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

n(%)	Placebo + MTX (N=427, PY=309.7)	Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431, PY=369.2)	Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424, PY=364.4)
Patients with any TEAE	263 (61.6%)	321 (74.5%)	331 (78.1%)
Patients with any treatment-emergent SAE	23 (5.4%)	38 (8.8%)	48 (11.3%)
Patients with any TEAE leading to death	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
Patients with any TEAE leading to permanent double-blind treatment discontinuation	20 (4.7%)	54 (12.5%)	59 (13.9%)

PY: Patient-years, 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_03_B/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_c21_i.rtf (24MAR2014 - 0:16)

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）

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any class	263 (61.6%)	102 (23.9%)	321 (74.5%)	164 (38.1%)	331 (78.1%)	197 (46.5%)
感染症および寄生虫症	133 (31.1%)	46 (10.8%)	173 (40.1%)	54 (12.5%)	168 (39.6%)	52 (12.3%)
HLGT: 細菌感染症	11 (2.6%)	5 (1.2%)	15 (3.5%)	8 (1.9%)	20 (4.7%)	7 (1.7%)
HLT: 細菌感染ＮＥＣ	10 (2.3%)	5 (1.2%)	12 (2.8%)	7 (1.6%)	14 (3.3%)	5 (1.2%)
細菌性関節炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
細菌尿	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
細菌性気管支炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
蜂巣炎	5 (1.2%)	4 (0.9%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)	6 (1.4%)	4 (0.9%)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
毛包炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0
細菌性胃腸炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
細菌性喉頭炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性咽頭炎	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
細菌性肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
細菌性膣炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: クロストリジウム感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 大腸菌感染	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: レンサ球菌感染	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)
レンサ球菌性肺炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 真菌感染症	7 (1.6%)	1 (0.2%)	11 (2.6%)	3 (0.7%)	10 (2.4%)	3 (0.7%)
HLT: カンジダ感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 真菌感染ＮＥＣ	4 (0.9%)	0	7 (1.6%)	2 (0.5%)	7 (1.7%)	3 (0.7%)
真菌性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
皮膚真菌感染	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
爪真菌症	2 (0.5%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
真菌性外耳炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 白癬感染	4 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
体部白癬	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
股部白癬	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
手白癬	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
足部白癬	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
癜風	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
HLGT: 蠕虫感染症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 線虫感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
蟯虫症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	106 (24.8%)	36 (8.4%)	138 (32.0%)	44 (10.2%)	132 (31.1%)	39 (9.2%)
HLT: 腹部および消化管感染	7 (1.6%)	1 (0.2%)	8 (1.9%)	3 (0.7%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肛門感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
虫垂炎	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
赤痢	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
胃腸炎	5 (1.2%)	0	6 (1.4%)	2 (0.5%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)
HLT: 骨および関節感染	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
感染性滑液包炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
骨髄炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 乳房感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
乳房膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 心臓感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
亜急性心内膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	6 (1.4%)	0	6 (1.4%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)
口腔膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
歯組織の壊疽	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
歯肉感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
耳下腺炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
歯膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
歯感染	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 耳部感染	3 (0.7%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
耳感染	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
迷路炎	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
外耳炎	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
中耳炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
慢性中耳炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
眼感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 女性生殖器系感染	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
子宮内膜炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腟感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 感染ＮＥＣ	4 (0.9%)	3 (0.7%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)
四肢膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
軟部組織膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
性器感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
切開部位感染	0	0	0	0	2 (0.5%)	0
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
骨盤膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
気道感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 下気道および肺感染	20 (4.7%)	8 (1.9%)	18 (4.2%)	3 (0.7%)	29 (6.8%)	12 (2.8%)
気管支炎	17 (4.0%)	8 (1.9%)	14 (3.2%)	3 (0.7%)	24 (5.7%)	9 (2.1%)
感染による気管支拡張症の増悪	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺炎	3 (0.7%)	0	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)
膿性痰	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 筋および軟部組織感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
会陰感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 皮膚組織および軟部組織感染	5 (1.2%)	2 (0.5%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	13 (3.1%)	5 (1.2%)
せつ	3 (0.7%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.5%)	0
爪感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
爪囲炎	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
膿皮症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
植皮感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
軟部組織感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 上気道感染	65 (15.2%)	20 (4.7%)	85 (19.7%)	26 (6.0%)	78 (18.4%)	19 (4.5%)
急性副鼻腔炎	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
慢性扁桃炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
喉頭炎	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	18 (4.2%)	3 (0.7%)	25 (5.8%)	7 (1.6%)	22 (5.2%)	4 (0.9%)
咽頭炎	11 (2.6%)	4 (0.9%)	13 (3.0%)	5 (1.2%)	10 (2.4%)	2 (0.5%)
咽頭扁桃炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
鼻炎	2 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)
副鼻腔炎	6 (1.4%)	0	10 (2.3%)	1 (0.2%)	11 (2.6%)	3 (0.7%)
扁桃炎	3 (0.7%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0
気管炎	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
気管気管支炎	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
上気道感染	24 (5.6%)	7 (1.6%)	36 (8.4%)	13 (3.0%)	37 (8.7%)	7 (1.7%)
HLT: 尿路感染	18 (4.2%)	4 (0.9%)	25 (5.8%)	9 (2.1%)	27 (6.4%)	6 (1.4%)
膀胱炎	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
慢性腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
尿路感染	16 (3.7%)	4 (0.9%)	22 (5.1%)	8 (1.9%)	23 (5.4%)	5 (1.2%)
HLGT: 原虫感染症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: アメーバ感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
アメーバ赤痢	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: ジアルジア感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ジアルジア症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLGT: ウイルス感染症	27 (6.3%)	7 (1.6%)	40 (9.3%)	7 (1.6%)	33 (7.8%)	8 (1.9%)
HLT: アデノウイルス感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
アデノウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: フラビウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
デング熱	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: ヘルペスウイルス感染	3 (0.7%)	2 (0.5%)	15 (3.5%)	5 (1.2%)	13 (3.1%)	6 (1.4%)
陰部ヘルペス	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
ヘルペス性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
帯状疱疹	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	8 (1.9%)	3 (0.7%)	9 (2.1%)	4 (0.9%)
HLT: インフルエンザウイルス感染	17 (4.0%)	2 (0.5%)	15 (3.5%)	1 (0.2%)	11 (2.6%)	3 (0.7%)
インフルエンザ	17 (4.0%)	2 (0.5%)	15 (3.5%)	1 (0.2%)	11 (2.6%)	3 (0.7%)
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	7 (1.6%)	3 (0.7%)	10 (2.3%)	1 (0.2%)	11 (2.6%)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
ウイルス性リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ウイルス性上気道感染	4 (0.9%)	2 (0.5%)	5 (1.2%)	0	7 (1.7%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
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）	8 (1.9%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	3 (0.7%)
HLGT: 悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
HLT: 悪性乳房および乳頭新生物	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
乳癌	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
遠隔転移を伴う乳癌	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLGT: 良性皮膚新生物	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 良性皮膚新生物	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
メラノサイト性母斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 良性内分泌新生物	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 良性甲状腺新生物	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
甲状腺の良性新生物	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLGT: 悪性および詳細不明の消化管新生物	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 消化管新生物ＮＥＣ、悪性度不明	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
虫垂新生物	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: その他および部位不明の良性新生物	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 良性聴覚器官新生物	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
真珠腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 悪性および詳細不明の神経系新生物ＮＥＣ	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 神経系新生物ＮＥＣ、悪性度不明	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
髄膜腫	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLGT: 形質細胞新生物	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 形質細胞性新生物ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 良性女性生殖器系新生物	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 良性子宮新生物	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLGT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
HLT: 皮膚黒色腫（眼球を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
悪性黒色腫	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 良性軟部組織新生物	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 良性軟部組織新生物ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
脂肪腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	11 (2.6%)	3 (0.7%)	51 (11.8%)	40 (9.3%)	80 (18.9%)	62 (14.6%)
HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制	8 (1.9%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)
HLT: 欠乏性貧血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 貧血ＮＥＣ	7 (1.6%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)
貧血	7 (1.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
出血性貧血	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
低色素性貧血	0	0	0	0	2 (0.5%)	0
HLT: 骨髄抑制および低形成性貧血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 出血傾向	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
特発性血腫	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 凝固不全	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
凝血異常	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 血小板障害	0	0	4 (0.9%)	4 (0.9%)	6 (1.4%)	4 (0.9%)
HLT: 血小板減少症	0	0	4 (0.9%)	4 (0.9%)	6 (1.4%)	4 (0.9%)
血小板減少症	0	0	4 (0.9%)	4 (0.9%)	6 (1.4%)	4 (0.9%)
HLGT: 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	0	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: リンパ系障害ＮＥＣ	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
リンパ節症	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 脾障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
脾静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 白血球障害	3 (0.7%)	2 (0.5%)	43 (10.0%)	38 (8.8%)	66 (15.6%)	57 (13.4%)
HLT: 好酸球障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好酸球増加症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 白血球減少症ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	10 (2.3%)	9 (2.1%)	19 (4.5%)	19 (4.5%)
白血球減少症	0	0	9 (2.1%)	8 (1.9%)	18 (4.2%)	18 (4.2%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)
HLT: 好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	40 (9.3%)	36 (8.4%)	61 (14.4%)	52 (12.3%)
好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	40 (9.3%)	36 (8.4%)	61 (14.4%)	52 (12.3%)
免疫系障害	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLGT: アレルギー性疾患	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: アトピー障害	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
内分泌障害	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
HLGT: 副腎障害	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 副腎皮質機能亢進	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
クッシング症候群	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLGT: 甲状腺障害	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
HLT: 急性および慢性甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 甲状腺障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
甲状腺腫	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 甲状腺新生物	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
甲状腺嚢腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	20 (4.7%)	3 (0.7%)	21 (4.9%)	14 (3.2%)	23 (5.4%)	6 (1.4%)
HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 食欲障害	3 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
食欲減退	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
過小食	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 全般的栄養障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
肥満	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
過体重	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: カルシウム代謝障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 電解質および水分バランス異常	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 水分摂取量増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
多飲症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: カリウムバランス障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
低カリウム血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 全体液量減少	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
脱水	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 食物不耐性症候群	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 糖質不耐性（グルコース不耐性を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
ラクトース不耐性	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む）	9 (2.1%)	0	3 (0.7%)	0	6 (1.4%)	0
HLT: 真性糖尿病（亜型を含む）	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0	5 (1.2%)	0
糖尿病	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	3 (0.7%)	0
２型糖尿病	2 (0.5%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 高血糖ＮＥＣ	6 (1.4%)	0	0	0	0	0
耐糖能障害	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
高血糖	4 (0.9%)	0	0	0	0	0
インスリン抵抗性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 低血糖状態ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
低血糖症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 脂質代謝障害	6 (1.4%)	3 (0.7%)	14 (3.2%)	13 (3.0%)	14 (3.3%)	6 (1.4%)
HLT: コレステロール上昇	5 (1.2%)	2 (0.5%)	5 (1.2%)	5 (1.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)
高コレステロール血症	5 (1.2%)	2 (0.5%)	5 (1.2%)	5 (1.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)
HLT: トリグリセリド上昇を伴うコレステロール上昇	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
複合型高脂血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: トリグリセリド上昇	2 (0.5%)	1 (0.2%)	7 (1.6%)	7 (1.6%)	7 (1.7%)	3 (0.7%)
高トリグリセリド血症	2 (0.5%)	1 (0.2%)	7 (1.6%)	7 (1.6%)	7 (1.7%)	3 (0.7%)
HLT: 脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ	0	0	4 (0.9%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
脂質異常症	0	0	4 (0.9%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLGT: 代謝障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 代謝障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
代謝症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: プリン代謝障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
高尿酸血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: ビタミン関連障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 脂溶性ビタミン欠乏および障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
精神障害	11 (2.6%)	1 (0.2%)	13 (3.0%)	1 (0.2%)	14 (3.3%)	2 (0.5%)
HLGT: 不安障害および不安症状	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0
HLT: 不安症状	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0
不安	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0
HLGT: 譫妄（錯乱を含む）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 譫妄	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
譫妄	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 抑うつ性気分障害	2 (0.5%)	0	7 (1.6%)	0	7 (1.7%)	1 (0.2%)
HLT: うつ病性障害	2 (0.5%)	0	7 (1.6%)	0	6 (1.4%)	1 (0.2%)
うつ病	1 (0.2%)	0	6 (1.4%)	0	6 (1.4%)	1 (0.2%)
希死念慮を有するうつ病	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
大うつ病	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 抑うつ症状に伴う気分変動	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 統合失調症およびその他の精神障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 精神病性障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
精神病性障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 睡眠障害	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
HLT: 入眠および睡眠維持障害	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
不眠症	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
HLGT: 身体表現性障害および虚偽性障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 身体表現性障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
心因性疼痛障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLGT: 自殺および自傷行動ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 自殺および自傷行動	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
自殺既遂	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
自殺企図	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
神経系障害	26 (6.1%)	5 (1.2%)	29 (6.7%)	4 (0.9%)	33 (7.8%)	6 (1.4%)
HLGT: 中枢神経系血管障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 一過性脳血管発作	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 脳神経障害（新生物を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 嗅覚神経障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
無嗅覚	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 三叉神経障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
三叉神経痛	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 頭痛	18 (4.2%)	4 (0.9%)	17 (3.9%)	2 (0.5%)	19 (4.5%)	5 (1.2%)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	18 (4.2%)	4 (0.9%)	16 (3.7%)	2 (0.5%)	16 (3.8%)	4 (0.9%)
頭痛	18 (4.2%)	4 (0.9%)	15 (3.5%)	2 (0.5%)	15 (3.5%)	4 (0.9%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
緊張性頭痛	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 片頭痛	0	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
片頭痛	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 頭蓋内圧亢進および水頭症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 頭蓋内圧亢進性障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
脳浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	6 (1.4%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0	13 (3.1%)	4 (0.9%)
HLT: 意識障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
失神	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	6 (1.4%)	2 (0.5%)
浮動性めまい	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	6 (1.4%)	2 (0.5%)
HLT: 錯感覚および異常感覚	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	0	4 (0.9%)	0
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
異常感覚	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0
HLT: 感覚異常ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
味覚異常	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 末梢性ニューロパチー	2 (0.5%)	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
HLT: 単ニューロパチー	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
手根管症候群	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
感覚異常性大腿神経痛	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLGT: 脊髄および神経根障害	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 頚髄および神経根障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
頚髄神経根痛	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 腰髄および神経根障害	0	0	0	0	2 (0.5%)	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	2 (0.5%)	0
眼障害	10 (2.3%)	1 (0.2%)	18 (4.2%)	1 (0.2%)	10 (2.4%)	1 (0.2%)
HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性	3 (0.7%)	0	4 (0.9%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 白内障状態	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
白内障	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 結膜構造変化、沈着および変性	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
翼状片	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 角膜構造変化、沈着および変性	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
角膜菲薄化	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺構造異常	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼皮膚乾燥	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 眼部障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.5%)	0
HLT: 流涙障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
眼乾燥	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 眼障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 緑内障および高眼圧症	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 緑内障（先天性を除く）	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
緑内障	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	4 (0.9%)	0	14 (3.2%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)
HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症	3 (0.7%)	0	8 (1.9%)	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)
結膜刺激	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
結膜炎	3 (0.7%)	0	5 (1.2%)	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 虹彩およびブドウ膜感染、刺激症状および炎症	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
虹彩炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
ブドウ膜炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症	0	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
霰粒腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
眼瞼紅斑	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
マイボーム腺機能不全	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 強膜感染、刺激症状および炎症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
上強膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 網膜構造変化、沈着および変性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
黄斑症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
HLT: 網膜症ＮＥＣ	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
糖尿病網膜症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
網膜症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 視覚障害	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 視覚障害ＮＥＣ	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
霧視	0	0	2 (0.5%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
耳および迷路障害	2 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	0
HLGT: 耳部障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
HLT: 耳部障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
耳痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLGT: 外耳障害（先天性障害を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 外耳障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 聴覚障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 難聴	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 内耳および第８脳神経障害	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	5 (1.2%)	0
HLT: 内耳徴候および症状	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	5 (1.2%)	0
乗物酔い	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
心臓障害	9 (2.1%)	1 (0.2%)	9 (2.1%)	2 (0.5%)	10 (2.4%)	1 (0.2%)
HLGT: 不整脈	5 (1.2%)	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)
HLT: 心伝導障害	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
左脚ブロック	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 心拍障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
発作性頻脈	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 上室性不整脈	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0	3 (0.7%)	0
心房細動	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
洞不全症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	2 (0.5%)	0
洞性頻脈	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 心室性不整脈および心停止	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
心肺停止	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 心障害徴候および症状	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 心障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
心血管不全	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
動悸	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 冠動脈障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 冠動脈疾患ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 虚血性冠動脈障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.5%)	0
不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
心筋虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 心不全	0	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0
HLT: 心不全ＮＥＣ	0	0	0	0	3 (0.7%)	0
心不全	0	0	0	0	3 (0.7%)	0
HLT: 右心室不全	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
右室不全	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 心膜障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 非感染性心膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
心膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
血管障害	20 (4.7%)	5 (1.2%)	27 (6.3%)	5 (1.2%)	22 (5.2%)	2 (0.5%)
HLGT: 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0
HLT: 血圧障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
コントロール不良の血圧	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 循環虚脱およびショック	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
出血性ショック	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 低血圧性障害	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
低血圧	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
起立性低血圧	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLGT: 塞栓症および血栓症	0	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 大動脈塞栓症および血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大動脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 部位不明の塞栓症および血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
動脈塞栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症	0	0	3 (0.7%)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLGT: リンパ管障害	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: リンパ管症	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
リンパうっ滞	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: リンパ浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 血管障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
HLT: 部位不明の血管障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
充血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 末梢血管障害ＮＥＣ	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
潮紅	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
ほてり	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
HLGT: 血管性出血障害	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 出血ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
血腫	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLGT: 高血圧性血管障害	14 (3.3%)	2 (0.5%)	19 (4.4%)	0	16 (3.8%)	2 (0.5%)
HLT: 進行性悪性高血圧	0	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0
HLT: 高血圧性血管障害ＮＥＣ	14 (3.3%)	2 (0.5%)	18 (4.2%)	0	14 (3.3%)	2 (0.5%)
高血圧	14 (3.3%)	2 (0.5%)	18 (4.2%)	0	14 (3.3%)	2 (0.5%)
HLGT: 血管の炎症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 血管炎ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
リウマチ性血管炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 部位不明の静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
静脈瘤性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (4.2%)	2 (0.5%)	28 (6.5%)	5 (1.2%)	29 (6.8%)	8 (1.9%)
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	3 (0.7%)	0	7 (1.6%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	2 (0.5%)
HLT: 気管支異常ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
気管支分泌物貯留	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 気管支痙攣および閉塞	3 (0.7%)	0	6 (1.4%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)
喘息	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
慢性気管支炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
喘鳴	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 下気道障害（閉塞および感染を除く）	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
HLT: 下気道炎症および免疫異常	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 肺実質障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
無気肺	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肺線維症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 肺水腫	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肺水腫	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 肺血管障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 肺高血圧症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 肺血栓および塞栓症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	10 (2.3%)	1 (0.2%)	15 (3.5%)	2 (0.5%)	19 (4.5%)	6 (1.4%)
HLT: 呼吸異常	0	0	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)
呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
起坐呼吸	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 咳嗽および関連症状	4 (0.9%)	0	7 (1.6%)	0	11 (2.6%)	2 (0.5%)
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
咳嗽	4 (0.9%)	0	4 (0.9%)	0	8 (1.9%)	1 (0.2%)
喀血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
湿性咳嗽	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 下気道徴候および症状	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気管支分泌増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
胸膜痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
ラ音	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 呼吸不全（新生児を除く）	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 上気道徴候および症状	4 (0.9%)	0	6 (1.4%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)
発声障害	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
鼻漏	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上気道うっ血	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上気道咳症候群	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLGT: 胸郭障害（肺および胸膜を除く）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
気縦隔症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 上気道障害（感染を除く）	4 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
HLT: 鼻閉および炎症	2 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
鼻閉	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
血管運動性鼻炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 鼻部障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
鼻出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
鼻中隔弯曲	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 咽頭障害（感染および新生物を除く）	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
アレルギー性咽頭炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	46 (10.8%)	11 (2.6%)	49 (11.4%)	13 (3.0%)	64 (15.1%)	18 (4.2%)
HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 腹部ヘルニア（部位を問わない）	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 腹壁の状態ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹壁血腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 横隔膜ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 大腿ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
大腿ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 臍ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 肛門および直腸の状態ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 肛門および直腸徴候および症状	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肛門の炎症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 歯牙および歯肉の状態	4 (0.9%)	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0
HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
齲歯	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 歯牙障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
埋伏歯	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 歯痛および歯の感覚障害	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	0
歯の知覚過敏	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
歯痛	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 歯肉出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
歯肉出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLGT: 憩室疾患	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 憩室症	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
憩室	0	0	2 (0.5%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 膵外分泌障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 急性および慢性膵炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
膵炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 消化管の状態ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 消化管障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
食中毒	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
機能性胃腸障害	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
腸管腫瘤	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 消化管出血ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
HLT: 胃および食道出血	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
胃出血	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 腸出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
直腸出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 部位不明の消化管出血	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
血便排泄	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 消化管炎症性疾患	4 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	0	7 (1.7%)	1 (0.2%)
HLT: 結腸炎（感染性を除く）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 胃炎（感染性を除く）	3 (0.7%)	0	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)
胃炎	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0	4 (0.9%)	0
胃十二指腸炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
十二指腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 食道炎（感染性を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
食道炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	12 (2.8%)	0	19 (4.4%)	2 (0.5%)	23 (5.4%)	5 (1.2%)
HLT: 下痢（感染性を除く）	9 (2.1%)	0	12 (2.8%)	1 (0.2%)	17 (4.0%)	3 (0.7%)
下痢	9 (2.1%)	0	12 (2.8%)	1 (0.2%)	17 (4.0%)	3 (0.7%)
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	3 (0.7%)	0	6 (1.4%)	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)
便秘	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	0	3 (0.7%)	0
胃食道括約筋機能不全	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 消化管ジスキネジー	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
便習慣変化	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
消化管運動障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 消化管徴候および症状	21 (4.9%)	6 (1.4%)	18 (4.2%)	6 (1.4%)	31 (7.3%)	7 (1.7%)
HLT: 消化不良徴候および症状	6 (1.4%)	0	4 (0.9%)	0	6 (1.4%)	1 (0.2%)
消化不良	5 (1.2%)	0	4 (0.9%)	0	6 (1.4%)	1 (0.2%)
心窩部不快感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	6 (1.4%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)	11 (2.6%)	1 (0.2%)
腹痛	6 (1.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	6 (1.4%)	0
上腹部痛	0	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
腹部不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
HLT: 悪心および嘔吐症状	10 (2.3%)	5 (1.2%)	11 (2.6%)	4 (0.9%)	15 (3.5%)	4 (0.9%)
悪心	9 (2.1%)	5 (1.2%)	9 (2.1%)	4 (0.9%)	13 (3.1%)	4 (0.9%)
嘔吐	2 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 消化管潰瘍および穿孔	2 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
HLT: 十二指腸潰瘍および穿孔	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
穿孔性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 胃潰瘍と穿孔	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
出血性びらん性胃炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 食道潰瘍および穿孔	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
びらん性食道炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 消化管血行障害	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く）	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
痔出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	5 (1.2%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	9 (2.1%)	4 (0.9%)
HLT: 口腔内軟部組織障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
口唇炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
口唇水疱	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 口腔内軟部組織出血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
口腔内出血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 口腔内軟部組織痛および感覚異常	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
嚥下痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 口腔内軟部組織徴候および症状	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	7 (1.7%)	3 (0.7%)
アフタ性口内炎	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	2 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
口内炎	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 唾液腺疾患	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 口腔乾燥および唾液分泌異常	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
口内乾燥	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 唾液腺障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
唾液腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 舌疾患	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 舌障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
舌障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.5%)	0	7 (1.6%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0
HLGT: 胆管系障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 閉塞性胆管障害（新生物による閉塞を除く）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 胆嚢障害	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 胆嚢炎および胆石症	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
胆嚢炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
胆石症	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 胆嚢障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 肝および肝胆道系障害	1 (0.2%)	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
HLT: 肝および肝胆道系障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 肝不全およびその関連疾患	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肝腎症候群	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
薬物性肝障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
脂肪肝	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
中毒性肝炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	38 (8.9%)	16 (3.7%)	42 (9.7%)	14 (3.2%)	45 (10.6%)	19 (4.5%)
HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹	4 (0.9%)	4 (0.9%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)
HLT: 血管浮腫	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
顔面腫脹	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 蕁麻疹	4 (0.9%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0
蕁麻疹	4 (0.9%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 過角化症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
過角化	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 魚鱗癬	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
乾皮症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 皮膚ジストロフィー	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
ケロイド瘢痕	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 表皮および皮膚異常	25 (5.9%)	8 (1.9%)	28 (6.5%)	12 (2.8%)	27 (6.4%)	14 (3.3%)
HLT: 水疱形成	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
水疱	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 結合組織障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚エリテマトーデス	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 皮膚および表皮の状態ＮＥＣ	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.5%)	0
急性熱性好中球性皮膚症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
丘疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚変色	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 皮膚炎および湿疹	3 (0.7%)	0	9 (2.1%)	1 (0.2%)	7 (1.7%)	2 (0.5%)
皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
接触性皮膚炎	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
湿疹	0	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
手皮膚炎	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
間擦疹	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 特定の物質による皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 紅斑	5 (1.2%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)
紅斑	4 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
全身紅斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 表皮剥脱	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 丘疹鱗屑状態	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
丘疹性皮疹	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 光過敏および光線性皮膚症状態	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: そう痒症ＮＥＣ	7 (1.6%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	5 (1.2%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)
そう痒症	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
全身性そう痒症	2 (0.5%)	0	4 (0.9%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)
そう痒性皮疹	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 乾癬状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
乾癬様皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	7 (1.6%)	5 (1.2%)	7 (1.6%)	3 (0.7%)	6 (1.4%)	4 (0.9%)
発疹	4 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	3 (0.7%)
全身性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
斑状皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0
HLT: 皮下脂肪組織炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 皮膚および皮下組織状態ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚潰瘍	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 皮膚付属器状態	8 (1.9%)	2 (0.5%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	10 (2.4%)	4 (0.9%)
HLT: ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ざ瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 脱毛症	5 (1.2%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0	7 (1.7%)	3 (0.7%)
脱毛症	5 (1.2%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0	7 (1.7%)	3 (0.7%)
HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
多汗症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
嵌入爪	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
爪甲鉤弯症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 酒さ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
酒さ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 皮膚血管異常	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 紫斑およびその関連症状	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
斑状出血	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
紫斑	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 皮膚血管炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白血球破砕性血管炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	57 (13.3%)	4 (0.9%)	28 (6.5%)	1 (0.2%)	49 (11.6%)	3 (0.7%)
HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く）	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.7%)	0
HLT: 骨障害ＮＥＣ	0	0	0	0	2 (0.5%)	0
外骨腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
骨壊死	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 骨関連徴候および症状	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
骨痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 代謝性骨障害	3 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
骨減少症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 骨折	0	0	2 (0.5%)	0	0	0
HLT: 骨折合併症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 骨折ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 関節障害	32 (7.5%)	0	10 (2.3%)	0	26 (6.1%)	1 (0.2%)
HLT: 関節症ＮＥＣ	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
関節炎	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
多発性関節炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 関節関連障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 関節関連徴候および症状	8 (1.9%)	0	4 (0.9%)	0	6 (1.4%)	0
関節痛	5 (1.2%)	0	4 (0.9%)	0	4 (0.9%)	0
関節滲出液	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
関節腫脹	3 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 骨関節症	5 (1.2%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0
変形性関節症	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
変形性脊椎症	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: リウマチ性関節症	20 (4.7%)	0	4 (0.9%)	0	16 (3.8%)	1 (0.2%)
関節リウマチ	18 (4.2%)	0	4 (0.9%)	0	15 (3.5%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
リウマトイド結節	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 筋障害	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	6 (1.4%)	0
HLT: 筋肉痛	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	0
線維筋痛	0	0	0	0	3 (0.7%)	0
筋肉痛	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
筋痙縮	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 筋緊張異常	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
斜頸	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 椎間板障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 脊椎および頚部変形	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	16 (3.7%)	2 (0.5%)	13 (3.0%)	1 (0.2%)	19 (4.5%)	1 (0.2%)
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	14 (3.3%)	2 (0.5%)	13 (3.0%)	1 (0.2%)	16 (3.8%)	1 (0.2%)
背部痛	8 (1.9%)	0	8 (1.9%)	0	12 (2.8%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
四肢不快感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.5%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
頚部痛	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
四肢痛	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ	2 (0.5%)	0	0	0	3 (0.7%)	0
筋拘縮	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 滑膜および滑液包障害	5 (1.2%)	0	3 (0.7%)	0	6 (1.4%)	0
HLT: 滑液包障害	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	5 (1.2%)	0
バニオン	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
滑液包炎	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	4 (0.9%)	0
HLT: 滑膜障害	4 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
滑液嚢腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
滑膜炎	3 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害	4 (0.9%)	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 軟骨障害	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肋軟骨炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
骨軟骨炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 腱障害	2 (0.5%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
腱付着部症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腱炎	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
腱鞘炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
弾発指	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (0.9%)	0	12 (2.8%)	2 (0.5%)	13 (3.1%)	1 (0.2%)
HLGT: 膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く）	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 膀胱障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
膀胱脱	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 泌尿生殖器系障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 泌尿生殖器系障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
尿路障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLGT: 腎症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 腎症および尿細管障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 腎障害（腎症を除く）	1 (0.2%)	0	5 (1.2%)	0	4 (0.9%)	0
HLT: 腎不全および腎機能障害	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0
腎不全	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
急性腎不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
腎機能障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 腎臓新生物	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
腎嚢胞	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 尿路系徴候および症状	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)
HLT: 尿異常	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
血尿	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
蛋白尿	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
膿尿	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 尿路系徴候および症状ＮＥＣ	0	0	0	0	3 (0.7%)	0
膀胱炎様症状	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
腎臓痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 尿石症	2 (0.5%)	0	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	0
HLT: 腎結石症	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	5 (1.2%)	0
腎結石症	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	5 (1.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 尿路結石（腎結石を除く）	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
尿管結石	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
尿路結石	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 流産および死産	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 自然流産	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
自然流産	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 妊娠、分娩および分娩後の状態	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 正常妊娠および分娩	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
妊娠	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
生殖系および乳房障害	9 (2.1%)	3 (0.7%)	11 (2.6%)	1 (0.2%)	9 (2.1%)	1 (0.2%)
HLGT: 乳房異常	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 良性および悪性乳房新生物	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
乳房嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 乳房障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
乳房腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 子宮頚部障害（感染および炎症を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 子宮頚部障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 女性生殖器系感染および炎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 腟および外陰部感染および炎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
バルトリン腺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLGT: 閉経およびその関連症状	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 閉経影響ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
閉経期症状	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 泌尿生殖器系に対する閉経の影響	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
閉経後出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 月経周期および子宮出血障害	3 (0.7%)	2 (0.5%)	8 (1.9%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 月経および子宮出血ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
機能障害性子宮出血	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	0	0
月経前症候群	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 月経時出血減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
無月経	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
月経遅延	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
希発月経	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 月経時出血増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0	0
月経過多	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0	0
HLGT: 卵巣および卵管障害	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 卵巣および卵管嚢胞および新生物	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
多嚢胞性卵巣	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く）	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 前立腺徴候、症状および障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 生殖器系障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
HLT: 生殖器系徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
性器分泌物	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
性器腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 子宮、骨盤および広間膜障害	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.7%)	0
HLT: 子宮障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.7%)	0
子宮内膜増殖症	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
子宮内膜症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 外陰腟障害（感染および炎症を除く）	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 外陰腟嚢胞および新生物	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
バルトリン嚢腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
HLGT: 先天性血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 先天性凝固障害	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
第Ｖ因子欠乏症	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 先天性代謝および栄養障害	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: 先天性ビリルビン代謝異常症	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
ジルベール症候群	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (5.2%)	11 (2.6%)	49 (11.4%)	39 (9.0%)	58 (13.7%)	45 (10.6%)
HLGT: 投与部位反応	5 (1.2%)	5 (1.2%)	40 (9.3%)	37 (8.6%)	43 (10.1%)	41 (9.7%)
HLT: 投与部位反応ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 注射部位反応	5 (1.2%)	5 (1.2%)	39 (9.0%)	37 (8.6%)	43 (10.1%)	41 (9.7%)
注射部位内出血	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位変色	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
注射部位紅斑	5 (1.2%)	5 (1.2%)	25 (5.8%)	24 (5.6%)	28 (6.6%)	27 (6.4%)
注射部位血腫	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)
注射部位出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
注射部位炎症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
注射部位斑	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位結節	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
注射部位浮腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位疼痛	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位丘疹	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位そう痒感	1 (0.2%)	1 (0.2%)	13 (3.0%)	13 (3.0%)	11 (2.6%)	11 (2.6%)
注射部位発疹	0	0	5 (1.2%)	5 (1.2%)	4 (0.9%)	4 (0.9%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
注射部位腫脹	0	0	0	0	4 (0.9%)	4 (0.9%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位小水疱	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射部位熱感	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
HLGT: 体温異常	7 (1.6%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 発熱異常	7 (1.6%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0	0
発熱	7 (1.6%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 医療機器に関する問題	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 医療機器の物理的および化学的問題	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
注射針の問題	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	11 (2.6%)	4 (0.9%)	10 (2.3%)	3 (0.7%)	14 (3.3%)	4 (0.9%)
HLT: 無力症	3 (0.7%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)
無力症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)
疲労	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
HLT: 感覚ＮＥＣ	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
悪寒	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
全身健康状態低下	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
HLT: 浮腫ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	0	4 (0.9%)	2 (0.5%)
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)
HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
胸部不快感	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
疼痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 治療的効果および非治療的効果（毒性を除く）	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 治療的効果および非治療的効果	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注射直後反応	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 組織障害ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 治癒異常ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
治癒不良	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 腫瘤の状態ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
小結節	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
臨床検査	36 (8.4%)	18 (4.2%)	65 (15.1%)	38 (8.8%)	68 (16.0%)	54 (12.7%)
HLGT: 心血管系検査（酵素検査を除く）	4 (0.9%)	0	4 (0.9%)	0	2 (0.5%)	0
HLT: ＥＣＧ検査	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
心電図ＳＴ部分下降	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 血管検査ＮＥＣ（血圧測定を含む）	3 (0.7%)	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0
血圧上昇	3 (0.7%)	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 内分泌検査および画像検査ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
甲状腺超音波検査異常	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLGT: 酵素検査ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	5 (1.2%)	4 (0.9%)
HLT: 骨格筋および心筋検査	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 組織酵素検査ＮＥＣ	0	0	0	0	5 (1.2%)	4 (0.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	4 (0.9%)	3 (0.7%)
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	2 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (1.4%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	4 (0.9%)
HLT: 血小板検査	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血小板数減少	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 赤血球検査	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
ヘモグロビン減少	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
ヘモグロビン増加	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 白血球検査	1 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
好中球数減少	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
好中球数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
白血球数異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
白血球数減少	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLGT: 肝胆道系検査	19 (4.4%)	15 (3.5%)	48 (11.1%)	31 (7.2%)	49 (11.6%)	40 (9.4%)
HLT: 肝機能検査	19 (4.4%)	15 (3.5%)	48 (11.1%)	31 (7.2%)	49 (11.6%)	40 (9.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (3.3%)	13 (3.0%)	37 (8.6%)	24 (5.6%)	32 (7.5%)	25 (5.9%)

