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

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 642

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

表　目　次 5

略号と用語の定義 8

1　　臨床試験報告書一覧表 11

2　　個々の試験の概要 29

2.1　　TDU11373 試験（海外試験、参考資料） 29

2.1.1　　概要 29

2.2　　TDU13402 試験（国内試験、評価資料） 37

2.2.1　　概要 37

2.2.2　　安全性の評価 44

2.3　　TDU10808 試験（海外試験、参考資料） 47

2.3.1　　概要 47

2.4　　TDU10809 試験（海外試験、参考資料） 51

2.4.1　　概要 51

2.5　　TDR10805 試験（海外試験、参考資料） 57

2.5.1　　概要 57

2.6　　PKM12058 試験（海外試験、評価資料） 62

2.6.1　　概要 62

2.6.2　　安全性の評価 70

2.7　　INT12684 試験（海外試験、参考資料） 74

2.7.1　　概要 74

2.8　　PDY14191 試験（国内試験、評価資料） 80

2.8.1　　概要 80

2.8.2 安全性の評価 85

2.9 ACT10804 試験（海外試験、参考資料） 88

2.9.1 概要 88

2.10 6R88-RA-1309 試験（海外試験、評価資料） 95

2.10.1 概要 95

2.10.2 安全性の評価 101

2.11 EFC14059 試験（国内試験、評価資料） 106

2.11.1 概要 106

2.11.2 安全性の評価 115

2.12 EFC11072 試験パート A（12 週間投与）（海外試験、評価資料） 158

2.12.1 概要 158

2.12.2 安全性の評価 163

2.13 EFC11072 試験パート B（52 週間投与）（海外試験、評価資料） 192

2.13.1 概要 192

2.13.2 安全性の評価 200

2.14 EFC10832 試験（海外試験、評価資料） 270

2.14.1 概要 270

2.14.2 安全性の評価 277

2.15 EFC14092 試験（海外試験、参考資料） 318

2.15.1 概要 318

2.16 SFY13370 試験（海外試験、参考資料） 325

2.16.1 概要 325

2.17 LTS13618 試験（国内試験、評価資料） 330

2.17.1 概要 330

2.17.2 安全性の評価 339

2.18 LTS11210 試験（海外試験、参考資料） 369

2.18.1 概要 369

2.19 EFC13752 試験（海外試験、参考資料） 376

2.19.1 概要 376

2.20 MSC12665 試験（海外試験、参考資料） 382

2.20.1 概要 382

2.21 ACT11575 試験（海外試験、参考資料） 388

2.21.1 概要 388

2.22 EFC11574 試験（海外試験、参考資料） 392

2.22.1 概要 392

2.23 DRI11073 試験（海外試験、参考資料） 397

2.23.1 概要 397

2.24 LTS11298 試験（海外試験、参考資料） 402

2.24.1 概要 402

3 付録 406

表　目　次

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 11
表 2 - 臨床薬力学（PD）試験報告書 16
表 3 - 有効性及び安全性試験報告書 18
表 4 - 概要（TDU11373 試験） 29
表 5 - 概要（TDU13402 試験） 37
表 6 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性評価対象集団（TDU13402 試験） 44
表 7 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（TDU13402 試験） 44
表 8 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（TDU13402 試験） 46
表 9 - 概要（TDU10808 試験） 47
表 10 - 概要（TDU10809 試験） 51
表 11 - 概要（TDR10805 試験） 57
表 12 - 概要（PKM12058 試験） 62
表 13 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性評価対象集団（PKM12058 試験） 70
表 14 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（PKM12058 試験） 71
表 15 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（PKM12058 試験） 73
表 16 - 概要（INT12684 試験） 74
表 17 - 概要（PDY14191 試験） 80
表 18 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性評価対象集団（PDY14191 試験） 85
表 19 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 86
表 20 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（PDY14191 試験） 87
表 21 - 概要（ACT10804 試験） 88
表 22 - 概要（6R88-RA-1309 試験） 95
表 23 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性解析対象集団（6R88-RA-1309 試験） 102
表 24 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（6R88-RA-1309 試験） 102

表 25 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（6R88-RA-1309 試験） 104

表 26 - 概要（EFC14059 試験） 106

表 27 - Week 24 までの TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 116

表 28 - Week 24 までに認められた 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） 117

表 29 - 52 週間投与時の TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 136

表 30 - Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者におけるサリルマブ投与期間での TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験） 136

表 31 - 52 週間投与時の 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） 137

表 32 - Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者におけるサリルマブ投与期間での 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） 152

表 33 - 概要（EFC11072 試験 - パート A） 158

表 34 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC11072 試験パート A） 164

表 35 - 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（EFC11072 試験パート A） 165

表 36 - 概要（EFC11072 試験 - パート B） 192

表 37 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC11072 試験パート B） 201

表 38 - 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（EFC11072 試験パート B） 202

表 39 - 概要（EFC10832 試験） 270

表 40 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC10832 試験） 277

表 41 - 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（EFC10832 試験） 278

表 42 - 概要（EFC14092 試験） 318

表 43 - 概要（SFY13370 試験） 325

表 44 - 概要（LTS13618 試験） 330

表 45 - Week 24 までの TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 340

表 46 - Week 24 までの TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 340

表 47 - Week 24 までに認められた 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と判断された TEAE - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 341

表 48 - Week 24 までに認められた 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と判断された TEAE - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 346

表 49 - 52 週間投与時の TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 併用療法層） 353

表 50 - 52 週間投与時の TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 353

表 51 - 52 週間投与時の 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（LTS13618 試験 - 併用療法層） 354

表 52 - 52 週間投与時の 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（LTS13618 試験 - 単剤療法層） 360

表 53 - 概要（LTS11210 試験） 369

表 54 - 概要（EFC13752 試験） 376

表 55 - 概要（MSC12665 試験） 382

表 56 - 概要（ACT11575 試験） 388

表 57 - 概要（EFC11574 試験） 392

表 58 - 概要（DRI11073 試験） 397

表 59 - 概要（LTS11298 試験） 402

略号と用語の定義

ACR:	American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）
ACR-N:	Numeric American College of Rheumatology criteria
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）
ASAS:	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group Criteria
ASDAS:	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
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）
AUC_{all}	area under the serum concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last observation（投与時から最終観察時までの血清中濃度時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the serum concentration-time curve until the last quantifiable concentration（定量可能な最終時点までの血清中濃度時間曲線下面積）
BASDAI:	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASMI:	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CCP:	citrullinated peptide antibody（環状シトルリン化ペプチド抗体）
CDAI:	Clinical Disease Activity Index（圧痛関節数＋腫脹関節数＋患者による全般的評価＋医師による全般的評価）
CI:	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent total body clearance （見かけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）
CRP:	C-reactive protein（C 反応性たん白）
C_{trough}:	trough concentration（トラフ濃度）
CV%	coefficient of variation（変動係数）
CYP:	cytochrome P450（シトクロム P450）
DAS28:	Disease Activity Score 28（28 関節の疾患活動性スコア）

DMARDs:	disease modifying anti-rheumatic drugs（疾患修飾性抗リウマチ薬）
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）
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
EOS:	end-of-study（最終観察日）
ESR:	erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
EULAR:	European League Against Rheumatism（欧州リウマチ学会）
FACIT:	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS:	full analysis set（最大の解析対象集団）
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index（健康評価基準を用いた機能障害指数）
HBsAg:	hepatitis B surface antigen（B 型肝炎表面抗原）
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）
IMP:	investigational medicinal product（治験薬）
ITT:	intent-to-treat
IV:	intravenous（静脈内）
IVRS:	interactive voice response system（音声自動応答システム）
JAK	Janus kinase（ヤヌスキナーゼ）
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）
LOCF:	last observation carried forward
MACE:	Major Adverse Cardiovascular Events
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
mITT:	modified intent-to-treat（部分修正した ITT）
MMRM	mixed model repeated measures
MRI:	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像）
MRT_{last}	mean residence time last of a drug from the serum（血清から薬物が検知される最後ま

	での平均滞留時間）
mTSS:	van der Heijde modified total Sharp score
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）
PPI	Present Pain Intensity
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）
SAA:	serum amyloid a（血清アミロイド A）
SAE:	serious adverse event（重篤な有害事象）
SAF	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SC:	subcutaneous（皮下）
SD:	standard deviation（標準偏差）
SDAI:	Simplified Disease Activity Index（圧痛関節数 + 腫脹関節数 + 患者による全般的評価 + 医師による全般的評価 + CRP）
SF-36:	36-Item Short-Form Health Survey
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）
$t_{1/2z}$	terminal elimination half-life（終末相消失半減期）
TEAE:	treatment emergent adverse events（治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象）
t_{max}	time required to reach maximum serum concentration（Cmax 到達時間）
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）
VAS:	Visual Analogue Scale（視覚的アナログスケール）
Vss/F	distribution volume in the safety state （定常状態における見かけの分布容積）
WBC:	white blood cell（白血球）
WPAI:	Work Productivity and Activity Impairment（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票）

1 臨床試験報告書一覧表

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号（資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数: -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c] 平均±SD（範囲） -投与群[c]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
安全性及び忍容性 PK	TDU11373 Module 5.3.3.1-1 （参考資料） 米国 2 施設	健康男性被験者を対象に、製造工程及び処方が異なるサリルマブ製剤について、異なるサリルマブ濃度及び用量を単回皮下投与したときの忍容性を検討する 多施設共同、二重盲検、ランダム化、非プラセボ対照、並行群間、単回皮下投与試験	サリルマブ パート 1： A 群：175 mg/mL S4* F3 製剤 2 mL を充填したバイアル 200 mg 単回投与 C 群：100 mg/mL S4* F3 製剤 2 mL を充填したバイアル 200 mg 単回投与 D 群：150 mg/mL S4* F3 製剤 2 mL を充填したバイアル 150 mg 単回投与 パート 2： C' 群：100 mg/mL S4* F3 製剤 2 mL を充填したバイアル 100 mg 単回投与 E' 群：100 mg/mL S2* F3 製剤 2 mL を充填したバイアル 100 mg 単回投与 SC	サリルマブ パート 1： B 群：100 mg/mL S2* F2 製剤 2 mL を充填したバイアル 200 mg 単回投与 パート 2： B' 群：100 mg/mL S2* F2 製剤 2 mL を充填したバイアル 100 mg 単回投与 SC	53/53/53 53/0 45/4/2/2 32.0 ± 9.4 (19-57) パート 1： A 群：3 B 群：4 C 群：3 D 群：2 パート 2： B' 群：14 C' 群：14 E' 群：13	健康被験者	1 日	完了 完全な報告書

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号（資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数: -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c] 平均±SD（範囲） -投与群[c]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
患者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
安全性及び忍容性 PK	TDU13402 Module 5.3.3.2-1 （評価資料） 日本 2 施設	日本人 RA 患者を対象に、サリルマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討する ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回皮下投与、連続コホート用量漸増試験	サリルマブ 100 mg/mL S4-F3 製剤 2.55 mL を充填したガラスバイアル 50、 100 又は 200 mg 単回投与 SC	プラセボ サリルマブと同一のガラスバイアル 単回投与 SC	24/24/24 1/23 0/0/24/0 45.1 ± 9.1 (29-62) サリルマブ 50 mg：6 100 mg：6 200 mg：6 プラセボ：6	MTX を併用している日本人 RA 患者	1 日	完了 完全な報告書
安全性及び忍容性 PK	TDU10808/6R88-RA-0703 Module 5.3.3.2-2 （参考資料） 米国 2 施設	RA 患者を対象に、サリルマブを単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討する First-in-human、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回用量漸増試験	サリルマブ 凍結乾燥製剤を充填したバイアル 注射用滅菌水で 50 mg/mL となるよう溶解し、生理食塩水で希釈し点滴投与用に調製 0.6 又は 2.0 mg/kg を 2 時間かけて単回投与 IV	プラセボ サリルマブと同一のバイアル 2 時間かけて単回投与 IV	7/7/6 2/5 7/0/0/0 64.9 ± 4.49 (60-72) サリルマブ 0.6 mg/kg：4 2.0 mg/kg：2 プラセボ：1	MTX を併用している RA 患者	1 日	完了 完全な報告書
安全性及び忍容性 PK	TDU10809/6R88-RA-0801 Module 5.3.3.2-3 （参考資料） 米国	RA 患者を対象に、サリルマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討する 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、	サリルマブ 凍結乾燥製剤を充填したバイアル 注射用滅菌水で 100 mg/mL となるよう溶解 単回投与 SC	プラセボ サリルマブと同一のバイアル	15/15/12 2/13 15/0/0/0 50 mg：70.8 ± 6.13 (62-75) 100 mg : 46.3 ± 9.67 (39-60) 200 mg : 61.5 ± 7.14 (56-72)	MTX を併用している RA 患者	1 日	完了 完全な報告書

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号（資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数: -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c] 平均±SD（範囲） -投与群[c]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
	4 施設	単回用量漸増試験	50、100 又は 200 mg 単回投与 SC		プラセボ 52.7 ± 9.71 (42-61) サリルマブ 50 mg：4 100 mg：4 200 mg：4 プラセボ：3			
安全性及び忍容性 PK	TDR10805/6R88-RA-0802 Module 5.3.3.2-4 （参考資料） 米国 18 施設	RA 患者を対象に、サリルマブを反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討する 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復用量漸増、並行群試験	サリルマブ 凍結乾燥製剤を充填したバイアル 注射用滅菌水で 100 mg/mL となるよう溶解 パート A コホート 1：50 mg qw コホート 2：100 mg q2w（サリルマブとプラセボを交互に qw） パート B コホート 3：100 mg qw コホート 4：200 mg q2w（サリルマブとプラセボを交互に qw） コホート 5：150 mg qw パート C コホート 6：150 mg q2w（サリルマブとプラセボを交互に qw） SC	プラセボ サリルマブと同一のバイアル パート A コホート 1：qw コホート 2：qw パート B コホート 3：qw コホート 4：qw コホート 5：qw パート C コホート 6：qw SC	61/60/55 10/50 54/5/1/0 サリルマブ: 56.4 ± 11.0 (24-77) プラセボ: 52.8 ± 11.2 (20-63) サリルマブ 50 mg qw：8 100 mg q2w：8 100 mg qw：8 200 mg q2w：7 150 mg qw：8 150 mg q2w：8 プラセボ：13	MTX を併用している RA 患者	5 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号（資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数: -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c] 平均±SD（範囲） -投与群[c]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性及び忍容性 PK	PKM12058 Module 5.3.3.2-5 （評価資料） 米国 4 施設	RA 患者を対象に、製造工程、細胞株、処方及び濃度が異なる新規のサリルマブ製剤 200 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を既存の製剤と比較する ランダム化、多施設共同、単盲検、単回皮下投与、非プラセボ対照、並行群間試験	サリルマブ グループ A：175 mg/mL S4* F3 製剤 1.14 mL を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 200 mg 単回投与 SC	サリルマブ グループ B：100 mg/mL S2* F2 製剤 2.0 mL を充填したバイアル 200 mg 単回投与 SC	32/32/32 9/23 20/8/1/3 57.1 ± 10.9 (31-74) グループ A：17 グループ B：15	MTX を併用している RA 患者	1 日	完了 完全な報告書
外因性要因を検討した PK 試験報告書								
PK	INT12684 Module 5.3.3.4-1 （参考資料） 韓国他 5 施設	RA 患者を対象に、シンバスタチンの PK に及ぼすサリルマブ 200 mg の単回皮下投与の影響を検討する パート A：非盲検、単一投与順序、2 期、2 剤、非ランダム化試験 パート B：非盲検、継続試験	サリルマブ パート A：175 mg/mL 製剤 1.14 mL を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 200 mg を Period 2（Day 1）に単回投与 SC パート B：175 mg/mL 製剤 1.14 mL を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 200 mg q2w SC	NA	19/19/19（パート A） 4/15 12/1/6/0 52.8 ± 11.4 (27-71) パート A シンバスタチン 40 mg（Period 1）：19 サリルマブ 200 mg + シンバスタチン 40 mg（Period 2）：19 パート B サリルマブ 200 mg q2w：進行中	RA 患者	パート A：17-20 日 パート B：50 週間	完了（パート A） 完全な報告書（パート A のみ）

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号（資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数: -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c] 平均±SD（範囲） -投与群[c]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
			シンバスタチン パート A：20 mg フィルムコート錠 Period 1（Day 1）及び Period 2（Day 8）に単回投与 PO					

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

b ランダム化された患者／被験者

c 治験薬を投与された患者／被験者

d 治験責任医師による治験薬投与の完了した患者／被験者

A = アジア人、B = 黒人、C = 白人、F = 女性、IV = 静脈内投与、M = 男性、MTX = メトトレキサート、NA = 該当せず、O = その他、PK = 薬物動態、PO = 経口投与、q2w = 2 週間に 1 回、qw = 週 1 回、RA = 関節リウマチ、SC = 皮下投与、SD = 標準偏差

表 2 - 臨床薬力学（PD）試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号（資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数: -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	健康被験者又は患者の診断名　投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書—該当なし							
患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
安全性及び忍容性 PK/PD	PDY14191 Module 5.3.4.2-1 （評価資料） 日本 3 施設	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療法にて単回皮下投与したときの安全性と忍容性を評価する 多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間、単回皮下投与試験	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg 単回投与 SC	トシリズマブ トシリズマブ溶液を 0.9 mL（162 mg 用量）充填したガラス製プレフィルドシリンジ 162 mg 単回投与 SC	30/30/30 8/22 0/0/30/0 57.9 ± 12.5 (29-79) サリルマブ 150 mg：15 トシリズマブ 162 mg：15	日本人 RA 患者（単剤投与）　1 日	完了 完全な報告書
PK/PD	ACT10804/6R88-RA-0803 Module 5.3.4.2-2 （参考資料） ロシア 10 施設	MTX を併用している活動性 RA 患者を対象にサリルマブを単回皮下投与したときの生物学的効果をプラセボと比較して評価する 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単回投与試験	サリルマブ 凍結乾燥製剤を充填したガラス製バイアル注射用滅菌水で 100 mg/mL となるよう溶解 50、100 又は 200 mg 単回投与 SC	プラセボ サリルマブと同一のバイアル 単回投与 SC	32/32/30 0/32 32/0/0/0 サリルマブ：51.1 ± 8.9 (27-69) プラセボ：55.4 ± 11.3 (38-69) サリルマブ 50 mg：8 100 mg：8 200 mg：8 プラセボ：8	MTX を併用している RA 患者　1 日	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号（資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数: -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	健康被験者又は患者の診断名 投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
PK/PD	6R88-RA-1309 Module 5.3.4.2-3 （評価資料） 米国 24 施設	RA 患者へのサリルマブ単回皮下投与後又はトシリズマブ単回静脈内投与後の ANC、CRP、IL-6 及び sIL-6R の薬力学を明らかにする 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	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 又は 200 mg 単回投与 SC	トシリズマブ 20 mg/mL 製剤が充填された 10 mL バイアル 生理食塩水で 100 mL に希釈 4 又は 8 mg/kg を 60 分かけて単回点滴投与 IV	105/101/100 14/87 84/15/0/2 55 ± 11.7 (21-76) サリルマブ 150 mg + MTX：26 サリルマブ 200 mg + MTX：26 トシリズマブ 4 mg/kg + MTX：25 トシリズマブ 8 mg/kg + MTX：24	MTX を併用している RA 患者 1 日	完了 完全な報告書

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

b ランダム化された患者／被験者

c 治験薬を投与された患者／被験者

d 治験責任医師による治験薬投与の完了した患者／被験者

A = アジア人、ANC = 好中球絶対数、B = 黒人、C = 白人、CRP = C 反応性たん白、F = 女性、IL-6 = インターロイキン 6、IV = 静脈内投与、M = 男性、MTX = メトトレキサート、O = その他、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、 RA = 間接リウマチ、SC = 皮下投与、SD = 標準偏差、sIL-6R = 可溶性 IL-6 受容体

表 3 - 有効性及び安全性試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 （資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験								
有効性	EFC14059 Module 5.3.5.1-1 （評価資料） 日本 95 施設	Week 24 の RA の徴候及び症状の軽減に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（24 週間）、並行群間	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	プラセボ q2w SC	243/242/215[e] 54/189[b] 0/0/242/0 54.9 ± 10.7 (29-74)[b] サリルマブ 150 mg q2w: 81 サリルマブ 200 mg q2w: 80 プラセボ: 81	MTX に効果不十分な日本人 RA 患者	52 週（24 週以降プラセボ群はサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w に切替え）	進行中 中間報告書 （24 週時解析）
	EFC14059 Module 5.3.5.1-1a （評価資料） 日本 95 施設	MTX 併用下でのサリルマブの安全性及び 52 週間投与時の治療反応の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間（52 週間）	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	プラセボ q2w SC （24 週以降はサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w に切替え）	243/242/198 54/189[b] 0/0/242/0 54.9 ± 10.7 (29-74)[b] サリルマブ 150 mg q2w: 81 サリルマブ 200 mg q2w: 80 プラセボ: 81 24 週以降プラセボからサリルマブに切替え: 150 mg q2w: 14 200 mg q2w: 15	MTX に効果不十分な日本人 RA 患者	52 週（24 週以降プラセボ群はサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w に切替え）	完了 完全な報告書 （最終解析）

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **（資料の種類）** **実施国** **施設数**[a]	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計**[b/c/d] **-性別**[c]**（M/F）** **-人種**[c]**（C/B/A/O）** **-年齢**[c]**平均±SD（範囲）** **-投与群**[c]	**患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
用法・用量設定 有効性	EFC11072 Part A Module 5.3.5.1-2 （評価資料） 米国他 101 施設	Week 12 の RA の徴候及び症状の軽減に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価、並びにサリルマブの至適用量・用法の特定 多施設共同、用量設定、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	サリルマブ 50 mg/mL 製剤 2 mL（100 mg）、75 mg/mL 製剤 2 mL（150 mg）、100 mg/mL 製剤 2 mL（200 mg）を充填したガラスバイアル 100 mg qw、150 mg qw、100、150 又は 200 mg とプラセボをそれぞれ交互に q2w SC	プラセボ qw SC	306/305/270 63/243[b] 287/8/6/5[b] 52.2 ± 12.3 (19-74)[b] サリルマブ 100 mg qw: 50 150 mg qw: 50 100 mg q2w: 51 150 mg q2w: 52 200 mg q2w: 51 プラセボ: 51	MTX に効果不十分な RA 患者	12 週	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 （資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	EFC11072 Part B Module 5.3.5.1-3 （評価資料） 米国他 199 施設	Week 24 の RA の徴候及び症状の軽減、Week 52 の関節の構造的損傷の防止、並びに Week 16 の身体機能の改善に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	サリルマブ 50 mg/mL 製剤 2 mL（100 mg）、75 mg/mL 製剤 2 mL（150 mg）、100 mg/mL 製剤 2 mL（200 mg）を充填したガラスバイアル （プレフィルドシリンジが利用可能となった後） 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ コホート 1: 100 mg qw、150 mg qw、100、150 又は 200 mg とプラセボをそれぞれ交互に q2w コホート 2: 150 mg q2w 200 mg q2w SC	プラセボ コホート 1: qw コホート 2: q2w SC	1369/1366/1020 235/1050[b] 1110/31/103/41[b] 50.8 ± 11.7 (18-75)[b] コホート 1:[b] サリルマブ 100 mg qw: 29 150 mg qw: 27 100 mg q2w: 28 150 mg q2w: 30 200 mg q2w: 28 プラセボ: 30 コホート 2:[b] サリルマブ 150 mg q2w: 400 200 mg q2w: 399 プラセボ: 398	MTX に効果不十分な RA 患者	52 週	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 （資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	EFC10832 Module 5.3.5.1-4 （評価資料） 米国他 240 施設	Week 24 の RA の徴候及び症状の軽減並びに Week 12 の身体機能の改善に対する DMARDs 併用下でのサリルマブの有効性の評価 3 群、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	プラセボ q2w SC	546/546/359 99/447 388/20/5/133 52.9 ± 12.4 (19-88) サリルマブ 150 mg q2w: 181 サリルマブ 200 mg q2w: 184 プラセボ: 181	TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者	24 週	完了 完全な報告書
有効性	EFC14092 Module 5.3.5.1-5 （参考資料） ドイツ他 86 施設	DAS28-ESR により評価した Week 24 の RA の徴候及び症状についてサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性の検証 多施設共同、ランダム化、並行群間、ダブルダミー、二重盲検、2 群、実薬対照（24 週間）、二重盲検期間終了後サリルマブ単剤非盲検継続投与	サリルマブ 175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 200 mg q2w SC	サリルマブプラセボ q2w SC アダリムマブ 40 mg 製剤 0.8 mL を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 40 mg q2w SC アダリムマブプラセボ q2w SC	369/368/321 62/307[b] 335/4/11/19[b] 52.2 ± 12.3 (20-80)[b] サリルマブ 200 mg q2w: 184 アダリムマブ 40 mg q2w: 184	MTX に不耐、不適切又は効果不十分な RA 患者	二重盲検期: 24 週 非盲検継続投与期: サリルマブの承認取得又は 2020 年まで（24 週以降アダリムマブ群はサリルマブ 200 mg q2w に切替え）	完了（二重盲検期） 完全な報告書（二重盲検期） 非盲検継続投与期は進行中

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **（資料の種類）** **実施国** **施設数**[a]	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計**[b/c/d] **-性別**[c]**（M/F）** **-人種**[c]**（C/B/A/O）** **-年齢**[c]**平均±SD（範囲）** **-投与群**[c]	**患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
安全性	SFY13370 Module 5.3.5.1-6 （参考資料） 英国他 78 施設	DMARDs 併用下でのサリルマブ及びトシリズマブの安全性を同一試験内で評価 ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	サリルマブプラセボ q2w SC トシリズマブ 20 mg/mL 製剤 10 mL を充填したガラスバイアル 4 mg/kg q4w IV トシリズマブプラセボ q4w IV	202/202/175 40/162 187/3/0/12 51.8 ± 12.8 (21-82) サリルマブ 150 mg q2w: 49 サリルマブ 200 mg q2w: 51 トシリズマブ 4 mg/kg q4w: 102	TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者	24 週	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 （資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
非対照試験								
安全性	LTS13618 Module 5.3.5.2-1 （評価資料） 日本 40 施設	MTX 以外の DMARDs 併用下でのサリルマブ投与、又はサリルマブ単剤療法時の長期安全性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検 （24 週間）	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	NA	91/91/82[e] 13/78 0/0/91/0 併用療法層: 59.8 ± 11.1 (38-84) 単剤療法層: 53.5 ± 12.1 (27-74) 併用療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 15 サリルマブ 200 mg q2w: 15 単剤療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 30 サリルマブ 200 mg q2w: 31	併用療法層: MTX 以外の DMARDs に効果不十分な日本人 RA 患者 単剤療法層: MTX に不耐、不適切又は効果不十分な日本人 RA 患者	52 週	進行中 中間報告書 （24 週時解析）
	LTS13618 Module 5.3.5.2-1a （評価資料） 日本 40 施設	MTX 以外の DMARDs 併用下でのサリルマブ投与、又はサリルマブ単剤療法時の長期安全性の評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検 （52 週間）	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	NA	91/91/79 13/78 0/0/91/0 併用療法層: 59.8 ± 11.1 (38-84) 単剤療法層: 53.5 ± 12.1 (27-74) 併用療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 15 サリルマブ 200 mg q2w: 15 単剤療法層: サリルマブ 150 mg q2w: 30 サリルマブ 200 mg q2w: 31	併用療法層: MTX 以外の DMARDs に効果不十分な日本人 RA 患者 単剤療法層: MTX に不耐、不適切又は効果不十分な日本人 RA 患者	52 週	完了 完全な報告書 （最終解析）

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **（資料の種類）** **実施国** **施設数**[a]	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計**[b/c/d] **-性別**[c]**（M/F）** **-人種**[c]**（C/B/A/O）** **-年齢**[c]**平均±SD（範囲）** **-投与群**[c]	**患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
安全性	LTS11210 Module 5.3.5.2-2 （参考資料） ドイツ他 334 施設	RA 患者におけるサリルマブの長期安全性の評価 多施設共同、国際共同、非盲検、非対照、長期	サリルマブ 75 mg/mL 製剤 2 mL（150 mg）、100 mg/mL 製剤 2 mL（200 mg）を充填したガラスバイアル （プレフィルドシリンジが利用可能となった後） 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg qw、選択用法用量決定後 200 mg q2w（減量する場合 150 mg q2w） SC	NA	2004/1998/1557 380/1624[b] 1728/49/70/157[b] サリルマブ+DMARDs: 52.1 ± 11.8 (19-88)[b] サリルマブ単剤: 53.2 ± 13.5 (23-78)[b] サリルマブ+DMARDs: 1910 サリルマブ単剤: 88	ACT11575、EFC11072、EFC10832、SFY13370、EFC13752 試験を完了又は移行した RA 患者	先行する試験の初回投与から 5 年以内	進行中 中間報告書
安全性	EFC13752 Module 5.3.5.2-3 （参考資料） 米国他 28 施設	サリルマブ単剤投与によるベースラインから Week 24 までの免疫原性の評価 多施設共同、国際共同、ランダム化、非盲検、並行群間	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	NA	132/132/116 26/106 129/1/1/1 52.4 ± 13.4 (22-78) サリルマブ 150 mg q2w: 65 サリルマブ 200 mg q2w: 67	DMARDs に効果不十分又は不耐の RA 患者	24 週	完了 完全な報告書

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **（資料の種類）** **実施国** **施設数**[a]	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計**[b/c/d] **-性別**[c]**（M/F）** **-人種**[c]**（C/B/A/O）** **-年齢**[c]**平均±SD（範囲）** **-投与群**[c]	**患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
その他/安全性	MSC12665 Module 5.3.5.2-4 （参考資料） 米国他 57 施設	非監視下で RA 患者がサリルマブの AI を 12 週間使用した際の頑健性及び利用者相互関係の評価 多施設共同、国際共同、ランダム化、非盲検、並行群間、4 群、12 週投与（AI 評価期間）後 1 年間の非盲検継続投与	サリルマブ（AI） 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジを組み込んだ AI 150 mg q2w 200 mg q2w SC	サリルマブ（PFS） 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	217/217/201 36/181 192/12/5/8 53.5 ± 13.4 (24-87) サリルマブ 150 mg q2w AI: 56 サリルマブ 200 mg q2w AI: 52 サリルマブ 150 mg q2w PFS: 53 サリルマブ 200 mg q2w PFS: 56	DMARDs による治療を受けている RA 患者	AI 評価期間: 12 週 継続投与期間: 52 週	完了（AI 評価期間） 完全な報告書（AI 評価期間） 継続投与期は進行中

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 （資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
その他の試験								
有効性	ACT11575 Module 5.3.5.4-1 （参考資料） 米国他 10 施設	RAの徴候及び症状の軽減に対する MTX 併用下でのサリルマブの有効性の評価 多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照	サリルマブ 75 mg/mL 製剤 2 mL（150 mg）を充填したガラスバイアル 150 mg qw（減量する場合 150 mg q2w） SC	サリルマブプラセボ qw SC ゴリムマブ 50 mg/0.5 mL を充填したプレフィルドシリンジ 50 mg q4w SC ゴリムマブプラセボ q4w SC	16/16/13 2/14 9/0/0/7 54.5 ± 13.2 (25-73) サリルマブ 150 mg qw: 7 ゴリムマブ 50 mg q4w: 5 プラセボ: 4	2 剤までの TNF-α 阻害薬が奏効しなかった RA 患者	12 週	早期中止 要約

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **（資料の種類）** **実施国** **施設数**[a]	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計**[b/c/d] **-性別**[c]**（M/F）** **-人種**[c]**（C/B/A/O）** **-年齢**[c]**平均±SD（範囲）** **-投与群**[c]	**患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
安全性	EFC11574 Module 5.3.5.4-2 （参考資料） 英国他 228 施設	Week 24 の DAS28-CRP スコアの改善における MTX 併用下でのサリルマブのエタネルセプトに対する優越性の検証 3 群、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照	サリルマブ 131.6 mg/mL 製剤 1.14 mL（150 mg）、175 mg/mL 製剤 1.14 mL（200 mg）を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 150 mg q2w 200 mg q2w SC	サリルマブプラセボ q2w SC エタネルセプト 50 mg を充填したガラス製プレフィルドシリンジ 50 mg qw SC エタネルセプトプラセボ qw SC	365/365/328 70/295 316/5/12/32 51.9 ± 13.0 (19-82) 二重盲検投与: サリルマブ 150 mg q2w: 13 サリルマブ 200 mg q2w: 13 エタネルセプト 50 mg qw: 17 サブスタディ: サリルマブ 150 mg q2w: 322	MTX 併用下でアダリムマブ 40 mg q2w（4 ヵ月の非盲検導入期）に効果不十分な RA 患者	二重盲検投与: 24 週 サブスタディ: 52 週	早期中止 簡略報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 （資料の種類） 実施国 施設数[a]	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[b/c/d] -性別[c]（M/F） -人種[c]（C/B/A/O） -年齢[c]平均±SD（範囲） -投与群[c]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	DRI11073 Module 5.3.5.4-3 （参考資料） ドイツ他 68 施設	強直性脊椎炎患者を対象とした Week 12 の ASAS20 によるサリルマブの有効性の評価、並びにサリルマブの至適用量・用法の特定 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間	サリルマブ 50 mg/mL 製剤 2 mL（100 mg）、75 mg/mL 製剤 2 mL（150 mg）、100 mg/mL 製剤 2 mL（200 mg）を充填したガラスバイアル 100 mg qw、150 mg qw、100、150 又は 200 mg とプラセボをそれぞれ交互に q2w SC	プラセボ qw SC	301/300/261 217/83 291/2/7/0 40.7 ± 11.2 (18-72) サリルマブ 100 mg qw: 52 150 mg qw: 49 100 mg q2w: 49 150 mg q2w: 51 200 mg q2w: 49 プラセボ: 50	非ステロイド性抗炎症薬で効果不十分又は不耐の活動性強直性脊椎炎患者	12 週	完了 簡略報告書
安全性	LTS11298 Module 5.3.5.4-4 （参考資料） ドイツ他 56 施設	強直性脊椎炎患者におけるサリルマブの長期安全性の評価 多施設共同、非盲検、長期	サリルマブ 75 mg/mL 製剤 2 mL（150 mg）を充填したガラスバイアル 150 mg qw（減量する場合 150 mg q2w） SC	NA	223/223/0 160/63 217/1/5/0 41.6 ± 11.3 (19-72) サリルマブ 150 mg qw: 223	DRI11073 試験を完了した強直性脊椎炎患者	最大 260 週（試験の早期中止により約 1.5 年間）	早期中止 簡略報告書

a 他に規定がない限り少なくとも 1 名の患者のスクリーニングが実施された施設数
b ランダム化された患者（EFC11072 試験 Part B の性別、人種及び年齢のデータはランダム化集団のうちコホート 2 及びコホート 1 選択用量の患者、LTS11210 試験及び LTS11298 試験は登録された患者、EFC11574 試験はサブスタディに移行した患者 322 名を含む）
c 治験薬を投与された患者
d 治験責任医師に基づく治験薬投与を完了した患者
e 24 週間の治験薬投与を完了した患者数

A = アジア人、AI = オートインジェクター、ASAS = Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group Criteria、B = 黒人、C = 白人、CRP = C 反応性たん白、DAS28 = Disease Activity Score 28、DMARDs = 疾患修飾性抗リウマチ薬、ESR = 赤血球沈降速度、F = 女性、IV = 静脈内投与、M = 男性、MTX = メトトレキサート、NA = 該当なし、O = その他、PFS = プレフィルドシリンジ、q2w = 2 週間に 1 回、q4w = 4 週間に 1 回、qw = 週 1 回、RA = 関節リウマチ、SC = 皮下投与、SD = 標準偏差、TNF-α = 腫瘍壊死因子

2　個々の試験の概要

2.1　TDU11373 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-1：TDU11373]

2.1.1　概要

表 4 - 概要（TDU11373 試験）

治験実施計画書の識別コード：TDU11373
治験の標題：健康男性被験者を対象に、製造工程及び処方が異なるサリルマブ製剤の忍容性を、異なるサリルマブ濃度及び用量で検討するランダム化、二重盲検、単回皮下投与、並行デザイン試験
治験責任医師／治験実施医療機関： [redacted]米国 [redacted]米国
公表文献：該当せず
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2010 年 7 月 9 日 最後の患者の完了日：2010 年 12 月 21 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的： 健康男性被験者を対象に、製造工程及び処方が異なるサリルマブ製剤について、異なるサリルマブ濃度及び用量を単回皮下投与したときの忍容性を検討する。 副次目的： 異なるサリルマブ製剤について、皮下投与したときの薬物動態（PK）を検討する。 異なるサリルマブ製剤について、皮下投与したときの安全性を評価する。
治験方法： 並行群で行った、第 I 相、多施設共同、皮下投与、二重盲検、ランダム化、非プラセボ、単回投与試験
患者／被験者数： 予定：パート 1：72 名（4 投与群、18 名／投与群）。パート 1 は被験者合計 12 名を組み入れた後に安全性上の理由で中止した。 ランダム化：53 名（パート 1：12 名、パート 2：41 名） 投与：53 名

治験実施計画書の識別コード：TDU11373

評価：

薬力学：該当なし

安全性：53 名

薬物動態：53 名

診断及び選択基準：

18 歳以上 65 歳以下の健康男性被験者。

治験治療

治験薬：

サリルマブの 175 mg/mL 溶液 - S4*F3 製剤

サリルマブの 150 mg/mL 溶液 - S4*F3 製剤

サリルマブの 100 mg/mL 溶液 - S4*F3 製剤

サリルマブの 100 mg/mL 溶液 - S2*F3 製剤

用量：サリルマブの単回投与

パート 1：

175 mg/mL (S4*F3)×1.14 mL としてサリルマブ 200mg（A 群）

100 mg/mL (S4*F3)×2.00 mL としてサリルマブ 200mg（C 群）

150 mg/mL (S4*F3)×1.00 mL としてサリルマブ 150mg（D 群）

パート 2：

100 mg/mL (S4*F3)×1.00 mL としてサリルマブ 100mg（C'群）

100 mg/mL (S2*F3)×1.00 mL としてサリルマブ 100mg（E'群)

投与経路：左上腹部に皮下投与

バッチ番号：

A 群：[redacted]、C 及び C'群：[redacted]、D 群：[redacted]、E'群：[redacted]

標準製剤：

- サリルマブの 100 mg/mL 溶液 - S2*F2 製剤

用量：

パート 1：100 mg/mL (S2*F2)×2.00 mL としてサリルマブ 200mg（B 群）

パート 2：100 mg/mL (S2*F2)×1.00 mL としてサリルマブ 100mg（B'群）

投与経路：左上腹部に皮下投与

バッチ番号：[redacted]（B 及び B'群）

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：TDU11373

投与期間：単回投与

観察期間：スクリーニング、施設内での 2 日間の滞在及び 5 週間の追跡調査を含み、被験者 1 例につき 5～8 週間

評価基準：

薬力学：該当せず

安全性：投与後 5 週までの治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、臨床検査値の評価、バイタルサイン、心電図（ECG）パラメータ（自動計測）、及び抗サリルマブ抗体（ADA）。Day 1（投与前）及び Day 2（投与後 24 時間）、Day 4、7、14、21 及び 35 に血液学及び生化学的検査用の血液検体を採取した（Day 4、7、14 及び 21 には生化学的検査を肝酵素及びビリルビンに限定した）。血清中 ADA 測定用の血液検体を Day 1 の投与前及び Day 7、21 及び 35（陽性の場合には更に追跡調査）に採取した。

