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

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 1628

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

表　目　次 7

図　目　次 16

略号と用語の定義 19

1　医薬品への曝露 21

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 21
1.1.1　背景及び概観 21
1.1.2　公表文献 25
1.1.3　類薬の安全性情報 25
1.1.4　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 25
1.1.5　規制当局との対面助言等の経緯 26
1.1.6　安全性評価に使用した試験 27
1.1.6.1　安全性データの構成 27
1.1.6.2　試験の概観 27
1.1.7　評価方法 35
1.1.7.1　集団の定義、解析対象の治験薬投与群及び曝露状況 35
1.1.7.2　安全性評価項目及びその定義 42
1.1.7.3　併合解析計画 48
1.2　全般的な曝露状況 49
1.2.1　被験者及び患者の内訳 49
1.2.1.1　国内試験 49
1.2.1.2　海外試験 53
1.2.2　曝露状況 54
1.2.2.1　国内試験 54
1.2.2.2　海外試験 57
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 60

1.3.1 人口統計学 60
1.3.1.1 国内試験 60
1.3.1.2 海外試験 67
1.3.2 ベースラインの疾患特性 68
1.3.2.1 国内試験 68
1.3.2.2 海外試験 70
1.3.3 既往歴 70
1.3.3.1 国内試験 70
1.3.3.2 海外試験 73
1.3.4 前治療及び併用薬／併用療法 73
1.3.4.1 国内試験 73
1.3.4.2 海外試験 76
2 有害事象 77
2.1 有害事象の解析 77
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 77
2.1.1.1 有害事象の概観 77
2.1.1.2 有害事象の表示 83
2.1.2 死亡 97
2.1.3 その他の重篤な有害事象 100
2.1.3.1 国内試験 100
2.1.3.2 海外試験 104
2.1.3.3 結論 111
2.1.4 その他の重要な有害事象 111
2.1.4.1 有害事象による投与中止 111
2.1.4.2 その他の医学的に重要な有害事象（AESI） 118
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 237
2.1.5.1 国内試験 237
2.1.5.2 海外試験 242
2.1.6 日本人併合集団（J-Pool）での長期安全性（52 週間投与の結果） 244
2.1.6.1 比較的よく見られる有害事象 245
2.1.6.2 死亡 246
2.1.6.3 重篤な有害事象 246
2.1.6.4 その他の重要な有害事象 246
2.1.6.5 長期安全性の結論 253

2.2 個別有害事象の文章による説明 254

3 臨床検査値の評価 255

3.1 国内試験 255
3.1.1 血液学的検査 255
3.1.1.1 白血球数 255
3.1.1.2 ヘモグロビン 255
3.1.1.3 血小板数 257
3.1.1.4 肝機能 257
3.1.2 脂質 258
3.1.3 自己免疫 258
3.1.4 腎機能 258
3.1.5 電解質とグルコース 259
3.1.6 長期投与 259
3.2 海外試験 260
3.2.1 血液学的検査 260
3.2.1.1 白血球数 260
3.2.1.2 ヘモグロビン 260
3.2.1.3 血小板数 261
3.2.1.4 肝機能 261
3.2.2 脂質 262
3.2.3 自己免疫 262
3.2.4 腎機能 262
3.2.5 電解質とグルコース 264

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 265

4.1 国内試験 265
4.1.1 体重 265
4.1.2 血圧と心拍数 266
4.1.3 心電図 266
4.1.4 長期投与 267
4.2 海外試験 267
4.2.1 体重 267

4.2.2 血圧と心拍数 269
4.2.3 心電図 269

5 特別な患者集団及び状況下における安全性 270

5.1 特別な患者集団での追加検討 270
5.1.1 MTX 以外の DMARDs との併用療法 270
5.1.1.1 24 週間投与時 270
5.1.1.2 52 週間投与時 271
5.1.2 サリルマブの単剤療法 271
5.1.2.1 国内試験 271
5.1.2.2 海外試験 276
5.1.3 サリルマブとトシリズマブの比較 277
5.1.3.1 国内試験 277
5.1.3.2 海外試験 286
5.1.4 サリルマブとアダリブマブとの比較（EFC14092 試験） 290
5.2 内因性要因 294
5.2.1 国内試験 294
5.2.1.1 重篤な感染症を含む感染症に関する部分集団解析 297
5.2.1.2 好中球絶対数（ANC）に関する部分集団解析 301
5.2.1.3 ALT に関する部分集団解析 305
5.2.2 海外試験 308
5.2.2.1 重篤な感染症に関する部分集団解析 308
5.2.2.2 好中球絶対数（ANC）に関する部分集団解析 310
5.2.2.3 ALT に関する部分集団解析 312
5.2.3 第 I 相試験 315
5.2.3.1 国内試験 315
5.2.3.2 海外試験 315
5.2.4 他の患者集団 316
5.2.4.1 強直性脊椎炎 316
5.2.4.2 非感染性ぶどう膜炎 317
5.3 外因性要因 317
5.3.1 減量に関連した分析 317
5.3.2 自己投与 319
5.4 薬物相互作用 320

5.5 妊娠及び授乳時の使用 321

5.6 過量投与 321

5.7 薬物乱用 322

5.8 離脱症状及び反跳現象 323

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 323

6 市販後データ 324

6.1 市販後安全性データベースの安全性データ 324

6.2 公表文献の安全性データ 324

7 結論 325

参 考 文 献 328

8 付録 331

8.1 国内試験 331

8.1.1 24 週間投与時の結果 331

8.1.2 52 週間投与時の結果 481

8.2 海外試験 482

8.2.1 併合解析結果 482

8.2.2 TEAE 期間に死亡を発現した患者の一覧 482

8.3 日和見感染症の一覧 482

表　目　次

表 1 - 日本人併合集団の Week 24 までの安全性データベースに含まれる試験、投与群及び投与群別の期間の要約（J-NDA） 22

表 2 - 日本人併合集団の 52 週間投与時の安全性データベースに含まれる試験、投与群及び投与群別の期間の要約（1 年データアップデート時） 24

表 3 - 安全性を評価した試験の一覧（国内試験：第 II/III 相・第 III 相試験） 28

表 4 - 安全性を評価した試験の一覧（海外試験- RA 患者対象） 30

表 5 - 安全性を評価した試験の一覧（海外試験 - RA 以外の患者） 33

表 6 - 海外試験併合安全性データに含まれた継続中の試験一覧（海外試験） 34

表 7 - 各集団名の定義（国内試験） 35

表 8 - 投与群別の曝露期間の定義 - 国内試験（J-Pool） 37

表 9 - 第 II 相及び第 III 相試験の安全性解析対象集団の概要 - 海外試験 38

表 10 - 投与群別の曝露期間の定義 - 海外試験 41

表 11 - 投与群別の曝露期間の定義 - 海外試験（Pool 2 及び Pool 3） 41

表 12 - 各集団についての TEAE 期間の定義 - 国内試験 43

表 13 - 各集団についての TEAE 期間の定義 - 海外試験 43

表 14 - AESI の項目及び検索方法 45

表 15 - 患者の内訳 - ランダム化集団（EFC14059 試験） 50

表 16 - 患者の内訳 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層及び単剤療法層） 51

表 17 - 患者の内訳 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 52

表 18 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 54

表 19 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層及び単剤療法層） 56

表 20 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 57

表 21 - 治験薬曝露状況 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1） 58

表 22 - 治験薬曝露状況 – 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 59

表 23 - 治験薬曝露状況 - サリルマブ単剤療法集団（Pool 3） 60

表 24 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 61

表 25 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 63

表 26 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 65

表 27 - ベースラインの疾患特性 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 68

表 28 - ベースラインの疾患特性 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 69

表 29 - 5%以上の患者に認められた RA 以外の既往歴及び手術歴 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 71

表 30 - 5%以上の患者に認められた RA 以外の既往歴及び手術歴 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 72

表 31 - ベースライン時の併用薬（DMARDs、葉酸、副腎皮質ステロイド及び NSAIDs）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 74

表 32 - ベースライン時の併用薬（DMARDs、葉酸、副腎皮質ステロイド及び NSAIDs） - 安全性解析対象集団（J-Pool） 75

表 33 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 78

表 34 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 79

表 35 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 80

表 36 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool ：Any sarilumab dose） 80

表 37 - TEAE の要約 – 海外プラセボ対照集団（Pool 1） 81

表 38 - TEAE の要約 – 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 82

表 39 - 器官別大分類及び基本語別：いずれかの群で 2%以上の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 84

表 40 - 器官別大分類及び基本語別：いずれかの群で 2%以上の TEAE 発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool） 88

表 41 - 基本語別： TEAE 発現例数（%）（いずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 91

表 42 - 基本語別： TEAE 発現例数（%）（EFC14059 試験でいずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象） - 安全性解析対象集団（J-Pool） 92

表 43 - 基本語別：サリルマブと関連性のある有害事象の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool ：Any sarilumab dose） 93

表 44 - 基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE（1%超）の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool ：Any sarilumab dose） 94

表 45 - 海外試験での死亡例の要約（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点） 98

表 46 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 101

表 47 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団（J-Pool） 103

表 48 - 進行中の試験の患者数及び SAE の発現数（海外試験） 110

表 49 -Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 113

表 50 - Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（J-Pool） . 115

表 51 - 感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 120

表 52 - 感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 121

表 53 - 感染症の TEAE（PT 別） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 123

表 54 - 感染症の TEAE（PT 別） - 安全性解析対象集団（J-Pool） 127

表 55 - Week 24 までの TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 143

表 56 -Week 24 までの TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別の発現率- 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層） 143

表 57 - Week 24 までの TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団（J-pool） 144

表 58 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）145

表 59 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層） 146

表 60 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 147

表 61 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 148

表 62 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の TEAE 期間中の再発状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 149

表 63 - 感染症及び重篤な感染症の発現率（ANC LLN 未満及び LLN 以上の患者別、グレード別） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 151

表 64 - 感染症及び重篤な感染症の発現率（ANC LLN 未満及び LLN 以上の患者別、グレード別） - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層） 152

表 65 - 感染症及び重篤な感染症の発現率（ANC LLN 未満及び LLN 以上の患者別、グレード別） -安全性解析対象集団（J-Pool） 153

表 66 - 白血球減少症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 154

表 67 - 白血球減少症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 155

表 68 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1） 159

表 69 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 – 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 160

表 70 - Week 24 までの TEAE 期間中の最小血小板数（100 Giga/L 未満）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 166

表 71 - Week 24 までの TEAE 期間中の最小血小板数（100 Giga/L 未満） - 安全性解析対象集団（J-Pool） 167

表 72 - 血小板数< 100 Giga/L が認められた患者の転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 169

表 73 - 血小板数 100 Giga/L 未満が認められた患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 170
表 74 - 血小板減少症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 171
表 75 - 血小板減少症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 172
表 76 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた肝機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 182
表 77 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた肝機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool） 183
表 78 - ALT > 3 ULN が認められた患者の転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 187
表 79 - ALT > 3 ULN が認められた患者の転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 188
表 80 - ALT > 3 ULN が認められた患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 190
表 81 - ALT > 3 ULN が認められた患者の TEAE 期間中の再発状況 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 191
表 82 - ALT > 3 ULN が認められた患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool） . 192
表 83 - ALT > 3 ULN が認められた患者の TEAE 期間中の再発状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 193
表 84 - 肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 194
表 85 -肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 195
表 86 - TEAE 期間でサリルマブ＋DMARDs 投与中に消化管穿孔がみられた患者数 201
表 87 - 脂質増加の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 207
表 88 - TEAE 期間中の LDL の NCEP ATP III の LDL 分類 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 207
表 89 - MACE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 212
表 90 - 過敏症の要約- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 214
表 91 -過敏症の要約- 安全性解析対象集団（J-Pool） 216
表 92 - 注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 221
表 93 -注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 222
表 94 - ADA 分析の要約 - ADA 解析対象集団（EFC14059 試験） 225
表 95 - ADA 分析の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 227
表 96 - TEAE 期間での ADA の発現状況及び過敏症に関する要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 228
表 97 - TEAE 期間での ADA の発現状況及び過敏症に関する要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 228
表 98 - TEAE 期間中の中和抗体陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 229

表 99 - TEAE 期間中の持続性の ADA 陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団 EFC14059 試験 229

表 100 - TEAE 期間中の中和抗体陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 230

表 101 - TEAE 期間中の持続性の ADA 陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 230

表 102 - TEAE 期間での ADA の発現状況及び過敏症に関する要約 232

表 103 -悪性腫瘍の発現数と SEER データベースの試験集団で予想された発現数 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 234

表 104 - 悪性腫瘍の発現数と Clinformatics Data Mart データベースでの関節リウマチ患者で予想された発現数- 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 235

表 105 - TEAE 期間中に認められた ANA 陽性患者及び抗 ds-DNA 抗陽性患者の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 236

表 106 -すべての TEAE（SOC 別）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 239

表 107 - すべての TEAE（SOC 別）- 安全性解析対象集団（J-Pool） 241

表 108 - Week 24 までの体重の記述統計量 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 265

表 109 - Week 24 までの TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 272

表 110 - Week 24 までの ADA 分析の要約 - ADA 解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 273

表 111 - Week 24 までの中和抗体陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 274

表 112 - Week 24 までの ADA と過敏症に関する要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 274

表 113 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 279

表 114 - すべての TEAE - 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 280

表 115 - ANC のベースライン、最低値及び最低値到達時間 - PD 解析対象集団（6R88-RA-1309 試験） 287

表 116 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団 （6R88-RA-1309 試験） 288

表 117 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（SFY13370 試験） 289

表 118 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14092 試験） 292

表 119 - TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別及び感染症の発現率 - 安全性解析対象集団（EFC14092 試験） 292

表 120 - 肝機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14092 試験） 293

表 121 - 部分集団別の TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 294

表 122 - 部分集団別の SAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 295
表 123 - 部分集団別の治験薬の投与中止に至った TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 296
表 124 - 部分集団別の感染症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 297
表 125 - 部分集団別の感染症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 298
表 126 - 部分集団別の重篤な感染症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 298
表 127 - 部分集団別の重篤な感染症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 300
表 128 - 部分集団別の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 302
表 129 - 部分集団別の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 303
表 130 - 部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 305
表 131 -部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 307
表 132 - 部分集団別の TEAE 期間全体の重篤な感染症の要約 - 海外プラセボ対照安全性集団 309
表 133 - 部分集団別の TEAE 期間全体の重篤な感染症の要約 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 310
表 134 - 部分集団別の TEAE 期間全体の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 海外プラセボ対照安全性集団（Pool 1） 311
表 135 - 部分集団別の TEAE 期間全体の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 312
表 136 - 部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1） 313
表 137 - 部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 314
表 138 - 第 I 相試験における曝露量 316
表 139 - 救済治療移行後に有害事象が認められた患者の一覧（サリルマブ 150 mg q2w からサリルマブ 200 mg q2w による救済治療に移行した患者） 333
表 140 - SOC、HLGT、HLT 及び PT 別のすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 334
表 141 - SOC、HLGT、HLT 及び PT 別のすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（J-Pool） 352
表 142 - Week 24 までの TEAE 期間に SAE を発現した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験：プラセボ群） 372
表 143 - Week 24 までの TEAE 期間に SAE を発現した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験：サリルマブ 150 mg 併用群） 375
表 144 - Week 24 までの TEAE 期間に SAE を発現した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験：サリルマブ 200 mg 併用群） 377

表 145 - Week 24 までの TEAE 期間に SAE を発現した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験：サリルマブ 200 mg 併用群） 378

表 146 - Week 24 までの TEAE 期間に死亡を発現した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 379

表 147 - Week 24 までの TEAE 期間に死亡を発現した患者の一覧 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験） 379

表 148 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 380

表 149 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の TEAE 期間中の再発状況 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 381

表 150 - PT 別の白血球減少症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 382

表 151 - PT 別の白血球減少症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 383

表 152 - PT 別の血小板減少症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 385

表 153 - PT 別の血小板減少症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 387

表 154 - PT 別の肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 388

表 155 - PT 別の肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 391

表 156 - PT 別の過敏症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 393

表 157 - PT 別の過敏症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 395

表 158 - 重症度別の過敏症反応の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool） 397

表 159 - PT 別の注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 398

表 160 - PT 別の注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）（日本語化） 400

表 161 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた赤血球及び血小板に関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 402

表 162 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた赤血球及び血小板に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool） 403

表 163 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた肝機能検査に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 404

表 164 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた肝機能検査に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（J-Pool） 409

表 165 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた腎機能検査に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 412

表 166 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた腎機能検査に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 413

表 167 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた腎機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool） 416

表 168 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた腎機能検査に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別） - 安全性解析対象集団（J-Pool） 417

表 169 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた電解質検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 420

表 170 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた電解質検査に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 421

表 171 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた電解質検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool） 423

表 172 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた電解質検査に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（J-Pool） 424

表 173 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められたバイタルサインに関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 426

表 174 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められたバイタルサインに関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 428

表 175 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められたバイタルサインに関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool） 430

表 176 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められたバイタルサインに関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（J-Pool） 431

表 177 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた心電図に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool） 433

表 178 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた心電図に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（J-Pool） 436

表 179 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた心電図に関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 443

表 180 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた心電図に関する PCSA（ベースライン時の PCSA の有無別）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 446

表 181 - 器官別大分類及び基本語別：いずれかの群で 2%以上の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 454

表 182 - AESI の発現率- 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 458

表 183 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた肝機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-pool：Any sarilumab dose） 465

表 184 - ADA 分析の要約 - 安全性解析対象集団（J-pool：Any sarilumab dose） 468

表 185 - 部分集団別の TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 469

表 186 - 部分集団別の SAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 470

表 187 - 部分集団別の治験薬の投与中止に至った TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 471

表 188 - すべての TEAE（自己投与有り）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 472

表 189 - すべての TEAE（自己投与なし）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 475

表 190 - 自己投与有無別の注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 481

図　目　次

図 1 - プラセボ対照集団を構成した試験 39

図 2 - 曝露期間で調整された死亡率 - サリルマブ全用量併用群（海外 DMARDs 併用長期安全性集団） .. 99

図 3 - TEAE 期間全体での 6 ヵ月間ごとの曝露期間で調整した SAE の発現率（event rate）（95% CI） - サリルマブ全用量併用群（海外 DMARDs 併用長期安全性集団） 109

図 4 - Week 24 までの白血球数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 141

図 5 - Week 24 までの好中球絶対数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） .. 142

図 6 - TEAE 期間全体での各来院時の好中球絶対数の平均値についての図 - 海外プラセボ対照安全性集団（Pool 1） 158

図 7 -Week 24 までの血小板数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 165

図 8 - Week 24 までの TEAE 期間中に血小板数 100 Giga/L 未満が発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット- 安全性解析対象集団（J-pool） 167

図 9 - 血小板数の平均値の経時的推移 – 海外プラセボ対照安全性集団（Pool 1） 173

図 10 - Week 24 までの TEAE 期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 178

図 11 - Week 24 までの TEAE 期間中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 179

図 12 - Week 24 までの TEAE 期間中のアルカリホスファターゼ（ALP）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 180

図 13 - Week 24 までの TEAE 期間中の総ビリルビンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 181

図 14 - Week 24 までの TEAE 期間中に ALT 増加（3 ULN 以上）が発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット- 安全性解析対象集団（J-pool） 185

図 15 - Week 24 までの TEAE 期間中の低比重リポたん白（LDL）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 204

図 16 - Week 24 までの TEAE 期間中の高比重リポたん白（HDL）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 205

図 17 - Week 24 までの TEAE 期間中のトリグリセリドの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 206

図 18 - Week 24 までのヘモグロビンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 256

図 19 - Week 24 までのアルブミンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 257

図 20 - Week 24 までのクレアチニンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 258

図 21 - TEAE 期間におけるヘモグロビンの平均値の経時的推移 - 海外プラセボ対照安全性集団 261

図 22 - TEAE 期間における血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量の経時的推移 - 海外プラセボ対照安全性集団 263

図 23 - 血清クレアチニンのベースラインからWeek 24までの変化量（ベースラインの血清クレアチニン別）- 海外プラセボ対照安全性集団 264

図 24 - TEAE 期間における体重のベースラインからの平均変化量の経時的推移 – 海外プラセボ対照安全性集団 268

図 25 - TEAE 期間における体重の平均値の経時的推移 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2） 269

図 26 - ANC のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 281

図 27 - 血小板数のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD） - 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 281

図 28 - 総コレステロールのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 282

図 29 - HDL コレステロールのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 282

図 30 - LDL コレステロールのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 283

図 31 - ALT のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 283

図 32 - ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 284

図 33 - AST のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 284

図 34 - 総ビリルビンのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 285

図 35 - 直接ビリルビンのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 285

図 36 - ANC のベースラインからの平均変化量（±標準誤差）- PD 解析対象集団（6R88-RA-1309 試験） 287

図 37 - 最初に減量するまでの期間の Kaplan-Meier プロット- 減量前にサリルマブ 200 mg q2w を投与された患者- 安全性解析対象集団（LTS11210 試験） 318

図 38 - 減量後の治験薬投与中止までの期間の Kaplan-Meier プロット - 減量前にサリルマブ 200 mg q2w を投与された患者- 安全性解析対象集団（LTS11210 試験） 319

図 39 - 治験薬の投与中止又は救済治療までの期間の Kaplan-Meier プロット - ランダム化集団（EFC14059 試験） 331

図 40 -治験薬の投与中止までの期間の Kaplan-Meier プロット - 安全性解析対象集団（J-Pool） 332

図 41 - Week 24 までの ANC の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験及び LTS13618 試験 - サリルマブ 150 mg 群） 459

図 42 - Week 24 までの ANC の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験及び LTS13618 試験 - サリルマブ 200 mg 群） 460

図 43 - Week 24 までの血小板数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験及び LTS13618 試験 - サリルマブ 150 mg 群） 461

図 44 - Week 24 までの血小板数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験及び LTS13618 試験 - サリルマブ 200 mg 群） 462

図 45 - Week 24 までの ALT の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験及び LTS13618 試験 - サリルマブ 150 mg 群） 463

図 46 - Week 24 までの ALT の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験及び LTS13618 試験 - サリルマブ 200 mg 群） 464

略号と用語の定義

ACR:	American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）
ADA:	anti-drug antibody（抗サリルマブ抗体、抗薬物抗体）
AE:	adverse event（有害事象）
AEPM:	adverse events requiring prespecified monitoring（事前に定義したモニタリングを要する有害事象）
AESI:	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
AI:	Autoinjector（オートインジェクター）
ALP:	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANA:	anti-nuclear antibody（抗核抗体）
ANC:	absolute neutrophil count（好中球絶対数）
AST:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC:	area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity（無限大時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積）
CCP:	citrullinated peptide antibody（環状シトルリン化ペプチド抗体）
CI:	confidence interval（信頼区間）
CRP:	C-reactive protein（C 反応性たん白）
CSR:	clinical study report（治験総括報告書）
CYP:	cytochrome P450（シトクロム P450）
DMARDs:	disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）
DMC:	data monitoring committee（データモニタリング委員会）
ECG:	electrocardiogram（心電図）
e-CRF:	electronic case report form（電子症例報告書）
EULAR:	European League Against Rheumatism（欧州リウマチ学会）
FDA:	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
HbA1c:	glycated hemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
HCV:	hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HDL:	high-density lipoprotein（高比重リポたん白）
HIV:	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HLGT:	high level group term（高位グループ語）
HLT:	high level term（高位語）
hs-CRP:	high sensitivity C-reactive protein（高感度 C 反応性たん白）
ICH:	International Conference on Harmonisation
IgG:	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IgM:	immunoglobulin M（免疫グロブリン M）

IL-6:	interleukin-6（インターロイキン-6）
IL-6Rα:	interleukin-6 receptor α-subunit（インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
IV:	intravenous（静脈内）
JAK:	Janus kinase（ヤヌスキナーゼ）
K-M:	Kaplan-Meier（カプランマイヤー）
LDL:	low-density lipoprotein（低比重リポたん白）
LFT:	liver function test（肝機能検査）
LLN:	lower limit of normal（基準値下限）
LLOQ:	lower limit of quantification（定量下限）
MACE:	Major Adverse Cardiovascular Events
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
mITT:	modified intent-to-treat（部分修正した ITT）
MRI:	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像）
MTX:	methotrexate（メトトレキサート）
NCEP ATP:	National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic（薬力学）
PFS:	pre-filled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PT:	preferred term（基本語）
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）
SAE:	serious adverse event（重篤な有害事象）
SC:	subcutaneous（皮下）
SD:	standard deviation（標準偏差）
sIL-6Rα:	soluble interleukin-6 alpha-receptor（可溶性インターロイキン-6α 受容体）
SMQ:	Standard MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
SOC:	system organ class（器官別大分類）
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction（関連のある予測されない重篤な副作用 、治験薬との因果関係が否定できない未知で重篤な有害事象）
TEAE:	treatment emergent adverse events（治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象）
TIA:	transient ischemic attacks（一過性脳虚血発作）
TNF:	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
TNF-α:	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
ULN:	upper limit of normal（基準値上限）
WBC:	white blood cell（白血球）

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景及び概観

サリルマブ（REGN88/SAR153191）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）受容体のαサブユニット（IL-6Rα）に高い親和性で結合することによって IL-6 の結合を阻害し、サイトカインを介した炎症シグナル伝達カスケードを遮断する。

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。女性の方が有病率は高く、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 患者では、疾患による痛み、疾患活動性、及び身体機能低下など、これらが増大することで健康関連 QOL（HRQoL）が損なわれている(1)。

本モジュールでは、RA 患者を対象とした国内及び海外試験でサリルマブとメトトレキサート（MTX）もしくは他の生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）との併用療法又はサリルマブの単剤療法としてのサリルマブの安全性データを評価した。これらの対象患者には生物学的製剤の DMARDs やヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬が併用された患者はいなかった。

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

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

日本人 RA 患者でのサリルマブの安全性プロファイルの全体像を示すため、国内 EFC14059 試験及び LTS13618 試験の安全性データを併合し、この日本人併合集団（J-Pool）を対象として日本人 RA 患者でのサリルマブの安全性を評価した。日本人併合集団（J-Pool）の Week 24 までの安全性データベースに含まれる各国内試験の投与群及び投与群別の期間の要約を表 1 に示した。また、日本人併合集団（J-Pool）での 52 週間投与時（52 週の治験薬投与期間及び 6 週間のフォローアップ期間を含む）のデータに関する要約を表 2 に示した。

日本人併合集団における安全性解析用データベースの Week 24 までのデータの抽出日は、EFC14059 試験が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、LTS13618 試験が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。日本人併合集団（J-pool）での最終患者の Week 24 の最終来院日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

表 1 - 日本人併合集団の Week 24 までの安全性データベースに含まれる試験、投与群及び投与群別の期間の要約（J-NDA）

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

		個々の試験		
集団	併合した投与群	試験	投与群	投与群ごとの最大期間

q2w：once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）
MTX：methotrexate（メトトレキサート）
DMARDs：disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）

EFC14059 試験においてサリルマブの開始用量が 150 mg q2w で、その後サリルマブ 200 mg による非盲検の救済治療に移行した患者については、救済治療期間中の有害事象を別途一覧表にまとめた。
最終解析（52 週間投与）では、EFC14059 試験で Week 24 までプラセボ群であった患者は、Week 24 以降の投与群に従い J-Pool に含めた。すなわち、Week 24 以降 150 mg q2w を投与された患者は開始用量サリルマブ 150 mg 群に、Week 24 以降 200 mg q2w を投与された患者を開始用量サリルマブ 200 mg 群にそれぞれ含めた。

表 2 - 日本人併合集団の 52 週間投与時の安全性データベースに含まれる試験、投与群及び投与群別の期間の要約（1 年データアップデート時）

		個々の試験		
集団	併合した投与群	試験	試験投与群	投与群ごとの最大期間
日本人併合集団（J-Pool）	サリルマブ 150 mg 群	EFC14059 試験	サリルマブ 150 mg q2w と MTX の併用（救済治療開始時まで）	52 週間
			プラセボからサリルマブ 150 mg q2w と MTX の併用に切替え（Week 24 以降）	28 週間
		LTS13618 試験	サリルマブ 150 mg q2w と DMARDs の併用（併用療法層）	52 週間
			サリルマブ 150 mg q2w（単剤療法層）	52 週間
	サリルマブ 200 mg 群	EFC14059 試験	サリルマブ 200 mg q2w と MTX の併用	52 週間
			プラセボからサリルマブ 200 mg q2w と MTX の併用に切替え（Week 24 以降）	28 週間
			Week 24 より前に非盲検のサリルマブ200 mg q2wによる救済治療に移行したプラセボ+MTX（救済治療開始時以降）	36 週間
		LTS13618 試験	サリルマブ 200 mg q2w と DMARDs の併用（併用療法層）	52 週間
			サリルマブ 200 mg q2w（単剤療法層）	52 週間

米国食品医薬品局（FDA）への生物学的製剤承認申請時（2015 年 10 月）に提出した安全性データも評価した。FDA 申請時に用いられた海外試験併合安全性データには米国での承認申請時点（2015 年 10 月）で終了済みの全試験の安全性データを対象とした。米国での承認申請時点（2015 年 10 月）で進行中の海外試験に関しては、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データ抽出日）時点の安全性データを海外試験併合安全性データに含め、SAE については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを含めた。

また、Week 24 時点の安全性データが得られた EFC14092 試験（ランダム化、二重盲検、アダリムマブ対照海外試験）は、米国での承認申請時点（2015 年 10 月）では継続中であったため、海外試験併合安全性データには含めなかったが、別途5.1.4項に Week 24 までの安全性の結果を記載した。

国内外の第I相試験で得られた安全性データは併合安全性データの解析には含めず、別途結果を5.2.3項に要約した。

1.1.2 公表文献

文献検索については、Pubmed（www.pubmed.gov）及び Embase（www.embase.com）を用い、Premedline、Medline 及び Embase のデータベースを検索した。参考文献リストに提示された公表文献は本データベースに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの登録されたものである。

1.1.3 類薬の安全性情報

RA の治療薬として、MTX を始めとする生物学的製剤以外の DMARDs（以降、「DMARDs」とする。）及び腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬を始めとする生物学的製剤の DMARDs がある。さらに、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び副腎皮質ステロイドが併用される場合もある。

RA 患者を対象とした生物学的製剤による治療では、以下の安全性上の問題を伴っている (8)。これらの薬剤の作用機序により、重篤な感染症及び日和見感染症を含む感染症や悪性腫瘍（一部の生物学的製剤ではリンパ腫）が安全性上の懸念事項となっており、重篤な感染症が発現した患者の大部分で MTX 又は副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制剤が併用されていることに留意すべきである。また、その他のリスクとして、投与経路に伴い注入部位反応又は注射部位反応、免疫原性及び過敏症反応が認められている。

TNF-α 阻害薬では、生物学的製剤治療により一般的に認められている安全性所見に加えて、自己抗体の産生（抗核抗体［ANA］）や、まれに自己免疫疾患の発症、うっ血性心不全の悪化及び発現、脱髄性疾患が報告されており、また重度の肝臓に対する影響や肝酵素上昇を誘発する他の薬剤（NSAIDs、MTX）との併用下では一過性トランスアミナーゼ上昇が多く報告されている(8), (9)。

既承認の生物学的製剤のうち、サリルマブと同じく IL-6 受容体に結合する作用機序を有するのはトシリズマブである(10)。トシリズマブでは生物学的製剤治療一般及び TNF-α 阻害薬の使用で報告されるような潜在的有害事象に加えて、以下に述べる所見が認められている。臨床検査値の所見として、好中球絶対数（ANC）の減少、血小板数の減少、並びに総コレステロール値、トリグリセリド値及び LDL コレステロール値の増加などの異常が見られている。NSAIDs、副腎皮質ステロイド又は MTX を併用している患者で主に憩室炎に伴う消化管穿孔がみられている。現時点では、脱髄性疾患又は悪性腫瘍の発生に対するトシリズマブ投与による影響は不明とされている。

サリルマブの臨床試験での特に注目すべき有害事象（AESI）は、関節リウマチ患者の治療として使用されている以上の他の生物学的製剤療法でみられている安全性の懸念に基づいて設定しており、これらの事象については更に1.1.7.2.2項（特に注目すべき有害事象［AESI］）に記載した。

1.1.4 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

本項ではサリルマブの反復投与による一般毒性試験及び生殖・発生毒性試験での結果の概要並びにがん原性評価についての概要を示す。非臨床試験の詳細については[Module 2.4]に示している。

サルを用いたサリルマブの一般毒性試験（GLP 適用）として、1）5 週間静脈内投与試験、2）3 ヵ月間静脈内投与試験、3）2 つの 3 ヵ月間皮下投与試験及び 4）6 ヵ月間静脈内投与試験を実施したところ、すべての試験で好中球数、フィブリノゲン及び C 反応性たん白（CRP）濃度の可逆性の減少が

みられ、6ヵ月間毒性試験では更に、血中IL-6濃度の可逆性の上昇と一次及び二次IgG応答の軽度の低下がみられた。被験物質投与に関連した有害な臨床所見は認められなかった。

生殖器系に対するIL-6阻害による影響の有無を検討するため、CD-1マウス及びマウスIL-6Rαに対するマウス相同抗体（REGN844）を用いて受胎能及び着床までの初期胚発生を評価する試験を行った。REGN844を用いた試験では、IL-6受容体阻害による雌雄のマウスの受胎能の障害は認められなかった（受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量［NOAEL］は200 mg/kg/週）。胚・胎児及び出生前及び出生後の発達に対するサリルマブの影響について、GLP適用のカニクイザルを用いた試験で評価した。サリルマブを50 mg/kg/週までの用量でサルに妊娠20日から自然分娩（およそ妊娠165日）まで投与した試験において、対照群と比較して、サリルマブによる催奇形性又は流産／死産の増加は認められなかった。またこの試験ではサリルマブの胎盤通過が認められたが、サリルマブを投与した雌から得られたサル新生児について出生後最大1ヵ月間評価したところ、影響は認められなかった。これらの非臨床試験に基づくと、ヒトの生殖パラメータ及び催奇形性に関するリスクは低いと考えられる。

[Module 2.6.6、5 がん原性試験]に記述したように、腫瘍増殖におけるIL-6Rα阻害作用に関連した利用可能な *in vitro* 及び *in vivo* データについての科学的根拠の重要度並びにサリルマブで特異的にみられた抗腫瘍効果に基づき、サリルマブのがん原性を評価するための更なる非臨床試験は実施しなかった。

1.1.5 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、独立行政法人 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。対面助言での安全性評価に関する主な助言を以下に示す。

- 日本人患者での長期投与の安全性について

  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、MTX以外のDMARDsとの併用時及び本剤単剤投与時の安全性及び有効性データも必要であるとの助言に従い、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。

- トシリズマブを対照としたPK/PD試験について

  サリルマブが好中球数のみではなくその他の臨床検査値などに影響を与える可能性があることから、トシリズマブ皮下注製剤を比較対照とした単回投与による臨床薬理試験を実施するようにとの助言に従い、単剤療法としてサリルマブ150 mgを単回皮下投与後の好中球減少症及び免疫原性の発現率及びその他の安全性を評価するため第I相PDY14191試験を実施することとした。本試験では比較対照としてトシリズマブ皮下投与後の安全性データも収集した。

- 自己投与について

  自己投与時の安全性が医療機関での投与時と比較して大きく異ならないことを日本人データに基づき説明する必要があるとの助言に従い、国内試験で自己投与が可能な患者には十分な指導の上、本剤を在宅で自己投与ができるようにプロトコールで設定することとした。

1.1.6 安全性評価に使用した試験

1.1.6.1 安全性データの構成

本モジュールでは、原則として、国内試験の安全性データの解析結果を先に示し、次いで海外試験の安全性データを示した。

2章に有害事象の解析を示した。その際、重要な検討事項（比較的よく見られる有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象及び器官別又は症候群別有害事象の解析）ごとに小見出しを設定し、国内試験及び海外試験の安全性データ解析結果を示した。

3章では、臨床検査値の評価を国内試験（3.1項）及び海外試験（3.2項）に分けて示した。臨床検査値の評価のうち一部のカテゴリーはその他の医学的に重要な有害事象（AESI）の評価と関係するため、2.1.4.2項の関連する項への相互参照を設定した。

同じく4章でもバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目を、国内試験（4.1項）及び海外試験（4.2項）に分けて示した。

なお、国内 LTS13618 試験でサリルマブと MTX 以外の DMARDs を併用投与された患者（MTX 以外の DMARDs 併用集団）の安全性解析は2章及び5.1.1項に要約した。また、サリルマブ単剤療法の安全性解析（5.1.2項）を国内試験（5.1.2.1項）と海外試験（5.1.2.2項）に分けて示し、サリルマブとトシリズマブの比較も同様に示した（5.1.3項）。国内試験での内因性要因別の部分集団解析を5.2.1項、海外試験の部分集団解析を5.2.2項に示した。第 I 相試験は国内試験（5.2.3.1項）と海外試験（5.2.3.2項）に分けて示した。

海外で実施された RA 以外の他の患者集団を対象とした試験の結果を5.2.4項に示した。

外因性要因の解析は 2 通り実施した。このうち減量に関連した分析は海外試験のデータ（5.3.1項）のみを対象に実施し、自己投与に関する解析は国内試験のみで実施した（5.3.2項）。

1.1.6.2 試験の概観

1.1.6.2.1 国内試験

日本人の RA 患者を対象にサリルマブ 150 mg 及び 200 mg を 52 週間投与したときの安全性を評価するため、国内で 2 試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）を実施した。

- EFC14059 試験は、MTX が効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者を対象としたプラセボ対照試験で、本試験では併用薬として MTX の併用を継続した。

- LTS13618 試験は、MTX 以外の DMARDs の併用歴に基づき 2 つの層（単剤療法層と併用療法層）に割り付けられた。単剤療法層では MTX に不耐、不適切又は MTX の効果が不十分であった RA 患者を対象とした。また、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 RA 患者を対象とした。

安全性評価に用いた国内試験の一覧を表 3 に示す。

両試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）とも、最初の解析を 24 週時に実施し、Week 24 までの安全性について評価した。さらに、申請時点で継続中だった EFC14059 試験及び LTS13618 試験が終了した後に、サリルマブを 52 週間投与したときの長期安全性データについて評価した。

TDU13402 試験では、日本人 RA 患者を対象にサリルマブ 200 mg までの単回投与（50、100、200 mg）の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討した。また、PDY14191 試験では、日本人 RA 患者を対象にサリルマブ 150 mg 又はトシリズマブ 162 mg を単回投与したときの安全性を検討した。これらの第 I 相試験は日本人併合集団（J-Pool）には含めなかった。

表 3 - 安全性を評価した試験の一覧（国内試験：第 II/III 相・第 III 相試験）

試験名	基礎治療薬	試験期間	投与群名	救済治療[a]	進捗状況	国内試験併合解析
EFC14059 試験（第 II/III 相）	MTX	52 週	プラセボ群：81 名 サリルマブ 150 mg 併用群：81 名 サリルマブ 200 mg 併用群：80 名	あり	24 週（終了）	対象
			プラセボ群：81 名 サリルマブ 150 mg 併用群：81 名 サリルマブ 200 mg 併用群：80 名 24 週以降プラセボからサリルマブに切替え: プラセボからサリルマブ 150 mg への切替え 群: 14 名 プラセボからサリルマブ 200 mg への切替え 群: 15 名		52 週（終了）	
LTS13618 試験（第 III 相）	MTX 以外の DMARDs	52 週	サリルマブ 150 mg 併用群：15 名 サリルマブ 200 mg 併用群：15 名	なし	24 週（終了） 52 週（終了）	対象
	なし		サリルマブ 150 mg 単剤群：30 名 サリルマブ 200 mg 単剤群：31 名			

a Week 16 以降、効果不十分の定義に該当する患者は非盲検サリルマブ 200 mg q2w での救済治療を受けることが可能となる）

DMARDs = 疾患修飾性抗リウマチ薬、MTX=メトトレキサート

1.1.6.2.2 海外試験

米国での承認申請時（2015 年 10 月）に用いた海外試験併合安全性データは、MTX 又は TNF-α 阻害薬治療に効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者を対象にサリルマブを投与し検討した試験が対象である。患者の大半は MTX 又は他の DMARDs を併用投与されていた。サリルマブの単剤療法の評価は DMARDs での治療に効果不十分又は不耐と判断された患者を対象に実施した。長期安全性のデータは、非盲検継続投与試験（LTS11210 試験）に登録された患者を対象とした。

米国での承認申請時点（2015 年 10 月）での海外 RA 臨床試験は、第 II 相及び第 III 相試験 9 試験、並びに第 I 相試験 9 試験であった。

海外 EFC14092 試験は単剤療法としてアダリムマブ 40 mg q2w とサリルマブ 200 mg q2w を比較検討する継続中の試験のため、海外試験併合安全性データに含めなかったが概要について5.1.4項に記載した。

また、強直性脊椎炎及び非感染性ぶどう膜炎を含む RA 以外の患者集団を対象としてもサリルマブを評価した。これらの試験の詳細を表 5 に示し、データ自体は海外試験併合安全性データには含めていない。これらの集団については5.2.4項で更に論じている。

安全性データを評価したすべての臨床試験を [Module 5.2]に示した。

表 4 - 安全性を評価した試験の一覧（海外試験- RA 患者対象）

試験名	基礎治療	試験期間	投与群名		救済治療[a]	LTS11210 試験への組入れの可否	進捗状況	海外試験併合安全性集団の対象（〇又は×）
EFC11072 試験 パート A （第 II 相）	MTX	12 週	プラセボ：51 名 サリルマブ： 100 mg qw：50 名 150 mg qw：50 名 100 mg q2w：51 名 150 mg q2w：52 名 200 mg q2w：51 名		なし	可	完了	〇
EFC11072 試験 パート B （第 III 相）	MTX	52 週	Cohort 1[b] プラセボ：30 名 サリルマブ： 100 mg qw：29 名 150 mg qw：27 名 100 mg q2w：28 名 150 mg q2w：30 名 200 mg q2w：28 名	Cohort 2[b]: プラセボ：398 名 サリルマブ 150 mg q2w：400 名 200 mg q2w：399 名	投与後 16 週以降	可	完了	〇
EFC10832 試験 （第 III 相）	DMA RDS	24 週	プラセボ： 181 名 サリルマブ： 150 mg q2w：181 名 200 mg q2w：184 名		投与後 12 週以降	可	完了	〇

試験名	基礎治療	試験期間	投与群名		救済治療[a]	LTS11210 試験への組入れの可否	進捗状況	海外試験併合安全性集団の対象（〇又は×）
SFY13370 試験（第 III 相）	DMARDS	24 週	サリルマブ 150 mg q2w：49 名 サリルマブ 200 mg q2w：51 名 トシリズマブ 4 mg/kg q4w：102 名		なし	可	完了	〇[c]
EFC13752 試験（第 III 相）	なし（単剤）	24 週	サリルマブ OL 150 mg q2w：65 名 サリルマブ OL 200 mg q2w：67 名		なし	可	完了	〇
EFC11574 試験（第 III 相）	MTX	二重盲検投与期：24 週 サブスタディ：52 週	二重盲検投与期 (adalimumab non-responders)[d] サリルマブ 150 mg q2w：13 名 サリルマブ 200 mg q2w：13 名 エタネルセプト 50 mg qw： 17 名	サブスタディ (adalimumab responders)[d] サリルマブ OL 150 mg q2w：322 名	なし	否	早期中止	〇[c]
ACT11575 試験（第 II 相）	MTX	12 週	サリルマブ 150 mg qw：7 名 プラセボ：4 名 ゴリムマブ 50 mg q4w：5 名 7 名の患者が LTS11210 試験に移行した。		なし	可	早期中止	×
EFC14092 試験（第 III 相）	なし（単剤）	24 週（二重盲検期） 非盲検継続投与期：サリルマブの承認取得又は 2020 年まで	サリルマブ 200 mg q2w：184 名 アダリムマブ 40 mg q2w：184 名		あり[e]	否	完了（24 週） 52 週（進行中）	×

試験名	基礎治療	試験期間	投与群名	救済治療[a]	LTS11210 試験への組入れの可否	進捗状況	海外試験併合安全性集団の対象（〇又は×）

a Patients could be rescued to open-label sarilumab: 150 mg qw prior to Phase 3 dose selection and 200 mg q2w after Phase 3 dose selection.

b EFC11072 Part B Cohort 1 patients were randomized prior to dose selection to 1 of the 6 treatment groups. After selection of the Phase 3 doses based on results from Part A, patients randomized to 150 mg q2w or 200 mg q2w (ie, “selected doses”) or to placebo continued in the 52-week trial and patients randomized to the 3 other treatment arms (ie, “non-selected” doses) were discontinued from the study and eligible to enroll into LTS11210; EFC11072 Part B Cohort 2 patients were randomized after dose selection for Phase 3.

c Only data from sarilumab treatment groups are included in the integrated safety database.

d Patients were entered into the main study or substudy based on response to adalimumab in a 16-week open-label run-in phase.

e From Week 16 to Week 23 in the randomized treatment period, patients with inadequate response (<20% improvement from baseline TJC and SJC for 2 consecutive visits) may adjust the dosing frequency of adalimumab (or matching placebo) to 40 mg qw.

DMARDs = disease-modifying antirheumatic drug; MTX=methotrexate; OL=open-label; q2w = every 2 weeks; qw: once every week; q4w: once every 4 weeks

表 5 - 安全性を評価した試験の一覧（海外試験 - RA 以外の患者）

試験名	対象患者	試験期間	投与群名	救済治療	LTS11210 試験への組入れの可否	進捗状況	海外試験併合安全性集団の対象（〇又は×）
DRI11073（第 II 相）	強直性脊椎炎患者	投与期間：12 週 観察期間：22 週	プラセボ：50 サリルマブ 100 mg q2w：49 名 150 mg q2w：50 名 200 mg q2w：50 名 100 mg qw：52 名 150 mg qw：49 名	なし	否	完了	×
LTS11298（第 II 相）	強直性脊椎炎患者	投与期間：最大 260 週 観察期間（実際）：試験の早期中止により約 1.5 年間	サリルマブ 150 mg qw : 223 名	なし	否	早期中止	×
ACT13480（第 II 相）	非感染性ぶどう膜炎	投与期間：最大 48 週 観察期間：最大 56 週	プラセボ：20 名 サリルマブ 200 mg q2w : 38 名	なし	否	実施中	×
q2w = every 2 weeks、qw = once every week							

表 6 - 海外試験併合安全性データに含まれた継続中の試験一覧（海外試験）

試験名	基礎治療	試験期間	投与群名
LTS11210 試験 （第 III 相）	DMARDs：EFC11072 試験、EFC10832 試験、SFY13370 試験又は ACT11575 試験 なし （単剤療法）： EFC13752 試験	先行する試験の初回投与から 5 年以内	サリルマブ 150 mg qw（第Ⅲ相試験の選択用法・用量決定前）：316 名 サリルマブ 200 mg qw（第Ⅲ相試験の選択用法・用量決定後）：1682 名 治験実施計画書に規定した安全性上の問題に従い、150 mg q2w に減量を可能とした[a]
MSC12665 試験 （第 III 相）	DMARDs	12 週間投与期：12 週[b] 非盲検継続投与期：52 週	12 週間投与期： OL サリルマブ 150 mg q2w PFS：53 名 OL サリルマブ 200 mg q2w PFS：56 名 OL サリルマブ 150 mg q2w AI：56 名 OL サリルマブ 200 mg q2w AI：52 名 非盲検継続投与期： OL サリルマブ 150 mg q2w PFS：192 名

a Reasons for dose reduction were the following laboratory abnormalities: ANC ≥0.5 to 1.0 Giga/L in the absence of infection, platelet count ≥50 to 100 Giga/L in the absence of bleeding, or ALT ≥3 to 5 × ULN.

b Clinical study report for main study (12 weeks) included in [Module5.3.5.2-4：MSC12665]

AI = Autoinjector、DMARDs = disease modifying anti-rheumatic drugs、OL = open-label、PFS = pre-filled syringe、q2w = every 2 weeks、qw = once every week

1.1.7　評価方法

RA 患者を対象とした安全性データの解析は、試験期間、プラセボ対照期間、救済治療の施行時期、比較対照薬及び基礎治療による影響を受ける。これらの相違に対処し、かつ PMDA にとって特に関心の高い解析を実施するため、国内試験の安全性解析と海外試験の安全性解析では異なる併合方法を実施した。

国内試験の併合解析方法を1.1.7.3.1項（併合解析計画、国内試験）に、海外試験の併合解析方法を1.1.7.3.2項（併合解析計画、海外試験）に示した。

1.1.7.1　集団の定義、解析対象の治験薬投与群及び曝露状況

1.1.7.1.1　国内試験

サリルマブと MTX の併用集団（以降、「国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）」とする。）、サリルマブと MTX 以外の DMARDs の併用集団（以降、「MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）」とする。）及びサリルマブの単剤療法集団（以降、「LTS13618 試験の単剤療法層」とする。）の各々の安全性プロファイルを検討するため、投与方法別に集団名を設定し、患者を分類した（表 7）。

表 7 - 各集団名の定義（国内試験）

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

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

国内でのサリルマブの安全性プロファイルについて総合的かつ包括的に評価するため、EFC14059 試験及び LTS13618 試験の結果を併合解析し評価した。

安全性解析対象集団の日本人併合集団（J-Pool）は、ランダム化された集団のうち治験薬を少なくとも 1 回投与された集団とした。

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

日本人併合集団（J-Pool）に含めた試験及び投与群を表 1 に示した。また、日本人併合集団（J-Pool）での各投与群の Week 24 での曝露期間の定義を表 8 に示した。

申請時点の日本人併合集団には、各患者の Week 24 の来院日までにデータベースに入力された安全性データを含めた。

国内で実施した日本人 RA 患者を対象とした第 I 相試験（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）は日本人併合集団（J-Pool）には併合しなかった。TDU13402 試験の結果は5.2.3.1項に、PDY14191 試験の結果は5.1.3.1.1項（サリルマブとトシリズマブの比較、国内試験、PDY14191 試験）に別途記載した。

表 8 - 投与群別の曝露期間の定義 - 国内試験（J-Pool）

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

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

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

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

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

1.1.7.1.2 海外試験

海外試験併合安全性データは、以下の 3 種類の安全性解析対象集団に分けて提示した。これらについては1.1.7.3.2項（併合解析計画、海外試験）で更に記述している。

- プラセボ対照試験の併合集団（Pool 1）（以後、「海外プラセボ対照集団」とする。）
- DMARDs 併用試験での長期投与時の安全性併合集団（Pool 2）（以後、「海外 DMARDs 併用長期安全性集団」とする。）
- サリルマブの単剤療法試験の単剤投与時の安全性併合集団（Pool 3）（以後、「海外サリルマブ単剤療法集団」とする。）

それぞれの安全性解析対象集団の元となった試験を表 9 に示し、プラセボ対照集団を構成した試験を図 1 に示す。

表 9 - 第 II 相及び第 III 相試験の安全性解析対象集団の概要 - 海外試験

集団名（プール名）	投与群 (n)a	Studies (Treatment duration)
海外プラセボ対照集団（Pool 1）	サリルマブ 150 mg 併用群（n=660） サリルマブ 200 mg 併用群（n=661） プラセボ群（n=661）	EFC11072 試験 パート A (12 週) EFC11072 試験 パート B (52 週)b EFC10832 試験 (24 週)
海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）	サリルマブ 150 mg 併用群c (n=1155) サリルマブ 200 mg 併用群c (n=1351) サリルマブ全用量併用群d (n=2887)	EFC11072 試験 パート A (12 週) EFC11072 試験 パート B (52 週) EFC10832 試験 (24 週) SFY13370 試験 (24 週) EFC11574 試験 二重盲検投与期e (24 週) EFC11574試験 サブスタディe (52週) MSC12665 試験 (52 週)f LTS11210 試験g (5 年)f
海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）	サリルマブ 150 mg 単剤群c (n=65) サリルマブ 200 mg 単剤群c (n=67) サリルマブ全用量単剤群(n=132)	EFC13752 試験h (24 週) LTS11210 試験i (5 年)

a As of [redacted] 20[redacted]
b Only data from the double-blind period are included in Pool 1.
c Only includes patients whose first sarilumab dose was either 150 mg or 200 mg q2w, and includes data up to dose modification or discontinuation.
d Including the non-selected doses/regimens: 100 mg q2w, 100 mg qw, and 150 mg qw
e Main study: adalimumab non-responders; Substudy: adalimumab responders
f Ongoing studies
g Includes only patients receiving concomitant DMARDs, specifically patients from EFC11072, EFC10832, SFY13370, and ACT11575.
h Final database lock was on [redacted] 20[redacted]
i Includes only patients receiving sarilumab as monotherapy who entered from EFC13752

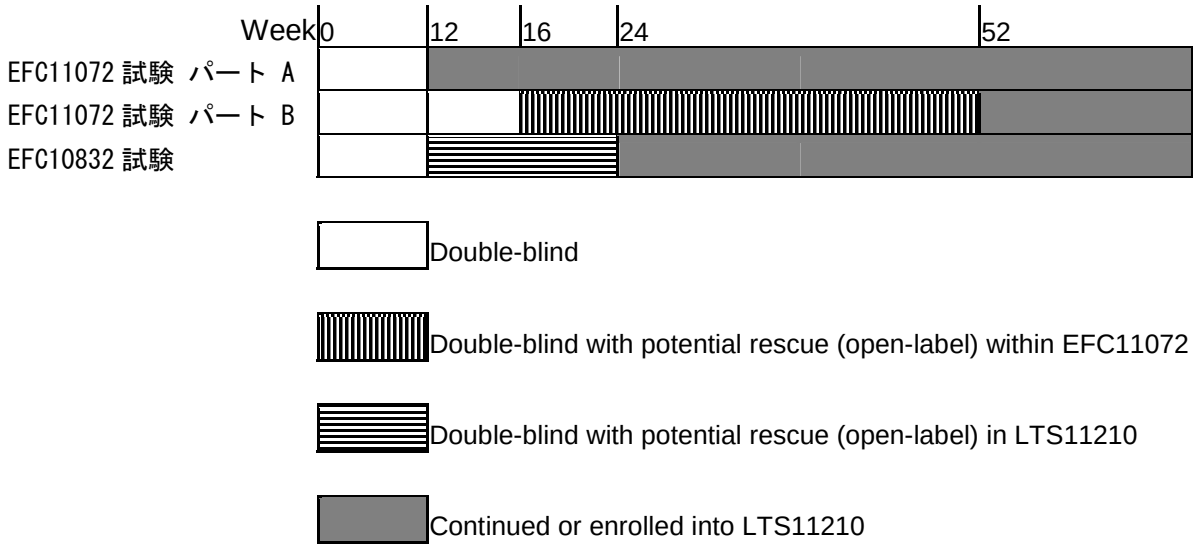
海外プラセボ対照集団（Pool 1）：

本併合集団は、2 つのプラセボ対照試験（EFC11072 試験［パート A 及び B］及び EFC10832 試験）で第 III 相試験の用法・用量（150 mg q2w 又は 200 mg q2w）でサリルマブを投与された患者及びプラセボを投与された患者の集団とした。本集団の安全性データで各サリルマブ投与群とプラセボ群の安全性データを比較することにより RA 患者に発現する事象の中からサリルマブの安全性プロファイルの評価が可能となっている。

本併合解析には、治験薬の二重盲検投与期間中に収集した安全性データが含まれ、救済治療へ移行した期間、すなわち非盲検でサリルマブを投与し始めた日の翌日以降のデータは含めないこととした。

プラセボ対照集団の治験薬投与期間は最大 52 週間となる。

図 1 - プラセボ対照集団を構成した試験



海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）：

本併合集団には、EFC11072 試験パート A、EFC11072 試験パート B、EFC10832 試験、SFY13370 試験、EFC11574 試験（二重盲検投与期及びサブスタディ）、MSC12665 試験（最初の試験期間及び安全性のための継続期間の両期間を含む）、並びに LTS11210 試験でサリルマブの投与を受けた全用量を対象としたすべての患者を含む。本集団の安全性データには、プラセボ対照期間からのサリルマブ曝露期間中にみられたあらゆる事象も含まれている。海外 DMARDs 併用長期安全性集団の治験薬投与期間は最大 5 年間である。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、DMARDs 併用下でのサリルマブの長期安全性プロファイルを検討すること、更にまれな有害事象及び潜伏期間が比較的長い事象の同定も可能となる。

本併合集団には、試験デザイン上、以下のように途中でサリルマブの用量を変更している患者が含まれている。

- 効果不十分により、非盲検下でのサリルマブによる救済治療を開始した場合、投与量は第 III 相試験用の用量選択前は 150 mg 週 1 回（qw）、選択後は 200 mg q2w となる。
- 長期継続投与試験（LTS11210 試験）移行時に、移行前に試験で設定した最高用量で投与した場合､投与量は第 III 相試験用の用量選択前は 150 mg qw､第 III 相試験用の用量選択後は 200 mg q2w となる。
- LTS11210 試験で 200 mg q2w の投与をされていたが、治験実施計画書に規定した検査値異常のため 150 mg q2w に減量した場合。

試験デザインが異なるために患者は複数の投与レジメンで投与を受けている場合があることから、安全性データを以下の 3 つのグループに要約する。

- サリルマブ 150 mg +DMARDs 併用群（以降、「サリルマブ 150 mg 併用群」とする）：本投与群は、サリルマブの開始用量が 150 mg q2w である患者の安全性データを対象とし、当該用量による投与を受けていた期間のみを対象とする（すなわち、救済治療の施行又は LTS11210 試験への移行によって 150 mg qw 又は 200 mg q2w に用量変更した後のデータは含めない）。
- サリルマブ 200 mg +DMARDs 併用群（以降、「サリルマブ 200 mg 併用群」とする）：本投与群は、サリルマブの開始用量が 200 mg q2w である患者の安全性データを対象とし、当該用量による投与を受けていた期間のみを対象とする（すなわち、LTS11210 試験への移行によって 150 mg qw に用量変更した場合にはその後のデータは含めず、又は 200 mg q2w から治験実施計画書に規定した検査値異常に対応するため 150 mg q2w に用量変更した場合にはその後のデータは含めない）。
- サリルマブ全用量+DMARDs 併用群（以降、「サリルマブ全用量併用群」とする）：本投与群には、サリルマブ各用量の投与を受けた患者を対象として、サリルマブの初回投与時からデータ抽出日に至るまで収集した安全性データを含む。したがって、本投与群には、サリルマブ 150 mg 併用群及びサリルマブ 200 mg 併用群のデータを含め、用量変更があった場合には変更前後のデータも含む。さらに、第 III 相試験用の用量として選択されなかった 100 mg q2w、100 mg qw 及び 150 mg qw のデータも含む。

以上の 3 グループのデータによって、患者が受けた用量にかかわらない、サリルマブの全般的曝露に基づく長期安全性の評価、及びサリルマブの 150 mg q2w 又は 200 mg q2w のいずれかの用量で開始したときの長期安全性の評価を可能とした。第 III 相試験用の用量選択後に LTS11210 試験に登録された患者は 200 mg q2w の投与を受けているため、サリルマブ 200 mg 併用群でのサリルマブ曝露期間はサリルマブ 150 mg 併用群よりも長い。

海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）：

本集団は EFC13752 試験で単剤療法としてサリルマブを投与された患者で構成され、サリルマブの初回投与から当該試験の終了時までのデータ、又は LTS11210 試験において単剤療法を継続した患者の場合にはデータ抽出日までのデータを含んでいる。本集団の安全性データを検討することにより、DMARDs を併用せずにサリルマブ単剤を投与したときの安全性を評価した。

各試験の曝露期間の定義はそれぞれの SAP に示した。また、各併合集団での各投与群の曝露期間の定義を表 10 及び表 11 に示した。

表 10 - 投与群別の曝露期間の定義 - 海外試験

集団名 （プール名）	投与群名	曝露期間の定義
海外プラセボ対照集団(Pool 1)	サリルマブ 150 mg 併用群 サリルマブ 200 mg 併用群 プラセボ群	二重盲検下の最終投与後 13 日－二重盲検下の初回投与日＋1 日
海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）	サリルマブ 150 mg 併用群[a] サリルマブ 200 mg 併用群[a]	最終投与後 13 日－初回投与日＋1 日
	サリルマブ全用量併用群	• 最終投与後13日－初回投与日＋1日と定義する。 • 最終の治験薬（IMP）の投与（回数／頻度）がqwの場合、曝露期間は最終投与後6日－初回投与日＋1日と定義する。
海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）	サリルマブ 150 mg 単剤群[a] サリルマブ 200 mg 単剤群[a] サリルマブ全用量単剤群	最終投与後 13 日－初回投与日＋1 日

a サリルマブの開始用量が 150 mg q2W 又は 200 mg q2w の患者のみ。サリルマブ 150 mg 併用群の最終投与日は 150 mg q2w の最終投与日、サリルマブ 200 mg 併用群の最終投与日は 200 mg q2w の最終投与日を参照する。

すべての治験薬曝露期間は、一時的な投与の中断を問わず、最終投与日及び初回投与日に基づいて計算する。

表 11 - 投与群別の曝露期間の定義 - 海外試験（Pool 2 及び Pool 3）

集団名	投与群名	曝露期間の定義
海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）- 投与量別	サリルマブ 150 mg q2w+DMARDs	• 患者が 150 mg q2w 投与を受ける各期間（最終投与期間を除く）について、曝露期間は 150 mg q2w 初回投与日から用量変更後の初回投与日までと定義する。 • 患者の最終治験薬投与が 150 mg q2w 投与の場合、150 mg q2w 投与の最終投与期間における曝露期間は最終投与後 13 日－初回投与日＋1 日と定義する。 • 総曝露期間＝150 mg q2w 投与を受けた患者のすべての曝露期間の合計 • 200 mg q2w 投与及び 100 mg q2w 投与の曝露期間は同じ方法で定義される。
	サリルマブ 200 mg q2w+DMARDs	
	サリルマブ 100 mg q2w+DMARDs	
	サリルマブ 150 mg qw+DMARDs	• 患者が 150 mg qw 投与を受ける各期間（最終投与期間を除く）について、曝露期間は 150 mg qw 初回投与日から用量変更後の

集団名	投与群名	曝露期間の定義
	サリルマブ 100 mg qw+DMARDs	初回投与日までと定義する。 • 患者の最終治験薬投与が 150 mg qw 投与の場合、150 mg qw 投与の最終投与期間における曝露期間は最終投与後 6 日－初回投与日＋1 日と定義する。 • 総曝露期間＝150 mg qw 投与を受けた患者のすべての曝露期間の合計 • 100 mg qw 投与の曝露期間は同じ方法で定義される。
海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）- 投与量別	サリルマブ 150 mg q2w	• 患者が 150 mg q2w 投与を受ける各期間（最終投与期間を除く）について、曝露期間は 150 mg q2w 初回投与日から用量変更後の初回投与日までと定義する。 • 患者の最終治験薬投与が 150 mg q2w 投与の場合、150 mg q2w 投与の最終投与期間における曝露期間は最終投与後 13 日－初回投与日＋1 日と定義する • 総曝露期間＝150 mg q2w 投与を受けた患者のすべての曝露期間の合計 • 200 mg q2w 投与の曝露期間は同じ方法で定義される。
	サリルマブ 200 mg q2w	
すべての治験薬曝露期間は、一時的な投与の中断を問わず、最終投与日及び初回投与日に基づいて計算する。		

1.1.7.2 安全性評価項目及びその定義

1.1.7.2.1 有害事象の定義及び一般則

安全性評価は、有害事象（AE）、その他の重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、死亡、臨床検査値及びバイタルサインを評価項目とした。また、特に明記しない限り、AE、SAE 及び AESI については治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）を対象とした。

すべての有害事象について、基本語（PT）、高位語（HLT）、高位グループ語（HLGT）及び器官別大分類（SOC）にコード化した。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のバージョンは、国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）及び海外試験併合安全性データは ver.17.1 を用いた。また、海外試験である EFC14092 試験では ver.18.1 を用いた。

治験薬投与下で認められた TEAE は、TEAE 期間中に発現又は悪化した有害事象と定義した。TEAE 期間の定義を表 12 （国内試験）及び表 13（海外試験）に示す。試験を終了又は中止した患者については、post-study 期間は TEAE 期間終了の翌日からの期間とした。

表 12 - 各集団についての TEAE 期間の定義 - 国内試験

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

Q2w =once every 2 weeks（2 週間に 1 回、隔週 1 回）

a サリルマブの開始用量が 150 q2W 又は 200 mg q2w の患者のみ。最終投与日は、150 mg q2w 群では 150 mg q2w の最終投与日、200 mg q2w 群では 200 mg q2w の最終投与日とする。

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

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

表 13 - 各集団についての TEAE 期間の定義 - 海外試験

集団名	投与群名	TEAE 期間の定義
海外プラセボ対照集団（Pool 1）	サリルマブ 150 mg 併用群 サリルマブ 200 mg 併用群 プラセボ群	治験を完了した患者及び LTS11210 試験に登録されなかった患者又は治験薬の投与を中止した患者： ・二重盲検期の治験薬初回投与日から最終投与後 60 日まで、最終情報入手日[a]又は死亡日までのいずれか早い時点までの期間
		救済治療を受けた患者又は LTS11210 試験に登録された患者： ・二重盲検期の治験薬初回投与日から非盲検期の治験薬初回投与日までの期間

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

a 最終情報入手日 ：最終 TEAE 発現日、最終来院日又は患者の生死の確認などを含めた健康状態の確認ができた最終日のうち、最も遅い日
b サリルマブ 150 mg q2w、 200 mg q2w 及び非選択用量（100 mg q2w, 100 mg qw 及び 150 mg qw）を含む
c サリルマブ の初回投与量が 150 mg q2w 又は 200 mg q2w の患者のみを含む
DMARDs =疾患修飾性抗リウマチ薬、q2w = 2 週間ごと、 TEAE = 治験薬投与期間中の有害事象

1.1.7.2.2 特に注目すべき有害事象（AESI）

国内試験及び海外試験ともに、特に注目すべき有害事象（AESI）とは事象の重篤度にかかわらず、各試験の治験実施計画書において事前に規定した科学的及び医学的に重要な有害事象と定義した。AESI は、IL-6 の生物学的作用機序及びこれに関連した IL-6 阻害による影響並びに RA の治療のために使用された他の生物学的製剤の安全性プロファイルに基づき選択した。

AESI 及びこれに関連する検索基準を、IL-6 阻害に関連する影響よりも広い範囲で設定した事象もある。例えば、好中球減少症の可能性があるすべての事象を確実に特定及び検討するため、AESI としては好中球減少症ではなく、好中球減少症を含むより広範囲の用語である白血球減少症を使用した。さらに、IL-6 阻害薬ではトランスアミナーゼの上昇が認められるが、臨床上問題となる懸念事項は肝臓の有害事象であるため、AESI はトランスアミナーゼ上昇ではなく肝障害と定義した。

臨床検査値異常に関連した AESI の場合、報告された有害事象及び臨床検査値の評価に基づき安全性評価を行ったため、有害事象と臨床検査データを同じ項で併せて評価した。臨床検査値異常を有害事象として報告するタイミングについてのガイダンスを治験責任医師に提供したが、臨床検査値異常を有害事象として報告するタイミング及びその要否については最終的に治験責任医師の判断とした。

包括的な評価を行うため、AESI に該当する有害事象は MedDRA の PT グループに基づく特定の検索基準（例：MedDRA 標準検索式［SMQ］、SOC）を用いて特定した。このように検索基準を選択することによって、注目すべき事象として可能性のあるものが特定されるが、臨床上注目すべき事象を正確に反映していない MedDRA の PT が含まれる可能性がある（例えば、SMQ「消化管の穿孔」には「瘻孔」及び「直腸膿瘍」の事象が含まれる）。したがって、SMQ に基づく発現は、臨床上の注目すべき事象についての真の発現を正確に反映していないことがある。これに対応するため一部の AESI（すなわち消化管穿孔及び脱髄性疾患）については、盲検解除した症例を治験依頼者が評価し、臨床上意義のある事象の真の発現を特定するため、臨床的判断を取り入れた。この結果は、AESI に特化した項で記述している。

AESI に該当する有害事象を特定するために使用した検索基準を表 14 に示す。

表 14 - AESI の項目及び検索方法

AESI flag	Search[a] criteria
白血球減少症（Leukopenia）	SMQ「造血障害による白血球減少症（Haematopoietic leukopenia）」
血小板減少症（Thrombocytopenia）	SMQ「造血障害による血小板減少症（Haematopoietic thrombocytopenia）」
感染症（よく見られる、重篤、日和見感染症、結核） Infections (Common, Serious, Opportunistic infections, Tuberculosis)	Primary SOC「感染症および寄生虫症（Infections and infestations）」 日和見感染：「治験実施計画書にて定義[b]」 結核：HLT「結核感染（Tuberculous infections）」
肝障害（Hepatic disorders）	SMQ「薬剤に関連する肝障害ー包括的検索（Drug related hepatic disorders - comprehensive search）」
憩室炎／潜在的消化管穿孔 Diverticulitis/potential GI perforations	SMQ「消化管の穿孔（Gastrointestinal perforation）」及び HLT「憩室の炎症（Diverticulum inflammations[c]）」
消化管潰瘍（GI ulcerations）	SMQ「消化管の潰瘍（Gastrointestinal ulceration）」
脂質増加（Elevation in lipids）	SMQ「脂質異常症（Dyslipidaemia）」
アナフィラキシー（Anaphylaxis）	SMQ「アナフィラキシー反応（Anaphylactic reaction）」

AESI flag	Search[a] criteria
過敏症（Hypersensitivity）	SMQ「過敏症（Hypersensitivity）」
注射部位反応（Injection site reactions）	HLT「注射部位反応（Injection site reactions）」
悪性腫瘍（Malignancy）	SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍（Malignant or unspecified tumours）」 悪性黒色腫以外の皮膚癌を除く：HLT「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」を除く SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍」
ループス様症候群（Lupus-like syndrome）	SMQ「全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus）」
脱髄性疾患（Demyelinating disorders）	SMQ「脱髄（Demyelination[c]）」

a All SMQs are narrow search
b Identified based on checkbox on CRF
c Cases were medically reviewed to identify cases of GI perforation and demyelinating disorder
AESI = adverse event of special interest; HLT = High Level Term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = standardized MedDRA query; SOC = System Organ Class.

Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）及び免疫原性については、MedDRA 標準検索式によって特定しなかったため、表 14 には記載しなかった。

MACE

心血管イベント独立判定委員会（CAC）は、治験責任医師による報告又は CAC charter（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices Appendix 3]）に事前に規定された基準により特定されたすべての死亡及び潜在的な心血管系（CV）の有害事象を盲検下で判定し、MACE を特定する。

以下のとおり、2 種類の MACE を定義した。

- MACE（主要）：心血管死（死亡原因が不明なものも含む）、心筋梗塞、脳卒中、入院を要する不安定狭心症又は入院を要する一過性脳虚血発作（TIA）
- MACE（狭義）：心血管死（死亡原因が不明なものも含む）、心筋梗塞又は脳卒中

免疫原性

抗薬物抗体（ADA）の検出法を用いて免疫原性について検討した。EFC11072 試験パート A で使用した ADA アッセイのカットポイントの設定は第 III 相試験で使用した設定とは異なっていたため、最初に EFC11072 試験パート A に登録した患者からの ADA の結果は海外試験併合安全性データには含めず、海外試験併合安全性データに基づいた免疫原性解析にもこれらの患者を含めなかった。

ADA 陽性患者とは、以下のように、TEAE 期間中（追跡調査来院を含む）に治験薬投与により ADA 陽性を示したか又は治験薬投与により抗体価が上昇した ADA 陽性検体が少なくとも 1 検体ある患者と定義した。

- 治験薬投与によって ADA 陽性を示した患者：ベースライン時のアッセイで陽性を示さなかった（陰性又は欠測）が TEAE 期間中に陽性を示した患者
- 治験薬投与によって抗体価が上昇した ADA 陽性患者：ベースライン時の ADA アッセイで陽性を示し、かつ TEAE 期間中に抗体価の 4 倍以上の増加を示した患者

治験薬投与による陽性反応は、持続性の観点から以下の通り分類した。

- 持続性：治験薬投与下又は投与終了後の採血時点で最低 16 週の間隔をおいて 2 回以上連続で ADA 反応が陽性であった場合、あるいは最終検体採取時点で陽性が認められた場合とした。
- 一過性：持続性ではなく発現した ADA 陽性反応とした。

ADA 陰性患者は、TEAE 期間中に治験薬投与により ADA 陽性を示さなかったか、又は治験薬投与により抗体価が上昇しなかった患者と定義した。

ADA のアッセイ法で上記に定義した陽性反応を示し、かつ中和抗体の検出法で陽性を示した検体が 1 検体以上ある場合には、中和抗体陽性とみなした。

ADA と安全性に関する評価では以下の事象に注目した。

- 過敏症：SMQ「過敏症（Hypersensitivity）」（狭義）
- アナフィラキシー：SMQ「アナフィラキシー反応（Anaphylactic reaction）」（狭義）

ADA と有効性に関する評価は以下に基づいて行った。

- 効果不十分に基づく評価：効果不十分は、効果不十分による治験薬の投与中止として定義される。海外試験併合安全性解析ではサリルマブ投与への救済治療は治験薬の投与中止とはみなさず、日本人併合解析ではサリルマブ 150 mg 群の効果不十分による救済治療移行に関しては効果不十分による治験薬の投与中止とみなした。なお、EFC10832 試験の総括報告書（CSR）では救済治療が効果不十分による治験薬の投与中止とみなされている。
- 効果消失に基づく評価：効果消失は、ACR50%改善又は EULAR Good response の達成後に効果不十分となり治験薬の投与が中止された場合として定義される。

1.1.7.2.3 臨床検査値

TEAE 期間中の全時点を対象として Potentially Clinically Significant Abnormality（PCSA）が少なくとも 1 件みられた患者数（患者数及び割合）を、生物学的機能（白血球分画を含む血液学的検査、血液生化学検査及び肝機能）別及び治験薬投与群別に要約する。データは、ベースライン値にかかわらず全患者について要約するとともに、ベースラインの状況（正常／欠測又は異常）のカテゴリー別に要約する。また、臨床検査値については記述統計量の推移を示した。

1.1.7.3 併合解析計画

1.1.7.3.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）は、プラセボ群とは異なる TEAE やその他の所見を検討するため、また国内試験で発現したサリルマブと関連性のある有害事象を検討するために用いた。

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）は、安全性プロファイルについて国内プラセボ対照集団であるサリルマブと MTX の併用集団との一貫性を比較するために用いた。

また、サリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単独療法層）は、単剤投与時の安全性データを国内プラセボ対照集団であるサリルマブと MTX の併用集団と比較し、将来医師が処方する上で参考になると考えられる安全性プロファイルの差を検討するために用いた。

日本人併合集団（J-Pool）の安全性データは EFC14059 試験及び LTS13618 試験から得られたものであるため、日本人併合集団（J-Pool）はサリルマブ 150 mg 群とサリルマブ 200 mg 群の差を検討するために用いた。

日本人併合集団（J-Pool）は次の 2 つの投与群から構成される。

- サリルマブ 150 mg 群：
  - EFC14059 試験：サリルマブの開始用量が 150 mg q2w の患者で用量変更日（救済治療に移行した患者の場合）、試験終了日又はデータカットオフ日までのデータが含まれる。
  - LTS13618 試験：サリルマブの開始用量が 150 mg q2w の患者で、試験終了日又はデータカットオフ日までのデータが含まれる。
- サリルマブ 200 mg 群：
  - EFC14059 試験：サリルマブの開始用量が 200 mg q2w の患者、又は初回投与がプラセボでその後サリルマブ 200 mg q2w による非盲検の救済治療を開始した患者で、サリルマブの投与開始から試験終了日又はデータカットオフ日までの安全性データが含まれる。
  - LTS13618 試験：サリルマブの開始用量が 200 mg q2w の患者で、試験終了日又はデータカットオフ日までのデータが含まれる。

プラセボとの比較は EFC14059 試験の CSR から、単剤療法及び MTX 以外の DMARDs 併用の安全性評価は LTS13618 試験の CSR から結果を引用した。

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

日本人 RA 患者を対象とした 2 つの第 I 相試験（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）の安全性データは日本人併合集団（J-Pool）には含めず、TDU13402 試験及び PDY14191 試験の安全性データをそれぞれ5.2.3.1項及び5.1.3.1.1項（サリルマブ及びトシリズマブ）に要約した。

1.1.7.3.2 海外試験

海外試験安全性データの安全性集団については表 9 に示した。

- 海外プラセボ対照集団（Pool 1）：プラセボ群とサリルマブ併用群との安全性データを比較することにより、サリルマブと DMARDs 併用時の安全性プロファイルを検討するために用いた。
- 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）：サリルマブと DMARDs 併用下でのサリルマブの長期安全性プロファイルの検討、更にまれな有害事象及び潜伏期間が比較的長い事象を検討するために用いた。
- 海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）：DMARDs を併用せずにサリルマブを単剤投与したときの安全性を検討するために用いた。

1.2 全般的な曝露状況

国内での申請時点で、国内試験の症例数は海外試験より少なく、また投与期間も Week 24 までと短いため、国内試験での全般的な曝露期間は海外試験の曝露期間よりも短い。

1.2.1 被験者及び患者の内訳

1.2.1.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までの国内プラセボ対照集団の患者内訳を表 15 に示す。

全投与群の 85%以上の患者が Week 24 までの投与期間を完了し、各投与群間で意味のある差は認められなかった。Week 16 以降に救済治療に移行し 24 週間の投与期間を完了した患者はプラセボ群 51.2%（42/82 名）であったのに対し、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群ではそれぞれ 10.0%（8/80 名）及び 7.4%（6/81 名）であった。Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群 12.5%（10/80 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 8.6%（7/81 名）及びプラセボ群 12.2%（10/82 名）であった。主な治験薬の投与中止理由は、サリルマブの両投与群では有害事象、プラセボ群では有害事象及び有効性の欠如となり、サリルマブの両投与群とプラセボ群の間で意味のある差は認められなかった（表 15 ）。

24 週までの治験薬の投与中止又は救済治療までの期間の Kaplan-Meier（K-M）プロットを図 39 に示す。救済治療への移行が可能となる Week16 まではすべての投与群で治験薬の投与中止の発現率は 10%以下であった。Week 16 以降はサリルマブの両投与群と比較しプラセボ群で治験薬の投与中止又は救済治療への移行の発現率は高かった。両サリルマブ併用群での治験薬の投与中止又は救済治療までの期間の K-M プロットは同様の傾向を示した。

表 15 - 患者の内訳 - 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)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及びサリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）

Week 24 までの LTS13618 試験の併用療法層及び単剤療法層の患者内訳を表 16に示す。

MTX 以外の DMARDs 併用集団では、サリルマブ 200 mg 併用群 66.7%（10/15 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 93.3%（14/15 名）が Week 24 までの投与期間を完了した。Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群 5 名（中止理由：有害事象、その他）及びサリルマブ 150 mg 併用群 1 名（中止理由：有害事象）であった。

国内サリルマブ単剤療法集団では、サリルマブ 200 mg 単剤群 96.8%（30/31 名）及びサリルマブ 150 mg 単剤群 93.3%（28/30 名）が Week 24 までの投与期間を完了した。Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者の割合はサリルマブ 200 mg 単剤群 1 名（中止理由：有害事象［投与前］）及びサリルマブ 150 mg 単剤群 2 名（中止理由：有害事象［投与前］、有効性の欠如）であった。

MTX 以外の DMARDs 併用集団及びサリルマブ単剤療法集団の患者の内訳は、国内プラセボ対照集団と大きな違いはなかった。

表 16 - 患者の内訳 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層及び単剤療法層）

	Sarilumab				
	150mg q2w 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 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%)

	Sarilumab				
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**150mg q2w + DMARDs (N=15)**	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**All (N=91)**
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)

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までの日本人併合集団（J-Pool）の患者内訳を表 17 に示す。

全投与群の 74.3%が Week 24 までの投与期間を完了した。

サリルマブ 200 mg 群の 170 名中 44 名が最初にプラセボを投与されていた点に注意する必要がある。最初にプラセボを投与された 81 名のうち 50%を超える患者が Week 24 より前にサリルマブ 200 mg q2w による救済治療に移行した（表 17 ）。このため、24 週間の投与を完了した患者の割合は、サリルマブ 150 mg 群と比較しサリルマブ 200 mg 群で明らかに低かった。Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者の割合はサリルマブ 200 mg 群 10.6%及びサリルマブ 150 mg 群 7.9%であった。主な治験薬の投与中止理由は有害事象で（サリルマブ 200 mg 群 8.8%、サリルマブ 150 mg 群 6.3%）、サリルマブの各投与群間で意味のある差は認められなかった。

表 17 - 患者の内訳 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**	**All (N=296)**
Randomized and treated	126 (100%)	170 (100%)	296 (100%)
Completed treatment for 24weeks	110 (87.3%)	110 (64.7%)	220 (74.3%)
Rescued from sarilumab 150mg q2w to 200mg q2w before week 24 in EFC14059 (did not discontinued by week 24)	6 (4.8%)	-	-
Rescued from placebo to 200mg q2w before week 24 in EFC14059 (did not discontinued by week 24)	-	42 (24.7%)	-
Discontinued treatment[a]	10 (7.9%)	18 (10.6%)	28 (9.5%)
Reason for treatment discontinuation[a]			
Adverse event	8 (6.3%)	15 (8.8%)	23 (7.8%)

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	All (N=296)
Lack of efficacy	2 (1.6%)	2 (1.2%)	4 (1.4%)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Other reasons	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

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

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

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

治験薬の投与中止までの期間の K-M プロットは、患者の内訳の表と一致していた（図 40 ）

1.2.1.2 海外試験

1.2.1.2.1 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

患者の内訳を（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.1.1.4 ）に示す。サリルマブの両投与群の約 70%が二重盲検期を完了した。プラセボ群では 54.3%が二重盲検期を完了し、34.9%がサリルマブによる救済治療を受けた。治験薬の投与を中止した患者の割合はプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高く、主な中止理由は有害事象であった。

1.2.1.2.2 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

サリルマブ全用量併用群での患者の内訳を（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.1.3.1 ）に示す。患者の過半数（56.7%：1638/2887 名）は米国での承認申請用のデータ抽出時点で治験薬投与を継続中であった。治験薬の投与を中止した患者の主な中止理由は有害事象であった。

1.2.1.2.3 海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）

患者の内訳を（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.1.5.1 ）に示す。米国での承認申請用のデータ抽出時点では過半数の患者で治験薬投与を継続中であった。

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 国内試験

国内 RA 臨床試験では、国内第 I 相試験 2 試験（TDU13402 試験及び PDY14191 試験）でサリルマブを投与された RA 患者 33 名並びに国内第 II/III 相試験及び第 III 相試験 2 試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）でサリルマブを投与された RA 患者 296 名を含む合計 329 名の RA 患者がいずれかの用量でサリルマブの投与を少なくとも 1 回以上受けた。日本人併合集団における安全性解析用データベースから抽出した国内第 III 相試験の総曝露量は、開始用量がサリルマブ 150 mg q2w の患者で 54.8 人年、開始用量がサリルマブ 200 mg q2w の患者で 59.6 人年であった。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団での Week 24 までの治験薬曝露状況を表 18 に示す。サリルマブの総曝露量は、サリルマブ 200 mg 併用群 32.7 人年、サリルマブ 150 mg 群 35.0 人年及びプラセボ群 28.8 人年であった。曝露期間が 24 週超だった患者はサリルマブ 200 mg 群 66.3%、サリルマブ 150 mg 群 66.7%及びプラセボ群 33.3%であった（表 18 ）。

プラセボ対照集団では、サリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で非盲検の救済治療を受けるために二重盲検の治験薬の投与を中止した患者の割合が高かったことから、Week 24 までの投与期間中に二重盲検投与を受けた期間はプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で長かった。

表 18 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Cumulative exposure to treatment (patient years)	28.8	35.0	32.7
Duration of study treatment (days)			
Number	81	81	80
Mean (SD)	130.0 (37.3)	157.7 (30.8)	149.4 (42.5)
Median	113.0	169.0	169.0
Min : Max	14 : 172	14 : 172	14 : 176

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Duration of study treatment by category [n (%)]			
≤ 4 weeks	2 (2.5%)	2 (2.5%)	5 (6.3%)
> 4 and ≤ 8 weeks	3 (3.7%)	0	2 (2.5%)
> 8 and ≤ 12 weeks	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)
> 12 and ≤ 16 weeks	32 (39.5%)	5 (6.2%)	4 (5.0%)
> 16 and ≤ 20 weeks	12 (14.8%)	4 (4.9%)	6 (7.5%)
> 20 and ≤ 24 weeks	4 (4.9%)	15 (18.5%)	9 (11.3%)
> 24 weeks	27 (33.3%)	54 (66.7%)	53 (66.3%)
Number of patients with duration of study treatment by category [n (%)]			
≥ 1 day	81 (100%)	81 (100%)	80 (100%)
> 4 weeks	79 (97.5%)	79 (97.5%)	75 (93.8%)
> 8 weeks	76 (93.8%)	79 (97.5%)	73 (91.3%)
> 12 weeks	75 (92.6%)	78 (96.3%)	72 (90.0%)
> 16 weeks	43 (53.1%)	73 (90.1%)	68 (85.0%)
> 20 weeks	31 (38.3%)	69 (85.2%)	62 (77.5%)
> 24 weeks	27 (33.3%)	54 (66.7%)	53 (66.3%)
Number of patients with open-label rescue treatment [n (%)]	44 (54.3%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及びサリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）

LTS13618 試験の併用療法層及び単剤療法層の Week 24 までの治験薬曝露状況を表 19 に示す。

MTX 以外の DMARDs 併用集団では、サリルマブの総曝露量はサリルマブ 200 mg 併用群 5.5 人年、サリルマブ 150 mg 併用群 6.6 人年であった。曝露期間が 24 週超だった患者はサリルマブ 200 mg 併用群 53.3%、サリルマブ 150 mg 併用群 80.0%であった。MTX 以外の DMARDs 併用集団での曝露は、プラセボ対照集団と比較して限定的であった。

サリルマブ単剤療法集団では、サリルマブの総曝露量はサリルマブ 200 mg 単剤群 13.9 人年及びサリルマブ 150 mg 単剤群 13.2 人年であった。曝露期間が 24 週超だった患者はサリルマブ 200 mg 群 80.6%及びサリルマブ 150 mg 群 83.3%であった。

表 19 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層及び単剤療法層）

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

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.
Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_imp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_imp_s_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:27)
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_imp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_imp_s_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:28)

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool）の治験薬曝露状況を表 20に示す。

サリルマブの総曝露量は、サリルマブ 200 mg 群 59.6 人年及びサリルマブ 150 mg 群 54.8 人年であった。曝露期間が 24 週超だった患者はサリルマブ 200 mg 群 54.7%及びサリルマブ 150 mg 群 72.2%であった。

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

表 20 - Week 24 までの治験薬曝露状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

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

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

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

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

1.2.2.2 海外試験

1.2.2.2.1 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

海外プラセボ対照集団の治験薬曝露状況を表 21 に示す。治験薬投与期間の平均値及び中央値は、サリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で短かった。これはサリルマブの救済治療を開始した患者割合がプラセボ群で高かったことによるものであった。

表 21 - 治験薬曝露状況 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

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

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_p1_i.rtf (29JUN2015 - 18:21)

1.2.2.2.2 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

治験薬の曝露状況を表 22 に示す。海外 DMARDs 併用長期安全性集団でサリルマブ全用量併用群での総曝露量は 4338.9 人年であり、48 週間超の曝露を受けた患者は 1546 名、96 週間超の曝露は 1020 名及び 144 週間超の曝露は 624 名であった。

表 22 - 治験薬曝露状況 – 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

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

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.
Note: 150 mg q2w initial dose or 200 mg q2w initial dose is up to dose modification or end of the study; Any dose includes the exposure on all sarilumab doses:100 mg qw, 100 mg q2w, 150 mg qw, 150 mg q2w, and 200 mg q2w.
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_p2_i.rtf (29JUN2015 - 18:22)

1.2.2.2.3 海外サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）

治験薬の曝露状況を表 23 に示す。サリルマブ単剤療法集団のサリルマブ全用量併用群での総曝露量は 66.8 人年であった。EFC13752 試験でサリルマブ 150 mg q2w にて 24 週間の投与を受けた患者が長期継続投与試験に移行した場合、当該試験ではサリルマブ 200 mg q2w の投与を受けた。

表 23 - 治験薬曝露状況 - サリルマブ単剤療法集団（Pool 3）

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

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.
Note: 150 mg q2w initial dose or 200 mg q2w initial dose is up to dose modification or end of the study; Any dose includes the exposure on all sarilumab doses: 150 mg q2w, and 200 mg q2w.
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_p3_i.rtf (29JUN2015 - 18:23)

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内 RA 患者の人口統計学的特性について、平均体重を除き海外 RA 患者の人口統計学的特性と大きな差はなかった（国内及び海外プラセボ対照集団での平均体重：国内 56.55 kg 及び海外 75.54 kg、平均 BMI：国内 22.50 kg/m^2 及び海外 28.62 kg/m^2）。

1.3.1 人口統計学

1.3.1.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団患者での年齢の中央値は 55.0～57.0 歳の範囲であり、全体的に大部分の患者が 65 歳未満（78.1%）で女性（77.7%）であり、日本人 RA 患者集団での人口統計学的特性と一貫していた(11)。

ベースライン時の平均体重は 56.55 kg（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。ベースライン時の年齢が 65 歳以上であった患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群（27.5%）が高かったが、その他の人口統計学的特性は各投与群間で偏りはみられなかった（表 24 ）。

表 24 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=242)
Age (years)				
Number	81	81	80	242
Mean (SD)	53.6 (11.5)	56.1 (9.5)	55.3 (11.0)	55.0 (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 (%)]				
< 65	65 (80.2%)	66 (81.5%)	58 (72.5%)	189 (78.1%)
≥ 65 and < 75	16 (19.8%)	15 (18.5%)	22 (27.5%)	53 (21.9%)
≥ 75	0	0	0	0
Gender [n (%)]				
Number	81	81	80	242
Male	17 (21.0%)	18 (22.2%)	19 (23.8%)	54 (22.3%)
Female	64 (79.0%)	63 (77.8%)	61 (76.3%)	188 (77.7%)
Race [n (%)]				
Number	81	81	80	242
Asian/Oriental	81 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (100%)
Other	0	0	0	0
Weight (kg)				
Number	81	81	80	242
Mean (SD)	56.33 (12.10)	56.62 (12.43)	56.70 (10.88)	56.55 (11.78)
Median	55.30	55.80	55.25	55.35
Min : Max	37.3 : 100.0	36.7 : 92.9	40.7 : 98.4	36.7 : 100.0
Weight category 1 (kg) [n (%)]				
Number	81	81	80	242
< 60	57 (70.4%)	56 (69.1%)	55 (68.8%)	168 (69.4%)
≥ 60 and < 100	23 (28.4%)	25 (30.9%)	25 (31.3%)	73 (30.2%)
≥ 100	1 (1.2%)	0	0	1 (0.4%)
Weight category 2 (kg) [n (%)]				
Number	81	81	80	242
< 43.3	8 (9.9%)	10 (12.3%)	4 (5.0%)	22 (9.1%)
≥ 43.3 and < 70.6	66 (81.5%)	60 (74.1%)	69 (86.3%)	195 (80.6%)
≥ 70.6	7 (8.6%)	11 (13.6%)	7 (8.8%)	25 (10.3%)

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=242)
Weight category 3 (kg) [n (%)]				
Number	81	81	80	242
< 55	39 (48.1%)	37 (45.7%)	38 (47.5%)	114 (47.1%)
≥ 55	42 (51.9%)	44 (54.3%)	42 (52.5%)	128 (52.9%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)				
Number	81	81	80	242
Mean (SD)	22.41 (4.28)	22.65 (4.61)	22.43 (3.33)	22.50 (4.10)
Median	21.82	21.69	22.08	21.88
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	81	81	80	242
< 25	61 (75.3%)	63 (77.8%)	64 (80.0%)	188 (77.7%)
≥ 25 and < 30	16 (19.8%)	14 (17.3%)	14 (17.5%)	44 (18.2%)
≥ 30	4 (4.9%)	4 (4.9%)	2 (2.5%)	10 (4.1%)
Smoking status [n (%)]				
Number	81	81	80	242
Never	47 (58.0%)	45 (55.6%)	42 (52.5%)	134 (55.4%)
Former	14 (17.3%)	21 (25.9%)	19 (23.8%)	54 (22.3%)
Current	20 (24.7%)	15 (18.5%)	19 (23.8%)	54 (22.3%)
Alcohol habits[a] [n (%)]				
Number	81	81	80	242
Never	46 (56.8%)	48 (59.3%)	48 (60.0%)	142 (58.7%)
At least monthly	8 (9.9%)	11 (13.6%)	11 (13.8%)	30 (12.4%)
At least weekly	17 (21.0%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)	44 (18.2%)
At least daily	10 (12.3%)	7 (8.6%)	9 (11.3%)	26 (10.7%)

BMI = body mass index. Number = Number of patients assessed. Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_kake_i.rtf (14JUL2016 - 3:12)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及びサリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）

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、EFC14059 試験で認められた特性と一貫していた。

患者の平均年齢は併用療法層 59.8 歳及び単剤療法層 53.5 歳であった。患者の大部分（80%以上）が女性で、平均体重は併用療法層 50.48 kg（範囲： 36.0 kg~70.3 kg）及び単剤療法層 55.37 kg （範囲： 36.4 kg~89.0kg）であった（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.4.1.1.1.1]、 表 25 ）。

表 25 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団（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 (%)]			
< 65	20 (66.7%)	27 (87.1%)	47 (77.0%)
≥ 65 and < 75	10 (33.3%)	4 (12.9%)	14 (23.0%)
≥ 75	0	0	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%)
Other	0	0	0
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

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
Weight category 1 (kg) [n (%)]			
Number	30	31	61
< 60	22 (73.3%)	23 (74.2%)	45 (73.8%)
≥ 60 and < 100	8 (26.7%)	8 (25.8%)	16 (26.2%)
≥ 100	0	0	0
Weight category 2 (kg) [n (%)]			
Number	30	31	61
< 43.3	4 (13.3%)	2 (6.5%)	6 (9.8%)
≥ 43.3 and < 70.6	23 (76.7%)	24 (77.4%)	47 (77.0%)
≥ 70.6	3 (10.0%)	5 (16.1%)	8 (13.1%)
Weight category 3 (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%)
Body mass index (BMI) (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 and < 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%)

	Sarilumab		
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**All (N=61)**
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%)

BMI = body mass index. Number = Number of patients assessed. Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_mono_i.rtf (14JUL2016 - 3:12)

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool）では、ベースライン時の人口統計学的特性は各投与群間で偏りはみられなかった（表 26 ）。

年齢の中央値は 56.0～57.5 歳の範囲であり、全体的に大部分の患者が 65 歳未満（76.0%）で女性（80.7%）であった。ベースライン時の平均体重は 55.67 kg（範囲：36.0 kg ～98.4 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。

表 26 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**	**All (N=296)**
Age (years)			
Number	126	170	296
Mean (SD)	55.7 (10.7)	55.2 (11.0)	55.4 (10.9)
Median	57.5	56.0	57.0
Min : Max	27 : 74	29 : 84	27 : 84
Age group (years) [n (%)]			
< 65	97 (77.0%)	128 (75.3%)	225 (76.0%)
≥ 65 and < 75	29 (23.0%)	42 (24.7%)	71 (24.0%)
≥ 75	0	0	0

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**	**All (N=296)**
Gender [n (%)]			
Number	126	170	296
Male	24 (19.0%)	33 (19.4%)	57 (19.3%)
Female	102 (81.0%)	137 (80.6%)	239 (80.7%)
Race [n (%)]			
Number	126	170	296
Asian/Oriental	126 (100%)	170 (100%)	296 (100%)
Other	0	0	0
Weight (kg)			
Number	126	170	296
Mean (SD)	55.30 (11.47)	55.93 (11.59)	55.67 (11.52)
Median	54.75	54.50	54.50
Min : Max	36.0 : 92.9	36.2 : 98.4	36.0 : 98.4
Weight category 1 (kg) [n (%)]			
Number	126	170	296
< 60	92 (73.0%)	121 (71.2%)	213 (72.0%)
≥ 60 and < 100	34 (27.0%)	49 (28.8%)	83 (28.0%)
≥ 100	0	0	0
Weight category 2 (kg) [n (%)]			
Number	126	170	296
< 43.3	17 (13.5%)	15 (8.8%)	32 (10.8%)
≥ 43.3 and < 70.6	95 (75.4%)	139 (81.8%)	234 (79.1%)
≥ 70.6	14 (11.1%)	16 (9.4%)	30 (10.1%)
Weight category 3 (kg) [n (%)]			
Number	126	170	296
< 55	63 (50.0%)	87 (51.2%)	150 (50.7%)
≥ 55	63 (50.0%)	83 (48.8%)	146 (49.3%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
Number	126	170	296
Mean (SD)	22.20 (4.16)	22.41 (3.99)	22.32 (4.06)
Median	21.38	21.51	21.46
Min : Max	16.1 : 43.5	15.3 : 39.6	15.3 : 43.5

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	All (N=296)
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	126	170	296
< 25	104 (82.5%)	133 (78.2%)	237 (80.1%)
≥ 25 and < 30	18 (14.3%)	29 (17.1%)	47 (15.9%)
≥ 30	4 (3.2%)	8 (4.7%)	12 (4.1%)
Smoking status [n (%)]			
Number	126	170	296
Never	71 (56.3%)	101 (59.4%)	172 (58.1%)
Former	32 (25.4%)	32 (18.8%)	64 (21.6%)
Current	23 (18.3%)	37 (21.8%)	60 (20.3%)
Alcohol habits[a] [n (%)]			
Number	126	170	296
Never	79 (62.7%)	104 (61.2%)	183 (61.8%)
At least monthly	15 (11.9%)	24 (14.1%)	39 (13.2%)
At least weekly	19 (15.1%)	24 (14.1%)	43 (14.5%)
At least daily	13 (10.3%)	18 (10.6%)	31 (10.5%)

BMI = body mass index. Number = Number of patients assessed. Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_jpool_i.rtf (14JUL2016 - 3:11)

1.3.1.2 海外試験

すべての集団（プラセボ対照集団、DMARDs 併用長期安全性集団及び単剤療法集団）で、患者の大部分は、女性、白人であり、平均年齢は約 52 歳であった。地域別患者数については差がみられ、単剤療法集団では Region 2（南米）で登録された患者が他の集団と比較して少なかった。

プラセボ対照集団のベースライン時の人口統計学的特性を（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.3.1.1 ）に示した。これらの特性について各投与群間で偏りは見られなかった。

DMARDs 併用長期安全性集団のベースライン時の人口統計学的特性は、プラセボ対照集団でみられたものと類似していたが、これは DMARDs 併用長期安全性集団がプラセボ対照集団の患者を含んでいることから想定されていた（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.3.1.2 ）。

海外サリルマブ単剤療法集団のベースライン時の人口統計学的特性を（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.3.1.3 ）に示した。

1.3.2 ベースラインの疾患特性

1.3.2.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団では、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 27 ）。

患者は中等度から重度の活動性 RA 患者で、RA の罹病期間の平均値は 7.85 年であった。大部分の患者（約 86%）が軽度もしくは中等度の機能障害（Class II 又は Class III ）と診断され、日常活動に制限があることが示された。多くの患者（70.2%）が生物学的製剤の DMARDs による治療歴がなかった。

表 27 - ベースラインの疾患特性 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab		
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**	**All (N=242)**
Duration of RA since diagnosis (years)				
Number	81	81	80	242
Mean (SD)	8.18 (9.07)	7.04 (6.24)	8.32 (8.11)	7.85 (7.88)
Median	4.41	6.07	6.16	5.56
Min : Max	0.3 : 43.1	0.3 : 37.5	0.3 : 33.6	0.3 : 43.1
RA functional class [n (%)]				
Number	81	81	80	242
I	12 (14.8%)	11 (13.6%)	11 (13.8%)	34 (14.0%)
II	57 (70.4%)	59 (72.8%)	60 (75.0%)	176 (72.7%)
III	12 (14.8%)	11 (13.6%)	9 (11.3%)	32 (13.2%)
IV	0	0	0	0
Prior biologic DMARD use [n (%)]				
Number	81	81	80	242
Yes	22 (27.2%)	28 (34.6%)	22 (27.5%)	72 (29.8%)
No	59 (72.8%)	53 (65.4%)	58 (72.5%)	170 (70.2%)

RA = rheumatoid arthritis. DMARD = disease modifying anti-rheumatic drug.

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及びサリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）

LTS13618 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（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.4.1.2.1.1][Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.4.1.2.1.2]）。

患者は中等度から重度の活動性 RA 患者で、RA の罹病期間の平均値は併用療法層 6.66 年及び単剤療法層 8.06 年であった。大部分の患者（併用療法層 90.0%及び単剤療法層 77.0%）が軽度もしくは中等度の機能障害（Class II 又は Class III ）と診断され、日常活動に制限があることが示された。多くの患者（併用療法層 86.7%及び単剤療法層 75.4%）が生物学的製剤の DMARDs による治療歴がなかった。

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団では、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 28 ）。

患者は中等度から重度の活動性 RA 患者で、RA の罹病期間の平均値は 7.78 年であった。大部分の患者（84.1%）が軽度もしくは中等度の機能障害（Class II 又は Class III ）と診断され、日常活動に制限があることが示された。多くの患者（71.3%）が生物学的製剤の DMARDs による治療歴がなかった。

表 28 - ベースラインの疾患特性 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**	**All (N=296)**
Duration of RA since diagnosis (years)			
Number	126	170	296
Mean (SD)	7.25 (7.20)	8.18 (8.17)	7.78 (7.77)
Median	5.49	6.00	5.69
Min : Max	0.3 : 44.3	0.3 : 43.1	0.3 : 44.3
RA functional class [n (%)]			
Number	126	170	296
I	19 (15.1%)	28 (16.5%)	47 (15.9%)
II	90 (71.4%)	121 (71.2%)	211 (71.3%)
III	17 (13.5%)	21 (12.4%)	38 (12.8%)
IV	0	0	0
Prior biologic DMARD use [n (%)]			
Number	126	170	296
Yes	36 (28.6%)	49 (28.8%)	85 (28.7%)
No	90 (71.4%)	121 (71.2%)	211 (71.3%)

RA = rheumatoid arthritis. DMARD = disease modifying anti-rheumatic drug.

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

1.3.2.2　海外試験

ベースライン時の RA 患者の特徴は、すべての集団間及び各投与群間でおおむね同様であり、この特徴は中等度から重度の活動性 RA 患者のものと一致していた。RA 初回診断後の経過期間の中央値は、すべての集団で 7.5 年前後であった。すべての集団の 80%の患者が Class II 又は Class III の RA と診断され、日常活動に制限があることが示された。生物学的製剤の DMARDs について、単剤療法集団では 29%の患者に使用歴があり、プラセボ対照集団及び DMARDs 併用長期安全性集団ではそれぞれ 43%及び 39%の患者が使用していた（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.2.1.5]）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.2.1.7]）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.2.1.8]）。

プラセボ対照集団でのベースライン時の疾患特性の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.3.1.4 に示した。これらの特性については、各投与群間で類似していた。プラセボ対照集団での生物学的製剤の DMARDs 使用歴は付録 2.7.4.8.2.1 - 1.3.2.1 に示した。

1.3.3　既往歴

国内試験及び海外試験ともに、ベースライン時に最も多く報告された臨床症状は高血圧であり、報告頻度はともに約 30%であった。高血圧以外に多く報告された臨床症状は、日本人患者では骨粗鬆症及び季節性アレルギーであり、海外試験の患者では閉経及び骨粗鬆症であった。日本人患者で閉経が報告されなかったのは注目すべき点であり、日本と他の地域での文化又は医療の差が関係している可能性が最も高いと考えられる。

1.3.3.1　国内試験

国内プラセボ対照集団では、ほとんどの患者（90.9%）で RA 以外の既往歴・手術歴が報告された。投与群全体で最もよく認められた既往歴は高血圧（27.3 %）、骨粗鬆症（15.3%）及び季節性アレルギー（11.6%）であった（表 29 ）。これらの疾患は MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及びサリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）でも最もよく認められた（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.4.2.1.1.1] [Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.4.2.1.1.2]）。

表 29 - 5%以上の患者に認められた RA 以外の既往歴及び手術歴 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=242)
Any medical/surgical history[a]	69 (85.2%)	77 (95.1%)	74 (92.5%)	220 (90.9%)
Pre-specified[b]	4 (4.9%)	8 (9.9%)	8 (10.0%)	20 (8.3%)
Tuberculosis	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)
Gastrointestinal ulcer	4 (4.9%)	6 (7.4%)	6 (7.5%)	16 (6.6%)
Diverticulitis	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0
Colitis	0	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Other	69 (85.2%)	77 (95.1%)	74 (92.5%)	220 (90.9%)
Hypertension	18 (22.2%)	28 (34.6%)	20 (25.0%)	66 (27.3%)
Osteoporosis	12 (14.8%)	14 (17.3%)	11 (13.8%)	37 (15.3%)
Seasonal allergy	7 (8.6%)	9 (11.1%)	12 (15.0%)	28 (11.6%)
Hyperlipidaemia	9 (11.1%)	8 (9.9%)	4 (5.0%)	21 (8.7%)
Insomnia	7 (8.6%)	4 (4.9%)	5 (6.3%)	16 (6.6%)
Iron deficiency anaemia	6 (7.4%)	7 (8.6%)	3 (3.8%)	16 (6.6%)
Constipation	6 (7.4%)	6 (7.4%)	3 (3.8%)	15 (6.2%)
Dyslipidaemia	5 (6.2%)	4 (4.9%)	6 (7.5%)	15 (6.2%)
Uterine leiomyoma	4 (4.9%)	5 (6.2%)	5 (6.3%)	14 (5.8%)
Cataract	6 (7.4%)	5 (6.2%)	1 (1.3%)	12 (5.0%)
Rhinitis allergic	1 (1.2%)	8 (9.9%)	3 (3.8%)	12 (5.0%)
Appendicitis	2 (2.5%)	4 (4.9%)	5 (6.3%)	11 (4.5%)
Asthma	3 (3.7%)	6 (7.4%)	2 (2.5%)	11 (4.5%)
Chronic gastritis	5 (6.2%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	11 (4.5%)
Diabetes mellitus	3 (3.7%)	6 (7.4%)	2 (2.5%)	11 (4.5%)
Dry eye	3 (3.7%)	4 (4.9%)	4 (5.0%)	11 (4.5%)
Hepatic steatosis	6 (7.4%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	11 (4.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (2.5%)	4 (4.9%)	4 (5.0%)	10 (4.1%)
Hypercholesterolaemia	3 (3.7%)	3 (3.7%)	4 (5.0%)	10 (4.1%)
Spinal osteoarthritis	4 (4.9%)	2 (2.5%)	4 (5.0%)	10 (4.1%)
Anaemia	5 (6.2%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	9 (3.7%)
Hyperkeratosis	1 (1.2%)	5 (6.2%)	3 (3.8%)	9 (3.7%)

[a] Medical/surgical history other than disease being treated in this study

[b] Prespecified refers to medical history for which the occurrence was specifically questioned and collected on CRF form

Note: A patient can be counted in several categories.

Events under 'Other' are sorted by decreasing frequency based on incidence in all patients.

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

日本人併合集団では、既往歴について投与群間で偏りは見られなかった。投与群全体で最もよく認められた既往歴は高血圧（26.4%）、骨粗鬆症（16.6%）及び季節性アレルギー（9.8%）であった（表 30）。全般的に消化管潰瘍の既往歴は稀なものではなかった（5.7%）。結核、憩室炎、及び大腸炎は稀であり（1.0%未満）、消化管穿孔の既往歴を有する患者はいなかった（表 30 ）。

表 30 - 5%以上の患者に認められた RA 以外の既往歴及び手術歴 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**	**All (N=296)**
Any medical/surgical history[a]	119 (94.4%)	152 (89.4%)	271 (91.6%)
Pre-specified[b]	10 (7.9%)	13 (7.6%)	23 (7.8%)
Tuberculosis	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.7%)
Gastrointestinal ulcer	7 (5.6%)	10 (5.9%)	17 (5.7%)
Diverticulitis	2 (1.6%)	0	2 (0.7%)
Gastrointestinal perforation	0	0	0
Colitis	0	2 (1.2%)	2 (0.7%)
Other	119 (94.4%)	152 (89.4%)	271 (91.6%)
Hypertension	37 (29.4%)	41 (24.1%)	78 (26.4%)
Osteoporosis	21 (16.7%)	28 (16.5%)	49 (16.6%)
Seasonal allergy	11 (8.7%)	18 (10.6%)	29 (9.8%)
Insomnia	9 (7.1%)	13 (7.6%)	22 (7.4%)
Hyperlipidaemia	10 (7.9%)	11 (6.5%)	21 (7.1%)
Iron deficiency anaemia	13 (10.3%)	8 (4.7%)	21 (7.1%)
Constipation	11 (8.7%)	9 (5.3%)	20 (6.8%)
Rhinitis allergic	10 (7.9%)	8 (4.7%)	18 (6.1%)
Appendicitis	8 (6.3%)	9 (5.3%)	17 (5.7%)
Dyslipidaemia	6 (4.8%)	11 (6.5%)	17 (5.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	7 (5.6%)	9 (5.3%)	16 (5.4%)
Chronic gastritis	9 (7.1%)	6 (3.5%)	15 (5.1%)
Dry eye	5 (4.0%)	10 (5.9%)	15 (5.1%)
Hypercholesterolaemia	5 (4.0%)	10 (5.9%)	15 (5.1%)
Hepatic steatosis	4 (3.2%)	10 (5.9%)	14 (4.7%)
Diabetes mellitus	7 (5.6%)	6 (3.5%)	13 (4.4%)

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	All (N=296)
Spinal osteoarthritis	3 (2.4%)	9 (5.3%)	12 (4.1%)

[a] Medical/surgical history other than disease being treated in this study

[b] Prespecified refers to medical history for which the occurrence was specifically questioned and collected on CRF form

Note: A patient can be counted in several categories.

Events under 'Other' are sorted by decreasing frequency based on incidence in all patients.

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

1.3.3.2 海外試験

既往歴全般としては、すべての集団及び各投与群間で類似しており、最も多かったのは高血圧であり、約 30%の患者がその既往歴を有していた。プラセボ対照集団で認められた既往歴の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.3.3.1 に示した。また、プラセボ対照集団での RA に対する手術歴は [Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.2.2.10]に示した。

1.3.4 前治療及び併用薬／併用療法

前治療薬は、IMP 初回投与より前に使用していた治療薬と定義した。ベースライン時の治療薬は、初回投与時点に投与継続中であった治療薬と定義した。また、併用薬は初回投与時に継続中であった治療薬又は TEAE 期間中に開始した治療薬と定義した。

RA に対するベースライン時の治療薬は、国内試験のプラセボ対照集団及び海外プラセボ対照集団（Pool 1）でのプラセボ群とサリルマブの両投与群間で類似しており、また海外試験の DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）での治療薬の使用状況と一致していた。

国内でのガイダンス及び治療法に従い、MTX 用量の週の平均値及び中央値（10 mg）は海外の患者（15 mg）より低かった。

ベースライン時に NSAIDs を使用していた患者の割合は、日本人併合集団（J-Pool）では 87.5%であったのに対し、海外 DMARDs 併用長期安全性集団では約 70%であった。ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた患者の割合は、国内試験と海外試験の患者でおおむね同程度であった（50%～60%）。

1.3.4.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団でのベースライン時の 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 31）。また、ベースライン時の副腎皮質ステロイド及び NSAIDs の使用状況は各投与群間で

大きな差はなかった。MTX の投与量はサリルマブの両投与群とも 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。

表 31 - ベースライン時の併用薬（DMARDs、葉酸、副腎皮質ステロイド及び NSAIDs）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	All (N=242)
Any baseline non-biologic DMARD use	81 (100%)	80 (98.8%)	80 (100%)	241 (99.6%)
Baseline use of 1 non-biologic DMARD	81 (100%)	80 (98.8%)	80 (100%)	241 (99.6%)
Methotrexate	81 (100%)	80 (98.8%)	80 (100%)	241 (99.6%)
Summary of the use of non-biologic DMARDs at baseline				
Methotrexate				
Weekly dose at baseline (mg)				
Number	81	80	80	241
Mean (SD)	9.9 (3.2)	10.1 (3.0)	10.1 (3.0)	10.0 (3.1)
Median	10.0	10.0	10.0	10.0
Folic acid	81 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	242 (100%)
Any baseline corticosteroids	39 (48.1%)	42 (51.9%)	46 (57.5%)	127 (52.5%)
Any baseline NSAID use	75 (92.6%)	74 (91.4%)	72 (90.0%)	221 (91.3%)

Baseline medications are those the patient taking at the time of the first dose of IMP.
WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1
Medications are sorted by decreasing frequency based on the overall incidence across treatment groups. In case of equal frequency, alphabetical order is used.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/dem_conmed_nonbio_dmards_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_nonbio_dmards_s_t_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:09)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）及びサリルマブ単剤療法集団（LTS13618 試験の単剤療法層）

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。

国内サリルマブ単剤療法集団でのベースライン時の副腎皮質ステロイド及び NSAIDs の使用状況は、プラセボ対照集団での使用状況と大きな差はなかった。また、ベースライン時の DMARDs の使用状況は、併用療法層と単剤療法層で異なる組入れ基準を採用したことと一致するものであった。

日本人併合集団（J-Pool）

ベースライン時の RA に対する併用薬は、各投与群で同様であった（表 32）。全体の 79.1%の患者がランダム化時点に DMARDs を併用していた。患者の約半数がステロイドを、87.5%が NSAIDs を使用していた。

表 32 - ベースライン時の併用薬（DMARDs、葉酸、副腎皮質ステロイド及び NSAIDs） - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**	**All (N=296)**
Any baseline non-biologic DMARD use	95 (75.4%)	139 (81.8%)	234 (79.1%)
Baseline use of 1 non-biologic DMARD	89 (70.6%)	135 (79.4%)	224 (75.7%)
Methotrexate	80 (63.5%)	124 (72.9%)	204 (68.9%)
Sulfasalazine	4 (3.2%)	4 (2.4%)	8 (2.7%)
Tacrolimus	3 (2.4%)	1 (0.6%)	4 (1.4%)
Leflunomide	1 (0.8%)	2 (1.2%)	3 (1.0%)
Bucillamine	0	2 (1.2%)	2 (0.7%)
Iguratimod	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.7%)
Mizoribine	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Baseline use of 2 non-biologic DMARDs	5 (4.0%)	3 (1.8%)	8 (2.7%)
Bucillamine and sulfasalazine	2 (1.6%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)
Iguratimod and sulfasalazine	2 (1.6%)	0	2 (0.7%)
Bucillamine and iguratimod	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Mizoribine and tacrolimus	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Sodium aurothiomalate and sulfasalazine	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Baseline use of 3 non-biologic DMARDs	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.7%)
Bucillamine and iguratimod and sodium aurothiomalate	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Bucillamine and iguratimod and sulfasalazine	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Summary of the use of non-biologic DMARDs at baseline			
Methotrexate			
Weekly dose at baseline (mg)			
Number	80	124	204
Mean (SD)	10.1 (3.0)	9.9 (2.9)	9.9 (2.9)
Median	10.0	10.0	10.0
Folic acid	86 (68.3%)	127 (74.7%)	213 (72.0%)
Any baseline corticosteroids	63 (50.0%)	90 (52.9%)	153 (51.7%)

	Sarilumab		
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	All (N=296)
Any baseline NSAID use	111 (88.1%)	148 (87.1%)	259 (87.5%)

Baseline medications are those the patient taking at the time of the first dose of IMP.
WHO-DDE 2014 SEPTEMBER 1
Medications are sorted by decreasing frequency based on the overall incidence across treatment groups. In case of equal frequency, alphabetical order is used.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/dem_conmed_nonbio_dmards_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conmed_nonbio_dmards_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

1.3.4.2 海外試験

RA に対するベースライン時の治療薬は、プラセボ対照集団でのプラセボ群とサリルマブの両投与群間で類似しており、また DMARDs 併用長期安全性集団での治療薬の使用状況と一致していた。ベースライン時に使用していた DMARDs はほとんどが MTX のみ（90%超）であった。また、NSAIDs を使用していた患者は、DMARDs 併用長期安全性集団の全患者の 70%であり、副腎皮質ステロイドを使用していた患者は同集団の全患者の 60%であった。

単剤療法集団で、RA に関連する併用薬・前治療薬について DMARDs 併用集団と比較した際に差がみられたが、これは試験対象集団に差があることから予想されたものである。ベースライン時の NSAIDs 及び副腎皮質ステロイドについて、単剤療法集団と DMARDs 併用長期安全性集団間でその使用頻度は同程度であった。また、生物学的製剤の DMARDs の使用歴については、その使用頻度は DMARDs 併用集団よりも単剤療法集団の方が低かった。

プラセボ対照集団の RA に対するベースライン時の治療薬の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.3.4.1 に示す。各投与群間で大きな差はみられなかった。ベースライン時点で DMARDs として MTX のみを使用していた患者は、全患者のうち 94.1%であった。MTX の 1 週間毎の用量の中央値は、サリルマブ全用量併用群で 15.0 mg であった。また、ベースライン時の DMARDs のデータが得られなかった 2 名はスクリーニング時には MTX 投与が中断されていたが、治験薬の投与開始後に MTX の投与が再開された。

ベースライン時に NSAIDs が使用されていたのは全患者の 68.6%であり、また副腎皮質ステロイドについては 62.1%であった。

サリルマブ単剤療法集団では、ベースライン時に NSAIDs が使用されていたのは全患者の 74.2%であり、また副腎皮質ステロイドについては 50%であった。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

本セクションでは、国内試験については、主にプラセボ対照集団（EFC14059 試験、24 週）及び日本人併合集団（J-Pool）の結果について示した。

TEAE の解析は検討した項目ごとに示した。その際、国内試験（EFC14059 試験、LTS13618 試験の併用療法層及び J-Pool）の結果を先に示し、次いで海外試験の結果を示した。ただし、長期投与時の安全性データについては、日本人併合集団（J-Pool）の 52 週間投与時の結果を2.1.6項に記載した。

海外試験では 3 つの異なる集団（プラセボ対照集団［Pool 1］、DMARDs 併用長期安全性集団［Pool 2］及びサリルマブ単剤療法集団［Pool 3］、表 9 参照）について示した。プラセボ対照集団のうち、サリルマブの投与を受けた患者は DMARDs 併用長期安全性集団にも含めた。

臨床検査値データについては、平均値及び事前に規定した PCSA の基準に該当した患者の割合を示した。

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　有害事象の概観

2.1.1.1.1　国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団での Week 24 までに認められた TEAE の要約を表 33 に示す。

TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で数値的に高く、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。SAE の発現率は、サリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で数値的にやや高く、サリルマブの各投与群間で同程度であった。死亡例は報告されなかった（表 33 ）。

EFC14059 試験でサリルマブ 150 mg q2w からサリルマブ 200 mg q2w による救済治療に移行した 6 名は、データ抽出時点で投与を継続中であったが、その安全性データは日本人併合集団（J-Pool）のサリルマブ 200 mg 群に含めなかった。これら 6 名のうち 2 名で救済治療後の有害事象が報告された。報告された有害事象の内訳は 1 名で齲歯（PT）、1 名で B 型肝炎 DNA 測定陽性及び肝機能異常（PT）の 2 つであった（表 139 ）。6 名のうちデータ抽出時点で SAE 及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 33 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

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

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

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

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

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

MTX 以外の DMARDs 併用集団での Week 24 までに認められた TEAE の要約を表 34 に示す。

サリルマブ 200 mg 併用群の 73.3%（11/15 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群の 86.7%（13/15 名）に TEAE が認められた。3 名に SAE が認められ、いずれもサリルマブ 200 mg 併用群の患者であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群と比較してサリルマブ 200 mg 併用群で数値的に高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 26.7%、サリルマブ 150 mg 併用群 13.3%）。死亡例は報告されなかった。

これら MTX 以外の DMARDs 併用集団に含まれる 30 名の安全性プロファイルは、国内プラセボ対照集団及び国内サリルマブ単剤療法集団での安全性プロファイルとおおむね一致していた（表 36 ）。

表 34 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層）

	Sarilumab			
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**150mg q2w + DMARDs (PY=6.8) n_E (n_E/100 PY)**	**200mg q2w + DMARDs (PY=6.2) n_E (n_E/100 PY)**
Patients with any TEAE	13 (86.7%)	11 (73.3%)	40(590.3)	33(533.1)
Patients with any treatment emergent SAE	0	3 (20.0%)	0	4 (64.6)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (13.3%)	4 (26.7%)	2 (29.5)	4 (64.6)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_py_s_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:30)

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団での Week 24 までに認められた TEAE の要約を表 35 に示す。

TEAE、SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、サリルマブ 150 mg 群とサリルマブ 200 mg 群で大きな違いはなく、投与群間で意味のある差は認められなかった。また、死亡例は報告されなかった。

表 35 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

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

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

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

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

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

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

表 36 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool ：Any sarilumab dose）

	Sarilumab + MTX Any dose (N=205) n (%)	**Sarilumab + DMARDs Any dose (N=30) n (%)**	**Sarilumab Monotherapy Any dose (N=61) n (%)**	**Sarilumab + MTX Any dose (PY=77.2) n_E (n_E/100 PY)**	**Sarilumab + DMARDs Any dose (PY=13.0) n_E (n_E/100 PY)**	**Sarilumab Monotherapy Any dose (PY=27.5) n_E (n_E/100 PY)**
Patients with any TEAE	155 (75.6%)	24 (80.0%)	47 (77.0%)	533 (690.4)	73 (563.0)	136 (495.4)
Patients with any treatment-emergent SAE	11 (5.4%)	3 (10.0%)	0	12 (15.5)	4 (30.8)	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	16 (7.8%)	6 (20.0%)	0	20 (25.9)	6 (46.3)	0

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

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

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

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

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

2.1.1.1.2 海外試験

2.1.1.1.2.1 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

TEAE の要約を表 37 に示す。海外プラセボ対照集団の患者の過半数は、TEAE 期間中に少なくとも 1 件の TEAE がみられ、TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ群と比較して、サリルマブの両投与群で高かった。これらサリルマブの各投与群間での発現率の差は 1.7～3.4%であり、いずれの 95% CI も 0 を含んでいた（TEAE：3.4%［95% CI ：-1.4, 8.2］、SAE ：2.6%［95% CI：-0.3, 5.4］、治験薬の投与中止に至った TEAE ：1.7%［95% CI：-1.8, 5.1］）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.11.1]）。

致死的な事象が数件報告されたが、死亡に至った TEAE の発現率は各投与群間で同程度であった。

表 37 - TEAE の要約 – 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

		Exposure adjusted incidence rate[a]	
Treatment	**Raw incidence n/N (%)**	**n/PY**	**Rate per 100 PYs**
TEAE			
Sarilumab 200 mg q2w +DMARD	488/661 (73.8%)	488/ 193.6	252.0
Sarilumab 150 mg q2w +DMARD	465/660 (70.5%)	465/ 215.5	215.7
Placebo +DMARD	378/661 (57.2%)	378/ 218.2	173.3
Serious TEAE			
Sarilumab 200 mg q2w +DMARD	59/661 (8.9%)	59/ 426.5	13.8
Sarilumab 150 mg q2w +DMARD	42/660 (6.4%)	42/ 433.8	9.7
Placebo +DMARD	31/661 (4.7%)	31/ 375.4	8.3
TEAE leading to death			
Sarilumab 200 mg q2w +DMARD	1/661 (0.2%)	1/ 442.8	0.2
Sarilumab 150 mg q2w +DMARD	2/660 (0.3%)	2/ 442.1	0.5
Placebo +DMARD	3/661 (0.5%)	3/ 383.9	0.8
TEAE leading to permanent treatment discontinuation			
Sarilumab 200 mg q2w +DMARD	83/661 (12.6%)	83/ 428.4	19.4
Sarilumab 150 mg q2w +DMARD	72/660 (10.9%)	72/ 429.8	16.8
Placebo +DMARD	31/661 (4.7%)	31/ 379.8	8.2

PY: patient-years; TEAE: treatment-emergent adverse event.

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

[a] Number of patients with at least one event per 100 patient-years, where the exposure time for patients who have experienced the specific adverse experience was defined as the time to first adverse experience of interest whereas the exposure time for those who have not had this adverse experience was total TEAE period duration.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_add_expo_adj_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_add_expo_adj_s_t_p1_i.rtf (29JUN2015 - 20:13)

2.1.1.1.2.2 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

TEAE の要約を表 38 に示す。

曝露期間で調整した発現率（event rate）に基づくと、海外プラセボ対照集団（Pool 1）と比較したとき臨床的に意味のある差はみられなかった。TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE について曝露期間で調整した発現率（event rate）は、プラセボ対照集団での発現率とおおむね同程度であるか、あるいはわずかに低かった。また、曝露期間で調整した死亡の発現率（event rate）は、プラセボ対照集団での発現率と同程度であった。

表 38 - TEAE の要約 – 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

		Exposure adjusted incidence rate[a]	
Treatment	**Raw incidence rate n/N (%)**	**n/PY**	**Rate per 100 PYs**
TEAE			
Any sarilumab doses +DMARD	2314/2887 (80.2%)	2314/1340.1	172.7
Sarilumab 200 mg q2w initial dose +DMARD	1101/1351 (81.5%)	1101/ 584.8	188.3
Sarilumab 150 mg q2w initial dose +DMARD	764/1155 (66.1%)	764/ 349.4	218.7
Serious TEAE			
Any sarilumab doses +DMARD	438/2887 (15.2%)	438/4157.7	10.5
Sarilumab 200 mg q2w initial dose +DMARD	186/1351 (13.8%)	186/1639.2	11.3
Sarilumab 150 mg q2w initial dose +DMARD	62/1155 (5.4%)	62/ 691.5	9.0
TEAE leading to death			
Any sarilumab doses +DMARD	19/2887 (0.7%)	19/4481.4	0.4
Sarilumab 200 mg q2w initial dose +DMARD	7/1351 (0.5%)	7/1759.1	0.4
Sarilumab 150 mg q2w initial dose +DMARD	2/1155 (0.2%)	2/ 703.4	0.3
TEAE leading to permanent treatment discontinuation			
Any sarilumab doses +DMARD	538/2887 (18.6%)	538/4390.8	12.3
Sarilumab 200 mg q2w initial dose +DMARD	211/1351 (15.6%)	211/1722.1	12.3
Sarilumab 150 mg q2w initial dose +DMARD	116/1155 (10.0%)	116/ 683.9	17.0

PY: patient-years; TEAE: treatment-emergent adverse event.

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

a Number of patients with at least one event per 100 patient-years, where the exposure time for patients who have experienced the specific adverse experience was defined as the time to first adverse experience of interest whereas the exposure time for those who have not had this adverse experience was total TEAE period duration.

b The 95% confidence interval was calculated using the exact method.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_add_expo_adj_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_add_expo_adj_s_t_p2_x.rtf (29JUN2015 - 20:15)

2.1.1.2 有害事象の表示

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

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

2.1.1.2.1 国内試験

2.1.1.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までに認められたいずれかの投与群で 2%以上の患者に報告された TEAE を表 39 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 140 に示す。

国内プラセボ対照集団での TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で数値的に高く、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。（サリルマブ 200 mg 併用群 75.0%［60/80 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 80.2%［65/81 名］、プラセボ群 60.5%［49/81 名］）。

すべての投与群で SOC 別で発現率の高かった TEAE は「感染症および寄生虫症」であった。

各投与群において PT 別で発現率の高かった上位 3 つの TEAE は、以下の通りであった（表 39 ）。

- プラセボ群：鼻咽頭炎（14.8%［12/81 名］）、肝機能異常、ALT 増加及び上気道感染（4.9%［4/81 名］）、頭痛、浮動性めまい、口内炎、接触性皮膚炎及び関節リウマチ（3.7%［3/81 名］）
- サリルマブ 150 mg 併用群：鼻咽頭炎（19.8%［16/81 名］）、好中球減少症及び注射部位紅斑（8.6%［7/81 名］）、上気道感染及び肝機能異常（7.4%［6/81 名］）
- サリルマブ 200 mg 併用群：鼻咽頭炎（15.0%［12/80 名］）、好中球減少症（11.3%［9/80 名］）、口内炎及び肝機能異常（10.0%［8/80 名］）

国内プラセボ対照集団で認められた比較的よく見られる TEAE の発現傾向は、MTX 以外の DMARDs 併用集団及び国内サリルマブ単剤療法集団でも認められた。

また、いずれかの投与群での発現率が 5%以上かつプラセボ群よりサリルマブの両投与群で発現率が高い事象は、鼻咽頭炎、上気道感染、好中球減少症、高血圧、口内炎、肝機能異常、注射部位紅斑、注射部位そう痒感であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった（サリルマブ 200 mg 併用 群 48.8%［39/80 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 51.9%［42/81 名］及びプラセボ群 27.2%［22/81 名］）（表 140 ）。

表 39 - 器官別大分類及び基本語別：いずれかの群で 2%以上の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab			Sarilumab	
Primary System Organ Class Preferred Term	**Placebo + MTX (N=81) n (%)**	**150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)**	**200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)**	**Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)**	**150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)**
Any class	49 (60.5%)	65 (80.2%)	60 (75.0%)	93(311.1)	247(690.5)	211(620.2)
感染症および寄生虫症	23 (28.4%)	36 (44.4%)	24 (30.0%)	32(107.1)	63(176.1)	34 (99.9)
鼻咽頭炎	12 (14.8%)	16 (19.8%)	12 (15.0%)	14 (46.8)	25 (69.9)	16 (47.0)
上気道感染	4 (4.9%)	6 (7.4%)	4 (5.0%)	5 (16.7)	6 (16.8)	5 (14.7)
胃腸炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	1 (3.3)	1 (2.8)	3 (8.8)
毛包炎	0	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (2.8)	2 (5.9)
膀胱炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
帯状疱疹	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	2 (5.6)	1 (2.9)
咽頭炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
結膜炎	0	3 (3.7%)	0	0	3 (8.4)	0
歯肉炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (3.3)	2 (5.6)	0
口腔ヘルペス	2 (2.5%)	0	0	2 (6.7)	0	0
歯周炎	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.6)	0
腎盂腎炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (3.3)	2 (5.6)	0
足部白癬	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	2 (6.7)	2 (5.6)	0
血液およびリンパ系障害	0	11 (13.6%)	12 (15.0%)	0	14 (39.1)	16 (47.0)
好中球減少症	0	7 (8.6%)	9 (11.3%)	0	8 (22.4)	11 (32.3)
血小板減少症	0	3 (3.7%)	3 (3.8%)	0	4 (11.2)	3 (8.8)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
白血球減少症	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	2 (5.6)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (3.3)	0	2 (5.9)
高脂血症	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.9)
神経系障害	6 (7.4%)	2 (2.5%)	7 (8.8%)	6 (20.1)	2 (5.6)	7 (20.6)
頭痛	3 (3.7%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	3 (10.0)	1 (2.8)	3 (8.8)
浮動性めまい	3 (3.7%)	0	2 (2.5%)	3 (10.0)	0	2 (5.9)
血管障害	0	3 (3.7%)	4 (5.0%)	0	3 (8.4)	4 (11.8)
高血圧	0	2 (2.5%)	4 (5.0%)	0	2 (5.6)	4 (11.8)
胃腸障害	11 (13.6%)	10 (12.3%)	20 (25.0%)	11 (36.8)	12 (33.5)	26 (76.4)
口内炎	3 (3.7%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)	3 (10.0)	6 (16.8)	11 (32.3)
上腹部痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (5.0%)	1 (3.3)	2 (5.6)	4 (11.8)
齲歯	2 (2.5%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (6.7)	1 (2.8)	2 (5.9)
下痢	0	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (2.8)	2 (5.9)
肝胆道系障害	4 (4.9%)	9 (11.1%)	11 (13.8%)	4 (13.4)	9 (25.2)	11 (32.3)
肝機能異常	4 (4.9%)	6 (7.4%)	8 (10.0%)	4 (13.4)	6 (16.8)	8 (23.5)
脂肪肝	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.9)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.9%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)	8 (26.8)	22 (61.5)	13 (38.2)
湿疹	1 (1.2%)	4 (4.9%)	3 (3.8%)	1 (3.3)	6 (16.8)	3 (8.8)
発疹	0	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	4 (11.2)	2 (5.9)
接触性皮膚炎	3 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	3 (10.0)	1 (2.8)	1 (2.9)
嵌入爪	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	2 (6.7)	2 (5.6)	0
皮膚びらん	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.4%)	6 (7.4%)	2 (2.5%)	6 (20.1)	10 (28.0)	3 (8.8)
関節リウマチ	3 (3.7%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (10.0)	2 (5.6)	2 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7%)	11 (13.6%)	12 (15.0%)	5 (16.7)	75(209.7)	65(191.1)
注射部位紅斑	0	7 (8.6%)	7 (8.8%)	0	39(109.0)	39(114.6)
注射部位そう痒感	0	4 (4.9%)	4 (5.0%)	0	26 (72.7)	21 (61.7)
疲労	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	2 (6.7)	0	2 (5.9)
発熱	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	3 (10.0)	1 (2.8)	0
臨床検査	6 (7.4%)	11 (13.6%)	12 (15.0%)	8 (26.8)	21 (58.7)	13 (38.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.9%)	5 (6.2%)	3 (3.8%)	5 (16.7)	6 (16.8)	3 (8.8)
白血球数減少	0	3 (3.7%)	1 (1.3%)	0	4 (11.2)	1 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0	1 (3.3)	4 (11.2)	0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.7%)	6 (7.4%)	3 (3.8%)	4 (13.4)	7 (19.6)	3 (8.8)
皮膚擦過傷	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.6)	0

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

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_py_2pt_teae_s_t_ctd.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_2pt_teae_s_t_ctd_kake_i.rtf (01JUN2016 - 3:37)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

Week 24 までに認められた TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を [Module 2.7.6、表 47]に示す。

LTS13618 試験の併用療法層での TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 73.3%（11/15 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 86.7%（13/15 名）で、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）で認められた傾向と同様であった。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までに認められた、いずれかの投与群で 2%以上の患者に報告された TEAE を表 40 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 141 に示す。

日本人併合集団での TEAE の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 74.1%［126/170 名］、サリルマブ 150 mg 群 79.4%［100/126 名］）。サリルマブ 150 mg 群と比較してサリルマブ 200 mg 群で多く認められた TEAE（差が 2%以上）は、好中球減少症、高血圧、上腹部痛及び注射部位紅斑であった。また、サリルマブ 150 mg 群で多く認められた TEAE（差が 2%以上）は、上気道感染、咽頭炎、結膜炎、歯肉炎、足部白癬及び皮膚びらんであった（結膜炎、歯肉炎、足部白癬及び皮膚びらんはサリルマブ 200 mg 群では認められなかった）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、サリルマブ 150 mg 群と比較してサリルマブ 200 mg 群で高かった（サリルマブ 200 mg 群 53.5%［91/170 名］及びサリルマブ 150 mg 群 50.8%［64/126 名］）。

表 40 - 器官別大分類及び基本語別：いずれかの群で 2%以上の TEAE 発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab			
Primary System Organ Class Preferred Term	**150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)**	**150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)**
Any class	100 (79.4%)	126 (74.1%)	346(618.3)	396(642.3)
感染症および寄生虫症	49 (38.9%)	52 (30.6%)	80(143.0)	72(116.8)
鼻咽頭炎	21 (16.7%)	31 (18.2%)	32 (57.2)	36 (58.4)
上気道感染	7 (5.6%)	6 (3.5%)	7 (12.5)	7 (11.4)
胃腸炎	3 (2.4%)	4 (2.4%)	3 (5.4)	4 (6.5)
咽頭炎	4 (3.2%)	2 (1.2%)	4 (7.1)	2 (3.2)
膀胱炎	3 (2.4%)	1 (0.6%)	3 (5.4)	1 (1.6)
結膜炎	3 (2.4%)	0	3 (5.4)	0
歯肉炎	3 (2.4%)	0	3 (5.4)	0
足部白癬	3 (2.4%)	0	3 (5.4)	0

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)
血液およびリンパ系障害	17 (13.5%)	27 (15.9%)	25 (44.7)	39 (63.3)
好中球減少症	12 (9.5%)	21 (12.4%)	17 (30.4)	30 (48.7)
血小板減少症	4 (3.2%)	4 (2.4%)	5 (8.9)	4 (6.5)
血管障害	4 (3.2%)	10 (5.9%)	4 (7.1)	10 (16.2)
高血圧	3 (2.4%)	9 (5.3%)	3 (5.4)	9 (14.6)
胃腸障害	18 (14.3%)	35 (20.6%)	26 (46.5)	43 (69.7)
口内炎	11 (8.7%)	17 (10.0%)	16 (28.6)	22 (35.7)
上腹部痛	1 (0.8%)	6 (3.5%)	2 (3.6)	6 (9.7)
肝胆道系障害	11 (8.7%)	18 (10.6%)	12 (21.4)	18 (29.2)
肝機能異常	8 (6.3%)	13 (7.6%)	9 (16.1)	13 (21.1)
皮膚および皮下組織障害	23 (18.3%)	26 (15.3%)	31 (55.4)	30 (48.7)
湿疹	4 (3.2%)	7 (4.1%)	6 (10.7)	7 (11.4)
発疹	4 (3.2%)	4 (2.4%)	5 (8.9)	4 (6.5)
皮膚びらん	3 (2.4%)	0	3 (5.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (12.7%)	24 (14.1%)	80(143.0)	101(163.8)
注射部位紅斑	7 (5.6%)	17 (10.0%)	39 (69.7)	58 (94.1)
注射部位そう痒感	5 (4.0%)	5 (2.9%)	27 (48.2)	25 (40.5)
臨床検査	18 (14.3%)	25 (14.7%)	29 (51.8)	29 (47.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.8%)	5 (2.9%)	7 (12.5)	6 (9.7)
好中球数減少	4 (3.2%)	4 (2.4%)	6 (10.7)	5 (8.1)
白血球数減少	4 (3.2%)	3 (1.8%)	5 (8.9)	3 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.4%)	1 (0.6%)	4 (7.1)	1 (1.6)

	Sarilumab			
Primary System Organ Class Preferred Term	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)
傷害、中毒および処置合併症	12 (9.5%)	8 (4.7%)	14 (25.0)	8 (13.0)
挫傷	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (5.4)	3 (4.9)

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

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_py_2pt_teae_s_t_ctd.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_2pt_teae_s_t_ctd_jpool_i.rtf (01JUN2016 - 3:36)

2.1.1.2.1.2 サリルマブと関連性のある有害事象の特定

国内試験及び海外試験において、比較的よく見られる TEAE から、サリルマブと関連性のある有害事象を特定した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）でいずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象の発現率を表 41 に、またこれらの事象の日本人併合集団（J-Pool）での発現率を表 42 に示した。

国内試験では、プラセボ対照集団の各投与群の症例数を考慮して、いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった TEAE を比較的よく見られる TEAE とみなした。これらの比較的よく見られる TEAE のうち、プラセボ群と比較してサリルマブ 150 mg 併用群及びサリルマブ 200 mg 併用群の両投与群で発現率が高かった TEAE をサリルマブと関連性のある有害事象として扱った。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）で、いずれかの投与群での発現率が 5%以上で、更にプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で発現率が高く、サリルマブとの関連性のある有害事象として判断された TEAE は鼻咽頭炎、上気道感染、好中球減少症、高血圧、口内炎、肝機能異常、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった（表 41 ）。これらの事象の日本人併合集団（J-Pool）での発現率は、サリルマブの各投与群間で同程度であった（表 42 ）。

また、国内試験のデータに対する医学的評価の結果、血小板減少症も医学的に重要なサリルマブと関連性のある有害事象であると判断した。

海外試験でも同様の方法で、いずれかの投与群で発現率が 2%以上かつプラセボ群よりサリルマブの両投与群で発現率が高い事象の特定を行った。海外試験のデータの評価から特定されたサリルマブと関連性のある有害事象は、好中球減少症、ALT 増加、注射部位紅斑、上気道感染、尿路感染、鼻咽

頭炎及び高トリグリセリド血症であった。また、医学的評価の結果、口腔ヘルペスも医学的に重要なサリルマブと関連性のある有害事象であると判断した。

海外データとあわせた医学的判断に基づき、尿路感染、高トリグリセリド血症、ALT 増加及び口腔ヘルペスを国内試験の安全性評価において検討すべきサリルマブと関連性のある有害事象に追加した。

日本人併合集団(J-Pool)で認められたサリルマブと関連性のある有害事象の発現率を表 43 に示す。日本人併合集団（J-Pool）で発現率が高かった上位 5 つのサリルマブと関連性のある有害事象は、鼻咽頭炎（17.6%）、好中球減少症（11.1%）、口内炎（9.5%）、注射部位紅斑（8.1%）及び肝機能異常（7.1%）であった。

日本人併合集団（J-Pool）で治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現率が高かった上位 5 つは、好中球減少症(10.8%)、注射部位紅斑(7.8%)、鼻咽頭炎(7.1%)、肝機能異常（4.7%）及び口内炎（3.7%）であった（表 44 ）。

国内試験で最も多く認められた TEAE は、口内炎を除いて海外試験で認められたものと同様であった。口内炎は海外試験では稀（海外長期安全性集団における発現率は 0.5%未満、[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.5]）であり、サリルマブ群でプラセボ群を上回らなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.4]）。国内及び海外試験集団間でこの差が生じた理由は不明である。

国内プラセボ対照集団及び日本人併合集団（J-Pool）で治験責任医師により因果関係が否定できないと判断されたすべての TEAE を表 140 及び表 141 に示す。

表 41 - 基本語別： TEAE 発現例数（%）（いずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

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

Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
毛包炎	0	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (2.8)	2 (5.9)
膀胱炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
咽頭炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
白血球数減少	0	3 (3.7%)	1 (1.3%)	0	4 (11.2)	1 (2.9)
帯状疱疹	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	2 (5.6)	1 (2.9)
白血球減少症	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	2 (5.6)	1 (2.9)

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

PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

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

表 42 - 基本語別： TEAE 発現例数（%）（EFC14059 試験でいずれかの群で 2%以上、かつプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた事象） - 安全性解析対象集団（J-Pool）

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

	Sarilumab			
Preferred Term	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)
咽頭炎	4 (3.2%)	2 (1.2%)	4 (7.1)	2 (3.2)
帯状疱疹	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	2 (3.2)
白血球減少症	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	3 (4.9)
毛包炎	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (1.8)	2 (3.2)
膀胱炎	3 (2.4%)	1 (0.6%)	3 (5.4)	1 (1.6)

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

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/QREG_JP_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_py_2ptp_jpool_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_py_2ptp_jpool_j_s_t_i.rtf (12MAY2017 - 4:14)

表 43 - 基本語別：サリルマブと関連性のある有害事象の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool ： Any sarilumab dose）

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

Preferred Term	Any Initial dose (N=296) n (%)	Any Initial dose (PY=117.6) n_E (n_E/100 PY)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term.
MedDRA 17.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
Note: Table sorted by decreasing frequency of PT.
Any initial dose population consists of all patients who were included in J-pool population. Adverse event data for this population includes any events during initial dose of sarilumab 150 mg q2w (only for the period that patients were receiving this dose) or during initial dose of sarilumab 200 mg q2w (as either originally active dose or rescue from placebo).
a Adverse drug reactions defined by analyses of overseas data
b Adverse drug reactions defined by medical review of the Japan data
Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_socpt_py_pool_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_pool_s_t_jpool_i.rtf (26JUL2016 - 6:45)

表 44 - 基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE（1%超）の発現例数（%） - 安全性解析対象集団（J-Pool ：Any sarilumab dose）

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

Primary System Organ Class Preferred Term	Any Initial dose (N=296) n (%)	Any Initial dose (PY=117.6) n_E (n_E/100 PY)

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

MedDRA 17.1

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

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

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

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT.

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

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

2.1.1.2.2 海外試験

比較的よく見られる TEAE はいずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE とした。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）のいずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE （SOC 及び PT 別）を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.5.1.1 に示す。

TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。サリルマブの各投与群とプラセボ群との差は主に感染症の発現率に差が認められたことによるものであった。また、注射部位反応の発現率及び IL-6 阻害に伴う臨床検査値の変化に関連した TEAE（好中球減少症もしくは白血球減少症、高トリグリセリド血症、ALT 増加又はトランスアミナーゼ上昇）の発現率も、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。

TEAE の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群と比較してサリルマブ 200 mg 併用群で数値的に高かった。この差は主に好中球減少症及び白血球減少症の発現率によるものであり、両事象の発現率の差の 95%CI は 0 を含まなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.11.2]）。比較的よく見られる TEAE について、海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）での曝露期間で調整した発現率（event rate）は、海外プラセボ対照集団で認められた発現率とおおむね一致しており、最も多く認められた TEAE は感染症であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.5.1.2 ）。

海外プラセボ対照集団の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、サリルマブ 200 mg 併用群 43.7%（289 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 35.5%（234 名）及びプラセボ群 21.0%（139 名）に認められた（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.25]）。

比較的よく見られる TEAE のうち、プラセボ群と比較してサリルマブ 150 mg 併用群及びサリルマブ 200 mg 併用群の両投与群で発現率が高かった TEAE をサリルマブと関連性のある有害事象として扱った。これに該当するものは感染症（上気道感染、尿路感染及び鼻咽頭炎）、IL-6 関連として予想された臨床検査値の変化（好中球減少症、高トリグリセリド血症、ALT 増加）及び注射部位紅斑であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.15]）。

さらに、比較的頻度の少ないその他のサリルマブと関連性のある有害事象を特定するために、海外プラセボ対照集団の期間全体で発現率が 2%未満であった TEAE について医学的評価を行ったところ、

治験依頼者によって口腔ヘルペス（サリルマブ 200 mg 併用群 12 名［1.8%］、サリルマブ 150 mg 併用群 9 名［1.4%］及びプラセボ 0 名）が医学的に意義のあるサリルマブと関連性のある有害事象として特定された（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.7]）。

要約すると、いずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE で、かつ発現率がプラセボ群よりも高かった TEAE（すなわち「サリルマブと関連性のある有害事象」と評価された事象）は好中球減少症、ALT 増加、注射部位紅斑、上気道感染、鼻咽頭炎及び高トリグリセリド血症であった。また、発現率が 2%未満であった TEAE のうち、口腔ヘルペスが治験依頼者によって医学的に意義のあるサリルマブと関連性のある有害事象として評価された。

海外プラセボ対照集団の TEAE の発現率について、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群間で差がみられたが（3.4%［95% CI： -1.4, 8.2］）、好中球減少症及び白血球減少症の発現率の差の 95% CI が 0 を含んでいなかったことから、各用量群間での TEAE の発現率の差は両事象によるものであると考えられた。2.1.4.2.2.2項（白血球減少症、海外試験、1. 臨床検査値の評価、E) 臨床的な影響）に詳述したとおり、ANC が減少した結果として臨床的な症状が現れたか否か（すなわち感染症リスクが上昇したかどうか）については、好中球減少と感染症の発現には関連性は認められなかった。

以上より、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で比較的よく見られた TEAE は、IL-6 阻害薬の投与時に予想される作用と一致していた。また、全体的な安全性の結果として、サリルマブの 2 用量の安全性プロファイルは許容可能であることが示されたことから、最適な有効性が得られることを前提として、サリルマブ投与の用法・用量として 200 mg q2w 又は 150 mg q2w のいずれかの用量を推奨用量として選択することが可能と考えられた。

2.1.2 死亡

国内で実施した第 I 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、死亡例は認められなかった（表 146 表 147）。

サリルマブの海外第 II 相及び第 III 相試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で合計 26 名の死亡が報告された（表 45）。このうち 1 名はサリルマブ単剤療法集団での死亡であった（5.1.2.2項）。

心血管判定委員会は、第 III 相試験のすべての死亡を心血管死、心血管イベントに関連しない死亡、又は原因不明の死亡のいずれかに分類した。最も多い死因は、心血管イベント、感染症及び悪性腫瘍であった。

死亡が報告された全患者の一覧を試験別に8.2.2項に示した。また、第 II 相及び第 III 相全試験での死亡に至った TEAE（SOC 別及び PT 別）を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.7.1.1 に示した。

報告された死亡率及び死因は、基礎疾患として合併症を持つ RA 患者集団で予想されたものと一致している。関節リウマチ患者集団での死亡率は 2.7/100 人年（95% CI：2.2, 3.3）とされており(12)、最も多い死因は心血管、悪性腫瘍及び感染症とされている(13)。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で、曝露期間で調整した死亡の発現率（event rate）は経時的な上昇は見られなかった（図 2）。先述したように、52 ヵ月以降の曝露は少数であるため、52 ヵ月以後に認められた事象は含めていない。52 ヵ月以降に発生した治験終了後の死亡例が 1 件認められたが、本事象は図 2 には含めなかった。

米国での承認申請時点(2015 年 10 月)の海外試験併合安全性データに含めた進行中の試験(LTS11210 試験及び MSC12665 試験）のデータの抽出日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以後に、2 名の死亡が追加報告されている。関連情報については2.1.3.2.3項（その他の重篤な有害事象、海外試験、進行中の試験）に示した。

要約すると、死亡に至った TEAE の発現率は、サリルマブの両投与群とプラセボ群間で同程度であり、長期間投与によっても死亡率は経時的に変化しなかった。また、報告された死亡率及び死因は、関節リウマチ患者集団で予想されたものと一致していた。

表 45 - 海外試験での死亡例の要約（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

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

Source: [Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.9.1.1], [Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.9.1.4], and [Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.9.1.7]

a Could not be calculated as it includes events after the treatment-emergent period and patient exposure is only available for the treatment-emergent period.

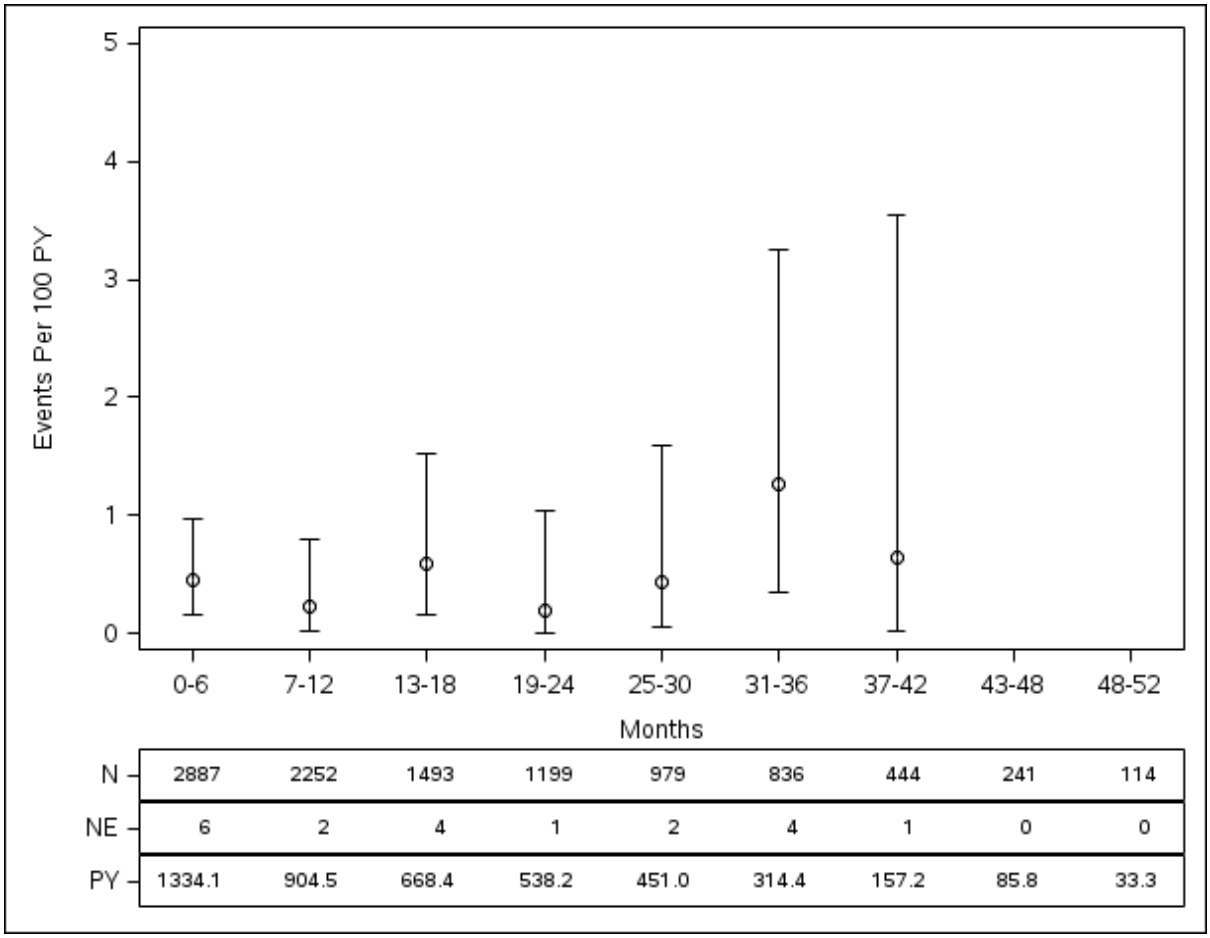
b Only deaths from Phase 3 studies were adjudicated; this death had occurred during a Phase 2 study.

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

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

AE = adverse event; CI = confidence interval; CV = cardiovascular; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drug; NA = not applicable.