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肝酵素上昇	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.7%)	0	10 (2.3%)	7 (1.6%)	15 (3.5%)	13 (3.1%)
HLGT: 脂質検査	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	3 (0.7%)	5 (1.2%)	4 (0.9%)
HLT: コレステロール検査	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)
血中コレステロール増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
高比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: トリグリセリド検査	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLGT: 代謝、栄養学的および血液ガス検査	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
耐糖能低下	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: ビタミン検査	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 微生物学的および血清学的検査	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
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）	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌検査	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項	4 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)
HLT: 身体的診察法および器官系の状態	4 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)
体温上昇	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
体重減少	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
体重増加	2 (0.5%)	0	4 (0.9%)	0	4 (0.9%)	2 (0.5%)
HLGT: 蛋白および化学的検査ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 蛋白分析ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
血清アミロイドＡ蛋白増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 腎尿路系検査および尿検査	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)
HLT: 腎機能検査	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)
血中尿素増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
HLGT: 水分、電解質および無機質検査	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 無機質および電解質検査	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血中ナトリウム増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	56 (13.1%)	6 (1.4%)	55 (12.8%)	6 (1.4%)	59 (13.9%)	6 (1.4%)
HLGT: 骨および関節損傷	8 (1.9%)	0	7 (1.6%)	0	6 (1.4%)	0
HLT: 骨折および脱臼ＮＥＣ	0	0	3 (0.7%)	0	0	0
関節脱臼	0	0	3 (0.7%)	0	0	0
HLT: 四肢損傷ＮＥＣ（外傷性切断を含む）	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
滑膜断裂	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 下肢骨折および脱臼	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
腓骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
股関節部骨折	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
下肢骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
脛骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLT: 胸郭骨折および脱臼	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
肋骨骨折	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 上肢骨折および脱臼	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
前腕骨折	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
手骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
HLGT: 曝露、化学的損傷および中毒	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 物質または環境への曝露ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
伝染病曝露	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLGT: 損傷ＮＥＣ	24 (5.6%)	1 (0.2%)	26 (6.0%)	0	27 (6.4%)	0
HLT: 胸部および肺損傷ＮＥＣ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
胸部損傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 眼部損傷ＮＥＣ	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
角膜擦過傷	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 筋、腱および靱帯損傷	4 (0.9%)	0	7 (1.6%)	0	7 (1.7%)	0
上顆炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
靱帯断裂	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
靱帯捻挫	4 (0.9%)	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0
肉離れ	0	0	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0
腱断裂	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ	15 (3.5%)	0	15 (3.5%)	0	15 (3.5%)	0
動物咬傷	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
節足動物咬傷	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
咬刺傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
転倒	8 (1.9%)	0	9 (2.1%)	0	10 (2.4%)	0
多発性外傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
外傷後疼痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
軟部組織損傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
外傷性血腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
外傷性潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
創傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
創傷出血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
背部損傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	7 (1.6%)	1 (0.2%)	9 (2.1%)	0	10 (2.4%)	0
挫傷	7 (1.6%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0	5 (1.2%)	0
擦過傷	0	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	0
裂傷	0	0	0	0	4 (0.9%)	0
皮膚損傷	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚創傷	0	0	4 (0.9%)	0	0	0
HLGT: 物理的要因による損傷	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.7%)	0
HLT: 寒冷による障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
凍瘡	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 放射線損傷	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
サンバーン	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
HLT: 熱傷	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.5%)	0
第１度熱傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.5%)	0

	Placebo + MTX (N=427)		Sarilumab 150mg q2w + MTX (N=431)		Sarilumab 200mg q2w + MTX (N=424)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 投薬過誤	25 (5.9%)	4 (0.9%)	28 (6.5%)	6 (1.4%)	28 (6.6%)	6 (1.4%)
HLT: 過量投与	25 (5.9%)	4 (0.9%)	28 (6.5%)	6 (1.4%)	28 (6.6%)	6 (1.4%)
偶発的過量投与	25 (5.9%)	4 (0.9%)	28 (6.5%)	6 (1.4%)	28 (6.6%)	6 (1.4%)
HLGT: 処置による損傷および合併症 ＮＥＣ	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
HLT: 神経学的および精神医学的処置合併症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
処置によるめまい	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
HLT: 部位不明の処置合併症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0

Columns with AERELN values: . are not shown

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 16.0

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_efc11072b_c21_j_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgtrelation_efc11072b_c21_j_s_t_i.rtf (22MAR2016 - 11:02)

2.14　EFC10832 試験（海外試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-4：EFC10832]

2.14.1 概要

表 39 - 概要（EFC10832 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC10832
治験の標題：腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬に効果不十分又は不耐の関節リウマチ患者を対象に、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下でサリルマブを投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
治験責任医師又は治験調整医師：Roy Fleischmann, MD (Division of Rheumatology at the University of Texas Southwestern Medical Center Dallas; Rheumatology Associates, 8144 Walnut Hill Lane, Suite 800, Dallas, TX, 75231)
治験実施医療機関：240 施設
公表文献：該当せず
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2012 年 10 月 29 日 最後の患者の完了日：2015 年 3 月 23 日
開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的： 主要目的： 腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬に効果不十分又は不耐の活動性関節リウマチ（RA）患者を対象として、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下でサリルマブを投与したときの Week 24 での RA の徴候及び症状の軽減並びに Week 12 での身体機能の改善における有効性を評価する。 副次目的： • TNF-α 阻害薬に対して効果不十分又は不耐の活動性 RA 患者を対象として、生物学的製剤以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与したときの以下に関する有効性を評価する。 　- Week 12 での RA の徴候及び症状の軽減 　- Week 24 での身体機能の改善 　- Week 12 及び 24 での疾患活動性スコアの改善 　- 中間評価時点及び Week 24 での患者報告アウトカムによって評価する QOL の改善 • 生物学的製剤以外の DMARDs 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。 • サリルマブの安全性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC10832

治験方法：

本試験は、3 群、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の 24 週間の第Ⅲ相試験であった。組入れ時の地域及び前治療として使用した TNF-α 阻害薬の薬剤数（1 剤のみ及び 2 剤以上）を層別因子としてランダム化した。Week 12 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、非盲検の継続投与試験（LTS11210 試験）に移行し救済治療を受けることが可能であった。

患者数：

予定：522 名

ランダム化：546 名

投与：546 名

評価：

有効性：546 名

安全性：546 名

薬物動態：362 名

免疫原性：542 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）に基づき診断された罹病期間が 6 ヵ月以上の中等度から重度の活動性 RA（ACR 機能分類がクラスⅠ～Ⅲ）患者で、抗 TNF-α 療法に奏効しなかった患者を対象とした。抗 TNF-α 療法に奏効しなかった患者とは、3 ヵ月以上継続して当該療法を受けた後に医師により臨床的反応が不十分と評価された､又は少なくとも 1 剤の TNF-α 阻害薬に対して不耐であった、もしくはその両方に該当し、これらの理由で当該療法の中止に至ったか又は中止が必要となった患者と定義した。さらに、ランダム化前に 12 週間以上継続して生物学的製剤以外の DMARDs の単剤又は併用投与を受け、スクリーニング前に 6 週間以上にわたり一定用量で継続治療されている患者を対象とした。

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 2 週間に 1 回（q2w）投与

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

治験実施計画書の識別コード：EFC10832

治験薬以外の薬剤：

治験薬以外の薬剤(DMARDs)は各国で承認された投与方法に準拠して投与された。メトトレキサート(MTX)を服用中であったすべての患者は各国での推奨に従い葉酸／フォリン酸を投与された。

単剤療法又は併用療法としての経口又は非経口の基礎治療薬には以下が該当した。

- MTX：10～25 mg/週（又は各国で承認された投与方法に従う）
- 葉酸／フォリン酸：各国での推奨に従う
- レフルノミド：10～20 mg/日
- スルファサラジン：1000～3000 mg/日
- ヒドロキシクロロキン：200～400 mg/日

投与期間：24 週間

観察期間：最長 34 週間（スクリーニング期間最長 4 週間、二重盲検投与期間 24 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 12 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

副次評価項目：

- Week 12 での ACR20/50/70 及び Week 24 での ACR50/70
- Week 12 及び Week 24 での ACR-N
- Week 12 及び 24 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 及び 24 での Disease Activity Score 28（DAS28）／EULAR 反応
- Week 12 及び 24 での 2.6 未満の DAS28-CRP（寛解）
- Week 12 及び 24 での EULAR 反応
- Week 12 及び 24 での ACR/EULAR 寛解（Boolean 基準）
- Simplified Disease Activity Index（SDAI）／Clinical Disease Activity Index（CDAI）
- 患者報告アウトカム：36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）、EQ-5D-3L（EuroQol）、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）倦怠感スケール、朝のこわばり Visual Analogue Scale（VAS）、Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis（WPS-RA）、Rheumatoid Arthritis Impact of Disease（RAID）

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）

治験実施計画書の識別コード：EFC10832

薬物動態：

抗サリルマブ抗体（ADA）測定用の血清を採取した。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。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血清中の機能性サリルマブ及び ADA 測定用血液試料を、Week 0（投与前）、Week 2、4、12 及び 24 の C_{trough} 時点、並びに追跡調査のために Week 30（該当する場合）に採取した。

統計手法：

症例数の決定：

症例数は Week 24 での HAQ-DI のベースラインからの変化量に基づき算出した。Week 24 の変化量の母平均をプラセボ群−0.05 及びサリルマブ群−0.35、両投与群共通の標準偏差を 0.79 と想定すると、α=0.025（両側）のもとでは各群 174 名、合計 522 名の場合の検出力は 90%となる。こうしたことから、必要な症例数は各群 174 名、合計 522 名と算出された。

解析対象集団：

主要な有効性解析対象集団は intent-to-treat（ITT）集団とした。ITT 集団は、ランダム化された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。安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、本試験の治験薬投与期間中に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。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。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。

評価項目の解析：

有効性：

主要評価項目のうち Week 24 での ACR20 改善率の評価では、救済治療を受けるため LTS11210 試験に移行した患者又は治験薬の投与を中止した患者について、移行又は中止以降の評価を効果不十分とみなした。ACR20 改善率は、地域及び前治療としての TNF-α 阻害薬の薬剤数を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定による解析を行い、サリルマブの各用量群とプラセボ群との間で対比較を行った。主要評価項目のうち Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量については、Week 12 又はそれ以前に得られたデータを使用し、治験薬投与中止後又は救済治療移行後に収集したデータは欠測とした。欠測値の補完は行わなかった。本評価項目は、ベースラインを共変量とし、投与群、地域、前治療としての TNF-α 阻害薬の薬剤数、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。全体の第 1 種の過誤確率を 5%に制御するため、2 つの主要評価項目について、各用量群において多重性の調整を適用した。ACR20 改善率においていずれかの用量群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（Bonferroni 法による調整）。階層手順は、Week 24 での ACR20 改善率、Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量の順とした。

