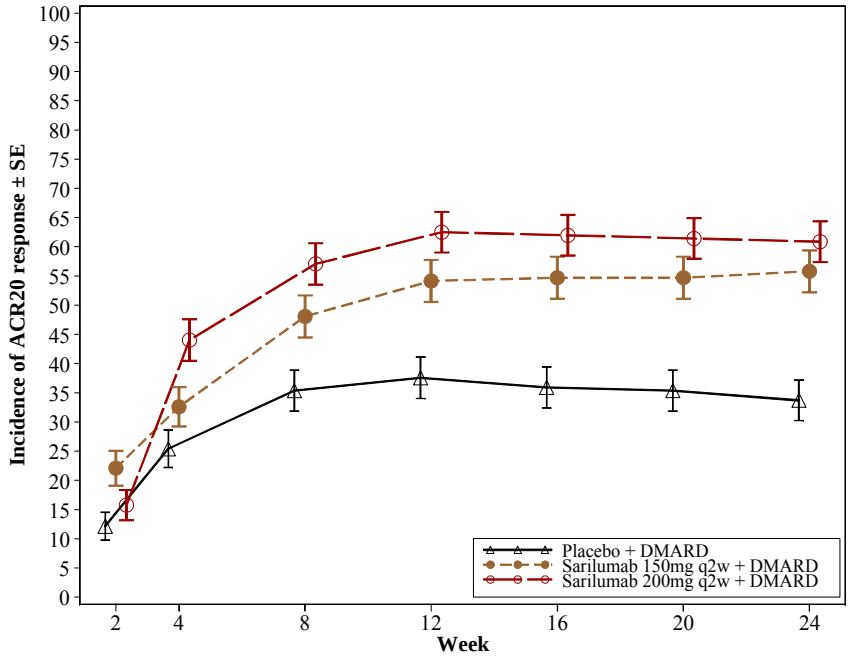
b Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by prior biologic use (EFC11072)/number of previous anti-TNFs (EFC10832) and region.

図 12 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B のコホート 2）



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

図 13 - 各来院時の ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC10832）



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

3.2.2.1.2 著明な臨床的反応

EFC11072 試験パート B では、著明な臨床的反応を主要な副次評価項目とした。本評価項目は、52 週間の投与期間に ACR70 反応が 24 週間以上持続した患者の割合と定義した。サリルマブの各群では、著明な臨床的反応を達成した患者の割合はプラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも p <0.0001）（表 47）。EFC10832 試験は投与期間が 24 週間であり、評価期間が十分でないため著明な臨床的反応について評価を行わなかった。

表 47 - 著明な臨床的反応 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Major clinical response	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=399)
Responders	12 (3.0%)	51 (12.8%)	59 (14.8%)
Odds ratio		4.661	5.565
95% CI versus placebo[a]	-	(2.451, 8.863)	(2.946, 10.515)
p-value versus placebo[b]	-	<0.0001	<0.0001

CI = confidence interval; CMH = Cochran Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; MTX = methotrexate;
Source: 5.3.5.1 Study EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.6.1]
Major clinical response = Achieving ACR70 for at least 24 consecutive weeks during the 52-week period.
Patients are considered ACR70 non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
a Mantel-Haenszel estimate.
b Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by prior biologic use (EFC11072) and region.

3.2.2.1.3 疾患活動性スコア

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験で、Week 24 の DAS28-CRP について、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p <0.0001）（表 48）。プラセボと比較し、サリルマブ 2 用量群で DAS28-CRP の改善が Week 12 から示され、治験薬投与期間を通して持続した。サリルマブ各群でみられたプラセボ群との差は、両試験間で同程度であった。

さらに、両試験のサリルマブ 2 用量群で、DAS28-CRP スコア 2.6 未満の寛解基準に達した患者は、プラセボ群と比較し有意に多かった（表 49）。EFC11072 試験パート B のサリルマブ 2 用量群では、DAS28-CRP が 2.6 未満であり、更に活動性（圧痛又は腫脹）関節がみられない患者はプラセボ群と比較して多かった。EFC10832 試験においても、大きくはなかったものの数値上の差がみられた。この結果は、TNF-IR 患者のような関節での疾患活動性が長期間持続した病態において予想されることであった。

表 48 - DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX	Sarilumab 150 mg q2w + MTX	Sarilumab 200 mg q2w + MTX	Placebo + DMARD	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD
	(N=398)	(N=400)	(N=399)	(N=181)	(N=181)	(N=184)
Week 12						
Mean (SD)	-1.07 (1.18)	-2.06 (1.38)	-2.44 (1.30)	-1.08 (1.31)	-2.20 (1.40)	-2.55 (1.41)
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-0.953 (-1.130, -0.776)	-1.350 (-1.527,-1.173)		-1.157 (-1.437,-0.876)	-1.475 (-1.753,-1.197)
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Week 24						
Mean (SD)	-1.62 (1.44)	-2.68 (1.40)	-3.02 (1.26)	-1.96 (1.21)	-2.62 (1.34)	-3.18 (1.30)
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-1.282 (-1.493,-1.071)	-1.652 (-1.863,-1.441)		-0.971 (-1.283,-0.658)	-1.444 (-1.752,-1.135)
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Week 52						
Mean (SD)	-1.91 (1.27)	-3.12 (1.40)	-3.25 (1.29)			
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-1.424 (-1.648,-1.199)	-1.589 (-1.814,-1.365)	NA	NA	NA
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001			

CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; DAS = Disease Activity Scale; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; MTX = methotrexate; NA = not available; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.15.4] and EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.11.4]

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.

a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use (EFC11072)/ number of previous anti-TNFs (EFC10832), region, visit, and treatment by visit interaction.

表 49 - Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP が 2.6 未満である患者割合及び活動性関節数別の患者の割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

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

CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CRP= C-reactive protein; DAS=Disease Activity Scale; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX=methotrexate; OR = odds ratio relative to placebo

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16.2.6 Efficacy data [16.2.6.1.15.5] and [16.2.6.1.15.6], EFC10832 appendix 16.2.6 Efficacy data [16.2.6.11.5], and Module 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.11]

a Mantel-Haenszel estimate.

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

3.2.2.1.4 Clinical disease activity index （CDAI）

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験で、Week 24 での CDAI の低下について、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で統計学的な有意差が認められた（いずれも p <0.0001）（表 50 ）。また、サリルマブの 2 用量群において、プラセボ群に対し Week 12 より CDAI の改善が認められ、治験薬投与期間を通して持続した。サリルマブ 2 用量群でみられたプラセボとの差は、両試験間で同程度であった（表 50）。

両試験ともに CDAI スコア 2.8 以下の寛解基準に達した患者は、サリルマブ 2 用量群の方がプラセボ群に比べ多かった（表 51 ）。

表 50 - CDAI のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 12						
Mean (SD)	-14.43 (14.40)	-19.96 (15.16)	-22.16 (13.99)	-13.99 (16.91)	-21.89 (15.16)	-23.25 (15.90)
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-5.385 (-7.270,-3.500)	-7.621 (-9.500,-5.743)		-8.539 (-11.682,-5.474)	-9.433 (-12.548,-6.318)
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Week 24						
Mean (SD)	-20.31 (15.77)	-26.54 (14.31)	-27.87 (13.19)	-23.90 (12.86)	-27.14 (13.01)	-30.43 (14.53)
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-9.390 (-11.533,-7.246)	-11.320 (-13.456,-9.183)		-7.306 (-10.444,-4.167)	-9.727 (-12.833,-6.622)
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Week 52						
Mean (SD)	-24.25 (14.24)	-30.56 (13.82)	-29.92 (12.62)			
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-9.464 (-11.563,-7.366)	-9.762 (-11.856,-7.669)	NA	NA	NA
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001			

CI=confidence interval; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drugs ; LS=least squares; MMRM=mixed model for repeated measures; MTX=methotrexate; NA=not available; SD=standard deviation
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16.2.6 Efficacy data [16.2.6.1.18.4], EFC10832 appendix 16.2.6 Efficacy data [16.2.6.14.1] and [16.2.6.14.2].
a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use (EFC11072)/ number of previous anti-TNFs (EFC10832), region, visit, and treatment by visit interaction

表 51 - CDAI が 2.8 以下である患者割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 12						
Number of patients (proportion)	12 (3.0%)	15 (3.8%)	28 (7.0%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	9 (4.9%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		1.258 (0.579, 2.731)	2.449 (1.223, 4.901)		6.364 (0.748, 54.124)	9.180 (1.177, 71.619)
p-value[b]		0.5619	0.0094		0.0551	0.0106
Week 24						
Number of patients (proportion)	20 (5.0%)	41 (10.3%)	55 (13.8%)	9 (5.0%)	17 (9.4%)	15 (8.2%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		2.169 (1.246, 3.777)	3.035 (1.783, 5.165)		2.051 (0.869, 4.837)	1.724 (0.726, 4.092)
p-value[b]		0.0053	<0.0001		0.0971	0.2134
Week 52						
Number of patients (proportion)	19 (4.8%)	59 (14.8%)	72 (18.0%)			
OR, 95% CI versus placebo[a]		3.521 (2.047, 6.057)	4.446 (2.618, 7.552)	NA	NA	NA
p-value[b]		<0.0001	<0.0001			

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

Source: 5.3.5.1 Studies EFC 11072 Part B appendix 16.2.6 Efficacy data [16.2.6.1.18.5]and [16.2.6.1.18.6], EFC10832 appendix 16.2.6 Efficacy data [16.2.6.14.5] and [16.2.6.14.6] and adapted from PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/EXPLO/PGM/explo_eff_resp_das_i_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_resp_cdai_12_i_t_c2_x.rtf (30AUG2016 - 4:44)

a Mantel-Haenszel estimate

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

3.2.2.1.5 ACR コアセット

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験では、ACR コアセットについて、プラセボ群に対するサリルマブ 2 用量群の高い有効性が示された（表 52 ）。これらのデータは、ACR 改善率の解析結果の頑健性を支持するものであり、ACR 反応の結果は ACR コアセットの一部の項目によってもたらされたものではないことを示している。

EFC11072 試験パート B での ACR コアセットについて、プラセボ群に対するサリルマブ群の優越性は、Week 52 においても持続していた（[Module 5.3.5.1-3: EFC11072-PartB]）。

表 52 - Week 24 での ACR コアセットのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

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

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

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

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

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

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

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

3.2.2.2　身体機能

HAQ-DIのベースラインからの変化量について、EFC11072試験パートBではWeek 16、及びEFC10832試験ではWeek 12を主要評価として評価した。この評価時点は、各試験で救済治療を可能とした時点である。各試験の結果は2項に示し、本項では比較を容易にするため各試験のWeek 12を評価時点とした。

EFC11072試験パートB及びEFC10832試験で、HAQ-DIのベースラインからの変化量（EFC11072試験パートBではWeek 16、EFC10832試験ではWeek 12）について、プラセボ群に対しサリルマブ2用量群で有意差が認められた（表 8及び表 53 ）。

ベースラインと比較したときのHAQ-DIの0.3以上の低下を臨床的に意味のある身体機能の改善とするが、サリルマブ2用量群で、HAQ-DIの0.3以上の改善がみられた患者の割合はWeek 12より顕著に高くなった。これはEFC10832試験のサリルマブ150 mg q2w群を除き両試験で治験薬投与期間を通して認められた。EFC10832試験のサリルマブ150 mg q2w群ではWeek 12において点推定値ではプラセボ群よりも高い改善率であったが、両者間に統計学的な有意差は示されなかった（表 54）。

表 53 - Week 12、24 及び 52 での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 12						
Mean change (SD)	-0.27 (0.52)	-0.47 (0.52)	-0.57 (0.60)	-0.29 (0.54)	-0.50 (0.64)	-0.49 (0.56)
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-0.198 (-0.270,-0.125)	-0.279 (-0.351,-0.207)		-0.203 (-0.319,-0.087)	-0.210 (-0.325,-0.095)
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001		0.0006	0.0004
Week 24						
Mean change (SD)	-0.43 (0.61)	-0.62 (0.58)	-0.64 (0.64)	-0.52 (0.62)	-0.60 (0.64)	-0.69 (0.66)
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-0.241 (-0.325,-0.156)	-0.252 (-0.337,-0.168)		-0.183 (-0.318,-0.048)	-0.242 (-0.376,-0.109)
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001		0.0078	0.0004
Week 52						
Mean change (SD)	-0.46 (0.65)	-0.71 (0.61)	-0.75 (0.68)	NA	NA	NA
LS mean difference versus placebo (95% CI)		-0.343 (-0.438,-0.247)	-0.352 (-0.447,-0.257)			
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001			

CI = confidence interval; DMARD = disease-modifying antirheumatic drugs; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; MTX = methotrexate; NA = not available; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.2.3] and EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.2.3]

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early.

Missing HAQ-DI measurements are not imputed.

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.

a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use (EFC11072)/number of previous anti-TNFs (EFC10832), region, visit, and treatment by visit interaction.

表 54 - Week 12、24 及び 52 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験）

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

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

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

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

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

a Mantel-Haenszel estimate

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

3.2.2.3　X 線学的進行

EFC11072 試験パート B では、van der Heijde mTSS を用いて手足の X 線画像を評価した。この評価法では、RA における関節破壊の X 線学的な所見を、具体的には 44 関節（手の 32 関節及び足の 12 関節）を対象とする骨びらんの程度及び 42 関節（手の 30 関節及び足の 12 関節）を対象とする関節裂隙狭小化の程度で定量化した。びらんについては、各関節を表面の病変領域に従って、手は 0～5 点、足は 0～10 点でスコア化した。びらんの最大スコアは 280 点となる。関節裂隙狭小化については、各関節を 0～4 点でスコア化した。関節裂隙狭小化の最大スコアは 168 点となる。van der Heijde mTSS は、びらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの合計点数であり、その最大スコアは 448 点となる。mTSS の値が低いほど関節障害の程度は低く、スコアが 0 の場合には、評価した関節において骨びらん及び関節裂隙狭小化がないことを示している。

主要評価項目である Week 52 の mTSS のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で統計学的な有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）（表 55 ）。Week 52 においてサリルマブによる X 線学的な関節の構造的損傷の進行（X 線学的進行）抑制がみられ、プラセボ群に対しサリルマブ 150 mg q2w 群で 68%及びサリルマブ 200 mg q2w 群で 91%の抑制が認められた。感度分析の結果は主要解析と一貫していたことから、本結果の頑健性が示された（[Module 5.3.5.1-3: EFC11072-Part B、10.1.2.3 項]）。mTSS の両構成要素である骨びらん及び関節裂隙狭小化スコアの変化は、Week 52 でプラセボ群よりもサリルマブ 2 用量群の方が統計学的に有意に低値であった。全体的に関節障害の進行がみられなかった患者（mTSS のベースラインからの変化量≤0）はサリルマブ 2 用量群の方が多かった（表 56 ）。びらんスコア又は関節裂隙狭小化スコアはプラセボ群と比較して低く、サリルマブ 200 mg q2w 群ではこれらのいずれの構成要素についても統計学的に有意な改善が認められた（表 55）。

mTSS 及び骨びらんのベースラインからの変化量について、Week 24 においてプラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で改善がみられた。関節裂隙狭小化について、Week 24 においてプラセボ群に対しサリルマブ 200 mg q2w 群でのみ改善がみられた。

mTSS のベースラインからの変化量についての累積確率では、サリルマブ群での効果が示され、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群において進行リスクの低下が示された（図 14 ）。mTSS の変化についての累積分布プロットの各点が、mTSS がその変化量以下の変化（進行）があった患者の割合を示しているが、プラセボ群と比較したときのサリルマブ群での曲線の右方への移動は、X 線学的進行のみられた患者の割合が低下したことを表している。

表 55 - Week 24 及び 52 での X 線学的パラメータのベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

	EFC11072 Part B, Cohort 2		
	Placebo + MTX (N=398)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)**
van der Heijde mTSS (0-448)			
Week 24			
Mean change (SD)	1.22 (3.97)	0.54 (2.99)	0.13 (2.60)
LS mean difference, 95% CI[a]		-0.689 (-1.175, -0.203)	-1.085 (-1.570, -0.600)
p-value versus placebo[b]		0.0030	<0.0001
Week 52			
Mean change (SD)	2.78 (7.73)	0.90 (4.66)	0.25 (4.61)
LS mean difference, 95% CI[a]		-1.878 (-2.743, -1.013)	-2.522 (-3.382, -1.662)
p-value versus placebo[b]		<0.0001	<0.0001
Erosion score (0-280)			
Week 24			
Mean change (SD)	0.68 (2.41)	0.26 (1.46)	0.02 (1.23)
LS mean difference, 95% CI[a]		-0.422 (-0.687, -0.156)	-0.660 (-0.926, -0.395)
p-value versus placebo[b]		0.0074	<0.0001
Week 52			
Mean change (SD)	1.46 (4.83)	0.42 (2.50)	0.05 (2.17)
LS mean difference, 95% CI[a]		-1.028 (-1.527, -0.529)	-1.400 (-1.897, -0.904)
p-value versus placebo[b]		<0.0001	<0.0001
Joint space narrowing score (0-168)			
Week 24			
Mean change (SD)	0.54 (2.22)	0.28 (2.07)	0.12 (1.82)
LS mean difference, 95% CI[a]		-0.263 (-0.570, 0.045)	-0.423 (-0.729, -0.116)
p-value versus placebo[b]		0.1514	0.0003
Week 52			
Mean change (SD)	1.32 (3.85)	0.47 (2.88)	0.20 (3.21)
LS mean difference, 95% CI[a]		-0.847 (-1.342, -0.352)	-1.120 (-1.612, -0.628)
p-value versus placebo[b]		0.0005	<0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; mTSS = modified total Sharp score; MTX = methotrexate; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Study EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.3.1], [16.2.6.1.3.13], [16.2.6.1.4.1], [16.2.6.1.4.5], [16.2.6.1.5.1], and [16.2.6.1.5.5]

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.

a Post hoc analysis: ANCOVA model stratified by prior biologic use and region

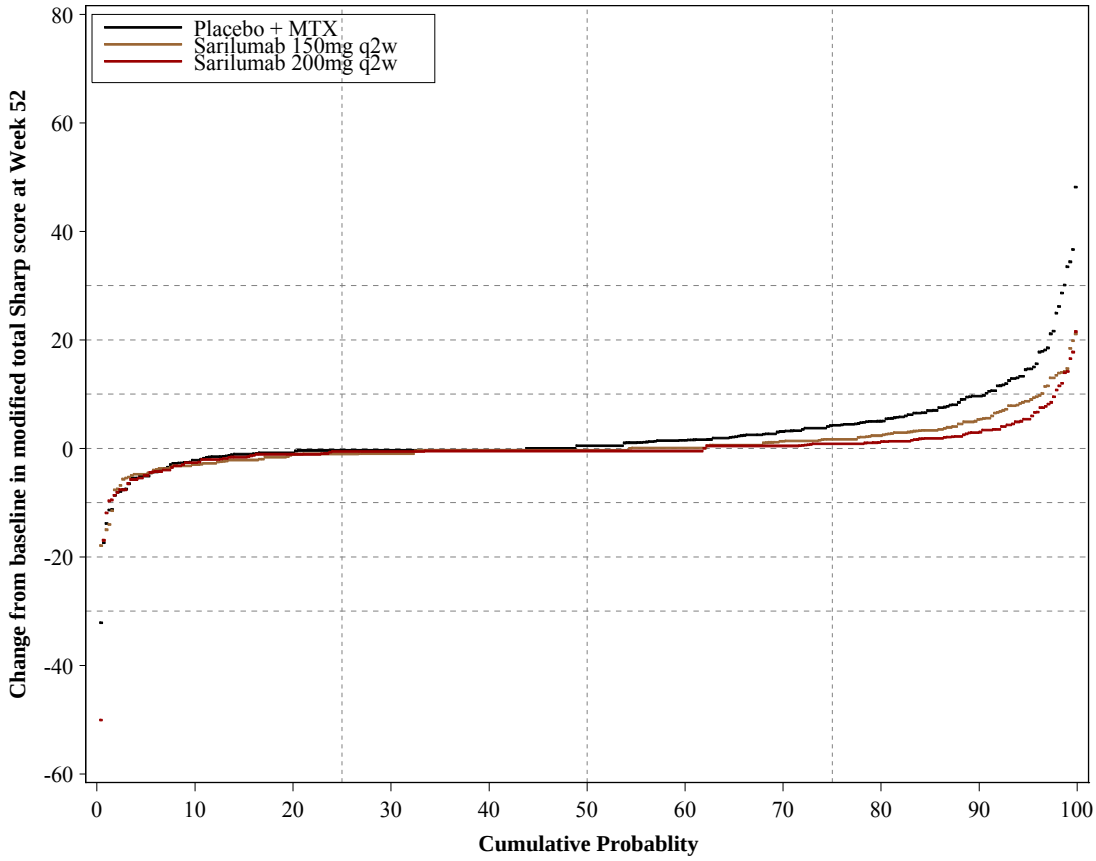
b Primary analysis: Rank ANCOVA model stratified by prior biologic use and region.

表 56 - Week 52 での X 線学的な関節の構造的損傷の進行がみられなかった患者数及び患者割合 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

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

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

図 14 - Week 52 での mTSS のベースラインからの変化量についての累積確率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）



PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/eff_mtss_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mtss_i_g_c2_x.rtf (24MAR2014 - 0:33)

3.2.2.4 患者報告アウトカム

サリルマブ 2 用量群では、SF-36 によって評価した全般的な健康に対して肯定的な影響を及ぼすことが確認された。SF-36 は、RA において一般的に受け入れられている、科学的な信頼性・妥当性を持つ評価指標である。

SF-36 は簡略な形式の health-related quality-of-life（HR-QOL）の包括的尺度であり、8 つの領域スコアから成り、これらのスコアを用いて身体的健康（身体機能、日常役割機能［身体］、体の痛み、及び全体的健康感）及び精神的健康（活力、社会生活機能、日常役割機能［精神］、心の健康）に関連した概念を評価する。これら 8 つの領域スコアに基づいて、2 つの要素スコアとして身体的側面スコア（Physical Component Summary：PCS）及び精神的側面スコア（Mental Component Summary：MCS）も算出する(41)。2011 年 8 月の時点で、140 以上の言語に翻訳され、SF-36 の英語版の補正が完了しており(41)、RA を対象とした試験に国際的に広く使用されている。

SF-36 によって有効性評価項目（ACR、HAQ-DI、DAS28、及び CDAI）を補完する情報が得られることが、患者報告アウトカム関連文書（[Module 5.3.5.3-7: Patient Reported Outcomes]）における相関分析によって示されている。相間分析は、SF-36 の身体的側面スコア、精神的側面スコア及び 8 つの領域スコアと、VAS、患者の全般的評価、HAQ-DI、DAS28、CDAI 及び mTSS を含む他の有効性パラメータ間で実施した。0.8 を上回る相関性が認められないことから、SF-36 の指標は反応についての評価とは異なることが示された。

RA 患者を対象として、SF-36 の 2 つの要素スコア及び 8 つの領域スコアについて臨床的に意味のある最小変化量（MCID）(36)が報告されており、2 つの要素スコアの MCID は 2.5 ポイントであり、8 つの領域スコアでは 5 ポイントであった(42)。

SF-36 の測定は、EFC11072 試験パート B ではベースライン、Week 24 及び Week 52 で実施し、救済治療前には実施しなかった。EFC10832 試験では、ベースライン、Week 12 及び Week 24 に実施し、Week 12 の評価は救済治療前に実施した。EFC10832 試験での Week 24 のデータは救済治療を必要としなかったプラセボ群の反応症例のみを含んでいたため、プラセボ群の全集団のデータは Week 12 で示される。

上記の時点における SF-36 の身体的側面スコア及び精神的側面スコアの解析は各試験の統計解析計画に事前に規定されており、階層検定の対象とした。また、MCID の基準に基づいた 8 つの領域スコアの解析及び反応症例についての解析も実施した。

3.2.2.4.1 身体的側面スコア

ベースラインにおける試験全体及び投与群全体での身体的側面スコアの平均値は、基準値である 50 −2×SD の付近であり、これらの患者集団での RA による負荷を反映していた（表 57 ） (43, 44, 45)。EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験のベースラインのスコアは、それぞれ最近の MTX-IR 患者を対象とした試験(46, 47)及び TNF-IR 患者を対象とした試験(44, 48)のものと同程度であった。

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験では、サリルマブ 2 用量群ともいずれの時点においてもプラセボ群に対して有意差を示した（表 57）。

表 57 - SF-36 の身体的側面スコア - ITT 集団（EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)**	**Placebo + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)**
Baseline						
Number	393	391	392	178	178	182
Mean (SD)	31.91 (6.93)	31.46 (6.71)	31.09 (6.80)	29.04 (7.33)	29.68 (7.10)	29.17 (6.68)
Week 12						
Number	NA	NA	NA	169	160	165
Mean change (SD)				4.12 (7.22)	7.29 (8.78)	7.22 (7.83)
LS mean difference versus placebo (95% CI)				-	3.19 (1.63, 4.74)	3.10 (1.56, 4.64)
p-value versus placebo[a]				-	<0.0001	<0.0001
Week 24						
Number	246	299	309	99	123	134
Mean change (SD)	5.27 (7.85)	8.16 (7.76)	8.83 (8.07)	6.51 (8.25)	8.54 (7.96)	9.87 (8.21)
LS mean difference versus placebo (95% CI)		2.86 (1.63, 4.09)	3.20 (1.98, 4.42)	-	3.25 (1.45, 5.05)	4.08 (2.31, 5.85)
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001	-	0.0004	<0.0001
Week 52						
Number	187	257	263	NA	NA	NA
Mean change (SD)	6.41 (8.28)	9.40 (7.81)	9.87 (8.64)			
LS mean difference versus placebo (95% CI)		3.66 (2.29, 5.03)	3.53 (2.16, 4.90)			
p-value versus placebo[a]		<0.0001	<0.0001			

CI = confidence interval; DMARD = disease modifying antirheumatic drugs; LS = least square; MTX = methotrexate NA = not available; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.22.1] and [16.2.6.1.22.2], and EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.18.1] and [16.2.6.18.2]

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. No imputation is used for missing SF-36 scores.

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.

a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use (EFC11072)/number of previous anti-TNFs (EFC10832), region, visit, and treatment by visit interaction

3.2.2.4.2 精神的側面スコア

ベースラインでの精神的側面スコアの平均値は、基準値である 50－1～1.5×SD に相当し、この患者集団における RA の負荷を反映していた(43, 44, 45)。EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の両試験においてベースラインの精神的側面スコアは、MTX-IR 患者及び TNF-IR 患者を対象とした最近の試験(44, 46, 47, 48)よりも低値（より重症度が高い）であった。

EFC11072 試験パート B では、Week 24 においてプラセボ群に対しサリルマブ 200 mg q2w 群で統計学的な有意差が認められ、この改善は Week 52 まで持続した。サリルマブ 150 mg q2w 群については、Week 24 でプラセボ群に対し統計学的な有意差が示されたが、Week 52 ではプラセボ群に対し数値的な優越性はみられたが、統計学的な差は認められなかった。

EFC10832 試験において、サリルマブ 200 mg q2w 群で、治療に対する効果不十分症例の救済治療前の Week 12 ではプラセボ群に対し統計学的な有意差が認められたが、救済治療後の Week 24 ではプラセボ群に対する数値上の優越性がみられたものの統計学的な差は認められなかった。サリルマブ 150 mg q2w 群では、Week 12 及び Week 24 においてプラセボ群に対する数値上の優越性がみられた（表 58）。

表 58 - SF-36 の精神的側面スコア - ITT 集団（EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)**	**Placebo + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)**
Baseline						
Number	393	391	392	178	178	182
Mean (SD)	38.85 (11.40)	38.99 (11.29)	38.73 (11.97)	39.57 (12.45)	38.44 (11.42)	39.00 (11.95)
Week 12						
Number	NA	NA	NA	169	160	165
Mean change (SD)				3.58 (8.75)	5.53 (10.46)	6.56 (10.20)
LS mean difference versus placebo (95% CI)				-	1.64 (-0.32, 3.60)	2.97 (1.03, 4.91)
p-value versus placebo[a]				-	0.1005	0.0028
Week 24						
Number	246	299	309	99	123	134
Mean change (SD)	3.98 (10.62)	5.10 (10.04)	7.79(10.14)	6.04 (10.08)	7.52 (10.05)	7.55 (11.48)
LS mean difference versus placebo (95% CI)	-	1.81 (0.29, 3.33)	4.27 (2.76, 5.78)	-	1.52 (-0.82, 3.85)	2.01 (-0.28, 4.31)
p-value versus placebo[a]	-	0.0200	<0.0001	-	0.2026	0.0854
Week 52						
Number	187	257	263	NA	NA	NA
Mean change (SD)	5.98 (10.40)	6.80 (10.56)	8.49 (10.97)			
LS mean difference versus placebo (95% CI)	-	1.60 (-0.11, 3.31)	2.90 (1.20, 4.59)			
p-value versus placebo[a]	-	0.0659	0.0008			

CI = confidence interval; DMARD = disease modifying antirheumatic drugs; LS = least square; MTX = methotrexate NA = not available; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.22.5] and [16.2.6.1.22.6], and EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.18.5] and [16.2.6.18.6]

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. No imputation is used for missing SF-36 scores.

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.

a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use (EFC11072)/number of previous anti-TNFs (EFC10832), region, visit, and treatment by visit interaction

3.2.2.4.3 SF-36 の個々の領域スコア

EFC11072 試験パート B において、サリルマブ 200 mg q2w 群で、SF-36 の 8 つの領域スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する統計学的な優越性が、Week 24（表 59）及び Week 52 で認められた。EFC10832 試験において、サリルマブ 200 mg q2w 群で、日常役割機能（精神）を除く領域スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する統計学的な優越性が Week 24（表 59）で示された。しかし、治療に対する効果不十分症例の救済治療前である Week 12 では、全ての領域スコアのベースラインからの変化量について、サリルマブ 200 mg q2w 群で、プラセボ群に対する優越性が示された。

EFC11072 試験パート B では、サリルマブ 150 mg q2w 群で、全ての領域スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する統計学的な優越性が Week 24 に示され（表 59）、 Week 52 では日常役割機能（精神）を除く領域スコアについて優越性が示された。EFC10832 試験では、サリルマブ 150 mg q2w 群で、8 つのうち 5 つの領域スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する統計学的な優越性が Week 12 及び Week 24 で示された。全体的健康感、日常役割機能（精神）、及び心の健康のベースラインからの変化量については、Week 12 及び Week 24（表 59）においてプラセボ群に対する数値上の優越性が示された。

詳細な結果については、[Module 5.3.5.3-7: Patient Reported Outcomes]に示した。

表 59 - Week 24 での SF-36 の個々の下位尺度 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Physical Functioning						
Baseline mean (SD)	33.54 (22.36)	34.24 (21.03)	32.69 (21.07)	26.29 (19.48)	31.24 (20.40)	32.29 (24.52)
Mean change (SD)	11.80 ± 23.81	17.08 ± 23.12	18.46 ± 25.04	14.99 ± 22.65	18.72 ± 21.62	18.32 ± 28.23
LS mean difference vs placebo (95% CI)		5.601 (1.921, 9.281)	6.295 (2.627, 9.964)		7.680 (2.475, 12.885)	8.303 (3.160, 13.446)
p-value vs placebo[a]		0.0029	0.0008		0.0039	0.0016
Role Physical						
Baseline mean (SD)	36.39 (21.60)	37.51 (21.90)	36.64 (22.16)	36.78 (24.30)	33.96 (20.37)	34.77 (23.57)
Mean change (SD)	12.74 ± 21.44	18.12 ± 23.53	20.22 ± 24.53	13.78 ± 22.76	20.24 ± 22.25	21.81 ± 26.14
LS mean difference vs placebo (95% CI)		5.932 (2.431, 9.433)	7.633 (4.155, 11.111)		7.059 (1.893, 12.225)	9.046 (3.950, 14.142)
p-value vs placebo[a]		0.0009	<0.0001		0.0075	0.0005
Bodily Pain						
Baseline mean (SD)	31.40 (16.47)	31.56 (16.51)	30.28 (17.79)	27.71 (16.36)	28.76 (17.05)	23.89 (14.73)
Mean change (SD)	15.60 ± 23.22	25.44 ± 21.63	28.44 ± 22.41	21.56 ± 21.26	26.52 ± 21.93	32.61 ± 23.40
LS mean difference vs placebo (95% CI)		10.072 (6.777, 13.366)	12.288 (9.007, 15.569)		7.563 (2.602, 12.524)	10.927 (6.021, 15.833)
p-value vs placebo[a]		<0.0001	<0.0001		0.0029	<0.0001
General Health Perception						
Baseline mean (SD)	39.46 (17.24)	40.23 (17.31)	37.54 (17.14)	36.46 (19.07)	37.21 (16.36)	33.86 (17.20)
Mean change (SD)	8.04 ± 17.47	12.81 ± 18.58	16.21 ± 16.75	11.35 ± 17.34	13.74 ± 18.56	18.03 ± 17.96
LS mean difference vs placebo (95% CI)		5.188 (2.473, 7.903)	7.545 (4.851, 10.239)		3.525 (-0.391, 7.440)	6.473 (2.600, 10.345)
p-value vs placebo[a]		0.0002	<0.0001		0.0776	0.0011
Vitality						
Baseline mean (SD)	39.63 (18.62)	40.90 (18.63)	38.67 (19.59)	36.32 (21.48)	38.42 (18.65)	36.25 (18.38)
Mean change (SD)	10.86 ± 19.50	14.33 ± 18.91	19.46 ± 20.88	13.93 ± 19.04	16.22 ± 18.77	19.29 ± 21.98
LS mean difference vs placebo (95% CI)		4.150 (1.160, 7.139)	8.262 (5.299, 11.225)		5.317 (0.965, 9.669)	7.373 (3.068, 11.678)

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
p-value vs placebo[a]		0.0066	<0.0001		0.0167	0.0008
Social Functioning						
Baseline mean (SD)	48.51 (23.96)	51.28 (24.60)	49.38 (24.30)	45.58 (25.08)	45.47 (24.63)	48.52 (23.56)
Mean change (SD)	10.32 ± 25.52	16.31 ± 24.08	20.90 ± 23.66	17.42 ± 23.68	21.95± 25.43	20.65 ± 26.02
LS mean difference vs placebo (95% CI)		7.495 (4.094, 10.895)	11.034 (7.656, 14.412)		6.452 (1.006, 11.898)	6.770 (1.388, 12.153)
p-value vs placebo[a]		<0.0001	<0.0001		0.0203	0.0138
Role Emotional						
Baseline mean (SD)	46.03 (25.98)	47.54 (26.22)	47.72 (26.47)	47.90 (25.90)	46.03 (26.98)	48.95 (28.28)
Mean change (SD)	9.66 ± 26.02	13.31 ± 25.35	16.51 ± 25.81	12.46 ± 23.10	16.94 ± 26.52	16.30 ± 30.27
LS mean difference vs placebo (95% CI)		4.281 (0.505, 8.058)	7.607 (3.858, 11.356)		3.837 (-1.838, 9.511)	4.461 (-1.117, 10.040)
p-value vs placebo[a]		0.0263	<0.0001		0.1847	0.1168
Mental Health						
Baseline mean (SD)	52.02 (18.08)	55.72 (19.89)	52.96 (21.00)	52.58 (22.51)	54.83 (19.30)	53.81 (19.85)
Mean change (SD)	7.61 ± 17.47	9.05 ± 17.99	13.79 ± 19.37	10.71 ± 18.84	12.60 ± 18.17	14.27 ± 19.50
LS mean difference vs placebo (95% CI)		2.993 (0.261, 5.724)	6.558 (3.857, 9.260)		2.823 (-1.227, 6.873)	4.717 (0.712, 8.722)
p-value vs placebo[a]		0.0318	<0.0001		0.1715	0.0211

CI = confidence interval; DMARD = disease modifying antirheumatic drugs; LS = least square; MMRM = mixed model for repeated measures; MTX = methotrexate NA = not available; SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.22.3] and [16.2.6.1.22.7], and EFC10832 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.18.3] and [16.2.6.18.7]

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. No imputation is used for missing SF-36 scores.

a Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use (EFC11072)/ number of previous anti-TNFs (EFC10832), region, visit, and treatment by visit interaction.

3.2.2.4.4 SF-36 の臨床的解釈

サリルマブ群、特にサリルマブ 200 mg q2w 群で、臨床的に意味のある改善がみられた。

累積分布関数のプロットでは、身体的側面スコア、精神的側面スコア、及び全ての領域スコアについて、ベースラインスコアからの変化において、プラセボ群に対するサリルマブ 200 mg q2w 群の一貫した優越性がみられ、臨床的に意味のある改善が示された。サリルマブ 150 mg q2w 群ではプラセボに対する一貫した優越性は示されなかった。

EFC11072 試験では、2 つの要素スコア及び 8 つの領域スコアについて MCID 以上の数値上の改善がみられた患者の割合は、プラセボ群に対しサリルマブ 2 用量群で高かった。この改善については、200 mg q2w 群の日常役割機能（精神）並びに 150 mg q2w 群の日常役割機能（精神）及び心の健康を除き、統計学的な有意差を示した。EFC10832 試験では、MCID 以上の数値上の改善がみられた患者割合はプラセボ群に比較して高かったが、統計学的な有意差がみられなかった指標も多かった。

両試験において、サリルマブの投与を受けた患者のうち基準値と同等又はこれを上回った患者の割合は、ベースラインよりも Week 24 の方が高く、これは上記の解析結果と一致するものであった。

詳細な結果については、[Module 5.3.5.3-7: Patient Reported Outcomes]に示した。

3.2.2.4.5 患者報告アウトカムの結論

全体として、サリルマブの 2 用量は、SF-36 を指標とする全般的な健康状態に対して肯定的な影響をもたらすことが示された。EFC11072 試験及び EFC10832 試験の両試験において、サリルマブ 200 mg q2w＋DMARDs 群では、プラセボ群に比較して、SF-36 の身体的側面及び精神的側面スコア、並びに領域スコアである身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、及び心の健康の改善が示された。これらの改善は、EFC10832 試験で Week 12 に認められ、EFC11072 試験で Week 52 まで継続が確認された。サリルマブ 150 mg q2w 群では、特に、身体的側面、並びに領域スコアである身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、及び社会生活機能に対して、サリルマブ 200 mg q2w 群でみられた結果と同様の結果が認められた。

3.2.3 海外試験（単剤投与：EFC14092 試験）

EFC14092 試験の主要評価項目は、Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量であった。本指標は、国内試験では用いていない。本試験は、サリルマブの 1 用量（200 mg q2w）のみを用い、実薬（アダリムマブ 40 mg q2w）を対照として実施した試験である。

3.2.3.1 RA の徴候及び症状

EFC14092 試験の結果から、単剤療法の場合、サリルマブ 200 mg q2w はアダリムマブ 40 mg q2w よりも RA の徴候及び症状の改善について優れた治療効果を示すことが明確に示され、救済療法としてアダリムマブの投与間隔を 2 週に 1 回から週 1 回へ変更した患者を含めても、臨床的寛解を達成した患者の割合はサリルマブの方が高かった。

3.2.3.1.1 疾患活動性スコア

Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量について、アダリムマブ 40 mg q2w 群（−2.22）と比較し、サリルマブ 200 mg q2w 群（−3.35）で有意な改善が認められた（最小二乗平均値の差：-1.077、p <0.0001、表 60）。計画した 2 つの感度分析はいずれも主要解析と一貫しており、DAS28-CRP のベースラインからの変化量の解析でも同様であった（[Module 5.3.5.1-5: EFC14092、[16.2.6.1.2]、[16.2.6.1.3]、[16.2.6.2.1]及び[16.2.6.2.2]）。

DAS28-ESR の減少についてのサリルマブ群とアダリムマブ群の差は、Week 12（ベースライン後の最初の測定時点）の早期に認められ、サリルマブ群の方が優れた治療効果を示した（Week 24 での最小二乗平均値の差：−0.888、名目上の p <0.0001）（[Module 5.3.5.1-5: EFC14092、16.2.6.1.5]）。

本試験における ESR の測定は、ベースライン時、Week 12 及び Week 24 のみとしたが、CRP は試験期間をとおして 4 週間ごとに測定した。したがって、アダリムマブと比較したサリルマブの作用発現時期は、DAS28-CRP のベースラインからの変化量の方がより正確な値を示している。これらの解析の結果、Week 4（ベースライン後の最初の測定時点）での DAS28-CRP のベースラインからの変化量について、サリルマブのアダリムマブに対する優越性が示され（最小二乗平均値の差：−0.376、名目上の p = 0.0005）、この優越性は 24 週間の投与期間をとおして持続した（Week 24 での最小二乗平均値の差：−0.884、名目上の p <0.0001）（図 15及び[Module 5.3.5.1-5: EFC14092、16.2.6.2.4]）。

Week 24 に DAS28-ESR 寛解（2.6 未満）を達成した患者は、DAS28-ESR（サリルマブ群 26.6%、アダリムマブ群 7.0%、p <0.0001、表 61 ）及び DAS28-CRP（サリルマブ群 34.2%、アダリムマブ群 13.5%、名目上の p <0.0001、[Module 5.3.5.1-5: EFC14092、16.2.6.2.5]）の両指標ともサリルマブ群の方が多かった。Week 12 に DAS28 寛解を達成した患者は、アダリムマブ群（7.0%）と比較してサリルマブ群（16.3%）で約 2 倍であった（名目上の p = 0.0051、オッズ比：2.613）([Module 5.3.5.1-5: EFC14092、16.2.6.1.11])。

表 60 - Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC14092 試験）

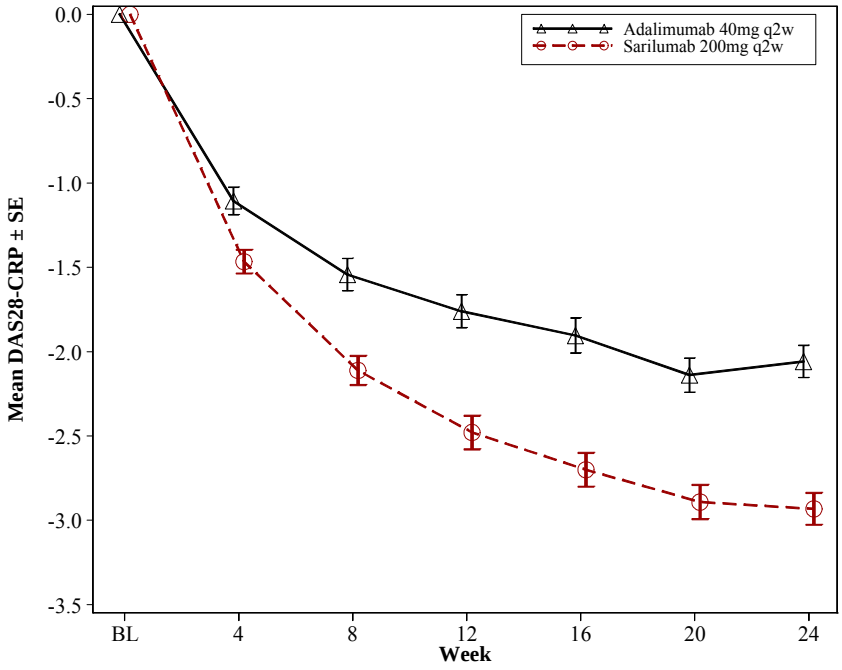
	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
DAS28-ESR		
Change Mean (SD)	-2.22 (1.36)	-3.35 (1.37)
LS mean diff, 95% CI		-1.077 (-1.361,-0.793)
P-value vs Adalimumab[a]		<0.0001

DAS28-ESR = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.70 x Ln(ESR) + 0.014 x Patient global VAS.
5.3.5.1 Study EFC14092 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.1]).
All assessments are set to missing from the time a patient prematurely discontinues study medication.

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

Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Table 15]

図 15 - 各来院時での DAS28-CRP のベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC14092 試験）



# subjects							
Adalimumab 40mg q2w	185	170	174	168	165	146	156
Sarilumab 200mg q2w	184	178	172	166	166	141	163

Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Figure 7]

表 61 - Week 24 での DAS28-ESR 寛解（DAS28-ESR が 2.6 未満）の達成率 - ITT 集団（EFC14092 試験）

DAS28-ESR remission (DAS28-ESR < 2.6) at Week 24	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Number of patients (proportion)	13 (7.0%)	49 (26.6%)
OR, CI vs Adalimumab[a]		4.879 (2.536, 9.389)
P-value vs Adalimumab[b]		<0.0001

CI = Confidence interval; OR = Odds ratio
DAS28-ESR =0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.70 x Ln(ESR) + 0.014 x Patient global VAS.
5.3.5.1 Study EFC14092 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.9]).
Patients are considered to be not < 2.6 from the time they discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
[a] Mantel-Haenszel estimate.
[b] CMH test stratified by region.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 [Table 20]

3.2.3.1.2 Week 24 での ACR20/50/70 改善率

EFC14092 試験では、Week 24 の ACR20 改善率（サリルマブ群 71.7%、アダリムマブ群 58.4%、p = 0.0074）、ACR50 改善率（サリルマブ群 45.7%、アダリムマブ群 29.7%、p = 0.0017）及び ACR70 改善率（サリルマブ群 23.4%、アダリムマブ群 11.9%、p = 0.0036）から示されるとおり、徴候及び症状の改善についてサリルマブ群のアダリムマブ群に対する統計学的な優越性が示された（表 62）。
ACR20/50/70 改善率についてのアダリムマブ群に対するサリルマブ群の優越性は Week 12（名目上の p <0.05）から見られ、群間差は二重盲検期間終了時点（Week 24）においても認められた。群間差は、ACR20 よりも ACR50 及び ACR70 で大きかった（Module 5.3.5.1-5: EFC14092、[16.2.6.3.3]、[16.2.6.3.4]、[16.2.6.4.3]、[16.2.6.4.4]、[16.2.6.5.3]、[16.2.6.5.4]）。

表 62 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及びオッズ比 - ITT 集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Week 12		
ACR20	54.6%	65.2%
Odds ratio (95% CI) vs adalimumab[a]		1.560 (1.026, 2.372)
p-value vs adalimumab[b]		0.0380
ACR50	20.5%	35.3%
Odds ratio (95% CI) vs adalimumab[a]		2.139 (1.333, 3.433)
p-value vs adalimumab[b]		0.0015
ACR70	6.5%	14.1%
Odds ratio (95% CI) vs adalimumab[a]		2.398 (1.166, 4.932)
p-value vs adalimumab[b]		0.0154
Week 24		
ACR20	58.4%	71.7%
Odds ratio (95% CI) vs adalimumab[a]		1.800 (1.168, 2.773)
p-value vs adalimumab[b]		0.0074
ACR50	29.7%	45.7%
Odds ratio (95% CI) vs adalimumab[a]		1.976 (1.289, 3.028)
p-value vs adalimumab[b]		0.0017
ACR70	11.9%	23.4%
Odds ratio (95% CI) vs adalimumab[a]		2.286 (1.300, 4.020)
p-value vs adalimumab[b]		0.0036

CI = confidence interval;
Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.3.1], [16.2.6.3.5], [16.2.6.4.1], [16.2.6.4.5], [16.2.6.5.1], and [16.2.6.5.5]
a Mantel-Haenszel estimate.
b Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region.

3.2.3.1.3 Week 24 での HAQ-DI

EFC14092 試験では、Week 24 での HAQ-DI のベースラインからの変化量についてサリルマブ群のアダリムマブ群に対する統計学的な優越性が示された（最小二乗平均値の差：−0.182、p = 0.0037）（[Module 5.3.5.1-5: EFC14092、16.2.6.13.1]）。HAQ-DI の改善は、Week 8 からアダリムマブ群と比較してサリルマブ群で大きくなり、この差は Week 24 まで概ね持続した（Module 5.3.5.1-5: EFC14092、[16.2.6.13.4]、[16.2.6.13.5]）。

Week 24 に臨床的に意味のある HAQ-DI の改善（0.3 以上の改善）がみられた患者の割合は、サリルマブ群（62.0%）の方がアダリムマブ群（47.6%）よりも高かった（名目上の p = 0.0037、表 63 ）。

EFC14092 試験の結果から、単剤療法の場合、サリルマブ 200 mg q2w はアダリムマブ 40 mg q2w よりも中等度から重度の活動性 RA 患者における身体機能の改善について優れた治療効果を示すことが明確に示された。

表 63 - HAQ-DI のベースラインからの変化量及び HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - ITT 集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Week 12		
Mean change (SD)	-0.34 (0.56)	-0.50 (0.57)
p-value vs control[a]		0.0080
Proportion with HAQ-DI >=0.3 units improvement	46.5%	54.3%
Odds ratio (95% CI) vs control[b]		1.368 (0.908, 2.063)
Week 24		
Mean change (SD)	-0.42 (0.58)	-0.63 (0.66)
p-value vs control [a]		0.0037
Proportion with HAQ-DI >=0.3 units improvement	47.6%	62.0%
Odds ratio (95% CI) vs control[b]		1.785 (1.180, 2.698)

CI = confidence interval
Source: 5.3.5.1 Study EFC14092 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.13.1], [16.2.6.13.3], [16.2.6.13.6], and [16.2.6.13.8]
All assessments are set to missing from the time a patient prematurely discontinues study medication. Missing HAQ-DI measurements are not imputed.

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

b Mantel-Haenszel estimate.