図 2 - 曝露期間で調整された死亡率 - サリルマブ全用量併用群（海外 DMARDs 併用長期安全性集団）



	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-36	37-42	43-48	48-52
N	2887	2252	1493	1199	979	836	444	241	114
NE	6	2	4	1	2	4	1	0	0
PY	1334.1	904.5	668.4	538.2	451.0	314.4	157.2	85.8	33.3

N: sample size. NE: number of events in a 6-month period. PY: patient-years.
The 95% confidence interval was calculated using the exact method.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_expo_adju_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_expo_adju_death_all_s_g_i.rtf (29JUN2015 - 18:33)

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までに認められた SAE を表 46に示す。

SAE の発現率は、プラセボ群がサリルマブの両投与群よりやや高かったものの、大きな差は認められなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 5.0%［4/80 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 4.9%［4/81 名］、プラセボ群 7.4%［6/81 名］）。SOC 別ですべての投与群で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」で、サリルマブ 200 mg 併用群では認められず、サリルマブ 150 mg 併用群 3 名（患者番号 [redacted]：帯状疱疹、患者番号 [redacted]：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、患者番号 [redacted]：敗血症）及びプラセボ群 1 名（胃腸炎）に認められた。

サリルマブ 200 mg 併用群で SOC 別で最も多く認められた SAE は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。サリルマブ 150 mg 併用群で SOC 別で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」であった。プラセボ群で SOC 別で最も多く発現した SAE は「筋骨格系および結合組織障害」であった。PT 別で 2 名以上に認められた事象はプラセボ群 2 名に認められた関節リウマチのみであり、その他の事象はすべて 1 名のみに認められた。

SAE が報告された全患者の一覧を患者別に表 142 -表 144 に記載した。

表 46 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

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

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

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

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

Week 24 までに認められた SAE は、以下の通りサリルマブ 200 mg 併用群のみに 3 名認められた。SAE が報告された全患者の一覧を患者別に表 145 に記載した。

- 患者番号 [redacted]：慢性副鼻腔炎及び眼窩周囲膿瘍の 2 事象
- 患者番号 [redacted]：胃癌
- 患者番号 [redacted]：女性乳癌

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までに認められた SAE を表 47 に示す。

SAE の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 5.9%［10/170 名］、サリルマブ 150 mg 群 3.2%［4/126 名］）。

SOC 別で最も多く認められた SAE は、サリルマブ 200 mg 群及びサリルマブ 150 mg 群ともに「感染症および寄生虫症」であった（サリルマブ 200 mg 群 1.8%、サリルマブ 150 mg 群 2.4%）。PT 別で 2 名以上に認められた事象はなく、すべて 1 名のみに認められた。

表 47 - Week 24 までに認められた SAE - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab			
Primary System Organ Class Preferred Term	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)
Any class	4 (3.2%)	10 (5.9%)	5(8.9)	11(17.8)
感染症および寄生虫症	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3(5.4)	4 (6.5)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
眼窩周囲膿瘍	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
帯状疱疹	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
女性乳癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
胃癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1(1.8)	1 (1.6)
白血球減少症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
好中球減少症	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
眼障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
黄斑線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
器質化肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
胃腸障害	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
慢性胃炎	1 (0.8%)	0	1(1.8)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
尿路結石	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)

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

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

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

2.1.3.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、治験薬投与期間全体において、SAE の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブ 200 mg 併用群で高かった。また、プラセボ群と比較しサリルマブ 150 mg 併用群でも数値上 SAE の発現率が高く、サリルマブの各投与群間で発現率に差が認められた。SOC 別で全投与群で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」であった。重篤な感染症は2.1.4.2.1.2項（感染症、海外試験、2. 重篤な感染症）で詳細に記載している。IL-6 阻害に伴う ANC 及び ALT に関する臨床検査値の変化と同様に、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で主に好中球減少症に起

因した SOC「血液およびリンパ系障害」の SAE の発現率が高く、また、SOC「臨床検査」についても発現率が高く、最も多く発現した SAE は肝トランスアミナーゼの上昇であった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では、曝露期間で調整した SAE の発現率（event rate）は経時的に上昇せず、最も多く認められた SAE は感染症であった。

SAE が報告された全患者の一覧を患者別に付録 2.7.4.8.2.1 - 1.51.1 に記載した。

2.1.3.2.1 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

SAE の要約（発現率及び曝露期間で調整した発現率［event rate］）を SOC 及び PT 別に付録 2.7.4.8.2.1 - 1.7.1.2 に示す。

SAE の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブ 200 mg 併用群で高く（発現率の差：4.3%［95% CI：1.5, 7.0］）、サリルマブ 150 mg 併用群とプラセボ群間でも発現率の差（1.7%［95% CI：-0.8, 4.1］）が認められた。サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群間でも発現率の差が認められた（2.6%［95% CI：-0.3, 5.4］）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.11.1]）。

サリルマブ 200 mg 併用群で SOC 別で最も多く認められた SAE は、発現が多かった順に「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。サリルマブ 150 mg 併用群で SOC 別で最も多く認められた SAE は、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「血液およびリンパ系障害」であった。PT 別で 3 名以上に認められた事象は、サリルマブ 200 mg 併用群で好中球減少症及び丹毒及び肺炎で、サリルマブ 150 mg 併用群では好中球減少症であった。

プラセボ群で SOC 別で最も多く発現した SAE は、発現が多かった順に「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった。PT 別で 3 名以上に認められた事象は、気管支炎、蜂巣炎、変形性関節症及び関節リウマチであった。

SOC「感染症および寄生虫症」に分類される SAE の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群（1.8%［12 名］）及びプラセボ群（1.8%［12 名］）と比較しサリルマブ 200 mg 併用群（2.9%［19 名］）で高く、サリルマブ 150 mg 併用群及びプラセボ群で同じであった。最も多く認められた重篤な感染症は、「気道感染」（気管支炎及び肺炎）及び「皮膚感染及び軟部組織感染」（丹毒及び蜂巣炎）であり、発現率はサリルマブの両投与群とプラセボ群で同程度であった。重篤な感染症の詳細については2.1.4.2.1.2 項（感染症、海外試験、2. 重篤な感染症）で論じている。

IL-6 阻害に伴う ANC 及び ALT に関する臨床検査値の変化と同様に、SOC 別「血液およびリンパ系障害」に分類される SAE の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で発現率が高く（サリルマブ 200 mg 併用群 1.2%［8 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 0.8%［5 名］、プラセボ群 0.2%［1 名］）、PT 別では最も多く認められた TEAE は好中球減少症であった。また、SOC「臨床検査」に分類される SAE の発現率もプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高く（サリルマブ 200 mg 併用群 0.6%［4

名］、サリルマブ 150 mg 併用群 0.5%［3 名］、プラセボ群 0 名）、最も多く認められた SAE は、肝トランスアミナーゼの上昇（PT 別で ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇）であった。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される SAE の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群、特にサリルマブ 150 mg 併用群で高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 0.5%［3 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 0.9%［6 名］、プラセボ群 0.2%［1 名］）。プラセボ群の 1 名で認められた SAE は急性呼吸不全であった。また、サリルマブが投与された患者のうち 3 名に慢性閉塞性肺疾患の事象が認められ、その内 2 名（患者番号 [redacted] 及び [redacted]［EFC11072 試験 パート B］）は急性感染の二次的な悪化、残りの 1 名（患者番号 [redacted]［EFC11072 試験 パート B］）は感染症による可能性が疑われた。また、1 名（患者番号 [redacted]［EFC11072 試験 パート B］）に肺臓炎、1 名（患者番号 [redacted]［EFC11072 試験 パート B］）に間質性肺疾患がみられた。1 名（患者番号 [redacted]［EFC11072 試験 パート B］）に呼吸困難が長期にみられたが、病因は不明であった。1 名（患者番号 [redacted]［EFC10832 試験］）に肺塞栓症が、1 名（患者番号 [redacted]［EFC11072 試験 パート B］）に心原性肺水腫がみられた。また、1 名（患者番号 [redacted]［EFC11072 試験 パート B］）では術後の人工呼吸器使用中に気管支分泌物貯留がみられ、その後、生命維持装置を外した時点で呼吸窮迫がみられた。以上の症例について検討したところ、報告事象の特性に関して特別な発現傾向は認められなかった。各事象とも発現例数が少なく、これらの事象がサリルマブ投与に起因して起こったと示唆できるものではなかった。

SOC「傷害、中毒および処置合併症」として報告された SAE（骨折、靭帯／腱断裂、処置による疼痛、処置後出血又は創傷出血など）は、治験薬との因果関係は否定された。

SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される SAE の発現率は、サリルマブの両投与群と比較しプラセボ群が高く、PT 別で多く認められた SAE は変形性関節症及び関節リウマチであった。

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される SAE の発現率は、サリルマブの両投与群と比較しプラセボ群が高かった。この差は PT 別で認められた髄膜腫及び皮膚有棘細胞癌を反映したものであり、各事象はプラセボ群に 2 名ずつ認められたが、サリルマブの両投与群では認められなかった。

上記以外の SOC については、3 つの投与群間で発現率が同程度であるか又は投与群あたりの発現患者数が少数であるため意義のある評価はできなかった。

2.1.3.2.2 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

SAE の発現率及び曝露期間で調整した発現率（event rate）を SOC 及び PT 別に付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 7. 1. 3 に示した。

曝露期間で調整した発現率（event rate）は海外プラセボ対照集団でみられた発現率と同程度であり、海外プラセボ対照集団と同様に、最も多く認められた SAE は感染症であった。

SAE の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群（5.4%［62 名］）と比較しサリルマブ 200 mg 併用群（13.8%［187 名］）で高かったが、曝露期間で調整した発現率（event rate）ではサリルマブの各投与群間で同程度であった（サリルマブ 150 mg 併用群［13.7 件／100 人年］、サリルマブ 200 mg 併用群［15.6 件／100 人年］）。海外プラセボ対照集団の曝露期間で調整した発現率（event rate）（サリルマブ 150 mg 併用群［15.2 件／100 人年］、サリルマブ 200 mg 併用群［18.4 件／100 人年］）と比較し海外 DMARDs 併用長期安全性集団のサリルマブの両投与群での発現率は低く、また各投与群での発現率の差は海外プラセボ対照集団と比較し長期安全性集団が小さかった。

6 ヵ月間ごとに曝露期間で調整した SAE の発現率（event rate）を図 3 に示した。SAE の発現率は経時的に一定しており、36 ヵ月以降の曝露期間がある患者数は限られているものの、36 ヵ月以降の発現率は 36 ヵ月より前の発現率とおおむね一致していた。前述したとおり、52 ヵ月以降の曝露は限られているため、52 ヵ月以降に認められた事象については本図には示していない。なお、52 ヵ月以降に 1 件の SAE がみられた。

サリルマブ の各投与群間で認められた発現率の差は、主に SOC 別で「感染症および寄生虫症」（サリルマブ 200 mg 併用群［4.3 件／100 人年］、サリルマブ 150 mg 併用群［3.1 件／100 人年］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（サリルマブ 200 mg 併用群［1.6 件／100 人年］、サリルマブ 150 mg 併用群［0.4 件／100 人年］）の発現率の差を反映するものであった。サリルマブ の各投与群間での感染症の発現率の差は小さく、まだ海外プラセボ対照集団での発現率（サリルマブ 200 mg 併用群［5.2 件／100 人年］、サリルマブ 150 mg 併用群［3.6 件／100 人年］）より低かった。

「感染症および寄生虫症」に加え、SOC 別で最も多く認められた SAE は「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」（両群ともに 1.3 件／100 人年）であった。PT 別に最も多く認められた SAE は、肺炎、関節リウマチ、変形性関節症及び好中球減少症であった。これらの曝露期間で調整した SAE の発現率（event rate）は海外プラセボ対照集団のものと同程度であった。

「筋骨格系および結合組織障害」の場合、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群で発現率に差が認められたが、それは PT 別の関節リウマチおよび変形性関節症において、治療期間が長くなるほど、多くの入院治療の機会が発生したことによるわずかな差が主な要因であると考えられた。なお、有効性の解析では、RA の徴候と症状のコントロールが維持されたことに留意すべきである。すなわち、徴候や症状、関節構造破壊、および身体機能 における効果の持続性は、すべての RA の治療領域で一貫していた（[Module 2.7.3、5 章]）。

サリルマブ投与により好中球数及び血小板数の減少並びにトリグリセリドの増加が認められるため、汎血球減少症、骨髄機能不全又は膵炎が認められた患者の詳細について本項で更に叙述した。

- 汎血球減少症：SAE として汎血球減少症が 2 名で報告され、いずれもサリルマブ投与後 12～16 ヵ月に急性的に発現した。
  - 患者番号 [redacted]（LTS11210 試験、サリルマブ 200 mg 併用群）：腹痛を呈し、汎血球減少症［白血球数 0.37 Giga/L、ヘモグロビン（Hb）80 g/L 及び血小板数 12 Giga/L］及び肝トランスアミナーゼの上昇（ALT が ULN の 6.59 倍、AST が ULN の 2.82 倍、ALP

及び総ビリルビンは基準範囲）でみられた。 当該患者は入院となり、フィルグラスチム、葉酸及びプレドニゾンによる治療を受けた。入院期間中、当該患者に発熱性好中球減少症が発症し、培養では陰性であったが、経験的に抗生剤による治療が行われた。その後、当該患者は非特異的な炎症性腸疾患と診断され、本疾患のため 5-アミノサリチル酸を開始した。

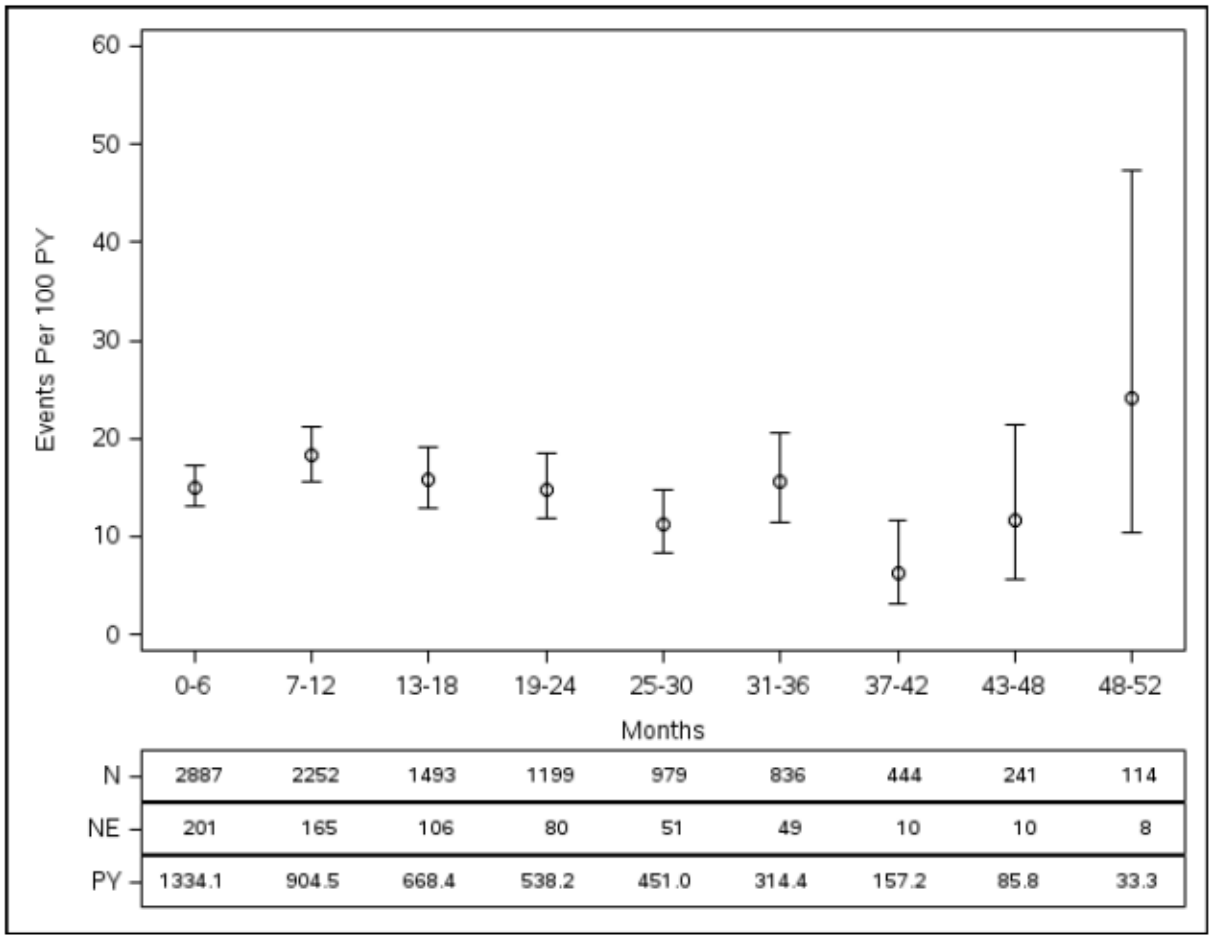
- 患者番号 [redacted]（LTS11210 試験、サリルマブ 200 mg 併用群）：汎血球減少症（白血球数 1.98 Giga/L、Hb 67 g/L 及び血小板数 57 Giga/L）では、MCV は 103 FL を示し、赤血球塗抹で Howell-Jolly 体が検出された。網赤血球数が 0.006 に減少し、ビタミン B12 量は 150 を下回り、葉酸量は 3.3、鉄量は 39.70 であり、乳酸脱水素酵素は 13.8 に上昇した（単位及び基準範囲は不明）。汎血球減少症についての明確な病因は特定されず、治験責任医師によって原因はビタミン B 群欠乏とされた。当該患者は濃厚赤血球、フィルグラスチム及びビタミン B による治療を受けた。

両患者とも、サリルマブ及び MTX を中止し、サリルマブの最終投与後 3 ヵ月以内に検査値は改善した。汎血球減少症のこの 2 症例については、サリルマブ投与開始後 1 年以上経過した後に急性的に発症しており、サリルマブの投与以外の別の病因（すなわち非特異的な炎症性腸疾患及びビタミン B 群欠乏）が考えられた。

- 骨髄機能不全
  - 患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）：サリルマブ投与期間中の大半において持続的に ANC が 1 Giga/L 超であるものの基準値下限（LLN）を下回り、サリルマブ投与開始後 22 ヵ月に施行した骨髄生検に基づき、骨髄機能不全が SAE として報告された。骨髄では骨髄低形成が示唆されたものの、採取した造血組織量は極めて少量であった以外の詳細情報は得られなかった。サリルマブ及び MTX を中止したところ ANC は改善した。骨髄生検にて採取した造血組織は極めて少量であったため、骨髄機能不全のエビデンスについて結論的な評価を下すことは出来なかった。
- 膵炎：急性膵炎を含む膵炎が 6 名に報告された。
  - 患者番号 [redacted]（EFC11072 試験パート B）及び [redacted]（LTS11210 試験）：胆石症が原因となった膵炎
  - 患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）：内視鏡的逆行性胆道膵管造影施行後の合併症としての膵炎
  - 患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）：治験責任医師によりスリンダクが原因とされた膵炎
  - 患者番号 [redacted]（EFC11072 試験パート B）：食物摂取に起因する膵炎
  - 患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）：感染性仮性嚢胞を伴う急性膵炎

なお、患者番号 [redacted] はサリルマブ投与を継続したが、膵炎の再発はみられなかった。それ以外の患者ではサリルマブを中止した。いずれの患者でもトリグリセリドは 5.6 mmol/L を超えなかった。以上 6 名の患者のうち 5 名は、膵炎発症の病因はそれぞれ異なっていたため（胆石症、処置による合併症、スリンダク及び食物摂取）、サリルマブ投与との因果関係の可能性は低いものと考えられた。

図 3 - TEAE 期間全体での 6 ヵ月間ごとの曝露期間で調整した SAE の発現率（event rate）（95% CI）- サリルマブ全用量併用群（海外 DMARDs 併用長期安全性集団）



	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-36	37-42	43-48	48-52
N	2887	2252	1493	1199	979	836	444	241	114
NE	201	165	106	80	51	49	10	10	8
PY	1334.1	904.5	668.4	538.2	451.0	314.4	157.2	85.8	33.3

N: sample size. NE: number of events in a 6-month period. PY: patient-years.
The 95% confidence interval was calculated using the exact method.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_expo_adju_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_expo_adju_sae_s_g_i.rtf (29JUN2015 - 18:33)

2.1.3.2.3 進行中の試験

米国での承認申請時点（2015 年 10 月）で海外試験併合安全性データに含めなかった進行中の試験（EFC14092 試験及び INT12684 試験の継続期間）について、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに認められた SAE を検討した。さらに、海外試験併合安全性データに含めた進行中の試験である LTS11210 試験及び

MSC12665 試験についても、データ抽出日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に認められた SAE を検討した。

進行中の試験で報告された SAE の発現件数を表 48 に示した。また、致死的事象及び治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された未知で重篤な有害事象（SUSAR）を[Module 5.3.5.3-4: ISS 14.5 ADDITIONAL APPENDICES の APPENDIX4]に示す。

報告された SAE は以下の通りである。

- 重篤な感染症が 15 名に認められた。重篤な感染症の中には、2 件の致死的な感染症（肺炎：患者番号 [redacted]［LTS11210 試験］及び腰筋膿瘍：患者番号：[redacted]［SFY13370 試験］）及び 2 件の日和見感染症（ニューモシスティス肺炎及び非播種性の帯状疱疹）が含まれた。
- 悪性腫瘍が 6 名に認められた。この内訳は、肺癌（2 名）及びその他の悪性腫瘍（B 細胞性リンパ腫、膀胱癌、前立腺癌及び乳癌：各 1 名）であった。患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）で認められた肺癌は、当初肺炎の致死的事象と報告されていたが、データ抽出後に肺癌に変更された。
- 穿孔を伴う急性の S 状結腸憩室炎が 1 名（副腎皮質ステロイド及び NSAIDs 併用）に認められた。
- 妊娠約 17 週での稽留流産（自然流産）が 1 名に認められた。この患者は、妊娠 20 週以前に自然流産の既往があり、MTX 及びスルファサラジンを服薬中であった。
- ULN の 6.07 倍の ALT 増加が 1 名に認められた。AST の値は不明であったが、ALP 及び総ビリルビンの値は基準範囲内であった。MTX 及びサリルマブの投与を中止したところ、ALT は ULN 未満に回復した。

以上の結果から、報告された SAE の種類はこれまでの臨床試験の中でみられたものと一致しており、最も多く認められた SAE は感染症であった。

表 48 - 進行中の試験の患者数及び SAE の発現数（海外試験）

	# of Patients (Patient-years of exposure to treatment)	# of patients with SAEs	# of SAEs
LTS11210 (open-label sarilumab+DMARD)	1910 (362.1)	50	60
LTS11210 (open-label sarilumab monotherapy)	111 (20.7)	1	1
MSC12665 (open-label sarilumab+DMARD)	188 (40.5)	3	3
EFC14092 (blinded)	294 (52.7)	7	8
INT12684 extension (open-label sarilumab)	18	2	2

LTS11210 and MSC12665: SAEs and treatment exposure reported between [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]
EFC14092 and INT12684 extension: All SAEs and treatment exposure reported up to [redacted] 20[redacted]. Due to small number of patients, patient-years of exposure not provided for INT12684 (n=18) .
DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; SAE = serious adverse event;

2.1.3.3 結論

国内プラセボ対照集団では、SAE の発現率はサリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で数値的に高く、サリルマブの各投与群間で同程度であった（サリルマブ 200 mg 群 5.0%［4/80 名］、サリルマブ 150 mg 群 4.9%［4/81 名］、プラセボ群 7.4%［6/81 名］）。SOC 別ですべての投与群で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」であった。一方、海外プラセボ対照集団の SAE の発現率及び曝露期間で調整した発現率（event rate）は、プラセボ群（4.7%及び 12.8 件／100 人年）と比較しサリルマブの両投与群（サリルマブ 200 mg 併用群：8.9%及び 18.4 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 併用群：6.4%及び 15.2 件／100 人年）で高かった。サリルマブ 150 mg 併用群及びプラセボ群間の差の 95% CI は 0 を含んでいたが、サリルマブ 200 mg 併用群と及びプラセボ群間の差には 0 を含んでいなかった。

国内試験及び海外試験ともに、SOC 別ですべての投与群で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」であった。

海外試験では IL-6 阻害薬の投与時に二次的にみられる ANC 及び ALT の変化と同様、主に好中球減少症（SOC 別で「血液およびリンパ系障害」）及び肝トランスアミナーゼの上昇（SOC 別で「臨床検査」）がプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群間で多く認められた。

国内プラセボ対照集団の SAE の発現率は、サリルマブの各投与群間で差は見られなかったが、海外プラセボ対照集団ではサリルマブの各投与群間で差が見られた。海外プラセボ対照集団のサリルマブの各投与群間で発現率の差が最も大きかった SAE は重篤な感染症であった。重篤な感染症については2.1.4.2.1.1項（感染症、国内試験、3. 重篤な感染症）及び2.1.4.2.1.2項（感染症、海外試験、2. 重篤な感染症）にそれぞれ詳細に記載した。重篤な感染症以外の SAE について検討したところ、サリルマブの各投与群間の差の原因となった事象は特定されなかった。

したがって、サリルマブ投与によってみられた SAE は、IL-6 阻害薬の投与時に予想される影響（すなわち感染症、好中球減少症及び ALT 増加）と同様であった。全体的な安全性の結果として、サリルマブの 2 用量の安全性プロファイルは許容可能であることが示されたため、最適な有効性が得られることを前提として、推奨用量として 200 mg q2w 又は 150 mg q2w はいずれも選択可能と考えられた。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 有害事象による投与中止

2.1.4.1.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を表 49 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で数値的に高く、サリルマブの各投与群間では大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 8.8%［7/80 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 7.4%［6/81 名］及びプラセボ群 3.7%［3/81 名］）。SOC 別で最も多く認め

られた治験薬の投与中止に至った TEAE は、「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。治験薬の投与中止に至った TEAE について検討したところ、いくつかの事象はサリルマブ 150 mg 併用群が高く、それ以外の事象はサリルマブ 200 mg 併用群の方が発現率は高かったものの、SOC 及び PT 別の TEAE について各投与群間での差は小さかった。以下に示す日本人併合集団での検討も含め、全体的にサリルマブ 200 mg 併用群で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率が高かった主な要因は認められなかった。

表 49 -Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

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

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

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

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、サリルマブ 200 mg 併用群 26.7%（4/15 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 13.3%（2/15 名）であった（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.7.1.1.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を表 50 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 8.2%［14/170 名］、サリルマブ 150 mg 群 6.3%［8/126 名］）。治験薬の投与中止に至った TEAE について検討したところ、いくつかの事象はサリルマブ 150 mg 群が高く、それ以外の事象はサリルマブ 200 mg 群の方が発現率は高かったものの、SOC 及び PT 別の TEAE について各投与群間での差は小さかった。

表 50 - Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab			
Primary System Organ Class Preferred Term	**150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)**	**150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)**
Any class	8 (6.3%)	14 (8.2%)	10(17.9)	16(26.0)
感染症および寄生虫症	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (5.4)	3 (4.9)
異型肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
女性乳癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
胃癌	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6%)	5 (2.9%)	2 (3.6)	6 (9.7)
血小板減少症	0	3 (1.8%)	0	3 (4.9)
白血球減少症	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (1.8)	2 (3.2)
好中球減少症	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)

Primary System Organ Class Preferred Term	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
器質化肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺線維症	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肝胆道系障害	2 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (3.6)	1 (1.6)
薬物性肝障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肝機能異常	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
外陰腟そう痒症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
臨床検査	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	2 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	2 (3.2)

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

SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

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

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

2.1.4.1.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、治験薬投与期間全体にわたって、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高かった。

サリルマブ 200 mg 併用群とプラセボ群に発現率の差が認められ（発現率の差：7.9%［95% CI：4.9, 10.9］）、またサリルマブ 150 mg 併用群とプラセボ群にも差が認められた（発現率の差：6.2%［95% CI：3.3, 9.1］）。サリルマブの各投与群間にも数値的な差が認められた（発現率の差：1.7 %［95% CI：-1.8, 5.1］）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.11.1]）。

治験実施計画書では、ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）、血小板数が 50 Giga/L 未満、ALT が ULN の 5 倍超、又は ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ジルベール症候群が確認されていない）に該当する患者、もしくは日和見感染症（治験実施計画書によって

規定された日和見感染症については8.3項に示した）が認められた患者は治験薬の投与を中止することとしていた。

海外プラセボ対照集団で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE （SOC 及び PT 別）を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.9.1.1 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE について検討したところ、いくつかの事象はサリルマブ 150 mg 併用群が高く、それ以外の事象はサリルマブ 200 mg 併用群の方が発現率は高かったものの、SOC 及び PT 別の TEAE について各投与群間での差は小さかった。全体的にサリルマブ 200 mg 併用群で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率が高かった主な要因は認められなかった。特に、感染症、好中球減少症、又はトランスアミナーゼの上昇など、IL-6 阻害に関連した事象による治験薬の投与中止については、サリルマブの両投与群間で意味のある差はみられなかった。

サリルマブの両投与群で、SOC 別で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」であった。そのうち、PT 別に最も多く認められた TEAE は、好中球減少症、ALT 増加及び帯状疱疹（治験実施計画書の規定により日和見感染症とみなされた）であった。好中球減少症及び ALT 増加の発現率はプラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かったが、帯状疱疹については全投与群間で同程度であった。サリルマブの両投与群間でみた場合、臨床的に意味のある差はみられなかった。

プラセボ群で、SOC 別で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であり、これら以外の SOC についてはすべて 3 名以下であった。そのうち、PT 別で最も多く認められた TEAE は、関節リウマチ、帯状疱疹、好中球減少症及び髄膜腫であった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では、曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率（event rate）の上昇はみられなかった。海外プラセボ対照集団で認められたのと同様に、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は好中球減少症、ALT 増加及び帯状疱疹であった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団で報告された治験薬の投与中止に至った TEAE（SOC 及び PT 別）を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.9.1.2 に示した。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団の治験薬の投与中止までの期間の K-M プロットを付録 2.7.4.8.2.1 - 1.10.1.1 に示す。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率はサリルマブ投与開始後の最初の 48 週間が最も高く当該期間中の中止率は約 14%であった。また、投与開始後の最初の 48 週間以降については、48 週間毎の平均中止率は一定しており、約 5%であった。

治験薬の投与中止に至った AESI について本項で要約し、詳細については2.1.4.2項に示した。海外プラセボ対照集団では、治験薬投与期間全体にわたる治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 12.6%、サリルマブ 150 mg 併用群 10.9%及びプラセボ群 4.7%であった。サリルマブの両投与群で、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は感染症、好中球減少症及び ALT の上昇であり、これには治験実施計画書に規定した基準に基づく中止例も含まれている。

サリルマブの各投与群間で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率に差が認められた（発現率の差：1.7 %［95% CI：-1.8, 5.1］）。サリルマブの各投与群間で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率に差が認められた主な要因は特定されず、特に、感染症、好中球減少症、又はトランスアミナーゼの上昇など、IL-6 阻害に関連した事象による治験薬の投与中止については、サリルマブの各投与群間で意味のある差はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、IL-6 阻害薬の投与時に予想される影響（すなわち感染症、好中球減少症及び ALT 上昇）と同様であった。全体的な安全性の結果として、サリルマブの 2 用量の安全性プロファイルは許容可能であることが示されたため、最適な有効性が得られることを前提として、200 mg q2w 又は 150 mg q2w のいずれも推奨用量として選択可能と考えられた。

2.1.4.2 その他の医学的に重要な有害事象（AESI）

サリルマブの安全性を更に評価するため、AESI と称する特定の有害事象について解析した（1.1.7.2.2 項）。

IL-6 を阻害したときに発現が予想される以下の AESI（及び臨床症状発現に至る可能性がある検査値異常）を解析した。

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

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

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

- 悪性腫瘍
- 自己免疫疾患及びループス様症候群
- 脱髄性疾患

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

- 注射部位反応
- 過敏症（特にアナフィラキシー）
- 免疫原性

検査値異常関連の AESI については、報告された有害事象と臨床検査値の評価に基づき安全性が評価されることから、全体的な安全性評価を示すため本書では有害事象と検査値データを同じ項でまとめて論じた。好中球減少症の評価については、白血球数（すなわち白血球減少症）を対象とした評価の中で言及した。

包括的な評価を提示するため、以上の AESI に該当する有害事象を特定する際には、MedDRA の PT グループに基づく特定の検索基準（例えば、SMQ、SOC）を使用したが、一部の例では、臨床上の注目すべき事象を真に反映していない事象が含まれる可能性がある（例えば、SMQ「消化管の穿孔」には「瘻孔」及び「直腸膿瘍」の事象が含まれる）。これに対応するため一部の AESI（すなわち消化管穿孔及び脱髄性疾患）については、臨床上意義のある事象の真の発現率を特定するため、臨床的判断を取り入れた。

2.1.4.2.1 感染症

一般的に、関節リウマチの治療に用いられる免疫調整薬は感染症のリスクの増大との関連性がある。

国内試験及び海外試験ともにスクリーニング来院前4週間以内に38度を超える発熱、あるいは慢性、持続性又は再発性の感染症が認められた患者、又は侵襲性日和見感染症の既往がある患者は臨床試験から除外した。また、活動性の結核もしくは治療が不十分な結核の既往歴がある患者又はスクリーニング時に QuantiFERON®-TB 検査陽性の患者も除外した。

感染症を特定するために、Primary SOC「感染症および寄生虫症」で報告された有害事象を用いた。

2.1.4.2.1.1 国内試験

1. 感染症の概観

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までに認められた感染症の要約を表 51 に示す。

国内プラセボ対照集団では、感染症の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブ 150 mg 併用群で高く、プラセボ群とサリルマブ 200 mg 併用群間では大きな差は認められなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 30.0%［24/80 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 44.4%［36/81 名］及びプラセボ群 28.4%［23/81 名］）。

最も多く認められた感染症は鼻咽頭炎及び上気道感染であった。サリルマブ 150 mg 併用群と比較しサリルマブ 200 mg 併用群で発現率が高かった感染症はなかった。認められた感染症の内、大部分は重篤ではなかった。

重篤な感染症はサリルマブ 200 mg 併用群では認められず、サリルマブ 150 mg 併用群 3.7%（3/81 名）及びプラセボ群 1.2%（1/81 名）に認められた。

重篤な感染症が認められた 4 名のうち、3 名（サリルマブ 150 mg 併用群 2 名、プラセボ群 1 名）は ANC が基準値の範囲内であった。また、サリルマブ 150 mg 併用群の 1 名で重篤な感染症（帯状疱疹）の発現と同時期に基準値未満の ANC が認められた（2.1.4.2.1.1項［感染症、国内試験、3.重篤な感染症］参照）。

死亡に至った感染症は認められなかった。また、グレード 4 の好中球減少症を伴う重篤な感染症及び日和見感染症は認められなかった。結核の発現はなく、日和見感染症はサリルマブ 150 mg 併用群でのみ 1 名認められた。

表 51 - 感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

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

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

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

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

Week 24 までに認められた感染症の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 33.3%（5/15 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 13.3%（2/15 名）であった（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.7.3.2.1.1]）。重篤な感染症は、サリルマブ 200 mg 併用群でのみ 1 名に 2 件認められた。また、治験薬の投与中止に至った感染症はサリルマブ 200 mg 併用群でのみ 1 名に認められた。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までに認められた感染症の要約を表 52 に示す。

感染症の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。また、よく見られた感染症ではサリルマブ 150 mg 群よりサリルマブ 200 mg 群で発現率が高かった感染症はなかった。重篤な感染症は、プラセボ群から 200 mg の救済治療に移行した集団で発現した 2 名を 200 mg 群に加えると、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。死亡に至った感染症は認められず、また治験薬の投与中止に至った感染症の発現率はサリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。

また、グレード 4 の好中球減少症を伴う重篤な感染症及び日和見感染症は認められなかった。結核が認められた患者はなく、日和見感染症の発現率は 1.0%未満であった。

表 52 - 感染症の TEAE についての要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

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

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Total Patients with treatment-emergent Opportunistic infections (including Tuberculosis)	1 (0.8%)	0
Total Patients with treatment-emergent Tuberculosis	0	0

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

MEDDRA 17.1

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

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

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

2. 比較的よく見られる感染症

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までに認められた PT 別の感染症を表 53 に示す。

国内プラセボ対照集団で感染症が 1 件以上認められた患者の割合は、プラセボ群とサリルマブ 200 mg 併用群間で同程度であり、サリルマブ 150 mg 併用群で最も高かった。すべての投与群で PT 別で多く認められた感染症は、鼻咽頭炎及び上気道感染であった。鼻咽頭炎及び上気道感染は両事象ともにサリルマブ 150 mg 併用群での発現率が高く、サリルマブ 200 mg 併用群及びプラセボ群での発現率に差はなかった。

表 53 - 感染症の TEAE（PT 別） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab			Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	150 mg q2w + MTX (N=81)	200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (PY=29.9)	150 mg q2w + MTX (PY=35.8)	200 mg q2w + MTX (PY=34.0)
Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n_E (n_E/100 PY)**	**n_E (n_E/100 PY)**	**n_E (n_E/100 PY)**
Treatment-emergent Infections	23 (28.4%)	36 (44.4%)	24 (30.0%)	32 (107.1)	63 (176.1)	34 (99.9)
鼻咽頭炎	12 (14.8%)	16 (19.8%)	12 (15.0%)	14 (46.8)	25 (69.9)	16 (47.0)
上気道感染	4 (4.9%)	6 (7.4%)	4 (5.0%)	5 (16.7)	6 (16.8)	5 (14.7)
胃腸炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	1 (3.3)	1 (2.8)	3 (8.8)
毛包炎	0	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (2.8)	2 (5.9)
膀胱炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
咽頭炎	1 (1.2%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	3 (8.4)	1 (2.9)
帯状疱疹	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	2 (5.6)	1 (2.9)
蜂巣炎	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.8)	1 (2.9)
異型肺炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
鼻炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
ウイルス感染	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
結膜炎	0	3 (3.7%)	0	0	3 (8.4)	0
足部白癬	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	2 (6.7)	2 (5.6)	0
歯肉炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (3.3)	2 (5.6)	0
腎盂腎炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (3.3)	2 (5.6)	0
歯周炎	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.6)	0
気管支炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (3.3)	1 (2.8)	0
単純ヘルペス	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0

Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
リンパ管炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
爪真菌症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
爪囲炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
敗血症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
皮膚細菌感染	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
扁桃炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
口腔ヘルペス	2 (2.5%)	0	0	2 (6.7)	0	0
インフルエンザ	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
尿路感染	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
Treatment-emergent serious Infections	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0	1 (3.3)	3 (8.4)	0
帯状疱疹	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
敗血症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
胃腸炎	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
Treatment-emergent Infections leading to death	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent Infections leading to permanent treatment discontinuation	0	3 (3.7%)	1 (1.3%)	0	3 (8.4)	1 (2.9)
異型肺炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)

Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
敗血症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
Treatment-emergent Infections possibly related to IMP by investigator	12 (14.8%)	23 (28.4%)	11 (13.8%)	17 (56.9)	38 (106.2)	15 (44.1)
鼻咽頭炎	4 (4.9%)	9 (11.1%)	3 (3.8%)	6 (20.1)	16 (44.7)	5 (14.7)
上気道感染	3 (3.7%)	3 (3.7%)	2 (2.5%)	3 (10.0)	3 (8.4)	2 (5.9)
帯状疱疹	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	2 (5.6)	1 (2.9)
蜂巣炎	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.8)	1 (2.9)
毛包炎	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.8)	1 (2.9)
咽頭炎	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (3.3)	0	1 (2.9)
異型肺炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
胃腸炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
ウイルス感染	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
歯肉炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (3.3)	2 (5.6)	0
腎盂腎炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (3.3)	2 (5.6)	0
結膜炎	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.6)	0
単純ヘルペス	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
爪真菌症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
爪囲炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0

Preferred Term	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
敗血症	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
皮膚細菌感染	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
足部白癬	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
扁桃炎	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
口腔ヘルペス	2 (2.5%)	0	0	2 (6.7)	0	0
気管支炎	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
尿路感染	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0

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

MedDRA/J 17.1

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

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

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

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SOC Infections and infestations; Opportunistic infection: Opportunistic infection selected on Suspected infection event page; Tuberculosis: HLT Tuberculosis infections. Table sorted by decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w, sarilumab 150mg q2w and placebo order).

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_summary_infection_s_t_kake.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_summary_infection_s_t_kake_i.rtf (04JUL2016 - 7:07)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

Week 24 までに認められた PT 別の感染症を [Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.7.3.3.1.1]に示す。多く認められた感染症は、鼻咽頭炎（サリルマブ 200 mg 併用群 20.0%、サリルマブ 150 mg 併用群 6.7%）であった。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までに認められた PT 別の感染症を表 54 に示す。
多く認められた感染症は、鼻咽頭炎及び上気道感染であった。鼻咽頭炎の発現率は、サリルマブ 200 mg 群（18.2%）及びサリルマブ 150 mg 群（16.7%）で同程度であった。また、よく見られた感染症はサリルマブ 150 mg 群と比較しサリルマブ 200 mg 群でよく見られた感染症はなかった。サリルマブ 200 mg 群と比較しサリルマブ 150 mg 群でよく見られた感染症は上気道感染、咽頭炎、結膜炎、歯肉炎及び足部白癬であった。

表 54 - 感染症の TEAE（PT 別） - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab			
Preferred Term	**150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)**	**150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)**
Treatment-emergent Infections	49 (38.9%)	52 (30.6%)	80 (143.0)	72 (116.8)
鼻咽頭炎	21 (16.7%)	31 (18.2%)	32 (57.2)	36 (58.4)
上気道感染	7 (5.6%)	6 (3.5%)	7 (12.5)	7 (11.4)
胃腸炎	3 (2.4%)	4 (2.4%)	3 (5.4)	4 (6.5)
咽頭炎	4 (3.2%)	2 (1.2%)	4 (7.1)	2 (3.2)
帯状疱疹	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (3.6)	2 (3.2)
毛包炎	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (1.8)	2 (3.2)
鼻炎	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
膀胱炎	3 (2.4%)	1 (0.6%)	3 (5.4)	1 (1.6)
歯周炎	2 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (3.6)	1 (1.6)
蜂巣炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
口腔ヘルペス	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
皮下組織膿瘍	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
異型肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	2 (3.2)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
口腔真菌感染	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
眼窩周囲膿瘍	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)

	Sarilumab			
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7)
Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n_E (n_E/100 PY)**	**n_E (n_E/100 PY)**
咽頭扁桃炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
白癬感染	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
尿路感染	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
ウイルス感染	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
結膜炎	3 (2.4%)	0	3 (5.4)	0
歯肉炎	3 (2.4%)	0	3 (5.4)	0
足部白癬	3 (2.4%)	0	3 (5.4)	0
腎盂腎炎	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
気管支炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
感染性腸炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
単純ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
麦粒腫	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
リンパ管炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
爪真菌症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
細菌性胸膜感染	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
ニューモシスチス･イロベチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
皮膚細菌感染	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
扁桃炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
Treatment-emergent serious Infections	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (5.4)	4 (6.5)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
眼窩周囲膿瘍	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
帯状疱疹	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
ニューモシスチス･イロベチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
Treatment-emergent Infections leading to death	0	0	0	0

	Sarilumab			
Preferred Term	**150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)**	**150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)**
Treatment-emergent Infections leading to permanent treatment discontinuation	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (5.4)	3 (4.9)
異型肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
Treatment-emergent Infections possibly related to IMP by investigator	30 (23.8%)	22 (12.9%)	45 (80.4)	33 (53.5)
鼻咽頭炎	11 (8.7%)	10 (5.9%)	18 (32.2)	12 (19.5)
上気道感染	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (5.4)	3 (4.9)
胃腸炎	0	2 (1.2%)	0	2 (3.2)
帯状疱疹	2 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (3.6)	1 (1.6)
蜂巣炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
毛包炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
口腔ヘルペス	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
咽頭炎	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
皮下組織膿瘍	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
異型肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)	0	2 (3.2)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
口腔真菌感染	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
眼窩周囲膿瘍	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
尿路感染	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
ウイルス感染	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
結膜炎	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
歯肉炎	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
腎盂腎炎	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
足部白癬	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
感染性腸炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0

	Sarilumab			
Preferred Term	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)	200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)
単純ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
麦粒腫	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
爪真菌症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
爪囲炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
敗血症	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
皮膚細菌感染	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
扁桃炎	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0

PY: Patient-years, AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term.
MedDRA/J 17.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Haematopoietic leukopenia. Table sorted by decreasing frequency of PT in the treatment groups (sarilumab 200mg q2w, sarilumab 150mg q2w and placebo order).
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_summary_infection_s_t_ctd.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_summary_infection_s_t_jpool_i.rtf (01JUN2016 - 3:39)

3. 重篤な感染症

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までに認められた重篤な感染症を表 51 及び表 53 に示す。

国内プラセボ対照集団で、サリルマブ 150 mg 併用群には重篤な感染症が 3 名（帯状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症）認められた。すべての事象は処置後に回復した。2 名の患者は治験薬の投与を中止し、1 名は治験薬の投与を再開した。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 併用群）：患者は 66 歳女性で、Day 92 にニューモシスチス・イロベチイ肺炎と報告された。本事象は日和見感染症に分類された。グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現は認められなかった。治験薬の投与は中止された。医学的処置後に回復が確認された。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 併用群）：患者は 66 歳女性で、Day 30 に帯状疱疹と報告された。アシクロビルの静脈内投与による治療後、直近のサリルマブ投与後 8 日にグレード 3 の好中球減少症（ANC 0.5～< 1.0 Giga/L）が認められた。治験薬の投与は一時的

に中断された。帯状疱疹と好中球減少症の回復が確認され、サリルマブと MTX の投与が再開された。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 併用群）：患者は 39 歳女性で、Day 147 に敗血症と報告された。ANC は基準値の範囲内であった。治験薬の投与は中止された。医学的処置後に回復が確認された。

なお、SOC では感染症には分類されなかったが、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）でサリルマブ 200 mg 併用群の 1 名に重篤な器質化肺炎が認められた。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 併用群）：患者は 44 歳女性で、器質化肺炎が報告された。Day 30 にサリルマブの投与後、ANC が 0.76 Giga/L となり好中球減少症が報告された。Day 43 に ANC は 0.67 Giga/L であり、サリルマブの投与を ANC 2.69 Giga/L となった Day 57 まで一時中断した。Day 100 にまた ANC が 0.81 Giga/L となり好中球減少症が報告され、Day 103 には ANC 2.2 Giga/L となった。サリルマブが最後に投与されたのは Day 113 であり、その際の ANC は 4.65 Giga/L であった。その後 Day 127 に患者は「器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎」（報告事象名）の TEAE を発現し、Day 128 に入院した。サリルマブの投与は器質化肺炎により中止された。喀痰培養の結果、常在菌のみが検出された。抗生物質が静脈内投与及び経口投与され、患者は軽快した。

また、プラセボ群から救済治療に移行した集団（サリルマブ 200 mg 非盲検投与）では、重篤な感染症が 2 名に認められた。両名ともに、処置後に回復した。このうち 1 名はサリルマブ 200 mg q2w の投与による救済治療を再開し、1 名は救済治療を中止した。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 非盲検投与）：患者は 46 歳女性で、プラセボ群に割り付けられた後、救済治療に移行した。Day 147 に細菌性胃腸炎と報告された。ANC は基準値の範囲内であった。治験薬の投与は一時的に中断された。医学的処置後に回復が確認された。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 非盲検投与）：患者は 57 歳女性で、プラセボ群に割り付けられた後、救済治療に移行した。Day 127 に肺炎球菌性肺炎と報告された。グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現は認められなかった。治験薬の投与は中止された。医学的処置後に回復が確認された。

<u>MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）</u>

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）では、重篤な感染症はサリルマブ 200 mg 併用群でのみ 1 名に 2 件認められた（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、Table 42]）。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 併用群）：患者は 53 歳女性で、Day 116 に慢性副鼻腔炎の悪化、Day 118 に眼窩周囲膿瘍と報告された。グレード 3 又は 4 の好中球減少

症の発現は認められなかった。治験薬の投与は中止された。医学的処置後に慢性副鼻腔炎は軽快、眼窩周囲膿瘍は回復が確認された。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までに認められた重篤な感染症を表 52 及び表 54 に示す。

重篤な感染症は、サリルマブ 200 mg 群 3 名及びサリルマブ 150 mg 群 3 名に認められた。

4. 日和見感染症

国内試験及び海外試験の治験実施計画書では、日和見感染症として治験責任医師が報告すべき感染症の一覧が示されている（一覧については8.3項に示した）。

日和見感染症は、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）ではサリルマブ 150 mg 併用群でのみ 1 名（PT 名：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）認められた。本事象は SAE と判断された（患者番号[redacted]、2.1.4.2.1.1項［感染症、国内試験、3.重篤な感染症］参照）。LTS13618 試験の併用療法層では、日和見感染症は認められなかった。

なお、播種性帯状疱疹及び結核は認められていない。

5. 治験薬の投与中止に至った感染症

国内試験及び海外試験の治験実施計画書の規定にしたがって、日和見感染症（例えば、帯状疱疹、結核、ニューモシスティス肺炎）がみられた際には治験薬の投与を中止することとした。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った感染症を表 51 及び表 53 に示す。

治験薬の投与中止に至った感染症は、サリルマブ 200 mg 併用 群 1 名及びサリルマブ 150 mg 併用群 3 名で認められた。

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

治験薬の投与中止に至った感染症は、サリルマブ 200 mg 併用群に 1 名（PT 名：慢性副鼻腔炎）認められた（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.7.3.3.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までに認められた治験薬の投与中止に至った感染症を表 52 及び表 54 に示す。

治験薬の投与中止に至った感染症は、サリルマブ 200 mg 群 3 名及びサリルマブ 150 mg 群 3 名に認められた。治験薬の投与中止に至った 6 件の感染症には、1 件の日和見感染症を含む 4 件の重篤な感染症があった。

2.1.4.2.1.2 海外試験

1. 比較的よく見られる感染症

海外プラセボ対照集団（Pool 1）で比較的よく見られる感染症（発現率 2%以上：国内 EFC14059 試験での定義とは異なる）の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.11.1.1 に示す。

プラセボ群と比較して、サリルマブの両投与群で感染症の発現率は高かった。サリルマブ 200 mg 併用群とプラセボ群間での発現率の差は 6.7%（95%CI：1.7, 11.7）であり、サリルマブ 150 mg 併用群とプラセボ群間での差は 5.8%（95%CI：0.8, 10.8）であった。サリルマブ 200 mg 併用群とサリルマブ 150 mg 併用群の感染症の発現率は類似し、発現率の差は 0.9%（95% CI：-4.2, 6.0）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.3]）。

すべての投与群で最も多く認められた感染症は、上気道感染、尿路感染及び鼻咽頭炎であった。また、発現率が 2%未満ではあるが口腔ヘルペス（サリルマブ 200 mg 併用群 1.8%［12 名］、サリルマブ 150 mg 併用群 1.4%［9 名］、プラセボ群 0 名）は医学的評価に基づき発現率に顕著な差が認められると判断された。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で多く認められた感染症の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.11.1.2 に示す。100 人年あたりの感染症の発現率及び 100 人年あたりの 1 件以上の感染症がみられた患者の発現率は、投与量との関連性は認められなかった。

海外プラセボ対照集団と同様に、最も多く認められた感染症は上気道感染、尿路感染及び鼻咽頭炎であった。

PT 別の蜂巣炎及び胃腸炎の発現率は、海外プラセボ対照集団と比較して海外 DMARDs 併用長期安全性集団で高いが、曝露期間で調整した発現率（event rate）は類似していたことから、長期投与により発現率は増加しないことが示された。

2. 重篤な感染症

海外プラセボ対照集団での重篤な感染症の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.11.1.3 に示す。

曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率（event rate）は、サリルマブ 200 mg 併用群 5.2 件／100 人年（95% CI：3.30, 7.82）、サリルマブ 150 mg 併用群 3.6 件／100 人年（95% CI：2.08, 5.90）及びプラセボ群 3.9 件／100 人年（95% CI：2.20, 6.47）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.9.1.11]）。サリルマブの両投与群とプラセボ群との発現率の差は、サリルマブ 200 mg 併用群 1.1%（95% CI：-0.6, 2.7）、サリルマブ 150 mg 併用群 0%（95% CI：-1.4, 1.4）であり、サリルマブの各投与群間の差は 1.1%（95% CI：-0.6, 2.7%）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.3]）。サリルマブの各投与群間で統計的な差は検出されなかったが、95%CI から、差が存在するとしても、その差は小さいものと考えられた。

致死的な感染症は、プラセボ対照試験の投与期間中には報告されなかった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団での重篤な感染症の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.11.1.4 に示す。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団での曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率（event rate）（4.2 件／100 人年［95% CI：3.66, 4.89］）に、長期投与により発現率を増大させることを示すエビデンス

はなく（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.9.1.14]）、海外プラセボ対照集団でみられたものと一致していた。

重篤な感染症の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群と比較して、サリルマブ 200 mg 併用群で明らかに高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 4.7%、サリルマブ 150 mg 併用群 1.5%）。しかしながら、追跡期間の差を考慮した曝露期間で調整した発現率（event rate）で検討したところ、発現率は 95%CI が重複し、類似していた（サリルマブ 200 mg 併用群 4.3 件／100 人年［95% CI：3.35, 5.35］、サリルマブ 150 mg 併用群 3.1 件／100 人年［95% CI：1.96, 4.75］）。

重篤な感染症が 2 件以上報告された患者では、臨床上の経過を医学的に検討し、報告された有害事象が同時期の感染症（肺炎及び敗血症）を反映している又は最初の感染症の結果（最初の感染症に対して行った抗生物質治療により生じた *C. difficile* による二次感染）の場合には、1 件の有害事象と評価した。この検討に基づく有害事象の件数及び発現率は、以下の通りであった。

海外プラセボ対照集団では、サリルマブ 200 mg 併用群 19 件（4.3 件／100 人年［95% CI：2.59, 6.72］）、サリルマブ 150 mg 併用群 13 件（3.0 件／100 人年［95% CI：1.57, 5.04］）及びプラセボ群 12 件（3.1 件／100 人年［95% CI：1.62, 5.48］）であった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、サリルマブ全用量併用群 167 件（3.7 件／100 人年［95% CI：3.18, 4.34］）であった。本検討の詳細は[Module 5.3.5.3-4: ISS 14.3 項]に示した。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団での重篤な感染症が発現するまでの期間の K-M プロット及び重篤な感染症を曝露期間で調整した 6 ヵ月間ごとの発現率（event rate）をそれぞれ付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 11. 1. 5 及び付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 12. 1. 1 に示す。最初の重篤な感染症発現までの期間は群間で大きな違いがなく、6 ヵ月間ごとの全般的な重篤な感染症の発現率は経時的に一定であった。36 ヵ月を超えるデータは限られているが、36 ヵ月を超える投与期間中の全般的な発現率は 36 ヵ月未満の期間の発現率と一致していた。前述したように、52 ヵ月以降の投与経験がある症例数は限られるため 52 ヵ月後に発現した TEAE はこの図には含めていない。なお、52 ヵ月後に重篤な感染症が 1 件みられている。

海外プラセボ対照集団と同様に、海外 DMARDs 併用長期安全性集団で最も多く認められた重篤な感染症は、気道感染（気管支炎及び肺炎）並びに皮膚及び軟部組織の感染症（すなわち丹毒及び蜂巣炎）であった。

致死的な感染症が 5 名の患者でみられた。これらすべての TEAE は LTS11210 試験で発現し、致死的事象が発現した時点での投与量は、200 mg q2w が 4 名、150 mg q2w が 1 名であった（2.1.2 項参照）。詳細を以下に示す。

- 肺炎：2 名の患者（患者番号 [redacted] 及び [redacted]：LTS11210 試験）で報告された。データ抽出後に、うち 1 名（患者番号 [redacted]）で死亡に至った TEAE が肺癌に変更された。他の患者（患者番号 [redacted]）では、サリルマブ最終投与の約 6 週間後に、院内肺炎に罹患した。当該患者は、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）後に続発した膵炎のために ICU に入院していた。日和見感染症ではない *Escherichia coli* 及び *Staphylococcus aureus* による感染症が報告された。

- ウイルス肺炎：患者番号[redacted]（LTS11210 試験）で報告された。下気道のウイルス感染（推定）と診断された。
- 敗血症性ショック：患者番号[redacted]（LTS11210 試験）で報告された。当該事象は肺炎による二次的なものであった。双球菌（気管吸引物の培養により検出）及び *Pneumococcal pneumoniae* が病原微生物として推定された。
- 敗血症：患者番号[redacted]（LTS11210 試験）で報告された。左手及び左腕の皮膚感染病巣が原因となって生じた敗血症が報告された。血液培養及び皮膚培養により病原微生物としてβ溶血性連鎖球菌が検出された。

さらに、非致死性の敗血症又は敗血症性ショックが 4 件報告され、1 件は EFC11072 試験で、その他は LTS11210 試験で発現した。これらの患者は、いずれもサリルマブ 200 mg q2w が投与されていた。以下に詳細を示す。

- 患者番号[redacted]（EFC11072 試験パート B）は、有刺鉄線により手を刺傷した後に壊死性筋膜炎及び敗血症性ショックが認められた。
- 患者番号[redacted]（LTS11210 試験）は、*Vibrio vulnificus* による二次的な壊死性筋膜炎の状態下で敗血症性ショックを呈した。当該患者は非治癒性の創傷を負っていたが、頻繁に海水に入り水泳をしていた。
- 患者番号[redacted]（LTS11210 試験）は、ドレーンを要する直腸創傷を有し、労作時の呼吸困難及び動悸がみられたため、診断のために入院した。入院時の血液培養では *Candida albicans* が陽性であり、TEAE として敗血症が報告された。詳細は示されなかった。
- 患者番号[redacted]（LTS11210 試験）では、術後の敗血症性ショックがみられた。

皮膚及び軟部組織の感染症の多くは、蜂巣炎、丹毒又は膿瘍であったが、重要な皮膚及び軟部組織の感染症である壊死性筋膜炎及びガス壊疽が報告されている。上述の壊死性筋膜炎及び敗血症性ショックが認められた 2 名の患者に加えて、ガス壊疽が報告された。サリルマブ 200 mg q2w が投与された患者（患者番号[redacted]）は、下腿切断を要するガス壊疽がみられた。当該患者は、当該事象の 1 ヵ月前に鋭利なネジが作業ブーツを貫通した後に踵に潰瘍が生じていた。

重篤な感染症の多く（190 件中 169 件）は、感染症発現の前月の検査もしく前月の検査値が得られなかった場合には直前の検査では、ANC は基準値の範囲内であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.139]）。残りの 21 件で発現前の ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）の TEAE はなく、2 件は ANC が 0.5 Giga/L 以上～1.0 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）であった。これらの 2 件の感染症（胃腸炎及びブドウ球菌感染性滑液包炎）は、サリルマブの初回投与又は 2 回目の投与後に発現した。これらの患者のうち 1 名でサリルマブの投与を中止し、それ以外の患者では重篤な感染症が再発することなく、サリルマブの投与を継続した。

データカットオフ日以降に認められた重篤な感染症及びサリルマブ単剤投与患者で認められた重篤な感染症について、進行中の臨床試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に致死的な TEAE 2 件（腰筋膿瘍及

び肺炎）並びに日和見感染症2件（ニューモシスティス肺炎及び非播種性の帯状疱疹）を含む重篤な感染症が報告された（2.1.3.2.3項参照）。また、サリルマブ単剤療法集団では重篤な感染症が2件報告され、このうち1件は致死的であった（5.1.2.2項参照）。

重篤な感染症の部分集団解析は5.2.2.1項で検討した。

3. 日和見感染症

海外プラセボ対照集団では、帯状疱疹の発現率はすべての投与群間で同程度であった（サリルマブ200 mg併用群1.1件／100人年、サリルマブ150 mg併用群0.9件／100人年、プラセボ群0.8件／100人年）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.13]）。また、播種性帯状疱疹のTEAEはなかった。2006年から2011年にかけてのMedicareデータを用いたレトロスペクティブコホート研究では、生物学的製剤による帯状疱疹のおおよその発現は1.97／100人年であった(14)。British Society for Rheumatology Biologics Registerの帯状疱疹の発現率は、DMARDsを用いた患者では0.8／100人年、TNF-α阻害薬を用いた患者では1.6／100人年であった(15)。したがって、海外プラセボ対照集団でみられた発現率は、他の生物学的製剤を用いた患者での発現率よりも高くはなかった。

海外DMARDs併用長期安全性集団では、曝露量の差に一致して、日和見感染症の発現率は、サリルマブ150 mg併用群と比較しサリルマブ200 mg併用群で高かった。しかしながら、100人年あたりの発現率はサリルマブ200 mg併用群で1.1（95%CI：0.65, 1.69）、サリルマブ150 mg併用群0.6（95%CI：0.16, 1.46）と95%CIが重なっていることから類似していた（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.9.1.14]）。

日和見感染症の44名（1.0件／100人年）の患者のうち、36名に帯状疱疹（0.8件／100人年）、2名に結核（0.04件／100人年）、残りの6名にカンジダ感染（0.2件／100人年）がみられた。

海外DMARDs併用長期安全性集団の追跡期間で、帯状疱疹の発現率（0.8件／100人年）はプラセボ対照試験の期間中のサリルマブが投与された患者での発現率（0.8～1.1件／100人年）と一致し、長期間投与したときの事象率は、他の生物学的製剤で以前にみられていた発現率（1.6～1.97／100人年）よりも高くはなかった(14), (15)。

播種性帯状疱疹は報告されなかった。帯状疱疹36件のうち、7件がSAEとして報告された。SAEのうち6名は入院した。4名の患者（患者番号[redacted]［EFC11072試験パートB］、患者番号[redacted]、[redacted]及び[redacted]［LTS11210試験］、すべてロシアの施設の患者）及び1名の患者（患者番号[redacted]［EFC11072試験パートB］、ポーランドの施設）は、皮膚帯状疱疹の発現に伴い入院し、アシクロビルが経口投与された。このような帯状疱疹による入院は一般的な地域の習慣を反映していると考えられる。1名の患者（患者番号[redacted]［LTS11210試験］）は、眼帯状疱疹と併発したブドウ球菌性の眼感染で入院し、アシクロビルが静脈内投与され、眼科用の抗生物質が投与された。残りの患者（患者番号[redacted]［LTS11210試験］）の帯状疱疹はT4のデルマトームに限定していたが、医学的に重要な有害事象としてのSAEの基準に合致するとして治験責任医師により評価され、アシクロビルが経口投与された。

結核が認められた2名の患者は、以前のスクリーニング評価（すなわち、PPD又はQuantiFERON及び胸部X線）では潜在性結核感染症の検査は陰性であったため、新たに感染したものと考えられた。ブラジルの患者（患者番号[redacted]［LTS11210試験］、サリルマブ150 mg q2w投与）は皮膚結核であり、南アフリカの患者（患者番号[redacted][LTS11210試験]、サリルマブ200 mg q2w投与）は肺結核であった。生物学的製剤で治療されたRA患者での結核の発現率は0.01～2.6／100人年である(16)。

「その他」の日和見感染症6名は、いずれもカンジダによる感染であった。

- 患者番号[redacted]（LTS11210試験）：患者は77歳女性で、敗血症が認められた。労作時の呼吸困難及び動悸の検査のため入院した。入院日の血液培養にて*Candida albicans*が陽性であった。患者はピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、次にスルファメトキサゾール／トリメトプリム及びレボフロキサシンによる治療が行われた。併発した十二指腸潰瘍の穿孔により、入院は複雑化した。最終的に患者は回復し、退院した。
- 患者番号[redacted]（LTS11210試験）：患者は59歳の女性で、筋肉内注射から8日後に殿部の皮下組織膿瘍が認められた。血液培養で*Candida*陽性であった。リネゾリド、アニデュラファンギン及びフルコナゾールによる治療が行われ、回復した。
- 患者番号[redacted]（LTS11210試験）：患者は42歳の女性で、膨大部周囲癌により膵十二指腸切除術が施行された。術後7日目に腹膜炎と診断された。腹水培養にて*Candida*、*Serratia*及び*Klebsiella*が陽性であった。anidulafungin及び抗生物質（静脈内投与）による治療が行われ、回復した。
- 患者番号[redacted]（LTS11210試験）：患者は41歳の女性で、虫垂炎により虫垂切除術が施行された。術後7日目に、ドレーン内に膿状様物質が認められ、術後合併症による穿孔に続発した腹膜炎と診断された。腰背部に膿瘍が確認され、排膿術が施行された。膿瘍の培養にて*Candida*及び*E. coli*が陽性であった。患者はフルコナゾール（経口投与）及び抗生物質（静脈内投与）による治療が行われ、回復した。
- 患者番号[redacted]（LTS11210試験）：患者はステロイド投与中の56歳の女性で、人工股関節全置換術及び転子部嚢胞性滑液包炎手術の既往（臨床試験の8～9年前）を有していた。感染性滑液包炎が認められた。股関節痛を認め、滑液培養にて*Candida*が陽性であった。サリルマブの投与は中止され、患者は滑液培養が陰性になるまで最低5ヵ月間フルコナゾールが経口投与された。サリルマブの最終投与から約10ヵ月後に再発した。
- 患者番号[redacted]（EFC11072試験パートB）：患者はステロイド投与中の61歳の男性で、ステロイド投与中の慢性気管支炎の合併症を有していた。真菌性気管支炎が認められた。試験期間中、慢性気管支炎の増悪を繰り返した。喀痰培養にて*Candida*が陽性であった。

サリルマブの投与は中止された。患者は 1 ヵ月間フルコナゾール（経口投与）による治療が行われ、回復した。

4. 治験薬の投与中止に至った感染症

治験実施計画書にしたがって、日和見感染症（例えば、帯状疱疹、結核、ニューモシスティス肺炎）がみられた際には治験薬の投与を中止することとした。

海外プラセボ対照集団での治験薬の投与中止に至った感染症の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.13.1.1 に示す。治験薬の投与中止に至った感染症は、サリルマブの各投与群でそれぞれ 3.0%、プラセボ群 1.1%にみられた。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団の全般的な発現率（サリルマブ全用量併用群 3.5 件／100 人年）及び投与中止に至った感染症の種類は、海外プラセボ対照集団と類似していた（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.13.1.2 ）。

2.1.4.2.1.3 結論

以上、作用機序に基づき予想されたようにサリルマブ投与と重篤な感染症を含む感染症との関連性がみられた。

国内試験及び海外試験ともに、最も多く認められた TEAE はいずれの投与群（プラセボ群含む）でも感染症であり、発現率はプラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で数値的に高かった。国内試験及び海外試験で多く認められた感染症は上気道感染及び鼻咽頭炎であり、上気道感染の発現率はプラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。感染症の発現率及び治験薬の投与中止に至った感染症の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。重篤な感染症の発現率はサリルマブの各投与群間で同程度であり、国内試験ではサリルマブ 200 mg 併用群よりサリルマブ 150 mg 併用群で、海外試験ではサリルマブ 150 mg 併用群よりサリルマブ 200 mg 併用群で発現率が数値的に高かったが、いずれの場合も発現率の差は 2%未満であった。国内試験及び海外試験ともに、重篤な感染症の発現前に ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）を示した患者はいなかった。海外試験では、2 件の重篤な感染症のみ、サリルマブの初回又は 2 回目投与後に ANC が 0.5 Giga/L 以上、1.0 Giga/L 未満（グレード 3 の好中球減少症）を示していた。

海外試験では、海外 DMARDs 併用長期安全性集団のサリルマブ併用群での感染症及び重篤な感染症の発現率と、長期試験に移行前の各試験のプラセボ対照期間中の発現率が類似しており、サリルマブ投与に伴う重篤な感染症の発現率は長期間一定に推移することが示唆された。国内試験よりも規模が大幅に大きかった海外試験の安全性解析から、サリルマブ投与に伴う重篤な感染症及びその他の日和見感染症の発現率は、他の生物学的製剤の DMARDs で報告されている発現率と一致すると考えられた。

これらのデータは、サリルマブの両投与量が最適な有効性が得られるとともに、感染症に関して忍容性のある安全性プロファイルを有することを示している。

2.1.4.2.2 白血球減少症

IL-6 阻害に関連する一過性の ANC の減少が、サリルマブの非臨床試験（サリルマブの非臨床試験[Module 2.6.6、9.3 一般毒性]）、トシリズマブの臨床試験(17)(18)及びサリルマブの第 I 相試験でみられた。単回投与の PK 試験での好中球反応の解析により、好中球数は減少するが存在する好中球の正常な機能は維持されていることが示された（[Module 5.3.3.2-5：PKM12058]）。

したがって、サリルマブの臨床試験から白血球数が 3.5 Giga/L（国内試験）もしくは 3.0 Giga/L（海外試験）未満又は好中球数が 2.0 Giga/L 未満の患者は除外した。さらに、治験実施計画書では好中球数減少のグレード及び感染症の有無による治験薬の投与中止又は投与中断のための判定基準を規定した。また、長期安全性試験（LTS11210 試験）では、ANC のグレードに関連した特定の基準に基づいてサリルマブの投与量の減量を可能とした。また、国内試験及び海外試験ともに治験実施計画書では 1.0 Giga/L 未満の ANC を TEAE として報告することとした。

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

国内試験及び海外試験ともに、白血球減少症の解析から、白血球数減少は主には ANC 減少によるものであることが示された。ANC の平均値の減少は Week 2（すなわち、投与開始後初回測定時点）に認められ、Week 4 で安定し、以降は LLN 以上で維持された。その他の種類の白血球については、サリルマブ併用群とプラセボ群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

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

また、以下に示す好中球減少症のグレード分類を用いて、好中球数に関する PCSA の発現率を算出し、TEAE 期間中の ANC 減少の最大グレードを解析した。

- グレード 1 の好中球減少症 ： ANC ≥1.5 Giga/L and < LLN
- グレード 2 の好中球減少症 ：ANC ≥1 and < 1.5 Giga/L
- グレード 3 の好中球減少症 ：ANC ≥0.5 and < 1 Giga/L
- グレード 4 の好中球減少症 ：ANC < 0.5 Giga/L

国内試験及び海外試験ともに、ANC 減少の最大グレードがグレード 1 又はグレード 2 の好中球減少症に該当した患者が最も多く、その割合はプラセボ群と比較してサリルマブの両併用群で高かった。

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

国内試験及び海外試験ともに、サリルマブ併用群で認められた 1.0 Giga/L 未満への ANC 減少は一過性のものであった。サリルマブ投与後に ANC が 1.0 Giga/L 未満となった患者の大半（80%超）で、サリルマブの投与は継続あるいは一時的に中断した後に再開した。

感染症の発現状況（発現時期は問わない）及び TEAE 期間中の ANC の最低値を患者ごとに解析した結果、ANC が LLN 未満に減少した患者と LLN 以上を維持した患者の間で感染症の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。大半の患者で感染症は認められず、感染症が認められた場合でも、発現率は ANC 減少の最大グレードを問わず同程度であった。

国内試験では、重篤な感染症の発現率が低く、ANC 低値との関連性について意味のある解析を実施することができなかった。一方、海外試験の解析では、ANC が基準値下限 (LLN）以上の患者と比較して ANC が LLN 未満の患者では、重篤な感染症を含む感染症の発症率が高くなることはなかった。

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

国内試験及び海外試験の結果を以下に示した。

2.1.4.2.2.1 国内試験

1. 臨床検査値の評価

A) 平均検査値の推移

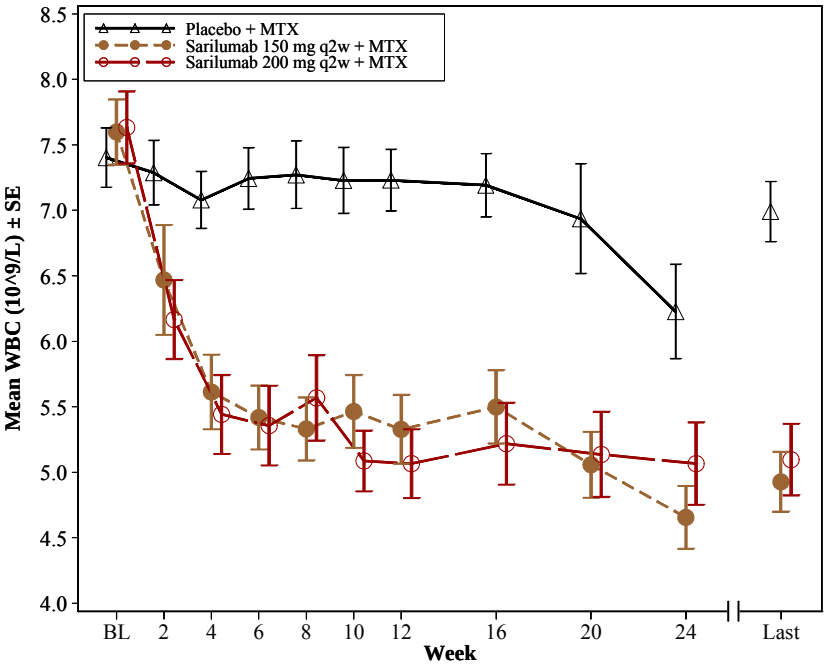
国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での Week 24 までの白血球数及び ANC の平均値の経時的推移を図 4 及び図 5に示す。記述統計量を [Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.1.16.1]に示した。

Week 24 までの白血球数の平均値の減少は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなく、その平均値は基準範囲内（3.8-10.7 Giga/L）であった。

ANC の平均値は治験薬の初回投与後 2 週間の時点（初回投与後最初の測定ポイント）で減少しはじめ、投与開始後 4 週以降に安定した。ANC の平均値の減少は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で大きかった。サリルマブの各投与群間で ANC の平均値の経時的推移は類似しており、投与量による影響は認められなかった。

サリルマブの両投与群での白血球数の平均値の減少は、ANC の平均値の減少によるものであった。

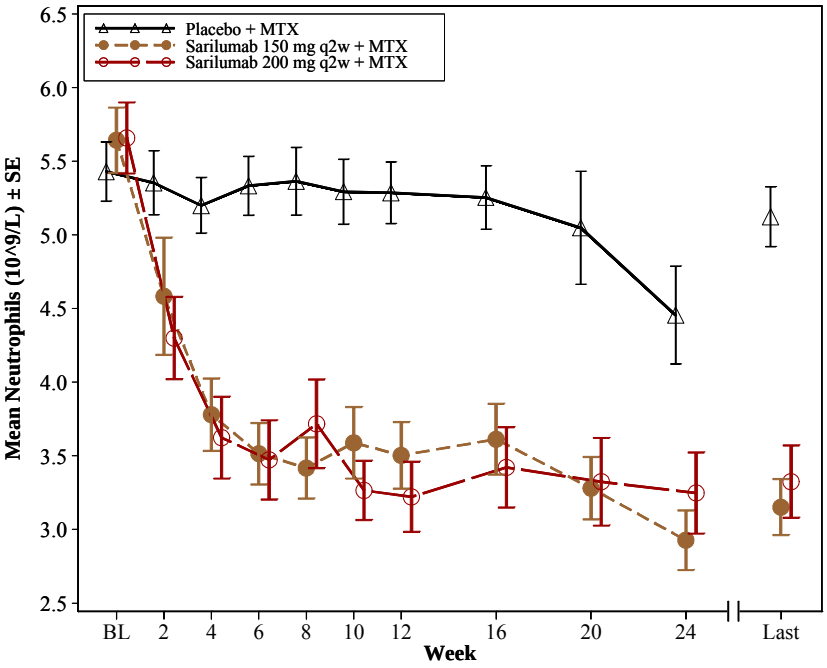
図 4 - Week 24 までの白血球数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Placebo + MTX	81	81	79	78	77	75	75	75	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	80	79	79	79	79	77	70	67	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	76	74	75	73	73	64	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_intext_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_wbc_s_g_i.rtf (07JUL2016 - 6:30).

図 5 - Week 24 までの好中球絶対数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects										
Placebo + MTX	81	81	79	78	77	75	75	75	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	80	79	79	79	79	77	70	67	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	76	74	75	73	73	64	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_neut_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_neut_s_g_i.rtf (11MAY2016 - 9:56)

B) PCSA

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団で、Week 24 までの TEAE 期間での好中球数の最大グレードを表 55 に示す。基準値下限（LLN）未満の ANC の減少は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた。プラセボ群では、1.5 Giga/L 未満（グレード 2-4 の好中球減少症）を示した患者はいなかった。また、1.0 Giga/L 未満（グレード 3-4 の好中球減少症）を示した患者の割合は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。

また、救済治療に移行した集団（サリルマブ 200 mg 非盲検投与）での各グレードの好中球減少症で認められた患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群での割合と大きな違いはなかった（[Module 5.3.5.1-1：EFC14059、16.2.8.11.1.1]）。

表 55 - Week 24 までの TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Absolute neutrophil count			
Grade 1: ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	4/81 (4.9%)	16/81 (19.8%)	20/80 (25.0%)
Grade 2: ≥ 1 - < 1.5 Giga/L	0/81	18/81 (22.2%)	13/80 (16.3%)
Grade 3: ≥ 0.5 - < 1 Giga/L	0/81	7/81 (8.6%)	6/80 (7.5%)
Grade 4: < 0.5 Giga/L	0/81	1/81 (1.2%)	0/80

LLN: Lower limit normal.

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

LTS13618 試験の併用療法層のサリルマブ併用群では、各投与群でそれぞれ 15 名中 3 名にグレード 3 の好中球減少症が認められた。グレード 4 の好中球減少症は認められなかった（表 56 ）。

表 56 -Week 24 までの TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別の発現率- 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層）

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15)	Sarilumab 200mg q2w + DMARDs (N=15)
Absolute neutrophil count		
Grade 1: ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	2/15 (13.3%)	2/15 (13.3%)
Grade 2: ≥ 1 - < 1.5 Giga/L	3/15 (20.0%)	7/15 (46.7%)
Grade 3: ≥ 0.5 - < 1 Giga/L	3/15 (20.0%)	3/15 (20.0%)
Grade 4: < 0.5 Giga/L	0/15	0/15

LLN: Lower limit normal.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/lab_grade_neut_teae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_grade_neut_teae_s_t_comb_i.rtf (26APR2016 - 6:36)

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool ）では、Week 24 までの TEAE 期間中に認められた好中球数の最大グレードの大半がグレード 1（1.5 Giga/L 以上 LLN 未満）又はグレード 2（1 Giga/L 以上 1.5 Giga/L 未満）の好中球減少症に分類された（表 57）。

表 57 - Week 24 までの TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団（J-pool）

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

LLN: Lower limit normal.

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

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

C) 転帰

治験実施計画書では、ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）の場合又は ANC が 0.5 Giga/L 以上 1.0 Giga/L 未満（グレード 3 の好中球減少症）で感染症に関連する場合には、サリルマブの投与を中止した。感染症に関連しないグレード 3 の好中球減少症の場合には、治験薬の投与を一時的に中断し、好中球数が 1.0 Giga/L 以上まで回復した後に投与を再開した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団で、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰（投与中に正常化、治験薬の投与中止後に正常化及び正常化しなかった患者の割合）を表 58 に示す。

国内プラセボ対照集団では、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者 14 名（サリルマブ 200 mg 併用群 6 名、サリルマブ 150 mg 併用群 8 名）のうち、ほとんどの患者（サリルマブ 200 mg 併用群 5 名、サリルマブ 150 mg 併用群 5 名）が治験薬投与期間中もしくは治験薬の投与を中止した後に正常値に戻った。また、14 名のうち 4 名（サリルマブ 200 mg 併用群 1 名、サリルマブ 150 mg 併用群 3 名）が最終観察時点までに中央検査値において正常値に戻らなかった。

表 58 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Laboratory parameter Status n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Patients with ANC < 1.0 Giga/L	0/81	8/81 (9.9%)	6/80 (7.5%)
Normalized on-treatment [a]	0/81	4/81 (4.9%)	2/80 (2.5%)
Normalized after d/c of IMP	0/81	1/81 (1.2%)	3/80 (3.8%)
Did not normalize after the last episode	0/81	3/81 (3.7%)	1/80 (1.3%)
IMP continued up to week 24	0/81	2/81 (2.5%)	1/80 (1.3%)
IMP discontinued - last value [b]	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
Grade 1: ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	0/81	0/81	0/80
Grade 2: ≥ 1 - < 1.5 Giga/L	0/81	0/81	0/80
Grade 3 - 4: < 1.0 Giga/L	0/81	0/81	0/80

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

ANC: absolute neutrophil count.

Note: normalization is defined as neutrophil count ≥ LLN or return to baseline if baseline is < LLN after the last episode of ANC < 1.0 Giga/L. Only central lab data is considered for assessment of normalization.

a End of treatment defined as ≤ 17 days after date of last dose of IMP or start date of open-label rescue treatment.

b Last values include both central values and local values. Patients who discontinued IMP and had normalized last values in local lab data are also included in this category.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_outcome_neut_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_outcome_neut_s_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:57)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

LTS13618 試験の併用療法層では、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者 6 名（サリルマブ 200 mg 併用群 3 名、サリルマブ 150 mg 併用群 3 名）のうち、2 名（サリルマブ 200 mg 併用群 1 名、サリルマブ 150 mg 併用群 1 名）が治験薬投与期間中に正常値に戻った。また、6 名のうち 4 名（サリルマブ 200 mg 併用群 2 名、サリルマブ 150 mg 併用群 2 名）が最終観察時点までに中央検査値において正常値に戻らなかった（表 59 ）。

表 59 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層）

Laboratory parameter Status n/N1 (%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15)	Sarilumab 200mg q2w + DMARDs (N=15)
Patients with ANC < 1.0 Giga/L	3/15 (20.0%)	3/15 (20.0%)
Normalized on-treatment [a]	1/15 (6.7%)	1/15 (6.7%)
Normalized after d/c of IMP	0/15	0/15
Did not normalize after the last episode	2/15 (13.3%)	2/15 (13.3%)
IMP continued up to week 24	2/15 (13.3%)	2/15 (13.3%)
IMP discontinued - last value [b]	0/15	0/15
Grade 1: ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	0/15	0/15
Grade 2: ≥ 1 - < 1.5 Giga/L	0/15	0/15
Grade 3 - 4: < 1.0 Giga/L	0/15	0/15

The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline.
ANC: absolute neutrophil count.
Note: normalization is defined as neutrophil count ≥ LLN or return to baseline if baseline is < LLN after the last episode of ANC < 1.0 Giga/L. Only central lab data is considered for assessment of normalization.
[a] End of treatment defined as ≤ 17 days after date of last dose of IMP.
[b] Last values include both central values and local values. Patients who discontinued IMP and had normalized last values in local lab data are also included in this category.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/lab_outcome_neut_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_outcome_neut_s_t_comb_i.rtf (23MAY2016 - 18:21)

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool）では、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者 31 名（サリルマブ 200 mg 群 18 名、サリルマブ 150 mg 群 13 名）のうち、15 名（サリルマブ 200 mg 群 8 名、サリルマブ 150 mg 群 7 名）が治験薬投与期間中もしくは治験薬の投与を中止した後に正常値に戻り、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰についてサリルマブの各投与群間で大きな違いはなかった。また、31 名のうち 16 名（サリルマブ 200 mg 群 10 名、サリルマブ 150 mg 群 6 名）が最終観察時点までに中央検査値において正常値に戻らなかった（表 60 ）。

ANC の 1.0 Giga/L 未満への減少は一過性であり、治験薬投与期間中又は治験薬の投与中止以降 ANC の推移はどの患者も同様に回復する傾向にあった（表 60 ）。

表 60 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) [56.0 pt-yrs] n/N1(%)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) [61.7 pt-yrs] n/N1(%)**
Patients with ANC < 1.0 Giga/L	13/126 (10.3%)	18/170 (10.6%)
Normalized on-treatment[a]	6/126 (4.8%)	5/170 (2.9%)
Normalized after the last dose of IMP	1/126 (0.8%)	3/170 (1.8%)
Did not normalize after the last episode	6/126 (4.8%)	10/170 (5.9%)
IMP continued up to week 24	5/126 (4.0%)	10/170 (5.9%)
IMP discontinued - last value available[b]	1/126 (0.8%)	0/170
Grade 1: ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	0/126	0/170
Grade 2: ≥ 1 - < 1.5 Giga/L	0/126	0/170
Grade 3 - 4: < 1.0 Giga/L	0/126	0/170

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

ANC: absolute neutrophil count.

Note: normalization is defined as neutrophil count ≥ LLN or return to baseline if baseline is < LLN after the last episode of ANC < 1.0 Giga/L. Only central lab data is considered for assessment of normalization.

[a] End of treatment defined as ≤ 17 days after date of last dose of IMP.

[b] Last values include both central values and local values. Patients who discontinued IMP and had normalized last values in local lab data are also included in this category.