副次評価項目のうち 2 値変数については、ACR20 改善率と同様に両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。副次評価項目のうち連続変数については、HAD-QI と同じ手法で解析した。

治験実施計画書の識別コード：EFC10832

安全性：

安全性解析対象集団を対象に安全性データを解析した。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、SAE、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。

要約：

集団の特性：

546 名（サリルマブ 150 mg q2w 群 181 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 184 名及びプラセボ群 181 名）の患者がランダム化され、治験薬を投与された。このうち、359 名（65.8%）が本試験を完了し、114 名（20.9%）が Week 12 以降に救済治療のために LTS11210 試験に移行した。73 名（13.4%）は LTS11210 試験に移行せず本試験を中止した。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性はすべての投与群間で類似していた。平均年齢は 52.9 歳（範囲：19～88 歳）であり、多くの患者は女性（81.9%）及び白人（71.1%）であった。平均体重は 78.22 kg（範囲：39.7～183.2 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 12.09 ± 9.40 年（範囲：0.6～54.0 年）であった。546 名のうち、ACR 機能分類がクラスⅡの RA 患者が 57.7%、1 剤の TNF-α 阻害薬使用歴が 76.8%、リウマチ因子陽性が 75.5%、抗環状シトルリン化ペプチド（抗 CCP）抗体陽性が 78.1%であった。

有効性の結果：

TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者に生物学的製剤以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、主要評価項目の各項目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臨床的に意味のある改善が示され、本結果はすべての感度分析において一貫していた。

Week 24 での ACR20 改善率は、サリルマブ 150 mg q2w 群 55.8%、サリルマブ 200 mg q2w 群 60.9%、プラセボ群 33.7%であり、プラセボ群と比較してサリルマブ群において統計学的に有意な RA の徴候及び症状の改善がみられた（p<0.0001）。

Week 12 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−0.50、サリルマブ 200 mg q2w 群−0.49、プラセボ群−0.29 であり、プラセボ群と比較してサリルマブ群において統計学的に有意な身体機能の改善がみられた（サリルマブ 150 mg q2w 群 p=0.0007、200 mg q2w 群 p=0.0004）。なお、サリルマブ群における HAQ-DI の改善は Week 24 まで持続した。

自己抗体（リウマチ因子又は抗 CCP 抗体）に関する部分集団では、ACR20 及び HAQ-DI において交互作用が認められ、特にサリルマブ 150 mg q2w 群において自己抗体陰性患者の治療効果が自己抗体陽性患者と比較して小さかった。その他の部分集団では、主要評価項目において交互作用は認められなかった。

階層的検定を用いた臨床的反応に関する副次評価項目（ACR50/70 改善率、DAS28-CRP の低下、2.6 未満の DAS28-CRP［寛解］及び CDAI スコア）の結果では、サリルマブの両投与群について、プラセボ群と比較して統計学的に有意な Week 24 での RA の徴候及び症状の改善が確認された（p<0.025）。階層的検定の対象としなかったその他の副次評価項目についても、サリルマブの両投与群において Week 24 での RA の徴候及び症状に改善が確認された。

サリルマブの両投与群ともに、Week 24 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）の改善がみられた（名目上の p 値<0.01）。

Week 24 での SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア及び 4 つの構成要素のうち 3 つのスコアでは、サリルマブの両投与群でプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められ、事前に規定した臨床的に意味のある最小変化量を上回る変化がみられた。一方、Week 24 での SF-36 の精神的側面の QOL サマリース

治験実施計画書の識別コード：EFC10832

コアについては、サリルマブのいずれの投与群においてもプラセボ群に対する有意差は認められなかった。

本試験では、サリルマブの 2 投与群間の差を検証する検出力を備えていなかったが、有効性評価項目のほとんどにおいて、プラセボ群との数値上の差はサリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群でわずかに上回る傾向がみられた。

以上のことから、有効性評価項目の解析では、TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の中等度から重度の活動性 RA 患者の治療として、生物学的製剤以外の DMARDs 併用下で投与したサリルマブの両投与群で、RA の徴候及び症状並びに身体機能の改善においてプラセボ群に対し優越性が認められた。

安全性の結果：

ランダム化された 546 名に治験薬が投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

TEAE の発現率及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群で高かった。

器官別大分類（SOC）別で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」であり、そのうち基本語（PT）別で発現率の高かった主な TEAE は好中球減少症であった。

SAE の発現率はサリルマブ 150 mg q2w 群及びプラセボ群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群で高く、サリルマブ 150 mg q2w 群とプラセボ群の発現率は同様であった。最も多く認められた SAE は感染症であった。プラセボ群の 1 名に死亡（交通事故）が報告された。

憩室炎や消化管穿孔、脱髄性疾患及びループス様症候群は認められなかった。

重篤な感染症がプラセボ群 2 名、サリルマブ 150 mg q2w 群 1 名及びサリルマブ 200 mg q2w 群 2 名に認められた。これらのうちいずれも重篤な感染症の発現前に好中球絶対数（ANC）が基準値下限（LLN）を下回っていた患者はいなかった。重度の全身性日和見感染は認められなかった。非播種性の帯状疱疹が 3 名（プラセボ群 1 名及びサリルマブ 200 mg q2w 群 2 名）に認められた。

ANC の減少による平均白血球数の二次的な減少がプラセボ群と比較してサリルマブ群で多く認められた。リンパ球を含む白血球分画において臨床的に意味のある変化は認められなかった。サリルマブ 200 mg q2w 群及びサリルマブ 150 mg q2w 群では、ANC が 0.5 Giga/L～LLN（グレード 1～3 の好中球減少症）の発現率が高かった。ANC が 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）の発現率はサリルマブの両投与群間で同程度であった。ANC が 1.0 Giga/L 未満（グレード 3～4 の好中球減少症）の患者を含め、ANC が LLN 未満の患者に、ANC が正常であった患者と比較して感染症の発現の増加は認められなかった。

血小板数の減少がプラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で多く認められた。血小板数が 100 Giga/L 未満の患者で出血性事象の併発は認められなかった。血小板数が 100 Giga/L 未満であった患者のほとんどは、ベースラインの血小板数が 175 Giga/L 未満又は血小板数の LLN 未満が 1 度認められたものの、その後いずれの時点においても基準範囲内であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビン（主に非抱合型ビリルビン）の平均値の増加並びにアルカリホスファターゼの平均値の減少が、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で多く認められた。サリルマブ投与中にみられた ALT の増加の多くは基準値上限（ULN）1～3 倍の範囲内であった。いずれの患者においても臨床的に問題となる薬物性肝障害を示唆する事象は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC10832

LDL コレステロール及びトリグリセリドの平均値の増加が、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で多く認められた。ベースライン後の LDL コレステロール平均値では、ほとんどの患者で重症度分類の変動は認められなかった。National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel（NCEP ATP）Ⅲの LDL 分類で上方シフトした患者のほとんどは 1 クラスの変動であり、上方シフトした患者の割合はプラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。トリグリセリドの増加によって膵炎を発症した患者は認められなかった。また、重篤又は治験薬の投与中止に至った脂質の増加は認められなかった。

心血管イベント独立判定委員会の判定対象となった事象が 8 件認められ、Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）と判断される脳卒中がサリルマブ 200 mg q2w 群の 1 名に認められた。

過敏症反応の発現率はプラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。重度と判断されるアナフィラキシー及び過敏症は認められなかった。

注射部位反応の発現率が、プラセボ群と比較してサリルマブ群で高かった。最も多くみられた注射部位反応は、注射部位紅斑及びそう痒症であった。重度と判断される注射部位反応はなかった。また、注射部位反応による治験薬の投与中止は認められなかった。

ADA 陽性患者の割合はサリルマブ 150 mg q2w 群 18.3%、サリルマブ 200 mg q2w 群 12.1%であり、サリルマブ 150 mg q2w 群で高かった。ADA 発現のほとんどは一過性であり抗体価は低かった。有効性の欠如や有効性の消失が認められた患者の割合、全身性及び局所性反応を含む過敏症反応の発現に、ADA 陽性患者と陰性患者の間で明らかな違いは認められなかった。抗核抗体産生については、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で増加は認められなかった。治験期間中に抗 ds-DNA 抗体陽性となった患者はいなかった。

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 と次の採取時点である Week 24 の間に定常状態に達し、約 4 倍の蓄積が示された。また、血清中サリルマブの平均トラフ濃度は、150 mg q2w から 200 mg q2w の間で用量比を上回って増加した。

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：

TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の中等度から重度の活動性 RA 患者に DMARDs 併用下でサリルマブ 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与した結果、プラセボに対するサリルマブの優越性が示された。サリルマブの両投与群での Week 24 での ACR20 改善率及び Week 12 での HAQ-DI のベースラインからの変化量を指標とした RA の徴候及び症状並びに身体機能において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

同様に、ACR50/70 改善率、DAS28-CRP のベースラインからの変化量、2.6 未満の DAS28-CRP（寛解）、CDAI、及び HAQ-DI のベースラインからの変化量を含む Week 24 での主要な副次有効性評価項目においても、サリルマブの両投与群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。さらに、QOL の副次評価項目である SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコアにおいても、プラセボ群と比較してサリルマブの両投与群で優越性が認められた。

本試験には、両投与群間の潜在的な差を検討するための検出力は備わっていなかった。DAS28-CRP のベースラインからの変化量、ACR20 改善率及び ACR50 改善率については 200 mg q2w 群で良好であることを示す数値上のわずかな差が認められたが、ACR70 改善率及び HAQ-DI のベースラインからの変化量では用量依存的な傾向は認められなかった。

部分集団解析では、リウマチ因子又は抗 CCP 抗体陽性を有する患者で、陰性患者と比較してサリルマブに

治験実施計画書の識別コード：EFC10832

対する改善率が高い傾向がみられた。

全般的に、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）においてサリルマブ投与との関連性が認められた。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。

以上のことから、サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 皮下投与は、TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の中等度から重度の RA 患者の治療として有効であり、そ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

2.14.2 安全性の評価

TEAEの概要を表 40、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 41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1.8 EFC10832試験 に記載した。

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

	Placebo + DMARD (N=181)	Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)	Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)
Patients with any TEAE	90 (49.7%)	119 (65.7%)	120 (65.2%)
Patients with any treatment-emergent SAE	6 (3.3%)	6 (3.3%)	10 (5.4%)
Patients with any TEAE leading to death	1 (0.6%)	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	8 (4.4%)	14 (7.7%)	17 (9.2%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
PGM=PRODOPS/SAR153191/EFC10832/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_int_i.rtf (19MAY2015 - 7:43)

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）

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any class	90 (49.7%)	30 (16.6%)	119 (65.7%)	61 (33.7%)	120 (65.2%)	72 (39.1%)
感染症および寄生虫症	48 (26.5%)	12 (6.6%)	40 (22.1%)	9 (5.0%)	56 (30.4%)	19 (10.3%)
HLGT: 細菌感染症	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
HLT: 細菌感染ＮＥＣ	2 (1.1%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
無症候性細菌尿	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: ヘリコバクター感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 真菌感染症	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0
HLT: カンジダ感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 真菌感染ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
爪真菌症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 白癬感染	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
足部白癬	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
癜風	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	41 (22.7%)	10 (5.5%)	35 (19.3%)	7 (3.9%)	48 (26.1%)	16 (8.7%)
HLT: 腹部および消化管感染	4 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0	4 (2.2%)	2 (1.1%)
感染性下痢	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸炎	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	4 (2.2%)	2 (1.1%)
消化管感染	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 骨および関節感染	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
骨髄炎	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 乳房感染	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
乳房膿瘍	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	0	0	2 (1.1%)	0	3 (1.6%)	2 (1.1%)
口腔膿瘍	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 耳部感染	0	0	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
迷路炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
中耳炎	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	3 (1.7%)	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
結膜炎	2 (1.1%)	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
麦粒腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 女性生殖器系感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
腟感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 感染ＮＥＣ	0	0	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
限局性感染	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
膿尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
創傷感染	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 下気道および肺感染	2 (1.1%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	5 (2.7%)	3 (1.6%)
気管支炎	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
肺炎	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
菌血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
HLT: 皮膚組織および軟部組織感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.1%)	0
爪囲炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 上気道感染	23 (12.7%)	5 (2.8%)	20 (11.0%)	4 (2.2%)	24 (13.0%)	8 (4.3%)
鼻咽頭炎	9 (5.0%)	3 (1.7%)	11 (6.1%)	3 (1.7%)	7 (3.8%)	2 (1.1%)
咽頭炎	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	6 (3.3%)	3 (1.6%)
鼻炎	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
副鼻腔炎	4 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)
上気道感染	6 (3.3%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	2 (1.1%)
HLT: 尿路感染	12 (6.6%)	2 (1.1%)	6 (3.3%)	0	13 (7.1%)	3 (1.6%)
尿路感染	12 (6.6%)	2 (1.1%)	6 (3.3%)	0	13 (7.1%)	3 (1.6%)
HLGT: ウイルス感染症	7 (3.9%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0	11 (6.0%)	4 (2.2%)
HLT: ヘルペスウイルス感染	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	5 (2.7%)	2 (1.1%)
陰部ヘルペス	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
鼻ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	3 (1.6%)	0
HLT: インフルエンザウイルス感染	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)
インフルエンザ	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6%)	0	0	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）	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 良性内分泌新生物	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 良性甲状腺新生物	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
甲状腺の良性新生物	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 悪性および詳細不明の腎尿路系新生物	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 悪性腎新生物	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎細胞癌	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 悪性腎盂および尿管新生物	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
尿管癌	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	9 (5.0%)	2 (1.1%)	25 (13.8%)	18 (9.9%)	29 (15.8%)	25 (13.6%)
HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制	5 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
HLT: 欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 貧血ＮＥＣ	5 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
貧血	5 (2.8%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 慢性障害による貧血	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
慢性疾患の貧血	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: 血小板障害	0	0	0	0	5 (2.7%)	3 (1.6%)
HLT: 血小板減少症	0	0	0	0	5 (2.7%)	3 (1.6%)
血小板減少症	0	0	0	0	5 (2.7%)	3 (1.6%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: リンパ系障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 白血球障害	3 (1.7%)	2 (1.1%)	24 (13.3%)	18 (9.9%)	24 (13.0%)	22 (12.0%)
HLT: 好酸球障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好酸球増加症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 白血球減少症ＮＥＣ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
白血球減少症	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
リンパ球減少症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 好中球減少症	2 (1.1%)	1 (0.6%)	23 (12.7%)	18 (9.9%)	23 (12.5%)	21 (11.4%)
好中球減少症	2 (1.1%)	1 (0.6%)	23 (12.7%)	18 (9.9%)	23 (12.5%)	21 (11.4%)
内分泌障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 副甲状腺障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 副甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 甲状腺障害	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 甲状腺新生物	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (3.9%)	2 (1.1%)	21 (11.6%)	11 (6.1%)	15 (8.2%)	7 (3.8%)
HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 食欲障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 電解質および水分バランス異常	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
HLT: カリウムバランス障害	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む）	3 (1.7%)	0	0	0	0	0
HLT: 真性糖尿病（亜型を含む）	3 (1.7%)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
２型糖尿病	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 脂質代謝障害	4 (2.2%)	2 (1.1%)	19 (10.5%)	11 (6.1%)	12 (6.5%)	7 (3.8%)
HLT: コレステロール上昇	0	0	6 (3.3%)	4 (2.2%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)
高コレステロール血症	0	0	6 (3.3%)	4 (2.2%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: トリグリセリド上昇	3 (1.7%)	1 (0.6%)	11 (6.1%)	7 (3.9%)	5 (2.7%)	3 (1.6%)
高トリグリセリド血症	3 (1.7%)	1 (0.6%)	11 (6.1%)	7 (3.9%)	5 (2.7%)	3 (1.6%)
HLT: 高脂血症ＮＥＣ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
高脂血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
HLT: 脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ	0	0	4 (2.2%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
脂質異常症	0	0	4 (2.2%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLGT: 蛋白およびアミノ酸代謝障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 蛋白代謝障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: プリン代謝障害	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
精神障害	2 (1.1%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	0
HLGT: 不安障害および不安症状	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 不安症状	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
不安	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 抑うつ性気分障害	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
HLT: うつ病性障害	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
うつ病	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
気分変調性障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 抑うつ症状に伴う気分変動	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0
HLGT: 思考障害および認知障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 知覚障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
幻覚	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 睡眠障害	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 入眠および睡眠維持障害	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
不眠症	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
神経系障害	15 (8.3%)	3 (1.7%)	12 (6.6%)	3 (1.7%)	10 (5.4%)	2 (1.1%)
HLGT: 中枢神経系血管障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 頭痛	7 (3.9%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	0
HLT: 頭痛ＮＥＣ	7 (3.9%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	0
頭痛	7 (3.9%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	0
HLGT: 運動障害（パーキンソニズムを含む）	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 振戦（先天性振戦を除く）	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
振戦	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	5 (2.8%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLT: 意識障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
傾眠	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
失神	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	4 (2.2%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	4 (2.2%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLT: 錯感覚および異常感覚	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
錯感覚	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: 感覚異常ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
幻痛	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 発作（亜型を含む）	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 発作およびてんかん発作ＮＥＣ	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
痙攣	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
HLGT: 脊髄および神経根障害	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
HLT: 頚髄および神経根障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 腰髄および神経根障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
腰仙部神経根炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 脳器質性疾患	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 脳器質性疾患ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
脳軟化	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	1 (0.6%)	0	5 (2.8%)	0	4 (2.2%)	0
HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.6%)	0
HLT: 白内障状態	0	0	1 (0.6%)	0	3 (1.6%)	0
白内障	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0
嚢下白内障	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 結膜構造変化、沈着および変性	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
翼状片	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 角膜構造変化、沈着および変性	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 眼部障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 眼障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 緑内障および高眼圧症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 緑内障（先天性を除く）	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
緑内障	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	0	0	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 角膜感染、浮腫および炎症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
眼充血	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 強膜感染、刺激症状および炎症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
上強膜炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 網膜出血および血管障害（網膜症を除く）	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
網膜血管障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 視覚障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 瞳孔反射および調節機能障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
近視	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 視覚障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 内耳および第８脳神経障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 内耳徴候および症状	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
心臓障害	2 (1.1%)	0	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLGT: 不整脈	2 (1.1%)	0	3 (1.7%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 心伝導障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
第二度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 心拍障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 上室性不整脈	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: 心室性不整脈および心停止	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 心臓弁膜障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 僧帽弁膜障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 冠動脈障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 虚血性冠動脈障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 心内膜疾患	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 心内膜炎ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
非感染性心内膜炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
血管障害	8 (4.4%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	10 (5.4%)	1 (0.5%)
HLGT: 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 低血圧性障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 塞栓症および血栓症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 血管障害ＮＥＣ	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLT: 部位不明の血管障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
毛細血管脆弱	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 末梢血管障害ＮＥＣ	3 (1.7%)	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
潮紅	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ほてり	2 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 血管性出血障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 出血ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
血腫	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 高血圧性血管障害	4 (2.2%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (4.3%)	0
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	4 (2.2%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (4.3%)	0
高血圧	4 (2.2%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (4.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.9%)	2 (1.1%)	8 (4.4%)	1 (0.6%)	13 (7.1%)	3 (1.6%)
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	2 (1.1%)	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
HLT: 気管支異常ＮＥＣ	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
アレルギー性気管支炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
気管支拡張症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 気管支痙攣および閉塞	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
喘息	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: 肺血管障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 肺血栓および塞栓症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	4 (2.2%)	2 (1.1%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	5 (2.7%)	0
HLT: 咳嗽および関連症状	2 (1.1%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
アレルギー性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
咳嗽	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
湿性咳嗽	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 上気道徴候および症状	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	0
カタル	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
発声障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
上気道咳症候群	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 上気道障害（感染を除く）	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	6 (3.3%)	2 (1.1%)
HLT: 鼻閉および炎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.6%)	2 (1.1%)
鼻閉	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
HLT: 鼻部障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 副鼻腔障害（感染および新生物を除く）	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
副鼻腔うっ血	2 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 咽頭障害（感染および新生物を除く）	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	16 (8.8%)	4 (2.2%)	10 (5.5%)	1 (0.6%)	26 (14.1%)	6 (3.3%)
HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 横隔膜ヘルニア	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 歯牙および歯肉の状態	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
齲歯	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 憩室疾患	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 憩室症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
腸憩室	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 消化管の状態ＮＥＣ	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
HLT: 消化管障害ＮＥＣ	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
食中毒	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
HLGT: 消化管炎症性疾患	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
HLT: 胃炎（感染性を除く）	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
胃炎	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0
HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腸炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	8 (4.4%)	2 (1.1%)	4 (2.2%)	0	8 (4.3%)	2 (1.1%)
HLT: 下痢（感染性を除く）	7 (3.9%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	6 (3.3%)	1 (0.5%)
下痢	7 (3.9%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	6 (3.3%)	1 (0.5%)
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
便秘	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
排便回数増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 消化管徴候および症状	8 (4.4%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	0	8 (4.3%)	2 (1.1%)
HLT: 消化不良徴候および症状	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
消化不良	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満	0	0	0	0	3 (1.6%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	3 (1.6%)	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）	3 (1.7%)	0	4 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0
腹痛	1 (0.6%)	0	3 (1.7%)	0	0	0
上腹部痛	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
腹部不快感	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
HLT: 悪心および嘔吐症状	4 (2.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
悪心	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
嘔吐	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
HLGT: 消化管潰瘍および穿孔	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 胃潰瘍と穿孔	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 消化管血行障害	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く）	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
痔核	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	1 (0.6%)	0	0	0	5 (2.7%)	2 (1.1%)
HLT: 口腔内軟部組織徴候および症状	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
ソルデス	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成	1 (0.6%)	0	0	0	5 (2.7%)	2 (1.1%)
アフタ性口内炎	1 (0.6%)	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLGT: 唾液腺疾患	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
HLT: 口腔乾燥および唾液分泌異常	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 唾液腺障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
唾液腺結石	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 舌疾患	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 舌徴候および症状	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
舌痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
肝胆道系障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (2.2%)	2 (1.1%)
HLGT: 胆嚢障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 胆嚢炎および胆石症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
胆石症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 肝および肝胆道系障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	4 (2.2%)	2 (1.1%)
HLT: 胆汁うっ滞および黄疸	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 肝酵素および肝機能障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.1%)	0
脂肪肝	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
混合型肝損傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (6.1%)	2 (1.1%)	15 (8.3%)	6 (3.3%)	11 (6.0%)	5 (2.7%)
HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 蕁麻疹	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 過角化症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 表皮および皮膚異常	9 (5.0%)	2 (1.1%)	12 (6.6%)	6 (3.3%)	8 (4.3%)	5 (2.7%)
HLT: 水疱形成	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
水疱	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 皮膚および表皮の状態ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
皮膚変色	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 皮膚炎および湿疹	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
間擦疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 特定の物質による皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 紅斑	0	0	4 (2.2%)	3 (1.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
紅斑	0	0	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 丘疹鱗屑状態	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: そう痒症ＮＥＣ	0	0	4 (2.2%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
そう痒症	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)
HLT: 乾癬状態	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
乾癬	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0	3 (1.6%)	2 (1.1%)
発疹	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
全身性皮疹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLGT: 皮膚付属器状態	2 (1.1%)	0	0	0	4 (2.2%)	1 (0.5%)
HLT: ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 脱毛症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
多汗症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 酒さ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
酒さ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 皮膚血管異常	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 紫斑およびその関連症状	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (12.2%)	1 (0.6%)	18 (9.9%)	2 (1.1%)	15 (8.2%)	2 (1.1%)
HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く）	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: 骨関連徴候および症状	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
中足骨痛	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 代謝性骨障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 結合組織障害（先天性障害を除く）	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 結合組織障害ＮＥＣ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 関節障害	11 (6.1%)	0	8 (4.4%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	2 (1.1%)
HLT: 関節関連障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 関節関連徴候および症状	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
関節痛	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
関節腫脹	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 骨関節症	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: リウマチ性関節症	8 (4.4%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (0.5%)
関節リウマチ	8 (4.4%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	1 (0.5%)
HLGT: 筋障害	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0
HLT: 筋肉痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0
筋肉痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋痙縮	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	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）	0	0	4 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 四肢変形	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
足変形	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 椎間板障害ＮＥＣ	0	0	3 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0
椎間板障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
椎間板突出	0	0	3 (1.7%)	0	0	0
HLT: 脊椎および頚部変形	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎すべり症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	7 (3.9%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	1 (0.5%)
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	6 (3.3%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	1 (0.5%)
背部痛	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.6%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
頚部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
四肢痛	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**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 (0.6%)	0	0	0	0	0
筋拘縮	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 滑膜および滑液包障害	2 (1.1%)	0	0	0	2 (1.1%)	0
HLT: 滑液包障害	2 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
滑液包炎	2 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 滑膜障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 軟骨障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.7%)	0	3 (1.7%)	0	0	0
HLGT: 腎障害（腎症を除く）	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 腎臓新生物	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 尿路系徴候および症状	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: 膀胱および尿道症状	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 尿異常	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
血尿	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
白血球尿	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 尿石症	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: 腎結石症	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
腎結石症	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
HLT: 尿路結石（腎結石を除く）	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
膀胱結石	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (2.8%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0
HLGT: 乳房異常	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 良性および悪性乳房新生物	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
乳房嚢胞	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 乳房障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
乳房腫大	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
HLT: 乳房徴候および症状	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 月経周期および子宮出血障害	3 (1.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 月経および子宮出血ＮＥＣ	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
不正子宮出血	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
HLT: 月経時出血増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
月経過多	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 卵巣および卵管障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 卵巣および卵管嚢胞および新生物	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く）	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 前立腺新生物および肥大症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 外陰腟障害（感染および炎症を除く）	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 外陰腟障害ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
腟出血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: 先天性代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 先天性ビリルビン代謝異常症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ジルベール症候群	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.5%)	4 (2.2%)	24 (13.3%)	16 (8.8%)	22 (12.0%)	14 (7.6%)
HLGT: 投与部位反応	2 (1.1%)	2 (1.1%)	13 (7.2%)	12 (6.6%)	15 (8.2%)	11 (6.0%)
HLT: 注射部位反応	2 (1.1%)	2 (1.1%)	13 (7.2%)	12 (6.6%)	15 (8.2%)	11 (6.0%)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位紅斑	0	0	11 (6.1%)	10 (5.5%)	7 (3.8%)	6 (3.3%)
注射部位血腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位斑	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
注射部位疼痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位丘疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位そう痒感	0	0	4 (2.2%)	3 (1.7%)	5 (2.7%)	5 (2.7%)
注射部位発疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 体温異常	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLT: 発熱異常	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
発熱	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	8 (4.4%)	2 (1.1%)	9 (5.0%)	3 (1.7%)	7 (3.8%)	3 (1.6%)
HLT: 無力症	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
疲労	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
倦怠感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 感覚ＮＥＣ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
悪寒	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0
末梢腫脹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
腫脹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 浮腫ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	4 (2.2%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
顔面浮腫	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.6%)	0	3 (1.7%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
疼痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 組織障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 壊死ＮＥＣ	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
類壊死	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	8 (4.4%)	3 (1.7%)	19 (10.5%)	10 (5.5%)	30 (16.3%)	17 (9.2%)
HLGT: 心血管系検査（酵素検査を除く）	1 (0.6%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	0
HLT: ＥＣＧ検査	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
心電図再分極異常	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 血管検査ＮＥＣ（血圧測定を含む）	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	0	0	4 (2.2%)	4 (2.2%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)
HLT: 凝固および出血検査	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 血小板検査	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLT: 白血球検査	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
好中球数減少	0	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
白血球数減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLGT: 肝胆道系検査	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (4.4%)	5 (2.8%)	16 (8.7%)	10 (5.4%)
HLT: 肝機能検査	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (4.4%)	5 (2.8%)	16 (8.7%)	10 (5.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	4 (2.2%)	10 (5.4%)	5 (2.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	6 (3.3%)	4 (2.2%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝酵素上昇	0	0	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (1.1%)	0	3 (1.6%)	2 (1.1%)
HLGT: 脂質検査	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)
HLT: コレステロール検査	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.6%)	2 (1.1%)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
HLT: トリグリセリド検査	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 代謝、栄養学的および血液ガス検査	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (2.2%)	2 (1.1%)
HLT: 身体的診察法および器官系の状態	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (2.2%)	2 (1.1%)
体温上昇	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
体重減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
体重増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLGT: 腎尿路系検査および尿検査	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
HLT: 腎機能検査	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 毒物学および治療薬モニタリング	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 毒物学検査	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
薬物スクリーニング陽性	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (8.3%)	1 (0.6%)	16 (8.8%)	2 (1.1%)	15 (8.2%)	3 (1.6%)
HLGT: 骨および関節損傷	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 下肢骨折および脱臼	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
足関節部骨折	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
下肢骨折	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 損傷ＮＥＣ	8 (4.4%)	0	8 (4.4%)	0	5 (2.7%)	0
HLT: 眼部損傷ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 筋、腱および靱帯損傷	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
腱断裂	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ	4 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0
節足動物咬傷	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
転倒	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
交通事故	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
頭部損傷	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
歯牙破折	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	3 (1.7%)	0	4 (2.2%)	0	3 (1.6%)	0
挫傷	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0
裂傷	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚擦過傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLGT: 物理的要因による損傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 熱損傷（熱傷を除く）	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
熱射病	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 熱傷	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
HLGT: 投薬過誤	5 (2.8%)	1 (0.6%)	7 (3.9%)	1 (0.6%)	9 (4.9%)	2 (1.1%)
HLT: 過量投与	5 (2.8%)	1 (0.6%)	7 (3.9%)	1 (0.6%)	9 (4.9%)	2 (1.1%)
偶発的過量投与	5 (2.8%)	1 (0.6%)	7 (3.9%)	1 (0.6%)	9 (4.9%)	2 (1.1%)