局所忍容性：

- 疼痛：Present Pain Intensity（PPI）に関する口頭アンケート（質問「あなたの痛みを言葉で表すとどれですか？」に対する 6 段階評価の回答：痛みなし、ごく軽い痛み、心地悪い痛み、気が滅入る痛み、ひどい痛み、強烈な痛み）、及び視覚的アナログスケール（Visual Analog Scale［VAS；目盛のない 100 mm 線］）
- 注射部位の紅斑：直径及び質的評価
- 注射部位の浮腫：直径及び質的評価

局所忍容性は、Day 1（投与前及び投与後 10 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間及び 12 時間）、Day 2（投与後 24 時間）、Day 3、4、5、7、9、11、14、21 及び 35 に確認した。

薬物動態：機能性サリルマブの血清中濃度を用いて以下の PK パラメータを算出した：C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC 及び $t_{1/2z}$。さらに、血清中結合型サリルマブの PK パラメータを算出した。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血清中サリルマブ濃度測定のため、投与前、Day 1、2、3、4、5、7、9、11、14、21 及び 35 に採血した。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を、定量下限（LLOQ）がそれぞれ 294 及び 662 ng/mL のバリデーション済み酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。

治験実施計画書の識別コード：TDU11373

統計手法：

投与群別に記述統計量を用いて要約した。連続変数では以下の記述統計量を含めた：平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値。カテゴリーデータでは、各カテゴリーの頻度及び割合（%）を示した。

安全性：

安全性は、個々の値の検討及び記述統計量に基づいて評価した。TEAE は頻度（例数及び割合）を投与群別に分類して作表した。臨床検査データ、バイタルサイン及び ECG データの potentially clinically significant abnormality（PCSA）にフラグを付加し、投与群別に要約した。

ADA の結果は陰性（検出限界以下）又は陽性（抗体価ベース）のいずれかとし被験者及び来院別に一覧表にした。

局所忍容性：

疼痛 VAS、紅斑の直径及び浮腫の直径は、記述統計量を示した。これらの各測定はさらに時間平均値（サリルマブ投与から Day 7 までの評価を含む）、最高値及び来院別の最高値として要約した。

質的な痛みの評価 PPI、紅斑及び浮腫について一覧表を示し、最高値における被験者数の度数分布表を示した。

薬物動態：

血清中サリルマブの PK パラメータを、記述統計量を用いて投与群別に要約した（用量／製剤／濃度）。

治験実施計画書の識別コード：TDU11373

要約：

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

試験中に 4 件の重篤な有害事象（SAE）が報告された：

- **以下に規定した長期間のグレード 4 の好中球減少症 3 件**：**A 群（175 mg/mL［S4*F3］×1.14 mL としてサリルマブ 200 mg）、C 群（100 mg/mL［S4*F3］×2.00 mL としてサリルマブ 200 mg）及び B' 群（100 mg/mL［S2*F2］×1.00 mL としてサリルマブ 100 mg）で被験者各 1 名。**
  - **5 日間を超えて持続するグレード 4 の好中球減少症（好中球絶対数<0.50 Giga/L）を治験依頼者が薬事報告のために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（SUSAR：Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction）と評価した。**
  - **SUSAR の被験者 3 名中 2 名が試験中に軽度の感染症を経験し、以下の集計に組み入れられている（歯膿瘍及び咽頭炎、いずれも抗生剤により治療）。**
- **失神 1 件：E'群（100 mg/mL (S2*F3)×1.00 mL としてサリルマブ 100 mg）の被験者 1 名に失神 1 件がみられたが、治験責任医師によって治験薬との因果関係がないと判断された。**

被験者 53 名中 27 名がグレード 3 ないし 4 の好中球減少症を示した（パート 1：12 名中 6 名［50.0%］、パート 2：41 名中 21 名［51.2%］）。好中球減少症は製剤間において同様の頻度で認められた。グレード 4（重度）の好中球減少症の発現率は、200 mg では 10 名中 3 名（30.0%）であったが、100 mg では 41 名中 6 名（14.6%）に減少した。

グレード 3 ないし 4 の好中球減少症の被験者 27 名中 6 名（22.2%）は、試験中に感染症も発現した（歯膿瘍 1 名、咽頭炎 2 名、気管支炎 1 名、上気道感染 2 名）。上気道感染がみられた被験者 2 名は、好中球減少症から回復して ANC > 2.0 Giga/L となった後に感染症の徴候及び症状を発現した。グレード 3 ないし 4 の好中球減少症を認めなかった被験者 26 名中 3 名（11.5%）が感染症を示した（鼻炎 1 名、咽頭炎 1 名及び胃腸炎 1 名）。いずれの感染症も軽度で、試験中に回復した。

その他の TEAE は比較的まれであった。好中球減少症以外で、次に最も多い TEAE は頭痛であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の基準範囲上限の 2 倍を超える増加はなく、総コレステロール（7.74 mmol/L）又はトリグリセリド（4.6 mmol/L）の PCSA に該当する増加はなかった。

ADA は、被験者 53 名中 23 名において試験中のある時点で陽性を示し、53 名中 18 名において最終来院の Day 35 に陽性を示した。パート 1 では被験者数が限られていたため、ADA について結論に至ることはできなかったが、パート 2 では、ADA の発現率が 3 つの製剤間で同様であった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：TDU11373

グレード及び製剤別の好中球減少症例数（%）-パート 1 –

		SAR153191			
Neutropenia type	Definition	Group A (N = 3)	Group B (N = 4)	Group C (N = 3)	Group D (N = 2)
Grade 2	1.0 Giga/L < ANC ≤ 1.5 Giga/L	1 (33.3%)	2 (50%)	1 (33.3%)	0
Grade 3	0.5 Giga/L < ANC ≤ 1.0 Giga/L	0	1 (25%)	1 (33.3%)	0
Grade 4	ANC ≤ 0.5 Giga/L	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	1 (50%)

ANC = absolute neutrophil count; N = number of subjects per treatment group

Note: If a subject fell into 2 or more neutropenia grade categories, the highest grade was used to classify the subject.

Group A: 175 mg/mL (S_4*F3) x 1.14 mL (200 mg of SAR153191);
Group B: 100 mg/mL (S_2*F2) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191);
Group C: 100 mg/mL (S_4*F3) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191);
Group D: 150 mg/mL (S_4*F3) x 1.00 mL (150 mg of SAR153191).

グレード及び製剤別の好中球減少症例数（%）- パート 2 –

		SAR153191		
Neutropenia type	Definition	Group B' (N = 14)	Group C' (N = 14)	Group E' (N = 13)
Grade 2	1.0 Giga/L < ANC ≤ 1.5 Giga/L	3 (21.4%)	0	0
Grade 3	0.5 Giga/L < ANC ≤ 1.0 Giga/L	6 (42.9%)	6 (42.9%)	3 (23.1%)
Grade 4	ANC ≤ 0.5 Giga/L	1 (7.1%)	2 (14.3%)	3 (23.1%)

ANC = absolute neutrophil count; N = number of subjects per treatment group

Note: If a subject fell into 2 or more neutropenia grade categories, the highest grade was used to classify the subject.

Group B': 100 mg/mL (S_2*F2) x 1.00 mL (100 mg of SAR153191);
Group C': 100 mg/mL (S_4*F3) x 1.00 mL (100 mg of SAR153191);
Group E': 100 mg/mL (S_2*F3) x 1.00 mL (100 mg of SAR153191).

注射部位における局所忍容性の結果：

PPI アンケートにおいて、報告された疼痛の最高値は「ごく軽い痛み」であった（痛みの 5 段階評価で最も軽度のレベル）。疼痛 VAS 評価において、全体で疼痛 VAS 最高値は 100 mm スケール上で 1 分後の 20 mm で、標準製剤群（B'群、100 mg/mL ［S_2*F2］ × 1.00 mL としてサリルマブ 100 mg ）の 1 名に認められた。

紅斑直径及び浮腫直径の実測最大値はそれぞれ投与後 1 分の 130 mm 及び 30 分の 50 mm であった。いずれも標準製剤群（B'群、100 mg/mL ［S_2*F2］ × 1.00 mL としてサリルマブ 100 mg ）の 1 名に認められた。

製剤の違いに起因する差異は認められなかった。

PPI - 製剤別の最高値における被験者数（%）

	SAR153191						
Intensity	Group A (N = 3)	Group B (N = 4)	Group C (N = 3)	Group D (N = 2)	Group B' (N = 14)	Group C' (N = 14)	Group E' (N = 13)
痛みなし	3 (100%)	1 (25%)	3 (100%)	2 (100%)	11 (78.6%)	13 (92.9%)	11 (84.6%)
ごく軽い痛み	0	3 (75%)	0	0	3 (21.4%)	1 (7.1%)	2 (15.4%)
心地悪い痛み	0	0	0	0	0	0	0
気が滅入る痛み	0	0	0	0	0	0	0
ひどい痛み	0	0	0	0	0	0	0
強烈な痛み	0	0	0	0	0	0	0

N = number of subjects per treatment group

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：TDU11373

薬物動態の結果：

サリルマブ 100 mg 投与したときの血清中機能性サリルマブの PK パラメータ（パート 2）

平均値±SD（幾何平均）［変動係数%］

Parameters	100 mg/mL (S2•F2) x 1.00 mL 100 mg (Group B') (n=14)	100 mg/mL (S4•F3) x 1.00 mL 100 mg (Group C') (n=14)	100 mg/mL (S2•F3) x 1.00 mL 100 mg (Group E') (n=13)
C_{max}	7880 ± 3270	7770 ± 3650	7350 ± 3790
(ng/mL)	(7060) [41.5]	(6450) [47.0]	(6360) [51.6]
t_{max} [a]	72.00	60.00	72.00
(h)	(48.00 - 192.45)	(24.00 - 144.00)	(48.00 - 96.00)
$t_{1/2z}$	45.7 ± 21.2	53.5 ± 25.6	49.5 ± 17.7
(h)	(41.2) [46.4]	(48.3) [47.9][b]	(46.6) [35.7][b]
AUC_{last}	1140000 ± 565000	1080000 ± 544000	1080000 ± 643000
(ng•h/mL)	(943000) [49.7]	(812000) [50.1]	(886000) [59.4]
AUC	1240000 ± 609000	1320000 ± 601000	1280000 ± 712000
(ng•h/mL)	(1050000) [49.0]	(1200000) [45.6][b]	(1110000) [55.6][b]

[a] Median (Min - Max); [b] n=12 due to a poorly defined terminal phase in 2 subjects

製剤間の幾何平均の比の推定値及び 95%信頼区間（サリルマブ 100 mg 投与）（パート 2）

Parameter	Comparison	Geometric Mean Ratio Estimate	95% CI
Cmax	100mg (S4•F3) / 100mg (S2•F2)	0.91	(0.55 to 1.51)
	100mg (S2•F3) / 100mg (S2•F2)	0.90	(0.54 to 1.50)
AUClast	100mg (S4•F3) / 100mg (S2•F2)	0.86	(0.43 to 1.71)
	100mg (S2•F3) / 100mg (S2•F2)	0.94	(0.47 to 1.89)

PGM=PRODOPS/SAR153191/TDU11373/CSR/REPORT/PGM/pk_tdu11373_fctl_w2025.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_fl_TE_k_t_2_i.rtf (04FEB2011 - 1:19)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：TDU11373

サリルマブ 150 mg 及び 200 mg 投与したときの血清中機能性サリルマブの PK パラメータ（パート 1）

平均値±SD（幾何平均）［変動係数%］

Parameters	175 mg/mL (S4*F3) x 1.14 mL 200 mg (Group A) (n=3)	100 mg/mL (S2*F2) x 2.00 mL 200 mg (Group B) (n=4)	100 mg/mL (S4*F3) x 2.00 mL 200 mg (Group C) (n=3)	150 mg/mL (S4*F3) x 1.00 mL 150 mg (Group D) (n=2)[b]
C_{max} (ng/mL)	27600 ± 15000 (24800) [54.5]	17200 ± 3600 (16900) [21.0]	20600 ± 16900 (16700) [81.8]	17600, 25300
t_{max} [a] (h)	96.00 (48.00 - 144.00)	120.11 (72.00 - 144.00)	96.00 (72.00 - 96.00)	96, 72
$t_{1/2z}$ (h)	84.1 ± 12.0 (83.5) [14.3]	58.9 ± 15.1 (57.4) [25.6]	73.1 ± 55.7 (61.2) [76.2]	79.7, 45.4
AUC_{last} (ng•h/mL)	5740000 ± 3520000 (5050000) [61.4]	3460000 ± 723000 (3410000) [20.9]	4850000 ± 4590000 (3640000) [94.6]	3280000, 4440000
AUC (ng•h/mL)	6220000 ± 3410000 (5620000) [54.9]	3730000 ± 828000 (3670000) [22.2]	5210000 ± 5100000 (3830000) [97.9]	3660000, 4560000

[a] Median (Min - Max); [b] Individual values presented due to n=2

パート 1 では、200 mg 及び 150 mg のそれぞれのサリルマブ製剤の投与を受けた被験者の数が少なかったため（各投与群 2～4 名）、製剤間の曝露量の比較に関して結論しなかった。

結論：

好中球数の減少が見られたが多くが無症候性であり、SAR153191 は概して忍容性が良好であった。

臨床的に重要な局所忍容性に関する問題はなく、製剤間の明らかな差異もなかった。

最も多く認められた TEAE は好中球減少症であった。被験者 53 名中 27 名（51%）がグレード 3 ないし 4 の好中球減少症を示し、製剤間で同様の頻度で認められた。用量 200 mg に比し、100 mg ではグレード 4（重度）の好中球減少症の発現率も減少した。グレード 3 ないし 4 の好中球減少症の被験者 27 名中 6 名（22%）は、試験中に感染症も発現した。いずれの感染症も軽度で、試験中に回復した。その他の TEAE は比較的まれであった。全体的に見ると、観察期間中に回復とならなかった安全性の懸念事項は認められなかった。

S4*F3 または S2*F3 製剤投与後のサリルマブの曝露量は、S2*F2 製剤投与後と同様であった。100 mg（100 mg/mL × 1.00 mL）を投与したとき、S4*F3 対 S2*F2 及び S2*F3 対 S2*F2 の幾何平均の比は、C_{max} ではそれぞれ 0.91（95%CI＝0.55～1.51）及び 0.90（95%CI＝0.54～1.50）、AUC_{last} ではそれぞれ 0.86（95%CI＝0.43～1.71）及び 0.94（95%CI＝0.47～1.89）であった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.2　TDU13402 試験（国内試験、評価資料）

[Module 5.3.3.2-1：TDU13402]

2.2.1　概要

表 5 - 概要（TDU13402 試験）

治験実施計画書の識別コード：TDU13402
治験の標題：日本人関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下でサリルマブを皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
治験責任医師／治験実施医療機関： [redacted] [redacted]
公表文献：該当せず
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2013 年 5 月 14 日 **最後の患者の完了日**：2013 年 12 月 21 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： **主要目的**： 日本人関節リウマチ（RA）患者を対象に、メトトレキサート（MTX）併用下でサリルマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 **副次目的**： 日本人 RA 患者を対象に、サリルマブを単回皮下投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを検討する。
治験方法：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回皮下投与、連続コホート用量漸増、日本における 2 施設共同試験。
患者／被験者数： **予定**：24 名 **ランダム化**：24 名 **投与**：24 名 **評価**： **安全性**：24 名 **薬物動態**：24 名

治験実施計画書の識別コード：TDU13402

診断及び選択基準：

米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010 年）に基づき RA と診断されており、罹病期間が 3 ヵ月以上である 20 歳以上 65 歳以下の日本人患者（男性又は女性）。スクリーニング来院前に MTX を 8 週間以上投与されており、このうちスクリーニング来院前少なくとも 4 週間は MTX が一定用量（6～16 mg／週）で継続治療を受けている患者。

治験治療

治験薬：サリルマブ、又はそのプラセボ

剤形：

サリルマブの 100 mg/mL 溶液（2.55 mL/バイアル）又はそのプラセボ

サリルマブ及びプラセボは同一のアンバーグラス製のバイアルに充填されて供給された。

投与経路：左上腹部に皮下投与

用量：50、100 及び 200 mg の用量漸増単回投与

バッチ番号：サリルマブ [redacted]、プラセボ [redacted]

非治験薬：MTX 及び MTX の毒性を抑えるための葉酸

剤形：錠剤

投与経路：経口投与

用量：各被験者に対して、スクリーニング前と同じ 1 週間用量（6～16 mg/週）の MTX を継続投与した。MTX とともに葉酸 5 mg/週を投与した。

バッチ番号：該当なし

投与期間：単回投与

観察期間：患者 1 名あたり最長 88 日（スクリーニング期間：投与 28～3 日前、入院期間：投与日を含む Day 1～Day 2 の 2 日間、外来による観察期間：投与後 57±3 日まで）

評価基準：

安全性：

バイタルサイン（体温、心拍数、臥位での血圧）、有害事象（AE）、治験薬投与下で発現又は悪化した AE（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）、特に注目すべき AE（AESI）、標準血液生化学検査及び血液学的検査（スクリーニング及び最終観察日までの各 Visit）、尿検査（スクリーニング、Day 2、3、8、15、22、29 及び最終観察日）、12 誘導心電図（ECG；スクリーニング、Day 1、2、15、29 及び最終観察日）、抗サリルマブ抗体（ADA）（Day 1、15、29 及び最終観察日）

薬物動態：

機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの以下の血清中 PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した：

C_{max}（最高血中濃度）、t_{max}（最初に最大血中濃度に到達する時間）、AUC_{last}（時間 0 から t_{last} までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積）、AUC（無限時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積）、V_{ss}/F（終末相における見かけの分布容積）、CL/F（見かけの全身クリアランス）、MRT_{last}（t_{last} までの平均滞留時間）、$t_{1/2z}$（終末相の消失半減期）

治験実施計画書の識別コード：TDU13402

薬物動態用検体の採取時間及び生物学的分析方法：

採取時間：

PK 評価用血液検体は、サリルマブ投与前（Day 1）、サリルマブ投与後 Day 1、2、3、4、8、11、15、22、29、43 及び 57（Day 15、22、29 及び 43 については±1 日、Day 57 については±3 日）に採取した。

測定：

機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を、定量下限（LLOQ）がそれぞれ 0.294 及び 0.662 mg/mL のバリデーション済み酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。

統計手法：症例数の算出は行わなかった。

安全性：

安全性は、個々の臨床検査値及び記述統計量に基づいて評価した。TEAE（treatment-emergent 期間は治験薬投与後から最終観察日までとした）は頻度（例数及び割合）を投与群別に一覧表にした。臨床検査データ、バイタルサイン及び ECG データの potentially clinically significant abnormality（PCSA）にフラグを付加し、投与群別に要約した。

ADA 陰性又は陽性の被験者数を来院別に集計し、ADA に関する個々のデータを一覧表にした。

薬物動態：

血清中の機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの PK パラメータを、記述統計量を用いて投与群別に要約した。

要約：

被験者の内訳：

合計 24 名の被験者が組入れられ、サリルマブ（50、100、200 mg を 6 名ずつ、計 18 名）又はプラセボ（6 名）が投与された。

集団の特性：

ランダム化された被験者の大部分は女性であった（24 名中 23 名、95.8%）。全ての被験者は疾患活動性が軽度から中等度の ACR 機能分類クラス I の RA 患者（n=16）又は臨床的寛解期の RA 患者（n=8）であった。全ての被験者は治験実施計画書に従い MTX を併用していた。

治験実施計画書の識別コード：TDU13402

安全性の結果：

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被験者 24 名を含めた。全治験期間中、組入れられた被験者 24 名中 20 名（83.3%）に計 52 件の TEAE が認められた。これらの TEAE の重症度は、1 件の重度の TEAE（グレード 4 の好中球減少症）が認められた以外には、軽度又は中等度であった。治験期間中に死亡例の報告はなかった。

1 件の SAE として、グレード 4 の好中球減少症がサリルマブ 50 mg の投与を受けた 49 歳の女性被験者に認められた。好中球絶対数（ANC）は、治験薬投与前（Day 1）の 3.88 Giga/L から投与後 24 時間（Day 2）の 0.36 Giga/L に減少した。Day 15 には 1.43 Giga/L、Day 22 には基準値にまで回復し（2.77 Giga/L）、有害事象は回復したと判断された。

サリルマブ群に認められた好中球絶対数 1.5 Giga/L 未満の好中球減少症は 61.1 %（11 名/18 名）の被験者に認められた。その内訳はグレード 2（ANC≤1-1.5 Giga/L）が 6 名、グレード 3（0.5 -1 Giga/L）が 4 名、グレード 4（<0.5 Giga/L）が 1 名であった。グレード 3 からグレード 4 の好中球減少症がみられた被験者に感染症は報告されなかった。概して、サリルマブ投与に伴い一過性、無症候性の好中球数減少が認められた。

好中球減少症の他に多く報告された TEAE は感染症であった。感染症はサリルマブ群で 5 件（100 mg 群：1 件［口腔ヘルペス 1 件］、200 mg 群：4 件［咽頭炎 2 件、気管支炎 1 件、胃腸炎 1 件］）、プラセボ群で 2 件（膀胱炎 1 件及び鼻咽頭炎 1 件）であった。

注射部位反応の報告はなかった。

ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）が ULN（基準値上限）を超える増加、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える増加、アルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍を超える増加を示した被験者は認められなかった。

LDL コレステロールが 4.9 mmol/L 以上（基準範囲：1.81～3.60 mmol/L）又はトリグリセリドが 5.6 mmol/L 以上（基準範囲：0.57～1.68 mmol/L）を示した被験者は認められなかった。

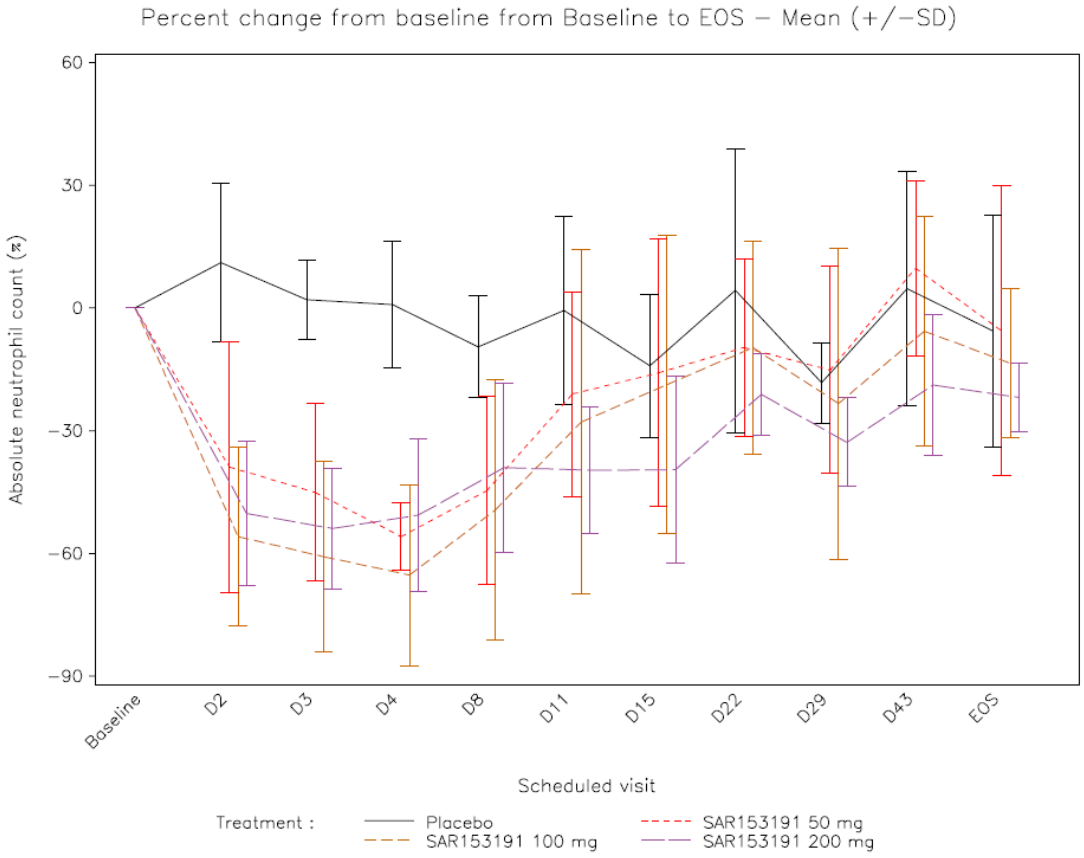
サリルマブ群の 2 名の被験者（50 mg 1 名、100 mg 1 名）において、投与後の拡張期血圧が 45 mmHg 以下となりベースラインから 10 mmHg 以上低下した。また、サリルマブ 100 mg 投与群の 1 名の被験者において、臥位から立位へ体位変換したときの拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した。

問診、ECG において臨床的に問題となる異常は報告されなかった。

全ての被験者で ADA は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：TDU13402

好中球絶対数のベースラインからの変化率の平均値推移（安全性集団）



Note: Baseline is defined as the Day 1 0h predose assessment value
PGM=PRODOPS/SAR153191/TDU13402/CSR/REPORT/PGM/lab_iancsum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_iancsum_s_g_chg_i.rtf (24JAN2014 - 8:49)

薬物動態の結果：

サリルマブ 50 mg 単回投与後、ほとんどの患者の ほとんどの採血時点で機能性サリルマブ濃度は定量下限値未満となり、結合型サリルマブ濃度は全ての採血時点で定量下限値未満となった。機能性サリルマブの t_{max} （中央値）は全用量において投与後 3 日であった。サリルマブ 200 mg 単回投与後、機能性サリルマブ濃度は多相性に減少した。機能性サリルマブの $t_{1/2z}$ の平均値は、100 mg で 1.62 日、200 mg で 3.49 日であった。結合型サリルマブの $t_{1/2}$ は、算出できなかった。

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

治験実施計画書の識別コード：TDU13402

血清中機能性サリルマブの PK パラメータ - 平均値±SD（幾何平均）［変動係数%］-

PK parameters	Sarilumab 50 mg SC	Sarilumab 100 mg SC	Sarilumab 200 mg SC
N	4[a]	6	6
C_{max} (mg/L)	1.36 ± 0.411 (1.31) [30.2]	4.54 ± 2.97 (3.66) [65.5]	27.7 ± 12.6 (25.1) [45.4]
t_{max}[b] (day)	3.00 (2.00 - 3.00)	3.00 (3.00 - 7.00)	3.00 (2.00 - 7.00)
$t_{1/2z}$ (day)	NC ± NC[c] (NC) [NC]	1.62 ± NC[d] (1.62) [NC]	3.49 ± 1.35[e] (3.31) [38.5]
AUC_{last} (mg•day/L)	4.69 ± 2.43 (3.99) [51.8]	33.0 ± 30.4 (21.1) [92.2]	339 ± 173 (281) [50.9]
AUC (mg•day/L)	NC ± NC[c] (NC) [NC]	70.1 ± NC[d] (70.1) [NC]	409 ± 126[e] (391) [30.9]
V_{ss}/F (L)	NC ± NC[c] (NC) [NC]	8.51 ± NC[d] (8.51) [NC]	5.02 ± 1.47[e] (4.85) [29.2]
CL/F (L/day)	NC ± NC[c] (NC) [NC]	1.43 ± NC[d] (1.43) [NC]	0.536 ± 0.194[e] (0.511) [36.1]

NC = not calculated.

[a] PK parameters at 50 mg could either not be calculated due to all concentrations below LLOQ (2 patients) or were based on only a few detectable concentrations (4 patients), [b] Median (Min - Max), [c] log-linear terminal phase could not be determined in all patients [d] N = 1 (log-linear terminal phase could not be determined in 5 patients), [e] N =5 (log-linear terminal phase could not be determined in 1 patient),

治験実施計画書の識別コード：TDU13402

血清中結合型サリルマブの PK パラメータ - 平均値±SD（幾何平均）［変動係数%］-

PK parameters	Sarilumab 50 mg SC	Sarilumab 100 mg SC	Sarilumab 200 mg SC
N	6[a]	6	6
C_{max} (mg/L)	NA	1.15 ± 0.317 (1.11) [27.7]	2.39 ± 0.421 (2.35) [17.7]
t_{max}[b] (day)	NA	7.00 (7.00 - 10.0)	18.0 (7.00 - 22.1)
$t_{1/2z}$ (day)	NA	NC ± NC[c] (NC) [NC]	NC ± NC[c] (NC) [NC]
AUC_{last} (mg•day/L)	NA	7.88 ± 5.43 (6.42) [68.8]	40.9 ± 16.5 (36.7) [40.3]
AUC (mg•day/L)	NA	NC ± NC[c] (NC) [NC]	NC ± NC[c] (NC) [NC]
V_z/F (L)	NA	NC ± NC[c] (NC) [NC]	NC ± NC[c] (NC) [NC]
V_{ss}/F (L)	NA	NC ± NC[c] (NC) [NC]	NC ± NC[c] (NC) [NC]
CL/F (L/day)	NA	NC ± NC[c] (NC) [NC]	NC ± NC[c] (NC) [NC]

NA = not applicable, NC = not calculated,

[a] PK parameters at 50 mg could not be calculated in all 6 patients due to all concentrations below LLOQ, [b] Median (Min - Max), [c] log-linear terminal phase could not be determined

結論：

安全性：

ランダム化、二重盲検、単回投与、用量漸増試験である本治験において、日本人 RA 患者を対象とし MTX 併用下、サリルマブ（50、100 及び 200 mg）を単回皮下投与したときの安全性の所見は、IL-6 阻害薬投与時に予測される作用と一致していた。

薬物動態：

日本人 RA 患者へ単回皮下投与したとき、血清中の機能性サリルマブの t_{max} の中央値は全用量において 3 日であった。血清中の機能性サリルマブの $t_{1/2z}$ の平均値は 100 mg で 1.62 日、200 mg で 3.49 日であった。

血清中サリルマブの平均曝露量は用量比例性を上回る増加を示し、投与量が 50 mg から 200 mg に 4 倍増加すると、機能性サリルマブの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均は、それぞれ 19.2 倍及び 70.4 倍に増加した。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.2.2 安全性の評価

TEAE の概要、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を、表 6 、表 7 及び表 8 にそれぞれ示す。なお、本試験で認められた SAE の個別症例の詳細は 付録1. 1TDU13402試験 に記載した。

表 6 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性評価対象集団（TDU13402 試験）

		SAR153191		
n(%)	Placebo (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)
Patients with any TEAE	6 (100%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (100%)
Patients with any severe TEAE	0	1 (16.7%)	0	0
Patients with any treatment emergent SAE	0	1 (16.7%)	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	Na	na	na	Na

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

na: not applicable

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one TEAE in each category

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit (included)

PGM=PRODOPS/SAR153191/TDU13402/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (23JAN2014 - 10:00)

表 7 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（TDU13402 試験）

System Organ Class		サリルマブ		
MedDRA Preferred Term	Placebo (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)
合計	6 (100%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (100%)
感染症および寄生虫症	**2 (33.3%)**	**0**	**1 (16.7%)**	**4 (66.7%)**
咽頭炎	0	0	0	2 (33.3%)
気管支炎	0	0	0	1 (16.7%)
胃腸炎	0	0	0	1 (16.7%)
膀胱炎	1 (16.7%)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (16.7%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (16.7%)	0
血液およびリンパ系障害	**3 (50.0%)**	**3 (50.0%)**	**4 (66.7%)**	**3 (50.0%)**
リンパ球減少症	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
好中球減少症	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7%)**
家塵アレルギー	0	0	0	1 (16.7%)

System Organ Class		サリルマブ		
MedDRA Preferred Term	**Placebo (N=6)**	**50 mg (N=6)**	**100 mg (N=6)**	**200 mg (N=6)**
神経系障害	**3 (50.0%)**	**0**	**0**	**2 (33.3%)**
頚腕症候群	0	0	0	1 (16.7%)
頭痛	3 (50.0%)	0	0	1 (16.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**3 (50.0%)**
喘息	0	0	0	1 (16.7%)
過換気	0	0	0	1 (16.7%)
鼻閉塞	0	0	0	1 (16.7%)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (16.7%)**	**0**
便秘	0	0	1 (16.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1 (16.7%)**	**0**
そう痒症	0	0	1 (16.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**4 (66.7%)**
関節熱感	0	0	0	2 (33.3%)
筋痙縮	0	0	0	1 (16.7%)
四肢痛	0	0	0	1 (16.7%)
筋力低下	0	0	1 (16.7%)	0
腱炎	0	1 (16.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (16.7%)**	**0**	**0**	**2 (33.3%)**
異常感	0	0	0	2 (33.3%)
発熱	0	0	0	1 (16.7%)
熱感	1 (16.7%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (16.7%)**	**0**
節足動物咬傷	0	0	1 (16.7%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 16.1
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 SAR153191 200 mg
group.
An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit (included)
Source: CSR Table 16.2.7.1

表 8 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（TDU13402 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Placebo (N=6)	サリルマブ 50 mg (N=6)	 100 mg (N=6)	 200 mg (N=6)
合計	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (100%)
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)
咽頭炎	0	0	0	2 (33.3%)
気管支炎	0	0	0	1 (16.7%)
胃腸炎	0	0	0	1 (16.7%)
鼻咽頭炎	1 (16.7%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (16.7%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
リンパ球減少症	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
好中球減少症	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)
神経系障害	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
頭痛	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (33.3%)
喘息	0	0	0	1 (16.7%)
鼻閉塞	0	0	0	1 (16.7%)
胃腸障害	0	0	1 (16.7%)	0
便秘	0	0	1 (16.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7%)	0
そう痒症	0	0	1 (16.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)
関節熱感	0	0	0	2 (33.3%)
筋力低下	0	0	1 (16.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0	0	2 (33.3%)
異常感	0	0	0	2 (33.3%)
発熱	0	0	0	1 (16.7%)
熱感	1 (16.7%)	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 16.1
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 SAR153191 200 mg group.
An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end of study visit (included)
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP/EXPLO/PGM/tdu13402_ae_iaeteae2_s_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/tdu13402_ae_iaeteae2_s_t_i.rtf (03JUN2016 - 3:44)

2.3 TDU10808 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-2：TDU10808]

2.3.1 概要

表 9 - 概要（TDU10808 試験）

治験実施計画書の識別コード： TDU10808 (6R88-RA-0703)
治験の標題：メトトレキサートの投与を受けている関節リウマチ患者を対象にサリルマブを併用して静脈内投与した時の安全性及び忍容性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
治験責任医師／治験実施医療機関： [redacted]/ 米国、[redacted]/ 米国
公表文献：該当せず
治験期間： 最初の患者の組入れ日 2007 年 11 月 27 日 最後の患者の完了日： 2008 年 7 月 15 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的： メトトレキサート（MTX）を併用している関節リウマチ（RA）患者を対象に、サリルマブを静脈内（IV）単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： サリルマブを単回 IV 投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を評価する。
治験方法：本治験は、MTX を併用している RA 患者におけるサリルマブの安全性及び忍容性を検討する第 1 相、First-in-human、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回用量漸増投与試験であった。試験を完了した患者は 15 回来院した（試験期間：16 週間）。
患者／被験者数：予定：候補となっている用量群及び拡大する可能性のある用量群に基づき、最大約 50 名まで 5 つの医療機関において組入れる予定であった。しかしながら、試験中止時点で、2 つの医療機関において 7 名の患者を登録したにすぎなかった。 ランダム化： 7 名 投与：7 名 **評価**： 安全性： 7 名

治験実施計画書の識別コード： TDU10808 (6R88-RA-0703)

薬物動態： 6 名

薬力学（探索的）： 7 名

診断及び選択基準： 対象試験集団として、軽度ないし中等度と診断された RA 患者で、スクリーニング来院前に最低 8 週間にわたって MTX の投与を受け、スクリーニング来院前に最低 4 週間は一定用量（7.5～25 mg/kg）の MTX の投与を受けていた成人患者（18 歳以上、男女）

治験治療

治験薬：

サリルマブ 0.6 及び 2 mg/kg を 2 時間かけて点滴 IV 投与した。

プラセボを 2 時間かけて点滴 IV 投与した。

剤形：ヒスチジン、ポリソルベート 20 及び精製白糖を含む凍結乾燥製剤。1 バイアル中にはサリルマブ又はプラセボが充填されており、5.0 mL の注射用滅菌水で 50 mg/mL となるよう溶解した。溶解後のサリルマブ又はプラセボは 0.9%生理食塩水で希釈し点滴 IV 投与用に調整した。

投与経路：点滴 IV 投与

用量：0.6 mg/kg、2 mg/kg

バッチ番号：[redacted]（サリルマブ）、[redacted]（プラセボ）

投与期間： 単回投与

観察期間： スクリーニング期間：Day -14～Day -3、入院期間：Day -1～Day 2、治験薬投与日：Day 1、最終観察日 Day 113

手順及び評価： 試験期間を通し（患者が試験を終了した場合、患者がインフォームドコンセントに署名した時から最終観察日の来院まで）、治験薬に起因するか否かにかかわらず、試験のための来院のたびに有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）を収集することとした。しかし、患者が治験を中止した場合には、Visit 15（最終観察日、Day 113）まで AE 及び SAE を収集することとした。

評価スケジュールに従い、所定の臨床検査のために血液及び尿を採取し、問診を行い、体温、座位血圧、脈拍及び呼吸などのバイタルサインを収集し、心電図検査を行った。

評価項目：

主要評価項目：

本試験における主要評価項目はサリルマブ投与患者及びプラセボ投与患者において治験薬投与開始から Day 113（最終観察日）までに報告された、治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度とした。

探索的評価項目：

高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）のベースラインからの変化率。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血清中サリルマブ濃度測定のため、Day 1（投与前、1、4、8 及び 12 h）、2、3、4、8、15、22、29、36、43、57、73、85、99 及び 113 に採血した。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を、定量下限（LLOQ）がそれぞれ 294 及び 662 ng/mL のバリデーション済み酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。

治験実施計画書の識別コード： TDU10808 (6R88-RA-0703)

統計手法：

First-in-human 用量漸増試験では、形式的な統計的仮説は不適切と考えた。この試験に関する全ての解析は最大の解析対象集団（FAS）に基づくこととし、治験薬の投与を受けた全てのランダム化された患者を含めた。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性、更にベースライン時の有効性変数の要約を示した。

AE、バイタルサイン及び臨床検査値を収集した。臨床的観察、被験者からの報告、問診、臨床検査値、心電図（ECG）又はその他の検査のいずれによって確認されたかにかかわらず、すべての好ましくない医療上のできごとを AE として報告した。TEAE を、重症度、CTC グレード、重篤度及び治験薬との因果関係別に評価した。TEAE のリストを作成した。TEAE は、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び投与量群別に、総頻度の高い順にまとめた。

臨床検査では、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。臨床検査値及び治験薬投与下における検査値異常（TEAE）のリストを提示した。バイタルサイン及び問診のリストを作成し、異常値にフラグを付加した。

予備解析には以下の項目を組み入れた：抗サリルマブ抗体（ADA）の変化、機能性サリルマブ、サリルマブ：IL-6Rα 複合体及び ADA の濃度、並びに高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）のベースラインからの変化。