3.2.3.2 患者報告アウトカム

Week 24 での SF-36 の身体的側面スコアのベースラインからの変化量について、アダリムマブ群と比較し、サリルマブ群で有意な改善が認められた（最小二乗平均値の差：2.65、p＝0.0006）。Week 12 でもサリルマブ群の方が大きな改善がみられた。SF-36 の精神的側面スコアのベースラインからの変化量及び FACIT のベースラインからの変化量については、Week 24 及び Week 12 ともに、サリルマブ群の方がアダリムマブ群よりも数値的に高値であったが、有意な差ではなかった。

3.2.4 海外臨床データの外挿の検討

海外臨床データの外挿可能性を評価するため、ICH E5 ガイドラインに準じて作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）に基づき、外因性民族的要因及び内因性民族的要因の類似性を検討した結果を以下に記載する。

3.2.4.1 内因性要因

母集団 PK 解析によって推定された PK 変動の主な内因性要因は体重であり、体重の減少に伴ってサリルマブの曝露量は増加していた。その他の人口統計学的特性（年齢又は性別）はサリルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかったことから、これらの人口統計学的特性に基づく用量調節は不要であると考えている。

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。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及ぼしていなかったため、軽度～中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要であると考えている。

モノクローナル抗体は大部分の内因性要因により影響を受ける可能性は少ない。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。サリルマブの一部は標的分子を介した経路で消失するため、母集団の標的濃度の変動を 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 ng/mL［PDY14191 試験］～84.2 ng/mL）と外国人 RA 患者集団（73.2 ng/mL～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 患者の抗原量が母集団全体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する示唆する根拠はなかった。

EFC14059試験の日本人患者と EFC11072試験パートBでの外国人患者でのベースラインの人口統計学的及び疾患特性における違いに、体重が見られた。EFC14059 試験での日本人患者と EFC11072 試験パート B での外国人患者（主に白人）での PK/PD の違いは、3.2.4.2項に記載する。体重及び血清学的検査値の臨床効果に及ぼす影響については、3.3項に記述する。

3.2.4.2 日本人と外国人の薬物動態の比較

サリルマブ PK プロファイルは、日本人 RA 患者を対象とした第 I 相 TDU13402 試験及び PDY14191 試験、第Ⅲ相 EFC14059 試験及び LTS13618 試験、母集団 PK 解析を行った POH0497 試験において検討した。

サリルマブ 150 mg 又は 200 mg を投与した時の曝露量について、日本人患者は外国人患者と比較し高かった（表 64）。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曝露量が増加した。母集団 PK 解析において、人種はサリルマブの PK に影響を及ぼ

す共変量として同定されておらず、外国人 RA 患者に比べて日本人 RA 患者で高い曝露量がみられたことは、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、体重ごとに分けたサブグループ内では、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者における PK 特性が類似していることから裏づけられる（表 65、図 16）。

表 64 - 第Ⅲ相試験における日本人及び外国人 RA 患者での定常状態での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) [574]	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; C_{max}: maximum serum concentration; q2w: every 2 weeks; C_{trough}: serum concentration observed before drug administration during repeated dose administration

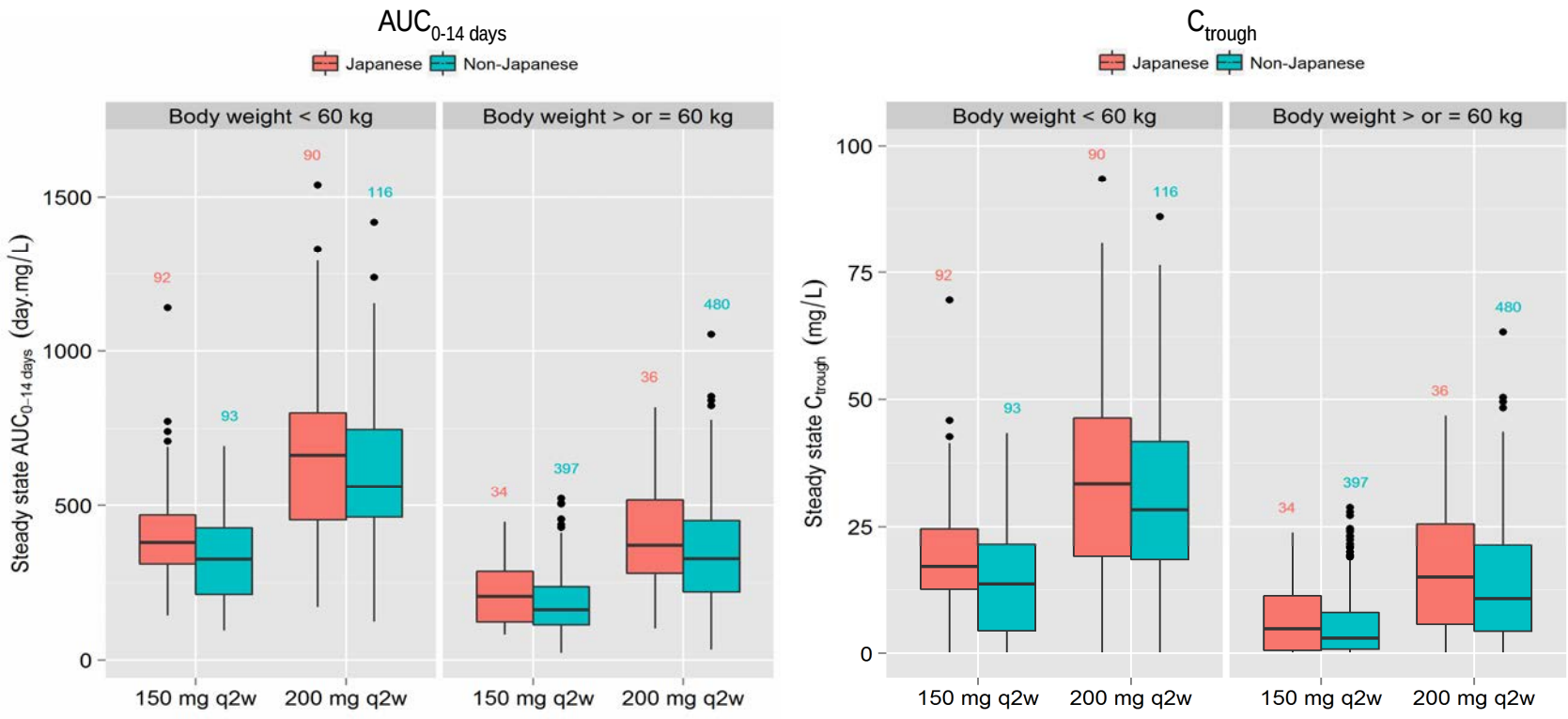
表 65 - 第Ⅲ相試験における日本人及び外国人 RA 患者での定常状態での機能性サリルマブの曝露量（体重 60kg 未満及び 60kg 以上）-（POH0497 試験）

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)
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) [17.2]	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 16 - RA 日本人及び外国人におけるサリルマブ定常状態の $AUC_{0\text{-}14\ days}$ 及び C_{trough}



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.

以上、日本人と外国人のサリルマブの曝露量は、人種によらず体重が同程度であれば類似していると考えられた。日本人と外国人のサリルマブ曝露量の差は、主に体重の違いに起因すると考えられる。それ以外の内因性要因（人種、性、抗サリルマブ抗体、製剤、抗原量）は、体重による影響よりも小さいと考える。

3.2.4.3 外因性民族的要因

3.2.4.3.1 疫学及び病態

RA は、主として可動関節の滑膜を侵す慢性の消耗性疾患である。RA 患者の 65%～70%が、関節破壊、身体障害、及び早期死亡に至る進行性 RA に該当すると推定されており、疾患重症度が早期死亡に関する主要な危険因子である(49)。RA は世界中の殆どの人種にみられ、有病率は人口の 0.5%～1%とされる。日本における有病率は約 0.7%と推定されている。女性の方が発症率が高く、欧米で男性の 2.5 倍、日本では男性の 3～4 倍程度という報告が多く、また RA の病態については人種や地域によって大きな違いは見られていない(3, 4)。

3.2.4.3.2 診断

日本における RA の診断基準としては、2004 年に「関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）－診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン」が発行されたが、その診断基準は 1987 年の米国リウマチ学会（ACR）による改定 RA 分類基準(32)に基づいており、当時より欧米と同様の世界的に標準的な基準に基づいた RA 診断が推奨されている。

その後、欧米では、その 1987 年版 ACR 診断基準の更なる改訂版として、2010 年に ACR と欧州リウマチ学会（EULAR）が共同で RA の新しい診断／分類基準「2010 ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準」(30)を発表した。この 2010 年 ACR/EULAR 新分類基準を日本において使用することの妥当性については、日本リウマチ学会で検証を行った結果、鑑別疾患難易度別リストと問診表の併用による鑑別診断を慎重に行った上で、本邦でも欧米同様に適応すべきであるとされている。

3.2.4.3.3 治療法及び治療薬

RA の治療には、NSAIDs、グルココルチコイド、DMARDs が使用されている。世界的にリウマチ専門医が長年使用している DMARDs としては MTX やスルファサラジン等があるが、なかでも MTX は国内外ともに RA 治療において最も使用されている第一選択薬である。MTX は最近まで最大用量が海外より低く第一選択薬として使用できなかったが、2011 年に 16 mg／週までの高用量が日本で承認された(50)。それ以外の DMARDs については、例えばヒドロキシクロロキンは日本では RA に対して適応外であり、ブシラミンは日本で承認されているが海外では使用されていない。

生物学的 DMARDs は海外と同様に日本でも使用できるようになっており、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、及びゴリムマブといった数種類の TNF-α 阻害薬または、T 細胞共刺激

阻害薬のアバタセプトや、IL-6 受容体抗体としてはトシリズマブが RA 治療のための生物学的製剤として承認されてきている。

また、この数年間で ACR 及び EULAR から RA の治療推奨が相次いで発表されるといった(17, 51, 52, 18)、欧米における RA 治療の大きな進歩についても、日本においてその内容が積極的に紹介されている。日本リウマチ学会は、更新された ACR ガイドラインや EULAR 推奨の改定を反映させて日本での関節リウマチ診療ガイドラインを 2014 年に改訂した(19)。さらに総合的なガイドラインとは別に、MTX、生物学的製剤などの使用に関する個別のガイドラインが、日本のみならず欧米でのエビデンスを踏まえて発行、改訂されており、日本でのリウマチ診療の欧米との整合が図られる形になっている(53, 54, 55)。このように、海外と日本では抗リウマチ薬として承認されている薬剤にいまだ若干の違いはあるものの、現在では海外と日本でほぼ同様の治療環境にあると考えられる。

3.2.4.3.4 臨床評価指標（エンドポイント）

日本では 2006 年に「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 18 年 2 月 17 日付け薬食審査発第 0217001 号別添）（以下、臨床評価ガイドライン）が発行されており、臨床評価ガイドラインでは臨床試験における評価には ACR 及び EULAR のガイドラインに準じた評価指標及び改善基準を用いることが推奨されている。すなわち、通常は ACR コアセットの臨床的な 20%改善（ACR20）を評価基準とし、必要に応じて ACR50/70、EULAR の改善基準（DAS28）や寛解基準を用いること、HAQ 等の身体機能の評価や QOL の評価を行うこと、また、X 線評価法にて関節の構造的変化の進行抑制作用を証明することなどが記載されている。

臨床評価ガイドラインが発行された 2006 年以降では、欧米で 2011 年に寛解基準が新たに提唱された点(56)を除いて、これらの RA に対する治療効果の評価項目（エンドポイント）について、いずれの評価項目も大きな変更は行われておらず、欧米と同様に日本でも ACR20/50/70、DAS28、HAQ、SF-36、mTSS などといったエンドポイントは臨床試験において汎用されている。

以上、内因性及び外因性民族的要因の類似性について検討した結果、RA 患者においては内因性民族的要因及び外因性民族的要因の両方において国内外で大きな差はないと考えられた。したがって、RA の疾患領域において本製剤の海外試験成績の外挿は可能であると考える。

3.2.4.4 ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び対象試験（EFC11072 試験パート B）の比較

ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び対象試験（EFC11072 試験パート B）の試験デザインの概要を表 66 に示す。EFC14059 試験のデザインは PMDA と協議し、合意されている。

EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B では、12 週間以上にわたる MTX 治療に対し効果不十分であった患者を対象とした。両試験の主な選択基準は同じであるが、試験開始時期の違いにより EFC11072 試験パート B では 1987 年版の ACR 基準に従い、EFC14059 試験では 2010 年版の ACR/EULAR の基準に従って診断された RA 患者を対象とした。EFC11072 試験パート B にてランダム化した患者のうち 2010 年の基準に適合しなかった患者は 3 名のみであったことから、両試験の患者集団は類似して

いた。EFC11072 試験パート B は、X 線による関節の構造的損傷の防止効果も評価するようにデザインされた試験であるため、治験薬投与前に少なくとも 1 以上の骨びらん（X 線画像）が認められること、スクリーニング時の臨床検査時に抗CCP抗体が陽性又はRFが陽性であることが追加されている。EFC14059 試験における RA の徴候及び症状、身体機能の評価項目については EFC11072 試験パート B と同じ方法で評価しており、両試験ともサリルマブ 200 mg q2w による救済治療が二重盲検プラセボ投与期間の Week 16 より可能であった。

表 66 - 国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験（EFC14059 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC11072 試験パート B）の概要

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 EFC14059 試験	海外第Ⅲ相試験 EFC11072 試験パート B
試験の目的	MTX 治療に効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブ 150 mg 及び 200 mg q2w 投与によって Week 24 における RA の徴候及び症状が軽減することを示す。	MTX 併用下でサリルマブの Week 24 での RA の徴候及び症状が軽減、Week 16 での身体機能の改善、Week 52 での関節の構造的損傷の防止効果を示す。
試験方法	多施設共同、52 週間、ランダム化、二重盲検、並行群間、24 週間プラセボ対照期間の試験	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、52 週間プラセボ対照期間の試験
対象患者	MTX に効果不十分な中等度～重度の活動性 RA 患者	MTX に効果不十分な中等度～重度の活動性 RA 患者
主要な選択基準	ACR/EULAR 診断基準（2010 年）基づき RA と診断されており、罹病期間が 3 カ月以上である患者 ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラス I～III の患者 ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX（6～16 mg/week）で継続治療されている患者 下記によって定義される中等度～重度の活動性 RA 患者 - スクリーニング来院時に圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上 - スクリーニング来院時に hs-CRP 濃度が 6 mg/L 以上	ACR 診断基準（1987 年）に基づき、RA と診断されており、罹病期間が 3 ヵ月以上である患者患者 ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラス I～III の患者 ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX（6～25 mg/week の範囲で各国の承認用量に従う）で継続治療されている患者 下記によって定義される中等度～重度の活動性 RA 患者 - スクリーニング来院時に圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上 - スクリーニング来院時に hs-CRP 濃度が 6 mg/L 超 - 治験薬投与前に少なくとも 1 以上の骨びらん（X 線画像） - スクリーニング時の臨床検査時に抗CCP抗体が陽性又は RF が陽性

2.7.3 臨床的有効性
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 EFC14059 試験	海外第Ⅲ相試験 EFC11072 試験パート B
主要な除外基準	年齢が 20 歳未満又は 75 歳を超える患者 MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の投与を受け、スクリーニング前に十分な休薬期間（DMARD の種類による）を経過していない患者 過去に腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤又は他の生物学的製剤が無効であった患者 現在までに RA 治療のため生物学的製剤の投与を受けており、スクリーニング前に十分な休薬期間（DMARD の種類による）を経過していない患者	年齢が 18 歳未満又は 75 歳を超える患者 MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の投与を受け、スクリーニング前に十分な休薬期間（DMARD の種類による）を経過していない患者 過去に腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤又は他の生物学的製剤が無効であった患者 ランダム化前の 3 ヵ月以内に腫瘍壊死因子（TNF）拮抗薬又は他の生物学的製剤の治療歴のある患者
用法・用量	• 被験薬：サリルマブ 150 mg、200 mg • 対照薬：プラセボ 2 週に 1 回皮下注射	• 被験薬：サリルマブ 150 mg、200 mg • 対照薬：プラセボ 2 週に 1 回皮下注射
試験期間	52 週（24 週までの二重盲検、プラセボ対照期間、及び 52 週までの実薬投与期間）	52 週（52 週までの二重盲検、プラセボ対照期間）
主要評価項目	ACR20 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善	ACR20 を指標とする Week 24 での RA の徴候及び症状の改善 HAQ-DI を指標とする Week 16 でのベースラインからの身体機能の改善 mTSS を指標とする Week 52 でのベースラインからの関節の構造的損傷の防止
重要な副次評価項目	なし	52 週間を通しての著明な臨床的反応（ACR70 達成後、24 週間連続でそれを維持した場合と定義）
RA の徴候及び症状の改善 疾患活動性 臨床的寛解 身体機能	ACR20、ACR50、ACR70 改善率 ACR コアセットのベースラインからの変化量 DAS28-CRP、SDAI、CDAI のベースラインからの変化量 DAS28-CRP (< 2.6)、SDAI (≤ 3.3) 、CDAI (≤ 2.8) での寛解率 HAQ-DI のベースラインからの変化量 HAQ-DI 反応率（≤ －0.22 及び－0.3） なし	ACR20、ACR50、ACR70 改善率 ACR コアセットのベースラインからの変化量 DAS28-CRP、SDAI、CDAI のベースラインからの変化量 DAS28-CRP (< 2.6)、SDAI (≤ 3.3) 、CDAI (≤ 2.8) での寛解率 HAQ-DI のベースラインからの変化量 HAQ-DI 反応率（≤ －0.22 及び－0.3） SF-36、SF-36 PCS、SF-36 MCS

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 EFC14059 試験	海外第Ⅲ相試験 EFC11072 試験パート B
患者報告		FACIT-倦怠感スケール 睡眠 Visual Analogue Scale（VAS） 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票
関節の構造的損傷の防止	なし	びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化 びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアに基づく X 線学的な関節の構造的損傷の進行抑制
症例数の設定	EFC11072 試験パート B の ACR20 改善率を基に症例数の設定を行った。	mTSS のベースラインからの変化量を基に症例数の設定を行った。
解析対象集団	ランダム化集団のうち治験薬が 1 回以上投与され有効性が評価可能な mITT 集団を対象とし、ランダム化された投与群に従い解析した。	ITT 集団を対象としランダム化された投与群に従い解析した。

3.2.4.4.1 試験対象集団の比較

EFC14059試験及びEFC11072試験パートBにおける人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、及び前治療歴をそれぞれ表 67、表 68、表 69、表 19及び表 27に示した。

人種、体重、BMI、地域を除き EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B に組み入れられた患者の人口統計学的特性はおおむね同様であった。

両試験共に、患者の大部分が女性であり、平均年齢は EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B それぞれ 54.9 歳及び 50.8 歳、平均罹病期間はそれぞれ 7.84 年及び 9.03 年とほぼ同様であった。体重の平均値（SD）は、EFC14059 試験で 56.62（11.81）kg、EFC11072 試験パート B で 74.39（18.52）kg であり、国内試験（EFC14059 試験）で低かった（表 67）。

ベースライン時の RA の病態は、両試験共に中等度から重度の活動性 RA 患者を対象としているため、患者の DAS28-CRP スコアの中央値は、EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B それぞれ 5.45 及び 5.93 で両試験ともに高値であった。RF が陰性の患者の割合はそれぞれ 26.4%及び 15.1%であり、国内試験の患者でやや高かった。患者あたりの圧痛関節数の中央値はそれぞれ 15.00 及び 24.00 であり、国内試験でやや少なかった（表 68）。

生物学的製剤の前治療歴のある患者の割合は、EFC14059 試験 30.0%及び EFC11072 試験パート B 27.9%で同程度であった（表 68）。MTX の投与量の中央値は、前述した通り国内と海外で承認用量が異なる為、EFC14059 試験では 10 mg/週、EFC11072 試験パート B では 15 mg/週であった（表 69）。コルチコステロイドを併用していた患者の割合は、両試験で同程度であった。

表 67 - ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性 - ランダム化集団（国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート B）

	Japanese EFC14059 (N=243)	**Overseas EFC11072 Part B (N=1285)**
Age (years)		
Number	243	1285
Mean (SD)	54.9 (10.7)	50.8 (11.7)
Median	56.0	52.0
Min : Max	29 : 74	18 : 75
Gender [n (%)]		
Number	243	1285
Male	54 (22.2%)	235 (18.3%)
Female	189 (77.8%)	1050 (81.7%)
Race [n (%)]		
Number	243	1285
Caucasian/White	0	1110 (86.4%)
Black	0	31 (2.4%)
Asian/Oriental	243 (100%)	103 (8.0%)
Other	0	41 (3.2%)
Weight (kg)		
Number	243	1282
Mean (SD)	56.62 (11.81)	74.39 (18.52)
Median	55.40	71.95
Min : Max	36.7 : 100.0	31.5 : 173.1
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
Number	243	1279
Mean (SD)	22.52 (4.10)	28.26 (6.34)
Median	21.89	27.27
Min : Max	15.5 : 43.5	15.0 : 65.2

	Japanese EFC14059 (N=243)	Overseas EFC11072 Part B (N=1285)
Region [n(%)]		
Number	--	1285
Region 1	--	245 (19.1%)
Region 2	--	487 (37.9%)
Region 3	--	553 (43.0%)

Note: Number = Number of patients assessed.
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Finland, Germany, Greece, Hungary, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, USA
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico
Region 3: Belarus, Estonia, India, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, South Africa, South Korea, Ukraine, Taiwan, Thailand
Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_c21_i.rtf (24MAR2014 - 0:09)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:17)
EFC11072 Part B CSR [Table 14] and EFC14059 CSR [Table 11]

表 68 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団（国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート B）

	Japanese EFC14059 (N=243)	**Overseas EFC11072 Part B (N=1285)**
Duration of RA since diagnosis (years)		
Number	243	1285
Mean (SD)	7.84 (7.86)	9.03 (7.85)
Median	5.60	7.06
Min : Max	0.3 : 43.1	0.3 : 44.7
RA functional class [n (%)]		
Number	243	1285
I	34 (14.0%)	150 (11.7%)
II	176 (72.4%)	863 (67.2%)
III	33 (13.6%)	272 (21.2%)
IV	0	0
Rheumatoid factor [n (%)]		
Number	242	1279
Positive	178 (73.6%)	1086 (84.9%)
Negative	64 (26.4%)	193 (15.1%)
Anti CCP antibody [n (%)]		
Number	242	1281
Positive	210 (86.8%)	1113 (86.9%)
Negative	32 (13.2%)	168 (13.1%)
Prior biologic DMARDs use [n (%)]		
Number	243	1285
Yes	73 (30.0%)	358 (27.9%)
No	170 (70.0%)	927 (72.1%)
Tender joint count (0 - 68)		
Number	243	1285
Mean (SD)	18.41 (11.57)	26.85 (14.07)
Median	15.00	24.00
Min : Max	2.0 : 59.0	3.0 : 68.0

	Japanese EFC14059 (N=243)	Overseas EFC11072 Part B (N=1285)
Swollen joint count (0 - 66)		
Number	243	1285
Mean (SD)	15.03 (8.96)	16.82 (9.49)
Median	13.00	14.00
Min : Max	1.0 : 49.0	2.0 : 66.0
CRP (mg/L)		
Number	243	1285
Mean (SD)	22.78 (20.49)	22.23 (23.69)
Median	16.70	14.70
Min : Max	0.8 : 131.0	0.2 : 209.0
HAQ-DI (0 - 3)		
Number	243	1285
Mean (SD)	1.14 (0.66)	1.64 (0.64)
Median	1.13	1.75
Min : Max	0.0 : 2.9	0.0 : 3.0
DAS28-CRP (> 5.1: high disease activity)		
Number	243	1284
Mean (SD)	5.49 (0.94)	5.96 (0.90)
Median	5.45	5.93
Min : Max	3.0 : 7.7	2.8 : 8.5

Note: Number = Number of patients assessed.

Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/dem_disease_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_r_t_c21_i.rtf (24MAR2014 - 0:10)

EFC14059 CSR [Table 12] and EFC11072 Part B [Table 15]

表 69 - RA の前治療薬-ランダム化集団（国内 EFC14059 試験及び海外 EFC11072 試験パート B）

	Japanese EFC14059			Overseas EFC11072 Part B		
		Sarilumab			Sarilumab	
	Placebo + MTX[a] (N=82)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (N=398)	150mg q2w + MTX (N=400)	200mg q2w + MTX (N=399)
Methotrexate Weekly dosing at baseline						
Number	81	80	80	398	398	398
Mean (SD)	9.88 (3.23)	10.05 (3.00)	10.05 (2.98)	15.61 (4.29)	15.43 (4.49)	15.26 (4.25)
Median	10.00	10.00	10.00	15.00	15.00	15.00
Min : Max	6.0 : 16.0	6.0 : 16.0	6.0 : 16.0	6.0 : 25.0	0.6 : 25.0	7.5 : 25.0
Concomitant folic acid	81 (98.8%)	81 (100%)	80 (100%)	395 (99.2%)	391 (97.8%)	396 (99.2%)
Concomitant corticosteroids	41 (50.0%)	45 (55.6%)	49 (61.3%)	252 (63.3%)	267 (66.8%)	258 (64.7%)

IMP: Investigational medicinal product.

EFC14059: WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1. EFC11072 Part B: 2013 MARCH 1.

a Omits 1 patient randomized but not treated

Note: Concomitant medications are those the patient used at any time from first IMP intake up to end of follow-up (i.e. the TEAE period).

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/dem_conmed_mtx_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_mtx_r_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:41).

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/dem_conmed_preprint_mtx_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_preprint_mtx_r_t_c2_x.rtf (24MAR2014 - 0:04)

EFC14059 CSR Appendix [16.2.4.3.2.1] and EFC11072 CSR Appendix [16.2.4.1.3.3]

3.2.4.4.2 有効性に関する結果の比較

EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B の有効性は、主な評価項目について各時点（Week 12、Week 16、Week 24）での評価を行った。EFC14059 試験の日本人 RA 患者において、EFC11072 試験パート B の外国人 RA 患者での有効性結果と同様に、Week 24 の ACR20 改善率についてサリルマブ 2 用量は共にプラセボ群に対して統計学的に優越性が認められたことから、プリッジングは成立した。従って、EFC11072 試験パート B での有効性結果を、日本人 RA 患者に外挿することは可能である。

3.2.4.4.2.1 ACR の改善率の比較

EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B の両試験において、Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群ともプラセボに対して統計学的に優越性が認められた（いずれも $p<0.0001$）。EFC14059 試験における Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg

q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群、プラセボ群それぞれ 67.9%、57.5%、14.8%であり、EFC11072 試験パート B では、58.0%、66.4%、33.4%であった（表 70）。EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B 間での Week 24 での ACR20 改善率の多少の違いは、両試験の症例数の違いも影響していると考えられる（EFC14059 試験: 242 名、EFC11072 試験パート B: 1285 名）。総じて Week 24 での ACR20/50/70 改善率は、プラセボ群に比べサリルマブ 2 用量群で有意に高かった。

次に、Week 12 についても、2 試験を比較検討した。

両試験において、サリルマブ 2 用量群の Week 12 での ACR20 改善率は、プラセボに比べ高かった。ACR20 改善率は、EFC14059 試験でのサリルマブ 2 用量と EFC11072 試験パート B の サリルマブ 200 mg q2w 群は共に 65%程度の高い改善率が示された。一方、EFC11072 試験パート B のサリルマブ 150 mg q2w 群では、54.0%とやや低かった。両試験において、サリルマブ 2 用量群の Week 12 での ACR50 改善率は、プラセボより高く、EFC11072 試験パート B では、サリルマブ 2 用量間での差が大きかった。両試験において、Week 12 での ACR70 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群に比べ、サリルマブ 200 mg q2w 群で高く、EFC14059 試験のサリルマブ 150 mg q2w 群を除き、プラセボと比較した時の p 値は< 0.0005 であった。

3.2.4.4.2.2 疾患活動性スコアの比較

ACR 改善スコアは経時的な相対的変化を示す指標であるが、ある特定の時点の重症度を示す指標ではない。一方、DAS28-CRP は、その日の疾患活動性の値を示すため、 重症度と時間的な推移の両方を評価することができる。

EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B の両試験において、Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対してサリルマブの 2 用量群で大きな低下を示した（表 71）。

各試験のサリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群、プラセボ群での DAS28-CRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、EFC14059 試験でそれぞれ−2.67、−2.56 、−0.85 、EFC11072 試験パート B で−2.45、−2.82、−1.17 であった（プラセボ群に対しいずれも $p < 0.0001$）。

3.2.4.4.2.3 身体機能スコアの比較

身体機能については、両試験共に、サリルマブ 200 mg q2w 投与による救済治療が可能となる Week 16 において HAQ-DI を用い評価した。EFC11072 試験パート B では、Week 16 での HAQ-DI のベースラインからの変化量が主要評価項目の一つであった。

EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B の両試験において、Week 16 での HAQ-DI のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対してサリルマブの 2 用量群で顕著な低下を示した（表 72）。

各試験のサリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群、プラセボ群での HAQ-DI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、EFC14059 試験でそれぞれ−0.43、−0.46 、−0.14、EFC11072 試験パート B で−0.53、−0.55、−0.29 であった（プラセボ群に対しいずれも $p < 0.0001$）。

表 70 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合及び改善率の差 - mITT 集団（EFC14059 試験）及び ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Proportion of patients	Japanese EFC14059			Overseas EFC11072 Part B, Cohort 2		
	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
Week 12						
ACR20	18.5%	66.7%	65.0%	34.7%	54.0%	64.9%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	8.427 (4.086 , 17.378)	8.124 (3.928 , 16.805)	-	2.219 (1.668, 2.952)	3.504 (2.616,4.693)
p-value vs placebo[b]	-	<0.0001	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
ACR50	6.2%	27.2%	31.3%	12.3%	26.5%	36.3%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	5.768 (2.045 , 16.268)	7.192 (2.540 , 20.360)	-	2.586 (1.780, 3.756)	4.124 (2.867, 5.934)
p-value vs placebo[b]	-	0.0003	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
ACR70	1.2%	6.2%	18.8%	4.0%	11.0%	17.5%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	5.373 (0.598 , 48.303)	19.794 (2.485 , 157.661)	-	2.953 (1.638, 5.326)	5.106 (2.908, 8.964)
p-value vs placebo[b]	-	0.0999	0.0002	-	0.0002	<0.0001
Week 24						
ACR20	14.8%	67.9%	57.5%	33.4%	58.0%	66.4%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	12.185 (5.583 , 26.594)	7.227 (3.446 , 15.158)	-	2.773 (2.077, 3.703)	3.975 (2.957, 5.344)
p-value vs placebo[b]	-	<0.0001	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
ACR50	9.9%	43.2%	38.8%	16.6%	37.0%	45.6%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	6.979 (2.950 , 16.507)	5.497 (2.364 , 12.780)	-	2.966 (2.125, 4.140)	4.269 (3.064, 5.948)

Proportion of patients	Japanese EFC14059			Overseas EFC11072 Part B, Cohort 2		
	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
p-value vs placebo[b]	-	<0.0001	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
ACR70	3.7%	18.5%	15.0%	7.3%	19.8%	24.8%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	5.732 (1.600 , 20.529)	4.816 (1.295 , 17.914)	-	3.174 (2.016, 4.996)	4.280 (2.743, 6.678)
p-value vs placebo[b]	-	0.0033	0.0120	-	<0.0001	<0.0001

CI = confidence interval; NA = not available; MTX = methotrexate

Source: 5.3.5.1 Studies EFC11072 Part B appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.1.3], [16.2.6.1.7.4], and [16.2.6.1.8.4]; and EFC14059 appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.1.6.1], [16.2.6.2.2.1], [16.2.6.3.2.1], [16.2.6.1.1.1], [16.2.6.2.1.1], [16.2.6.3.1.1]

[a] Mantel-Haenszel estimate.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by prior biologic use and weight at screening (EFC14059)/region (EFC11072).

表 71 - Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）及び ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

	Japanese EFC14059			Overseas EFC11072 Part B, Cohort 2		
DAS28-CRP	Placebo + MTX (N=81)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (N=398)	150mg q2w + MTX (N=400)	200mg q2w + MTX (N=399)
Week 24						
Number	30	68	62	249	308	314
Baseline Mean (SD)	5.21 (0.88)	5.62 (0.94)	5.36 (0.91)	5.87 (0.87)	5.94 (0.91)	5.97 (0.85)
Change Mean (SD)	-1.53 (1.22)	-2.83 (1.04)	-2.79 (1.05)	-1.62 (1.44)	-2.68 (1.40)	-3.02 (1.26)
LS mean (SE)	-0.85 (0.160)	-2.67 (0.131)	-2.56 (0.135)	-1.17(0.079)	-2.45(0.076)	-2.82(0.075)
LS mean diff, 95% CI	-	-1.820 (-2.226 , -1.414)	-1.717 (-2.127 , -1.307)	-	-1.286(-1.498,-1.074)	-1.653(-1.865,-1.442)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001	-	<0.0001	<0.0001

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L]+1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96.

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early.

Missing DAS28-CRP measurements are not imputed.

Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 24.

[a] Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (<55 kg, ≥55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction.

Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_das28_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_das28_w24_m_t_i.rtf (25AUG2016 - 5:01)

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/eff_chg_das_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_das28_24_i_t_c2_x.rtf (24MAR2014 - 0:02)

EFC14059 CSR Appendix [16.2.6.6.1.1]

EFC11072 Part B CSR Appendix [16.2.6.1.15.1]

表 72 - Week 16 での HAQ DI のベースラインからの変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）及び ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

	Japanese EFC14059			Overseas EFC11072 Part B, Cohort 2		
	Placebo + MTX (N=81)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (N=398)	150mg q2w + MTX (N=400)	200mg q2w + MTX (N=399)
HAQ-DI (0 - 3)						
Number	75	78	73	378	362	365
Baseline Mean (SD)	1.06 (0.65)	1.20 (0.66)	1.11 (0.64)	1.61 (0.65)	1.63 (0.63)	1.69 (0.63)
V9 / Week 16 Mean (SD)	0.89 (0.65)	0.76 (0.64)	0.64 (0.58)	1.31 (0.67)	1.08 (0.67)	1.11 (0.70)
Change Mean (SD)	-0.18 (0.35)	-0.44 (0.47)	-0.47 (0.51)	-0.30 (0.58)	-0.54 (0.55)	-0.58 (0.63)
LS mean (SE)	-0.14 (0.050)	-0.43 (0.050)	-0.46 (0.051)	-0.29(0.028)	-0.53(0.029)	-0.55(0.029)
LS mean diff, 95% CI	-	-0.291 (-0.429 , -0.152)	-0.320 (-0.460 , -0.180)		-0.235(-0.312,-0.157)	-0.258(-0.336,-0.181)
P-value vs placebo[a]	-	< 0.0001	< 0.0001		<0.0001	<0.0001

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early.
Missing HAQ-DI measurements are not imputed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 16.
[a] Type III sum of squares MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (< 55 kg, ≥ 55 kg), visit, and treatment-by-visit interaction
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_chg_haq_w16_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_haq_w16_m_t_x.rtf (25AUG2016 - 8:47)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/eff_chg_haqdi_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_haqdi_16_i_t_c2_x.rtf (24MAR2014 - 0:00)
EFC14059 CSR Appendix Table [16.2.6.4.3.1], EFC11072 Part B CSR Appendix Table [16.2.6.1.2.1]

3.2.4.4.3 安全性に関する結果の比較

日本人及び外国人でのサリルマブの安全性プロファイルはおおむね同様であった。日本人患者における安全性プロファイルは、外国人のそれと同様に、MTX 併用下、MTX 以外の DMARDs 併用下、又は単剤療法として投与した場合とも大きな違いはなかった（[Module 2.7.4]）。

- TEAE の発現頻度及び中止に至った TEAE の発現頻度は、MTX 併用下、MTX 以外の DMARDs 併用下でプラセボと比較して高く、また 2 用量間ではおおむね同様であった。
- 比較的よく見られた有害事象は、臨床検査値の変動（ANC 減少、脂質増加、ALT 増加といった IL-6 シグナル伝達の抑制に起因するもの）、及びタンパク製剤の皮下投与に伴う軽度の注射部位反応（注射部位紅斑及びそう痒症）であり、発現頻度はプラセボ群より高かった。
- 好中球減少は、重篤な感染症のリスクの増加と関連しなかった。
- IL-6 抑制作用に関連した他の臨床検査値異常も、臨床的な有害事象に関連していなかった。
- 抗薬物抗体の陽性反応は、サリルマブの有効性又は安全性プロファイルに、影響を及ぼさなかった。

3.2.4.5 結論

海外臨床試験成績を日本人に外挿することが可能か評価する目的で、日本人及び外国人における民族的要因の検討を行った。本薬は内因性民族的要因の影響を受けにくく、RA 患者においては外因性民族的要因に差が見られないことを確認した。

国内 EFC14059 試験と海外 EFC11072 試験パート B において、患者背景を比較したところ、平均体重に違いが見られたものの国内外の患者集団は類似していた。

PK に関しては、血漿中濃度は用量に伴って増加し、国内及び海外とも類似した推移を示した。

日本人 RA 患者の血漿中濃度は外国人に比べて高かったが、母集団 PK 解析の結果から、血漿中濃度の差は人種差ではなく体重差に起因するものと考えられた。

有効性に関しては、EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B において、主要評価項目である Week 24 の ACR20 改善率において、両試験ともプラセボ群に対するサリルマブ 2 用量群の優越性（いずれも $p<0.0001$）が認められた。また、副次的な有効性指標においても両試験とも同様の効果が認められた。

安全性について、発現した有害事象及び発現頻度は、EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B で同様の傾向が見られた。注意すべき有害事象について国内外で差は見られなかった。

以上を踏まえ、ブリッジング試験として国内で実施した EFC14059 試験において、サリルマブ 2 用量群（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）のプラセボ群に対する優越性が確認され、ブリッジング対象試験である EFC11072 試験パート B との類似性も認められたことから、この海外臨床試験成績を日本人に外挿することは妥当であると判断した。

なお、関節の構造的損傷の防止については、ACR 改善率の用量反応関係の類似性に基づき EFC11072 試験の関節の構造的損傷の防止に関する有効性成績を外挿することは困難であることから、日本人に

おける関節の構造的損傷の防止効果については本剤の承認後に製造販売後臨床試験を実施して評価することとした。

3.3　部分集団における結果の比較

国内及び海外試験において、人口統計学的特性及び疾患特性のうちサリルマブの有効性に影響を及ぼす因子を検討する為、部分集団分析を行った。

国内試験ではEFC14059試験の主要有効性評価項目である徴候及び症状の改善（Week 24でのACR20改善率）について部分集団解析を行った。海外試験ではEFC11072試験パートBの主な有効性評価項目である徴候及び症状の改善（Week 24でのACR20改善率及びDAS28-CRPのベースラインからの変化量）、身体機能の改善（Week 16でのHAQ-DIのベースラインからの変化量）、及び関節の構造的損傷の防止（Week 52でのmTSSのベースラインからの変化量）についての部分集団解析を行った。

また、部分集団解析の精度を上げるため、海外プラセボ対照第Ⅲ相試験（EFC11072試験パートB及びEFC10832試験）のデータを併合して解析を行った。この併合解析データセットを用い、ACR20改善率及びDAS28-CRPのベースラインからの変化量についてはWeek 24を、HAQ-DIのベースラインからの変化量についてはWeek 12を評価時点として解析を行った。

部分集団解析結果は、人口統計学的特性（性別、年齢、体重、BMI、喫煙歴）、及びベースラインの疾患特性（RAの罹病期間、RF、抗CCP抗体、ベースラインのDAS28-CRP及びCRP、過去の生物学的製剤の使用）別に示した。

3.3.1　国内試験（EFC14059試験）

EFC14059試験では、各部分集団における症例数が少ないということを考慮する必要があるが、Week 24でのACR20改善率において、いずれの部分集団も投与群との間に有意な交互作用は認められなかった（表73）。

サリルマブのPKに体重が影響することが示されているため（3.3.4項）、体重を3つのカテゴリー（カテゴリー1［60 kg未満、60 kg以上］、カテゴリー2［43.3 kg以下、43.3 kg超70.6 kg未満、70.6 kg以上］、カテゴリー3［55 kg未満、55 kg以上］、3.1.1.2.1項）に分け、交互作用検定を行った。その結果、初めに行った解析結果と同様、いずれのカテゴリーにおいても交互作用は認められなかった（表127）。

表 73 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - mITT 集団（EFC14059 試験）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender (Male, Female)	0.0613
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.1842
Weight at screening (< 55, ≥ 55 kg)[b]	0.1864
BMI (< 25, ≥ 25 kg/m^2)[d]	0.2054
Prior biologic DMARDs use (Yes, No)[c]	0.1759
Rheumatoid factor (Positive, Negative)	0.3787
Anti-CCP antibody (Positive, Negative)	0.3590
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.8247
Baseline CRP (≤ 15, > 15 mg/L)	0.6873
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, >5.1)	0.5593
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.0967
Duration of RA (≤ 3, >3 years)	0.0768
Duration of RA (years) (≤ 3, > 3 and ≤ 10, > 10)	0.1685
Smoking history (Yes, No)	0.7236

a Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (<55 kg, ≥55 kg), subgroup, treatment-by-subgroup.

b Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (<55 kg, ≥55 kg), treatment-by-weight at screening.

c Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use (Yes, No), weight at screening (<55 kg, ≥55 kg), treatment-by-prior biologic use.

d Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use (Yes, No), BMI (<25, ≥25), treatment-by-BMI.

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_int_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_int_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:50).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w24_subgrp_int_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w24_subgrp_int_m_t_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

3.3.2 海外試験（EFC11072 試験パート B）

EFC11072 試験パート B では、年齢、性別、人種、民族、地域、喫煙歴、ベースラインの疾患特性（RF 及び抗 CCP 抗体を除く）に基づく部分集団において、有効性に有意な影響は認められなかった。

しかし、ベースラインの体重に基づく部分集団（60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）と投与群間に有意な交互作用が、Week 24 での ACR 改善率（表 74）、及び Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量（表 75）において認められた（$p < 0.025$）。また、ACR20 改善率（表 74）、DAS28-CRP のベースラインからの変化量（表 75）、HAQ-DI のベースラインからの変化量（表 112）において、抗 CCP 抗体の有無、RF 及び抗 CCP 抗体（両抗体の組合せ）の有無に基づく部分集団と投与群との有意な交互作用が認められた。mTSS のベースラインからの変化量（表 113、表 114）では、いずれの部分集団においても有意な交互作用は認められなかった。

表 74 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.7953
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.4824
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.3675
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.4853
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.4653
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)	0.0114
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0526
Prior biological use (Yes, No)[c]	0.8582
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.1008
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.0010
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.0172
Baseline erosion (Yes vs. No)	0.6147
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.8954
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, >5.1)	0.5148
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.8493
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.4734
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.4181
Smoking history (Yes, No)	0.8962

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Finland, Germany, Greece, Hungary, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico

Region 3: Belarus, Estonia, India, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, South Africa, South Korea, Ukraine, Taiwan, Thailand

a Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.

b Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region.

c Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-prior biological use.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_int_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_int_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:21)

表 75 - DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.8555
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.7589
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.8313
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.2035
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.7850
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)[d]	0.0149
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0217
Prior biological use (Yes, No)[c]	0.9284
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.0527
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.0011
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.0091
Baseline erosion (Yes vs. No)	0.8590
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.0524
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, > 5.1)	0.1385
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.7407
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.6136
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.3859
Smoking history (Yes, No)	0.3412

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

[a]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-subgroup.

[b]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-region.

[c]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-prior biological use, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by- prior biological use.

[d]: Compound symmetry (CS) covariance structure is used instead of UN or CSH as MMRM assuming UN or CSH does not converge.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_int_w24_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_int_mb_w24_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 14:36)

Module 5.3.5.3-1: SCE、 Table [1.4.15.3.3]

3.3.2.1 体重の影響

EFC11072 試験パート B において、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の効果は、表 76 で Week 24 での ACR20 改善率が示すように、体重が少ない方が有効性が高かった。DAS28-CRP においても同様に、体重が少ない方が DAS28-CRP の変化量が大きかった（[Module 5.3.5.3-1: SCE、1.4.15.3.4]）。

表 76 - ベースラインの体重に基づく部分集団での Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=399)
Baseline weight (kg)			
<60			
Number	86	84	83
Responders	23 (26.7%)	59 (70.2%)	67 (80.7%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	6.410 (3.250, 12.643)	11.262 (5.419, 23.405)
≥ 60 and <100			
Number	281	274	278
Responders	99 (35.2%)	155 (56.6%)	178 (64.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	2.475 (1.751, 3.498)	3.248 (2.296, 4.596)
≥ 100			
Number	31	40	37
Responders	11 (35.5%)	18 (45.0%)	20 (54.1%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	1.424 (0.530, 3.827)	2.190 (0.826, 5.805)

OR: Odds ratio.

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

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

Note: percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

a: Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region.

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:27)

Module 5.3.5.3-1: SCE 、 Table [1.4.15.1.4]

3.3.2.2 ベースラインの血清学的検査値の影響

EFC11072 試験パート B で、サリルマブ 150mg q2w 及び 200mg q2w について、Week 24 での ACR20 改善率は、ベースラインで RF 及び抗 CCP 抗体が共に陽性、又は RF あるいは抗 CCP 抗体のいずれかが陽性の患者において高かった（表 77、図 38）。 Week 24 での DAS28-CRP においても同様に、ベースラインで RF 及び抗 CCP 抗体が共に陽性、又は RF あるいは抗 CCP 抗体のいずれかが陽性の患者において大きく改善した（[Module 5.3.5.3-1: SCE、1.4.15.3.4]）。

表 77 - RF 及び抗 CCP 抗体の有無に基づく部分集団別の Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団
（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=398)	**150mg q2w + MTX (N=400)**	**200mg q2w + MTX (N=399)**
Anti CCP antibody			
Positive			
Number	340	359	337
Responders	105 (30.9%)	215 (59.9%)	231 (68.5%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.374 (2.463, 4.622)	4.847 (3.498, 6.718)
Negative			
Number	58	39	60
Responders	28 (48.3%)	17 (43.6%)	33 (55.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.783 (0.340, 1.804)	1.274 (0.625, 2.598)
Rheumatoid factor and Anti CCP antibody			
Positive, Positive			
Number	310	325	299
Responders	97 (31.3%)	195 (60.0%)	209 (69.9%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.266 (2.348, 4.542)	5.043 (3.567, 7.131)
Positive, Negative			
Number	26	20	28
Responders	14 (53.8%)	10 (50.0%)	19 (67.9%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.926 (0.246, 3.495)	1.584 (0.527, 4.763)
Negative, Positive			
Number	30	32	37
Responders	8 (26.7%)	18 (56.3%)	21 (56.8%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.685 (1.117, 12.161)	6.677 (1.800, 24.769)

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=398)	**150mg q2w + MTX (N=400)**	**200mg q2w + MTX (N=399)**
Negative, Negative			
Number	32	19	32
Responders	14 (43.8%)	7 (36.8%)	14 (43.8%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.672 (0.186, 2.424)	0.877 (0.316, 2.437)

OR: Odds ratio.

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

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

Note: percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

a: Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region.

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:27)

Module 5.3.5.3-1: SCE 、Table [1.4.15.1.4]

3.3.3 海外プラセボ対照試験併合（EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験）

海外プラセボ対照試験を併合した部分集団解析において、Week 24 での ACR20 改善率及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量について、性別、人種、民族、地域、年齢、喫煙歴、ベースラインの疾患特性 （RF 及び抗 CCP 抗体を除く）と投与群との間に有意な交互作用は認められなかった。

ACR20 改善率 （表 78）及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量（表 79）において、ベースラインの体重、RF 陽性及び／又は抗 CCP 抗体陽性に基づく部分集団と投与群との間の交互作用が認められた。

ベースラインの体重及び血清学的な状態（RF 及び抗 CCP 抗体）の影響は、EFC11072 試験パート B で見られた結果と一貫していた。

表 78 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.6991
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.5306
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.3002
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.2966
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.2686
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)	0.0132
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0809
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.0060
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.0006
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.0085
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.6436
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, >5.1)	0.3788
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.4950
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.9406
Smoking history (Yes, No)	0.5923

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

[a]: Logistic regression model with terms of treatment, region, subgroup, treatment-by-subgroup, and study indicator.

[b]: Logistic regression model with terms of treatment, region, treatment-by-region, and study indicator.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_int_po_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_int_po_i_t_x.rtf (17JUN2015 - 6:17)

Module 5.3.5.3-1: SCE、 table [1.4.17.1.3]

表 79 - DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.7679
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.7721
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.9069
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.3076
Age group (< 65, ≥ 65 year)[c]	0.6874
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)[c]	0.0061
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0019
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.0113
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.0006
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.0071
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.1423
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, > 5.1)	0.0961
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.5064
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.4346
Smoking history (Yes, No)	0.0762

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

[a]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, region, subgroup, treatment-by-subgroup, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-subgroup, study indicator, study indicator-by-visit.

[b]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, region, treatment-by-region, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-region, study indicator, study indicator-by-visit.