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 処置による損傷および合併症ＮＥＣ	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)
HLT: 消化管および肝胆道系処置合併症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
処置による悪心	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
HLT: 部位不明の処置合併症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
処置後出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
HLT: 呼吸器系および胸腔処置合併症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
術後呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

	Placebo + DMARD (N=181)		Sarilumab 150mg q2w + DMARD (N=181)		Sarilumab 200mg q2w + DMARD (N=184)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term**	**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
社会環境	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 血縁問題	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 家族およびパートナーに関する問題	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
パートナーの妊娠	0	0	1 (0.6%)	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_hlgtrelation_efc10832_j_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgtrelation_efc10832_j_s_t_i.rtf (27JAN2016 - 10:08)

2.15　EFC14092 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-5：EFC14092]

2.15.1 概要

表 42 - 概要（EFC14092 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC14092
治験の標題：関節リウマチ患者を対象にアダリムマブ単剤療法に対するサリルマブ単剤療法の有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、並行群間試験
治験責任医師又は治験調整医師： Gerd R. Burmester, Professor of Medicine, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt University and Free University, Chariteplatz 1, 10117 Berlin, Germany
治験実施医療機関：86 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 2 月 11 日 最後の患者の完了日：2016 年 1 月 20 日
開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的： 主要目的： メトトレキサート（MTX）の継続投与に不耐、不適切又は MTX を 12 週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性関節リウマチ（RA）患者を対象として、Week 24 の Disease Activity Score 28-ESR（DAS28-ESR）により評価される RA の徴候及び症状について、サリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性を検証する。 副次目的： MTX の継続投与に不耐、不適切又は MTX を 12 週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性 RA 患者を対象として、以下の項目についてサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性を検証する。 • Week 24 での RA の徴候及び症状の軽減（DAS28-ESR 寛解、ACR20/50/70 改善率等） • 患者報告アウトカムにより評価される Week 24 での QOL の改善 試験期間を通じて、サリルマブ単剤療法の安全性及び忍容性（免疫原性を含む）を評価する。 探索的目的： MTX の継続投与に不耐、不適切又は MTX を 12 週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性 RA 患者を対象として、サリルマブ単剤療法の薬物動態を評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC14092

治験方法：

本試験は、24 週間のランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間試験であり、24 週間の二重盲検期間終了後にサリルマブの単剤投与による非盲検期間を継続した。地域を層別因子としてランダム化した。

患者数：

予定：340 名

ランダム化：369 名

投与：368 名

評価：

有効性：369 名

安全性：368 名

薬物動態：184 名

免疫原性：184 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）に基づき診断された罹病期間が 3 ヵ月以上の活動性 RA 患者で、MTX の継続投与に不耐又は不適切と判断された患者、あるいは MTX を 12 週間以上継続投与して効果不十分と判断された患者を対象とした。

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 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：腹部又は大腿部に皮下投与（可能な場合には自己投与を実施）

用量：

サリルマブ 200 mg、アダリムマブ群の患者にはサリルマブプラセボを 2 週間に 1 回（q2w）投与

非盲検投与期にはすべての患者にサリルマブ 200 mg のみを q2w 投与（事前に規定したレベルの好中球減少症、血小板減少症又はアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加が認められた場合、サリルマブを 150 mg q2w に減量し、改善がみられた患者は他の治験薬投与再開条件を満たしている場合に限り治験責任医師の判断で 200 mg q2w 投与を再開）

バッチ番号：

サリルマブ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

サリルマブプラセボ：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

治験実施計画書の識別コード：EFC14092

治験薬：アダリムマブ又は対応するプラセボ

剤形：アダリムマブ 40 mg 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：0.8 mL

投与経路：腹部又は大腿部に皮下投与
（アダリムマブの規格が上記と異なる場合は各地域の規定に従う。可能な場合には自己投与を実施。）

用量：アダリムマブ 40 mg、サリルマブ群の患者にはアダリムマブプラセボを q2w 投与。Week 16 以降、効果不十分と判断された患者（腫脹関節数又は圧痛関節数の改善が 2 回連続してベースラインから 20%未満であった患者）は Week 23 まで週 1 回（qw）投与に変更できることとした。

バッチ番号：

アダリムマブ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

アダリムマブプラセボ：[redacted] 及び [redacted]

投与期間：二重盲検期に 24 週間投与

観察期間：最長 34 週間（4 週間のスクリーニング期、二重盲検投与 24 週間、追跡調査 6 週間［非盲検継続投与期間に参加しなかった場合］）

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量

DAS28-ESR スコアは、以下に示す 4 項目の複合スコアで評価した。

- 圧痛関節数（28 関節）
- 腫脹関節数（28 関節）
- ACR コアセットの Visual Analogue Scale（VAS）を用いた患者による全般的評価
- ESR により評価される炎症マーカー（mm/hr）

DAS28-ESR は、疾病活動性の変化量と改善率を測ることが可能な連続量であった。

副次評価項目：

- Week 24 での DAS28-ESR 寛解（2.6 未満）
- Week 24 での DAS28-ESR 低疾患活動性（3.2 未満）
- Week 24 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量
- Week 24 での DAS28-CRP 寛解（2.6 未満）
- Week 24 での ACR20/50/70 改善率（Health Assessment Questionnaire-Disability Index［HAQ-DI］を含む）
- Week 24 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 24 での Clinical Disease Activity Index（CDAI）寛解（2.8 以下）
- Week 24 での CDAI のベースラインからの変化量
- Week 24 での患者報告アウトカム：36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）、EuroQol（EQ-5D-3L）、Rheumatoid Arthritis Impact of Disease（RAID）、Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis（WPS-RA）、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）倦怠感スケール及び朝のこわばり VAS

治験実施計画書の識別コード：EFC14092

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：

機能性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：

機能性サリルマブの血清中濃度の測定に用いられる血液検体を、二重盲検期のスケジュールに規定された時点で各来院日の治験薬投与前に採取した。血清検体の機能性サリルマブ濃度の分析には、定量下限（LLOQ）が 312.5 ng/mL のバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）を用いた。

統計手法：

解析対象集団：

二重盲検期の主要な有効性解析対象集団は intent-to-treat（ITT）集団とした。ITT 集団は、ランダム化された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。安全性解析対象集団は、ランダム化された集団のうち、二重盲検期に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。二重盲検期の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。二重盲検期の抗サリルマブ抗体（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。

主要有効性解析：

主要評価項目は Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量とした。Week 24 又はそれ以前（アダリムマブ［又はアダリムマブプラセボ］の増量後を含む）に収集したデータを使用した。治験薬投与中止後のデータは欠測値として扱い、欠測値の補完は行わなかった。主要評価項目は mixed model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。本モデルでは、ベースラインを共変量とし、投与群、地域、時点及び投与群と時点の交互作用を因子として含めた。

有効性の副次評価項目の解析：

主要評価項目で有意差が認められた場合、全体の第 1 種の過誤確率をを 0.05 に制御するため、以下の順序による階層的検定を実施することとした。

1. Week 24 での DAS28-ESR 寛解率
2. Week 24 での ACR50 改善率
3. Week 24 での ACR70 改善率
4. Week 24 での ACR20 改善率
5. Week 24 での HAQ-DI のベースラインからの変化量
6. Week 24 での SF-36 のベースラインからの変化量 – 身体的側面の QOL サマリースコア
7. Week 24 での FACIT 倦怠感スケールのベースラインからの変化量
8. Week 24 での SF-36 のベースラインからの変化量 – 精神的側面の QOL サマリースコア

治験実施計画書の識別コード：EFC14092

副次評価項目のうち連続変数については、主要評価項目と同様に MMRM を用いて解析した。副次評価項目のうちカテゴリカル変数については、地域を層とした両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析し、群間差について評価した。Week 24 より前に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。

安全性：

安全性解析対象集団を対象に記述的に要約した。仮説検定は行わなかった。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI について、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。

要約：

集団の特性：

ITT 集団は 369 名、安全性解析対象集団は 368 名であった。321 名（87.0%）が 24 週間の投与期間を完了し、そのうち 320 名がサリルマブ単剤投与の非盲検長期継続投与期に移行した。二重盲検期に治験薬の投与を中止した患者は 47 名（12.7%）（サリルマブ群 19 名［10.3%］、アダリムマブ群 28 名［15.1%］）であり、そのうち 21 名が Week 24 までに追跡調査を受けた。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性については、投与群間で一部の項目の平均値に数値上の差がみられたが、全体的に大きな偏りはみられなかった。投与群間で平均値に数値上の差がみられた項目は、年齢（アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で 2.7 歳若い）、RA の罹病期間（サリルマブ群 8.11 年、アダリムマブ群 6.56 年）、ベースラインの CRP 値（サリルマブ群 17.36 mg/L、アダリムマブ群 24.05 mg/L）であった。治験薬の投与遵守率が 80%以上であった患者の割合は両投与群ともに 99%であった。

有効性の結果：

本第Ⅲ相実薬対照試験において、サリルマブ 200 mg q2w 単剤療法の有効性が示され、さらに RA の生物学的製剤として有効性が確立しているアダリムマブ 40 mg q2w に対する優越性が示された。

主要評価項目である Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量において、サリルマブ 200 mg q2w 単剤療法のアダリムマブ 40 mg q2w 単剤療法に対する優越性が示された（最小二乗平均値の群間差：−1.077、p<0.0001）。主要有効性評価項目に関する感度分析の結果は主要解析の結果と一貫していた。

Week 24 までに DAS28-ESR 寛解（2.6 未満）を達成した患者の割合は、サリルマブ群で 26.6%、アダリムマブ群で 7.0%であり、アダリムマブ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）。また、DAS28-ESR 低疾患活動性（3.2 未満）を達成した患者の割合は、サリルマブ群で 42.9%、アダリムマブ群で 14.1%であり、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で高かった（名目上の p 値 <0.0001）。DAS28-CRP を指標とした解析結果は DAS28-ESR の解析結果と同様であった。Week 12（ベースライン後の最初の評価時点）での DAS28-ESR 寛解及び低疾患活動性を達成した患者の割合においても、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で高かった。また DAS28-CRP においては、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で Week 4（ベースライン後の最初の評価時点）から早期に大きな改善が認められた。さらに Week 24 での CDAI のベースラインからの変化量においても、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で大きな改善が認められ（最小二乗平均値の群間差：−3.741、名目上の p 値=0.0013）、急性期反応物質による効果を除外して評価した場合でも、サリルマブの治療効果はアダリムマブと比較して優れていることが示された。

副次評価項目である Week 24 での ACR20 改善率（サリルマブ群 71.7%、アダリムマブ群 58.4%、p=0.0074）、ACR50 改善率（サリルマブ群 45.7%、アダリムマブ群 29.7%、p=0.0017）及び ACR70 改善率（サリルマブ群 23.4%、アダリムマブ群 11.9%、p=0.0036）においても、サリルマブのアダリムマブに対する優越性が示された。ACR コアセットの各項目においても一貫した結果が得られた。

治験実施計画書の識別コード：EFC14092

また、サリルマブのアダリムマブに対する優越性は、Week 24 での HAQ-DI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値の群間差：−0.182、p=0.0037）及び HAQ-DI の 0.3 以上の改善が認められた患者の割合（サリルマブ群 62.0%、アダリムマブ群 47.6%、名目上の p 値=0.0057）により評価した身体機能の改善においても示された。身体機能の改善に関するサリルマブのアダリムマブに対する優越性は、SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコアにおいて投与群間に統計学的な有意差が認められたことからも裏付けられた。

FACIT 倦怠感スケールの変化量では統計学的な有意差は認められなかったものの、サリルマブ群で数値上の大きな改善がみられた。

年齢、性別、人種、地域及び体重による部分集団解析では、Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量におけるサリルマブのアダリムマブに対する優越性について、背景因子によらず一貫した結果が示された。RA の罹病期間、前治療に用いた疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の数、MTX 不耐／効果不十分又は喫煙歴は、投与群間で比較した有効性の結果に影響を及ぼさなかった。ベースラインの ESR、リウマチ因子、抗環状シトルリン化ペプチド（抗 CCP）抗体についても、DAS28-ESR のベースラインからの変化量に影響を示さなかった。

一方、ベースラインの体格指数（BMI）と投与群との間に交互作用がみられ、ベースラインの BMI 30 kg/m^2 以上の部分集団で Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量の群間差が小さかった。ベースラインの体重と投与群との間に統計学的に有意な交互作用はみられなかったが、ベースラインの体重 100 kg 以上の部分集団で群間差が小さく、BMI と同様の傾向がみられた。

また、ベースラインの CRP 値と投与群との間に交互作用がみられ、ベースラインの CRP の平均値が 15 mg/L 以下の患者と比較して 15 mg/L 超の患者で Week 24 での DAS28-ESR のベースラインからの変化量の群間差が大きかった。DAS28-ESR 寛解率については、ベースラインの CRP 値と投与群との間の交互作用又はベースラインの ESR 値と投与群との間の交互作用の影響はみられなかった。部分集団解析において、これらいずれの部分集団においても一貫してサリルマブのアダリムマブに対する優越性が示された。

以上のことから、MTX の継続投与に不耐、不適切又は MTX を 12 週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性 RA 患者において、RA の疾患活動性の低下、RA の徴候及び症状並びに身体機能の改善におけるサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性が示された。

安全性の結果：

TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全般的にサリルマブ群とアダリムマブ群で同程度であった。二重盲検期間に急性心不全による死亡がサリルマブ群の 1 名に認められた。また、非盲検投与期のデータカットオフ後に骨盤腫瘍による死亡がアダリムマブ群の 1 名に認められた。

TEAE が最も多く報告された器官別大分類（SOC）は、両投与群ともに「感染症および寄生虫症」であった。好中球減少症の発現率は、サリルマブ群（13.6%）でアダリムマブ群（0.5%）と比較して高かった。一方、感染症（重篤な感染症及び日和見感染を含む）の発現率はサリルマブ群 28.8%、アダリムマブ群 27.7%であり、両投与群で同程度であった。注射部位紅斑の発現率は、サリルマブ群（7.6%）でアダリムマブ群（3.3%）と比較して高かった。サリルマブ群と比較してアダリムマブ群で発現率の高かった TEAE は、頭痛（サリルマブ群 3.8%、アダリムマブ群 6.5%）及び RA の悪化（サリルマブ群 0.5%、アダリムマブ群 3.8%）であった。

SAE の発現率はサリルマブ群とアダリムマブ群で同程度であった。SAE が最も多く報告された SOC は「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。重篤な感染症の発現率は低く、各群で 2 名であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は両投与群で同程度であり、最も多く報告された SOC は、サリルマブ群で「血液およびリンパ系障害」（すべて好中球減少症）、アダリムマブ群で「筋骨格系および結

治験実施計画書の識別コード：EFC14092

合組織障害」（主に RA の悪化）であった。

好中球減少症の発現率は、グレードを問わずアダリムマブ群と比較してサリルマブ群で高く、好中球絶対数（ANC）0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）はサリルマブ群 3 名（1.6%）、アダリムマブ群 0 名、ANC 0.5 Giga/L 以上 1 Giga/L 未満（グレード 3 の好中球減少症）はサリルマブ群 16 名（8.7%）、アダリムマブ群 2 名（1.1%）であった。血小板数の平均値の減少はアダリムマブ群と比較してサリルマブ群で大きかった。全体的に、ALT 及び総ビリルビン増加の発現率はアダリムマブ群と比較してサリルマブ群で高かった。ALT 増加のほとんどは軽度（基準値上限の 1 倍超～3 倍以内）であった。LDL コレステロール及びトリグリセリドの平均値においても、アダリムマブ群と比較してサリルマブ群で高かった。一方、ベースライン後の LDL コレステロールの LDL 分類が上方シフトした患者はほとんどいなかった。臨床検査値異常（好中球数減少、血小板数減少、ALT 増加及び脂質増加）において、関連する臨床症状の発現リスクの増加はみられなかった。ANC が 1.0 Giga/L 未満の患者に重篤な感染症の報告はなかった。血小板数の減少に伴う出血関連の有害事象又は出血性合併症の発現は認められなかった。臨床的に明らかな肝損傷の報告はなく、膵炎が認められた患者はいなかった。

サリルマブ群で ADA 陽性が認められた患者数は少なく、ADA の発現はほとんどが一過性であった。ADA 陽性が認められた患者のうち、中和抗体が認められた患者はいなかった。ADA の産生による有効性の欠如又は有効性の消失は認められず、ADA と過敏症反応との関連性が示唆される事象は認められなかった。

IL-6 阻害時に予想される作用（ANC 減少、ALT 及び脂質の増加）を除き、活動性 RA 患者へのサリルマブ投与時に観察された安全性プロファイルは、アダリムマブ単剤投与時の安全性プロファイルと同様であった。