要約：

安全性の結果：

合計 7 名の患者が本試験に組み入れられ、プラセボ又はサリルマブを投与された。5 名がコホート 1 に組み入れられ、プラセボ（1 名）又はサリルマブ 0.6 mg/kg（4 名）を投与された。5 名中 4 名が治験を完了し、1 名が RA 再燃の AE のため、Day 37 に試験を早期中止した。全体的な AE プロファイルは、対象となった患者集団の特性を示した。報告された AE の重症度は全体的に軽度ないし中等度で、多く報告された AE の分類は、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。コホート 1 の患者 1 名に左膝の変形性膝関節症の悪化という SAE が報告された。コホート 1 に組み入れられた数名の患者に好中球数の減少が認められたが、結果は概して基準範囲内で、臨床的に意味のある傾向はみられなかった。

コホート 1 に組み入れられた患者に関する安全性データは、安全性モニタリングチームと共に安全性運営委員会（Safety Steering Committee）によって審査され、2 mg/kg（コホート 2）への用量移行が推奨された。コホート 2 に組み入れられ、投与を受けた患者は 2 名で、そのうち 1 名（[redacted]）は治験薬投与 24 時間以内にグレード 4 の好中球減少症が認められた。この好中球数減少は一過性であり、Day 15 までに好中球数は基準範囲内に戻り、Day 22 までにベースライン値まで回復した。この患者は Day 15 に、副鼻腔炎を示唆する症状（副鼻腔圧迫感、鼻汁、咽喉痛）が認められたが、臨床的忍容性は全体的に良好であった。AE（副鼻腔炎）は軽度と評価され、患者には予防措置として抗生物質が投与された。コホート 2（2 mg/kg）の 2 例目の患者（[redacted]）は、サリルマブ（2 mg/kg）投与 24 時間後に、治験責任医師が治験薬と因果関係ありと評価したグレード 2 の好中球減少症が認められた。これは一過性であり、好中球数は Day 15 までに基準範囲内に戻り、Day 22 までにベースライン値まで回復した。

RA 患者を対象とした開発プログラムが皮下（SC）投与で行う予定であるということから、コホート 2 から入手した安全性データの詳細な検討の結果、コホート 2 へのさらなる患者の組入れを中止し、試験を終了することを決定した。コホート 2 に組み入れられた患者 2 名は、追跡検査のため最終観察日までの残りの来院検査をすべて完了した。

ベースラインにおいて抗核抗体（ANA）及び／又は抗二本鎖 DNA 抗体検査で陰性だった患者は、Day 113 に再試験した場合も依然として陰性であった。

治験実施計画書の識別コード： TDU10808 (6R88-RA-0703)

薬物動態の結果：

機能性サリルマブの PK を本試験で検討した。概要を以下に示す。

機能性サリルマブ濃度は非線形性の PK を示した。機能性サリルマブの経時的半対数プロットから、3 つの PK の相が明らかになった：1) 分布相、2) 線形性の消失相、及び 3) 標的分子を介した消失相。

終末相消失半減期及び平均滞留時間は用量依存的に延長したのに対し、クリアランスは用量依存的に低下した。C_{max}（最高血清中濃度）-用量比は用量群間でほぼ同じであった。

$t_{1/2z}$（終末相消失半減期）の中央値は、0.6 mg/kg 及び 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 1.73 日及び 4.49 日であった。

免疫原性の結果：

ADA は検出されなかった。

結論：

患者 4 名（コホート 1）に MTX 併用下でサリルマブ 0.6 mg/kg を単回 IV 投与としたときの忍容性は良好で安全であった。2.0 mg/kg IV 投与で認められた重度の好中球減少症（グレード 4）は投与後 24 時間で最も低値を示し、IV 投与に伴う高い血中薬物濃度に関連していると思われた。本剤の生物学的活性が確認され、RA 患者を対象とした SC 投与による開発プログラムを目指していることから、RA 患者を対象とした SC 投与経路による追加試験の実施を計画している。

機能性サリルマブ濃度は非線形の PK を示した。$t_{1/2z}$ 及び MRT は用量と共に増加したのに対し、クリアランスは用量と共に減少した。C_{max} -用量比は用量群間でほぼ同じであった。

サリルマブに対する ADA は検出されなかった。

報告書の日付： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.4　TDU10809 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-3：TDU10809]

2.4.1　概要

表 10 - 概要（TDU10809 試験）

治験実施計画書の識別コード TDU10809 (6R88-RA-0801)
治験の標題：メトトレキサートの投与を受けている関節リウマチ患者を対象にサリルマブを併用して皮下投与した時の安全性及び忍容性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
治験責任医師／治験実施医療機関： [redacted] / 米国 [redacted] / 米国 [redacted] / 米国 [redacted] / 米国
公表文献：該当せず
治験期間： **最初の患者の組入れ日**： 2008 年 8 月 5 日 **最後の患者の完了日**： 2009 年 3 月 24 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： **主要目的**： メトトレキサート（MTX）を併用している関節リウマチ（RA）患者を対象に、サリルマブを単回皮下（SC）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 **副次目的**： サリルマブを単回 SC 投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を評価する。
治験方法：本治験は、MTX を併用している RA 患者におけるサリルマブ SC 投与時の安全性及び忍容性を検討する第 1 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回用量漸増投与試験であった。試験を完了した患者は 14 回来院した（試験期間：16 週間）。
患者／被験者数： 予定：用量群（コホート）を拡大する場合に備え、最大約 30 名まで 5 つの医療機関において組入れることが可能となるように設定した。 ランダム化：15 名 投与：15 名（プラセボ 3 名、サリルマブ 50mg、100 mg 及び 200 mg 各 4 名） **評価**：

治験実施計画書の識別コード TDU10809 (6R88-RA-0801)

安全性：15 名

薬物動態：15 名

薬力学：15 名

診断及び選択基準：対象試験集団として、軽度ないし中等度と診断された RA 患者で、スクリーニング来院前に最低 8 週間にわたって MTX の投与を受け、スクリーニング来院前に最低 4 週間は一定用量（7.5～25 mg/week）の MTX の投与を受けていた成人患者（18 歳以上、男女）

治験治療

治験薬：**サリルマブ、プラセボ**

剤形：凍結乾燥製剤を含む使い捨て無菌バイアル。1 バイアル中にはサリルマブ 250 mg 又はプラセボが充填されていた。溶解後、サリルマブ濃度が 100 mg/mL となる注射用滅菌水を提供した。

投与経路：皮下投与

用量：50 mg（0.5 mL）、100 mg（1.0 mL）、200 mg（2.0 mL）

バッチ番号：[redacted]（サリルマブ）、[redacted]（プラセボ）

投与期間：単回投与

観察期間：スクリーニング期（治験薬投与 3～14 日前）及び観察期（ランダム化 Day -1、治験薬投与日 Day 1、最終観察日 Day 113）。

手順及び評価：

試験期間を通し（患者が試験を終了した場合、患者がインフォームドコンセントに署名した時から最終観察日の来院まで）、治験薬に起因するか否かにかかわらず、試験のための来院のたびに有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）を収集することとした。
サリルマブ濃度及び抗サリルマブ抗体（ADA）測定のために血清サンプルを採取した。

評価スケジュールに従い、所定の臨床検査のために血液及び尿を採取し、問診を行い、体温、座位血圧、脈拍及び呼吸などのバイタルサインを収集し、心電図（ECG）検査を行った。

評価スケジュールに従い、患者による疼痛評価（患者の現状疼痛レベルを測定するのに用いる 11 ポイントスケール［0＝疼痛なし～10＝重度疼痛］）及び疾患活動性に関する患者の全般的評価（患者の現状疾患活動性レベルを測定するのに用いる 11 ポイントスケール［0＝無症状～10＝重度の症状］）、更に有効性調査のためインターロイキン-6（IL-6）、フィブリノーゲン、高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）、赤血球沈降速度（ESR）及び血清アミロイド A（SAA）の臨床検査値を収集した。

評価項目：

主要評価項目：

本試験における主要評価項目はサリルマブ投与患者及びプラセボ投与患者において治験薬投与開始から Day 113（最終観察日）までに報告された、治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度とした。

治験実施計画書の識別コード TDU10809 (6R88-RA-0801)

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

採血ポイント：

血清中サリルマブ濃度測定のため、Day 1（投与前及び投与後 8 時間）、Day 3、Day 4、Day 8、Day 11、Day 15、Day 22、Day 29、Day 43、Day 57、Day 85 及び Day 113 に採血した。

分析方法：

酵素免疫測定法（ELISA 法）。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブ（サリルマブ：可溶性 IL-6 受容体[sIL-6R]複合体）の定量下限（LLOQ）は、それぞれ 0.294 mg/L 及び 0.662 mg/L である。

統計手法：

サリルマブ用量漸増皮下投与試験では、形式的な統計的仮説は不適切と考えた。以下の解析集団を使用した。

- 最大の解析対象集団（FAS）とは、治験薬の投与を受けた全てのランダム化された患者を含めた。有効性に関する評価項目を、ランダム化時に IVRS によって割り当てられた治験薬群に基づき（ランダム化されたとおりに）FAS を用いて解析した。
- 安全性解析集団（SAF）には治験薬の投与を受けた全てのランダム化された患者を含めた。服薬遵守及びすべての臨床安全性データはこの SAF を用いてランダム化されたとおりではなく、投与された群に基づき解析した（投与されたとおり）。

人口統計及びベースライン特性、更にベースライン有効性変数は記述的統計量を用いて要約した。

安全性の解析は、報告された有害事象（AE；治験薬投与前 AE、治験薬投与下に発現した又は悪化した有害事象［TEAE］、及び重篤な AE［SAE］）、治療薬（治験薬投与前及び併用）、臨床検査値の評価、バイタルサイン、問診、12-誘導 ECG、尿／血清妊娠検査、並びに ADA に基づいて行った。AE、治療薬、臨床検査値の評価、バイタルサイン、問診、及び 12-誘導 ECG については記述統計量を用いて要約した。

ノンコンパートメント解析を用いて以下の機能性サリルマブの PK パラメータを計算した：AUC_{all} - 時間ゼロから最終濃度測定時点まで算出した血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）；AUC_{last} - 時間ゼロから定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの AUC；C_{max} - 最高血清中濃度；C_{last} - 定量下限以上の濃度が得られた最終時点の濃度；MRT_{last} - 平均滞留時間；t_{last} - 定量下限以上の濃度が得られた最終時点；及び t_{max} - C_{max} までの時間。

主な探索的有効性変数は hs-CRP のベースラインからの変化量及び変化率であった。hs-CRP の来院時別のベースラインからの変化量及び変化率を来院別に記述統計量で要約し、推移図を作成した。患者による疼痛評価、疾患活動性に関する患者による全般的評価の変化、及び SAA、フィブリノーゲン、ESR 及び IL-6 のベースラインからの変化量／変化率を来院別に記述統計量で要約し、推移図を作成した。フェリチンの変化量／変化率を含むリストを作成した。

治験実施計画書の識別コード TDU10809 (6R88-RA-0801)

要約：

安全性の結果：

スクリーニングした患者 22 名中 15 名の患者が本治験に組み入れられた後、プラセボ（3 名）又はサリルマブ（ 50 mg、100 mg 及び 200 mg を 4 名ずつ）が投与された。12 名が治験を完了し、3 名が治験を中止した。治験の中止理由は、2 名（プラセボ 1 名及びサリルマブ 50 mg 1 名）が患者の要望で、1 名（サリルマブ 100 mg）はその他の理由であった（RA の再燃により併用禁止薬剤であるエタネルセプトの投与を必要としたため）。

全体として、試験に登録した患者 15 名中 12 名（80.0%）に合計 45 件の TEAE が発現した。すべての TEAE の重症度は軽度（75.6%、34/45 件）又は中等度（24.4%、11/45 件）であった。

サリルマブを投与した患者 12 名中 10 名（83.3%）に TEAE が発現した。サリルマブ投与の患者で最も多く報告された TEAE は上気道感染（4 名［33.3%］、プラセボ 0 名）、インターロイキン濃度上昇（IL-6；3 名［25.0%］、プラセボ 0 名）、RA 再燃（2 名［16.7%］、プラセボ 1 名［33.3%］）、及び貧血（2 名［16.6%］、プラセボ 0 名）であった。

15 名中 7 名（46.7%）は白血球数又は好中球数と関連なく感染症を発現した：プラセボ群 2 名（66.7%）、50 mg 群 2 名（50.0%）、100 mg 群 1 名（25.0%）及び 200 mg 群 2 名（50.0%）。サリルマブ投与群において報告された 5 件の感染症のうち 4 件は非重篤な上気道感染であった。

サリルマブ投与群 4 名（33.3%）に認められた TEAE は治験責任医師により投与との因果関係があると判断された。因果関係ありと判断された TEAE は、インターロイキン濃度上昇（IL-6；200 mg 群 2 名［50.0%］及び 100 mg 群 1 名［25.0%］）、血中アルカリホスファターゼ増加（200 mg 群 1 名［25.0%］）、リンパ球減少症（50 mg 群 1 名［25.0%］）、貧血（100 mg 群 1 名［25.0%］）及び高カルシウム血症（200 mg 群 1 名［25.0%］）であった。血清中 IL-6 増加は、IL-6 受容体のサリルマブによる遮断によると予想される。投与との因果関係のある TEAE はすべて一過性で、重症度は軽度ないし中等度であり、臨床的に意義があると判断されたものはなかった。

試験中に重篤な有害事象及び死亡は報告されず、AE により治験を中止した患者はいなかった。

治験を通して、臨床検査データに臨床的に意味がある異常は報告されなかった。脂質パラメータ、好中球数及び肝機能検査について基準範囲からのわずかな逸脱が認められたが、いずれも軽度かつ一過性で、臨床的変化を伴わなかった。免疫グロブリン濃度において臨床的に意味があるベースラインからの変化は認められなかった。

バイタルサイン、問診及び ECG 検査において臨床的に意味がある異常は報告されなかった。

15 名全例で、抗二本鎖 DNA 抗体試験結果は陰性であった。サリルマブ 50 mg 投与患者 1 名において、ベースライン時に正常であった抗核抗体（ANA）が Day 54 に異常値（1：80）へ変化した。抗核抗体が陽転を呈した 1 名では、ループス様反応の発現を伴わなかった。

治験実施計画書の識別コード TDU10809 (6R88-RA-0801)

薬物動態の結果：

非線形動態がみられた。このことは標的分子である膜結合型 IL-6R 又は sIL-6R を介した抗体のクリアランスがあることから予想されていた。AUC_{all} は用量比例性を上回って増加したが、C_{max} の増加はほぼ用量比例的であった。

標的分子を介した消失は指数関数的でなく、終末相における直線性がみられないと思われることから、本試験については終末相の消失半減期を算出できなかった。機能性サリルマブの MRT_{last} は、50 mg、100 mg 及び 200 mg 投与群でそれぞれ 2.01、3.00 及び 5.59 日であった。50 mg 投与群の 4 名中 2 名はすべての検体のサリルマブ濃度が LLOQ 以下を示したことから、50 mg 投与群における MRT_{last} の推定値が偏る可能性がある。50 mg、100 mg 及び 200 mg 投与群において AUC_{all} はそれぞれ 3.97、29.1 及び 93.9 mg·day/L で、C_{max} はそれぞれ 1.16、4.89 及び 10.9 mg/L であった。

用量が高ければ高いほど、曝露量は標的分子を介したクリアランスの変動による影響を受けにくくなることから、用量を増加すると、曝露量（AUC_{all} 及び C_{max} ）の変動係数は減少した。

免疫原性の結果：

ADA は、バリデーションされていないブリッジングイムノアッセイにより測定された。この最先端のアッセイ法は極めて感度が高く、12 ng/mL まで抗体を検出することができる。また、本アッセイ法では、相対光単位（RLU）とリウマチ因子（RF）の間に高い相関関係がみられた。このことから、RA 患者の大部分において RF の値が高いことから、ADA の測定を実施するにあたり偽陽性の結果を得る可能性があるが、アッセイ法に対する RF の影響はまだ評価されていない。

患者 1 名の 1 検体において、このアッセイ法で中程度の ADA 抗体価を示した。その他の患者では解析したすべての検体が ADA 陰性であるか、又はいくつかの検体で低い ADA 抗体価を示した。

抗体価の増加に伴う機能性サリルマブ濃度及びサリルマブ：sIL-6R 複合体の濃度に明らかな減少はなかった。

治験実施計画書の識別コード TDU10809 (6R88-RA-0801)

薬力学（有効性）の結果：

活動性 RA 患者のみを登録要件としなかったため、hs-CRP、SAA、フィブリノーゲン、及び ESR のベースライン濃度は低かった。そのため、薬力学の結果は慎重に解釈しなければならない。

サリルマブ単回 SC 投与後の hs-CRP において、100 mg 群ではベースラインから Day 3 まで、50 mg 及び 200 mg 群ではベースラインから Day 8 まで用量依存的な減少傾向が認められた。いずれの投与群においても、hs-CRP の中央値は Day 29 までにほぼベースライン値に戻り、その後は比較的安定を保った。

hs-CRP と同様に、ESR についても 100 mg 及び 200 mg 群ではベースラインから Day 8 まで、50 mg 群ではベースラインから Day 15 まで用量依存的な減少傾向が認められた。フィブリノーゲンについても、50 mg 群では Day 4 まで、100 mg 及び 200 mg 群では Day 8 まで用量依存的な減少傾向が認められた。いずれの投与群においても、ESR 及びフィブリノーゲンの中央値はそれぞれ Day 29 及び Day 22 までにほぼベースライン値に戻り、その後若干の変動が認められた。

サリルマブ単回 SC 投与後の SAA について、100 mg 及び 200 mg 群ではベースラインから Day 4 まで、50 mg 群では Day 8 までに減少が認められた。100 mg 及び 200 mg 群と比較して、SAA の最大の減少は 50 mg 群で認められた。

結合抗体の測定において、RLU と RF との間の高い相関関係は、ブリッジング ADA アッセイ法によって高レベルリウマチ因子を示す大部分の RA 患者が偽陽性の結果を得る可能性がある。

抗体価の増加に伴う機能性サリルマブ及びサリルマブ：sIL-6R 複合体の濃度の明らかな減少はなかった。

結論：

全体として、MTX 併用下でサリルマブ 50 mg、100 mg 又は 200 mg を単回 SC 投与としたときの忍容性は良好で安全であった。用量制限毒性は報告されず、投与された最大用量は 200 mg であった。サリルマブ単回 SC 投与後の PK プロファイルは予想と矛盾しなかった。軽度ないし中等度の定量可能な ADA の抗体価が認められた。抗体価の増加に伴う機能性サリルマブ及びサリルマブ：sIL-6R 複合体の濃度に明らかな減少はなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.5　TDR10805 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-4：TDR10805]

2.5.1　概要

表 11 - 概要（TDR10805 試験）

治験実施計画書の識別コード：TDR10805 (6R88-RA-0802)

治験の標題：メトトレキサートの投与を受けている関節リウマチ患者を対象にサリルマブを併用して投与した時の安全性及び忍容性を検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増並行群試験

治験責任医師／治験実施医療機関：

[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国
[redacted]米国

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2008 年 12 月 15 日

最後の患者の完了日：2009 年 8 月 26 日

治験実施計画書の識別コード：TDR10805 (6R88-RA-0802)

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的：

メトトレキサート（MTX）を併用している関節リウマチ（RA）患者を対象に、サリルマブを反復皮下（SC）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

サリルマブを反復 SC 投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を評価し、探索的有効性評価項目を検討する。

治験方法：本治験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復用量漸増、並行群試験であった。この試験は 3 つのパートで行われ、4：1 でランダム化したサリルマブ群及びプラセボ群をそれぞれ含む計 6 つの用量コホートで構成された。患者は治験薬を週 1 回 5 回投与され、更に 6 週間の追跡を行った。

患者／被験者数：

予定：60 名（10 名／コホート、6 コホート）、コホート 1 及び 2 をパート A、コホート 3、4 及び 5 をパート B、コホート 6 をパート C とした。

ランダム化：61 名

投与：60 名（プラセボ 13 名、サリルマブ 47 名；コホート 1、2、3、4 及び 6 に各 8 名、コホート 5 に 7 名）

評価：

安全性：60 名

薬物動態：60 名

探索的有効性：60 名

診断及び選択基準：対象試験集団として、罹病期間 6 カ月以上で、米国リウマチ学会（ACR）機能分類がクラス I~III である RA 患者で、スクリーニング来院前に最低 12 週間にわたって MTX の投与を受け、スクリーニング来院前に最低 6 週間は一定用量（7.5～25 mg/week）の MTX の投与を受けていた成人患者（18 歳以上、男女）。

治験治療

治験薬：サリルマブ、プラセボ

剤形：凍結乾燥製剤を含む使い捨て無菌バイアル。1 バイアル中にはサリルマブ又はプラセボが充填されている。注射用滅菌水を提供し、サリルマブ濃度が 100 mg/mL となるよう溶解した。

投与経路：皮下投与

用量：

パート A；50 mg 週 1 回（qw）（Day 1、8、15、22 及び 29 に投与）、100 mg 隔週 1 回（q2w）（Day 1、15 及び 29 に投与）

パート B；100 mg qw、200 m q2w、150 mg qw

パート C；150 mg q2w

治験実施計画書の識別コード：TDR10805 (6R88-RA-0802)

バッチ番号：[redacted]及び[redacted]（サリルマブ）、[redacted]及び[redacted]（プラセボ）

投与期間：5 週間

観察期間：スクリーニング期（治験薬投与 3～14 日前）及び観察期 10 週間（治験薬投与日 Day 1、8、15、22、29、最終観察日 Day 71）。

手順及び評価：

患者がインフォームドコンセントに署名した時から Day 71（最終観察日）の来院まで、試験のための来院のたびに有害事象（AE）を収集することとした。患者がスクリーニング期間中に治験を中止した場合には、AE 及び重篤な有害事象（SAE）を中止時まで収集することとした。患者が投与期間中もしくは追跡期間中に治験を中止した場合には、AE 及び SAE を最終観察日まで収集することとした。

各来院時に、所定の臨床検査のために血液及び尿を採取し、体温、座位血圧、脈拍及び呼吸などのバイタルサインを収集した。スクリーニング時、Day 36 及び最終観察日に心電図検査を実施した。スクリーニング時及び最終観察日に問診を行った。

機能性サリルマブ濃度測定のため Day 1 及びそれに続く週 1 回の来院時に血液検体を採取した。抗サリルマブ抗体（ADA）測定のために Day 1 投与前、Day 36 及び最終観察日に血液検体を採取した。本試験の ADA を測定したバリデーションされていないブリッジングイムノアッセイは、12 ng/mL まで ADA を検出することができる。

高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）及び補体の測定のための血液検体を来院のたびに採取した。インターロイキン-6（IL-6）、フィブリノーゲン、赤血球沈降速度（ESR）、及び血清アミロイド A（SAA）を Day 36 までの来院のたびに、更に Day 57 及び最終観察日に測定した。免疫グロブリン、リウマチ因子、抗核抗体（ANA）及び抗二本鎖 DNA 抗体を投与前及び最終観察日に測定した。患者は、ベースライン時、Day 36 及び最終観察日に疼痛評価及び疾患活動の全般的評価（それぞれ 0～10 の 11 ポイントスケール）を実施した。

評価項目：

本試験における主要評価項目は、治験薬投与下に発現又は悪化した有害事象（TEAE）の発現頻度とした。

探索的有効性評価項目は、hs-CRP、IL-6、フィブリノーゲン、ESR、SAA、患者による疼痛評価、及び患者による疾患活動性の全般的評価とした。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態：

採血ポイント：

血清中サリルマブ濃度測定のため、Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 43、Day 50、Day 57、Day 64 及び Day 71 に採血した。

分析方法：

酵素免疫測定法（ELISA 法）。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブ[サリルマブ:可溶性 IL-6 受容体（sIL-6R）複合体]の定量下限（LLOQ）は、それぞれ 0.294 mg/L 及び 0.662 mg/L である。

治験実施計画書の識別コード：TDR10805 (6R88-RA-0802)

薬力学（hs-CRP、IL-6、フィブリノーゲン、ESR、SAA）：

採血ポイント：

hs-CRP のため、Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 43、Day 50、Day 57、Day 64 及び Day 71 に採血した。

その他のパラメータのため、Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 57 及び Day 71 に採血した。

統計手法：

統計的仮説検定は計画しなかった。解析集団は、治験薬の投与を受けた全てのランダム化された患者を含め、ランダム化時に割り当てられた治験薬群に基づいた最大の解析対象集団（FAS）、又は投与された群に基づいた安全性解析集団（SAF）とした。すべてのコホートのプラセボ患者は 1 群として併合した。結果は各サリルマブ群別、及びサリルマブ投与群を併合して要約する。人口統計学及びベースライン特性、安全性及び薬物動態の結果は記述統計量を用いて要約した。

有効性解析は FAS に基づいて行った。欠測データは帰属させなかった。以下の有効性変数についてベースラインからの変化量及び変化率に関して、各サリルマブ群と併合したプラセボ群を比較するため、Mann-Whitney-Wilcoxon 検定を用いた：hs-CRP、IL-6、フィブリノーゲン、ESR 及び SAA。患者による疼痛評価、疾患活動性の患者による全般的評価に関するベースラインからの変化は患者別に記載し、投与群別に要約する。サリルマブ群とプラセボ群を比較するため、ベースラインによって調整した ANOVA を用いた。

要約：

安全性の結果：

TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群及び併合サリルマブ群で同等であった（77%）。TEAE を発現した患者の比率はサリルマブの用量及び投与間隔とは無関係であった。最も多く報告された TEAE は注射部位反応で、サリルマブ投与患者 12 名（26%）で発現したが、プラセボ群では認められなかった。すべての注射部位反応は軽度で、後遺症もなく回復した。臨床検査、感染症及び寄生虫症、並びに筋骨格系及び結合組織障害がその他の TEAE の多数を占めた。200 mg q2w 群の患者 1 名が中等度結膜炎を示し、感染症発現翌日の好中球数が 1.49 Giga/L であったことを除き、すべての感染症は軽度で、発症時に好中球数の低下は伴わなかった。プラセボ群 1 名の追跡調査期間中に重篤な TEAE として心筋梗塞が 1 件認められた。AEにより治験を中止した患者は3名で、複数の臨床検査値異常（プラセボ）、好中球減少症及び白血球（WBC）減少（100 mg qw）、及び RA 再燃（200 mg q2w）であった。

一過性で無症候性の WBC 及び好中球数の減少並びに ALT 及び AST の増加がサリルマブ投与で見られた。好中球数が < 1.5 Giga/L であった患者の割合は、プラセボ群（8%）に対して併合したサリルマブ群（17%）で高かった。軽度好中球減少症（1～1.5 Giga/L）は 6 名（サリルマブ群 5 名及びプラセボ群 1 名）に認められ、中等度好中球減少症（0.5～1 Giga/L）は 3 名に認められ、いずれもサリルマブ群であった。ALT の増加>3×ULN、総ビリルビンの増加≥2×ULN 又はアルカリホスファターゼの増加 > 2×ULN を示した患者は 1 名もいなかった。

治験実施計画書の識別コード：TDR10805 (6R88-RA-0802)

薬物動態及び抗薬物抗体の結果：

すべての投与群において、機能性サリルマブ濃度の平均値は Day 36、すなわち最終投与後 7 日目に最高値を示した。Day 36 における機能性サリルマブの平均濃度は 100 mg qw 群及び 200 mg q2w 群でほぼ同じであった。それ以外では、機能性サリルマブ濃度は用量及び投与間隔に依存して増加したが、用量比例的な増加ではなかった。

バリデーションされていない ADA 測定に基づくと、投与後の検体において 3 名の患者において中程度 ADA 抗体価を示し、1 名に中程度及び高度の ADA 抗体価が 1 検体ずつ認められた。その他の患者では解析したすべての検体が ADA 陰性であるか、又はいくつかの検体で低い ADA 抗体価を示した。中程度の ADA 抗体価陽性の患者 1 名は、サリルマブ濃度が予想よりも低値であった。全体を通して、低用量の 50 mg qw を投与された患者は ADA 抗体価が高かった。150 mg qw 群の患者は循環血中での薬物濃度が高かった一方で、抗体価が低かった。

探索的薬力学（有効性）の結果：

hs-CRP、フィブリノーゲン、ESR 及び SAA のベースライン濃度は、大多数の患者で基準範囲内であった。

より高い用量や投与間隔を狭めてサリルマブを投与すると、プラセボと比較して hs-CRP はより大きく減少し、IL-6 は増加し、フィブリノーゲン、ESR 並びに SAA は減少した。hs-CRP のベースラインからの変化率のプラセボとの差は、100 mg qw 群では Day 8～43、200 mg q2w 群では Day 8～50、150 mg qw 群では Day 8～57（7 週目、すなわち最終投与後 3 週）に統計的に有意であった（$p < 0.05$）。100 mg q2w 及び 150 mg q2w 群では、hs-CRP の減少はサリルマブ投与後 1 週の方が 2 週より大きかった。hs-CRP のベースラインからの変化率のプラセボとの差は 100 mg q2w 群で Day 8、22 及び 36、150 mg q2w 群で Day 8、22、36 及び 43 に統計的に有意であった。

患者による疼痛評価はすべてのサリルマブ群で軽減傾向であった。Day 36 及び Day 71 におけるベースラインからの平均変化量は、すべてのサリルマブ群で軽減し、プラセボ群で増加した。併合サリルマブ群におけるベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は、Day 36 及び Day 71 では統計的に有意であった。疾患活動性に関する患者による全般的評価では、ベースラインからの平均変化量は 5 つのサリルマブ群（50 mg qw、100 mg q2w、100 mg qw、200 mg q2w 及び 150 mg q2w）で Day 36 及び Day 71 に、150 mg qw 群で Day 36 に軽減した。プラセボ群におけるベースラインからの平均変化量は、Day 36 に増加し、Day 71 ではゼロであった。

結論：

このランダム化、二重盲検、反復用量漸増試験において、MTX を併用している RA 患者を対象に、サリルマブを週 1 回（50 mg、100 mg 及び 150 mg qw）及びプラセボと交互に隔週 1 回（100 mg、150 mg 及び 200 mg q2w）反復投与したとき、忍容性に優れ、安全性プロファイルは良好であった。

平均機能性サリルマブ濃度は用量及び投与間隔に依存して増加した。低い薬物濃度では、非線形の標的分子を介したクリアランスが認められた。

バリデーションされていない ADA 測定に基づくと、3 名の患者において中程度の ADA 抗体価が認められ、そのうちの 1 名の患者の 1 検体は高い ADA 抗体価を示した。中程度 ADA 抗体価を示した患者のうち 1 名はサリルマブ濃度が低かった。

プラセボと比較して、サリルマブ投与群では hs-CRP の減少、IL-6 の増加、フィブリノーゲン、ESR、SAA 及び患者による疼痛評価の減少が認められ、これらの変化はサリルマブ投与量及び投与間隔と関連していた。疾患活動性の患者による全般的評価は、サリルマブ群においてベースラインと比較して減少した。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.6　PKM12058 試験（海外試験、評価資料）

[Module 5.3.3.2-5：PKM12058]

2.6.1　概要

表 12 - 概要（PKM12058 試験）

治験実施計画書の識別コード：PKM12058
治験の標題：関節リウマチ患者を対象に、製造工程、細胞株、処方及び濃度が異なる新規のサリルマブ製剤 200 mg を単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を、これまでに使用してきた製剤と比較するランダム化、単盲検、並行群間試験
治験責任医師／治験実施医療機関： [redacted]USA [redacted]USA [redacted]USA [redacted]USA
公表文献：該当せず
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2011 年 5 月 16 日 最後の患者の完了日：2011 年 9 月 30 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的： 関節リウマチ（RA）患者を対象に製造工程、細胞株、処方及び濃度が異なる新規のサリルマブ製剤 200 mg を単回皮下（SC）投与したときの安全性、忍容性を検討する。 副次目的： RA 患者を対象に新規のサリルマブ製剤を単回 SC 投与したときの薬物動態（PK）をこれまでに使用してきた製剤と比較検討する。
治験方法： 並行群間（2 群）、多施設共同、ランダム化、単盲検（患者）、非プラセボ対照、単回皮下投与試験。
患者／被験者数： 予定：2 投与群で約 30 名（15 名／群） ランダム化：32 名（試験製剤 S4*　F3：17 名、標準製剤 S2*　F2：15 名） 投与：32 名

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

評価：

薬力学：該当なし

安全性：32 名

薬物動態：31 名

診断及び選択基準：ランダム化のための来院前に最低 12 週間にわたってメトトレキサート（MTX）の投与を受け、試験期間中に一定用量の MTX の投与を受けられる 18～75 歳の RA 患者（男女）。

治験治療

治験薬：異なる細胞株、製造工程及び処方から製造された 2 つの異なる製剤としてのサリルマブを投与

剤形：

S4* F3 製剤：サリルマブの 175mg/mL 溶液をプレフィルドシリンジ（PFS）に充填

S2* F2 製剤：サリルマブの 100mg/mL 溶液をバイアルに充填

投与経路：左上腹部に皮下投与

用量：サリルマブ 200 mg 単回投与

グループ A（試験製剤）：S4* F3、175 mg/mL × 1.14 mL

グループ B（標準製剤）：S2* F2、100 mg/mL × 2.00 mL

バッチ番号：

グループ A（試験製剤）：[redacted]

グループ B（標準製剤）：[redacted]

非治験薬：

MTX：基礎療法として投与

葉酸：MTX の毒性を抑えるため投与

剤形／投与経路／用量：各患者の処方通りに投与

バッチ番号：該当なし

投与期間：単回投与

観察期間：5～7 週間（スクリーニング期間：Day -14～Day -2、入院期間：Day -1～Day 2、治験薬投与日：Day 1、最終観察日：Day 35～Day 38）

評価基準：

薬力学：該当せず

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

安全性：

有害事象（AE）：投与後 5 週までの治験薬投与下に発現した AE（TEAE）、臨床検査値の評価（生化学、血液学、尿検査）、好中球機能検査、バイタルサイン、心電図（ECG）パラメータ（自動計測）、抗サリルマブ抗体（ADA）（陰性又は抗体価）、及び局所忍容性評価。

血液学及び生化学検査のための血液検体を、Day 1 の投与前及び投与後 4 時間（血液学のみ）、Day 2（すなわち投与後 24 時間）、Day 4、Day 7、Day 14、Day 21 及び Day 35（4、7、14 及び 21 は肝機能酵素及び高感度 C 反応性たん白［hs-CRP］に限定した生化学検査）に採取した。

好中球機能検査のための血液検体を、Day 1 の投与前及び Day 2、Day 4、Day 7 及び Day 14 に採取した。

血清中の ADA の測定のために血液検体を、Day 1 の投与前及び Day 7、Day 21 及び Day 35（更に Day 35 に陽性であった場合には投与 3 ヵ月後の追跡調査時）に採取した。

局所忍容性評価では、Day 1 の投与前及び投与後 1、10、30 分、1、2、4、8 及び 12 時間、及び Day 2（すなわち投与後 24 時間）に、Present Pain Intensity（PPI）に関する口頭アンケート（質問「あなたの痛みを言葉で表すとどれですか？」に対する 6 段階評価の回答：痛みなし、ごく軽い痛み、心地悪い痛み、気が滅入る痛み、ひどい痛み、強烈な痛み）、及び視覚的アナログスケール（Visual Analog Scale［VAS；目盛のない 100 mm 線］）を用いる注射部位疼痛の評価、紅斑の評価（注射部位での直径）並びに浮腫の評価（注射部位での直径）を行った。

薬物動態：

機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの以下の血清中 PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した：

C_{max}（最高血清中濃度）、t_{max}（最初に最大血清中濃度に到達する時間）、AUC_{last}（時間 0 から t_{last} までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積）、AUC（無限時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積）、$t_{1/2z}$（終末相の消失半減期）、V_{ss} /F（定常状態における分布容積）CL/F（見かけの全身クリアランス）

バイオマーカー：

ベースライン（Day 1 投与前）における血清中可溶性インターロイキン-6 受容体（sIL-6R）濃度を測定した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血清中サリルマブ濃度測定のため、Day 1 の投与前及びサリルマブ投与後 12 時間、並びに Day 2（すなわち投与後 24 時間）、Day 3、Day 4、Day 5、Day 7、Day 9、Day 11、Day 14、Day 21 及び Day 35 に採血した。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を、定量下限（LLOQ）がそれぞれ 294 及び 662 ng/mL のバリデーション済み酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

統計手法：

投与群別に記述統計量を用いて要約した。連続変数では以下の記述統計量を含めた：平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値及び最大値。カテゴリーデータでは、各カテゴリーの頻度及び割合（%）を示した。

安全性：

安全性は、個々の値の検討及び記述統計量に基づいて評価した。TEAE は頻度（例数及び割合）を投与群別に分類して作表した。臨床検査データ、バイタルサイン及び ECG データの potentially clinically significant abnormality（PCSA）及び基準範囲外の臨床検査データにフラグを付加し、投与群別に度数分布表を用いて要約した。

好中球機能検査は各検査別に、被験者及び来院別に一覧表にし、低下した好中球機能反応（基準値以下の反応）にフラグを付加し、投与群別及び全体として要約した。

ADA の結果は陰性（検出限界以下）又は陽性（抗体価ベース）のいずれかとし被験者及び来院別に一覧表にした。また、陰性及び陽性レベルの頻度（例数及び割合）を投与群別に要約した。

局所忍容性：疼痛 VAS、紅斑直径及び浮腫直径は、投与群別に時点毎に記述統計量を示した。これらの各測定はさらに時間平均値（サリルマブ投与から Day 2 までの評価を含む）、最高値及び来院別の最高値として要約した。PPI データについて一覧表を示し、定性的評価の最高値における被験者数の度数分布表を示した。

薬物動態：

血清中の機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの PK パラメータを、記述統計量を用いて投与群別に要約した。

対数変換した C_{max} 及び AUC_{last} について、性別及び投与群を固定効果、体重を共変量とした線形固定効果モデルを用い、試験製剤／標準製剤群の比（S4* F3/S2* F2）を評価した。C_{max} 及び AUC_{last} について、投与群の比の推定値及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。

バイオマーカー：

ベースライン時の総 sIL-6R 濃度を一覧表にし、記述統計量を用いて投与群別及びすべてのランダム化された被験者に要約した。

要約：

集団の特性：本治験の投与集団は 32 名の RA 患者で、その内訳は男性 9 名（28.1%）及び女性 23 名（71.9%）、年齢 31～74 歳、体重の範囲は 45.6～105.0 kg、ベースライン hs-CRP は 0.10～145.00 mg/L（中央検査室で測定、基準範囲≦10 mg/L）であった。

薬力学の結果：該当なし

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

安全性の結果：

TEAE の発現率は投与群間で同様であった（S4* F3［試験製剤］で 17 名中 11 名［64.7%］に対し、S2* F2［標準製剤］で 15 名中 9 名［60.0%］）。

試験中に 1 件の SAE が報告された：S4* F3 投与群の 50 歳男性患者 1 名において、煙曝露（smoke exposure）後の「ブドウ膜炎の悪化」が投与後約 5 週間に認められた。この患者には糖尿病歴があり、事象が発現した同じ眼に、8 ヵ月前には網膜剥離、網膜修復及び白内障手術の前歴が、更に約 3.5 週間前には結膜炎の前歴があった。この事象の転帰は、本報告時点では不明である。この SAE は、治験責任医師によって薬剤との因果関係はないと判断された。

患者 32 名中 8 名がグレード 3 又は 4 の好中球減少症を示し（S4* F3：17 名中 4 名［23.5%］、S2* F2：15 名中 4 名［26.7%］）、投与群間で同様の頻度で認められた。