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

D) ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者での治験薬の投与再開状況及び再発

ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者が、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）のプラセボ群では認められなかったことから（表 148 ）、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者での治験薬の投与再開状況及び再発の解析については日本人併合集団（J-Pool）で検討した。

日本人併合集団では、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の多くは ANC 1.0 Giga/L 未満の初回発現後にサリルマブの投与を再開した（サリルマブ 200 mg 群 83.3%［15/18 名］、サリルマブ 150 mg 群 84.6%［11/ 13 名］）（表 61 ）。

ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少し、その後サリルマブの投与を再開した患者のうち（サリルマブ 200 mg 群 15 名、サリルマブ 150 mg 群 11 名）、患者の多くは Week 24 までの観察期間中に ANC 1.0 Giga/L 未満まで再度減少することなく又は 1 回だけ減少し、投与を継続することができた（サリルマブ 200 mg 群 11 名、サリルマブ 150 mg 群 10 名）。また、ANC 1.0 Giga/L 未満の発現後、投与間隔が 17 日を超えた患者は、サリルマブ 200 mg 群 11 名及びサリルマブ 150 mg 群 7 名であった（表 62 ）。

ANC < 1.0 Giga/L の初回発現後にサリルマブの投与を再開した患者のうち、その後 2 名が白血球減少症以外の AE のため治験薬の投与中止に至った。内訳は皮下組織膿瘍 1 件（患者番号 [redacted]、開始用量 150 mg q2w）及び器質化肺炎の SAE 1 件（患者番号 [redacted]、開始用量 200 mg q2w）であった。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 併用群）：患者は 49 歳女性で、Day 71 に皮下組織膿瘍により治験薬の投与を中止した。TEAE 期間のほとんどで ANC は< LLN であり、最小 ANC は Day 43 の 0.83 Giga/L であった。Day 71 の ANC は 2.16 Giga/L であった。抗生物質の投与により患者は回復した。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 併用群）：患者は 44 歳女性で、器質化肺炎を発現した（2.1.4.2.1.1項［感染症、国内試験、3. 重篤な感染症］参照）。

治験薬の最終投与後に ANC < 1.0 Giga/L が認められた患者のうち、1 名が白血球減少症以外の AE のため治験薬の投与中止に至った。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 併用群）：患者は 54 歳女性で、二回目の治験薬投与後に認められた薬物性肝障害により Day15 に治験薬の投与を中止した。Day 15 の ANC は 0.98 Giga/L であった。Day42 の ANC は 2.41 Giga/L となり、好中球減少症は回復した。Day18 に軽度の感染症（鼻咽頭炎）が認められたが、Day58 に回復した（2.1.4.2.4.1項［肝障害、国内試験］参照）。

再度、ANC < 1.0 Giga/L まで減少した患者において、減少の程度が前回より強くなる傾向は認められなかった。

表 61 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n/N1(%)	200 mg q2w Initial Dose (N=170) n/N1(%)
Patients with ANC < 1.0 Giga/L	13/126 (10.3%)	18/170 (10.6%)
Initial ANC < 1.0 Giga/L occurs on or after the last IMP date	2/126 (1.6%)	3/170 (1.8%)
IMP continued up to week 24	0/126	2/170 (1.2%)
IMP discontinued	2/126 (1.6%)	1/170 (0.6%)
Reason for treatment discontinuation		
Leukopenia[a]	2/126 (1.6%)	0/170
Other adverse event	0/126	1/170 (0.6%)

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n/N1(%)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) n/N1(%)**
Other reasons	0/126	0/170
Restart dosing after initial ANC < 1.0 Giga/L	11/126 (8.7%)	15/170 (8.8%)
IMP continued up to week 24	10/126 (7.9%)	13/170 (7.6%)
IMP discontinued	1/126 (0.8%)	2/170 (1.2%)
Reason for treatment discontinuation		
Leukopenia[a]	0/126	1/170 (0.6%)
Other adverse event	1/126 (0.8%)	1/170 (0.6%)
Other reasons	0/126	0/170

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product. ANC: absolute neutrophil count.

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

[a] Identified by MedDRA search criteria SMQ haematopoietic leukopenia

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_dosing1_neut_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_dosing1_neut_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

表 62 - 好中球絶対数が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の TEAE 期間中の再発状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
n/N1 (%)	**150 mg q2w Initial Dose (N=126)**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Patients with ANC < 1.0 Giga/L who continued or reinitiated IMP	11/126 (8.7%)	15/170 (8.8%)
No occurence	6/126 (4.8%)	5/170 (2.9%)
1 additional episode	4/126 (3.2%)	6/170 (3.5%)
2 additional episodes	1/126 (0.8%)	2/170 (1.2%)
3+ additional episodes	0/126	2/170 (1.2%)

n/N1 (%)	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Dose delays (> 17days) due to an episode	7/126 (5.6%)	11/170 (6.5%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product. ANC: absolute neutrophil count.

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

Per protocol, IMP may be reinitiated when ANC ≥ 1.0 Giga/L

An episode of ANC < 1.0 Giga/L was identified to end when an IMP dosing was administrated after its starting time, the patient was permanently discontinued, or it started after the last double-blind IMP had been administered.

[a] Dose delays is defined as > 17 days.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_dosing2_neut_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_dosing2_neut_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

E) 臨床的な影響

ANC の減少による重要な臨床的懸念は、ANC が 1.0 Giga/L 未満になったとき感染症リスクが増大する可能性があるということである。一般的に、好中球減少症の患者は様々な背景を持つが、好中球数 0.5 Giga/L 未満が 10 日間以上続くことが、感染症の発現頻度がより多くかつ重篤になる原因と通常考えられている(19)。

以下に、ANC が LLN 未満及び LLN 以上の患者での感染症及び重篤な感染症の発現率及びグレード別での感染症及び重篤な感染症の発現率の要約を示した。本解析は TEAE 期間中に感染症が認められたすべての時点と患者ごとに最も好中球数が低かった時点に基づいて行われた。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団で、ANC が LLN 未満及び LLN 以上の患者での感染症及び重篤な感染症の発現率及びグレード別での感染症及び重篤な感染症の発現率の要約を表 63 に示す。

国内プラセボ対照集団では、サリルマブ 150 mg 併用群の 1 名（患者番号：[redacted]）に重篤な白血球減少症が認められ、同時に重篤な帯状疱疹及び好中球減少症も認められた（2.1.4.2.1.1項［感染症、国内試験、3. 重篤な感染症］参照）。また、サリルマブの各投与群 2 名に治験薬の投与中止に至った白血球減少症が認められた（表 66）。白血球減少症／好中球減少症により治験薬の投与を中止した 4 名での ANC の最低値は、0.14 Giga/L～1.18 Giga/L の範囲であった。

大部分の好中球減少症はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 及び 4 の好中球減少症はサリルマブの投与を受けた 14 名に限られていた。これらのうち、6 名で感染症が報告された。サリルマブ 150 mg 併用群でグレード 3 の好中球減少症を発現した 1 名で重篤な感染症が報告された（2.1.4.2.1.1項［感染症、国内試験、3. 重篤な感染症］）。グレード 4 の好中球減少症を発現した 1 名で、好中球減少症を発現する前に非重篤の感染症（PT：咽頭炎）が報告された。

4 名（サリルマブ 150 mg 併用群 1 名及びサリルマブ 200 mg 併用群 3 名）でグレード 3 の好中球減少症及び非重篤の感染症が認められた。3 名でグレード 3 の好中球減少症と同時に感染症の事象（感

冒、膀胱炎、及び上気道感染）が認められた。1 名で好中球減少症の消失後 3 日、Day74 に非重篤の AE である皮下組織膿瘍が報告された（[Module 5.3.5.1-1：EFC14059、16.2.8.12.3.1] [Module 5.3.5.1-1：EFC14059、16.2.7.6.3.1]）。

表 63 - 感染症及び重篤な感染症の発現率（ANC LLN 未満及び LLN 以上の患者別、グレード別） - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
Criteria n/N1 (%)	**Placebo + MTX (N=81)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Patients with infection and ANC ≥ LLN	20/78 (25.6%)	15/39 (38.5%)	7/41 (17.1%)
Patients with infection and ANC < LLN	3/3 (100%)	21/42 (50.0%)	17/39 (43.6%)
Patients with serious infection and ANC ≥ LLN	0/78	2/39 (5.1%)	0/41
Patients with serious infection and ANC < LLN	1/3 (33.3%)	1/42 (2.4%)	0/39
Patients with ANC ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	3	16	20
Patients with infection	3 (100%)	8 (50.0%)	7 (35.0%)
Patients with serious infection	1 (33.3%)	0	0
Patients with no infection	0	8 (50.0%)	13 (65.0%)
Patients with ANC ≥ 1.0 - < 1.5 Giga/L	0	18	13
Patients with infection	0	10 (55.6%)	7 (53.8%)
Patients with serious infection	0	0	0
Patients with no infection	0	8 (44.4%)	6 (46.2%)
Patients with ANC ≥ 0.5 - < 1.0 Giga/L	0	7	6
Patients with infection	0	2 (28.6%)	3 (50.0%)
Patients with serious infection	0	1 (14.3%)	0
Patients with no infection	0	5 (71.4%)	3 (50.0%)
Patients with ANC < 0.5 Giga/L	0	1	0
Patients with infection	0	1 (100%)	0
Patients with serious infection	0	0	0
Patients with no infection	0	0	0

Maximum grade of neutropenia defined based on the lowest absolute neutrophil counts during TEAE period was selected for each patient.

Infection may have occurred before or after the laboratory measurement.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_infection_neut_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_infection_neut_s_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:52)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

LTS13618 試験の併用療法層では、ANC が LLN 未満で感染症が認められた患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群 33.3%（4/12 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 12.5%（1/8 名）であった（表 64）。

表 64 - 感染症及び重篤な感染症の発現率（ANC LLN 未満及び LLN 以上の患者別、グレード別） - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 – 併用療法層）

	Sarilumab	
Criteria n (%)	**150mg q2w + DMARDs (N=15)**	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**
Patients with infection and ANC ≥LLN	1/7 (14.3%)	1/3 (33.3%)
Patients with infection and ANC <LLN	1/8 (12.5%)	4/12 (33.3%)
Patients with serious infection and ANC ≥LLN	0/7	0/3
Patients with serious infection and ANC <LLN	0/8	1/12 (8.3%)
Patients with ANC ≥1.5 Giga/L – LLN	2	2
Patients with infection	0	0
Patients with serious infection	0	0
Patients with no infection	2 (100%)	2 (100%)
Patients with ANC ≥1.0 Giga/L – 1.5 Giga/L	3	7
Patients with infection	1 (33.3%)	2 (28.6%)
Patients with serious infection	0	1 (14.3%)
Patients with no infection	2 (66.7%)	5 (71.4%)
Patients with ANC ≥0.5 Giga/L – 1.0 Giga/L	3	3
Patients with infection	0	2 (66.7%)
Patients with serious infection	0	0
Patients with no infection	3 (100%)	1 (33.3%)
Patients with ANC <0.5 Giga/L	0	0
Patients with infection	0	0
Patients with serious infection	0	0
Patients with no infection	0	0

Maximum grade of neutropenia defined based on the lowest absolute neutrophil counts during TEAE period was selected for each patient.

Infection may have occurred before or after the laboratory measurement.

PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/lab_infection_neut_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_infection_neut_s_t_comb_x.rtf (23MAY2016 – 14:55)

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool ）では、ANC が LLN 未満で感染症が認められた患者の割合はサリルマブ 200 mg 群 34.5%（30/87 名）及びサリルマブ 150 mg 群 41.0%（25/61 名）であった（表 65 ）。

ANC 低値と感染症の関連性について、サリルマブ 150 mg 群とサリルマブ 200 mg 群間で差は認められなかった。 国内試験では、ANC が LLN 未満と重篤な感染症の発現について評価するには重篤な感染症が認められた患者数は非常に少ないと考えられる（表 65 ）。

表 65 - 感染症及び重篤な感染症の発現率（ANC LLN 未満及び LLN 以上の患者別、グレード別） -安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
Criteria n/N1 (%)	**150 mg q2w Initial Dose (N=126) [56.0 pt-yrs]**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) [61.7 pt-yrs]**
Patients with infection and ANC ≥ LLN	24/65 (36.9%)	22/83 (26.5%)
Patients with infection and ANC < LLN	25/61 (41.0%)	30/87 (34.5%)
Patients with serious infection and ANC ≥ LLN	2/65 (3.1%)	2/83 (2.4%)
Patients with serious infection and ANC < LLN	1/61 (1.6%)	1/87 (1.1%)
Patients with ANC ≥ 1.5 Giga/L - < LLN	21	38
Patients with infection	9 (42.9%)	12 (31.6%)
Patients with serious infection	0	0
Patients with no infection	12 (57.1%)	26 (68.4%)
Patients with ANC ≥ 1.0 - < 1.5 Giga/L	27	32
Patients with infection	12 (44.4%)	11 (34.4%)
Patients with serious infection	0	1 (3.1%)
Patients with no infection	15 (55.6%)	21 (65.6%)
Patients with ANC ≥ 0.5 - < 1.0 Giga/L	12	17
Patients with infection	3 (25.0%)	7 (41.2%)
Patients with serious infection	1 (8.3%)	0
Patients with no infection	9 (75.0%)	10 (58.8%)
Patients with ANC < 0.5 Giga/L	1	0
Patients with infection	1 (100%)	0
Patients with serious infection	0	0

	Sarilumab	
Criteria n/N1 (%)	**150 mg q2w Initial Dose (N=126) [56.0 pt-yrs]**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) [61.7 pt-yrs]**
Patients with no infection	0	0

Maximum grade of neutropenia defined based on the lowest absolute neutrophil counts during TEAE period was selected for each patient.

Infection may have occurred before or after the laboratory measurement.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_infection_neut_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_infection_neut_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:09)

2. 有害事象

本項での検討対象とした治験責任医師の報告による白血球減少症の TEAE を特定する際には、SMQ「造血障害による白血球減少症（Haematopoietic leukopenia）」を使用した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での白血球減少症の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 13.8%、サリルマブ 150 mg 併用群 14.8%、プラセボ群 1.2%）。また、重篤な白血球減少症については、サリルマブ 150 mg 併用群で 1 名のみ認められ、発現率は非常に低かった。PT 別で好中球減少症の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群と比較してサリルマブ 200 mg 併用群で高かったが、PT 別で白血球数減少についてはサリルマブ 200 mg 併用群と比較してサリルマブ 150 mg 併用群で高かった。白血球減少症に伴う治験薬の投与中止に至った患者数はサリルマブの各投与群間で同じであった（表 66 及び表 150 ）。

表 66 - 白血球減少症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Total Number of Patients	81	81	80
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs [a]	29.9	32.9	30.9
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs [a]	29.9	35.4	34.0
Total patients with ≥ 1 Leukopenia (%)	1 (1.2%)	12 (14.8%)	11 (13.8%)
Number of patients with ≥ 1 Leukopenia per 100 pt-yrs	3.3	36.4	35.6
Total number of Leukopenia (per 100 pt-yrs)	1 (3.3)	16 (44.7)	13 (38.2)
Total patients with ≥ 1 serious Leukopenia (%)	0	1 (1.2%)	0
Number of patients with ≥ 1 serious Leukopenia per 100 pt-yrs	0	2.8	0

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Total number of serious Leukopenia (per 100 pt-yrs)	0	1 (2.8)	0
Total patients with Leukopenia leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Leukopenia leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
Number of patients with Leukopenia leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	0	5.6	5.9

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_neutro_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_neutro_s_t_i.rtf (11MAY2016 – 10:16)

LTS13618 試験の併用療法層では、白血球減少症の発現率はサリルマブ 200 mg 併用群と比較しサリルマブ 150 mg 併用群で高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 26.7%、サリルマブ 150 mg 併用群 40.0%）（[Module 5.3.5.2-1：LTS13618、16.2.7.3.5.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）では、白血球減少症の発現率はサリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 18.2%、サリルマブ 150 mg 群 16.7%）。サリルマブの両投与群で最も多く認められた TEAE は好中球減少症で、好中球減少症の発現率は、サリルマブ 150 mg 群と比較してサリルマブ 200 mg 群で高かった（サリルマブ 200 mg 群 12.4%、サリルマブ 150 mg 群 9.5%）（表 67 及び表 151 ）。

リンパ球減少症の発現率は低く、他の特定の白血球の種類に関連した TEAE は報告されなかった。

表 67 - 白血球減少症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Total Number of Patients	126	170
Total treatment duration in pt-yrs	56.0	61.7
Treatment duration up to the first event in pt-yrs[a]	51.1	54.1
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs[a]	55.6	61.6
Total patients with ≥ 1 Leukopenia (%)	21 (16.7%)	31 (18.2%)

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Number of patients with ≥ 1 Leukopenia per 100 pt-yrs	41.1	57.3
Total number of Leukopenia (per 100 pt-yrs)	30 (53.6)	42 (68.1)
Total patients with ≥ 1 serious Leukopenia (%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Number of patients with ≥ 1 serious Leukopenia per 100 pt-yrs	1.8	1.6
Total number of serious Leukopenia (per 100 pt-yrs)	1 (1.8)	1 (1.6)
Total patients with Leukopenia leading to death (%)	0	0
Total patients with Leukopenia leading to permanent treatment discontinuation (%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
Number of patients with Leukopenia leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	3.6	4.9

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

MEDDRA 17.1

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

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

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

2.1.4.2.2.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群でベースラインからの ANC の減少がみられ、サリルマブ 150 mg 併用群よりもサリルマブ 200 mg 併用群でその減少は大きかった。ANC の減少は Week 2（すなわち、投与開始後初回測定時点）でみられ、Week 4 以降は安定していた。ANC は減少したが、その平均値は基準範囲内であった。他の白血球では、サリルマブとプラセボ間で臨床的に意味のある差はなかった。

プラセボ群と比較して、サリルマブの両投与群では多くの患者で ANC の基準値下限（1.96 Giga/L）を下回る減少が認められ、その発現はサリルマブ 150 mg 併用群と比較しサリルマブ 200 mg 併用群で数値的に多かったが、ほとんどの患者で ANC の最低値は 1.0 Giga/L 以上であった。ANC が 0.5 Giga/L 未満の発現率はサリルマブの各投与群間で類似し（0.9% - 1.2%）、好中球減少症による治験薬の投与中止率も同様であった（2.3%）。

ANC が 1.0 Giga/L 未満の発現率は、長期投与でも経時的に増加しなかった（Pool 2）。ANC が 1.0 Giga/L 未満の多くの患者では、サリルマブの投与を継続した。また、ANC の 1.0 Giga/L 未満の減少は一過性であった。

重篤な感染症を含む感染症の発現率は、ANC が基準値下限以上の患者と比較して、ANC が基準値下限未満の患者で数値的に低かった。したがって、サリルマブ投与に続く ANC の減少は、感染症のリスク増大に関連するものではないと考えられた。

1. 臨床検査値の評価

A) 平均検査値の推移

海外プラセボ対照集団での TEAE 期間中の ANC の平均値の経時的推移を図 6 に示す。海外プラセボ対照集団の ANC のベースライン値は 5.98～6.17 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23 Giga/L）であった。記述統計量を[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.235]に示した。

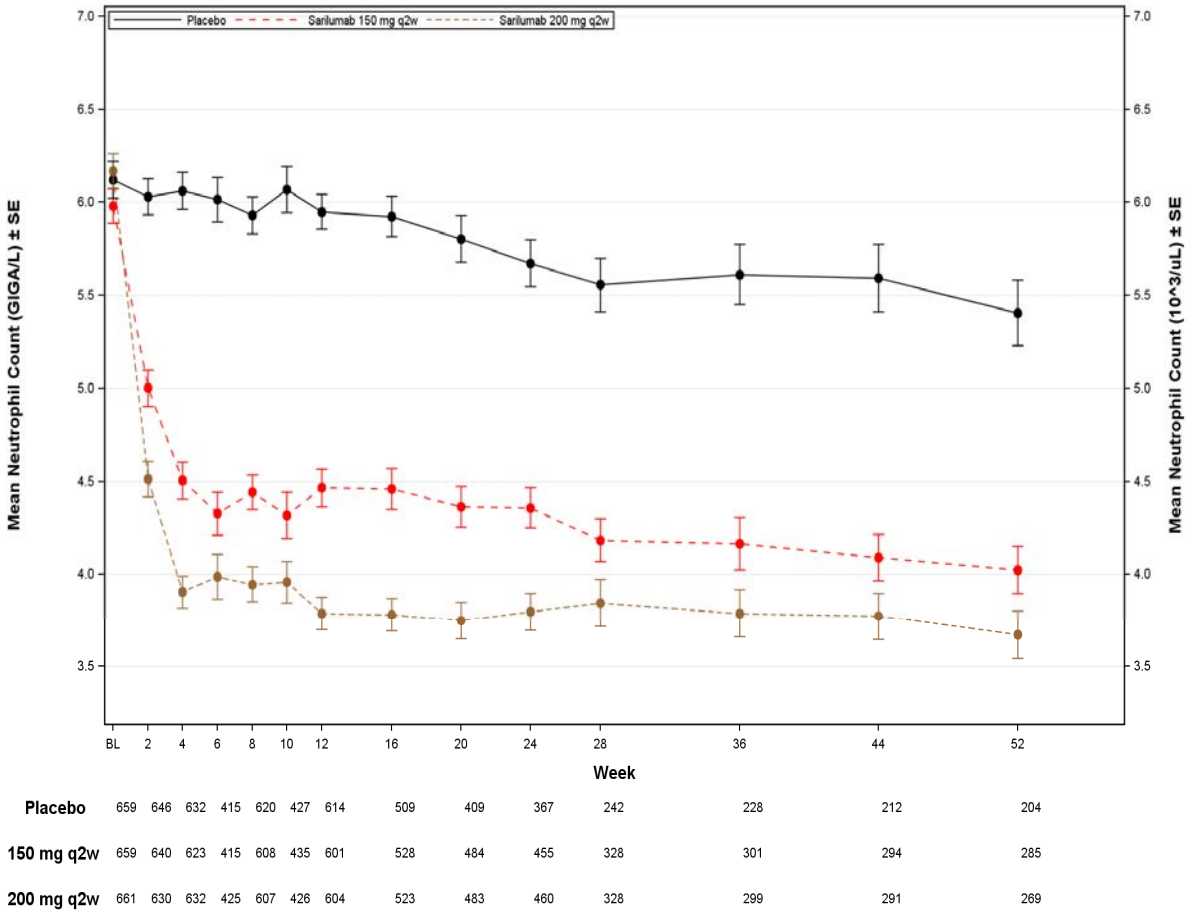
プラセボ群と比較して、サリルマブの両投与群では ANC の減少がみられたが、その平均値は基準範囲内であった。ANC の減少は投与開始後 4 週間以内にみられ、その後は維持された。サリルマブの両投与群の Week 4 での ANC の平均値の減少は、サリルマブ 200 mg 併用群 3.5 Giga/L（34%）及びサリルマブ 150 mg 併用群 1.5 Giga/L（23%）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.238]）。

TEAE 期間中の白血球数の平均値の推移を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.14.1.2 に示す。白血球数の減少は、主に好中球数の減少によるものであり、サリルマブの両投与群での白血球数の減少は、投与開始後 2～4 週間以内に減少がみられ、その後は低値で安定した傾向を示した。

ベースライン時に、白血球数は 8.43～8.58 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、リンパ球は 1.77～1.83 Giga/L（基準範囲：0.91～4.28 Giga/L）、単球は 0.41～0.42 Giga/L（基準範囲：0.12～0.92 Giga/L）、好酸球は 0.16～0.17 Giga/L（基準範囲：0～0.57 Giga/L）及び好塩基球は 0.05～0.06 Giga/L（基準範囲：0～0.20 Giga/L）であった。

プラセボ群と比較して、サリルマブの両投与群で、臨床的に重要でないと判断されるリンパ球、単球、好酸球及び好塩基球の僅かな変化がみられた（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.14.1.3 ）。

図 6 - TEAE 期間全体での各来院時の好中球絶対数の平均値についての図 - 海外プラセボ対照安全性集団（Pool 1）



Normal range: 1.96 – 7.23 Giga/L
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/lab_meanplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_neut_s_g_p1_i.rtf (29JUN2015 - 9:45)

B）PCSA

海外プラセボ対照集団で、基準値下限未満の好中球数の減少は、プラセボ群 4.9%に対し、サリルマブ 200 mg 併用群 40.6%及びサリルマブ 150 mg 併用群 31.9%にみられた。ANC 減少の程度（グレード）に基づくと（表 68 ）、基準値下限を下回った患者の多くは、1.0 Giga/L 以上～基準値下限（グレード 1～2 の好中球減少症）の範囲であった。ANC が 1.0 Giga/L 未満の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 9.2%、サリルマブ 150 mg 併用群 6.1%及びプラセボ群 0.2%であった。サリルマブの各投与群間の発現率の差（95% CI）は 3.2%（0.3, 6.1）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.5]）。ANC が 0.5 Giga/L 以上～1.0 Giga/L（グレード 3 の好中球減少症）の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群と比較してサリルマブ 200 mg 併用群で高かったが、ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）の発現率はサリルマブの各投与群で同様であった。

長期観察期間で予想されたように、ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率は海外 DMARDs 併用長期安全性集団で高かったが（表 69）、全般的に好中球数は海外プラセボ対照集団でみられたものと一致していた。

ANC 1.0 Giga/L 未満が発現するまでの期間の K-M プロットを付録 2.7.4.8.2.1 - 1.14.2.2 に示す。曝露期間で調整した ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率（event rate）を 6 ヵ月間ごとに付録 2.7.4.8.2.1 - 1.15.1.1 に示す。ANC 1.0 Giga/L 未満の発現は、投与開始後の最初の 6 ヵ月間に生じ、発現率は経時的に低下した。これらの所見は、海外プラセボ対照集団のサリルマブ投与群で Week 2～4 に変化量の最大平均値に達し、その後、平衡状態を呈した所見と一致していた（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.14.1.1 ）。

ANC が 1.0 Giga/L 未満の部分集団解析は5.2.2.2項で検討した。

表 68 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	Placebo + DMARD (N=661)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=660)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=661)
Absolute neutrophil count			
Grade 1: ≥1.5 Giga/L - LLN	24/661 (3.6%)	89/660 (13.5%)	107/658 (16.3%)
Grade 2: ≥1 - 1.5 Giga/L	7/661 (1.1%)	82/660 (12.4%)	99/658 (15.0%)
Grade 3: ≥0.5 - 1 Giga/L	1/661 (0.2%)	32/660 (4.8%)	55/658 (8.4%)
Grade 4: < 0.5 Giga/L	0/661	8/660 (1.2%)	6/658 (0.9%)

LLN: Lower limit normal.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/lab_neu_grade_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_neu_grade_s_t_p1_i.rtf (29JUN2015 - 2:01)

表 69 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 – 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

	Sarilumab+DMARD		
Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	**150 mg q2w Initial Dose (N=1155) [701.9 pt-yrs]**	**200 mg q2w Initial Dose (N=1351) [1758.6 pt-yrs]**	**Any Dose (N=2887) [4481.8 pt-yrs]**
Absolute neutrophil count			
Grade 1: ≥1.5 Giga/L - LLN	179/1153 (15.5%)	267/1346 (19.8%)	548/2879 (19.0%)
Grade 2: ≥1 - 1.5 Giga/L	152/1153 (13.2%)	246/1346 (18.3%)	522/2879 (18.1%)
Grade 3: ≥0.5 - 1 Giga/L	68/1153 (5.9%)	131/1346 (9.7%)	282/2879 (9.8%)
Grade 4: < 0.5 Giga/L	11/1153 (1.0%)	15/1346 (1.1%)	40/2879 (1.4%)

LLN: Lower limit normal.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/lab_neu_grade_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_neu_grade_s_t_p2_i.rtf (29JUN2015 - 2:04)

C) 転帰

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で、ANC が 1.0 Giga/L 未満で投与中に正常化（ANC が基準値下限を超えるか又はベースラインが基準値未満の場合にはベースライン値）した患者数、最終投与後に正常化した患者数及び最後に得られた ANC が正常ではなかった患者数を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.16.1.2 に示す。

サリルマブ全用量が投与された患者で、ANC が 1.0 Giga/L 未満となった患者 322 名のうち、215 名が投与中に正常化（すなわち、サリルマブの最終投与後 17 日以内の ANC が少なくとも 1 回正常値であった）し、75 名がサリルマブの投与中止後に正常化し、32 名が最終評価時に正常化しなかった。正常化しなかった 32 名の患者のうち、17 名はサリルマブの投与が継続されていた。サリルマブの投与を中止しても正常化しなかった患者 15 名では、最終値測定までの中央値はサリルマブの最終投与から 20.0 日であり、最終の値が 1.0 Giga/L 未満の 4 名の患者では、追跡調査の中央値はサリルマブ最終投与後の 4.5 日であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.4.25]）。したがって、正常化を評価するためには、1.0 Giga/L 未満の患者での追跡期間は十分ではなかった。

全般的に、サリルマブと DMARDs が併用投与された患者での ANC 1.0 Giga/L 未満の発現は一過性であった。

D) ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者での治験薬の投与再開状況及び再発

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で、サリルマブ全用量が投与された患者で ANC が 1.0 Giga/L 未満となった患者 322 名のうち、ANC 1.0 Giga/L 未満の初回発現後に 292 名の患者がサリルマブの投与

を再開した。治験実施計画書では、所定の投与間隔で治験薬を投与できない場合や当初の投与スケジュールに従って投与を再開できない場合には、投与を省略した。

サリルマブの投与を再開した 292 名のうち、患者の多くは ANC 1.0 Giga/L 未満まで再度減少することなく又は 1 回だけ減少し、投与を継続することができた。139 名の患者では ANC 1.0 Giga/L 未満まで再度減少することはなく、82 名の患者では 1 回だけ減少し、71 名の患者では 2 回以上減少した。投与を再開した患者のうち、49 名は好中球減少症、好中球数減少又は白血球減少症により最終的に治験薬の投与を中止した。この 49 名のうち、7 名の患者では ANC 1.0 Giga/L 未満まで再度減少することはなかったが治験薬の投与を中止し、残りの 42 名の患者では ANC 1.0 Giga/L 未満までの減少が 1 回以上みられ治験薬の投与を中止した。ANC 1.0 Giga/L 未満発現後、投与間隔が 17 日（q2w 投与）もしくは 9 日（qw 投与）を超えた患者は 188 名であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.50.2.2 ）。

E) 臨床的な影響

2.1.4.2.1.2項（感染症、海外試験）の 2.重篤な感染症で検討したように、重篤な感染症がみられた患者の多くは重篤な感染症の発症前に ANC は減少していなかった。重篤な感染症の 2 名の患者のみが、感染症発症前 1 ヵ月以内の ANC が 1.0 Giga/L 未満であった（グレード 3～4 の好中球減少症）。

ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率は、初回投与開始後 6 ヵ月以内で最も高いと考えられるが（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.14.2.2 ）、重篤な感染症は経時的に一定の割合で発現している（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.11.1.5 ）、サリルマブが投与された患者では好中球数の減少と重篤な感染症のリスク増大との関連性はないと考えられる。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で、ANC が LLN 未満及び以上の患者の感染症及び重篤な感染症の発現率及び好中球数減少のグレード別の発現率の要約を[Module 5.3.5.3-4: ISS Table 64]に示す。解析は、治験薬投与期間中のあらゆる時期での感染症の発現率及び患者の好中球数の最低値に基づいている。ANC が LLN 未満の患者と LLN 以上の患者間での発現率には臨床的に意味のある差を認めなかった。患者の多くで感染症はみられず、感染症がみられた患者では、ANC 減少のグレードにかかわらず感染症の発現率は同様であった。ANC 0.5 Giga/L 未満の患者のうち、31 名の患者では感染症は報告されず、9 名の患者で感染症が報告されたが、いずれも重篤ではなかった。これら 9 名の患者のうち、4 名の患者では、ANC 0.5 Giga/L 未満の発現後 30 日以内に感染症を発症した。なお、この感染症の内訳は、口腔ヘルペス（単純ヘルペス）、上気道感染、爪囲炎及び感冒であった。

最後に、好中球減少症の有無によらず患者での 6 ヵ月間ごとの感染症及び重篤な感染症の発現率に臨床的に意味のある差はみられなかった（[Module 5.3.5.3-4: ISS Figure 53] [Module 5.3.5.3-4: ISS Figure 54]）。

以上の結果から、ANC の減少、特に 1.0 Giga/L 未満の減少（グレード 3～4 の好中球減少症）と重篤な感染症を含む感染症の高い発現率に関連性はないと考えられた。

2. 有害事象

海外プラセボ対照集団での白血球減少症の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 15.6%、サリルマブ 150 mg 併用群 11.2%及びプラセボ群 0.8%であった。サリルマブの両投与群とプラセボ群との発現率の差（95% CI）は、サリルマブ 200 mg 併用群 14.8%（12.0, 17.7）及びサリルマブ 150 mg 併用群 10.5%（8.0, 12.9）であった。サリルマブの各投与群間の発現率の差（95% CI）は 4.4%（0.7, 8.0）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.3]）。

サリルマブの両投与群で最も多く認められた TEAE は好中球減少症であった。リンパ球減少症の発現率は低く、他の特定の白血球の種類に関連した TEAE は報告されなかった。

白血球減少症（主に好中球減少症）について治験薬の投与中止に至った発現率は、プラセボ群と比較して、サリルマブの両投与群で高く、サリルマブの各投与群間での発現率は同様であった。治験実施計画書で ANC の減少が治験薬の投与中止基準に含まれていることから、サリルマブの両投与群で ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率が高かったことと一致する。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で認められた白血球減少症は、海外プラセボ対照集団で認められた所見と類似していた（付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 21. 1. 1 ）。最も多く認められた TEAE は好中球減少症で、リンパ球減少症の報告は少なかった（発現率 1%未満）。

1 名の患者（患者番号[redacted]［LTS11210 試験］）で、発熱性の好中球減少症が認められた。当該患者は汎血球減少症（白血球数 0.37 Giga/L、Hb 80 g/L 及び血小板 12 Giga/L）を合併し、その後、炎症性腸疾患と診断された（2.1.3.2.2項参照）。その他の白血球の種類では、臨床症状のない単球減少症のみが TEAE として報告された（患者番号:[redacted]［EFC11072 試験パート B］）。

20名の患者で、SAE として白血球減少症が報告された。1名（患者番号[redacted]［LTS11210 試験］）のみが腹痛、白血球減少症及び血小板減少症の SAE で入院し、サリルマブの投与が中止された。当該患者は、抗生物質及びフィルグラスチムで治療され回復した。これらの事象の潜在的な原因に関する最終診断はされなかった。残りの患者では、医学的に重要な事象として SAE の基準に合致したと治験責任医師が判断した好中球減少症又は好中球数の減少が報告された（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.160]）。これらの患者では、感染症の併発を認めなかった。以下の 3 名の患者は、ANC は正常値に復さなかった。

- 患者番号[redacted]（EFC11072 試験パート B）：サリルマブ 200 mg q2w 投与による救済治療の初回投与後に ANC 0.5 Giga/L 未満を示した（救済治療前は、プラセボが投与され、ベースラインの ANC は 2.73 Giga/L 及びサリルマブの初回投与前は 1.47 Giga/L であった）。患者は、治験薬の投与中止前に誤って 2 回目が投与された。サリルマブの最終投与後 2 年間、持続した好中球減少症がみられたため、骨髄生検を繰り返し実施した結果、骨髄異形成症候群が示唆される髄質の異形成が認められた（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 2.2]）。
- 患者番号[redacted]（EFC11072 試験パート B）：MTX 併用下でサリルマブ 150 mg q2w が投与され、Day 15 に ANC が 0.14 Giga/L を示した。その後の値は得られなかった。Day 21

に患者は急に虚脱状態に陥り、死亡した。剖検により死因は心原性肺水腫であることが示された。

- 患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）：MTX 併用下でサリルマブ 200 mg q2w が投与され、ANC が 0.5 Giga/L 未満を示した。最終投与後約 3 週に ANC の最終値は 1.05 Giga/L であった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団での曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った白血球減少症の発現率（event rate）は、サリルマブ全用量併用群で 2.2 名／100 人年であり、海外プラセボ対照集団でみられた発現率（サリルマブの両投与群で 3.4 名／100 人年）よりも低かった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.22] [Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.23]）。

白血球減少症により治験薬の投与を中止した患者では、好中球減少症又は好中球数の減少が投与中止理由として 96 名中 89 名で報告され、残りの患者では白血球減少症が TEAE として報告された。投与を中止した患者のうち、39 名では ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）であり、治験実施計画書で定めた治験薬の投与中止の基準を満たしていた（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.151]）。

2.1.4.2.2.3 結論

以上のことから、サリルマブの投与により ANC は用量依存的に減少するが、重篤な感染症を含む感染症のリスクの増大には関連しないと考えられた。その他の白血球の種類については、プラセボと比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ANC 1.0 Giga/L 未満となる減少は、一過性であり、サリルマブの投与期間中又は投与中止後に ANC は正常又はベースラインに復する傾向があった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で認められた好中球数に関する所見は、海外プラセボ対照集団のものと一致していた。

ANC は投与開始後 2～4 週間以内に最も減少し、その後は安定することから、サリルマブ投与に続く ANC の変化量を評価するために、また投与量変更の必要性を検討するために、サリルマブの投与開始後 4～8 週以内に ANC を測定すべきである。

海外プラセボ対照集団での ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群と比較してサリルマブ 200 mg 併用群で高かった［発現率の差（95% CI）：3.2%（95% CI：0.3, 6.1）］。ANC の減少は感染症のリスク増大に関連せず、この統計学的な差に臨床的に意味はなかった。

これらのデータは、サリルマブの両投与量が最適な有効性が得られるとともに、ANC の減少に関して忍容性のある安全性プロファイルを有することを示している。5.3.1項で示したとおり、ANC の減少を調整するため、200 mg q2w から 150 mg q2w への減量は可である。

2.1.4.2.3 血小板減少症

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

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

解析の結果、国内試験及び海外試験ともに、ベースラインからの血小板数の平均値の減少が、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群でみられたが、両投与群間では意味のある差はみられなかった。血小板数の減少は、Week 2（すなわち、投与開始後初回測定時点）でみられ、Week4 以降安定していた。血小板数の減少がみられたが、平均の値は全体として基準範囲内であった。

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

国内試験及び海外試験の結果を以下に示した。

2.1.4.2.3.1 国内試験

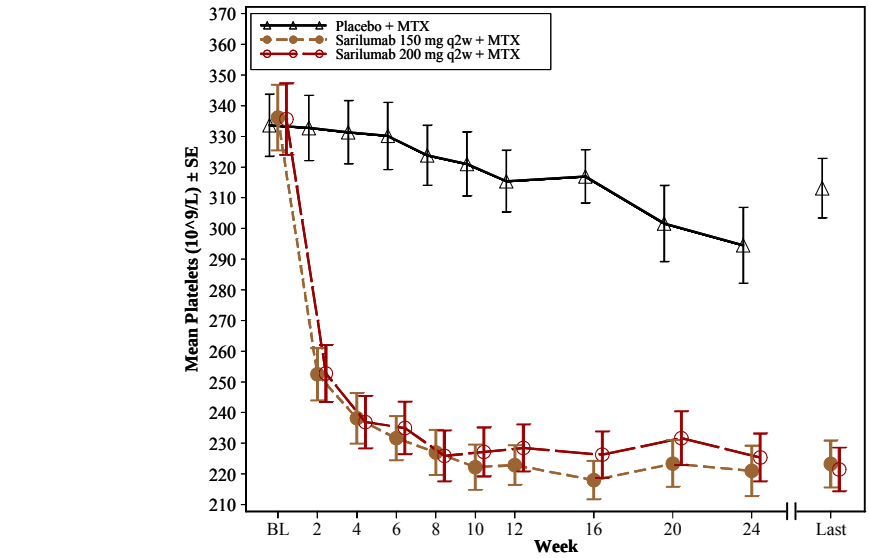
1. 臨床検査値の評価

A) 平均検査値の推移

国内プラセボ対照集団での Week 24 までの血小板数の平均値の経時的推移を図 7 に示す。記述統計量を[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.1.15.1]に示した。

血小板数の平均値は Week 2 の時点で減少が見られ、Week 4 以降に安定した。血小板数の平均値は基準値範囲内（130-394 Giga/L）であった（図 7 ）。

図 7 -Week 24 までの血小板数の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Placebo + MTX	81	81	79	78	76	75	75	75	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	80	78	79	79	79	76	70	67	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	78	76	76	72	74	72	72	64	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_plat_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_plat_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:55)

B) PCSA

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団で、サリルマブの両投与群の 5 名（サリルマブ 200 mg 併用群 2 名、サリルマブ 150 mg 併用群 3 名）に出血を伴わない 100 Giga/L 未満の血小板減少症が認められた。また、Week 24 までにグレード 1-2（≥ 50 - < 100 Giga/L）の血小板減少症が認められた患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群で差はなかった（表 70 ）。

表 70 - Week 24 までの TEAE 期間中の最小血小板数（100 Giga/L 未満）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Platelet count			
≥ 75 - < 100 Giga/L	0/81	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
≥ 50 - < 75 Giga/L	0/81	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
≥ 25 - < 50 Giga/L	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
< 25 Giga/L	0/81	0/81	0/80

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_grade_plat_teae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_grade_plat_teae_s_t_i.rtf (11MAY2016 – 10:16)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

LTS13618 試験の併用療法層では、Week 24 までに血小板数が 100Giga/L 未満を示した患者はサリルマブの各投与群ともにグレード 1（≥ 75 - < 100 Giga/L）がそれぞれ 1 名のみであった（[Module 5.3.5.2-1 : LTS13618、16.2.8.5.1.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool）では、血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者はサリルマブ 200 mg 群 4 名（2.4%）、サリルマブ 150 mg 群 5 名（4.0%）に認められた。サリルマブの各投与群間でグレード 1-2 の血小板減少症の発現率に大きな差は認められなかった（表 71 ）。また、血小板数 100 Giga/L 未満が発現するまでの期間の K-M プロットでは、血小板数 100 Giga/L 未満の発現までの期間はサリルマブ 150 mg 群と比較しサリルマブ 200 mg 群で早かった（図 8 ）。

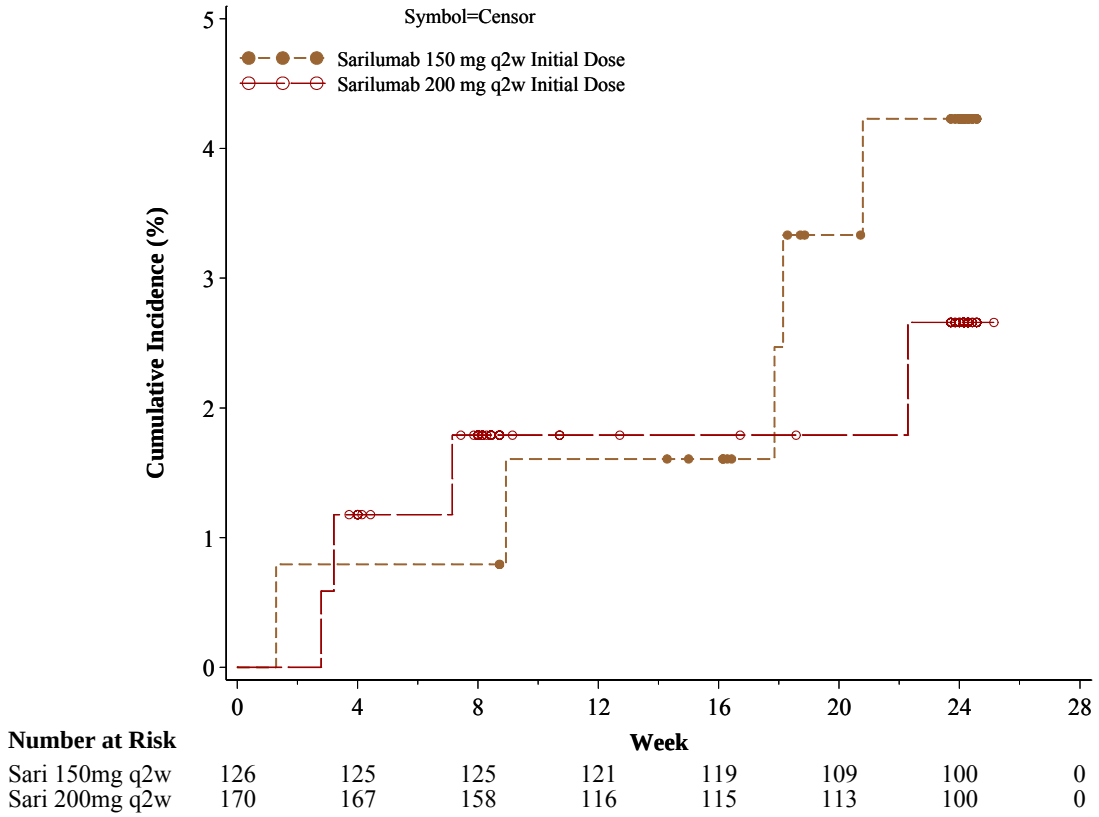
表 71 - Week 24 までの TEAE 期間中の最小血小板数（100 Giga/L 未満） - 安全性解析対象集団（J-Pool）

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

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

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

図 8 - Week 24 までの TEAE 期間中に血小板数 100 Giga/L 未満が発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット- 安全性解析対象集団（J-pool）



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

C) 転帰

治験実施計画書では、血小板数が 50 Giga/L 未満の場合又は血小板数が 100 Giga/L 未満で出血が認められる場合にはサリルマブの投与を中止することとした。また、血小板数が 50～100 Giga/L の間で自然出血を伴わない場合には、治験薬投与の一時的中断を行い、血小板数が 100 Giga/L を上回った時点で治験薬の投与を再開することとした。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団で、血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者の転帰（投与中に血小板数が正常化、投与後に正常化、回復せず）を表 72 に示す。

国内プラセボ対照集団では、血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者 5 名（サリルマブ 200 mg 併用群 2 名、サリルマブ 150 mg 併用群 3 名）のうち、2 名（サリルマブ 200 mg 併用群 1 名、サリルマブ 150 mg 併用群 1 名）が投与中に正常化した。また、5 名のうち 3 名（サリルマブ 200 mg 併用群 1 名、サリルマブ 150 mg 併用群 2 名）が最終観察時点までに中央検査値において正常値に戻らなかった。

血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者 5 名のうち、治験薬の投与中止に至った患者はサリルマブ 200 mg 併用群 2 名（血小板減少症、異型肺炎）及びサリルマブ 150 mg 併用群 1 名（敗血症）であった（[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.5.2.1]）。

表 72 - 血小板数< 100 Giga/L が認められた患者の転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Laboratory parameter Status n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Patients with platelet count < 100 Giga/L	0/81	3/81 (3.7%)	2/80 (2.5%)
Normalized on-treatment [a]	0/81	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
Normalized after d/c of IMP	0/81	0/81	0/80
Did not normalize after the last episode	0/81	2/81 (2.5%)	1/80 (1.3%)
IMP continued up to week 24	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
IMP discontinued – last value [b]	0/81	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
Platelet ≥ 50 - < 100 Giga/L	0/81	0/81	0/80
Platelet < 50 Giga/L	0/81	0/81	0/80

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

Note: normalization is defined as platelet count ≥ LLN or return to baseline if baseline is < LLN after the last episode of platelet count < 100 Giga/L. Only central lab data is considered for assessment of normalization.

a End of treatment defined as ≤ 17 days after date of last dose of IMP or start date of open-label rescue treatment.

b Last values include both central values and local values. Patients who discontinued IMP and had normalized last values in local lab data are also included in this category.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_outcome_plat_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_outcome_plat_s_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:57)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

LTS13618 試験の併用療法層では、サリルマブの各投与群間で血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者（各群 1 名）の転帰は、サリルマブ 150 mg 併用群の 1 名が投与中に正常化し、サリルマブ 200 mg 併用群の 1 名は 24 週までに中央検査値において正常値に戻らなかった（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.8.5.4.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団は、血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者 9 名（サリルマブ 200 mg 群 4 名、サリルマブ 150 mg 群 5 名）のうち、4 名（サリルマブ 200 mg 群 1 名、サリルマブ 150 mg 群 3 名）が投与中に正常化した。また、9 名のうち 5 名（サリルマブ 200 mg 群 3 名、サリルマブ 150 mg 群 2 名）が最終観察時点までに中央検査値において正常値に戻らなかった。正常値に戻らなかった 5 名の内 3 名（サリルマブ 200 mg 群 2 名、サリルマブ 150 mg 群 1 名）が治験薬の投与を中止した。

表 73 - 血小板数 100 Giga/L 未満が認められた患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) [56.0 pt-yrs] n/N1(%)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) [61.7 pt-yrs] n/N1(%)**
Patients with platelet count < 100 Giga/L	5/126 (4.0%)	4/170 (2.4%)
Normalized on-treatment[a]	3/126 (2.4%)	1/170 (0.6%)
Normalized after the last dose of IMP	0/126	0/170
Did not normalize after the last episode	2/126 (1.6%)	3/170 (1.8%)
IMP continued up to week 24	1/126 (0.8%)	1/170 (0.6%)
IMP discontinued – last value available[b]	1/126 (0.8%)	2/170 (1.2%)
Platelet ≥ 50 - < 100 Giga/L	0/126	0/170
Platelet < 50 Giga/L	0/126	0/170

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

Note: normalization is defined as platelet count ≥ LLN or return to baseline if baseline is < LLN after the last episode of platelet count < 100 Giga/L. Only central lab data is considered for assessment of normalization.

[a] End of treatment defined as ≤ 17 days after date of last dose of IMP.

[b] Last values include both central values and local values. Patients who discontinued IMP and had normalized last values in local lab data are also included in this category.

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

2. 有害事象

本項での検討対象とした治験責任医師の報告による血小板減少症の TEAE を特定する際には、SMQ「造血障害による血小板減少症（Haematopoietic thrombocytopenia）」を使用した。

国内プラセボ対照集団では、血小板減少症はサリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群でそれぞれ 4 名ずつのみに認められ、プラセボ群では認められなかった。また、重篤な血小板減少症は認められず、治験薬の投与中止に至った血小板減少症はサリルマブ 200 mg 併用群でのみ 2 名認められた（中止理由：血小板減少症）（表 74 及び表 152 ）。

表 74 - 血小板減少症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Total Number of Patients	81	81	80
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs [a]	29.9	34.8	33.3
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs [a]	29.9	35.8	34.0
Total patients with ≥ 1 Thrombocytopenia (%)	0	4 (4.9%)	4 (5.0%)
Number of patients with ≥ 1 Thrombocytopenia per 100 pt-yrs	0	11.5	12.0
Total number of Thrombocytopenia (per 100 pt-yrs)	0	5 (14.0)	4 (11.8)
Total patients with ≥ 1 serious Thrombocytopenia (%)	0	0	0
Total patients with Thrombocytopenia leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Thrombocytopenia leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	0	2 (2.5%)
Number of patients with Thrombocytopenia leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	0	0	5.9

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_thromb_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_thromb_s_t_i.rtf (11MAY2016 – 10:16)

LTS13618 試験の併用療法層で認められた血小板減少症の発現率は、サリルマブの両投与群でそれぞれ 6.7%（各 1 名）であった（[Module 5.3.5.2-1 ：LTS13618、16.2.7.3.7.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）での血小板減少症の発現率は、サリルマブ 200 mg 群 2.9%及びサリルマブ 150 mg 群 4.8%と大きな差はなかった（表 75及び表 153 ）。いずれの投与群でも重篤な血小板減少症は認められず、血小板数減少と出血事象の間に関連性は認められなかった。ほとんどの患者が血小板減少症から回復した。

表 75 - 血小板減少症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Total Number of Patients	126	170
Total treatment duration in pt-yrs	56.0	61.7
Treatment duration up to the first event in pt-yrs[a]	54.5	60.6
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs[a]	56.0	61.7
Total patients with ≥ 1 Thrombocytopenia (%)	6 (4.8%)	5 (2.9%)
Number of patients with ≥ 1 Thrombocytopenia per 100 pt-yrs	11.0	8.3
Total number of Thrombocytopenia (per 100 pt-yrs)	7 (12.5)	5 (8.1)
Total patients with ≥ 1 serious Thrombocytopenia (%)	0	0
Total patients with Thrombocytopenia leading to death (%)	0	0
Total patients with Thrombocytopenia leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	3 (1.8%)
Number of patients with Thrombocytopenia leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	0	4.9

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

MEDDRA 17.1

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

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

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

2.1.4.2.3.2 海外試験

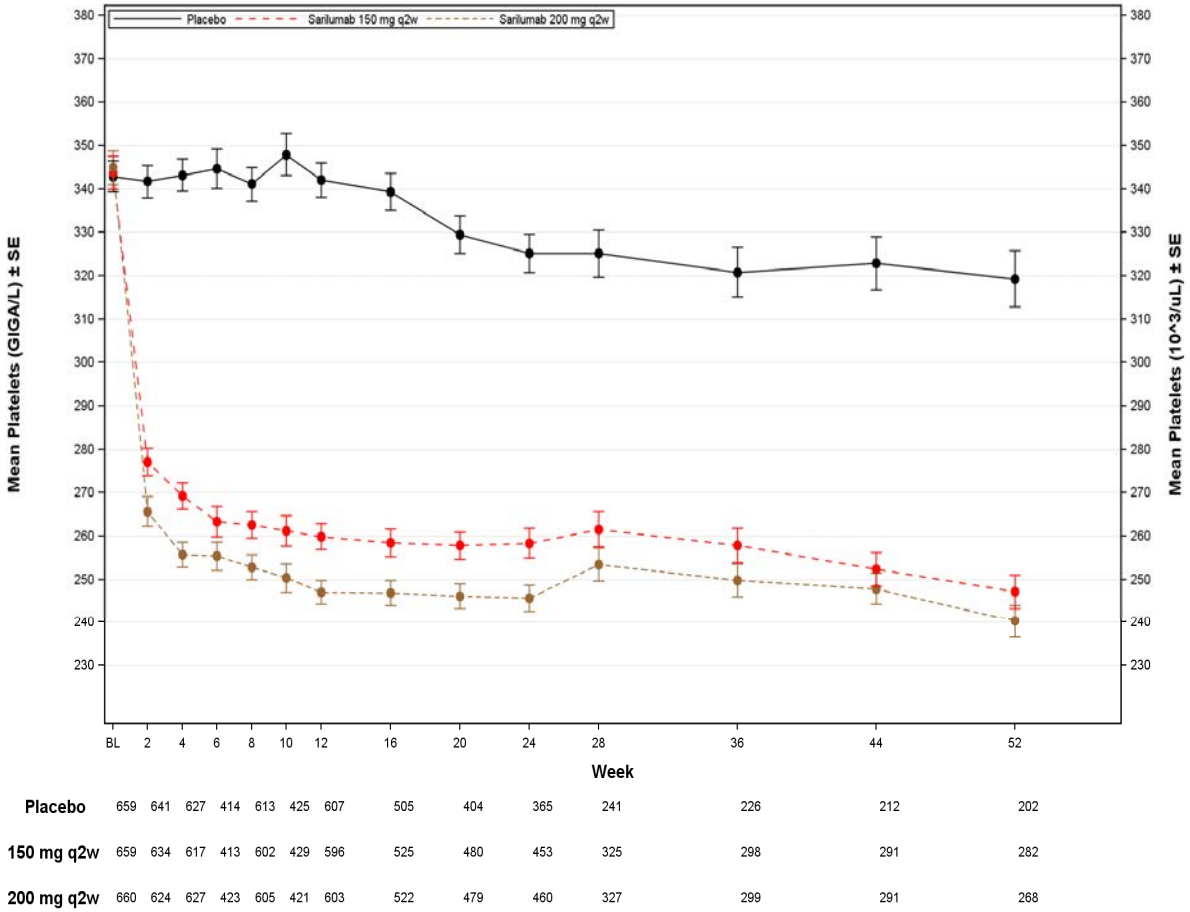
1. 臨床検査値の評価

A) 平均検査値の推移

海外試験併合安全性データの TEAE 期間中の血小板数の平均値の経時的推移を図 9 に示す。海外プラセボ対照集団（Pool 1）の血小板数ベースライン値は 343～345 Giga/L（基準範囲：140～400 Giga/L）であった。記述的統計を[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.232]に示した。

サリルマブの両投与群のベースラインから Week 4 までの血小板数減少の平均値は、サリルマブ 200 mg 併用群 91 Giga/L 及びサリルマブ 150 mg 併用群 75 Giga/L であり、その後の投与期間を通して平均血小板数は安定していた。

図 9 - 血小板数の平均値の経時的推移 – 海外プラセボ対照安全性集団（Pool 1）



Normal range: 140-400 Giga/L
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/lab_meanplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_plat_s_g_p1_i.rtf (29JUN2015 - 9:24)

B) PCSA

海外プラセボ対照集団で、全 TEAE 期間中に血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者は、サリルマブ 200 mg 併用群 11 名（1.7%）、サリルマブ 150 mg 併用群 4 名（0.6%）であり、プラセボ群ではみられなかった([Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.5.1])。サリルマブの各投与群間の発現率の差(95%CI)は、1.1%（-0.1, 2.2）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.7]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で、全 TEAE 期間中に血小板数が 100 Giga/L 未満であった患者を[Module 5.3.5.3-4: ISS Table 70] に要約する。海外プラセボ対照集団でみられたように、サリルマブ 150 mg 併用群と比較しサリルマブ 200 mg 併用群の発現率は数値的により高かった。しかし、これらサリルマブの各投与群間では曝露量が異なるため、血小板数 100 Giga/L 未満の発現率の両投与群間での評価には限界がある。

最初に 100 Giga/L 未満の血小板数が発現するまでの期間の K-M プロットを付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 22. 1. 1 に示す。曝露期間で調整した血小板数 100 Giga/L 未満の発現率（event rate）を 6 ヵ月間ごとに付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 23. 1. 1 に示す。血小板数 100 Giga/L 未満の発現は、投与開始後最初の 6 ヵ月間以内が最も多く、その発現率が経時的に増加する傾向はなかった。

血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者は合計 57 名であった。

- 血小板数 100 Giga/L 未満の発現を 1 回示した患者は 34 名であった。
- 血小板数 100 Giga/L 未満の発現を 2 回以上示した 23 名の患者のうち、5 名の患者は血小板数が 50 Giga/L 未満であった。
    - 血小板数 50 Giga/L 未満の 5 名の患者のうち、3 名の患者では血小板減少症の他の原因が報告された。1 名（患者番号 [redacted] ［LTS11210 試験］）は、レプトスピラ症と診断され、1 名（患者番号 [redacted] ［LTS11210 試験］）は回帰熱の疑い、1 名（患者番号 [redacted] ［LTS11210 試験］）は汎血球減少症がみられ炎症性腸疾患と診断された。他の 2 名の患者では血小板減少症の診断時に別の症状を有しており、最終診断はされなかったが、血小板減少症は別の病因に続発した可能性があった。患者番号 [redacted] （LTS11210 試験）は ALT 増加及び胃腸症状を合併し、患者番号 [redacted] （LTS11210 試験）は血小板減少症の診断時に進行性の下痢を有していた。

C) 転帰

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者のうち、投与期間中に血小板数が正常化（血小板数が基準値下限を上回るか又はベースラインが基準値下限未満の場合にはベースライン時の値以上となる）した患者数、治験薬の最終投与後に正常化した患者数又は最後に得られた血小板数が正常ではなかった患者数を付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 24. 1. 1 に示す。

サリルマブ全用量が投与された患者で血小板数が 100 Giga/L 未満となった患者 57 名のうち、33 名が投与中に正常化（すなわち、サリルマブの最終投与後 17 日以内に血小板数が少なくとも 1 回正常値

であった）し、12名がサリルマブの投与中止後に正常化し、12名が最終評価時点で正常化しなかった。正常化しなかった12名のうち、5名はサリルマブの投与が継続されていた。サリルマブの投与を中止し血小板数が正常化しなかった7名のうち、3名で最後の血小板数が100 Giga/Lを超えていたが、基準値下限を下回っており、残りの4名は血小板数が50～100 Giga/Lであった。最後の治験薬投与から最初に血小板数が正常化する期間の中央値は42日であった([Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5. 5.18])。全般的に、血小板数の減少は一過性であった。

血小板数が100 Giga/L未満の5名の患者で、SMQ「出血（Haemorrhages）」のTEAEがみられた。しかし、4名では、当該事象は血小板数の減少と同時には生じなかったため、血小板数の減少は当該事象の潜在的な原因ではなかった。また、1名では注射部位斑状出血が認められた時の血小板数は58～91 Giga/Lであった。

2. 有害事象

海外プラセボ対照集団での血小板減少症の要約を付録2.7.4.8.2.1 - 1.25.1.1に示す。血小板減少症はサリルマブの両投与群のみで報告された。TEAEの大半は、重篤ではなかった。サリルマブ200 mg併用群とサリルマブ150 mg併用群間での発現率の差（95%CI）は0.8%（-0.5, 2.0）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.3]）。

海外DMARDs併用長期安全性集団の血小板減少症の要約を付録2.7.4.8.2.1 - 1.25.1.2に示す。海外プラセボ対照集団と同様に、報告されたTEAEの大半は重篤ではなく、発現率の増加は長期間の曝露でもみられなかった（サリルマブ全用量併用群：2.0件／100人年）。

海外DMARDs併用長期安全性集団でSAEは合計4名にみられ、このうち3名が、AESIとしてSAEの基準を満たしたと評価された（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.163]）。詳細を以下に示す。

- 患者番号[redacted]（EFC11072試験パートB）：サリルマブ150 mg q2wが投与され、Day 15に血小板数が78 Giga/Lを示したが、その後、測定されなかった。Day 21に当該患者は突然虚脱状態を示し、死亡した。剖検により、死因は心原性肺水腫であった。
- 患者番号[redacted]（EFC11072試験パートB）：サリルマブ200 mg q2wが投与され、サリルマブの6回目が投与された日の投与前の血小板数は27 Giga/Lであり、その6日後に131 Giga/L、14日後に141 Giga/L（基準範囲内）であった。以前の血小板数はいずれも基準範囲内であった。治験実施計画書の規定に従って、サリルマブの投与は中止された。
- 患者番号[redacted]（LTS11210試験）：サリルマブ150 mg q2wが投与され、血小板数が52 Giga/Lであったが、2日後の血小板数は230 Giga/Lであった。
- 患者番号[redacted]（LTS11210試験）：サリルマブ200 mg q2wが投与され、SAEとされた腹痛、白血球減少症（白血球数1.06 Giga/L）及び血小板減少症（血小板数80 Giga/L）のために入院し、サリルマブの投与が中止された。当該患者は抗生剤及びフィルグラスチムで治療された。これらのTEAEの潜在的な原因に関して最終的な診断はされなかった。

血小板減少症のために投与を中止した患者は計 12 名であり、このうち治験薬の投与中止時に血小板数が 50 Giga/L 未満（治験実施計画書によって規定された投与中止基準を満たした）であった患者は 4 名であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.154]）。

2.1.4.2.3.3 結論

以上より、サリルマブ投与と出血に関係しない血小板数の減少との関連がみられた。

国内試験及び海外試験では、プラセボ群と比較して、ベースラインからの血小板数の平均値の減少が、サリルマブの両投与群でみられたが、両投与群間では意味のある差はみられなかった。サリルマブの両投与群の血小板数の平均値は基準値範囲内であった。血小板数の減少は、Week 2（すなわち、投与開始後初回測定時点）でみられ、Week 4 以降は安定していた。

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

長期安全性集団での血小板数の所見は、プラセボ対照試験でみられた所見と一致していた。

血小板減少は、2 週間以内に最も減少しその後安定することから、サリルマブ投与に続く血小板減少を評価するために、また投与量変更の必要性を検討するために、サリルマブの投与開始後 4～8 週以内に血小板数を測定すべきである。また、臨床試験で血小板数 100 Giga/L 未満の単発の減少が認められたため、投与方法を変更する前に血小板数の測定を実施する。

海外プラセボ対照期間全体において、血小板数が 100 Giga/L 未満の発現率はサリルマブ 200 mg 併用群 1.7%であったのに対して、サリルマブ 150 mg 併用群では 0.6%であったが、この発現率の差の 95%CI（-0.1, 2.2）は 0 を含んでいた。血小板数が 100 Giga/L 未満の発現率は全般的に低く、出血との関連性はみられなかったため、サリルマブのいずれの用量も推奨用量として選択可能と考えられた。

2.1.4.2.4 肝障害

トシリズマブでは肝障害を伴わないトランスアミナーゼ上昇が認められるが、この上昇は投与の中止又は用量変更によって回復する。また、生物学的製剤の DMARDs とともに併用されることが多い MTX などの DMARDs でもトランスアミナーゼ上昇がみられている（サリルマブ単剤療法集団でみられたトランスアミナーゼ上昇に関する考察については5.1.2項を参照）。

以上より、ALT 又は AST が ULN の 1.5 倍を超えるか、総ビリルビンが上昇している患者（ジルベール症候群が示されている患者を除く）、B 型肝炎に罹患している患者、B 型肝炎感染の再活性化のリスクにある（血清学的検査に基づく）患者又は C 型肝炎に罹患している患者については、サリルマブの臨床試験から除外した。また、治験実施計画書では、トランスアミナーゼ上昇を管理するための手順を設けた。さらに、ALT 増加のグレードに応じた治験薬投与の中止もしくは中断に関する判定基準又は LTS11210 試験の場合には減量に関する基準を規定した。肝毒性の疑いによる、MTX 又は治験薬以外の他の薬剤に対する減量については、治験責任医師の判断とした。また、治験実施計画書の規定に従い、ALT が ULN の 3 倍超の場合にはこれを TEAE として報告することとした。

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

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

プラセボ対照集団では、ALT 増加の発現率はプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高く、両サリルマブ併用群の発現率は大きな差は認められなかった。増加した ALT 値の多くは ULN の 3 倍以下であった。海外試験でのサリルマブ長期投与の解析では、ALT が最初に ULN の 3 倍を超えた時点は投与開始後 6 ヵ月以内が最も多く、発現率は経時的に一定であった。これらの ALT 増加は全般的に一過性であった。国内試験及び海外試験で ALT 増加がみられた患者の大部分は ALT 増加後もサリルマブの投与を継続した。

国内試験では、重篤な肝障害に関連する TEAE は認められなかった。一方、海外試験では、海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で 12 名に重篤な肝障害に関連する TEAE が認められたが、このうち薬剤誘発性の肝機能不全が示唆された患者はいなかった。

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

2.1.4.2.4.1 国内試験

国内試験では、トランスアミナーゼ上昇の発現時に、臨床的に意味のある抱合型ビリルビンの上昇は認められず、肝炎又は肝機能不全を示唆する臨床所見も認められなかった。また、重篤な肝障害に関連する TEAE が認められた患者及び ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（Hy’s law に該当）となった患者はいなかった。

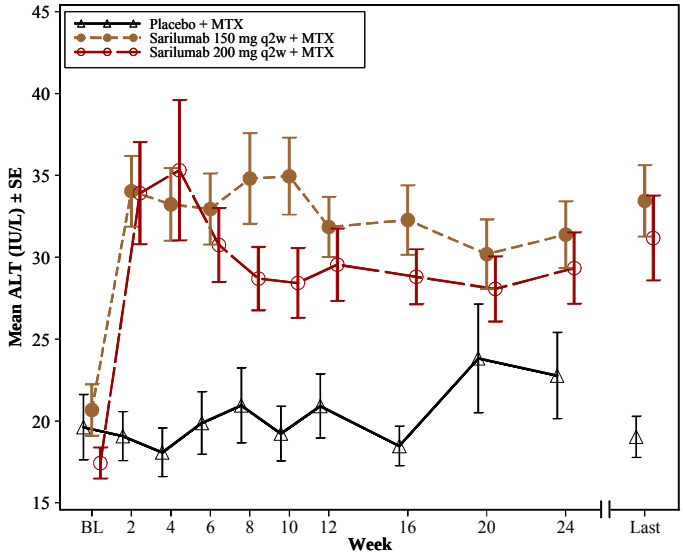
1. 臨床検査値の評価

A) 平均値の経時的推移

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンの平均値の経時的推移を図 10 、図 11、図 12 及び図 13 にそれぞれ示す。記述統計量を[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.1.20.1]に示した。

国内プラセボ対照集団での ALT の平均値は、サリルマブの両投与群で同程度に上昇し、正常値上限をわずかに上回ったが（34 IU/L）、その後約 30 IU/L で一定に推移した（図 10 ）。AST の平均値は、サリルマブの両投与群ではプラセボ群と比較し一時的に上昇し、その後全体的に同様であった。ALP の平均値は、サリルマブの両投与群ではベースラインから Week 24 まで減少したが、プラセボ群では同期間内で一定の推移を示した。総ビリルビンの平均値は、サリルマブの両投与群でベースラインからの上昇が認められたものの、Week 24 まで基準範囲内（3.4～20.5 μ mol/L）で推移した。プラセボ群では、救済治療への移行が認められる Week16 まで一定に推移した（図 13 ）。

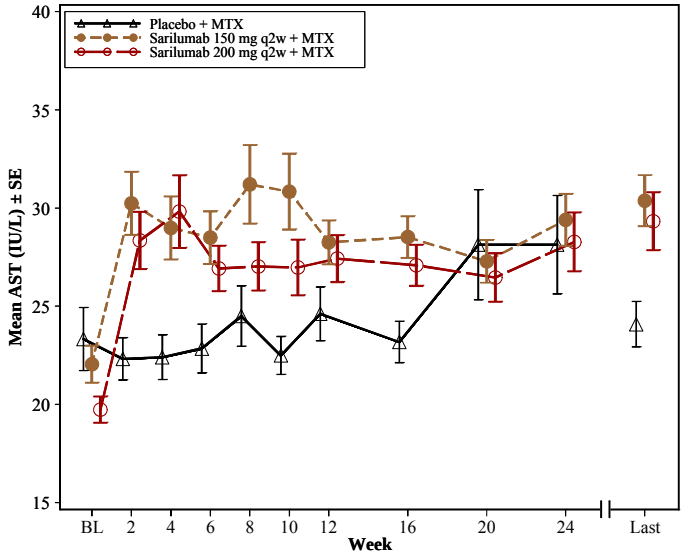
図 10 - Week 24 までの TEAE 期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Placebo + MTX	81	81	79	79	77	75	75	74	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	79	79	79	79	79	77	70	68	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	76	75	75	73	73	65	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_alt_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_alt_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:55)

図 11 - Week 24 までの TEAE 期間中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



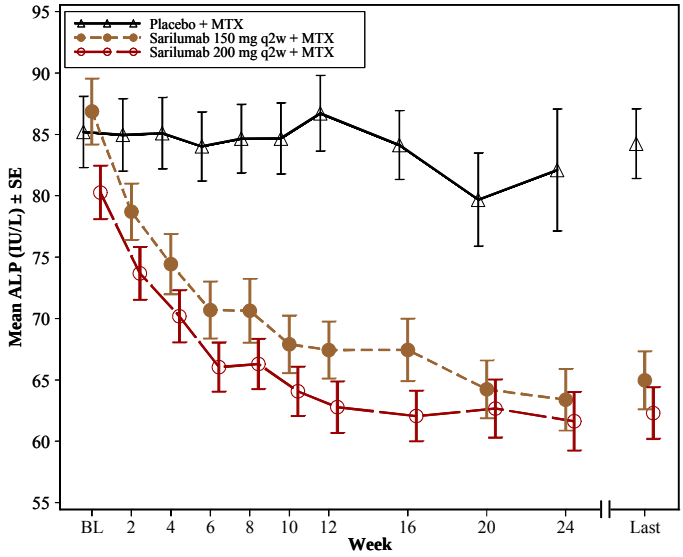
# subjects											
Placebo + MTX	81	81	79	79	76	75	75	74	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	78	79	79	79	79	77	70	68	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	75	75	75	73	73	65	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.

Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_ast_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_ast_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:56)

図 12 - Week 24 までの TEAE 期間中のアルカリホスファターゼ（ALP）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



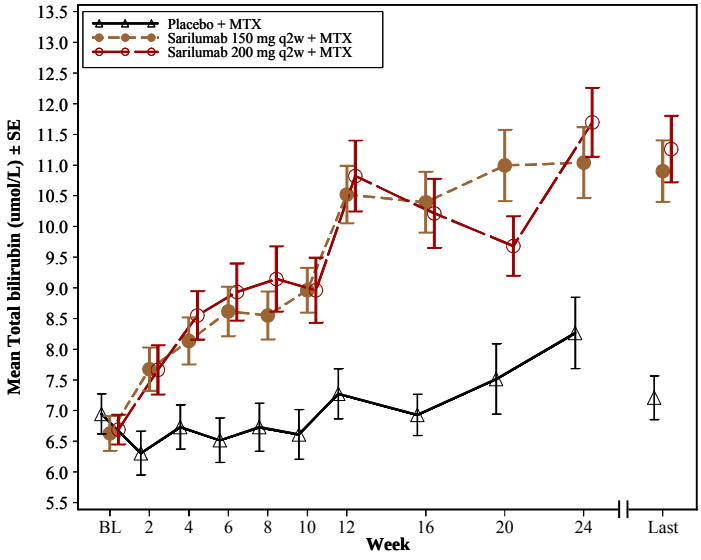
# subjects											
Placebo + MTX	81	81	79	79	77	75	75	75	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	79	79	79	79	79	77	70	68	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	76	75	75	73	73	65	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.

Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_alp_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_alp_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:57)

図 13 - Week 24 までの TEAE 期間中の総ビリルビンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Placebo + MTX	81	80	79	79	77	75	75	75	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	78	79	79	79	79	77	70	68	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	79	78	76	75	75	73	73	65	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_bili_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_bili_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:55)

B) PCSA

ALT 及びビリルビンの増加は、以下で詳細に検討されている。ALT は主に肝臓に存在し、一方、AST は心臓、骨格筋及び脳にも存在しているため、本項では AST よりも ALT に焦点をあてて検討した。また、AST の増加は、ALT に類似した傾向を示したが、AST 増加の発現頻度は全般的に ALT よりも低かった。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団で、Week 24 までに認められた肝機能検査に関する PCSA が認められた患者の割合を表 76 に示す。国内プラセボ対照集団では、ALT 及び AST を除き TEAE 期間中に肝機能異常に関する PCSA が認められた患者の割合は低く、サリルマブ 150 mg 併用群で ALP 増加が 2 名及び総ビリルビン増加が 1 名に認められたのみであった。ALT に関する PCSA の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。いずれの投与群でも ALT が ULN の 3 倍以下の患者がほとんどであり、ULN の 3 倍を超える ALT 増加が認められた患者数はすべての投与群で同程度であった（表 76 ）。

表 76 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた肝機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
ALT			
> 1 ULN and ≤ 1.5 ULN	3/81 (3.7%)	18/81 (22.2%)	19/80 (23.8%)
> 1.5 ULN and ≤ 3 ULN	7/81 (8.6%)	20/81 (24.7%)	18/80 (22.5%)
> 3 ULN and ≤ 5 ULN	6/81 (7.4%)	8/81 (9.9%)	4/80 (5.0%)
> 5 ULN and ≤ 10 ULN	0/81	0/81	1/80 (1.3%)
> 10 ULN and ≤ 20 ULN	0/81	0/81	0/80
> 20 ULN	0/81	0/81	0/80
AST			
> 1 ULN and ≤ 1.5 ULN	7/81 (8.6%)	32/81 (39.5%)	30/80 (37.5%)
> 1.5 ULN and ≤ 3 ULN	11/81 (13.6%)	15/81 (18.5%)	9/80 (11.3%)
> 3 ULN and ≤ 5 ULN	1/81 (1.2%)	2/81 (2.5%)	1/80 (1.3%)
> 5 ULN and ≤ 10 ULN	0/81	0/81	0/80
> 10 ULN and ≤ 20 ULN	0/81	0/81	0/80
> 20 ULN	0/81	0/81	0/80
Alkaline phosphatase			
> 1.5 ULN	0/81	2/81 (2.5%)	0/80
Total bilirubin			
> 1.5 ULN	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
> 2 ULN	0/81	0/81	0/80
Conjugated bilirubin			
> 1.5 ULN	0/81	0/81	0/80
> 2 ULN	0/81	0/81	0/80
Unconjugated bilirubin			
> 1.5 ULN	0/81	0/81	0/80
> 2 ULN	0/81	0/81	0/80
ALT and total bilirubin			
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	0/81	0/81	0/80
Conjugated and total bilirubin			
CBILI > 35% TBILI and TBILI > 1.5 ULN	0/81	0/81	0/80

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Albumin			
≤ 25 g/L	0/81	0/81	0/80

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities, TBILI: Total bilirubin, CBILI: Conjugated bilirubin.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period

For PCSA including condition based only on change or percent change from baseline, the denominator is restricted to patients having a baseline and a post-baseline values during the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_pcsa_liv_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_liv_s_t_i.rtf (11MAY2016 – 10:16)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）の結果、プラセボ集団との違いはなかった（[Module 5.3.5.2-1：LTS13618、16.2.8.2.6.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団では、ALT 及び AST を除き TEAE 期間中に肝機能異常に関する PCSA が認められた患者の割合は低く、サリルマブ 200 mg 群で総ビリルビン増加が 1 名、サリルマブ 150 mg 群で ALP 増加 2 名及び総ビリルビン増加が 2 名に認められたのみであった。ALT に関する PCSA の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。いずれの投与群でも ALT が ULN の 3 倍以下の患者がほとんどであり、ULN の 3 倍を超える ALT 増加が認められた患者数はすべての投与群で同程度であり（表 77）、日本人併合集団で認められた傾向は国内プラセボ対照集団と類似していた（表 77）。

表 77 - Week 24 までの TEAE 期間中に認められた肝機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（J-Pool）

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170)
ALT		
> 1 ULN and ≤ 1.5 ULN	29/126 (23.0%)	34/170 (20.0%)
> 1.5 ULN and ≤ 3 ULN	23/126 (18.3%)	28/170 (16.5%)
> 3 ULN and ≤ 5 ULN	9/126 (7.1%)	8/170 (4.7%)
> 5 ULN and ≤ 10 ULN	1/126 (0.8%)	2/170 (1.2%)
> 10 ULN and ≤ 20 ULN	0/126	0/170
> 20 ULN	0/126	0/170

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170)
AST		
> 1 ULN and ≤ 1.5 ULN	44/126 (34.9%)	52/170 (30.6%)
> 1.5 ULN and ≤ 3 ULN	17/126 (13.5%)	16/170 (9.4%)
> 3 ULN and ≤ 5 ULN	3/126 (2.4%)	3/170 (1.8%)
> 5 ULN and ≤ 10 ULN	0/126	0/170
> 10 ULN and ≤ 20 ULN	0/126	0/170
> 20 ULN	0/126	0/170
Alkaline phosphatase		
> 1.5 ULN	2/126 (1.6%)	0/170
Total bilirubin		
> 1.5 ULN	2/126 (1.6%)	1/170 (0.6%)
> 2 ULN	0/126	0/170
Conjugated bilirubin		
> 1.5 ULN	0/126	0/170
> 2 ULN	0/126	0/170
Unconjugated bilirubin		
> 1.5 ULN	0/126	0/170
> 2 ULN	0/126	0/170
ALT and total bilirubin		
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	0/126	0/170
Conjugated and total bilirubin		
CBILI > 35% TBILI and TBILI > 1.5 ULN	0/126	0/170
Albumin		
≤ 25 g/L	0/126	0/170

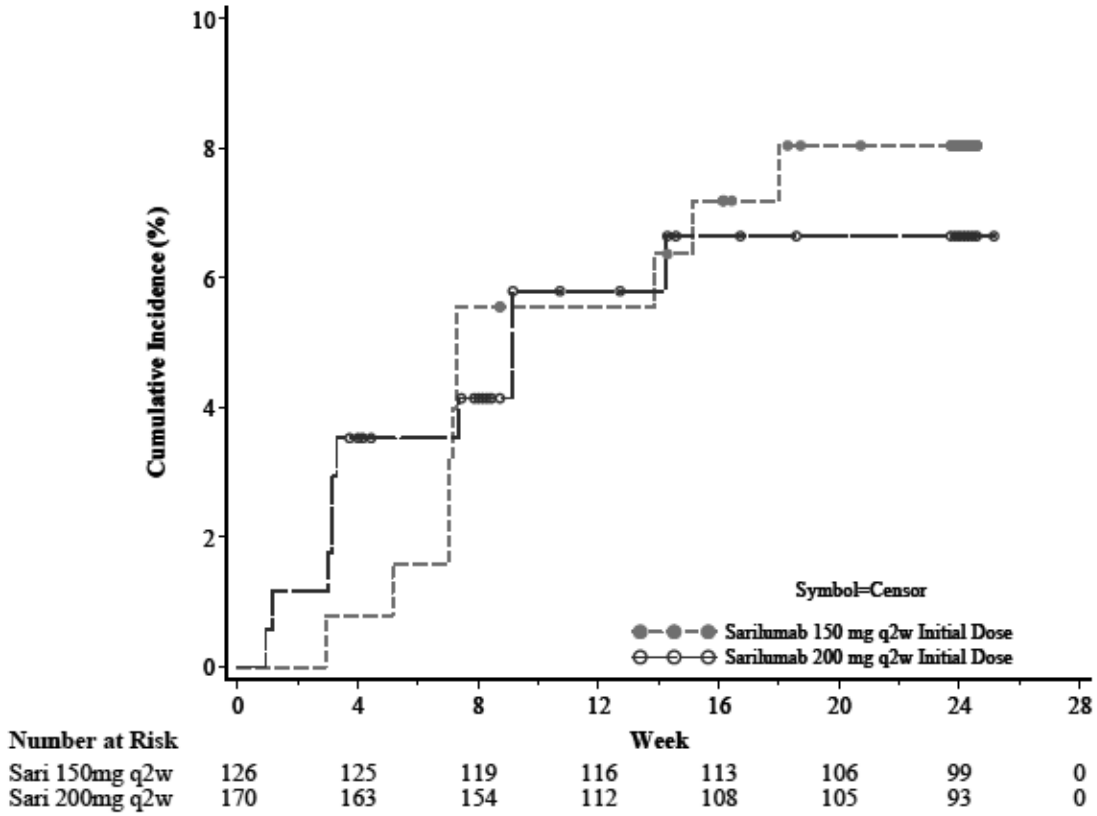
PCSA: Potentially clinically significant abnormalities, TBILI: Total bilirubin, CBILI: Conjugated bilirubin.