[c]: Heterogeneous compound symmetry (CSH) covariance structure is used instead of unstructured covariance structure (UN) as MMRM assuming UN does not converge.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_int_pool_w24_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_int_pool_w24_i_t_x.rtf (25AUG2015 - 9:21)

Module 5.3.5.3-1: SCE 、table 1.4.17.3.3

3.3.4 EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B での部分集団

一般的な患者と異なる患者集団の部分集団解析を行うにあたり国内試験である EFC14059 試験の症例数は少なく限界があり、EFC14059 試験の日本人患者と、海外試験の外国人患者では、平均体重が異なるという懸念がある。しかし、[Module 2.7.2 、3.1.5.1 項]で述べたように、サリルマブの PK 特性は、日本人と外国人の間で違いは見られず、曝露量の差は体重の差と関連している。サリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与時の濃度は、体重 60 kg 未満の日本人患者及び外国人患者で同程度であり、体重が同じであれば、PK 特性も日本人及び外国人で同様であるということが示されている。外国人での部分集団解析において、有効性は、体重に大きく影響されることが示されている。そのため、投与量が一定であれば、体重の重い患者は、軽い患者に比べ、ACR 反応及び DAS28-CRP の改善が低くなる傾向がみられている（3.3.2.1項）。

海外試験において、血清学的検査で RF 及び抗 CCP 抗体が陰性であった患者では治療効果が一貫して低かった。この結果は比較的少数の患者に基づくものであるが、ACR20 改善率及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量ではこの影響は有意であった。また、ACR20 改善率への影響はサリルマブ 150 mg q2w 群でより顕著であった。このことから、サリルマブ 200 mg q2w に比較して 150mg q2w の投与を受けたとき血清学的検査で両自己抗体が陰性であった患者では、RA の徴候及び症状の改善が低減することが示唆される。自己抗体の有無が RA 患者に対する生物学的製剤の効果に関連しているという報告も複数あり（57, 58, 59）、サリルマブの 150 mg q2w で見られた結果もそれと一致している。ただし、血清学的検査で RF 又は抗 CCP 抗体が陰性であると症状及び徴候などの反応が低下するという関連性は、構造的進行に対する X 線学的評価で認められなかったことは考慮すべきであり、mTSS のベースラインからの変化量に関する点推定値はこれらの自己抗体の有無にかかわらずおおむね同程度であった。

EFC14059 試験では、症例数が少ないこともあり、部分集団解析による交互作用の統計学的な検討は困難であったが、RA の症状及び徴候の評価において、血清学的な状態（RF 及び抗 CCP 抗体）による影響は、EFC11072 試験パート B での交互作用に関わる検討結果を考慮すると日本人 RA 患者にもあてはまると考えられる。

3.3.5 自己投与

EFC14059 試験では、治験薬の投与において、自己注射による投与も可能とした。自己注射を実施した患者は、プラセボ群 81 名中 17 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 81 名中 22 名及び 200 mg q2w 群 80 名中 19 名であり、ACR20 の改善率及び DAS28-CRP の改善効果において、サリルマブを自己投与したか否かによる差は認められなかった。

自己投与の有無別の各来院時の ACR20 改善率を表 80 、表 81 に、DAS28-CRP の要約を表 132 及び表 133 に示す。また、長期投与時（Week 52 まで）のサリルマブ群の ACR20 改善率の推移を表 131 に、DAS28-CRP の推移を表 134 に示す。

表 80 - 自己投与の有無別の各来院時の ACR20 改善率の要約 （自己投与有り、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験）

ACR20 n (%)	Placebo + MTX (N=17)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=22)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=19)
V3 / Week 2			
Responders	2 (11.8%)	7 (31.8%)	3 (15.8%)
Non-responders	15 (88.2%)	15 (68.2%)	16 (84.2%)
V4 / Week 4			
Responders	2 (11.8%)	8 (36.4%)	6 (31.6%)
Non-responders	15 (88.2%)	14 (63.6%)	13 (68.4%)
V6 / Week 8			
Responders	3 (17.6%)	11 (50.0%)	9 (47.4%)
Non-responders	14 (82.4%)	11 (50.0%)	10 (52.6%)
V8 / Week 12			
Responders	3 (17.6%)	16 (72.7%)	11 (57.9%)
Non-responders	14 (82.4%)	6 (27.3%)	8 (42.1%)
V9 / Week 16			
Responders	1 (5.9%)	13 (59.1%)	11 (57.9%)
Non-responders	16 (94.1%)	9 (40.9%)	8 (42.1%)
V10 / Week 20			
Responders	1 (5.9%)	15 (68.2%)	12 (63.2%)
Non-responders	16 (94.1%)	7 (31.8%)	7 (36.8%)
V11 / Week 24			
Responders	0	16 (72.7%)	10 (52.6%)
Non-responders	17 (100%)	6 (27.3%)	9 (47.4%)

Patients with self-injection are defined as those with at least 1 self-injection.
ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients with at least one self-injection in the corresponding treatment group as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/self_acr_resp_byvis_acr20_self_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_acr_resp_byvis_acr20_self_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:02)

表 81 - 自己投与の有無別の各来院時の ACR20 改善率の要約 （自己投与無、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験）

ACR20 n (%)	Placebo + MTX (N=64)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=59)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=61)
V3 / Week 2			
Responders	2 (3.1%)	8 (13.6%)	9 (14.8%)
Non-responders	62 (96.9%)	51 (86.4%)	52 (85.2%)
V4 / Week 4			
Responders	4 (6.3%)	19 (32.2%)	26 (42.6%)
Non-responders	60 (93.8%)	40 (67.8%)	35 (57.4%)
V6 / Week 8			
Responders	12 (18.8%)	34 (57.6%)	28 (45.9%)
Non-responders	52 (81.3%)	25 (42.4%)	33 (54.1%)
V8 / Week 12			
Responders	12 (18.8%)	38 (64.4%)	41 (67.2%)
Non-responders	52 (81.3%)	21 (35.6%)	20 (32.8%)
V9 / Week 16			
Responders	18 (28.1%)	38 (64.4%)	42 (68.9%)
Non-responders	46 (71.9%)	21 (35.6%)	19 (31.1%)
V10 / Week 20			
Responders	14 (21.9%)	41 (69.5%)	39 (63.9%)
Non-responders	50 (78.1%)	18 (30.5%)	22 (36.1%)
V11 / Week 24			
Responders	12 (18.8%)	39 (66.1%)	36 (59.0%)
Non-responders	52 (81.3%)	20 (33.9%)	25 (41.0%)

ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients without self-injection in the corresponding treatment group as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/self_acr_resp_byvis_acr20_site_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_acr_resp_byvis_acr20_site_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:02)

3.3.6　部分集団解析についての全概要

EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B のサリルマブ 2 用量群で、性別、年齢、喫煙歴、RA の罹病期間、ベースラインの DAS28-CRP 、ベースラインの CRP、及び過去の生物学的製剤の使用に基づく部分集団解析において、共通の主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率に影響を及ぼさないことが示された。

EFC14059 試験での部分集団解析では、海外試験で交互作用が示された体重、BMI、RF 及び抗 CCP の有無別の部分集団での影響は見られなかったが、これは、EFC14059 試験では各部分集団の症例数が少なかったことに起因すると考えられる。

サリルマブの PK プロファイルは、日本人と外国人で同様であり、人種による影響は認められなかった。そのため、日本人 RA 患者の部分集団解析において、海外試験の結果を外挿することは可能と考える。

EFC11072 試験パート B では、体重による有意な影響が ACR20 改善率及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量に認められた。サリルマブ 150 mg q2w 群では、体重 100 kg 以上の層の患者数は 100 kg 未満の層よりも患者数がきわめて少なかったものの、本部分集団において ACR20 改善率が最も低く、DAS28-CRP のベースラインからの変化量が最小であった。体重 60 kg 未満の患者では、ACR20/50/70 改善を達成した患者（表 82）及び mTSS による関節の構造的損傷の進行しなかった患者（表 83 ）は、サリルマブ 150 mg q2w 群よりサリルマブ 200 mg q2w 群で多く認められた。体重による影響は母集団 PK 解析の結果と一貫しており、母集団 PK 解析の結果では高体重（60kg 以上）では低体重（60kg 未満）よりも曝露量が低くなることが示された[Module 2.7.2、3.1.5.1 項]。

EFC11072 試験パート B では、血清学的検査で RF 及び抗 CCP 抗体が陰性であった患者では治療効果が一貫して低かった。この結果は比較的少数の患者に基づくものであるが、mTSS を除き、ACR20 改善率、DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量ではこの影響は有意であった。また、ACR20 改善率の低下はサリルマブ 150 mg q2w 群でより顕著であった。このことから、サリルマブ 200 mg に比較して 150mg の投与を受けたとき血清学的検査で両自己抗体が陰性であった患者では、RA の徴候及び症状が改善する可能性が低くなるものと考えられた。自己抗体の有無が RA 患者に対する生物学的製剤の効果に関連しているという報告も複数あり（57, 58, 59）、サリルマブの 150 mg q2w で見られた結果もそれと一致している。ただし、血清学的検査で RF 又は抗 CCP 抗体が陰性であると反応が低下するという関連性は、構造的進行に対する X 線学的評価で認められなかったことは考慮すべきであり、mTSS のベースラインからの変化量に関する点推定値は自己抗体の有無にかかわらずおおむね同程度であった。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　第 III 相試験のための用量選択

EFC11072 試験パート A は、二重盲検、プラセボ対照第 II 相試験であり、本試験で用いる DMARDs 併用下でのサリルマブの用法・用量の選択にあたり、MTX を併用している RA 患者を対象とした単回及び反復投与試験の薬物動態学的及び薬力学的データより検討した。薬力学的マーカーとした CRP、血清アミロイド A 蛋白、及びフィブリノゲンが、設定された投与間隔で試験期間を通じて抑制されると考えられる用法・用量を選択した。解析に基づき、サリルマブ 100 mg qw、150 mg qw 、100 mg q2w、150 mg q2w、及び 200 mg q2w の 5 つの異なる用法・用量を選択して評価した。

EFC11072 試験パート A において、サリルマブの用量範囲が適切に評価され、サリルマブ 100 mg q2w は無効な用量と判断された。本用法・用量では、ACR 改善率及び DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量にプラセボ群との差はみられず（表 7）、他の評価項目の解析でもこの結果と一致していた（[Module 5.3.5.1-2: EFC11072-Part A]）。検討した他の用法・用量ではプラセボ群に対して優れた効果が認められた。

海外第 III 相試験には、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の 2 つの投与法を選択した。2 つの用量群ともに同程度の ACR20 改善率がみられたが、ACR50 及び ACR70 については 200 mg q2w 群で改善率が高く、同様に ACR コアセットのうち、特に痛み（[Module 5.3.5.1-2: EFC11072-Part A、Table 32]）及び医師による全般的評価（[Module 5.3.5.1-2: EFC11072-Part A、Table 36]）については 200 mg q2w 群の方が顕著に高い効果を示した。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（[Module 5.3.5.1-2: EFC11072-Part A、12 項]）。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 群のほうが 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[Module 2.7.2、1.2.5 項]。IL-6 の抑制がより完全になると、RA 患者における関節の構造的損傷の進行抑制が強くなり、他の臨床上の評価項目についても改善が大きくなると想定された。

国内第 III 相試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）の用量設定は、日本人での第 I 相試験における安全性、外国人及び日本人での第 I 相試験における PK の結果、及び上述した EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B の有効性及び安全性の結果から決定した。

国内及び海外第 I 相試験の結果からサリルマブ 50 mg 及び 100 mg を投与した時の血中濃度は日本人と外国人で大きな違いはなかったことから、海外での EFC11072 試験パート A において無効な用量であったサリルマブ 100 mg は日本人においても効果が期待できない用量であると推定した。また、国内

第 I 相試験においてもサリルマブ 200 mg の忍容性は確認されていたことから（[Module 2.7.2、3.3.4.1 項]）、海外第Ⅲ相試験に用いたサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w で国内第Ⅱ／Ⅲ相試験において有効性と安全性を確認することは妥当と判断した。

4.2　推奨用法・用量の裏付けとなる有効性データ

国内及び海外の第 III 相プラセボ対照試験において、サリルマブの 2 用量共に、徴候及び症状、並びに身体機能の改善に対して有効性を示した。海外第 III 相試験では、サリルマブ 200 mg q2w 群がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも一貫して ACR20/50/70 の改善率が高かった。EFC11072 試験パート B での関節の構造的損傷の進行抑制効果は Week 24 と早期から示され、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも一貫して高かった。臨床的及び X 線学的評価でのサリルマブ 200 mg q2w 群の効果は、サリルマブ 150 mg q2w 群より、体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上の患者においても明らかに良好であった。

国内 EFC14059 試験において、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の有効性及び安全性は同程度であった。Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群の方がサリルマブ 200 mg q2w 群より数値的に高かったが、より達成が困難な評価項目である DAS28-CRP で 2.6 未満、SDAI で 3.3 以下及び CDAI で 2.8 以下の基準に基づく臨床的寛解に至った患者の割合は、サリルマブ 200 mg q2w 群の効果が一貫してサリルマブ 150 mg q2w 群よりも高かった。この結果は、日本人 RA 患者におけるサリルマブ 200 mg q2w 投与の有用性を支持すると考える。

[Module 2.7.2 、3.1.5.1 項] で述べたように、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者でサリルマブの PK に違いは見られず、国内 EFC14059 試験と海外 EFC11072 試験パート B の患者の曝露量の違いは、人種差ではなく、体重の違いによるものあった。曝露量並びに主な有効性の評価指標の反応は、投与された用量に対し、体重が同程度であれば日本人患者と外国人患者で同様であることが示されたことから、日本人と外国人での試験結果を比較する際は、EFC14059 試験で約 70%を占める体重 60 kg 未満の患者を中心に検討することが妥当と考えた（表 65）。

海外試験の部分集団解析において、有効性もまた体重の影響を強く受けることが示された。しかし、体重に基づく部分集団（60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）において、サリルマブ 200 mg q2w 群は、サリルマブ 150 mg q2w 群より一貫して効果が高かった。EFC14059 試験では 60kg 未満の RA 患者が約 70%を占めていたことからも、生物学的製剤の投与を受ける可能性のある日本人 RA 患者の多くは、RA の徴候及び症状の改善、並びに疾患活動性の低下については、サリルマブ 150 mg q2w の用法・用量で対処可能かもしれない。しかし、EFC11072 試験パート B では、体重 60 kg 未満の患者においても、ACR20、DAS28-CRP の改善及び SDAI、CDAI での寛解率で 200 mg q2w の用法・用量の方が数値的に良好な結果が得られた（表 82 ）。

EFC11072 試験パート B で、体重 60 kg 未満の外国人 RA 患者について、52 週間にわたって X 線による関節障害の進行を示さなかった（mTSS の変化が 0 以下）患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w（53.6%）と比較し、サリルマブ 200 mg q2w 群（66.3%）で高かった。また、進行を示さなかった患

者のプラセボ群に対するオッズ比は、サリルマブ 150 mg q2w 群（オッズ比 2.0）に比べサリルマブ 200 mg q2w 群（オッズ比 3.2）で大きかった（表 83 ）。

海外試験の結果からサリルマブの効果は曝露量と関連しているので、日本人 RA 患者、特に体重 60 kg 以上の患者に対してサリルマブ 200 mg q2w という用法・用量の方がサリルマブ 150 mg q2w よりも高い効果が期待できると考えられる。

海外と同様に日本においても、サリルマブ 200 mg q2w を推奨用法・用量とする詳細な検討を以下に示す。

表 82 - Week 24 での ACR 改善率及び臨床的寛解率 - （EFC14059 試験及び EFC11072 試験パート B の体重 60 kg 未満の部分集団）

	EFC14059 (Japanese)			EFC11072 Part B (patient weight < 60 kg)		
	Placebo + MTX (N=81)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	**Placebo + MTX (N=86)**	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=84)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=83)**
ACR20	14.8%	67.9%	57.5%	26.7%	70.2%	80.7%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	12.185 (5.583 , 26.594) [1]	7.227 (3.446 , 15.158) [2]	-	6.410 (3.250, 12.643) [1]	11.262 (5.419, 23.405) [2]
ACR50	9.9%	43.2%	38.8%	19.8%	48.8%	59.0%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	6.979 (2.950 , 16.507) [1]	5.497 (2.364 , 12.780) [2]	-	3.758 (1.876, 7.525) [1]	5.437 (2.774, 10.658) [2]
ACR70	3.7%	18.5%	15.0%	8.1%	29.8%	37.3%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	5.732 (1.600 , 20.529) [1]	4.816 (1.295 , 17.914) [2]	-	4.413 (1.783, 10.924) [1]	6.829 (2.757, 16.913) [2]
DAS28-CRP remission (< 2.6)	7.4%	35.8%	40.0%	8.1%	45.2%	45.8%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	7.002 (2.699, 18.161) [1]	8.052 (3.175 , 20.419) [2]	-	9.026 (3.694, 22.053) [1]	9.254 (3.785, 22.623) [2]
SDAI remission (≤ 3.3)	1.2%	6.2%	12.5%	5.8%	22.6%	24.1%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	5.083 (0.576, 44.871) [1]	12.167 (1.479 , 100.074) [2]	-	4.579 (1.562, 13.419) [1]	5.482 (1.883, 15.961) [2]

	EFC14059 (Japanese)			EFC11072 Part B (patient weight < 60 kg)		
	Placebo + MTX (N=81)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	**Placebo + MTX (N=86)**	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=84)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=83)**
CDAI remission (≤ 2.8)	1.2%	6.2%	10.0%	7.0%	21.4%	22.9%
Odds ratio (95% CI) vs placebo[a]	-	5.083 (0.576, 44.871) [1]	9.077 (1.106 , 74.506) [2]	-	3.466 (1.261, 9.522) [1]	4.135 (1.522, 11.233) [2]

CI = confidence interval; NA = not available; MTX = methotrexate
OR: Odds ratio.
ACR20/50/70 response = at least 20/50/70% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
SDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS + Physician global VAS + CRP.
CDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS + Physician global VAS.
Patients are considered as non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 24 (EFC14059)/from the time they started rescue medication or discontinued study medication (EFC11072).
Note: Percentages are calculated using the number of mITT (EFC14059)/ITT (EFC11072) patients in the corresponding treatment group as denominator.
[a] Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region and weight at screening (EFC14059)/region (EFC11072).
1: Comparing 150 mg q2w versus placebo; 2: Comparing 200 mg q2w versus placebo
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:17)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr50_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr50_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:16)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr70_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr70_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:17)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_das28_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_das28_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_sdai_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sdai_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_cdai_w24_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_cdai_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:27)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_acr50_wt2_mb_i_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_acr50_wt2_mb_i_t_i.rtf (24AUG2016 - 15:27)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_acr70_wt2_mb_i_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_acr70_wt2_mb_i_t_i.rtf (24AUG2016 - 15:31)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_dasr_wt2_mb_i_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_dasr_wt2_mb_i_t_i.rtf (24AUG2016 - 15:37)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_sdai_wt2_mb_i_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_sdai_wt2_mb_i_t_x.rtf (29AUG2016 - 13:14)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_cdai_wt2_mb_i_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_cdai_wt2_mb_i_t_i.rtf (24AUG2016 - 15:44)

表 83 - 体重カテゴリー別の Week 52 での mTSS において関節の構造的損傷の進行がみられなかった（ベースラインからの変化量が 0 以下）患者の割合 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）

Week 52 No progression in mTSS [n(%)]	Placebo + MTX (N=86)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=84)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=83)
Baseline weight (kg): <60			
Number	86	84	83
No progression	33 (38.4%)	45 (53.6%)	55 (66.3%)
P-value vs placebo[a]	-	0.0286	0.0005
OR, CI vs placebo[b]	-	2.018 (1.075, 3.790)	3.193 (1.645, 6.198)
Baseline weight (kg): >=60 – 100			
Number	281	274	278
No progression	109 (38.8%)	126 (46.0%)	146 (52.5%)
P-value vs placebo[a]	-	0.0846	0.0012
OR, CI vs placebo[b]	-	1.349 (0.961, 1.894)	1.747 (1.247, 2.447)
Baseline weight (kg): >=100			
Number	31	40	37
No progression	12 (38.7%)	20 (50.0%)	21 (56.8%)
P-value vs placebo[a]	-	0.5310	0.3996
OR, CI vs placebo[b]	-	1.319 (0.530, 3.283)	1.554 (0.540, 4.469)

OR: odds ratio.
Modified total Sharp score = the sum of bone erosion scores from 44 joints and joint space narrowing scores from 42 joints, with a maximum score 448.
The linear extrapolation method is used to impute post discontinuation or post rescue modified total Sharp scores. Patients with missing modified total Sharp scores after the imputation are considered as progression.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
[a] CMH test stratified by prior biologic use and region. [b] Mantel-Haenszel estimate.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/explo_eff_prog_xray_wgt_mb_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ex_ef_pr_xray_mt_w3_0_mb1_p1_i_t_x.rtf (01JUL2016 - 14:42)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/explo_eff_prog_xray_wgt_mb_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ex_ef_pr_xray_mt_w2_0_mb1_p1_i_t_x.rtf (01JUL2016 - 14:42)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/explo_eff_prog_xray_wgt_mb_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ex_ef_pr_xray_mt_w1_0_mb1_p1_i_t_x.rtf (01JUL2016 - 14:42)

4.2.1　国内試験（EFC14059 試験）

主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の両群でプラセボに対して有意な改善効果を示した（表 34）。ACR20/50/70 改善率（表 34）、DAS28-CRP（表 36）、SDAI（表 39）及び CDAI（表 41 ）、HAQ-DI（表 43）についても同様に、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の効果がプラセボに対して高いという結果が得られた。しかしながら、Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群（67.9%）の方がサリルマブ 200 mg q2w 群（57.5%）より数値的に高く、他の徴候及び症状に関する指標も同様の傾向が示された。この結果は、海外試験で示された各評価項目について全ての時点でサリルマブ 200 mg q2w 群がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも数値的に良好であるという、用量に依存する一貫した効果と一致していない。また、EFC14059 試験はサリルマブ 150 mg q2w 及びサリルマブ 200 mg q2w の用量間差を検討するのに十分な症例数でデザインされてはおらず、各用量の数値的関係が妥当なものと結論付けることはできない。

一方、より達成が困難な評価項目である臨床的寛解について、Week 24 での DAS28-CRP が 2.6 未満、SDAI が 3.3 以下及び CDAI が 2.8 以下という基準に基づいた寛解の割合は、サリルマブ 200 mg q2w 群の効果がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも一貫して高く、サリルマブ 200 mg q2w 群では、すべての項目でプラセボ群に対して高い有効性を示した（プラセボに対する p 値 : DAS28-CRP ; <0.0001［表 37］、SDAI ; 0.0043［表 40］、CDAI ; 0.0147［表 42］）。この結果は、日本人 RA 患者でのサリルマブ 200 mg q2w の有用性を示している。

日本人でのサリルマブ投与の増量効果について、150 mg q2w 群に組み入れられ、効果不十分のため非盲検でサリルマブ 200 mg q2w で救済治療を行った患者（6 名）について評価した。救済治療前に ACR20 改善を達成しなかった 6 名のうち 5 名は、救済治療後 ACR20 改善を達成した。また、他の有効性評価項目においても改善が見られた。しかし、サリルマブ 150 mg q2w からサリルマブ 200 mg q2w への増量は、HAQ-DI の改善には影響を与えなかった。

EFC14059 試験で効果不十分のため非盲検でサリルマブ 200 mg q2w で救済治療を行ったすべての患者について、Week 52 までの有効性パラメータの一覧表を示した（Appendix ）。

国内 EFC14059 試験において、投与開始 3 ヵ月以内の RA の徴候及び症状の改善（より厳格な基準である ACR50 及び ACR70）及び疾患活動性の低下（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解）は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった（表 84 ）。

国内 EFC14059 試験おいて、より多くの日本人 RA 患者のデータに基づく考察を行うため、Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えた患者（29 名）について切り替え後の 12 週間の有効性データを、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の有効性データ（161 名）に追加し探索的に事後解析を行った。その結果、サリルマブの両投与群にプラセボからの切り替え患者が追加され

ても、投与開始早期（サリルマブ投与開始 4 週後及び 12 週後）において、サリルマブ 150 mg q2w 群と比べてサリルマブ 200 mg q2w 群で同程度又はそれ以上に反応率が高かった（表 85 ）。

サリルマブを 1 回投与した（Week 2）後の CRP 値が 0.3 mg/dL 未満に減少した患者、すなわち正常化したとみなせる患者は、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも多かった（サリルマブ 150 mg q2w 群で 69%［55/80 名］、サリルマブ 200 mg q2w 群で 86%［69/80 名］、プラセボ群で 4%［3/81 名］）。Week 2 の CRP 値が正常化したとみなせる患者では、その後の DAS28-CRP の経時推移は両用量群で違いを認めなかった。しかし、Week 2 の CRP 値が 0.3 mg/dL 以上に留まった患者、すなわち正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも DAS28-CRP の減少が大きかった（図 17）。

表 84 - Week 12 での臨床効果 - mITT 集団（EFC14059 試験）

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

Sources: 5.3.5.1-1 EFC14059 Week 24 Appendices [16.2.6.1.6.1], [16.2.6.2.2.1], [16.2.6.3.2.1], [16.2.6.4.6.1], [16.2.6.4.7.1], [16.2.6.4.7.1], [16.2.6.7.2.1], [16.2.6.7.5.1], [16.2.6.8.5.1]

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

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

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

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

表 85 - サリルマブ投与開始後 Week 4 及び Week 12（プラセボからサリルマブ 150 mg 又は 200 mg 投与に切り替え後の Week 4 及び Week 12 含む）での臨床反応の要約 - mITT 集団（EFC14059 試験）

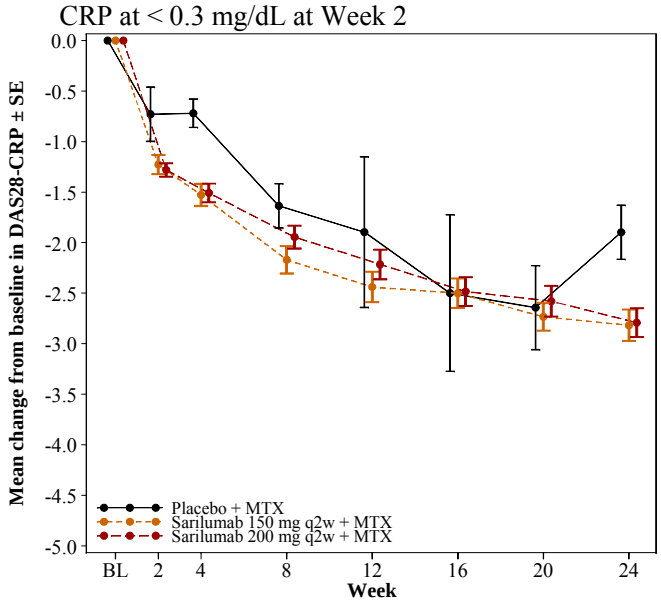
		Sarilumab			
		150 mg q2w (N=95)		200 mg q2w (N=95)	
	n (%)	Week 4[a]	Week 12[a]	Week 4[a]	Week 12[a]
ACR20	Responders	35/95 (36.8%)	65/95 (68.4%)	42/95 (44.2%)	64/95 (67.4%)
	Non-responders	60/95 (63.2%)	30/95 (31.6%)	53/95 (55.8%)	31/95 (32.6%)
ACR50	Responders	10/95 (10.5%)	28/95 (29.5%)	14/95 (14.7%)	35/95 (36.8%)
	Non-responders	85/95 (89.5%)	67/95 (70.5%)	81/95 (85.3%)	60/95 (63.2%)
ACR70	Responders	3/95 (3.2%)	9/95 (9.5%)	5/95 (5.3%)	22/95 (23.2%)
	Non-responders	92/95 (96.8%)	86/95 (90.5%)	90/95 (94.7%)	73/95 (76.8%)
DAS28-CRP remission (DAS28-CRP < 2.6)	Responders	11/95 (11.6%)	29/95 (30.5%)	14/95 (14.7%)	37/95 (38.9%)
	Non-responders	84/95 (88.4%)	66/95 (69.5%)	81/95 (85.3%)	58/95 (61.1%)
DAS28-CRP Low disease activity (DAS28-CRP < 3.2)	Responders	19/95 (20.0%)	46/95 (48.4%)	36/95 (37.9%)	55/95 (57.9%)
	Non-responders	76/95 (80.0%)	49/95 (51.6%)	59/95 (62.1%)	40/95 (42.1%)
SDAI remission (SDAI <=3.3)	Responders	1/95 (1.1%)	2/95 (2.1%)	2/95 (2.1%)	9/95 (9.5%)
	Non-responders	94/95 (98.9%)	93/95 (97.9%)	93/95 (97.9%)	86/95 (90.5%)
CDAI remission (CDAI <=2.8)	Responders	1/95 (1.1%)	1/95 (1.1%)	2/95 (2.1%)	6/95 (6.3%)
	Non-responders	94/95 (98.9%)	94/95 (98.9%)	93/95 (97.9%)	89/95 (93.7%)

aFor patients switching from placebo to sarilumab, the data at Visit 13 (Week 28) and Visit 17 (Week 36) were pooled with Week 4 and Week 12, respectively, considering the time from start of sarilumab.

Sources:

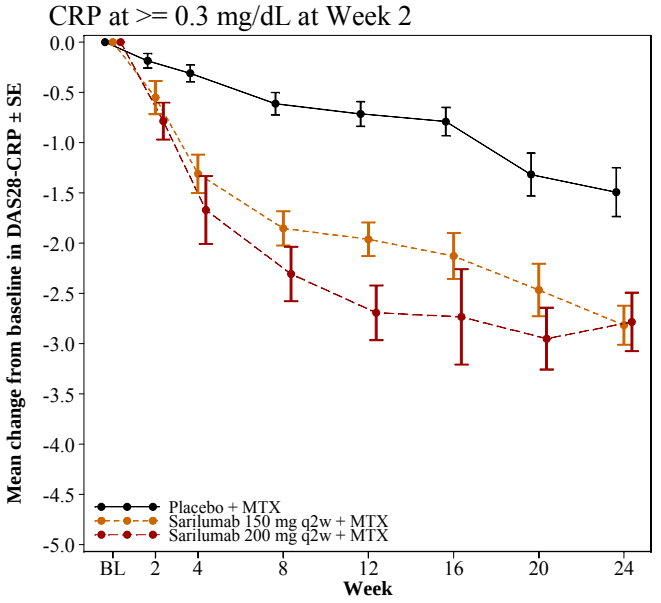
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_pool_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_pool_m_t_acr20_x.rtf (12MAY2017 - 4:32)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_pool_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_pool_m_t_acr50_x.rtf (12MAY2017 - 4:33)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_pool_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_pool_m_t_acr70_x.rtf (12MAY2017 - 4:33)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_pool_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_pool_m_t_cdairem_x.rtf (12MAY2017 - 4:34)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_pool_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_pool_m_t_das28lda_x.rtf (12MAY2017 - 4:33)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_pool_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_pool_m_t_das28rem_x.rtf (12MAY2017 - 4:33)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_pool_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_pool_m_t_sdairem_x.rtf (12MAY2017 - 4:34)

図 17 - Week 2 でのCRPによるサブグループ（0.3 mg/dL未満、0.3 mg/dL以上）別、各来院時のDAS28-CRPのベースラインからの変化量- mITT集団（EFC14059試験）



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

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



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

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

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

4.2.2.1 RA の徴候及び症状

ACR20 改善率（表 46）、及び DAS28-CRP（表 48）、CDAI（表 50）、及び ACR コアセット（表 52）を解析したところ、各評価項目について、全ての時点でサリルマブ 150 mg q2w 群よりもサリルマブ 200 mg q2w 群の方が数値的に良好であるという、用量に依存する一貫した効果が示された（[Module 5.3.5.3-1: SCE、1.4.9]）。

Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも高く、各試験それぞれ EFC11072 試験パート B で 8.4%（p＝0.0138）、EFC10832 試験で 5.1%（p ＝0.2754）高かった。この差は持続しており EFC11072 試験の Week 52 における差は 5.1%であった（表 46）。

EFC11072 試験パート B では、圧痛関節数についてのベースラインからの平均変化量を除き、ACR コアセットについて、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群よりも数値的に良好であった（表 52）。

Week 24 での DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量及び CDAI は、EFC11072 試験パート B の MTX-IR 患者及び EFC10832 試験の TNF-IR 患者ともに、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が良好であった（表 48、表 50）。用量による効果の差は、DAS28-CRP に関しては両試験とも統計学的有意であった（EFC11072 試験パート B；p=0.0002 及び EFC10832 試験；p=0.0029）が、CDAI に関しては EFC11072 試験パート B のみで統計学的有意であった（EFC11072 試験パート B；p=0.0456 及び EFC10832 試験；p=0.1178）。

全般的には、サリルマブ 2 用量群ともプラセボ群に対する優越性が認められ、RA の徴候及び症状の改善においてサリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも優位であることが示された。また、本結果は第 II 相の結果と一致していた。

4.2.2.2 身体機能

身体機能の改善について、サリルマブ 200 mg q2w 群及びサリルマブ 150 mg q2w 群の 2 用量群共にプラセボ群に対する優越性が示された。HAQ-DI の解析において、最小二乗平均値のプラセボ群との差は一貫してサリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群よりも大きかった（表 53）。

4.2.2.3 X 線学的進行

EFC11072 試験パート B では、mTSS についてのベースラインからの変化量、びらんスコア、及び関節裂隙狭小化（表 55）及び進行がみられなかった患者の割合（表 56）について、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群の方が良好であった（[Module 5.3.5.3-1: SCE、1.4.9.8]）。

サリルマブ 200 mg q2w 群及び 150 mg q2w 群において進行がみられなかった患者の割合は、mTSS（55.6%及び 47.8%； p=0.0270）、びらんスコア（62.2%及び 54.8%； p=0.0352）、及び関節裂隙狭小化（70.4%及び 61.8%；p=0.0101）について、EFC11072 試験パート B の Week 52 まで、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が高かった。 mTSS、びらんスコア、及び関節裂隙狭小化スコアについてのベースライン

からの変化量は、サリルマブ 150 mg q2w 群の方がサリルマブ 200 mg q2w 群よりも顕著に大きく、150 mg q2w 群の方が骨及び関節の障害の進行が大きいことが示された。一部のデータポイントを線形補完法で得た場合、投与群間の差は Week 24 で既に統計学的に有意であった。Week 52 の値は投与群間でおおむね同程度であった。

以上の結果から、サリルマブ 2 用量ともプラセボに対して優越性を示しているものの、RA 患者における構造的進行の予防についてはサリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群より良好であることが示された。この結果は、RA の治療において関節の長期間の破壊を最小化するために重要と考える。

4.2.2.4 患者報告アウトカム

海外試験において、SF-36 の評価ではサリルマブの 2 用量群は全般的な健康状態に対する肯定的な影響を示した。しかし、DMARDs 併用下の MTX-IR 患者及び TNF-IR 患者を対象とした SF-36 の身体的及び精神的側面スコア（表 57及び表 58 ）では、プラセボ群と比較したときサリルマブ 200 mg q2w 群でのみ臨床的に意義のある改善が認められた。

4.2.2.5 増量の効果

海外試験（EFC11072 試験パート B 又は EFC10832 試験）で効果不十分のため救済治療としてサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた患者、又は LTS11210 試験への移行後においてサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた患者の部分集団を対象として、増量の影響について評価した。ただし、本解析結果は、ランダム化した患者に基づくものではなく、移行前の試験で治療効果がみられた患者と効果がみられなかった患者が混在している。また、本解析は、非盲検継続試験への参加を患者が選択している点で限界がある。本有効性解析は、非盲検でのサリルマブ 200 mg への増量当日又は増量を受ける前（前治療の最終来院時）を基準に、増量後 Week 12 及び Week 24 時点の ACR20 改善率及び HAQ-DI のベースラインからの変化量についての解析結果を示している。他の評価項目（ACR50/70、DAS28-CRP 及び CDAI）の解析は Module 5.3.5.3-1: SCE、 [1.4.3]、[1.4.4]に示している。

上述の限界はあるが、サリルマブ 200 mg q2w の投与後又は救済治療後の Week 12 及び Week 24 において、両試験のすべての投与群で、増量前の最終解析と比較して、徴候及び症状、並びに身体機能について改善がみられた（表 86、表 87、Module 5.3.5.3-1: SCE、[1.4.5]、[1.4.6]）。

表 86 -増量 12 週後及び 24 週後での ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量 -（EFC11072 試験パート B でサリルマブ 200 mg q2w による救済治療を受けた患者又は LTS11210 試験に移行した患者）

		Treatment prior to dose increase		
		Placebo + MTX (N=398)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)**
ACR20 n (%)	**The last visit on or before the time of dose increase**			
	Number	339	305	295
	Responders	128 (37.8%)	202 (66.2%)	216 (73.2%)
	12 weeks after dose increase			
	Number	334	303	291
	Responders	248 (74.3%)	239 (78.9%)	239 (82.1%)
	24 weeks after dose increase			
	Number	315	285	283
	Responders	256 (81.3%)	238 (83.5%)	235 (83.0%)
HAQ-DI	**The last visit on or before the time of dose increase**			
	Number	339	305	295
	Mean (SD)	1.36 (0.70)	1.03 (0.68)	1.05 (0.73)
	Mean change (SD)	-0.26 (0.62)	-0.59 (0.61)	-0.65 (0.72)
	12 weeks after dose increase			
	Number	334	303	291
	Mean (SD)	1.07 (0.66)	0.97 (0.66)	1.00 (0.72)
	Mean change (SD)	-0.54 (0.69)	-0.65 (0.62)	-0.69 (0.68)
	24 weeks after dose increase			
	Number	313	285	283
	Mean (SD)	1.02 (0.65)	0.97 (0.65)	0.94 (0.70)
	Mean change (SD)	-0.60 (0.70)	-0.65 (0.62)	-0.76 (0.68)

ACR=American College of Rheumatology; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MTX=methotrexate; SD=standard deviation

Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.5.1.1] and [1.4.5.4.1]

Measurements obtained at post rescue visits in EFC11072 and LTS11210 are used as observed. For ACR20, patients are considered as non-responders in EFC11072 from the time they discontinued study medication. For HAQ-DI, all assessments are set to missing from the time a patient discontinues study medication early; missing HAQ-DI measurements are not imputed.

Number = Number of patients who had a dose increase by being rescued or enrolling into LTS11210 and with assessment at both baseline and the corresponding week.

Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group in the selected group of patients as denominator.

表 87 - 増量 12 週後及び 24 週後の ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量-（EFC10832 試験終了後に LTS11210 試験 に参加又は救済治療を施行のために LTS11210 試験に移行した患者）

		Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
ACR20 n (%)	**The last visit on or before the time of dose increase**			
	Number	157	146	152
	Responders	59 (37.6%)	98 (67.1%)	106 (69.7%)
	12 weeks after dose increase			
	Number	155	145	150
	Responders	109 (70.3%)	109 (75.2%)	113 (75.3%)
	24 weeks after dose increase			
	Number	101	87	86
	Responders	77 (76.2%)	70 (80.5%)	59 (68.6%)
HAQ-DI	**The last visit on or before the time of dose increase**			
	Number	157	146	152
	Mean (SD)	1.43 (0.75)	1.17 (0.70)	1.21 (0.73)
	Mean change (SD)	-0.32 (0.58)	-0.56 (0.63)	-0.60 (0.66)
	12 weeks after dose increase			
	Number	156	145	150
	Mean (SD)	1.18 (0.73)	1.11 (0.67)	1.20 (0.72)
	Mean change (SD)	-0.57 (0.63)	-0.62 (0.69)	-0.60 (0.71)
	24 weeks after dose increase			
	Number	98	83	84
	Mean (SD)	1.09 (0.75)	1.06 (0.63)	1.16 (0.72)
	Mean change (SD)	-0.55 (0.57)	-0.58 (0.68)	-0.58 (0.69)

ACR=American College of Rheumatology; DMARD=disease modifying antirheumatic drugs; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; SD=standard deviation
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.6.1.2] and [1.4.6.4.2]
Measurements obtained at visits in LTS11210 are used as observed. For ACR20, patients are considered non-responders in EFC10832 from the time they discontinued study medication. For HAQ-DI, all assessments are set to missing from the time a patient discontinues study medication early; missing HAQ-DI measurements are not imputed.
Number = Number of patients who had a dose increase by being rescued or enrolling into LTS11210 and with assessment at both baseline and the corresponding week.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group in the selected group of patients as denominator.

4.2.2.6　減量の影響

海外 LTS11210 試験でサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けたが特定の検査値異常が認められたため 150 mg q2w に切り替えた患者を対象としてサリルマブの減量の影響を検討した。これらの患者について減量当日の最終来院時又は減量前を基準に、減量後 Week 12 及び Week 24 の ACR20 改善率及び HAQ-DI のベースラインからの変化量に関するデータを以下に提示する。他の評価項目（ACR50/70、DAS28-CRP 及び CDAI）の解析は Module 5.3.5.3-1: SCE、[1.4.7]、[1.4.8]に示している。

本解析は、非盲検継続試験への参加を患者が選択している点で限界がある。また、他の理由で減量した患者も含んでいる。

本解析について、上述の限界はあるが、LTS11210 試験でサリルマブ 200 mg q2w から 150 mg q2w への減量後の Week 12 及び Week 24 において、最初に EFC11072 試験パート B でランダム化した患者では、徴候及び症状、並びに身体機能の改善に対して明らかな効果の低下はみられなかった。また、最初に EFC10832 試験でランダム化した患者の解析結果についても、患者数が少ないため限界はあるものの、おおむね同様であった（表 88 及び表 89 及び Module 5.3.5.3-1: SCE、[1.4.7]、[1.4.8]）。

なお、国内 EFC14059 試験及び LTS13618 試験では、減量の効果の解析は行っていない。

表 88 - 減量 12 週後及び 24 週後での ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量 - （最初に EFC11072 試験パート B でランダム化し LTS11210 試験 の治験実施計画書の規定に従ってサリルマブを減量した LTS11210 試験 の患者）

		All patients (N=1197)
ACR20 n (%)	The last visit on or before the time of dose decrease in LTS11210	
	Number	158
	Responders	125 (79.1%)
	12 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	155
	Responders	124 (80.0%)
	24 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	138
	Responders	115 (83.3%)
HAQ-DI	The last visit on or before the time of dose decrease in LTS11210	
	Number	158
	Mean (SD)	0.92 (0.65)
	Mean change (SD)	-0.63 (0.72)
	12 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	156
	Mean (SD)	0.89 (0.64)
	Mean change (SD)	-0.67 (0.69)
	24 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	137
	Mean (SD)	0.85 (0.66)
	Mean change (SD)	-0.68 (0.72)

ACR=American College of Rheumatology; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; SD=standard deviation;
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.7.1.1] and [1.4.7.4.1]
All assessments are set to missing from the time a patient discontinues study medication early. Measurements obtained at post rescue visits in EFC11072 and LTS11210 are used as observed.
Number = Number of patients who had a dose decrease from 200 mg q2w to 150 mg q2w in LTS11210 with assessment at both baseline and the corresponding week.
Note: percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group in the selected group of patients as denominator.

表 89 - 減量 12 週後及び 24 週後での ACR20 改善率及び HAQ-DI についてのベースラインからの変化量 - （最初に EFC10832 試験でランダム化し LTS11210 試験 の治験実施計画書の規定に従ってサリルマブを減量した LTS11210 試験の患者）

		All patients (N=546)
ACR20 n (%)	The last visit on or before the time of dose decrease in LTS11210	
	Number	42
	Responders	37 (88.1%)
	12 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	42
	Responders	34 (81.0%)
	24 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	31
	Responders	24 (77.4%)
HAQ-DI	The last visit on or before the time of dose decrease in LTS11210	
	Number	42
	Mean (SD)	1.08 (0.62)
	Mean change (SD)	-0.72 (0.61)
	12 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	42
	Mean (SD)	1.11 (0.62)
	Mean change (SD)	-0.69 (0.60)
	24 weeks after dose decrease in LTS11210	
	Number	29
	Mean (SD)	1.01 (0.79)
	Mean change (SD)	-0.73 (0.77)

ACR=American College of Rheumatology; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; SD=standard deviation
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.8.1.1] and [1.4.8.4.1]
All assessments are set to missing from the time a patient discontinues study medication early. Measurements obtained at visits in LTS11210 are used as observed.
Number = Number of patients who had a dose decrease from 200 mg q2w to 150 mg q2w in LTS11210 with assessment at both baseline and the corresponding week.
Note: percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group in the selected group of patients as denominator.