薬物動態の結果：

サリルマブを反復皮下投与したときのサリルマブのトラフ値において、サリルマブ濃度は Week 12 から次の評価時点である Week 16 までの間に定常状態に達し、約 4 倍の蓄積が示された。

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：

EFC14092 試験の結果、MTX の継続投与に不耐、不適切又は MTX を 12 週間以上継続投与して効果不十分と判断された活動性 RA 患者において、RA の疾患活動性の低下、RA の徴候及び症状並びに身体機能の改善におけるサリルマブ単剤療法のアダリムマブ単剤療法に対する優越性が示され、観察された安全性プロファイルは全般的にサリルマブとアダリムマブで同様であった。

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

2.16　SFY13370 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-6：SFY13370]

2.16.1 概要

表 43 - 概要（SFY13370 試験）

治験実施計画書の識別コード：SFY13370
治験の標題：腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬に効果不十分又は不耐の関節リウマチ患者を対象にサリルマブ及びトシリズマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、ダブルダミー試験
治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]
治験実施医療機関：78 施設（北米、南米、欧州及びロシア）
公表文献：該当せず
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2013 年 3 月 25 日 **最後の患者の完了日**：2014 年 10 月 14 日
開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的： **主要目的**： 腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬に効果不十分又は不耐の関節リウマチ（RA）患者を対象にサリルマブ及びトシリズマブの安全性を同一試験内で評価する。 **探索的目的**： TNF-α 阻害薬に効果不十分又は不耐の RA 患者を対象にサリルマブ及びトシリズマブの臨床効果を探索的に評価する。
治験方法： 本試験は、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、3 群、24 週間、実薬対照試験であった。地域及びスクリーニング時の好中球絶対数（ANC）（カットオフ値 5.99 Giga/L）を層別因子としてランダム化した。サリルマブ 150 mg 2 週間に 1 回（q2w）群、サリルマブ 200 mg q2w 群及びトシリズマブ群に 1：1：2 の比率で割り付け、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下で 24 週間投与した。

治験実施計画書の識別コード：SFY13370

患者数：

予定：200 名

ランダム化：202 名

サリルマブ 150 mg q2w 群 49 名

サリルマブ 200 mg q2w 群 51 名

トシリズマブ群 102 名

投与：202 名

評価：

有効性：202 名

安全性：202 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）に基づき診断された罹病期間が 3 ヵ月以上の中等度から重度の活動性 RA 患者で、スクリーニング前に 12 週間以上継続して生物学的製剤以外の DMARDs による治療を受け、スクリーニング前に 6 週間以上にわたり一定用量で継続治療されている患者を対象とした。

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、又はトシリズマブ群の患者にはサリルマブプラセボを q2w 投与

バッチ番号：

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

サリルマブプラセボ：[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬：トシリズマブ又は対応するプラセボ

剤形：トシリズマブ 20 mg/mL 又はプラセボを含む注入用濃縮液の 10 mL ガラスバイアル

投与経路：静脈内投与

用量：トシリズマブ 4 mg/kg 又はサリルマブ群の患者にはトシリズマブプラセボを 4 週間に 1 回（q4w）、60 分間静脈内投与（必要に応じて 8 mg/kg に増量）

バッチ番号：

トシリズマブ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

トシリズマブプラセボ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験実施計画書の識別コード：SFY13370

治験薬以外の薬剤：

単剤療法又は併用療法としての経口又は非経口の基礎治療薬には以下が該当した。

- メトトレキサート（MTX）：10～25 mg/週（又は各国で承認された投与方法に従う）
- 葉酸／フォリン酸：各国での推奨に従う
- レフルノミド：10～20 mg/日
- スルファサラジン：1000～3000 mg/日
- ヒドロキシクロロキン：200～400 mg/日

投与期間：24 週間

観察期間：最長 34 週間（スクリーニング期間最長 4 週間、二重盲検投与期間 24 週間、追跡調査 6 週間［LTS11210 試験に参加しない場合］）

評価基準：

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）

有効性：

- Week 24 の ACR20/50/70 改善率
- Week 24 の Disease Activity Score 28-CRP（DAS28-CRP）寛解率

統計手法：

安全性解析対象集団：

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。

有効性解析対象集団：

有効性解析対象集団（modified intent-to-treat［mITT］集団）は、ランダム化された集団のうち、治験薬投与期間中に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。

評価項目の解析：

安全性：

安全性データは安全性解析対象集団に基づいて解析した。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、SAE、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。

治験実施計画書の識別コード：SFY13370

有効性：

有効性の評価項目は、投与群別に各評価時点（Week 4、8、12 及び 24）で記述的に要約し、推測統計学的な算出は行わなかった。主要解析として、得られたデータから ACR20/50/70 改善率を評価した。治験薬の投与を中止した患者は中止以降の評価を効果不十分とみなした。

要約：

集団の特性：

本試験では 202 名の患者がランダム化された（サリルマブ 150 mg q2w 群 49 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 51 名及びトシリズマブ群 102 名）。これらの患者のうち、175 名（86.6%）が治験を完了し、27 名（13.4%）が有害事象により試験を中止した。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性はすべての投与群間で類似していた。

総曝露量は、トシリズマブ群 45.6 人年、サリルマブ 150 mg q2w 群 19.9 人年及びサリルマブ 200 mg q2w 群 20.0 人年であった。トシリズマブ群の 60.8%（62 名）が治験薬投与期間中に 8 mg/kg に増量され、42.4%（42 名）の患者が Week 4 に増量された。

安全性の結果：

ランダム化された 202 名が治験薬を投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

TEAE の発現率は投与群間で同程度であり、約 2/3 の患者で TEAE が認められた。感染症のうち上気道感染に関連する事象が最も多く認められた。

全体的に SAE が認められた患者は少なかった。SAE の発現率はトシリズマブ群 6.9%（7 名）、サリルマブ 200 mg q2w 群 5.9%（3 名）で同程度であり、サリルマブ 150 mg q2w 群 2.0%（1 名）と比較して高かった。SAE の器官別大分類（SOC）別の分類に特定の傾向はみられなかった。重篤な感染症はトシリズマブ群 2 名、サリルマブ 200 mg q2w 群 1 名に認められ、サリルマブ 150 mg q2w 群では認められなかった。日和見感染は認められなかった。トシリズマブ群の 1 名に死亡（敗血症性ショック）が報告された。

治験期間中にアナフィラキシー、憩室炎、消化管穿孔、悪性腫瘍及び脱髄性疾患は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、トシリズマブ群 3.9%（4 名）、サリルマブ 150 mg q2w 群 12.2%（6 名）、サリルマブ 200 mg q2w 群 15.7%（8 名）であり、トシリズマブ群と比較してサリルマブ群で高かった。サリルマブ 150 mg 及び 200 mg q2w 群のうち 3 名が臨床検査値異常のために治験薬の投与を中断した。これらの臨床検査値異常は治験薬投与の再開に十分な程度まで回復したが、中断した期間が治験実施計画書に規定した治験薬の投与間隔を超えたため、当該患者は試験を中止した。また、サリルマブ群の 1 名が、トシリズマブのプラセボ静脈投与による注入反応のために試験を中止した。全般的に治験薬の投与中止に至った TEAE に臨床的傾向はみられなかった。

サリルマブ群での ANC の平均変化量はトシリズマブ群でみられた範囲内であった。Week 24 でのサリルマブ 200 mg q2w 群の ANC の平均変化量は、Week 4 にトシリズマブを 8 mg/kg に増量した患者と同程度であった。グレード 1～2 の好中球数減少（ANC 1.0 Giga/L～基準値下限未満）が認められた患者の割合はすべての投与群間で同程度であった。ANC が 1.0 Giga/L 未満（グレード 3～4）まで減少した患者の割合は、トシリズマブ群と比較してサリルマブ群で高く、ほとんどは治験薬投与後 12 週の期間にみられた（トシリズマブ群 1.0%、サリルマブ 150 mg q2w 群 6.3%、サリルマブ 200 mg q2w 群 9.8%）。感染症の発現に好中球数減少の有無による違いは認められなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビン（主に非抱合型ビリルビン）の平均値の増加、並びにアルカリホスファターゼの平均値の減少が全投与群で認められた。Week 24 でのサリルマブ 200 mg q2w 群の ALT の平均変化量は、Week 4 にトシリズマブを 8 mg/kg に増量した患者と同程度であった。ALT 増加の多くは基準値上限（ULN）3 倍以下

治験実施計画書の識別コード：SFY13370

の増加であった。ULN の 3～5 倍の ALT 増加の発現率は全投与群で同程度であり、3～4.3%であった。これらの増加は治験薬の投与中止後に回復した。Hy's law の検査値基準に該当する患者はおらず、重大な薬物性肝障害を示唆する徴候はみられなかった。

脂質増加が認められた患者の割合はサリルマブ群と比較してトシリズマブ群で高く（トシリズマブ群 12.7%、サリルマブ 150 mg q2w 群 4.1%、サリルマブ 200 mg q2w 群 5.9%）、脂質低下薬（主にスタチン）による治療を開始した患者の割合についてもサリルマブ群と比較してトシリズマブ群で高かった（トシリズマブ群 8 名、サリルマブ 150 mg 及び 200 mg q2w 群各 2 名）。全投与群で 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が認められたが、増加の程度は各投与群で同様であった。これらの検査値の Week 24 でのサリルマブ 200 mg q2w 群の平均増加量は、Week 4 以降にトシリズマブを 8 mg/kg に増量した患者と同程度であった。ベースライン後の LDL コレステロール平均値では、ほとんどの患者で LDL 分類の変動はみられなかった。National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel（NCEP ATP）Ⅲの LDL 分類で上方シフトした患者のほとんどは 1 クラスの変動であり、投与群間に意味のある違いはみられなかった。

抗サリルマブ抗体（ADA）陽性患者の割合はサリルマブ 150 mg q2w 群 31.9%、サリルマブ 200 mg q2w 群 17.6%であり、サリルマブ 150 mg q2w 群で高かった。有効性の欠如又は消失が認められた患者の割合、全身性及び局所性反応を含む過敏症反応の発現について、ADA 陽性患者と陰性患者の間に明らかな違いはみられなかった。

有効性の結果：

ランダム化された 202 名が治験薬を投与され、有効性解析対象集団に含まれた。本試験は、サリルマブとトシリズマブの有効性を比較検討するためにデザインされたものではなかった。

有効性の結果は投与群間で類似していたが、Week 24 の ACR20 改善率はサリルマブ 150 mg q2w 群 63.3%、サリルマブ 200 mg q2w 群 68.6%、トシリズマブ群 75.5%であり、サリルマブ群でわずかに低かった。この差は、サリルマブ群で中止率が高く、効果不十分例とみなされた割合が高かったことによるものであった。中止した患者の多くは中止時に ACR20 反応例であったため、last observation carried forward（LOCF）法による感度分析の結果では全投与群間で同様であった（Week 24 において、サリルマブ 150 mg q2w 群 75.5%、サリルマブ 200 mg q2w 群 74.5%、トシリズマブ群 75.5%）。ACR50 改善率では、サリルマブ 200 mg q2w 群とトシリズマブ群で同程度であり（Week 24 でいずれの群も 41.2%）、サリルマブ 150 mg q2w 群（36.7%）よりわずかに高かった。感度分析を用いると、サリルマブ 200 mg q2w 群の改善率が最も高かった。ACR70 改善率については、サリルマブ 200 mg q2w 群の改善率（Week 24 で 13.7%）はサリルマブ 150 mg q2w 群（18.4%）及びトシリズマブ群（22.5%）と比較して低かった。

Week 24 における DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、CRP 値の低下がサリルマブ 200 mg q2w 群（−2.17 mg/dL）でトシリズマブ群（−1.81 mg/dL）及びサリルマブ 150 mg q2w 群（−1.88 mg/dL）と比較してわずかに大きかったことを除き、その他の項目においてすべての投与群間で同程度であった。

結論：

本試験では、サリルマブ及びトシリズマブの安全性及び有効性について探索的な検討を行った。これら 2 剤の安全性プロファイルは類似しており、IL-6 阻害薬による既知の安全性プロファイルと一致していた。サリルマブ（150 又は 200 mg q2w）投与による薬力学的効果はおおむねトシリズマブ（4 又は 8 mg/kg）と同程度であった。

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

2.17　LTS13618 試験（国内試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-1：LTS13618]（24 週時解析）
[Module 5.3.5.2-1a：LTS13618]（最終解析）

2.17.1 概要

表 44 - 概要（LTS13618 試験）

治験実施計画書の識別コード：LTS13618
治験の標題：日本人活動性関節リウマチ患者を対象として、メトトレキサート以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下でサリルマブを投与したとき、又はサリルマブの単剤療法を行ったときの安全性及び有効性を評価するランダム化、二重盲検、多施設共同試験
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：40 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：2015 年 2 月 23 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 11 月 8 日
開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的： 主要目的： サリルマブをメトトレキサート（MTX）以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）併用下で投与したとき、又はサリルマブの単剤療法を行ったときの長期安全性を評価する。 副次目的： サリルマブを MTX 以外の DMARDs 併用下で投与したとき、又はサリルマブの単剤療法を行ったときの長期有効性を評価する。 その他の目的： サリルマブの薬物動態を評価する。

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

治験方法：

本試験は日本人活動性関節リウマチ（RA）患者に MTX 以外の DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、又はサリルマブの単剤療法を行ったときの安全性及び有効性を評価するランダム化、二重盲検、多施設共同試験であった。適格性確認後、併用療法層又は単剤療法層の各層において体重（55 kg 未満、55 kg 以上）を層別因子としてランダム化し、以下の投与法でサリルマブを皮下投与した。

1. 併用療法層：MTX 以外の DMARDs の単剤又は併用療法の効果が不十分であった患者 30 名を対象として、サリルマブ 150 mg 2 週間に 1 回（q2w）群又は 200 mg q2w 群に 1：1 の比率でランダムに割り付け、サリルマブを MTX 以外の DMARDs 基礎療法に追加して 52 週間投与した。
2. 単剤療法層：MTX に不耐、不適切又は MTX の効果が不十分であった患者 61 名（他の DMARDs やヤヌスキナーゼ［JAK］阻害薬の併用の有無にかかわらず）を対象として、サリルマブ 150 mg q2w 群又は 200 mg q2w 群に 1：1 の比率でランダムに割り付け、サリルマブを初回投与から 52 週間単剤投与した。MTX の効果が不十分であった患者の本層への組入れは 12 名までとした。

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（最終）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最終解析結果を 24 週時解析の結果とともに本報告書に提示した。

患者数：

予定：90 名（併用療法層 30 名、単剤療法層 60 名）

ランダム化：91 名（併用療法層 30 名、単剤療法層 61 名）

投与：91 名（併用療法層 30 名、単剤療法層 61 名）

評価：

有効性：91 名（併用療法層 30 名、単剤療法層 61 名）

安全性：91 名（併用療法層 30 名、単剤療法層 61 名）

薬物動態：91 名（併用療法層 30 名、単剤療法層 61 名）

免疫原性：91 名（併用療法層 30 名、単剤療法層 61 名）

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

診断及び選択基準：

選択基準：

1. 以下のとおり定義される中等度から重度の日本人 RA 患者：
   - 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。
   - ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラスⅠ～Ⅲである。
   - スクリーニング来院時に圧痛関節数が 68 関節中 4 関節以上、腫脹関節数が 66 関節中 4 関節以上である。
   - 高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）濃度が 4 mg/L 以上、又は赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/hr 以上である。
2. 併用療法層の場合：1 の基準を満たしていることに加えて、ランダム化前に MTX 以外の非生物学的 DMARDs の継続投与（単剤療法又は併用療法）を 12 週間以上受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の投与を受けていた患者
3. 単剤療法層の場合：1 の基準を満たしていることに加えて、以下のいずれかを満たしている患者：
   - 治験責任医師の判断に基づき、MTX 療法が不適切である。
   - 治験責任医師の判断に基づき、MTX 療法に不耐である（他の DMARDs や JAK 阻害薬の投与の有無にかかわらず）。
   - MTX の効果が不十分（他の DMARDs や JAK 阻害薬の投与の有無にかかわらず）であった患者（12 名までの組入れが許容された）。患者はランダム化前に MTX による治療を 12 週間以上受け、スクリーニング来院前に 6 週間以上にわたって一定用量の投与を受けることとした（患者はランダム化時点を期限として、現行の治療を中止した）。

治験治療：

治験薬：サリルマブ

剤形：サリルマブ 150 mg（131.6 mg/mL）又は 200 mg（175 mg/mL）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 又はサリルマブ 200 mg を q2w 投与

バッチ番号：サリルマブ 150 mg: [redacted]、サリルマブ 200 mg: [redacted]

治験薬以外の薬剤：

併用療法層のみ：MTX 以外の DMARDs（単剤又は併用投与）

剤形：日本の添付文書に従う

投与経路：日本での DMARDs の添付文書に従う

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

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

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［最終］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：

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）

副次評価項目：

有効性：ACR20/50/70 改善率（ACR コアセットを含む）の経時変化、Disease Activity Score 28-CRP（DAS28-CRP）の経時変化、DAS28-CRP 寛解率、Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）の経時変化

薬物動態：機能性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。

機能性サリルマブ濃度は、定量下限（LLOQ）が 312.5 ng/mL のバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した。

血清検体中の 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。

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

統計手法：

症例数の決定：

本試験では安全性及び有効性の比較検討は行わないことから、症例数は統計学的考察に基づくものではなく、十分な患者数での安全性の結果を記述できる例数として設定した。併用療法層に約 30 名、単剤療法層に約 60 名（合計 90 名）を組み入れることとした。

解析対象集団：

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。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、有効性の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。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。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。

安全性解析：

安全性データは、安全性解析対象集団を対象として実際に投与された薬剤群に従って記述的に解析した。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、SAE、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各療法層（単剤療法層又は併用療法層）の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各療法層（単剤療法層又は併用療法層）の投与群別に要約した。

有効性解析：

有効性評価項目について検証的な解析は実施しなかった。すべての解析は記述的に行った。有効性評価項目は mITT 集団を対象として observed case（OC）に基づき評価した。有効性評価項目の 2 値変数については、反応例数及び反応率を各療法層（単剤療法層又は併用療法層）の投与群別に示した。各評価時点での連続変数については、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、最小値及び最大値を各療法層（単剤療法層又は併用療法層）の投与群別に示した。

薬物動態解析：

薬物動態解析は薬物動態解析対象集団を対象として行った。各評価時点での機能性サリルマブのトラフ濃度を、記述統計量を用いて各療法層（単剤療法層又は併用療法層）の投与群別に要約した。

免疫原性解析：

ADA 解析は ADA 解析対象集団を対象として行い、カテゴリーを用いて要約した。ADA 陽性が認められたすべての患者、治験薬投与下で ADA を発現した患者及び治験薬投与下で ADA の抗体価が上昇した患者について、それぞれベースライン後の抗体価のピーク値について記述統計量を用いて要約した。ADA と薬物動態、安全性及び有効性との関連性について追加解析を実施した。

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

要約：

集団の特性：

併用療法層の mITT 集団及び安全性解析対象集団は 30 名（サリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群で各 15 名）であった。併用療法層の患者 30 名のうち、24 名（80.0%）が 24 週間の投与期間を完了し、6 名（20.0%）が 24 週までに治験を中止した。また、22 名（73.3%）が 52 週間の投与期間を完了し、8 名（26.7%）が治験を中止した。

単剤療法層の mITT 集団及び安全性解析対象集団は 61 名（サリルマブ 150 mg q2w 群 30 名、200 mg q2w 群 31 名）であった。単剤療法層の患者 61 名のうち、58 名（95.1%）が 24 週間の投与期間を完了し、3 名（4.9%）が 24 週までに治験を中止した。また、57 名（93.4%）が 52 週間の投与期間を完了し、4 名（6.6%）が治験を中止した。

全試験期間において両療法層で 12 名が治験を中止し、そのうち 10 名が有害事象により治験を中止した。

併用療法層のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性について、症例数が少ないことを考慮すると全体的に投与群間で大きな偏りはみられなかったが、CRP の平均値がサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 24.20 mg/L 及び 13.22 mg/L、CRP 値>15 mg/L の患者がサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 12 名（80.0%）及び 3 名（20.0%）であり、ベースライン時の CRP 値及び CRP 値>15 mg/L の患者の割合がサリルマブ 150 mg q2w 群で高かった。

単剤療法層のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性について、全体的にサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の間で大きな偏りはみられなかった。

Week 24 までの治験薬投与期間の中央値はすべての投与群で 169.0 日であった。また、Week 52 までの治験薬投与期間の中央値はすべての投与群で 364.0 日であった。

有効性の結果：

＜24 週間投与時の結果＞

Week 24 での ACR20 改善率は、併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 80.0%及び 73.3%、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 73.3%及び 64.5%であり、各療法層の両投与群でともに高い改善が認められた。

ACR50 及び ACR70 改善率において、すべての投与群で経時的な上昇がみられた。

ACR コアセットの各項目では、すべての項目において各療法層の両投与群でベースラインからの改善が示された。HAQ-DI のベースラインからの変化量及び HAQ-DI 反応（0.3 以上又は 0.22 以上の改善と定義）により評価した身体機能についても、各療法層ともに改善が示された。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量において、24 週間を通じて各療法層ともに改善が示された。

DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP スコアが 2.6 未満の寛解基準に達した患者の割合）において、各療法層ともに Week 12 に認められた寛解が Week 24 まで持続した。

＜52 週間投与時の結果＞

サリルマブと MTX 以外の DMARDs との併用療法及びサリルマブ単剤療法において、ACR20/50/70、ACR コアセットの各項目、HAQ-DI のベースラインからの変化量及び HAQ-DI 反応により評価した身体機能並びに DAS28-CRP における改善が各療法層ともに示された。

これらの有効性の結果は Week 24 までに得られた有効性の結果とおおむね一致しており、日本人活動性 RA 患者において、MTX 以外の DMARDs 治療に効果不十分な RA 患者での併用療法、及び MTX 治療に不耐、不適切又は効果不十分な RA 患者での単剤療法が、52 週間にわたって臨床的に有用であることが示さ

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

れた。

安全性の結果：

＜24 週間投与時の結果＞

併用療法層において、TEAE がサリルマブ 150 mg q2w 群で 13/15 名（86.7%）、200 mg q2w 群で 11/15 名（73.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 2 名、200 mg q2w 群で 4 名に認められた。SAE はサリルマブ 200 mg q2w 群で 3 名に 4 件認められ、150 mg q2w 群には認められなかった。悪性腫瘍（女性乳癌及び胃癌）が SAE としてサリルマブ 200 mg q2w 群 2 名に認められた。当該事象と治験薬との因果関係は否定された。併用療法層における TEAE の概要を表 45に示した。

単剤療法層において、TEAE がサリルマブ 150 mg q2w 群で 22/30 名（73.3%）、200 mg q2w 群で 25/31 名（80.6%）に認められた。単剤療法層で 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。単剤療法層における TEAE の概要を表 46に示した。

いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

最も多く認められた AESI は、併用療法層では感染症及び白血球減少症であり、単剤療法層では両投与群で感染症、サリルマブ 200 mg q2w 群で注射部位反応であった。

感染症は、併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 2 名（13.3%）及び 5 名（33.3%）、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 11 名（36.7%）及び 13 名（41.9%）に認められた。重篤な感染症は、併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群の 1 名のみに 2 件（慢性副鼻腔炎及び眼窩周囲膿瘍）認められた。