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.

For PCSA including condition based on change or percent change from baseline, the denominator is restricted on patients having a baseline and a post-baseline values during the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_pcsa_liv_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_liv_s_t_jpool_i.rtf (22JUN2016 - 7:08)

図 14 - Week 24 までの TEAE 期間中に ALT 増加（3 ULN 以上）が発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット- 安全性解析対象集団（J-pool）



PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_km_alt_3_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_km_alt_3_s_g_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:08)

C) 転帰

国内試験及び海外試験では、ALT が ULN の 5 倍を超えた場合又は ALT が ULN の 3 倍を超え、かつ同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた場合（ジルベール症候群を除く）、サリルマブの投与を中止した。また、ALT が ULN の 3 倍以上 5 倍以下であり、かつビリルビンが ULN の 2 倍以下である場合には、サリルマブの投与を一時的に中断し、ALT が ULN の 3 倍未満になり次第、投与を再開した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団での ALT が ULN の 3 倍を超えて増加した患者の転帰（投与中に正常化、治験薬の投与中止後に正常化及び正常化しなかった患者数の割合）を表 78 に示す。

国内プラセボ対照集団では、ALT が ULN の 5 倍超かつ 10 倍以下であったサリルマブ 200 mg 併用群の 1 名が薬物性肝障害により治験薬の投与を中止した（患者番号 [redacted]）。TEAE 期間中に ULN の 3 倍以下の AST の増加が認められた患者数はすべての投与群間で同程度であり、ULN の 5 倍を超える AST 増加はすべての投与群で認められなかった（表 76 ）。TEAE 期間中の ALT 又はビ

リルビンの最高値が Hy's law の基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当した患者はいなかった。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 併用群）：54 歳女性に PT 別で薬物性肝障害及び重度の好中球減少症が認められた。当該事象の発現前及び発現期間中に症状は認められず、肝毒性を示す可能性のある薬剤も投与していなかった。薬物性肝障害に対して対症療法が施行された。サリルマブ及び MTX はともに中止された。患者は両事象から回復した。

表 78 - ALT > 3 ULN が認められた患者の転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Laboratory parameter Status n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Patients with ALT > 3 ULN	6/81 (7.4%)	8/81 (9.9%)	5/80 (6.3%)
Normalized on-treatment [a]	5/81 (6.2%)	3/81 (3.7%)	3/80 (3.8%)
Normalized after d/c of IMP	0/81	0/81	0/80
Did not normalize after the last episode	1/81 (1.2%)	5/81 (6.2%)	2/80 (2.5%)
IMP continued up to week 24	0/81	3/81 (3.7%)	1/80 (1.3%)
IMP discontinued – last value [b]	1/81 (1.2%)	2/81 (2.5%)	1/80 (1.3%)
ALT: > 1 - ≤ 1.5 ULN	0/81	0/81	0/80
ALT: > 1.5 - ≤ 3 ULN	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
ALT: > 3 ULN	1/81 (1.2%)	0/81	0/80

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

Note: normalization/normal is defined as ALT ≤ ULN or return to baseline if baseline is > ULN after the last episode of ALT > 3 ULN. Only central lab data is considered for assessment of normalization.

a End of treatment defined as ≤ 17 days after date of last dose of IMP or start date of open-label rescue treatment.

b Last values include both central values and local values. Patients who discontinued IMP and had normalized last values in local lab data are also included in this category.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_outcome_alt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_outcome_alt_s_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:57)

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

LTS13618 試験の併用療法層では、ALT が ULN の 3 倍を超えて増加した患者はサリルマブ 150 mg 併用群のみで認められ、この患者のうち中央検査値により正常値に戻った患者はいなかった（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.8.8.13.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool）での転帰は、国内プラセボ対照集団での転帰と一致していた（表 79）。

表 79 - ALT > 3 ULN が認められた患者の転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) [56.0 pt-yrs] n/N1(%)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) [61.7 pt-yrs] n/N1(%)**
Patients with ALT > 3 ULN	10/126 (7.9%)	10/170 (5.9%)
Normalized on-treatment[a]	3/126 (2.4%)	5/170 (2.9%)
Normalized after the last dose of IMP	0/126	1/170 (0.6%)
Did not normalize after the last episode	7/126 (5.6%)	4/170 (2.4%)
IMP continued up to week 24	4/126 (3.2%)	3/170 (1.8%)
IMP discontinued – last value available[b]	3/126 (2.4%)	1/170 (0.6%)
ALT: > 1 - ≤ 1.5 ULN	0/126	0/170
ALT: > 1.5 - ≤ 3 ULN	1/126 (0.8%)	0/170
ALT: > 3 ULN	0/126	0/170

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

Note: normalization/normal is defined as ALT ≤ ULN or return to baseline if baseline is > ULN after the last episode of ALT > 3 ULN. Only central lab data is considered for assessment of normalization.

[a] End of treatment defined as ≤ 17 days after date of last dose of IMP.

[b] Last values include both central values and local values. Patients who discontinued IMP and had normalized last values in local lab data are also included in this category.

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

D) ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた患者での治験薬の投与再開状況及び再発

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）で、ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた患者のうち、すべての投与群で多くの患者が投与を再開した。ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた後投与を再開した患者 16 名のうち、1 名の患者でのみトランスアミナーゼ又は ALT 増加のため最終的に治験薬の投与が中止され、それ以外の患者は 24 週まで治験薬の投与を継続した（表 80）。また、サリルマブの投与を再開した患者 16 名のうち 14 名（87.5%）の患者では再度 ALT が ULN の 3 倍超まで増加す

ることはなく、また 2 名（12.5%）の患者では ULN の 3 倍超の ALT 増加が 1 回見られ、ULN の 3 倍超の ALT 再増加が 2 回以上みられた患者はいなかった。また、ULN の 3 倍超の ALT 増加が再発した患者では、その後の ALT 値も同程度であった（表 81 ）。また、ULN の 3 倍超の ALT 増加発現後、投与間隔が 17 日を超えた患者は、サリルマブ 200 mg 併用群 2.5%（2/80 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 4.9%（4/81 名）及びプラセボ群 3.7%（3/81 名）であった。

表 80 - ALT > 3 ULN が認められた患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Patients with ALT > 3 ULN	6/81 (7.4%)	8/81 (9.9%)	5/80 (6.3%)
Initial ALT > 3 ULN occurs on or after the last IMP date	1/81 (1.2%)	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
IMP continued up to week 24	0/81	0/81	0/80
IMP discontinued	1/81 (1.2%)	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
Reason for treatment discontinuation			
Hepatic disorder [a]	0/81	0/81	1/80 (1.3%)
Other adverse event	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
Other reasons	1/81 (1.2%)	0/81	0/80
Restart dosing after initial ALT > 3 ULN	5/81 (6.2%)	7/81 (8.6%)	4/80 (5.0%)
IMP continued up to week 24	5/81 (6.2%)	6/81 (7.4%)	4/80 (5.0%)
IMP discontinued	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
Reason for treatment discontinuation			
Hepatic disorder [a]	0/81	1/81 (1.2%)	0/80
Other adverse event	0/81	0/81	0/80
Other reasons	0/81	0/81	0/80

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

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

a Identified based on MedDRA SMQ Drug-related hepatic disorders - comprehensive search

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_dosing1_alt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_dosing1_alt_s_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:51)

表 81 - ALT > 3 ULN が認められた患者の TEAE 期間中の再発状況 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Patients with ALT > 3 ULN who continued or reinitiated IMP	5/81 (6.2%)	7/81 (8.6%)	4/80 (5.0%)
No occurence	4/81 (4.9%)	6/81 (7.4%)	4/80 (5.0%)
1 additional episode	1/81 (1.2%)	1/81 (1.2%)	0/80
2 additional episodes	0/81	0/81	0/80
3+ additional episodes	0/81	0/81	0/80
Dose delays (> 17days) due to an episode	3/81 (3.7%)	4/81 (4.9%)	2/80 (2.5%)

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

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

Per protocol, IMP may be re-initiated when ALT < 3 ULN

An episode of ALT >3 ULN was identified to end when an IMP dosing was administrated after its starting time, the patient was permanently discontinued, or it started after the last IMP had been administered.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_dosing2_alt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_dosing2_alt_s_t_x.rtf (11MAY2016 - 9:52)

日本人併合集団（J-Pool）では、ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた後、大部分の患者（80%）ではサリルマブの投与再開が可能となり、投与を再開した患者の 75%（サリルマブの各投与群で同程度）で ALT が ULN の 3 倍超まで再び増加することなく投与を継続することが可能であった（表 82 及び表 83 ）。また、ULN の 3 倍超の ALT 増加発現後、投与間隔が 17 日を超えた患者は、サリルマブ 200 mg 群 3.5%（6/170 名）及びサリルマブ 150 mg 群 4.0%（5/126 名）であった。

表 82 - ALT > 3 ULN が認められた患者の治験薬の投与に関する転帰 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126) n/N1(%)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) n/N1(%)**
Patients with ALT > 3 ULN	10/126 (7.9%)	10/170 (5.9%)
Initial ALT > 3 ULN occurs on or after the last IMP date	2/126 (1.6%)	2/170 (1.2%)
IMP continued up to week 24	0/126	0/170
IMP discontinued	2/126 (1.6%)	2/170 (1.2%)
Reason for treatment discontinuation		
Hepatic disorder[a]	1/126 (0.8%)	2/170 (1.2%)
Other adverse event	1/126 (0.8%)	0/170
Other reasons	0/126	0/170
Restart dosing after initial ALT > 3 ULN	8/126 (6.3%)	8/170 (4.7%)
IMP continued up to week 24	7/126 (5.6%)	8/170 (4.7%)
IMP discontinued	1/126 (0.8%)	0/170
Reason for treatment discontinuation		
Hepatic disorder[a]	1/126 (0.8%)	0/170
Other adverse event	0/126	0/170
Other reasons	0/126	0/170

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

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

[a] Identified based on MedDRA SMQ Drug-related hepatic disorders - comprehensive search

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_dosing1_alt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_dosing1_alt_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:08)

表 83 - ALT > 3 ULN が認められた患者の TEAE 期間中の再発状況 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
n/N1 (%)	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Patients with ALT > 3 ULN who continued or reinitiated IMP	8/126 (6.3%)	8/170 (4.7%)
No occurence	6/126 (4.8%)	6/170 (3.5%)
1 additional episode	2/126 (1.6%)	2/170 (1.2%)
2 additional episodes	0/126	0/170
3+ additional episodes	0/126	0/170
Dose delays (> 17days) due to an episode	5/126 (4.0%)	6/170 (3.5%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product. ANC: absolute neutrophil count.

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

Per protocol, IMP may be reinitiated when ANC ≥ 1.0 Giga/L

An episode of ANC < 1.0 Giga/L was identified to end when an IMP dosing was administrated after its starting time, the patient was permanently discontinued, or it started after the last double-blind IMP had been administered.

[a] Dose delays is defined as > 17 days.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_dosing2_alt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_dosing2_alt_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

2. 有害事象

本項での検討対象とした治験責任医師の報告による肝障害に関連する TEAE を特定する際には、SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（Drug related hepatic disorders - comprehensive search）」を使用した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での肝障害に関連する TEAE の要約を表 84 及び表 154 に示す。

肝障害に関連する TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 18.8%、サリルマブ 150 mg 併用群 19.8%及びプラセボ群 9.9%であり、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。重篤な肝障害に関連する TEAE はすべての投与群で認められなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 2 名（PT 別で ALT 増加及び薬物性肝障害）及びサリルマブ 150 mg 併用群 2 名（PT 別で ALT 増加及び肝機能異常）で認められたが、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害は、PT 別で薬物性肝障害（患者番号 [redacted]）及び肝機能異常（患者番号 [redacted]）が各 1 名、ALT 増加（患者番号 [redacted] 及び患者番号 [redacted]）が 2 名であった。

表 84 - 肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Total Number of Patients	81	81	80
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs [a]	28.1	30.8	30.0
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs [a]	29.9	35.8	34.0
Total patients with ≥ 1 Hepatic disorders (%)	8 (9.9%)	16 (19.8%)	15 (18.8%)
Number of patients with ≥ 1 Hepatic disorders per 100 pt-yrs	28.5	52.0	50.0
Total number of Hepatic disorders (per 100 pt-yrs)	10 (33.5)	21 (58.7)	15 (44.1)
Total patients with ≥ 1 serious Hepatic disorders (%)	0	0	0
Total patients with Hepatic disorders leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Hepatic disorders leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
Number of patients with Hepatic disorders leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	0	5.6	5.9

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

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Drug-related hepatic disorders - comprehensive search.

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

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

LTS13618 試験の併用療法層で認められた肝障害に関連する TEAE の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群でのみ認められた（[Module 5.3.5.2-1：LTS13618、16.2.7.3.10.1.1]）。また、重篤な肝障害に関連する TEAE は認められなかった。

日本人併合集団（J-Pool）では、サリルマブ 200 mg 群 15.9%及びサリルマブ 150 mg 群 15.1%に認められた（表 85 及び表 155 ）。また、重篤な肝障害に関連する TEAE は認められなかった。

表 85 -肝障害の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Total Number of Patients	126	170
Total treatment duration in pt-yrs	56.0	61.7
Treatment duration up to the first event in pt-yrs[a]	50.4	55.2
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs[a]	56.0	61.7
Total patients with ≥ 1 Hepatic disorders (%)	19 (15.1%)	27 (15.9%)
Number of patients with ≥ 1 Hepatic disorders per 100 pt-yrs	37.7	48.9
Total number of Hepatic disorders (per 100 pt-yrs)	25 (44.7)	28 (45.4)
Total patients with ≥ 1 serious Hepatic disorders (%)	0	0
Total patients with Hepatic disorders leading to death (%)	0	0
Total patients with Hepatic disorders leading to permanent treatment discontinuation (%)	4 (3.2%)	3 (1.8%)
Number of patients with Hepatic disorders leading to permanent treatment discontinuation per 100 pt-yrs	7.1	4.9

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

MEDDRA 17.1

Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Drug-related hepatic disorders - comprehensive search.

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

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

臨床的に問題となりうる肝臓関連の異常がみられた患者

国内試験で ULN の 3 倍超の ALT 増加と ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が認められた患者及び ULN の 10倍超の ALT 増加かつ ULN の 2 倍未満の総ビリルビン増加が認められた患者はいなかった。

2.1.4.2.4.2 海外試験

1. 臨床検査値の評価

A) 平均検査値の推移

海外プラセボ対照集団（Pool 1）での ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンの平均値の経時的推移を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.26.1.1 ～付録 2.7.4.8.2.1 - 1.26.1.4 にそれぞれ示す。プラセボ対照集団でのベースライン時の ALT の平均値は 20～21 IU/L（U/L）（基準範囲 : 6～34 IU/L［U/L］）、AST は 20～21 IU/L（U/L） （基準範囲：9～34 IU/L ［U/L］）、ALP は 86～87 IU/L（基準範囲：35～123 IU/L ［U/L］）

及び総ビリルビンは 6～7 umol/L（0.38～0.39 mg/dL）（基準範囲：3～21 umol/L［0.175～1.23 mg/dL］）であった。記述統計量を[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.250]に示した。

プラセボ群と比較して、サリルマブの両投与群では ALT 及び AST の平均値の増加がみられた。サリルマブの両投与群で、投与開始後 4 週の時点で ALT が平均 7.14～8.61 IU/L、AST が平均 3.58～4.22 IU/L 上昇が認められ、その後 ALT は維持され、AST はわずかに増加（投与開始後 52 週時点：5.57～5.60 IU/L）したが、その平均値は基準範囲内であった。

プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で総ビリルビンの平均値の増加がみられたが、ALP の平均値は低下していた。総ビリルビンの増加は主に非抱合型ビリルビンの増加によるものであった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.97] [Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.103]）。投与開始後 52 週時点で非抱合型ビリルビンの平均増加量はサリルマブ 200 mg 併用群 3.62 IU/L（0.21 mg/dL）及びサリルマブ 150 mg 併用群 2.77 IU/L（0.16 mg/dL）であり、プラセボ群 0.45 IU/L（0.03 mg/dL）であった。なお、ALP については、アイソザイムを決定するための分画は実施していないが、すべての平均値は基準範囲内であった。

B）PCSA

海外プラセボ対照集団で、全 TEAE 期間中の肝機能に関する PCSA の発現率を（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.2.22]）に示した。

ALT 増加の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 58.3%、サリルマブ 150 mg 併用群 51.0%及びプラセボ群 31.5%であった。すべての投与群で、ALT 増加の多くは基準値上限の 1～3 倍であった。ULN の 1-3 倍の ALT 増加の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群がサリルマブ 150 mg 併用群よりも数値的には高かったが、ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率は、サリルマブの各投与群間で同程度であった。ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 6.5%、サリルマブ 150 mg 併用群 7.4%及びプラセボ群 1.7%であった。サリルマブの両投与群とプラセボ群との発現率の差（95% CI）は、サリルマブ 200 mg 併用群 4.8%（95% CI：2.8, 7.0）及びサリルマブ 150 mg 併用群 5.8%（95% CI：3.6, 8.0）であった。サリルマブの各投与群間の発現率の差（95% CI）は-0.9%（95% CI：-3.6, 1.9）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.6]）。

抱合型ビリルビンについての PCSA の発現率は、サリルマブの両投与群とプラセボ群間で同様であった。ULN の 1.5 倍超の非抱合型ビリルビン増加の発現率及び ULN の 2 倍超の非抱合型ビリルビン増加の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で数値的に高かった。

長期観察期間で予想されたとおり、海外 DMARDs 併用長期安全性集団での肝機能に関する PCSA 発現率は高かったが（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.2.23]）、海外 DMARDs 併用長期安全性集団で認められた肝機能に関する所見は、海外プラセボ対照集団でみられたものと一致しており、ALT 増加の大部分は ULN の 1 - 3 倍の範囲内であった。ULN の 1 -3 倍の ALT 増加の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群と比較しサリルマブ 200 mg 併用群で数値的に高かったが、ULN の 5 倍超の ALT 増

加の発現率は両投与群で同様であった。しかし、これらサリルマブの各投与群間では総曝露量に差があるため、ULN の 3 倍超-5 倍の ALT 増加の発現率を比較するのは限界があった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、サリルマブが投与された 6 名の患者で ULN の 3 倍超の ALT 増加と ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が認められた。しかし、これらの増加を説明する別の要因（胆管膵炎、胆管結石の疑い、直近の化学的曝露／肝膿瘍、胆石症）が特定でき、同時期に ULN の 3 倍超の ALT 増加と ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が認められたわけではなかったため、いずれの事象も Hy's law には該当しなかった。

また､海外 DMARDs 併用長期安全性集団では､サリルマブが投与された 10 名の患者で ULN の 10 倍超の ALT 増加が認められ、これらのうち 3 名の患者では ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が認められた。その他の 7 名の患者のうち、2 名が胆石症、1 名が心内膜炎と診断された。残り 4 名の患者では病因は特定できなかったが、1 名の患者では、胸痛のためにパルゲベリンが投与された後に増加し、1 名ではレボフロキサシンとパラセタモールの投与開始後に増加し、別の 1 名では下痢の発症後に増加がみられ、残りの 1 名ではスクリーニングからベースラインにかけて ALT が増加し、サリルマブの 2 回目の投与前に ALT が更に増加した。したがって、これらの TEAE には潜在的な交絡因子が存在し、いずれも薬物誘発性の肝機能不全を示唆するものではなかったと考えられる。

ULN の 3 倍超の ALT 増加と ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が認められた患者､もしくは ULN の 10 倍超の ALT 増加が認められた患者について2項（有害事象）に示した。

ULN の 3 倍超の ALT 増加が発現するまでの期間の K-M プロットを付録 2.7.4.8.2.1 - 1.26.2.1 に示す。また、曝露期間で調整した ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率（event rate）を 6 ヵ月ごとに付録 2.7.4.8.2.1 - 1.27.1.1 に示す。ULN の 3 倍超の ALT 増加は、投与開始後の最初の 6 ヵ月間に最も多く認められ、経時的な増加は認められなかった。

ULN の 3 倍超の ALT 増加の部分集団解析を5.2.2.3項に示した。

C) 転帰

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で、ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた患者のうち、投与期間中に ALT が正常化（ALT が ULN 未満あるいはベースライン値が ULN を上回る場合にはベースライン値）した患者数、治験薬の最終投与後に正常化した患者数及び最後に得られた ALT 値が正常ではなかった患者数を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.28.1.1 に示す。

治験実施計画書では、ALT が ULN の 5 倍を超えた場合又は ALT が ULN の 3 倍を超え、かつ同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた場合(ジルベール症候群を除く)､サリルマブの投与を中止した。また、ALT が ULN の 3 倍以上 5 倍以下であり、かつビリルビンが ULN の 2 倍以下である場合には、サリルマブの投与を一時的に中断し、ALT が ULN の 3 倍未満になり次第、投与を再開した。

サリルマブが投与され、ALT が ULN の 3 倍を超えた 254 名の患者のうち、132 名（52%）の患者は投与中に正常化（すなわち、サリルマブを最後に投与してから 17 日以内に少なくとも 1 回は ALT 値が基準範囲の値を示す）し、57 名（22%）の患者はサリルマブの投与中止後に正常化し、65 名（26%）

の患者は最後に得られた評価で正常化しなかった。正常化しなかった 65 名のうち、28 名（43%）の患者は試験に継続して参加し、そのままサリルマブが投与されていた。サリルマブを投与中止したが、正常化しなかった患者でのサリルマブ最終投与から ALT の最終測定までの期間の中央値は 43 日であった。これらの患者の大半は、ALT の最終測定値は ULN の 3 倍未満であり、約 3 分の 1 の患者は ULN の 1～1.5 倍であり、患者では正常化の傾向にあることが示唆された。最終測定での値が ULN の 3 倍を超えた患者 5 名の追跡期間は最終投与から 15 日（中央値）であったので、ALT 値が正常となったかどうかの評価には十分な期間ではなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.8.41]）。サリルマブと DMARDs が併用投与された患者での ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現は一過性であった。

認められた ALT 増加が ULN の 1～3 倍であった患者では、サリルマブは投与中止されなかったため、ALT 増加が持続的に認められた患者数を検討した（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.8.50]）。持続的な ALT 増加は、予定されていた測定時点で連続して 12 週間以上、ULN を超える（又はベースライン値が基準値上限を超えていた場合には、ULN の 1.5 倍超）ALT と定義した。ALT が ULN の 1～3 倍であった 1477 名の患者のうち、356 名の患者では持続的な ALT の増加がみられ、その大部分の患者（332 名）ではベースライン時の ALT 値は正常であった。持続的な増加がみられた患者のうち、2 名の患者で ALT 増加のためにサリルマブの投与を中止した。

D) ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた患者での治験薬の投与再開状況及び再発

海外 DMARDs 併用長期安全性集団のサリルマブ全用量併用群で ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた 254 名のうち、ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた後にサリルマブの投与を再開した患者は 208 名（81.9%）であった。治験実施計画書では、所定の投与間隔内で投与することができない場合には治験薬の投与を省略することとし、初回の投与スケジュールで治験薬の投与を再開することとしていた。

サリルマブの投与を再開した 208 名のうち 147 名（70.7%）の患者では、再度 ALT が ULN の 3 倍超まで増加することはなく、また 39 名の患者では ULN の 3 倍超の ALT 増加が 1 回、22 名では ULN の 3 倍超の ALT 増加が 2 回以上みられた。また、投与を再開した患者のうち、35 名の患者でトランスアミナーゼ又は ALT 増加のため最終的に治験薬の投与が中止され、そのうち 22 名の患者では ULN の 3 倍超の ALT 増加が再度認められなかったかあるいは 1 回みられ、13 名の患者では 2 回以上みられた。ULN の 3 倍超の ALT 増加発現後、投与間隔が 17 日（q2w 投与）もしくは 9 日（qw 投与）を超えた患者は 101 名であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.50.1.2 ）。

ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた後、大部分の患者（81.9%）ではサリルマブの投与再開が可能となり、投与を再開した患者の約 70%で ALT が ULN の 3 倍超まで再び増加することなく投与を継続することが可能であった。

2. 有害事象

海外プラセボ対照集団での肝障害に関連する TEAE の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 29. 1. 1 に示す。

肝障害に関連する TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 10.9%、サリルマブ 150 mg 併用群 9.5%及びプラセボ群 3.8%であった。各サリルマブ 併用群とプラセボ群間での発現率の差（95%CI）はサリルマブ 200 mg 併用群 7.1%（95% CI ：4.3, 9.9）及びサリルマブ 150 mg 併用群 5.8%（95% CI ：3.1, 8.4）であった。サリルマブ 200 mg 併用群とサリルマブ 150 mg 併用群間での発現率の差（95%CI）は 1.4%（95% CI ：-1.9, 4.6）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.3]）。

重篤な肝障害に関連する TEAE 発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 2 名（1%未満）、サリルマブ 150 mg 併用群 5 名及びプラセボ群 1 名であった。最も多かった TEAE（PT）は、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇であった。

治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高く、また最も多く認められた TEAE は ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇であった。また、治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE の発現率はサリルマブの各投与群間で類似していた。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団での肝障害に関連する TEAE の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 29. 1. 2 に示す。海外 DMARDs 併用長期安全性集団で認められた肝障害に関連する TEAE 及び治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE は、海外プラセボ対照集団で認められた所見と類似していた。

重篤な肝障害に関連する TEAE が 12 名の患者で認められた。3 名は TEAE による入院であり、9 名は、治験責任医師により医学的に重要と判断され、SAE となった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.166]）。患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）は、汎血球減少症を合併したために入院し、その後、炎症性腸疾患と診断された（[Module 5.3.5.3-4: ISS Table 81]）。患者番号 [redacted]（EFC11072 試験パート B）では、ULN の 3 倍超の ALT 増加と ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が認められたが、硫酸及び塩酸ガスに曝露された後に入院し、中毒性肝炎及び肝腎症候群と診断されていた（[Module 5.3.5.3-4: ISS Table 79]）。患者番号 [redacted]（EFC11072 試験パート B）は、腹痛及び肝酵素上昇のために入院した（[Module 5.3.5.3-4: ISS Table 81]）。

重篤な肝障害に関連する TEAE が認められた 12 名のうち、薬剤誘発性の肝機能不全が示唆された患者はいなかった。ULN の 10 倍超の ALT 増加又は ULN の 3 倍超の ALT 増加と ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が 5 名に認められ、詳細は PCSA の項に記載した。残りの患者では、ULN の 5-10 倍超の ALT 増加が認められたが、明らかな要因は特性されず、すべての患者で ALT は正常化するか又は最終的な ALT 値は ULN の 1.5 倍未満であった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE が 79 名に認められ、そのうち 48 名で、ULN の 5 倍超の ALT 増加が認められた（治験実施計画書で規定した中止基準に合致していた）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.157]）。

臨床的に問題となりうる肝臓関連の異常がみられた患者

ULN の 3 倍超の ALT 増加と ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加が認められた患者の詳細及び ULN の 10 倍超の ALT 増加かつ ULN の 2 倍未満の総ビリルビン増加が認められた患者の詳細を [Module 5.3.5.3-4: ISS Table 79]及び [Module 5.3.5.3-4: ISS Table 80]に示した。また、重篤な肝障害に関連する TEAE がみられたものの以上の表に含めなかった患者の詳細は、 [Module 5.3.5.3-4: ISS Table 81]に示した。

2.1.4.2.4.3 結論

トランスアミナーゼ上昇が認められたものの、抱合型ビリルビンでは臨床的に意味のある増加を伴うものではなく、肝炎及び肝機能不全の臨床的証拠もみられなかった。また、Hy's law に該当する患者（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超で、薬剤性肝障害が疑われる患者）はいなかった。

ALT についての ULN の 3 倍を超える上昇は一過性であり、サリルマブの投与期間中又は中止後に正常値又はベースライン値に回復する傾向を示した。ALT の平均変化量が最大となる時期及びその後は安定することを考慮して、サリルマブの開始後 4～8 週以内及びその後は 3 ヵ月に 1 回程度を目安に、肝機能検査を行うべきである。

5.3.1項に記述しているように、200 mg q2w から 150 mg q2w への減量を考慮に入れることで ALT の上昇に対処できる可能性がある。

2.1.4.2.5 消化管穿孔

RA 患者を対象としたトシリズマブの臨床試験では、主に憩室炎に伴う消化管穿孔が報告されている。RA 患者の消化管穿孔のリスク因子には、年齢、憩室炎の既往、並びに糖質コルチコイド及び NSAIDs の使用がある(20)。したがって、サリルマブの臨床試験では、炎症性腸疾患又は重度の憩室炎の既往を有する患者あるいは消化管穿孔の既往がある患者を除外した。

治験責任医師により報告された憩室炎又は潜在的な消化管穿孔を特定するために、HLT「憩室の炎症（Diverticulum inflammationsc）」及び SMQ「消化管の穿孔（Gastrointestinal perforation）」を用いた。しかし、この SMQ では、消化管穿孔を原因としない可能性のある瘻孔又は直腸膿瘍の事象が含まれているため、消化管穿孔が認めらた患者はこれらの検索基準により容易に決定することができず、特定の事象については臨床的な詳細の検討を必要とした。また、憩室炎は、合併症を有する憩室炎（膿瘍、穿孔［微小穿孔を含む］）か合併症を有さない憩室炎であるかを検討した。画像がない場合に、合併症が報告されていなければ、その TEAE を合併症のない憩室炎と評価した。合併症を有する憩室炎のすべての症例は、下部消化管穿孔と考えられた。残りの症例では、穿孔の有無が評価された。

2.1.4.2.5.1 国内試験

国内試験では、Week 24 までに消化管穿孔は認められなかった。

2.1.4.2.5.2 海外試験

海外試験併合安全性データでは、サリルマブと DMARDs が併用投与された患者 7 名で、合併症を有する憩室炎又は術後の合併症に続発しない消化管穿孔のいずれかが認められた。海外プラセボ対照集団（Pool 1）で 1 件の TEAE がみられ、さらに海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では 6 件の TEAE が認められた。1 名を除くすべての患者で NSAIDs（低用量のアスピリンを含む）又は副腎皮質ステロイドが併用されていた。プラセボが投与された患者では TEAE もみられなかった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団での消化管穿孔の発現率（95% CI）を表 86 に示した。

表 86 - TEAE 期間でサリルマブ＋DMARDs 投与中に消化管穿孔がみられた患者数

Event	Sarilumab+DMARD (any dose) N=2887 4481.8 patient-years N_E/100 patient-years [95% CI]
Lower gastrointestinal perforation	4 patients 0.09 [0.02, 0.23]
Upper gastrointestinal perforation	3 patients 0.07 [0.01, 0.20]
All gastrointestinal perforations	7 patients 0.16 [0.06, 0.32]

CI=confidence interval; N_E= number of events
Gastrointestinal perforation events as assessed by clinical review.

United Health Care データベースでの副腎皮質ステロイド又は TNF-α 阻害薬の消化管穿孔の発現率は、それぞれ 0.39 件／100 人年（95% CI：0.31, 0.48）又は 0.13 件／100 人年（95% CI：0.08, 0.19）であった(20)。サリルマブの臨床試験では消化管穿孔のリスクが増大している患者（すなわち、炎症性腸疾患又は重度の憩室炎の既往がある患者、消化管穿孔の既往がある患者）を除外したことから、比較の集団間でベースラインの差異が存在している可能性がある。

上記以外の消化管穿孔は、RA 以外の適応症で報告された TEAE 及びデータ抽出後に報告された TEAE を含む。1 名は強直性脊椎炎対象の試験（LTS11298 試験）でサリルマブ 150 mg qw が投与され NSAIDs が併用投与されている患者で、CT スキャンにより微小穿孔を合併する憩室炎が認められた（膿瘍は認めなかった）。進行中の RA 試験でも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に穿孔性憩室炎が 1 名みられた（2.1.3.2.3 項参照）。

要約すると、プラセボ対照試験集団ではサリルマブが投与された 1 名で消化管穿孔がみられ（0.11 件／100 人年［95% CI：0.00, 0.63］）、プラセボが投与された患者では消化管穿孔は認められなかった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、消化管穿孔の発現率（0.16 件／100 人年［95% CI: 0.06, 0.32］）は、海外プラセボ対照集団の発現率と同程度であった。消化管穿孔は、主に下部消化管穿孔及び膿瘍を含む憩室炎の合併によるものであった。消化管穿孔が認められた患者の大部分は、NSAIDs、副腎皮

質ステロイド、又は MTX を併用していた。消化管穿孔の発現についてサリルマブに対するこれらの併用薬の相対的な関与は不明である。

大規模な医療データベースからの推定に基づいて(20)、サリルマブが投与された患者で認められた消化管穿孔の発現率は、副腎皮質ステロイドが投与された RA 患者の発現率（0.39 件／100 人年［95% CI：0.31, 0.48］）及び TNF-α 阻害薬が投与された RA 患者の発現率（0.13 件／100 人年［95% CI：0.08, 0.19］）から予想された範囲内であった。

2.1.4.2.6 消化管潰瘍

消化管穿孔についての安全性評価（2.1.4.2.5項）の一部として、SMQ「消化管の潰瘍（Gastrointestinal ulceration）」により特定された消化管潰瘍を検討した。

2.1.4.2.6.1 国内試験

国内試験では、Week 24 までに消化管潰瘍は認められなかった。

2.1.4.2.6.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、全体的な発現率は 3 つのすべての投与群で低かった（サリルマブ 200 mg 併用群 3 名［0.5%］、サリルマブ 150 mg 併用群 7 名［1.1%］及びプラセボ群 2 名［0.3%］）。サリルマブの両投与群とプラセボ群との発現率の差（95% CI）は、サリルマブ 200 mg 併用群 0.2%（95% CI：-0.5, 0.8）、サリルマブ 150 mg 併用群 0.8%（95% CI：-0.1, 1.6）であった。サリルマブの各投与群間での発現率の差（95% CI）は、-0.6%（95% CI：-1.5, 0.3）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.11.3]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団での曝露期間で調整した発現率は、海外プラセボ対照集団で認められた発現率と類似していた。消化管潰瘍を有する長期安全性集団の患者の大部分（28 名中 25 名）は、NSAIDs 又は副腎皮質ステロイドを併用投与中か、あるいは直近に併用していた。これには、2.1.4.2.5 項に含めた穿孔（穿孔性十二指腸潰瘍）がみられた患者 1 名が含まれる。

以上より、サリルマブ投与と消化管潰瘍発現との関連は示唆されなかった。消化管潰瘍の全般的な発現率は、すべての投与群で低く、長期投与により増加することはなく、消化管潰瘍がみられた患者の大部分は NSAIDs 又は副腎皮質ステロイドを併用していた。

2.1.4.2.7 脂質増加

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

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

2.1.4.2.7.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での Week 24 までの低比重リポたん白（LDL）、高比重リポたん白（HDL）及びトリグリセリドの平均値の経時的推移を図 15 、図 16 及び図 17 に示す。記述統計量を [Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.1.17.1]に示した。

ベースライン時の LDL の平均値は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で数値的に高く、サリルマブ 200 mg 併用群と比較しサリルマブ 150 mg 併用群で数値的に高かった。Week 24 までの LDL の平均値の経時的推移では、サリルマブの両投与群で Week12 まで増加しその後安定したが、プラセボ群では Week 24 まで安定していた。LDL コレステロールの平均値は基準範囲内（2.28～5.21 mmol/L）で推移した。

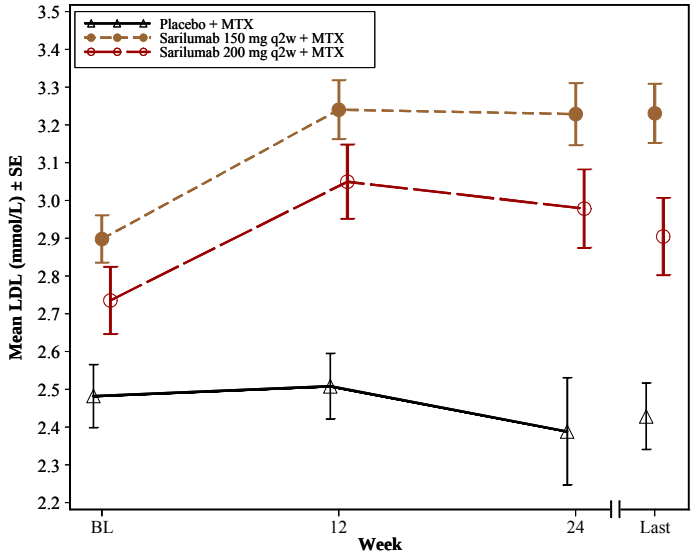
また、Week 24 までの HDL の平均値の経時的推移は、4 名の患者（サリルマブ 200 mg 併用群 2 名、サリルマブ 150 mg 併用群 1 名、プラセボ群 1 名）を除き一定もしくは増加していた（[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.7.4.1]）。Week 24 までのトリグリセリドの平均値の経時的推移では、Week12 までサリルマブ 150 mg 併用群と比較しサリルマブ 200 mg 併用群の方が高く上昇しその後安定したが、プラセボ群では Week 24 まで安定していた。脂質パラメータの増加がみられたものの平均値は基準範囲内であった。

NCEP ATP III の LDL 分類で上方シフトした患者の割合はプラセボ群と比較してサリルマブの両投与群でやや高かったが、上方シフトした患者のほとんどは 1 クラスの変動であった（表 88 ）。

脂質増加に関連する TEAE の発現率は低く、サリルマブ 200 mg 併用群の 4 名にのみ認められた（表 87）。PT 別では高脂血症 2 名、血中トリグリセリド増加 1 名、低比重リポ蛋白増加 1 名であった。また、この 4 名中 2 名は高脂血症用剤の投与を受けていた。これらの事象で重篤及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった。なお、1 名（患者番号 [redacted] ）に高脂血症の増悪（軽度、トリグリセリド 5.20 mmol/L→15.18 mmol/L）を伴う急性膵炎（非重篤、中等度）が認められたが、急性膵炎から回復した。

なお、MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）では、サリルマブ 200 mg 併用群の 1 名にのみ脂質増加が認められた。

図 15 - Week 24 までの TEAE 期間中の低比重リポたん白（LDL）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects				
Placebo + MTX	81	81	31	77
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	81	71	78
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	78	62	70

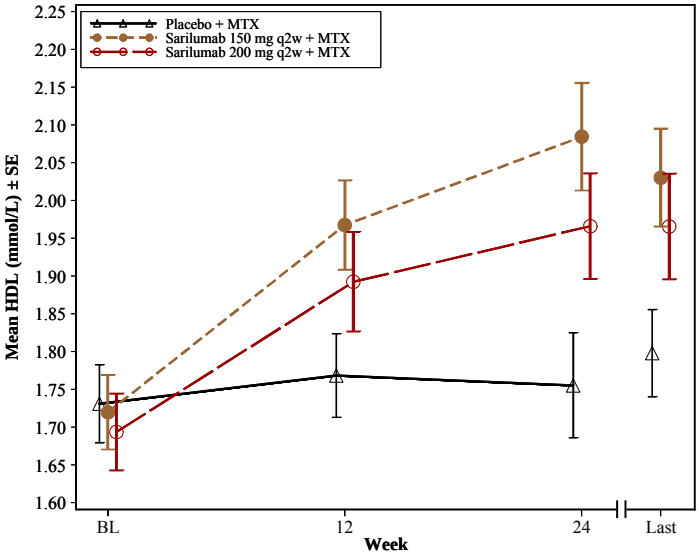
BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.

Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.

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

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_ldl_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:56)

図 16 - Week 24 までの TEAE 期間中の高比重リポたん白（HDL）の平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects				
Placebo + MTX	81	81	31	77
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	81	71	78
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	65	72

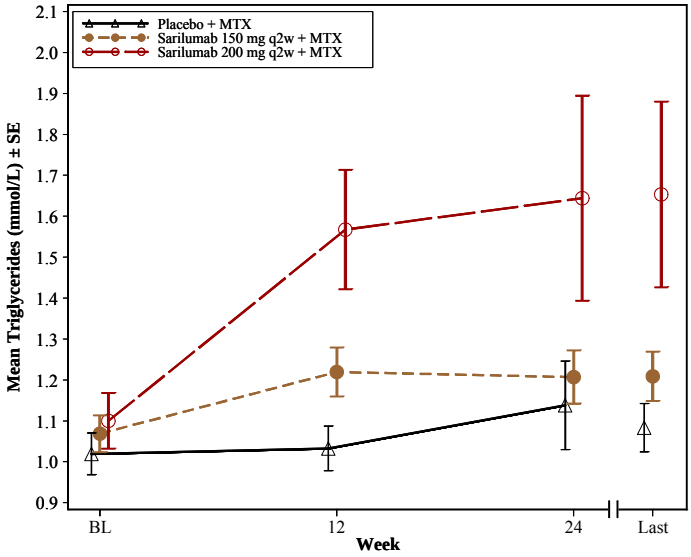
BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.

Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.

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

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_hdl_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:55)

図 17 - Week 24 までの TEAE 期間中のトリグリセリドの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects				
Placebo + MTX	81	81	31	77
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	81	71	78
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	65	72

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.

Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.

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

OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_trig_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:57)

表 87 - 脂質増加の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

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

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, pt-yrs: Patient – years.
Note: This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Dyslipidemias.
a For patients with no such event, the duration is up to the end of the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_aesi_overview_elevat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_overview_elevat_s_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:39).

表 88 - TEAE 期間中の LDL の NCEP ATP III の LDL 分類 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

Laboratory parameter Baseline Postbaseline n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
LDL cholesterol			
Total [a]			
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	36/81 (44.4%)	10/81 (12.3%)	20/78 (25.6%)
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)	30/81 (37.0%)	31/81 (38.3%)	31/78 (39.7%)
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)	12/81 (14.8%)	25/81 (30.9%)	15/78 (19.2%)
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)	3/81 (3.7%)	13/81 (16.0%)	7/78 (9.0%)
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	0/81	2/81 (2.5%)	5/78 (6.4%)

Laboratory parameter Baseline Postbaseline n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Missing			
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)			
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	33/46 (71.7%)	8/25 (32.0%)	17/37 (45.9%)
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)	13/46 (28.3%)	15/25 (60.0%)	17/37 (45.9%)
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)	0/46	1/25 (4.0%)	2/37 (5.4%)
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)	0/46	1/25 (4.0%)	0/37
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	0/46	0/25	1/37 (2.7%)
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)			
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	3/25 (12.0%)	2/39 (5.1%)	3/26 (11.5%)
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)	15/25 (60.0%)	15/39 (38.5%)	12/26 (46.2%)
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)	7/25 (28.0%)	20/39 (51.3%)	7/26 (26.9%)
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)	0/25	2/39 (5.1%)	2/26 (7.7%)
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	0/25	0/39	2/26 (7.7%)
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)			
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	0/9	0/15	0/13
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)	2/9 (22.2%)	1/15 (6.7%)	2/13 (15.4%)
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)	5/9 (55.6%)	4/15 (26.7%)	6/13 (46.2%)
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)	2/9 (22.2%)	8/15 (53.3%)	3/13 (23.1%)
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	0/9	2/15 (13.3%)	2/13 (15.4%)
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)			
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	0/1	0/2	0/2
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)	0/1	0/2	0/2
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)	0/1	0/2	0/2
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	0/1	0/2	0/2

Laboratory parameter Baseline Postbaseline n/N1 (%)	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	 200 mg q2w + MTX (N=80)
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)			
< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 2.59 - < 3.37 mmol/L (≥ 100 - < 130 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 3.37 - < 4.14 mmol/L (≥ 130 - < 160 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 4.14 - < 4.92 mmol/L (≥ 160 - < 190 mg/dL)	0/0	0/0	0/0
≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	0/0	0/0	0/0

[a] Regardless of baseline status.

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

Only the worst case for each patient is presented by baseline status.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_shift_ldl_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_shift_ldl_s_t_i.rtf (11MAY2016 - 10:01)

2.1.4.2.7.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）のベースライン時の各脂質パラメータの値は、LDL2.79～2.83 mmol/L（107.53～109.32 mg/dL）（基準範囲：2.28～5.21 mmol/L［88～201 mg/dL］）、HDL1.53～1.55 mmol/L（58.94～59.70 mg/dL）（基準範囲：0.96～2.38 mmol/L［37～92 mg/dL］）、トリグリセリド 1.46～1.51 mmol/L（128.94～133.92 mg/dL）（基準範囲：0.59～2.96 mmol/L［52～262 mg/dL］）で、ベースライン時の LDL の平均値は正常であった。

海外プラセボ対照集団の TEAE 期間中の LDL、HDL 及びトリグリセリドの平均値をそれぞれ付録 2.7.4.8.2.1 - 1.30.1.1 ～付録 2.7.4.8.2.1 - 1.30.1.3 に示す。また、記述統計量を（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.241]）に示した。

プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群では LDL、HDL 及びトリグリセリドはベースラインからの平均値の増加が認められ、その増加はサリルマブの各投与群間で同程度であった。この増加は Week 4（すなわち、投与開始後初回測定時点）でみられた。サリルマブの両投与群では、Week 4 で LDL は平均約 14 mg/dL（16%）及びトリグリセリドは平均約 23mg/dL （22%）増加し、両パラメータともその後は安定していた。HDL の増加（平均値）は約 3 mg/dL（6%）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.262]）。以上のように脂質パラメータの増加がみられたものの、その平均値は基準範囲内であった。

ベースライン後の LDL の平均値に基づくと、TEAE 期間中に NCEP ATP III の LDL 分類でシフトした患者は多くはなかった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.30.2.1 ）。なお、NCEP ATP III の LDL 分類で上方シフトした患者の割合はプラセボ群と比較してサリルマブの両投与群でやや高かったが、上方シフトした患者のほとんどは 1 クラスの変動であった。

治験薬の初回投与時もしくは投与後にスタチンを開始した患者は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多いが、サリルマブの各投与群間では差がなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 16 名［2.4%］、サリルマブ 150 mg 併用群 16 名［2.4%］及びプラセボ群 3 名［0.5%］）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.2.5.1]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）の脂質パラメータの増加は、プラセボ対照集団のそれと一致していた。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団のサリルマブ全用量併用群での合計 119 名（4.1%）で、トリグリセリド値が 5.6 mmol/L（496mg/dL）以上であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.5.2.8]）。これらのいずれの患者でも膵炎を認めなかった（SMQ「急性膵炎［Acute pancreatitis］」の検索による結果）。

治験責任医師より報告され、SMQ「脂質異常症（Dyslipidaemia）」により特定された TEAE に基づいて、海外プラセボ対照集団では脂質増加に関連する事象を一つ以上発現した患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群 5.0%、サリルマブ 150 mg 併用群 5.9%及びプラセボ群 2.0%であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 31. 1. 1 ）。サリルマブの両投与群とプラセボ群との発現率の差（95% CI）は、サリルマブ 200 mg 併用群で 3.0%（95% CI ：1.1, 5.0）及びサリルマブ 150 mg 併用群で 3.9%（95% CI：1.9, 6.0）であった。サリルマブの各投与群間での発現率の差（95% CI）は、-0.9%（95% CI：-3.4, 1.5）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.11.3]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で、TEAE として報告された脂質増加の発現率は、海外プラセボ対照集団の発現率と同様であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 31. 1. 2 ）。SAE として、高トリグリセリド血症 1 件が報告されたが、当該患者（患者番号 [redacted] ［LTS11210 試験］）はゲムフィブロジルを処方用量 1500 mg/日ではなく 500 mg/日が投与されていた。治験薬の投与中止に至る事象はなかった。

要約すると、サリルマブは脂質増加に関連はあるが、サリルマブの各投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

LDL、トリグリセリド及び HDL の脂質増加は Week 4 でみられた。その後、これらの変化は、安定していた。Week 4 で、LDL は約 14mg/dL（平均）、トリグリセリドは約 23mg/dL（平均）及び HDL は約 3 mg/dL（平均）増加した。

トリグリセリド増加に続く膵炎は報告されなかった。MACE の TEAE の発現率は、2.1.4.2.8.2項（MACE、海外試験）で更に論じたが、RA 集団の患者背景の発現率よりも高くなかった。

長期安全性集団の脂質パラメータの変化はプラセボ対照集団で認められた変化と一致していた。脂質増加の平均値及びスタチンを開始した患者割合は、各用量群間で同様であった。

2.1.4.2.8 Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）

関節リウマチは、従来のリスク因子のみではなく慢性的な炎症状態も関連した CV 系の疾患率及び死亡率の増加と関係がある(21)。

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

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

2.1.4.2.8.1 国内試験

国内試験では、サリルマブの投与を受けた患者では MACE は認められず、EFC14059 試験のプラセボ群でのみ非致死性の心筋梗塞が 1 名認められた（表 89 ）。この事象は MACE（主要）及び MACE（狭義）の両基準を満たした。詳細を以下に示す。

- 患者番号：[redacted]（プラセボ群）：患者は 56 歳男性で、高コレステロール血症の既往を有していた。Day 45（20[redacted] 年 9 月 27 日）、急性前壁心筋梗塞（PT：急性心筋梗塞）（重度）を発現し、SAE として報告された。同年* 10 月 4 日、臨床経過が良好であったため患者は退院した。ニトログリセリン 0.3 mg の経口投与が行われた（同年* 10 月 10 日）。治験薬の投与は 同年* 12 月 16 日の投与後に一時的に中断され、翌年* 1 月 4 日に再開された。翌年* 3 月 3 日、心臓カテーテルの追跡検査で有意狭窄はみられなかった。翌年* 3 月 9 日、患者は急性心筋梗塞から回復した。治験責任医師により、急性心筋梗塞と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 89 - MACE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

CV Events Category	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
MACE (primary)	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
MACE (narrow)	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
CV Death	0	0	0	0	0	0
Myocardial infarction	0	0	0	0	0	0
Heart Failure	0	0	0	0	0	0
Stroke	0	0	0	0	0	0
Procedure-related death	0	0	0	0	0	0
Other Cardiovascular Causes	0	0	0	0	0	0
Undetermined cause of death	0	0	0	0	0	0
MI (non-fatal)	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
Hospitalization for unstable angina (non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Heart failure (non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Stroke (non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Hospitalization for transient ischemic attack (non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Peripheral arterial event (non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Non acute coronary syndrome/Myocardial ischemia requiring (non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Other cardio/cerebrovascular events (non-fatal)	0	0	0	0	0	0

PY: Patient-years, CV: Cardiovascular, MACE: Major adverse cardiovascular events, MI: Myocardial infarction
MACE (primary) includes CV Death, MI, Stroke, Hospitalization for unstable angina (UA) or Hospitalization for Transient Ischemic Attack (TIA).
MACE (narrow) includes CV Death, MI, or Stroke.
n (%) = number and percentage of patients with at least one adjudicated treatment-emergent CV event.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/ae_cv_adj_summteae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_cv_adj_summteae_s_t_i.rtf (11MAY2016 - 9:42)

2.1.4.2.8.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、MACE はプラセボ群ではみられなかったが、サリルマブの両投与群で各 2 件の MACE がみられた（各投与群の曝露期間で調整した発現率［95% CI］：0.5 名／100 人年［95% CI：0.05, 1.63］）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.9.1.3]）。これらの 2 件の TEAE

は、MACE（主要）及び MACE（狭義）の両基準を満たした。心血管系の既往及びリスク因子は 3 つの投与群で全般的に類似していた（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.2.2.1]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）で判定された CV 事象の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.31.2.1 に示した。

CAC により計 84 件の有害事象が判定され、これらのうち 26 名の患者でみられた 28 件が MACE（主要）と判定された。これら 26 名の平均年齢は 61.3 歳であり、13 名が男性で、16 名は心血管系のリスク因子（すなわち、高血圧、糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患、虚血性の脳血管疾患及び／又は冠動脈疾患の家族歴）を合併していた（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.4.25]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で判定された MACE（主要）及び MACE（狭義）の曝露期間で調整した発現率（event rate）（95% CI）は、それぞれ 0.6 名／100 人年（95% CI：0.38, 0.85）及び 0.5 名／100 人年（95% CI：0.33, 0.77）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.9.1.6]）。心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の発現率は、いずれも 0.2 件／100 人年であった（[Module 5.3.5.3-4: ISS Table 97]）。注意：曝露期間で調整したイベントの発現率（event rate）（100 人年当たりの TEAE の件数）を表中に示し、これは曝露期間で調整した発現率（event rate）と同一である。

The Health Improvement Network（THIN）が実施した集団に基づく長期コホート研究では、MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、脳卒中）の全般的な発現率は、DMARDs 使用中の RA 患者で 1.11 名／100 人年であった。心血管死の発現率は、0.46 名／100 人年、非致死性心筋梗塞は 0.51 名／100 人年及び脳卒中は 0.42 名／100 人年であった(22)。

曝露期間で調整した 6 ヵ月間ごとの MACE の発現率（event rate）を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.32.1.1 に表示する。発現率の経時的な増加はなかった。以上より、サリルマブと DMARDs が併用投与された患者の発現率は、一般的な RA 患者集団の発現率よりも高くはなかった。

2.1.4.2.9 過敏症及びアナフィラキシー

治験責任医師が報告した過敏症及びアナフィラキシーの兆候を示す TEAE を特定するために、SMQ「過敏症（Hypersensitivity）」及び SMQ「アナフィラキシー反応（Anaphylactic reaction）」を用いた。

アナフィラキシーの可能性がある TEAE を確実に捕えるために、サリルマブあるいは他のアレルゲンと疑われる因子との関連性の有無にかかわらず、Sampson ら(23)により提唱された基準を満たしたアナフィラキシーの発現を治験実施計画書で SAE として報告することとした。

公表文献(24), (25)を用い、重度の全身性過敏症を特定するために以下の判定基準を設定し、以下の基準のいずれかを満たした場合には重度の全身性過敏症と判定した。

- 投与中止に至り、かつ別の病因がないアナフィラキシー
- 明らかな原因がないままに投与中止に至り、投与後 24 時間以内（すなわち、1 日以内）に発症した喉頭、口蓋垂又は舌の浮腫

- 投与中止に至り投与後 24 時間以内（すなわち、1 日以内）に発症した重大な呼吸器症状（チアノーゼ又は SpO2 が 92%以下）、心血管の症状（成人の SBP が 90 mmHg 未満）又は神経症状（錯乱、虚脱、意識消失、失禁）
- スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症

国内試験及び海外試験ともに、過敏症の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高く、サリルマブの各投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。過敏症の大部分は、治験責任医師により重症度が軽度もしくは中等度と判断された。治験薬の投与中止に至った過敏症の発現率は 1%未満であった。

過敏症の発現率は、ADA 陽性患者でも陰性患者でも同様であった。過敏症及び ADA は2.1.4.2.11項（免疫原性）で論じている。

2.1.4.2.9.1 国内試験

1. 過敏症についての全有害事象

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団での過敏症の発現率は、プラセボ群（6.2%）と比較しサリルマブの両投与群で高く、サリルマブの各投与群間では大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 11.3%、サリルマブ 150 mg 併用群 12.3%）（表 90 ）。過敏症を発現した患者の多くは TEAE 期間中に 1 件の過敏症を発現していた（サリルマブ 150 mg 併用群では、TEAE 期間中に 10 名 15 件の過敏症が認められており、2 件以上の報告があった患者は 3 名であった）。重篤な過敏症、致死的な過敏症及び治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった。

サリルマブの両投与群で多く認められた過敏症は湿疹及び発疹、プラセボ群で多く認められた過敏症は接触性皮膚炎であった（表 156 ）。湿疹及び発疹の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高かった。接触性皮膚炎の発現率は、サリルマブの両投与群と比較しプラセボ群で高かった。

表 90 - 過敏症の要約- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Total Number of Patients	81	81	80
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs [a]	28.7	33.1	31.2
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs [a]	29.9	35.8	34.0
Total patients with ≥ 1 Hypersensitivity (%)	5 (6.2%)	10 (12.3%)	9 (11.3%)

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Number of patients with ≥ 1 Hypersensitivity per 100 pt-yrs	17.4	30.2	28.8
Total number of Hypersensitivity (per 100 pt-yrs)	5 (16.7)	15 (41.9)	9 (26.5)
Total patients with ≥ 1 serious Hypersensitivity (%)	0	0	0
Total patients with Hypersensitivity leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Hypersensitivity leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	0	0

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

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

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

LTS13618 試験の併用療法層で認められた過敏症の発現率は、国内プラセボ対照集団でみられたものと類似していた（[Module 5.3.5.2-1：LTS13618、16.2.7.3.19.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool）での過敏症の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 11.8%、サリルマブ 150 mg 群 11.1%）（表 91 ）。重篤な過敏症、致死的な過敏症及び治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった。

サリルマブの両投与群で多く認められた過敏症は湿疹及び発疹であった（表 157）。湿疹及び発疹の発現率は、サリルマブの各投与群間で同程度であった。治験責任医師により因果関係が否定できない過敏症と判断された TEAE の発現率は、サリルマブの各投与群間で同程度であった。

過敏症の大部分は、治験責任医師により重症度が軽度（サリルマブ 200 mg 群 65.0%、サリルマブ 150 mg 群 55.0%）又は中等度（サリルマブ 200 mg 群 35.0%、サリルマブ 150 mg 群 45.0%）と判定された（表 158 ）。

表 91 -過敏症の要約- 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Total Number of Patients	126	170
Total treatment duration in pt-yrs	56.0	61.7
Treatment duration up to the first event in pt-yrs[a]	51.9	57.3
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs[a]	56.0	61.7
Total patients with ≥ 1 Hypersensitivity (%)	14 (11.1%)	20 (11.8%)
Number of patients with ≥ 1 Hypersensitivity per 100 pt-yrs	27.0	34.9
Total number of Hypersensitivity (per 100 pt-yrs)	20 (35.7)	20 (32.4)
Total patients with ≥ 1 serious Hypersensitivity (%)	0	0
Total patients with Hypersensitivity leading to death (%)	0	0
Total patients with Hypersensitivity leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	0

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

MEDDRA 17.1

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

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

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

2. 重篤な有害事象に該当する過敏症

国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）で、SAE と判断されるアナフィラキシー及び過敏症は認められなかった（表 90 ）（[Module 5.3.5.2-1：LTS13618、16.2.7.3.19.1.1]）。

3. 治験薬の投与中止に至った過敏症

国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）で、治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった（表 90 ）（[Module 5.3.5.2-1：LTS13618、16.2.7.3.19.1.1]）。

2.1.4.2.9.2 海外試験

1. 過敏症についての全有害事象

海外プラセボ対照集団（Pool 1）での過敏症の要約を付録 2.7.4.8.2.1 – 1.33.1.1 に示す。過敏症の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 7.3%、サリルマブ 150 mg 併用群 6.8%及びプラセボ群 3.9%であった。サリルマブの両投与群とプラセボ群との発現率の差（95% CI）は、サリルマブ 200 mg 併用群 3.3%（95% CI ：0.9, 5.8）及びサリルマブ 150 mg 併用群 2.9%（95% CI ：0.5, 5.3）であった。サリルマブの各投与群間の発現率の差（95% CI）は 0.4%（95% CI ：-2.3, 3.2）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.11.3]）。

最も多く認められた過敏症は、注射部位発疹、発疹及び蕁麻疹であった。注射部位発疹の発現率は、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高かった。発疹及び蕁麻疹の発現率は、3 つの投与群間で同様であった。過敏症の大部分は、治験責任医師により重症度が軽度（サリルマブ 200 mg 併用群 76.4%、サリルマブ 150 mg 併用群 76.7%）又は中等度（サリルマブ 200 mg 併用群 21.8%、サリルマブ 150 mg 併用群 21.7%）と判定された（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.71]）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で最も多く認められた過敏症は、海外プラセボ対照集団と同様に注射部位発疹、発疹及び蕁麻疹であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.33.1.2 ）。

2. 過敏症に該当する重篤な有害事象

治験中にアナフィラキシーは報告されなかった。

海外DMARDs併用長期安全性集団での重篤な過敏症の要約を付録2.7.4.8.2.1 - 1.33.1.3 に示す。SAEとして過敏症が報告された患者は 4 名だった。

- 注射直後反応（患者番号 [redacted] ［EFC11072 試験パート B］）：患者はサリルマブ 200 mg q2w が投与された 46 歳女性。Day 358（最終投与）のサリルマブ投与直後に注射直後反応が認められた。注射 5 分後に顔面蒼白、全身の脱力感が認められ、血圧が 159/95 mmHg、心拍数が 124 bpm に上昇した。この他に関連する徴候又は症状は認められなかった。処置は行われず、症状は 10 分以内に消失した。治験責任医師は、当該事象を医学的に重要な事象として SAE の基準に合致すると判定した。患者は ADA 陰性であった。
- 血管浮腫（患者番号 [redacted] ［EFC11574 試験］）：患者は 50 歳の女性で、高血圧症の既往歴を有し、MTX 12.5 mg、ロサルタン及びヒドロクロロチアジドが併用されていた。EFC11574 試験のアダリムマブ導入期には TEAE は報告されなかった。サリルマブ 150 mg q2w の初回投与の数時間後に蕁麻疹が認められた。この蕁麻疹は最初顔面に現れ、その後 6 日間の間に鼡径部、殿部、胸部及び前腕内側表面に広がり、セチリジンで改善しなかった。Day 6 に血管浮腫と診断されて、蕁麻疹及び顔面浮腫にて患者は入院した。患者は血漿交換を 2 回行い、ステロイド及び抗ヒスタミン薬により治療された。Day 17 に患者は回復し、退院した。ロサルタン及びヒドロクロロチアジドの投与は一時中断され、Day 13 に再開された。サリルマブは単

回投与のみであった。Day 84 に早期中止され、再発の報告はなかった。患者は ADA 陰性であった。

- 過敏症（患者番号 [redacted] ［EFC11072 試験パート A］）：患者は 42 歳の女性で、アレルギー性鼻炎の既往歴を有していた。Day 15（サリルマブ 100 mg qw 投与の 3 回目）の投与約 70 分後に両腕、胸部及び頬部に紅斑が認められた。呼吸は「障害がない」状態で、バイタルは正常であった。患者はデキサメタゾンが静注され、クロルフェニラミン及びロラタジンにより治療され、数時間後に回復した。サリルマブの投与は中止された。治験責任医師は、当該有害事象を医学的に重要な事象（重篤度の基準に合致）と判定した。患者は ADA 陰性であった。
- 皮膚壊死（患者番号 [redacted] ［LTS11210 試験］）：患者はサリルマブ 150 mg qw が投与された 73 歳の女性患者で、冠動脈疾患、慢性心不全及び高血圧の既往歴を有していた。Day 229 に右脛の慢性リンパ静脈不全が認められ、患者は右脛の膿性壊死性潰瘍及び丹毒にて入院した。患者は ADA 陰性であった。

また、EFC14092 試験でスティーブンス・ジョンソン症候群の可能性のある症例は試験のデータ抽出日後に報告された。

- スティーブンス・ジョンソン症候群：患者は二重盲検期にアダリムマブが投与された 67 歳の女性患者で、非盲検継続投与期に移行しサリルマブが投与された。サリルマブ投与後 152 日（11 回目の投与後 8 日）に、体幹、腹部及び四肢に痛みを伴うそう痒性皮疹が発現したが、発熱又はその他の全身症状は見られなかった。患者は入院し、2 日後集中治療室で滲出性小水疱を伴う麻疹様紅斑性発疹並びに口腔粘膜及び膣粘膜の病変部の治療を受けた。発疹は持続し、小水疱及び落屑が見られた。皮膚生検を含む検査で海綿状及び膿疱性の好中球性蕁麻疹様皮膚炎が示された。発熱、嚥下困難及び呼吸窮迫は認められなかった。副腎皮質ステロイド薬及び免疫グロブリン大量療法の治療が行われた。症状は改善し、入院後 29 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院した。治験期間を通して患者は ADA 陰性であった（最も新しい検体は TEAE 発現の約 2 ヵ月前に採取された）。独立した皮膚病理医により、皮膚生検の組織病理から、検査所見は海綿状及び苔癬様部位を伴うびまん性好酸球性及び好中球性皮膚症と一致し、炎症反応の複合的パターンはスティーブンス・ジョンソン症候群の徴候を伴わない有害事象に相当すると結論付けられた。また、独立した皮膚専門医により、当該患者にはスティーブンス・ジョンソン症候群に特徴的な発熱や全身性・代謝性所見が認められないと評価された。

3. 治験薬の投与中止に至った過敏症

海外プラセボ対照集団で、治験薬の投与中止に至った過敏症の発現率は 1%未満であり、プラセボ群（0.2%）と比較しサリルマブの両投与群（サリルマブ 200 mg 併用群 0.9%及びサリルマブ 150 mg 併用群 0.5%）で高かった。サリルマブの各投与群間の発現率は同様であった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で治験薬の投与中止に至った過敏症の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 33. 1. 4 に示す。治験薬の投与中止に至った過敏症はすべての投与群で 1.0%未満であった。サリルマブの初回投与に関連した当該有害事象の発現について特定の傾向はなく、当該事象の発現は 1 日目から約 1000 日目の範囲であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.58]）。

過敏症により治験薬の投与中止に至った 27 名のうち、重症度別では、軽度が 7 名、中等度が 17 名及び重度が 3 名であった。

過敏症により治験薬の投与中止に至った 27 名のうち、ADA が陰性であった患者は 25 名、ADA が陽性であった患者は 2 名であった。ADA が陽性であった 2 名について詳細を以下に示す（ADA と過敏症については2.1.4.2.11.2.2.1項［免疫原性、海外試験、ADA と安全性］で更に論じている）。

- 患者番号 [redacted]（SFY13370 試験）：患者は Day 15 に ADA 陽性が認められ、抗体価は 60 であった。Day 30 に注射部位発疹が報告された。Day 29 の ADA 分析では陰性を示し、同日にサリルマブ 200 mg q2w が投与された。翌日、発疹が注射部位にみられ、4 日後に全身性のそう痒症がみられたため、サリルマブの投与を中止した。全身性のそう痒症の発症後 9 日に、処置することなく、これらの TEAE は消失した。Day 43 及び Day 99 に追加された ADA 評価では陰性であった。
- 患者番号 [redacted]（EFC10832 試験）：患者はサリルマブ 200 mg q2w が投与され、全身性の発疹が認められた。当該患者は投与された日の Day 15 に手足及び腕のそう痒症を発症したが、処置することなく翌日に回復した。Day 45（最後投与後 2 日目）に、全身性の発疹、そう痒症及び振戦を発症し、同日にデキスクロルフェニルアミンが静注された。サリルマブの投与は中止された。Day 60 に回復した。患者は Day 15 に ADA 陽性が認められ、抗体価は 60 であった。Day 29 には陰性となり、Day 48 に陽性で抗体価 30 であった。その後、ADA 用の検体は採取されなかった。

血管浮腫により治験薬の投与中止が認められた患者 2 名（1 名は 2.1.4.2.9.2.2 項で記載ずみ）では、喉頭浮腫、口蓋垂浮腫又は舌浮腫の所見がみられなかった。患者番号 [redacted] は、サリルマブ 200 mg q2w が投与されていた。当該患者は EFC11072 試験パート A に参加し、試験デザインに従い治験薬としてサリルマブとプラセボを週 1 回、交互に投与されていた。2 回目の治験薬としてプラセボが投与された 1 時間後に、当該患者の顔面に血管浮腫が発症した。

重度の全身性過敏症の可能性を示唆する事象を特定するために、SMQ「過敏症（Hypersensitivity）」に含まれない治験薬の投与中止に至った TEAE を検討した。

以下の PT により投与を中止した患者の臨床的な詳細を検討したところ、他に病因がないままに治験薬の投与 24 時間以内（すなわち、1 日以内）に当該有害事象の発現がなかったことから、いずれも重度の全身性過敏症反応を示唆するものはないと考えられた。

- 呼吸困難：患者番号 [redacted]（EFC11072 試験パート B）
- 急性呼吸窮迫症候群：患者番号 [redacted]（EFC11072 試験パート A）

- 心肺停止：患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）
- 失神：患者番号 [redacted]（LTS11210 試験）
- 呼吸窮迫：患者番号 [redacted]（EFC11072 試験パート B）

2.1.4.2.9.3 結論

国内試験及び海外試験併合安全性データの結果、過敏症の発現率がプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で高いことを考慮すると、サリルマブ投与による過敏症発現の可能性は考えられるが、認められた過敏症のほとんどが軽度～中等度であり、治験薬の投与中止に至ることは稀であった。

海外プラセボ対照集団でよく認められた全身性及び局所性の過敏症の発現率はプラセボ群3.9%と比較して、サリルマブの両投与群で高く（サリルマブ 200 mg 併用群 7.3%及びサリルマブ 150 mg 併用群 6.8%）、プラセボ群との発現率の差（95% CI）は、サリルマブ 200 mg 併用群 3.3%（95% CI ：0.9, 5.8）及びサリルマブ 150 mg 併用群 2.9%（95% CI ：0.5, 5.3）であった。サリルマブ投与によるアナフィラキシーは認められなかった。

海外プラセボ対照集団の全投与期間中に、過敏症反応により治験薬の投与を中止に至った患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群 0.9%、サリルマブ 150 mg 併用群 0.5%及びプラセボ群 0.2%であった。また、海外 DMARDs 併用長期安全性集団での過敏症反応により治験薬の投与を中止に至った患者の割合は、海外プラセボ対照集団と大きな差はなかった。

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

2.1.4.2.10 注射部位反応

2.1.4.2.10.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団での注射部位反応はプラセボ群では認められず、サリルマブの各投与群での発現率はサリルマブ 200 mg 併用群 10.0%及びサリルマブ 150 mg 併用群 9.9%と同程度であった（表 92 ）。サリルマブの両投与群で最も多くみられた注射部位反応は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった（表 159） 。なお、重篤な注射部位反応及び治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

表 92 - 注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Total Number of Patients	81	81	80
Total treatment duration in pt-yrs	29.9	35.8	34.0
Treatment duration up to the first event in pt-yrs [a]	29.9	33.2	31.4
Treatment duration up to the first serious event in pt-yrs [a]	29.9	35.8	34.0
Total patients with ≥ 1 Injection site reaction (%)	0	8 (9.9%)	8 (10.0%)
Number of patients with ≥ 1 Injection site reaction per 100 pt-yrs	0	24.1	25.5
Total number of Injection site reaction (per 100 pt-yrs)	0	71 (198.5)	61 (179.3)
Total patients with ≥ 1 serious Injection site reaction (%)	0	0	0
Total patients with Injection site reaction leading to death (%)	0	0	0
Total patients with Injection site reaction leading to permanent treatment discontinuation (%)	0	0	0

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

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

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

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

MTX 以外の DMARDs 併用集団（LTS13618 試験の併用療法層）

注射部位反応は、サリルマブ 150 mg 併用群でのみ認められた（サリルマブ 150 mg 併用群：13.3%）（[Module 5.3.5.2-1：LTS13618、16.2.7.3.21.1.1]）。

日本人併合集団（J-Pool）

注射部位反応の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 11.2%、サリルマブ 150 mg 群 8.7%）（表 93 ）。サリルマブの両投与群で最も多くみられた注射部位反応は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった（表 160 ）。なお、重篤な注射部位反応及び治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

表 93 -注射部位反応の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

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

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

MEDDRA 17.1

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

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

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

2.1.4.2.10.2 海外試験

注射部位反応の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。海外プラセボ対照集団の投与期間全体では注射部位反応の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 9.5%、サリルマブ 150 mg 併用群 8.0%及びプラセボ群 1.4%であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.33.1.5 ）。サリルマブの両投与群とプラセボ群との発現率の差（95% CI）は、サリルマブ 200 mg 併用群 8.2%（95% CI：5.8, 10.6）及びサリルマブ 150 mg 併用群 6.7%（95% CI：4.4, 8.9）であった。サリルマブの各投与群間の発現率の差（95% CI）は 1.5%（95% CI：-1.5, 4.6）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.11.3]）。

海外プラセボ対照集団と比較して、海外 DMARDs 併用長期安全性集団では各投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。注射部位反応の発現率は、治験薬投与開始後の最初の 6 ヵ月間で最も高かったが、当該事象の発現率はその後徐々に減少した（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.34.1.1 ）。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団で重篤な注射部位反応として報告された注射部位反応はなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.82]）。また、認められた注射部位反応の内、大部分（89.8%）は治験責任医師によって軽度と判定された（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.85]）。

海外プラセボ対照集団での治験薬の投与中止に至った注射部位反応は、サリルマブの両投与群で 3 名（サリルマブ 200 mg 併用群 2 名及びサリルマブ 150 mg 併用群 1 名）に発現したが、プラセボ群ではみられなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.87]）。また、治験薬の投与中止に至る注射部位反応はまれであった（海外 DMARDs 併用長期安全性集団のサリルマブ全用量併用群：0.6%（18 名）］（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.88]）。

一般的に皮下投与時に認められるものと同様にサリルマブ投与による注射部位反応が報告された。認められた注射部位反応（紅斑及びそう痒症を含む）の大部分は軽度であり、海外プラセボ対照集団では 3 名の患者で治験薬の投与が中止された。このように注射部位反応は軽度であり、投与中止に至ることはまれであったことから､推奨用量としてサリルマブのいずれの用量も使用できると考えらる。

2.1.4.2.11 免疫原性

抗サリルマブ抗体（ADA）及び抗サリルマブ中和抗体のバリデーション済みの検出法を構築した。治験薬投与期間中、複数の時点で血清試料を採取して、ADA の評価を行った。得られた結果を下記のように定義した複数の分類に基づいて解析し､ADA の発現と薬物動態及び臨床的な影響との関連性を探索した。

第 II/III 相試験の治験薬投与期間中での ADA 陽性は、検体がベースライン時に陰性であったが治験薬投与後に陽性を示すこと、又はベースライン時に陽性であり治験薬投与後に抗体価が 4 倍以上増加することと定義した。さらに、ADA は「持続性」（治験薬投与下又は投与終了後の採血時点で最低 16 週の間隔をおいて 2 回以上連続で ADA 反応が陽性であった場合、あるいは最終検体採取時点で陽性が認められた場合）又は「一過性」（持続性とはみなされなかった場合）に分類した。中和抗体の存在は、ADA 陽性のすべての検体について競合的リガンド結合アッセイを用いて評価した。

ADA の臨床的意義を検討するためには、ADA と臨床的な影響との関連性が必要である。安全性の観点から、過敏症は ADA の存在により必ずしも認められるものではないが、免疫原性により懸念される臨床反応である。有効性の観点からは、治験薬の投与中止をもたらすような有効性の欠如又は有効性の消失が ADA の存在で懸念される。さらに、ADA の臨床的関連性の可能性の評価のために、PK の解析結果も検討した。母集団 PK 解析に基づくと、ADA 陽性患者でのサリルマブの曝露量は ADA 陰性患者よりも低かった。また、母集団 PK 解析から得られたポストホック推定値に基づくと、中和抗体陽性の患者の曝露量は、中和抗体陰性の患者よりも低かった。加えて、サリルマブの曝露量は、ADA 陽性患者のうち、持続性の ADA 患者では、一過性の ADA 患者よりも低かった。したがって、有効性に及ぼす影響の評価に、中和抗体と持続性の ADA 陽性反応は、臨床的に最も関連性があると考えられた。

国内試験では、大部分の患者は TEAE 期間中に ADA 陽性が認められなかった。国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）では、サリルマブ 200 mg 併用群、サリルマブ 150 mg 併用群及びプラセボ 群でそれぞれ 1.3%（1/80 名）、1.2%（1/81 名）及び 1.2%（1/81 名）が持続性の ADA 陽性反応を示した。国内試験で ADA 陽性反応が認められ、かつ中和抗体の反応を示した患者は 1 名（0.3%：1/296 名）のみで追跡調査来院時に報告された。これはサリルマブ 200 mg の初回投与後 57 日に認められ、治験薬の投与中止の理由との関連はなかった。

海外試験で、DMARDs 併用下でサリルマブが投与された患者では全身性及び注射部位などでの過敏症の発現率は、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者とで大きな差はなかった。また、過敏症により治験薬の投与を中止した 27 名のうち、ADA 陽性患者は 2 名のみであり（注射部位反応及び全身性皮疹）、これら 2 名の抗体価は低かった（30～60）ことから、ADA の発現に臨床的な意義がないことが支持された。また、有効性の欠如又は有効性の消失により治験薬の投与中止に至った患者の割合は、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者とで同程度であった。中和抗体に反応を示した患者では有効性の欠如又は有効性の消失による治験薬の投与中止に至った者はいなかった。関連する臨床反応が見られない場合、これらの抗薬物抗体の存在は臨床的に意味があるとは思えない。

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、ADA 陽性患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群 14.0%、サリルマブ 150 mg 併用群 19.3%及びプラセボ群 3.5%であった。これらの ADA 反応の大部分は一過性かつ低抗体価（抗体価の中央値は 60、最小値は 30）に分類された。海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では、ADA 陽性患者の割合（サリルマブ全用量併用群 16.3%）は経時的に減少し、治験薬投与 1 年後の ADA 陽性率はプラセボでみられた偽陽性率と一致していた。海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、サリルマブ＋DMARDs の持続性の抗体反応を有する患者 1 名が有効性の欠如又は有効性の消失により治験薬の投与を中止し、中和抗体を有する患者では、有効性の欠如又は有効性の消失による治験薬投与の中止例はなかった。

持続的な ADA の影響による有効性の低下及び欠如はみられかったが、PK データからは、一過性の ADA を含めた全般的な ADA 陽性反応よりも持続的 ADA の発現の方が、臨床での有効性への影響を考えるうえで重要であることが示唆される。

要約すると、サリルマブを DMARDs 併用下で投与したとき、ADA は有効性及び安全性プロファイルに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.1.4.2.11.1　国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団での ADA 分析の結果の要約を表 94 に示す。

TEAE 期間中に ADA 陽性が認められた患者は少なかった。ADA 陽性はサリルマブ 200 mg 併用群 3 名（3.8%）、サリルマブ 150 mg 併用群 3 名（3.7%）及びプラセボ群 2 名（2.5%）に認められ、抗体価の中央値はサリルマブの両併用群 30.00 及びプラセボ群 75.00 であった。持続性の ADA 陽性反応が

サリルマブ各投与群で各 1 名、プラセボ群 1 名に認められた。持続性の ADA 陽性反応が認められたサリルマブ 200 mg 併用群の 1 名に中和抗体が認められた。

ADA 分析の陽性反応に関連して有効性の欠如又は有効性の消失を示した患者はいなかった。国内試験で中和抗体陽性を示した患者は 1 名のみで追跡調査来院時に認められた。これはサリルマブ 200 mg の初回投与後 57 日に認められ、治験薬の投与中止の理由との関連はなかった（表 94 ）（[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.5.4.1.2.4.1]）。

表 94 - ADA 分析の要約 - ADA 解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Number of patients with ADA assay results available	81/81 (100%)	81/81 (100%)	80/80 (100%)
Patients with an ADA negative sample at baseline	81/81 (100%)	81/81 (100%)	80/80 (100%)
Patients with an ADA positive sample at baseline	0/81	0/81	0/80
Neutralizing	0/81	0/81	0/80
Non-Neutralizing	0/81	0/81	0/80
ADA negative patients during the TEAE period	79/81 (97.5%)	78/81 (96.3%)	77/80 (96.3%)
ADA positive patients[a] during the TEAE period	2/81 (2.5%)	3/81 (3.7%)	3/80 (3.8%)
Peak titer			
Median	75.00	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 120.00	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Min : Max	30.0 : 120.0	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0
Neutralizing[b]	0/81	0/81	1/80 (1.3%)
Non-Neutralizing	2/81 (2.5%)	3/81 (3.7%)	2/80 (2.5%)
Treatement-boosted ADA positive patients	0/81	0/81	0/80

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Treatment-emergent ADA positive patients	2/81 (2.5%)	3/81 (3.7%)	3/80 (3.8%)
Peak titer			
Median	75.00	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 120.00	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Min : Max	30.0 : 120.0	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0
Patients with a persistent positive response[c]	1/81 (1.2%)	1/81 (1.2%)	1/80 (1.3%)
Neutralizing[b]	0/81	0/81	1/80 (1.3%)
Non-Neutralizing	1/81 (1.2%)	1/81 (1.2%)	0/80
Patients with a transient positive response[d]	1/81 (1.2%)	2/81 (2.5%)	2/80 (2.5%)
Neutralizing[b]	0/81	0/81	0/80
Non-Neutralizing	1/81 (1.2%)	2/81 (2.5%)	2/80 (2.5%)

ADA assessments only performed on sarilumab treated patients. Percentages based on number of patients with ADA assay results available.