4.2.3 結論

本剤の用法・用量は以下の通りである。

［用法及び用量］

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

以下に、推奨用量を支持する根拠の詳細について説明する。

国内及び海外の第 III 相試験の有効性結果より、サリルマブの 2 用量とも徴候及び症状の改善、身体機能の改善に対して効果が認められ、サリルマブ 200 mg q2w の用法・用量の方が RA 患者において臨床的反応が良好であることが示された。また、海外試験における部分集団解析の結果から、RA の徴候及び症状並びに身体機能に対しては比較的体重が軽い 60 kg 未満の患者層においてサリルマブ 150 mg q2w 群の効果がサリルマブ 200 mg q2w 群の効果と同程度に高くなる傾向が認められた。国内試験において ACR20/50/70 といった徴候及び症状の指標で両投与量の効果が同程度であった理由も患者集団の平均体重が軽い傾向にあることに起因すると考えられた。ただし RA の寛解を指標にした場合には、サリルマブ 200 mg q2w 群において高い効果が認められた。

- RA の徴候及び症状の解析では、RA 患者において、サリルマブ 150 mg q2w に比較してサリルマブ 200 mg q2w の方がおおむね良好であった。また、この差は CRP に対する薬力学的効果のみでなく、他の ACR コアセットや CRP 以外の複合的評価項目から算出される SDAI 及び CDAI にも認められた。海外 EFC11072 試験パート B において、複数の有効性評価項目について、Week 12、Week 24 及び Week 52 でサリルマブ 150 mg q2w 群よりもサリルマブ 200 mg q2w 群でより高い有効性を一貫して示した。国内 EFC14059 試験において ACR20/50/70 といった徴候及び症状の指標で両投与量の効果が同程度であったが、体重 60 kg 未満の外国人患者において、ACR20/50/70 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群にくらべサリルマブ 200 mg q2w 群の方が高かった。DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI の疾患活動性指標において、より達成が困難な臨床的寛解を指標とした場合、国内 EFC14059 試験においてもサリルマブ 200 mg q2w 群で一貫して 150 mg q2w 群に対し高い効果が認められた（表 38、表 40、表 42 ）。部分集団解析では、血清学的検査で RF 又は抗 CCP 抗体が陰性であった患者においてもサリルマブ 200 mg q2w 群の方が数値的に良好であった。
- 身体機能に関する HAQ-DI のベースラインからの変化量についても、徴候及び症状と同様の傾向がみられた。すなわち、海外試験においてはサリルマブ 150 mg q2w 群よりも 200 mg q2w 群の方が良好な効果を示し、国内試験おいてはサリルマブ 150 mg q2w 群の効果がサリルマブ 200 mg q2w 群の効果と同程度であったが、これらは国内外の患者の平均体重の差による違いであると考えられた。

- 海外 EFC11072 試験パート B の 1 年間の追跡調査後の X 線学的な関節の構造的損傷の進行（X 線学的進行）について、サリルマブ 200 mg q2w 群は、サリルマブ 150 mg q2w 群よりも X 線学的進行を抑制した。Week 52 での抑制の程度は、プラセボ群に対しサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 68%及び 91%であった（表 55）。X 線学的進行がみられなかった患者（mTSS の変化が 0 以下）の割合においても、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が 150 mg q2w 群より高かった（mTSS：それぞれ 55.6%及び 47.8%、びらんスコア：62.2%及び 54.8%、関節裂隙狭小化 : 70.4%及び 61.8%、表 56）。X 線学的進行がみられなかった患者の割合について、Week 52 でのサリルマブ 200 mg q2w 群と 150 mg q2w 群との差（7.8%）は、150 mg q2w 群とプラセボ群との間の差（9.1%）と同程度であった。オッズ比は、サリルマブ 200 mg q2w 群で 150 mg q2w 群に対し Week 24 で 1.516 （p 値 0.0034）、Week 52 で 1.365（ p 値 0.0270）であった（図 18 ）。
  体重 60 kg 未満の外国人 RA 患者について、52 週間にわたって X 線による関節障害の進行を示さなかった（mTSS の変化が 0 以下）患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w （53.6%）と比較し、サリルマブ 200 mg q2w 群（66.3%）で高かった。また、進行を示さなかった患者のプラセボ群に対するオッズ比は、サリルマブ 150 mg q2w 群（オッズ比 2.0）に比べサリルマブ 200 mg q2w 群（オッズ比 3.2）で大きかった。
- SF-36 を使用した海外試験での患者報告アウトカムの解析では、サリルマブ 150 mg q2w 群の治療効果は、サリルマブ 200 mgq2w 群よりも小さく、プラセボとの一貫した差はみられず、サリルマブ 200 mgq2w 群でより良好な効果が示された。

海外 LTS11210 試験において、200 mg q2w で投与を開始し検査値異常が認められたときに 150 mg q2w に減量する方法に従って投与した場合にも、効果が持続した。200 mg q2w から 150 mg q2w に減量した患者を対象とした解析では、RA の徴候及び症状、並びに身体機能の改善の効果において明らかな効果減弱は認められなかった。また、[Module2.7.4]に記述した安全性データから、200mg q2w 群では 150mg q2w 群よりも臨床検査値の異常変動が多い可能性があるものの感染症などの有害事象の発現頻度は用量に依存していなかった。

通常用量にサリルマブとして 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与することを支持する根拠として、更に以下が示された。

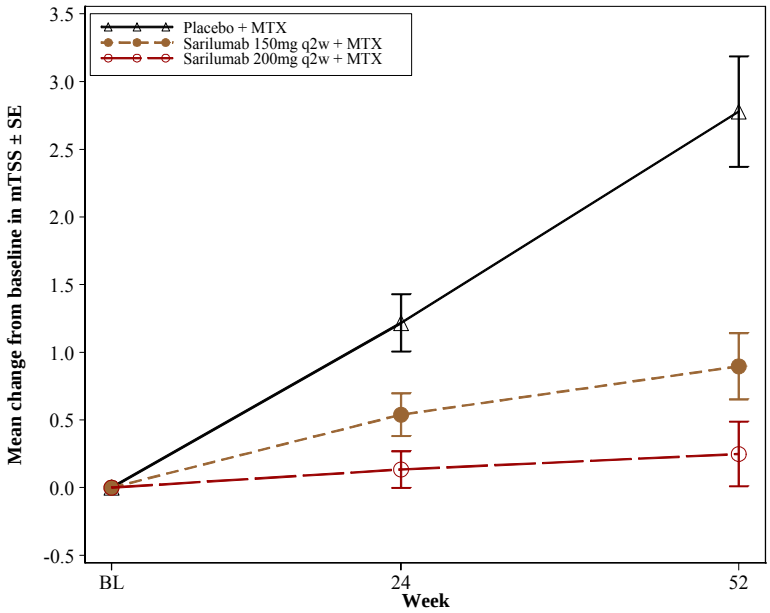
- RA 管理に関するガイドラインでは Treat-to-Target が推奨され、RA の不可逆的な関節破壊の進行を抑制するために、速やかに臨床的寛解又は暫定的に低疾患活動性の状態に到達させる事を治療目標に 3 ヵ月単位を目処とした治療サイクルが推奨されている(60)。国内 EFC14059 試験において、臨床的に重要な投与開始 3 ヵ月以内の RA の徴候及び症状の改善（より厳格な基準である ACR50 及び ACR70）及び疾患活動性の低下（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解）は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった。

また、Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えた患者（29 名）において切り替え後の 12 週間の有効性データを、サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群の有効性データ（161 名）に追加し探索的に事後解析を行った結果、サリルマブの両投与群にプラセボからの切り替え患者が追加されても、投与開始初期（Week 4 及び Week 12）において、サリルマブ 150 mg q2w 群よりもサリルマブ 200 mg q2w 群で反応率が高かった。

- 生物学的 DMARDs であるトシリズマブでは投与開始後 12 週以内に CRP 値が正常化した日本人 RA 患者は、正常化しなかった患者よりも、投与 24 週後及び 52 週後の DAS28-ESR 寛解達成率が高かったと報告されている(61)。また、日本人 RA 患者において、ベースラインの CRP 値が高いことは、1 年で mTSS の変化量が 3.0 以上増加する要因の 1 つであり、生物学的 DMARDs を早期に投与することにより、その増加量を低下させることが報告されている(62)。これらの報告に加えて、サリルマブにおいても母集団 PK 解析（POH0497 試験）でベースラインの CRP 値が有効性指標に対して統計的に有意な共変量としてモデルに組み込まれたことから、国内 EFC14059 試験において CRP（hs-CRP）の経時的な変化がサリルマブの用量反応に及ぼす影響について探索的解析を行ったところ、ベースラインの CRP 値によってもサリルマブの用量反応が異なる傾向があると示唆された。EFC14059 試験において、Week 2（初回投与後）の CRP が正常化したとみなせる 0.3 mg/dL 未満の患者及び CRP が正常化しなかった 0.3 mg/dL 以上の患者における DAS28-CRP の経時推移の事後解析を行った。その結果、サリルマブ 200 mg q2w 群（86%）の方が 150 mg q2w 群（69%）よりも早期（初回投与後）に CRP が正常化したとみなせる患者の割合が高かった。また、初回投与後に CRP が正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも DAS28-CRP の減少が大きかった。

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

図 18 - 各来院時の mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）



# subjects			
Placebo + MTX	385	338	352
Sarilumab 150mg q2w + MTX	381	343	352
Sarilumab 200mg q2w + MTX	392	346	359

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC11072/CSR_03_B/REPORT/PGM/eff_xray_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_xray_mtss_i_g_c2_x.rtf (23MAR2014 - 23:59)
Source: 5.3.5.1-2 EFC11072 Part B Appendix 16.2.6.1.3.2

5　効果の持続、耐薬性

5.1　国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）

5.1.1　患者の内訳

国内試験（EFC14059 試験）

EFC14059試験において、患者243名のうち215名（88.5%）がWeek 24までの治療を完了した（表 11）。その後Week 52までの治療を完了した患者は198名（81.5%）であり、各投与群で同程度であった（表 135）。全投与期間を通して最も多く認められた試験の中止理由は有害事象の発現（34 名［14.0%］）によるものであり、有効性の欠如による中止はプラセボ群の 5 名を含む 10 名（4.1%）であった。

プラセボ群に組み入れられた患者の多く 44 名（53.7%）は、Week 24 以前にサリルマブ 200 mg q2w の救済治療を受けていた（表 136）。Week 52 までに救済治療を行わずに治療を完了した患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w 群 75.3%、サリルマブ 200 mg q2w 群 75.0%、Week 24 でプラセボ群からサリルマブ 150 mg q2w に切り替えた患者 31.0%及びサリルマブ 200 mg q2w に切り替えた患者 32.5%であり、初めからサリルマブを投与していた患者の割合の方が高かった（表 137）。

なお、Week 24 でプラセボ群からサリルマブ投与に切り替えた患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、ランダム化集団全体と同様であった（表 139、表 140）。

国内試験（LTS13618 試験）

LTS13618 試験において、Week 24 までの治療を完了したのは、単剤療法層 61 名中 58 名（95.1%）及び DMARDs 併用療法層 30 名中 24 名（80.0%）であり（表 12）、その後 Week 52 までの治療を完了した患者は、単剤療法層 57 名（93.4%）及び DMARDs 併用療法層 22 名（73.3%）であった（表 138）。試験の中止理由は主に有害事象の発現によるものであり、DMARDs 併用療法層（7 名［23.3%］）に比べ単剤療法層（3 名［4.9%］）で少なかった。また、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群の 1 名が有効性の欠如により試験を中止した。

5.1.2　RA の徴候及び症状

国内試験（EFC14059 試験）

サリルマブ 150 mg q2w 群及びサリルマブ 200 mg q2w 群において、ACR20 及び ACR50 改善率で見ると Week 24 でみられた効果が Week 52 まで持続することが確認された（図 19、図 43）。ACR70 改善率については Week 24 から Week 52 にかけて効果の増加が見られた（図 44）。Week 52 における各改善率はサリルマブ 2 用量群で同程度であった（表 90）。

DAS28-CRP の平均変化量は、サリルマブ 2 用量群において、Week 24 以降 Week 52 まで更に改善する傾向が継続しており、Week 52 での平均変化量は両用量群で同程度であった（表 91 、図 20）。

DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）、SDAI 寛解（3.3 以下）及び CDAI 寛解（2.8 以下）を達成した患者の割合は、Week 24 時点から治験薬投与終了時（Week 52）までに更に増加する傾向が見られ、Week 52 での割合は両用量群で同程度であった（表 92 ）。

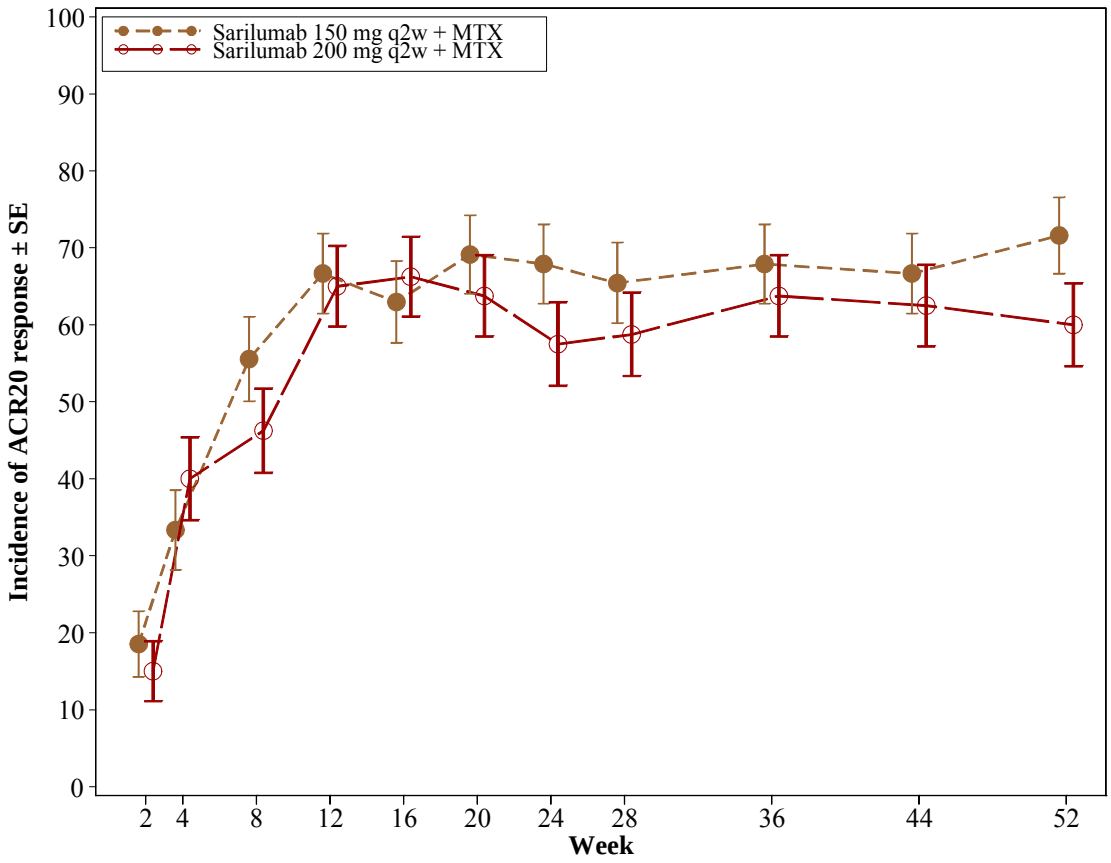
表 90 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合（Week 24、Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験）

ACR response rates at Week 24 n (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
ACR20			
Responders	12 (14.8%)	55 (67.9%)	46 (57.5%)
Non-responders	69 (85.2%)	26 (32.1%)	34 (42.5%)
ACR50			
Responders	8 (9.9%)	35 (43.2%)	31 (38.8%)
Non-responders	73 (90.1%)	46 (56.8%)	49 (61.3%)
ACR70			
Responders	3 (3.7%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)
Non-responders	78 (96.3%)	66 (81.5%)	68 (85.0%)

ACR response rates at Week 52 n (%)	Sarilumab Placebo to 150 mg q2w + MTX[a] (N=14)	Sarilumab Placebo to 200 mg q2w + MTX[a] (N=15)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
ACR20				
Responders	9 (64.3%)	10 (66.7%)	58 (71.6%)	48 (60.0%)
Non-responders	5 (35.7%)	5 (33.3%)	23 (28.4%)	32 (40.0%)
ACR50				
Responders	8 (57.1%)	10 (66.7%)	37 (45.7%)	38 (47.5%)
Non-responders	6 (42.9%)	5 (33.3%)	44 (54.3%)	42 (52.5%)
ACR70				
Responders	4 (28.6%)	3 (20.0%)	29 (35.8%)	22 (27.5%)
Non-responders	10 (71.4%)	12 (80.0%)	52 (64.2%)	58 (72.5%)

ACR20 response = at least 20%, ACR50 response = at least 50%, ACR70 response = at least 70% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP[mg/dL] and three VAS[mm] assessments. Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication. Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator. [a] Patients in placebo to sarilumab groups were on placebo for the first 24 weeks.
Source:PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:17)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr50_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr50_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:16)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_acr70_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr70_w24_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:17)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w52_p2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w52_p2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:32)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w52_s2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:32)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_acr50_w52_p2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr50_w52_p2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:33)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_acr50_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr50_w52_s2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:34)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_acr70_w52_p2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr70_w52_p2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:35)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_acr70_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr70_w52_s2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:35)

図 19 - サリルマブ群での各来院時の ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）



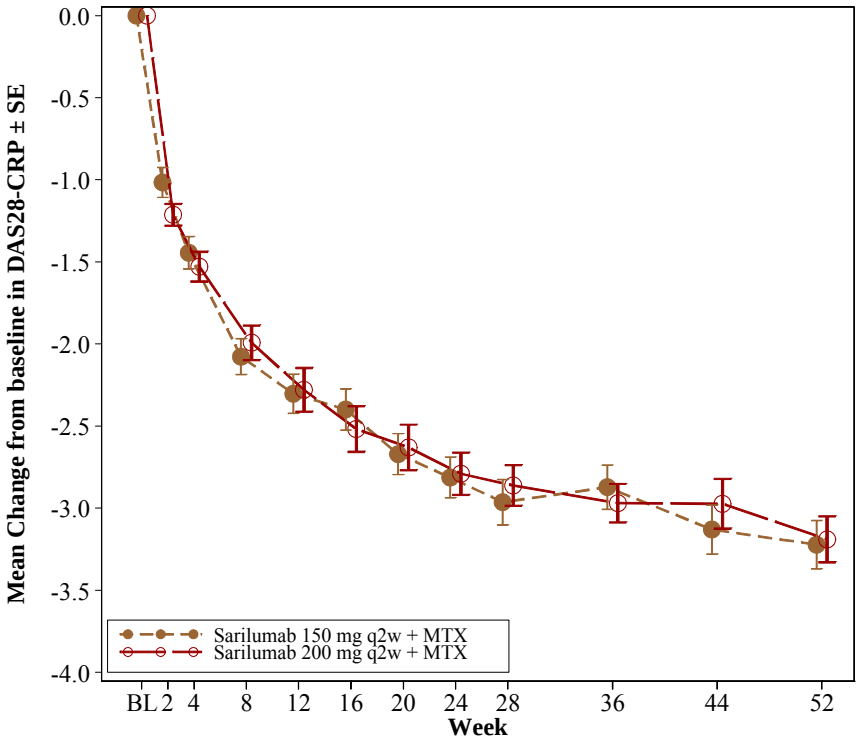
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_s2s_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_s2s_m_g_i.rtf (21DEC2016 - 6:32)

表 91 - サリルマブ群での DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量（Week 52）- mITT 集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab	
	150 mg q2w + MTX (N=81)	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
DAS28-CRP		
Number	62	60
Baseline Mean (SD)	5.63 (0.96)	5.36 (0.92)
V19 / Week 52 Mean (SD)	2.41 (0.99)	2.17 (0.92)
Change Mean (SD)	-3.22 (1.17)	-3.19 (1.11)

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L] + 1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96.
All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early.
Missing DAS28-CRP measurements are not imputed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 52.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_chg_das28_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_das28_w52_s2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:40)

図 20 - サリルマブ群での各来院時の DAS28-CRP の平均変化量- mITT 集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	79	79	79	77	71	69	65	66	63	62
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	77	76	75	73	66	62	62	62	62	60

BL: Baseline. PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_das28_s2s_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_s2s_m_g_i.rtf (21DEC2016 - 6:41)

表 92 - サリルマブ群での DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）、SDAI 寛解（3.3 以下）および CDAI 寛解（2.8 以下）を達成した患者の割合（Week 24、Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab	
	150 mg q2w + MTX (N=81)	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
DAS28-CRP remission at Week 24, n (%)	29 (35.8%)	32 (40.0%)
DAS28-CRP remission at Week 52, n (%)	41 (50.6%)	43 (53.8%)
SDAI remission at Week 24, n (%)	5 (6.2%)	10 (12.5%)
SDAI remission at Week 52, n (%)	19 (23.5%)	18 (22.5%)
CDAI remission at Week 24, n (%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)
CDAI remission at Week 52, n (%)	17 (21.0%)	15 (18.8%)

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L] + 1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96.
SDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS[cm] + Physician global VAS[cm] + CRP[mg/dL].
CDAI = 28TJC + 28SJC + Patient global VAS[cm] + Physician global VAS[cm].
Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
Source:PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_das28_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_das28_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_das28_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_das28_w52_s2s_m_t_x.rtf (21DEC2016 - 6:42)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_sdai_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sdai_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_sdai_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sdai_w52_s2s_m_t_x.rtf (21DEC2016 - 6:43)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_cdai_w24_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_cdai_w24_m_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:51)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_cdai_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_cdai_w52_s2s_m_t_x.rtf (21DEC2016 - 6:45)

国内試験（LTS13618 試験）

単剤療法層及び DMARDs 併用療法層のサリルマブ 2 用量群において、ACR 20/50/70 改善率については Week 24 でみられた効果が Week 52 まで持続することが確認された（表 93）。 DMARDs 併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群において、ACR 改善率がその他の投与群に比べ低かったが、これは、症例数が少なく、他の投与群に比べ試験を中止した患者が多かったため、改善が見られないとみなされた患者の割合が高くなったためであると考える。

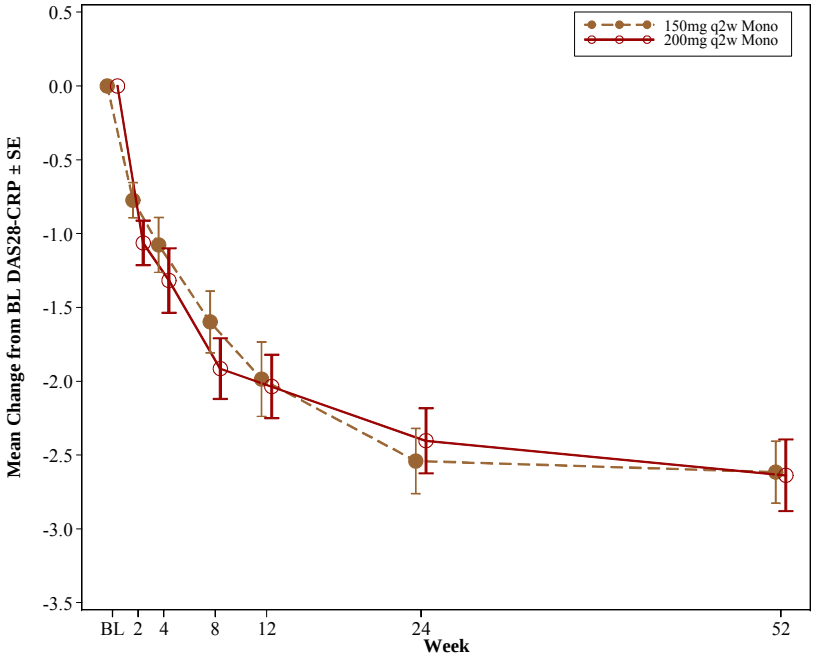
DAS28-CRP の変化量についても、単剤療法層及び DMARDs 併用療法層のいずれの群においても Week 52 での効果は Week 24 と同程度の効果を持続していた（図 21 、図 22 ）。DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）を達成した患者の割合は、治験薬投与期間（Week 52）を通して持続し、Week 52 での割合はいずれの群においても同程度であった（表 94 ）。

表 93 - ACR20/50/70 改善を達成した患者の割合（Week 52）- mITT 集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab			
n (%)	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)
Week 52				
ACR20	23 (76.7%)	23 (74.2%)	11 (73.3%)	6 (40.0%)
ACR50	17 (56.7%)	17 (54.8%)	9 (60.0%)	5 (33.3%)
ACR70	8 (26.7%)	8 (25.8%)	8 (53.3%)	4 (26.7%)

ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP[mg/dL] and three VAS[mm] assessments.
ACR50 response = at least 50% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP[mg/dL] and three VAS[mm] assessments.
ACR70 response = at least 70% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP[mg/dL] and three VAS[mm] assessments.
Patients are considered non-responders from the time they discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
Source:PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_t_mono_x.rtf (17JAN2017 - 8:48)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr20_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr20_m_t_comb_x.rtf (17JAN2017 - 8:48)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr50_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr50_m_t_mono_x.rtf (17JAN2017 - 8:49)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr50_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr50_m_t_comb_x.rtf (17JAN2017 - 8:49)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr70_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr70_m_t_mono_x.rtf (17JAN2017 - 8:50)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr70_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr70_m_t_comb_x.rtf (17JAN2017 - 8:50)

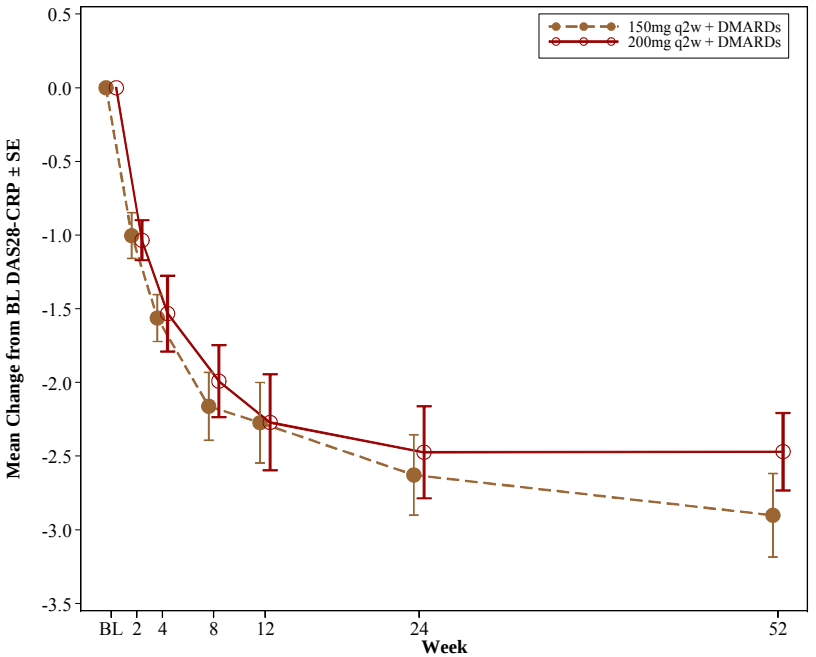
図 21 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量（Week 52 まで）
- mITT 集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）



# subjects							
150mg q2w Mono	30	30	29	29	29	28	28
200mg q2w Mono	31	30	30	30	30	30	30

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_das28_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_m_g_mono_i.rtf (21DEC2016 - 4:25)

図 22 - 各来院時の DAS28-CRP の平均変化量（Week 52 まで）
- mITT 集団（LTS13618 試験 - 併用療法層）



# subjects							
150mg q2w + DMARDs	15	15	15	15	15	14	14
200mg q2w + DMARD	15	15	14	14	13	13	10

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_das28_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_das28_m_g_comb_i.rtf (21DEC2016 - 4:25)

表 94 - 各来院時の DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）を達成した患者の割合- mITT 集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab			
DAS28 remission (DAS28-CRP < 2.6) n (%)	**150mg q2w + DMARDs (N=15)**	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**150mg q2w Monotherapy (N=30)**	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**
V3/ Week 2	0	2 (13.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)
V4/ Week 4	0	4 (26.7%)	4 (13.3%)	5 (16.1%)
V6/ Week 8	6 (40.0%)	7 (46.7%)	5 (16.7%)	7 (22.6%)
V8/ Week 12	8 (53.3%)	10 (66.7%)	13 (43.3%)	11 (35.5%)
V11/ Week 24	9 (60.0%)	11 (73.3%)	15 (50.0%)	14 (45.2%)
V15/ Week 52	10 (66.7%)	9 (60.0%)	15 (50.0%)	16 (51.6%)

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L]+1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96.
Patients are considered non-responders from the time they discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group as denominator.
Source:PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_das28_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_das28_m_t_comb_i.rtf (21DEC2016 - 4:26)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_das28_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_das28_m_t_mono_i.rtf (21DEC2016 - 4:26)

5.1.3 身体機能

EFC14059 試験において、HAQ-DI のベースラインからの変化量及び HAQ-DI が 0.3 以上改善した患者の割合は、サリルマブ 2 用量群において Week 24 から治験薬投与終了時（Week 52）までゆるやかに改善する傾向が継続しており、Week 52 での効果は両用量群で同程度であった（表 95 、図 23 、表 96 ）。

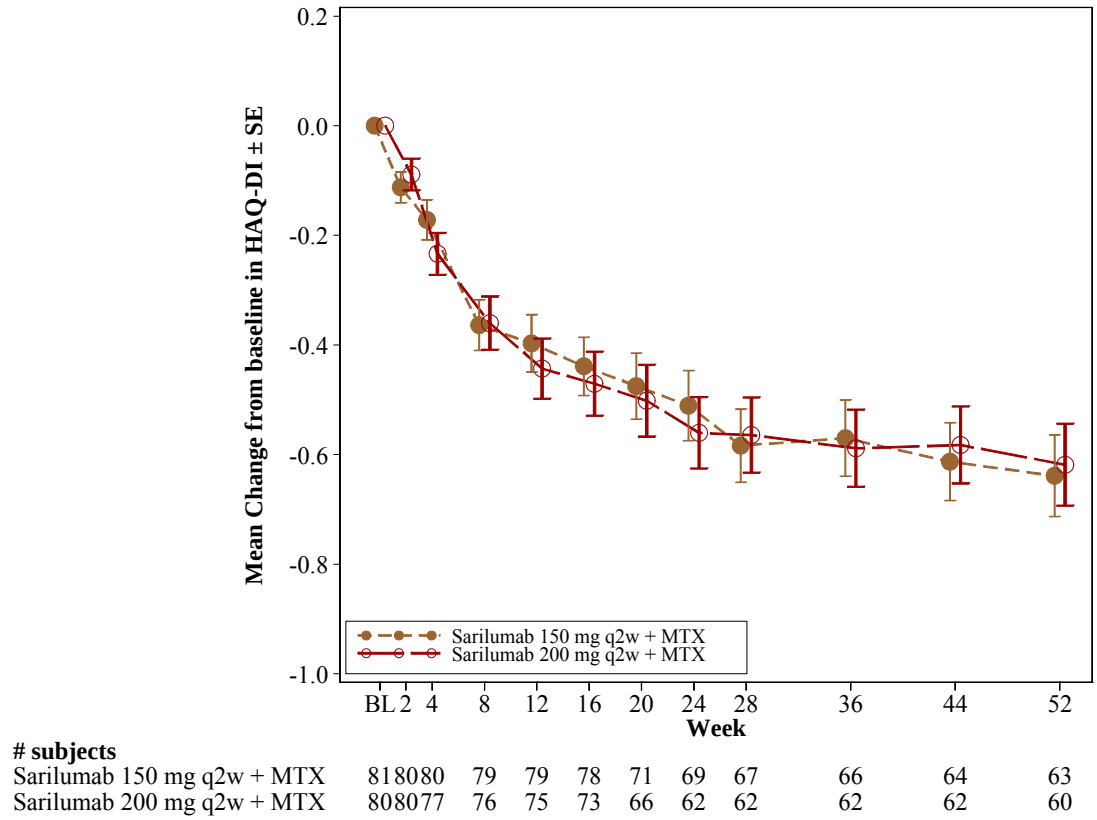
なお LTS13618 試験についても同様の傾向であった。

表 95 - サリルマブ群での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量（Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab	
	150 mg q2w + MTX (N=81)	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
HAQ-DI (0 - 3)		
Number	63	60
Baseline Mean (SD)	1.12 (0.64)	1.07 (0.61)
V19 / Week 52 Mean (SD)	0.48 (0.51)	0.45 (0.52)
Change Mean (SD)	-0.64 (0.60)	-0.62 (0.59)

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. Missing HAQ-DI measurements are not imputed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 52.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_chg_haq_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_haq_w52_s2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:37)

図 23 - サリルマブ群での HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 - mITT 集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	80	79	79	78	71	69	67	66	64	63
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	77	76	75	73	66	62	62	62	62	60

BL: Baseline.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_chg_byvis_haq_s2s_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_byvis_haq_s2s_m_g_i.rtf (21DEC2016 - 6:37)

表 96 - サリルマブ群での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI が 0.3 以上の低下）の割合（Week 52） - mITT 集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab	
HAQ-DI (≥ 0.3) over 52 weeks n (%)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Responders	46 (56.8%)	43 (53.8%)
Non-responders	35 (43.2%)	37 (46.3%)

HAQ-DI responder is defined as ≥ 0.3 units improvement in the standardized AUC for change from baseline in HAQ-DI.

All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. No imputation is performed.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_haq03_over_w52_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_haq03_over_w52_s2s_m_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:39)

5.2　海外試験（LTS11210 試験）

LTS11210 試験では、EFC11072 試験パート B を完了した MTX-IR 患者及び EFC10832 試験を完了した TNF-IR 患者の非盲検下での有効性が確認された。

5.2.1　患者の内訳

LTS11210 試験には、EFC11072 試験パート A 及び B、EFC10832 試験、ACT11575 試験、SFY13370 試験、及び EFC13752 試験から計 1914 名の患者が移行した。このうち、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験から移行した患者はそれぞれ 901 名及び 456 名であった。前試験でランダム化された群でのそれぞれの合計は、プラセボ群 464 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 446 名、及びサリルマブ 200 mg q2w 群 447 名であった。LTS11210 試験 に移行した時点ですべての患者にサリルマブ 200 mg q2w を投与し、特定の検査値異常が認められた場合には 150 mg q2w に減量した。

プラセボ対照第 III 相試験から LTS11210 試験に移行した患者の内訳を表 97 に示す。サリルマブ群で中止した患者は、EFC11072 試験パート B の方が EFC10832 試験よりも高かった（15～18%及び 10%）。この差は、各試験の投与期間の差によるものと考えられる（EFC11072 試験パート B：平均 87 週、EFC10832 試験：30～33 週）。EFC10832 試験では、プラセボ群で中止した患者（16%）はサリルマブの投与を受けていた患者（10%）よりも高く、EFC11072 試験パート B ではいずれの群とも同程度であった。これは、EFC10832 試験では、救済治療が必要となった患者は EFC10832 試験を途中で中止して LTS11210 試験に参加したためである。

表 97 - 患者の内訳 - （LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験の患者）

	EFC11072 Part B, Cohort 2			EFC10832		
	Placebo + MTX (N=398)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)**	**Placebo + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)**
Entered LTS11210	307 (77.1%)	300 (75.0%)	294 (73.7%)	157 (86.7%)	146 (80.7%)	153 (83.2%)
Treated in LTS11210	306 (76.9%)	300 (75.0%)	293 (73.4%)	156 (86.2%)	145 (80.1%)	153 (83.2%)
Ongoing	242 (60.8%)	230 (57.5%)	232 (58.1%)	127 (70.2%)	127 (70.2%)	134 (72.8%)
Discontinued	64 (16.1%)	70 (17.5%)	61 (15.3%)	29 (16.0%)	18 (9.9%)	19 (10.3%)
Reason for treatment discontinuation						
Adverse event	43 (10.8%)	43 (10.8%)	37 (9.3%)	18 (9.9%)	9 (5.0%)	9 (4.9%)
Lack of efficacy	3 (0.8%)	7 (1.8%)	9 (2.3%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (2.7%)
Poor compliance to protocol	5 (1.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.5%)
Other reasons[a]	13 (3.3%)	18 (4.5%)	13 (3.3%)	8 (4.4%)	6 (3.3%)	4 (2.2%)

DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drugs; MTX=methotrexate
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.1.1.2] and [1.1.2.2]
Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized in the initial study as the denominator.
a Other reasons were mainly linked to patient's personal reasons.

初めに EFC11072 試験パート B に登録された患者は、ランダム化時点からデータカットオフ日までの平均投与期間は約 2.3 年であり、LTS11210 試験移行時点からデータカットオフ日までの平均投与期間は約 1.8 年であった（表 98）。以下に示す有効性データは、EFC11072 試験パート B から移行した患者を対象として LTS11210 試験の主に Week 96 までのデータについて評価している。これは、Week 96 後についてはデータが得られている患者が少なく、結果の解釈が困難なためである。

初めに EFC10832 試験に登録された患者は、ランダム化時点からデータカットオフ日までの平均投与期間は約 1 年であり、LTS11210 試験移行時点からデータカットオフ日までの平均投与期間は約 7 ヵ月であった（表 98）。以下に示す有効性データは、EFC10832 試験から移行した患者を対象として LTS11210 試験の主に Week 48 までのデータについて評価している。Week 48 後についてはデータが得られている患者が少なく、結果の解釈が困難なためである。

移行前の投与群にかかわらず、EFC11072 試験パート B 又は EFC10832 試験から参加した患者の曝露期間は、投与群間で同程度であった。

表 98 - サリルマブ又はプラセボの曝露量 -（LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B, コホート 2 及び EFC10832 試験の患者）

	Randomized in EFC11072 Part B, Cohort 2 and entered LTS11210			Randomized in EFC10832 and entered LTS11210		
	Placebo + MTX (N=398)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)**	**Sarilumab 00 mg q2w + MTX (N=399)**	**Placebo + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)**	**Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)**
Mean duration of treatment in the LTS1120 study						
Mean (SD) (Week)	87.7 (30.8)	86.8 (31.9)	87.9 (29.4)	32.6 (22.5)	31.7 (21.5)	30 (22.0)
Min: Max	2:132.1	1.1:132.1	2:132.3	4:100.1	4:85	2:96.1
Mean duration of treatment from randomization in the initial study						
Mean (SD) (Week)	114.8 (53.9)	111.2 (56.7)	110.1 (56.9)	46.9 (24.8)	45.6 (25.3)	45.6 (24.7)
Min: Max	2:184.4	2:185.1	2:184.3	2:112.1	2:107.9	2:112.1

max=maximum; min=minimum; MTX=methotrexate; SD=standard deviation
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.3.1], [1.3.4], [1.3.11] and [1.3.13]
This table counts exposure to investigational medicinal product, placebo or sarilumab, from the first dose in the initial studies through the last dose before discontinuation or the data cutoff date.

5.2.2 ベースライン特性、関連する前治療及び併用薬

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験から LTS11210 試験に移行した患者集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、各試験のランダム化集団での特性と類似しており、移行前の試験でランダム化した投与群間で、特性に偏りは見られなかった（表 141 及び表 142 ）。

5.2.3 長期有効性データ

5.2.3.1 徴候及び症状

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験での最初のランダム化からそれぞれ 3 年及び 18 ヵ月までの以下のデータで示すように、DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、RA の徴候及び症状に対する効果は継続試験の期間中持続した。

EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験でランダム化した患者並びに LTS11210 試験で継続した患者の各来院時における ACR20 改善率を図 24 及び図 26 に示す。

なお、いずれの試験においても治験責任医師の判断により DMARDs を減量することが可能であり、LTS11210 試験では特定の検査値異常が認められた場合、サリルマブ 150 mg q2w への減量も可能とした（[Module 5.3.5.2-2: LTS11210]）。

5.2.3.1.1 EFC11072 試験パート B から LTS11210 試験に継続した患者

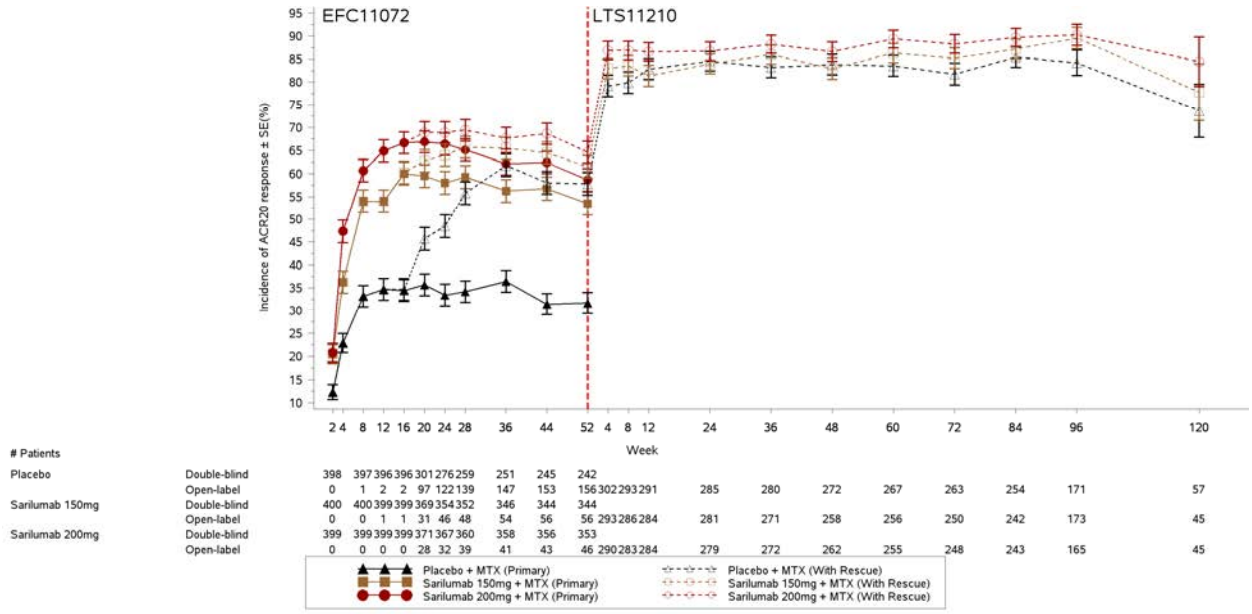
EFC11072 試験パート B の患者における ACR20 改善率を図 24 に示す。この図の EFC11072 試験の期間において、サリルマブ 200 mg q2w の非盲検救済治療に移行した患者については破線で示し、二重盲検投与を継続した患者のデータは実線で示している。最初の試験で患者をランダム化した群と同じ色で、同じ患者集団における ACR20 改善率の推移を示している。

同様の書式で ACR50 及び ACR70 を図 45 及び図 46 に示している。

ACR20/50/70 について、最初の試験の Week 52 を完了する以前に非盲検の救済治療に移行した患者集団において ACR スコアに明らかな改善がみられ、プラセボ群で最も顕著であった。各群の改善率は、サリルマブ 200 mg q2wによる盲検投与を継続していた患者での改善率と同程度の数値に収束した。また、すべての患者が LTS11210 試験 の非盲検投与に移行した Week 52 からも同様に明らかな改善がみられ、LTS11210 試験へ移行後、早くも最初の来院時である Week 4 から認められた。

EFC11072 試験については、サリルマブの ACR20/50/70 に対する効果は移行前の試験の Week 52 までを通してみられており、更に継続試験の Week 96 に至るまで認められた。移行前の試験でのランダム化から約 3 年後に相当しかつ LTS11210 試験で非盲検のサリルマブの投与を受けてから 2 年後の時点において、ACR70 に到達していた患者の割合は、移行前の試験でプラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群、及びサリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化した患者のそれぞれ 39.6%、 40.4%、及び 52.1%であった（表 99 ）。

図 24 - ACR20 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.1.1]

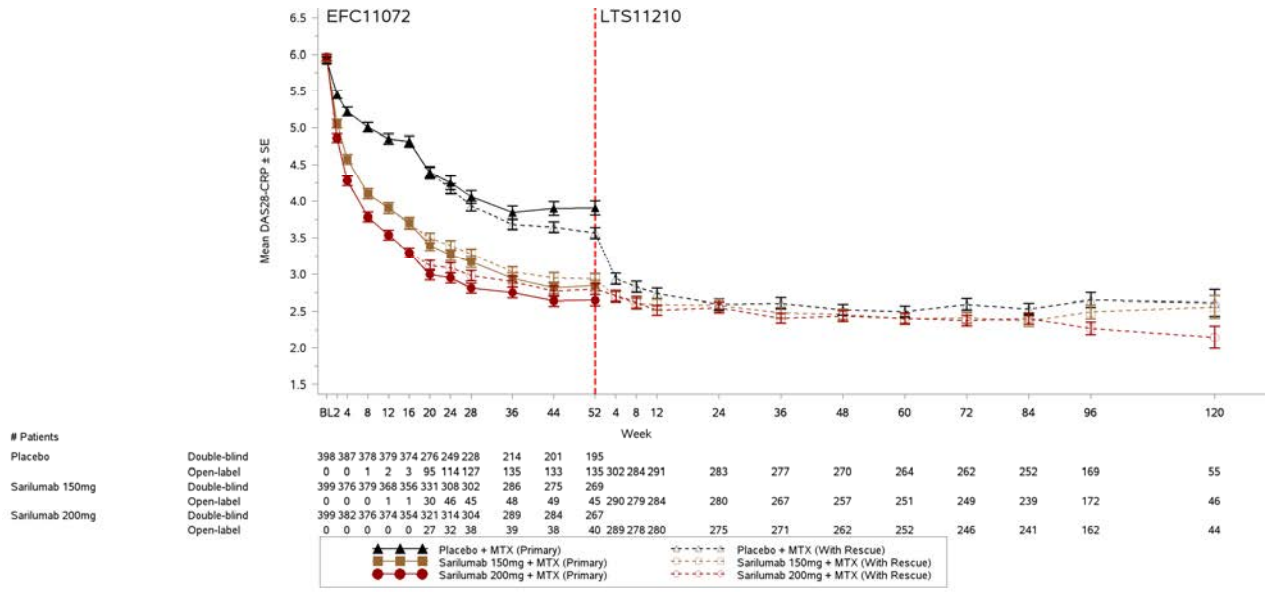
表 99 - Week 96 での ACR20/50/70 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）

Responders[a]	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
ACR20			
Week 96 in LTS11210	144 / 171 (84.2%)	155 / 173 (89.6%)	149 / 165 (90.3%)
ACR50			
Week 96 in LTS11210	105 / 169 (62.1%)	118 / 172 (68.6%)	125 / 164 (76.2%)
ACR70			
Week 96 in LTS11210	67 / 169 (39.6%)	69 / 171 (40.4%)	85 / 163 (52.1%)

ACR=American College of Rheumatology; ITT=intent-to-treat; MTX=methotrexate
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.1.3], [1.4.1.2.3] and [1.4.1.3.3]
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator.
a Measurements obtained at post rescue visits in EFC11072 and in LTS11210 are used as observed. Patients are considered as non-responders in EFC11072 from the time they discontinued study medication.

各来院時における、DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量及び DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合についての解析結果は、ACR20/50/70 の解析結果と類似しており、DMARDs 併用下でのサリルマブ投与による RA の徴候及び症状に対する効果の持続が確認された（図 25 及び図 47 、表 100）。移行前の試験でのランダム化から 3 年後に相当しかつ LTS11210 試験で非盲検のサリルマブの投与を受けてから 2 年後の時点において、DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合は、移行前の試験でプラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群、及びサリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化した患者のそれぞれ 54.4%、60.1%、及び 66.7%であった（表 100 ）。

図 25 - 各来院時の DAS28-CRP （EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.14.1]

表 100 - Week 96 での DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量及び DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）

Responders	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
Change from Baseline in DAS28-CRP			
Number	169	172	162
Mean change (SD)	-3.35 (1.43)	-3.50 (1.51)	-3.67 (1.30)
DAS28-CRP <2.6			
Number	169	173	162
Incidence	92 (54.4%)	104 (60.1%)	108 (66.7%)

CRP= C-reactive protein, DAS=Disease Activity Scale; ITT=intent-to-treat; MTX=methotrexate; SD=standard deviation
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.14.3] and [1.4.1.15.3]
All assessments are set to missing from the time a patient discontinues study medication early. Measurements obtained at post rescue visits in EFC11072 and in LTS11210 are used as observed. Patients are considered as non-remitters in EFC11072 from the time they discontinued study medication.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator.

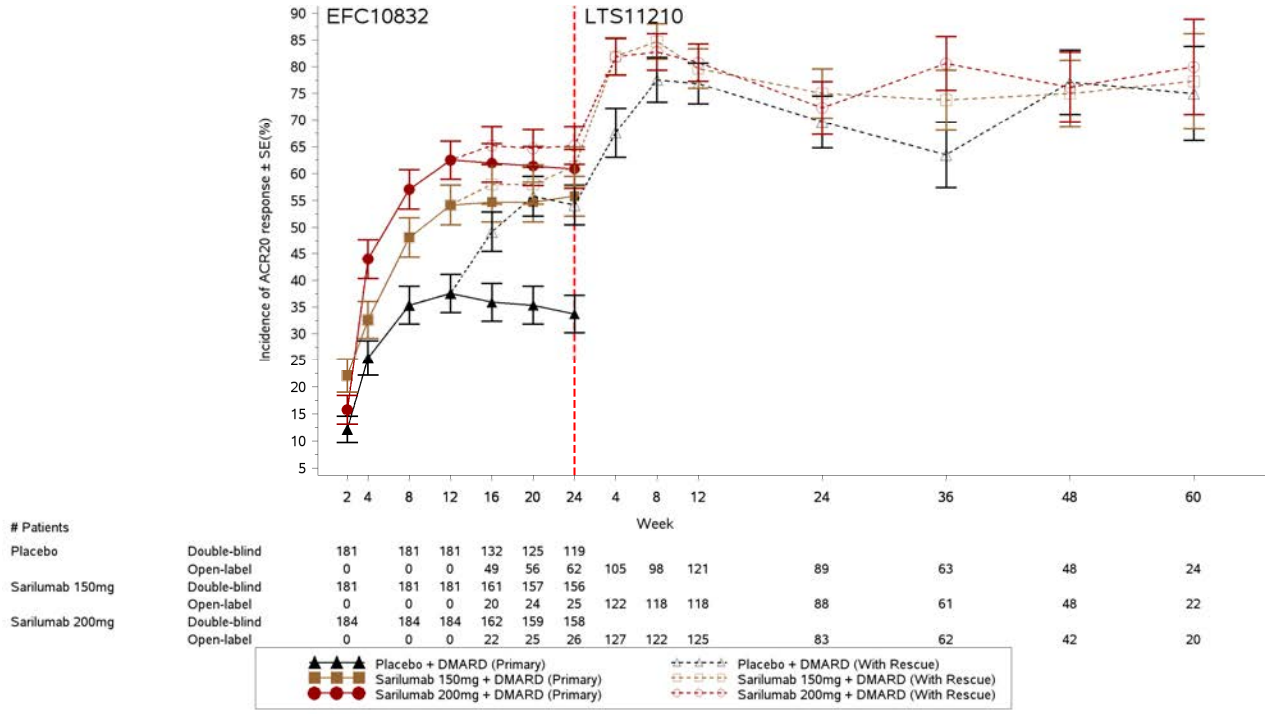
5.2.3.1.2 EFC10832 試験から LTS11210 試験に継続した患者

EFC10832 試験から LTS11210 試験に継続した患者での ACR20/50/70 の改善率を図 26、図 48、及び図 49 に示す。

EFC11072 試験パート B の結果と同様、最初の試験の Week 24 を完了する以前に、非盲検の救済治療に移行した患者において ACR スコアの明らかな改善みられ、プラセボ群で最も顕著であった。各群とも救済治療に移行した患者層の改善率、サリルマブ 200 mg q2w による盲検投与を継続していた患者と同程度の改善率に収束した。また、すべての患者が LTS11210 試験の非盲検投与に移行した時点から明らかな改善がみられ、LTS11210 試験へ移行後、最初の来院時である Week 4 から認められた。

ACR20/50/70 に対する効果は移行前の試験の Week 24 を通してみられており、更に、TNF-IR 患者を対象としたサリルマブ 200 mg q2w 投与による継続治療の Week 48 に至るまで認められた。移行前の試験でのランダム化から 18 ヵ月後に相当しかつ LTS11210 試験 で非盲検のサリルマブの投与を受けてから 1 年後の時点において、ACR70 に到達していた患者割合は、移行前の試験でプラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群、及びサリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化した患者のそれぞれ 27.7%、19.6%、及び 22.0%であった（表 101 ）。EFC11072 試験で検討した MTX-IR 患者と同様に、EFC10832 試験の TNF-IR 患者において明らかな効果減弱は認められなかった。

図 26 - ACR20 改善率 - （最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.2.1.1]

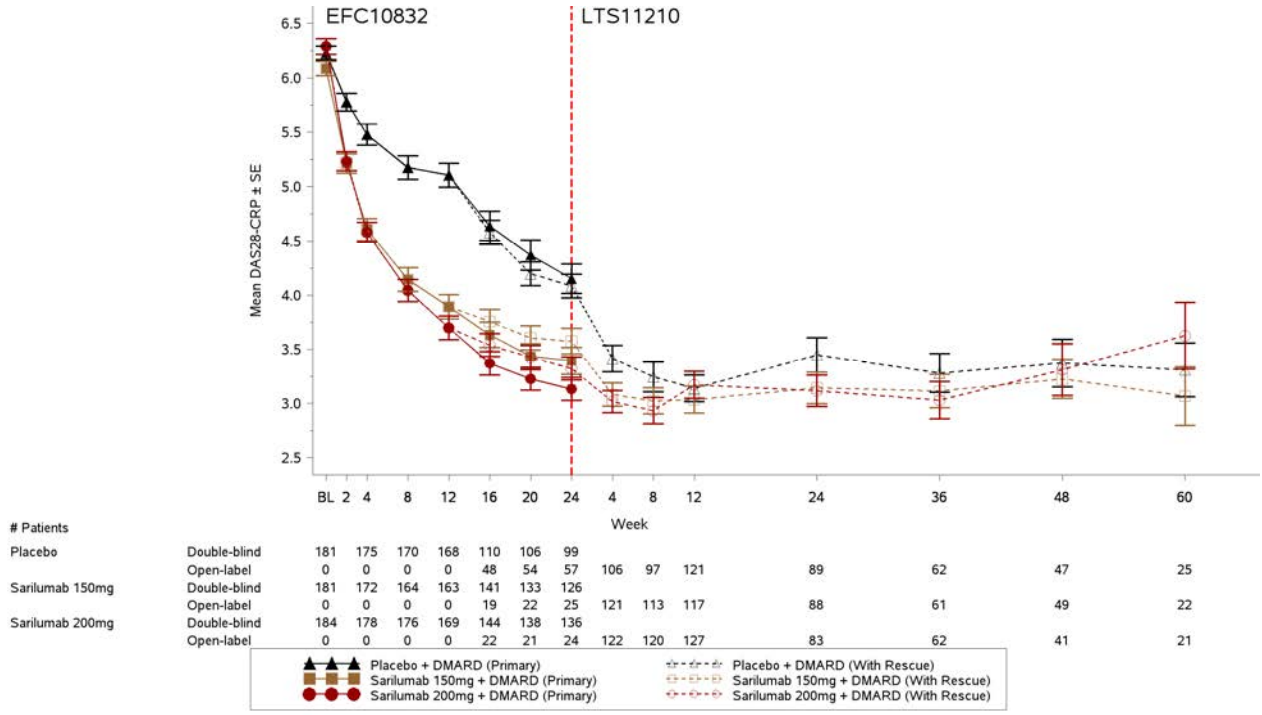
表 101 - Week 48 での ACR20/50/70 改善率 - （最初に EFC10832 試験でランダム化した LTS11210 試験の患者）

Responders[a]	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
ACR20			
Week 48 in LTS11210	37 / 48 (77.1%)	36 / 48 (75.0%)	32 / 42 (76.2%)
ACR50			
Week 48 in LTS11210	22 / 48 (45.8%)	21 / 47 (44.7%)	21 / 40 (52.5%)
ACR70			
Week 48 in LTS11210	13 / 47 (27.7%)	9 / 46 (19.6%)	9 / 41 (22.0%)

ACR=American College of Rheumatology; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drugs; ITT=intent-to-treat
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.2.1.3], [1.4.2.2.3] and [1.4.2.3.3]
Measurements obtained at visits in LTS11210 are used as observed.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator.
a Patients are considered as non-responders in EFC10832 from the time they discontinued study medication.