グレード 3 ないし 4 の好中球減少症を示した患者 8 名は、試験中に感染症を発現しなかった。試験中にグレード 2 の好中球減少症を示した患者 2 名に、軽度上気道感染症 2 件が認められた。これら 2 名の患者は、好中球減少症から回復して好中球絶対数（ANC）≧2 Giga/L となった治験薬投与後それぞれ 9 及び 32 日に感染症を発現した。いずれも S2* F2 製剤を投与した患者に認められた。

好中球減少症とは別に、事前にモニタリングが必要と定めておいた AE として薬剤過敏症 2 件が試験中に認められた：そのうち 1 件は治験薬に対する軽度のアレルギー反応（腕の痒み及び発赤並びに舌の痒みを含む）で、治験薬投与後約 5 時間に発現して対症療法を行わずに 45 分以内に回復した。もう 1 件は中等度全身過敏反応（鼠径部の蕁麻疹、及び下唇並びに顔面の腫脹を含む）で、IMP 投与後約 32 時間に発現して対症療法を行い 3 日後に回復した。いずれの事象も S4* F3 を投与した患者に認められた。

その他の TEAE は、接触皮膚炎 2 名（治験薬投与後約 29 日に発生したツタウルシ過敏症 1 名及び治験薬投与後約 8 日に発生した両側顎関節部付近の接触皮膚炎 1 名）並びに発疹 2 名（治験薬投与後約 6 日に発生した耳及び頸部の発疹並びに治験薬投与後約 7 日に発生した芝刈りに対するアレルギーの疑いによる斑状丘疹状皮疹）を除き、各投与群 1 名以上の患者には認められなかった。いずれの事象も S4* F3 を投与した患者に認められた。

サリルマブを 200 mg 単回投与したとき、ANC は S4* F3 製剤及び S2* F2 製剤において、ベースラインからそれぞれ 47%及び 61%減少し（ベースラインからの変化率の平均値の最大値；投与後 3～6 日に認められた）、最終来院の Day 35 にはベースラインに回復していた。

好中球機能検査（oxidative burst、phagocytic index）を患者 24 名（S4* F3 投与群 13 名及び S2* F2 投与群 11 名）で評価した。Day 14 に異常な phagocytic index を示した患者 1 名を除き、すべての結果が正常であった。

ALT 及び AST（3 x ULN）、トリグリセリド（4.6 mmol/L）の PCSA に該当する増加はなかった。総コレステロールは、ベースライン（Day 1）が異常値であった患者 1 名で PCSA に該当する増加（≧7.74 mmol/L）が認められた（Day 1：8.18 mmol/L、Day 2：7.87 mmol/L）。低比重リポたん白コレステロールでは患者 4 名に PCSA に該当する増加（≧4.1 mmol/L）が認められ、そのうち 2 名はベースライン値が異常であったが、いずれの値も臨床検査値の正常値の上限以下に留まった。

ADA は、患者 32 名中 6 名（18.75%）において最終来院の Day 35 に陽性であった（これ以前の時点では、ADA は陰性であった）。ADA の発現率は、2 つの製剤間で同様であった（各投与群 3 名ずつ）。3 か月後の追跡検査では、最終来院時（Day 35）に ADA が陽性であった 6 名のうち 4 名は陽性のままで、2 名は陰性となった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

好中球絶対数 — グレード及び製剤別の好中球減少症例数（%）

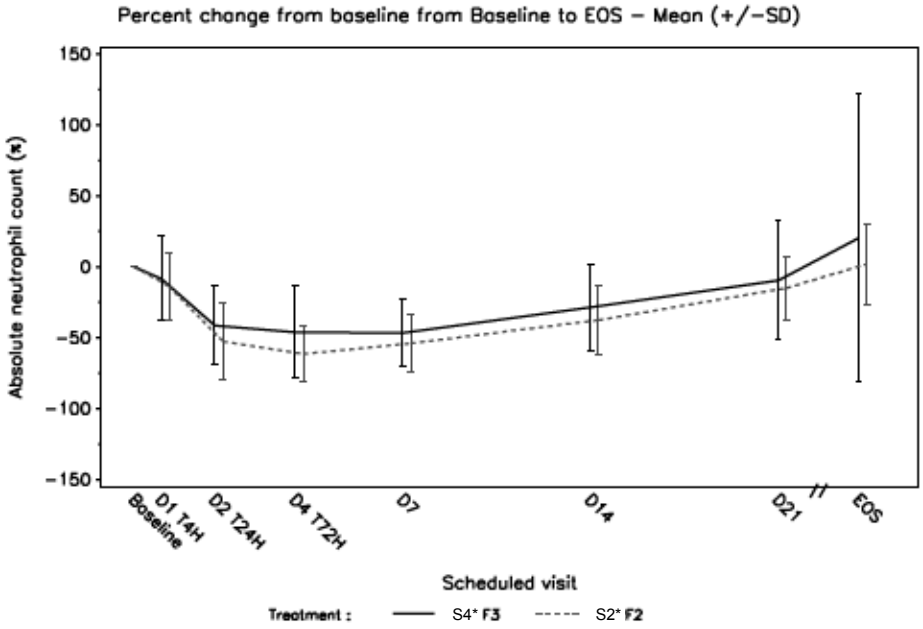
Neutropenia Type	Definition	S4* F3 (N=17)	S2* F2 (N=15)	Overall (N=32)
Grade 1	1.50 Giga/L ≤ ANC < Lower Limit Normal	6 (35.3%)	5 (33.3%)	11 (34.4%)
Grade 2	1.00 Giga/L ≤ ANC < 1.50 Giga/L	3 (17.6%)	5 (33.3%)	8 (25.0%)
Grade 3	0.50 Giga/L ≤ ANC < 1.00 Giga/L	4 (23.5%)	2 (13.3%)	6 (18.8%)
Grade 4	ANC < 0.50 Giga/L	0	2 (13.3%)	2 (6.3%)
Baseline ANC	Mean in Giga/L (SD)	4.280 (2.440)	3.544 (0.710)	3.935 (1.854)

S4* F3: Group A (test), 175 mg/mL (S4* F3) x 1.14 mL (200 mg of SAR153191); S2* F2: Group B (reference), 100 mg/mL (S2* F2) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191)

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 subject.

好中球絶対数のベースラインからの変化率の平均値推移



Note: Baseline is defined as the last available value before dosing.
S4* F3: Group A (test), 175 mg/mL (S4* F3) x 1.14 mL (200 mg of SAR153191)
S2* F2: Group B (reference), 100 mg/mL (S2* F2) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

局所忍容性：

PPI アンケートにおいて、両投与群で同じ発現率及び強度の疼痛が報告された。患者 7 名（S4* F3 群 3 名及び S2* F2 群 4 名）は「ごく軽い痛み」を報告し、患者 2 名（各群 1 名ずつ）は「心地悪い痛み」を報告した。

疼痛 VAS 評価において、疼痛 VAS 最高値の平均値及び中央値は 100 mm スケール上で両投与群ともそれぞれ 4.3 及び 3.0 mm であった。疼痛 VAS 最高値は S4* F3 及び S2* F2 投与群でそれぞれ 15 及び 13 mm で、投与後 1 分から 4 時間までの間に認められた。

紅斑直径の実測平均値は、S4* F3 及び S2* F2 投与群でそれぞれ 1.9 及び 10.8 mm であり、中央値は両投与群とも 0 mm であった。実測最大値は、S4* F3 及び S2* F2 投与群でそれぞれ 15 及び 85 mm で、投与後 1 分から 12 時間までの間に認められた。

浮腫直径の実測平均値は、S4* F3 及び S2* F2 投与群でそれぞれ 2.2 及び 0.5 mm であり、中央値は両投与群とも 0mm であった。実測最大値は S4* F3 及び S2* F2 投与群でそれぞれ 30 及び 5 mm で、投与後 1～8 時間までの間に認められた。

PPI – 投与群別の質的な痛みの評価における最高値の被験者数（%）

Present pain intensity n (%)	**S4* F3 (N=17)**	**S2* F2 (N=15)**
No Pain	10 (58.8%)	7 (46.7%)
Mild	3 (17.6%)	4 (26.7%)
Discomforting	1 (5.9%)	1 (6.7%)
Distressing	0	0
Horrible	0	0
Excruciating	0	0

S4* F3: Group A (test), 175 mg/mL (S4* F3) x 1.14 mL (200 mg of SAR153191); S2* F2: Group B (reference), 100 mg/mL (S2* F2) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191)

N = number of patients treated within each group

The data from site 840003 were excluded from the analysis due to the pain assessment not done at injection site (as requested per protocol), but as general pain from rheumatoid arthritis disease.

n (%) = number and % of patients having the occurrence in each category

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

薬物動態の結果：

血清中機能性サリルマブの PK パラメータ - 平均値±SD（幾何平均）［変動係数%］-

Parameters	S4* F3 (N=16)	S2* F2 (N=15)
C_{max}	17900 ± 9980	15800 ± 7020
(ng/mL)	(15400) [55.8]	(14400) [44.4]
t_{max}[a]	95.9	96.0
(h)	(48.0 – 192)	(48.0 – 145)
AUC_{last}	4280000 ± 3510000	3680000 ± 2220000
(ng•h/mL)	(3280000) [82.1]	(3180000) [60.3]
AUC	4850000 ± 3640000	4290000 ± 2580000
(ng•h/mL)	(3790000) [75.1][b]	(3670000) [60.2][b]
CL/F	67.3 ± 49.7	62.9 ± 34.1
(mL/h)	(52.7) [73.9][b]	(54.5) [54.1][b]
V_{ss}/F	11500 ± 7110	12000 ± 6040
(mL)	(9760) [61.7][b]	(10600) [50.3][b]
$t_{1/2z}$	86.2 ± 39.8	110 ± 60.2
(h)	(76.6) [46.1]	(96.6) [54.9]

[a] Median (min-max); [b] N=15 (S4* F3) and N=13 (S2* F2) due to AUC extrapolation >30%

投与群間の幾何平均の比の推定値及び 95%信頼区間

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

The estimates are based on the linear fixed effect model with fixed terms for gender, weight, and treatment.

PGM=PRODOPS/SAR153191/PKM12058/CSR/REPORT/PGM/pk_pkm12058.sas.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_te_k_t_2_i.rtf (07NOV2011 - 12:01)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12058

結論：

SAR153191 は両投与群において忍容性が良好であった。

臨床的に重要な局所忍容性に関する問題はなく、投与群間で局所忍容性パラメータ（疼痛、紅斑及び浮腫）に明らかな差異もなかった。

TEAE の発現率は投与群間で同様であった。最も多く認められた TEAE は好中球減少症であった。RA 患者 32 名中 8 名にグレード 3 ないし 4 の好中球減少症が認められ、その頻度は両投与群で同等であった（S4* F3 投与群 17 名中 4 名［23.5%］及び S2* F2 投与群 15 名中 4 名［26.7%］）。グレード 3 ないし 4 の好中球減少症を示した患者 8 名中、試験中に感染症を発現した患者はなかった。好中球機能検査（oxidative burst、phagocytic index）において、サリルマブの影響は見られなかった。

RA 患者を対象に、新規のサリルマブ製剤（S4* F3）を 200 mg 単回投与したときのサリルマブ曝露量は、これまでに使用してきた製剤（S2* F2）と同様であった。投与群間（S4* F3/S2* F2）の幾何平均の比及び 95% CI は、C_{max} で 1.18（0.83～1.66）、AUC_{last} で 1.21（0.82～1.79）であった。

結論として、RA 患者を対象にサリルマブを 200 mg 単回皮下投与したとき、第 3 相試験で使用されている S4* F3 製剤の局所忍容性、安全性及び PK プロファイルは、第 2 相試験で使用されている S2* F2 製剤と明らかな差異はなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.6.2 安全性の評価

TEAE の概要、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を、表 13、表 14 及び表 15 にそれぞれ示す。

表 13 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性評価対象集団（PKM12058 試験）

n (%)	S4* F3 (N=17)	S2* F2 (N=15)
Subjects with any TEAE	11 (64.7%)	9 (60.0%)
Subjects with any severe TEAE	1 (5.9%)	2 (13.3%)
Subjects with any treatment emergent SAE	1 (5.9%)	0
Subjects with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	na	na

S4* F3: Group A (test), 175 mg/mL (S4* F3) x 1.14 mL (200 mg of SAR153191); S2* F2: Group B (reference), 100 mg/mL (S2* F2) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

na = not applicable

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one TEAE in each category

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end-of-study visit (included).

PGM=PRODOPS/SAR153191/PKM12058/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (11NOV2011 - 19:56)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 14 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（PKM12058 試験）

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	S4* F3 (N=17)	S2* F2 (N=15)
合計	11 (64.7%)	9 (60.0%)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (13.3%)**
上気道感染	0	2 (13.3%)
血液およびリンパ系障害	**4 (23.5%)**	**4 (26.7%)**
好中球減少症	4 (23.5%)	4 (26.7%)
貧血	0	1 (6.7%)
免疫系障害	**2 (11.8%)**	**0**
節足動物刺傷アレルギー	1 (5.9%)	0
薬物過敏症	1 (5.9%)	0
過敏症	1 (5.9%)	0
神経系障害	**1 (5.9%)**	**0**
錯感覚	1 (5.9%)	0
眼障害	**2 (11.8%)**	**1 (6.7%)**
結膜炎	1 (5.9%)	0
眼脂	1 (5.9%)	0
ブドウ膜炎	1 (5.9%)	0
結膜出血	0	1 (6.7%)
霧視	0	1 (6.7%)
耳および迷路障害	**1 (5.9%)**	**0**
耳痛	1 (5.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (11.8%)**	**0**
口腔咽頭痛	1 (5.9%)	0
咽喉刺激感	1 (5.9%)	0
胃腸障害	**2 (11.8%)**	**1 (6.7%)**
口内乾燥	1 (5.9%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (5.9%)	0
下痢	0	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	**4 (23.5%)**	**1 (6.7%)**
接触性皮膚炎	2 (11.8%)	0

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	S4* F3 (N=17)	S2* F2 (N=15)
発疹	1 (5.9%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.9%)	0
全身性そう痒症	0	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (11.8%)**	**1 (6.7%)**
背部痛	1 (5.9%)	1 (6.7%)
筋痙縮	1 (5.9%)	0
筋肉痛	1 (5.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (6.7%)**
注射部位血腫	0	1 (6.7%)
注射部位反応	0	1 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (6.7%)**
上顎炎	0	1 (6.7%)

S4* F3: Group A (test), 175 mg/mL (S4* F3) x 1.14 mL (200 mg of SAR153191); S2* F2: Group B (reference), 100 mg/mL (S2* F2) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MedDRA 14.0

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 S4* F3 group

An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end-of-study visit (included).

Source: CSR Table 16.2.7.1

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 15 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団
（PKM12058 試験）

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	S4* F3 (N=17)	S2* F2 (N=15)
合計	7 (41.2%)	6 (40.0%)
血液およびリンパ系障害	4 (23.5%)	4 (26.7%)
好中球減少症	4 (23.5%)	4 (26.7%)
免疫系障害	2 (11.8%)	0
薬物過敏症	1 (5.9%)	0
過敏症	1 (5.9%)	0
胃腸障害	2 (11.8%)	1 (6.7%)
口内乾燥	1 (5.9%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (5.9%)	0
下痢	0	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7%)
注射部位反応	0	1 (6.7%)

S4* F3: Group A (test), 175 mg/mL (S4* F3) x 1.14 mL (200 mg of SAR153191); S2* F2: Group B (reference), 100 mg/mL (S2* F2) x 2.00 mL (200 mg of SAR153191)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MedDRA 14.0

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 S4* F3 group

An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the end-of-study visit (included).

Source: PGM=PRODOPS/SAR153191/PKM12058/CSR/REPORT/PGM/ae_teaerel_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_teaerel_s_t_i.rtf (22DEC2015 - 8:29)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.7　INT12684 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.3.4-1：INT12684]

2.7.1　概要

表 16 - 概要（INT12684 試験）

治験実施計画書の識別コード：INT12684

治験の標題：関節リウマチ患者を対象に、シンバスタチン 40 mg 単回経口投与の薬物動態に及ぼすサリルマブ 200 mg 単回皮下投与の影響を検討するための多施設共同、非盲検、2 剤、単一投与順序臨床試験（パート A）、及びオプションの非盲検 1 年間延長サリルマブ投与試験（パート B）

治験調整医師：

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]Republic of Korea, [redacted]

治験実施医療機関：米国 3 施設、韓国 1 施設、モルドバ 1 施設

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2014 年 2 月 18 日

最後の患者の完了日：2015 年 2 月 27 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：

関節リウマチ（RA）患者を対象に、シンバスタチンの薬物動態（PK）に及ぼすサリルマブ 200 mg の単回皮下（SC）投与の影響を検討する。

副次目的：

サリルマブの安全性及び有効性（探索的）について検討する。

治験方法：

パート A：非盲検、非ランダム化、2 剤、2 期、単一投与順序試験。パート A の終了後、患者にはパート B に参加するというオプションがあった。

パート B：非盲検継続試験。

この概要はパート A のみに焦点を置いている。パート B に関連するデータは含まれない。

患者／被験者数：

予定：14 名（男女それぞれ少なくとも 4 名）

治験実施計画書の識別コード：INT12684

投与：19 名

評価：

薬物動態：17 名

安全性：19 名

有効性：19 名

診断及び選択基準：米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010 年）に基づき RA と診断されており、罹病期間が 3 ヵ月以上である 18 歳以上 75 歳以下の活動性関節リウマチ患者（男性又は女性）。

治験治療

治験薬：サリルマブ

剤形： 175 mg/mL サリルマブ注射用液（P1F3）1.14 mL（200 mg）を使い捨てのプレフィルドガラスシリンジに充填したもの

投与経路：皮下投与

用量：

パート A：Period 2 の Day 1 に 200 mg 単回投与

パート B：200 mg を 2 週間に 1 回（q2w）、最長 50 週間投与

バッチ番号：[redacted]、[redacted]

治験薬：シンバスタチン

剤形：20 mg フィルムコート錠

投与経路：経口投与

用量：

パート A：Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 8 に食後投与下で 40 mg（20 mg 錠を 2 錠）単回投与

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与期間：

パート A：患者は、Period 2 の Day 1 にサリルマブを、Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 8 にシンバスタチンの投与を受けた。

観察期間：

パート A：約 7 週間（Period 1 の Day 1 における投与 28 日前からのスクリーニング期間、及び 20 日間の投与期間を含む）

治験実施計画書の識別コード：INT12684

評価基準：

薬物動態：

主要評価項目：シンバスタチンの時間 0 から定量限界以上の濃度が見られた最終時点までの血清中薬物濃度から台形法により求めた血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）、及び無限大まで外挿した血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）

副次評価項目：シンバスタチンの最大血漿中濃度（C_{max}）、初回 C_{max} 到達時間（t_{max}）、及び終末相半減期（$t_{1/2z}$）

シンバスタチン酸（シンバスタチン代謝物）の C_{max}、AUC_{last}、AUC、t_{max}、及び $t_{1/2z}$

安全性：

患者に対する安全性は、患者によって自発的に報告されたか、又は治験責任医師によって認められた有害事象（AEs）、標準的な臨床検査による評価（生化学、血液学、及び尿検査）、バイタルサイン（心拍数、収縮期及び拡張期血圧）、口腔体温、12 誘導心電図（ECG）、問診、神経学的検査、及び抗サリルマブ抗体（ADA）等により観察した。

有効性：該当なし（パート B のみ）

薬力学：高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）及び可溶性インターロイキン-6 受容体（sIL-6R）並びにインターロイキン-6（IL-6）の血清中濃度の全身性炎症バイオマーカーを評価した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析方法：

薬物動態：

採取時間（パート A）：

シンバスタチン：

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度を測定するため、Period 1 の Day 1 と Period 2 の Day 8 の投与前、及び投与後 0.5、1、1.5、2，4、6、8、10、12 及び 24 時間に血液検体を採取した。

サリルマブ：

サリルマブの血清中濃度を測定するため、以下の時点に血液検体を採取した：

Period 1 の Day2／Period 2 の Day 1（投与前）、Period 2 の Day 7、Day 9、Day15～18（パート B に参加する患者ではパート B サリルマブ第 1 回投与前）及び Day 58～Day 65 の観察期間（パート A のみに参加している患者）

測定：

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度を、定量下限（LLOQ）がそれぞれ 0.0500 ng/mL 及び 0.100 ng/mL のバリデーション済み液体クロマトグラフィー・タンデム質量スペクトル測定法により測定した。

機能性サリルマブ血清中濃度を、LLOQ が 312.5 ng/mL のバリデーション済み酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。

治験実施計画書の識別コード：INT12684

薬力学：

hs-CRP、sIL-6R 及び IL-6 の検体採取時間（パート A）：

Period 1 の Day -1、Period 2 の Day 8（投与前）、Day 15～Day 18（パート A のみに参加している患者では最終観察日、パート B に参加する患者ではパート B サリルマブ第 1 回投与前）

hs-CRP のみスクリーニング時に検体採取。

測定：

血清中 sIL-6R 及び IL-6 の総濃度を、LLOQ がそれぞれ 15 ng/mL 及び 312.5 ng/mL であるバリデーション済み ELISA 法により測定した。

統計手法：

薬物動態：

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度並びに PK パラメータを、記述統計量を用いて投与群別に要約した。単回皮下投与したサリルマブがシンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK パラメータに及ぼす影響について、対数変換したシンバスタチン／シンバスタチン酸の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC を用い、線形混合効果モデルで解析し、幾何平均の比（シンバスタチン単剤に対するサリルマブを併用した場合の比）の点推定値及び 90%信頼区間（CIs）を算出した。

安全性：

安全性は、個々の臨床検査値、potentially clinically significant abnormality（PCSA；2014 年 5 月 24 日付のバージョン 3 に従う定義）及び記述統計量に基づいて評価した。すべての AE は ICH 国際医薬品用語集（MedDRA バージョン 18.0）を用いてコード化した。TEAE を発現した患者数を投与群別（シンバスタチン単独、サリルマブ単独、サリルマブ投与後のシンバスタチン投与）に要約した。

個々の臨床検査値（生化学及び血液学）が基準値の範囲から外れた場合、また PCSA については、各 PCSA 基準で規定されたカットオフ値に到達又は超えた場合、そのデータにフラグを付加した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図における PCSA を有する患者数を、投与群別に要約した。

ADA のデータについては、ADA 陽性又は陰性の被験者数を来院別に集計した。

有効性：該当なし（パート B のみ）

薬力学：

薬力学（PD）的変数は、IL-6、sIL-6R、hs-CRP 及びリウマチ因子で構成された。連続する PD 変数については、生データ及びベースラインからの変化率の基礎統計量を来院別に示した。必要に応じて、これに各 PD 変数に関する要約プロットを付け加えた。カテゴリー変数については、頻度表を提示した。

PD データを患者及び来院別に示した。

要約：

被験者の内訳：

登録された患者の大部分は女性（19 名中 15 名、78.9%）及び白人（63.2%、黒人 5.3%及びアジア人 31.6%）であった。ベースライン時の患者の年齢（平均±SD）は 52.8±11.4（範囲、27～71）歳であった。すべての被験者は疾患活動性が中等度から重度の RA 患者で、試験の選択基準である CRP は 22.12±24.40 mg/L（平均±SD）であった。圧痛関節数及び腫脹関節数の平均値はそれぞれ 29.43 及び 16.22 であった。ベースライン時の平均 RA 罹患期間は 8.60 ±6.08 年（平均±SD）であった。ほとんどの患者（19 名中 17 名、89.5%）がメトトレキサート（MTX）（10～20 mg/週）及び葉酸を併用していた。

治験実施計画書の識別コード：INT12684

薬物動態の結果：

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK パラメータを下表に示す。

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK パラメータ
平均値±SD（幾何平均）[CV%]

Parameter	Plasma Simvastatin		Plasma Simvastatin Acid	
	Simvastatin alone	Simvastatin after Sarilumab	Simvastatin alone	Simvastatin after Sarilumab
N	17 [b]	17 [b]	17 [b]	17 [b]
C_{max}	21.3 ± 12.8	11.0 ± 5.83	4.18 ± 3.43	2.95 ± 2.83
(ng/mL)	(17.1) [60.3]	(9.28) [53.1]	(3.24) [82.1]	(2.07) [96.2]
t_{max}[a]	2.00	2.00	4.00	4.02
(h)	(1.00 - 4.00)	(0.50 - 4.00)	(2.00 - 6.02)	(4.00 - 6.00)
AUC_{last}	82.7 ± 52.8	46.6 ± 32.7	29.6 ± 22.9	20.5 ± 18.3
(ng•h/mL)	(67.2) [63.9]	(36.3) [70.1]	(22.4) [77.5]	(14.1) [89.4]
AUC	84.3 ± 53.6	47.9 ± 33.4	31.5 ± 23.3	22.2 ± 19.0
(ng•h/mL)	(68.7) [63.6]	(37.6) [69.7]	(24.3) [73.9]	(15.6) [85.5]
$t_{1/2z}$	3.74 ± 1.21	3.83 ± 1.43	3.82 ± 1.18	3.53 ± 1.30
(h)	(3.54) [32.4]	(3.57) [37.2]	(3.61) [30.9]	(3.34) [36.8]

[a] Median (Min - Max)

[b] PK parameters of 2 patients were not calculated due to missing concentration for the whole profile (sample stability issues during the bioanalysis).

シンバスタチン単剤に対するサリルマブとの併用時の比の点推定値と 90%信頼区間

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

治験実施計画書の識別コード：INT12684

RA 患者へのサリルマブ 200 mg の単回 SC 投与とシンバスタチン 40 mg の単回経口投与の併用は、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量を減少させた（それぞれ 45%及び 36%）。

薬力学の結果：

sIL-6R の平均血清中濃度は、サリルマブ投与前に 52.5 ng/mL であったが、サリルマブ投与後 2 週間及びシンバスタチン投与後 1 週間に 286 ng/mL まで増加した。平均血清中 IL-6 濃度は、サリルマブ投与前は 47.5 pg/mL で、サリルマブ投与後 1 週間に 220 pg/mL まで増加し、その後サリルマブ投与後 2 週間及びシンバスタチン投与後 1 週間には 139 pg/mL に減少した。平均 CRP 濃度はサリルマブ投与後 1 週間に最低値（1.88 mg/L）に達し、サリルマブ投与後 2 週間及びシンバスタチン投与後 1 週間にわたって投与前値以下の低値を維持した（平均値 5.94 mg/L）。

安全性の結果：

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 19 名を含めた。ほぼすべての TEAE が軽度又は中等度であった。最も多く報告された TEAE は好中球減少症であった（サリルマブ投与群 4 名及びサリルマブ投与後シンバスタチン投与群 1 名）。SAE、死亡及び投与中止につながる AE は、本試験のパート A からは報告されなかった。無症候性の好中球数減少がサリルマブ投与で見られた。グレード 3 の好中球減少症（0.5～1 Giga/L）が 3 名（15.8%）に認められ、発現時期はサリルマブの曝露のピークと一致していた。

サリルマブ投与後シンバスタチン投与 6 日後にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の基準値上限（ULN）の 3 倍を超える増加を認めた 1 名は、AST、総ビリルビン又はアルカリホスファターゼの ULN の 3 倍を超えるような変化は伴わなかった。ALT の ULN の 5 倍を超える増加を示した患者はいなかった。

結論：

シンバスタチン 40 mg をサリルマブ 200 mg 単回皮下投与後 1 週間に単回投与した場合、シンバスタチン及びシンバスタチン酸（シンバスタチンの代謝物）の曝露量（AUC）はシンバスタチン単剤投与に比べてそれぞれ 45%及び 36%減少した。CYP3A の基質として知られているシンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量を減少させることは、サリルマブが活動性 RA 患者の IL-6 を介した CYP3A 活性の抑制を回復させることを示唆しており、これらはトシリズマブやシルクマブに関する同様の試験の結果と合致していた。

PD 及び安全性の所見は、IL-6 阻害薬投与時に予測される作用と一致していた。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.8　PDY14191 試験（国内試験、評価資料）

[Module 5.3.4.2-1：PDY14191]

2.8.1　概要

表 17 - 概要（PDY14191 試験）

治験実施計画書の識別コード：PDY14191

治験の標題：

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

治験責任医師／治験実施医療機関：

日本国内の 3 施設

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2015 年 5 月 9 日

最後の患者の完了日：2016 年 3 月 7 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：

日本人関節リウマチ（RA）患者を対象に、サリルマブ 又はトシリズマブを単剤療法にて単回皮下（SC）投与したときの Day 15 までの安全性と忍容性（臨床検査値異常を含む）を評価する。

副次目的：

- 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療法にて単回皮下投与したときの Day 29 及び Day 43 における臨床検査値異常［好中球絶対数（ANC）、血小板数、血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール、血清 LDL コレステロール、肝機能検査（LFT）］を評価する。
- 日本人 RA 患者を対象に、サリルマブ 150 mg を単剤療法にて単回皮下投与したときのサリルマブ の薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的

- 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療法にて単回皮下投与したときの高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）、インターロイキン-6（IL-6）、可溶性 IL-6 受容体（sIL-6R）を評価する。
- 日本人 RA 患者を対象に、トシリズマブ 162 mg を単剤療法にて単回皮下投与したときのトシリズマブ の PK を評価する。

治験実施計画書の識別コード：PDY14191

治験方法：

多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間（2 薬剤群；サリルマブ又はトシリズマブ）、単回皮下投与試験。

患者／被験者数：

予定：30 名、2 薬剤群（15 名／薬剤群）

ランダム化：30 名（15 名／薬剤群）

投与：30 名

評価：

薬力学：30 名

安全性：30 名（免疫原性：15 名）

薬物動態：30 名

診断及び選択基準：

治験対象集団として、米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010）に従い RA と診断され、生物学的製剤の単剤療法の適格者である日本人の成人患者。

治験治療

治験薬：サリルマブ

剤形：注射用サリルマブ 溶液 131.6 mg/mL が 1.14 mL（150 mg ）充填されている使い捨てのガラス製プレフィルドシリンジ。

投与経路：腹部への皮下投与

用量：150 mg

バッチ番号：[redacted]

治験薬：トシリズマブ

剤形：注射用トシリズマブ溶液が 0.9 mL（162 mg）充填されている使い捨てのガラス製プレフィルドシリンジ。

投与経路：腹部への皮下投与

用量：162 mg

バッチ番号：[redacted]

投与期間：単回投与

観察期間：スクリーニング期間（Day -28～Day -3）、投与期〔Day 1（治験薬投与日）～Day 29〕及び最終観察日（Day 43±2）からなる。

治験実施計画書の識別コード：PDY14191

評価基準：

主要評価項目：

安全性：

- 治験期間を通じて、治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）が認められた被験者の割合、及び potentially clinically significant laboratory abnormality（PCSA）に該当する臨床検査値が認められた被験者の割合
- 各検査項目（ANC、血小板数、血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール、血清 LDL コレステロール、LFT）のベースラインから Day 15 までの変化率及びその加重平均

副次評価項目：

安全性：

- 各検査項目（ANC、血小板数、血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール、血清 LDL コレステロール、LFT）のベースラインから Day 29、 Day 43 までの変化率及びその加重平均

薬物動態：

- 機能性サリルマブの C_{max} 、t_{max} 、AUC_{last} 、AUC 、$t_{1/2z}$ 、V_{ss} /F 、CL/F

探索的評価項目：

薬力学：

- 各検査項目（hs-CRP、IL-6、sIL-6R）のベースラインから Day 15、Day 29 までの変化率の平均値及びその加重平均

薬物動態：

- トシリズマブの C_{max} 、t_{max} 、AUC_{last} 、AUC 、$t_{1/2z}$ 、V_{ss} /F 、CL/F

薬物動態用検体の採取時間及び生物学的分析方法：

採取時間：

サリルマブ及びとトシリズマブの血清中濃度を測定するため、以下の時点に血液検体を採取した：

Day 1（投与前）、Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 8、Day 11、Day15、Day 22、Day 29 及び Day 43（最終観察日）

測定：

血清中機能性サリルマブ濃度を定量下限（LLOQ）が 0.313 mg/L のバリデーション済み酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。血清中機能性トシリズマブ濃度を LLOQ が 0.294 mg/L の qualified ELISA により測定した。

免疫原性用検体の採取時間及び生物学的分析方法：

採取時間：

血清中の抗サリルマブ抗体（ADA）を検出するため、以下の時点に血液検体を採取した：

Day 1（投与前）、Day15、Day 29 及び Day 43（最終観察日）

測定：

ADA をバリデーション済みの電気化学発光法を用いたイムノアッセイにより検出した。

治験実施計画書の識別コード：PDY14191

統計手法：本治験の症例数は統計学的考察に基づいていないが、安全性、PK 及び PD の評価には十分な被験者数と考えた。

ランダム化はベースラインの体重（55 kg 未満 vs. 55 kg 以上）に基づいて層別化した。

安全性：

PCSA が認められた個々のデータにはフラグを付加した。TEAE は一覧表（件数、%）に示した。注目すべき特定のパラメータの記述統計量は、薬剤群ごと、時点ごとに算出した。

各検査項目（ANC、血小板数、血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール、血清 LDL コレステロール、LFT：絶対値、ベースラインからの変化率などを含む）は測定時点ごとに要約した。

ベースラインから Day 15、Day 29 及び Day 43 までの変化率の加重平均を算出した。各パラメータの薬剤群間差を推定した。

薬物動態：

機能性サリルマブ及びトシリズマブの薬物動態パラメータは記述統計量により要約した。

薬力学：

時点ごとのデータ（絶対値、ベースラインからの変化率などを含む）を要約した。ベースラインから Day 15、Day 29 までの変化率の加重平均を算出した。各パラメータの薬剤群間差を推定した。

探索的解析は、適切な場合、安全性の所見及び特定の薬力学バイオマーカー及び薬物動態変数間の関係について評価した。

治験実施計画書の識別コード：PDY14191

要約：

集団の特性：本治験に組み入れられたのは 30 名の日本人 RA 患者で、その内訳は男性 8 名（26.7%）及び女性 22 名（73.3%）、年齢 29～79 歳、体重の範囲は 37.9～84.5 kg であった。

安全性の結果：

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 の発現率はサリルマブ群（46.7%［7/15 名］）のほうがトシリズマブ群（26.7%［4/15 名］）より高かった。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 の種類は概して同様であった。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 の好中球数減少が認められた。この患者の ANC は Day 2 から Day 8 までの間 0.5 Giga/L 未満（グレード 4）に減少し、Day 3 には Nadir 値として 0.28 Giga/L まで減少した。Day 29（2.18 Giga/L）にはベースライン値（2.19 Giga/L）まで回復し、有害事象は回復したと判断された。この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 15 名中 5 名（33.3%）、トシリズマブ群で 15 名中 1 名（6.7%）であった。両群ともこれらの患者に感染症は報告されなかった。全体として、両群とも一過性で無症候性のグレード 3 ないしは 4 の好中球減少症であった。

ベースライン時の ANC 平均値はサリルマブ群及びトシリズマブ群でそれぞれ 3.42 及び 3.81 Giga/L であった。ANC の平均値推移をみると、サリルマブ群及びトシリズマブ群に Nadir 値の数値の違いはあるものの両群とも同様の推移を示した〔ANC の Nadir 平均値（SD）はサリルマブ群で 1.11（0.51）Giga/L、トシリズマブ群で 1.78（0.56）Giga/L であった〕。両群間の ANC 値の違いは Day 15 以降小さくなる傾向にあり、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。

血小板数の基準値以下への減少は報告されなかった。

事前に定義した閾値として、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍を超える増加、AST が ULN の 3 倍を超える増加、ALP が ULN の 1.5 倍を超える増加及びトリグリセリドが 4.6 mmol/L 以上を示した患者は認められなかった。サリルマブ群の 1 名に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える増加が認められたが、ベースライン値も基準値を超えており、Day43 にはベースライン値まで回復した。この患者に関連のある TEAE は認められなかった。トシリズマブ群の 1 名において総コレステロールが上昇したが、ベースライン値も基準値を超えていた。この患者に関連のある TEAE は認められなかった。

サリルマブ投与を受けた患者 15 名中 2 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。

薬物動態の結果：

日本人 RA 患者にサリルマブ 150 mg を単回皮下投与したとき、機能性サリルマブは線形性と非線形性を合わせ持つ標的分子を介した消失経路からなる PK を示し、終末相の消失半減期（$t_{1/2z}$）は 2.34 日（平均値）、t_{max} は 4 日（中央値）であった。

治験実施計画書の識別コード：PDY14191

結論：

安全性：

サリルマブ群において ANC が 1.0 Giga/L 未満になる患者の割合は数値的には高かったが、両群の安全性プロファイルは概して同様であった。認められた好中球数の減少は一過性であり、感染症の発現は認められなかった。全体として、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これまでのサリルマブ臨床試験で認められたものと一致しており、また、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。

薬物動態：

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

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.8.2 安全性の評価

TEAE の概要、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を、表 18、表 19 及び表 20 にそれぞれ示す。なお、本試験で認められた SAE の個別症例の詳細は 付録1.3 PDY14191試験 に記載した。

表 18 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性評価対象集団（PDY14191 試験）

	SAR153191 (N=15)	TCZ (N=15)
Patients with any TEAE	7 (46.7%)	4 (26.7%)
Patients with any treatment emergent SAE	1 (6.7%)	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

na: not applicable

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one TEAE in each category

Note: 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

PGM=PRODOPS/SAR153191/PDY14191/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (25JUL2016 - 4:49)

表 19 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 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

表 20 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 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	4 (26.7%)	4 (26.7%)
感染症および寄生虫症	**1 (6.7%)**	**2 (13.3%)**
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	**0**	**1 (6.7%)**
頭痛	0	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (6.7%)**
湿疹	0	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 16.2.7.6

2.9　ACT10804 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.4.2-2：ACT10804]

2.9.1　概要

表 21 - 概要（ACT10804 試験）

治験実施計画書の識別コード：ACT10804 (6R88-RA-0803)

治験の標題：メトトレキサートの投与を受けている関節リウマチ患者を対象にサリルマブを併用して投与した時の安全性、忍容性及び薬力学を検討する単回投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験

治験責任医師／治験実施医療機関：

[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア
[redacted]ロシア

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2009 年 1 月 14 日

最後の患者の完了日：2009 年 5 月 12 日

開発のフェーズ：第Ｉｂ相

目的：

主要目的：

メトトレキサート（MTX）を併用している活動性関節リウマチ（RA）患者を対象にサリルマブを単回皮下（SC）投与したときの生物学的効果をプラセボと比較して評価する。

副次目的：

MTX を併用している活動性 RA 患者を対象にサリルマブを単回 SC 投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：ACT10804 (6R88-RA-0803)

治験方法：本治験は、MTX を併用している活動性 RA 患者を対象に安全性、忍容性及び薬力学（PD）を検討する、多施設共同、単回投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験であった。

すべての選択・除外基準に適合した患者 32 名が、プラセボ、サリルマブ 50、100 又は 200 mg を腹部へ単回皮下投与するために、4 つのコホートにランダムに（1：1：1：1）に割り付けられた。患者を、6 週間にわたり、10 回の来院を通して観察した（スクリーニング、Day 1、4、8、12、15、22、29、36、最終観察日 Day 43）。