白血球減少症は、併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 6 名（40.0%）及び 4 名（26.7%）、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群でそれぞれ 3 名（10.0%）及び 5 名（16.1%）に認められた。白血球減少症の発現はいずれの投与群においても主に好中球減少症の発現に起因したものであった。好中球絶対数（ANC）減少のほとんどは ANC 1.0 Giga/L～基準値下限（LLN）未満の範囲（グレード 1～2 の好中球数減少）であった。いずれの療法層においても ANC 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）は認められず、重篤な感染症の併発の報告はなかった。グレード 3 の好中球減少症を発現したほとんどの患者に感染症は認められなかった。グレード 3 の好中球減少症と感染症が報告された 5 名（併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群 2 名、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群 1 名及び 200 mg q2w 群 2 名）のうち、単剤療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群 1 名のみに感染症（鼻咽頭炎）とグレード 3 の好中球減少症の併発が認められた。本患者は医学的処置なく鼻咽頭炎から回復した（持続期間 13 日間）。

血小板減少症は、併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群 1 名（6.7%）及び 200 mg q2w 群 1 名（6.7%）、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群 1 名（3.3%）に認められ、いずれの患者においても出血性事象の併発は認められなかった。併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群の 1 名が血小板減少症の発現により治験薬の投与を中止した。

肝障害に関連する TEAE は、併用療法層ではサリルマブ 150 mg q2w 群 2 名（13.3%）に認められた（PT：肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加）。これら 2 名の患者に基準値上限（ULN）の 3 倍超の ALT 増加が認められ、当該事象により治験薬の投与を中止した。単剤療法層で肝障害に関連する TEAE はサリルマブ 150 mg q2w 群 1 名（3.3%）及び 200 mg q2w 群 6 名（19.4%）に認められた。これらのうち治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE は認められなかった。単剤療法層で最も多く認められた肝障害に関連する TEAE（PT）は肝機能異常（150 mg q2w 群 1 名及び 200 mg q2w 群 4 名）であり、その他の PT として ALT 増加及び脂肪肝が 200 mg q2w 群の 2 名に認められた。いずれの療法層においても、重篤な肝障害に関連する TEAE は認められなかった。

脂質増加に関連する TEAE の発現率は低く、併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群 1 名（6.7%）、単剤

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群 2 名（6.5%）に認められた。いずれの療法層においても、重篤又は治験薬の投与中止に至った脂質増加に関連する TEAE は認められなかった。

過敏症の発現率はいずれの投与群においても低かった。

併用療法層のいずれの患者においても TEAE 期間に ADA 陽性は認められなかった。単剤療法層において TEAE 期間に ADA 陽性が認められた患者は 7 名（サリルマブ 150 mg q2w 群 5 名及び 200 mg q2w 群 2 名）であり、これらの患者の ADA の抗体価は低く、持続性の ADA 陽性が認められた患者は 1 名のみであった。中和抗体は認められなかった。

注射部位反応は、併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群 2 名（13.3%）、単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群 1 名（3.3%）及び 200 mg q2w 群 7 名（22.6%）に認められた。

悪性腫瘍（女性乳癌及び胃癌）が SAE として併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群 2 名に認められ、治験薬の投与を中止した。当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

いずれの療法層においても、結核、憩室炎／消化管穿孔、消化管潰瘍、アナフィラキシー、ループス様症候群、脱髄性疾患、妊娠、又は症候性過量投与は報告されなかった。

IL-6 阻害時に予測される作用（好中球減少症、ALT 及び脂質の増加）と一致した臨床検査値異常がすべての投与群で認められたが、これらの AESI に関連する特定された事象を除き、臨床検査値の変動において全般的に安全性の懸念は認められなかった。

＜52 週間投与時の結果＞

併用療法層及び単剤療法層ともに多くの患者に TEAE が認められたが、MTX 以外の DMARDs との併用療法及び単剤療法におけるサリルマブの安全性プロファイルはともに許容可能なものであった。併用療法層及び単剤療法層における TEAE の概要を表 49及び表 50にそれぞれ示した。

24 週間投与時の結果と比較して、併用療法層で 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。単剤療法層では Week 24 以降に SAE がサリルマブ 150 mg q2w 群 1 名及び 200 mg q2w 群 2 名、治験薬の投与中止に至った TEAE がサリルマブ 150 mg q2w 群 1 名に認められたが、すべての TEAE の曝露期間で調整した発現率に経時的な増加はみられなかった。いずれの療法層においても試験期間を通じて死亡例は認められなかった。

SOC 別で最も多く認められた TEAE は、併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群及び単剤療法層の両投与群で「感染症および寄生虫症」、併用療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群で「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」であった。PT 別で最も多く認められた TEAE は併用療法層では鼻咽頭炎及び好中球減少症、単剤療法層では鼻咽頭炎であり、SOC、PT ともに最も多く認められた TEAE は 24 週間投与時の結果と同様であった。

感染症については、24 週間投与時の結果と比較して、両療法層ともに曝露期間で調整した発現率に臨床的に意味のある増加はみられなかった。併用療法層で Week 24 以降に重篤な感染症は認められず、試験期間を通じて日和見感染又は結核は認められなかった。単剤療法層では Week 24 以降に重篤な感染症がサリルマブ 150 mg q2w 群の 1 名（耳帯状疱疹）及び 200 mg q2w 群の 1 名（細菌性肺炎）、日和見感染がサリルマブ 150 mg q2w 群の 1 名（耳帯状疱疹、重篤な感染症と同一症例）に認められた。感染症の発現により治験薬の投与を中止した患者は併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群 1 名（慢性副鼻腔炎）及び単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群の 1 名（耳帯状疱疹）のみであった。

Week 24 以降に新たに白血球減少症を発現した患者は併用療法層のサリルマブ 200 mg q2w 群の 1 名のみであった。当該患者は本事象の発現により治験薬の投与を中止した。当該患者以外に両療法層ともに白血球減少症の発現により治験薬の投与を中止した患者はおらず、24 週間投与時の結果と比較して両療法層ともに白血球減少症の曝露期間で調整した発現率に経時的な増加はみられなかった。白血球減少症の発現はすべての投与群において主に好中球減少症の発現に起因したものであった。ANC 減少のほとんどは ANC

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

1.0 Giga/L～LLN 未満の範囲（グレード 1～2 の好中球数減少）であった。いずれの療法層においても ANC 0.5 Giga/L 未満（グレード 4 の好中球減少症）は認められず、重篤な感染症とグレード 3～4 の好中球減少症を併発した患者はいなかった。

血小板減少症の発現率は低く、いずれの患者においても出血性事象の併発は認められなかった。

併用療法層で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 150 mg q2w 群の 2 名に認められた（いずれも Week 24 までに発現）。単剤療法層で重篤又は治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE は認められなかった。Week 24 以降に新たに肝障害に関連する TEAE を発現した患者は単剤療法層のサリルマブ 150 mg q2w 群の 1 名のみであり、24 週間投与時の結果と比較して、両療法層ともに肝障害に関連する TEAE の曝露期間で調整した発現率に経時的な増加はみられなかった。いずれの療法層においても、Hy's law（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）の基準に該当する患者はいなかった。

両療法層ともに、Week 24 以降に新たに ADA を発現した患者はいなかった。併用療法層では TEAE 期間を通じて ADA 陽性は認められなかった。単剤療法層では TEAE 期間に ADA 陽性が認められた患者は 7 名であり、これらの患者の ADA の抗体価は低く一過性であった。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。

いずれの療法層においても、結核、憩室炎／消化管穿孔、消化管潰瘍、アナフィラキシー、ループス様症候群、脱髄性疾患又は症候性過量投与は認められなかった。

サリルマブの 52 週間の投与において、IL-6 阻害時に予測される作用（好中球減少症、ALT 及び脂質の増加）と一致した臨床検査値異常がすべての投与群で認められた。

全般的に、52 週間の投与期間におけるサリルマブの忍容性は良好であり、サリルマブの 52 週間投与による安全性プロファイルは 24 週間投与までの安全性プロファイルと一致したものであった。

薬物動態の結果：

サリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w を反復皮下投与したときの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併用療法層及び単剤療法層のいずれにおいても Week 12～24 の間に定常状態に達し、3～5 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。

併用療法層の患者に ADA 陽性は認められず、ADA の発現状況とサリルマブの薬物動態との関連性を評価することはできなかった。単剤療法層において、平均血清中機能性サリルマブ濃度は ADA 陰性患者と比較して ADA 陽性患者で低かったが、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。ADA 陽性患者と陰性患者での血清中機能性サリルマブ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：

本試験では併用療法層及び単剤療法層の両療法層で 91 名の患者がランダム化され、79 名（86.8%）が 52 週の治験薬投与期間を完了した。12 名が治験を中止し、そのうち 10 名が有害事象により治験を中止した。

有効性の結果から、サリルマブと MTX 以外の DMARDs との併用療法及びサリルマブ単剤療法において、併用療法は MTX 以外の DMARDs 治療に効果不十分な日本人活動性 RA 患者、単剤療法は MTX 治療に不耐、不適切又は効果不十分な日本人活動性 RA 患者に対する有効性が示され、24 週までに得られた治療効果が 52 週まで持続した。

52 週間の投与時において各療法層の多くの患者に TEAE が認められたが、MTX 以外の DMARDs との併用療法及び単剤療法におけるサリルマブの安全性プロファイルはともに許容可能なものであった。24 週間投与時の結果と比較して、併用療法層において TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の曝露期

治験実施計画書の識別コード：LTS13618

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。単剤療法層では Week 24 以降に SAE が 3 名及び治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 名に認められたが、すべての TEAE の曝露期間で調整した発現率に経時的な増加はみられなかった。SOC 別で最も多く認められた TEAE は、併用療法層のサリルマブ200 mg q2w群及び単剤療法層の両投与群で「感染症および寄生虫症」、併用療法層のサリルマブ150 mg q2w 群で「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」であった。PT 別で最も多く認められた TEAE は併用療法層では鼻咽頭炎及び好中球減少症、単剤療法層では鼻咽頭炎であり、SOC、PT ともに最も多く認められた TEAE は 24 週間投与時の結果と同様であった。全般的に、52 週間の投与期間におけるサリルマブの忍容性は良好であり、サリルマブの 52 週間投与による安全性プロファイルは 24 週間投与までの安全性プロファイルと一致したものであった。

サリルマブ 150 mg q2w及び200 mg q2w を反復皮下投与したとき、機能性サリルマブのトラフ値はWeek 12 から Week 24 の間に定常状態に達し、Week 24 から Week 52 まで定常状態を維持した。

ADA 陽性患者と陰性患者の間で機能性サリルマブ濃度の分布には重なりがあり、また 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。

本試験の 24 週及び 52 週時解析の結果により、サリルマブと MTX 以外の DMARDs との併用療法又はサリルマブの単剤療法は、IL-6 阻害時に予測される作用と一致した安全性所見は認められるものの安全性プロファイルは許容可能なものであり、多くの日本人活動性 RA 患者の治療として有効であることが示された。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（24 週）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（52 週）

2.17.2 安全性の評価

Week 24 までの TEAE の概要を表 45及び表 46、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 47及び表 48、52 週間投与時の TEAE の概要を表 49及び表 50、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 51及び表 52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. 9 LTS13618試験 に記載した。

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）

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

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

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）

	Sarilumab			
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	200mg q2w Monotherapy (N=31)	150mg q2w Monotherapy (PY=13.4) n_E (n_E/100 PY)	200mg q2w Monotherapy (PY=14.0) n_E (n_E/100 PY)
Patients with any TEAE	22 (73.3%)	25 (80.6%)	59(439.9)	77(548.4)
Patients with any treatment emergent SAE	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_py_s_t_mono_i.rtf (26APR2016 - 6:29)

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）

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term**	**150mg q2w + DMARDs (N=15)**		**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	
Preferred Term n(%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any class	13 (86.7%)	9 (60.0%)	11 (73.3%)	7 (46.7%)
感染症および寄生虫症	2 (13.3%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	2 (13.3%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)
HLT: 腹部および消化管感染	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	0
感染性腸炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
胃腸炎	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
歯肉炎	1 (6.7%)	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
眼窩周囲膿瘍	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 上気道感染	1 (6.7%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
鼻咽頭炎	1 (6.7%)	0	3 (20.0%)	0
咽頭炎	0	0	1 (6.7%)	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	2 (13.3%)	0
HLGT: 悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 悪性乳房および乳頭新生物	0	0	1 (6.7%)	0
女性乳癌	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 悪性および詳細不明の消化管新生物	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 悪性胃新生物	0	0	1 (6.7%)	0
胃癌	0	0	1 (6.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related	 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related
血液およびリンパ系障害	4 (26.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
HLGT: 血小板障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 血小板減少症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血小板減少症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 白血球障害	4 (26.7%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
HLT: 好中球減少症	4 (26.7%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
好中球減少症	4 (26.7%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 脂質代謝障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 高脂血症ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
高脂血症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
精神障害	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 睡眠障害	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 入眠および睡眠維持障害	0	0	1 (6.7%)	0
不眠症	0	0	1 (6.7%)	0
神経系障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 脊髄および神経根障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 腰髄および神経根障害	1 (6.7%)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (6.7%)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 高血圧性血管障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
高血圧	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (13.3%)	0
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 気管支痙攣および閉塞	0	0	1 (6.7%)	0
喘息	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 咳嗽および関連症状	0	0	1 (6.7%)	0
咳嗽	0	0	1 (6.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related	 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related
胃腸障害	3 (20.0%)	0	4 (26.7%)	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	0	0	1 (6.7%)	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
便秘	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	3 (20.0%)	0	3 (20.0%)	0
HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成	3 (20.0%)	0	3 (20.0%)	0
口内炎	3 (20.0%)	0	3 (20.0%)	0
肝胆道系障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 肝および肝胆道系障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 肝酵素および肝機能障害	1 (6.7%)	0	0	0
肝機能異常	1 (6.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
HLGT: 表皮および皮膚異常	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
HLT: 皮膚炎および湿疹	1 (6.7%)	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: そう痒症ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
そう痒症	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 乾癬状態	0	0	1 (6.7%)	0
乾癬	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
発疹	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 皮膚付属器状態	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	1 (6.7%)	0	0	0
爪甲離床症	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 皮膚血管異常	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 皮膚出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
皮下出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related	 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related
筋骨格系および結合組織障害	4 (26.7%)	0	0	0
HLGT: 関節障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 骨関節症	1 (6.7%)	0	0	0
変形性関節症	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 筋障害	2 (13.3%)	0	0	0
HLT: 筋肉痛	1 (6.7%)	0	0	0
筋肉痛	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
筋痙縮	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (6.7%)	0	0	0
頚部痛	1 (6.7%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 腎障害（腎症を除く）	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 腎不全および腎機能障害	1 (6.7%)	0	0	0
腎機能障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 尿路系徴候および症状	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 尿異常	0	0	1 (6.7%)	0
血尿	0	0	1 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0	0
HLGT: 投与部位反応	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	0
HLT: 注射部位反応	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	0
注射部位出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
注射部位発疹	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 浮腫ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (6.7%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related	 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related
臨床検査	4 (26.7%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 白血球検査	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
好中球数減少	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
白血球数減少	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLGT: 肝胆道系検査	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 肝機能検査	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 身体的診察法および器官系の状態	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
体重増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLGT: 腎尿路系検査および尿検査	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 検尿ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
尿蛋白	0	0	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0%)	0	0	0
HLGT: 損傷ＮＥＣ	2 (13.3%)	0	0	0
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	2 (13.3%)	0	0	0
挫傷	2 (13.3%)	0	0	0
HLGT: 物理的要因による損傷	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 熱損傷（熱傷を除く）	1 (6.7%)	0	0	0
熱射病	1 (6.7%)	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_lts13618_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_rel_lts13618_j_s_t_x.rtf (29JUL2016 - 8:27)

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）

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
Any class	22 (73.3%)	13 (43.3%)	25 (80.6%)	20 (64.5%)
感染症および寄生虫症	11 (36.7%)	6 (20.0%)	13 (41.9%)	7 (22.6%)
細菌感染症	1 (3.3%)	0	0	0
細菌感染ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
細菌性胸膜感染	1 (3.3%)	0	0	0
真菌感染症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
真菌感染ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
口腔真菌感染	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
白癬感染	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
白癬感染	0	0	1 (3.2%)	0
足部白癬	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
詳細不明な感染体による感染症	8 (26.7%)	4 (13.3%)	11 (35.5%)	6 (19.4%)
腹部および消化管感染	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
胃腸炎	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
眼部および眼瞼感染	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
麦粒腫	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
皮膚組織および軟部組織感染	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
上気道感染	6 (20.0%)	3 (10.0%)	11 (35.5%)	6 (19.4%)
鼻咽頭炎	4 (13.3%)	2 (6.7%)	9 (29.0%)	6 (19.4%)
咽頭炎	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
鼻炎	0	0	1 (3.2%)	0
上気道感染	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
ウイルス感染症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
ヘルペスウイルス感染	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
帯状疱疹	0	0	1 (3.2%)	0
口腔ヘルペス	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
血液およびリンパ系障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)
非溶血性貧血と骨髄抑制	1 (3.3%)	0	0	0
欠乏性貧血	1 (3.3%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (3.3%)	0	0	0
白血球障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)
好酸球障害	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
好酸球増加症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
好中球減少症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
好中球減少症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
免疫系障害	1 (3.3%)	0	0	0
アレルギー性疾患	1 (3.3%)	0	0	0
アレルギー性疾患ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (3.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	3 (9.7%)	2 (6.5%)
脂質代謝障害	0	0	2 (6.5%)	2 (6.5%)
コレステロール上昇	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
高コレステロール血症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
トリグリセリド上昇	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
プリンおよびピリミジン代謝障害	0	0	1 (3.2%)	0
プリン代謝障害	0	0	1 (3.2%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (3.2%)	0
神経系障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
頭痛	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
頭痛ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
頭痛	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
神経学的障害ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
神経学的徴候および症状ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (3.2%)	0
脊髄および神経根障害	1 (3.3%)	0	0	0
腰髄および神経根障害	1 (3.3%)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (3.3%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
眼障害	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
眼部障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
流涙障害	1 (3.3%)	0	0	0
涙器障害	1 (3.3%)	0	0	0
眼部感染、刺激症状および炎症	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
結膜感染、刺激症状および炎症	0	0	1 (3.2%)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (3.2%)	0
角膜感染、浮腫および炎症	1 (3.3%)	0	0	0
点状角膜炎	1 (3.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (3.3%)	0	0	0
内耳および第８脳神経障害	1 (3.3%)	0	0	0
内耳徴候および症状	1 (3.3%)	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (3.3%)	0	0	0
心臓障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
心障害徴候および症状	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
心徴候および症状ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
動悸	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
血管障害	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	0	0	1 (3.2%)	0
循環虚脱およびショック	0	0	1 (3.2%)	0
神経原性ショック	0	0	1 (3.2%)	0
高血圧性血管障害	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
血管性高血圧障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
高血圧	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (20.0%)	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
呼吸器系障害ＮＥＣ	4 (13.3%)	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
咳嗽および関連症状	2 (6.7%)	0	0	0
咳嗽	1 (3.3%)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (3.3%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
上気道徴候および症状	2 (6.7%)	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
口腔咽頭痛	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
上気道咳症候群	1 (3.3%)	0	0	0
上気道障害（感染を除く）	2 (6.7%)	0	0	0
鼻部障害ＮＥＣ	2 (6.7%)	0	0	0
鼻出血	2 (6.7%)	0	0	0
胃腸障害	5 (16.7%)	4 (13.3%)	5 (16.1%)	2 (6.5%)
歯牙および歯肉の状態	1 (3.3%)	0	0	0
歯牙および歯周の感染および炎症	1 (3.3%)	0	0	0
齲歯	1 (3.3%)	0	0	0
消化管炎症性疾患	0	0	1 (3.2%)	0
消化管炎症性障害ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
腸炎	0	0	1 (3.2%)	0
消化管運動および排泄障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0
消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0
便秘	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (3.3%)	0	0	0
消化管徴候および症状	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	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	2 (6.5%)	0
上腹部痛	0	0	2 (6.5%)	0
消化管徴候および症状ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
腹部不快感	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
口腔内軟部組織疾患	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
口内炎および口腔内潰瘍形成	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
口内炎	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
肝胆道系障害	1 (3.3%)	0	5 (16.1%)	3 (9.7%)
肝および肝胆道系障害	1 (3.3%)	0	5 (16.1%)	3 (9.7%)
肝酵素および肝機能障害	1 (3.3%)	0	4 (12.9%)	2 (6.5%)
肝機能異常	1 (3.3%)	0	4 (12.9%)	2 (6.5%)
肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
脂肪肝	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
皮膚および皮下組織障害	5 (16.7%)	2 (6.7%)	6 (19.4%)	2 (6.5%)
血管浮腫および蕁麻疹	0	0	1 (3.2%)	0
蕁麻疹	0	0	1 (3.2%)	0
蕁麻疹	0	0	1 (3.2%)	0
表皮および皮膚異常	4 (13.3%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)
水疱形成	0	0	1 (3.2%)	0
水疱	0	0	1 (3.2%)	0
皮膚炎および湿疹	3 (10.0%)	0	2 (6.5%)	0
接触性皮膚炎	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
湿疹	0	0	1 (3.2%)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.3%)	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (3.3%)	0	0	0
紅斑	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
手掌紅斑	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
発疹および皮疹ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
発疹	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
皮膚・皮下組織潰瘍形成	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
皮膚びらん	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
皮膚付属器状態	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
アポクリン腺およびエクリン腺障害	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
汗疹	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
嵌入爪	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
結合組織障害（先天性障害を除く）	1 (3.3%)	0	0	0
結合組織障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
シェーグレン症候群	1 (3.3%)	0	0	0
関節障害	1 (3.3%)	0	0	0
リウマチ性関節症	1 (3.3%)	0	0	0
関節リウマチ	1 (3.3%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (3.3%)	0	0	0
四肢痛	1 (3.3%)	0	0	0
腱、靭帯および軟骨障害	0	0	1 (3.2%)	0
腱障害	0	0	1 (3.2%)	0
腱鞘炎	0	0	1 (3.2%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (3.2%)	0
尿石症	0	0	1 (3.2%)	0
尿路結石（腎結石を除く）	0	0	1 (3.2%)	0
尿管結石	0	0	1 (3.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.7%)	2 (6.7%)	8 (25.8%)	6 (19.4%)
投与部位反応	1 (3.3%)	1 (3.3%)	7 (22.6%)	6 (19.4%)
注射部位反応	1 (3.3%)	1 (3.3%)	7 (22.6%)	6 (19.4%)
注射部位紅斑	0	0	6 (19.4%)	6 (19.4%)
注射部位硬結	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
注射部位そう痒感	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (3.2%)	0
体温異常	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
発熱異常	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
発熱	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
全身障害ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
疼痛および不快感ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
疼痛	0	0	1 (3.2%)	0
臨床検査	3 (10.0%)	3 (10.0%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
血液学的検査（血液型検査を含む）	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
血小板検査	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
血小板数減少	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
白血球検査	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
好中球数減少	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
白血球数減少	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
肝胆道系検査	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
肝機能検査	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.0%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
損傷ＮＥＣ	3 (10.0%)	0	0	0
眼部損傷ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
眼内異物	1 (3.3%)	0	0	0
部位不明の損傷ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
外傷性潰瘍	1 (3.3%)	0	0	0
部位特定損傷ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
歯牙破折	1 (3.3%)	0	0	0
物理的要因による損傷	0	0	1 (3.2%)	0
熱傷	0	0	1 (3.2%)	0
熱傷	0	0	1 (3.2%)	0
処置による損傷および合併症ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
部位不明の処置合併症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
瘢痕ヘルニア	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
注射に伴う反応	1 (3.3%)	1 (3.3%)	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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_rel_s_t_mono_x.rtf (08JUL2016 - 12:35)