TEAE: Treatment-emergent adverse event, ADA: Anti-sarilumab antibody, Negative = below the assay cut point or not drug specific, Positive = drug specific signal above the assay cut point.

No imputation is used for missing ADA results.

[a] Patients with no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period (treatment-emergent positive) or patients with a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period (treatment-boosted)

[b] At least one post-baseline measurement classified as neutralizing positive.

[c] Persistent positive response: treatment-emergent positive ADA detected at 2 or more consecutive sampling time points during the TEAE period, where the first and last ADA positive samples are separated by a period of at least 16 weeks. Also persistent in case last sample analyzed is positive.

[d] Transient positive response is defined as any positive ADA assay response that is not considered persistent.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01_PKPOP/REPORT/PGM/pk_adasumm_d_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_adasumm_d_t_i.rtf (17MAY2016 - 8:59)

日本人併合集団（J-Pool）

日本人併合集団（J-Pool）での ADA 分析の結果の要約を表 95 に示す。ADA 陽性は、サリルマブ 200 mg 群 3.5%、サリルマブ 150 mg 群 6.3%に認められ、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。両サリルマブ群で、抗体価の中央値は 30 であった。

表 95 - ADA 分析の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Number of patients with ADA assay results available	126/126 (100%)	170/170 (100%)
Patients with an ADA positive sample at baseline	0/126	0/170
ADA positive patients[a] during the TEAE period	8/126 (6.3%)	6/170 (3.5%)
Neutralizing[b]	0/126	1/170 (0.6%)
Non-Neutralizing	8/126 (6.3%)	5/170 (2.9%)
Treatment-boosted ADA positive patients	0/126	0/170
Treatment-emergent ADA positive patients	8/126 (6.3%)	6/170 (3.5%)
Patients with a persistent[c] positive response	1/126 (0.8%)	3/170 (1.8%)
Neutralizing[b]	0/126	1/170 (0.6%)
Non-Neutralizing	1/126 (0.8%)	2/170 (1.2%)
Patients with a transient[d] positive response	7/126 (5.6%)	3/170 (1.8%)
Neutralizing[b]	0/126	0/170
Non-Neutralizing	7/126 (5.6%)	3/170 (1.8%)
Peak titers for treatment-emergent ADA positive patients		
Median	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Min : Max	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0

Percentages based on number of patients with ADA assay results available. No imputation is used for missing ADA results.

TEAE: Treatment-emergent adverse event, ADA: Anti-sarilumab antibody, Negative = below the assay cut point or not drug specific, Positive = drug specific signal above the assay cut point.

[a] Patients with no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period (ie, treatment-emergent positive) or patients with a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period (ie, treatment-boosted).

[b] At least one post-baseline measurement classified as neutralizing positive.

[c] Persistent positive response: treatment-emergent positive ADA detected at 2 or more consecutive sampling time points during the TEAE period, where the first and last ADA positive samples are separated by a period of at least 16 weeks. Also persistent in case last sample analyzed is positive.

[d] Transient positive response is defined as any positive ADA assay response that is not considered persistent.

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

2.1.4.2.11.1.1 ADA と安全性

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-Pool）で、アナフィラキシーショックは認められなかった（表 96 及び表 97 ）。

また、国内プラセボ対照集団では、ADA 陽性患者で過敏症、注射部位反応及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.5.4.1.4]）。

表 96 - TEAE 期間での ADA の発現状況及び過敏症に関する要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

n(%)	Placebo (N=81)	ADA negative (N=155)	ADA positive (N=6)
Hypersensitivity	5 (6.2%)	19 (12.3%)	0
Anaphylaxis	0	0	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event, ADA: anti-sarilumab antibody.

This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Hypersensitivity for Hypersensitivity and SMQ Anaphylactic reaction for Anaphylaxis. No imputation is used for missing ADA results.

Patients with a positive ADA assay response during the TEAE period is defined as the total of patients with no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period and Patients with a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01_PKPOP/REPORT/PGM/pk_ae_hyper_ada_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ae_hyper_ada_s_t_x.rtf (17MAY2016 - 9:00)

表 97 - TEAE 期間での ADA の発現状況及び過敏症に関する要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

n(%)	ADA negative (N=282)	ADA positive[a] (N=14)
Hypersensitivity[b]	32 (11.3%)	2 (14.3%)
Anaphylaxis[c]	0	0

Only patients with at least one non-missing post-baseline ADA status are included (ie, N).

[a] Patient with a positive ADA status is defined as no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the entire TEAE period or a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the entire TEAE period. ADA titer category is defined based on the patient's maximum titer.

[b] SMQ Hypersensitivity (narrow). [c] SMQ Anaphylactic reaction (narrow).

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

2.1.4.2.11.1.2 ADA と有効性

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）の ADA 陽性反応を示したサリルマブ群の 6 名（サリルマブ両投与群の合計）で、有効性の欠如又は有効性の消失が認められた患者はいなかった（表 98 、表 99 ）。また、日本人併合集団（J-Pool）の ADA 陽性反応を示した 14 名で、有効性の欠如又は有効性の消失が認められた患者はいなかった（表 99 、表 101 ）。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-Pool）の ADA 陽性を示した患者で有効性の欠如又は有効性の消失が認められた患者はいなかった。

表 98 - TEAE 期間中の中和抗体陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団

（EFC14059 試験）

		ADA positive[a]		
	ADA negative	Neutralizing	Non-neutralizing	All
n (%)	(N=155)	(N=1)	(N=5)	(N=6)
Lack of efficacy[b]	17 (11.0%)	0	0	0
Loss of efficacy[c]	3 (1.9%)	0	0	0

Only patients with at least one non-missing post-baseline ADA status are included. Placebo group is not included.

[a] Patient with a positive ADA status is defined as no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the entire TEAE period or a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the entire TEAE period. Patient is defined as with a positive neutralizing ADA status if he/she had at least one post-baseline ADA measurement classified as neutralizing positive during the entire TEAE period.

[b]Lack of efficacy is defined as permanent treatment discontinuation due to lack of efficacy or switching to open label rescue treatment.

[c]Loss of efficacy is defined as permanent treatment discontinuation due to lack of efficacy or switching to open label rescue treatment after achieving an ACR50.

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

表 99 - TEAE 期間中の持続性の ADA 陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団

EFC14059 試験

		ADA positive[a]			
	ADA negative	Persistent[d]	Transient[e]	Treatment-boosted	All
n (%)	(N=155)	(N=2)	(N=4)	(N=0)	(N=6)
Lack of efficacy[b]	17 (11.0%)	0	0	0	0
Loss of efficacy[c]	3 (1.9%)	0	0	0	0

Only patients with at least one non-missing post-baseline ADA status are included. Placebo group is not included.

[a] Patient with a positive ADA status is defined as no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the entire TEAE period (ie, treatment-emergent positive ADA) or a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the entire TEAE period (treatment-boosted positive ADA).

[b]Lack of efficacy is defined as permanent treatment discontinuation due to lack of efficacy or switching to open label rescue treatment.

[c]Loss of efficacy is defined as permanent treatment discontinuation due to lack of efficacy or switching to open label rescue treatment after achieving an ACR50.

[d] Persistent positive response: treatment-emergent positive ADA detected at 2 or more consecutive sampling time points during the TEAE period, where the first and last ADA positive samples are separated by a period of at least 16 weeks. Also persistent in case last sample analyzed is positive.

[e] Transient positive response is defined as any positive ADA assay response that is not considered persistent.

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

表 100 - TEAE期間中の中和抗体陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

		ADA positive[a]		
	ADA negative	Neutralizing	Non-neutralizing	All
n (%)	(N=282)	(N=1)	(N=13)	(N=14)
Lack of efficacy[b]	10 (3.5%)	0	0	0
Loss of efficacy[c]	2 (0.7%)	0	0	0

Only patients with at least one non-missing post-baseline ADA status are included.

[a] Patient with a positive ADA status is defined as no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the entire TEAE period or a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the entire TEAE period. Patient is defined as with a positive neutralizing ADA status if he/she had at least one post-baseline ADA measurement classified as neutralizing positive during the entire TEAE period.

[b]Lack of efficacy is defined as treatment discontinuation of initial dose due to lack of efficacy.

[c]Loss of efficacy is defined as treatment discontinuation of initial dose due to lack of efficacy after achieving an ACR50 response

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

表 101 - TEAE 期間中の持続性の ADA 陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

		ADA positive[a]			
	ADA negative	Persistent[d]	Transient[e]	Treatment-boosted	All
n (%)	(N=282)	(N=4)	(N=10)	(N=0)	(N=14)
Lack of efficacy[b]	10 (3.5%)	0	0	0	0
Loss of efficacy[c]	2 (0.7%)	0	0	0	0

Only patients with at least one non-missing post-baseline ADA status are included.

[a] Patient with a positive ADA status is defined as no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the entire TEAE period (ie, treatment-emergent positive ADA) or a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the entire TEAE period (treatment-boosted positive ADA).

[b]Lack of efficacy is defined as treatment discontinuation of initial dose due to lack of efficacy.

[c]Loss of efficacy is defined as treatment discontinuation of initial dose due to lack of efficacy after achieving an ACR50 response

[d] Persistent positive response: treatment-emergent positive ADA detected at 2 or more consecutive sampling time points during the TEAE period, where the first and last ADA positive samples are separated by a period of at least 16 weeks. Also persistent in case last sample analyzed is positive.

[e] Transient positive response is defined as any positive ADA assay response that is not considered persistent.

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

2.1.4.2.11.2　海外試験

2.1.4.2.11.2.1 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

海外プラセボ対照集団の ADA 分析の結果の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.35.1.1 に示す。ADA 陽性患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群 14.0%、サリルマブ 150 mg 併用群 19.3%及びプラセボ群 3.5%であった。すべての投与群で、抗体価の中央値は 60 であった。

ADA 陽性反応の大部分は一過性であった。持続性の ADA 陽性反応を示す患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群 4.0%及びサリルマブ 150 mg 併用群 5.6%であった。しかしながら、持続性の ADA 陽性反応がプラセボ群で 2.0%でもみられ、この集団の ADA 分析の 2%が偽陽性であることが示唆された。持続性の ADA 陽性反応及び中和抗体の反応を示した患者割合は、サリルマブ 200 mg 併用群 1.0%、サリルマブ 150 mg 併用群 1.6%及びプラセボ群 0.2%であった。

2.1.4.2.11.2.2 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

ADA 陽性患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群 11.9%及びサリルマブ 150 mg 併用群 21.6%であり、要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.35.1.2 に示した。サリルマブ全用量併用群での全般的な ADA 陽性率は 16.3%であり、抗体価の中央値は 30 であった。ADA の陽性率は経時的に減少した（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.35.1.3 ）。

持続性の ADA 陽性反応は患者の 4.5%でみられ、また、持続性の ADA 陽性患者で中和抗体が患者の 1.2%にみられた。持続的な反応がみられた 114 名のうち、持続性と判定した 73 名では最終検体のみが陽性であった。

2.1.4.2.11.2.2.1　　ADA と安全性

治験薬投与期間中に報告された過敏症（全身性又は局所性［注射部位］反応）の発現率は、ADA 陰性患者の 8.5%に比し、ADA 陽性患者では 5.3%であった（表 102 ）。過敏症がみられた ADA 陽性患者 22 名のうち、5 名は注射部位の発疹がみられた注射部位反応であった。

過敏症（注射部位発疹及び全身の発疹）のために、抗体価 30～60 の患者 2 名で投与が中止された（2.1.4.2.9.2項［過敏症、海外試験］）。

表 102 - TEAE 期間での ADA の発現状況及び過敏症に関する要約

n(%)	ADA negative (N=2138)	ADA positive[a] (N=417)
Hypersensitivity reaction[b]	181(8.5%)	22(5.3%)
Anaphylaxis[c]	0	0

Only patients with at least one non-missing post-baseline ADA status are included (ie, N).
[a] Patient with a positive ADA status is defined as no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the entire TEAE period or a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the entire TEAE period. ADA titer category is defined based on the patient's maximum titer.
[b] SMQ Hypersensitivity (narrow). [c] SMQ Anaphylactic reaction (narrow).
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/pk_ada_cat_sfy_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ada_cat_sfy_s_t_p2_i.rtf (30JUN2015 - 4:07)

2.1.4.2.11.2.2.2 ADA と有効性

有効性の欠如とは有効性の不足による投与中止と定義し、有効性の消失とは ACR50 及び EULAR の Good response を達成した後に有効性の不足による投与中止と定義した。

有効性欠如によりサリルマブの投与を中止した患者は全体的に 86 名であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.1.3.1 ）。有効性の欠如又は有効性の消失のために治験薬の投与を中止した患者割合は、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で類似していた。中和抗体を有する患者では、有効性の欠如又は有効性の消失のために治験薬の投与は中止されなかった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.37.1.1 ）。前述したように、ADA が陰性又は一過性の患者と比較して、ADA が持続性の患者ではサリルマブの曝露量は低かったことから、持続性の抗体反応による有効性への影響について検討した。持続性の ADA 反応を示し、有効性欠如のために投与を中止した患者は 1 名であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.37.1.2 ）。したがって、全般的な ADA 及び持続性の ADA のいずれも、有効性の欠如又は有効性の消失に影響を及ぼさなかった。

2.1.4.2.11.3 結論

国内試験及び海外試験併合安全性データでは、ADA 反応の大部分は一過性及び低抗体価（抗体価の中央値 ≤60）に分類された。また、ADA 陽性の発現率は、長期投与で経時的に増加しなかった。

国内試験及び海外試験ともに、ADA の発現と有効性の欠如及び安全性に関連する影響は認められなかった。

2.1.4.2.12 悪性腫瘍

RA 治療に用いられている生物学的製剤 DMARDs に免疫抑制効果があるため、悪性腫瘍に対する潜在的リスクがあると考えられている。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）でみられた悪性腫瘍の発現数と SEER データベースの試験集団で予想された発現数の比較を表 103 に示す。SEER データベースを用いた標準化罹患比（SIR）に基づくと、これまでの臨床試験の中で見られた全般的な発現率は、一般的な集団でみられた全般的な発現率と一致していた。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団でみられた悪性腫瘍の発現数と Clinformatics Data Mart データベースでの関節リウマチ患者で予想された発現数との比較を表 104 に示す。本データベースを用いた SIR に基づくと、これまでの臨床試験の中で見られた全般的な発現率は一般的な集団でみられた全般的な発現率と一致していた。

2.1.4.2.12.1 国内試験

国内試験では、LTS13618 試験の併用療法層でのみ 2 名（両者ともにサリルマブ 200 mg 併用群）に悪性腫瘍（PT 別：女性乳癌及び胃癌）が認められた（[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、16.2.7.3.24.1.1]）。両患者共に悪性腫瘍の既往歴は有していなかった。また、両事象ともに SAE として報告された。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 併用群）：患者は 72 歳女性で胃ポリープを有していた。Day 78 に胃癌と診断された。治験薬の投与は中止された。患者は入院し、幽門側胃切除術が施行された。最終情報入手日の時点で本事象は軽快と判断された。本事象の治験薬との因果関係は否定された。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 併用群）：患者は 84 歳女性で、Day 29 に女性乳癌と診断された。治験薬の投与は中止された。患者は入院し、センチネルリンパ節生検及び乳癌の乳房切除術を施行した。本事象は回復と判断され、手術の 4 日後に退院した。本事象の治験薬との因果関係は否定された。

2.1.4.2.12.2 海外試験

海外プラセボ対照集団（Pool 1）では、悪性腫瘍の発現率はサリルマブの両投与群及びプラセボ群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 併用群 0.9 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 併用群 1.1 件／100 人年、プラセボ群 1.0 件／100 人年）（付録 2.7.4.8.2.1 - 1. 38. 1. 1 ）。

海外長期安全性集団（Pool 2）では、悪性腫瘍の発現率（0.8 件／100 人年）は、プラセボ対照期間でみられたものと大きな差はなく、経時的に一定であった。

標準化罹患比（SIR）に基づくと、一般的な集団又は関節リウマチ患者と比較して、サリルマブが投与された患者では、悪性腫瘍の発現率の増加はみられなかった。また、これまでの臨床試験の中で見られた悪性腫瘍の発現率及び種類は、本集団の人口統計から予期されないものではなかった。

以上より、サリルマブ投与と悪性腫瘍の発生が増大するリスクとの関連は示唆されなかった。

表 103 -悪性腫瘍の発現数と SEER データベースの試験集団で予想された発現数 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

Malignancy	Observed Number of Events in Sarilumab + DMARD (any dose)	Expected Number of Events Based on the Incidence Rates in general population patients in SEER database[a]	SIR[b] (95% Confidence Interval)
Any malignancy	34	31.22	1.09 (0.78 – 1.52)
Non-melanoma skin cancer	11	Not available	Not calculated
Breast cancer	6	8.03	0.75 (0.34 – 1.66)
Malignant melanoma	3	1.32	2.27 (0.73 – 7.05)
Renal and renal pelvic cancer	3	0.94	3.19 (1.03 – 9.88)
Colorectal cancer	2	2.68	0.75 (0.19 – 2.99)
Appendiceal cancer	1	Not available	Not calculated
Bladder	1	0.82	1.21 (0.17 – 8.61)
Cervical cancer	1	0.46	2.18 (0.31 – 15.45)
Lung cancer	1	3.69	0.27 (0.04 – 1.92)
Pancreatic cancer	1	0.68	1.47 (0.21 – 10.44)
Small intestinal cancer	1	0.14	7.13 (1.00 – 50.62)
Thyroid cancer	1	1.12	0.90 (0.13 – 6.35)
Tumor of unspecified malignancy	1	Not available	Not calculated
Hematologic	1	Not available	Not calculated

a SEER database did not provide incidence rate when some age groups had <16 cases. Hence for such categories incidence was considered as zero.

b SIR adjusted for age and gender

DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; SIR = standardized incidence ratio.

表 104 - 悪性腫瘍の発現数と Clinformatics Data Mart データベースでの関節リウマチ患者で予想された発現数- 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

Malignancy	Observed Number of Events in Sarilumab + DMARD (any dose)	Expected Number of Events Based on the Incidence Rates in Rheumatoid Arthritis Patients in Clinformatics	SIR[a] (95% Confidence Interval)
Any malignancy	34	56.58	0.60 (0.43 – 0.84)
Any malignancy excluding non-melanoma skin cancer	23	55.45	0.61 (0.44 – 0.86)
Non-melanoma skin cancer	11	4.74	2.32 (1.28 – 4.19)
Breast cancer	6	14.30	0.42 (0.19 – 0.93)
Malignant melanoma	3	1.08	2.78 (0.90 – 8.62)
Renal and renal pelvic cancer	3	1.67	1.80 (0.58 – 5.57)
Colorectal cancer	2	3.84	0.52 (0.13 – 2.08)
Appendiceal cancer	1	0.16	6.11 (0.86 – 43.39)
Bladder	1	1.24	0.81 (0.11 – 5.73)
Cervical cancer	1	1.30	0.77 (0.11 – 5.48)
Lung cancer	1	5.15	0.19 (0.03 – 1.38)
Pancreatic cancer	1	0.90	1.11 (0.16 – 7.85)
Small intestinal cancer	1	0.48	2.06 (0.29 – 14.65)
Thyroid cancer	1	1.69	0.59 (0.08 – 4.20)
Tumor of unspecified malignancy	1	3.74	0.27 (0.04 – 1.90)
Hematologic	1	5.56	0.18 (0.03 – 1.28)

a SIR adjusted for age and gender.

2.1.4.2.13 ループス様疾患（ループス様症候群）

抗 TNF 療法は、プラセボと比較して ANA の発現率が高くなる自己免疫疾患及びループス様症候群と関連している。

SMQ「全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus）」は、治験責任医師から報告されたループス様疾患の TEAE を特定するために用いられ、ループス様疾患が疑われるか否かを判定するためにこれらの事象を検討した。さらに、ANA 及び抗 ds-DNA 抗体の状態についても評価した。

2.1.4.2.13.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）で、TEAE 期間中に抗核抗体（ANA）に陽性を示した患者の割合はサリルマブの両投与群及びプラセボ群で同程度であった。また、抗二本鎖 DNA 抗体（抗 ds-DNA 抗体）が陽性化した患者は認められなかった（表 105 ）。

表 105 - TEAE 期間中に認められた ANA 陽性患者及び抗 ds-DNA 抗陽性患者の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Antinuclear antibodies (ANA)[a]			
Negative at baseline	21	25	21
Negative at baseline and positive post-baseline	5 (23.8%)	7 (28.0%)	5 (23.8%)
Anti-ds DNA (IU/ml)[b]			
Positive at baseline (>120 IU/ml)	1	0	0
Negative/Equivocal at baseline (<=120 IU/ml) and Positive post-baseline (>120 IU/ml)[c]	0	0	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event, ANA: Antinuclear antibody.

[a] ANA with a titer of 1:40 or greater is defined as positive.

[b] Samples with a positive ANA titer of at least 1:160 were tested for Anti-ds DNA; Anti-ds DNA values >120 IU/ml were considered positive, 100-120 IU/ml equivocal, and <100 IU/ml negative. By definition ANA negative patients are also Anti-ds DNA negative.

[c] Patients with no baseline measurement are considered as negative at baseline.

Note: % calculated using the number of patients in the corresponding treatment group who had ANA negative at baseline as denominator.

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

2.1.4.2.13.2 海外試験

海外プラセボ対照集団では、試験期間中に ANA が陽性化した患者の全般的な発現率はサリルマブの各投与群間で同様であり、プラセボ群の方が数値的に高かった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.40.1.1 ）。

抗 ds-DNA が陽性化した患者数は合計 4 名と少なく、2 名は DMARDs とサリルマブの併用投与患者であり（1 名はプラセボ対照期間中であった）、1 名はプラセボ投与患者、1 名はサリルマブ単剤投与患者であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.169]）（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices1.4.3.170]）。抗 ds-DNA 抗体が陽性化した患者のいずれでも、ループス様症候群が疑われる TEAE の報告はなかった。

以上より、国内試験及び海外試験ともにサリルマブ投与と自己免疫疾患及びループス様症候群との関連を示唆するものは認められなかった。ループス様疾患でよく見られる TEAE もみられなかった。プラセボ群と比較して、サリルマブ投与群で ANA 及び抗 ds-DNA 抗体がより高い発現率を示すことはなかった。

2.1.4.2.14 脱髄性疾患

脱髄性疾患は、免疫調節作用を有する他の生物学的製剤で報告されている。そのため、スクリーニング時に神経学的検査を行い、脱髄性疾患の既往歴や徴候の疑いのある患者は臨床試験から除外した。試験期間中に、脱髄性疾患又は重要な原因不明の神経学的症状に関連する可能性のある TEAE が疑われる場合、精密検査のために患者を神経科医へ紹介することとした。

SMQ「脱髄（Demyelinationc）」は、治験責任医師から報告された脱髄性疾患の TEAE を特定するために用いられた。

国内試験では、Week 24 までに脱髄性疾患の TEAE は認められなかった。

海外試験では、1 名の患者で治験終了後に横断性脊髄炎が認められたが、当該患者では、サリルマブの初回投与の約 1 年前に抗 TNF 療法により治療され、サリルマブの最終投与後の約 6 ヵ月の時点で抗 TNF 療法を開始した。また、1 名の患者で脱髄性ニューロパチーではなく、軸索型ニューロパチーである可能性が高いと考えられる多巣性運動ニューロパチーが認められた。さらに、1 名の患者（EFC14092 試験）で既存のしびれ感を伴う脱髄性多発ニューロパチーの症例が認められたためサリルマブは一時的に中断された。

以上より、サリルマブ投与と脱髄性疾患との関連は示唆するものは認められなかった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 国内試験

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）で認められたすべての TEAE について SOC、HLGT、HLT 及び PT 毎に検討した。その結果、サリルマブと関連性のある有害事象又は AESI として取り上げたもの以外に、サリルマブの両投与群とプラセボ群との間で明らかに発現に差が認められた事象はなかった。

国内プラセボ対照集団で認められたすべての TEAE について、SOC 別の発現率を表 106 に示した。

SOC 別ですべての投与群で 10%を超えて多く認められた TEAE は「感染症および寄生虫症」であった。各投与群で SOC 別で多く認められた TEAE は以下の通りであった。

- プラセボ群：「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」
- サリルマブ 150 mg 併用群：「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」、「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」
- サリルマブ 200 mg 併用群：「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「血液およびリンパ系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」

SOC 別で 2%超に認められ、かつプラセボ群とサリルマブの両併用群との差が 1%以上の SOC は以下の通りであった。

- 感染症および寄生虫症（感染症については2.1.4.2.1.1項［感染症、国内試験］に記載）
- 血液およびリンパ系障害（好中球減少症及び血小板減少症）
- 眼障害
- 血管障害
- 肝胆道系障害
- 皮膚および皮下組織障害（過敏症については2.1.4.2.9.1項［過敏症、国内試験］に記載）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（注射部位反応について2.1.4.2.10.1項［注射部位反応、国内試験］に記載）
- 臨床検査（臨床検査値の項に記載）

表 106 -すべての TEAE（SOC 別）- 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab			Sarilumab	
Primary System Organ Class	**Placebo + MTX (N=81) n (%)**	**150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)**	**200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)**	**Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)**	**150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)**
Any class	49 (60.5%)	65 (80.2%)	60 (75.0%)	93(311.1)	247(690.5)	211(620.2)
感染症および寄生虫症	23 (28.4%)	36 (44.4%)	24 (30.0%)	32(107.1)	63(176.1)	34 (99.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.9)
血液およびリンパ系障害	0	11 (13.6%)	12 (15.0%)	0	14 (39.1)	16 (47.0)
免疫系障害	1 (1.2%)	0	0	1 (3.3)	0	0
内分泌障害	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9)
代謝および栄養障害	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (3.3)	0	2 (5.9)
精神障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (3.3)	1 (2.8)	1 (2.9)
神経系障害	6 (7.4%)	2 (2.5%)	7 (8.8%)	6 (20.1)	2 (5.6)	7 (20.6)
眼障害	1 (1.2%)	3 (3.7%)	2 (2.5%)	1 (3.3)	4 (11.2)	2 (5.9)
耳および迷路障害	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
心臓障害	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	2 (6.7)	0	1 (2.9)
血管障害	0	3 (3.7%)	4 (5.0%)	0	3 (8.4)	4 (11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (6.3%)	3 (10.0)	2 (5.6)	5 (14.7)
胃腸障害	11 (13.6%)	10 (12.3%)	20 (25.0%)	11 (36.8)	12 (33.5)	26 (76.4)
肝胆道系障害	4 (4.9%)	9 (11.1%)	11 (13.8%)	4 (13.4)	9 (25.2)	11 (32.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.9%)	15 (18.5%)	12 (15.0%)	8 (26.8)	22 (61.5)	13 (38.2)
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.4%)	6 (7.4%)	2 (2.5%)	6 (20.1)	10 (28.0)	3 (8.8)

Primary System Organ Class	Placebo + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)	Placebo + MTX (PY=29.9) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (PY=35.8) n_E (n_E/100 PY)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (PY=34.0) n_E (n_E/100 PY)
腎および尿路障害	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (5.9)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.2%)	0	0	1 (2.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7%)	11 (13.6%)	12 (15.0%)	5 (16.7)	75(209.7)	65(191.1)
臨床検査	6 (7.4%)	11 (13.6%)	12 (15.0%)	8 (26.8)	21 (58.7)	13 (38.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.7%)	6 (7.4%)	3 (3.8%)	4 (13.4)	7 (19.6)	3 (8.8)

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

SOC: System organ class.

MedDRA/J 17.1

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

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

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

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_soc_py_teae_s_t_ctd.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_soc_py_teae_s_t_ctd_kake_i.rtf (01JUN2016 - 4:59)

日本人併合集団で認められたすべての TEAE について SOC 別の発現率を表 107 に示した。

表 107 - すべての TEAE（SOC 別）- 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab			
Primary System Organ Class	**150 mg q2w Initial Dose (N=126) n (%)**	**200 mg q2w Initial Dose (N=170) n (%)**	**150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7) n_E (n_E/100 PY)**
Any class	100 (79.4%)	126 (74.1%)	346(618.3)	396(642.3)
感染症および寄生虫症	49 (38.9%)	52 (30.6%)	80(143.0)	72(116.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (2.4%)	0	4 (6.5)
血液およびリンパ系障害	17 (13.5%)	27 (15.9%)	25 (44.7)	39 (63.3)
免疫系障害	1 (0.8%)	0	2 (3.6)	0
内分泌障害	0	1 (0.6%)	0	1 (1.6)
代謝および栄養障害	0	6 (3.5%)	0	6 (9.7)
精神障害	1 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (1.8)	4 (6.5)
神経系障害	5 (4.0%)	8 (4.7%)	5 (8.9)	8 (13.0)
眼障害	4 (3.2%)	3 (1.8%)	6 (10.7)	3 (4.9)
耳および迷路障害	2 (1.6%)	0	2 (3.6)	0
心臓障害	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8)	1 (1.6)
血管障害	4 (3.2%)	10 (5.9%)	4 (7.1)	10 (16.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.3%)	10 (5.9%)	8 (14.3)	10 (16.2)
胃腸障害	18 (14.3%)	35 (20.6%)	26 (46.5)	43 (69.7)
肝胆道系障害	11 (8.7%)	18 (10.6%)	12 (21.4)	18 (29.2)
皮膚および皮下組織障害	23 (18.3%)	26 (15.3%)	31 (55.4)	30 (48.7)
筋骨格系および結合組織障害	12 (9.5%)	4 (2.4%)	18 (32.2)	5 (8.1)
腎および尿路障害	1 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (1.8)	4 (6.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.8%)	0	1 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (12.7%)	24 (14.1%)	80(143.0)	101(163.8)
臨床検査	18 (14.3%)	25 (14.7%)	29 (51.8)	29 (47.0)

	Sarilumab			
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)	150 mg q2w Initial Dose (PY=56.0)	200 mg q2w Initial Dose (PY=61.7)
Primary System Organ Class	**n (%)**	**n (%)**	**n_E (n_E/100 PY)**	**n_E (n_E/100 PY)**
傷害、中毒および処置合併症	12 (9.5%)	8 (4.7%)	14 (25.0)	8 (13.0)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event.
SOC: System organ class.
MedDRA/J 17.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_soc_py_teae_s_t_ctd.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_soc_py_teae_s_t_ctd_jpool_i.rtf (01JUN2016 - 4:58)

2.1.5.2 海外試験

海外試験併合安全性データで認められたすべての TEAE について SOC、HLGT、HLT 及び PT 毎に検討し、サリルマブの両投与群とプラセボ群の差について評価した（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.4]）。

海外プラセボ対照集団でみられたすべての TEAE について SOC 別に付録 2.7.4.8.2.1 - 1.40.2.1 に示した。

SOC 別で 2%超に認められ、かつプラセボ群とサリルマブ 150 mg 併用群又はサリルマブ 200 mg 併用群のいずれかの投与群との差が 1%以上の SOC のうち、以下のものについては既に詳述した。

- 「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」（好中球減少症及び血小板減少症）、「皮膚および皮下組織障害」（過敏症については2.1.4.2.9.2項に記載）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（注射部位反応について2.1.4.2.10.2項に記載）、「臨床検査」（臨床検査値の項に記載）及び「代謝および栄養障害」（高脂血症／脂質異常症について2.1.4.2.7.2項に記載）

これらの SOC のうち、先述したもの以外の TEAE について HLGT、HLT 及び PT 別に検討したところ、「代謝および栄養障害」を除き、サリルマブの両投与群とプラセボ群間で顕著な差はみられなかった。「代謝および栄養障害」では、HLGT の糖代謝障害（糖尿病を含む）の発現率はサリルマブの両投与群と比較してプラセボ群が高かった（サリルマブ 200 mg 併用群 0.9%、サリルマブ 150 mg 併用群 0.5%及びプラセボ群 2.1%）。

さらに、「筋骨格系および結合組織障害」についても、TEAE の発現率はサリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で高く、この差は主に関節障害（HLGT）の発現率の差によるものであった（サリルマブ 200 mg 併用群 5.1%、サリルマブ 150 mg 併用群 2.7%及びプラセボ群 7.3%）。

「精神障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」、並びに「腎および尿路障害」に分類される TEAE については、プラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で多く認められた。これらについて発現率に差は認められたものの、概して非特異的な症状を伴う発現や、慢性的な病態に起因したものであるか、あるいは全体的な発現率は低く海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）では事象率の上昇はみられなかったものであった。

曝露期間で調整した発現率（event rate）に基づくと、海外 DMARDs 併用長期安全性集団での SOC 別の TEAE 発現率（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.23]）は、海外プラセボ対照集団でのサリルマブの両投与群の発現率と同程度もしくは低かった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.40.2.1 ）。

国内試験及び海外試験ともに TEAE の器官別又は症候群別検討の結果、予期しない安全性所見は認められなかった。

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

サリルマブの長期的な安全性を検討するため、日本人併合集団（J-Pool）の 52 週間投与時の安全性データを以下に示した。

52 週間投与時の日本人併合集団(J-Pool)は、試験開始時にサリルマブ 200 mg 又はサリルマブ 150 mg に割り付けられた患者に加え、EFC14059 試験でプラセボからサリルマブ 200 mg 又はサリルマブ 150 mg に切り替えた患者も含めた集団である（表 2 ）。したがって、サリルマブ 200 mg 群には、EFC14059 試験の Week 24 時点でプラセボからサリルマブ 200 mg に切り替えた 15 名の切替え以降の安全性データ及び EFC14059 試験で Week 24 より前にプラセボから非盲検のサリルマブ 200 mg による救済治療に移行した 44 名の救済治療開始時以降の安全性データを含めた。また、サリルマブ 150 mg 群には、EFC14059 試験の Week 24 時点でプラセボからサリルマブ 150 mg に切り替えた 14 名の切替え以降の安全性データを含めた（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.1.1.1.1 ）。なお、EFC14059 試験で Week 24 より前にサリルマブ 150 mg からサリルマブ 200 mg による救済治療に移行した 6 名については、申請時同様、救済治療開始時までの安全性データをサリルマブ 150 mg 群に含めた。サリルマブ 150 mg からサリルマブ 200 mg による救済治療に移行した患者の救済治療開始時以降の安全性データはサリルマブ 200 mg 群の集計には含めず、救済治療期間中の有害事象を別途一覧表にまとめた（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.31.1.1.1.1 ）。

52 週の投与期間を完了した患者及び治験薬の投与を中止した患者の割合は、各投与群間で大きな違いはなかった（完了例：サリルマブ 200 mg 群 85.4%、サリルマブ 150 mg 群 85.0%、中止例：サリルマブ 200 mg 群 14.6%、サリルマブ 150 mg 群 15.0%）。治験薬の投与中止の主な理由は有害事象でサリルマブの各投与群間で意味のある差は認められなかった（サリルマブ 200 mg 群 12.4%、サリルマブ 150 mg 群 12.9%）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.1.1.1.1 ）。治験薬の投与中止までの期間の K-M プロットは、患者の内訳の表と一致していた（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.1.2.1.1 ）。

合計 325 名が DMARDs の併用の有無にかかわらずサリルマブの投与を少なくとも 1 回受け、52 週間投与時の総曝露量は、サリルマブ 200 mg 群 185 名で 145.8 人年、サリルマブ 150 mg 群 140 名で 117.8 人年であった。投与期間が 52 週超だった患者はサリルマブ 200 mg 群 21 名及びサリルマブ 150 mg 群 27 名であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.2.1.1.1 ）。なお、52 週間投与時の総曝露量がサリルマブ 150 mg 群と比較しサリルマブ 200 mg 群で高かったが、プラセボからサリルマブへの救済治療を考慮すると、主な理由としては国内 EFC14059 試験でプラセボ群に割り付けられ、その後 Week 16 以降 Week 24 までの期間にサリルマブ 200 mg による非盲検の救済治療に移行した患者がサリルマブ 200 mg 群に含まれている点が考えられる。

人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、既往歴、前治療歴及び併用薬／併用療法について、52 週間投与時の J-Pool も申請時のカットオフ時点（Week 24）の J-Pool と大きな違いはなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.3.1.1.1.1 、1.3.1.2.1.1 、1.3.3.1.1.1 、 1.3.4.1.1.1 ）。

2.1.6.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.6.1.1 有害事象の概観

52 週間投与時の曝露期間で調整した TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率（event rate）は、サリルマブ 200 mg 群とサリルマブ 150 mg 群で大きな違いはなく、投与群間で意味のある差は認められなかった。また、死亡例は報告されなかった（付録 2.7.4.8.1.2. - 1.4.1.1.1.1 ）。

52 週間投与時の安全性プロファイルは申請時のカットオフ時点（Week 24）で示した安全性プロファイル（2.1.1.1.1項）と同様であり、長期投与による大きな違いは認められなかった。

2.1.6.1.2 有害事象の表示

52 週間投与時に認められたいずれかの投与群で 2%以上の患者に報告された TEAE を付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.2.1.1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.3.1.1 に示す。

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した TEAE の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 515.4 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 群 512.7 件／100 人年）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.2.1.1 ）。

サリルマブ 150 mg 群と比較してサリルマブ 200 mg 群で多く認められた TEAE（差が 2%以上）は、高血圧、口内炎、下痢、悪心、上腹部痛及び注射部位紅斑であった（悪心はサリルマブ 150 mg 群では認められなかった）。また、サリルマブ 150 mg 群で多く認められた TEAE（差が 2%以上）は、気管支炎、歯周炎、膀胱炎、歯肉炎、結膜炎、足部白癬、坐骨神経痛、胃炎、貨幣状湿疹、筋肉痛、注射部位発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、挫傷、皮膚擦過傷及び転倒であった（結膜炎、足部白癬、胃炎、貨幣状湿疹、筋肉痛、注射部位発疹及び転倒はサリルマブ 200 mg 群では認められなかった）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.2.1.1 ）。

52 週間投与時に認められた治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現率は、各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 68.1%、サリルマブ 150 mg 群 65.0%）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.3.1.1 ）。

Week 24 時の国内プラセボ対照集団［EFC14059 試験］で、いずれかの投与群での発現率が 2%以上で、更にプラセボ群と比較しサリルマブの両投与群で発現率が高い事象の、52 週間投与時の発現率について付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.4.1.1 に示した。52 週間投与時の日本人併合集団（J-Pool）で発現率が高かった上位 5 つのサリルマブと関連性のある有害事象は、鼻咽頭炎（34.8%）、好中球減少症（12.3%）、口内炎（11.4%）、注射部位紅斑（8.9%）及び肝機能異常（7.4%）であり、Week 24 で認められた上位 5 つと同じ事象であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.27.1.2.1.1 ）。

EFC14059 試験でサリルマブ 150 mg q2w からサリルマブ 200 mg q2w による救済治療に移行した 6 名に 19 件の有害事象が救済治療移行後に認められた。報告された有害事象で重篤なものはなかったが、1 名（患者番号 [redacted]）が肺炎に伴い治験薬の投与中止に至った（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.31.1.1.1.1）。

2.1.6.1.3 長期投与時の有害事象

52 週間投与時に認められた初回発現時期別の TEAE の発現率を付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.5.1.2 （サリルマブ 200 mg 群）及び付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.1.5.1.1 （サリルマブ 150 mg 群）に示した。

サリルマブ 200 mg 群の初回発現時期別の TEAE 発現率は、0～3 ヵ月、3 ヵ月～6 ヵ月、6 ヵ月～9 ヵ月、9 ヵ月～12 ヵ月でそれぞれ 70.8%、11.5%、5.5%、4.2%、サリルマブ 150 mg 群はそれぞれ 62.9%、18.4%、8.4%、1.8%であった。TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現は最初の 3 ヵ月までに多く認められ、以降は経時的にみても増加しなかった。

全般的に、SOC 又は PT 別の各 TEAE において長期投与によって明らかに発現が増加する TEAE や、長期投与で高頻度に発現する新たな TEAE は認められず、サリルマブの長期投与が臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

2.1.6.2 死亡

死亡例は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.2.1.1.1 及び付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.2.2.1.1）。

2.1.6.3 重篤な有害事象

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した SAE の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差は認められなかった（サリルマブ 200 mg 群 10.6 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 群 8.9 件／100 人年）。SOC 別で最も多く認められた SAE は、サリルマブ 200 mg 群及びサリルマブ 150 mg 群ともに「感染症および寄生虫症」であった（サリルマブ 200 mg 群 3.5 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 群 4.4 件／100 人年）。各投与群ともに、PT 別で 2 名以上に認められた事象はなく、すべて 1 名のみに認められた（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.3.1.1.1）。

52 週間投与時に認められた SAE を発現した患者の一覧を付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.4.1.1 及び付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.5.1.1.1 に添付した。また、個別症例の詳細を[Module 2.7.6 付録]に示した。

2.1.6.4 その他の重要な有害事象

2.1.6.4.1 有害事象による投与中止

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 14.2 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 群 13.3 件／100 人年）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.4.6.1.1.1）。

2.1.6.4.2 特に注目すべき有害事象

全般的に、曝露期間で調整した各 AESI の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 6. 1. 1. 1. 1 ）。52 週間投与時に認められた全般的な AESI のプロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）で認められた AESI のプロファイル（2.1.4.2項）とおおむね一致していた。

各 AESI について以下に示す。

- 感染症

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した感染症及び重篤な感染症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（感染症：サリルマブ 200 mg 群 104.5 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 132.6 件/100 人年、重篤な感染症：サリルマブ 200 mg 群 3.5 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 4.4 件/100 人年）。死亡に至った感染症は認められず、曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った感染症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 6. 1. 2. 1. 1 ）。

サリルマブの両投与群で多く認められた感染症は鼻咽頭炎であった。52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した鼻咽頭炎の発現率（event rate）はサリルマブ 200 mg 群 50.2 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 57.0 件/100 人年で、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。また、他の感染症についても、サリルマブの各投与群間で発現率に大きな差は認められなかった。報告された感染症の種類は様々で、また曝露期間で調整したこれらの事象の発現率（event rate）に各投与群間で一貫した差は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 6. 1. 3. 1. 1 ）。52 週間投与時に認められた感染症のプロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）で認められたプロファイル（2.1.4.2.1.1項）とおおむね一致していた。

52 週間投与時に認められた重篤な感染症は、サリルマブ 200 mg 群 5 名及びサリルマブ 150 mg 群 6 名に認められた。そのうち、Week 24 以降に認められた新たな重篤な感染症は以下の通りである。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 併用群）：患者は 56 歳男性で、Day 186 に咽頭膿瘍（重度）を発現した。同日の白血球数及び ANC 値は得られなかった。Day 184 の白血球数は 2.9 Giga/L、ANC は 1.66 Giga/L であった。咽喉痛、咽頭痛、嗄声、嚥下障害及び嚥下困難が認められた。Day 188 に症状悪化により入院した。CRP 1.99 mg/dL（基準範囲：0～0.14 mg/dL）、白血球数 14.57×10^3/mcL（基準範囲：3.3～9.6×10^3/mcL）、好中球 94.7%、ANC 13460/mcL であった。Day 184 以降、治験薬の投与は中止された。最終情報入手日の時点で本事象は軽快と判断された。本事象の治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 併用群）：患者は 59 歳男性で、Day 336 に感染性筋炎（中等度）の SAE により入院した。Day 336 に急な左腰背部痛及び発熱を発現し治験実施医療機関を受診した。同日、著明な高熱、白血球数増加、頻脈（心電図検査

で 129 回/min) が認められ、敗血症が疑われ入院となった。胸部 X 線検査は正常であった。本事象発現日の白血球数及び ANC は得られなかった。Day 309 の白血球数は 13.7 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：7.8 Giga/L）、ANC は 12.07 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.90 Giga/L）であった。Day 364 の最終報告時点で白血球数は 5.5 Giga/L、ANC は 3.96 Giga/L であった。治験薬の投与は中止された。患者は治療を受け、Day 479 に本事象は回復と判断された。本事象の治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

- 患者番号 [redacted]（プラセボ→サリルマブ 200 mg 併用への切替え群）：患者は 65 歳男性で、Day 231（サリルマブに切り替え後 63 日目）にニューモシスティス肺炎（PT：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）（重度）を発現し、SAE として報告された。本事象は生命を脅かす、入院を要する又は長引かせるとして重篤と判断された。Day 231 に乾性咳嗽、呼吸困難及び発熱のため病院を受診した。同日の白血球数及び ANC 値は得られなかったが、Day 225 の白血球数は 5.6 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）、ANC は 4.96 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L）であった。Day 259（サリルマブに切り替え後 91 日目）に四肢静脈血栓症（右）（中等度）を発現した。右下肢画像で腸骨静脈から総大腿静脈まで血栓像が認められた。腸骨静脈分岐部直上の下大静脈にかけて血塊が広範に認められた。治療を行い、患者は Day 287 にニューモシスティス肺炎、Day 374 に四肢静脈血栓症から回復した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 単剤群）：患者は 51 歳女性で、Day 347 に細菌性肺炎と診断され、感染部位は下気道と報告された。同日の白血球数は 11.87 Giga/L（基準範囲不明）及び CRP は 9.66 mg/dL（基準範囲不明）であった。本事象は入院を要する又は長引かせるとして重篤と判断された。治験薬の投与は中止しなかった。Day 354 に患者は退院した。4 日後、症状の軽減がみられ、CRP は 0.09 mg/dL と正常化した。Day390 に本事象は回復と判断された。細菌性肺炎と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 単剤群）：患者は 41 歳女性で、Day 280 に耳帯状疱疹（中等度）が報告され、感染部位は皮膚であった。本事象発現日の白血球数、ANC は得られなかった。本事象により治験薬の投与を中止し、最終投与は Day280 であった。Day 295 に入院となり、本事象は SAE として報告された。Day 296 の白血球数及び ANC 値は基準範囲内であった。Day 305 に症状の緩和により退院した。Day 338 に本事象は回復と判断された。本事象の治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した日和見感染症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 1.2 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 1.5 件/100 人年）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 6. 1. 6. 1. 1 ）。Week 24 以降に認められた日和見感染症は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件（患者番号 [redacted] : EFC14059 試験のプラセボからサリルマブ 200 mg 併用への切替え群）、せつ 1 件（患者番号 [redacted] : EFC14059 試験のプラセボからサリルマブ 200 mg の救済治療に移行）及び耳帯状疱疹 1 件（患者番号 [redacted] : LTS13618 試験のサリルマブ 150 mg 単剤群）であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 6. 1. 6. 1. 1 ）([Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.7.6.1.2.1]) ([Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、15.3.3 Patient narratives - Withdrawals due to AE]) ([Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、16.2.7.6.3.1])。

52 週間投与時に結核は認められなかった。また、52 週間投与時にグレード 4 の好中球減少症を伴う重篤な感染症は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 7. 1. 7. 1. 1 ）。

- 白血球減少症

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した白血球減少症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 37.2 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 34.8 件/100 人年）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 8. 1. 1. 1. 1 ）。サリルマブの両投与群で最も多く認められた PT は好中球減少症であった（サリルマブ 200 mg 群 24.2 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 21.5 件/100 人年）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 8. 1. 2. 1. 1 ）。重篤な白血球減少症はサリルマブ 200 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 1 名ずつ認められた。また、治験薬の投与中止に至った白血球減少症はサリルマブ 200 mg 群 4 名及びサリルマブ 150 mg 群 3 名に認められた。52 週間投与時に認められた治験薬の投与中止に至った白血球減少症のうち、Week 24 以降に認められた 2 名の治験薬の投与中止に至った白血球減少症は以下の通りである。

- 患者番号 [redacted] （プラセボ→サリルマブ 150 mg 併用への切替え群）：患者は 32 歳女性で、Day 196（サリルマブに切り替え後 27 日目）に好中球減少症（重度）が認められた。同日の ANC は 0.98 Giga/L（基準範囲：2.00～7.20 Giga/L）及び白血球数は 2.60 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）で、ヘモグロビン、リンパ球数及び血小板数は基準範囲内であった。治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 196 であった。Day 252 に ANC は 2.25 Giga/L となり、本事象は回復と判断された。
- 患者番号 [redacted] （サリルマブ 200 mg 併用群）：患者は 72 歳女性で、Day 196 に白血球数減少が認められた。同日の白血球数は 2.6 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L、ベースライン値 4.9 Giga/L）、ANC は 1.16 Giga/L（基準範囲：1.96～7.23Giga/L、ベースライン値 2.86 Giga/L）であった。白血球数減少に対する治療は行われなかった。治験薬の投与は中止しなかった。Day 298 に口内炎が認められた。白血球数減少及び口内炎に伴い治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 295 であった。Day 308 の白血球数は 3.1 Giga/L、

ANC は 1.50 Giga/L であった。Day312 に口内炎は回復と判断された。また、Day 350 に白血球数は 4.8 Giga/L となり、白血球数減少は回復と判断された。

また、臨床検査値の評価は以下の通りで、長期投与による影響は認められなかった。

52 週間投与時に認められた好中球数の最大グレードは、Week 24 までに認められたのと同様に大半がグレード 1（1.5 Giga/L 以上 LLN 未満）又はグレード 2（1 Giga/L 以上 1.5 Giga/L 未満）の好中球減少症に分類された（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.7.1.1.1.1 ）。

転帰については ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者 42 名（サリルマブ 200 mg 群 21 名、サリルマブ 150 mg 群 21 名）のうち、26 名（サリルマブ 200 mg 群 14 名、サリルマブ 150 mg 群 12 名）が治験薬投与期間中もしくは治験薬の投与を中止した後に正常値に戻り、ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の転帰についてサリルマブの各投与群間で大きな違いはなかった。また、42 名のうち 16 名（サリルマブ 200 mg 群 7 名、サリルマブ 150 mg 群 9 名）が最終観察時点までに中央検査値において正常値に戻らなかった。ANC の 1.0 Giga/L 未満への減少は一過性であり、治験薬投与期間中又は治験薬の投与中止以降 ANC の推移はどの患者も同様に回復する傾向にあった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.7.1.4.1.1 ）。

ANC が 1.0 Giga/L 未満に減少し、その後サリルマブの投与を再開した患者のうち（サリルマブ 200 mg 群 95.2 %［20/21 名］、サリルマブ 150 mg 群 85.7%［18/21 名］）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.7.1.5.1.1 ）、多くの患者は ANC 1.0 Giga/L 未満まで再度減少することなく又は 1 回だけ減少し、投与を継続することができた（サリルマブ 200 mg 群 12 名、サリルマブ 150 mg 群 12 名）。また、ANC 1.0 Giga/L 未満の発現後、ANC が回復して投与可能となるまで投与を一時中断するが、その投与間隔が 17 日を超えた患者は、サリルマブ 200 mg 群 14 名及びサリルマブ 150 mg 群 12 名であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.7.1.6.1.1 ）。

臨床的な影響としては、ANC が LLN 未満と感染症が認められた患者の割合はサリルマブ 200 mg 群 59.8%（61/102 名）及びサリルマブ 150 mg 群 68.9%（51/74 名）であり、ANC 低値と感染症の関連性について、サリルマブ 150 mg 群とサリルマブ 200 mg 群間で差は認められなかった。国内試験では、ANC が LLN 未満と重篤な感染症の発現について評価するには重篤な感染症が認められた患者数は非常に少ないと考えられる（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.7.1.7.1.1 ）。

- 血小板減少症

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した血小板減少症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 4.1 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 5.9 件/100 人年）。いずれの投与群でも重篤な血小板減少症は認められず、血小板数減少と出血事象の間に関連性は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.10.1.1.1.1 ）。

また、臨床検査値の評価は以下の通りで、長期投与による影響は認められなかった。

血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者はサリルマブ 200 mg 群 6 名（3.2%）、サリルマブ 150 mg 群 5 名（3.6%）に認められた。サリルマブの各投与群間でグレード 1（≥75 - <100 Giga/L）- グレード 2（≥50 - <75 Giga/L）の血小板減少症の発現率に大きな差は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.9.1.1.1.1）。また、血小板数 100 Giga/L 未満が発現するまでの期間の K-M プロットを付録 2.7.4.8.1.2 - 1.9.1.2.1.1 に示した。

血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者 11 名（サリルマブ 200 mg 群 6 名、サリルマブ 150 mg 群 5 名）のうち、7 名（サリルマブ 200 mg 群 2 名、サリルマブ 150 mg 群 5 名）が治験薬投与期間中もしくは治験薬の投与を中止した後に正常値に戻り、4 名（サリルマブ 200 mg 群 4 名、サリルマブ 150 mg 群 0 名）は最終観察時点までに中央検査値において正常値に戻らなかった。正常値に戻らなかった 4 名の内 2 名が治験薬の投与を中止した（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.9.1.4.1.1）。

- 肝障害

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した肝障害に関連する TEAE の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 20.7 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 26.7 件/100 人年）。重篤な肝障害に関連する TEAE は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.12.1.1.1.1）。治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE の発現率は各投与群間で大きな差はなく、サリルマブ 200 mg 群 6 名（ALT 増加、薬物性肝障害及び脂肪肝）及びサリルマブ 150 mg 併用群 5 名（ALT 増加及び肝機能異常）に認められた。このうち、Week 24 以降に認められた治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE は、サリルマブ 200 mg 群 3 名（患者番号 [redacted]：ALT 増加、[redacted]：脂肪肝、[redacted]：ALT 増加）及びサリルマブ 150 mg 群 1 名（患者番号 [redacted]：肝機能異常）に認められた。なお、ALT 増加はサリルマブ 200 mg 群と比較しサリルマブ 150 mg 群で多く認められたが、治験薬の投与中止に至った事象としての発現率にサリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.12.1.2.1.1）。

また、臨床検査値の評価は以下の通りで、長期投与による影響は認められなかった。

ALT 及び AST を除き TEAE 期間中に肝機能異常に関する PCSA が認められた患者の割合は低かった。ALT に関する PCSA の発現率は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。いずれの投与群でも ALT 又は AST が ULN の 3 倍以下の患者がほとんどであり、ULN の 3 倍を超える ALT 増加が認められた患者数は両投与群で同程度であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.11.1.1.1.1）。ベースライン時に ULN の 1.5 倍以下の ALT 又は AST 増加が認められた患者で治験薬投与後に ALT 又は AST の増加がよく見られた（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.11.2.1.1.1）。また、ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（Hy's law に該当）となった患者はいなかった。

ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた後、大部分の患者（73%）ではサリルマブの投与再開が可能となり、投与を再開した患者の 79%（サリルマブの各投与群で同程度）で ALT が ULN の 3 倍超まで再び増加することなく投与を継続することが可能であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.11.3.4.1.1）（付録

2.7.4.8.1.2 - 1.11.3.5.1.1 ）。また、ULN の 3 倍超の ALT 増加発現後、投与間隔が 17 日を超えた患者は、サリルマブ 200 mg 群 8 名及びサリルマブ 150 mg 群 7 名であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.11.3.5.1.1 ）。

- 脂質増加

52 週間投与時の脂質増加に関する TEAE は、サリルマブ 200 mg 群 12 名及びサリルマブ 150 mg 群 3 名に認められた。重篤及び治験薬の投与中止に至った脂質増加に関する TEAE は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.12.1.3.1.1 ）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.12.1.4.1.1 ）。NCEP ATP III の LDL 分類で上方シフトした患者の割合はサリルマブの各投与群で大きな差はなく、上方シフトした患者のほとんどは 1 クラスの変動であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.13.1.1.1.1 ）。

- 過敏症及びアナフィラキシー

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した過敏症の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 23.0 件/100 人年、サリルマブ 150 mg 群 39.3 件/100 人年）。重篤な過敏症、致死的な過敏症及び治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.14.1.1.1.1 ）。

サリルマブの両投与群で多く認められた過敏症は湿疹及び発疹で、これらの事象の曝露期間で調整した発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.14.1.2.1.1 ）。過敏症はすべて、治験責任医師により重症度が軽度（サリルマブ 200 mg 群 51.3%、サリルマブ 150 mg 群 69.8%）又は中等度（サリルマブ 200 mg 群 48.7%、サリルマブ 150 mg 群 30.2%）と判定された（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.14.1.3.1.1 ）。

- 注射部位反応

52 週間投与時に認められた曝露期間で調整した注射部位反応の発現率（event rate）は、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった（サリルマブ 200 mg 群 141.7 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 群 115.6 件／100 人年）。なお、重篤な注射部位反応及び治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.14.1.4.1.1 ）。

サリルマブの両投与群で多くみられた注射部位反応は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.14.1.5.1.1 ）。また、注射部位反応の大部分は、治験責任医師により重症度が軽度（サリルマブ 200 mg 群 69.6%、サリルマブ 150 mg 群 98.7%）と判定された（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.14.1.6.1.1 ）。

- 免疫原性

52 週間投与時に認められた ADA 陽性は、サリルマブ 200 mg 群 7.0%、サリルマブ 150 mg 群 7.1% に認められ、サリルマブの各投与群間で大きな差はなかった。ADA 陽性反応は主に一過性であった。

中和抗体はサリルマブ 200 mg 群の 1 名のみに認められた。両サリルマブ群で、抗体価の中央値は 30 であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 15. 1. 1. 1 ）。

52週間投与時においてもアナフィラキシーショックは認められなかった(付録2.7.4.8.1.2 - 1. 15. 2. 1. 1)。ADA 陽性反応を示した患者 23 名の内 8 名に過敏症が報告されたが、いずれの事象も過敏症の発現時期と ADA 陽性が認められた時期が同時期ではなかった。報告された過敏症は、国内 EFC14059 試験の 4 名に認められた貨幣状湿疹、湿疹、接触性皮膚炎、そう痒性皮疹、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎、並びに LTS13618 試験の単剤療法集団の 4 名に認められた発疹、接触性皮膚炎、口唇腫脹及びアレルギー性結膜炎であった。これらの事象のうち、EFC14059 試験のアレルギー性皮膚炎（Day 5、Week 24 時点では ADA 陰性）、並びに LTS13618 試験の単剤療法集団で認められた発疹（Day140）及びアレルギー性結膜炎（Day 136）以外は Week 24 以降に認められた（[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、11.3.4.10 項]） （[Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、11.3.4.10 項]）。

ADA 陽性反応を示した患者のうち、1 名に有効性の欠如が認められたが（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 16. 1. 1. 1. 1 ）、当該患者（患者番号 [redacted]）は、有効性の欠如によって治験薬の投与中止に至った時点までは ADA 陰性であった。その後、フォローアップ採血の時点で ADA 陽性が示されたため持続性の ADA 陽性患者として取り扱われたが、中和抗体陽性は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.6.12.1.1.1]） （[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.5.4.1.2.3.1.1]）。

ADA 陽性患者で有効性の消失（ACR50 を達成した後に有効性の不足による投与中止）は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 16. 1. 1. 1. 1 ）。

- その他の AESI（消化管穿孔／消化管潰瘍／MACE／悪性腫瘍／ループス様疾患／脱髄性疾患）

国内 EFC14059 試験で Week 24 以降に AESI として憩室炎のカテゴリーで 1 名（患者番号 [redacted]：サリルマブ 150 mg 併用群、PT 名：肛門膿瘍）、消化管潰瘍のカテゴリーで 2 名（患者番号 [redacted]：プラセボ→サリルマブ 200 mg 併用への切替え群、PT 名：肛門びらん及び口唇びらん、患者番号 [redacted]：プラセボ→サリルマブ 150 mg 併用への切替え群、PT 名：びらん性胃炎）報告された。これらの事象に伴う消化管穿孔はなかった。

悪性腫瘍、MACE（主要・狭義）については、国内 EFC14059 試験及び LTS13618 試験ともに、Week 24 以降は認められなかった。

なお、ループス様疾患及び脱髄性疾患の TEAE については、全試験期間を通して認められなかった。

2.1.6.5 長期安全性の結論

52 週間投与時に認められた安全性プロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）での安全性プロファイルと同様であった。有害事象の発現は最初の 3 ヵ月までに多く認められ、以降は経時的に増加しなかった。全般的に長期曝露による安全性上の違いは認められなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

第 II 相及び第 III 相試験（国内試験及び海外試験）で認められた以下の該当する事象について個別症例の叙述を作成した。

- 死亡例
- TEAE 期間における SAE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE

また、第 III 相試験では、以下の該当する事象についても個別症例の叙述を作成した。

- 治験薬の投与中止には至らない非重篤な AESI：以下の項目に基づき決定
  - 臨床検査値（該当する場合）
  - 是正治療及び／又は診療を必要としたか否か
  - 因果関係の評価
- 妊娠（女性患者及び男性患者のパートナー）
- 症候性の過量投与

叙述を作成した非重篤な AESI 及び治験薬の投与中止には至らなかったが叙述を作成した非重篤 AESI を特定するための基準一覧を [Module 5.3.5.3-4: ISS Table 133]に示した。

評価資料とした試験で認められた SAE（死亡を含む）について、個別症例の詳細を[Module 2.7.6 付録]に示した。国内試験（TDU13402 試験、PDY14191 試験、EFC14059 試験及び LTS13618 試験）については、すべての死亡及び TEAE 期間に認められた SAE の個別症例の詳細を示し、これらのすべての事象の経過を記載した。海外試験については、すべての死亡及び TEAE 期間に認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE について個別症例の詳細を示した。さらに、治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE のうち感染症（SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象）、肝障害（SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に分類される事象）、好中球減少症（PT「好中球減少症」、「好中球数減少」、「白血球減少症」及び「白血球数減少」に分類される事象）及びアナフィラキシーショックについて、すべての死亡とともに当該事象の経過を記載した。

すべての SAE 及び当該症例の更なる詳細は各試験の治験総括報告書 15.3.3 項に示した。

また、継続中の MSC12665 試験の延長期間の記述は[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 2.1.1]に、データベース固定以降に持続性好中球減少症の追跡調査を受けている EFC11072 試験の[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 2.2]に記載されている。

3　臨床検査値の評価

国内試験及び海外試験ともに、サリルマブの薬理作用に関連した臨床検査値の変動が認められたが、これらの平均値の変動は概して基準値範囲内で推移した。

本項では、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）、日本人併合集団（J-Pool）、海外プラセボ対照集団（Pool 1）及び海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）について評価した。なお、国内 LTS13618 試験（併用療法層及び単剤療法層）の評価は[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、11.4 項]及び5.1.2項、海外単剤療法集団の評価は[Module 5.3.5.3-4: ISS、4.5.3 項]、[Module 5.3.5.2-3: EFC13752、10.5 項]及び[Module 5.3.5.2-2: LTS11210、11.4 項]に示した。

また、国内試験の長期投与時の安全性データ（臨床検査値）として、日本人併合集団（J-Pool）の 52 週間投与時の結果を3.1.6項に記載した。なお、52 週間投与時の国内 EFC14059 試験及び国内 LTS13618 試験（併用療法層及び単剤療法層）の評価は、[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、11.4 項]及び [Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、11.4 項]に示した。

3.1　国内試験

3.1.1　血液学的検査

3.1.1.1　白血球数

2.1.4.2.2.1項（白血球減少症、国内試験、1. 臨床検査値の評価）参照。

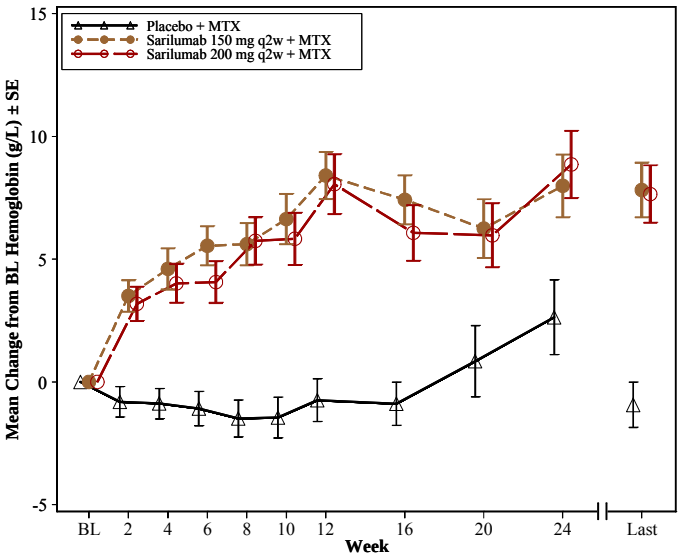
3.1.1.2　ヘモグロビン

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

Week 24 までのヘモグロビンの平均値の経時的推移を図 18 に示す。また、記述統計量を[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.1.15.1]に示した。

プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で Week 12 の時点までヘモグロビンの平均値の急速な増加がみられ、プラセボ群の平均増加量はわずかであった。Week 20 でのヘモグロビンの平均変化量はサリルマブ両投与群で約 6 g/L、プラセボ群で 0.8 g/L であった。一方、ヘモグロビンの平均値はサリルマブ群及びプラセボ群ともに基準値範囲内（116～164 g/L）で推移した。

図 18 - Week 24 までのヘモグロビンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Placebo + MTX	81	81	79	78	77	75	75	75	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	80	79	79	79	79	77	70	67	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	76	74	75	73	73	64	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_chg_hgb_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_chg_hgb_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:56)

Week 24 までのヘモグロビンに関する PCSA が認められた患者の割合を表 161に示す。ヘモグロビン値が 185 g/L 以上（男性）もしくは 165 g/L 以上（女性）の増加はいずれの投与群においても認められなかった。ヘモグロビン値が 115 g/L 以下（男性）もしくは 95 g/L 以下（女性）であった患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群、150 mg 併用群及びプラセボ群でそれぞれ 6.3%、4.9%及び 11.1%であり、サリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で高く、サリルマブの各投与群間ではサリルマブ 200 mg 併用群で数値的に高かった。また、ベースラインから 20 g/L 以上の減少が認められた患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群、150 mg 併用群及びプラセボ群でそれぞれ 2.5%、0%及び 4.9%であり、サリルマブの両投与群と比較してプラセボ群で高かった。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24 までのヘモグロビンに関する PCSA が認められた患者の割合を表 162に示す。ヘモグロビン値が 185 g/L 以上（男性）もしくは 165 g/L 以上（女性）の増加はいずれの投与群においても認められなかった。ヘモグロビン値が 115 g/L 以下（男性）もしくは 95 g/L 以下（女性）の患者の割合は、サリルマブ 200 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 5.9%及び 4.0%であり、サリルマブの各投与群で同程度であった。また、ベースラインから 20 g/L 以上の減少が認められた患者の割合は、サリルマブ 150 mg 群では認められず、サリルマブ 200 mg 群では 1.2%であった。

3.1.1.3 血小板数

2.1.4.2.3.1項（血小板減少症、国内試験、1. 臨床検査値の評価）参照。

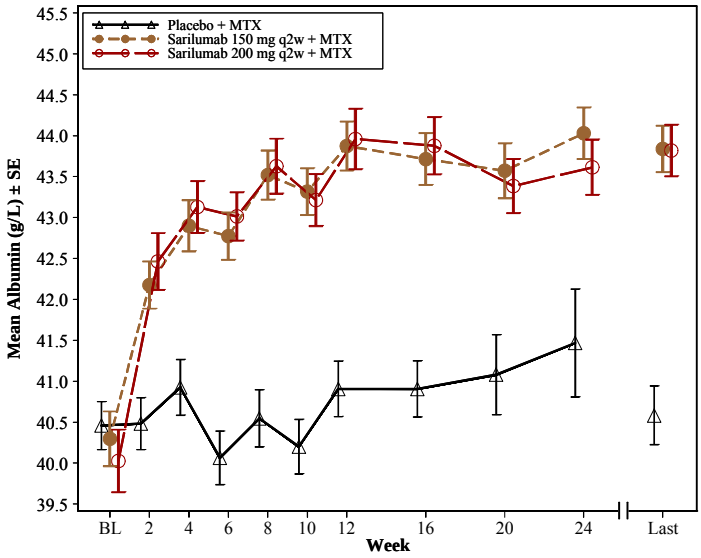
3.1.1.4 肝機能

ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンの考察については、2.1.4.2.4.1項（肝障害、国内試験、1. 臨床検査値の評価）に記載した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での Week 24 までのアルブミンの平均値の経時的推移を図 19 に示す。また、記述統計量を[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.1.20.1]に示した。

プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で Week 4 の時点までアルブミンの平均値の急速な増加がみられ、プラセボ群の平均増加量はわずかであった。

図 19 - Week 24 までのアルブミンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects											
Placebo + MTX	81	81	79	79	77	75	75	74	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	79	79	79	79	79	77	70	68	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	76	75	75	73	73	65	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_alb_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_alb_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:56)

また、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-Pool）ともに、Week 24 までにアルブミンに関する PCSA は認められなかった（表 163、表 76、表 164、表 77 ）。

3.1.2 脂質

2.1.4.2.7.1項（脂質増加、国内試験）参照。

3.1.3 自己免疫

2.1.4.2.13.1項（ループス様疾患［ループス様症候群］、国内試験）参照。

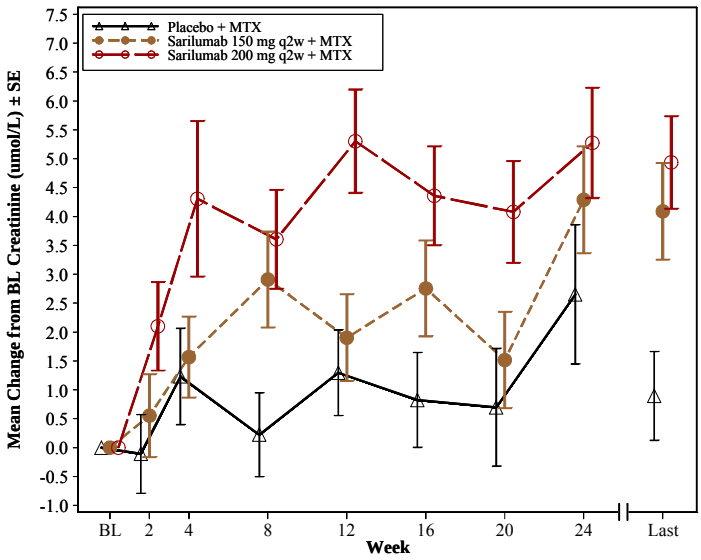
3.1.4 腎機能

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）での Week 24 までの血清クレアチニンの平均値の経時的推移を図 20 に示す。また、記述統計量を[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.1.19.1]に示した。

サリルマブの両投与群で血清クレアチニンの平均値の増加が認められたが、患者のほとんどで臨床症状を伴う血清クレアチニン値の異常は認められなかった。

図 20 - Week 24 までのクレアチニンの平均値の経時的推移 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）



# subjects									
Placebo + MTX	81	81	79	79	75	75	38	30	79
Sarilumab 150 mg q2w + MTX	81	80	79	79	79	77	70	68	80
Sarilumab 200 mg q2w + MTX	80	80	78	76	75	73	65	62	77

BL: Baseline. Last: Last on-treatment value.
Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/lab_meanplot_chg_creat_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_chg_creat_s_g_x.rtf (11MAY2016 - 9:55)

また、Week 24 までの腎機能に関する PCSA が認められた患者の割合を表 165及び表 166に示す。Week 24 までに血清クレアチニン値がベースラインから 30%以上変動した患者の割合は、サリルマブ 200 mg 併用群、150 mg 併用群及びプラセボ群でそれぞれ 22.5%、12.3%及び 6.2%、血清尿酸値が

408 µmol/L超の患者の割合はサリルマブ200 mg併用群、150 mg併用群及びプラセボ群でそれぞれ16.3%、13.6%及び9.9%であり、血清クレアチニン及び尿酸に関するPCSAが認められた患者の割合はプラセボ群で低く、サリルマブ200 mg併用群で高かった。なお、Week 24までに報告されたクレアチニンクリアランスのPCSAの多くは、いずれの投与群においても30 mL/minから90 mL/min未満（軽度から中等度のGFRの低下）の範囲であった。

日本人併合集団（J-Pool）

Week 24までの腎機能に関するPCSAが認められた患者の割合を表167及び表168に示す。血清クレアチニン値がベースラインからの30%以上の変動及び血清尿酸値が408 µmol/L超の割合は、サリルマブ200 mg群及びサリルマブ150 mg群間でおおむね同程度であった。

3.1.5 電解質とグルコース

国内プラセボ対照集団（EFC14059試験）及び日本人併合集団（J-Pool）で、サリルマブの両投与群で電解質及びグルコースに関するPCSAが認められた患者はわずかであり、臨床的に意味のある変動は認められなかった（表169、表170、表171、表172、[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.8.2.3.1]）。

3.1.6 長期投与

本項では、ヘモグロビン、アルブミン及び腎機能検査について以下に示す。なお、その他のAESIに関連する臨床検査項目の長期投与の結果は2.1.6項に示した。

52週間投与時にヘモグロビンに関するPCSAが認められた患者の割合を付録2.7.4.8.1.2 - 1.18.3.1.1.1に示す。ヘモグロビン値が185 g/L以上（男性）もしくは165 g/L以上（女性）の増加はいずれの投与群においても認められなかった。ヘモグロビン値が115 g/L以下（男性）もしくは95 g/L以下（女性）の患者の割合は、サリルマブ200 mg群及び150 mg群でそれぞれ7.6%及び3.6%であった。また、ベースラインから20 g/L以上の減少が認められた患者の割合は、サリルマブ150 mg群では認められず、サリルマブ200 mg群では3.2%であった。

52週間投与時にアルブミンに関するPCSAは認められなかった（付録2.7.4.8.1.2 - 1.11.1.1.1.1）。

52週間投与時に腎機能に関するPCSAが認められた患者の割合を付録2.7.4.8.1.2 - 1.18.7.1.1.1に示す。血清クレアチニン値がベースラインからの30%以上の変動及び血清尿酸値が408 µmol/L超の割合は、サリルマブ200 mg群及びサリルマブ150 mg群間でおおむね同程度であった。

サリルマブの両投与群で電解質及びグルコースに関するPCSAが認められた患者はわずかであり、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

これらのパラメータに対してサリルマブの長期投与による影響は認められなかった。

3.2　海外試験

3.2.1　血液学的検査

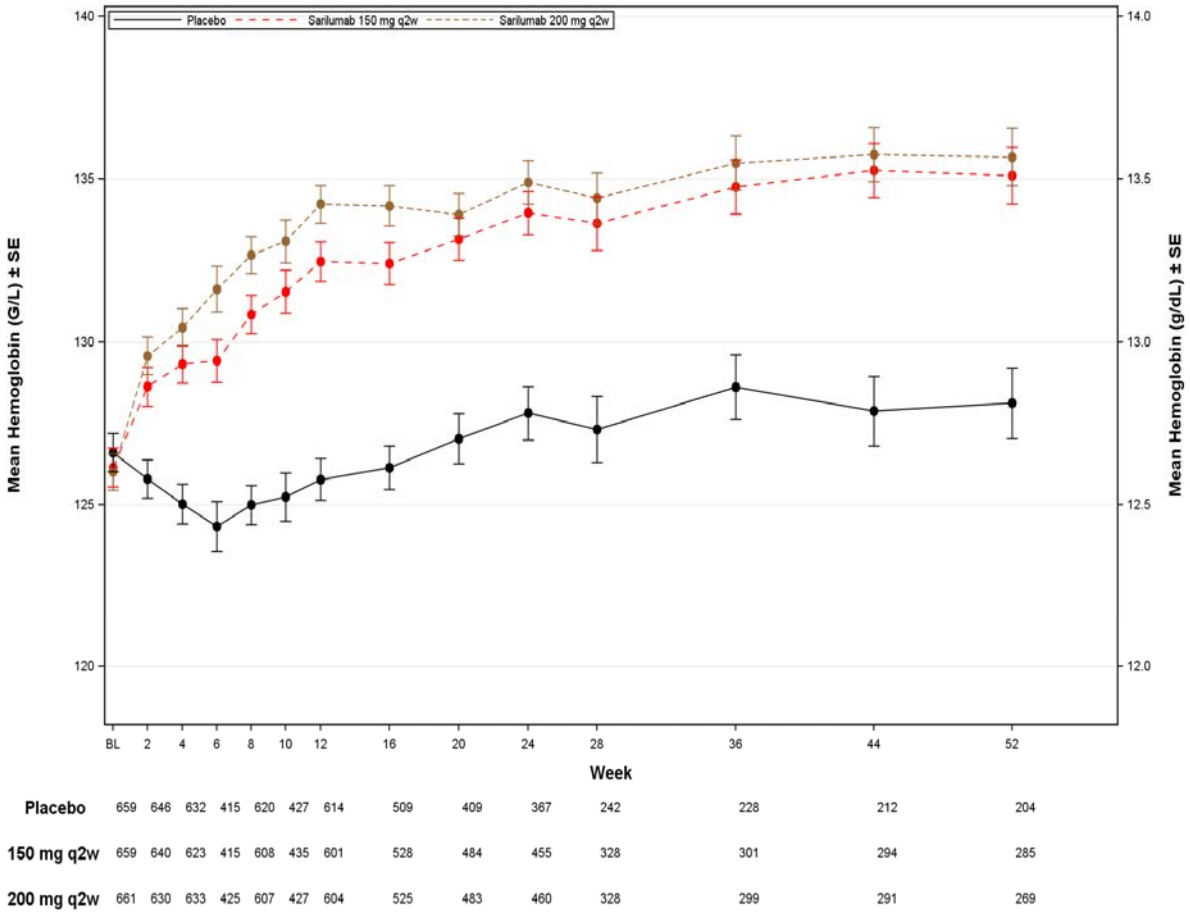
3.2.1.1　白血球数

2.1.4.2.2.2項（白血球減少症、海外試験、1. 臨床検査値の評価）参照。

3.2.1.2　ヘモグロビン

海外プラセボ対照集団でのヘモグロビンの平均値の経時的推移を図 21 に示す。サリルマブ群のヘモグロビン平均増加量は約 9 g/L であり、プラセボ群の平均増加量よりも大きく、プラセボ群の平均増加量はわずかであった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、治験薬投与開始から 96 週までにヘモグロビンは概して最高平均値近くで一定となり、平均値は基準値範囲内（116.0～164.0 g/L）で推移した（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.5]）。海外プラセボ対照集団の各時点の臨床検査値の測定値及びベースラインからの変化の記述統計量を[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.232]に示した。

図 21 - TEAE 期間におけるヘモグロビンの平均値の経時的推移 - 海外プラセボ対照安全性集団



Normal range: 116.0-164.0 g/L
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/lab_meanplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanplot_hgb_s_g_p1_i.rtf (29JUN2015 - 9:21)

3.2.1.3 血小板数

2.1.4.2.3.2項（血小板減少症、海外試験、1. 臨床検査値の評価）参照。

3.2.1.4 肝機能

ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンの考察については、2.1.4.2.4.2項（肝障害、海外試験、1. 臨床検査値の評価）に記載した。

ベースラインのアルブミンの平均値は 36.83～37.34 g/L（基準範囲：33～49 g/L）であった。アルブミンの平均増加量は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で約 4.0 g/L 高かったが、平均値は基準値範囲内であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.85]）。海外プラセボ対照集団の各時点の臨床検査値の測定値及びベースラインからの変化の記述統計量を[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.250]に示した。