患者／被験者数：

予定：32 名

ランダム化：32 名

投与：32 名（プラセボ 8 名、サリルマブ 24 名；50、100、200 mg 各 8 名）

評価：

生物学的効果：32 名

安全性：32 名

薬物動態：24 名

診断及び選択基準：以下の主な選択・除外基準を満たす対象試験集団；高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）が 10.0 mg/L 以上で 18 歳以上の RA 患者。米国リウマチ学会（ACR）の関節リウマチ分類基準（1987 年改訂版）に基づき RA と診断されており、罹患期間が 6 カ月以上である患者。ACR 機能分類がクラス Ⅰ～Ⅲである RA 患者。スクリーニング来院前に最低 12 週間にわたって MTX の投与を受け、スクリーニング来院前に最低 8 週間は一定用量（7.5～25 mg/kg）の MTX の投与を受けていた患者。

治験治療

治験薬：**サリルマブ、プラセボ**

剤形：凍結乾燥製剤を含む使い捨て無菌バイアル。1 バイアル中にはサリルマブ又はプラセボが充填されている。サリルマブ濃度が 100 mg/mL となる注射用滅菌水で溶解する。

投与経路：皮下投与

用量：

グループ 1；サリルマブ 50 mg 単回投与

グループ 2；サリルマブ 100 mg 単回投与

グループ 3；サリルマブ 200 mg 単回投与

グループ 4；プラセボ単回投与

バッチ番号：[redacted]（サリルマブ）、[redacted]（プラセボ）

補助療法

MTX：スクリーニング来院前に最低 12 週間、及びスクリーニング来院前に最低 8 週間は一定用量（7.5～25 mg/週）を投与。

葉酸：毒性を最小限にするため MTX と併用して 5 mg 以上を週 1 回投与。

治験実施計画書の識別コード：ACT10804 (6R88-RA-0803)

投与期間：単回投与

観察期間：スクリーニング期（Day -14～Day -3）及び観察期 6 週間（治験薬投与日 Day 1、4、8、12、15、22、29、36、最終観察日 Day 43）。

手順及び評価：

安全性

全般的安全性及び忍容性は、治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、問診、心電図（ECG）、バイタルサイン、併用療法、及び臨床安全性に関する臨床検査（血液学、血液化学及び尿検査）、妊娠検査、血清免疫グロブリン、C 型肝炎ウイルス（HCV）及び B 型肝炎表面抗原（HBsAg）をあらかじめ規定した時点でモニタリング／評価した。

生物学的効果

サリルマブ投与患者を対象として、Visit 3（Day 4）から EOS である Visit 10（Day 43）までの hs-CRP、インターロイキン-6（IL-6）及び血清アミロイド A（SAA）の濃度並びに赤血球沈降速度（ESR）を Visit 2（ベースライン）の測定値と比較して評価した。Patient's Assessment of Pain and Patient's Global Assessment of Disease Activity（患者の疼痛評価及び疾患活動性に関する患者の全般的評価）についても、Visit 2（ベースライン、Day 1）、Visit 8（Day 29）及び Visit 10（Day 43）に評価した。

その他の探索的評価として、Visit 2（Day 1）、Visit 8（Day 29）及び Visit 10（Day 43）にリウマチ因子（RF）／抗核抗体（ANA）／二本鎖 DNA 抗体に関する試料を採取し、Visit 2（Day 1）、Visit 3～5（Day 4、8 及び 12）及び Visit 7～10（Day 22、29、36 及び 43）にプロテオミクス及び RNA の解析のための試料を採取した。

薬物動態

機能性サリルマブ濃度（IL-6Rα 結合部位のうち 1 ないし 0 個が占有されているサリルマブ濃度）及び結合型サリルマブ濃度（IL-6Rα 結合部位のうち 1 ないし 2 個が占有されているサリルマブ濃度）を測定するための薬物動態（PK）サンプルを、Visit 2（ベースライン、Day 1）以降の来院ごとに採取した。これらの測定法により可溶性 IL-6Rα（sIL-6Rα）に結合しているサリルマブを評価したが、膜結合性 IL-6Rα に結合しているサリルマブは評価されていない。

抗サリルマブ抗体（ADA）の測定のために、Visit 2（Day 1）、Visit 3（Day 4）、Visit 8（Day 29）及び Visit 10（Day 43）に採取した。

評価項目：

主要評価項目：hs-CRP のベースラインからの変化量及び変化率（%）

副次評価項目：患者の疼痛評価（スケール：0＝疼痛なし～10＝重度疼痛）及び疾患活動性に関する患者の全般的評価（スケール：0＝無症状～10＝重度の症状）のベースラインからの変化。

治験実施計画書の識別コード：ACT10804 (6R88-RA-0803)

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態：

採血ポイント：

血清中サリルマブ濃度測定のため、Day 1、Day 4、Day 8、Day 12、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36 及び Day 43 に採血した。

分析方法：

酵素免疫測定法（ELISA 法）。機能性サリルマブ及び結合型サリルマブ（サリルマブ：sIL-6R 複合体）の定量下限（LLOQ）は、それぞれ 294 ng/mL 及び 662 ng/mL である。

薬力学：

採血ポイント：

Day 1、Day 4、Day 8、Day 12、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36 及び Day 43 に採血した。

患者の疼痛評価及び疾患活動性に関する患者の全般的評価は、Day 1、Day 29 及び Day 43 に行った。

統計手法：

解析集団：

最大の解析集団（FAS）とは、治験薬の投与を受けた全てのランダム化された患者を含め、生物学的効果の解析のための主要な集団である。生物学的効果の変数は記述的統計量を用いて要約した。多重性に関する第 1 種の過誤に関する調整は行わなかった。この試験については、FAS は安全性解析集団（SAF）と同等であった。

人口統計学及びベースライン特性は、FAS に基づいて記述的統計量を用いて要約した。

連続変数では、以下の記述統計量を含めた：算出に用いた患者数（n）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値。カテゴリーデータでは、各カテゴリーの頻度及び割合（%）を示した。ベースライン特性では、記述統計量を適宜用いて要約した。有害事象（AE）では、頻度及び AE を有する患者の器官別大分類（SOC）並びに基本語（PT）別の割合によって要約した。

PK 解析では、以下の記述統計量を含めた：平均値、幾何平均値、平均又は幾何平均前後の 95%信頼区間、SD、変動係数（CV%）、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、及び最大値。

本試験では、中間解析を計画も実施もしなかった。

治験実施計画書の識別コード：ACT10804 (6R88-RA-0803)

要約：

生物学的効果の結果：

RA に伴う炎症マーカーの推移における減少の期間に基づくと、サリルマブは高用量ほど良好な生物学的効果を示した。

主要評価項目

- 以下の期間中に有意ではないものの hs-CRP のベースラインからの変化が認められた：
  - 200 mg 群：Visit 3（Day 4）～Visit 5（Day 12）
- 以下の期間中に有意ではないものの hs-CRP のベースラインからの変化率（中央値）が認められた：
  - 200 mg 群：Visit 3（Day 4）～Visit 6（Day 15）
  - 100 mg 群：Visit 4（Day 8）
- hs-CRP のベースラインからの変化量（中央値）及び変化率（中央値）が最大の Visit は、機能性サリルマブ濃度が最高である Visit とほぼ相関した。

副次評価項目

患者の疼痛評価及び疾患活動性の変化の平均値の減少は認められたが、プラセボと比較して有意差はなかった。

- 患者の疼痛評価のベースラインからの変化の平均値の最大値（-2.5）は、200 mg 投与群では Visit 8（Day 29）及び Visit 10（Day 43）に認められた。
- 疾患活動性の患者による評価のベースラインからの変化の平均値の最大値（-2.6）は、200 mg 投与群では Visit 10（Day 43）に認められた。

SAA 及び ESR のベースラインからの変化量（減少）及び変化率において、hs-CRP と同様の用量反応傾向が認められた。

hs-CRP、SAA 及び ESR は、IL-6 濃度の増加に伴って同様に減少した。

治験実施計画書の識別コード：ACT10804 (6R88-RA-0803)

安全性の結果：

サリルマブは概して忍容性に優れ、全用量で安全性プロファイルは良好であった。試験中に死亡例は見られなかった。

- 重篤な有害事象（SAE）：患者 1 名（50 mg 用量）において、重度で関連性のある RA の悪化を示し、治験を早期中止した。
- TEAE：サリルマブを投与した患者 13 名（54.2%）に認められた。
  - 患者 11 名（45.8%）に治験薬と関連性のある TEAE が認められた。最も多く報告された事象（3 名以上に認められた AE）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（6 名、25.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（5 名、20.8%）、白血球（WBC）数減少、好中球減少症（4 名ずつ、16.7%）、及び好中球数減少（3 名、12.5%）であった。
  - TEAE 又は重篤な TEAE の件数と用量との間に相関関係はなかった。
  - ほとんどが軽度で、治療は不要であった。
- TEAE として報告された臨床検査値異常：サリルマブ投与群で最も多く報告されたものは、ALT/AST 増加、WBC 数減少、及び好中球数減少／好中球減少症であった。
  - 好中球数の減少及び肝機能酵素の増加は一過性で、有害な臨床転帰を伴わなかった。
- 試験中、日和見感染又は悪性腫瘍はみられなかった。感染症は比較的少なく、治験薬との因果関係はなく、軽度かつほとんどが自然治癒した。
  - 血清免疫グロブリン濃度においていずれのサリルマブ投与群でも臨床的に意味があるベースラインからの変化は認められなかった。
- バイタルサイン又は ECG パラメータには、臨床的に意味のある異常はなかった。

薬物動態の結果：

以下の項目について用量依存的な関係が認められた：

- 機能性サリルマブ濃度の平均値
- 機能性サリルマブ及び結合型サリルマブが検出された期間
- 試験中に機能性サリルマブ及び結合型サリルマブ濃度が検出された患者数

機能性サリルマブについて非線形性の動態が観察された。

- 50、100 及び 200mg 投与群において、C_{max}（それぞれ 0.516、3.96 及び 12.9 mg/L）及び AUC_{all}（それぞれ 1.79、21.2 及び 102 mg·day/L）は用量比例性を上回る増加が認められた。
- C_{max} /用量の比は、AUC_{all} /用量の比より小さい程度に用量に依存して増加した。このことは、低用量において IL-6α と結合したサリルマブが標的を介した消失経路によって速やかな消失を受けることと一致している。
- 機能性サリルマブの曝露量（AUC_{all} 及び C_{max}）の CV%は、用量の増加と共に減少した。このことは、高用量では、曝露量は標的を介したクリアランスの変動による影響を受けにくい可能性が高い。

限定されたバリデーションされていない ADA ブリッジングイムノアッセイによって得られた結果は結論に達せず、多数の RA 患者における RF が ADA 偽陽性の結果につながった可能性があった。

- ADA 力価と血清中サリルマブ濃度との間に相関関係は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：ACT10804 (6R88-RA-0803)

結論：

サリルマブの単回投与は、活動性 RA 患者において、hs-CRP 及び SAA、ESR 並びに IL-6 など炎症に関するその他のバイオマーカーの用量依存的な変化に基づいた生物学的効果の PD エビデンスを示す。本試験は、サリルマブが RA 患者において生物学的効果の臨床的エビデンスを示すかどうかを明らかにできる被験者数でも長期投与でもなかった。

hs-CRP、SAA 及び ESR は、IL-6 濃度の増加に伴って同様に減少した。このことは、IL-6 が IL-6R に結合するのをサリルマブが阻害するためと思われ、その結果、循環血中の IL-6 濃度の増加につながった。

サリルマブは概して忍容性に優れ、全用量で安全性プロファイルは良好であった。試験中に死亡例は見られなかった。患者 1 名（50 mg）において SAE が 1 件認められ、重度で関連性のある RA の悪化を示し、治験を早期中止した。TEAE 又は重篤な TEAE の件数と用量との間に相関関係は認められなかった。好中球数の減少及び肝機能酵素の増加は一過性で、有害な臨床転帰を伴わなかった。これらの TEAE は、他の IL-6 阻害薬で認められた TEAE とも一致している。

患者 3 名は、ALT 及び AST が基準値上限（ULN）の 3 倍以上の値を示した（サリルマブ 200 mg 群 2 名及びプラセボ群 1 名）が、これらの患者のうち、Hy の法則（ビリルビンの同時増加）に当てはまる患者はおらず、これらの所見は肝細胞損傷を示すものでないことが示唆された。患者 1 名はビリルビンの増加を示した（<1.5 × ULN）。好中球数又は WBC 数の変化と感染性 AE との間に相関関係は認められなかった。バイタルサイン又は ECG パラメータには、臨床的に意味のある異常はなかった。

機能性サリルマブについて非線形性の動態が観察された。50、100 及び 200 mg 投与群において、C_{max} 及び AUC_{all} は用量比例性を上回る増加が認められた。

バリデートされていない ADA ブリッジングイムノアッセイによって得られた結果は結論に達せず、多数の RA 患者における RF が ADA 偽陽性の結果につながった可能性があった。ADA 力価と血清中サリルマブ濃度との間に相関関係は認められず、ADA がサリルマブの血中からの消失を促進させるものではないということが示唆された。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.10　6R88-RA-1309 試験（海外試験、評価資料）

[Module 5.3.4.2-3：6R88-RA-1309]

2.10.1 概要

表 22 - 概要（6R88-RA-1309 試験）

治験実施計画書の識別コード：6R88-RA-1309

治験の標題：一定用量のメトトレキサート投与を受けている関節リウマチ患者を対象としてサリルマブ又はトシリズマブによる IL-6 受容体遮断の薬力学パラメータを評価する、多施設共同、非盲検、無作為化、単回投与試験

治験責任医師／治験実施医療機関：

米国内の 22 施設

治験調整医師

[redacted]

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2014 年 3 月 13 日

最後の患者の完了日：2015 年 4 月 20 日

開発のフェーズ：第Ⅰb相

目的：

主要目的：

一定用量のメトトレキサート（MTX）投与を受けている関節リウマチ（RA）患者へのサリルマブ単回皮下（SC）投与後又はトシリズマブ単回静脈内（IV）投与後の好中球絶対数（ANC）、C 反応性たん白（CRP）、インターロイキン-6（IL-6）及び可溶型 IL-6 受容体（sIL-6R）の薬力学（PD）を明らかにする。

副次目的：

以下の事項を検討する。

- サリルマブ及びトシリズマブの両剤の単回投与後の薬物動態（PK）
- サリルマブ及びトシリズマブ単回投与後の安全性及び忍容性
- サリルマブ単回 SC 投与後の免疫原性

治験実施計画書の識別コード：6R88-RA-1309

治験方法：

一定用量の MTX 投与を受けている成人 RA 患者におけるサリルマブ及びトシリズマブの PD 及び安全性を評価する 6 週間、無作為化、多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験である。

約 100 例の患者の登録を計画した。選択基準を満たす患者を以下の 4 つの治療群のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為割付した。

- サリルマブ 150 mg SC
- サリルマブ 200 mg SC
- トシリズマブ 4 mg/kg IV
- トシリズマブ 8 mg/kg IV

スクリーニング時の ANC（5.99 Giga/L 未満、5.99 Giga/L 以上）によって層別無作為化を行った。

患者／被験者数：

予定：約 100 名

投与：101 名

評価：

安全性：101 名（免疫原性：52 名）

薬物動態：101 名

有効性：101 名

診断及び選択基準：

RA と診断され、かつ一定用量の MTX 投与を受けている成人。

治験治療

治験薬：サリルマブ

剤形：サリルマブは使い捨てのプレフィルドガラスシリンジ入りであり、最低容量 1.14 mL の製剤が 131.6 mg/mL（150 mg 用量）又は 175 mg/mL（200 mg 用量）の濃度で充填されている。

投与経路：皮下投与

用量：150 mg、200 mg

バッチ番号：[redacted]、[redacted]

治験薬：トシリズマブ

剤形：既承認のトシリズマブ製剤を治験実施医療機関で用意し、0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈して全量を 100 mL とした。トシリズマブは、4 又は 8 mg/kg で 60 分間単回 IV 点滴した後に約 15 分間フラッシングした（米国リウマチ学会議［ACR］ガイドラインに準拠）。

投与経路：点滴静脈内投与

用量：4 mg/kg、8 mg/kg

バッチ番号：該当なし

治験実施計画書の識別コード：6R88-RA-1309

治験薬：MTX 及び MTX の毒性を抑えるための葉酸

剤形：錠剤

投与経路：経口投与

用量：各被験者に対して、スクリーニング前と同じ 1 週間用量（10～25 mg/週）の MTX を継続投与した。MTX とともに葉酸を投与した。

バッチ番号：該当なし

投与期間：単回投与

観察期間：スクリーニング期間（Day -14～Day -1）、ベースライン測定時来院（Day 1）及び追跡調査期間（Day 2～Day 43［最終観察日］）からなる。

評価基準：

薬力学変数（主要変数）：

本治験の主要目的に関連する評価項目（ANC、CRP、IL-6 及び sIL-6R）の変数は以下のとおりである。

- Nadir（又はピーク）到達時間：ベースライン後 Week 4 及び最終観察日（EOS）までに観察された最低値（又は最高値）への到達時間
- ベースライン後 Week 4 及び EOS までに観察された最低値（又は最高値）
- Week 4 及び EOS までの各サンプリング時点での測定値
- Week 4 及び EOS までの各サンプリング時点でのベースラインからの変化量
- Week 4 及び EOS までの各サンプリング時点でのベースラインからの変化率
- Week 4 までの測定値の曲線下面積（AUC）
- ベースラインからの Week 4 までの変化量の AUC
- ベースラインからの Week 4 までの変化率の AUC

副次的変数：

副次的変数は以下のとおりである。

- 機能性サリルマブ又は機能性トシリズマブの濃度の時間推移（PK プロファイル）
- サリルマブ又はトシリズマブの投与を受けた被験者のうち、治験薬投与下で発現した又は悪化した有害事象（TEAE）及び臨床的に意味のある（potentially clinically significant）臨床検査値異常が Day 1（ベースライン）の治験薬投与時から治験終了時（Day 43）までに報告された患者の比率
- 抗サリルマブ抗体（ADA）の時間推移（免疫原性）

治験実施計画書の識別コード：6R88-RA-1309

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態：

採取時間：

サリルマブ及びとトシリズマブの血清中濃度を測定するため、以下の時点に血液検体を採取した：

Day 1（投与前、投与後 1、4 及び 8 時間）、Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、Day 9、Day 11、Day 13、Day15、Day 19、Day 22、Day 29 及び Day 43（最終観察日）

測定：

血清中機能性サリルマブ濃度は、バリデーション済み酵素免疫測定法（ELISA）ベースの生体試料分析法により測定した（定量下限［LLOQ］は 0.313 mg/L）。血清中機能性トシリズマブ濃度は、バリデーションされていない ELISA により測定した（LLOQ は 0.294 mg/L）。

薬力学：

ANC、sIL-6R 及び IL-6 の検体採取時間：Day 1（投与前、投与後 1、4 及び 8 時間）、Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、Day 9、Day 11、Day 13、Day15、Day 19、Day 22、Day 29 及び Day 43（最終観察日）

hs-CRP の検体採取時間：Day 1、Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、Day15、Day 29 及び Day 43（最終観察日）

測定：

血清中 sIL-6R 及び IL-6 の総濃度を、LLOQ がそれぞれ 15 ng/mL 及び 3.12 pg/mL であるバリデーション済み ELISA 法により測定した。

統計手法：症例数は実施上の配慮や臨床的判断に基づいており、統計学的考察により算出は行わなかった。

安全性解析対象集団（SAF）は、無作為割付されて治験薬の投与を受けたすべての患者である（無作為割付された患者ではなく、実際に治験薬投与された患者に基づく）。

PK 解析対象集団は、治験薬の投与を受けたすべての患者（SAF）のうち、統計解析に使用できる有効な（欠損値ではない）ベースライン後の薬物濃度測定データが 1 つ以上あったすべての患者である。

PD 解析対象集団は、治験薬の投与を受けたすべての患者（SAF）のうち、統計解析に使用できる有効な（欠損値ではない）ベースライン後の PD 測定データが 1 つ以上あったすべての患者である。

PK/PD 解析対象集団は、治験薬の投与を受けたすべての患者（SAF）のうち、統計解析に使用できる有効な（欠損値ではない）ベースライン後の PK 測定データが 1 つ以上あり、かつ有効な（欠損値ではない）ベースライン後の PD 測定データが 1 つ以上あったすべての患者である。

ADA 解析対象集団は、サリルマブの投与を受け、かつ ADA の有効な（欠損値ではない）測定データが 1 つ以上あったすべての患者である。

治験実施計画書の識別コード：6R88-RA-1309

主要 PD パラメータ（ANC、CRP、IL-6 及び sIL-6R）について、Nadir 又はピーク到達時間、ベースラインから治験終了時までの変化量／変化率及びベースラインから Week 4 までの変化量／変化率の AUC を要約した。

血清中の機能性サリルマブ及び機能性トシリズマブの平均濃度を規定のサンプリング時点（日）別及び投与群別に要約する。機能性サリルマブ及びトシリズマブの濃度の個別値と実際の時点（日）の関係を表すグラフを示す（リニアスケール及び対数スケール）。平均濃度と規定のサンプリング時点の関係を表すグラフを示す（リニアスケール及び対数スケール）。各患者についての薬物動態パラメータを、Phoenix WinNonlin（version 6.3, Certara, L.P.）extravascular Model 200–202 を使用してノンコンパートメント解析によって算出した。PK パラメータの集計結果を投与群別に示す。

探索的 PK/PD 評価として、まず PK 及び PD プロファイルの時間推移の視覚的観察を行った。次に、最大 PD 作用（Nadir [C_{min}]又はピーク[C_{max}]又は PD の AUC [$AUC_{0\text{-}28days}$]）と曝露に関する PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28days}$）の相関解析によって作用（PD）と曝露（PK）の相関を探索した。

Sarilumab に無作為割付された患者について、ADA 分析結果（陰性又は陽性）を集計した。PK 及び安全性に対する ADA の影響の有無の評価も行った。

報告された AE、臨床検査値及びバイタルサインに基づいて安全性解析を実施した。

TEAE を発現した患者数及び発現率を集計した。TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び特に注目すべき有害事象（AESI）の発現率を投与群別に要約し集計表を作成した。過敏症反応（注射部位反応を含む）を ADA 発現の有無及び最大 ADA 抗体価カテゴリー別に示した。

臨床検査として、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を実施した。PD パラメータとしての ANC の評価に加えて、最大グレードの好中球減少症（TEAE 期間中に報告された ANC の最低値）の発生率を集計した。好中球減少症のグレード別の感染（器官別大分類［SOC］＝「感染症および寄生虫症」）の件数を投与群別に示した。血小板数、血清コレステロール並びに肝機能検査値（LFT）（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）について、Nadir 又はピーク到達時間、ベースラインから最終観察日までの変化量／変化率及びベースラインから Week 4 までの変化量／変化率の AUC を集計した。TEAE 期間中に抗核抗体（ANA）及び抗二本鎖 DNA 抗体に陽性を示した患者の比率を投与群別に集計した。

患者別及び検査来院別に基準範囲、異常フラグ及び治験薬投与下で発現した potentially clinically significant abnormality（PCSA）とともにすべての臨床検査値の一覧を示した。また、すべての臨床検査値について、治験中の規定の各検査来院における平均値及びベースラインからの平均変化量を投与群別にグラフで示した。

要約：

被験者の内訳：

総数 177 名の患者のスクリーニングを行い、そのうち 101 名を本治験に登録し、投与群に無作為割付して投与を行った（サリルマブ 150 mg SC 群：26 名、サリルマブ 200 mg SC 群：26 名、トシリズマブ 4 mg/kg IV 群：25 名、トシリズマブ 8 mg/kg IV 群：24 名）。1 名を除くすべての患者が治験を完了した（99.0%［100/101 名］）。平均（SD）年齢は 55（11.7）歳、大半の患者は女性であり（86.1%［87/101 例］）であり、RA の疾患プロファイルと符合している。

治験実施計画書の識別コード：6R88-RA-1309

薬力学の結果：

RA 患者へのサリルマブ（150 mg 及び 200 mg SC）又はトシリズマブ（4 mg/kg 及び 8 mg/kg IV）を単回投与したとき、ANC、CRP、IL-6 及び sIL-6R 濃度に対する作用発現時間はほぼ同じであったが、トシリズマブのほう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。

2 週毎投与レジメンでサリルマブの第 2 回投与を行う時点にほぼ相当する Day 15 には、サリルマブ群の ANC が増加していたが、ベースライン値にはまだ回復していなかった。4 週毎投与レジメンでトシリズマブの第 2 回投与を行う時点にほぼ相当する Day 29 には、トシリズマブ 4 mg/kg 群では ANC がほぼベースラインに回復していたが、トシリズマブ 8 mg/kg 群では回復していなかった。

ANC については、すべての投与群における Nadir 到達時間中央値の範囲は投与後 3～5 日間であり、平均 ANC Nadir 値の範囲は 1.55～1.78 Giga/L であった。

薬物動態の結果：

機能性サリルマブと機能性トシリズマブ濃度はどちらも、線形性と非線形性を合わせ持つ target mediated clearance（標的分子を介したクリアランス）経路と符合する薬物動態プロファイルを示した。

薬物動態／薬力学の結果：

投与経路による PK プロファイルの差異があり、低用量及び高用量のサリルマブ SC による機能性薬物濃度がトシリズマブ IV と比較して 10 分の 1 であるものの、投与後 1 週間の ANC 及び CRP の減少並びに IL-6 及び総 sIL-6R の増加の発現時間は同程度であった。ANC 又は CRP の減少並びに IL-6 及び総 sIL-6R の増加に対するサリルマブ及びトシリズマブの作用は飽和していると考えられた。

PD 評価項目（ANC、CRP、Il-6 又は総 sIL-6）の血清中の濃度時間プロファイルは、IL-6 以外はすべての投与群で投与後 1 週間に同程度の作用発現時間を示していた。また、これは薬物濃度プロファイルとよく似ており、したがって投与経路によって異なっていた。薬物濃度時間プロファイル及び予想される投与レジメンと呼応して、これらの PD 評価項目はサリルマブのほうがトシリズマブより早くベースラインに回復しており、作用持続時間は全体的にトシリズマブのほうが長かった。

観察された ANC 又は CRP の最低値はすべての投与群で同程度であり、薬剤、投与経路又は投与量にかかわらずサリルマブ SC 及びトシリズマブ IV による ANC 又は CRP の最大減少は同程度であることが示唆されたことから、ANC 又は CRP に対するサリルマブ及びトシリズマブの作用は飽和していたと考えられた。個々の ANC Nadir 値と C_{max} 又は AUC 値の間に PK/PD 相関がなかったことから、サリルマブでもトシリズマブでも低濃度で最大作用に達していると考えられた。

IL-6 濃度の時間推移はサリルマブ及びトシリズマブの濃度と合致していた。このデータから、IL-6 とサリルマブ濃度は直接的に関係しており、また、サリルマブとトシリズマブの両剤で高用量のほうが低用量より最大作用がわずかに強いことが示唆された。

予想されたとおり、総 sIL-6R（遊離型及び結合型）のピークは血清中のサリルマブ又はトシリズマブの最高濃度到達時間よりかなり遅れて生じ、トシリズマブ IV ではサリルマブ SC と比較して持続時間が長かった。総 IL-6R のピーク値を患者毎に C_{max} 及び AUC とプロットしたところ、サリルマブでは相関がみられ、その後プラトーに到達した。プラトーにおいては、標的分子との結合が飽和したものと考えられる。トシリズマブについては相関が認められず、いずれの投与量でも飽和に達していることが示唆された。総 sIL-6R に対するサリルマブの作用は飽和性であると考えられる。

治験実施計画書の識別コード：6R88-RA-1309

抗薬物抗体の結果：

サリルマブ投与を受けた患者 52 名のうち、9 名（17.3%）に ADA 陽性反応が認められた。ADA 陽性反応を示した患者の比率は、サリルマブ 150 mg 群と 200 mg 群で同程度であった。抗体価中央値はサリルマブ 150 mg 群のほうが 200 mg 群より高かったが、どちらの群でもすべての抗体価が 240 以下であった。機能性サリルマブの PK に対する ADA 陽性の明確な影響は認められなかった。抗トシリズマブ抗体の測定は実施しなかった。

安全性の結果：

観察された 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及び低用量群で同程度であり、高用量群（サリルマブ 200 mg 群：46.2%［12/26 名］、トシリズマブ 8 mg/kg 群：50%［12/24 名］）のほうが低用量群（サリルマブ 150 mg 群：38.5%［10/26 名］、トシリズマブ 4 mg/kg 群：32%［8/25 名］）より発現率が高い傾向があった。

本治験で観察された AE 及び臨床検査値の変化は、過去の試験の結果と合致しており、IL-6 阻害薬を投与した RA 患者に予想される結果と合致している。

治験中に死亡又は妊娠は報告されていない。いずれの投与群にも AE によって投与を中止した患者はいなかった。トシリズマブの 8 mg/kg 群の患者 1 名が重篤な TEAE を生じたが、治験薬投与に関連しないと判断された。

ANC＜1.0 Giga/L の発現率について、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（サリルマブ 200 mg 群：26.9%、トシリズマブ 8 mg/kg 群：25.0%）は低用量群（サリルマブ 150 mg 群：15.4%、トシリズマブ 4 mg/kg 群：12.0%）と比較して発現率が高かった。感染症と ANC 減少との関連は認められなかった。重篤な感染症又は日和見感染症は報告されていない。血小板数＜100 Giga/L 又は基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加の報告例は少数であった。

結論：

全体的に、サリルマブとトシリズマブの両剤について本治験で観察された薬力学、有害事象及び臨床検査プロファイルは、IL-6 阻害薬を投与した RA 患者に予想される結果と合致している。サリルマブの PK、PD 又は安全性に対する ADA 陽性の影響はなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.10.2 安全性の評価

TEAE の概要、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を、表 23、表 24 及び表 25 にそれぞれ示す。

表 23 -有害事象の概要：例数（%）- 安全性解析対象集団（6R88-RA-1309 試験）

n (%)	Sarilumab		Tocilizumab		All Patients (N=101)
	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)	
Patients with any TEAE	10 (38.5%)	12 (46.2%)	8 (32.0%)	12 (50.0%)	42 (41.6%)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event,¬ SAE: Serious adverse event.

Source: CSR Table 14.7.1.1

表 24 -器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（6R88-RA-1309 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term [1]	サリルマブ 150 mg SC + MTX (N=26)	 200 mg SC + MTX (N=26)	トシリズマブ 4 mg/kg IV + MTX (N=25)	 8 mg/kg IV + MTX (N=24)	All Patients (N=101)
合計	10 (38.5%)	12 (46.2%)	8 (32.0%)	12 (50.0%)	42 (41.6%)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (7.7%)**	**2 (8.0%)**	**4 (16.7%)**	**8 (7.9%)**
上気道感染	0	0	1 (4.0%)	2 (8.3%)	3 (3.0%)
歯膿瘍	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	2 (2.0%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
胃腸炎	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	**6 (23.1%)**	**7 (26.9%)**	**3 (12.0%)**	**7 (29.2%)**	**23 (22.8%)**
好中球減少症	4 (15.4%)	7 (26.9%)	3 (12.0%)	6 (25.0%)	20 (19.8%)
血小板減少症	2 (7.7%)	0	0	0	2 (2.0%)
貧血	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
葉酸欠乏性貧血	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
白血球減少症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
リンパ球増加症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	**1 (3.8%)**	**0**	**1 (4.0%)**	**1 (4.2%)**	**3 (3.0%)**
高脂血症	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
低カリウム血症	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
神経系障害	**0**	**1 (3.8%)**	**4 (16.0%)**	**0**	**5 (5.0%)**

System Organ Class MedDRA Preferred Term [1]	サリルマブ 150 mg SC + MTX (N=26)	サリルマブ 200 mg SC + MTX (N=26)	トシリズマブ 4 mg/kg IV + MTX (N=25)	トシリズマブ 8 mg/kg IV + MTX (N=24)	All Patients (N=101)
頭痛	0	0	3 (12.0%)	0	3 (3.0%)
片頭痛	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
坐骨神経痛	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
傾眠	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
血管障害	**1 (3.8%)**	**0**	**1 (4.0%)**	**0**	**2 (2.0%)**
高血圧	1 (3.8%)	0	1 (4.0%)	0	2 (2.0%)
胃腸障害	**0**	**1 (3.8%)**	**1 (4.0%)**	**2 (8.3%)**	**4 (4.0%)**
アフタ性口内炎	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
便秘	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
悪心	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
口蓋垂炎	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (4.2%)**	**1 (1.0%)**
胆石症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
肝線維症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
脂肪肝	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**0**	**1 (1.0%)**
皮膚病変	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (7.7%)**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.0%)**
関節リウマチ	2 (7.7%)	0	0	0	2 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (3.8%)**	**2 (7.7%)**	**2 (8.0%)**	**1 (4.2%)**	**6 (5.9%)**
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	2 (2.0%)
注射部位紅斑	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	2 (2.0%)
胸痛	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
注射部位そう痒感	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
注射部位発疹	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
注射部位腫脹	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
臨床検査	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**2 (8.3%)**	**3 (3.0%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)

System Organ Class MedDRA Preferred Term [1]	サリルマブ 150 mg SC + MTX (N=26)	サリルマブ 200 mg SC + MTX (N=26)	トシリズマブ 4 mg/kg IV + MTX (N=25)	トシリズマブ 8 mg/kg IV + MTX (N=24)	All Patients (N=101)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (4.0%)**	**1 (4.2%)**	**2 (2.0%)**
節足動物咬傷	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
股関節部骨折	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

[1] MedDRA (Version 16.1) dictionary applied

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within SOC in all patients group

Source: CSR Table 14.7.1.2

表 25 -器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（6R88-RA-1309 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term [1]	サリルマブ 150 mg SC + MTX (N=26)	サリルマブ 200 mg SC + MTX (N=26)	トシリズマブ 4 mg/kg IV + MTX (N=25)	トシリズマブ 8 mg/kg IV + MTX (N=24)	All Patients (N=101)
合計	6 (23.1%)	10(38.5%)	3 (12.0%)	7 (29.8%)	26 (25.7%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**0**	**1 (1.0%)**
歯膿瘍	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	**5 (19.2%)**	**6 (23.1%)**	**2 (8.0%)**	**7 (29.2%)**	**20 (19.8%)**
好中球減少症	4 (15.4%)	6 (23.1%)	2 (8.0%)	6 (25.0%)	18 (17.8%)
葉酸欠乏性貧血	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
白血球減少症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
リンパ球増加症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
血小板減少症	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
神経系障害	**0**	**0**	**1 (4.0%)**	**0**	**1 (1.0%)**
傾眠	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
胃腸障害	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**0**	**1 (1.0%)**
アフタ性口内炎	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (4.2%)**	**1 (1.0%)**
胆石症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
肝線維症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
脂肪肝	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**0**	**1 (1.0%)**

System Organ Class MedDRA Preferred Term [1]	サリルマブ 150 mg SC + MTX (N=26)	サリルマブ 200 mg SC + MTX (N=26)	トシリズマブ 4 mg/kg IV + MTX (N=25)	トシリズマブ 8 mg/kg IV + MTX (N=24)	All Patients (N=101)
皮膚病変	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (3.8%)**	**1 (3.8%)**	**0**	**0**	**2 (2.0%)**
注射部位紅斑	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	2 (2.0%)
注射部位そう痒感	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
注射部位発疹	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
注射部位腫脹	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
発熱	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	2 (2.0%)
臨床検査	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**1 (4.2%)**	**2 (2.0%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.0%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (4.2%)	1 (1.0%)

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

[1] MedDRA (Version 16.1) dictionary applied

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within SOC in all patients group

Source: CSR Table 14.7.1.4a

2.11　EFC14059 試験（国内試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-1：EFC14059]（24 週時解析）
[Module 5.3.5.1-1a：EFC14059]（最終解析）

2.11.1 概要

表 26 - 概要（EFC14059 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

治験の標題：メトトレキサート治療に効果不十分な中等度から重度の日本人活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下でサリルマブを投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験

治験責任医師又は治験調整医師：

[redacted]、日本）

[redacted]、日本）

治験実施医療機関：95 施設（日本）

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2014 年 11 月 6 日

24 週時解析のカットオフ日（最後の患者の Week 24 来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の患者の完了日：2016 年 10 月 28 日

開発のフェーズ：第Ⅱ/Ⅲ相

目的：

主要目的：

メトトレキサート（MTX）治療に効果不十分な日本人関節リウマチ（RA）患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブ 150 mg 及び 200 mg を 2 週間に 1 回（q2w）投与したときの Week 24 での RA の徴候及び症状の軽減に対する有効性を評価する。

副次目的：

MTX 治療に効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブを投与したときの安全性を評価する。

探索的目的：

MTX 治療に効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、MTX 併用下でのサリルマブ 150 mg 及び 200 mg q2w の 52 週間投与に対する治療反応を評価する。

MTX 治療に効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、MTX 併用下でサリルマブを投与したときの薬物動態を評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

治験方法：

本試験は 24 週間のプラセボ対照期間を含む 4 群、ランダム化、52 週間、並行群間試験であった。

生物学的製剤使用歴の有無及び体重（55 kg 未満、55 kg 以上）を層別因子として以下のいずれかの投与群に 2 : 2 : 1 : 1 の比率でランダムに割り付け、サリルマブ又はプラセボを皮下投与した。また、すべての患者に基礎治療として MTX を投与した。

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

プラセボ 2 群のデータは 24 週時に併合して解析を行った。

24 週時解析のために治験依頼者により盲検を解除したが、治験薬コードは治験実施医療機関及び患者に通知しなかった。

Week 16 以降、腫脹関節数又は圧痛関節数の改善が 2 回連続して（少なくとも 4 週間あけて）ベースラインから 20%未満であった効果不十分の定義に該当する患者は、サリルマブ 200 mg q2w 皮下投与での救済治療を受けることができた。

試験を完了した患者又は早期に試験を中止した患者は、治験薬投与期間終了時から 6 週後に追跡調査来院を行った。

本試験では 2 段階の解析を計画した。最初の解析を 24 週時に実施し、Week 24 までの有効性、安全性及び薬物動態データについて解析した。24 週時解析のためのデータカットオフ日は個々の患者の Week 24 の来院日とし、本報告書のカットオフ日は最後の患者の Week 24 の来院日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）とした。52 週時解析は試験終了時に実施し、試験終了までの有効性、安全性及び薬物動態データの解析結果を 24 週時解析の結果とともに本報告書に提示した。52 週時解析では、Week 24 までプラセボを投与された患者について、ランダム化により割り付けられた投与群に従い Week 24 でプラセボからサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w に切り替え後の結果を提示した。Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者の結果は、全投与期間サリルマブを投与された患者の結果と表及びグラフを分けて提示した。

患者数：

予定：240 名（サリルマブ 2 用量群各 80 名、プラセボ 2 群各 40 名）

ランダム化：243 名

投与：242 名

評価：

有効性：242 名

安全性：242 名

薬物動態：242 名

免疫原性：242 名

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

診断及び選択基準：

選択基準：

- 米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010 年）に基づき RA と診断されており、罹病期間が 3 ヵ月以上である患者
- ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラスⅠ～Ⅲの患者
- ランダム化前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の MTX（日本の添付文書に従い 6～16 mg/週）で継続治療されている患者
- 下記によって定義される中等度から重度の活動性 RA 患者
  - スクリーニング来院時に圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上
  - スクリーニング来院時に高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）濃度が 6 mg/L 以上
- 治験手順の開始前に文書による同意が得られた患者