各来院時における、DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量及び DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合についての解析結果は ACR20/50/70 についての解析結果と一致しており、DMARDs 併用下でのサリルマブ投与による RA の徴候及び症状に対する効果の持続が確認された（図 27 及び図 50 ）。移行前の試験でのランダム化から 18 ヵ月後に相当しかつ LTS11210 試験で非盲検のサリルマブの投与を受けてから 1 年後の時点において、DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合は、移行前の試験でプラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群、及びサリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化した患者のそれぞれ 31.9%、40.8%、及び 34.1%であった（表 102 ）。本結果は、EFC11072 試験パート B の患者でみられた改善率と比較してわずかに低値を示した。これは EFC11072 試験での MTX-IR 患者よりも罹病期間が長く重症度がより高度である TNF-IR 患者が EFC10832 試験に組み入れられたことに起因するものと考える。

図 27 - 各来院時の DAS28-CRP （EFC10832 試験と LTS11210 試験 の併合）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.2.14.1]

表 102 - Week 48 での DAS28-CRP についてのベースラインからの変化量及び DAS28-CRP が 2.6 未満であった患者割合 -（最初に EFC10832 試験でランダム化した LTS11210 試験の患者）

Responders	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Change from Baseline in DAS28-CRP			
Number	47	49	41
Mean change (SD)	-2.73 (1.55)	-2.90 (1.46)	-2.86 (1.57)
DAS28-CRP <2.6			
Number	47	49	41
Incidence	15 (31.9%)	20 (40.8%)	14 (34.1%)

CRP=C-reactive protein; DAS=Disease Activity Scale; DMARD= disease-modifying anti-rheumatic drugs; ITT=intent-to-treat; SD=standard deviation
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.2.14.3] and [1.4.2.15.3]
All assessments are set to missing from the time a patient discontinues study medication early. Measurements obtained at visits in LTS11210 are used as observed.
Patients are considered as non-remitters in EFC10832 from the time they discontinued study medication.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available remitter status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator.

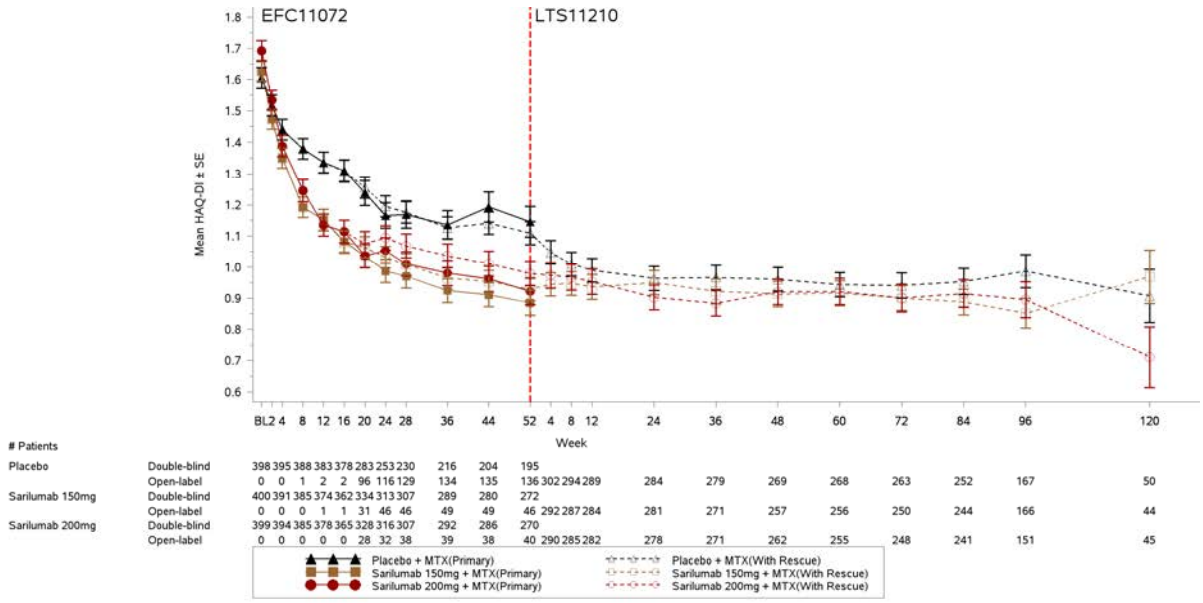
5.2.3.2 身体機能

EFC11072試験及びEFC10832試験で最初にランダム化した患者についてのランダム化後それぞれ約3年及び約18ヵ月までの以下のデータで示されているように、DMARDs併用下でのサリルマブ投与によりプラセボ対照試験でみられた身体機能に対する有効性（HAQ-DIについてのベースラインからの変化量及びHAQ-DIがベースラインから0.3以上改善した患者割合）は継続試験の期間中持続していた。

EFC11072試験及びEFC10832試験の患者でのHAQ-DIの継時的変化を図 28及び図 29に示す。

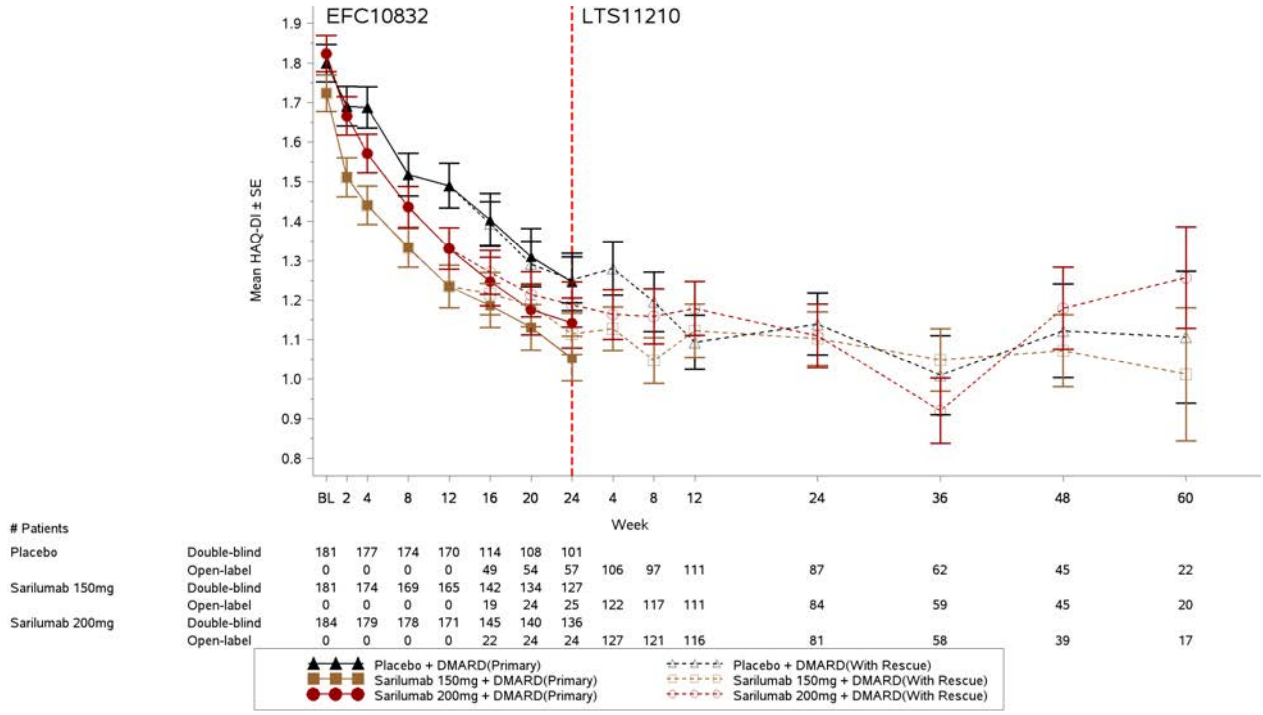
MTX-IR患者において、HAQ-DIに対する効果は、継続試験のWeek 96まで持続した。同様に、TNF-IR患者においても、HAQ-DIに対する効果は、継続試験のWeek 48まで持続した。

図 28 - HAQ-DI の継時的変化 -（最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.4.1]

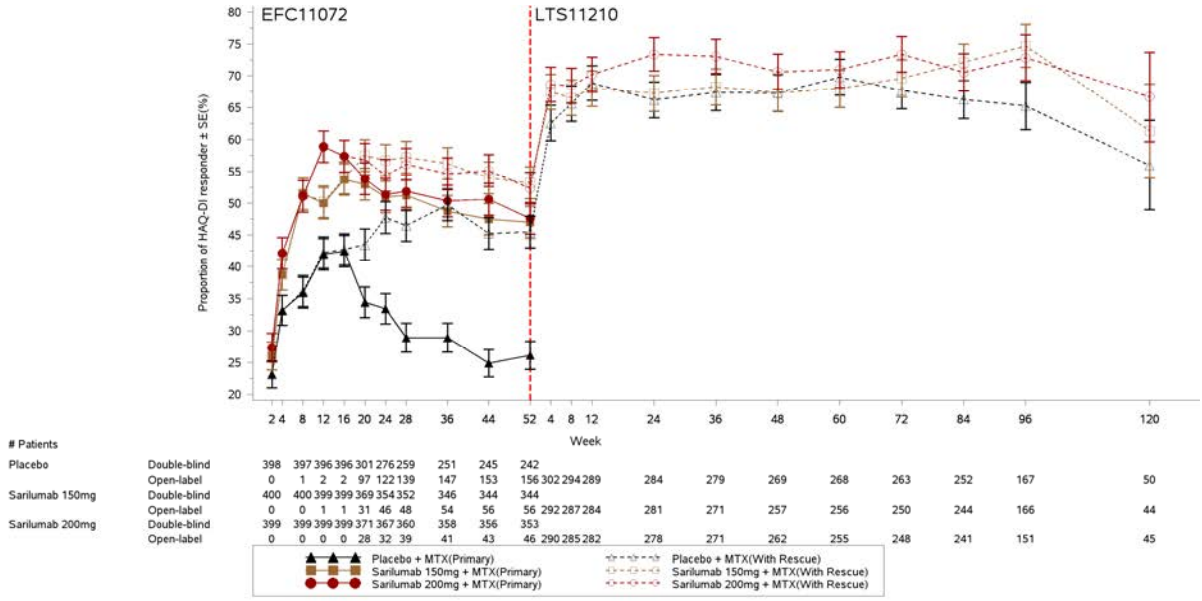
図 29 - HAQ-DI の継時的変化 -（最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.2.4.1]

HAQ-DIがベースラインから0.3以上改善した患者は、継続試験においても持続が認められた（図 30、図 31、表 103 、表 104）。MTX-IR 患者では 70.9%及び TNF-IR 患者では 55.8%の患者で LTS11210 試験のそれぞれ Week 96 及び Week 48 に 0.3 以上の改善が認められた。このことから DMARDs 併用下でのサリルマブ投与による RA の身体機能への影響に対する効果が持続していることが示された。EFC11072 試験からの患者でみられた改善率と比較して EFC10832 試験で最初にランダム化した患者の改善率は低かったが、これは EFC11072 試験の MTX-IR 患者よりも罹病期間が長く重症度がより高度であるという EFC10832 試験の TNF-IR 患者の特性に起因するものと考えられる。

図 30 - 各来院時での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.5.1]

表 103 - Week 96 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合）

	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=399)
Week 96 of LTS11210			
Responders[a]	109 / 167 (65.3%)	124 / 166 (74.7%)	110 / 151 (72.8%)

HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT=intent-to-treat; MTX=methotrexate

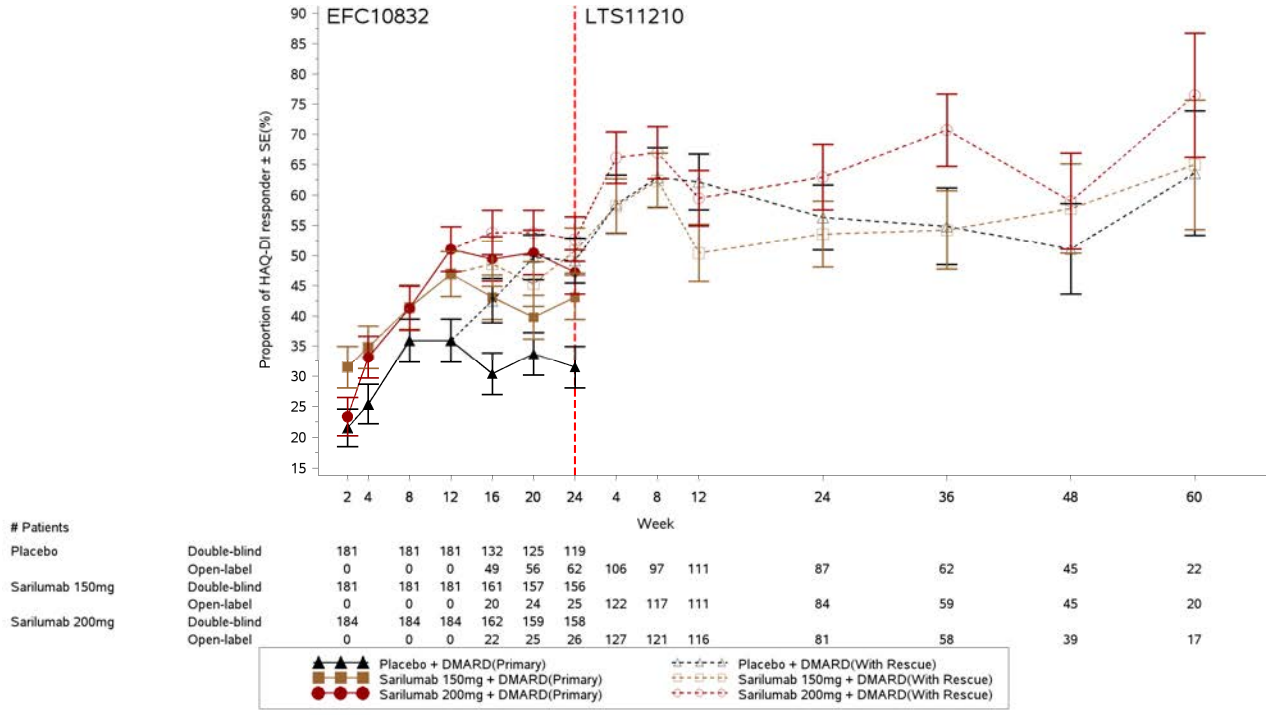
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.5.3]

Measurements obtained at postrescue visits in EFC11072 and in LTS11210 are used as observed. Patients are considered as non-responders in EFC11072 from the time they discontinued study medication.

Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator.

a HAQ-DI responder is defined as ≥0.3 units improvement in the change from baseline in HAQ-DI.

図 31 - 各来院時での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC10832 試験と LTS11210 試験の併合）



Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.2.5.1]

表 104 - Week 48 での HAQ-DI レスポンダー（HAQ-DI の 0.3 以上の低下）の割合 - （EFC10832 試験と LTS11210 試験の併合）

	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=184)
Week 48 of LTS11210			
Responders[a]	23 / 45 (51.1%)	26 / 45 (57.8%)	23 /39 (59.0%)

DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drugs; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT=intent-to-treat

Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.2.5.3]

Measurements obtained at visits in LTS11210 are used as observed. Patients are considered as non-responders in EFC10832 from the time they discontinued study medication.

Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available responder status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator.

a HAQ-DI responder is defined as ≥0.3 units improvement in the change from baseline in HAQ-DI.

5.2.3.3 X 線学的進行

EFC11072 試験パート B で、主要評価項目として Week 52 時に van der Heijde mTSS を用いて評価した X 線学的な関節の構造的損傷の進行抑制について、DMARDs 併用下でのサリルマブ投与による効果が認められ、継続試験の Week 100（EFC11072 試験でのランダム化後 Week 100 であり、LTS11210 試験での Week 100 ではない）まで持続した（図 32）。進行の抑制は、サリルマブ 200 mg q2w 群にランダム化された患者において最も顕著であった。また、サリルマブの推奨用法に従い 200 mg q2w 投与で特定の検査値異常が認められたため 150 mg q2w に減量した患者においても、継続試験期間中、効果は継続していた。

EFC11072 試験から LTS11210 試験に移行した患者の X 線学的進行抑制の評価は、EFC11072 試験パート B と同様の方法で評価した。EFC11072 試験パート B から LTS11210 試験に移行した患者では、EFC11072 試験パート B のベースライン及び Week 52 の X 線画像を再読影した。EFC11072 試験又は LTS11210 試験 の期間中に取得した X 線画像については、患者を特定できるデータは表示せず、独立した判読機関において 2 名の別の評価者がランダムに再読した。その結果、1 人目及び 2 人目の読影者による EFC11072 試験の読影結果は、初めの読影結果と異なっている可能性があった。また、Week 100 の X 線学的データがある患者のみ再読影した。したがって、LTS11210 試験 での解析対象とした EFC11072 試験の Week 52 時点の集団は、3.2.2.3項に記述した主要解析時の集団とは同じではない。さらに、LTS11210 試験では、移行前の試験期間中に非盲検のサリルマブ 200 mg による救済治療を受けた患者も含めて、最初にランダム化した群の患者として解析した。したがって、LTS11210 試験の解析における Week 52 でのベースラインからの変化量の大きさは、主要解析で観察されたものよりも低くなることが予想される。また、Week 100 に X 線検査を実施した患者のうち、約 15%が、LTS11210 試験期間中において特定の検査値異常が認められたために減量していた。

2 年間の解析結果を図 32、表 105及び表 106に示す。

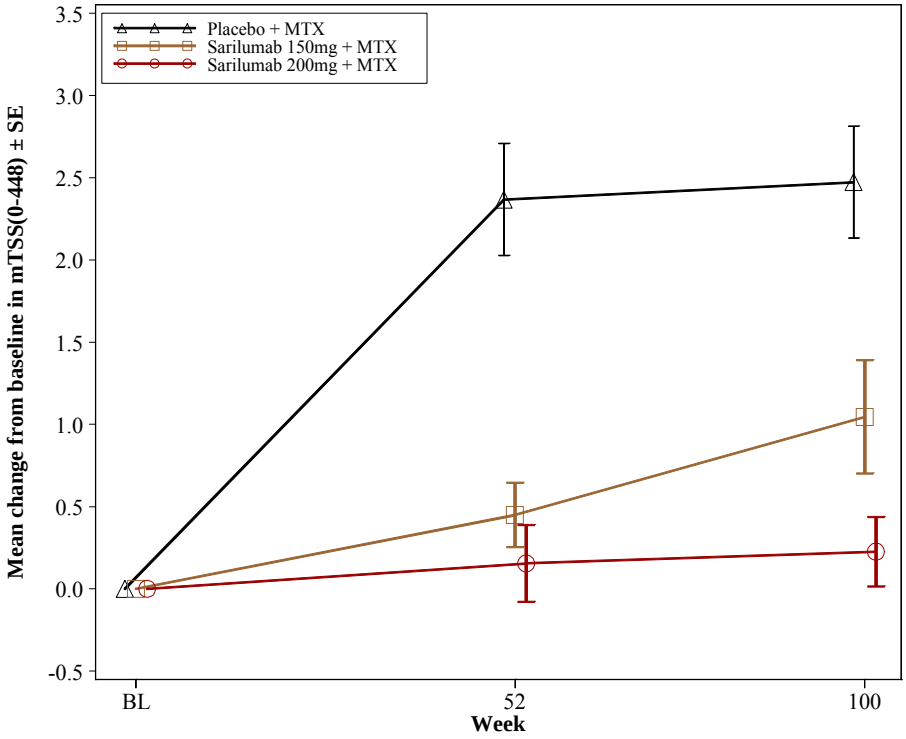
サリルマブ 200 mg q2w 群での X 線学的進行の速度は解析対象期間を通して低値が持続しており、EFC11072 試験でのランダム化から Week 52 時点での mTSS についてのベースラインからの平均変化量は 0.15 であり Week 100（EFC11072 試験でのランダム化後 Week 100 であり、LTS11210 試験での Week 100 ではない）では 0.23 であった。2 年間解析でのプラセボ群の X 線学的進行の速度は、Week 52 の終了時点で mTSS は 2.37 であり高値を示した。しかしながら、プラセボ群にランダム化した患者の Week 100 では 2.47 と、Week 52 から Week 100 までの進行の増加は少なく、このことはサリルマブ 200 mg q2w によって更なる進行が予防されるが、本群では関節障害が回復しないことを示唆している。サリルマブ 150 mg q2w 群では Week 100 時点での進行はプラセボ群よりも低かったが、ベースラインからの平均変化量（1.05）はサリルマブ 200 mg q2w 群よりも高値であった。

EFC11072 試験のランダム化時点からサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けていた患者において、Week 52 に進行がみられなかった患者割合（65.0%）は、おおむね Week 100 まで維持されていた（60.6%、p<0.0001）。最初に 150 mg q2w 群にランダム化した患者の場合、進行がみられなかった患者割合は、最初にプラセボ群にランダム化した患者での進行がみられなかった患者割合とは有意な差は認められなかった（50.2%及び 44.2%、p=0.1374）（表 106 ）。

最初にサリルマブ 150 mg q2w 群にランダム化された患者では、最初にプラセボ群にランダム化された患者と比較して、X 線学的進行が低かった。しかし、150 mg と 200 mg の治療差は Week 100 まで持続しており、このことはサリルマブ 200 mg q2w による最初の治療の方が X 線学的評価項目に対してサリルマブ 150 mg q2w よりも良好な結果をもたらすことを示している。

Week 100 時点では、サリルマブ 200 mg q2w による継続治療では X 線学的進行を 91%抑制したが（プラセボ 2.47 に対して 0.23）、サリルマブ 150 mg q2w からサリルマブ 200 mg q2w への治療では 57%の抑制であった（プラセボ 2.47 に対して 1.05）（表 105 ）。なお、サリルマブ 200 mg q2w 群では、Week 100 の X 線学的データのある 800 名のうち 121 名（15.1%）が 150 mg q2w に減量していた。このことは、提案した推奨用法であるサリルマブ 200 mg q2w から特定の検査値異常が認められたため 150 mg q2w へ減量した場合においても、X線学的な関節の構造的損傷の進行抑制が維持されることを示している。

図 32 - mTSS についての各来院時でのベースラインからの平均変化量の図 - ITT 集団（LTS11210 試験）



# subjects			
Placebo + MTX	274	271	270
Sarilumab 150mg + MTX	262	262	259
Sarilumab 200mg + MTX	274	273	271

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_chg_score_byvis_i_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_chg_score_mtss_byvis_i_g_x.rtf (26AUG2016 - 14:21)

表 105 - Week 52 及び Week 100 での X 線学的パラメータのベースラインからの平均変化量 - （最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にて継続した患者）

	EFC11072 Part B, Cohort 2		
	Placebo + MTX (N= 307)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=300)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N= 294)**
van der Heijde mTSS			
Week 52			
Mean change from baseline (SD)	2.37 (5.63)	0.45 (3.24)	0.15 (3.93)
p-value versus placebo		<0.0001	<0.0001
Week 100			
Mean change from baseline (SD)	2.47 (5.62)	1.05 (5.61)	0.23 (3.56)
p-value versus placebo[a]		0.0021	<0.0001
Erosion score (0-280)			
Week 52			
Mean change from baseline (SD)	1.11 (2.68)	0.24 (1.81)	0.04 (1.67)
p-value versus placebo[a]	-	<0.0001	<0.0001
Week 100			
Mean change from baseline (SD)	1.17 (3.11)	0.54 (3.78)	0.09 (1.79)
p-value versus placebo[a]		0.0004	<0.0001
Joint space narrowing score			
Week 52			
Mean change from baseline (SD)	1.25 (3.72)	0.21 (2.04)	0.12 (2.57)
p-value versus placebo[a]		0.0019	<0.0001
Week 100			
Mean change from baseline (SD)	1.30 (3.31)	0.51 (2.80)	0.14 (2.30)
p-value versus placebo[a]		0.0166	<0.0001

mTSS=modified total Sharp score; MTX=methotrexate; SD=standard deviation;
Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.22.6], [1.4.1.25.6] and [1.4.1.28.6]
a Rank ANCOVA model stratified by prior biologic use and region.
Modified total Sharp score = the sum of bone erosion scores from 44 joints and joint space narrowing scores from 42 joints, with a maximum score 448.
Data collected after treatment discontinuation or starting rescue medication are used as observed. Linear extrapolation is used to impute missing.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.

表 106 - Week 52 及び Week 100 での X 線学的進行の無い患者の割合 - （最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にて継続した患者）

	EFC11072 Part B, Cohort 2		
	Placebo + MTX (N=307)	**Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=300)**	**Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=294)**
N (%) of patients with change in mTSS ≤0			
Week 52	115/285 (40.4%)	142/275 (51.6%)	180/277 (65.0%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		1.635 (1.165, 2.293)	2.794 (1.979, 3.944)
p-value versus placebo[b]		0.0045	<0.0001
Week 100	126/285 (44.2%)	138/275 (50.2%)	168/277 (60.6%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		1.287 (0.922, 1.797)	1.958 (1.396, 2.745)
p-value versus placebo[b]		0.1374	<0.0001
N (%) of patients with change in erosion score ≤0			
Week 52	129/285 (45.3%)	160/275 (58.2%)	191/277 (69.0%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		1.760 (1.252, 2.474)	2.787 (1.964, 3.955)
p-value versus placebo[b]		0.0012	<0.0001
Week 100	140/285 (49.1%)	160/275 (58.2%)	181/277 (65.3.0%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		1.493 (1.064, 2.094)	1.987 (1.410, 2.801)
p-value versus placebo[b]		0.0205	<0.0001
N (%) of patients with joint space narrowing score ≤0			
Week 52	166/285 (58.2%)	181/275 (65.8%)	223/277 (80.5%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		1.402 (0.995, 1.976)	3.016 (2.056, 4.425)
p-value versus placebo[b]		0.0526	<0.0001
Week 100	165/285 (57.9%)	175/275 (63.6%)	206/277 (74.4%)
OR, 95% CI versus placebo[a]		1.278 (0.909, 1.796)	2.120 (1.479, 3.039)
p-value versus placebo[b]		0.1560	<0.0001

CI-confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; ITT=intent-to-treat; mTSS=modified total Sharp score; MTX=methotrexate

Source: 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.4.1.23.5], [1.4.1.26.5] and [1.4.1.29.5]

Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available progression status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator

No progression" is change in Sharp score ≤0

Data collected after treatment discontinuation or starting rescue medication are used as observed. Linear extrapolation is used to impute missing scores.

a Mantel-Haenszel estimate.

b CMH test stratified by prior biologic use (EFC11072) and region.

Week 148（EFC11072 試験パート B 開始から 3 年後であり、LTS11210 試験に移行しサリルマブ 200 mg q2w で治療を始めてから 2 年後［Week 96］）において、関節の構造的損傷の進行を再評価した。 投与開始 3 年後の解析は、これまでと同じ方法を用い、Week 148 での 716 名の患者の X 線画像を対象とした。これらの患者において、EFC11072 試験パート B のベースライン及び Week 100（投与開始 2 年後、LTS11210 試験の Week 48）で撮影した画像は再度読影した。

Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量は、EFC11072 試験パート B において最初からサリルマブ 200 mg q2w で治療された患者では最小であり、プラセボで最初に治療された患者では最大であった（プラセボ群：3.30、サリルマブ 150 mg q2w 群：1.87、サリルマブ 200 mg q2w 群：0.79、表 107、図 33 ）。

Week 148 に関節の X 線学的進行がみられなかった患者の割合は（mTSS 評価）、EFC11072 試験パート B でサリルマブ 200 mg q2w 群であった集団で 51.8%、サリルマブ 150 mg q2w 群であった集団で 44.7%であり、プラセボ群であった集団が 36.2%と最も低かった（表 108 ）。 Week 148 で関節の X 線学的進行がみられなかった患者の割合は、Week 100（2 年後、すなわち 200 mg q2w での治療に切り替えてから 1 年後）で見られた割合と同程度に維持していた。

投与開始から 3 年後の X 線画像解析の結果から、海外 EFC11072 試験パート B で最初にプラセボ又はサリルマブ 150 mg q2w で治療を受け、その後、継続試験の LTS11210 試験でサリルマブ 200 mg q2w に切り替えた患者では、サリルマブ 200 mg q2w で治療を開始し、その後、長期 LTS11210 試験で同用量を継続した患者と同じレベルの関節の構造的損傷の抑制には至らなかった。これは、投与開始 2 年後の X 線画像の結果でも同様であった。

EFC11072 試験パート B において体重 70 kg（国内 EFC14059 試験の体重の約 90 パーセンタイル）未満の患者での部分集団において X 線学的進行の抑制を検討したところ、体重の軽い患者集団においてもサリルマブ 150 mg q2w 群よりも 200 mg q2w 群の方が X 線学的進行の抑制効果が高かった（図 34）。

以上より、EFC11072 試験パート B でサリルマブ 200 mg q2w により 1 年間の治療後に観察された関節の構造的損傷の抑制は、3 年間の継続的治療（LTS11210 試験）によって維持された。サリルマブ 200 mg q2w による 3 年間の治療は、サリルマブ 150 mg q2w で治療を開始し Week 52 でサリルマブ 200 mg q2w に増量し 2 年以上治療した場合よりも関節の構造的損傷をより効果的に抑制した。

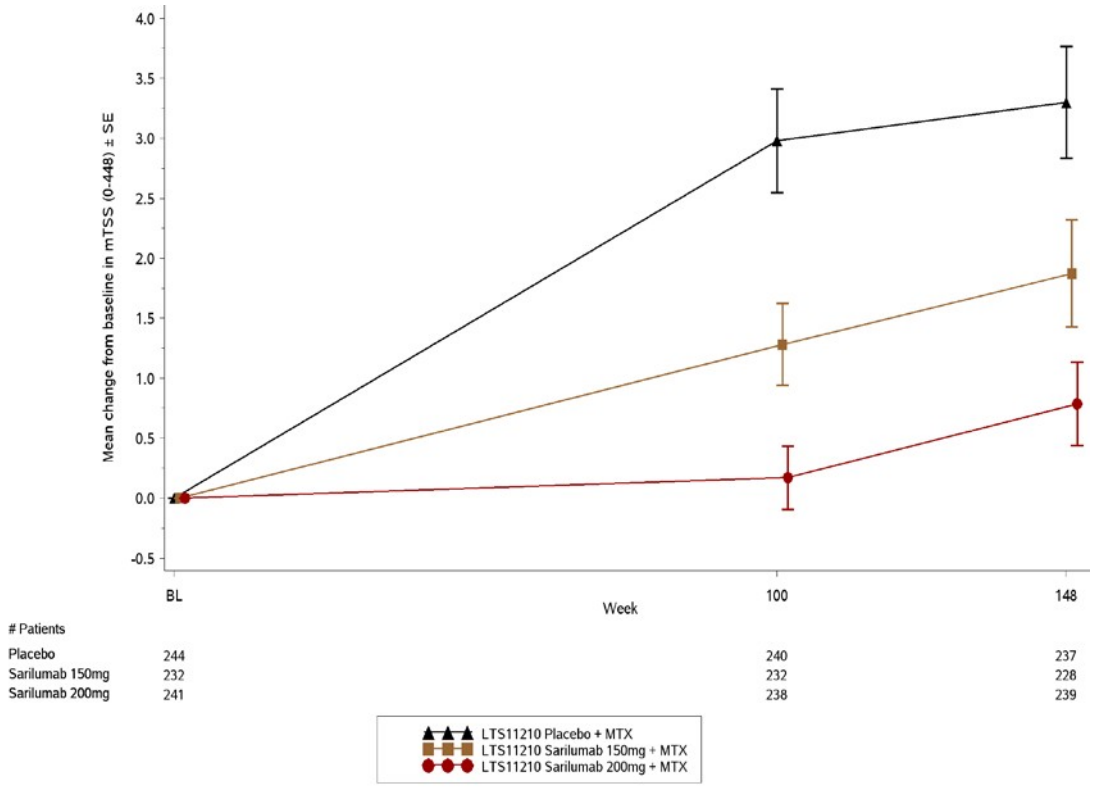
表 107 - Week 100 及び Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者）

mTSS (0-448)	Placebo + MTX (N=307)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=300)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=294)
Baseline (EFC11072 Part B)			
Number	244	232	241
Mean (SD)	49.98 (65.40)	49.32 (56.81)	45.93 (57.59)
SE	4.187	3.730	3.710
Median	27.25	25.75	23.00
Min : Max	0.0 : 339.0	0.5 : 266.5	0.0 : 283.0
Week 100 (LTS11210 Week 48)			
Number	240	232	238
Mean (SD)	53.03 (66.09)	50.60 (57.14)	45.96 (57.68)
SE	4.266	3.752	3.739
Median	30.50	25.75	23.75
Min : Max	0.0 : 342.5	0.5 : 266.5	0.0 : 283.5
Change			
Number	240	232	238
Mean (SD)	2.98 (6.70)	1.28 (5.18)	0.17 (4.06)
SE	0.433	0.340	0.263
Median	1.00	0.00	0.00
Min : Max	-7.0 : 62.3	-11.5 : 39.0	-24.0 : 21.0
P-value vs placebo[a]	-	0.0003	<0.0001
Week 148 (LTS11210 Week 96)			
Number	237	228	239
Mean (SD)	52.77 (64.19)	51.06 (57.80)	47.03 (57.61)
SE	4.170	3.828	3.727
Median	33.00	26.00	24.57
Min : Max	0.0 : 344.5	0.5 : 266.5	0.0 : 283.5
Change			
Number	237	228	239
Mean (SD)	3.30 (7.18)	1.87 (6.76)	0.79 (5.38)
SE	0.466	0.448	0.348
Median	1.00	0.50	0.00
Min : Max	-9.5 : 62.7	-13.5 : 50.0	-23.5 : 32.7

mTSS (0-448)	Placebo + MTX (N=307)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=300)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=294)
P-value vs placebo[a]	-	0.0057	<0.0001

LTS11210 Week 48 = Week 100 in 3 year follow up analysis
LTS11210 Week 96 = Week 148 in 3 year follow up analysis
Modified total Sharp score = the sum of bone erosion scores from 44 joints and joint space narrowing scores from 42 joints, with a maximum score 448.
Data collected after treatment discontinuation or starting rescue medication are used as observed. The linear extrapolation method is used to impute missing modified total Sharp scores.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
[a]: Rank ANCOVA model stratified by prior biologic use and region.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE_EU/REPORT/PGM/eff_chg_score_byvis_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_mtss_ex_byvis_i_t_x.rtf (22APR2016 - 10:38)

図 33 - Week 100 及び Week 148 での mTSS のベースラインからの平均変化量 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者）



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

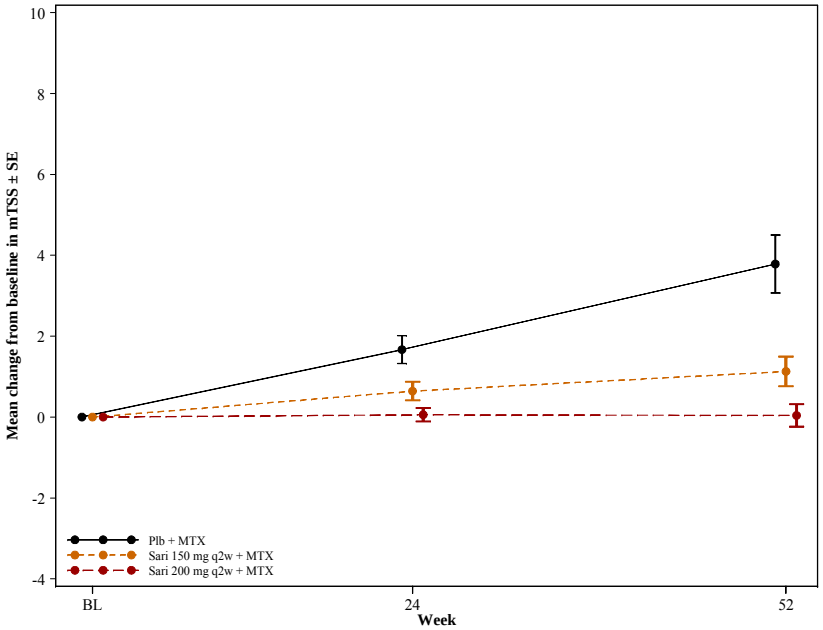
表 108 - Week 100 及び Week 148 で mTSS の進行がみられなかった患者数及び患者割合 - ITT 集団（最初に EFC11072 試験パート B, コホート 2 でランダム化され LTS11210 試験にてサリルマブ 200 mg q2w で継続した患者）

		Sarilumab	
No progression in mTSS [n(%)]	**Placebo + MTX (N=307)**	**150mg q2w + MTX (N=300)**	**200mg q2w + MTX (N=294)**
Week 100 (LTS11210 Week 48)			
Number	254	244	245
No progression	94 (37.0%)	118 (48.4%)	137 (55.9%)
Progression	160 (63.0%)	126 (51.6%)	108 (44.1%)
P-value vs placebo[a]	-	0.0077	<0.0001
OR, CI vs placebo[b]	-	1.627 (1.136, 2.331)	2.114 (1.476, 3.029)
Week 148 (LTS11210 Week 96)			
Number	254	244	245
No progression	92 (36.2%)	109 (44.7%)	127 (51.8%)
Progression	162 (63.8%)	135 (55.3%)	118 (48.2%)
P-value vs placebo[a]	-	0.0540	0.0007
OR, CI vs placebo[b]	-	1.427 (0.994, 2.049)	1.870 (1.304, 2.681)

OR: odds ratio.
Modified total Sharp score = the sum of bone erosion scores from 44 joints and joint space narrowing scores from 42 joints, with a maximum score 448.
Data collected after treatment discontinuation or starting rescue medication are used as observed. The linear extrapolation method is used to impute missing modified total Sharp scores. Patients with missing modified total Sharp scores after the imputation are considered as progression.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients with available progression status at the corresponding time in the corresponding treatment group as denominator.
[a]: CMH test stratified by prior biologic use and region. [b]: Mantel-Haenszel estimate.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE_EU/REPORT/PGM/eff_prog_xray_ex_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_prog_xray_mtss_0_ex_p1_i_t_x.rtf (22APR2016 - 10:39)

図 34 - 体重別（<= 70 kg and > 70 kg）による来院毎の mTSS のベースラインからの変化量- ITT 集団（EFC11072 試験パート B コホート 2）

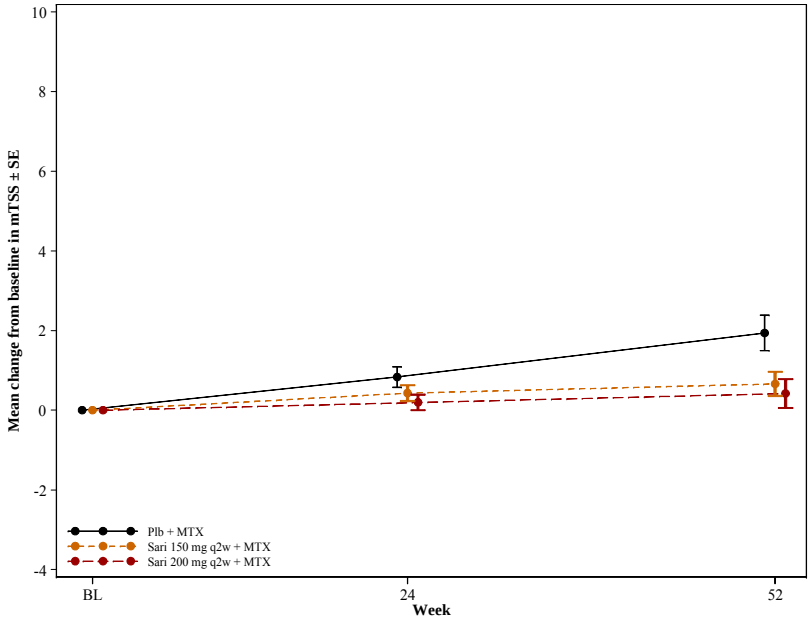
Body weight <= 70 kg



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

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

Body weight > 70 kg



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

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

6　全般的な有効性に関する結論

EFC14059 試験において EFC11072 試験パート B 同様、主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率について、プラセボ群に対しサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群で有意差が示された（p<0.0001）。これにより、ブリッジング戦略に基づき EFC11072 試験パート B データの外挿が可能と判断された。海外試験では、サリルマブ 200 mg q2w 群において、ACR20/50/70 改善率、DAS28-CRP 及び HAQ-DI の改善、関節の構造的損傷の進行抑制効果が、サリルマブ 150 mg q2w 群より顕著に高かった。国内試験である EFC14059 試験及び LTS13618 試験では、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の効果は同程度であったが、EFC14059 試験の Week 24 で DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI の寛解基準に達成した患者の割合は、サリルマブ 200 mg q2w 群の効果がサリルマブ 150 mg q2w 群よりも数値的に高かった。

国内 EFC14059 試験において、投与開始 3 ヵ月以内の RA の徴候及び症状の改善（より厳格な基準である ACR50 及び ACR70）及び疾患活動性の低下（DAS28-CRP 寛解、SDAI 寛解、及び CDAI 寛解）は、サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でより良好であった。

トシリズマブでは投与開始後 12 週以内に CRP 値が正常化した日本人 RA 患者は、正常化しなかった患者よりも、投与 24 週後及び 52 週後の DAS28-ESR 寛解達成率が高く、腫脹関節数（SJC）及び圧痛関節数（TJC）の改善率が高かったと報告されている。日本人 RA 患者において、ベースラインの CRP 値が高いことは、1 年で mTSS の変化量が 3.0 以上増加する要因のうちの 1 つであり、生物学的 DMARDs を早期に投与することにより、その増加量を低下させることが報告されている。また、ゴリムマブを MTX 併用下で投与した臨床試験の事後解析では、日本人 RA 患者において、ベースラインの CRP が高い患者（CRP≥1.5 mg/dL）に高用量のゴリムマブを投与することにより、投与 1 年後に mTSS の変化量が 0 以下となり関節破壊の進行が抑制される割合が、低用量のゴリムマブを投与したときより高くなることが認められている(63)。

これらの報告に加えて、サリルマブにおいても母集団 PK 解析（POH0497 試験）でベースラインの CRP 値が有効性指標に対して統計的に有意な共変量としてモデルに組み込まれたことから、国内 EFC14059 試験において CRP（hs-CRP）の経時的な変化がサリルマブの用量反応に及ぼす影響について探索的解析を行ったところ、体重だけでなくベースラインの CRP 値によってもサリルマブの用量反応が異なる傾向があると示唆された。

EFC14059 試験で、DAS28-CRP の事後解析において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方が、サリルマブ 150 mg q2w 群よりも初回投与後に CRP 値が正常化したとみなせる患者の割合が高かった。サリルマブの初回投与後に CRP 値が正常化しなかった患者では、その後の経時推移において、サリルマブ 200 mg q2w 群の方がサリルマブ 150 mg q2w 群より DAS28-CRP の減少が大きかった。

以下に示すとおり、プラセボ対照試験である EFC14059 試験、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験において、サリルマブ 2 用量は、主な評価項目に対しても統計学的に頑健で臨床的に重要な治療効果を示した。

- Week 24 での ACR20 改善率において、サリルマブの両投与量ともにプラセボに対して有意な優越性を示した。各試験のサリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群、プラセボ群での ACR20 改善率は、EFC14059 試験でそれぞれ 67.9%、57.5%、14.8%、EFC11072 試験パート B で 58.0%、66.4%、33.4%、EFC10832 試験で 55.8%、60.9%、33.7%であった（プラセボ群に対しいずれも $p < 0.0001$）。
- Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量において、サリルマブの両投与量ともにプラセボに対して高い改善を示した。各試験のサリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群、プラセボ群での DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、EFC14059 試験でそれぞれ−2.83、−2.79、−1.53、EFC11072 試験パート B で−2.68、−3.02、−1.62、EFC10832 試験で−2.62、−3.18、−1.96 であった（プラセボ群に対しいずれも $p < 0.0001$）。
- Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量において、サリルマブの両投与量ともにプラセボに対して高い改善を示した。各試験のサリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群、プラセボ群での HAQ DI のベースラインからの変化量は、EFC14059 試験でそれぞれ−0.40、−0.44、−0.13、EFC11072 試験パート B で−0.47、−0.57、−0.27、EFC10832 試験で−0.50、−0.49、−0.29 であった（EFC14059 試験及び EFC11072 試験の両用量ともプラセボ群に対し $p < 0.0001$、EFC10832 試験のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でプラセボ群に対しそれぞれ $p = 0.0006$ 及び 0.0004）。

更に、EFC11072 試験パート B において、mTSS のベースラインからの変化量は、サリルマブ 200 mg q2w 群で 0.25、サリルマブ 150 mg q2w 群で 0.90、プラセボ群で 2.78 であった（プラセボ群に対していずれも $p < 0.0001$）。重要な副次評価項目である著明な臨床的反応（ACR70 達成後、24 週間連続でそれを維持した場合と定義）では、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群において、それぞれ 12.8%及び 14.8%の患者が達成でき（プラセボ群に対していずれも $p < 0.0001$）、サリルマブの臨床的に意味のある有効性が持続的に認められた。

EFC14059 試験、EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験のその他の評価項目については、ACR コアセット、寛解（CDAI 2.8 未満と定義）達成率、並びに EFC11072 試験パート B 及び EFC10832 試験の SF-36 質問票の精神的側面及び身体的側面の両スコアから評価した生活の質の改善を含め、いずれの評価項目でも一貫した結果が得られた。

部分集団解析の結果において、体重別及び自己抗体（RF 及び抗 CCP 抗体）を除く、すべての部分集団で一貫した有効性が示された。なお、EFC11072 試験パート B の体重別の部分集団解析では、症例数が比較的少ないことを考慮する必要はあるが体重 100 kg 以上の患者においてサリルマブ 150 mg q2w

群の患者は、ACR20 改善率が最も低く、DAS28-CRP のベースラインからの変化量が最も小さかったが、これらの患者はサリルマブ 200 mg q2w では改善を示した。体重の影響は、母集団 PK 解析の結果と一致しており、母集団 PK 解析では、高体重（60kg 以上）では、低体重（60kg 未満）の患者に比べて、サリルマブの曝露量が減少することが示された([Module 2.7.2 、3.1.5.1.1])。

EFC11072 試験パート B の血清学的検査で RF 及び抗 CCP 抗体が陰性であった患者については、サリルマブ 200 mg q2w 群と比較して 150 mg q2w 群で、RA の徴候及び症状が改善した患者の割合が低かった。自己抗体の有無が RA 患者に対する生物学的製剤の効果に関連しているという報告も複数あり（57, 58, 59）、サリルマブの 150 mg q2w で見られた結果もそれと一致している。重要な所見として、症状改善効果の低下と血清学的検査での RF 又は抗 CCP 抗体陰性との関連は、関節の構造的損傷の進行を評価する X 線検査結果には当てはまらなかった。X 線画像評価による mTSS のベースラインからの変化量の点推定値は、自己抗体の有無にかかわらずおおむね同程度であった。

国内EFC14059試験及びLTS13618試験において、各投与量の効果は同程度であったが、海外EFC11072試験パート B では、サリルマブ 200 mg q2w 群においてサリルマブ 150 mg q2w 群より明らかに有効性が優れていた。特に、関節の構造的損傷の進行に関する X 線データの解析から、関節の構造的損傷の進行抑制効果は、おおむねサリルマブ 200 mg の方がサリルマブ 150 mg より高いことが示された。この 2 用量の比較については、RA の徴候・症状及び身体機能の改善に関する評価項目の解析でも、サリルマブ 200 mg の方が優れた治療効果を示すという一貫した傾向が認められた。部分集団解析では、体重別及び自己抗体の有無別の部分集団を含め、サリルマブ 200 mg の方が数値的に優れているという一貫した傾向が認められた。さらに、SF-36 で評価した健康関連の生活の質に対する改善効果は、サリルマブ200 mg q2w群の患者の方がプラセボ群の患者より一貫して高かったが、サリルマブ 150 mg q2w群とプラセボ群の間では明確な差は認められなかった。

国内 EFC14059 試験及び LTS13618 試験において、効果の持続性を評価した。その結果、MTX 併用下あるいは MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブ投与、又はサリルマブを単剤投与された日本人患者において、Week 24 までに認められた RA の徴候及び症状の改善、身体機能の改善は、Week 52 まで同程度の効果が持続するか、あるいは更なる改善傾向が継続することが認められた。

海外で実施された非盲検継続投与試験（LTS11210）では、効果の持続性を評価した。その結果、DMARDs 併用下でサリルマブを投与したときの有効性は、追跡調査期間（EFC11072 試験パート B でランダム化された患者では最長 3 年、EFC10832 試験試験でランダム化された患者では最長 18 ヵ月）をとおして持続した。効果の持続性は、RA のすべての治療目的（徴候及び症状の改善、身体機能の改善、関節の構造的損傷の防止）で確認された。本非盲検継続投与試験における用法・用量は「サリルマブ200 mg q2wを投与する事とし、一定の基準を超える臨床検査値異常が認められた場合には150 mg q2w に減量することができる。」とした。

投与開始から 3 年後の X 線画像解析の結果から、海外 EFC11072 試験パート B で最初にプラセボ又はサリルマブ 150 mg q2w で治療を受け、その後、継続試験の LTS11210 試験でサリルマブ 200 mg q2w に切り替えた患者では、サリルマブ 200 mg q2w で治療を開始し、その後、長期 LTS11210 試験で同用

量を継続した患者と同じレベルの関節の構造的損傷の抑制には至らなかった。これは、投与開始 2 年後の X 線画像の結果でも同様であった。

日本人 RA 患者を対象としたプラセボ対照試験（サリルマブ投与 161 名）では、海外ブリッジング対象 EFC11072 試験パート B（サリルマブ投与 799 名）又は海外 EFC10832 試験（サリルマブ投与 365 名）よりも、サリルマブ 200 mg q2w 群とサリルマブ 150 mg q2w 群の有効性の差は小さいが、海外と同様にすべての患者においてサリルマブ 200 mg q2w を推奨用量と考える 。但し、患者の状態又は臨床反応によりサリルマブ 150 mg q2w を可能とする。海外試験で MTX との併用による長期治療において、本剤 1 回 200 mg を 2 週間隔で投与する方が 1 回 150 mg の投与よりも関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが示唆されていること等も踏まえ、本剤の投与量を調整する際には患者の状態や臨床反応、検査所見又は投与期間等を考慮することが望まれる。

主要試験又はその継続投与試験で増量（150 mg q2w から 200 mg q2w）した患者及び減量（200 mg q2w から 150 mg q2w）した患者を対象とした有効性解析の結果から、200 mg q2w を推奨用量とすることが支持される。先行試験でサリルマブ 200 mg q2w において確認された RA の徴候及び症状の改善、身体機能の改善、X 線学的な関節の構造的損傷の進行抑制に対するサリルマブの治療効果は、臨床検査値異常が認められた場合に 150 mg q2w への減量が可能という用法・用量でサリルマブを投与した継続投与試験でも持続した。また、[Module 2.7.4]で考察したとおり、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の両用量は、RA 治療での使用に適した安全性プロファイルを有する。

以上より、用法・用量として「通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150 mg に減量すること。」を推奨している。200 mg q2w という用法・用量は、RA の寛解をめざす治療では 150 mg q2w よりも確実な効果が期待でき、日本では承認後に検討する関節の構造的損傷の進行を抑制する効果もより高いと考える。

7 参考文献

1. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014 Oct;44(2):123-30.
2. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. Semin Arthritis Rheum. 2014 Feb;43(4):479-88.
3. 山本一彦. 関節リウマチの概念と診断基準・分類. 日本臨床. 2005;63(Suppl 1):5-9.
4. 山中寿. 膠原病‐関節リウマチ. 最新医学. 2013; 68(6): 1217-26.
5. Klarenbeek NB, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. BMJ. 2010 Dec;341:c6942.
6. Bax M, Huizinga TWJ, Toes REM. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol. 2014 May;36(3):313-25.
7. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. Ann Rheum Dis. 2006 Apr;65(4):453-8.
8. 山本一彦. 関節リウマチの疾患関連遺伝子. 日本臨床. 2013; 71(7): 1155-59.
9. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Nat Genet. 2012;44(5):511-6.
10. 高地雄太. 関節リウマチのゲノム解析. 医学のあゆみ. 2009;230(9):585-90.
11. 猪狩勝則, 山中寿. 関節リウマチ. 医学と薬学. 2013;70(4):713-9.
12. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51 Suppl 5:v3-11.
13. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. 2007 Jun;7(6):429-42.
14. Gonzalez-Garay ML, Cranford SM, Michael C. Braun MC, Doris PA. Diversity in the pre-immune immunoglobulin repertoire of SHR lines susceptible and resistant to end organ injury. Genes Immun. 2014 Dec;15(8):528-33.
15. Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2014 Nov;53(11):2110-8.
16. Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG, Ejbjerg B, Foltz V, Brown AK, et al. Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic

progression in rheumatoid arthritis: results from a followup MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. J Rheumatol. 2014 Feb;41(2):398-406.

17. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jan;68(1):1-25.
18. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):492-509.
19. 日本リウマチ学会 編. 関節リウマチ診療ガイドライン2014. 大阪: メディカルレビュー社; 2014. (Upon request)
20. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD008495.
21. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. Ann Rheum Dis. 2007 Oct;66(10):1356-62.
22. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. Nat Rev Rheumatol. 2015 May;11(5):276-89.
23. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al; ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. Ann Rheum Dis. 2015 Feb;74(2):354-60.
24. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2013;42(4):253-9
25. Sato E, Tanaka E, Ochiai M, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, et al. Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012. Mod Rheumatol. 2015 May;25(3):350-7.
26. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. 2013; 381:1541− 50.
27. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. Rheumatology (Oxford). 2015 Dec;54(12):2156-65.

28. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A; SCQM collaborating physicians. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. Rheumatology (Oxford). 2015 Sep;54(9):1664-72.
29. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. 2013; 381:1541–50.
30. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-8.
31. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992 May;35(5):498-502.
32. 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 Mar;31(3):315-24.
33. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis(RA). FDA. Silver Spring, MD. 1999 Feb. 50 p.
34. European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDS for treatment of rheumatoid arthritis. (CPMP/EWP/556/95 rev 1/Final). EMEA. London, UK. 2003 Dec 17:1-8.
35. Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al. Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003 Dec 15;49(6):784-8.
36. Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. J Rheumatol. 2011 Aug;38(8):1720-7.
37. Howe A, Eyck LT, Dufour R, Shah N, Harrison DJ. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. J Manag Care Spec Pharm. 2014 Dec;20(12):1236-44.
38. Choy E, Taylor P, McAuliffe S, Roberts K, Sargeant I. Variation in the use of biologics in the management of rheumatoid arthritis across the UK. Curr Med Res Opin. 2012 Oct;28(10):1733-41.
39. Soderlin MK, Geborek P. Changing pattern in the prescription of biological treatment in rheumatoid arthritis. A 7-year follow-up of 1839 patients in southern Sweden. Ann Rheum Dis. 2008 Jan;67(1):37-42.

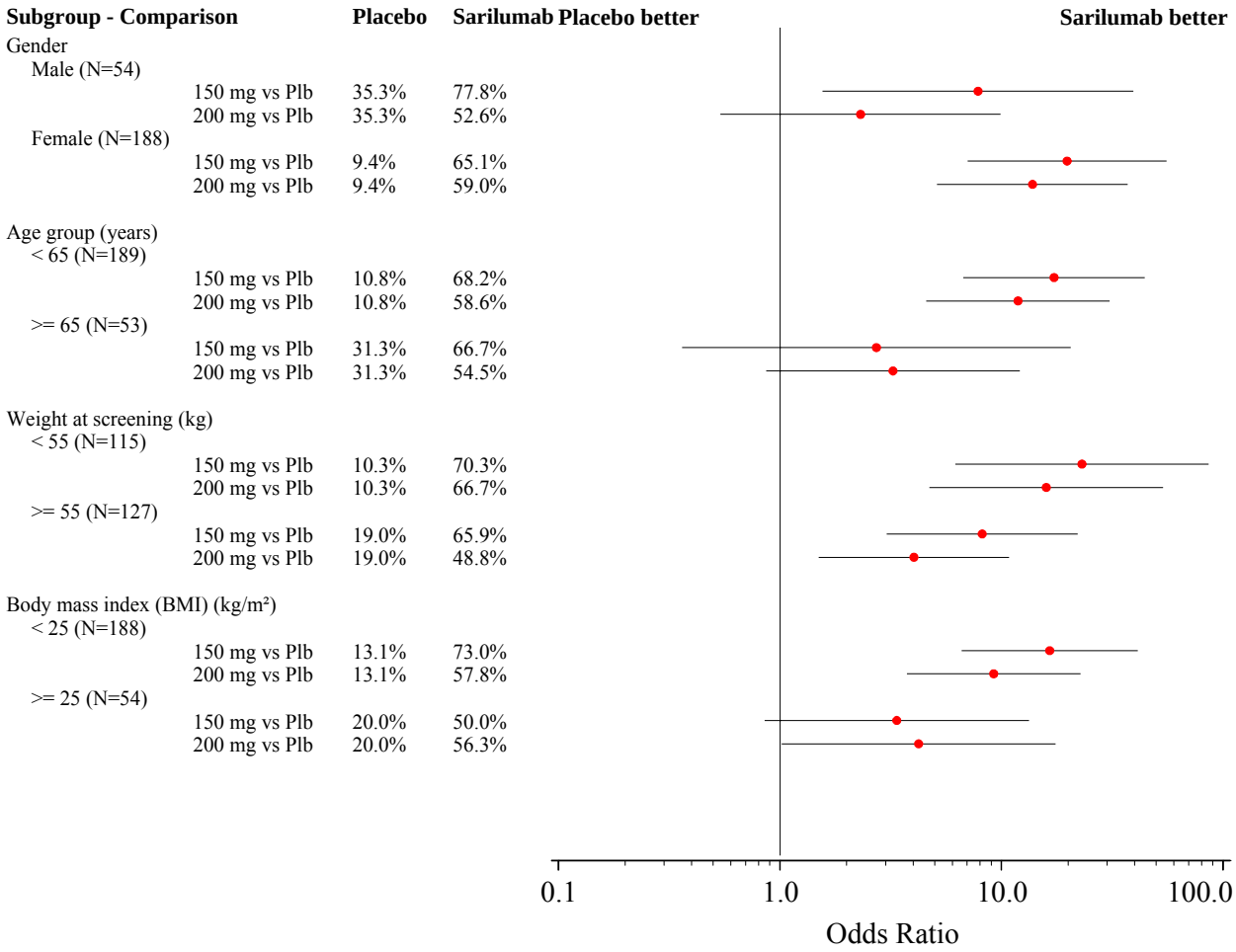
40. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
41. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 health survey, third edition. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011:1-355.
42. Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. Drugs. 2010;70(2):121-45.
43. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):413-6.
44. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. Rheumatology (Oxford). 2012 Oct;51(10):1860-9.
45. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Apr;67(4):475-83.
46. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):987-97.
47. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. J Rheumatol. 2006 Apr;33(4):681-9.
48. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, MacLean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford). 2006 Oct;45(10):1238-46.
49. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: Evolving concepts. Arthritis Rheum. 2001;44(6):1234-6.
50. 鈴木康夫, 山田千穂. MTX の治療法が変わった. 治療. 2012;94(2):255-61.
51. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(6):762-84.

52. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69:964-75.
53. 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会 編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン 2011 年版. 東京: 羊土社; 2011.
54. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン（2015 年 3 月 12 日改訂版）.
55. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ（RA）に対するトシリズマブ使用ガイドライン（2014 年 11 月 9 日改訂版）.
56. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American college of rheumatology / European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):404-13.
57. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):329-36.
58. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009 Dec;48(12):1557-9.
59. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):69-74.
60. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715. [Epub ahead of print]
61. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2013 Sep;23(5):977-85.
62. Koga T, Okada A, Fukuda T, Hidaka T, et al; Japanese RA Patients with RRP Study Group.. Prognostic Factors Toward Clinically Relevant Radiographic Progression in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: A Japanese Multicenter, Prospective Longitudinal Cohort Study for Achieving a Treat-to-Target Strategy. Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(17):e3476.

63. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. Mod Rheumatol. 2016;26(3):323-30.

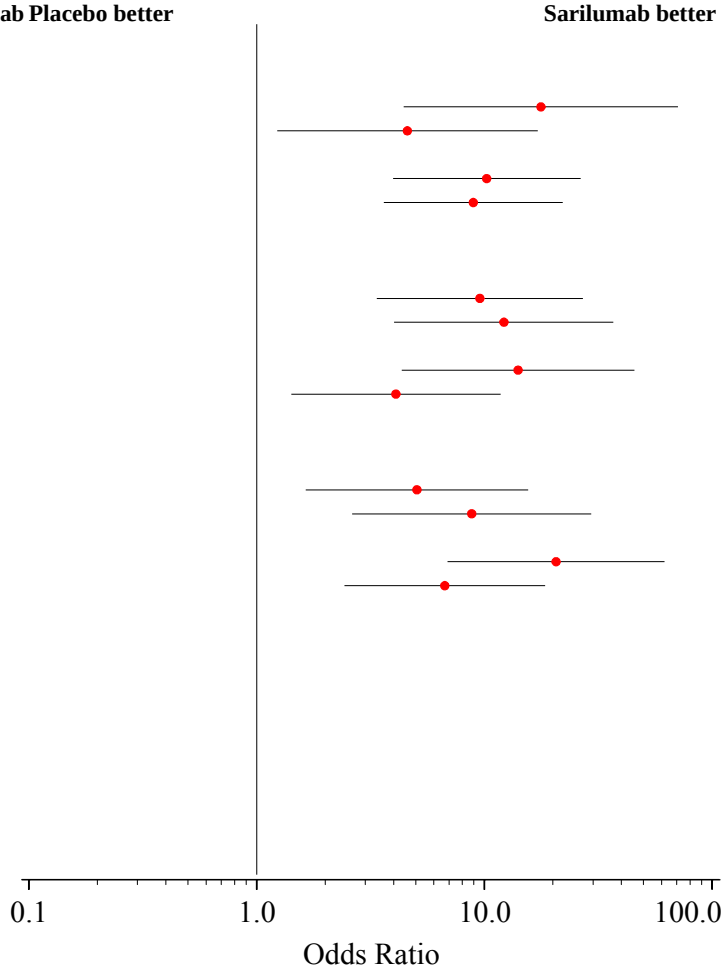
8 付録

図 35 - 人口統計学に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率のフォレストプロット - mITT 集団（EFC14059 試験）



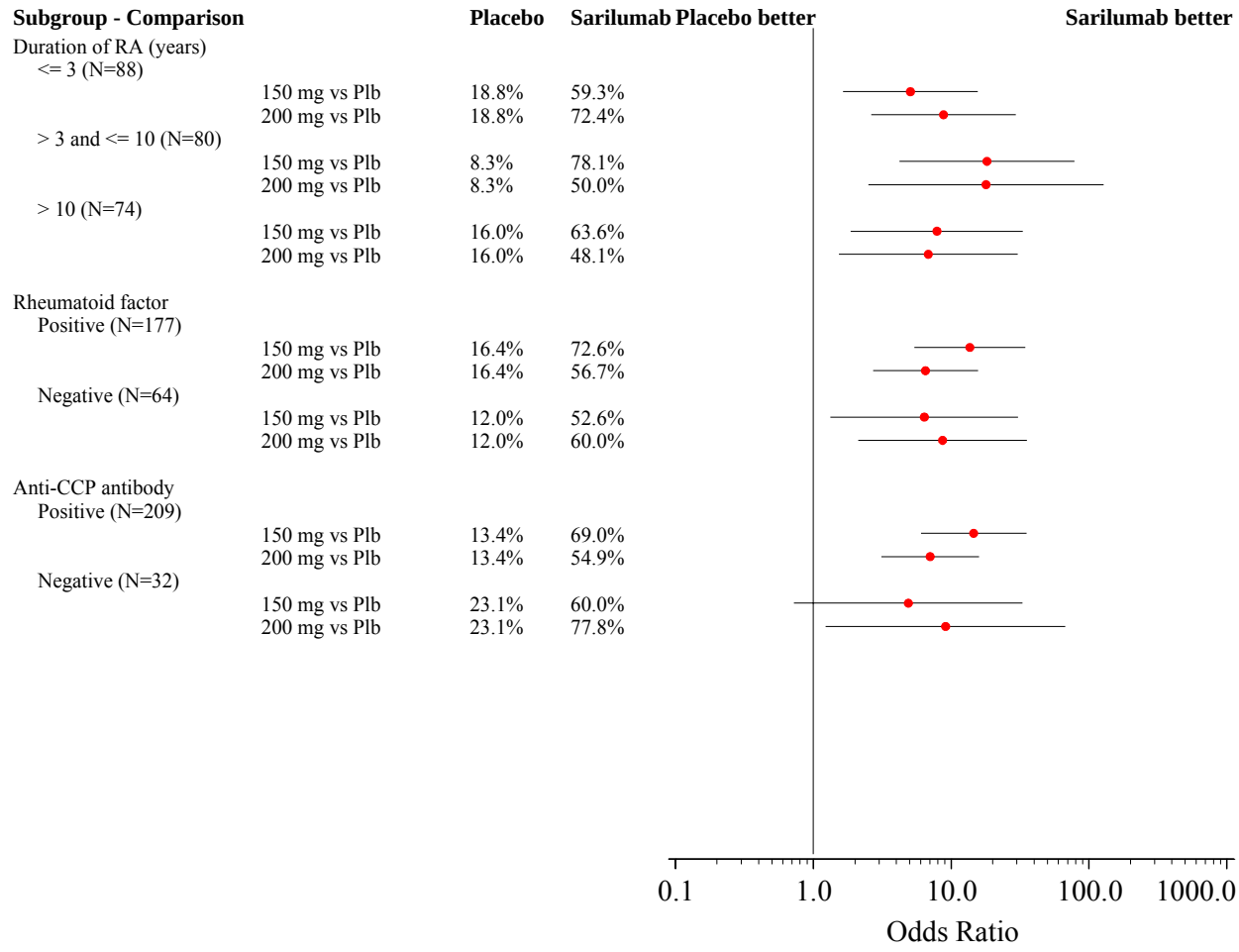
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_forest_acr20_w24_subgrp1_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_forest_acr20_w24_subgrp1_m_g_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:06)

Subgroup - Comparison	Placebo	Sarilumab
Prior biologic DMARDs use		
Yes (N=81)		
150 mg vs Plb	15.4%	75.9%
200 mg vs Plb	15.4%	46.2%
No (N=161)		
150 mg vs Plb	14.5%	63.5%
200 mg vs Plb	14.5%	63.0%
Duration of RA (years)		
<= median (N=121)		
150 mg vs Plb	13.3%	64.1%
200 mg vs Plb	13.3%	70.3%
> median (N=121)		
150 mg vs Plb	16.7%	71.4%
200 mg vs Plb	16.7%	46.5%
Duration of RA (years)		
<= 3 (N=88)		
150 mg vs Plb	18.8%	59.3%
200 mg vs Plb	18.8%	72.4%
> 3 (N=154)		
150 mg vs Plb	12.2%	72.2%
200 mg vs Plb	12.2%	49.0%



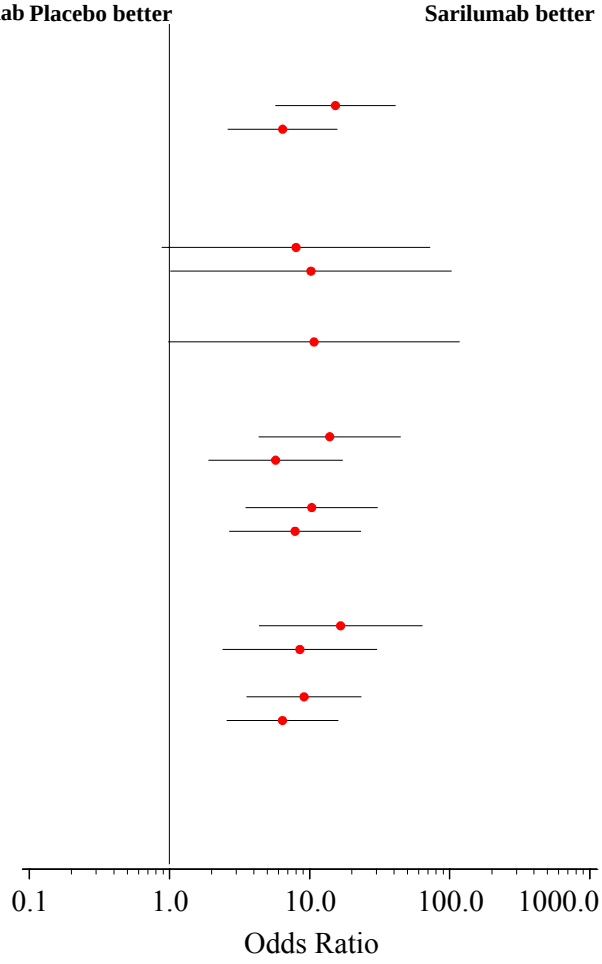
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_forest_acr20_w24_subgrp1_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_forest_acr20_w24_subgrp1_m_g_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:06)

図 36 - 疾患特性及び背景治療に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率のフォレストプロット - mITT 集団（EFC14059 試験）



PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_forest_acr20_w24_subgrp2_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_forest_acr20_w24_subgrp2_m_g_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:06)

Subgroup - Comparison		Placebo	Sarilumab
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody			
Positive, Positive (N=169)			
	150 mg vs Plb	15.7%	72.9%
	200 mg vs Plb	15.7%	55.9%
Positive, Negative (N=8)			
	150 mg vs Plb	25.0%	66.7%
	200 mg vs Plb	25.0%	100.0%
Negative, Positive (N=40)			
	150 mg vs Plb	6.3%	50.0%
	200 mg vs Plb	6.3%	50.0%
Negative, Negative (N=24)			
	150 mg vs Plb	22.2%	57.1%
	200 mg vs Plb	22.2%	75.0%
Baseline CRP (mg/L)			
<= 15 (N=113)			
	150 mg vs Plb	14.3%	72.2%
	200 mg vs Plb	14.3%	54.3%
> 15 (N=129)			
	150 mg vs Plb	15.4%	64.4%
	200 mg vs Plb	15.4%	60.0%
Baseline DAS28-CRP			
<= 5.1 (N=86)			
	150 mg vs Plb	12.9%	76.9%
	200 mg vs Plb	12.9%	58.6%
> 5.1 (N=156)			
	150 mg vs Plb	16.0%	63.6%
	200 mg vs Plb	16.0%	56.9%



PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_forest_acr20_w24_subgrp2_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_forest_acr20_w24_subgrp2_m_g_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:06)

表 109 - ベースラインの体重に基づく部分集団での ACR20 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX	**150 mg q2w + MTX**	**200 mg q2w + MTX**
ACR20 at week 24 n (%)	**(N=81)**	**(N=81)**	**(N=80)**
Weight (kg) category 1			
< 60			
Number	57	56	55
Responders	7 (12.3%)	38 (67.9%)	33 (60.0%)
Non-responders	50 (87.7%)	18 (32.1%)	22 (40.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	14.751 (5.605 , 38.823)	11.206 (4.235 , 29.653)
≥ 60 and < 100			
Number	23	25	25
Responders	4 (17.4%)	17 (68.0%)	13 (52.0%)
Non-responders	19 (82.6%)	8 (32.0%)	12 (48.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	10.000 (2.534 , 39.459)	5.333 (1.372 , 20.739)
≥ 100			
Number	1	0	0
Responders	1 (100%)	0	0
Non-responders	0	0	0
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	NC	NC
Weight (kg) category 2			
≤ 43.3			
Number	8	10	4
Responders	0	7 (70.0%)	3 (75.0%)
Non-responders	8 (100%)	3 (30.0%)	1 (25.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	NC	NC
> 43.3 and < 70.6			
Number	66	60	69
Responders	10 (15.2%)	41 (68.3%)	38 (55.1%)
Non-responders	56 (84.8%)	19 (31.7%)	31 (44.9%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	11.992 (5.045 , 28.506)	6.917 (3.028 , 15.800)

ACR20 at week 24 n (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
≥ 70.6			
Number	7	11	7
Responders	2 (28.6%)	7 (63.6%)	5 (71.4%)
Non-responders	5 (71.4%)	4 (36.4%)	2 (28.6%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	4.000 (0.547 , 29.272)	5.571 (0.563 , 55.141)

OR: Odds ratio. NC: Not calculated
ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 24.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a] Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_resp_weight_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_weight_m_t_acr20_w24_kake_x.rtf (29JUN2016 - 3:43)

表 110 - ベースラインの体重に基づく部分集団での ACR50 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX	**150 mg q2w + MTX**	**200 mg q2w + MTX**
ACR50 at week 24 n (%)	**(N=81)**	**(N=81)**	**(N=80)**
Weight (kg) category 1			
< 60			
Number	57	56	55
Responders	5 (8.8%)	25 (44.6%)	20 (36.4%)
Non-responders	52 (91.2%)	31 (55.4%)	35 (63.6%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	8.436 (2.915 , 24.411)	5.869 (2.052 , 16.787)
≥ 60 and < 100			
Number	23	25	25
Responders	3 (13.0%)	10 (40.0%)	11 (44.0%)
Non-responders	20 (87.0%)	15 (60.0%)	14 (56.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	4.452 (1.038 , 19.099)	5.082 (1.187 , 21.758)
≥ 100			
Number	1	0	0
Responders	0	0	0
Non-responders	1 (100%)	0	0
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	NC	NC
Weight (kg) category 2			
≤ 43.3			
Number	8	10	4
Responders	0	4 (40.0%)	0
Non-responders	8 (100%)	6 (60.0%)	4 (100%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	NC	NC
> 43.3 and < 70.6			
Number	66	60	69
Responders	7 (10.6%)	27 (45.0%)	27 (39.1%)
Non-responders	59 (89.4%)	33 (55.0%)	42 (60.9%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	6.809 (2.692 , 17.228)	5.495 (2.187 , 13.804)

ACR50 at week 24 n (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
≥ 70.6			
Number	7	11	7
Responders	1 (14.3%)	4 (36.4%)	4 (57.1%)
Non-responders	6 (85.7%)	7 (63.6%)	3 (42.9%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	2.500 (0.324 , 19.302)	4.667 (0.506 , 43.065)

OR: Odds ratio. NC: Not calculated
ACR50 response = at least 50% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 24.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a] Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_resp_weight_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_weight_m_t_acr50_w24_kake_x.rtf (29JUN2016 - 3:43)

表 111 - ベースラインの体重に基づく部分集団での ACR70 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
ACR70 at week 24 n (%)	**Placebo + MTX (N=81)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Weight (kg) category 1			
< 60			
Number	57	56	55
Responders	1 (1.8%)	12 (21.4%)	10 (18.2%)
Non-responders	56 (98.2%)	44 (78.6%)	45 (81.8%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	15.029 (1.890 , 119.476)	14.502 (1.725 , 121.892)
≥ 60 and < 100			
Number	23	25	25
Responders	2 (8.7%)	3 (12.0%)	2 (8.0%)
Non-responders	21 (91.3%)	22 (88.0%)	23 (92.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	1.417 (0.217 , 9.236)	1.028 (0.130 , 8.126)
≥ 100			
Number	1	0	0
Responders	0	0	0
Non-responders	1 (100%)	0	0
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	NC	NC
Weight (kg) category 2			
≤ 43.3			
Number	8	10	4
Responders	0	2 (20.0%)	0
Non-responders	8 (100%)	8 (80.0%)	4 (100%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	NC	NC
> 43.3 and < 70.6			
Number	66	60	69
Responders	2 (3.0%)	12 (20.0%)	11 (15.9%)
Non-responders	64 (97.0%)	48 (80.0%)	58 (84.1%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	7.746 (1.680 , 35.718)	6.274 (1.311 , 30.034)

		Sarilumab	
	Placebo + MTX	**150 mg q2w + MTX**	**200 mg q2w + MTX**
ACR70 at week 24 n (%)	**(N=81)**	**(N=81)**	**(N=80)**
≥ 70.6			
Number	7	11	7
Responders	1 (14.3%)	1 (9.1%)	1 (14.3%)
Non-responders	6 (85.7%)	10 (90.9%)	6 (85.7%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.625 (0.045 , 8.667)	0.926 (0.071 , 12.144)

OR: Odds ratio. NC: Not calculated
ACR70 response = at least 70% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered non-responders if they started rescue medication or discontinued study medication prior to week 24.
Note: Percentages are calculated using the number of mITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a] Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_resp_weight_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_weight_m_t_acr70_w24_kake_x.rtf (29JUN2016 - 3:43)

表 112 - HAQ-DI についての Week 16 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.4653
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.2817
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.4902
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.3881
Age group (< 65, ≥ 65 year)[e]	0.5365
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg) [d]	0.3829
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m2)	0.6160
Prior biological use (Yes, No)[c]	0.6835
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.0417
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.0028
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.0130
Baseline erosion (Yes vs. No) [d]	0.0314
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.2507
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, > 5.1)	0.7272
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.5795
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.6707
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)[e]	0.9416
Smoking history (Yes, No)	0.1621

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

[a]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-subgroup.

[b]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-region.

[c]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-prior biological use, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by- prior biological use.

[d]: Heterogeneous compound symmetry (CSH) covariance structure is used instead of unstructured covariance structure (UN) as MMRM assuming UN does not converge.

[e]: Compound symmetry (CS) covariance structure is used instead of UN or CSH as MMRM assuming UN or CSH does not converge.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_haqdi_int_mmrm_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_haqdi_int_mmrm_cse3_i_t_x.rtf (29JUN2015 - 9:04)

Module 5.3.5.3-1: SCE、 Table [1.4.15.2.3]

表 113 - mTSSについてのWeek 52でのベースラインからの変化量（部分集団と投与との交互作用の検定、ノンパラメトリック分析） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.9372
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.9006
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.6462
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.7108
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.9767
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)	0.4994
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0875
Prior biological use (Yes, No)[c]	0.1697
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.2541
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.3396
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.4055
Baseline erosion (Yes vs. No)	0.4515
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.1963
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, >5.1)	0.7570
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.4353
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.1089
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.3237
Smoking history (Yes, No)	0.0412

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

[a]: Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.

[b]: Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region.

[c]: Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-prior biological use.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_chg_ancova_int_np_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_mtss_int_mb_np_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 13:51)

Module 5.3.5.3-1: SCE 、 Table [1.4.15.4.5]

表 114 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項 の検定、パラメトリック分析） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.7105
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.6784
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.7430
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.4563
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.5855
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)	0.4696
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.1301
Prior biological use (Yes, No)[c]	0.2221
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.7601
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.9950
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.9647
Baseline erosion (Yes vs. No)	0.8112
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.0156
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, >5.1)	0.8715
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.3258
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.9017
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.3697
Smoking history (Yes, No)	0.1756

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

[a]: Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.

[b]: Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region.

[c]: Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-prior biological use.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_chg_ancova_int_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_mtss_int_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 13:51)

Module 5.3.5.3-1: SCE、 Table [1.4.15.4.5]

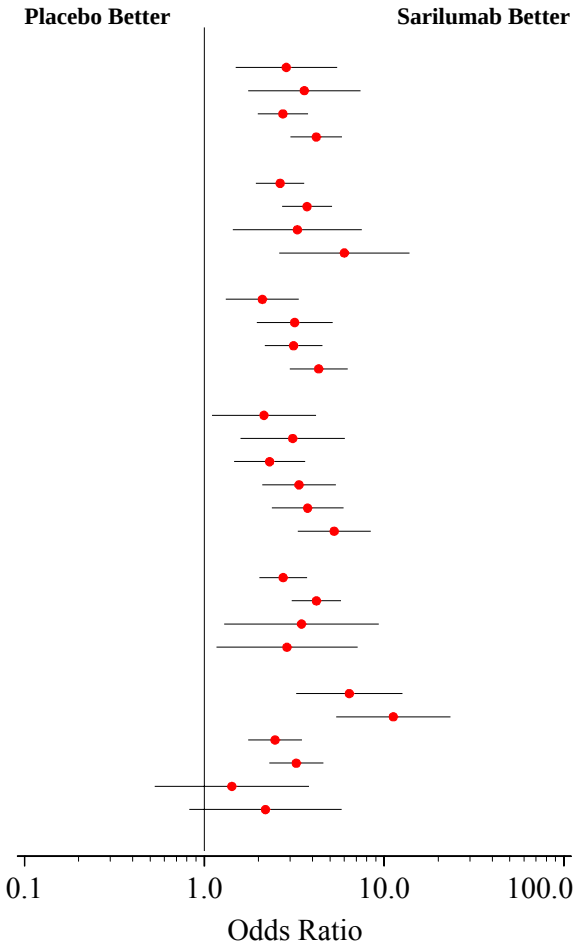
表 115 - 人口統計学に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	**p-value for interaction[a]**
Gender(Male vs. Female)	0.7953
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.4824
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.3675
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.4853
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.4653
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)	0.0114
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0526
Smoking history (Yes, No)	0.8962

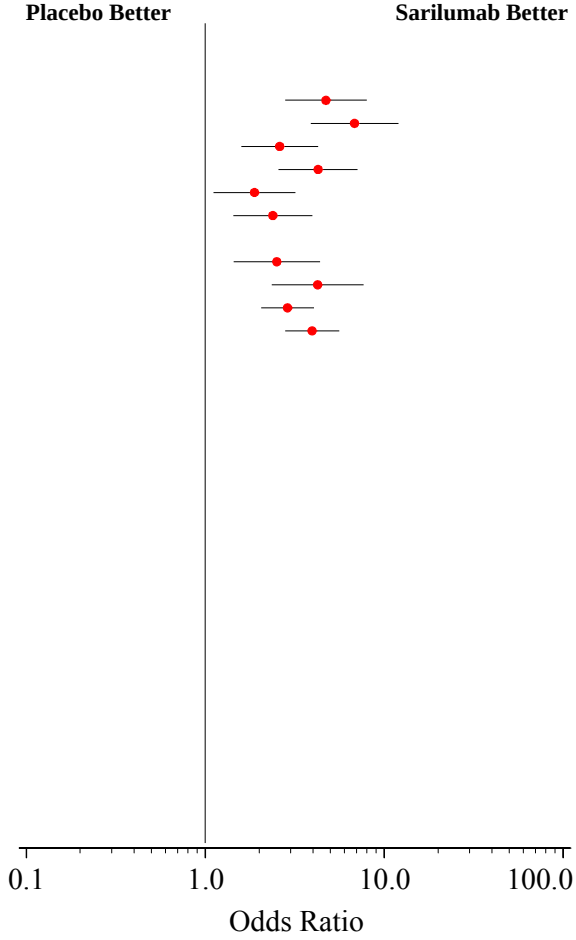
Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Finland, Germany, Greece, Hungary, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, USA
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico
Region 3: Belarus, Estonia, India, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, South Africa, South Korea, Ukraine, Taiwan, Thailand
[a] Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.
[b] Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region.
[c] Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-prior biological use.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_int_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_int_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:21)

図 37 - 人口統計学に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率のフォレストプロット - mITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	Comparison	Placebo	Sarilumab
Gender			
Male (N=220)	150mg vs Plb	33.77%	59.26%
	200mg vs Plb	33.77%	62.90%
Female (N=977)	150mg vs Plb	33.33%	57.68%
	200mg vs Plb	33.33%	67.06%
Race			
Caucasian/White (N=1031)	150mg vs Plb	34.99%	58.55%
	200mg vs Plb	34.99%	66.47%
All other races (N=166)	150mg vs Plb	23.64%	54.55%
	200mg vs Plb	23.64%	66.07%
Ethnicity			
Hispanic (N=444)	150mg vs Plb	43.88%	62.34%
	200mg vs Plb	43.88%	71.52%
Non-Hispanic (N=753)	150mg vs Plb	27.80%	55.28%
	200mg vs Plb	27.80%	63.31%
Region			
Region 1 (N=224)	150mg vs Plb	32.43%	50.67%
	200mg vs Plb	32.43%	60.00%
Region 2 (N=465)	150mg vs Plb	41.29%	61.94%
	200mg vs Plb	41.29%	70.32%
Region 3 (N=508)	150mg vs Plb	26.63%	57.65%
	200mg vs Plb	26.63%	65.68%
Age group (year)			
<65 (N=1064)	150mg vs Plb	33.89%	58.22%
	200mg vs Plb	33.89%	68.39%
>=65 (N=133)	150mg vs Plb	29.27%	56.10%
	200mg vs Plb	29.27%	52.94%
Baseline weight (kg)			
<60 (N=253)	150mg vs Plb	26.74%	70.24%
	200mg vs Plb	26.74%	80.72%
>=60 and <100 (N=833)	150mg vs Plb	35.23%	56.57%
	200mg vs Plb	35.23%	64.03%
>=100 (N=108)	150mg vs Plb	35.48%	45.00%
	200mg vs Plb	35.48%	54.05%



Subgroup	Comparison	Placebo	Sarilumab
BMI(kg/m2)			
<25 (N=399)	150mg vs Plb	29.84%	66.44%
	200mg vs Plb	29.84%	73.64%
>=25 and <30 (N=405)	150mg vs Plb	34.00%	56.25%
	200mg vs Plb	34.00%	68.50%
>=30 (N=387)	150mg vs Plb	36.59%	51.64%
	200mg vs Plb	36.59%	58.45%
Smoking history			
Yes (N=321)	150mg vs Plb	30.91%	54.13%
	200mg vs Plb	30.91%	65.69%
No (N=875)	150mg vs Plb	34.38%	59.45%
	200mg vs Plb	34.38%	66.89%



PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_forest_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_forest_mb_1_i_g_x.rtf (03JUL2015 - 9:15)

表 116 - ベースラインの体重及び BMI に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

		Sarilumab	
ACR20 at Week 24 n(%)	**Placebo + MTX (N=398)**	**150mg q2w + MTX (N=400)**	**200mg q2w + MTX (N=399)**
Baseline weight (kg)			
<60			
Number	86	84	83
Responders	23 (26.7%)	59 (70.2%)	67 (80.7%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	6.410 (3.250, 12.643)	11.262 (5.419, 23.405)
≥ 60 and <100			
Number	281	274	278
Responders	99 (35.2%)	155 (56.6%)	178 (64.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	2.475 (1.751, 3.498)	3.248 (2.296, 4.596)
≥ 100			
Number	31	40	37
Responders	11 (35.5%)	18 (45.0%)	20 (54.1%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	1.424 (0.530, 3.827)	2.190 (0.826, 5.805)
BMI (kg/m^2)			
<25			
Number	124	146	129
Responders	37 (29.8%)	97 (66.4%)	95 (73.6%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	4.730 (2.797, 7.997)	6.829 (3.889, 11.992)
≥ 25 and <30			
Number	150	128	127
Responders	51 (34.0%)	72 (56.3%)	87 (68.5%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	2.607 (1.590, 4.275)	4.274 (2.567, 7.118)

ACR20 at Week 24 n(%)	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=399)
≥ 30			
Number	123	122	142
Responders	45 (36.6%)	63 (51.6%)	83 (58.5%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	1.886 (1.115, 3.191)	2.387 (1.437, 3.967)

OR: Odds ratio.
ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered as non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a] Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:27)

表 117 - ベースラインの体重に基づく部分集団についてWeek 24でのACR50改善率 - ITT集団（EFC11072試験パートB、コホート2）

ACR50 at Week 24 n(%)	Placebo (N=398)	Sarilumab 150mg q2w (N=400)	Sarilumab 200mg q2w (N=399)
Baseline weight (kg)			
<60			
Number	86	84	83
Responders	17 (19.8%)	41 (48.8%)	49 (59.0%)
Non-responders	69 (80.2%)	43 (51.2%)	34 (41.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.758 (1.876, 7.525) [1]	5.437 (2.774, 10.658) [2]
	-		1.572 (0.848, 2.914) [3]
≥60 and <100			
Number	281	274	278
Responders	45 (16.0%)	99 (36.1%)	119 (42.8%)
Non-responders	236 (84.0%)	175 (63.9%)	159 (57.2%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.019 (2.018, 4.517) [1]	3.963 (2.658, 5.907) [2]
	-		1.301 (0.921, 1.839) [3]
≥100			
Number	31	40	37
Responders	4 (12.9%)	8 (20.0%)	14 (37.8%)
Non-responders	27 (87.1%)	32 (80.0%)	23 (62.2%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	1.635 (0.474, 5.634) [1]	3.176 (0.931, 10.834) [2]
	-		2.367 (0.775, 7.228) [3]

OR: Odds ratio.
ACR50 response = at least 50% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered as non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a]: Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region.
[1]: Comparing 150 mg q2w versus placebo; [2]: Comparing 200 mg q2w versus placebo; [3]: Comparing 200 mg q2w versus 150 mg q2w
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_acr50_wt2_mb_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_acr50_wt2_mb_i_t_i.rtf (24AUG2016 - 15:27)

表 118 - ベースラインの体重に基づく部分集団についてWeek 24でのACR70改善率 - ITT集団（EFC11072試験パートB、コホート2）

ACR70 at Week 24 n(%)	Placebo (N=398)	Sarilumab 150mg q2w (N=400)	Sarilumab 200mg q2w (N=399)
Baseline weight (kg)			
<60			
Number	86	84	83
Responders	7 (8.1%)	25 (29.8%)	31 (37.3%)
Non-responders	79 (91.9%)	59 (70.2%)	52 (62.7%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	4.413 (1.783, 10.924) [1]	6.829 (2.757, 16.913) [2]
	-		1.479 (0.758, 2.887) [3]
≥60 and <100			
Number	281	274	278
Responders	18 (6.4%)	49 (17.9%)	62 (22.3%)
Non-responders	263 (93.6%)	225 (82.1%)	216 (77.7%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.253 (1.837, 5.759) [1]	4.297 (2.456, 7.519) [2]
	-		1.318 (0.862, 2.014) [3]
≥100			
Number	31	40	37
Responders	4 (12.9%)	5 (12.5%)	6 (16.2%)
Non-responders	27 (87.1%)	35 (87.5%)	31 (83.8%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.930 (0.240, 3.609) [1]	1.225 (0.301, 4.989) [2]
	-		1.032 (0.271, 3.935) [3]

OR: Odds ratio.
ACR70 response = at least 70% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered as non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a]: Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region.
[1]: Comparing 150 mg q2w versus placebo; [2]: Comparing 200 mg q2w versus placebo; [3]: Comparing 200 mg q2w versus 150 mg q2w
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_acr70_wt2_mb_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_acr70_wt2_mb_i_t_i.rtf (24AUG2016 - 15:31)

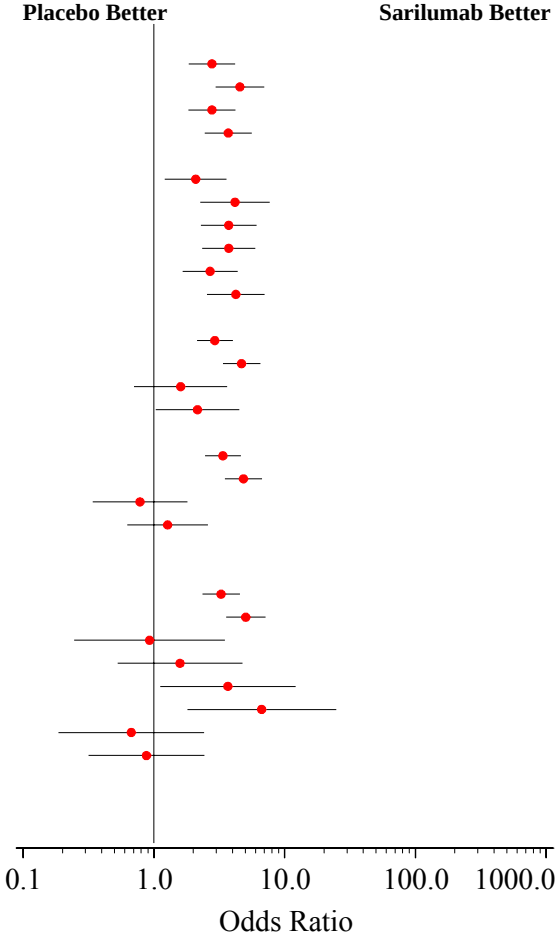
表 119 - 疾患特性に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項 の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.4734
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.1008
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.0010
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.0172
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.8954
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, >5.1)	0.5148
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.4181

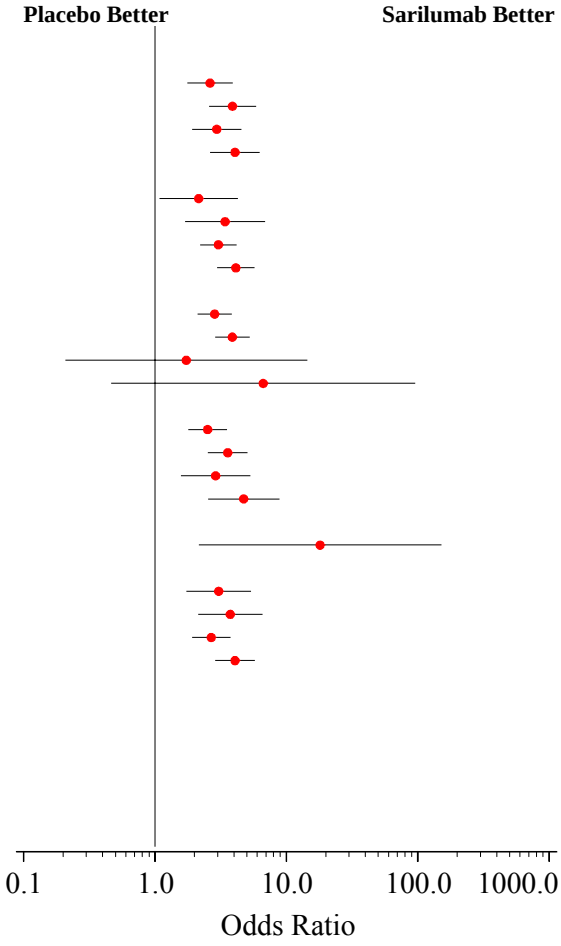
[a]: Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_int_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_int_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:21)

図 38 - 疾患特性及び背景治療に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率についてのフォレストプロット - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	Comparison	Placebo	Sarilumab
Duration of RA			
<=Median (N=600)	150mg vs Plb	34.15%	58.71%
	200mg vs Plb	34.15%	68.56%
>Median (N=597)	150mg vs Plb	32.64%	57.29%
	200mg vs Plb	32.64%	64.39%
Duration of RA (year)			
<=3 (N=308)	150mg vs Plb	37.86%	56.07%
	200mg vs Plb	37.86%	71.43%
>3 and <=10 (N=465)	150mg vs Plb	31.61%	61.81%
	200mg vs Plb	31.61%	62.65%
>10 (N=424)	150mg vs Plb	32.14%	55.70%
	200mg vs Plb	32.14%	67.41%
Rheumatoid factor			
Positive (N=1009)	150mg vs Plb	33.04%	59.42%
	200mg vs Plb	33.04%	69.82%
Negative (N=182)	150mg vs Plb	35.48%	49.02%
	200mg vs Plb	35.48%	50.72%
Anti CCP antibody			
Positive (N=1036)	150mg vs Plb	30.88%	59.89%
	200mg vs Plb	30.88%	68.55%
Negative (N=157)	150mg vs Plb	48.28%	43.59%
	200mg vs Plb	48.28%	55.00%
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody			
Positive positive (N=934)	150mg vs Plb	31.29%	60.00%
	200mg vs Plb	31.29%	69.90%
Positive negative (N=74)	150mg vs Plb	53.85%	50.00%
	200mg vs Plb	53.85%	67.86%
Negative positive (N=99)	150mg vs Plb	26.67%	56.25%
	200mg vs Plb	26.67%	56.76%
Negative negative (N=83)	150mg vs Plb	43.75%	36.84%
	200mg vs Plb	43.75%	43.75%



Subgroup	Comparison	Placebo	Sarilumab
Baseline CRP(mg/L)			
<=15 (N=626)	150mg vs Plb	32.29%	55.02%
	200mg vs Plb	32.29%	64.43%
>15 (N=571)	150mg vs Plb	34.86%	61.26%
	200mg vs Plb	34.86%	68.29%
Baseline DAS28-CRP			
<=5.1 (N=216)	150mg vs Plb	35.06%	50.72%
	200mg vs Plb	35.06%	64.29%
>5.1 (N=980)	150mg vs Plb	33.02%	59.70%
	200mg vs Plb	33.02%	66.87%
Baseline erosion			
Yes (N=1131)	150mg vs Plb	33.42%	58.71%
	200mg vs Plb	33.42%	65.89%
No (N=27)	150mg vs Plb	45.45%	62.50%
	200mg vs Plb	45.45%	87.50%
Number of prior DMARDs			
None (N=852)	150mg vs Plb	35.56%	58.33%
	200mg vs Plb	35.56%	66.43%
1 (N=292)	150mg vs Plb	32.63%	58.16%
	200mg vs Plb	32.63%	67.68%
>=2 (N=53)	150mg vs Plb	5.26%	50.00%
	200mg vs Plb	5.26%	60.00%
Prior biological use			
Yes (N=327)	150mg vs Plb	33.03%	59.26%
	200mg vs Plb	33.03%	64.55%
No (N=870)	150mg vs Plb	33.56%	57.53%
	200mg vs Plb	33.56%	67.13%



PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_forest_mb_2_i_g_x.rtf (03JUL2015 - 9:16)

表 120 - RF 及び抗 CCP 抗体に基づく部分集団での Week 24 での ACR20 改善率 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

		Sarilumab	
ACR20 at Week 24 n(%)	**Placebo + MTX (N=398)**	**150mg q2w + MTX (N=400)**	**200mg q2w + MTX (N=399)**
Rheumatoid factor			
Positive			
Number	336	345	328
Responders	111 (33.0%)	205 (59.4%)	229 (69.8%)
Non-responders	225 (67.0%)	140 (40.6%)	99 (30.2%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	2.925 (2.135, 4.007)	4.681 (3.367, 6.509)
Negative			
Number	62	51	69
Responders	22 (35.5%)	25 (49.0%)	35 (50.7%)
Non-responders	40 (64.5%)	26 (51.0%)	34 (49.3%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	1.603 (0.707, 3.635)	2.156 (1.031, 4.511)
Anti CCP antibody			
Positive			
Number	340	359	337
Responders	105 (30.9%)	215 (59.9%)	231 (68.5%)
Non-responders	235 (69.1%)	144 (40.1%)	106 (31.5%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.374 (2.463, 4.622)	4.847 (3.498, 6.718)
Negative			
Number	58	39	60
Responders	28 (48.3%)	17 (43.6%)	33 (55.0%)
Non-responders	30 (51.7%)	22 (56.4%)	27 (45.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.783 (0.340, 1.804)	1.274 (0.625, 2.598)
Rheumatoid factor and Anti CCP antibody			
Positive, Positive			
Number	310	325	299
Responders	97 (31.3%)	195 (60.0%)	209 (69.9%)
Non-responders	213 (68.7%)	130 (40.0%)	90 (30.1%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.266 (2.348, 4.542)	5.043 (3.567, 7.131)
Positive, Negative			
Number	26	20	28
Responders	14 (53.8%)	10 (50.0%)	19 (67.9%)
Non-responders	12 (46.2%)	10 (50.0%)	9 (32.1%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.926 (0.246, 3.495)	1.584 (0.527, 4.763)
Negative, Positive			

ACR20 at Week 24 n(%)	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=399)
Number	30	32	37
Responders	8 (26.7%)	18 (56.3%)	21 (56.8%)
Non-responders	22 (73.3%)	14 (43.8%)	16 (43.2%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	3.685 (1.117, 12.161)	6.677 (1.800, 24.769)
Negative, Negative			
Number	32	19	32
Responders	14 (43.8%)	7 (36.8%)	14 (43.8%)
Non-responders	18 (56.3%)	12 (63.2%)	18 (56.3%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	0.672 (0.186, 2.424)	0.877 (0.316, 2.437)

OR: Odds ratio.
ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP and three VAS assessments.
Patients are considered as non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a]: Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_subgrp_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:27)