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）

	Sarilumab			
	150mg q2w + DMARDs (N=15)	**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	**150mg q2w + DMARDs (PY=15.8) n_E (n_E/100 PY)**	**200mg q2w + DMARDs (PY=12.7) n_E (n_E/100 PY)**
Patients with any TEAE	14 (93.3%)	13 (86.7%)	69(437.2)	52(410.0)
Patients with any treatment emergent SAE	0	3 (20.0%)	0	4 (31.5)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (13.3%)	5 (33.3%)	2 (12.7)	6 (47.3)

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/ae_overview_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_py_s_t_comb_i.rtf (21DEC2016 - 6:44)

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）

	Sarilumab			
	150mg q2w Monotherapy (N=30)	**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	**150mg q2w Monotherapy (PY=31.8) n_E (n_E/100 PY)**	**200mg q2w Monotherapy (PY=33.9) n_E (n_E/100 PY)**
Patients with any TEAE	25 (83.3%)	28 (90.3%)	118(371.6)	139(410.2)
Patients with any treatment emergent SAE	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.1)	2 (5.9)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (3.3%)	0	1 (3.1)	0

PY: Patient-years, TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
n_E(n_E /100 PY) = number of events and number of events per 100 patient-years.
PY for a treatment group is the total duration of the TEAE period in the treatment group.
PGM=PRODOPS/SAR153191/LTS13618/CSR_02/REPORT/PGM/ae_overview_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_py_s_t_mono_i.rtf (21DEC2016 - 6:43)

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）

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n (%)**	**150mg q2w + DMARDs (N=15)**		**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	
	All	**Related**	**All**	**Related**
Any class	14 (93.3%)	9 (60.0%)	13 (86.7%)	9 (60.0%)
感染症および寄生虫症	5 (33.3%)	1 (6.7%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	5 (33.3%)	1 (6.7%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)
HLT: 腹部および消化管感染	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	0
感染性腸炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
胃腸炎	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
歯肉炎	1 (6.7%)	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
結膜炎	1 (6.7%)	0	0	0
眼窩周囲膿瘍	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
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	4 (26.7%)	0	6 (40.0%)	2 (13.3%)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
鼻咽頭炎	4 (26.7%)	0	5 (33.3%)	1 (6.7%)
咽頭炎	0	0	1 (6.7%)	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	2 (13.3%)	0
HLGT: 悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 悪性乳房および乳頭新生物	0	0	1 (6.7%)	0
女性乳癌	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 悪性および詳細不明の消化管新生物	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 悪性胃新生物	0	0	1 (6.7%)	0
胃癌	0	0	1 (6.7%)	0
血液およびリンパ系障害	5 (33.3%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
HLGT: 血小板障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 血小板減少症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血小板減少症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related	 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related
HLGT: 白血球障害	5 (33.3%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
HLT: 好中球減少症	5 (33.3%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
好中球減少症	5 (33.3%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 脂質代謝障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 高脂血症ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
高脂血症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
精神障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 睡眠障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
HLT: 入眠および睡眠維持障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
不眠症	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
神経系障害	1 (6.7%)	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	0	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	0	0	2 (13.3%)	0
浮動性めまい	0	0	2 (13.3%)	0
HLT: 会話および言語障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
構語障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 脊髄および神経根障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 腰髄および神経根障害	1 (6.7%)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (6.7%)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 高血圧性血管障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
高血圧	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (13.3%)	0
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 気管支痙攣および閉塞	0	0	1 (6.7%)	0
喘息	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 咳嗽および関連症状	0	0	1 (6.7%)	0
咳嗽	0	0	1 (6.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	Related	Sarilumab 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	Related
胃腸障害	3 (20.0%)	0	5 (33.3%)	1 (6.7%)
HLGT: 消化管運動および排泄障害	0	0	1 (6.7%)	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
便秘	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	3 (20.0%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)
HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成	3 (20.0%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)
口内炎	3 (20.0%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 舌疾患	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 舌徴候および症状	1 (6.7%)	0	0	0
舌痛	1 (6.7%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 肝および肝胆道系障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 肝酵素および肝機能障害	1 (6.7%)	0	0	0
肝機能異常	1 (6.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)
HLGT: 表皮および皮膚異常	2 (13.3%)	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)
HLT: 皮膚炎および湿疹	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
湿疹	0	0	1 (6.7%)	0
貨幣状湿疹	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: そう痒症ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
そう痒症	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 乾癬状態	0	0	1 (6.7%)	0
乾癬	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
発疹	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 皮膚付属器状態	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 脱毛症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
脱毛症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）	1 (6.7%)	0	0	0
爪甲離床症	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 皮膚血管異常	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 皮膚出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
皮下出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related	 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related
筋骨格系および結合組織障害	6 (40.0%)	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く）	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 代謝性骨障害	0	0	1 (6.7%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 関節障害	2 (13.3%)	0	0	0
HLT: 骨関節症	1 (6.7%)	0	0	0
変形性関節症	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: リウマチ性関節症	1 (6.7%)	0	0	0
関節リウマチ	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 筋障害	2 (13.3%)	0	0	0
HLT: 筋肉痛	1 (6.7%)	0	0	0
筋肉痛	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
筋痙縮	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	2 (13.3%)	0	0	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (6.7%)	0	0	0
頚部痛	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 滑膜および滑液包障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 滑膜障害	1 (6.7%)	0	0	0
滑膜炎	1 (6.7%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 腎障害（腎症を除く）	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 腎不全および腎機能障害	1 (6.7%)	0	0	0
腎機能障害	1 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 尿路系徴候および症状	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 尿異常	0	0	1 (6.7%)	0
血尿	0	0	1 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 投与部位反応	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLT: 注射部位反応	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
注射部位紅斑	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related	 200mg q2w + DMARDs (N=15) All	 Related
注射部位出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
注射部位発疹	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 浮腫ＮＥＣ	1 (6.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (6.7%)	0	0	0
臨床検査	4 (26.7%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
HLT: 白血球検査	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
好中球数減少	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
白血球数減少	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
HLGT: 肝胆道系検査	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 肝機能検査	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLT: 身体的診察法および器官系の状態	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
体重増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
HLGT: 腎尿路系検査および尿検査	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 検尿ＮＥＣ	0	0	1 (6.7%)	0
尿蛋白	0	0	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (26.7%)	0	3 (20.0%)	0
HLGT: 骨および関節損傷	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 下肢骨折および脱臼	0	0	1 (6.7%)	0
足骨折	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 損傷ＮＥＣ	3 (20.0%)	0	1 (6.7%)	0
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	3 (20.0%)	0	1 (6.7%)	0
挫傷	3 (20.0%)	0	0	0
引っかき傷	0	0	1 (6.7%)	0
HLGT: 物理的要因による損傷	1 (6.7%)	0	0	0
HLT: 熱損傷（熱傷を除く）	1 (6.7%)	0	0	0
熱射病	1 (6.7%)	0	0	0

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term**	**150mg q2w + DMARDs (N=15)**		**200mg q2w + DMARDs (N=15)**	
Preferred Term n (%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
HLGT: 投薬過誤	0	0	1 (6.7%)	0
HLT: 過量投与	0	0	1 (6.7%)	0
偶発的過量投与	0	0	1 (6.7%)	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_haru_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_rel_s_t_comb_j_i.rtf (07MAR2017 - 9:02)

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）

	Sarilumab			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n (%)**	**150mg q2w Monotherapy (N=30)**		**200mg q2w Monotherapy (N=31)**	
	All	**Related**	**All**	**Related**
Any class	25 (83.3%)	18 (60.0%)	28 (90.3%)	23 (74.2%)
感染症および寄生虫症	21 (70.0%)	11 (36.7%)	16 (51.6%)	9 (29.0%)
HLGT: 細菌感染症	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 細菌感染ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
細菌性胸膜感染	1 (3.3%)	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: ヘリコバクター感染	1 (3.3%)	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 真菌感染症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
HLT: 白癬感染	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
白癬感染	0	0	1 (3.2%)	0
足部白癬	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	18 (60.0%)	7 (23.3%)	15 (48.4%)	8 (25.8%)
HLT: 腹部および消化管感染	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
胃腸炎	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
耳下腺炎	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
歯周炎	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0
結膜炎	1 (3.3%)	0	0	0
麦粒腫	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLT: 女性生殖器系感染	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
腟感染	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 下気道および肺感染	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
気管支炎	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
気管支肺炎	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
肺炎	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 皮膚組織および軟部組織感染	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 上気道感染	15 (50.0%)	5 (16.7%)	15 (48.4%)	7 (22.6%)
鼻咽頭炎	13 (43.3%)	4 (13.3%)	14 (45.2%)	6 (19.4%)
咽頭炎	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
鼻炎	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
上気道感染	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLGT: ウイルス感染症	4 (13.3%)	4 (13.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
HLT: ヘルペスウイルス感染	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
帯状疱疹	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
耳帯状疱疹	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
口腔ヘルペス	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
ウイルス性腸炎	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	5 (16.1%)	5 (16.1%)
HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 欠乏性貧血	1 (3.3%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 貧血ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
貧血	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 血小板障害	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 血小板減少症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
血小板減少症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLGT: 白血球障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)
HLT: 好酸球障害	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
好酸球増加症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 好中球減少症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
好中球減少症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
免疫系障害	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLGT: アレルギー性疾患	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: アレルギー性疾患ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: アトピー障害	0	0	1 (3.2%)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (3.2%)	0
代謝および栄養障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	3 (9.7%)
HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLT: 食欲障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
食欲減退	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLGT: 脂質代謝障害	1 (3.3%)	0	3 (9.7%)	3 (9.7%)
HLT: コレステロール上昇	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	2 (6.5%)
高コレステロール血症	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	2 (6.5%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
HLT: トリグリセリド上昇	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: プリン代謝障害	0	0	1 (3.2%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (3.2%)	0
精神障害	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 睡眠障害	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 入眠および睡眠維持障害	0	0	1 (3.2%)	0
不眠症	0	0	1 (3.2%)	0
神経系障害	4 (13.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)
HLGT: 頭痛	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
頭痛	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
HLT: 片頭痛	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
片頭痛	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
浮動性めまい	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 脊髄および神経根障害	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 腰髄および神経根障害	1 (3.3%)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (3.3%)	0	0	0
眼障害	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
HLGT: 眼部障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 流涙障害	1 (3.3%)	0	0	0
涙器障害	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症	0	0	2 (6.5%)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	2 (6.5%)	0
HLT: 角膜感染、浮腫および炎症	1 (3.3%)	0	0	0
点状角膜炎	1 (3.3%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
耳および迷路障害	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 内耳および第８脳神経障害	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 内耳徴候および症状	1 (3.3%)	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (3.3%)	0	0	0
心臓障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLGT: 心障害徴候および症状	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
動悸	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
血管障害	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
HLGT: 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 循環虚脱およびショック	0	0	1 (3.2%)	0
神経原性ショック	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 高血圧性血管障害	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
高血圧	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (23.3%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 気管支痙攣および閉塞	1 (3.3%)	0	0	0
喘息	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	5 (16.7%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
HLT: 咳嗽および関連症状	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
咳嗽	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
湿性咳嗽	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 上気道徴候および症状	4 (13.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
口腔咽頭痛	3 (10.0%)	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
上気道の炎症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
上気道咳症候群	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 上気道障害（感染を除く）	2 (6.7%)	0	2 (6.5%)	0
HLT: 鼻閉および炎症	0	0	2 (6.5%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (6.5%)	0
HLT: 鼻部障害ＮＥＣ	2 (6.7%)	0	0	0
鼻出血	2 (6.7%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
胃腸障害	9 (30.0%)	4 (13.3%)	10 (32.3%)	4 (12.9%)
HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 横隔膜ヘルニア	0	0	1 (3.2%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 歯牙および歯肉の状態	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症	1 (3.3%)	0	0	0
齲歯	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 歯牙障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
歯周病	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 消化管炎症性疾患	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 胃炎（感染性を除く）	2 (6.7%)	0	0	0
胃炎	2 (6.7%)	0	0	0
HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
腸炎	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	0
HLT: 下痢（感染性を除く）	0	0	1 (3.2%)	0
下痢	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
便秘	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症	0	0	1 (3.2%)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 消化管徴候および症状	1 (3.3%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	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）	0	0	2 (6.5%)	0
上腹部痛	0	0	2 (6.5%)	0
HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
腹部不快感	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLT: 悪心および嘔吐症状	0	0	2 (6.5%)	0
悪心	0	0	1 (3.2%)	0
嘔吐	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	5 (16.7%)	3 (10.0%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)
HLT: 口腔内軟部組織出血	1 (3.3%)	0	0	0
口腔内出血	1 (3.3%)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
HLT: 口腔内軟部組織腫脹および浮腫	1 (3.3%)	0	0	0
口唇腫脹	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成	3 (10.0%)	3 (10.0%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)
口内炎	3 (10.0%)	3 (10.0%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)
肝胆道系障害	1 (3.3%)	0	5 (16.1%)	3 (9.7%)
HLGT: 肝および肝胆道系障害	1 (3.3%)	0	5 (16.1%)	3 (9.7%)
HLT: 肝酵素および肝機能障害	1 (3.3%)	0	4 (12.9%)	2 (6.5%)
肝機能異常	1 (3.3%)	0	4 (12.9%)	2 (6.5%)
HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
脂肪肝	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮膚および皮下組織障害	9 (30.0%)	3 (10.0%)	7 (22.6%)	1 (3.2%)
HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 蕁麻疹	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
蕁麻疹	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 表皮および皮膚異常	6 (20.0%)	2 (6.7%)	5 (16.1%)	1 (3.2%)
HLT: 水疱形成	0	0	1 (3.2%)	0
水疱	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 皮膚炎および湿疹	5 (16.7%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	0
接触性皮膚炎	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
湿疹	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.3%)	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 紅斑	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
手掌紅斑	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
発疹	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
皮膚びらん	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLGT: 皮膚付属器状態	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
汗疹	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	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 (3.2%)	0
嵌入爪	0	0	1 (3.2%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
HLGT: 皮膚血管異常	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 紫斑およびその関連症状	1 (3.3%)	0	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 皮膚出血	0	0	1 (3.2%)	0
皮下出血	0	0	1 (3.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (20.0%)	1 (3.3%)	5 (16.1%)	0
HLGT: 結合組織障害（先天性障害を除く）	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 結合組織障害ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
シェーグレン症候群	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 関節障害	4 (13.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	0
HLT: 関節関連徴候および症状	0	0	1 (3.2%)	0
関節痛	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: リウマチ性関節症	4 (13.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	0
関節リウマチ	4 (13.3%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	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 (3.2%)	0
HLT: 脊椎および頚部変形	0	0	1 (3.2%)	0
脊椎すべり症	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
筋膜炎	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	2 (6.7%)	0	0	0
背部痛	1 (3.3%)	0	0	0
頚部痛	1 (3.3%)	0	0	0
四肢痛	1 (3.3%)	0	0	0
HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 腱障害	0	0	1 (3.2%)	0
腱鞘炎	0	0	1 (3.2%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 尿石症	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 尿路結石（腎結石を除く）	0	0	1 (3.2%)	0
尿管結石	0	0	1 (3.2%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	 Related	 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	 Related
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 子宮頚部障害（感染および炎症を除く）	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 子宮頚部新生物	0	0	1 (3.2%)	0
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (3.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0%)	3 (10.0%)	9 (29.0%)	7 (22.6%)
HLGT: 投与部位反応	2 (6.7%)	2 (6.7%)	8 (25.8%)	7 (22.6%)
HLT: 注射部位反応	2 (6.7%)	2 (6.7%)	8 (25.8%)	7 (22.6%)
注射部位紅斑	1 (3.3%)	1 (3.3%)	6 (19.4%)	6 (19.4%)
注射部位硬結	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
注射部位そう痒感	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
注射部位腫脹	0	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
注射部位小水疱	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLGT: 体温異常	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
HLT: 発熱異常	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
発熱	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	0
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ	0	0	1 (3.2%)	0
疼痛	0	0	1 (3.2%)	0
臨床検査	4 (13.3%)	3 (10.0%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	3 (10.0%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
HLT: 血小板検査	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
血小板数減少	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
HLT: 白血球検査	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
好中球数減少	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
白血球数減少	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLGT: 肝胆道系検査	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 肝機能検査	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLGT: 腎尿路系検査および尿検査	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 尿路画像検査	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
膀胱超音波検査異常	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Sarilumab 150mg q2w Monotherapy (N=30) All	Related	Sarilumab 200mg q2w Monotherapy (N=31) All	Related
傷害、中毒および処置合併症	6 (20.0%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)
HLGT: 損傷ＮＥＣ	6 (20.0%)	0	2 (6.5%)	0
HLT: 眼部損傷ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
眼内異物	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 筋、腱および靭帯損傷	0	0	1 (3.2%)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
節足動物刺傷	0	0	1 (3.2%)	0
転倒	1 (3.3%)	0	0	0
外傷性潰瘍	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ	1 (3.3%)	0	0	0
歯牙破折	1 (3.3%)	0	0	0
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	2 (6.7%)	0	0	0
挫傷	2 (6.7%)	0	0	0
HLGT: 物理的要因による損傷	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLT: 熱傷	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
熱傷	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 処置による損傷および合併症ＮＥＣ	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
HLT: 部位不明の処置合併症	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
瘢痕ヘルニア	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
注射に伴う反応	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
外科および内科処置	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 産婦人科治療手技	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 人工流産	0	0	1 (3.2%)	0
人工流産	0	0	1 (3.2%)	0
社会環境	0	0	1 (3.2%)	0
HLGT: 血縁問題	0	0	1 (3.2%)	0
HLT: 家族およびパートナーに関する問題	0	0	1 (3.2%)	0
パートナーの妊娠	0	0	1 (3.2%)	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_haru_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_rel_s_t_mono_j_i.rtf (07MAR2017 - 9:03)

2.18　LTS11210 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-2：LTS11210]

2.18.1 概要

表 53 - 概要（LTS11210 試験）

治験実施計画書の識別コード：LTS11210

治験の標題：活動性関節リウマチ患者を対象にサリルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、非対照、継続投与試験

治験責任医師又は治験調整医師：

Gerd R. Burmester, Professor of Medicine, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt University and Free University, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

治験実施医療機関：334 施設（40 ヵ国）

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2010 年 6 月 21 日

データカットオフ日：2015 年 4 月 30 日（試験は進行中）

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要目的：

関節リウマチ（RA）患者におけるサリルマブの長期安全性を評価する。

副次目的：

RA 患者におけるサリルマブの長期有効性を評価する。

治験方法：

本試験は、RA 患者を対象とした多施設共同、国際共同、非盲検、長期試験であり、現在進行中である。本試験には ACT11575、EFC11072、EFC10832、SFY13370 及び EFC13752 試験に参加した患者が組み入れられた。本継続投与試験参加前の先行する試験での対象患者は、メトトレキサート（MTX）療法に効果不十分（EFC11072）、腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬に効果不十分又は不耐（EFC10832、SFY13370）、最大 2 剤までの TNF-α 阻害薬が奏効しなかった（ACT11575）、又は生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）に効果不十分又は不耐（EFC13752）であった。患者は先行する試験での基礎治療を継続することが可能であった。サリルマブの単剤療法について検討した EFC13752 試験では、LTS11210 試験においてもサリルマブの単剤療法を継続した。

先行する試験のサリルマブの投与期間は、EFC11072 試験パート A 又は ACT11575 試験は 12 週間、EFC11072 試験パート B は 2～52 週間、EFC10832 試験は 12～24 週間、SFY13370 試験又は EFC13752 試験は 24 週間であった。

治験実施計画書の識別コード：LTS11210

本試験開始時では、患者は EFC11072 試験パート A、ACT11575 試験及び EFC11072 試験パート B コホート 1 での最高用量であったサリルマブ 150 mg 週 1 回（qw）を投与され、本用法・用量で好中球減少症、血小板減少症又は肝酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］）上昇がみられたときに 150 mg 2 週間に 1 回（q2w）への減量を可能とした。第Ⅲ相試験の用法・用量（150 mg q2w 及び 200 mg q2w）が決定した時点で、サリルマブ 150 mg qw 投与を継続中であった患者は、切り替えが可能となった時点で速やかにサリルマブの 200 mg q2w に変更した。安全性の問題で 150 mg q2w に減量した患者は LTS11210 試験で 150 mg q2w を継続した。

患者数：

予定：約 2000 名

登録：1914 名（サリルマブ + DMARDs）、90 名（サリルマブ単剤療法）

投与：1910 名（サリルマブ + DMARDs）、88 名（サリルマブ単剤療法）

評価：

有効性：1910 名（サリルマブ + DMARDs）、88 名（サリルマブ単剤療法）

安全性：1910 名（サリルマブ + DMARDs）、88 名（サリルマブ単剤療法）

薬物動態：1879 名（サリルマブ + DMARDs）、54 名（サリルマブ単剤療法）

免疫原性：1840 名（サリルマブ + DMARDs）、14 名（サリルマブ単剤療法）

診断及び選択基準：

本試験参加前の先行する試験でランダム化された以下の RA 患者

- EFC11072 試験：
  - パート A（12 週間）又はパート B（52 週間）を完了した患者
  - パート B コホート 1 で選択された用量群に割り付けられなかった患者
- ACT11575：12 週間の治験薬投与期間を完了した患者
- EFC10832：
  - 24 週間の治験薬投与期間を完了した患者
  - 12 週以降に効果不十分の定義に該当した患者
- SFY13370：24 週間の治験薬投与期間を完了した患者
- EFC13752：24 週間の治験薬投与期間を完了した患者

治験実施計画書の識別コード：LTS11210

治験治療：

治験薬：サリルマブ

剤形：

第Ⅲ相試験の選択用法・用量決定前：ガラスバイアル 150 mg（75 mg/mL）

第Ⅲ相試験の選択用法・用量決定後、プレフィルドシリンジが利用可能となる前：ガラスバイアル 150 mg（75 mg/mL）及び 200 mg（100 mg/mL）

第Ⅲ相試験の選択用法・用量決定後、プレフィルドシリンジが利用可能となった後：150 mg（131.6 mg/mL）又は 200 mg（175 mg/mL）が充填されたガラス製プレフィルドシリンジ

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、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：

第Ⅲ相試験の選択用法・用量決定前：サリルマブ 150 mg qw（好中球減少症、血小板減少症又は肝酵素［ALT］上昇がみられた場合には 150 mg q2w へ減量）

第Ⅲ相試験の選択用法・用量決定後：サリルマブ 200 mg q2w（減量の場合 150 mg q2w）

バッチ番号：

150 mg/1.14 mL：[redacted]

150 mg/2 mL：[redacted]

200 mg/1.14 mL：[redacted]