主要な除外基準：

- 年齢が 20 歳未満又は 75 歳を超える患者
- MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の投与を受け、スクリーニング前に十分な休薬期間（DMARDs の種類による）を経過していない患者
- 過去に腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬又は他の生物学的製剤が無効であった患者
- 過去又は現在 RA 治療のため生物学的製剤の投与を受けており、ランダム化前に十分な休薬期間（生物学的製剤の種類による）を経過していない患者
- トシリズマブ又はサリルマブ（ただし、これらに限定されない）の抗インターロイキン-6（抗 IL-6）又は抗インターロイキン-6 受容体（抗 IL-6R）阻害薬の投与歴のある患者

治験治療：

治験薬：サリルマブ又は対応するプラセボ

剤形：サリルマブ 150 mg（131.6 mg/mL）、200 mg（175 mg/mL）又はプラセボが充填されたガラス製プレフィルドシリンジ

注射容量：1.14 mL

投与経路：腹部、大腿部又は上腕に皮下投与（可能な場合には自己投与を実施）

用量：サリルマブ 150 mg、サリルマブ 200 mg、又はプラセボを q2w 投与

バッチ番号：

プラセボ：[redacted]

サリルマブ 150 mg：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

サリルマブ 200 mg：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

治験薬以外の薬剤：

- MTX：6～16 mg/週（基礎治療薬）
- 葉酸／フォリン酸

剤形：日本の添付文書に従う

投与経路：MTX、葉酸／フォリン酸を経口投与

用量：治験担当医師が決定し、治験期間中は一定に保つことが推奨された

投与期間：52 週間（治験実施計画書に基づき 24 週時解析を実施し、個々の患者の Week 24 の来院日をデータカットオフ日として本報告書に提示した。52 週時解析は試験終了時に実施し、この結果を 24 週時解析の結果とともに本報告書に提示した。）

観察期間：最長 62 週間（スクリーニング最長 4 週間、投与期間 52 週間、追跡調査 6 週間）

評価基準：

主要評価項目：

有効性：

Week 24 での ACR20 改善率

副次評価項目：

安全性：

重篤な有害事象（SAE）及び特に注目すべき有害事象（AESI：好中球減少症、血小板減少症、肝障害、脂質増加、心血管イベント、感染症［日和見感染及び結核を含む］等）を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）

探索的評価項目：

有効性：

- Week 12、Week 52 及び各評価時点での ACR20 改善率
- Week 12、Week 24、Week 52 及び各評価時点での ACR50/70 改善率
- 各評価時点での ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24、Week 52 及び各評価時点での Disease Activity Score 28-CRP（DAS28-CRP）のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP 寛解率
- 各評価時点での ACR-N
- Week 12、Week 16、Week 24 及び Week 52 での Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）のベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 までの HAQ-DI のベースラインからの変化量の standardized AUC
- Week 24 及び Week 52 までの HAQ-DI 反応（Week 24 及び Week 52 までのベースラインからの変化量の standardized AUC ≤−0.3）
- Week 24 及び Week 52 までの HAQ-DI 反応（Week 24 及び Week 52 までのベースラインからの変化量の standardized AUC ≤−0.22）

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

- Week 12、Week 16、Week 24 及び Week 52 での HAQ-DI 反応（ベースラインからの変化量≤−0.3）
- Week 12、Week 16、Week 24 及び Week 52 での HAQ-DI 反応（ベースラインからの変化量≤−0.22）
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での Simplified Disease Activity Index（SDAI）のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での Clinical Disease Activity Index（CDAI）のベースラインからの変化量
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での CDAI 寛解率（CDAI ≤2.8）
- Week 12、Week 24 及び Week 52 での SDAI 寛解率（SDAI ≤3.3）

薬物動態：

サリルマブの血清中トラフ濃度

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

機能性サリルマブ（少なくとも 1 つの遊離結合部位を有するサリルマブ）の血清中濃度の測定用血清試料を、Week 0（投与前）、Week 2、4、12、16、20、24、投与期間終了時来院（Week 52）及び投与期間終了後の追跡調査来院時（Week 58）、又は早期中止来院時点に採取した。血清検体は治験薬投与前に採取した。

抗サリルマブ抗体（ADA）測定用血清試料を、Week 0（投与前）、Week 2、4、12、24、投与期間終了時来院（Week 52）及び投与期間終了後の追跡調査来院時（Week 58）、又は早期中止来院時点に採取した。血清検体は治験薬投与前に採取した。

SAE を発現した場合、血清中サリルマブ濃度測定及び ADA 評価のため、可能な限り SAE 発現時及び回復時又はそれに近い時点で採血を行った。

血清中サリルマブ濃度はバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した。ADA はバリデートされた電気化学発光法を用いて測定した。

統計手法：

症例数の決定：

本試験の症例数は、本試験のブリッジング対象試験である EFC11072 試験パート B に基づいて設定した。EFC11072 試験パート B における Week 24 での ACR20 改善率は、プラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 33.4%、58.0%及び 66.4%であり、平均体重は全体で約 74 kg であった。しかしながら、日本人患者の平均体重はそれと比較して低値である。EFC11072 試験パート B の 70 kg 未満の集団における Week 24 での ACR20 改善率は、プラセボ群、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 30.7%、63.2%及び 74.6%であったことから、日本人患者の ACR20 改善率はサリルマブ 150 mg q2w 群で少なくとも 62%と見込まれた。

本試験で EFC11072 試験パート B と同程度の改善率が得られると仮定した場合、Fisher の直接確率検定で有意水準を両側 0.025 としたとき、90%を超える検出力でプラセボ群とサリルマブ各 2 用量群の改善率の差を検出できる例数として各群 80 名と設定した。

解析対象集団：

主要有効性解析対象集団は modified intent-to-treat（mITT）集団とした。mITT 集団は、ランダム化された集団のうち、治験実施計画書及び治験手順への遵守状況を問わず、治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要評価項目が評価可能なすべての患者とした。患者データはランダム化により割り付けられた投与群に従って解析した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回又は 1 回投与量の一部を投与されたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

24 週間のデータの解析では、プラセボ 2 群は併合して解析を行った。

薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも 1 つの血清中サリルマブ濃度データが得られたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 検体が採取されたすべての患者とした。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。

主要解析：

有効性の主要評価項目は、生物学的製剤の使用歴及び体重（55 kg 未満、55 kg 以上）を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって解析を行った。Hochberg の手順に従い、両用量群では p 値が 0.05 未満の場合、いずれかの用量群ではもう一方の用量群の p 値に関わらず p 値が 0.025 未満の場合に統計学的に有意であるとした。サリルマブの各用量群とプラセボ群との間で ACR20 改善率についてそれぞれ対比較を行った。主要評価項目である Week 24 での ACR20 改善率においてサリルマブ群の少なくとも 1 用量でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が示された場合、本試験の目的が達成されることとした。救済治療を受けた患者又は治験薬の投与を中止した患者は効果不十分例とみなした。Week 24 までに救済治療を開始又は治験薬の投与を中止した患者について、ACR20 の改善状態を last observation carried forward（LOCF）により補完し、感度分析を行った。

ブリッジング成立の条件として、Week 24 での ACR20 改善率におけるプラセボ群に対する優越性がサリルマブ 2 用量群でともに検証されることとした。

安全性評価項目の解析：

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象として投与群別に記述的に要約した。曝露期間で調整した場合の発現率及び調整しない場合の発現率の両方を提示した。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、SAE（死亡を含む）、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI は、医師により報告された事象名の MedDRA のコーディングに基づき投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG については、potentially clinically significant abnormality（PCSA）に該当する患者の割合、実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。52 週時解析では、全投与期間サリルマブを投与された患者についてはベースラインから追跡調査期間までに発現した TEAE について集計した。Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者については Week 24 から追跡調査期間までに発現した TEAE について集計し、全投与期間サリルマブを投与された患者と分けて提示した。

独立判定委員会で検討されたすべての心血管イベントについて、治験薬投与後の心血管イベントの発現例数及び割合を心血管イベントのカテゴリーごとに示した。また、心血管イベントの一覧を投与群及び患者ごとに示した。

TEAE 期間中の好中球数減少の発現例数を最大グレード別に投与群別に要約した。好中球絶対数（ANC）の投与群別の平均値の経時的推移をグラフで示した。グレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症の最初の発現までの時間について、Kaplan-Meier プロットを用いて投与群別に示した。血小板減少症、肝機能検査値異常及び脂質の変化についても同様の解析を行った。

探索的評価項目の解析：

Week 24 での探索的な有効性評価項目の 2 値変数については主要評価項目と同様に解析した。Week 24 での ACR コアセットの各項目などの連続変数については、ベースラインからの変化量を mixed model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。投与群、生物学的製剤使用歴、スクリーニング時の体重（55 kg 未満、55 kg 以上）、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量としたモデルを用いて、ベースラインからの変化量についてサリルマブの各用量群とプラセボ群との群間差を検定した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対する最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。

さらに、各評価時点での探索的な有効性評価項目の 2 値変数については基本的に記述的に解析し、投与群ごとの反応例数及び反応率について投与群別に示した。各評価時点での連続変数についても基本的に記述的に解析し、observed case（OC）に基づき規定来院での評価時点における例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値について投与群別に示した。

52 週時解析における探索的な有効性評価項目の 2 値変数及び連続変数については、サリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群、Week 24 でプラセボからサリルマブ 150 mg q2w に切り替えた群及び Week 24 でプラセボからサリルマブ 200 mg q2w に切り替えた群の 4 群で示した。治験開始時からサリルマブを投与された患者については全投与期間（ベースラインから Week 52 まで）の結果を示した。Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者については、サリルマブが投与された期間（Week 24 から Week 52 まで）の結果を示し、全投与期間サリルマブを投与された患者と表及びグラフを分けて提示した。

要約：

集団の特性：

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に全体的に投与群間で大きな偏りはみられなかった。サリルマブ 2 用量群及びプラセボ群の 3 投与群での年齢の中央値は 55～57 歳、多くの患者は 65 歳未満（78.2%）及び女性（77.8%）であり、一般的な RA 患者の人口統計学的特性と一致していた。患者の平均体重は 56.62 kg（範囲：36.7～100 kg）であった。プラセボからサリルマブ 150 mg q2w の切替え群に割り付けられた患者で、年齢の中央値は 52.5 歳、65 歳以上の患者の割合は 14.3%と他の投与群と比較して年齢がやや低かったが、人口統計学的特性は全般的にサリルマブ 150 mg q2w 群、200 mg q2w 群及びプラセボからサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 切替え群の 4 投与群間においても同様であった。全体的に、ベースライン時の疾患特性は投与群間で均衡しており、試験の適格基準に一致していた。サリルマブ 2 用量群及びプラセボ群の 3 投与群での RA 罹患期間の中央値は 4.5～6.16 年の範囲であった。多くの患者（86%）は軽度又は中等度の機能障害（ACR 機能分類がクラスⅡ又はⅢ）を有しており、ACR 機能分類クラスⅡの患者は 72.4%であった。70.0%の患者は生物学的製剤の使用歴を有していなかった。

有効性の結果：

＜24 週間投与時の結果＞

主要評価項目：

Week 24 での ACR20 改善率はサリルマブ 150 mg q2w 群、200 mg q2w 群及びプラセボ群でそれぞれ 67.9%、57.5%及び 14.8%であり、サリルマブ 2 用量群ともにプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.0001）。感度分析及び部分集団解析の結果は主要有効性解析の結果と一貫しており、部分集団と投与群との間の統計学的に有意な交互作用はみられなかった。

探索的有効性評価項目：

ACR20/50/70 の各評価時点の改善率、DAS28-CRP、SDAI、CDAI 及び HAQ-DI を含むすべての探索的な有効性評価項目において、サリルマブ 200 mg q2w 群のプラセボ群に対する優越性が示された。ACR20 改善率において、Week 2 から早期にサリルマブ 2 用量群ともにプラセボ群と比較して高い効果が示された。

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

＜52 週間投与時の結果＞

本試験により、日本人 RA 患者に対するサリルマブ 52 週間投与時の頑健な有効性の結果が得られた。治験薬の投与遵守率は高かった。ランダム化された患者のうち 1 名を除くすべての患者が mITT 集団に含まれ、81.5%の患者が 52 週間の投与期間を完了した。52 週間の投与期間を完了した患者の割合は投与群間で同様であった。

全投与期間サリルマブを投与された患者では、Week 52 の探索的有効性評価項目の結果は概して 2 用量群間で同様であり、Week 24 の結果とおおむね一致した改善が示された。Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者においても探索的有効性評価項目の結果は概して 2 用量群間で同様であり、プラセボからサリルマブへの切り替え後に各用量群ともに臨床的改善が示された。

MTX 併用下でのサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与により、MTX 治療に効果不十分な日本人患者において、RA に対する治療効果が 52 週まで示された。

安全性の結果：

＜24 週間投与時の結果＞

全般的にサリルマブの忍容性は良好であった。治験薬投与期間はプラセボ群と比較してサリルマブ群で長かった。242 名の患者が治験薬の投与を受けた。215 名（88.5%）が 24 週間の投与期間を完了し、投与期間を完了した患者の割合は 3 投与群間でほぼ同様であった。プラセボ群の 51.2%は 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。24 週間の投与期間で 27 名（11.2%）が治験を中止した。治験を中止したプラセボ群 10 名のうち、2 名は救済治療に移行後に治験を中止した。治験を中止したサリルマブ 2 用量群 17 名のうち救済治療に移行した患者はいなかった。主な中止理由は、プラセボ群では有効性の欠如及び有害事象、サリルマブ群では 2 用量群ともに有害事象であった。

TEAE の発現率は、サリルマブ 150 mg q2w 群（80.2%）及び 200 mg q2w 群（75.0%）と比較してプラセボ群（60.5%）で低かった。器官別大分類（SOC）別ですべての投与群で 10%を超えて最も多く認められた TEAE は「感染症および寄生虫症」であり、すべての投与群で多く認められたその他の TEAE は「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。サリルマブの 2 用量群で多く認められた SOC 別の TEAE は「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」であった。基本語（PT）別ですべての投与群で最も多く認められた TEAE は鼻咽頭炎であり、サリルマブの 2 用量群で多く認められた TEAE は好中球減少症、肝機能異常及び注射部位紅斑であった。

死亡例は認められなかった。

SAE は 14 名（プラセボ群 6 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 4 名、200 mg q2w 群 4 名）に認められた。感染症に関連する SAE が 4 名（胃腸炎がプラセボ群 1 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がサリルマブ 150 mg q2w 群 3 名）に認められた。器質化肺炎及び肺線維症がサリルマブ 200 mg q2w 群の 2 名に認められた。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される SAE（関節リウマチ 2 名、脊柱管狭窄症 1 名）がプラセボ群の 3 名に認められたが、サリルマブ群には認められなかった。Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）と判定された TEAE（急性心筋梗塞）がプラセボ群の 1 名に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 16 名に 20 件認められた。TEAE の発現率及び事象件数はプラセボ群で低く（3 名 3 件）、その内訳は肺障害 1 名及び関節リウマチ 2 名であった。サリルマブの 2 用量群 13 名に認められた治験薬の投与中止に至った主な TEAE（SOC）は、「血液およびリンパ系障害」（5 名）、及び「感染症および寄生虫症」（4 名）であった。

すべての投与群において最も多く認められた AESI は感染症であり、プラセボ群とサリルマブ 200 mg q2w 群で同程度に認められ、サリルマブ 150 mg q2w 群の発現率が高かった。重篤な感染症は、プラセボ群 1 名及びサリルマブ 150 mg q2w 群 3 名に認められた。治験薬の投与中止に至った感染症は、サリルマブ 150 mg q2w 群 3 名及びサリルマブ 200 mg q2w 群 1 名に認められた。感染症のほとんどは非重篤で、ほとんどの

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

患者に好中球減少症を伴った発現はみられなかった。重篤な好中球減少症がサリルマブ 150 mg q2w 群の 1 名に認められ、先に発現していた帯状疱疹とともに SAE として報告された。治験薬の投与中止に至った白血球減少症がサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の各 2 名に認められた。グレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症はサリルマブ群のみに認められた。血小板数<100 Giga/L の減少がサリルマブ 2 用量群の 5 名に認められたが、出血性事象の併発は認められなかった。このうち 2 名が治験薬の投与を中止した。肝障害に関連する SAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE がサリルマブ群 4 名（150 mg q2w 群、200 mg q2w 群の各 2 名）に認められ、そのうちサリルマブ 200 mg q2w 群の 1 名に、治験薬及び MTX との因果関係が否定できないと判断された薬物性肝障害が認められた。Hy's law の検査値基準に該当する患者はいなかった。脂質増加に関連する TEAE はサリルマブ 200 mg q2w 群の 4 名に認められた。そのうち 1 名に非重篤な TEAE として高脂血症の増悪（トリグリセリド 15.18 mmol/L）及び急性膵炎が併発して認められ、医学的処置後に急性膵炎は回復が確認された。過敏症及び注射部位反応はプラセボ群と比較してサリルマブ群で多く認められたが、これらのうち SAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。過敏症及び注射部位反応を発現した患者に ADA 陽性は認められなかった。

結核、憩室炎／消化管穿孔、消化管潰瘍、アナフィラキシー、悪性腫瘍、ループス様症候群、脱髄性疾患、妊娠又は過量投与の報告はなかった。

TEAE 期間中にサリルマブ群のほとんどの患者に ADA の発現はみられなかった。ADA 陽性がサリルマブの各用量群で各 3 名及びプラセボ群で 2 名に認められたが、サリルマブ群の患者の抗体価の中央値はプラセボ群と比較して低かった。持続性の ADA 陽性反応がサリルマブ群 2 名（150 mg q2w 群、200 mg q2w 群で各 1 名）、プラセボ群 1 名に認められ、そのうちサリルマブ 200 mg q2w 群の 1 名に中和抗体が認められた。ADA の発現と有効性の欠如及び安全性への影響は認められなかった。

上述した AESI に関連する臨床検査値を除き、臨床検査、バイタルサイン又は ECG において安全性の懸念は認められなかった。

＜52 週間投与時の結果＞

試験期間を通じて全般的にサリルマブの忍容性は良好であった。死亡例は認められなかった。

TEAE の発現率は、全投与期間サリルマブを投与された患者、Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者のそれぞれの集団において、用量群間に明らかな差はみられなかった。SAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者は少なかった。認められたほとんどの感染症に好中球減少症を伴った発現はみられず、ANC 1.0 Giga/L 未満の減少に伴う感染症の発現リスクの増加は認められなかった。血小板減少症がみられた患者に出血性事象は認められなかった。肝機能異常として報告された事象の多くは肝機能検査値異常であり、重篤な肝障害に関連する TEAE は認められなかった。ADA の発現率は低く、発現率はサリルマブ用量群間で同程度であった。ADA の発現と有効性の欠如又は消失、並びに安全性との間に明確な関連性は示されなかった。

結核、アナフィラキシー、ループス様症候群、脱髄性疾患、症候性過量投与又は妊娠の報告はなかった。AESI に関連する特定された事象を除き、臨床検査結果に安全性の懸念はみられず、各臨床検査パラメータの平均値は基準範囲内で推移した。AESI として特定されている IL-6 阻害作用に伴う臨床検査値の変動を除き、臨床検査値、バイタルサイン又は ECG の結果に安全性の懸念は認められなかった。

24 週間投与時の結果と比較して、サリルマブ両用量群ともに TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の曝露期間で調整した発現率（event rate）に経時的な増加はみられなかった。最も多く認められた TEAE は、SOC で「感染症および寄生虫症」、PT で鼻咽頭炎であり、24 週と 52 週の投与期間において認められた事象と発現頻度は同様であった。

サリルマブ 52 週間投与時の安全性の結果は 24 週間投与時の安全性の結果と一貫しており、日本人 RA 患者におけるサリルマブの安全性プロファイルは海外試験における患者集団の安全性プロファイルと同様で

治験実施計画書の識別コード：EFC14059

あった。

薬物動態の結果：

サリルマブを反復皮下投与したときの血清中機能性サリルマブのトラフ値において、機能性サリルマブ濃度は Week 20 から Week 24 の間に定常状態に達し、各投与群において Week 2 から Week 24 までに約 4 倍の蓄積が示された。さらに、サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群ともに機能性サリルマブのトラフ値は Week 24 から Week 52 まで定常状態を維持した。血清中機能性サリルマブ濃度の平均値は ADA 陽性患者で ADA 陰性患者と比較して低かったが、ADA 陽性患者と陰性患者の間で機能性サリルマブのトラフ濃度の分布には重なりがあり、特に 200 mg q2w 群で大きく重なっていた。ADA 陽性患者と陰性患者での血清中機能性サリルマブのトラフ濃度の分布の重なりに加え、ADA 陽性患者が少数であったことから、ADA 発現の有無とサリルマブの薬物動態との間に明確な関連性は示されなかった。

結論：

本試験の結果、日本人 RA 患者におけるサリルマブの有効性及び安全性プロファイルは、IL-6 阻害薬の皮下投与時に予測される結果と一致し、海外試験における患者集団の結果と同様であることが示された。24 週間投与時の結果と同様に、52 週間投与時の結果においても、MTX 併用下でのサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与は、MTX 治療に効果不十分な日本人 RA 患者に対して有効であり、両用量ともに忍容性は良好であった。

Week 52 でのサリルマブの有効性は概して 2 用量群間で同様であった。全投与期間サリルマブを投与された患者では、Week 52 での ACR20 及び ACR50 において Week 24 での結果とおおむね一致した改善が示されたが、ACR70 については Week 24 と比較して Week 52 で高い改善が示された。

24 週間投与時の結果と比較して、サリルマブ両用量群ともに TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の曝露期間で調整した発現率（event rate）に経時的な増加はみられなかった。最も多く認められた TEAE は、SOC で「感染症および寄生虫症」、PT で鼻咽頭炎であり、24 週と 52 週の投与期間において認められた事象と発現頻度は同様であった。

ADA の発現率は低く、発現率はサリルマブ用量群間で同程度であった。また ADA 陽性患者と陰性患者で血清中機能性サリルマブのトラフ濃度の分布は重なっていた。ADA の発現と有効性の欠如又は消失、並びに安全性との間に明確な関連性は示されなかった。

MTX 併用下でのサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与は、MTX 治療に効果不十分な日本人 RA 患者に対して有効かつ良好な忍容性を示し、日本人 RA 患者のサリルマブの有効性及び安全性プロファイルは海外試験の RA 患者に対するサリルマブの有効性及び安全性プロファイルと同様であった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（24 週時解析）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終解析）

2.11.2 安全性の評価

Week 24 までの TEAE の概要を表 27、すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE を表 28に示す。また、52 週間サリルマブを投与された患者及び Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者におけるサリルマブ投与期間での TEAE の概要を表 29及び表 30、これらの患者集団におけるすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE を表 31及び表 32にそれぞれ示す。なお、本試験で認められた SAE の個別症例の詳細は 付録1.5 EFC14059試験に記載した。

表 27 - Week 24 までの TEAE の概要 - 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.
nE(nE /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
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).

表 28 - Week 24 までに認められた 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）

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
	All	Related	All	Related	All	Related
Any class	49 (60.5%)	22 (27.2%)	65 (80.2%)	42 (51.9%)	60 (75.0%)	39 (48.8%)
感染症および寄生虫症	23 (28.4%)	12 (14.8%)	36 (44.4%)	23 (28.4%)	24 (30.0%)	11 (13.8%)
細菌感染症	0	0	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	2 (2.5%)
細菌感染ＮＥＣ	0	0	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	2 (2.5%)
蜂巣炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
毛包炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚細菌感染	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
真菌感染症	2 (2.5%)	0	4 (4.9%)	3 (3.7%)	0	0
真菌感染ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
爪真菌症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
ニューモシスティス感染	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
白癬感染	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
足部白癬	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
詳細不明な感染体による感染症	21 (25.9%)	11 (13.6%)	31 (38.3%)	18 (22.2%)	21 (26.3%)	8 (10.0%)
腹部および消化管感染	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)
胃腸炎	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
歯牙および口腔内軟部組織感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (4.9%)	2 (2.5%)	0	0
歯肉炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
歯周炎	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
眼部および眼瞼感染	0	0	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	0
結膜炎	0	0	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	0
下気道および肺感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
異型肺炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
気管支炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
敗血症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
皮膚組織および軟部組織感染	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
爪囲炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
上気道感染	16 (19.8%)	7 (8.6%)	24 (29.6%)	13 (16.0%)	17 (21.3%)	6 (7.5%)
鼻咽頭炎	12 (14.8%)	4 (4.9%)	16 (19.8%)	9 (11.1%)	12 (15.0%)	3 (3.8%)
咽頭炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
鼻炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
扁桃炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
上気道感染	4 (4.9%)	3 (3.7%)	6 (7.4%)	3 (3.7%)	4 (5.0%)	2 (2.5%)
尿路感染	3 (3.7%)	2 (2.5%)	4 (4.9%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0
膀胱炎	1 (1.2%)	0	3 (3.7%)	0	1 (1.3%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
腎盂腎炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
尿路感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
血管感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
リンパ管炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
ウイルス感染症	4 (4.9%)	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.7%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)
ヘルペスウイルス感染	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
帯状疱疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
口腔ヘルペス	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0	0	0
インフルエンザウイルス感染	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
ウイルス感染ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
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	0	0	2 (2.5%)	0
良性皮膚新生物	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
良性皮膚新生物	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
良性軟部組織新生物	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
良性軟部組織新生物ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
脂肪腫	0	0	0	0	1 (1.3%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
血液およびリンパ系障害	0	0	11 (13.6%)	10 (12.3%)	12 (15.0%)	12 (15.0%)
非溶血性貧血と骨髄抑制	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
血小板障害	0	0	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
血小板減少症	0	0	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
血小板減少症	0	0	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
白血球障害	0	0	9 (11.1%)	8 (9.9%)	10 (12.5%)	10 (12.5%)
白血球減少症ＮＥＣ	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
白血球減少症	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
好中球減少症	0	0	7 (8.6%)	6 (7.4%)	9 (11.3%)	9 (11.3%)
好中球減少症	0	0	7 (8.6%)	6 (7.4%)	9 (11.3%)	9 (11.3%)
免疫系障害	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
アレルギー性疾患	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
アレルギー性疾患ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
植物アレルギー	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
甲状腺障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
甲状腺新生物	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
甲状腺嚢腫	0	0	0	0	1 (1.3%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
	All	Related	All	Related	All	Related
代謝および栄養障害	1 (1.2%)	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
糖代謝障害（糖尿病を含む）	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
真性糖尿病（亜型を含む）	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
脂質代謝障害	0	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
高脂血症ＮＥＣ	0	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
高脂血症	0	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
精神障害	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
不安障害および不安症状	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
不安症状	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
不安	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
睡眠障害	1 (1.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
入眠および睡眠維持障害	1 (1.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
不眠症	1 (1.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
神経系障害	6 (7.4%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	7 (8.8%)	2 (2.5%)
頭痛	3 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
頭痛ＮＥＣ	3 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
頭痛	3 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
神経学的障害ＮＥＣ	3 (3.7%)	0	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	0
神経学的徴候および症状ＮＥＣ	3 (3.7%)	0	0	0	2 (2.5%)	0
浮動性めまい	3 (3.7%)	0	0	0	2 (2.5%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
錯感覚および異常感覚	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
脊髄および神経根障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
頚髄および神経根障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
頚髄神経根障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
眼障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0	2 (2.5%)	0
眼前方部構造変化、沈着および変性	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
白内障状態	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
白内障	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
眼瞼、睫毛および涙腺構造異常	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
睫毛乱生	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
緑内障および高眼圧症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
緑内障（先天性を除く）	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
正常眼圧緑内障	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
眼部感染、刺激症状および炎症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
角膜感染、浮腫および炎症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
眼球感覚神経障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
眼球感覚障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
網膜構造変化、沈着および変性	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
黄斑線維症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
内耳および第８脳神経障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
内耳徴候および症状	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
耳鳴	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
心臓障害	2 (2.5%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
不整脈	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
心障害徴候および症状	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
心徴候および症状ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
動悸	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
冠動脈障害	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
虚血性冠動脈障害	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
	All	Related	All	Related	All	Related
血管障害	0	0	3 (3.7%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)
血管性出血障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
出血ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
内出血	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
高血圧性血管障害	0	0	2 (2.5%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)
血管性高血圧障害ＮＥＣ	0	0	2 (2.5%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)
高血圧	0	0	2 (2.5%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.7%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	5 (6.3%)	3 (3.8%)
気管支障害（新生物を除く）	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
気管支異常ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
アレルギー性気管支炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
下気道障害（閉塞および感染を除く）	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
下気道炎症および免疫異常	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
びまん性汎細気管支炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
肺実質障害ＮＥＣ	0	0	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
器質化肺炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
肺線維症	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
呼吸器系障害ＮＥＣ	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
咳嗽および関連症状	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
気道障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
肺障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
上気道徴候および症状	0	0	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
鼻漏	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
上気道障害（感染を除く）	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
鼻閉および炎症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
胃腸障害	11 (13.6%)	2 (2.5%)	10 (12.3%)	4 (4.9%)	20 (25.0%)	5 (6.3%)
歯牙および歯肉の状態	3 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	0
歯牙および歯周の感染および炎症	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0
齲歯	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0
歯牙障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
脆弱歯	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
歯痛および歯の感覚障害	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
膵外分泌障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
急性および慢性膵炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
急性膵炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
消化管炎症性疾患	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
胃炎（感染性を除く）	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
	All	Related	All	Related	All	Related
消化管運動および排泄障害	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (5.0%)	1 (1.3%)
下痢（感染性を除く）	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
下痢	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0	2 (2.5%)	0
便秘	1 (1.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
消化管徴候および症状	3 (3.7%)	0	1 (1.2%)	0	7 (8.8%)	2 (2.5%)
消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	5 (6.3%)	1 (1.3%)
腹痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
上腹部痛	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)
悪心および嘔吐症状	2 (2.5%)	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
悪心	1 (1.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
嘔吐	1 (1.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
口腔内軟部組織疾患	4 (4.9%)	1 (1.2%)	6 (7.4%)	2 (2.5%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)
口内炎および口腔内潰瘍形成	4 (4.9%)	1 (1.2%)	6 (7.4%)	2 (2.5%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)
アフタ性口内炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
口内炎	3 (3.7%)	1 (1.2%)	5 (6.2%)	1 (1.2%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
肝胆道系障害	4 (4.9%)	3 (3.7%)	9 (11.1%)	6 (7.4%)	11 (13.8%)	8 (10.0%)
胆嚢障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
胆嚢炎および胆石症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
肝および肝胆道系障害	4 (4.9%)	3 (3.7%)	8 (9.9%)	6 (7.4%)	11 (13.8%)	8 (10.0%)
肝および肝胆道系障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
肝障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
肝酵素および肝機能障害	4 (4.9%)	3 (3.7%)	6 (7.4%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)	6 (7.5%)
肝機能異常	4 (4.9%)	3 (3.7%)	6 (7.4%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)	6 (7.5%)
肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
脂肪肝	0	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.9%)	1 (1.2%)	15 (18.5%)	4 (4.9%)	12 (15.0%)	4 (5.0%)
表皮および皮膚異常	6 (7.4%)	1 (1.2%)	11 (13.6%)	3 (3.7%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)
皮膚および表皮の状態ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
皮膚炎および湿疹	5 (6.2%)	1 (1.2%)	5 (6.2%)	0	5 (6.3%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
接触性皮膚炎	3 (3.7%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
湿疹	1 (1.2%)	0	4 (4.9%)	0	3 (3.8%)	0
貨幣状湿疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
特定の物質による皮膚炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
紅斑	0	0	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
紅斑	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
全身紅斑	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
そう痒症ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)
そう痒症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
発疹および皮疹ＮＥＣ	0	0	3 (3.7%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
発疹	0	0	3 (3.7%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
皮膚・皮下組織潰瘍形成	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
皮膚びらん	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
皮膚付属器状態	2 (2.5%)	0	4 (4.9%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	1 (1.3%)
脱毛症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
脱毛症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
アポクリン腺およびエクリン腺障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
汗疹	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
嵌入爪	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0	0	0
爪郭の炎症	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
皮膚血管異常	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
紫斑およびその関連症状	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
紫斑	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.4%)	1 (1.2%)	6 (7.4%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
骨障害（先天性障害および骨折を除く）	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
代謝性骨障害	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
関節障害	3 (3.7%)	0	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
骨関節症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
リウマチ性関節症	3 (3.7%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
関節リウマチ	3 (3.7%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
筋障害	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
筋関連徴候および症状ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
筋緊張	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (4.9%)	0	0	0
四肢変形	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
足変形	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
脊椎および頚部変形	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
側弯症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
	All	Related	All	Related	All	Related
脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
脊椎すべり症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
滑膜および滑液包障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
滑液包障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (2.5%)	0
腎障害（腎症を除く）	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
腎不全および腎機能障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
尿石症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
尿路結石（腎結石を除く）	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
尿路結石	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
外陰膣障害（感染および炎症を除く）	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
外陰膣徴候および症状	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
外陰膣そう痒症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7%)	1 (1.2%)	11 (13.6%)	9 (11.1%)	12 (15.0%)	10 (12.5%)
投与部位反応	0	0	9 (11.1%)	8 (9.9%)	8 (10.0%)	8 (10.0%)
投与部位反応ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
投与部位紅斑	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
注射部位反応	0	0	8 (9.9%)	7 (8.6%)	8 (10.0%)	8 (10.0%)
注射部位紅斑	0	0	7 (8.6%)	6 (7.4%)	7 (8.8%)	7 (8.8%)
注射部位硬結	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
注射部位疼痛	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
注射部位そう痒感	0	0	4 (4.9%)	4 (4.9%)	4 (5.0%)	4 (5.0%)
注射部位発疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
体温異常	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
発熱異常	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
発熱	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
全身障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	1 (1.2%)	4 (5.0%)	2 (2.5%)
無力症	1 (1.2%)	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
疲労	1 (1.2%)	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
感覚ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
異常感	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
炎症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
軟部組織の炎症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
浮腫ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
疼痛および不快感ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
胸痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
臨床検査	6 (7.4%)	2 (2.5%)	11 (13.6%)	10 (12.3%)	12 (15.0%)	7 (8.8%)
心血管系検査（酵素検査を除く）	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血管検査ＮＥＣ（血圧測定を含む）	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血圧上昇	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血液学的検査（血液型検査を含む）	1 (1.2%)	0	4 (4.9%)	4 (4.9%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
血小板検査	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血小板数減少	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
白血球検査	1 (1.2%)	0	4 (4.9%)	4 (4.9%)	1 (1.3%)	0
リンパ球数減少	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
白血球数減少	0	0	3 (3.7%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	0
肝胆道系検査	4 (4.9%)	1 (1.2%)	8 (9.9%)	7 (8.6%)	4 (5.0%)	1 (1.3%)
肝機能検査	4 (4.9%)	1 (1.2%)	8 (9.9%)	7 (8.6%)	4 (5.0%)	1 (1.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.9%)	1 (1.2%)	5 (6.2%)	4 (4.9%)	3 (3.8%)	1 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.7%)	3 (3.7%)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
肝機能検査異常	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
脂質検査	0	0	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
コレステロール検査	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
トリグリセリド検査	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
微生物学的および血清学的検査	0	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
細菌同定検査および血清学的検査（マイコバクテリアを除く）	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
ヘリコバクター検査陽性	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
真菌同定検査および血清学的検査	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血中βーDーグルカン増加	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
身体的診察および器官系の状態に関する事項	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
身体的診察法および器官系の状態	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
体重増加	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
腎尿路系検査および尿検査	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.3%)	0
検尿ＮＥＣ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.3%)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	1 (1.3%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
	All	Related	All	Related	All	Related
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.7%)	1 (1.2%)	6 (7.4%)	0	3 (3.8%)	0
骨および関節損傷	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
上肢骨折および脱臼	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
肩甲骨骨折	1 (1.2%)	0	0	0	0	0
損傷ＮＥＣ	2 (2.5%)	1 (1.2%)	5 (6.2%)	0	3 (3.8%)	0
筋、腱および靭帯損傷	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
筋損傷	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
腱断裂	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
部位不明の損傷ＮＥＣ	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
転倒	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮膚損傷ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	3 (3.7%)	0	2 (2.5%)	0
挫傷	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
擦過傷	0	0	0	0	1 (1.3%)	0
皮膚擦過傷	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
皮下血腫	1 (1.2%)	0	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term	Placebo + MTX (N=81)		Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81)		Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80)	
Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related	All	Related
物理的要因による損傷	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
熱傷	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
熱傷	0	0	1 (1.2%)	0	0	0

IMP: Investigational Medicinal Product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA/J 17.1
n(%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order
PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_hlgt_rel_s_t_kake.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_rel_s_t_kake_x.rtf (08JUL2016 - 12:34)

表 29 - 52 週間投与時の TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab			
	150 mg q2w + MTX (N=81) n (%)	**200 mg q2w + MTX (N=80) n (%)**	**150 mg q2w + MTX (PY=78.7) n_E (n_E/100 PY)**	**200 mg q2w + MTX (PY=74.5) n_E (n_E/100 PY)**
Patients with any TEAE	76 (93.8%)	71 (88.8%)	473(601.2)	392(525.8)
Patients with any treatment-emergent SAE	8 (9.9%)	5 (6.3%)	11 (14.0)	5 (6.7)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	11 (13.6%)	8 (10.0%)	13 (16.5)	10 (13.4)

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_02/REPORT/PGM/ae_overview_teae_s2s_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_teae_s2s_s_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:46)

表 30 - Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者におけるサリルマブ投与期間での TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC14059 試験）

	Sarilumab			
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14) n (%)	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15) n (%)**	**Placebo to 150 mg q2w + MTX (PY=8.8) n_E (n_E/100 PY)**	**Placebo to 200 mg q2w + MTX (PY=9.1) n_E (n_E/100 PY)**
Patients with any TEAE	12 (85.7%)	13 (86.7%)	32(365.1)	44(486.0)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	2 (13.3%)	0	3 (33.1)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (7.1%)	2 (13.3%)	2 (22.8)	2 (22.1)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE after switching to active dose treatment.
nE(nE /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period with active dose treatment in the treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC14059/CSR_02/REPORT/PGM/ae_overview_teae_p2s_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_teae_p2s_s_t_i.rtf (21DEC2016 - 6:45)