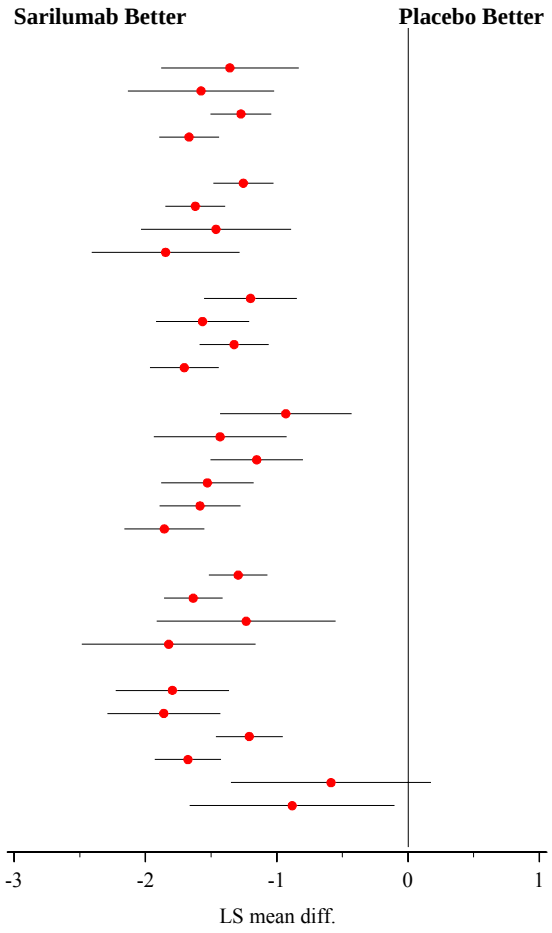
表 121 - DAS28 CRP について Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.8555
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.7589
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.8313
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.2035
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.7850
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)[c]	0.0149
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0217
Smoking history (Yes, No)	0.3412

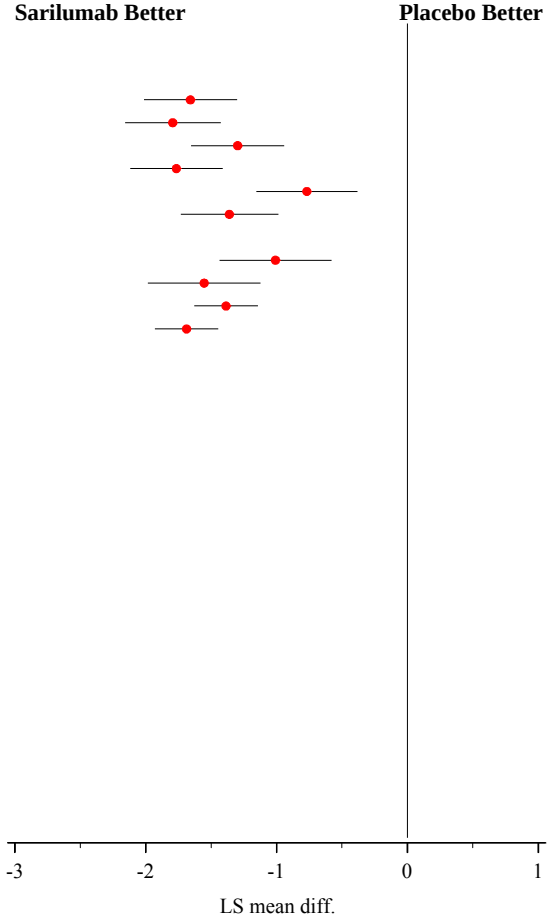
Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru
Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine
[a]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-subgroup.
[b]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-region.
[c]: Compound symmetry (CS) covariance structure is used instead of UN or CSH as MMRM assuming UN or CSH does not converge.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_int_w24_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_int_mb_w24_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 14:36)

図 39 - 疾患特性及び背景治療に基づく部分集団について Week 24 の ACR20 改善率についてのフォレストプロット - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	Comparison	Placebo*	Sarilumab*
Gender			
Male (N=157)	150mg vs Plb	-1.16	-2.52
	200mg vs Plb	-1.16	-2.74
Female (N=714)	150mg vs Plb	-1.16	-2.43
	200mg vs Plb	-1.16	-2.82
Race			
Caucasian/White (N=756)	150mg vs Plb	-1.18	-2.44
	200mg vs Plb	-1.18	-2.80
All other races (N=115)	150mg vs Plb	-1.00	-2.46
	200mg vs Plb	-1.00	-2.84
Ethnicity			
Hispanic (N=354)	150mg vs Plb	-1.53	-2.73
	200mg vs Plb	-1.53	-3.10
Non-Hispanic (N=517)	150mg vs Plb	-1.11	-2.44
	200mg vs Plb	-1.11	-2.82
Region			
Region 1 (N=148)	150mg vs Plb	-1.24	-2.17
	200mg vs Plb	-1.24	-2.67
Region 2 (N=364)	150mg vs Plb	-1.46	-2.61
	200mg vs Plb	-1.46	-2.98
Region 3 (N=359)	150mg vs Plb	-0.86	-2.44
	200mg vs Plb	-0.86	-2.71
Age group (year)			
<65 (N=784)	150mg vs Plb	-1.17	-2.46
	200mg vs Plb	-1.17	-2.81
>=65 (N=87)	150mg vs Plb	-1.09	-2.32
	200mg vs Plb	-1.09	-2.91
Baseline weight (kg)			
<60 (N=201)	150mg vs Plb	-1.28	-3.07
	200mg vs Plb	-1.28	-3.14
>=60 and <100 (N=597)	150mg vs Plb	-1.15	-2.36
	200mg vs Plb	-1.15	-2.83
>=100 (N=73)	150mg vs Plb	-1.34	-1.93
	200mg vs Plb	-1.34	-2.22



Subgroup	Comparison	Placebo*	Sarilumab*
BMI(kg/m2)			
<25 (N=293)	150mg vs Plb	-1.18	-2.84
	200mg vs Plb	-1.18	-2.97
>=25 and <30 (N=301)	150mg vs Plb	-1.08	-2.38
	200mg vs Plb	-1.08	-2.85
>=30 (N=276)	150mg vs Plb	-1.33	-2.10
	200mg vs Plb	-1.33	-2.69
Smoking history			
Yes (N=223)	150mg vs Plb	-1.24	-2.25
	200mg vs Plb	-1.24	-2.79
No (N=648)	150mg vs Plb	-1.16	-2.55
	200mg vs Plb	-1.16	-2.85



*: LS Mean
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_forest_mb_1_i_g_x.rtf (03JUL2015 - 9:22)

表 122 - ベースラインの体重及び BMI に基づく部分集団別の DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=399)
Baseline weight (kg)			
< 60			
Number	55	73	73
Baseline mean (SD)	5.85 (0.83)	5.94 (0.97)	5.76 (1.03)
Week 24 mean (SD)	4.21 (1.43)	2.74 (1.22)	2.60 (1.11)
Change mean (SD)	-1.65 (1.39)	-3.19 (1.54)	-3.16 (1.24)
LS mean (SE)	-1.28(0.166)	-3.07(0.157)	-3.14(0.161)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.795(-2.226,-1.364)	-1.860(-2.292,-1.429)
≥ 60 and < 100			
Number	177	205	215
Baseline mean (SD)	5.86 (0.91)	5.95 (0.92)	6.04 (0.77)
Week 24 mean (SD)	4.25 (1.52)	3.37 (1.27)	2.99 (1.17)
Change mean (SD)	-1.60 (1.46)	-2.57 (1.33)	-3.05 (1.24)
LS mean (SE)	-1.15(0.094)	-2.36(0.092)	-2.83(0.090)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.210(-1.463,-0.956)	-1.677(-1.929,-1.425)
≥ 100			
Number	17	30	26
Baseline mean (SD)	6.08 (0.58)	5.94 (0.78)	6.02 (0.76)
Week 24 mean (SD)	4.39 (1.55)	3.76 (1.45)	3.64 (1.66)
Change mean (SD)	-1.69 (1.48)	-2.18 (1.23)	-2.38 (1.34)
LS mean (SE)	-1.34(0.297)	-1.93(0.245)	-2.22(0.263)
LS mean diff, 95% CI[a]		-0.587(-1.348,0.175)	-0.882(-1.662,-0.103)
BMI (kg/m^2)			
< 25			
Number	74	116	103
Baseline mean (SD)	5.79 (0.88)	5.95 (0.93)	5.85 (0.92)
Week 24 mean (SD)	4.22 (1.54)	2.91 (1.22)	2.71 (1.11)
Change mean (SD)	-1.57 (1.45)	-3.04 (1.43)	-3.14 (1.19)
LS mean (SE)	-1.18(0.141)	-2.84(0.122)	-2.97(0.130)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.658(-2.014,-1.301)	-1.793(-2.158,-1.427)

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=398)	**150mg q2w + MTX (N=400)**	**200mg q2w + MTX (N=399)**
≥ 25 and < 30			
Number	96	101	104
Baseline mean (SD)	5.82 (0.87)	5.91 (0.92)	6.05 (0.84)
Week 24 mean (SD)	4.25 (1.49)	3.32 (1.26)	3.01 (1.20)
Change mean (SD)	-1.57 (1.38)	-2.59 (1.32)	-3.05 (1.29)
LS mean (SE)	-1.08(0.128)	-2.38(0.131)	-2.85(0.131)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.297(-1.652,-0.942)	-1.764(-2.118,-1.410)
≥ 30			
Number	79	90	107
Baseline mean (SD)	6.01 (0.86)	5.98 (0.90)	6.01 (0.77)
Week 24 mean (SD)	4.29 (1.48)	3.63 (1.35)	3.13 (1.33)
Change mean (SD)	-1.72 (1.52)	-2.35 (1.38)	-2.87 (1.29)
LS mean (SE)	-1.33(0.142)	-2.10(0.138)	-2.69(0.128)
LS mean diff, 95% CI[a]		-0.768(-1.155,-0.381)	-1.360(-1.733,-0.987)

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP+1) + 0.014 x Patient global VAS + 0.96. All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. Missing DAS28-CRP measurements are not imputed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 24 within each subgroup.
[a] MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use, region, visit, treatment-by-visit interaction.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_subgrp_w24_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_subgrp_mb_w24_i_t_x.rtf (25AUG2015 - 9:18)

表 123 - ベースラインの体重に基づく部分集団別の DAS28-CRP 寛解率（2.6 未満）- ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

		Sarilumab	
	Placebo	150mg q2w	200mg q2w
DAS28-CRP <2.6 at Week 24 n(%)	**(N=398)**	**(N=400)**	**(N=399)**
Baseline weight (kg)			
<60			
Number	86	84	83
Responders	7 (8.1%)	38 (45.2%)	38 (45.8%)
Non-responders	79 (91.9%)	46 (54.8%)	45 (54.2%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	9.026 (3.694, 22.053) [1]	9.254 (3.785, 22.623) [2]
	-		1.001 (0.541, 1.852) [3]
≥60 and <100			
Number	281	274	278
Responders	30 (10.7%)	67 (24.5%)	88 (31.7%)
Non-responders	251 (89.3%)	207 (75.5%)	190 (68.3%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	2.869 (1.781, 4.621) [1]	3.911 (2.468, 6.196) [2]
	-		1.392 (0.953, 2.035) [3]
≥100			
Number	31	40	37
Responders	3 (9.7%)	6 (15.0%)	10 (27.0%)
Non-responders	28 (90.3%)	34 (85.0%)	27 (73.0%)
OR, 95% CI vs placebo[a]	-	2.119 (0.405, 11.088) [1]	4.974 (0.924, 26.778) [2]
	-		2.410 (0.693, 8.374) [3]

OR: Odds ratio.
DAS28-CRP =0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP+1) + 0.014 x Patient global VAS + 0.96.
Patients are considered to be not < 2.6 from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
Note: Percentages are calculated using the number of ITT patients in the corresponding treatment group within each subgroup as denominator.
[a]: Mantel-Haenszel estimate: model stratified by prior biologic use and region.
[1]: Comparing 150 mg q2w versus placebo; [2]: Comparing 200 mg q2w versus placebo; [3]: Comparing 200 mg q2w versus 150 mg q2w
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/EXPLO/PGM/explo_eff_dasr_wt2_mb_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/explo_eff_dasr_wt2_mb_i_t_i.rtf (24AUG2016 - 15:37)

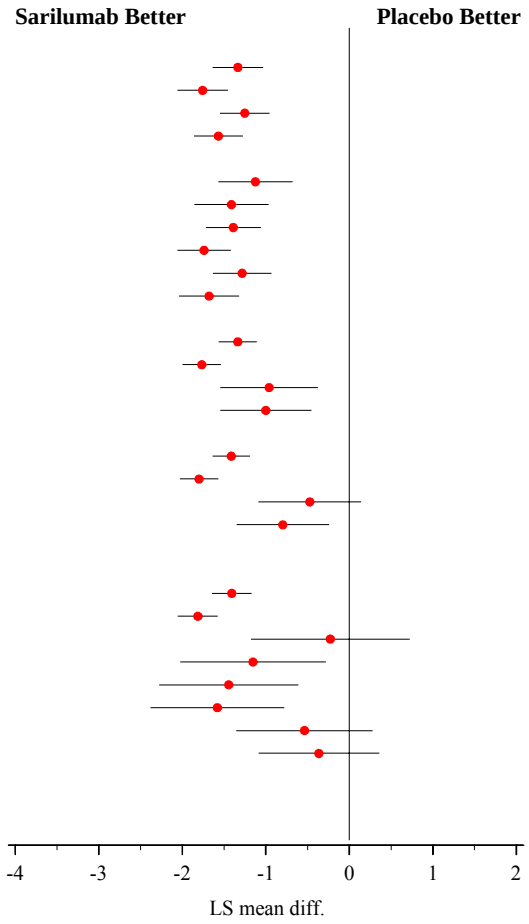
表 124 - DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項 の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Duration of RA (≤ 3 years, >3 and ≤ 10 years, > 10 years)	0.6136
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.0527
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.0011
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody (Positive positive, positive negative, negative positive, negative negative)	0.0091
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.0524
Baseline DAS28-CRP (≤ 5.1, > 5.1)	0.1385
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.3859

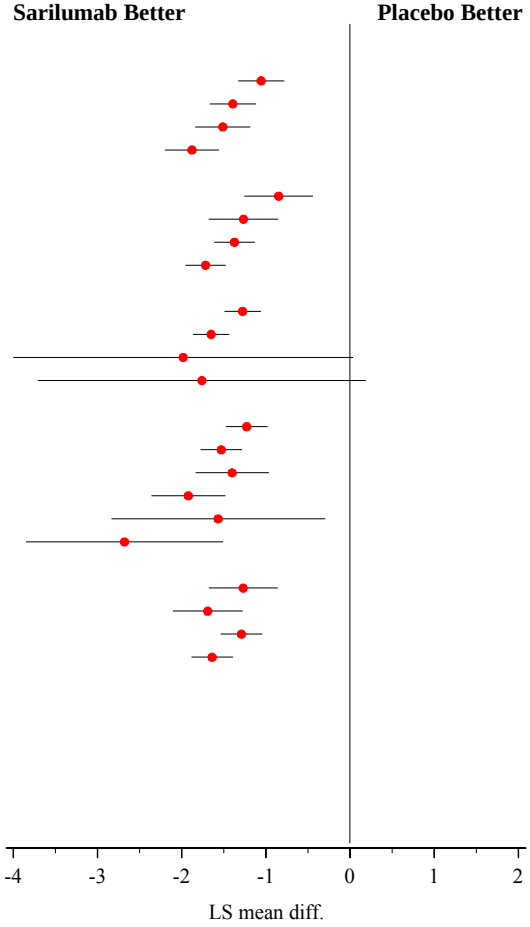
[a]: MMRM assuming an unstructured covariance structure with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup, visit, treatment-by-visit, treatment-by-visit-by-subgroup.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_int_w24_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_int_mb_w24_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 14:36)

図 40 - 疾患特性及び治療歴に基づく部分集団について Week 24 でのベースラインからの DAS28 CRP の変化量のフォレストプロット - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	Comparison	Placebo*	Sarilumab*
Duration of RA			
<=Median (N=433)	150mg vs Plb	-1.18	-2.51
	200mg vs Plb	-1.18	-2.93
>Median (N=438)	150mg vs Plb	-1.13	-2.38
	200mg vs Plb	-1.13	-2.70
Duration of RA (year)			
<=3 (N=225)	150mg vs Plb	-1.54	-2.67
	200mg vs Plb	-1.54	-2.95
>3 and <=10 (N=335)	150mg vs Plb	-1.06	-2.44
	200mg vs Plb	-1.06	-2.79
>10 (N=311)	150mg vs Plb	-1.09	-2.38
	200mg vs Plb	-1.09	-2.77
Rheumatoid factor			
Positive (N=746)	150mg vs Plb	-1.14	-2.47
	200mg vs Plb	-1.14	-2.90
Negative (N=123)	150mg vs Plb	-1.34	-2.30
	200mg vs Plb	-1.34	-2.34
Anti CCP antibody			
Positive (N=764)	150mg vs Plb	-1.08	-2.49
	200mg vs Plb	-1.08	-2.88
Negative (N=106)	150mg vs Plb	-1.66	-2.14
	200mg vs Plb	-1.66	-2.46
Rheumatoid factor and Anti-CCP antibody			
Positive positive (N=694)	150mg vs Plb	-1.10	-2.51
	200mg vs Plb	-1.10	-2.91
Positive negative (N=51)	150mg vs Plb	-1.64	-1.87
	200mg vs Plb	-1.64	-2.80
Negative positive (N=68)	150mg vs Plb	-0.88	-2.32
	200mg vs Plb	-0.88	-2.46
Negative negative (N=55)	150mg vs Plb	-1.80	-2.33
	200mg vs Plb	-1.80	-2.16



Subgroup	Comparison	Placebo*	Sarilumab*
Baseline CRP (mg/L)			
<=15 (N=463)	150mg vs Plb	-1.07	-2.13
	200mg vs Plb	-1.07	-2.47
>15 (N=408)	150mg vs Plb	-1.30	-2.81
	200mg vs Plb	-1.30	-3.18
Baseline DAS28-CRP			
<=5.1 (N=157)	150mg vs Plb	-0.81	-1.65
	200mg vs Plb	-0.81	-2.07
>5.1 (N=714)	150mg vs Plb	-1.26	-2.63
	200mg vs Plb	-1.26	-2.97
Baseline erosion			
Yes (N=827)	150mg vs Plb	-1.16	-2.44
	200mg vs Plb	-1.16	-2.81
No (N=21)	150mg vs Plb	-0.98	-2.96
	200mg vs Plb	-0.98	-2.74
Number of prior DMARDs			
None (N=631)	150mg vs Plb	-1.22	-2.45
	200mg vs Plb	-1.22	-2.75
1 (N=207)	150mg vs Plb	-1.00	-2.40
	200mg vs Plb	-1.00	-2.92
>=2 (N=33)	150mg vs Plb	-0.37	-1.94
	200mg vs Plb	-0.37	-3.05
Prior biological use			
Yes (N=226)	150mg vs Plb	-1.07	-2.34
	200mg vs Plb	-1.07	-2.76
No (N=645)	150mg vs Plb	-1.22	-2.51
	200mg vs Plb	-1.22	-2.86



*: LS Mean
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_forest_mb_2_i_g_x.rtf (03JUL2015 - 9:23)

表 125 - RF 及び抗 CCP 抗体の有無に基づく部分集団別の DAS28-CRP についての Week 24 でのベースラインからの変化量 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=398)	**150mg q2w + MTX (N=400)**	**200mg q2w + MTX (N=399)**
Rheumatoid factor			
Positive			
Number	208	270	268
Baseline mean (SD)	5.86 (0.87)	5.98 (0.92)	5.97 (0.84)
Week 24 mean (SD)	4.26 (1.45)	3.25 (1.33)	2.89 (1.19)
Change mean (SD)	-1.61 (1.42)	-2.73 (1.44)	-3.09 (1.24)
LS mean (SE)	-1.14(0.086)	-2.47(0.081)	-2.90(0.082)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.335(-1.564,-1.107)	-1.766(-1.996,-1.536)
Negative			
Number	41	36	46
Baseline mean (SD)	5.90 (0.90)	5.68 (0.78)	5.96 (0.86)
Week 24 mean (SD)	4.22 (1.73)	3.39 (1.09)	3.34 (1.37)
Change mean (SD)	-1.68 (1.56)	-2.30 (1.10)	-2.62 (1.29)
LS mean (SE)	-1.34(0.203)	-2.30(0.219)	-2.34(0.192)
LS mean diff, 95% CI[a]		-0.959(-1.544,-0.375)	-0.999(-1.544,-0.454)
Anti CCP antibody			
Positive			
Number	210	282	272
Baseline mean (SD)	5.88 (0.86)	5.97 (0.92)	5.96 (0.86)
Week 24 mean (SD)	4.34 (1.51)	3.25 (1.32)	2.91 (1.21)
Change mean (SD)	-1.54 (1.47)	-2.72 (1.41)	-3.05 (1.26)
LS mean (SE)	-1.08(0.086)	-2.49(0.080)	-2.88(0.082)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.413(-1.639,-1.187)	-1.799(-2.028,-1.571)
Negative			
Number	39	26	41
Baseline mean (SD)	5.83 (0.92)	5.67 (0.77)	6.05 (0.74)
Week 24 mean (SD)	3.79 (1.33)	3.43 (1.09)	3.24 (1.36)
Change mean (SD)	-2.04 (1.20)	-2.24 (1.32)	-2.81 (1.26)
LS mean (SE)	-1.66(0.201)	-2.14(0.241)	-2.46(0.198)
LS mean diff, 95% CI[a]		-0.473(-1.087,0.141)	-0.796(-1.348,-0.243)

	Placebo + MTX (N=398)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=400)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=399)
Rheumatoid factor and Anti CCP antibody			
Positive, Positive			
Number	191	257	246
Baseline mean (SD)	5.86 (0.86)	6.00 (0.93)	5.97 (0.86)
Week 24 mean (SD)	4.30 (1.47)	3.26 (1.33)	2.88 (1.19)
Change mean (SD)	-1.56 (1.44)	-2.75 (1.43)	-3.09 (1.24)
LS mean (SE)	-1.10(0.090)	-2.51(0.083)	-2.91(0.086)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.407(-1.644,-1.171)	-1.813(-2.053,-1.574)
Positive, Negative			
Number	17	13	21
Baseline mean (SD)	5.97 (1.00)	5.54 (0.71)	5.98 (0.72)
Week 24 mean (SD)	3.84 (1.11)	3.15 (1.37)	2.88 (1.31)
Change mean (SD)	-2.12 (1.10)	-2.38 (1.62)	-3.10 (1.26)
LS mean (SE)	-1.64(0.319)	-1.87(0.356)	-2.80(0.304)
LS mean diff, 95% CI[a]		-0.227(-1.178,0.725)	-1.153(-2.024,-0.282)
Negative, Positive			
Number	19	23	26
Baseline mean (SD)	6.09 (0.93)	5.62 (0.76)	5.83 (0.91)
Week 24 mean (SD)	4.75 (1.84)	3.21 (1.24)	3.13 (1.38)
Change mean (SD)	-1.34 (1.80)	-2.41 (1.17)	-2.70 (1.37)
LS mean (SE)	-0.88(0.306)	-2.32(0.289)	-2.46(0.272)
LS mean diff, 95% CI[a]		-1.444(-2.276,-0.611)	-1.579(-2.381,-0.778)
Negative, Negative			
Number	22	13	20
Baseline mean (SD)	5.73 (0.85)	5.80 (0.83)	6.12 (0.77)
Week 24 mean (SD)	3.76 (1.51)	3.70 (0.68)	3.61 (1.35)
Change mean (SD)	-1.97 (1.29)	-2.10 (0.97)	-2.51 (1.21)
LS mean (SE)	-1.80(0.255)	-2.33(0.329)	-2.16(0.261)
LS mean diff, 95% CI[a]		-0.536(-1.353,0.281)	-0.364(-1.085,0.357)

DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP+1) + 0.014 x Patient global VAS + 0.96.
All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. Missing DAS28-CRP measurements are not imputed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and Week 24 within each subgroup.
[a] MMRM with PROC MIXED assuming an unstructured covariance structure: model = baseline, treatment, prior biological use, region, visit, treatment-by-visit interaction.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_das_subgrp_w24_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_das_subgrp_mb_w24_i_t_x.rtf (25AUG2015 - 9:18)

表 126 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定 - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Gender(Male vs. Female)	0.9372
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.9006
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.7108
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.9767
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)	0.4994
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0875
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.2541
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.3396
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.1963
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.4353
Duration of RA (≤ 3 years, >3 years and ≤ 10 years, > 10 years)	0.1089
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.3237
Smoking history (Yes, No)	0.0412

ANCOVA=analysis of covariance; BMI=body mass index; CCP=cyclic citrullinated peptide; CRP=C-reactive protein; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drugs; ITT=intent-to-treat; RA= rheumatoid arthritis; USA=United States of America

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_chg_ancova_int_np_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_mtss_int_mb_np_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 13:51)

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA

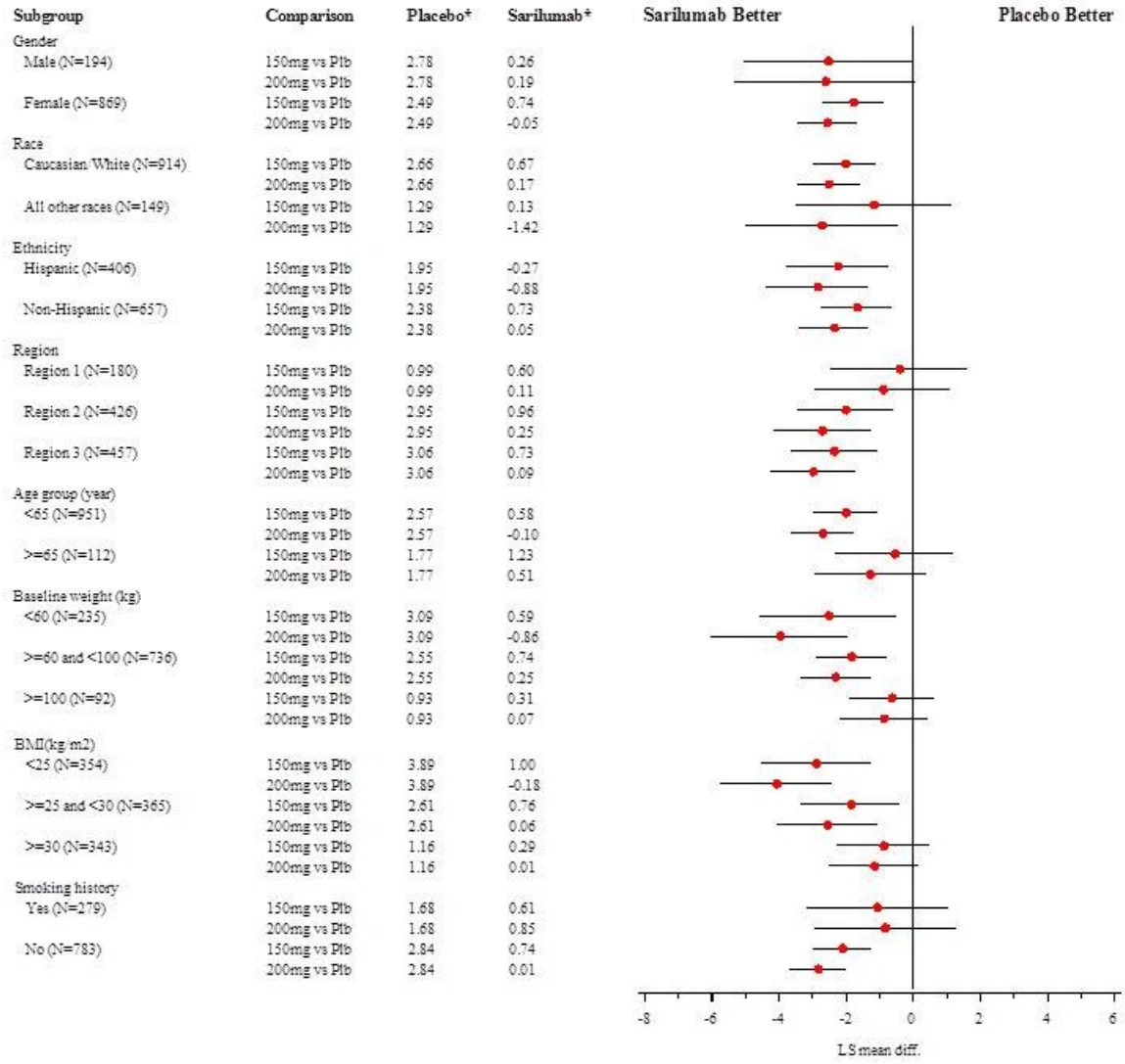
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru

Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

a Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.

b Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region.

図 41 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量のフォレストプロット（パラメトリック解析［人口統計学に基づく部分集団］） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）



*: LS Mean
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_chg_mtss_forest_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_mtss_forest_1_i_g_x.rtf (03JUL2015 - 9:18)

表 127 - Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - mITT 集団（EFC14059 試験）

Subgroup	p-value for interaction
Weight (kg) category 1 (< 60, ≥ 60)	0.4897[a]
Weight (kg) category 2 (≤ 43.3, > 43.3 and < 70.6, ≥ 70.6)	0.5650[b]
Weight (kg) category 3 (< 55, ≥ 55) at screening[c]	0.1864[a]

[a]Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use (Yes, No), subgroup, treatment-by-subgroup

[b]Exact conditional score test for treatment-by-weight subgroup interaction using model with treatment, weight subgroup, and treatment-by-weight subgroup interaction

[c]Weight (kg) category 3 is the randomization stratum of weight as assigned by Interactive Response Technology.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_w24_weight_int_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_w24_weight_int_m_t_kake_i.rtf (25JUL2016 - 10:52)

表 128 - mTSS についての Week 52 でのベースラインからの変化量（喫煙歴に基づく部分集団別） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

	Placebo	Sarilumab	
	(N=398)	150 mg q2w (N=400)	200 mg q2w (N=399)
Smoking history			
Yes			
Number	93	93	93
Mean change at Week 52 (SD)	2.31 (10.38)	1.08 (5.35)	1.18 (5.11)
LS mean (SE)	1.68 (0.789)	0.61 (0.779)	0.85 (0.780)
LS mean difference versus placebo (95% CI)	-	-1.066 (-3.180,1.048)	-0.830 (-2.946,1.285)
P-value vs placebo[a]		0.3218	0.4403
No			
Number	259	259	265
Mean change at Week 52 (SD)	2.94 (6.54)	0.83 (4.39)	0.11 (3.14)
LS mean (SE)	2.84 (0.332)	0.74 (0.330)	0.01 (0.330)
LS mean difference versus placebo (95% CI)	-	-2.102 (-2.949,-1.256)	-2.824 (-3.666,-1.983)
P-value vs placebo[a]	-	<0.0001	<0.0001

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least square; SD=standard deviation; SE=standard error

a ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region.

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_chg_ancova_subgrp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_ancova_subgrp_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 13:51)

表 129 - mTSS について Week 52 でのベースラインからの変化量（部分集団と投与群の交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	p-value for interaction[a]
Prior biological use (Yes, No)[b]	0.1697
Rheumatoid factor (Positive, negative)	0.2541
Anti-CCP antibody (Positive, negative)	0.3396
Baseline CRP (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L)	0.1963
Duration of RA (≤ median, > median in years)	0.4353
Duration of RA (≤ 3 years, >3 years and ≤ 10 years, > 10 years)	0.1089
Number of prior DMARDs (none, 1, ≥ 2)	0.3237

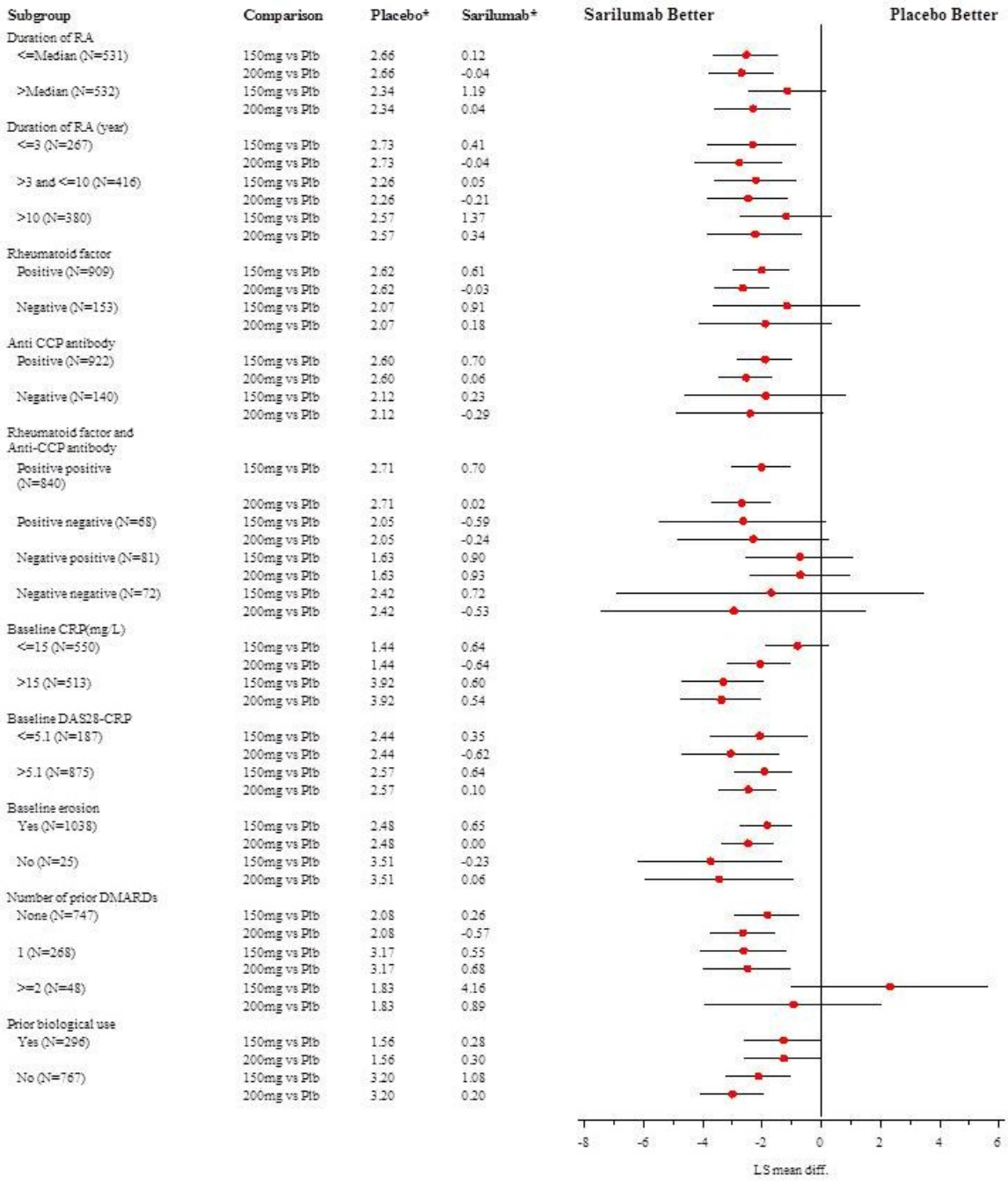
ANCOVA=analysis of covariance; CCP=cyclic citrullinated peptide; CRP=C-reactive protein; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drugs; RA=rheumatoid arthritis

a Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.

b Rank ANCOVA model with covariate baseline and terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-prior biological use.

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_chg_ancova_int_np_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_mtss_int_mb_np_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 13:51)

図 42 - mTSS についての Week 52 でベースラインからの変化量についてのフォレストプロット（パラメトリック分析［疾患特性及び背景治療の部分集団］） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）



*: LS Mean
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_chg_mtss_forest_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chg_mtss_forest_2_i_g_x.rtf (03JUL2015 - 9:18)

表 130 - 疾患特性に基づく部分集団について Week 24 での ACR20 改善率（部分集団と投与との交互作用項の検定） - ITT 集団（EFC11072 試験パート B、コホート 2）

Subgroup	**p-value for interaction[a]**
Gender(Male vs. Female)	0.7953
Race (Caucasian/White vs. all other races)	0.4824
Ethnicity (Hispanic vs. Non-Hispanic)	0.3675
Region (Region 1, Region 2, Region 3)[b]	0.4853
Age group (< 65, ≥ 65 year)	0.4653
Baseline weight (< 60, ≥ 60 and < 100, ≥ 100 kg)	0.0114
BMI (< 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 kg/m^2)	0.0526
Smoking history (Yes, No)	0.8962

Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Finland, Germany, Greece, Hungary, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, USA
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico
Region 3: Belarus, Estonia, India, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, South Africa, South Korea, Ukraine, Taiwan, Thailand
[a] Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, subgroup, treatment-by-subgroup.
[b] Logistic regression model with terms of treatment, prior biologic use, region, treatment-by-region.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSE/REPORT/PGM/eff_resp_acr20_int_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acr20_int_mb_i_t_x.rtf (07JUN2015 - 15:21)

表 131 - 自己投与の有無別の各来院時の ACR20 改善率の要約（サリルマブ投与群、Week 52 まで）- mITT 集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab			
	Self-injection[a]		Injection by site staff[b]	
ACR20 n (%)	150 mg q2w + MTX (N=23)	200 mg q2w + MTX (N=19)	150 mg q2w + MTX (N=58)	200 mg q2w + MTX (N=61)
V3 / Week 2				
Responders	7 (30.4%)	3 (15.8%)	8 (13.8%)	9 (14.8%)
Non-responders	16 (69.6%)	16 (84.2%)	50 (86.2%)	52 (85.2%)
V4 / Week 4				
Responders	8 (34.8%)	6 (31.6%)	19 (32.8%)	26 (42.6%)
Non-responders	15 (65.2%)	13 (68.4%)	39 (67.2%)	35 (57.4%)
V6 / Week 8				
Responders	12 (52.2%)	9 (47.4%)	33 (56.9%)	28 (45.9%)
Non-responders	11 (47.8%)	10 (52.6%)	25 (43.1%)	33 (54.1%)
V8 / Week 12				
Responders	17 (73.9%)	11 (57.9%)	37 (63.8%)	41 (67.2%)
Non-responders	6 (26.1%)	8 (42.1%)	21 (36.2%)	20 (32.8%)
V9 / Week 16				
Responders	14 (60.9%)	11 (57.9%)	37 (63.8%)	42 (68.9%)
Non-responders	9 (39.1%)	8 (42.1%)	21 (36.2%)	19 (31.1%)
V10 / Week 20				
Responders	16 (69.6%)	12 (63.2%)	40 (69.0%)	39 (63.9%)
Non-responders	7 (30.4%)	7 (36.8%)	18 (31.0%)	22 (36.1%)
V11 / Week 24				
Responders	16 (69.6%)	10 (52.6%)	39 (67.2%)	36 (59.0%)
Non-responders	7 (30.4%)	9 (47.4%)	19 (32.8%)	25 (41.0%)
V13 / Week 28				
Responders	14 (60.9%)	14 (73.7%)	39 (67.2%)	33 (54.1%)
Non-responders	9 (39.1%)	5 (26.3%)	19 (32.8%)	28 (45.9%)
V17 / Week 36				
Responders	14 (60.9%)	13 (68.4%)	41 (70.7%)	38 (62.3%)
Non-responders	9 (39.1%)	6 (31.6%)	17 (29.3%)	23 (37.7%)

	Sarilumab			
	Self-injection[a]		Injection by site staff[b]	
ACR20 n (%)	150 mg q2w + MTX (N=23)	200 mg q2w + MTX (N=19)	150 mg q2w + MTX (N=58)	200 mg q2w + MTX (N=61)
V18 / Week 44				
Responders	15 (65.2%)	14 (73.7%)	39 (67.2%)	36 (59.0%)
Non-responders	8 (34.8%)	5 (26.3%)	19 (32.8%)	25 (41.0%)
V19 / Week 52				
Responders	18 (78.3%)	13 (68.4%)	40 (69.0%)	35 (57.4%)
Non-responders	5 (21.7%)	6 (31.6%)	18 (31.0%)	26 (42.6%)

Patients with self-injection are defined as those with at least 1 self-injection.
ACR20 response = at least 20% improvement from baseline in both TJC and SJC, and in at least three of the HAQ score, CRP[mg/dL] and three VAS[mm] assessments.
Patients are considered non-responders from the time they started rescue medication or discontinued study medication.
[a] Percentages are calculated using the number of mITT patients with at least one self-injection in the corresponding treatment group as denominator.
[b] Percentages are calculated using the number of mITT patients with all IMP doses injected by site staff in the corresponding treatment group as denominator.
Source; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/self_acr_resp_byvis_acr20_self_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_acr_resp_byvis_acr20_self_s2s_m_t_x.rtf (26DEC2016 - 11:54)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/self_acr_resp_byvis_acr20_site_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_acr_resp_byvis_acr20_site_s2s_m_t_x.rtf (26DEC2016 - 11:54)

表 132 - 自己投与の有無別の各来院時の DAS28-CRP の要約 （自己投与有り、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=17)	**150 mg q2w + MTX (N=22)**	**200 mg q2w + MTX (N=19)**
DAS28-CRP			
Baseline			
Number	17	22	19
Mean (SD)	5.74 (0.69)	5.45 (0.64)	5.57 (0.88)
Median	5.79	5.50	5.49
Min : Max	4.6 : 6.8	3.9 : 6.5	4.3 : 7.5
V3 / Week 2			
Number	17	22	19
Mean (SD)	5.31 (0.82)	4.38 (0.72)	4.51 (1.25)
Median	5.22	4.27	4.93
Min : Max	4.0 : 6.8	2.5 : 5.7	2.4 : 7.0
Change (OC)			
Number	17	22	19
Mean (SD)	-0.44 (0.67)	-1.06 (0.84)	-1.06 (0.75)
95% CI	(-0.78 , -0.09)	(-1.43 , -0.69)	(-1.42 , -0.69)
Median	-0.47	-1.02	-0.92
Min : Max	-2.5 : 0.3	-2.6 : 0.4	-2.5 : 0.3
V4 / Week 4			
Number	17	22	19
Mean (SD)	5.39 (0.82)	3.80 (0.85)	4.10 (1.13)
Median	5.00	3.68	3.93
Min : Max	4.1 : 7.1	2.0 : 5.2	2.5 : 7.0
Change (OC)			
Number	17	22	19
Mean (SD)	-0.35 (0.66)	-1.65 (1.00)	-1.47 (0.74)
95% CI	(-0.69 , -0.01)	(-2.09 , -1.21)	(-1.82 , -1.11)
Median	-0.23	-1.57	-1.42
Min : Max	-1.8 : 0.7	-3.7 : -0.1	-2.7 : 0.0

	Placebo + MTX (N=17)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=22)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=19)
V6 / Week 8			
Number	17	22	19
Mean (SD)	5.05 (1.04)	3.38 (0.97)	3.55 (1.27)
Median	4.69	3.47	3.34
Min : Max	3.5 : 7.0	1.4 : 4.8	1.4 : 6.1
Change (OC)			
Number	17	22	19
Mean (SD)	-0.69 (0.88)	-2.07 (1.06)	-2.02 (0.88)
95% CI	(-1.14 , -0.24)	(-2.54 , -1.60)	(-2.44 , -1.60)
Median	-0.59	-1.77	-2.31
Min : Max	-2.0 : 1.1	-3.9 : -0.3	-3.2 : 0.1
V8 / Week 12			
Number	17	22	19
Mean (SD)	5.32 (0.81)	3.16 (0.90)	3.32 (1.34)
Median	5.47	3.20	3.50
Min : Max	3.7 : 6.9	1.2 : 4.7	1.1 : 5.8
Change (OC)			
Number	17	22	19
Mean (SD)	-0.42 (0.87)	-2.29 (1.20)	-2.25 (1.00)
95% CI	(-0.87 , 0.03)	(-2.82 , -1.76)	(-2.73 , -1.77)
Median	-0.26	-2.11	-2.39
Min : Max	-1.8 : 1.1	-5.1 : 0.3	-3.5 : -0.1
V9 / Week 16			
Number	17	22	19
Mean (SD)	5.15 (1.08)	3.28 (0.93)	3.16 (1.38)
Median	5.34	3.48	3.06
Min : Max	2.3 : 6.6	1.1 : 4.9	1.1 : 6.6
Change (OC)			
Number	17	22	19
Mean (SD)	-0.59 (1.08)	-2.16 (1.08)	-2.40 (1.17)
95% CI	(-1.15 , -0.04)	(-2.64 , -1.68)	(-2.97 , -1.84)
Median	-0.59	-2.16	-2.61
Min : Max	-3.1 : 1.5	-5.3 : -0.1	-3.9 : 1.0

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=17)	**150 mg q2w + MTX (N=22)**	**200 mg q2w + MTX (N=19)**
V10 / Week 20			
Number	4	20	17
Mean (SD)	4.42 (1.07)	3.09 (1.18)	2.88 (1.14)
Median	4.12	3.01	2.33
Min : Max	3.5 : 5.9	1.4 : 6.6	1.2 : 5.5
Change (OC)			
Number	4	20	17
Mean (SD)	-1.10 (0.59)	-2.39 (1.24)	-2.59 (1.02)
95% CI	(-2.05 , -0.15)	(-2.97 , -1.81)	(-3.12 , -2.07)
Median	-1.05	-2.36	-2.97
Min : Max	-1.8 : -0.5	-4.9 : 1.6	-3.9 : -0.4
V11 / Week 24			
Number	4	19	17
Mean (SD)	4.32 (1.69)	2.85 (0.88)	2.89 (1.03)
Median	4.60	2.99	3.15
Min : Max	2.0 : 6.1	1.2 : 4.2	1.4 : 4.6
Change (OC)			
Number	4	19	17
Mean (SD)	-1.20 (1.50)	-2.65 (0.89)	-2.58 (0.88)
95% CI	(-3.59 , 1.19)	(-3.08 , -2.22)	(-3.03 , -2.13)
Median	-0.52	-2.45	-2.65
Min : Max	-3.4 : -0.3	-5.2 : -1.5	-3.9 : -1.2

Patients with self-injection are defined as those with at least 1 self-injection.
OC: observed case
DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP+1) + 0.014 x Patient global VAS + 0.96.
All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. No imputation is performed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/self_das28_chg_byvis_self_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_das28_chg_byvis_self_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:02)

表 133 - 自己投与の有無別の各来院時の DAS28-CRP の要約 （自己投与無、Week 24 まで） - mITT 集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=64)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=59)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=61)
DAS28-CRP			
Baseline			
Number	64	59	61
Mean (SD)	5.32 (0.92)	5.72 (1.06)	5.33 (0.95)
Median	5.37	5.80	5.26
Min : Max	3.0 : 6.9	3.7 : 7.7	3.1 : 7.4
V3 / Week 2			
Number	64	58	61
Mean (SD)	5.18 (1.11)	4.73 (1.25)	4.07 (0.94)
Median	5.19	4.77	3.84
Min : Max	2.7 : 7.6	2.1 : 7.4	2.2 : 5.9
Change (OC)			
Number	64	58	61
Mean (SD)	-0.14 (0.65)	-1.00 (0.84)	-1.26 (0.58)
95% CI	(-0.31 , 0.02)	(-1.22 , -0.78)	(-1.41 , -1.11)
Median	-0.16	-0.89	-1.36
Min : Max	-1.8 : 1.1	-3.2 : 1.3	-2.4 : 0.5
V4 / Week 4			
Number	62	57	58
Mean (SD)	4.98 (1.18)	4.38 (1.27)	3.76 (1.07)
Median	5.06	4.20	3.73
Min : Max	2.5 : 7.4	1.3 : 6.9	1.6 : 6.7
Change (OC)			
Number	62	57	58
Mean (SD)	-0.32 (0.77)	-1.36 (0.83)	-1.55 (0.87)
95% CI	(-0.51 , -0.12)	(-1.59 , -1.14)	(-1.78 , -1.32)
Median	-0.41	-1.29	-1.56
Min : Max	-3.2 : 1.7	-3.7 : 0.2	-4.0 : 0.2

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=64)	**150 mg q2w + MTX (N=59)**	**200 mg q2w + MTX (N=61)**
V6 / Week 8			
Number	62	57	57
Mean (SD)	4.65 (1.37)	3.65 (1.27)	3.30 (1.08)
Median	4.59	3.49	3.25
Min : Max	2.6 : 8.0	1.3 : 6.4	1.2 : 5.5
Change (OC)			
Number	62	57	57
Mean (SD)	-0.64 (1.02)	-2.08 (0.96)	-1.98 (0.99)
95% CI	(-0.90 , -0.38)	(-2.33 , -1.82)	(-2.24 , -1.72)
Median	-0.46	-1.91	-2.00
Min : Max	-3.1 : 1.7	-4.0 : -0.0	-4.0 : 0.1
V8 / Week 12			
Number	58	57	56
Mean (SD)	4.39 (1.22)	3.42 (1.28)	2.99 (1.21)
Median	4.40	3.39	2.93
Min : Max	2.2 : 7.1	1.2 : 6.1	1.0 : 5.4
Change (OC)			
Number	58	57	56
Mean (SD)	-0.86 (1.12)	-2.31 (1.03)	-2.29 (1.25)
95% CI	(-1.16 , -0.57)	(-2.58 , -2.04)	(-2.62 , -1.95)
Median	-0.57	-2.24	-2.40
Min : Max	-4.0 : 1.0	-4.5 : -0.3	-5.1 : 0.8
V9 / Week 16			
Number	57	55	54
Mean (SD)	4.30 (1.32)	3.25 (1.31)	2.75 (1.16)
Median	4.22	3.16	2.74
Min : Max	1.9 : 7.1	1.3 : 6.4	1.0 : 5.7
Change (OC)			
Number	57	55	54
Mean (SD)	-0.94 (1.30)	-2.49 (1.12)	-2.56 (1.25)
95% CI	(-1.29 , -0.59)	(-2.80 , -2.19)	(-2.90 , -2.22)
Median	-0.62	-2.46	-2.79
Min : Max	-4.4 : 1.0	-4.5 : -0.1	-5.0 : 0.5