3.2.2 脂質

2.1.4.2.7.2項（脂質増加、海外試験、1. 臨床検査値の評価）参照。

3.2.3 自己免疫

2.1.4.2.13.2項（ループス様疾患［ループス様症候群］、海外試験）参照。

3.2.4 腎機能

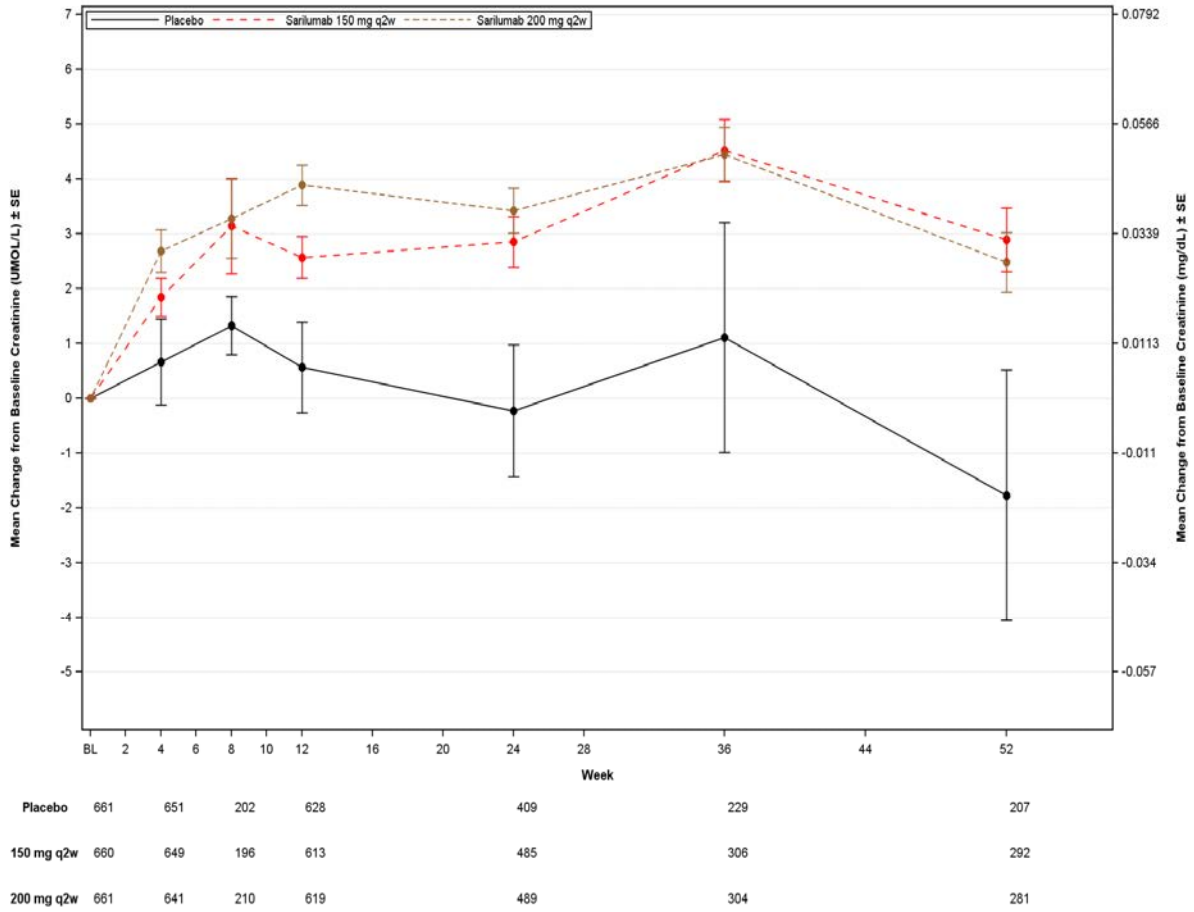
海外プラセボ対照集団でのベースライン時の血清クレアチニンの平均値は、65.18～66.14 umol/L（0.74～0.75 mg/dL）［基準範囲：35.36～97.24 umol/L（0.40～1.10 mg/dL）］であった。サリルマブの両投与群では血清クレアチニンは投与開始直後に増加したが、Week 24 以降にプラトーに達し（図 22 ）、血清クレアチニンの平均値は約 70 umol/L（約 0.79 mg/dL）であった。血清クレアチニンの最も大きな変化はベースラインの血清クレアチニンが最も低値の患者群で認められた（図 23 ）。血中尿素窒素（BUN）の平均変化量は各投与群で同程度であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.41.1.3 ）。各時点の臨床検査値の測定値及びベースラインからの変化の記述統計量を[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.247]に示した。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、合計 10 名に HLT「腎不全および腎機能障害」が認められ、PT 別の内訳は、急性腎不全 4 名、腎不全 2 名、慢性腎不全 2 名、腎前性腎不全 1 名及び腎機能障害 1 名であった。PT 別で急性腎不全、腎前性腎不全、又は腎不全が認められた患者 7 名には、腎不全の理由となる合併症（感染症、高血糖による脱水）を有していた。慢性腎不全が認められた患者 2 名のうち 1 名は腎結石症を有しており、もう 1 名は年齢、高血圧及び NSAIDs と MTX の長期投与に起因する慢性腎疾患（ステージ 3）であることが治験担当以外の医師によって診断された。サリルマブ投与中に一過性の腎機能障害が認められた患者は、基礎疾患として慢性腎不全に罹患していた1名であった。したがって、これらの腎機能障害又は腎不全については、治験薬以外の交絡因子が関連した可能性が高いと考えられた。

海外 SFY13370 試験では、血清クレアチニンの増加はサリルマブ群とトシリズマブ群で同程度であった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.47.3.1 ）。

以上より、血清クレアチニンがサリルマブ投与時にわずかに増加したが、明らかに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

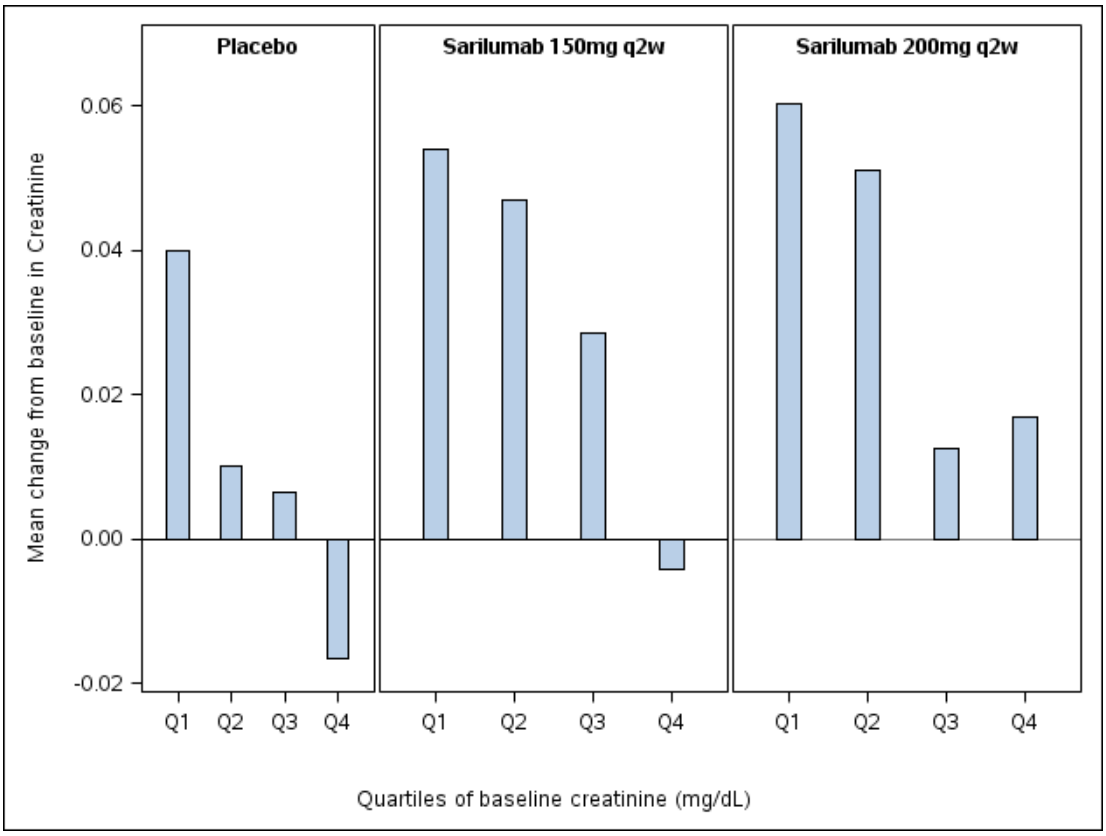
図 22 - TEAE 期間における血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量の経時的推移
- 海外プラセボ対照安全性集団



Normal range: 35.36 -97.24 umol/L (0.40 – 1.10 mg/dL)

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/lab_meanblplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanblplot_creat_s_g_p1_i.rtf (30JUN2015 - 0:47)

図 23 - 血清クレアチニンのベースラインからWeek 24までの変化量（ベースラインの血清クレアチニン別）
- 海外プラセボ対照安全性集団



Baseline creatinine: Q1 =<0.60 mg/dL; Q2 (0.60, 0.70 mg/dL]; Q3 (0.70, 0.80 mg/dL]; Q4 >0.80 mg/dL.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/lab_creatbs_creat_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_creatbs_creat_s_g_w24_i.rtf (23JUL2015 - 22:58)

3.2.5　電解質とグルコース

海外プラセボ対照集団で、サリルマブの両投与群での電解質、ヘモグロビン A1c（HbA1c）及びグルコースのパラメータの平均変化量はわずかであり、臨床的に意味のある変化は認められなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.244]、[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.5.1.241]）。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　国内試験

本項では、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）、日本人併合集団（J-Pool）、海外プラセボ対照集団（Pool 1）及び海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）について評価した。なお、国内 LTS13618 試験（併用療法層及び単剤療法層）の評価は[Module 5.3.5.2-1: LTS13618、11.5 項]、海外単剤療法集団の評価は[Module 5.3.5.3-4: ISS、5.1.3 項]、[Module 5.3.5.3-4: ISS、5.2.3 項]、[Module 5.3.5.2-3: EFC13752、10.6 項]及び[Module 5.3.5.2-2: LTS11210、11.5 項]に示した。

また、国内試験の長期投与時の安全性データ（バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目）として、日本人併合集団（J-Pool）の 52 週間投与時の結果を4.1.4項に記載した。なお、52 週間投与時の国内 EFC14059 試験及び国内 LTS13618 試験（併用療法層及び単剤療法層）の評価は、[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、11.5 項]及び [Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、11.5 項]に示した。

4.1.1　体重

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）で体重が 5%以上増加した患者の割合は、各サリルマブ併用群で 20.0%（16/80 名）及びプラセボ群で 6.3%（5/80 名）であり、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった（表 173）。一方、Week 24 までの体重の平均値において、各投与群ともに臨床的に意味のある変動は見られず、プラセボ群と比較して変動の程度に明らかな違いは認められなかった（表 108）。

日本人併合集団で体重が 5%以上増加した患者の割合は、サリルマブ 200 mg 群 13.5%（23/170 名）及びサリルマブ 150 mg 群 16.8%（21/125 名）であり、各サリルマブ投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 175）。

表 108 - Week 24 までの体重の記述統計量 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Baseline			
Number	81	81	80
Mean (SD)	56.33 (12.10)	56.62 (12.43)	56.70 (10.88)
Median	55.30	55.80	55.25
Min : Max	37.3 : 100.0	36.7 : 92.9	40.7 : 98.4
V11 / Week 24			
Number	37	74	72

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Mean (SD)	57.42 (12.62)	57.36 (12.00)	57.80 (11.36)
Median	56.40	56.30	55.20
Min : Max	38.2 : 106.4	36.7 : 89.2	40.6 : 105.4
change from baseline			
Number	37	74	72
Mean (SD)	0.96 (1.92)	1.18 (2.20)	0.91 (3.12)
Median	0.80	1.00	0.70
Min : Max	-3.2 : 6.4	-3.5 : 7.8	-8.0 : 13.1
Last on-treatment [a]			
Number	74	75	70
Mean (SD)	56.51 (12.38)	57.81 (12.53)	57.58 (11.47)
Median	55.25	56.40	55.60
Min : Max	36.3 : 106.4	36.7 : 95.5	40.6 : 105.4
Change from baseline			
Number	74	75	70
Mean (SD)	0.38 (1.86)	1.30 (2.20)	1.18 (3.10)
Median	0.40	1.20	0.70
Min : Max	-4.4 : 6.4	-3.2 : 7.8	-8.0 : 13.1

[a] Last on-treatment value is defined as the last value collected during the treatment period.
Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_01/REPORT/PGM/osa_vs_desc_allvisit_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_desc_allvisit_s_t_x.rtf (11MAY2016 - 10:01)

4.1.2 血圧と心拍数

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-Pool）で、血圧（収縮期、拡張期）及び心拍数について、各投与群ともに臨床的に問題となる変化は認められず、サリルマブ群とプラセボ群又はサリルマブの用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 173、表 174、表 175、表 176）。

4.1.3 心電図

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-Pool）で、心電図（ECG）パラメータ（心拍数、PR、QRS、QTc 間隔）に関連する PCSA について、各投与群ともに臨床的に問題となる変化は認められず、サリルマブ群とプラセボ群又はサリルマブの用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 177 、表 178 、表 179 、表 180 ）。

4.1.4 長期投与

52 週間投与時に日本人併合集団(J-Pool)で体重が 5%以上増加した患者の割合は、サリルマブ 200 mg 群 28.3%（52/184 名）及びサリルマブ 150 mg 群 35.0%（49/140 名）であり、各サリルマブ投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.19.1.1.1.1 ）。

また、血圧（収縮期、拡張期）、心拍数及び ECG パラメータ（心拍数、PR、QRS、QTc 間隔）について、各投与群ともに臨床的に問題となる変化は認められなかった(付録 2.7.4.8.1.2 - 1.19.1.1.1.1 ）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1.19.2.1.1.1 ）。

これらのパラメータに対してサリルマブの長期投与による影響は認められなかった。

4.2 海外試験

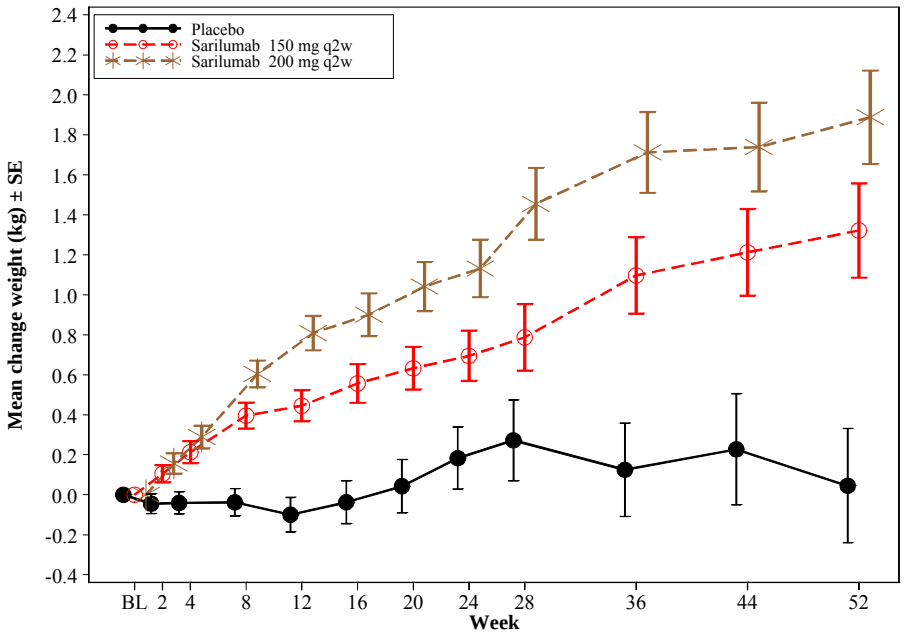
4.2.1 体重

海外プラセボ対照集団で、サリルマブの両投与群で体重の平均値が増加したのに対し、プラセボ群では一定していた。

ベースライン時の体重は、サリルマブ 200 mg 併用群 75.62 kg、サリルマブ 150 mg 併用群 75.19 kg 及びプラセボ群 75.79 kg であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.1.73]）。治験期間を通じて、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で体重の平均値の増加がみられた（図 24 ）。体重が 5%以上増加した患者の割合は、プラセボ群（13.3%）と比較してサリルマブの両投与群（サリルマブ 200 mg 併用群 29.2%、サリルマブ 150 mg 併用群 25.5%）で高かった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.1.76])。活動性 RA 患者では体重減少に繋がる炎症を伴う全身症状を発現することが多いため(26)、この体重増加は IL-6 阻害の抗炎症作用に起因している可能性がある。3.2.5項に記載したとおり、サリルマブ投与によるグルコースや HbA1c の平均変化量及び PCSA への影響は認められなかった。

海外 DMARDs 併用長期安全性集団でも、海外プラセボ対照集団と同様の傾向が認められた。体重は治験薬投与開始から 48 週間後にプラトーに達した（図 25 ）。

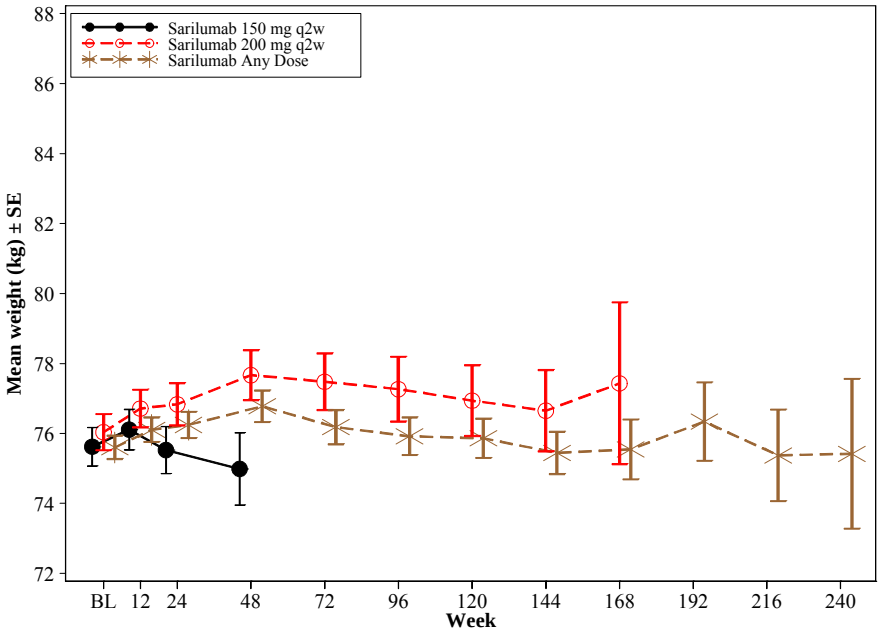
図 24 - TEAE 期間における体重のベースラインからの平均変化量の経時的推移 - 海外プラセボ対照安全性集団



# subjects											
Placebo	661	476	646	638	631	523	413	377	250	231	213	209
Sarilumab 150 mg q2w	660	476	643	631	608	534	489	461	329	309	300	290
Sarilumab 200 mg q2w	661	474	645	639	619	532	490	470	327	304	297	283

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/osa_meanplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_mp_chg_weight_s_g_p1_x.rtf (30JUN2015 - 13:31)

図 25 - TEAE 期間における体重の平均値の経時的推移 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）



# subjects												
Sarilumab 150 mg q2w	1155	1063	751	310	0	0	0	0	0	0	0	0
Sarilumab 200 mg q2w	1351	1235	995	733	545	416	341	259	68	0	0	0
Sarilumab Any Dose	2887	2683	2310	1613	1277	1052	935	805	381	213	131	53

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/osa_meanplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_mp_weight_s_g_p2_x.rtf (30JUN2015 - 13:30)

4.2.2 血圧と心拍数

海外プラセボ対照集団で、血圧（収縮期、拡張期）及び心拍数の変化量の平均値について、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で臨床的に問題となる傾向は認められなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.1.1]、[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.1.7]、[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.1.13]）。

4.2.3 心電図

海外プラセボ対照集団で、心電図（ECG）パラメータ（心拍数、PR、QRS、QTc 間隔）に関連する PCSA について、サリルマブの両投与群及びプラセボ群間に明らかな差は認められなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.2.4]）。海外 DMARDs 併用長期安全性集団間においても、海外プラセボ対照集団と同様に、サリルマブの用量群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.2.5]）。各時点の ECG の測定値及びベースラインからの変化の記述統計量を[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.2.1]及び[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.6.2.2]に示した。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　特別な患者集団での追加検討

5.1.1　MTX 以外の DMARDs との併用療法

5.1.1.1　24 週間投与時

国内 LTS13618 試験では、少数の日本人 RA 患者を対象に、MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与したときの安全性を評価した。LTS13618 試験の併用療法層への組み入れ基準として、サリルマブの臨床開発プログラムでの標準的な基準に加え、MTX 以外の DMARDs が単剤又は併用でランダム化前に 12 週間以上継続して投与され、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたり一定用量で継続治療された状態で、MTX 以外の DMARDs が効果不十分と判断された日本人 RA 患者とした。

適格と判断された合計 30 名の患者がサリルマブ 150 mg 併用群（15 名）又はサリルマブ 200 mg 併用群（15 名）にランダムに割り付けられた。データカットオフ時点で 24 名が 24 週間の投与期間を完了した。治験薬の投与を中止した 6 名の患者のうち 5 名がサリルマブ 200 mg 併用群であり、中止理由は SAE が 3 名、非重篤の TEAE が 1 名、その他の理由が 1 名であった（表 16）。

ベースライン時の人口統計学的特性は、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）の患者と一貫していた。

MTX 以外の DMARDs 併用集団において、サリルマブ 200 mg 併用群の 73.3%及び 150 mg 併用群の 86.7%に TEAE が認められた。最も多く認められた TEAE は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。3 名に SAE が認められ、いずれもサリルマブ 200 mg 併用群の患者であった。これらの 3 名（それぞれ DMARDs 基礎治療としてサラゾスルファピリジン、イグラチモド又はブシラミンを併用）はいずれも SAE によりサリルマブの投与を中止した。死亡例は認められなかった。

重篤な感染症 2 件（慢性副鼻腔炎及び眼窩周囲膿瘍）を発現した患者（患者番号 [redacted]）の詳細を2.1.4.2.1.1項（感染症、国内試験、3. 重篤な感染症）に示した。

胃癌（患者番号 [redacted]）及び女性乳癌（患者番号 [redacted]）を発現した患者の詳細を2.1.4.2.12.1項（悪性腫瘍、国内試験）に示した。

2章の各項で述べたとおり、日本人 RA 患者における MTX 以外の DMARDs 併用集団の安全性プロファイルは、MTX 併用下でサリルマブを投与した国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

5.1.1.2　52 週間投与時

国内 LTS13618 試験の併用療法層において、適格と判断された合計 30 名の患者のうち、22 名が 52 週間の投与期間を完了し、8 名が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した 8 名の患者のうち 6 名がサリルマブ 200 mg 併用群であり、中止理由は TEAE が 5 名、その他の理由が 1 名であった（[Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、16.2.1.3.1]）。

52 週間投与時の TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 86.7%（13/15 名）及び 150 mg 併用群の 93.3%（14/15 名）であった。SOC 別で最も多く認められた TEAE は、サリルマブ 200 mg 併用群で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」、サリルマブ 150 mg 併用群で「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」であった（[Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、16.2.7.1.3.1.1]）。

SAE は Week 24 までに 3 名認められ（5.1.1.1項に記載）、Week 24 以降の SAE の報告はなかった。死亡例は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、サリルマブ 200 mg 併用群 33.3%（5/15 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 13.3%（2/15 名）に認められたが、このうち Week 24 以降に認められた事象はサリルマブ 200 mg 併用群の 1 名に認められた口内炎及び白血球数減少であった。

52 週間投与時に認められた安全性プロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）での安全性プロファイル（5.1.1.1項）と同様であり、長期投与による大きな違いは認められなかった。

5.1.2　サリルマブの単剤療法

5.1.2.1　国内試験

5.1.2.1.1　24 週間投与時

1.1.7.3項に記載したとおり、国内 LTS13618 試験の単剤療法集団のデータを確認することにより、DMARDs を併用投与しなかったときのサリルマブの安全性を評価した。詳細な結果は[Module 5.3.5.2-1 : LTS13618]に示した。

サリルマブ単剤療法集団のベースライン時の人口統計学的特性は、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）の患者と一貫していた（表 25）。

サリルマブ単剤療法集団では、TEAE 期間中に SAE、死亡例及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 109）。TEAE の発現率はサリルマブ 150 mg 単剤群と比較してサリルマブ 200 mg 単剤群で高かった。これは主に PT 別で鼻咽頭炎、注射部位紅斑及び肝機能異常の発現によるものであり（表 181）、AESI についてもこれらに起因した傾向が認められた（表 182）。

サリルマブ 150 mg 単剤群及び 200 mg 単剤群ともに、ANC の平均値の減少が MTX 併用下でサリルマブを投与した国内プラセボ対照集団の 150 mg 及び 200 mg 併用群と比較して大きい傾向がみられた（図 41、図 42）。一方、ANC の推移と比較して、血小板数（図 43、図 44）及び ALT（図 45、図 46）の平均値の変化についてはサリルマブ単剤群と国内プラセボ対照集団で大きな違いはみられなかった。

日本人 RA 患者におけるサリルマブ単剤療法の安全性プロファイルは、ALT に関する PCSA の発現率を含め、MTX 併用時のサリルマブの安全性プロファイルと同様であった（表 183）。

表 109 - Week 24 までの TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）

	Sarilumab			
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w Monotherapy (PY=13.4) n_E (n_E/100 PY)	200mg q2w Monotherapy (PY=14.0) n_E (n_E/100 PY)
Patients with any TEAE	22 (73.3%)	25 (80.6%)	59(439.9)	77(548.4)
Patients with any treatment emergent SAE	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_py_s_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:29)

国内 LTS13618 試験の単剤療法集団で TEAE 期間に ADA を発現した患者は 7 名（サリルマブ 200 mg 単剤群 2 名、サリルマブ 150 mg 単剤群 5 名）であり、ADA 陽性患者数が少数のため、サリルマブの投与量と ADA 陽性反応の関連性について結論を得ることはできなかった。一過性の ADA 陽性を含めると、サリルマブ単剤療法集団における ADA 発現率は MTX 併用下でサリルマブを投与した国内プラセボ対照集団と比較して高かった（表 184）。中和抗体は認められなかった（表 110）。サリルマブ 200 mg 単剤群及び 150 mg 単剤群ともに ADA 陽性患者に有効性の欠如又は有効性の消失は認められなった（表 111）。

ADA 陽性患者の 2 名に過敏症反応が認められた。当該患者 2 名に認められた事象（アレルギー性結膜炎、発疹）の詳細を以下に示す。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 200 mg 単剤群）：患者は 58 歳女性で、Day 15 に一過性の ADA 陽性が認められた。Day 136 にアレルギー性結膜炎と診断された。アレルギー疾患に関する既往歴はなかった。治験薬の投与は中止しなかった。オロパタジン塩酸塩点眼液 0.1%及びケトプロフェン 3%が投与されたが、最終情報入手日の時点で本事象は未回復であった。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 単剤群）：患者は 71 歳男性で、Day 15 に一過性の ADA 陽性が認められた。Day 140 に発疹と診断された。アレルギー疾患に関する既往

歴はなかった。本事象に対し治療薬が投与された。最終情報入手日の時点で本事象は未回復であった。

表 110 - Week 24 までの ADA 分析の要約 - ADA 解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）

	Sarilumab	
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**
Number of patients with ADA assay results available	30/30 (100%)	31/31 (100%)
Patients with an ADA negative sample at baseline	30/30 (100%)	31/31 (100%)
Patients with an ADA positive sample at baseline	0/30	0/31
Neutralizing	0/30	0/31
Non-Neutralizing	0/30	0/31
ADA negative patients during the TEAE period	25/30 (83.3%)	29/31 (93.5%)
ADA positive patients[a] during the TEAE period	5/30 (16.7%)	2/31 (6.5%)
Peak titer		
Median	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Min : Max	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0
Neutralizing[b]	0/30	0/31
Non-Neutralizing	5/30 (16.7%)	2/31 (6.5%)
Treatement-boosted ADA positive patients	0/30	0/31
Treatment-emergent ADA positive patients	5/30 (16.7%)	2/31 (6.5%)
Peak titer		
Median	30.00	30.00
Q1 : Q3	30.00 : 30.00	30.00 : 30.00
Min : Max	30.0 : 30.0	30.0 : 30.0
Patients with a persistent positive response[c]	0/30	1/31 (3.2%)
Neutralizing[b]	0/30	0/31
Non-Neutralizing	0/30	1/31 (3.2%)
Patients with a transient positive response[d]	5/30 (16.7%)	1/31 (3.2%)
Neutralizing[b]	0/30	0/31
Non-Neutralizing	5/30 (16.7%)	1/31 (3.2%)

ADA assessments only performed on sarilumab treated patients. Percentages based on number of patients with ADA assay results available.
TEAE: Treatment-emergent adverse event, ADA: Anti-sarilumab antibody, Negative = below the assay cut point or not drug specific, Positive = drug specific signal above the assay cut point.
No imputation is used for missing ADA results.
[a] Patients with no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period (treatment-emergent positive) or patients with a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period (treatment-boosted)
[b] At least one post-baseline measurement classified as neutralizing positive.
[c] Persistent positive response: treatment-emergent positive ADA detected at 2 or more consecutive sampling time points during the TEAE period, where the first and last ADA positive samples are separated by a period of at least 16 weeks. Also persistent in case last sample analyzed is positive.
[d] Transient positive response is defined as any positive ADA assay response that is not considered persistent.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01_PKPOP/REPORT/PGM/pk_adasumm_d_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_adasumm_d_t_mono_i.rtf (24MAY2016 - 7:44)

表 111 - Week 24 までの中和抗体陽性患者での有効性の欠如又は消失の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）

n (%)	ADA negative (N=54)	ADA positive[a] Neutralizing (N=0)	ADA positive[a] Non-neutralizing (N=7)	ADA positive[a] All (N=7)
Lack of efficacy[b]	1 (1.9%)	0	0	0
Loss of efficacy[c]	0	0	0	0

Only patients with at least one non-missing post-baseline ADA status are included.

[a] Patient with a positive ADA status is defined as no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the entire TEAE period or a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the entire TEAE period. Patient is defined as with a positive neutralizing ADA status if he/she had at least one post-baseline ADA measurement classified as neutralizing positive during the entire TEAE period.

[b]Lack of efficacy is defined as treatment discontinuation of initial dose due to lack of efficacy.

[c]Loss of efficacy is defined as treatment discontinuation of initial dose due to lack of efficacy after achieving an ACR50 response

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

表 112 - Week 24 までの ADA と過敏症に関する要約 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層）

n(%)	ADA negative (N=54)	ADA positive[a] (N=7)
Hypersensitivity reaction[b]	5 (9.3%)	2 (28.6%)
Anaphylaxis[c]	0	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event, ADA: anti-sarilumab antibody.
This table is based on MedDRA SMQ or company defined search criteria. Search criteria: SMQ Hypersensitivity for Hypersensitivity and SMQ Anaphylactic reaction for Anaphylaxis. No imputation is used for missing ADA results.
Patients with a positive ADA assay response during the TEAE period is defined as the total of patients with no positive assay response at baseline but with a positive assay response during the TEAE period and Patients with a positive ADA assay response at baseline and also have at least a 4-fold increase in titer during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/ae_hyper_ada_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyper_ada_s_t_mono_x.rtf (23MAY2016 - 14:17)

5.1.2.1.2 52 週間投与時

国内 LTS13618 試験のサリルマブ単剤療法集団で、52 週間投与時に認められた TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 単剤群 90.3%（28/31 名）及びサリルマブ 150 mg 単剤群 83.3%（25/30 名）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は Week 24 以降にサリルマブ 150 mg 単剤群 1 名のみに認められた（[Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、11.3.3 項]）。SAE はサリルマブ 200 mg 単剤群 2 名及びサリルマブ 150 mg 単剤群 1 名に認められ、これらの SAE はすべて Week 24 以降に認められた（[Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、11.3.2 項]）。死亡例は報告されなかった。

52 週間投与時の ANC の平均値の減少は、サリルマブ 150 mg 単剤群及び 200 mg 単剤群ともに、Week 24 までに認められた推移と同様に、MTX 併用下でサリルマブを投与したサリルマブ 150 mg 及び 200 mg

併用群と比較して大きい傾向がみられた（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 24. 1. 1. 1. 1. 1 ）（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 24. 1. 1. 2. 1 ）。一方、ANC の推移とは異なり、52 週間投与時の血小板数（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 24. 1. 2. 1. 1 、付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 24. 1. 2. 2. 1 ）及び ALT（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 24. 1. 3. 1. 1. 1 、付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 24. 1. 3. 2. 1. 1 ）の平均値の変化については Week 24 までに認められた推移と同様にサリルマブ単剤群と MTX 併用群で大きな違いはみられなかった。52 週間投与時の肝機能異常に関する PCSA について日本人 RA 患者におけるサリルマブ単剤療法の安全性プロファイルは、ALT に関する PCSA の発現率を含め、MTX 併用時のサリルマブの安全性プロファイルと同様であった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 30. 1. 1. 1. 1 ）。

52 週間投与時に ADA 陽性が認められた患者は 7 名（サリルマブ 200 mg 単剤群 2 名、サリルマブ 150 mg 単剤群 5 名）であった。一過性の ADA 陽性を含めると、サリルマブ単剤療法集団における ADA 発現率は MTX 併用群と比較して高かった（付録 2.7.4.8.1.2 - 1. 29. 1. 1. 1 ）。サリルマブ単剤療法集団で 52 週間投与時に中和抗体は認められなかった（[Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、16.2.5.4.1.2.1.1.2]）。サリルマブ 200 mg 単剤群及び 150 mg 単剤群ともに ADA 陽性患者に有効性の欠如又は有効性の消失は認められなった（[Module 5.3.5.2-1a: LTS13618、16.2.6.7.2.1.2]）。

52 週間投与時に ADA 陽性患者の 4 名に 4 件の過敏症反応（発疹、接触性皮膚炎、口唇腫脹及びアレルギー性結膜炎）が認められた。このうち Week 24 以降に認められた事象は接触性皮膚炎、口唇腫脹の 2 件であった。詳細を以下に示す。

- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 単剤群）：患者は 46 歳女性で、Day 358 に接触性皮膚炎と診断された。Day 15 に一過性の ADA 陽性が認められた。アレルギー疾患に関する既往歴はなかった。治験薬の投与は中止しなかった。本事象に対し治療薬は投与されなかった。Day 407 に患者は接触性皮膚炎から回復した。
- 患者番号 [redacted]（サリルマブ 150 mg 単剤群）：患者は 65 歳女性で、Day 279 に口唇腫脹と診断された。Day 29 に一過性の ADA 陽性が認められた。アレルギー疾患に関する既往歴はなかった。治験薬の投与は中止しなかった。本事象に対し治療薬は投与されなかった。Day 280 に患者は口唇腫脹から回復した。

なお、Week 24 までに ADA 陽性患者に認められた過敏症反応 2 件（発疹及びアレルギー性結膜炎）の転帰は 52 週間の投与期間中に未回復から回復に変更となった。

52 週間投与時に認められた安全性プロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）で示した安全性プロファイル（5.1.2.1.1項）と同様であり、長期投与による大きな違いは認められなかった。

国内 LTS13618 試験の 24 週及び 52 週時解析の結果により、サリルマブと MTX 以外の DMARDs との併用療法又はサリルマブの単剤療法は、IL-6 阻害時に予測される作用と一致した安全性所見は認められるものの安全性プロファイルは許容可能なものであり、サリルマブの 52 週間投与による安全性プロファイルは申請時のカットオフ時点（Week 24）での安全性プロファイルと一致していることが示された。

5.1.2.2 海外試験

1.1.7.3項に記載したとおり、サリルマブ単剤療法集団のデータを確認することにより、DMARDs を併用投与しなかったときのサリルマブの安全性を評価した。EFC13752 試験（単剤投与試験）の詳細な結果は[Module 5.3.5.2-3: EFC13752]に示した。

サリルマブの海外単剤療法集団は、症例数が少なく（132 名）、また 36 週間を超えて曝露された患者は 16 名のみであったため（1.2.2.2.3参照）、サリルマブの単剤投与と、DMARDs を併用投与した集団（Pool 1 及び Pool 2）との比較には限界があった。

TEAE の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.43.1.1 に示した。

最も多く認められた TEAE は感染症であった。死亡に至った TEAE として、左室不全とクロストリジウム・ディフィシレ感染の併発が 1 名に認められた。

上記死亡に至った感染症の他に報告された重篤な日和見感染症は、肺炎が 1 名、非播種性の帯状疱疹が 1 名であった。非黒色腫皮膚癌が 1 名に認められた。消化管穿孔、重度の全身性過敏症反応、脱髄性疾患及びループス様疾患は報告されなかった。

比較的よく見られる TEAE において、海外 DMARDs 併用集団と比較して海外サリルマブ単剤療法集団で ALT 増加の発現率が低かったが、その他の TEAE については単剤療法集団と DMARDs 併用集団に臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.44.1.1 ）。

海外サリルマブ単剤療法集団で認められた TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、AESI 及び ANC の最大グレード別の患者の割合を、それぞれ付録 2.7.4.8.2.1 - 1.44.1.1 、付録 2.7.4.8.2.1 - 1.44.2.1 、付録 2.7.4.8.2.1 - 1.44.3.1 、付録 2.7.4.8.2.1 - 1.44.4.1 及び付録 2.7.4.8.2.1 - 1.45.1.1 に示す。

海外サリルマブ単剤療法集団の ADA の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.46.1.1 に示す。

2.1.4.2.11.2.2項（免疫原性、海外試験、海外 DMARDs 併用長期安全性集団［Pool 2］）に示したように、海外 DMARDs 併用長期安全性集団では、ADA 陽性患者の割合はサリルマブ 200 mg 併用群 11.9%、150 mg 併用群 21.6%及び全用量併用群で 16.3%であり、抗体価の中央値は 30 であった。持続性の ADA 陽性は患者の 4.5%、持続性の ADA 陽性で中和抗体陽性は患者の 1.2%に認められた。

MTX は免疫抑制剤であるため、ADA の発現は MTX の併用投与集団と比較してサリルマブ単剤療法集団で多く認められることが予測された。予測されたとおり、海外サリルマブ単剤療法集団の全用量群での ADA 陽性患者の割合は 21.4%であり、持続性の ADA 陽性は患者の 9.2%、持続性の ADA 陽性で中和抗体陽性は患者の 6.9%に認められた。ベースライン時の ADA 陽性患者の割合は 2.3%であった。なお、DMARDs を併用投与した集団と同様に、海外サリルマブ単剤療法集団においてほとんどの ADA 陽性患者の抗体価は低かった。

海外サリルマブ単剤療法集団の ADA 陽性患者 1 名で過敏症反応がみられた。当該患者（患者番号 [redacted] ）で、Day 44（サリルマブ投与翌日）に紅斑性かつそう痒性の全身性皮疹がみられたが、重症度は軽度であった。サリルマブの投与は中止されなかった。ADA は、Day 15、29、85 で陰性であったが、Day 168 に陽性となり抗体価は 30 であった。当該患者に中和抗体は認められなかった。

中和抗体陽性の患者に有効性の欠如又は有効性の消失は報告されなかった。中和抗体が陰性の ADA 陽性（抗体価 30～60）患者 1 名で、有効性の欠如により治験薬の投与を中止した。

海外サリルマブ単剤療法集団において、ADA 発現による臨床的な影響は認められなかった。

5.1.3 サリルマブとトシリズマブの比較

サリルマブの臨床試験には、サリルマブ投与及びトシリズマブ投与を検討する 3 試験（国内試験：PDY14191 試験、海外試験：6R88-RA-1309 試験及び SFY13370 試験）が含まれる。国内 PDY14191 試験は、日本人 RA 患者を対象にサリルマブ又はトシリズマブを単剤投与したときの安全性を検討した単回投与試験である。また、海外 6R88-RA-1309 試験は薬力学パラメータ（ANC を含む）の評価を主要目的とした単回投与試験であり、海外 SFY13370 試験は 24 週間の安全性評価試験である。

国内 PDY14191 試験の TEAE の発現率は、トシリズマブ群と比較してサリルマブ群で高かったが、サリルマブ群で好中球減少症の発現率が高かったこと以外には、本治験で観察された各群の TEAE はおおむね同様であった。また、好中球減少症に関連した感染症の発現は認められなかった。ANC のベースラインからの変化率を見ると、好中球数はサリルマブ及びトシリズマブ群でおおむね同様に推移した。全体として、サリルマブ及びトシリズマブ群ともに臨床検査値を含めた本治験で観察された安全性データは IL-6 阻害薬の投与を受けている RA 患者で予測される結果と一致していた。

一方、海外試験の各試験での TEAE の発現率は、サリルマブ群とトシリズマブ群間で同程度であり、最も多く認められた TEAE は上気道感染及び好中球減少症であった。臨床検査値の変化では、サリルマブ群及びトシリズマブ群ともに、脂質増加、トランスアミナーゼ上昇及び好中球数の減少がみられた。サリルマブ群の ANC の平均変化量はトシリズマブ群でみられた範囲内であり、ANC の減少と感染症の発現との間に関連性は認められなかった。6R88-RA-1309 試験では、ANC 減少が発現するまでの期間、減少の程度及び最低値到達時間はサリルマブ群及びトシリズマブ群のすべての用量でほぼ同程度であったが、トシリズマブ群では、特に 8 mg/kg 投与で ANC 減少の持続時間が長かった。

以上の結果から、国内試験及び海外試験ともにいずれの試験においても、安全性に関してサリルマブ群とトシリズマブ群の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。サリルマブ群で認められた臨床検査値の変化は、トシリズマブ群で認められた変化と同様であった。海外 SFY13370 試験でサリルマブ群とトシリズマブ群の間で ANC <1.0 Giga/L の発現率に差が認められたが、海外 6R88-RA-1309 試験の結果を考慮すると、この差は検体採取スケジュール（2 週間ごとに採取）に対して、投与間隔の差異（サリルマブ群は 2 週間に 1 回、トシリズマブ群は 4 週間に 1 回）を反映している可能性が高いと考えられた。

5.1.3.1 国内試験

5.1.3.1.1 PDY14191 試験

本試験は日本人 RA 患者を対象にサリルマブ又はトシリズマブを単剤投与したときの安全性、PK 及び PD（hs-CRP、IL-6、可溶性 IL-6 受容体［sIL-6R］）を検討する非盲検、ランダム化、並行群間単回

皮下投与試験であった。患者は、サリルマブ 150 mg 皮下投与又はトシリズマブ 162 mg 皮下投与のいずれかにランダムに割り付けられ、各群の患者数は15名であった。詳細は総括報告書に示した（[Module 5.3.4.2-1: PDY14191]）。

安全性解析対象集団には、ランダム化され、治験薬を投与された全患者 30 名を含めた。TEAE の発現率はトシリズマブ群（26.7%［4/15 名］）と比較してサリルマブ群（46.7%［7/15 名］）で高かった。サリルマブ群では好中球数減少／好中球減少症の発現により TEAE の発現率が高かったものの、全体として、本治験で観察された両群の TEAE の種類は同様であった。TEAE の重症度は、サリルマブ群で 2 件の重度の TEAE（グレード 4 の好中球数減少）が認められた以外は、いずれも軽度又は中等度であった。試験期間中に死亡例の報告はなかった。

試験期間中に 1 件の SAE が報告された。サリルマブ 150 mg の投与を受けた 63 歳の女性患者に、5 日を超えて持続したグレード 4 の好中球数減少（重度）が認められ、ベースライン時 2.19 Giga/L（基準範囲 2.31～6.91 Giga/L）から Day 2 に 0.3 Giga/L に減少した。好中球数減少は Day 2 から Day 8 まで認められ、最低値は Day 3 の 0.28 Giga/L であった。Day 6 に SAE 基準に合致したため、本事象は重篤（グレード 4 の好中球数減少が 5 日を超えて継続）かつ医学的に重要な事象と判断された。発熱は認められず、医学的処置は行われなかった。Day 29 には ANC は 2.18 Giga/L となり、SAE は回復したと判断された。本患者に感染症は報告されなかった。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症を示した患者は、サリルマブ群で 5/15 名（33.3%）、トシリズマブ群で 1/15 名（6.7%）であった。両群ともにこれらの患者に感染症は報告されず、これらの事象は全体的に一過性かつ無症候性であった。

ANC のベースラインからの変化率の推移では、サリルマブ群の ANC の減少はトシリズマブ群と比較して大きかった（Day 15 におけるベースラインからの変化率の平均値は、サリルマブ群で-22.44%、トシリズマブ群で-16.35%）が、両群とも Day 43 までにベースラインまで回復した。

注射部位反応は認められなかった。

血小板数の基準値未満への減少は報告されなかった。

ALT 又は AST の ULN の 3 倍超の増加、ALP の ULN の 1.5 倍超の増加及びトリグリセリド 4.6 mmol/L 以上を示した患者は認められなかった。

サリルマブ投与を受けた患者 2/15 名（13.3%）に ADA 陽性反応が認められたが、抗体価は低かった（両患者とも抗体価 30）。ADA 陽性の 2 名のサリルマブ曝露量は ADA 陰性患者と同様であった。抗トシリズマブ抗体の測定は実施しなかった。

表 113 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）

Neutropenia Type	Definition	SAR153191 (N=15)	TCZ (N=15)
Grade 1	1.50 Giga/L ≤ ANC < Lower Limit Normal	3 (20.0%)	8 (53.3%)
Grade 2	1.00 Giga/L ≤ ANC < 1.50 Giga/L	7 (46.7%)	4 (26.7%)
Grade 3	0.50 Giga/L ≤ ANC < 1.00 Giga/L	2 (13.3%)	1 (6.7%)
Grade 4	ANC < 0.50 Giga/L	3 (20.0%)	0
Baseline ANC	Mean in Giga/L (SD)	3.453 (1.108)	3.810 (0.994)

Note: The denominator is N, the number of patients actually treated within each group.

If a patient fell into two or more neutropenia grade categories, the highest grade was used to classify the patient.

TCZ: Tocilizumab

PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_ancgrade_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_ancgrade_s_t_i.rtf (07APR2016 - 10:30)

表 114 - すべての TEAE - 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	SAR153191 (N=15)	TCZ (N=15)
合計	7 (46.7%)	4 (26.7%)
感染症および寄生虫症	2 (13.3%)	2 (13.3%)
鼻咽頭炎	1 (6.7%)	0
咽頭炎	1 (6.7%)	2 (13.3%)
歯周炎	0	1 (6.7%)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7%)	0
好中球減少症	1 (6.7%)	0
神経系障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)
頭痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)
胃腸障害	1 (6.7%)	0
腹部不快感	1 (6.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)
湿疹	1 (6.7%)	1 (6.7%)
臨床検査	2 (13.3%)	0
好中球数減少	2 (13.3%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MedDRA 18.1

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one TEAE in each category

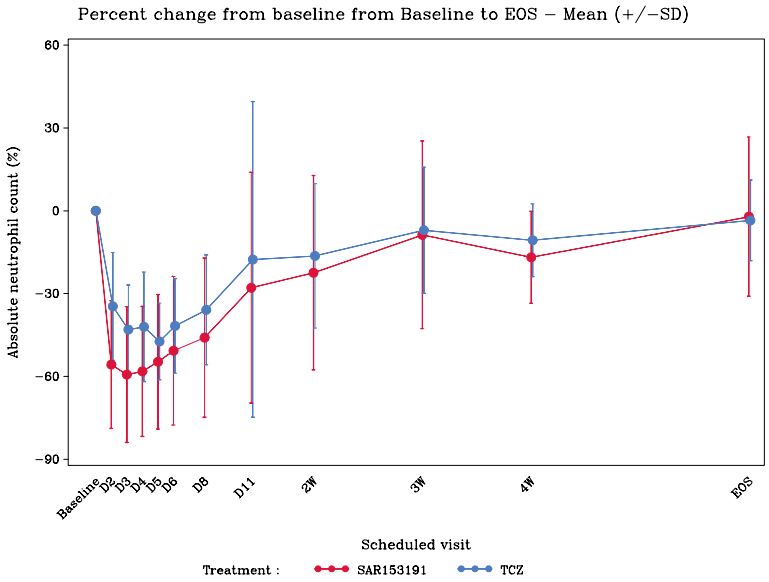
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in Sarilumab group.

An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit (included)

TCZ: Tocilizumab

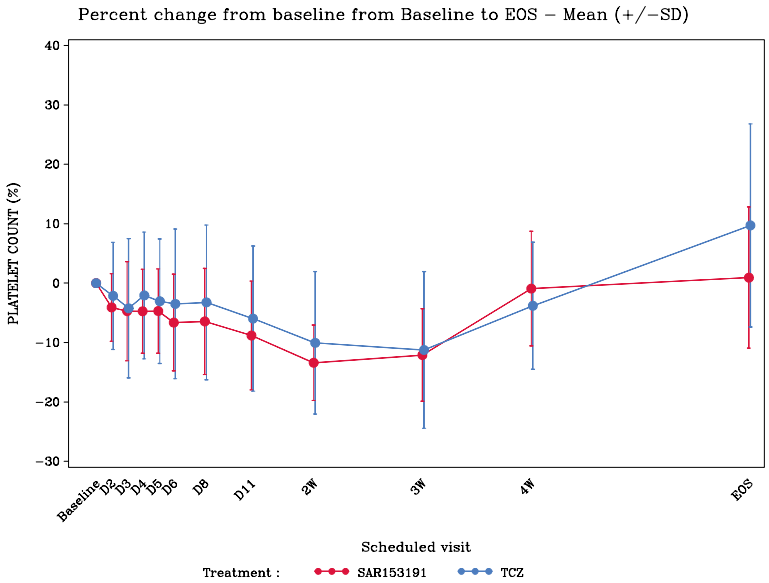
Source: CSR Table 16.2.7.1

図 26 - ANC のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



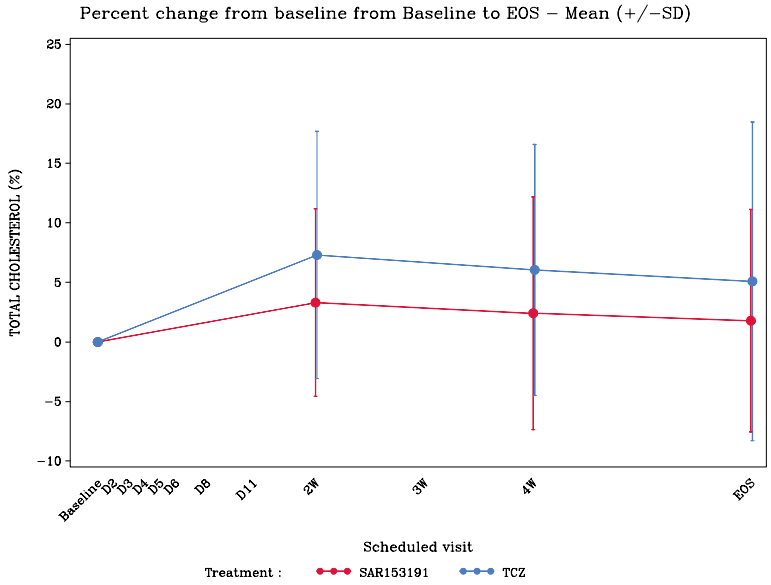
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_anc_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:17)

図 27 - 血小板数のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）
- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



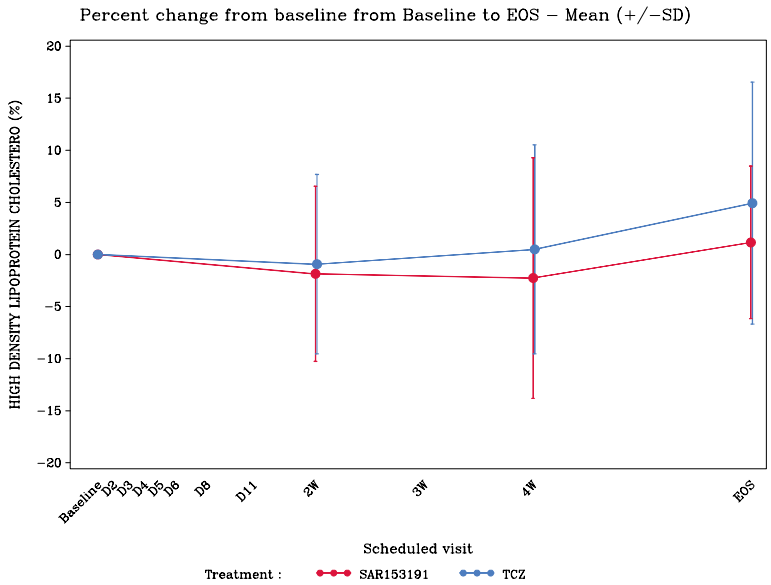
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_plt_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:17)

図 28 - 総コレステロールのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



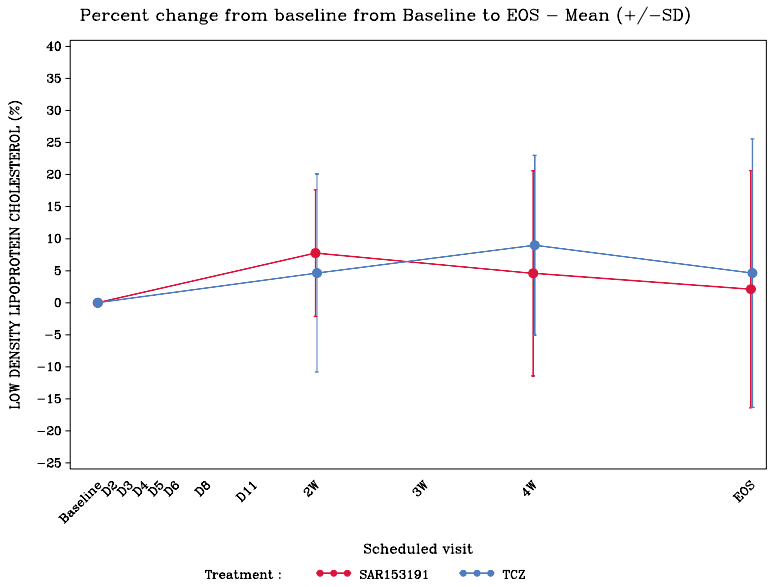
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_chol_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:17)

図 29 - HDL コレステロールのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



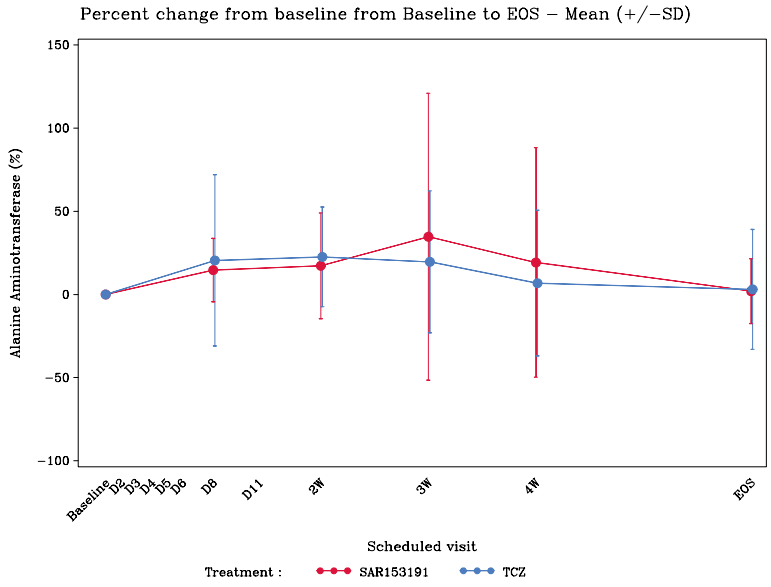
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_hdlc_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:17)

図 30 - LDL コレステロールのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



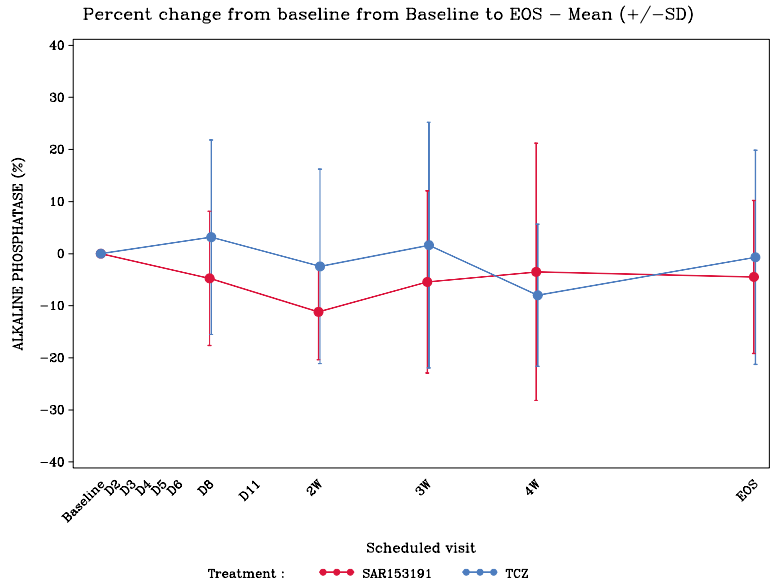
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_ldlc_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:17)

図 31 - ALT のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



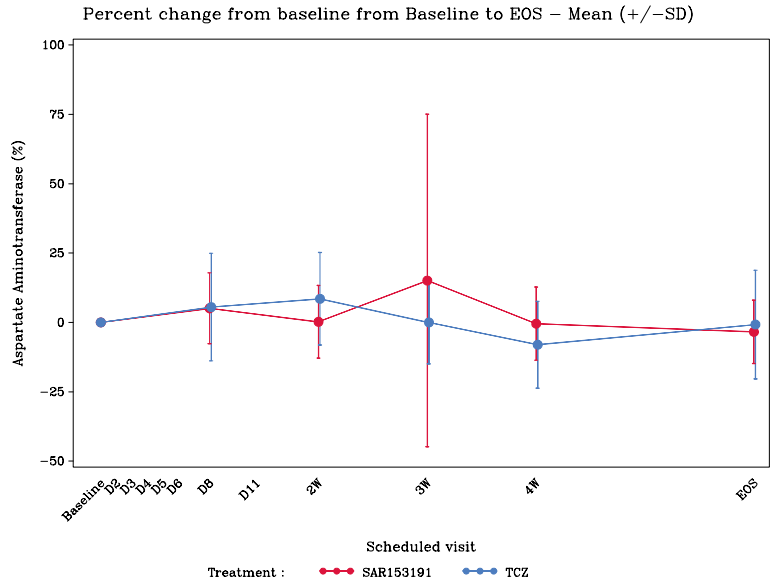
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_alt_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:17)

図 32 - ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



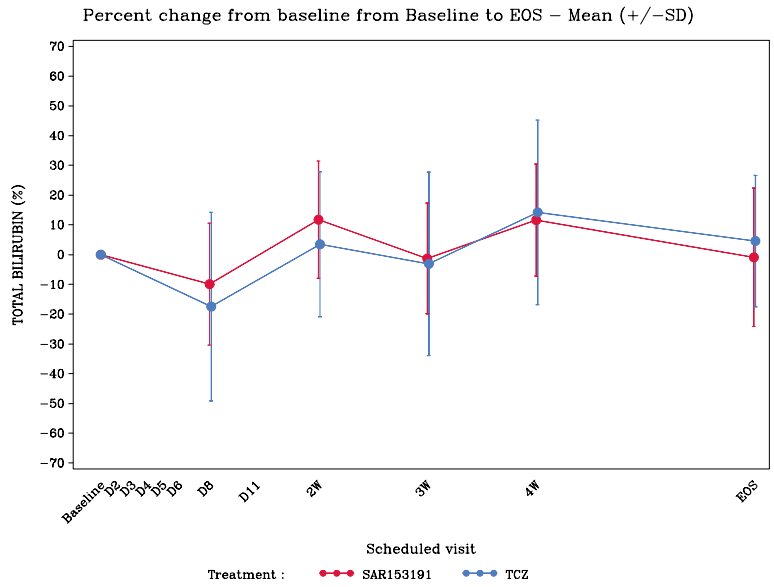
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_alp_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:18)

図 33 - AST のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



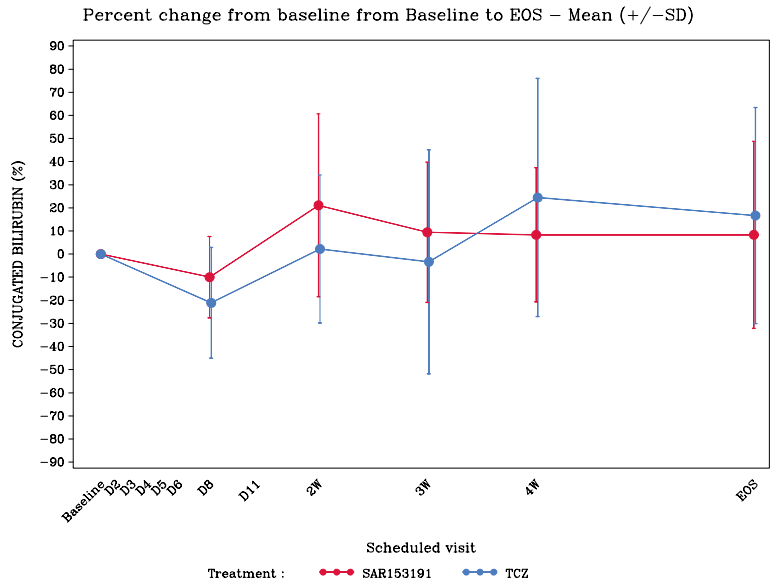
Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_ast_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:17)

図 34 - 総ビリルビンのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）
- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_tbili_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:18)

図 35 - 直接ビリルビンのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）
- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験）



Note: Baseline is defined as the Day -2/-1 assessment value
TCZ: Tocilizumab
PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/lab_lbsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbsum_cbili_chg_s_g_i.rtf (08JUL2016 - 12:18)

5.1.3.2　海外試験

5.1.3.2.1　6R88-RA-1309 試験

本試験は、一定用量の MTX 投与を受けている海外 RA 患者を対象として、サリルマブ及びトシリズマブの薬力学（ANC、CRP、IL-6、sIL-6R）及び安全性を評価した 6 週間、ランダム化、多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験であった。患者は、サリルマブ 150 mg 皮下投与、サリルマブ 200 mg 皮下投与、トシリズマブ 4 mg/kg 静脈内投与又はトシリズマブ 8 mg/kg 静脈内投与のいずれかにランダムに割り付けられ、各群の患者数は約 25 名であった。詳細は総括報告書に示した（[Module 5.3.4.2-3: 6R88-RA-1309]）。

RA 患者にサリルマブ（150 mg 及び 200 mg 皮下投与）又はトシリズマブ（4 mg/kg 及び 8 mg/kg 静脈内投与）を単回投与したとき、投与後 1 週間の ANC、CRP、IL-6、sIL-6R の各濃度に対する作用発現時間はほぼ同程度であったが、トシリズマブの方が作用持続時間は長かった。サリルマブとトシリズマブのそれぞれの製剤において、低用量又は高用量の投与後に観察されたすべてのパラメータの最大作用は同程度であったが、高用量では低用量と比較して最大作用の持続時間が長く、特にトシリズマブではその傾向が強かった。ベースライン値への回復に要する時間は、サリルマブ（2 週間ごとに投与）及びトシリズマブ（4 週間ごとに投与）の投与間隔と一致していた。

薬力学パラメータのうち ANC は安全性パラメータであるため詳細に検討した。主な ANC のパラメータを表 115 に示した。Day 1～7 の ANC パラメータでは、すべての投与群で意味のある差は認められなかった。ANC 平均値が減少し始める時間はすべての投与群で同様であった。ANC 平均値の減少は、サリルマブ 200 mg 群及びトシリズマブの 2 群で早くも投与後 1 時間までに、また、サリルマブ 150 mg 群では投与後 4 時間までにみられた。

ANC の最低値到達時間（中央値）もまたすべての投与群で同程度であり、投与後 3～5 日間の範囲内であった。ANC 最低値の平均値（1.55～1.78 Giga/L）及び中央値（1.43～1.77 Giga/L）はすべての投与群で同程度であった（表 115 ）。

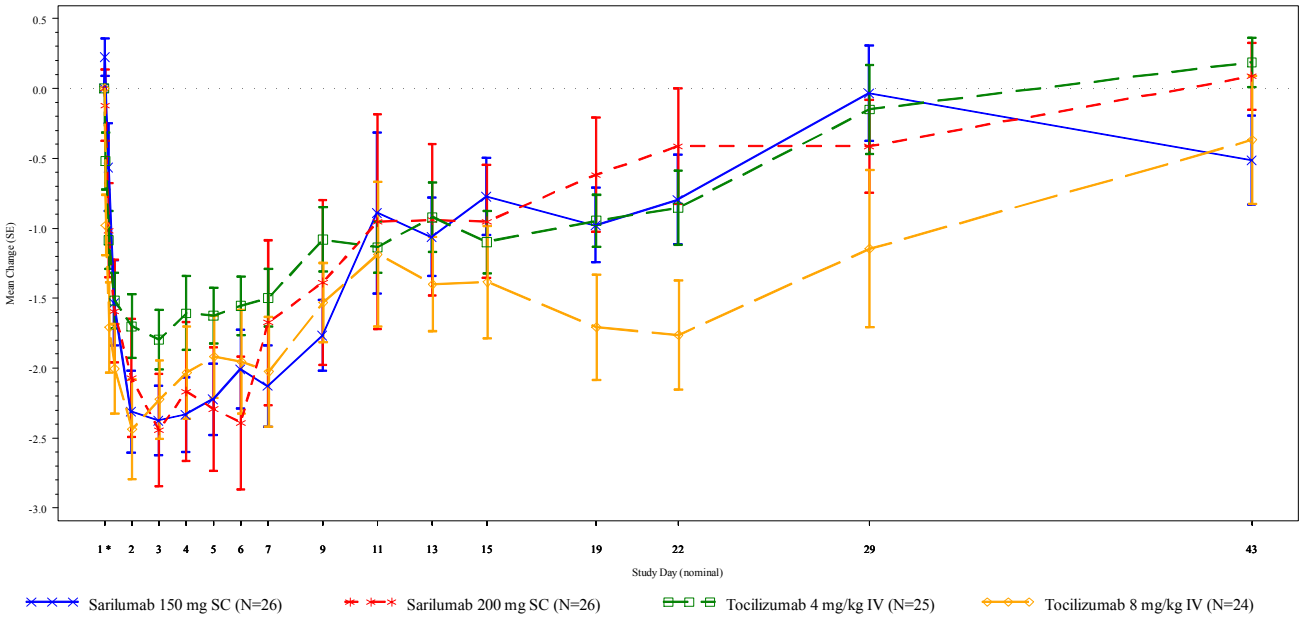
各評価時点の ANC のベースラインからの平均変化量を図 36 に示した。ANC のベースラインからの平均変化量及び平均変化率は投与後 1 週間ではすべての投与群で同程度であった。サリルマブ群とトシリズマブ群で認められた主な違いは、ANC のベースラインへの回復に要する時間であった。ベースライン値への回復に要する時間は、サリルマブ及びトシリズマブの投与間隔と一致していた。2 週間ごとに投与されるサリルマブの 2 回目が投与される時期に相当する Day 15 までに、サリルマブ群の ANC は増加していたが、ベースライン値までには回復していなかった。4 週間ごとに投与されるトシリズマブの 2 回目が投与される時期に相当する Day 29 までに、トシリズマブ 4 mg/kg 群では ANC は基本的にはベースライン値に回復していたが、トシリズマブ 8 mg/kg 群ではベースライン値まで回復していなかった。

表 115 - ANC のベースライン、最低値及び最低値到達時間 - PD 解析対象集団（6R88-RA-1309 試験）

ANC Parameter	Sarilumab 150 mg SC + MTX (N=26)	Sarilumab 200 mg SC + MTX (N=26)	Tocilizumab 4 mg/kg IV + MTX (N=25)	Tocilizumab 8 mg/kg IV + MTX (N=24)
Baseline ANC (Giga/L)				
n	26	26	25	24
Mean (SD)	4.32 (1.532)	4.72 (1.964)	4.04 (1.355)	4.52 (2.480)
Median	4.15	4.50	3.63	3.84
Min : Max	1.94 : 7.28	1.96 : 9.64	1.55 : 7.40	1.70 : 13.16
Nadir value (Giga/L) (Day 1-29)				
n	26	26	25	24
Mean (SD)	1.55 (0.564)	1.76 (1.036)	1.78 (0.599)	1.64 (0.887)
Median	1.43	1.58	1.77	1.43
Min : Max	0.61 : 3.07	0.21 : 3.97	0.96 : 2.92	0.69 : 4.51
Time to nadir (days) (Day 1-29)				
n	26	26	25	24
Mean (SD)	4.9 (4.10)	4.4 (2.21)	6.2 (6.29)	4.3 (2.74)
Median	3.5	4.0	5.0	3.0
Min : Max	2.0 : 22.0	1.3 : 11.0	1.4 : 29.0	1.2 : 11.0

ANC = absolute neutrophil count; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; MTX = methotrexate; PD = pharmacodynamic(s); SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

図 36 - ANC のベースラインからの平均変化量（±標準誤差）- PD 解析対象集団（6R88-RA-1309 試験）



*There are 4 time points on Day 1: baseline, 1 hour, 4 hours, and 8 hours postdose.

TEAE の発現率は、サリルマブ及びトシリズマブのそれぞれの高用量群（サリルマブ 200 mg 群、トシリズマブ 8 mg/kg 群）で同程度であり、低用量群と比較して高用量群で発現率が高い傾向がみられた（[Module 2.7.6、表 23]）。死亡例は報告されなかった。TEAE によって投与を中止した患者はいなかった。トシリズマブ 8 mg/kg 群の 1 名に SAE（股関節部骨折）が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

いずれかの投与群で 2 名以上に認められた TEAE（発現率 7%以上）は、好中球減少症、頭痛、上気道感染、血小板減少症及び関節リウマチであった。本試験では ANC <1.0 Giga/L 及び血小板数 <100 Giga/L を TEAE として報告することを治験実施計画書で規定していた。

ANC <1.0 Giga/L の発現率は用量依存的であり、サリルマブ及びトシリズマブの高用量群で低用量群と比較して発現率が高かった（表 116 ）。感染症と ANC 減少との関連性は認められなかった。また、重篤な感染症又は日和見感染症の報告はなかった。血小板数<100 Giga/L 又は ULN の 3 倍超の ALT 増加の報告例は少数であった。すべての投与群において総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの平均値の増加はわずかであった。

表 116 - TEAE 期間中の好中球絶対数の最大グレード別の発現率 - 安全性解析対象集団

（6R88-RA-1309 試験）

	Sarilumab		Tocilizumab		
n/N1 (%)	**150 mg SC + MTX (N=26)**	**200 mg SC + MTX (N=26)**	**4 mg/kg IV + MTX (N=25)**	**8 mg/kg IV + MTX (N=24)**	**All Patients (N=101)**
Neutropenia					
Grade 1: >=1.5 Giga/L - LLN	8/26 (30.8%)	3/26 (11.5%)	4/25 (16.0%)	6/24 (25.0%)	21/101 (20.8%)
Grade 2: >=1.0 Giga/L - 1.5 Giga/L	10/26 (38.5%)	6/26 (23.1%)	8/25 (32.0%)	7/24 (29.2%)	31/101 (30.7%)
Grade 3: >=0.5 Giga/L - 1.0 Giga/L	4/26 (15.4%)	6/26 (23.1%)	3/25 (12.0%)	6/24 (25.0%)	19/101 (18.8%)
Grade 4: <0.5 Giga/L	0/26	1/26 (3.8%)	0/25	0/24	1/101 (1.0%)

IV = intravenous; LLN=lower limit of normal; MTX = methotrexate; SC = subcutaneous.

5.1.3.2.2 SFY13370 試験

本試験では、TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の海外 RA 患者を対象にサリルマブの皮下投与及びトシリズマブの静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価した。本試験には、サリルマブ群及びトシリズマブ群の両群間の統計学的有意差を検証する検出力はなかった。詳細は総括報告書に示した（[Module 5.3.5.1-6: SFY13370]）。

本試験では、サリルマブは固定用量（150 mg q2w 又は 200 mg q2w）が投与された。トシリズマブは米国の添付文書に従い、開始用量を 4 mg/kg とし、その後必要に応じて臨床反応（治験責任医師の評価）に基づいて 8 mg/kg に増量した。治験薬の投与経路が異なることを考慮して（サリルマブは皮下

投与、トシリズマブは静脈内投与）、試験の盲検性を維持するためにそれぞれの治験薬と外観がまったく同じプラセボを用いた。

総曝露量（人年法）は、トシリズマブ群 45.6 人年、サリルマブ 200 mg q2w 群 20.0 人年及びサリルマブ 150 mg q2w 群 19.9 人年であった。トシリズマブ群の 60.8%（62 名）の患者が治験薬投与期間中に 8 mg/kg に増量され、42.4%（42 名）の患者が Week 4 に増量された。

TEAE の発現率は投与群間で同程度であり、多く認められた感染症は上気道感染、鼻咽頭炎及び尿路感染であった。全体的に SAE が認められた患者は少なく、SOC 別の分類に特定の傾向はみられなかった。重篤な感染症は少なかった（トシリズマブ群 2 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 1 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 0 名）。トシリズマブ群の 1 名に死亡（敗血症性ショック）が報告された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、トシリズマブ群 3.9%（4/102 名）、サリルマブ 200 mg q2w 群 15.7%（8/51 名）、サリルマブ 150 mg q2w 群 12.2%（6/49 名）であり、トシリズマブ群と比較してサリルマブ群で高かったが、特定の傾向はみられなかった。サリルマブ群の 3 名が臨床検査値異常のために治験薬の投与を中断した。これらの臨床検査値異常は治験薬投与の再開に十分な程度まで回復したが、中断した期間が治験実施計画書に規定した治験薬の投与間隔を超えたため、当該患者は治験を中止した。また、サリルマブ群の 1 名が、トシリズマブのプラセボ静脈内投与による注入反応のために試験を中止した。認められた TEAE が少なかったため、これらの治験薬の投与中止に至った TEAE の評価及び解釈には限界があった。

表 117 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（SFY13370 試験）

	Tocilizumab q4w + DMARD (N=102)	Sarilumab 150 mg q2w + DMARD (N=49)	Sarilumab 200 mg q2w + DMARD (N=51)
Patients with any TEAE	68 (66.7%)	33 (67.3%)	36 (70.6%)
Patients with any treatment-emergent SAE	7 (6.9%)	1 (2.0%)	3 (5.9%)
Patients with any TEAE leading to death	1 (1.0%)	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	4 (3.9%)	6 (12.2%)	8 (15.7%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
PGM=PRODOPS/SAR153191/SFY13370/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_int_i.rtf (18NOV2014 - 18:21)

血液学的検査は 2 週間ごとに実施した。肝機能検査は、Week 12 までは 2 週間ごと、以後は 4 週間ごとに実施した。脂質は Week 2 と Week 4 で評価し、以後は Week 12 まで 4 週間ごと及び Week 24 に評価した。血清クレアチニンは Week 2 と Week 4 で評価し、以後は 4 週間ごとに評価した。

サリルマブの 2 用量群の ANC（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.47.1.1）、血小板数（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.47.1.2）、ALT（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.47.1.3）及び LDL コレステロール（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.47.1.4）の各平均

変化量は、概してトシリズマブ群でみられた範囲内であった。サリルマブ 200 mg q2w 群の ANC の平均変化量は、トシリズマブ群で Week 4 に 4 mg/kg から 8 mg/kg に増量し以降 8 mg/kg が投与された患者と同程度であった。

最大グレード別の ANC の患者の割合を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.47.2.1 に示す。グレード 1～2 の好中球数減少（ANC≥1.0 Giga/L）が認められた患者の割合はすべての投与群間で同程度であった。それぞれの投与間隔に関連する薬力学的作用の差異に一致して、ANC が 1.0 Giga/L 未満（グレード 3～4）まで減少した患者の割合は、4 週間に 1 回投与のトシリズマブ群と比較して 2 週間に 1 回投与のサリルマブ群で高かった。

Week 24 でのクレアチニン増加の平均値は、投与群間で同程度であった（範囲：2.43～3.79 µmol/L［0.026～0.043 mg/dL］）（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.47.3.1 ）。

5.1.4 サリルマブとアダリブマブとの比較（EFC14092 試験）

海外 EFC14092 試験は米国での承認申請時点（2015 年 10 月）で継続中であったため、海外試験併合安全性集団には含めなかった。

本試験は、MTX の継続投与に不耐、不適切又は MTX を 12 週間以上継続投与して効果不十分と判断された RA 患者を対象として、DAS28-ESR を指標として RA の徴候及び症状についてサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性を検証するランダム化、二重盲検、並行群間比較試験であった。安全性に関する仮説検定は実施しなかった。詳細な結果は[Module 5.3.5.1-5: EFC14092]に示した。

本試験では、サリルマブ 200 mg 又はアダリムマブ 40 mg を q2w 投与した。試験デザインには、サリルマブ及びアダリムマブと識別不能なプラセボによるダブルダミー法を用いた。効果不十分（腫脹関節数又は圧痛関節数のベースラインからの改善率が 2 回連続して 20%未満）と判断された患者は、Week 16 以降にアダリムマブ（サリルマブ群の患者はアダリムマブプラセボ）を qw 投与に増量できることとした。

各投与群 184 名に治験薬が投与され、累積曝露量はアダリムマブ群で 77.3 人年、サリルマブ群で 78.7 人年であった。アダリムマブ（サリルマブ群の患者はアダリムマブプラセボ）の増量を行った患者はアダリムマブ群で 8.7%（16 名）、サリルマブ群で 4.3%（8 名）であった。安全性解析では、増量の有無に関わらず解析を行った。

TEAE の発現率はサリルマブ群 64.1%、アダリムマブ群 63.6%であり、投与群間で同程度であった（表 118）。SOC 別で最も多く認められた TEAE は両投与群ともに「感染症および寄生虫症」であり、上気道感染に関連する事象が最も多く認められた。

好中球減少症の発現率はアダリムマブ群（0.5%）と比較してサリルマブ群（13.6%）で高かったが、感染症（重篤な感染症及び日和見感染症を含む）の発現率はサリルマブ群（28.8%）とアダリムマブ群（27.7%）で同程度であった。これらの結果は好中球数の減少と感染症リスクの増大に関連性が認められなかったことを支持するものであった。注射部位紅斑の発現率はサリルマブ群 7.6%、アダリム

マブ群 3.3%であり、サリルマブ群で高かった。また、SOC 別で「眼障害」の発現率がアダリムマブ群（0.5%）と比較してサリルマブ群（4.3%）で高かったが、PT 別ではいずれの事象においても特定の傾向は認められなかった。サリルマブ群と比較してアダリムマブ群で発現率が高かった TEAE は、頭痛（サリルマブ群 3.8%、アダリムマブ群 6.5%）及び関節リウマチ（サリルマブ群 0.5%、アダリムマブ群 3.8%）であった。

SAE が認められた患者は少なく、発現率は投与群間で同程度であった（サリルマブ群 4.9%、アダリムマブ群 6.5%）。SOC 別で最も多く認められた SAE は、両投与群ともに「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。サリルマブ群で死亡例が 1 名（急性心不全、冠動脈解離［報告された PT 名は冠動脈解離であったが、データカットオフ後、治験実施医療機関により大動脈解離であることが確認された］、乳頭筋断裂）報告された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は投与群間で同程度であったが（サリルマブ群 6.0%、アダリムマブ群 7.1%）、好中球減少症の発現による治験薬の投与中止はサリルマブ群で多く、「筋骨格系および結合組織障害」による治験薬の投与中止はアダリムマブ群で多かった。

ANC 及び血小板数の平均値の減少、ALT 及び LDL の平均値の増加がアダリムマブ群と比較してサリルマブ群で認められたが、いずれの平均値も基準値範囲内で推移した。

IL-6 阻害時に予想される作用と一致した LLN を下回る ANC 減少がアダリムマブ群と比較してサリルマブ群で多く認められたが、ANC 減少に伴う感染症（重篤な感染症を含む）発現の増加は認められなかった（表 119）。サリルマブ群の 1 名に 100 Giga/L 未満の血小板数減少が報告されたが、臨床検査時のエラー又は人為的な影響の可能性が考えられた。

ULN を超える ALT 増加の発現率はサリルマブ群で 37%、アダリムマブ群で 24%であった（表 120）。両投与群ともに ALT 増加の多くは ULN の 1～3 倍の範囲であり、ULN の 3～5 倍の ALT 増加の発現率は投与群間で同程度であった。アダリムマブ群において、アセトアミノフェンを併用中の 1 名に重篤な肝障害に関連する TEAE が認められた。本患者は最大で ULN の 15.68 倍の ALT 増加（533 U/L）が認められ、治験薬の投与を中止した。Hy's law に該当する可能性のある患者はいなかった。

アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で LDL の平均値の増加が認められたが、脂質増加に関連する TEAE が認められた患者及び高脂血症用剤の投与を開始した患者の割合は、アダリムマブ群（それぞれ 4.3%及び 2.7%）でサリルマブ群（それぞれ 1.6%及び 1.1%）と比較してわずかに高かった。

臨床検査値の変動に関連する事象以外の主な AESI として、アダリムマブ群で肺結核、眼帯状疱疹、MACE（脳血管発作）、治験薬の投与中止に至った過敏症（血清病）、悪性腫瘍（基底細胞癌）、脱髄性疾患（多発性硬化症）が各 1 名に認められた。またサリルマブ群では、帯状疱疹（非播種性）、MACE（急性心不全、冠動脈解離、乳頭筋断裂）、治験薬の投与中止に至った過敏症（アレルギー性皮膚炎）、脱髄性疾患（脱髄性多発ニューロパチー［RA に起因してサリルマブ投与前に症状が認められた］）が各 1 名に認められた。注射部位反応は両投与群で認められたが、発現率はアダリムマブ群（4.3%）と比較してサリルマブ群（9.2%）で高かった。

以上のとおり、TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、サリルマブ群とアダリムマブ群間でおおむね同程度であった。サリルマブとアダリムマブにおける安全性プロファイルの差は、主に IL-6 阻害作用に伴う既知の臨床検査値の変動に起因するものであり、ANC 減少と感染症のリスク増大との間に関連性は認められなかった。

表 118 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14092 試験）

	Adalimumab 40mg q2w (N=184)	**Sarilumab 200mg q2w (N=184)**
Patients with any TEAE	117 (63.6%)	118 (64.1%)
Patients with any treatment-emergent SAE	12 (6.5%)	9 (4.9%)
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (0.5%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	13 (7.1%)	11 (6.0%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14092/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_int_i.rtf (02MAR2016 - 6:36)

表 119 - TEAE 期間での好中球絶対数の最大グレード別及び感染症の発現率 - 安全性解析対象集団（EFC14092 試験）

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)	**Adalimumab 40mg q2w (N=184)**	**Sarilumab 200mg q2w (N=184)**
Absolute neutrophil count		
Grade 1: ≥1.5 Giga/L - LLN	21/183 (11.5%)	44/184 (23.9%)
Grade 2: ≥1 - 1.5 Giga/L	5/183 (2.7%)	31/184 (16.8%)
Grade 3: ≥0.5 - 1 Giga/L	2/183 (1.1%)	16/184 (8.7%)
Grade 4: < 0.5 Giga/L	0/183	3/184 (1.6%)
Infections	51 (27.7%)	53 (28.8%)
Serious Infections	2 (1.1%)	2 (1.1%)
Opportunistic Infections	1 (0.5%)	1 (0.5%)

LLN: Lower limit normal.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14092/CSR/REPORT/PGM/lab_neu_grade_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_neu_grade_s_t_i.rtf (03MAR2016 - 5:25) and

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14092/CSR/REPORT/PGM/ae_infection_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_infection_s_t_x.rtf (02MAR2016 - 6:31)

表 120 - 肝機能検査に関する PCSA - 安全性解析対象集団（EFC14092 試験）

Laboratory parameter **PCSA criteria n/N1 (%)**	**Adalimumab 40mg q2w** **(N=184)**	**Sarilumab 200mg q2w** **(N=184)**
ALT		
> 1 - 1.5 ULN	22/183 (12.0%)	36/184 (19.6%)
> 1.5 - 3 ULN	17/183 (9.3%)	26/184 (14.1%)
> 3 - 5 ULN	3/183 (1.6%)	5/184 (2.7%)
> 5 - 10 ULN	1/183 (0.5%)	1/184 (0.5%)
> 10 - 20 ULN	1/183 (0.5%)	0/184
> 20 ULN	0/183	0/184
AST		
> 1 - 1.5 ULN	16/183 (8.7%)	22/184 (12.0%)
> 1.5 - 3 ULN	7/183 (3.8%)	13/184 (7.1%)
> 3 - 5 ULN	3/183 (1.6%)	2/184 (1.1%)
> 5 - 10 ULN	0/183	0/184
> 10 - 20 ULN	1/183 (0.5%)	0/184
> 20 ULN	0/183	0/184
Alkaline phosphatase		
> 1.5 ULN	6/183 (3.3%)	2/184 (1.1%)
Total bilirubin		
> 1.5 ULN	1/183 (0.5%)	7/184 (3.8%)
> 2 ULN	0/183	2/184 (1.1%)
Conjugated bilirubin		
> 1.5 ULN	0/183	0/184
Unconjugated bilirubin		
> 1.5 ULN	5/183 (2.7%)	13/184 (7.1%)
> 2 ULN	1/183 (0.5%)	7/184 (3.8%)
ALT and total bilirubin		
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	0/183	0/184
Conjugated and total bilirubin		
CBILI> 35% TBILI and TBILI > 1.5 ULN	0/183	0/184
Albumin		
≤ 25 g/L (2.5 g/dL)	0/183	0/184

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Adalimumab 40mg q2w (N=184)	Sarilumab 200mg q2w (N=184)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities, TBILI: Total bilirubin.