表 31 - 52 週間投与時の 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）

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n (%)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**		**200 mg q2w + MTX (N=80)**	
	All	**Related**	**All**	**Related**
Any class	76 (93.8%)	57 (70.4%)	71 (88.8%)	47 (58.8%)
感染症および寄生虫症	55 (67.9%)	36 (44.4%)	42 (52.5%)	22 (27.5%)
HLGT: 細菌感染症	6 (7.4%)	5 (6.2%)	3 (3.8%)	2 (2.5%)
HLT: 細菌感染ＮＥＣ	5 (6.2%)	5 (6.2%)	3 (3.8%)	2 (2.5%)
蜂巣炎	3 (3.7%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
毛包炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚細菌感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: ブドウ球菌感染	1 (1.2%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 真菌感染症	5 (6.2%)	4 (4.9%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: カンジダ感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 真菌感染ＮＥＣ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
爪真菌症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: ニューモシスティス感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 白癬感染	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
白癬感染	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
足部白癬	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	50 (61.7%)	30 (37.0%)	37 (46.3%)	16 (20.0%)
HLT: 腹部および消化管感染	3 (3.7%)	1 (1.2%)	6 (7.5%)	1 (1.3%)
肛門膿瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
胃腸炎	2 (2.5%)	0	6 (7.5%)	1 (1.3%)
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	6 (7.4%)	2 (2.5%)	0	0
歯肉炎	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
歯周炎	4 (4.9%)	0	0	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	0
結膜炎	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	0
HLT: 感染ＮＥＣ	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	0
四肢膿瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
咬傷感染	1 (1.2%)	0	0	0
限局性感染	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLT: 下気道および肺感染	5 (6.2%)	3 (3.7%)	4 (5.0%)	4 (5.0%)
異型肺炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
気管支炎	4 (4.9%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
気管支肺炎	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
肺炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 筋および軟部組織感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
感染性筋炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
敗血症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 皮膚組織および軟部組織感染	2 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0
爪囲炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
皮下組織膿瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
HLT: 上気道感染	39 (48.1%)	22 (27.2%)	31 (38.8%)	13 (16.3%)
急性副鼻腔炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
鼻咽頭炎	27 (33.3%)	15 (18.5%)	23 (28.8%)	6 (7.5%)
咽頭膿瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
咽頭炎	4 (4.9%)	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
鼻炎	0	0	1 (1.3%)	0
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
副鼻腔炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
扁桃炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
上気道感染	8 (9.9%)	3 (3.7%)	7 (8.8%)	4 (5.0%)
HLT: 尿路感染	6 (7.4%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	0
膀胱炎	5 (6.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
腎盂腎炎	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
HLT: 血管感染	1 (1.2%)	0	0	0
リンパ管炎	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: ウイルス感染症	5 (6.2%)	4 (4.9%)	7 (8.8%)	5 (6.3%)
HLT: カリシウイルス感染	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: ヘルペスウイルス感染	4 (4.9%)	4 (4.9%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
単純ヘルペス	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
帯状疱疹	3 (3.7%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
口腔ヘルペス	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
HLT: インフルエンザウイルス感染	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0
インフルエンザ	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
ウイルス感染	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	1 (1.3%)
HLGT: 良性皮膚新生物	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 良性皮膚新生物	0	0	1 (1.3%)	0
線維性組織球腫	0	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 消化器の良性新生物	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 良性消化器新生物ＮＥＣ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLGT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
ボーエン病	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 良性軟部組織新生物	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 良性軟部組織新生物ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
脂肪腫	0	0	1 (1.3%)	0
血液およびリンパ系障害	15 (18.5%)	15 (18.5%)	13 (16.3%)	12 (15.0%)
HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0
HLT: 欠乏性貧血	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0
HLGT: 血小板障害	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
HLT: 血小板減少症	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
血小板減少症	3 (3.7%)	3 (3.7%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
HLGT: 白血球障害	12 (14.8%)	12 (14.8%)	10 (12.5%)	10 (12.5%)
HLT: 白血球減少症ＮＥＣ	2 (2.5%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
白血球減少症	2 (2.5%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 好中球減少症	10 (12.3%)	10 (12.3%)	9 (11.3%)	9 (11.3%)
好中球減少症	10 (12.3%)	10 (12.3%)	9 (11.3%)	9 (11.3%)
内分泌障害	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 副腎障害	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 副腎皮質機能亢進	1 (1.2%)	0	0	0
クッシング様症状	1 (1.2%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLGT: 甲状腺障害	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 甲状腺新生物	0	0	1 (1.3%)	0
甲状腺嚢腫	0	0	1 (1.3%)	0
代謝および栄養障害	4 (4.9%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	2 (2.5%)
HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 食欲障害	1 (1.2%)	0	0	0
食欲減退	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 電解質および水分バランス異常	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: カリウムバランス障害	1 (1.2%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 脂質代謝障害	2 (2.5%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	2 (2.5%)
HLT: コレステロール上昇	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
高コレステロール血症	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 高脂血症ＮＥＣ	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
高脂血症	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
HLT: 脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
脂質異常症	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
精神障害	3 (3.7%)	0	3 (3.8%)	0
HLGT: 不安障害および不安症状	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 不安症状	1 (1.2%)	0	0	0
不安	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 睡眠障害	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	0
HLT: 入眠および睡眠維持障害	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	0
不眠症	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	0
神経系障害	6 (7.4%)	0	9 (11.3%)	2 (2.5%)
HLGT: 頭痛	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
頭痛	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
後頭神経痛	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	5 (6.3%)	0
HLT: 意識障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
傾眠	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	0	0	3 (3.8%)	0
浮動性めまい	0	0	3 (3.8%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	Related	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) All	Related
HLT: 錯感覚および異常感覚	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
感覚鈍麻	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 感覚異常ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
モートン神経痛	0	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 末梢性ニューロパチー	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 単ニューロパチー	1 (1.2%)	0	0	0
肘部管症候群	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 脊髄および神経根障害	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0
HLT: 頚髄および神経根障害	0	0	1 (1.3%)	0
頚髄神経根障害	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 腰髄および神経根障害	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
坐骨神経痛	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
眼障害	4 (4.9%)	0	4 (5.0%)	0
HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性	2 (2.5%)	0	0	0
HLT: 白内障状態	1 (1.2%)	0	0	0
白内障	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺構造異常	1 (1.2%)	0	0	0
睫毛乱生	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 緑内障および高眼圧症	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 緑内障（先天性を除く）	1 (1.2%)	0	0	0
正常眼圧緑内障	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 結膜および角膜出血および血管障害	1 (1.2%)	0	0	0
結膜出血	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0
HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症	0	0	1 (1.3%)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 角膜感染、浮腫および炎症	1 (1.2%)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症	0	0	1 (1.3%)	0
虹彩炎	0	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 眼球感覚神経障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 眼球感覚障害	0	0	1 (1.3%)	0
眼精疲労	0	0	1 (1.3%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 網膜構造変化、沈着および変性	0	0	1 (1.3%)	0
黄斑線維症	0	0	1 (1.3%)	0
耳および迷路障害	3 (3.7%)	1 (1.2%)	0	0
HLGT: 耳部障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 耳部障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
耳出血	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 内耳および第８脳神経障害	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 内耳徴候および症状	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
耳鳴	1 (1.2%)	0	0	0
回転性めまい	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
心臓障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
HLGT: 不整脈	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 上室性不整脈	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
心房細動	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLGT: 心障害徴候および症状	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
動悸	0	0	1 (1.3%)	0
血管障害	5 (6.2%)	2 (2.5%)	5 (6.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 血管性出血障害	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 出血ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
内出血	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 高血圧性血管障害	4 (4.9%)	2 (2.5%)	5 (6.3%)	1 (1.3%)
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	4 (4.9%)	2 (2.5%)	5 (6.3%)	1 (1.3%)
高血圧	4 (4.9%)	2 (2.5%)	5 (6.3%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.2%)	0	8 (10.0%)	5 (6.3%)
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 気管支異常ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
アレルギー性気管支炎	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 気管支痙攣および閉塞	1 (1.2%)	0	0	0
喘息	1 (1.2%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLGT: 下気道障害（閉塞および感染を除く）	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
HLT: 肺実質障害ＮＥＣ	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
器質化肺炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
肺線維症	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	2 (2.5%)	0	4 (5.0%)	3 (3.8%)
HLT: 咳嗽および関連症状	0	0	1 (1.3%)	0
咳嗽	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 上気道徴候および症状	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	3 (3.8%)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (1.3%)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
鼻漏	2 (2.5%)	0	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
上気道咳症候群	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 上気道障害（感染を除く）	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 鼻閉および炎症	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
鼻閉	1 (1.2%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 鼻部障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
鼻中隔弯曲	1 (1.2%)	0	0	0
胃腸障害	19 (23.5%)	6 (7.4%)	25 (31.3%)	6 (7.5%)
HLGT: 良性消化管新生物	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く）	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
大腸ポリープ	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 歯牙および歯肉の状態	2 (2.5%)	0	4 (5.0%)	0
HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	0
齲歯	2 (2.5%)	0	3 (3.8%)	0
HLT: 歯牙障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
脆弱歯	0	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 膵外分泌障害	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 急性および慢性膵炎	0	0	1 (1.3%)	0
急性膵炎	0	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 消化管炎症性疾患	3 (3.7%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 胃炎（感染性を除く）	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
慢性胃炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
胃炎	1 (1.2%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLT: 食道炎（感染性を除く）	1 (1.2%)	0	0	0
食道炎	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	2 (2.5%)	1 (1.2%)	6 (7.5%)	1 (1.3%)
HLT: 下痢（感染性を除く）	2 (2.5%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
下痢	2 (2.5%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	0	0	4 (5.0%)	0
便秘	0	0	1 (1.3%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (3.8%)	0
HLGT: 消化管徴候および症状	5 (6.2%)	1 (1.2%)	10 (12.5%)	2 (2.5%)
HLT: 便異常ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
変色便	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	2 (2.5%)	0	5 (6.3%)	1 (1.3%)
腹痛	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
上腹部痛	1 (1.2%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)
HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
腹部不快感	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 悪心および嘔吐症状	1 (1.2%)	1 (1.2%)	5 (6.3%)	1 (1.3%)
悪心	0	0	4 (5.0%)	0
嘔吐	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 消化管血行障害	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く）	1 (1.2%)	0	0	0
痔核	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	7 (8.6%)	3 (3.7%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)
HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成	7 (8.6%)	3 (3.7%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)
アフタ性口内炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
口内炎	6 (7.4%)	2 (2.5%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)
HLGT: 舌疾患	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 舌障害	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
舌炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
肝胆道系障害	11 (13.6%)	8 (9.9%)	10 (12.5%)	7 (8.8%)
HLGT: 胆嚢障害	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 胆嚢炎および胆石症	1 (1.2%)	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.2%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLGT: 肝および肝胆道系障害	10 (12.3%)	8 (9.9%)	10 (12.5%)	7 (8.8%)
HLT: 肝および肝胆道系障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
肝障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 肝酵素および肝機能障害	8 (9.9%)	7 (8.6%)	7 (8.8%)	5 (6.3%)
肝機能異常	8 (9.9%)	7 (8.6%)	7 (8.8%)	5 (6.3%)
HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	2 (2.5%)
自己免疫性肝炎	1 (1.2%)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
脂肪肝	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	25 (30.9%)	8 (9.9%)	19 (23.8%)	9 (11.3%)
HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 蕁麻疹	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
蕁麻疹	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0
HLT: 過角化症	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0
過角化	1 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0
HLT: 魚鱗癬	1 (1.2%)	0	0	0
乾皮症	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 良性皮膚新生物	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 皮膚嚢胞およびポリープ	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
皮膚嚢腫	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 表皮および皮膚異常	18 (22.2%)	6 (7.4%)	13 (16.3%)	5 (6.3%)
HLT: 皮膚炎および湿疹	9 (11.1%)	2 (2.5%)	8 (10.0%)	1 (1.3%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.3%)	0
接触性皮膚炎	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)
湿疹	7 (8.6%)	2 (2.5%)	4 (5.0%)	0
貨幣状湿疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 特定の物質による皮膚炎	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
薬疹	2 (2.5%)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 紅斑	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	0
紅斑	1 (1.2%)	0	0	0
全身紅斑	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: そう痒症ＮＥＣ	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
そう痒症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
全身性そう痒症	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
そう痒性皮疹	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	4 (4.9%)	2 (2.5%)	4 (5.0%)	1 (1.3%)
発疹	4 (4.9%)	2 (2.5%)	4 (5.0%)	1 (1.3%)
HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	3 (3.7%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成	3 (3.7%)	1 (1.2%)	0	0
皮膚びらん	2 (2.5%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLGT: 皮膚付属器状態	4 (4.9%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	1 (1.3%)
HLT: 脱毛症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
脱毛症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
汗疹	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
嵌入爪	2 (2.5%)	0	0	0
爪郭の炎症	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 皮膚血管異常	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 紫斑およびその関連症状	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
紫斑	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (12.3%)	0	9 (11.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く）	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 代謝性骨障害	0	0	1 (1.3%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 結合組織障害（先天性障害を除く）	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 結合組織障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
シェーグレン症候群	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 関節障害	3 (3.7%)	0	6 (7.5%)	1 (1.3%)
HLT: 関節関連障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
顎関節症候群	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 骨関節症	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
変形性関節症	0	0	1 (1.3%)	0
変形性脊椎症	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: リウマチ性関節症	2 (2.5%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)
関節リウマチ	2 (2.5%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	Related	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (N=80) All	Related
HLGT: 筋障害	2 (2.5%)	0	0	0
HLT: 筋肉痛	2 (2.5%)	0	0	0
筋肉痛	2 (2.5%)	0	0	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	4 (4.9%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 四肢変形	1 (1.2%)	0	0	0
足変形	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 脊椎および頚部変形	3 (3.7%)	0	1 (1.3%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
側弯症	1 (1.2%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	0	0
脊椎すべり症	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0
背部痛	2 (2.5%)	0	0	0
四肢痛	0	0	2 (2.5%)	0
HLGT: 滑膜および滑液包障害	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 滑液包障害	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
滑液包炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0
HLGT: 膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く）	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 筋神経原性膀胱障害	1 (1.2%)	0	0	0
神経因性膀胱	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 腎障害（腎症を除く）	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 腎不全および腎機能障害	0	0	1 (1.3%)	0
腎機能障害	0	0	1 (1.3%)	0
HLGT: 尿石症	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
HLT: 腎結石症	1 (1.2%)	0	0	0
腎結石症	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 尿路結石（腎結石を除く）	0	0	1 (1.3%)	0
尿路結石	0	0	1 (1.3%)	0

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n (%)**	**150 mg q2w + MTX (N=81)**		**200 mg q2w + MTX (N=80)**	
	All	**Related**	**All**	**Related**
生殖系および乳房障害	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 外陰腟障害（感染および炎症を除く）	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 外陰腟徴候および症状	1 (1.2%)	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (1.2%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 先天性皮膚および皮下組織異常	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 先天性皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
表皮融解	1 (1.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (19.8%)	10 (12.3%)	15 (18.8%)	10 (12.5%)
HLGT: 投与部位反応	11 (13.6%)	9 (11.1%)	9 (11.3%)	8 (10.0%)
HLT: 投与部位反応ＮＥＣ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
投与部位紅斑	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
HLT: 注射部位反応	10 (12.3%)	8 (9.9%)	9 (11.3%)	8 (10.0%)
注射部位内出血	0	0	1 (1.3%)	0
注射部位紅斑	8 (9.9%)	7 (8.6%)	7 (8.8%)	7 (8.8%)
注射部位硬結	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
注射部位疼痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
注射部位そう痒感	5 (6.2%)	5 (6.2%)	4 (5.0%)	4 (5.0%)
注射部位発疹	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	0
注射部位腫脹	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
注射部位蕁麻疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
注射部位熱感	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 体温異常	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 発熱異常	1 (1.2%)	0	0	0
発熱	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	5 (6.2%)	1 (1.2%)	7 (8.8%)	2 (2.5%)
HLT: 無力症	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
疲労	2 (2.5%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
HLT: 感覚ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	0	0
異常感	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
腫脹	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 炎症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
軟部組織の炎症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLT: 浮腫ＮＥＣ	1 (1.2%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)
顔面浮腫	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
胸痛	0	0	1 (1.3%)	0
臨床検査	14 (17.3%)	11 (13.6%)	14 (17.5%)	9 (11.3%)
HLGT: 心血管系検査（酵素検査を除く）	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 血管検査ＮＥＣ（血圧測定を含む）	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血圧上昇	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	6 (7.4%)	5 (6.2%)	4 (5.0%)	3 (3.8%)
HLT: 血小板検査	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)
血小板数減少	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)
HLT: 白血球検査	6 (7.4%)	5 (6.2%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
好中球数減少	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
白血球数減少	4 (4.9%)	3 (3.7%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)
HLGT: 肝胆道系検査	10 (12.3%)	7 (8.6%)	5 (6.3%)	2 (2.5%)
HLT: 肝機能検査	10 (12.3%)	7 (8.6%)	5 (6.3%)	2 (2.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (8.6%)	4 (4.9%)	4 (5.0%)	2 (2.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.9%)	3 (3.7%)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
肝機能検査異常	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
HLGT: 脂質検査	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
HLT: コレステロール検査	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: トリグリセリド検査	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 微生物学的および血清学的検査	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)
HLT: 細菌同定検査および血清学的検査（マイコバクテリアを除く）	0	0	1 (1.3%)	0
ヘリコバクター検査陽性	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 真菌同定検査および血清学的検査	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血中β－Ｄ－グルカン増加	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (N=81) All	 Related	 200 mg q2w + MTX (N=80) All	 Related
HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLT: 身体的診察法および器官系の状態	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
体重増加	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
HLGT: 腎尿路系検査および尿検査	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 検尿ＮＥＣ	0	0	1 (1.3%)	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (1.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (19.8%)	1 (1.2%)	7 (8.8%)	0
HLGT: 骨および関節損傷	4 (4.9%)	0	2 (2.5%)	0
HLT: 下肢骨折および脱臼	0	0	1 (1.3%)	0
足関節部骨折	0	0	1 (1.3%)	0
HLT: 骨盤骨折および脱臼	1 (1.2%)	0	0	0
恥骨骨折	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 椎体骨折および脱臼	1 (1.2%)	0	0	0
腰椎骨折	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 上肢骨折および脱臼	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
橈骨骨折	1 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0
手首関節骨折	1 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 損傷ＮＥＣ	11 (13.6%)	0	4 (5.0%)	0
HLT: 筋、腱および靭帯損傷	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (1.3%)	0
筋損傷	1 (1.2%)	0	0	0
腱断裂	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ	4 (4.9%)	0	1 (1.3%)	0
節足動物刺傷	0	0	1 (1.3%)	0
転倒	3 (3.7%)	0	0	0
創傷	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	6 (7.4%)	0	2 (2.5%)	0
挫傷	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0
擦過傷	0	0	1 (1.3%)	0
皮膚擦過傷	4 (4.9%)	0	0	0
HLGT: 物理的要因による損傷	2 (2.5%)	0	0	0
HLT: 寒冷による障害	1 (1.2%)	0	0	0
凍瘡	1 (1.2%)	0	0	0
HLT: 熱傷	1 (1.2%)	0	0	0
熱傷	1 (1.2%)	0	0	0

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS	**150 mg q2w**		**200 mg q2w**	
HLGT: High Level Group Term	**+ MTX**		**+ MTX**	
HLT: High Level Term	**(N=81)**		**(N=80)**	
Preferred Term n (%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 投薬過誤	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
HLT: 過量投与	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0
偶発的過量投与	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

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

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_hlgt_rel_kake_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_rel_s_t_kake_s2s_j_i.rtf (07MAR2017 - 9:04)

表 32 - Week 24 でプラセボからサリルマブに切り替えられた患者におけるサリルマブ投与期間での 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）

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term**	**Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)**		**Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)**	
Preferred Term n (%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any class	12 (85.7%)	7 (50.0%)	13 (86.7%)	11 (73.3%)
感染症および寄生虫症	9 (64.3%)	5 (35.7%)	8 (53.3%)	5 (33.3%)
HLGT: 細菌感染症	1 (7.1%)	0	1 (6.7%)	0
HLT: クロストリジウム感染	0	0	1 (6.7%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: ブドウ球菌感染	1 (7.1%)	0	0	0
せつ	1 (7.1%)	0	0	0
HLGT: 真菌感染症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: カンジダ感染	0	0	1 (6.7%)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: ニューモシスティス感染	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	7 (50.0%)	4 (28.6%)	7 (46.7%)	4 (26.7%)
HLT: 腹部および消化管感染	1 (7.1%)	0	0	0
感染性下痢	1 (7.1%)	0	0	0
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
歯肉炎	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
歯周炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 耳部感染	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0	0
中耳炎	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
急性中耳炎	1 (7.1%)	0	0	0
HLT: 下気道および肺感染	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
気管支炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 上気道感染	5 (35.7%)	3 (21.4%)	5 (33.3%)	2 (13.3%)
鼻咽頭炎	5 (35.7%)	3 (21.4%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)
咽頭炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: ウイルス感染症	2 (14.3%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: ヘルペスウイルス感染	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
口腔ヘルペス	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14) All	 Related	 Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15) All	 Related
HLT: インフルエンザウイルス感染	1 (7.1%)	0	0	0
インフルエンザ	1 (7.1%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 良性軟部組織新生物	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 良性軟部組織新生物ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
リンパ管腫	0	0	1 (6.7%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (14.3%)	2 (14.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 貧血ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
貧血	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 白血球障害	2 (14.3%)	2 (14.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
HLT: 白血球減少症ＮＥＣ	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
白血球減少症	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
HLT: 好中球減少症	2 (14.3%)	2 (14.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
好中球減少症	2 (14.3%)	2 (14.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	0	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
HLGT: 電解質および水分バランス異常	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: カリウムバランス障害	0	0	1 (6.7%)	0
高カリウム血症	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 脂質代謝障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: コレステロール上昇	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
高コレステロール血症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
精神障害	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 譫妄（錯乱を含む）	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 譫妄	0	0	1 (6.7%)	0
譫妄	0	0	1 (6.7%)	0
神経系障害	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 末梢性ニューロパチー	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 単ニューロパチー	0	0	1 (6.7%)	0
手根管症候群	0	0	1 (6.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14) All	Related	Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15) All	Related
眼障害	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症	0	0	1 (6.7%)	0
眼瞼炎	0	0	1 (6.7%)	0
血管障害	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 塞栓症および血栓症	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症	0	0	1 (6.7%)	0
四肢静脈血栓症	0	0	1 (6.7%)	0
胃腸障害	4 (28.6%)	2 (14.3%)	4 (26.7%)	0
HLGT: 肛門および直腸の状態ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 肛門および直腸障害ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
裂肛	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 良性消化管新生物	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く）	0	0	1 (6.7%)	0
胃ポリープ	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 歯牙および歯肉の状態	1 (7.1%)	0	0	0
HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症	1 (7.1%)	0	0	0
齲歯	1 (7.1%)	0	0	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	0	0	3 (20.0%)	0
HLT: 下痢（感染性を除く）	0	0	2 (13.3%)	0
下痢	0	0	2 (13.3%)	0
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 消化管潰瘍および穿孔	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	0
HLT: 肛門・直腸潰瘍および穿孔	0	0	1 (6.7%)	0
肛門びらん	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 胃潰瘍と穿孔	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
びらん性胃炎	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	2 (14.3%)	1 (7.1%)	3 (20.0%)	0
HLT: 口腔内軟部組織障害ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
口唇びらん	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成	2 (14.3%)	1 (7.1%)	2 (13.3%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (6.7%)	0

	Sarilumab			
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)		Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	All	Related	All	Related
口内炎	2 (14.3%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	0
肝胆道系障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
HLGT: 肝および肝胆道系障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
薬物性肝障害	0	0	1 (6.7%)	0
脂肪肝	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1%)	0	2 (13.3%)	0
HLGT: 表皮および皮膚異常	1 (7.1%)	0	1 (6.7%)	0
HLT: 皮膚炎および湿疹	1 (7.1%)	0	0	0
湿疹	1 (7.1%)	0	0	0
HLT: 紅斑	0	0	1 (6.7%)	0
全身紅斑	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 皮膚付属器状態	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	0	0	1 (6.7%)	0
嵌入爪	0	0	1 (6.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (21.4%)	1 (7.1%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)
HLGT: 関節障害	2 (14.3%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	0
HLT: 関節関連徴候および症状	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
関節痛	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
HLT: 骨関節症	1 (7.1%)	0	0	0
変形性関節症	1 (7.1%)	0	0	0
HLT: リウマチ性関節症	0	0	1 (6.7%)	0
関節リウマチ	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 脊椎および頚部変形	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	1 (7.1%)	0	2 (13.3%)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	0	0	2 (13.3%)	0
背部痛	0	0	1 (6.7%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (6.7%)	0

	Sarilumab			
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)		Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n (%)**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ	1 (7.1%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (7.1%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 腎障害（腎症を除く）	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 腎不全および腎機能障害	0	0	1 (6.7%)	0
腎機能障害	0	0	1 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
HLGT: 投与部位反応	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
HLT: 注射部位反応	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
注射部位紅斑	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
注射部位そう痒感	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
臨床検査	4 (28.6%)	2 (14.3%)	0	0
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
HLT: 白血球検査	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
好中球数減少	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
HLGT: 肝胆道系検査	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0	0
HLT: 肝機能検査	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (21.4%)	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 骨および関節損傷	1 (7.1%)	0	0	0
HLT: 胸郭骨折および脱臼	1 (7.1%)	0	0	0
肋骨骨折	1 (7.1%)	0	0	0
HLGT: 損傷ＮＥＣ	2 (14.3%)	0	1 (6.7%)	0
HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ	1 (7.1%)	0	1 (6.7%)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (6.7%)	0
節足動物刺傷	1 (7.1%)	0	0	0

	Sarilumab			
	Placebo to 150 mg q2w + MTX (N=14)		Placebo to 200 mg q2w + MTX (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n (%)**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	1 (7.1%)	0	0	0
挫傷	1 (7.1%)	0	0	0

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term.

MedDRA/J 17.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE after switching to active dose treatment.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_02_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_hlgt_rel_kake_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_rel_s_t_kake_p2s_j_i.rtf (07MAR2017 - 9:03)

2.12　EFC11072 試験パート A（12 週間投与）（海外試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-2：EFC11072 Part A]

2.12.1 概要

表 33 - 概要（EFC11072 試験 - パート A）

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート A
治験の標題：メトトレキサート治療に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下でサリルマブを投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量設定試験及び検証的試験の 2 つのパートからなる operationally seamless デザイン試験（EFC11072 試験、パート A）
治験責任医師又は治験調整医師：Prof Dr TWJ Huizinga, Chairman Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, The Netherlands
治験実施医療機関：101 施設（EU［チェコ共和国、エストニア、フィンランド、ハンガリー、リトアニア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ルーマニア、ロシア及びトルコ］、北アメリカ［カナダ、メキシコ及び米国］、南アメリカ［チリ及びコロンビア］、オーストラリア、大韓民国及び南アフリカ）
公表文献：該当せず
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2010 年 3 月 22 日 最後の患者の完了日：2011 年 5 月 31 日
開発のフェーズ：第Ⅱ相
目的： 主要目的： Week 12 での活動性関節リウマチ（RA）の徴候及び症状の軽減に対するメトトレキサート（MTX）併用下でのサリルマブの有効性を評価する。また、サリルマブの至適用量・用法を特定する。 副次目的： • MTX 併用下でサリルマブを投与したときの安全性を評価する。 • MTX 併用下でサリルマブを投与したときの薬物動態を評価する。 探索的目的： 予測バイオマーカー開発のために将来的に使用する DNA、RNA 及びその他のバイオマーカーを収集する。
治験方法： 本試験パート A は、MTX 治療に効果不十分な活動性 RA 患者を対象に MTX 併用下でのサリルマブの有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、6 群（サリルマブ 5 用量群及びプラセボ群、いずれも MTX 併用）の 12 週間投与試験であった。本試験パート A を完了したの患者のほとんどが非盲検の継続投与試験（LTS11210 試験）に参加した。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート A

患者数：

予定：300 名（各群 50 名）

ランダム化：

6 投与群で合計 306 名

プラセボ群（52 名）

100 mg 2 週間に 1 回（q2w）群（51 名）

150 mg q2w 群（51 名）

100 mg 週 1 回（qw）群（50 名）

200 mg q2w 群（52 名）

150 mg qw 群（50 名）

投与：305 名

評価：

有効性：306 名

安全性：305 名

薬物動態：305 名

診断及び選択基準：

選択基準：

- 米国リウマチ学会（ACR）の関節リウマチ分類基準（1987 年）に基づき RA と診断され、罹病期間が 3 ヵ月以上である患者
- 以下の通り定義される活動性 RA 患者
  - 圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上
  - 高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）>10 mg/L
  - ベースライン前に 12 週間以上継続して MTX 投与を受け、スクリーニング前に 6 週間以上にわたり一定用量の MTX（10～25 mg/週）で継続治療されている患者

除外基準：

- 年齢が 18 歳未満又は 75 歳を超える患者
- MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）をスクリーニング前 4 又は 12 週間（DMARDs の種類による）以内に投与された患者
- 過去に腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬又は他の生物学的製剤が無効であった患者
- RA 治療のために過去 3 ヵ月以内に生物学的製剤の投与を受けた又は投与を受けている患者
- スクリーニング前 4 週間以内に糖質コルチコイドを非経口投与又は関節内投与された患者
- ベースライン前 4 週間以内にプレドニゾン又は同等の薬剤を 10 mg/日を上回る用量あるいは用量を変更して経口投与された患者

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート A

治験治療：

治験薬：サリルマブ又は対応するプラセボ

剤形：ガラスバイアル（50 mg/mL、75 mg/mL、100 mg/mL）

注射容量：2 mL

投与経路：腹部皮下投与（可能な場合には自己投与を実施）

用量：プラセボを含む 6 用量群

- サリルマブ 100 mg qw、サリルマブ 150 mg qw
- サリルマブ 100 mg、150 mg 又は 200 mg とプラセボをそれぞれ交互に q2w
- プラセボ qw

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬以外の薬剤：

- MTX（各国で承認された投与方法に準拠する）
- 葉酸（MTX の毒性を予防するための各国での推奨に従う）

投与期間：12 週間

観察期間：最長 22 週間（スクリーニング最長 4 週間、二重盲検投与 12 週間、追跡調査 6 週間［LTS11210 試験に参加しない場合］）

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

Week 12 での ACR20 改善率

副次評価項目：

- Week 12 での ACR50、ACR70 改善率
- Week 12 での ACR コアセット 7 項目のベースラインからの変化量
- Week 12 での Disease Activity Score 28（DAS28）のベースラインからの変化量
- Week 12 での DAS28 寛解率
- Week 12 での EULAR 反応
- Week 12 での ACR-N

安全性：

重篤な有害事象（SAE）及び事前に定義したモニタリングを要する有害事象（AEPM：好中球減少症、血小板減少症、薬物性肝障害、日和見感染等）を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート A

薬物動態：

血清中サリルマブ濃度を測定し、探索的ポピュレーション PK モデルを構築した。薬剤曝露パラメータの測定値及びモデル予測値と、有効性及び安全性（好中球数、CRP、ACR20、ACR50、ACR70 及び DAS28）との関連性について評価した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

機能性及び結合型の血清中サリルマブ濃度測定用血液試料を、Week 0（投与前）、Week 2、4、8 及び 12 の C_{trough} 時点に採取した。

機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を、定量下限（LLOQ）がそれぞれ 0.294 mg/L 及び 0.662 mg/L のバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。

統計手法：

症例数の決定：

ACR20 改善率をプラセボ群で 40%、少なくともサリルマブ 1 用量群で 75%と仮定した。80%の検出力でサリルマブのいずれかの用量群とプラセボ群との群間差 35%を両側 α=0.01 で検出できる例数として各群 50 名と設定した。

解析対象集団：

有効性解析は intent-to-treat（ITT）集団を対象に実施した。ITT 集団は、同意が得られ、ランダム化されたすべての患者とした。安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者とした。

主要解析：

有効性の主要評価項目は Week 12 の ACR20 改善率とした。主要仮説は、有効性の主要評価項目について、検討したサリルマブの用量範囲のうち少なくとも 1 用量でプラセボとの差が認められることとした。

有効性の主要評価項目は、生物学的製剤の使用歴及び地域を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって解析を行った。サリルマブの各用量群とプラセボ群との間で ACR20 改善率についてそれぞれ対比較を行った。サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対するオッズ比の Mantel-Haenszel 推定値とその 95%信頼区間（CI）を算出した。サリルマブの各用量の検定で生じる多重性は Hommel の手順に従って調整した。

副次評価項目の解析：

有効性の副次評価項目のうちカテゴリカル変数については、有効性の主要評価項目と同じ手法で解析した。ACR コアセットの各項目などの連続変数については、ベースラインからの変化量を、ベースライン値、投与群、地域及び生物学的製剤の使用歴を含む共分散分析（ANCOVA）モデルによって解析した。サリルマブの各用量群とプラセボ群との差の 95%CI を同モデルから算出した。ACR-N は、投与群、地域及び生物学的製剤の使用歴を含む ANOVA モデルによって解析した。サリルマブの各用量群とプラセボ群との差の 95%CI も同モデルにより算出した。

安全性データは、安全性解析対象集団を用いて記述的に解析した。患者データは実際に投与された薬剤群に従って解析した。複数の投与法を使用した場合は、保守的に、投与された最低用量の薬剤群で認められた事象として解析した。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート A

要約：

集団の特性：

306 名（プラセボ群 52 名、サリルマブ 100 mg q2w 群 51 名、150 mg q2w 群 51 名、100 mg qw 群 50 名、200 mg q2w 群 52 名、150 mg qw 群 50 名）の患者がランダム化され、305 名が治験薬を投与された。このうち、35 名（プラセボ群 3 名及びサリルマブ群 32 名）が本試験を中止し、本試験を完了した 243 名（79.4%）は非盲検の継続投与試験（LTS11210 試験）に参加した。LTS11210 試験に参加した患者数は 6 投与群間でほぼ同様であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は各投与群間で類似していた。年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：19～74 歳）であり、多くの患者は女性（79.4%）及び白人（93.8%）であった。体重の中央値は 74.1 kg（範囲：46.0～110.0 kg）であった。ベースラインの RA 罹患期間の平均値 ± 標準偏差は 7.81 ± 8.08 年（範囲：0.3～43.3 年）であった。306 名のうち、ACR 機能分類がクラスⅡの RA 患者が 70.3%、生物学的製剤の使用歴ありが 24.5%であった。また、リウマチ因子陽性が 305 名のうち 79.7%、抗環状シトルリン化ペプチド（抗 CCP）抗体陽性が 128 名のうち 82.0%であった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目は Week 12 での ACR20 改善率とした。主要解析では両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定によりサリルマブの各用量群とプラセボ群を比較し、Hommel の手順に従って多重性を調整した。その結果、Week 12 の ACR20 改善率は、プラセボ群（46%）と比較してサリルマブ 150 mg qw 群（72%）で統計学的に有意に高かった（Hommel の手順による調整済み p 値=0.0203）。その他のサリルマブ用量群での ACR20 改善率はプラセボ群と比較して統計学的な有意差（多重性調整後）は認められなかったが、サリルマブ 150 mg q2w 群、100 mg qw 群及び 200 mg q2w 群での ACR20 改善率はそれぞれ 67%、62%及び 65%であり、明らかな改善傾向がみられた。

ACR20 改善率の結果から、100 mg q2w は無効用量であり、最大有効用量は 150 mg qw であった。副次評価項目である ACR50 改善率は、サリルマブ 5 用量群のうち 2 群（100 mg qw 及び 200 mg q2w）でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（多重性調整後の事後解析で p<0.01）。ACR70 改善率は、200 mg q2w 群のみでプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（多重性調整後の事後解析で p<0.01）。なお、その他のサリルマブ群においても 100 mg q2w 群を除き明らかな改善傾向がみられた。

安全性の結果：

治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）はサリルマブ群で 43%（100 mg q2w）～72%（100 mg qw）、プラセボ群で 47%に認められた。サリルマブ群の TEAE の発現に明らかな用量依存性は認められなかった。

SAE は 8 名（サリルマブ群 6 名、プラセボ群 2 名）に認められた。死亡（脳卒中／急性呼吸窮迫症候群）がサリルマブ 100 mg q2w 群 1 名に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 28 名に認められた。そのうち 13 名は 100 mg qw 群であり、13 名中 6 名は好中球減少症により治験薬の投与を中止した。

器官別大分類（SOC）別で最も多く認められた TEAE は「感染症および寄生虫症」であった。発現率の高かった感染症に関連する基本語（PT）別の TEAE は、鼻咽頭炎、上気道感染及び尿路感染であった。鼻咽頭炎の発現率はサリルマブ群と比較してプラセボ群で高かった。上気道感染はサリルマブ群で 0%（100 mg q2w）～5.9%（200 mg q2w）、プラセボ群で 3.9%に認められた。尿路感染はサリルマブ群で 0%（150 mg qw）～6.0%（100 mg qw）、プラセボ群で 2.0%に認められた。150 mg q2w の 1 名に日和見感染として顔面帯状疱疹が認められた。

TEAE としてアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が認められた患者の割合は、プラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。サリルマブ群で ALT の potentially clinically significant abnormality（PCSA）として基準値上限（ULN）の 3 倍超～5 倍以下に増加した患者は 7 名（150 mg q2w 群 4 名、100 mg qw 群 2 名、150 mg qw 群 1 名）、ULN の 5 倍超～10 倍以下に増加した患者は 4 名（150 mg qw 群 2 名、100 mg

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート A

qw 群及び 200 mg q2w 群各 1 名）であり、プラセボ群では認められなかった。これらの患者に臨床症状は認められず、回復又は軽快が確認された。また ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加を併発した患者はいなかった。

TEAE として好中球減少症が認められた患者の割合は、プラセボ群 0%に対してサリルマブ群で 0%（100 mg q2w）～19.6%（200 mg q2w）であった。グレード 3 又は 4 の好中球減少症が認められた患者に感染症関連の SAE は認められなかった。好中球絶対数（ANC）の平均値の減少において用量依存的な傾向が認められた（減少の大きかった順に、サリルマブ 150 mg qw、200 mg q2w、100 mg qw、150 mg q2w、100 mg q2w、プラセボ）。

好中球減少症の追加解析として、有害事象共通用語規準（CTCAE）の重症度スケール（グレード 1～4）を用いて、TEAE 期間中の臨床検査値を最大グレード別に分類した。グレード 1 の好中球数減少はサリルマブ群 33 名、プラセボ群 1 名に認められた。グレード 2～4 の好中球数減少が認められた患者の多くは 100 mg qw 群、200 mg q2w 群及び 150 mg qw 群であり、プラセボ群では認められなかった。

総コレステロール及び LDL コレステロールの PCSA が認められた患者の割合は、プラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。

全般的にサリルマブの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。TEAE の発現に明らかな用量依存性は認められず、SAE の発現率は低かった。一方、サリルマブ群にグレード 3 及び 4 の好中球減少症、ALT、総コレステロール及び LDL コレステロールの増加が多く認められた。

薬物動態の結果：

RA 患者に MTX 併用下でサリルマブを投与したときの Week 12 の機能性サリルマブの血清中トラフ濃度の平均値 ± 標準偏差は、100 mg q2w 群で 250 ± 949 ng/mL、150 mg q2w 群で 4521 ± 5293 ng/mL、100 mg qw 群で 17011 ± 11256 ng/mL、200 mg q2w 群で 14106 ± 12242 ng/mL 及び 150 mg qw 群で 38289 ± 20337 ng/mL であった。

全体として、抗サリルマブ抗体（ADA）陽性患者の割合は低用量群で高く、血清中機能性サリルマブ濃度の平均値は ADA 陽性患者で低かった。

血清中機能性サリルマブ濃度は、好中球数、CRP 及び DAS28 との間に相関が認められ、ACR 改善率との相関は認められなかった。

結論：

EFC11072 試験パート A において中等度から重度の活動性 RA 患者に MTX 併用下でサリルマブを投与した結果、有効性の主要解析及び副次解析からサリルマブの有効性が確認され、サリルマブ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。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.12.2 安全性の評価

TEAEの概要を表 34、すべてのTEAE及び治験薬との因果関係が否定できないTEAEを表 35に示す。なお、本試験で認められた死亡及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE の個別症例の詳細は 付録1.6 EFC11072 試験Part A に記載した。

表 34 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（EFC11072 試験パート A）

		SAR153191				
n(%)	**Placebo (N=51)**	**100mg q2w (N=51)**	**150mg q2w (N=52)**	**100mg qw (N=50)**	**200mg q2w (N=51)**	**150mg qw (N=50)**
Patients with any TEAE	24 (47.1%)	22 (43.1%)	28 (53.8%)	36 (72.0%)	33 (64.7%)	27 (54.0%)
Patients with any treatment emergent SAE	2 (3.9%)	3 (5.9%)	0	3 (6.0%)	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (3.9%)	4 (7.8%)	2 (3.8%)	13 (26.0%)	4 (7.8%)	3 (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/EFC11072/CSR_02/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (09AUG2011 - 15:09)