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=64)	**150 mg q2w + MTX (N=59)**	**200 mg q2w + MTX (N=61)**
V10 / Week 20			
Number	32	51	49
Mean (SD)	3.59 (1.07)	2.91 (1.14)	2.60 (1.08)
Median	3.69	2.66	2.50
Min : Max	1.5 : 5.5	1.3 : 5.3	1.0 : 5.3
Change (OC)			
Number	32	51	49
Mean (SD)	-1.47 (1.32)	-2.78 (0.99)	-2.64 (1.21)
95% CI	(-1.94 , -0.99)	(-3.06 , -2.50)	(-2.99 , -2.29)
Median	-1.57	-2.87	-2.84
Min : Max	-4.8 : 0.6	-4.5 : -0.3	-5.0 : 0.1
V11 / Week 24			
Number	26	49	45
Mean (SD)	3.58 (1.16)	2.76 (1.17)	2.45 (0.98)
Median	3.49	2.68	2.47
Min : Max	1.7 : 6.4	1.0 : 5.4	1.0 : 5.3
Change (OC)			
Number	26	49	45
Mean (SD)	-1.58 (1.20)	-2.90 (1.09)	-2.87 (1.10)
95% CI	(-2.07 , -1.10)	(-3.22 , -2.59)	(-3.20 , -2.54)
Median	-1.59	-2.83	-2.73
Min : Max	-4.8 : 0.2	-5.5 : -0.5	-5.0 : -0.5

OC: observed case
DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP+1) + 0.014 x Patient global VAS + 0.96.
All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. No imputation is performed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/self_das28_chg_byvis_site_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_das28_chg_byvis_site_m_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:02)

表 134 - 自己投与の有無別の各来院時の DAS28-CRP の要約（サリルマブ投与群、Week 52 まで）- mITT 集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab			
	Self-injection		Injection by site staff	
DAS28-CRP	150 mg q2w + MTX (N=23)	200 mg q2w + MTX (N=19)	150 mg q2w + MTX (N=58)	200 mg q2w + MTX (N=61)
Baseline				
Number	23	19	58	61
Mean (SD)	5.45 (0.62)	5.57 (0.88)	5.72 (1.07)	5.33 (0.95)
Median	5.50	5.49	5.83	5.26
Min : Max	3.9 : 6.5	4.3 : 7.5	3.7 : 7.7	3.1 : 7.4
V3 / Week 2				
Number	23	19	57	61
Mean (SD)	4.39 (0.71)	4.51 (1.25)	4.73 (1.26)	4.07 (0.94)
Median	4.27	4.93	4.78	3.84
Min : Max	2.5 : 5.7	2.4 : 7.0	2.1 : 7.4	2.2 : 5.9
Change (OC)				
Number	23	19	57	61
Mean (SD)	-1.06 (0.82)	-1.06 (0.75)	-1.00 (0.84)	-1.26 (0.58)
95% CI	(-1.42 , -0.71)	(-1.42 , -0.69)	(-1.22 , -0.77)	(-1.41 , -1.11)
Median	-1.05	-0.92	-0.88	-1.36
Min : Max	-2.6 : 0.4	-2.5 : 0.3	-3.2 : 1.3	-2.4 : 0.5
V4 / Week 4				
Number	23	19	56	58
Mean (SD)	3.80 (0.83)	4.10 (1.13)	4.39 (1.28)	3.76 (1.07)
Median	3.77	3.93	4.21	3.73
Min : Max	2.0 : 5.2	2.5 : 7.0	1.3 : 6.9	1.6 : 6.7
Change (OC)				
Number	23	19	56	58
Mean (SD)	-1.65 (0.98)	-1.47 (0.74)	-1.36 (0.84)	-1.55 (0.87)
95% CI	(-2.07 , -1.23)	(-1.82 , -1.11)	(-1.59 , -1.14)	(-1.78 , -1.32)
Median	-1.59	-1.42	-1.28	-1.56
Min : Max	-3.7 : -0.1	-2.7 : 0.0	-3.7 : 0.2	-4.0 : 0.2

	Sarilumab			
	Self-injection		Injection by site staff	
DAS28-CRP	150 mg q2w + MTX (N=23)	200 mg q2w + MTX (N=19)	150 mg q2w + MTX (N=58)	200 mg q2w + MTX (N=61)
V6 / Week 8				
Number	23	19	56	57
Mean (SD)	3.31 (1.00)	3.55 (1.27)	3.68 (1.26)	3.30 (1.08)
Median	3.45	3.34	3.51	3.25
Min : Max	1.4 : 4.8	1.4 : 6.1	1.3 : 6.4	1.2 : 5.5
Change (OC)				
Number	23	19	56	57
Mean (SD)	-2.14 (1.08)	-2.02 (0.88)	-2.05 (0.95)	-1.98 (0.99)
95% CI	(-2.60 , -1.67)	(-2.44 , -1.60)	(-2.31 , -1.80)	(-2.24 , -1.72)
Median	-1.78	-2.31	-1.91	-2.00
Min : Max	-3.9 : -0.3	-3.2 : 0.1	-4.0 : -0.0	-4.0 : 0.1
V8 / Week 12				
Number	23	19	56	56
Mean (SD)	3.09 (0.95)	3.32 (1.34)	3.45 (1.26)	2.99 (1.21)
Median	3.04	3.50	3.44	2.93
Min : Max	1.2 : 4.7	1.1 : 5.8	1.2 : 6.1	1.0 : 5.4
Change (OC)				
Number	23	19	56	56
Mean (SD)	-2.36 (1.22)	-2.25 (1.00)	-2.28 (1.01)	-2.29 (1.25)
95% CI	(-2.89 , -1.84)	(-2.73 , -1.77)	(-2.55 , -2.01)	(-2.62 , -1.95)
Median	-2.16	-2.39	-2.21	-2.40
Min : Max	-5.1 : 0.3	-3.5 : -0.1	-4.5 : -0.3	-5.1 : 0.8
V9 / Week 16				
Number	23	19	54	54
Mean (SD)	3.23 (0.95)	3.16 (1.38)	3.27 (1.31)	2.75 (1.16)
Median	3.42	3.06	3.19	2.74
Min : Max	1.1 : 4.9	1.1 : 6.6	1.3 : 6.4	1.0 : 5.7
Change (OC)				
Number	23	19	54	54
Mean (SD)	-2.22 (1.09)	-2.40 (1.17)	-2.48 (1.12)	-2.56 (1.25)
95% CI	(-2.70 , -1.75)	(-2.97 , -1.84)	(-2.78 , -2.17)	(-2.90 , -2.22)
Median	-2.21	-2.61	-2.45	-2.79
Min : Max	-5.3 : -0.1	-3.9 : 1.0	-4.5 : -0.1	-5.0 : 0.5

	Sarilumab			
	Self-injection		Injection by site staff	
DAS28-CRP	150 mg q2w + MTX (N=23)	200 mg q2w + MTX (N=19)	150 mg q2w + MTX (N=58)	200 mg q2w + MTX (N=61)
V10 / Week 20				
Number	21	17	50	49
Mean (SD)	3.05 (1.17)	2.88 (1.14)	2.93 (1.14)	2.60 (1.08)
Median	3.00	2.33	2.76	2.50
Min : Max	1.4 : 6.6	1.2 : 5.5	1.3 : 5.3	1.0 : 5.3
Change (OC)				
Number	21	17	50	49
Mean (SD)	-2.43 (1.22)	-2.59 (1.02)	-2.77 (0.99)	-2.64 (1.21)
95% CI	(-2.99 , -1.87)	(-3.12 , -2.07)	(-3.05 , -2.49)	(-2.99 , -2.29)
Median	-2.37	-2.97	-2.84	-2.84
Min : Max	-4.9 : 1.6	-3.9 : -0.4	-4.5 : -0.3	-5.0 : 0.1
V11 / Week 24				
Number	20	17	49	45
Mean (SD)	2.88 (0.87)	2.89 (1.03)	2.77 (1.17)	2.45 (0.98)
Median	3.02	3.15	2.68	2.47
Min : Max	1.2 : 4.2	1.4 : 4.6	1.0 : 5.4	1.0 : 5.3
Change (OC)				
Number	20	17	49	45
Mean (SD)	-2.63 (0.87)	-2.58 (0.88)	-2.89 (1.10)	-2.87 (1.10)
95% CI	(-3.03 , -2.22)	(-3.03 , -2.13)	(-3.21 , -2.57)	(-3.20 , -2.54)
Median	-2.38	-2.65	-2.83	-2.73
Min : Max	-5.2 : -1.5	-3.9 : -1.2	-5.5 : -0.5	-5.0 : -0.5
V13 / Week 28				
Number	19	17	46	45
Mean (SD)	2.84 (0.88)	2.76 (0.92)	2.56 (1.12)	2.40 (1.00)
Median	2.98	2.52	2.17	2.31
Min : Max	1.1 : 4.4	1.1 : 4.5	1.1 : 5.2	1.0 : 5.0
Change (OC)				
Number	19	17	46	45
Mean (SD)	-2.65 (0.88)	-2.71 (0.82)	-3.09 (1.21)	-2.92 (1.07)
95% CI	(-3.07 , -2.23)	(-3.13 , -2.29)	(-3.45 , -2.74)	(-3.24 , -2.60)
Median	-2.60	-2.88	-3.03	-2.98
Min : Max	-5.2 : -1.3	-3.9 : -1.0	-5.5 : -0.3	-5.1 : -0.7

	Sarilumab			
	Self-injection		Injection by site staff	
DAS28-CRP	150 mg q2w + MTX (N=23)	200 mg q2w + MTX (N=19)	150 mg q2w + MTX (N=58)	200 mg q2w + MTX (N=61)
V17 / Week 36				
Number	20	17	46	45
Mean (SD)	3.02 (0.98)	2.64 (0.77)	2.61 (1.15)	2.30 (0.96)
Median	3.05	2.45	2.36	2.22
Min : Max	1.1 : 5.2	1.3 : 4.1	1.2 : 5.6	1.0 : 5.4
Change (OC)				
Number	20	17	46	45
Mean (SD)	-2.48 (0.97)	-2.83 (0.82)	-3.04 (1.13)	-3.02 (1.00)
95% CI	(-2.94 , -2.03)	(-3.25 , -2.41)	(-3.38 , -2.71)	(-3.32 , -2.72)
Median	-2.54	-2.60	-3.25	-3.06
Min : Max	-5.2 : -0.5	-4.3 : -1.5	-5.1 : -0.2	-5.1 : -1.1
V18 / Week 44				
Number	19	17	44	45
Mean (SD)	2.84 (0.93)	2.66 (1.07)	2.36 (0.99)	2.28 (1.09)
Median	2.91	2.55	2.17	2.13
Min : Max	1.1 : 4.5	1.2 : 5.5	1.1 : 5.2	1.0 : 5.6
Change (OC)				
Number	19	17	44	45
Mean (SD)	-2.67 (0.99)	-2.81 (1.29)	-3.33 (1.23)	-3.04 (1.21)
95% CI	(-3.14 , -2.19)	(-3.47 , -2.14)	(-3.70 , -2.95)	(-3.40 , -2.67)
Median	-2.67	-2.56	-3.37	-3.15
Min : Max	-5.3 : -1.1	-5.4 : -0.1	-5.9 : -0.4	-5.1 : 0.2
V19 / Week 52				
Number	20	17	42	43
Mean (SD)	2.68 (1.00)	2.50 (0.99)	2.29 (0.97)	2.04 (0.87)
Median	2.46	2.31	1.97	1.78
Min : Max	1.0 : 4.1	1.0 : 4.9	1.1 : 5.0	1.0 : 4.6
Change (OC)				
Number	20	17	42	43
Mean (SD)	-2.82 (1.07)	-2.97 (1.23)	-3.41 (1.19)	-3.28 (1.06)
95% CI	(-3.32 , -2.32)	(-3.61 , -2.34)	(-3.78 , -3.04)	(-3.60 , -2.95)
Median	-2.80	-2.69	-3.67	-3.54
Min : Max	-5.3 : -1.4	-5.0 : -1.0	-5.1 : -0.7	-5.1 : -0.6

Sources: EFC14059 (52 week) Appendices [16.2.6.11.1.7.1] and [16.2.6.11.1.8.1]

Patients with self-injection are defined as those with at least 1 self-injection.
OC: observed case
DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Log(CRP[mg/L] + 1) + 0.014 x Patient global VAS[mm] + 0.96.
All assessments are set to missing from the time a patient receives rescue medication or discontinues study medication early. No imputation is performed.
Note: Number = Number of patients with assessment at both baseline and the corresponding week.
Source ; PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/self_das28_chg_byvis_self_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_das28_chg_byvis_self_s2s_m_t_x.rtf (26DEC2016 - 11:50)
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/self_das28_chg_byvis_site_s2s_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/self_das28_chg_byvis_site_s2s_m_t_x.rtf (26DEC2016 - 11:49)

表 135 - 患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab				
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=42)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=40)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**	**All (N=243)**
Randomized and not treated	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
Randomized and treated	41 (97.6%)	40 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (99.6%)
Completed the study treatment period up to Week 52	33 (78.6%)	31 (77.5%)	66 (81.5%)	68 (85.0%)	198 (81.5%)
Did not complete the study treatment period up to Week 52	8 (19.0%)	9 (22.5%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)	44 (18.1%)
Subject's request for treatment discontinuation	3 (7.1%)	2 (5.0%)	4 (4.9%)	3 (3.8%)	12 (4.9%)
Reason for treatment discontinuation					
Adverse event	5 (11.9%)	7 (17.5%)	13 (16.0%)	9 (11.3%)	34 (14.0%)
Lack of efficacy	3 (7.1%)	2 (5.0%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	10 (4.1%)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	0	0
Status at last contact up to Week 52					
Alive	42 (100%)	40 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	243 (100%)
Dead	0	0	0	0	0

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo2_w52_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo2_w52_r_t_i.rtf (18JAN2017 - 7:15)

表 136 - 救済治療を受けた患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab				
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=42)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=40)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**	**All (N=243)**
Randomized and not treated	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
Randomized and treated	41 (97.6%)	40 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (99.6%)
Rescued up to Week 24	21 (50.0%)	23 (57.5%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)	58 (23.9%)
Completed the study treatment period up to Week 24	20 (47.6%)	22 (55.0%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)	56 (23.0%)
Did not complete the study treatment period up to Week 24	1 (2.4%)	1 (2.5%)	0	0	2 (0.8%)
Subject's request for open label rescue treatment discontinuation up to Week 24	0	0	0	0	0
Reason for open label rescue discontinuation up to Week 24					
Adverse event	1 (2.4%)	1 (2.5%)	0	0	2 (0.8%)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	0	0
Completed the study treatment period up to Week 52	20 (47.6%)	18 (45.0%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)	51 (21.0%)
Did not complete the study treatment period up to Week 52	1 (2.4%)	5 (12.5%)	1 (1.2%)	0	7 (2.9%)
Subject's request for open label rescue treatment discontinuation	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
Reason for open label rescue discontinuation					
Adverse event	1 (2.4%)	5 (12.5%)	1 (1.2%)	0	7 (2.9%)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	0	0
Status at last contact up to Week 52					
Alive	42 (100%)	40 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	243 (100%)
Dead	0	0	0	0	0

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator.
Subject's request for open label rescue treatment discontinuation is a separate category and is not additive with the reasons for discontinuation.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo_w52_res_r_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_w52_res_r_t_i.rtf (18JAN2017 - 7:15)

表 137 - 救済治療を受けていない患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab				
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=42)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=40)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**	**All (N=243)**
Randomized and not treated	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
Randomized and treated	41 (97.6%)	40 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (99.6%)
Not rescued up to Week 24	20 (47.6%)	17 (42.5%)	75 (92.6%)	72 (90.0%)	184 (75.7%)
Completed the study treatment period up to Week 24	14 (33.3%)	15 (37.5%)	68 (84.0%)	62 (77.5%)	159 (65.4%)
Did not complete the study treatment period up to Week 24	6 (14.3%)	2 (5.0%)	7 (8.6%)	10 (12.5%)	25 (10.3%)
Subject's request for treatment discontinuation	3 (7.1%)	2 (5.0%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	9 (3.7%)
Reason for treatment discontinuation					
Adverse event	3 (7.1%)	0	6 (7.4%)	8 (10.0%)	17 (7.0%)
Lack of efficacy	3 (7.1%)	2 (5.0%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	8 (3.3%)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	0	0
Completed the study treatment period up to Week 52	13 (31.0%)	13 (32.5%)	61 (75.3%)	60 (75.0%)	147 (60.5%)
Did not complete the study treatment period up to Week 52	7 (16.7%)	4 (10.0%)	14 (17.3%)	12 (15.0%)	37 (15.2%)
Subject's request for treatment discontinuation	3 (7.1%)	2 (5.0%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	11 (4.5%)
Reason for treatment discontinuation					
Adverse event	4 (9.5%)	2 (5.0%)	12 (14.8%)	9 (11.3%)	27 (11.1%)
Lack of efficacy	3 (7.1%)	2 (5.0%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	10 (4.1%)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	0	0
Status at last contact up to Week 52					
Alive	42 (100%)	40 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	243 (100%)
Dead	0	0	0	0	0

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo_w52_nonres_r_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_w52_nonres_r_t_i.rtf (18JAN2017 - 7:15)

表 138 - 患者の内訳（Week 52） - ランダム化集団（LTS13618 試験）

	Sarilumab				
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w + DMARDs (N=15)	200mg q2w + DMARDs (N=15)	All (N=91)
Randomized and not treated	0	0	0	0	0
Randomized and treated	30 (100%)	31 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	91 (100%)
Completed the study treatment period	27 (90.0%)	30 (96.8%)	13 (86.7%)	9 (60.0%)	79 (86.8%)
Did not complete the study treatment period	3 (10.0%)	1 (3.2%)	2 (13.3%)	6 (40.0%)	12 (13.2%)
Subject's decision for treatment discontinuation	1 (3.3%)	0	0	1 (6.7%)	2 (2.2%)
Reason for treatment discontinuation					
Adverse event	2 (6.7%)	1 (3.2%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	10 (11.0%)
Lack of efficacy	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.1%)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reasons	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.1%)
Status at last study contact					
Alive	30 (100%)	31 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	91 (100%)
Dead	0	0	0	0	0

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator.
Subject's request for treatment discontinuation is a separate category and is not additive with the reasons for discontinuation.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (21DEC2016 - 4:05)

表 139 - 人口統計学的特性 - ランダム化集団のうちWeek 24でプラセボからサリルマブ投与に切り替えた患者（EFC14059試験）

	Sarilumab		
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)**	**All (N=29)**
Age (years)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	48.5 (12.1)	55.8 (12.1)	52.3 (12.5)
Median	49.0	57.0	55.0
Min : Max	32 : 68	33 : 74	32 : 74
Age group (years) [n (%)]			
Number	14	15	29
< 65	12 (85.7%)	11 (73.3%)	23 (79.3%)
≥ 65	2 (14.3%)	4 (26.7%)	6 (20.7%)
Gender [n (%)]			
Number	14	15	29
Male	3 (21.4%)	6 (40.0%)	9 (31.0%)
Female	11 (78.6%)	9 (60.0%)	20 (69.0%)
Race [n (%)]			
Number	14	15	29
Asian/Oriental	14 (100%)	15 (100%)	29 (100%)
Other	0	0	0
Height (cm)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	159.59 (6.85)	158.87 (7.65)	159.21 (7.15)
Median	158.40	159.30	158.50
Min : Max	151.5 : 174.6	149.3 : 175.2	149.3 : 175.2
Weight (kg)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	57.51 (16.26)	56.60 (9.88)	57.04 (13.11)
Median	55.15	56.70	56.70
Min : Max	40.4 : 100.0	37.3 : 79.2	37.3 : 100.0

	Sarilumab		
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)**	**All (N=29)**
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	14	15	29
< 55	7 (50.0%)	6 (40.0%)	13 (44.8%)
≥ 55	7 (50.0%)	9 (60.0%)	16 (55.2%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	22.45 (5.59)	22.33 (2.80)	22.39 (4.29)
Median	20.97	22.27	21.89
Min : Max	17.1 : 37.9	16.1 : 27.3	16.1 : 37.9
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	14	15	29
< 25	10 (71.4%)	12 (80.0%)	22 (75.9%)
≥ 25 and < 30	3 (21.4%)	3 (20.0%)	6 (20.7%)
≥ 30	1 (7.1%)	0	1 (3.4%)
Smoking status [n (%)]			
Number	14	15	29
Never	9 (64.3%)	7 (46.7%)	16 (55.2%)
Former	1 (7.1%)	2 (13.3%)	3 (10.3%)
Current	4 (28.6%)	6 (40.0%)	10 (34.5%)
Alcohol habits[a] [n (%)]			
Number	14	15	29
Never	10 (71.4%)	9 (60.0%)	19 (65.5%)
At least monthly	0	1 (6.7%)	1 (3.4%)
At least weekly	3 (21.4%)	3 (20.0%)	6 (20.7%)
At least daily	1 (7.1%)	2 (13.3%)	3 (10.3%)

[a] Alcohol habits: how often subject has a drink containing alcohol in the last 12 month.
Note: Number = Number of patients assessed.
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/dem_demo_p2s_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_p2s_r_t_x.rtf (21DEC2016 - 7:26)

表 140 - ベースラインの疾患特性 - ランダム化集団のうち Week 24 でプラセボからサリルマブ投与に切り替えた患者（EFC14059 試験）

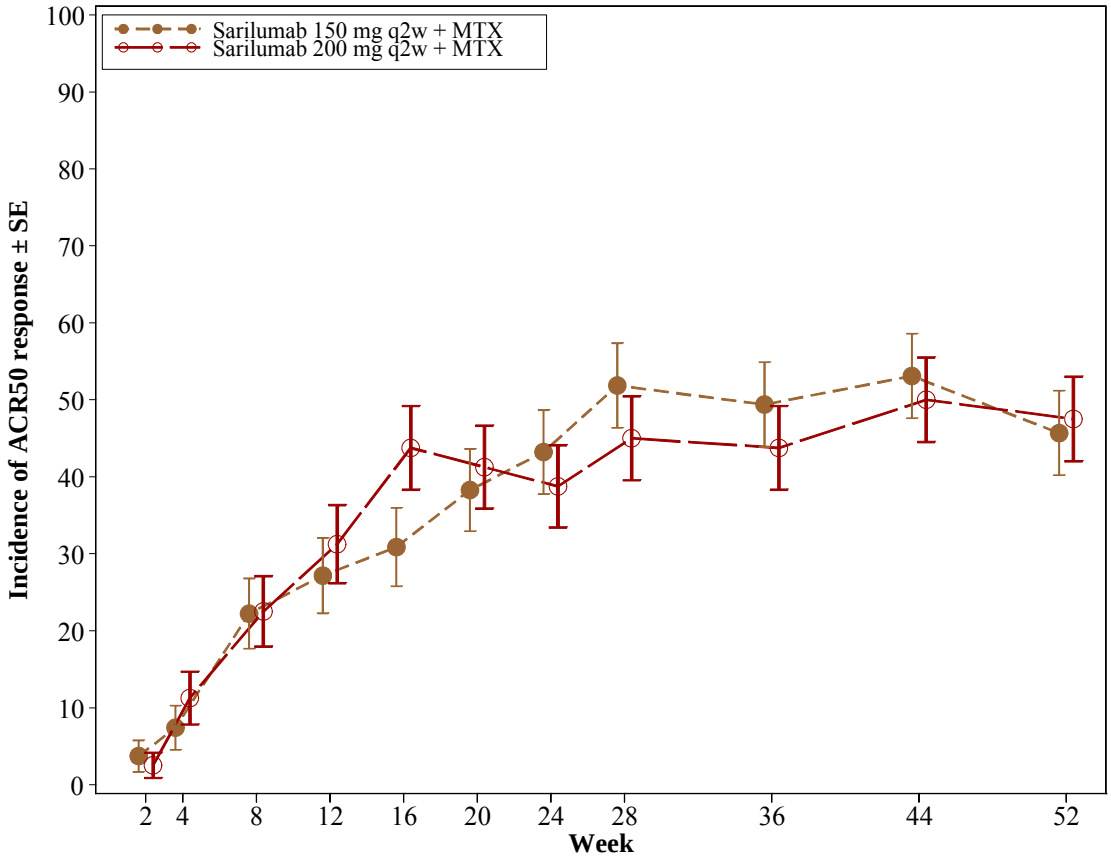
	Sarilumab		
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)**	**All (N=29)**
Duration of RA since diagnosis (years)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	5.32 (5.70)	8.97 (10.57)	7.20 (8.63)
Median	2.21	3.11	2.76
Min : Max	0.5 : 17.6	0.3 : 32.4	0.3 : 32.4
RA functional class [n (%)]			
Number	14	15	29
I	1 (7.1%)	2 (13.3%)	3 (10.3%)
II	12 (85.7%)	11 (73.3%)	23 (79.3%)
III	1 (7.1%)	2 (13.3%)	3 (10.3%)
IV	0	0	0
Rheumatoid factor [n (%)]			
Number	14	14	28
Positive	10 (71.4%)	10 (71.4%)	20 (71.4%)
Negative	4 (28.6%)	4 (28.6%)	8 (28.6%)
Anti CCP antibody [n (%)]			
Number	14	14	28
Positive	12 (85.7%)	12 (85.7%)	24 (85.7%)
Negative	2 (14.3%)	2 (14.3%)	4 (14.3%)
Prior biologic DMARDs use [n (%)]			
Number	14	15	29
Yes	1 (7.1%)	3 (20.0%)	4 (13.8%)
No	13 (92.9%)	12 (80.0%)	25 (86.2%)
Tender joint count (0 - 68)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	20.21 (10.66)	11.13 (5.36)	15.52 (9.41)
Median	20.00	10.00	13.00
Min : Max	3.0 : 34.0	5.0 : 25.0	3.0 : 34.0

	Sarilumab		
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)**	**All (N=29)**
Swollen joint count (0 - 66)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	13.71 (6.76)	12.20 (8.19)	12.93 (7.44)
Median	13.00	10.00	12.00
Min : Max	3.0 : 27.0	1.0 : 32.0	1.0 : 32.0
CRP (mg/L)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	13.93 (11.78)	18.99 (20.63)	16.55 (16.85)
Median	9.44	10.20	10.00
Min : Max	2.8 : 39.9	3.7 : 79.3	2.8 : 79.3
CRP group (≤ 15 mg/L, > 15 mg/L) [n (%)]			
Number	14	15	29
≤ 15 mg/L	9 (64.3%)	9 (60.0%)	18 (62.1%)
> 15 mg/L	5 (35.7%)	6 (40.0%)	11 (37.9%)
HAQ-DI (0 - 3)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	1.06 (0.62)	0.80 (0.52)	0.93 (0.58)
Median	1.13	0.75	0.88
Min : Max	0.0 : 2.0	0.0 : 1.9	0.0 : 2.0
Pain VAS (0 - 100)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	66.64 (20.06)	51.80 (21.73)	58.97 (21.91)
Median	71.00	58.00	64.00
Min : Max	34.0 : 98.0	18.0 : 79.0	18.0 : 98.0
Patient global VAS (0 - 100)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	61.71 (22.89)	51.60 (18.26)	56.48 (20.89)
Median	65.00	53.00	62.00
Min : Max	11.0 : 100.0	19.0 : 73.0	11.0 : 100.0

	Sarilumab		
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)**	**All (N=29)**
Physician global VAS (0 - 100)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	63.71 (17.40)	56.40 (18.68)	59.93 (18.14)
Median	65.00	51.00	54.00
Min : Max	24.0 : 85.0	36.0 : 95.0	24.0 : 95.0
DAS28-CRP (> 5.1: high disease activity)			
Number	14	15	29
Mean (SD)	5.49 (0.79)	4.97 (0.94)	5.22 (0.89)
Median	5.39	4.95	5.10
Min : Max	4.4 : 6.9	3.3 : 6.7	3.3 : 6.9

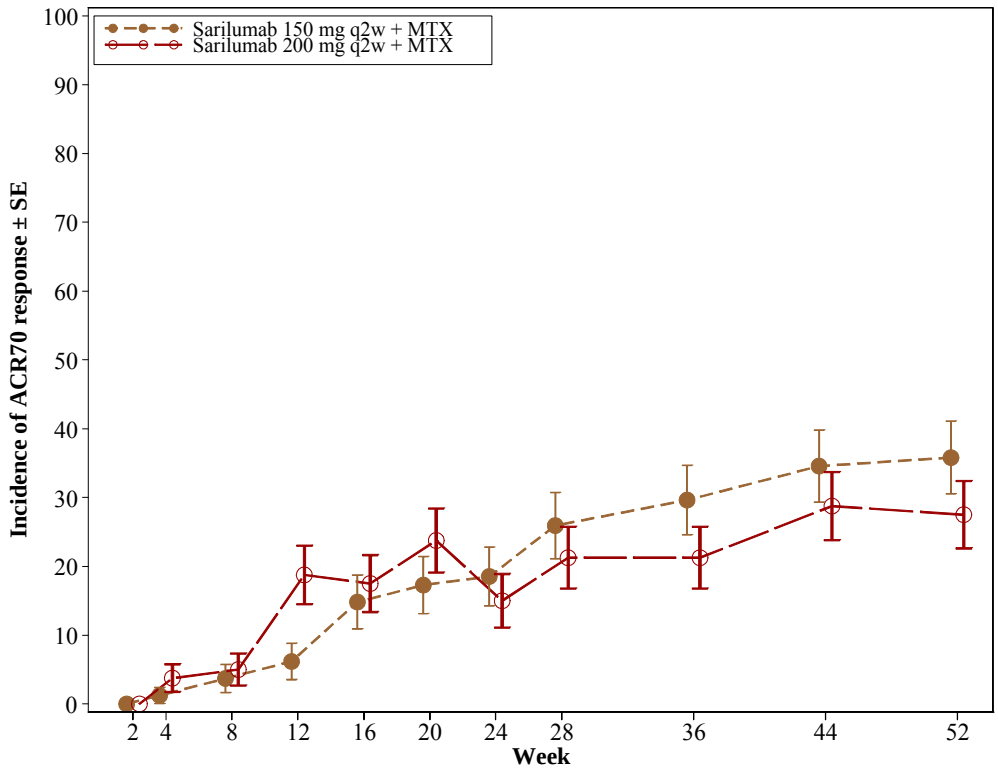
Note: Number = Number of patients assessed.
Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/dem_disease_p2s_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_p2s_r_t_x.rtf (21DEC2016 - 6:26)

図 43 - サリルマブ群での各来院時の ACR50 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）



PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr50_s2s_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr50_s2s_m_g_i.rtf (21DEC2016 - 6:34)

図 44 - サリルマブ群での各来院時の ACR70 改善率 - mITT 集団（EFC14059 試験）



PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_byvis_acr70_s2s_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_byvis_acr70_s2s_m_g_i.rtf (21DEC2016 - 6:36)

表 141 - ベースラインでの人口統計学的特性 - （LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験の患者）

	EFC11072 Part B, Cohort 2	EFC11072 Part B, Cohort 2 – LTS11210			EFC10832	EFC10832 – LTS11210		
	(N=1197)	Placebo + MTX (N=307)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=300)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=294)	(N=546)	Placebo + DMARD (N=157)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=146)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=153)
Age (years) Mean (SD)	50.6 (11.6)	50.8 (10.7)	50.3 (11.8)	50.2 (11.6)	52.9 (12.4)	51.6 (12.5)	53.6 (11.0)	53.1 (12.8)
Female	977 (81.6%)	246 (80.1%)	241 (80.3%)	246 (83.7%)	447 (81.9%)	130 (82.8%)	115 (78.8%)	123 (80.4%)
Race								
Caucasian/White	86.1%	89.3%	89.7%	89.8%	71.1%	70.1%	70.5%	70.6%
Black	2.3%	2.6%	2.3%	1.4%	3.7%	2.5%	5.5%	2.0%
Asian/Oriental	8.2%	5.5%	5.0%	5.8%	0.9%	0.6%	2.1%	0.7%
Other[a]	3.3%	2.6%	3.0%	3.1%	24.4%	26.8%	21.9%	26.8%
Hispanic ethnicity (%)	37.1%	37.8%	41.3%	39.8%	44.3%	42.0%	43.2%	48.4%
Weight (kg) Mean (SD)	74.29 (18.52)	74.51 (17.60)	74.42 (18.64)	74.71 (19.16)	78.22 (21.52)	79.40 (20.42)	77.78 (21.10)	75.83 (21.57)
BMI (kg/m^2) Mean (SD)	28.25 (6.37)	28.32 (5.98)	28.24 (6.54)	28.56 (6.41)	29.53 (7.17)	30.12 (7.56)	28.94 (6.75)	29.06 (6.87)
Region [n (%)][b]								
Region 1	18.7%	14.7%	18.3%	17.7%	42.7%	42.7%	37.7%	38.6%
Region 2	38.8%	42.0%	42.0%	40.5%	40.7%	39.5%	43.2%	43.1%
Region 3	42.4%	43.3%	39.7%	41.8%	16.7%	17.8%	19.2%	18.3%

Source: Module 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.2.1.1]; [1.2.1.2]; [1.2.2.1]; [1.2.2.2]

Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

Note: Number = Number of patients assessed.

a Other = If none of the race categories (ie, Caucasian/white, black, Asian/Oriental) were appropriate for the patient, then this category was chosen.

b Region 1: Austria, Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Norway, Portugal, Spain, Switzerland, USA
Region 2: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru
Region 3: Belarus, Estonia, Hong Kong, India, Lithuania, Malaysia, Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine

表 142 - ベースラインでの疾患特性 - （LTS11210 試験に参加した EFC11072 試験パート B、コホート 2 及び EFC10832 試験の患者）

	EFC11072, Part B, Cohort 2	EFC11072 Part B, Cohort 2 – LTS11210			EFC10832	EFC10832 – LTS11210		
	(N=1197)	Placebo + MTX (N=307)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=300)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=294)	(N=546)	Placebo + DMARD (N=157)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=146)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=153)
Years of RA Mean (SD)	9.0 (7.9)	9.0 (7.7)	10.0 (8.7)	8.7 (7.0)	12.1 (9.4)	11.8 (9.6)	11.0 (7.5)	12.5 (9.4)
Functional class								
I	11.9%	11.4%	11.3%	10.5%	9.5%	7.6%	10.3%	10.5%
II	67.3%	69.7%	62.7%	68.7%	57.7%	59.9%	54.8%	56.9%
III	20.9%	18.9%	26.0%	20.7%	32.8%	32.5%	34.9%	32.7%
IV	0	0	0	0	0	0	0	0
RF positive	84.7%	84.7%	87.6%	85.3%	75.5%	78.2%	77.4%	73.5%
Anti-CCP positive	86.8%	86.0%	91.0%	87.0%	78.1%	82.7%	76.6%	76.7%
TJC (0-68) Mean (SD)	26.8 (14.1)	26.8 (13.6)	27.4 (14.4)	26.9 (14.4)	28.9 (15.2)	28.7 (14.6)	27.6 (15.3)	29.2 (14.9)
SJC (0-66) Mean (SD)	16.7 (9.3)	17.1 (9.4)	16.7 (9.2)	17.0 (9.5)	19.9 (11.5)	19.4 (11.1)	19.3 (10.8)	19.2 (11.6)
CRP (mg/L) Mean (SD)	21.73 (23.29)	20.09 (22.08)	22.77 (24.00)	21.45 (20.63)	26.82 (25.89)	25.54 (25.15)	22.74 (21.80)	30.83 (29.07)
HAQ-DI (0-3) Mean (SD)	1.64 (0.64)	1.62 (0.65)	1.61 (0.64)	1.69 (0.63)	1.78 (0.63)	1.75 (0.65)	1.73 (0.62)	1.81 (0.62)
DAS28-CRP Mean (SD)	6.23 (0.69)	6.25 (0.66)	6.26 (0.75)	6.22 (0.68)	6.40 (0.76)	6.31 (0.76)	6.35 (0.65)	6.51 (0.77)

RF (Rheumatoid Factor) positive: ≥15 IU/mL; Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) positive: ≥17 IU/mL

TJC = Tender Joint Count; SJC = Swollen Joint Count

Source: Module 5.3.5.3 Supporting analyses for SCE [1.2.1.3]; [1.2.1.4]; [1.2.2.3]; [1.2.2.4]

RA functional class

図 45 - ACR50 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）

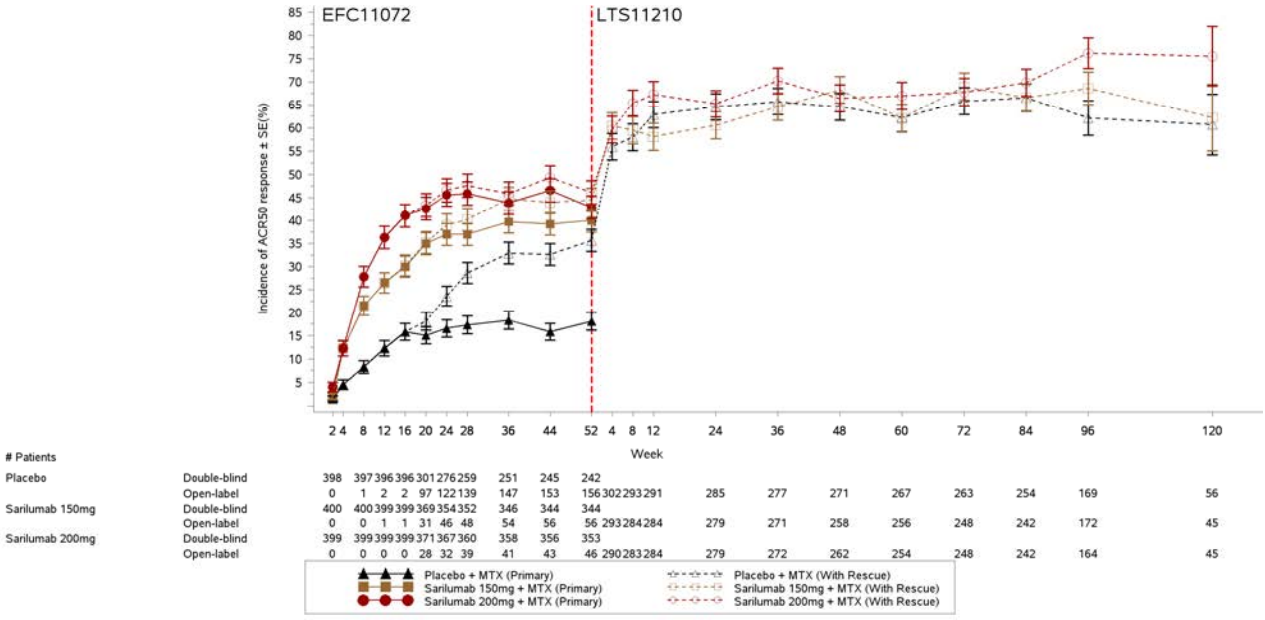


図 46 - ACR70 改善率 - （最初に EFC11072 試験パート B、コホート 2 でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）

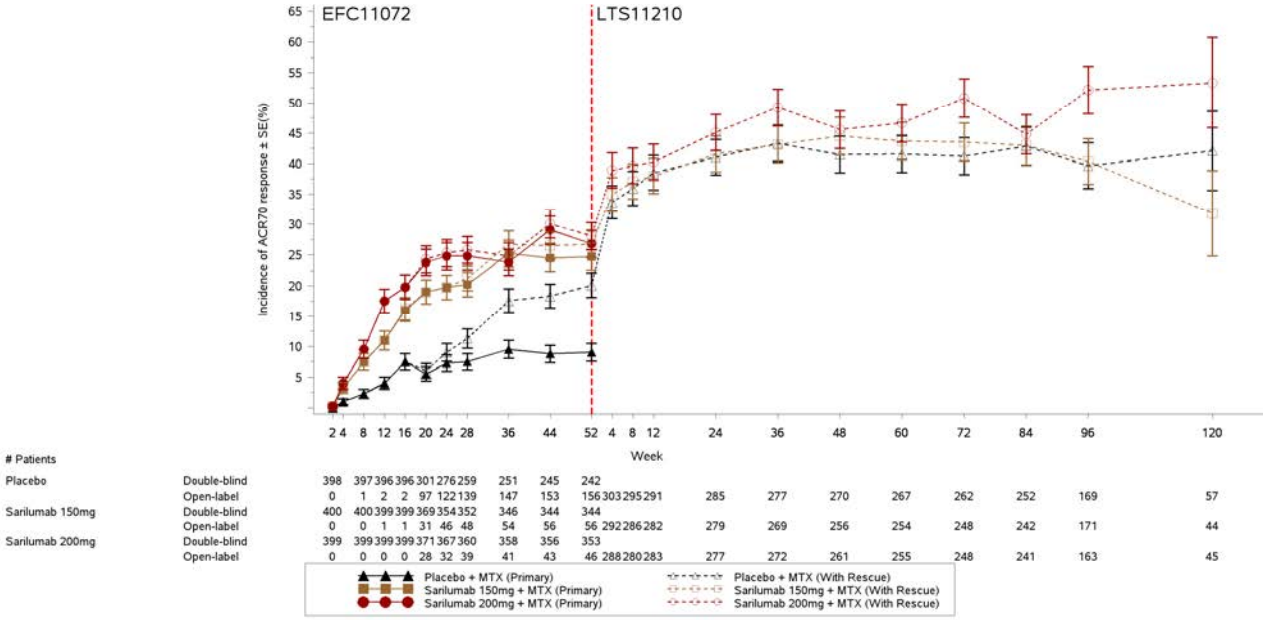


図 47 - 各来院時での DAS28-CRP 寛解（DAS28-CRP 値 2.6 未満）の割合 -（EFC11072 試験パート B, コホート 2 と LTS11210 試験の併合）

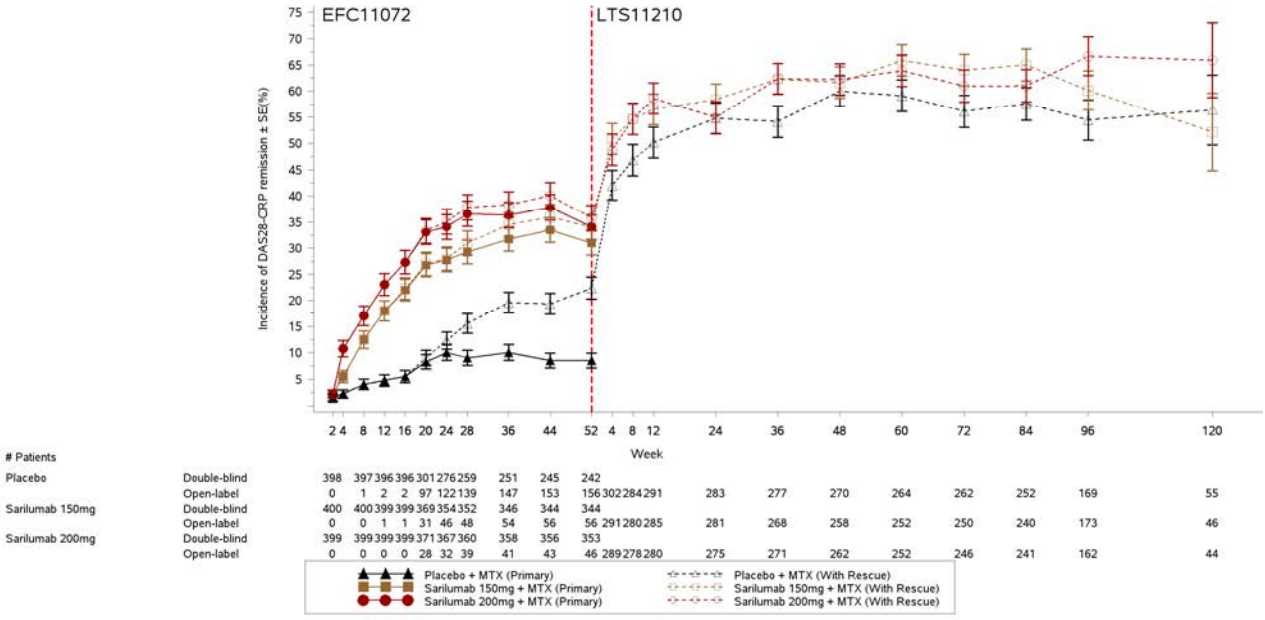


図 48 - ACR50 改善率 -（最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）

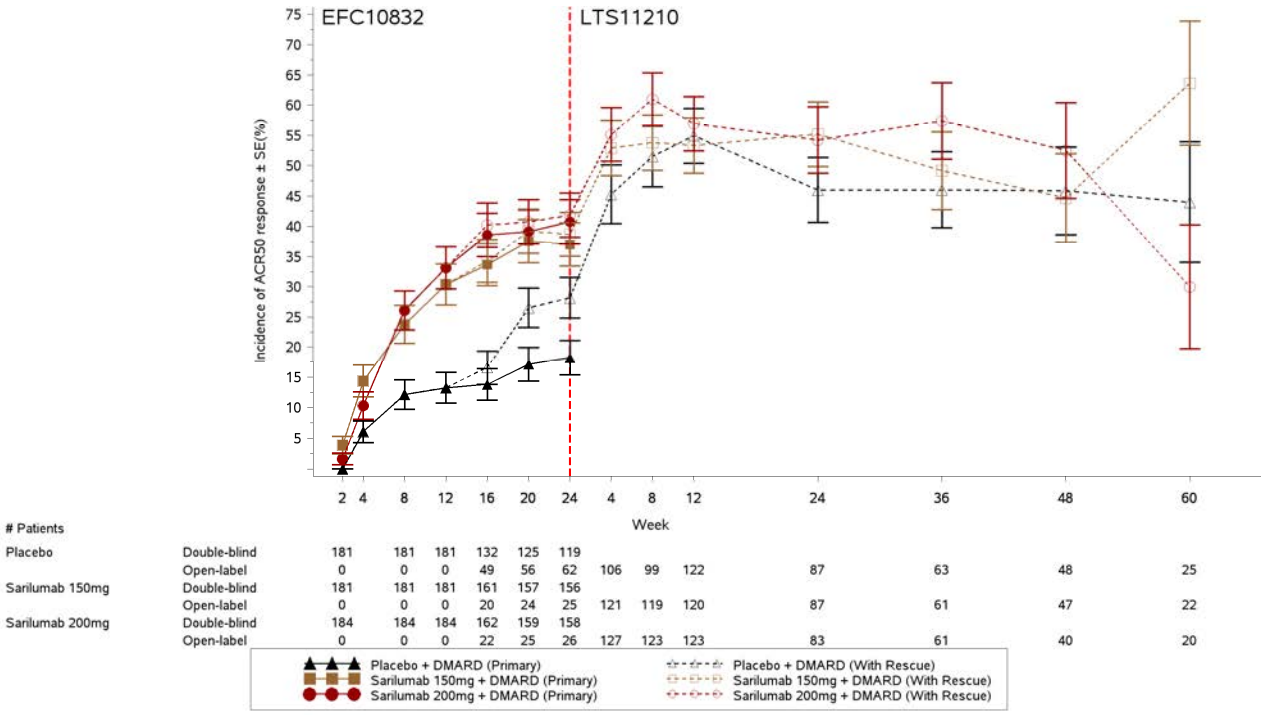


図 49 - ACR70 改善率 - （最初に EFC10832 試験でランダム化して LTS11210 試験に継続した患者）

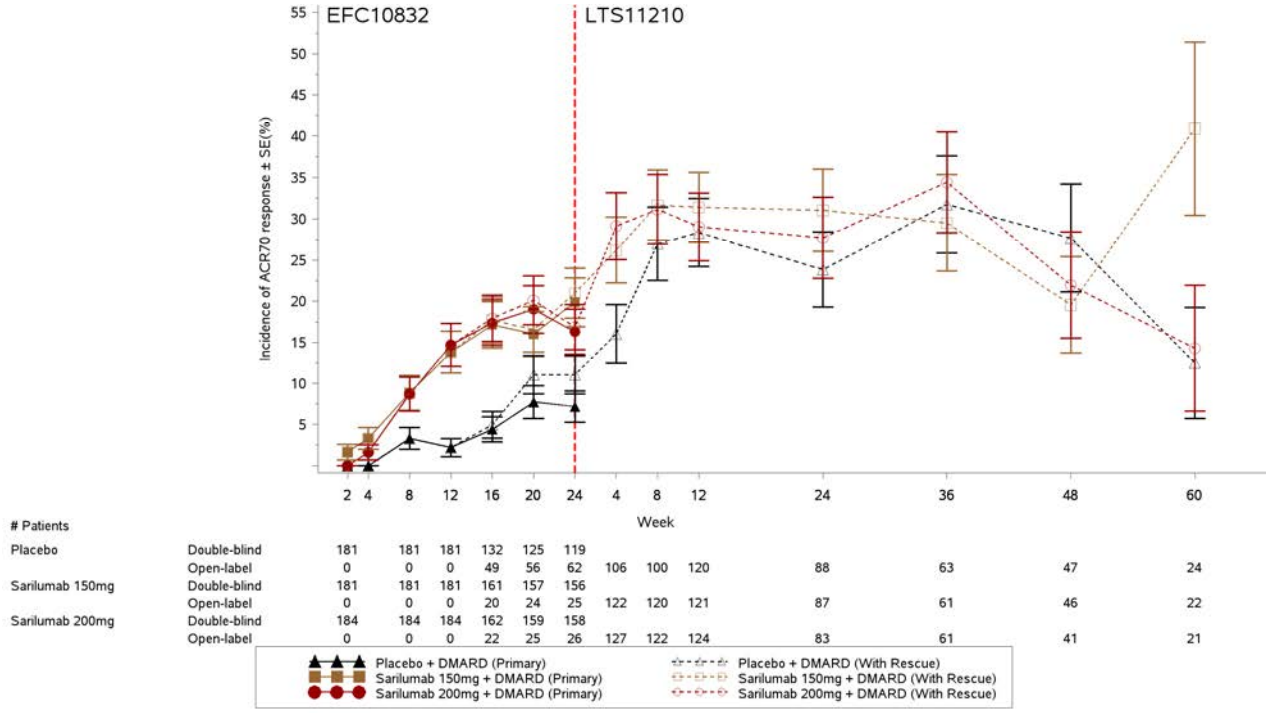


図 50 - 各来院時での DAS28-CRP 寛解（DAS28-CRP 値 2.6 未満）の割合 -（EFC10832 試験と LTS11210 試験の併合）