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

PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14092/CSR/REPORT/PGM/lab_pcsa_liver_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_liver_s_t_i.rtf (03MAR2016 - 5:36)

5.2 内因性要因

5.2.1 国内試験

TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE について、国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-pool）を対象に年齢、性別、BMI 及び体重による部分集団解析を実施した。サリルマブの PK に影響を与える共変量は体重であることが示されているが、サリルマブ 150 mg 群及び 200 mg 群のいずれにおいても、体重 60 kg 未満の患者において体重 60 kg 以上の患者と比較して TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現リスクの増加は認められなかった（表 121～表 123、表 185～表 187）。

日本人併合集団において、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）、体重（60 kg 未満、60 kg 以上）の部分集団における投与群別の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率はおおむね同程度であった（表 121、表 123）。SAE については、投与群別及び部分集団別の発現率が非常に低く、いずれの投与群においても部分集団による影響を評価することはできなかった（表 122）。

重篤な感染症を含む感染症、ANC 及び ALT に関する部分集団解析について以下に記載する。

表 121 - 部分集団別の TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Gender		
Male	18/24 (75.0%)	23/33 (69.7%)
Female	82/102 (80.4%)	103/137 (75.2%)
Age (years)		
< 65	77/97 (79.4%)	96/128 (75.0%)
≥ 65	23/29 (79.3%)	30/42 (71.4%)

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
< 25	84/104 (80.8%)	98/133 (73.7%)
≥ 25	16/22 (72.7%)	28/37 (75.7%)
Weight (kg) category 1		
< 60	75/92 (81.5%)	88/121 (72.7%)
≥ 60 and < 100	25/34 (73.5%)	38/49 (77.6%)
≥ 100	0/0	0/0
Weight (kg) category 2		
≤ 43.3	15/17 (88.2%)	12/15 (80.0%)
> 43.3 and < 70.6	76/95 (80.0%)	100/139 (71.9%)
≥ 70.6	9/14 (64.3%)	14/16 (87.5%)

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

表 122 - 部分集団別の SAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Gender		
Male	0/24	1/33 (3.0%)
Female	4/102 (3.9%)	9/137 (6.6%)
Age (years)		
< 65	1/97 (1.0%)	7/128 (5.5%)
≥ 65	3/29 (10.3%)	3/42 (7.1%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
< 25	3/104 (2.9%)	6/133 (4.5%)
≥ 25	1/22 (4.5%)	4/37 (10.8%)
Weight (kg) category 1		
< 60	3/92 (3.3%)	5/121 (4.1%)
≥ 60 and < 100	1/34 (2.9%)	5/49 (10.2%)
≥ 100	0/0	0/0

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Weight (kg) category 2		
≤ 43.3	2/17 (11.8%)	2/15 (13.3%)
> 43.3 and < 70.6	2/95 (2.1%)	6/139 (4.3%)
≥ 70.6	0/14	2/16 (12.5%)

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_subgrp_ae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_subgrp_ae_s_t_serious_jpool_x.rtf (29JUN2016 - 3:38)

表 123 - 部分集団別の治験薬の投与中止に至った TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Gender		
Male	2/24 (8.3%)	3/33 (9.1%)
Female	6/102 (5.9%)	11/137 (8.0%)
Age (years)		
< 65	6/97 (6.2%)	8/128 (6.3%)
≥ 65	2/29 (6.9%)	6/42 (14.3%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
< 25	7/104 (6.7%)	9/133 (6.8%)
≥ 25	1/22 (4.5%)	5/37 (13.5%)
Weight (kg) category 1		
< 60	5/92 (5.4%)	9/121 (7.4%)
≥ 60 and < 100	3/34 (8.8%)	5/49 (10.2%)
≥ 100	0/0	0/0
Weight (kg) category 2		
≤ 43.3	1/17 (5.9%)	2/15 (13.3%)
> 43.3 and < 70.6	7/95 (7.4%)	10/139 (7.2%)
≥ 70.6	0/14	2/16 (12.5%)

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_subgrp_ae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_subgrp_ae_s_t_discont_jpool_x.rtf (29JUN2016 - 3:39)

5.2.1.1 重篤な感染症を含む感染症に関する部分集団解析

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-pool）を対象に、感染症及び重篤な感染症の発現率について、部分集団解析結果を表 124及び表 126（EFC14059 試験）、表 125及び表 127（J-pool）に示した。なお、重篤な感染症の部分集団解析の項目は、年齢、性別、BMI、体重、RA 罹病期間、RA の機能分類、MTX 投与量、ベースライン時のステロイド使用の有無、生物学的製剤の使用歴及び糖尿病の既往歴とした。

国内プラセボ対照集団及び日本人併合集団ともに、感染症の発現率についてプラセボ群とサリルマブ群との間、及びサリルマブ群間に明らかな傾向はみられず、部分集団での比較においても一貫した傾向は認められなかった（表 124、表 125）。

重篤な感染症については、日本人患者での重篤な感染症の発現が少なかったため、重篤な感染症の発現率に影響を与える因子を特定するような結果は得られなかった（表 126、表 127）。

表 124 - 部分集団別の感染症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Gender			
Male	3/17 (17.6%)	6/18 (33.3%)	4/19 (21.1%)
Female	20/64 (31.3%)	30/63 (47.6%)	20/61 (32.8%)
Age (years)			
< 65	22/65 (33.8%)	27/66 (40.9%)	18/58 (31.0%)
≥ 65	1/16 (6.3%)	9/15 (60.0%)	6/22 (27.3%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
< 25	17/61 (27.9%)	34/63 (54.0%)	20/64 (31.3%)
≥ 25	6/20 (30.0%)	2/18 (11.1%)	4/16 (25.0%)
Weight (kg) category 1			
< 60	15/57 (26.3%)	27/56 (48.2%)	15/55 (27.3%)
≥ 60 and < 100	8/23 (34.8%)	9/25 (36.0%)	9/25 (36.0%)
≥ 100	0/1	0/0	0/0
Weight (kg) category 2			
≤ 43.3	0/8	7/10 (70.0%)	1/4 (25.0%)
> 43.3 and < 70.6	20/66 (30.3%)	27/60 (45.0%)	21/69 (30.4%)
≥ 70.6	3/7 (42.9%)	2/11 (18.2%)	2/7 (28.6%)

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_subgrp_ae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_subgrp_ae_s_t_infection_kake_x.rtf (29JUN2016 - 3:40)

表 125 - 部分集団別の感染症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Gender		
Male	8/24 (33.3%)	7/33 (21.2%)
Female	41/102 (40.2%)	45/137 (32.8%)
Age (years)		
< 65	35/97 (36.1%)	43/128 (33.6%)
≥ 65	14/29 (48.3%)	9/42 (21.4%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
< 25	45/104 (43.3%)	39/133 (29.3%)
≥ 25	4/22 (18.2%)	13/37 (35.1%)
Weight (kg) category 1		
< 60	37/92 (40.2%)	34/121 (28.1%)
≥ 60 and < 100	12/34 (35.3%)	18/49 (36.7%)
≥ 100	0/0	0/0
Weight (kg) category 2		
≤ 43.3	8/17 (47.1%)	4/15 (26.7%)
> 43.3 and < 70.6	38/95 (40.0%)	41/139 (29.5%)
≥ 70.6	3/14 (21.4%)	7/16 (43.8%)

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_subgrp_ae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_subgrp_ae_s_t_infection_jpool_x.rtf (29JUN2016 - 3:39)

表 126 - 部分集団別の重篤な感染症の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Gender			
Male	0/17	0/18	0/19
Female	1/64 (1.6%)	3/63 (4.8%)	0/61
Age (years)			
< 65	1/65 (1.5%)	1/66 (1.5%)	0/58
≥ 65	0/16	2/15 (13.3%)	0/22

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
< 25	1/61 (1.6%)	3/63 (4.8%)	0/64
≥ 25	0/20	0/18	0/16
Weight (kg) category 1			
< 60	1/57 (1.8%)	3/56 (5.4%)	0/55
≥ 60 and < 100	0/23	0/25	0/25
≥ 100	0/1	0/0	0/0
Weight (kg) category 2			
≤ 43.3	0/8	2/10 (20.0%)	0/4
> 43.3 and < 70.6	1/66 (1.5%)	1/60 (1.7%)	0/69
≥ 70.6	0/7	0/11	0/7
RA - duration of disease (years)			
≤ 3	0/32	0/27	0/29
> 3 and ≤ 10	1/24 (4.2%)	1/32 (3.1%)	0/24
> 10	0/25	2/22 (9.1%)	0/27
RA - functional class			
I	0/12	0/11	0/11
II	1/57 (1.8%)	3/59 (5.1%)	0/60
III	0/12	0/11	0/9
IV	0/0	0/0	0/0
MTX dose (mg) category 1			
< 15	0/70	2/73 (2.7%)	0/73
≥ 15 and ≤ 20	1/11 (9.1%)	1/7 (14.3%)	0/7
> 20	0/0	0/0	0/0
MTX dose (mg) category 2			
< 8	0/15	1/13 (7.7%)	0/11
≥ 8 and < 15	0/55	1/60 (1.7%)	0/62
≥ 15	1/11 (9.1%)	1/7 (14.3%)	0/7
Baseline steroids			
Yes	1/39 (2.6%)	2/42 (4.8%)	0/46
No	0/42	1/39 (2.6%)	0/34

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
Prior biologic DMARDs use			
Yes	0/22	1/28 (3.6%)	0/22
No	1/59 (1.7%)	2/53 (3.8%)	0/58
Medical history diabetes			
Yes	0/4	0/9	0/3
No	1/77 (1.3%)	3/72 (4.2%)	0/77

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/ae_subgrp_sinf_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_subgrp_sinf_s_t_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:09)

表 127 - 部分集団別の重篤な感染症の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Gender		
Male	0/24	0/33
Female	3/102 (2.9%)	3/137 (2.2%)
Age (years)		
< 65	1/97 (1.0%)	3/128 (2.3%)
≥ 65	2/29 (6.9%)	0/42
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
< 25	3/104 (2.9%)	1/133 (0.8%)
≥ 25	0/22	2/37 (5.4%)
Weight (kg) category 1		
< 60	3/92 (3.3%)	1/121 (0.8%)
≥ 60 and < 100	0/34	2/49 (4.1%)
≥ 100	0/0	0/0
Weight (kg) category 2		
≤ 43.3	2/17 (11.8%)	0/15
> 43.3 and < 70.6	1/95 (1.1%)	2/139 (1.4%)
≥ 70.6	0/14	1/16 (6.3%)
RA - duration of disease (years)		
≤ 3	0/47	1/60 (1.7%)

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
> 3 and ≤ 10	1/43 (2.3%)	0/55
> 10	2/36 (5.6%)	2/55 (3.6%)
RA - functional class		
I	0/19	0/28
II	3/90 (3.3%)	3/121 (2.5%)
III	0/17	0/21
IV	0/0	0/0
Baseline steroids		
Yes	2/63 (3.2%)	3/91 (3.3%)
No	1/63 (1.6%)	0/79
Prior biologic DMARDs use		
Yes	1/36 (2.8%)	1/49 (2.0%)
No	2/90 (2.2%)	2/121 (1.7%)
Medical history diabetes		
Yes	0/10	0/8
No	3/116 (2.6%)	3/162 (1.9%)

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

5.2.1.2 好中球絶対数（ANC）に関する部分集団解析

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-pool）を対象に、1.0 Giga/L 未満の ANC の発現率について、部分集団解析結果を表 128 （EFC14059 試験）及び表 129 （J-pool）に示した。なお、部分集団解析の項目は、年齢、性別、BMI、体重、RA 罹病期間、RA の機能分類、MTX 投与量、ベースライン時のステロイド使用の有無、生物学的製剤の使用歴及びベースライン時の ANC 値とした。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）ではプラセボ群で ANC 1.0 Giga/L 未満となった患者がいなかったため、日本人併合集団（J-pool）での部分集団解析結果を基に検討した。しかし、日本人患者では ANC 減少に影響を与える因子を特定するような結果は得られなかった。なお、日本人患者での重篤な感染症の発現が少なかったため、ANC 減少と重篤な感染症について意味のある関連付けはできない。

表 128 - 部分集団別の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Gender			
Male	0/17	3/18 (16.7%)	1/19 (5.3%)
Female	0/64	5/63 (7.9%)	5/61 (8.2%)
Age (years)			
< 65	0/65	6/66 (9.1%)	5/58 (8.6%)
≥ 65	0/16	2/15 (13.3%)	1/22 (4.5%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
< 25	0/61	7/63 (11.1%)	4/64 (6.3%)
≥ 25	0/20	1/18 (5.6%)	2/16 (12.5%)
Weight (kg) category 1			
< 60	0/57	6/56 (10.7%)	4/55 (7.3%)
≥ 60 and < 100	0/23	2/25 (8.0%)	2/25 (8.0%)
≥ 100	0/1	0/0	0/0
Weight (kg) category 2			
≤ 43.3	0/8	1/10 (10.0%)	1/4 (25.0%)
> 43.3 and < 70.6	0/66	6/60 (10.0%)	5/69 (7.2%)
≥ 70.6	0/7	1/11 (9.1%)	0/7
RA - duration of disease (years)			
≤ 3	0/32	5/27 (18.5%)	2/29 (6.9%)
> 3 and ≤ 10	0/24	1/32 (3.1%)	3/24 (12.5%)
> 10	0/25	2/22 (9.1%)	1/27 (3.7%)
RA - functional class			
I	0/12	2/11 (18.2%)	1/11 (9.1%)
II	0/57	6/59 (10.2%)	5/60 (8.3%)
III	0/12	0/11	0/9
IV	0/0	0/0	0/0
MTX dose (mg) category 1			
< 15	0/70	8/73 (11.0%)	3/73 (4.1%)
≥ 15 and ≤ 20	0/11	0/7	3/7 (42.9%)
> 20	0/0	0/0	0/0

	Placebo + MTX (N=81)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)
MTX dose (mg) category 2			
< 8	0/15	2/13 (15.4%)	1/11 (9.1%)
≥ 8 and < 15	0/55	6/60 (10.0%)	2/62 (3.2%)
≥ 15	0/11	0/7	3/7 (42.9%)
Baseline steroids			
Yes	0/39	2/42 (4.8%)	4/46 (8.7%)
No	0/42	6/39 (15.4%)	2/34 (5.9%)
Prior biologic DMARDs use			
Yes	0/22	1/28 (3.6%)	2/22 (9.1%)
No	0/59	7/53 (13.2%)	4/58 (6.9%)
Baseline absolute neutrophil count (Giga/L)			
< 5.1 (median)	0/38	5/35 (14.3%)	6/40 (15.0%)
≥ 5.1 (median)	0/43	3/46 (6.5%)	0/40

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_subgrp_neut_1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_subgrp_neut_1_s_t_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:08)

表 129 - 部分集団別の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab 150 mg q2w Initial Dose (N=126)	Sarilumab 200 mg q2w Initial Dose (N=170)
Gender		
Male	3/24 (12.5%)	1/33 (3.0%)
Female	10/102 (9.8%)	17/137 (12.4%)
Age (years)		
< 65	9/97 (9.3%)	15/128 (11.7%)
≥ 65	4/29 (13.8%)	3/42 (7.1%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
< 25	12/104 (11.5%)	15/133 (11.3%)
≥ 25	1/22 (4.5%)	3/37 (8.1%)
Weight (kg) category 1		
< 60	11/92 (12.0%)	14/121 (11.6%)
≥ 60 and < 100	2/34 (5.9%)	4/49 (8.2%)

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
≥ 100	0/0	0/0
Weight (kg) category 2		
≤ 43.3	4/17 (23.5%)	2/15 (13.3%)
> 43.3 and < 70.6	8/95 (8.4%)	16/139 (11.5%)
≥ 70.6	1/14 (7.1%)	0/16
RA - duration of disease (years)		
≤ 3	7/47 (14.9%)	7/60 (11.7%)
> 3 and ≤ 10	1/43 (2.3%)	6/55 (10.9%)
> 10	5/36 (13.9%)	5/55 (9.1%)
RA - functional class		
I	3/19 (15.8%)	5/28 (17.9%)
II	9/90 (10.0%)	13/121 (10.7%)
III	1/17 (5.9%)	0/21
IV	0/0	0/0
Baseline steroids		
Yes	4/63 (6.3%)	8/91 (8.8%)
No	9/63 (14.3%)	10/79 (12.7%)
Prior biologic DMARDs use		
Yes	2/36 (5.6%)	6/49 (12.2%)
No	11/90 (12.2%)	12/121 (9.9%)
Baseline absolute neutrophil count (Giga/L)		
< 5.1 (median)	10/64 (15.6%)	16/84 (19.0%)
≥ 5.1 (median)	3/62 (4.8%)	2/86 (2.3%)

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_subgrp_neut_1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_subgrp_neut_1_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:08)

5.2.1.3 ALT に関する部分集団解析

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）及び日本人併合集団（J-pool）を対象に、ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率について、部分集団解析結果を表 130 （EFC14059 試験）及び表 131 （J-pool）に示した。なお、部分集団解析の項目は年齢、性別、BMI、体重、RA 罹病期間、RA の機能分類、MTX 投与量、ベースライン時のステロイド使用の有無、生物学的製剤の使用歴、NSAIDs の併用の有無及びベースライン時の ALT 値（ULN 超、ULN 以下）とした。

日本人患者では、部分集団による影響を評価するには ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率が低く、ALT 増加に影響を与える因子を特定するような結果は得られなかった。なお、海外試験の結果で認められた RA 罹病期間及び生物学的製剤の使用歴の有無による ALT 増加の発現率の差は認められなかった。

表 130 - 部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
Gender			
Male	0/17	0/18	0/19
Female	6/64 (9.4%)	8/63 (12.7%)	5/61 (8.2%)
Age (years)			
< 65	4/65 (6.2%)	8/66 (12.1%)	4/58 (6.9%)
≥ 65	2/16 (12.5%)	0/15	1/22 (4.5%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
< 25	4/61 (6.6%)	6/63 (9.5%)	3/64 (4.7%)
≥ 25	2/20 (10.0%)	2/18 (11.1%)	2/16 (12.5%)
Weight (kg) category 1			
< 60	3/57 (5.3%)	7/56 (12.5%)	3/55 (5.5%)
≥ 60 and < 100	3/23 (13.0%)	1/25 (4.0%)	2/25 (8.0%)
≥ 100	0/1	0/0	0/0
Weight (kg) category 2			
≤ 43.3	0/8	1/10 (10.0%)	0/4
> 43.3 and < 70.6	5/66 (7.6%)	6/60 (10.0%)	5/69 (7.2%)
≥ 70.6	1/7 (14.3%)	1/11 (9.1%)	0/7
RA - duration of disease (years)			
≤ 3	3/32 (9.4%)	4/27 (14.8%)	3/29 (10.3%)
> 3 and ≤ 10	2/24 (8.3%)	2/32 (6.3%)	0/24

		Sarilumab	
	Placebo + MTX (N=81)	**150 mg q2w + MTX (N=81)**	**200 mg q2w + MTX (N=80)**
> 10	1/25 (4.0%)	2/22 (9.1%)	2/27 (7.4%)
RA - functional class			
I	0/12	3/11 (27.3%)	0/11
II	4/57 (7.0%)	4/59 (6.8%)	5/60 (8.3%)
III	2/12 (16.7%)	1/11 (9.1%)	0/9
IV	0/0	0/0	0/0
MTX dose (mg) category 1			
< 15	3/70 (4.3%)	7/73 (9.6%)	5/73 (6.8%)
≥ 15 and ≤ 20	3/11 (27.3%)	1/7 (14.3%)	0/7
> 20	0/0	0/0	0/0
MTX dose (mg) category 2			
< 8	0/15	2/13 (15.4%)	2/11 (18.2%)
≥ 8 and < 15	3/55 (5.5%)	5/60 (8.3%)	3/62 (4.8%)
≥ 15	3/11 (27.3%)	1/7 (14.3%)	0/7
Baseline steroids			
Yes	1/39 (2.6%)	2/42 (4.8%)	2/46 (4.3%)
No	5/42 (11.9%)	6/39 (15.4%)	3/34 (8.8%)
Prior biologic DMARDs use			
Yes	2/22 (9.1%)	2/28 (7.1%)	1/22 (4.5%)
No	4/59 (6.8%)	6/53 (11.3%)	4/58 (6.9%)
Any concomitant NSAIDs use[a]			
Yes	6/76 (7.9%)	7/76 (9.2%)	5/73 (6.8%)
No	0/5	1/5 (20.0%)	0/7
Baseline ALT			
≤ ULN	3/74 (4.1%)	4/69 (5.8%)	3/76 (3.9%)
> ULN	3/7 (42.9%)	4/12 (33.3%)	2/4 (50.0%)

[a]Any use of NSAIDs at the time of the first IMP or anytime during the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_subgrp_alt_3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_subgrp_alt_3_s_t_kake_i.rtf (31MAY2016 - 6:08)

表 131 -部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 安全性解析対象集団（J-Pool）

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Gender		
Male	1/24 (4.2%)	0/33
Female	9/102 (8.8%)	10/137 (7.3%)
Age (years)		
< 65	9/97 (9.3%)	8/128 (6.3%)
≥ 65	1/29 (3.4%)	2/42 (4.8%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)		
< 25	8/104 (7.7%)	4/133 (3.0%)
≥ 25	2/22 (9.1%)	6/37 (16.2%)
Weight (kg) category 1		
< 60	8/92 (8.7%)	5/121 (4.1%)
≥ 60 and < 100	2/34 (5.9%)	5/49 (10.2%)
≥ 100	0/0	0/0
Weight (kg) category 2		
≤ 43.3	1/17 (5.9%)	0/15
> 43.3 and < 70.6	8/95 (8.4%)	7/139 (5.0%)
≥ 70.6	1/14 (7.1%)	3/16 (18.8%)
RA - duration of disease (years)		
≤ 3	5/47 (10.6%)	6/60 (10.0%)
> 3 and ≤ 10	2/43 (4.7%)	0/55
> 10	3/36 (8.3%)	4/55 (7.3%)
RA - functional class		
I	3/19 (15.8%)	0/28
II	6/90 (6.7%)	9/121 (7.4%)
III	1/17 (5.9%)	1/21 (4.8%)
IV	0/0	0/0
Baseline steroids		
Yes	3/63 (4.8%)	4/91 (4.4%)
No	7/63 (11.1%)	6/79 (7.6%)

	Sarilumab	
	150 mg q2w Initial Dose (N=126)	**200 mg q2w Initial Dose (N=170)**
Prior biologic DMARDs use		
Yes	3/36 (8.3%)	2/49 (4.1%)
No	7/90 (7.8%)	8/121 (6.6%)
Any concomitant NSAIDs use[a]		
Yes	9/117 (7.7%)	10/152 (6.6%)
No	1/9 (11.1%)	0/18
Baseline ALT		
≤ ULN	6/112 (5.4%)	6/158 (3.8%)
> ULN	4/14 (28.6%)	4/12 (33.3%)

[a]Any use of NSAIDs at the time of the first IMP or anytime during the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/REPORT/PGM/lab_subgrp_alt_3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_subgrp_alt_3_s_t_jpool_i.rtf (31MAY2016 - 6:07)

日本人併合集団（J-Pool）の 52 週間投与時の部分集団解析結果については、付録 2.7.4.8.1.2 - 1.25.1.1.1.1（TEAE）、1.25.1.2.1.1（SAE）、1.25.1.3.1.1（治験薬の投与中止に至った TEAE）、1.25.1.4.1.1（感染症）、1.25.1.5.1.1（重篤な感染症）、1.26.1.1.1.1（ANC < 1.0 Giga/L）及び 1.26.2.1.1.1（ALT > 3xULN）に添付した。

5.2.2 海外試験

TEAE、感染症、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE について、年齢、性別、人種、民族、BMI 及び体重による部分集団解析を実施した。その結果、一貫した傾向は認められなかった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.8]）。重篤な感染症、ANC 及び ALT に関する部分集団解析について以下に記載する。

5.2.2.1 重篤な感染症に関する部分集団解析

海外プラセボ対照集団及び DMARDs 併用長期安全性集団を対象に、重篤な感染症について、年齢、性別、人種、民族、BMI、体重、RA 罹病期間、RA の機能分類、地域、MTX 投与量、DMARDs の併用（MTX 又は MTX 以外）、ベースライン時のステロイド使用の有無、生物学的製剤の使用歴及び糖尿病の既往歴による部分集団解析を実施した。

高齢患者では感染症のリスクが高くなることが報告されているが(27)、プラセボ対照集団及び DMARDs 併用長期安全性集団での 65 歳以上の患者についてもサリルマブ群及びプラセボ群ともに重篤な感染症の発現率は数値的に高かった。また、サリルマブ群において体重及び MTX 投与量の部分集団に差が認められ、体重が 100 kg 以上又は 1 週間の MTX の投与量が 20 mg 超であったサリルマブ投与患者で

は、重篤な感染症の発現率が数値的に高かった。感染症の増加に関連することが明らかになっているステロイドの使用(27)について解析を行ったところ、DMARDs 併用長期安全性集団の全用量併用群においてベースライン時にステロイドを使用していた患者と使用していなかった患者の間に認められた重篤な感染症の差はわずかであった（ベースライン時にステロイドの使用あり 5.9%、使用なし 4.8%）（表 133）。

表 132 - 部分集団別の TEAE 期間全体の重篤な感染症の要約 - 海外プラセボ対照安全性集団

		Sarilumab	
	Placebo + DMARD (N=661)	**150 mg q2w + DMARD (N=660)**	**200 mg q2w + DMARD (N=661)**
Age			
<65 years	10/573 (1.7%)	8/574 (1.4%)	15/569 (2.6%)
≥65 and <75 years	2/84 (2.4%)	4/79 (5.1%)	4/82 (4.9%)
≥75 years	0/4 (0.0%)	0/7 (0.0%)	0/10 (0.0%)
Weight			
<60 kg	2/135 (1.5%)	2/128 (1.6%)	3/136 (2.2%)
≥60 and <100 kg	9/454 (2.0%)	8/467 (1.7%)	11/451 (2.4%)
≥100 kg	1/72 (1.4%)	2/65 (3.1%)	5/74 (6.8%)
MTX dose			
Low	5/167 (3.0%)	3/167 (1.8%)	6/173 (3.5%)
Moderate	7/420 (1.7%)	6/403 (1.5%)	11/420 (2.6%)
High	0/50 (0.0%)	2/62 (3.2%)	2/40 (5.0%)
Baseline steroids			
Yes	10/392 (2.6%)	6/428 (1.4%)	11/411 (2.7%)
No	2/269 (0.7%)	6/232 (2.6%)	8/250 (3.2%)

MTX weekly dose: Low: <15 mg; Moderate: >=15 mg and =<20 mg; High: >20 mg.
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_overview_inf_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_inf_s_t_p1_i.rtf (28JUN2015 - 11:19)

表 133 - 部分集団別の TEAE 期間全体の重篤な感染症の要約 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

	Sarilumab+DMARD		
	150 mg q2w Initial Dose (N=1155)	**200 mg q2w Initial Dose (N=1351)**	**Any Dose (N=2887)**
Age			
<65 years	10/983 (1.0%)	51/1165 (4.4%)	121/2464 (4.9%)
≥65 and <75 years	5/149 (3.4%)	13/166 (7.8%)	34/378 (9.0%)
≥75 years	2/23 (8.7%)	0/20 (0.0%)	3/45 (6.7%)
Weight			
<60 kg	2/215 (0.9%)	13/264 (4.9%)	29/559 (5.2%)
≥60 and <100 kg	11/821 (1.3%)	35/932 (3.8%)	102/2025 (5.0%)
≥100 kg	4/119 (3.4%)	16/153 (10.5%)	27/301 (9.0%)
MTX dose			
Low	3/289 (1.0%)	13/340 (3.8%)	39/714 (5.5%)
Moderate	7/688 (1.0%)	41/820 (5.0%)	89/1740 (5.1%)
High	4/111 (3.6%)	9/114 (7.9%)	23/274 (8.4%)
Baseline steroids			
Yes	7/696 (1.0%)	42/813 (5.2%)	102/1719 (5.9%)
No	10/459 (2.2%)	22/538 (4.1%)	56/1168 (4.8%)

MTX weekly dose: Low: <15 mg; Moderate: >=15 mg and =<20 mg; High: >20 mg.
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_overview_inf_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_inf_s_t_p2_i.rtf (28JUN2015 - 13:27)

5.2.2.2 好中球絶対数（ANC）に関する部分集団解析

海外プラセボ対照集団及び DMARDs 併用長期安全性集団を対象に、1.0 Giga/L 未満の ANC の発現率について、年齢、性別、人種、民族、BMI、体重、RA 罹病期間、RA の機能分類、地域、MTX 投与量、DMARDs の併用（MTX 又は MTX 以外）、ベースライン時のステロイド使用の有無、生物学的製剤の使用歴及びベースライン時の ANC 値による部分集団解析を行った。

予想されたとおり、プラセボ対照集団（表 134 ）及び DMARDs 併用長期安全性集団（表 135 ）のいずれにおいても、サリルマブ群でベースライン時に ANC が 5.99 Giga/L 未満であった患者では、ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率は数値的に高かった。

また、体重 60 kg 未満の患者でも、ANC 1.0 Giga/L 未満の発現率は数値的に高かった。先に述べた通り、体重はサリルマブの PK に影響を与える共変量であることが示されており、低体重であればサリルマブの曝露量は高くなる。PK と ANC の関連性に関する詳細な解析については[Module 2.7.2、3.3.3.1 項]に示した。

2.1.4.2.2.2項（白血球減少症、海外試験、1. 臨床検査値の評価、E) 臨床的な影響）で考察したとおり、ANC が LLN 未満、特に 1.0 Giga/L 未満（グレード 3～4 の好中球減少症）の減少が認められた患者に感染症リスクの増大はみられなかった。

表 134 - 部分集団別の TEAE 期間全体の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 海外プラセボ対照安全性集団（Pool 1）

		Sarilumab	
	Placebo + DMARD (N=661)	**150 mg q2w + DMARD (N=660)**	**200 mg q2w + DMARD (N=661)**
Age			
<65 years	0/573 (0.0%)	34/574 (5.9%)	50/569 (8.8%)
≥65 and <75 years	0/84 (0.0%)	6/79 (7.6%)	8/82 (9.8%)
≥75 years	1/4 (25.0%)	0/7 (0.0%)	3/10 (30.0%)
Weight			
<60 kg	1/135 (0.7%)	18/128 (14.1%)	24/136 (17.6%)
≥60 and <100 kg	0/454 (0.0%)	20/467 (4.3%)	32/451 (7.1%)
≥100 kg	0/72 (0.0%)	2/65 (3.1%)	5/74 (6.8%)
MTX dose			
Low	0/167 (0.0%)	18/167 (10.8%)	16/173 (9.2%)
Moderate	1/420 (0.2%)	19/403 (4.7%)	36/420 (8.6%)
High	0/50 (0.0%)	0/62 (0.0%)	3/40 (7.5%)
Baseline absolute neutrophil count			
<5.99 Giga/L	1/374 (0.3%)	32/370 (8.6%)	46/348 (13.2%)
≥5.99 Giga/L	0/285 (0.0%)	8/289 (2.8%)	15/313 (4.8%)

MTX weekly dose: Low: <15 mg; Moderate: >=15 mg and =<20 mg; High: >20 mg.
ANC = absolute neutrophil count.
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_overview_inf_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_anc_s_t_p1_i.rtf (28JUN2015 - 11:20)

表 135 - 部分集団別の TEAE 期間全体の ANC <1.0 Giga/L の要約 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

	Sarilumab+DMARD		
	150 mg q2w Initial Dose (N=1155)	**200 mg q2w Initial Dose (N=1351)**	**Any Dose (N=2887)**
Age			
<65 years	63/983 (6.4%)	119/1165 (10.2%)	269/2464 (10.9%)
≥65 and <75 years	14/149 (9.4%)	21/166 (12.7%)	45/378 (11.9%)
≥75 years	2/23 (8.7%)	6/20 (30.0%)	8/45 (17.8%)
Weight			
<60 kg	31/215 (14.4%)	44/264 (16.7%)	102/559 (18.2%)
≥60 and <100 kg	42/821 (5.1%)	92/932 (9.9%)	196/2025 (9.7%)
≥100 kg	6/119 (5.0%)	10/153 (6.5%)	24/301 (8.0%)
MTX dose			
Low	28/289 (9.7%)	50/340 (14.7%)	100/714 (14.0%)
Moderate	38/688 (5.5%)	76/820 (9.3%)	178/1740 (10.2%)
High	5/111 (4.5%)	9/114 (7.9%)	24/274 (8.8%)
Baseline absolute neutrophil count			
<5.99 Giga/L	65/749 (8.7%)	117/776 (15.1%)	261/1744 (15.0%)
≥5.99 Giga/L	14/405 (3.5%)	29/575 (5.0%)	61/1142 (5.3%)

MTX weekly dose: Low: <15 mg; Moderate: >=15 mg and =<20 mg; High: >20 mg.
ANC = absolute neutrophil count.
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_overview_inf_s_t.sas
Extracted from: OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_anc_s_t_p2_i.rtf (28JUN2015 - 13:28)

5.2.2.3 ALT に関する部分集団解析

海外プラセボ対照集団及び DMARDs 併用長期安全性集団を対象に、ULN の 3 倍超の ALT 増加について、年齢、性別、人種、民族、BMI、体重、RA 罹病期間、RA の機能分類、地域、MTX 投与量、DMARDs の併用（MTX 又は MTX 以外）、ベースライン時のステロイド使用の有無、生物学的製剤の使用歴、NSAIDs の併用の有無及びベースライン時の ALT 値（ULN 超、ULN 以下）による部分集団解析を行った。

予想されたとおり、プラセボ対照集団（表 136 ）及び DMARDs 併用長期安全性集団（表 137 ）のいずれにおいても、ベースライン時に ALT が ULN を超えていた患者では ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率は数値的に高かった。

RA 罹病期間及び生物学的製剤の使用歴に差が認められ、サリルマブ群で RA 罹病期間が 3 年以下又は生物学的製剤の使用歴のない患者では、ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率は数値的に高かった。また、地域 2（南米）の患者で ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率が数値的に高かった。

表 136 - 部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 海外プラセボ対照集団（Pool 1）

		Sarilumab	
	Placebo + DMARD (N=661)	**150 mg q2w + DMARD (N=660)**	**200 mg q2w + DMARD (N=661)**
Age			
<65 years	10/573 (1.7%)	46/574 (8.0%)	41/569 (7.2%)
≥65 and <75 years	1/84 (1.2%)	3/79 (3.8%)	1/82 (1.2%)
≥75 years	0/4 (0.0%)	0/7 (0.0%)	1/10 (10.0%)
Weight			
<60 kg	2/135 (1.5%)	7/128 (5.5%)	9/136 (6.6%)
≥60 and <100 kg	7/454 (1.5%)	38/467 (8.1%)	33/451 (7.3%)
≥100 kg	2/72 (2.8%)	4/65 (6.2%)	1/74 (1.4%)
RA – duration of disease			
≤3 years	0/156 (0.0%)	26/155 (16.8%)	12/145 (8.3%)
>3 and ≤10 years	8/257 (3.1%)	11/238 (4.6%)	17/262 (6.5%)
>10 years	3/248 (1.2%)	12/267 (4.5%)	14/254 (5.5%)
Prior biologic DMARD use			
Yes	5/282 (1.8%)	8/283 (2.8%)	13/284 (4.6%)
No	6/379 (1.6%)	41/377 (10.9%)	30/377 (8.0%)
Geographic region			
Region 1	2/176 (1.1%)	4/177 (2.3%)	4/178 (2.2%)
Region 2	6/249 (2.4%)	22/249 (8.8%)	26/249 (10.4%)
Region 3	3/236 (1.3%)	23/234 (9.8%)	13/234 (5.6%)
MTX dose			
Low	2/167 (1.2%)	16/167 (9.6%)	8/173 (4.6%)
Moderate	8/420 (1.9%)	31/403 (7.7%)	29/420 (6.9%)
High	1/50 (2.0%)	2/62 (3.2%)	4/40 (10.0%)
Baseline ALT			
≤ULN	9/610 (1.5%)	38/597 (6.4%)	35/608 (5.8%)
>ULN	2/51 (3.9%)	11/63 (17.5%)	8/53 (15.1%)

MTX weekly dose: Low: <15 mg; Moderate: >=15 mg and =<20 mg; High: >20 mg.

Region 1 (Western countries): Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Estonia, Finland, Germany, Greece, Hungary, Italy, Lithuania, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Spain, Switzerland, Netherlands, Sweden, United Kingdom, USA.

Region 2 (South America): Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru.

Region 3 (Rest of the world): Australia, Belarus, Hong Kong, India, Israel, Malaysia, New Zealand, Philippines, Russia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Ukraine, Poland.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_overview_inf_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_alt_s_t_p1_i.rtf (28JUN2015 - 11:21)

表 137 - 部分集団別の ULN の 3 倍超の ALT 増加の発現率の要約 - 海外 DMARDs 併用長期安全性集団（Pool 2）

	Sarilumab+DMARD		
	150 mg q2w Initial Dose (N=1155)	**200 mg q2w Initial Dose (N=1351)**	**Any Dose (N=2887)**
Age			
<65 years	59/983 (6.0%)	109/1165 (9.4%)	235/2464 (9.5%)
≥65 and <75 years	4/149 (2.7%)	7/166 (4.2%)	18/378 (4.8%)
≥75 years	0/23 (0.0%)	1/20 (5.0%)	1/45 (2.2%)
Weight			
<60 kg	8/215 (3.7%)	22/264 (8.3%)	45/559 (8.1%)
≥60 and <100 kg	49/821 (6.0%)	86/932 (9.2%)	187/2025 (9.2%)
≥100 kg	6/119 (5.0%)	9/153 (5.9%)	22/301 (7.3%)
RA – duration of disease			
≤3 years	31/325 (9.5%)	32/299 (10.7%)	93/732 (12.7%)
>3 and ≤10 years	15/408 (3.7%)	49/533 (9.2%)	86/1088 (7.9%)
>10 years	17/422 (4.0%)	36/519 (6.9%)	75/1067 (7.0%)
Prior biologic DMARD use			
Yes	12/361 (3.3%)	42/605 (6.9%)	78/1118 (7.0%)
No	51/794 (6.4%)	75/746 (10.1%)	176/1769 (9.9%)
Geographic region			
Region 1	9/355 (2.5%)	13/374 (3.5%)	35/852 (4.1%)
Region 2	26/354 (7.3%)	60/485 (12.4%)	119/940 (12.7%)
Region 3	28/446 (6.3%)	44/492 (8.9%)	100/1095 (9.1%)
MTX dose			
Low	19/289 (6.6%)	26/340 (7.6%)	58/714 (8.1%)
Moderate	39/688 (5.7%)	73/820 (8.9%)	164/1740 (9.4%)
High	4/111 (3.6%)	13/114 (11.4%)	26/274 (9.5%)
Baseline ALT			
≤ULN	46/1040 (4.4%)	91/1238 (7.4%)	193/2613 (7.4%)
>ULN	17/115 (14.8%)	26/113 (23.0%)	61/274 (22.3%)

MTX weekly dose: Low: <15 mg; Moderate: >=15 mg and =<20 mg; High: >20 mg.

Region 1 (Western countries): Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Estonia, Finland, Germany, Greece, Hungary, Italy, Lithuania, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Spain, Switzerland, Netherlands, Sweden, United Kingdom, USA.

Region 2 (South America): Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru.

Region 3 (Rest of the world): Australia, Belarus, Hong Kong, India, Israel, Malaysia, New Zealand, Philippines, Russia, South Africa, South Korea, Taiwan, Thailand, Ukraine, Poland.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CSS/REPORT/PGM/ae_overview_inf_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_alt_s_t_p2_i.rtf (28JUN2015 - 13:29)

5.2.3　第 I 相試験

5.2.3.1　国内試験

国内では第 I 相試験を 2 試験実施した。

TDU13402 試験では、日本人 RA 患者を対象にサリルマブ 50、100、200 mg の単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルについて検討した。

PDY14191 試験は、日本人 RA 患者を対象にサリルマブ 150 mg 又はトシリズマブ 162 mg の単回皮下投与時の安全性、薬物動態及び薬力学について検討した（5.1.3.1.1項）。

国内第 I 相試験で合計 33 名がサリルマブの投与を受けた。これらの第 I 相試験は日本人併合集団（J-Pool）には含めなかった。

国内第 I 相試験の安全性の所見は、IL-6 阻害薬投与時に予測される作用と一致していた。これらの試験の治験総括報告書の参照先を[Module 5.2]に示した。

5.2.3.2　海外試験

健康被験者を対象とした 1 試験（TDU11373）及び RA 患者を対象とした 7 試験の合計 8 試験の第 I 相試験を実施した。RA 患者を対象とした 7 試験のうち、1 試験（単回投与試験：TDU10808／6R88-RA-0703）はサリルマブを静脈内投与し、その他の試験では皮下投与した。サリルマブを皮下投与した試験のうち、1 試験は反復投与試験（TDR10805／6R88-RA-0802）で、その他は単回投与試験であった。

TDU10808／6R88-RA-0703 試験（[Module 5.3.3.2-2: TDU10808／6R88-RA-0703]）では、患者 2 名が 2 mg/kg 静脈内投与コホートに組み入れられ、これらの患者のうち 1 名に投与後 24 時間以内にグレード 4 の好中球減少症（0.40 $\times 10^3/\mu L$）が認められた。RA 患者を対象とした臨床試験が皮下投与で行う予定であるということから、得られた安全性データの詳細な検討の結果、本コホートへの患者の組入れを中止し、試験を中止することとした。

健康被験者を対象とした TDU11373 試験（[Module 5.3.3.1-1: TDU11373]）では、200 mg の皮下投与を受けた健康被験者に好中球減少症が認められたことにより、健康被験者対象集団ではサリルマブの投与量を 200 mg から 100 mg に減量することとした。

すべての海外第 I 相試験で合計 245 名がサリルマブの投与を受けた。

投与量及び投与経路別の詳細を表 138 に示す。

表 138 - 第 I 相試験における曝露量

Study	Placebo	Sarilumab						Tocilizumab Intravenously	
		Subcutaneously				Intravenously			
		50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	0.6 mg/kg	2.0 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg
TDU10808/ 6R88-RA-0703	1					4	2		
TDU10809/ 6R88-RA-0801	3	4	4		4				
ACT10804/ 6R88-RA-0803	8	8	8		8				
TDU11373			41	2	10				
PKM12058					32				
TDU13402	6	6	6		6				
INT12684					19				
6R88-RA-1309				26	26			25	24
TDR10805/ 6R88-RA-0802	13	8 (qw)	8 (qw) 8 (q2w)	8 (qw) 8 (q2w)	7 (q2w)				
Total patients (single dose)	18	18	59	28	105	4	2	25	24
Total patients (repeated dose)	13	8	16	16	7	0	0	0	0
Total patients	31	26	75	44	112	4	2	25	24

海外第 I 相試験の安全性の所見は、IL-6 阻害薬投与時に予測される作用と一致していた。これらの試験の治験総括報告書の参照先を[Module 5.2]に示した。

5.2.4 他の患者集団

5.2.4.1 強直性脊椎炎

強直性脊椎炎患者を対象とした試験は 2 試験（DRI11073 試験及び LTS11298 試験）実施された。このうち、第 II 相 DRI11073 試験で有効性が認められなかったため、強直性脊椎炎治療を目的としたサリルマブの開発は中止された。

DRI11073 試験は、強直性脊椎炎患者を対象とした 12 週間の第 II 相用量設定試験であり、患者をプラセボ qw、サリルマブ 100 mg qw、サリルマブ 150 mg qw、サリルマブ 100 mg q2w、サリルマブ 150 mg q2w、サリルマブ 200 mg q2w のいずれかの投与群にランダムに割り付けた。DRI11073 試験を完了した患者は、LTS11298 試験への登録を可能とした。LTS11298 試験は、強直性脊椎炎患者を対象として、サリルマブ 150 mg qw 長期投与時の安全性を評価することを主要目的とした継続投与試験であった。これらの試験でサリルマブを投与された患者は合計 289 名であった。各試験の結果は、総括報告書にそれぞれ示した（[Module 5.3.5.4-3: DRI11073]、[Module 5.3.5.4-4: LTS11298]）。

強直性脊椎炎患者を対象とした試験で認められた安全性プロファイルは、RA 患者を対象とした試験で認められたものと一致していた。

5.2.4.2 非感染性ぶどう膜炎

ACT13480 試験は、非感染性ぶどう膜炎患者を対象として、サリルマブ 200 mg q2w の有効性を評価する進行中の POC（proof of concept）試験である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 58 名の患者が本試験に組み入れられた。サリルマブ 200 mg q2w の累積曝露量は、本試験の二重盲検期間（パート A、B）では 27.0 人年、非盲検期間では 8.9 人年であった。現時点までに新たな安全性の知見は認められていない。

5.3 外因性要因

5.3.1 減量に関連した分析

海外 LTS11210 試験では、安全性に問題がある場合は、治験実施計画書においてサリルマブ 200 mg q2w から 150 mg q2w への減量が可能となる規定を設けた。国内試験では本規定を設けなかった。

LTS11210 試験の開始用法・用量は、第 III 相試験の選択用法・用量決定前は 150 mg qw であり、第 III 相試験の用法・用量が決定した時点で 200 mg q2w に変更した。LTS11210 試験では、治験実施計画書に従って、臨床検査値の異常（ANC ≥ 0.5～1.0 Giga/L で感染症の併発なし、血小板数 ≥50～100 Giga/L で出血性事象の併発なし、又は ALT ≥3～5 × ULN）により、治験責任医師がサリルマブの用法・用量を 150 mg q2w に減量することを可能とした。

200 mg q2w から 150 mg q2w の減量は、15.2%の患者で報告された。減量の主な理由は好中球減少症（10.0%）及び ALT 増加（3.1%）であった。用量の減量後に、ANC 及び ALT はベースライン又は基準値に復する改善がみられた。用法・用量を 150 mg q2w に減量した後に、200 mg q2w へ増量した患者はいなかった。

用法・用量を 150 mg q2w に減量した患者数（過誤による減量を除く）及び減量の理由の要約を付録 2.7.4.8.2.1 - 1.48.1 に示す。

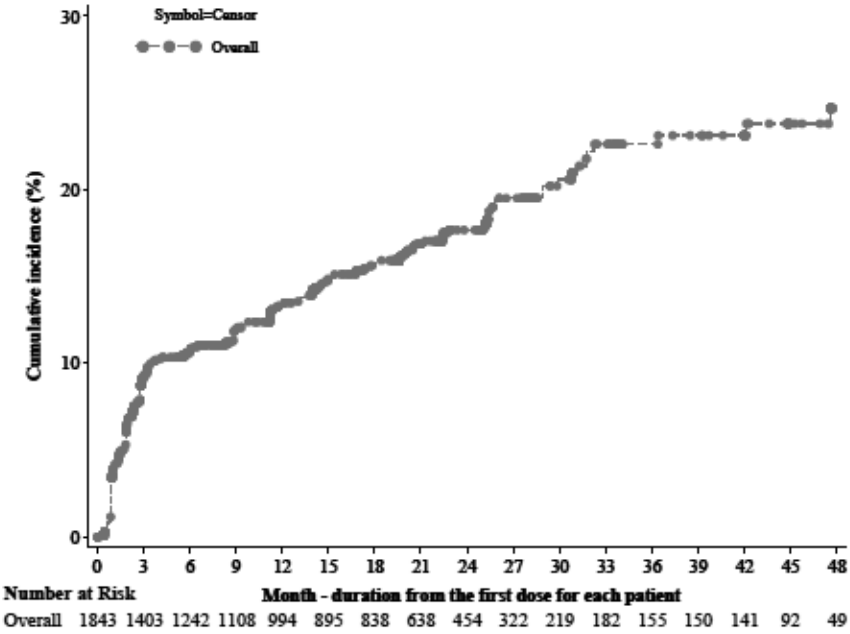
好中球数減少による減量の約半数が治験実施計画書の減量基準によるものであり、その他は予防措置によるものであった。臨床検査値による減量基準に合致していなくても、治験責任医師により臨床検査値異常となることを避ける目的で用法・用量を 150 mg q2w に減量した事例もあった。臨床検査値以外の減量の理由として、感染症が最も多かった。臨床検査値異常以外の TEAE による減量及びその他の理由による減量の要約をそれぞれ付録 2.7.4.8.2.1 - 1.48.2 及び付録 2.7.4.8.2.1 - 1.48.3 に示す。

第 III 相試験で選択された用法・用量の最高用量はサリルマブ 200 mg q2w であったため、200 mg q2w（又は 150 mg qw から 200 mg q2w に変更後）から 150 mg q2w に減量した患者の減量の時期と減量後の経過について検討した。

減量は、LTS11210 試験に組み入れ後の 3 ヵ月後が最も多かった（図 37）。減量後、約 80%の患者が投与を継続した（図 38、付録 2.7.4.8.2.1 - 1.48.4 ）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、減量後の平均投与期間は 580 日（約 1 年半）であった。

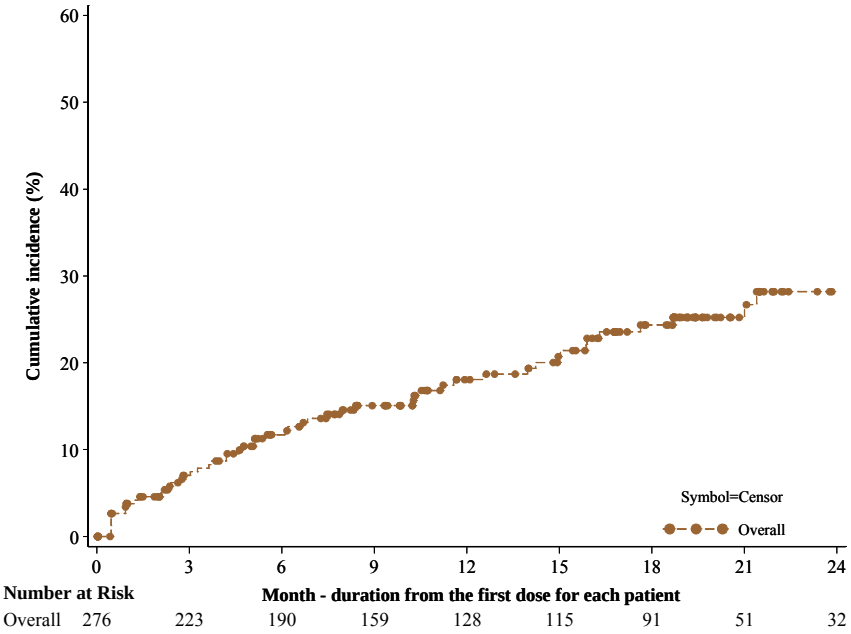
ANC 及び ALT は、サリルマブを 150 mg q2w に減量後、150 mg q2w での投与を継続中に基準値までの改善が認められた（付録 2.7.4.8.2.1 - 1.48.5 、 1.48.6 ）。

図 37 - 最初に減量するまでの期間の Kaplan-Meier プロット- 減量前にサリルマブ 200 mg q2w を投与された患者- 安全性解析対象集団（LTS11210 試験）



Patient's dosing regimen in LTS11210 was either 200 mg q2w or 150 mg qw -> 200 mg q2w prior to dose reduction.

図 38 - 減量後の治験薬投与中止までの期間の Kaplan-Meier プロット - 減量前にサリルマブ 200 mg q2w を投与された患者- 安全性解析対象集団（LTS11210 試験）



Patient’s dosing regimen in LTS11210 was either 200 mg q2w or 150 mg qw -> 200 mg q2w prior to dose reduction.

5.3.2 自己投与

国内試験（EFC14059 試験及び LTS13618 試験）では自己投与を選択することを可能とした。患者又は介護者は、自己投与開始前に医療機関で自己投与のトレーニングを受けることとした。

EFC14059 試験で申請時のカットオフ時点（Week 24）で自己投与を少なくとも 1 回実施した患者は、サリルマブ 200 mg 併用群 19/80 名、サリルマブ 150 mg 併用群 22/81 名及びプラセボ群 17/81 名であった（[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.5.1.6.1.1.1]）。このうち、24 週間の治験薬投与期間中すべて自己投与（投与回数：11 回）を行った患者は、サリルマブ 200 mg 併用群 31.6%（6/19 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 18.2%（4/22 名）及びプラセボ群 11.8%（2/17 名）であった（[Module 5.3.5.1-1: EFC14059、16.2.5.1.6.1.1.1]）。

Week 24 までの TEAE の発現率は、自己投与有りの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 57.9%（11/19 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 81.8%（18/22 名）及びプラセボ群 41.2%（7/17 名）であった（表 188）。また、自己投与なしの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 80.3%（49/61 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 79.7%（47/59 名）及びプラセボ群 65.6%（42/64 名）であった（表 189 ）。

注射部位反応の発現率は、自己投与有りの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 5.3%（1/19 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 13.6%（3/22 名）、自己投与なしの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 11.5%（7/61 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 8.5%（5/59 名）であり（表 190 ）、自己投与の実施の有無による明らかな違いは認められなかった。

EFC14059 試験において、52 週までの投与期間で自己投与を少なくとも 1 回実施した患者は、サリルマブ 200 mg 併用群 19 名及びサリルマブ 150 mg 併用群 23 名であった。このうち、52 週間の治験薬投与期間中初回を除きすべて自己投与（投与回数：25 回）を行った患者は、サリルマブ 200 mg 併用群 31.6%（6/19 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 8.7%（2/23 名）であった（[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.5.1.5.1.1.1]）。

52 週間投与時の TEAE の発現率は、自己投与有りの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 78.9%（15/19 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 91.3%（21/23 名）であった（[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.7.7.1.3.1]）。また、自己投与なしの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 91.8%（56/61 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 94.8%（55/58 名）であった（[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.7.7.1.4.1]）。

52 週間投与時での注射部位反応の発現率は、自己投与有りの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 10.5%（2/19 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 13.0%（3/23 名）（[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.7.7.1.5.1]）、自己投与なしの集団ではサリルマブ 200 mg 併用群 11.5%（7/61 名）及びサリルマブ 150 mg 併用群 12.1%（7/58 名）であり（[Module 5.3.5.1-1a: EFC14059、16.2.7.7.1.6.1]）、自己投与の実施の有無による明らかな違いは認められなかった。

5.4 薬物相互作用

サリルマブは抗体であることから、代謝酵素であるシトクロム P450（CYP）との直接相互作用又はその発現の調節作用を示さないと推定される。しかし、CYP は感染及び IL-6 などのサイトカインによる炎症刺激によって下方制御を受ける。サリルマブなどの IL-6Rα 阻害薬を投与された RA 患者では IL-6 シグナル伝達が抑制されることによって CYP の下方制御が打ち消され、CYP 活性が非炎症状態のレベルに 回復し、その結果 CYP 基質の代謝が促進されると考えられる。そのため、RA 患者を対象として主に CYP3A4 代謝を受ける基質であるシンバスタチンに対するサリルマブの影響を評価することを目的とした臨床薬理試験を実施した（[Module 5.3.3.4-1: INT12684]）。RA 患者にサリルマブ 200 mg の単回皮下投与の 1 週間後にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与した結果、シンバスタチンの曝露量が 45%減少していた。このシンバスタチン曝露量の減少はサリルマブが活動性 RA 患者の IL-6 を介した CYP3A4 活性の抑制を回復させることを示唆しており、これはトシリズマブに関する同様の試験の結果（57%の曝露量減少）と合致している(28)(29)。

CYP に対するサリルマブの影響は、投与量を個々に調節している、治療域の狭い CYP 基質に関連する可能性がある。治療域の狭い CYP 基質で治療されている患者では、サリルマブの投与開始又は投与中止に関しては、有効性モニタリング（臨床効果［ワルファリンなど］や薬物濃度［テオフィリンなど］の臨床的なモニタリング）を必要とし、必要に応じて用法・用量の調整が必要である。サリルマブの投与により、CYP3A4 基質の有効性を低下させる曝露量減少が起こる可能性があるため、サリルマブを CYP3A4 基質（経口避妊薬やスタチンなど）と併用する場合には注意すべきである。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

1.1.4項で述べたように、非臨床試験に基づき、サリルマブのヒトにおける生殖能及び催奇形性に関するリスクは低いと考えられる。

サリルマブの妊娠中又は授乳中の女性を対象とした試験は実施しなかった。

サリルマブの臨床試験では、妊娠中又は授乳中の女性は除外し、また妊娠可能な女性は、試験期間中を通して効果的な避妊を行うこととした。治験実施計画書に従い、妊娠した場合、治験薬の投与を中止した。

国内試験の EFC14059 試験では、TEAE 期間中にパートナーの妊娠も含めて妊娠は認められなかったが、LTS13618 試験で TEAE 期間中にパートナーの妊娠が 1 名（患者番号 [redacted]：サリルマブ 200 mg 単剤群）認められ、パートナーの妊娠中絶（PT: 人工流産）が報告された。詳細は、[Module 2.7.6 付録]に記載した。

海外試験では、DMARDs 併用長期安全性集団で妊娠した患者は 9 名、パートナーが妊娠した男性患者は 1 名であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.3.121]）。この患者のパートナーの出産予定日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。妊娠した患者 9 名の内訳は以下のとおりであった。

- 4 名は流産（自然流産、稽留流産、枯死卵）であった。すべて第 1 期（3 ヵ月間）で発現した。
  - 4 名のうち、2 名には自然流産又は詳細不明の流産の既往歴があることが確認された。
- 3 名は健康児を出産した。
- 2 名の出産予定日は 20[redacted] 年 [redacted] 月又は [redacted] 月である。

これらの患者の要約を（[Module 5.3.5.3-4: ISS Table 165]）に示す。

非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした実施中の臨床試験（ACT13480 試験）で、盲検下に投与された（サリルマブ又はプラセボ）2 名の患者は人工妊娠中絶を受けた。

要約すると、交絡因子（DMARDs 併用、加齢など）を有する 4 名の患者に流産が認められ、すべてが第 1 期であった。これらの報告及び非臨床試験の所見に基づき、特定の懸念は認められなかった。

5.6 過量投与

国内試験及び海外試験の第 II 相及び第 III 相臨床試験で投与されたサリルマブの最大用量は 200 mg であった。

国内試験では、TEAE 期間中に前回の投与から 10 日後に投与したことによる偶発的過量投与が EFC14059 試験で 2 名（患者番号 [redacted]：サリルマブ 150 mg 併用群、患者番号 [redacted]：サリルマブ 200 mg 併用群）及び LTS13618 試験で 1 名（患者番号 [redacted]：サリルマブ 200 mg 併用群）認められた。いずれの事象も無症候性で過量投与に伴う症状は認められず、治験薬の投与は継続し、医学的処置を必要としなかった。

海外試験において、3 名の患者で 24 時間以内に 200 mg を 2 回（計 400 mg）投与されたとの報告があった。1 名の患者（患者番号 [redacted]：LTS11210 試験）では、治験実施施設でのデータ

入力ミスが発生し、実際には当該患者で 24 時間以内にサリルマブが 2 回投与されていなかったことがデータ抽出後に確認された。他の 2 名の患者（患者番号 [redacted]：SFY13370 試験及び患者番号 [redacted]：LTS11210 試験）では、24 時間以内に計 400 mg が投与されたが、TEAE や臨床検査値の異常所見は認められなかった（ANC、肝機能値及び脂質は基準範囲内であった）。

海外 EFC14092 試験で 1 名に 9 日間以内にサリルマブ 200 mg を 2 回（計 400 mg）投与され、症候性の過量投与が認められた。サリルマブ最終投与から 3 日後の ANC は 0.43 Giga/L であり、好中球減少症として報告された。患者は本事象により治験薬の投与を中止し、フィルグラスチムの治療により回復した。本患者が ANC 低値を発現した時期は、サリルマブ投与後に予測される ANC の最低値到達時間と一致していた。

5.7 薬物乱用

サリルマブは、IL-6Rα に結合する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。分子量が約 150 kDa であり、血液脳関門を通過する可能性は非常に低いと考えられる。一般的に、治療用分子は、400～600 Da未満の分子量かつ脂溶性でなければ、脳への移行は制限される(30)。したがって、同様のモノクローナル抗体（IgG1）に関する文献データ(31)を考慮すると、脳脊髄液中のサリルマブ濃度は極めて低いと推測され（血漿中濃度の 1000 分の 1 未満と推定）、薬物乱用の可能性は極めて限定されると考えられる。

モノクローナル抗体は活性代謝物を有さず、管理指定薬物の前駆体でもない。モノクローナル抗体の代謝は低分子ペプチド及び個々のアミノ酸へ分解され、内因性異化が続き、これらの低分子ペプチド及びアミノ酸は何ら重要な生物学的活性を示さないことが一般的に知られている。したがって、サリルマブの代謝経路から、薬物依存性及び乱用傾向の可能性は低いことが示唆される。

中枢神経系内での内因性 IL-6 が持つ役割について文献でデータが示されている(32)(33)(34)(35)。ヒトを対象とした文献では、IL-6 のアップレギュレーションがうつ病と関係する可能性が強調されている。しかしながら、文献中に抗 IL-6R 抗体の乱用性あるいは依存性を示唆するエビデンスは示されておらず、また現在市販されているトシリズマブにそのような報告はない。さらに、IL-6 受容体遮断に関連した既知の分子メカニズムにおいて、乱用の可能性に関連する機序は認められておらず、また直接的な関連性は知られていない。

全般的に、動物を用いた毒性試験又は薬理試験で、サリルマブの潜在的な依存性及び乱用傾向を示唆する徴候は示されなかった。

海外臨床試験において、サリルマブの投与による薬物探索行動、薬物乱用又は依存性の可能性を示唆する活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症又は精神異常作用に関連した有害事象の発現について検討した。全般的にこれらの有害事象の発現は少なく、サリルマブ群とプラセボ群の間に明らかな違いは認められず、また長期投与による影響もみられなかった。

結論として、中枢神経系内での内因性 IL-6 の潜在的な機能は示されているものの、IL-6R を標的とし局所的に投与されたモノクローナル抗体が中枢神経系に影響を及ぼす、あるいは、行動変化を生じ

させる所見はみられず、これらが薬物乱用の可能性の懸念を減弱させている。サリルマブの分子構造、作用機序及び薬物動態の影響は、薬物乱用や依存性の原因となることを想起させず、非臨床データでも薬物乱用や依存性の懸念を惹起させる事象は生じていなかった。

5.8　離脱症状及び反跳現象

臨床試験では、治験終了時の来院までに認められた有害事象が治験責任医師により報告された。治験終了時の来院は、治験薬最終投与の 8 週間後であった。

サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w の定常状態での薬物動態プロファイルに基づくと、投与後約 4～5 週間の薬物濃度は 1 µg/mL（mg/L）以下であった。

サリルマブの投与による反跳現象及び離脱症状の影響を評価するために、海外試験において、治験薬最終投与後 28 日間に発現又は悪化した有害事象について反跳現象及び離脱症状を示唆する所見の有無を検討した。全般的に、治験薬最終投与後 28 日間に有害事象を発現した患者数は少なかった。また、治験薬最終投与後 28 日間に認められた有害事象は投与期間中に報告された有害事象と比較して明らかな違いは認められず、潜在的な反跳現象又は離脱症状を示唆する事象の発現はみられなかった。

5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

サリルマブ投与後の自動車の運転及び機械操作の能力に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。

意識障害 NEC（HLT）及び浮動性めまい（PT）は、知的能力を障害し自動車運転や機械操作に影響を与え得る可能性があることから、サリルマブの投与によるこれらの TEAE の発現について検討した。

国内プラセボ対照集団（EFC14059 試験）では、意識障害 NEC（HLT）として報告された TEAE はなく、浮動性めまい（PT）の発現率はサリルマブ 200 mg 併用群 2.5%（2/80 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 0 名及びプラセボ群 3.7%（3/81 名）であった。LTS13618 試験では、意識障害 NEC（HLT）として報告された TEAE はなく、浮動性めまい（PT）は単剤療法層のサリルマブ 200 mg 単剤群の 1 名のみに認められた。

海外プラセボ対照集団では、意識障害 NEC（HLT）として報告された TEAE の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 0.3%（2/661 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 0.2%（1/660 名）及びプラセボ群 0.3%（2/661 名）であり、浮動性めまい（PT）の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 1.2%（8/661 名）、サリルマブ 150 mg 併用群 0.5%（3/660 名）及びプラセボ群 1.1%（7/661 名）であった（[Module 5.3.5.3-5: ISS Appendices 1.4.1.4]）。これらの事象の発現率はサリルマブ群とプラセボ群で同様であった。

これまでに報告されたデータから、自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対するサリルマブの影響は示唆されていない。また、5.7項で述べたように、サリルマブは IL-6Rα に結合するヒト IgG1 κ モノクローナル抗体である。分子量は約 150 kDa であることから、血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられる。

6　市販後データ

6.1　市販後安全性データベースの安全性データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でサリルマブはいずれの規制当局からも製造販売承認を取得しておらず、サリルマブの市販後データは得られていない。

6.2　公表文献の安全性データ

該当せず。

7　結論

日本人 RA 患者でのサリルマブ 150 mg q2w 及びサリルマブ 200 mg q2 の安全性について申請時点で患者329名を対象に評価した。このうち296名が52週間投与試験の2試験（EFC14059試験及びLTS13618試験）において Week 24 までにサリルマブの投与を少なくとも 1 回受けていた。合計 161 名が治験開始時からサリルマブと MTX の併用投与、30 名がサリルマブと MTX 以外の DMARDs 併用投与、61 名がサリルマブの単剤投与を受けた。さらに、RA の治療薬としてのサリルマブの安全性を包括的な海外臨床プログラムで評価した。本プログラムでは 3000 名超の患者を含んでおり、このうち 48 週間以上の治験薬投与を受けた患者は 1500 名超、144 週間以上の投与を受けた患者は 600 名超であった。

IL-6 の薬理についての現在の知見及びトシリズマブの臨床試験からの結果と一致して、サリルマブ臨床開発プログラムでは IL-6 阻害に関連する可能性があるいくつかの事象がみられており、国内及び海外試験のいずれにおいても、感染症、ANC の減少、ALT 増加及び脂質増加に関する発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で高かった。重篤な感染症がみられたものの、この発現率は他の生物学的製剤の DMARDs を投与した RA 患者でみられたものと大きな違いはなかった。

国内及び海外試験で日和見感染症が低頻度であるが報告された（結核、播種性カンジダ症及びニューモシスティス肺炎の新規症例を含む）。海外試験で最も多く報告された日和見感染症は非播種性の帯状疱疹で、その発現率は国内試験で認められた日和見感染症 1 件を含めてサリルマブの両投与群とプラセボ群間で大きな違いはなかった。

国内及び海外試験で臨床検査値異常が臨床的な症状として現れた事象は見られなかった。IL-6 阻害に関連するこれらの臨床検査値パラメータの変動（ANC 減少、血小板数減少、ALT 増加）が 200 mg q2w 投与群で見られた場合には、150 mg q2w への減量を考慮に入れると悪化や再発を防止できる可能性が示唆された。海外臨床試験のデータは IL-6 阻害によるこれらの臨床検査パラメータの変動がサリルマブによる治療開始後約 4 週間で安定することを示している。ただし、個々の患者については複数の要因（その他の臨床検査項目や併用薬など）が関連するため、それ以上の臨床検査値モニタリングが必要な場合も考えられる。

一般的に皮下投与時に認められるものと同様にサリルマブ投与による注射部位反応が報告されたが、これらの反応は全体としては軽度であった。過敏症反応の発現率はサリルマブ と DMARDs の併用又はサリルマブ単剤療法を受けた患者で同程度であった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団において、1%未満の患者が過敏症反応により、0.6%の患者が注射部位反応により治験薬の投与を中止した。重度又は重篤な過敏症又はアナフィラキシーが確認された症例は報告されなかった。

国内試験ではいずれのサリルマブ投与群でも申請時のカットオフ時点（Week 24）で結核、憩室炎に伴う消化管穿孔、消化管潰瘍又は MACE は認められなかった。海外試験で認められた悪性腫瘍、MACE 及び消化管穿孔については、次に述べるように、一般的に報告されている発現率よりも高くなることはなかった。海外試験での悪性腫瘍の発現率は、サリルマブ 200 mg 併用群 0.9 件／100 人年、サリルマブ 150 mg 併用群 1.1 件／100 人年及びプラセボ群 1.0 件／100 人年とサリルマブ群及びプラセ

ボ群で同様であり、一般人口を対象とした発現率と同程度であった。海外 DMARDs 併用長期安全性集団で判定委員会によって MACE と特定された心血管系事象（心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）については、本事象の発現率は 0.5 名／100 人年（95% CI：0.33, 0.77）であったが、これに対して THIN が実施した長期コホート研究により DMARDs 使用中の RA 患者で報告された発現率は 1.11 名／100 人年であった。消化管穿孔の症例はまれ（0.16 件／100 人年）であり、この発現率は United Health Care データベースにより TNF-α 阻害薬による治療を受けた RA 患者で報告された発現率（0.13 件／100 人年［95% CI：0.08, 0.19］）と同程度であった。国内試験でサリルマブの投与期間中においてループス様症候群又は脱髄性疾患と判断された症例はなかった。海外試験で既存のしびれ感を伴う脱髄性多発ニューロパチーが 1 件報告され、サリルマブは一時的に中断された。

国内及び海外試験において、DMARDs との併用療法（MTX を含む）又は単剤療法としてサリルマブを投与した患者では、有効性及び安全性に対し、免疫原性による臨床的に意味のある影響はみられなかった。

国内試験で TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE に関して、サリルマブの投与群間で意味のある差は認められなかった。AESI とした感染症、白血球減少症、血小板減少症、肝障害、過敏症及び注射部位反応の発現率はサリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群で同程度であり、ANC < 1.0 Giga/L、血小板数< 100 Giga/L、ALT > 3xULN の発現率は用量依存性を示さなかった。

しかし、海外試験データではサリルマブ 200 mg と 150 mg の間で、TEAE の発現率に一貫した差がみられた。これらの差は全体として、好中球減少症の発現率の差によるものであった。本事象の発現率の差は末梢での好中球数に対する IL-6 阻害による薬力学的な影響から予想されるものであり、ANC のベースラインからの変化はサリルマブの濃度と相関していた。第 III 相試験でみられた 150 mg と 200 mg の曝露－反応関係に基づくと、200 mg 投与によって臨床検査値異常が発生した場合には 150 mg への減量を考慮に入れると適切に管理できる可能性がある。用量調整を考慮する場合には、ANC についての薬力学な変化に基づき、投与間隔の最後の時点での検査結果を入手すべきである。

国内及び海外試験ともに、感染症の発現率及び治験薬の投与の中止に至った感染症の発現率は、サリルマブの 2 用量群間で同程度であった。国内試験ではサリルマブ 200 mg 併用群での感染症又は重篤な感染症の発現率は、サリルマブ 150 mg 併用群での発現率を上回ることはなかった。海外試験では重篤な感染症の発現率について、サリルマブ 200 mg 併用群及びサリルマブ 150 mg 併用群間で差がみられたが、発現率の差についての 95% CI は 0 を含んでおり（発現率の差［95% CI］：1.1% ［ -0.6, 2.7］）、2 用量間で統計学的な差はなく、差が存在するとしても小さいものと考えられた。重篤な感染症がみられたものの、その発現率は他の生物学的製剤の DMARDs を投与した RA 患者でみられたものと大きな差はなかった。

日本人及び外国人患者でサリルマブとトシリズマブの安全性プロファイルは類似していた。

日本人 RA 患者においてサリルマブ と MTX の併用、サリルマブと MTX 以外の DMARDs の併用及びサリルマブ単剤療法の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、海外試験においてもサリル

マブと DMARDsの併用及びサリルマブ単剤療法を受けたRA患者で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

日本人及び外国人患者のいずれにおいてもサリルマブの安全性プロファイルは、年齢、性別、BMI、及び体重による部分集団を通して一貫していた。また日本人 RA 患者による自己投与が医療従事者による投与と比較して注射部位反応のリスクを高めることはなかった。

サリルマブの長期安全性は、日本人併合集団（J-Pool）の 52 週間投与時の安全性データ（合計 325 名）を基に検討した。52週間投与時に認められた安全性プロファイルは、申請時のカットオフ時点（Week 24）での安全性プロファイルと同様であった。有害事象の発現は最初の 3 ヵ月までに多く認められ、以降は経時的に増加しなかった。全般的に長期曝露による安全性上の違いは認められなかった。

国内で得られたデータに基づくと、サリルマブ 200 mg q2w による治療はサリルマブ 150 mg q2w による治療と比較してリスク増加を示さなかった。全体として、サリルマブ 200 mg q2w 又はサリルマブ 150 mg q2w の安全性プロファイルは、少なくとも 1 剤の DMARDs が効果不十分又は不耐であった成人 RA 患者の治療のためにいずれの用量も使用可能であることを支持するものである。

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: 関節リウマチ - 成因研究から治療の新時代へ - . 日本臨床. 2005; 63(増刊号 1): 5-9.
4. 山中寿. 膠原病 - 関節リウマチ. 最新医学. 2013; 68(6): 1217-26.
5. Klarenbeek NB, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. BMJ. 2010 Dec 21;341:c6942.
6. Bax M, Huizinga TWJ, Toes REM. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol. 2014;36:313-25.
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. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51 Suppl 5:v38-47.
9. HUMIRA (adalimumab) Prescribing Information. 2013.
10. ACTEMRA® (tocilizumab) Prescribing Information. 2014
11. Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014 Jan;24(1):33-40.
12. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2013 Jan;80(1):29-33.
13. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec;24(6):733-45.
14. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(5):731-6.
15. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2013 Feb;72(2):229-34.

16. Tran TN, Caspard H, Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis - a systematic evaluation of the literature. Open Access Rheumatology: Research and Reviews. 2013;5:21-32.
17. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. Arthritis Res Ther. 2011;13:1-13.
18. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Mar;66(3):344-54.
19. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001:113-39.
20. Gout T, Ostoer AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. Clin Rheumatol. 2011;30(11):1471-4.
21. Amezaga Urruela M, Suarez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. Curr Rheumatol Rep. 2012 Oct;14(5):428-37.
22. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015 Feb;74(2):326-32.
23. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.
24. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J Allergy Clin Immunol. 2010 Mar;125(3):569-74, 574.e1-574.e7.
25. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2004 Aug;114(2):371-6.
26. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2009 Feb. Available at https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/evidence/full-guideline-242191261(last accessed 30 August 2016)
27. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology (Oxford). 2013 Jan;52(1):53-61.
28. Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, Wienkers LC, Slatter JG. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. Drug Metab Dispos. 2011;39(8):1415-22.

29. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther. 2011 May;89(5):735-40.
30. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007 Sep;24(9):1759-71.
31. Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. AAPS J. 2010 Mar;12(1):33-43.
32. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):46-56.
33. Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. Depress Anxiety. 2009;26(5):447-55.
34. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med. 2009 Feb;71(2):171-86.
35. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. Hum Psychopharmacol. 2004 Aug;19(6):397-403.

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

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

(electronic 1.0)

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。