表 35 - 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（EFC11072 試験パート A）

		SAR153191				
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=51)**	**100mg q2w (N=51)**	**150mg q2w (N=52)**	**100mg qw (N=50)**	**200mg q2w (N=51)**	**150mg qw (N=50)**
Any class	24 (47.1%)	22 (43.1%)	28 (53.8%)	36 (72.0%)	33 (64.7%)	27 (54.0%)
感染症および寄生虫症	7 (13.7%)	6 (11.8%)	12 (23.1%)	13 (26.0%)	12 (23.5%)	10 (20.0%)
細菌感染症	0	0	1 (1.9%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
細菌感染ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
無症候性細菌尿	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
細菌性膀胱炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
大腸菌感染	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
レンサ球菌感染	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (2.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
真菌感染症	0	0	0	0	1 (2.0%)	2 (4.0%)
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
真菌感染ＮＥＣ	0	0	0	0	0	2 (4.0%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
詳細不明な感染体による感染症	7 (13.7%)	4 (7.8%)	8 (15.4%)	10 (20.0%)	8 (15.7%)	7 (14.0%)
腹部および消化管感染	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
胃腸炎	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
女性生殖器系感染	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
外陰部腟炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
感染ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
咬傷感染	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
下気道および肺感染	0	0	2 (3.8%)	1 (2.0%)	0	2 (4.0%)
気管支炎	0	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	2 (4.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Related	0	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
肺炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
上気道感染	6 (11.8%)	3 (5.9%)	5 (9.6%)	4 (8.0%)	6 (11.8%)	5 (10.0%)
喉頭炎	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (5.9%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Not Related	3 (5.9%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
上気道感染	2 (3.9%)	0	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (5.9%)	2 (4.0%)
Not Related	2 (3.9%)	0	1 (1.9%)	0	2 (3.9%)	2 (4.0%)
Related	0	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
尿路感染	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	4 (8.0%)	1 (2.0%)	0
膀胱炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
尿路感染	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (6.0%)	1 (2.0%)	0
Not Related	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	2 (4.0%)	0	0
Related	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
ウイルス感染症	0	2 (3.9%)	3 (5.8%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (4.0%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (3.8%)	0	0	1 (2.0%)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
帯状疱疹	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
インフルエンザウイルス感染	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
ウイルス感染ＮＥＣ	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

		SAR153191				
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=51)**	**100mg q2w (N=51)**	**150mg q2w (N=52)**	**100mg qw (N=50)**	**200mg q2w (N=51)**	**150mg qw (N=50)**
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	0	0
形質細胞新生物	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
多発性骨髄腫	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
形質細胞腫	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
悪性および詳細不明の皮膚新生物	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	9 (18.0%)	11 (21.6%)	6 (12.0%)
非溶血性貧血と骨髄抑制	0	0	0	2 (4.0%)	1 (2.0%)	0
欠乏性貧血	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
貧血ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
貧血	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
白血球障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	7 (14.0%)	10 (19.6%)	6 (12.0%)
好酸球障害	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
好酸球増加症	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
白血球減少症ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (2.0%)	2 (4.0%)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (2.0%)	2 (4.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
好中球減少症	0	0	1 (1.9%)	7 (14.0%)	10 (19.6%)	5 (10.0%)
好中球減少症	0	0	1 (1.9%)	7 (14.0%)	10 (19.6%)	5 (10.0%)
Not Related	0	0	0	0	2 (3.9%)	0
Related	0	0	1 (1.9%)	7 (14.0%)	8 (15.7%)	5 (10.0%)
免疫系障害	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
アレルギー性疾患	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
アレルギー性疾患ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
過敏症	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0

		SAR153191				
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=51)**	**100mg q2w (N=51)**	**150mg q2w (N=52)**	**100mg qw (N=50)**	**200mg q2w (N=51)**	**150mg qw (N=50)**
代謝および栄養障害	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
糖代謝障害（糖尿病を含む）	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	0
真性糖尿病（亜型を含む）	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
高血糖ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
高血糖	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
脂質代謝障害	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (2.0%)
トリグリセリド上昇	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
脂質異常症	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
精神障害	0	3 (5.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
不安障害および不安症状	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
不安症状	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
不安	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
抑うつ性気分障害	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
うつ病性障害	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
うつ病	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
睡眠障害	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
入眠および睡眠維持障害	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
不眠症	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	0
神経系障害	0	2 (3.9%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)	3 (5.9%)	2 (4.0%)
中枢神経系血管障害	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
中枢神経系出血および脳血管性損傷	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
脳血管発作	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
頭痛	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
頭痛ＮＥＣ	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
頭痛	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Not Related	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	 150mg q2w (N=52)	 100mg qw (N=50)	 200mg q2w (N=51)	 150mg qw (N=50)
神経学的障害ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
意識障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
失神	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
神経学的徴候および症状ＮＥＣ	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
感覚異常ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
味覚減退	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
単ニューロパチー	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
手根管症候群	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
末梢性ニューロパチーＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
眼障害	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
眼前方部構造変化、沈着および変性	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
角膜構造変化、沈着および変性	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
後天性角膜ジストロフィー	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
眼部感染、刺激症状および炎症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
眼部感染、炎症およびその関連症状	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
眼刺激	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
視覚障害	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
視覚障害ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
霧視	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
耳および迷路障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
内耳および第８脳神経障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
内耳徴候および症状	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
耳鳴	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
回転性めまい	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (2.0%)
Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
頭位性回転性めまい	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
血管障害	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0	1 (2.0%)	0
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
低血圧性障害	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
高血圧性障害	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0	1 (2.0%)	0
進行性悪性高血圧	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
高血圧性障害ＮＥＣ	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0	0	0
高血圧	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	0	0
Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)	0	0
気管支障害（新生物を除く）	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
気管支痙攣および閉塞	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
喘息	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
下気道障害（閉塞および感染を除く）	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
肺水腫	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
呼吸器系障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
咳嗽および関連症状	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
上気道障害（感染を除く）	0	0	0	2 (4.0%)	0	0
鼻閉および炎症	0	0	0	2 (4.0%)	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
胃腸障害	3 (5.9%)	4 (7.8%)	4 (7.7%)	4 (8.0%)	4 (7.8%)	4 (8.0%)
歯牙および歯肉の状態	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
歯牙および歯周の感染および炎症	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
歯周炎	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
歯肉障害ＮＥＣ	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
膵外分泌障害	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
急性および慢性膵炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
アルコール性膵炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
消化管炎症性疾患	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	0	1 (2.0%)
胃炎（感染性を除く）	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
胃炎	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
胃十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
消化管炎症性障害ＮＥＣ	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
腸炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
消化管運動および排泄障害	2 (3.9%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
下痢（感染性を除く）	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
下痢	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	150mg q2w (N=52)	100mg qw (N=50)	200mg q2w (N=51)	150mg qw (N=50)
消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	2 (3.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
便秘	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
消化管痙攣および運動性亢進症	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
消化管徴候および症状	0	1 (2.0%)	0	2 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
消化不良徴候および症状	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
放屁、鼓腸および腹部膨満	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
腹痛	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
悪心および嘔吐症状	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
悪心	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
消化管血行障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く）	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
痔核	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
口腔内軟部組織疾患	1 (2.0%)	0	2 (3.8%)	1 (2.0%)	0	0
口内炎および口腔内潰瘍形成	1 (2.0%)	0	2 (3.8%)	1 (2.0%)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	2 (3.8%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
口内炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
舌疾患	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
舌徴候および症状	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
舌痛	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
肝胆道系障害	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
胆嚢障害	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0
胆嚢炎および胆石症	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
慢性胆嚢炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
胆嚢障害ＮＥＣ	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
肝および肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
肝酵素および肝機能障害	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9%)	0	5 (9.6%)	5 (10.0%)	4 (7.8%)	0
血管浮腫および蕁麻疹	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
血管浮腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
血管浮腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
角化および皮膚異栄養性障害	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
過角化症	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
過角化	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
表皮および皮膚異常	1 (2.0%)	0	4 (7.7%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0
皮膚炎および湿疹	0	0	3 (5.8%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (3.8%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
湿疹	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
特定の物質による皮膚炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
薬疹	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
紅斑	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
紅斑	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
そう痒症ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
乾癬状態	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
乾癬	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚および皮下組織状態ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
皮下結節	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚付属器状態	1 (2.0%)	0	0	2 (4.0%)	1 (2.0%)	0
ざ瘡	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
ざ瘡	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
アポクリン腺およびエクリン腺障害	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
紅色汗疹	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
酒さ	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
酒さ	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
皮膚血管異常	0	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	0
皮膚出血	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
皮膚出血	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
皮膚血管炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
白血球破砕性血管炎	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (9.8%)	5 (9.8%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	5 (10.0%)
骨障害（先天性障害および骨折を除く）	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
代謝性骨障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
骨減少症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
関節障害	5 (9.8%)	4 (7.8%)	0	0	1 (2.0%)	4 (8.0%)
関節症ＮＥＣ	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
関節炎	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
関節関連徴候および症状	3 (5.9%)	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
関節痛	2 (3.9%)	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Not Related	2 (3.9%)	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
関節滲出液	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
骨関節症	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
リウマチ性関節症	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0	0	3 (6.0%)
関節リウマチ	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0	0	3 (6.0%)
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
Related	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0	0	2 (4.0%)
筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
背部痛	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Not Related	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
四肢痛	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
腱、靱帯および軟骨障害	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
腱障害	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
腱鞘炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (3.9%)	0
尿路系徴候および症状	0	0	0	0	2 (3.9%)	0
尿異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
白血球尿	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
尿路系徴候および症状ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
腎仙痛	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
月経周期および子宮出血障害	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)
月経および子宮出血ＮＥＣ	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
不正子宮出血	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
月経時出血減少	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
無月経	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
Not Related	0	1 (2.0%)	0	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.9%)	2 (3.9%)	3 (5.8%)	4 (8.0%)	8 (15.7%)	4 (8.0%)
投与部位反応	1 (2.0%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)	5 (9.8%)	3 (6.0%)
注射部位反応	1 (2.0%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)	5 (9.8%)	3 (6.0%)
注射部位紅斑	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Related	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
注射部位血腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
注射部位出血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
注射部位刺激感	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
注射部位浮腫	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
注射部位疼痛	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
注射部位発疹	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
注射部位反応	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	0	1 (2.0%)	2 (4.0%)
Related	1 (2.0%)	0	1 (1.9%)	0	1 (2.0%)	2 (4.0%)
注射部位熱感	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
体温異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
発熱異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
発熱	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
医療機器に関する問題	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
医療機器に関する問題ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
医療機器不具合	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
全身障害ＮＥＣ	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	1 (2.0%)	2 (4.0%)
無力症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	2 (4.0%)
疲労	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	2 (4.0%)
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	1 (2.0%)
Related	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
浮腫ＮＥＣ	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
疼痛および不快感ＮＥＣ	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Not Related	0	0	0	0	0	1 (2.0%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
臨床検査	3 (5.9%)	0	4 (7.7%)	3 (6.0%)	3 (5.9%)	2 (4.0%)
血液学的検査（血液型検査を含む）	2 (3.9%)	0	0	0	0	0
赤血球検査	2 (3.9%)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (3.9%)	0	0	0	0	0
Not Related	2 (3.9%)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
肝胆道系検査	0	0	3 (5.8%)	3 (6.0%)	2 (3.9%)	2 (4.0%)
肝機能検査	0	0	3 (5.8%)	3 (6.0%)	2 (3.9%)	2 (4.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (5.8%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (4.0%)
Not Related	0	0	2 (3.8%)	0	0	1 (2.0%)
Related	0	0	1 (1.9%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0%)	0	0
脂質検査	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
コレステロール検査	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
代謝、栄養学的および血液ガス検査	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
代謝検査ＮＥＣ	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
腎尿路系検査および尿検査	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
腎機能検査	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
水分、電解質および無機質検査	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
無機質および電解質検査	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (11.8%)	1 (2.0%)	5 (9.6%)	2 (4.0%)	6 (11.8%)	3 (6.0%)
骨および関節損傷	1 (2.0%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
四肢損傷ＮＥＣ（外傷性切断を含む）	0	0	0	0	2 (3.9%)	0
四肢損傷	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=51)	SAR153191 100mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg q2w (N=52)	SAR153191 100mg qw (N=50)	SAR153191 200mg q2w (N=51)	SAR153191 150mg qw (N=50)
滑膜断裂	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
下肢骨折および脱臼	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
足骨折	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
損傷ＮＥＣ	0	0	2 (3.8%)	0	1 (2.0%)	0
部位特定損傷ＮＥＣ	0	0	1 (1.9%)	0	1 (2.0%)	0
頭部損傷	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Not Related	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
皮膚損傷ＮＥＣ	0	0	2 (3.8%)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
裂傷	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Not Related	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
投薬過誤	5 (9.8%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (6.0%)
過量投与	5 (9.8%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (6.0%)
偶発的過量投与	5 (9.8%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (6.0%)
Not Related	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	0	0	1 (2.0%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	SAR153191 Placebo (N=51)	 100mg q2w (N=51)	 150mg q2w (N=52)	 100mg qw (N=50)	 200mg q2w (N=51)	 150mg qw (N=50)
Related	4 (7.8%)	0	1 (1.9%)	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (4.0%)

IP: Investigational product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA/J 14.0

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

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order.

PGM=PRODOPS/SAR153191/OVERALL/CTD_2016_01_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_hlgtrelation_efc11072a_j_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgtrelation_efc11072a_j_s_t_i.rtf (27JAN2016 - 10:10)

2.13　EFC11072 試験パート B（52 週間投与）（海外試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-3：EFC11072 Part B]

2.13.1 概要

表 36 - 概要（EFC11072 試験 - パート B）

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B
治験の標題：メトトレキサート治療に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下でサリルマブを投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量設定試験及び検証的試験の 2 つのパートからなる operationally seamless デザイン試験（EFC11072 試験、パート B）
治験責任医師又は治験調整医師：Dr. Mark C Genovese, Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, 100 Welch Road, Palo Alto CA 94304, USA
治験実施医療機関：199 施設（ヨーロッパ［オーストリア、ベラルーシ、ベルギー、エストニア、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スペイン及びウクライナ］、北アメリカ［カナダ、メキシコ及び米国］、南アメリカ［アルゼンチン、ブラジル、チリ及びコロンビア］、アジア［インド、マレーシア、フィリピン、大韓民国、タイ及び台湾］、オーストラリア、ニュージーランド及び南アフリカ）
公表文献：Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheumatol 2015;67(6):1424-37.
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2011 年 3 月 7 日 最後の患者の完了日：2013 年 10 月 8 日
開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的： 主要目的： 以下に示すメトトレキサート（MTX）併用下でのサリルマブの有効性を評価する。 • Week 24 での活動性関節リウマチ（RA）の徴候及び症状の軽減 • Week 52 での関節の構造的損傷の防止 • Week 16 での身体機能の改善 副次目的： MTX 併用下でサリルマブを投与したときの Week 52 の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。 探索的目的： 予測バイオマーカー開発のために将来的に使用する DNA、RNA 及びその他のバイオマーカーを収集する。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

治験方法：

本試験パート B は、MTX 治療に効果不十分な活動性 RA 患者を対象に MTX 併用下でのサリルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、52 週間の検証的試験であった。生物学的製剤の使用歴及び地域を層別因子としてランダム化した。パート B のランダム化開始時点でパート A は完了していなかった。パート B では 2 つのコホートを設定した。パート B のコホート 1 の患者は、サリルマブ 5 用量群又はプラセボ群の 6 投与群（いずれも MTX 併用下）のいずれかにランダムに割り付けられた。パート B のコホート 2 の患者は、パート A が完了し、今後の開発対象となる 2 用量が選択されてから組み入れられた。パート B のコホート 2 の患者は、サリルマブ 2 用量群又はプラセボ群の 3 投与群（いずれも MTX 併用下）のいずれかにランダムに割り付けられた。効果不十分であった患者は、Week 16 以降に非盲検下でサリルマブの最高用量による救済治療を受けることが可能であった。パート B のコホート 1 で開発対象から外れた用量を投与されていた患者は、開発対象の 2 用量が選択された時点で本試験を中止したが、非盲検の継続投与試験（LTS11210 試験）に参加することが可能であった。また、パート B のコホート 1 で選択された 2 用量を投与されていた患者（プラセボ群を含む）及びパート B のコホート 2 の患者においても、本試験を完了した後に LTS11210 試験への参加が可能であった。

患者数：

予定：1288 名（コホート 1：172 名、コホート 2：1116 名［各群 372 名］）

ランダム化：1369 名（コホート 1：172 名、コホート 2：1197 名）

コホート 1 の選択された用量：プラセボ群 30 名、150 mg 2 週間に 1 回（q2w）群 30 名、200 mg q2w 群 28 名（非選択用量：100 mg q2w 群 28 名、100 mg 週 1 回［qw］群 29 名、150 mg qw 群 27 名）

コホート 2：プラセボ群 398 名、150 mg q2w 群 400 名、200 mg q2w 群 399 名

投与：1366 名

評価：

有効性：1197 名（コホート 2 のみ）

安全性：1282 名
（コホート 2 + コホート 1 選択用量：プラセボ 427 名、150 mg q2w 群 431 名、200 mg q2w 群 424 名）

薬物動態：1282 名
（コホート 2 + コホート 1 選択用量：プラセボ 427 名、150 mg q2w 群 431 名、200 mg q2w 群 424 名）

診断及び選択基準：

米国リウマチ学会（ACR）の関節リウマチ分類基準（1987 年）に基づき診断された罹患期間が 3 ヵ月以上の中等度から重度の活動性 RA 患者で、ランダム化前に 12 週間以上の MTX 投与を受け、スクリーニング前に 6 週間以上にわたり一定用量の MTX で継続治療されている患者を対象とした。その他の選択基準は、X 線検査で 1 ヵ所以上の骨びらんの記録がある、抗環状シトルリン化ペプチド（抗 CCP）抗体陽性又はリウマチ因子陽性のいずれかに該当する患者、高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）が 6 mg/L（治験実施計画書改訂前は 10 mg/L）を上回る患者とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

治験治療：

治験薬：サリルマブ又は対応するプラセボ

剤形：

コホート 1：ガラスバイアル（50 mg/mL、75 mg/mL、100 mg/mL）又はガラス製プレフィルドシリンジ（150 mg［131.6 mg/mL］、200 mg［175 mg/mL］）

コホート 2：ガラス製プレフィルドシリンジ（150 mg［131.6 mg/mL］、200 mg［175 mg/mL］）

注射容量：2 mL（バイアル）、1.14 mL（プレフィルドシリンジ）

投与経路：腹部皮下投与（可能な場合には自己投与を実施）

用量：

- コホート 1：プラセボを含む 6 用量群（サリルマブ 100 mg qw、150 mg qw、プラセボ qw、サリルマブ 100 mg、150 mg 又は 200 mg とプラセボをそれぞれ交互に q2w）
- コホート 2：プラセボを含む 3 用量群（サリルマブ 150 mg、200 mg 又はプラセボを q2w）
- 非盲検救済治療：救済治療群への移行時に、最高用量のサリルマブが使用可能（コホート 2 開始までは 150 mg qw、それ以降は 200 mg q2w）

バッチ番号：

サリルマブバイアル：50 mg/mL（[redacted]）、75 mg/mL（[redacted]）、100 mg/mL（[redacted]）

サリルマブプレフィルドシリンジ：131.6 mg/mL（[redacted]）、175 mg/mL（[redacted]）

プラセボバイアル：[redacted]

プラセボプレフィルドシリンジ：[redacted]

治験薬以外の薬剤：

- MTX（各国で承認された投与方法に準拠する）
- 葉酸（MTX の毒性を予防するための各国での推奨に従う）

投与期間：最長 52 週間

観察期間：最長 62 週間（スクリーニング期間最長 4 週間、二重盲検投与期間最長 52 週間、追跡調査 6 週間［LTS11210 試験に参加しない場合］）

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

- Week 24 での ACR20 改善率
- Week 16 での Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）のベースラインからの変化量により評価した身体機能の改善
- Week 52 での van der Heijde modified total Sharp score（mTSS）の変化量

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

主な副次評価項目：

- 著明な臨床的反応（52 週間の投与期間に ACR70 反応が 24 週間持続した患者の割合）

その他の副次評価項目：

- Week 36 及び Week 52 での ACR20 改善率
- Week 24、Week 36 及び Week 52 での ACR50/70 改善率
- 各評価時点での ACR20/50/70 改善率
- 各評価時点での ACR コアセット 7 項目のベースラインからの変化量
- 各評価時点での ACR-N
- Week 52 までの HAQ-DI のベースラインからの変化量の standardized AUC
- 52 週間の HAQ-DI
- 各評価時点での Disease Activity Score 28-CRP（DAS28-CRP）のベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 での DAS28-CRP 寛解率
- Week 24 及び Week 52 での EULAR 反応
- Week 24 及び Week 52 での Clinical Disease Activity Index（CDAI）寛解率
- Week 24 及び Week 52 での Simplified Disease Activity Index（SDAI）寛解率
- Week 24 及び Week 52 での CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 での ACR/EULAR 寛解率（Boolean 基準）
- Week 52 でのびらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 での mTSS、びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量
- 各評価時点でのびらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量
- Week 52 での mTSS、びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアに基づく X 線学的進行
- QOL 及び医療経済評価：Week 24 及び Week 52 での 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）、Week 24 及び Week 52 での Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）倦怠感スケール、Week 24 及び Week 52 での睡眠 Visual Analogue Scale（VAS）評価、Week 12 及び Week 52 での仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI）

安全性：

重篤な有害事象（SAE）及び特に注目すべき有害事象（AESI：好中球減少症、血小板減少症、肝障害、脂質増加、心血管イベント、感染症［日和見感染及び結核を含む］等）を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）

薬物動態：血清中サリルマブ濃度を測定した。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

機能性及び結合型の血清中サリルマブ濃度測定用血液試料を、Week 0（投与前）、Week 2、4、12、24 及び 52 の C_{trough} 時点に採取した。総 sIL-6Rα 測定用血清試料を Week 0、2、4、12、24 及び 52、IL-6 測定用血清試料を Week 0、2、4、8、12、16、20、24、28、36、44 及び 52 に採取した。

血清中サリルマブ濃度をバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。血清総 sIL-6Rα 濃度を ELISA により測定し、血清 IL-6 濃度をバリデートされた免疫測定法を用いて測定した。

血清検体中の抗サリルマブ抗体（ADA）及び中和抗体について、バリデートされた電気化学発光法を用いて測定した。

統計手法：

症例数の決定：

症例数は mTSS の変化量に基づいて算出した。算出にあたり、パート B のコホート 2 で用いられる 2 用量について検討した。サリルマブの 2 用量間の多重性を調整するため α=0.025 とし、検出力を 90%、Week 52 の平均変化量をプラセボ群 1.10 及びサリルマブ群 0.35、標準偏差を 2.6、データ欠測率を 15%と仮定した場合、必要な症例数は各群 372 名と算出された。

主要な解析対象集団：

有効性解析は、コホート 2 の intent-to-treat（ITT）集団を対象に実施した。ITT 集団は、同意が得られ、ランダム化されたすべての患者とした。安全性解析は、コホート 2 及びコホート 1 の選択された用量群の安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者とした。薬物動態解析は、コホート 2 及びコホート 1 の選択された用量群の薬物動態解析対象集団を対象に実施した。薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後に少なくとも 1 つの血清中サリルマブ濃度データが得られたすべての患者とした。

主要解析：

有効性の主要評価項目のうち Week 24 での ACR20 改善率は、生物学的製剤の使用歴及び地域を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって解析を行った。サリルマブの各用量群（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）とプラセボ群との間で改善率についてそれぞれ対比較を行った。サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対するオッズ比の Mantel-Haenszel 推定値とその 95%信頼区間（CI）を算出した。

有効性の主要評価項目のうち Week 16 での HAQ-DI のベースラインからの変化量は、ベースラインを共変量とし、投与群、地域、生物学的製剤の使用歴、時点（Week 2～16 の全評価時点）及び投与群と時点の交互作用を因子とした mixed model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。また、投与群と地域及び生物学的製剤の使用歴の交互作用について評価した。

有効性の主要評価項目のうち Week 52 での mTSS のベースラインからの変化量は、投与群、生物学的製剤の使用歴及び地域を因子としベースラインで調整した rank ANCOVA（両側）により解析した。プラセボ群との比較はサリルマブの用量群ごとに行った。共変量である mTSS のベースライン値及び mTSS の変化量について、生物学的製剤の使用歴及び地域ごとに標準化ランクを求めた。

全体の第 1 種の過誤確率を 5%に制御するため、主要評価項目 3 項目及び主要な副次評価項目 1 項目について、コホート 2 で用いた各用量群において多重性の調整を適用した。本手順によって、少なくとも 1 つの評価項目において 1 用量又は 2 用量でプラセボと比較して統計学的な有意差が示された場合、本試験の目的が達成されることとした。各評価項目について、用量群ごとにそれぞれ α=0.025 として階層的検定を実施した。階層手順は、Week 24 での ACR20 改善率、Week 16 での HAQ-DI のベースラインからの変化量、Week 52 での mTSS の変化量、52 週間に著明な臨床的反応を達成した患者の割合の順とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

副次評価項目の解析：

有効性の主要な副次評価項目である 52 週間の著明な臨床的反応及びその他の有効性の評価項目の 2 値変数は、ACR20 と同じ手法で解析した。サリルマブの各用量群とプラセボ群の間でそれぞれ対比較し、サリルマブの用量群ごとに、プラセボ群に対するオッズ比の Mantel-Haenszel 推定値とその 95%CI を算出した。

有効性の副次評価項目のうちベースラインからの変化量などの連続変数については MMRM を用いて解析した。MMRM による解析は制限付き最尤法に基づいて行い、患者内誤差の共分散構造を無構造と仮定した。投与群、地域、生物学的製剤の使用歴、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量としたモデルを用いて、Week 24 及び Week 52 でのベースラインからの変化量についてサリルマブの各用量群とプラセボ群との群間差を検定した。Week 24 及び Week 52 での EULAR 反応は、EULAR 反応率（反応良好、中等度反応又は反応なし）について、ACR20 と同様に解析した。ACR-N は上述した MMRM を用いて解析した。モデルには投与群、地域、生物学的製剤の使用歴、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果とし、Week 24 及び Week 52 での ACR-N のサリルマブの各用量群とプラセボ群との差を検定した。

有効性の副次評価項目において、選択された各用量群とプラセボ群との比較には、α=0.025（2 用量のため多重性は Bonferroni 法によって調整）として階層的検定を実施した。階層手順は、Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量、Week 24 での ACR50/70 改善率、Week 24 での DAS28-CRP 寛解率、Week 52 までの HAQ-DI のベースラインからの変化量の standardized AUC、Week 52 での mTSS に基づく X 線学的進行の割合、Week 24 での CDAI、FACIT 倦怠感スケール及び SF-36 のベースラインからの変化量、Week 12 での WPAI のベースラインからの変化量、Week 24 での睡眠 VAS 評価のベースラインからの変化量、Week 52 での FACIT 倦怠感スケールのベースラインからの変化量、Week 52 での SF-36 のベースラインからの変化量の順とした。

要約：

集団の特性：

1285 名がコホート 2 及びコホート 1 の選択された用量群（サリルマブ 150 mg q2w 群、200 mg q2w 群、プラセボ群）にランダムに割り付けられ、そのうち 1282 名が治験薬を投与された。ベースラインの人口統計学的特性は、コホート 2 及びコホート 1 の選択された 2 用量群及びプラセボ群で均衡していた。平均年齢は 50.8 歳（範囲：18～75 歳）であり、多くの患者は女性（81.7%）及び白人（86.4%）であった。平均体重は 74.39 kg（範囲：31.5～173.1 kg）であった。ベースラインの RA 罹患期間の平均値 ± 標準偏差は 9.03 ± 7.85 年（範囲: 0.3～44.7 年）であった。1285 名のうち、ACR 機能分類がクラスⅡの RA 患者が 67.2%、生物学的製剤の使用歴ありが 27.9%であった。また、リウマチ因子陽性が 1279 名のうち 84.9%、抗 CCP 抗体陽性が 1281 名のうち 86.9%であった。DAS28-CRP の平均値は 5.96 であった。ベースラインにおける ACR コアセットの各項目のスコアは各群で同程度であった。DAS28-CRP 値、CDAI スコア及び SDAI スコアも各群で同程度であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

有効性の結果：

コホート 2 における MTX 併用下でのサリルマブの両用量群（150 mg q2w 群、200 mg q2w 群）で、主要評価項目とした 3 項目すべてにおいてプラセボ群と比較して統計学的に有意な臨床的に意味のある改善が示された（p<0.0001）。

- Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群、サリルマブ 200 mg q2w 群及びプラセボ群でそれぞれ 58.0%、66.4%及び 33.4%であり、サリルマブ群における RA の徴候及び症状の改善が示された。
- Week 16 での HAQ-DI のベースラインからの変化量は、サリルマブ 150 mg q2w 群−0.54、サリルマブ 200 mg q2w 群−0.58、プラセボ群−0.30 であり、サリルマブ群における身体機能の改善が示された。
- Week 52 での mTSS のベースラインからの変化量は、サリルマブ 150 mg q2w 群 0.90、サリルマブ 200 mg q2w 群 0.25、プラセボ群 2.78 であり、サリルマブ群における関節の構造的損傷の進行抑制が示された。

ACR20 及び HAQ-DI に対する改善効果は Week 52 まで持続した。サリルマブ 200 mg q2w 群では、mTSS で評価した X 線学的進行がプラセボ群と比較して約 90%抑制された。事前に規定したいずれの感度分析も主要解析の結果と一貫しており、主要解析の妥当性及び頑健性が支持された。

部分集団解析では、ほとんどの部分集団において投与群との交互作用は認められなかったが、以下の交互作用が確認された。

- ACR20 改善率において抗 CCP 抗体の有無に交互作用が認められ、抗 CCP 抗体陰性患者で ACR20 改善率が低かった（名目上の p 値=0.001）。
- HAQ-DI のベースラインからの変化量において抗 CCP 抗体の有無に交互作用が認められ、抗 CCP 抗体陰性患者で HAQ-DI の変化が小さかった（名目上の p 値=0.0028）。
- HAQ-DI のベースラインからの変化量においてリウマチ因子の有無に交互作用が認められ、リウマチ因子陰性患者で HAQ-DI の変化が小さかった（名目上の p 値=0.0417）。
- mTSS のベースラインからの変化量において喫煙歴の有無に交互作用が認められ、喫煙歴を有する患者又は現在喫煙している患者で mTSS の変化が大きかった（名目上の p 値=0.0412）。

主要な副次評価項目である著明な臨床的反応（52 週間の投与期間に ACR70 反応が 24 週間持続）を達成した患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w 群 12.8%、サリルマブ 200 mg q2w 群 14.8%、プラセボ群 3.0%であり、プラセボ群と比較してサリルマブ群で統計学的に有意に高かった（p<0.0001）。

階層的検定を用いた臨床的反応に関する副次評価項目（Week 24 での ACR50/70 改善率、DAS28-CRP 及び CDAI スコアの減少）において、サリルマブの両用量群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な RA の徴候及び症状の改善が示された（p<0.0001）。また、その他の臨床的反応に関する副次評価項目のいずれにおいても、サリルマブの両用量群で Week 24 及び Week 52 での RA の徴候及び症状の改善が示された。Week 24 及び Week 52 での EULAR 反応は、プラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。Week 24 及び Week 52 での ACR/EULAR の Boolean 基準による寛解率においても同様の結果が示された。

サリルマブの両用量群ともに Week 24 及び Week 52 での ACR コアセットのすべての項目（圧痛関節数、腫脹関節数、医師による全般的評価 VAS、患者による全般的評価 VAS、疼痛 VAS、HAQ-DI 及び CRP）で改善が示された（名目上の p 値<0.0001）。

HAQ-DI の改善について、臨床的に意味のある改善として 0.22 超又は 0.3 超の改善の 2 通りを設定した結果、サリルマブの両用量群でいずれの定義においても Week 16、24 及び 52 での身体機能に対する臨床的に意味のある改善効果が認められた。

SF-36 の身体的側面及び精神的側面の QOL サマリースコアについては、サリルマブの両用量群ともに

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

Week 24 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が示され、さらにベースラインからの臨床的に意味のある変化が認められた。また、FACIT 倦怠感スケールについても、サリルマブの両用量群ともに Week 24 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が示され、ベースラインからの臨床的に意味のある変化が認められた。

Week 24 の睡眠 VAS、Week 52 の FACIT 倦怠感スケール及び Week 52 の SF-36 身体的側面の QOL サマリースコアについて、サリルマブ 150 mg q2w 群で統計学的に有意な臨床的に意味のある改善が認められた。

WPAI の RA による労働障害率について、Week 12 に統計学的に有意な改善が示された。一方、WPAI は就労中の患者（有効性解析対象集団の約 25%）を対象としたため、今回の結果から結論は得られなかった。

安全性の結果：

コホート 2 及びコホート 1 の選択された用量群（サリルマブ 150 mg q2w 群、200 mg q2w 群、プラセボ群）からなる安全性解析対象集団において、治験薬投与期間の平均値はプラセボ群で 251.4 日、サリルマブの両用量群で 291.9 日であった。サリルマブ群と比較してプラセボ群で救済治療に切り替えた患者の割合が高かったため、二重盲検下での投与期間はサリルマブ群の方が長かった。

治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）の発現率はプラセボ群で 61.6%、サリルマブ 150 mg q2w 群で 74.5%、サリルマブ 200 mg q2w 群で 78.1%であり、プラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。SAE の発現率（プラセボ群 5.4%、サリルマブ 150 mg q2w 群 8.8%、サリルマブ 200 mg q2w 群 11.3%）及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率（プラセボ群 4.7%、サリルマブ 150 mg q2w 群 12.5%、サリルマブ 200 mg q2w 群 13.9%）においても、プラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。

器官別大分類（SOC）別で最も多く認められた TEAE は「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 31.1%、サリルマブ 150 mg q2w 群 40.1%、サリルマブ 200 mg q2w 群 39.6%）であった。プラセボ群と比較してサリルマブの両用量群で発現率が高くその差が 5%を超えた SOC 及びそのうち発現率の高かった基本語（PT）は「血液およびリンパ系障害」（PT：好中球減少症）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（PT：注射部位紅斑、注射部位そう痒症及び注射部位発疹）及び「臨床検査」（PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、トランスアミナーゼ上昇）であった。プラセボ群と比較してサリルマブ群で TEAE の発現率が高かった主な要因は好中球減少症がサリルマブ群で多く認められたことによるものであった。

SOC 別で最も多く認められた SAE は「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 2.3%、サリルマブ 150 mg q2w 群 2.6%、サリルマブ 200 mg q2w 群 4.0%）であった。その他の SOC 別の SAE 発現率は 1.5%未満であった。サリルマブ群とプラセボ群の SAE の発現率の差は重篤な感染症の発現によるものであった。一方、グレード 3～4 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。

治験期間中に 7 名の死亡が報告された。そのうち 5 名（プラセボ群 2 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 2 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 1 名）は二重盲検投与期間中に、2 名は非盲検下での救済治療期間中（二重盲検期間では 1 名はプラセボ群、もう 1 名はサリルマブ 200 mg q2w 群の患者であった）に発現した有害事象により死亡した。さらに 1 名がサリルマブ最終投与の 56 日後（最終来院日の 15 日後）に発現した有害事象により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

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 増加であった。臨床検査値異常による中止は、治験実施計画書で規定した中止基準に基づくものであった。

重篤な感染症は、主に気道感染又は皮膚・軟部組織感染であった。グレード 3～4 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。また、重度の全身性日和見感染の報告はなかった。

好中球数減少の potentially clinically significant abnormality（PCSA）が認められた患者の割合はプラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。好中球絶対数（ANC）が 1.0 Giga/L 未満に減少した患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 6.0%、サリルマブ 200 mg q2w 群で 8.5%であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC11072 - パート B

肝酵素上昇の PCSA が認められた患者の割合はプラセボ群と比較してサリルマブ群で高く、そのほとんどが基準値上限（ULN）1～3 倍の範囲であった。

LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの平均値の増加は、プラセボ群と比較してサリルマブ群で多く認められた。Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）**の発現率は低く、各投与群で同程度であった。**

過敏症反応及び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群で高かった。

TEAE 期間中に ADA 陽性が認められた患者の割合はプラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。ベースラインに ADA が陰性で投与期間中に陽性となった患者の割合、又はベースラインから ADA が陽性で投与期間中に抗体価が 4 倍以上上昇した患者の割合は、プラセボ群で 4.2%、サリルマブ 150 mg q2w 群で 19.8%、サリルマブ 200 mg q2w 群で 14.6%であった。有効性の欠如（有効性の欠如による治験薬投与中止又は救済治療に移行）の割合は ADA 陰性患者で 14.8%及び ADA 陽性患者で 16.3%であり、有効性の消失（ACR50 又は EULAR 反応が認められた後治験薬投与中止又は救済治療に移行）の割合は ADA 陰性患者で 3.8%及び ADA 陽性患者で 6.8%であった。一方、プラセボ群での有効性の欠如の割合は 40.7%、有効性の消失の割合は 4.0%であった。ADA 陽性患者と陰性患者の間で、全身性及び局所性反応を含む過敏症反応の発現に明らかな違いは認められなかった。これらの結果から、有効性又は安全性に対して ADA 発現による臨床的に意味のある影響はみられなかった。

全般的に、プラセボと比較してサリルマブ投与時に日和見感染以外の感染症、好中球減少症、肝酵素上昇、脂質増加及び注射部位反応（特に紅斑及びそう痒症）が多く認められた。これらの結果は、IL-6 阻害薬の皮下投与時に予想される作用と一致するものであった。

薬物動態の結果：

サリルマブを反復皮下投与したときの少数回採血法によるサリルマブのトラフ値から、サリルマブ濃度は Week 12（200 mg q2w）から次の評価時点である Week 24（150 mg q2w）までの間に定常状態に達し、約 3～4 倍の蓄積が示された。サリルマブの平均血清中トラフ濃度は、150 mg q2w～200 mg q2w の用量範囲で用量比を上回って増加した。RA 患者に MTX 併用下でサリルマブを投与したときの Week 24 の機能性サリルマブの血清中トラフ濃度の平均値 ± 標準偏差は、150 mg q2w 群で 7490 ± 9570 ng/mL、200 mg q2w 群で 18400 ± 16100 ng/mL であった。

ADA 陽性患者での機能性サリルマブの平均血清中濃度は ADA 陰性患者と比較して低かったが、血清中濃度の範囲は ADA 陽性患者と陰性患者で重なっていた。

結論：

本試験の結果から、中等度から重度の活動性 RA 患者に MTX 併用下でサリルマブを投与したときの有効性が確認され、サリルマブ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。また、中等度から重度の活動性 RA 患者において、サリルマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な RA の徴候及び症状の軽減、身体機能の改善及び関節の構造的損傷の進行抑制が示された。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.13.2 安全性の評価

TEAEの概要を表 37、すべてのTEAE及び治験薬との因果関係が否定できないTEAEを表 38に示す。なお、本試験で認められた死亡及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE の個別症例の詳細は付録1.7 EFC11072試験パートBに記載した。