200 mg/2 mL：[redacted]

投与期間：先行する試験の初回投与から本試験の最終投与まで最長 5 年間（260 週間）

観察期間：最長 267 週間（スクリーニング期間最長 1 週間［該当する場合］、非盲検投与期間最長 260 週間、追跡調査 6 週間）

評価基準：

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）

有効性：

ACR20/50/70 改善率、Disease Activity Score 28（DAS28）による寛解、ACR コアセットの各項目の変化量、EULAR 反応の変化量、DAS28-CRP の変化量、Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）の変化量、van der Heijde modified total Sharp score（mTSS）の変化量、EFC11072 試験パート B（コホート 1 で選択された用量群及びコホート 2）を終了した患者の X 線学的進行の割合

治験実施計画書の識別コード：LTS11210

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血清中サリルマブのトラフ濃度分析用の検体については、スクリーニング時／Week 0（先行する試験での治験薬投与期間終了時）、4、12、24、36、48、60、72、84、96、120、144、168、192、216、240、260（治験薬投与期間終了時）及び治験薬投与期間終了後 6 週時に採取した。SAE を発現した場合、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 IL-6 測定用検体を、スクリーニング時／Week 0（先行する試験での治験薬投与期間終了時）、Week 4、12、24、36 及び 48 に採取した。血清 IL-6 濃度を定量下限（LLOQ）が 12.5 ng/mL のバリデートされた免疫測定法を用いて測定した。

抗サリルマブ抗体（ADA）分析用の血清検体を、スクリーニング時／Week 0（先行する試験での最終測定時）、Week 12、24、36、48、60、72、84、96、120、144、168、192、216、240、260（治験薬投与期間終了時）及び治験薬投与期間終了後 6 週時に採取した。血清検体中の 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：

EFC13752 試験を完了した患者は、EFC13752 試験でサリルマブを単剤投与し、LTS11210 試験で単剤投与を継続していることから、サリルマブ + DMARDs 群と分けて解析した。患者にサリルマブ + DMARDs を投与したその他の試験についてはデータを併合した。安全性解析対象集団の人口統計学、既往歴、治療歴等を含む患者特性を、先行する試験のベースライン時に収集したデータに基づき要約した。本要約には定量変数について平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値などの記述統計量並びに定性変数について例数及び割合を示した。主要解析対象集団は安全性解析対象集団とした。データは投与群別（サリルマブ + DMARDs 又はサリルマブの単剤投与）に提示した。

安全性：主要評価項目は有害事象とした。治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）の報告期間は、LTS11210 試験でのサリルマブの初回投与から最終投与後 60 日までとした。TEAE の発現率は、器官別大分類（SOC）、高位グループ語（HLGT）、高位語（HLT）及び基本語（PT）別に提示し、TEAE を発現した患者数及び割合を示した。同一患者に同一事象が複数件発現した場合には 1 件としてカウントした。TEAE の要約には発現率及び 100 人年あたりの発現件数（総曝露期間で調整した発現件数）を提示した。さらに、SAE 及び AESI について、患者数及び 100 人年あたりの発現件数（最初に事象が発現するまでの曝露期間で調整した発現件数又は事象が発現しなかった患者については投与終了までの曝露期間で調整した発現件数）を提示した。臨床検査値の変化はシフト表に要約し、各投与群についてプロットした。また potentially clinically significant abnormality（PCSA）について要約した。

有効性：有効性評価項目についての統計学的仮説及び検定は行わなかった。すべての解析は安全性解析対象集団を対象として、評価された項目を必要に応じて評価時点ごとに記述的に要約した。評価時点ごとの解析とともに 1 年ごとの解析を実施した。有効性データのベースラインは先行する試験でのベースラインとした。カテゴリカル変数については、評価時点でデータが得られている患者を対象に例数及び割合を示し、必要に応じて 95%信頼区間（CI）を算出した。連続変数については、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値などの記述統計量を用いて要約し、平均値の 95%CI を算出した。X 線学的進行抑制の解析については EFC11072 パート B（コホート 1 の選択された用量群及びコホート 2）のみの患者を対象として実施した。

薬物動態：Week 48 までのサリルマブの血清中濃度を要約した。

薬力学：Week 48 までの IL-6 の血清中濃度を要約した。

免疫原性：Week 216 までの ADA 発現状況、ADA 陽性患者の割合及び抗体価を要約した。ADA と安全性及び有効性の関連性について追加解析を実施した。

医療経済評価及び患者報告アウトカムの解析は実施しなかった。

治験実施計画書の識別コード：LTS11210

要約：

集団の特性：

サリルマブ + DMARDs：

1910 名が治験薬を投与され、440 名（23.0%）が本試験を中止した。このうち 274 名（14.3%）が有害事象のために治験薬の投与を中止し、106 名（5.5%）が有害事象以外の理由（治験実施計画書の不遵守又は有効性の欠如等）で本試験を中止した。

患者の平均年齢は 52.1 歳（範囲：19～88 歳）であった。患者の多くは女性（1552 名［81.1%］）及び白人（1641 名［85.7%］）であった。患者の平均体重は 76.17 kg（範囲：38.0～183.6 kg）であった。

本試験組入れ時に先行する試験でサリルマブ + DMARDs 群の患者の約 2/3（63.8%）がサリルマブ 150 mg q2w（26.1%）又は 200 mg q2w（37.7%）の投与を受けており、その他の患者は、選択された用法・用量以外のサリルマブ投与（10.4%）、プラセボ投与（20.8%）、トシリズマブ又はゴリムマブ投与（5.0%）を受けていた。

サリルマブ単剤：

88 名が治験薬を投与され、1 名が本試験を中止した。中止理由は有害事象（試験中止後に死亡）が 1 名であった。

患者の平均年齢は 53.2 歳（範囲：23～78 歳）であった。患者の多くは女性（72 名［80.0%］）及び白人（87 名［96.7%］）であった。患者の平均体重は 76.70 kg（範囲：42.5～154.6 kg）であった。

本試験組入れ時に先行する試験でサリルマブ 150 mg q2w 投与を受けていた患者（48.9%）と 200 mg q2w 投与を受けていた患者（51.1%）の割合はほぼ同程度であった。

有効性の結果：

サリルマブ + DMARDs：

ACR20、ACR50、ACR70 の改善率及び DAS28 寛解率については、Week 0 から Week 24 まで上昇した後、治験薬投与期間全体にわたって持続した。Week 0 から Week 24 にかけての ACR20、ACR50、ACR70 の改善率及び DAS28 寛解率の上昇は、先行する試験でプラセボの投与を受けていた 21%の患者でのサリルマブ投与による急速な治療効果を反映したものと考えられた。150 mg qw から 200 mg q2w への切替えが行われ、切替えにより投与回数及び曝露量が減少したが、Week 24 以降の効果は持続していたことから、改善率及び寛解率は 150 mg qw から 200 mg q2w への切替えによる影響を受けなかったと考えられた。

サリルマブ + DMARDs による治験薬投与期間中の ACR 測定項目及び DAS28 寛解の推移

Study Week	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 Remission
Week 0	1318/1898 (69.4%)	824/1897 (43.4%)	435/1901 (22.9%)	569/1873 (30.4%)
Week 24	1363/1647 (82.8%)	990/1640 (60.4%)	635/1642 (38.7%)	828/1638 (50.5%)
Week 48	1114/1346 (82.8%)	844/1341 (62.9%)	541/1337 (40.5%)	735/1336 (55.0%)
Week 96	709/815 (87.0%)	549/811 (67.7%)	355/808 (43.9%)	469/807 (58.1%)
Week 144	219/255 (85.9%)	167/255 (65.5%)	112/256 (43.8%)	138/255 (54.1%)
Week 192	133/148 (89.9%)	104/148 (70.3%)	75/149 (50.3%)	91/147 (61.9%)
Week 216	58/69 (84.1%)	47/70 (67.1%)	31/69 (44.9%)	42/68 (61.8%)

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who had the response. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed.

治験実施計画書の識別コード：LTS11210

ACR20/50/70 改善率は、圧痛関節数及び腫脹関節数ともに少なくとも 20、50、70%の改善がみられ、他の 5 評価項目（HAQ スコア、CRP 及び Visual Analogue Scale［VAS］の 3 評価）の 3 項目以上で少なくとも 20、50、70%の改善がみられることであった。ACR20/50/70 反応の有無を判断する情報が不十分な場合は評価例数に含めなかった。

全 ACR コアセットの各項目（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）に対するサリルマブの効果は経時的に持続していた。

X 線学的進行抑制については、2 年間（先行する EFC11072 試験及び LTS11210 試験での各 1 年間）のデータを評価した。併合群にはサリルマブ 150 mg q2w、サリルマブ 200 mg q2w 及びプラセボの投与を受けていた患者を含めた。X 線学的データからは、以下に示すように、関節の構造的損傷の進行抑制の持続が示された。

- mTSS スコアの EFC11072 試験のベースラインからの変化量は、Week 0（EFC11072 試験での 52 週間投与後）において 1.05、2 年後（EFC11072 試験での 52 週間及び LTS11210 試験の 48 週間投与後）において 1.34 であった。
- 進行が認められなかった患者の割合は LTS11210 試験の Week 0（51.9%）から Week 48（51.2%）にかけて変化がみられなかった。

本試験の結果から、MTX 又は TNF-α 阻害薬に効果不十分であった患者を対象として DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、216 週間にわたって効果の持続が示された。

サリルマブ単剤：

本試験においてサリルマブ単剤群の患者でのサリルマブの投与期間は現時点では短期間であるため（16 名が 12 週間投与を完了）、サリルマブ単剤群での長期投与について意味のある結論を導くことはできなかった。

安全性の結果：

サリルマブ + DMARDs：

最も多く認められた有害事象は感染症及び注射部位反応であった。

最も多く認められた SAE は感染症であった。重篤な感染症の好発部位は気道及び皮膚軟部組織であった。日和見感染として帯状疱疹が最も多く認められたが、播種性帯状疱疹は認められなかった。結核が 2 名に認められ、これらは再活性化によるものと考えられたが、その他の日和見感染はカンジダによる二次的な感染症であった。カンジダの二次的な感染症として、カンジダ血症、術後腹膜炎及び転子滑液包炎がみられた。

最も多く認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、ALT 増加及び帯状疱疹であった。

臨床検査値異常として好中球数及び血小板数の減少並びに肝酵素上昇及び脂質増加がみられたが、臨床症状の併発は認められなかった。好中球数減少が認められた患者で感染症の発現の増加は認められなかった。血小板数が 100 Giga/L 未満の患者で出血性事象は認められなかった。臨床的に問題となる薬物性肝障害を示唆する事象は認められず、トリグリセリドが 5.6 mmol/L 以上であった患者に膵炎はみられなかった。

ADA の発現率は経時的に低下した。

1910 名を対象としたサリルマブの総曝露量 2989 人年における安全性データにおいて、これらの結果は IL-6 阻害薬投与時に予想される結果と一致していた。

治験実施計画書の識別コード：LTS11210

サリルマブ単剤：

サリルマブ単剤投与群の患者は 88 名と少なく、平均曝露期間は 44.7 日間であるため、本患者集団での長期安全性評価には限界があるが、安全性の結果は IL-6 阻害薬の投与時に予想される結果と一致していた。

薬物動態の結果：

サリルマブ + DMARDs：

サリルマブ + DMARDs群においてサリルマブを反復投与したときのサリルマブの平均トラフ濃度はWeek 0 から Week 12 にかけて増加し、Week 12 から Week 48 までほぼ一定に推移した。

サリルマブ + DMARDs 群の 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。

サリルマブ投与後のIL-6の平均血清中濃度はWeek 12で最高濃度となった後減少し、Week 36からWeek 48にかけてほぼ一定に推移した。

サリルマブ単剤：

データカットオフ時に得られたデータは少数であるため、サリルマブ単剤投与の薬物動態について結論を導くことはできなかった。

結論：

本非盲検継続試験の結果から、MTX 又は TNF-α 阻害薬に効果不十分であった患者を対象として DMARDs 併用下でサリルマブを投与したとき、臨床上のベネフィットが持続することが示された。1910 名を対象とした DMARDs 併用下でのサリルマブの総曝露量 2989 人年での安全性プロファイルは IL-6 阻害薬投与時に予想される結果と一致していた。

本試験においてサリルマブ単剤群の患者でのサリルマブの投与期間は現時点では短期間であるため（16 名が 12 週間投与を完了）、本群での長期有効性及び安全性に関して意味のある結論を導くことはできなかった。

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

2.19　EFC13752 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-3：EFC13752]

2.19.1 概要

表 54 - 概要（EFC13752 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC13752
治験の標題：活動性関節リウマチ患者を対象にサリルマブを単剤投与したときの免疫原性及び安全性を評価する、非盲検、ランダム化、並行群間比較試験
治験責任医師又は治験調整医師：Dr. Alvin F. Wells, Rheumatology & Immunotherapy Center, 4225W. Oakwood Park Court, Franklin, WI 53132 USA on behalf of the SARIL-RA-ONE investigators
治験実施医療機関：28 施設（チリ、チェコ共和国、エストニア、ハンガリー、ポーランド、ロシア及び米国）
公表文献：該当せず
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2014 年 6 月 3 日 最後の患者の完了日：2015 年 5 月 26 日
開発のフェーズ：第Ⅲ相試験
目的： 主要目的： Week 24 までサリルマブを単剤投与したときの免疫原性を評価する。 副次目的： Week 24 までサリルマブを単剤投与したときの安全性を評価する。 Week 24 までサリルマブを単剤投与したときの薬物動態を評価する。 その他の目的： Week 24 までサリルマブを単剤投与したときの有効性を評価する。
治験方法： 本試験は、サリルマブを 24 週間単剤投与したときの免疫原性及び安全性を評価する、非盲検、多施設共同、ランダム化、並行群間比較試験であった。生物学的製剤の使用歴及び地域を層別因子として、サリルマブ 150 mg 2 週間に 1 回（q2w）群又はサリルマブ 200 mg q2w 群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

治験実施計画書の識別コード：EFC13752

患者数：

予定：120 名

ランダム化：132 名

投与：132 名

評価：

有効性：132 名

安全性：132 名

薬物動態：131 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）に基づき診断された罹病期間が 3 ヵ月以上の関節リウマチ（RA）患者で、ACR 機能分類（1991 年改訂基準）がクラスⅠ～Ⅲ、スクリーニング及びベースライン時の腫脹関節数が 66 関節中 4 関節以上、圧痛関節数が 68 関節中 4 関節以上、スクリーニング時の高感度 C 反応性たん白（hs-CRP）が 4 mg/L 以上、生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による 12 週間以上の治療で効果不十分又は不耐の患者を対象とした。

治験治療：

治験薬：サリルマブ

剤形：サリルマブ 150 mg（131.6 mg/mL）、200 mg（175 mg/mL）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 又はサリルマブ 200 mg を q2w 投与

バッチ番号：[redacted] 及び [redacted]

投与期間：24 週間

観察期間：最長 34 週間（スクリーニング最長 4 週間、非盲検投与 24 週間、追跡調査 6 週間［LTS11210 試験に参加しない場合］）

評価基準：

免疫原性：

スケジュールに規定されているとおり投与前検体を含む血液検体を採取し、抗サリルマブ抗体（ADA）について評価した。

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：血清中の機能性サリルマブのトラフ濃度を測定した。

治験実施計画書の識別コード：EFC13752

有効性：

すべての有効性評価項目について探索的に評価した。

- ベースラインから Week 24 までの ACR20/50/70 の改善率
- Disease Activity Score 28-CRP（DAS28-CRP）のベースラインから Week 24 までの変化量

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

投与前検体を含む血清検体をスケジュールに規定された時点で採取し、機能性サリルマブ及び結合型サリルマブの血清中濃度を測定した。

統計手法：

解析対象集団：

ランダム化集団は、治験薬の投与の有無にかかわらず、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。ランダム化されずに治験薬を投与された患者は、安全性解析対象集団に含めずに、別途当該患者データを一覧で提示した。複数の投与法が使用された患者は、より長期間投与された薬剤群に含めることとした。

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が得られたすべての患者とした。

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 回の評価可能な 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。

評価項目の解析：

免疫原性：

本試験の主要評価項目は、ベースラインから Week 24 までの ADA 発現率とした。ADA 評価期間における ADA 解析対象集団について、ADA 陽性及び陰性の患者数及びその割合、ADA 陽性のうち中和抗体陽性及び陰性の患者数及びその割合について要約した。ADA 陽性患者については、ベースラインに ADA が陰性で治験薬投与下で ADA を発現した患者数及びその割合、抗体価の中央値、Q1、Q3、最小値及び最大値、ADA 陽性反応が一過性又は持続性であるかを評価し、さらに一過性又は持続性の ADA 反応それぞれについて中和抗体陽性及び陰性の患者数及びその割合を要約した。また、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数及びその割合並びにこれらの患者の中和抗体陽性及び陰性の患者数及びその割合について要約した。さらに、各時点における ADA 陽性の患者数及びその割合を投与群別に要約した。

ADA 陽性患者の抗体価の対数値を経時的にプロットし、投与群別に示した。各時点の箱ヒゲ図を作成し、ADA 陽性患者の抗体価の範囲、Q1、中央値（Q2）、Q3（外れ値は除外）及び外れ値を示した。また各時点の ADA 陽性患者数、免疫原性の評価可能例数及び ADA 陽性患者の割合を箱ヒゲ図とともに示した。

ADA と臨床的安全性：

安全性の評価では、過敏症、アナフィラキシー、注射部位反応及び治験薬の投与中止に至った治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）について、投与群別に ADA 陽性又は陰性患者別にまとめた。

治験実施計画書の識別コード：EFC13752

ADA と薬物動態：

ADA 陽性又は陰性患者別に、Week 0、2、4、12、16、20、24 及び 30 におけるサリルマブの血清中濃度を投与群ごとに記述的に要約した。また、ADA 陽性又は陰性検体別に、Week 0、2、4、12、24 及び 30 におけるサリルマブの血清中濃度を投与群ごとに記述的に要約した。さらに、ADA 陽性又は陰性検体別に、各時点におけるサリルマブの血清中濃度を投与群ごとにプロットした散布図を示した。

ADA と臨床的有効性：

ADA の陽性又は陰性、一過性又は持続性、中和抗体陽性又は陰性が認められた患者ごとに、有効性の欠如又は消失が認められた患者の割合及び Week 24 の ACR20/50 改善率について解析した。有効性の欠如は有効性の欠如により治験薬の投与を中止した場合、有効性の消失は ACR50 又は EULAR による改善が認められた後、有効性の欠如により治験薬の投与を中止した場合と定義した。

安全性：

安全性の解析は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び ECG の評価に基づいて行った。治験薬投与下で発現した事象又は異常は、治験薬の初回投与から TEAE 期間終了まで評価した。

有効性：

本試験は比較対照のない非盲検試験であり、本試験に有効性を評価する検出力はなく、免疫原性を主要目的とした試験であった。有効性の解析は、ADA 発現が有効性に影響を与える潜在的な可能性を評価するために実施した。

ACR20/50/70 改善率及び DAS28-CRP 寛解については、反応例数又は寛解例数、割合及び 95% 信頼区間（CI）について投与群及び時点（Week 4、8、12、24）ごとに要約した。

DAS28-CRP 及び ACR コアセットの各項目については、ベースラインからの変化量を、平均値、標準誤差及びその 95%CI について投与群及び時点（Week 4、8、12、24）ごとに要約した。

薬物動態：

機能性サリルマブの血清中濃度を、記述統計量（患者数、算術平均、幾何平均、標準偏差、標準誤差、変動係数［CV%］、最小値、中央値、最大値など）を用いて、各時点について投与群別に要約した。q2w 投与で検体採取時に前回投与が 10 日以内又は 18 日以上の場合は本解析に含めなかった。投与前（Week 0）の濃度が LLOQ 未満である場合は濃度をゼロ（0）とし、その他の時点での LLOQ 未満の濃度は LLOQ/2 で置き換えた。上述の記述統計量を用いて、ADA の分類別に、各時点及び各投与群における機能性サリルマブの血清中濃度を要約した。

要約：

集団の特性：

132 名の患者がランダム化され、治験薬を投与された。ベースライン時の人口統計学的特性はサリルマブ 150 mg q2w 群又は 200 mg q2w 群で同様であった。平均年齢は 52.4 歳（範囲：22～78 歳）であり、患者の多くは女性（106 名［80.3%］）及び白人（129 名［97.7%］）であった。患者の平均体重は 76.16 kg（範囲：39.0～156.0 kg）であった。既往歴は投与群間で同様であった。RA の平均罹病期間は 10.49 年間（範囲：0.3～38.6 年間）であった。ランダム化された 132 名中 76 名（57.6%）の患者が ACR 機能分類クラスⅡの RA 患者であり、101 名（77.1%）がリウマチ因子陽性、102 名（79.1%）が抗環状シトルリン化ペプチド（抗 CCP）抗体陽性患者であった。ベースライン時の ACR コアセットの各項目のスコアは両投与群間で均衡しており、中等度から重度の RA 患者集団で多くみられる範囲であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC13752

ADA の評価：

ADA 陽性患者の割合は、サリルマブ 150 mg q2w 群 24.6%（95%CI：14.8, 36.9）、サリルマブ 200 mg q2w 群 18.2%（95%CI：9.8, 29.6）であり、200 mg q2w 群と比較して 150 mg q2w 群で高かった。サリルマブ 150 mg q2w 群 7 名（10.8%）及びサリルマブ 200 mg q2w 群 2 名（3.0%）に中和抗体が認められた。中和抗体が認められた 9 名のうち 7 名は投与を完了して LTS11210 試験に参加し、1 名が関節リウマチの悪化、もう 1 名が注射部位紅斑により LTS11210 試験に参加しなかった。一過性及び持続性の ADA 陽性反応を有する患者がみられたが、全体として抗体価は低く（中央値 30）、抗体価が 60 を上回った患者は 6 名のみであった。

TEAE により治験薬の投与を中止した患者の割合は、ADA 陰性患者と比較して ADA 陽性患者で高かったが、明らかに ADA の発現に起因すると考えられる事象は認められなかった。過敏症反応に関する事象の発現に ADA 陽性患者及び陰性患者の間に明らかな差は認められなかった。

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。

ACR20 反応不十分例の割合は、ADA 陽性患者で 150 mg q2w 群 56.3%、200 mg q2w 群 41.7%、ADA 陰性患者で 150 mg q2w 群 16.3%、200 mg q2w 群 24.1%であり、ADA 陽性患者で高かったが、これらの多くは様々な理由での早期中止により効果不十分例とみなされた患者であった。有効性の欠如により試験を中止した患者が ADA 陽性及び陰性患者の各 1 名に認められた。これらの結果に基づくと、ADA 発現により臨床反応が抑制される可能性は否定できないと考えられたが、患者が少数であり本結果は限定的なものであった。

安全性の結果：

全体として、TEAE の発現に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。治験薬の投与中止に至った SAE 及び TEAE の発現率は低く、器官別大分類（SOC）別の TEAE に特定の傾向は認められなかった。臨床検査値の平均変化については、好中球数の減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び脂質の増加が認められ、これらは IL-6 阻害薬の投与により予測される効果と一致するものであった。サリルマブ 150 mg q2w 群と比較してサリルマブ 200 mg q2w 群で好中球絶対数（ANC）1.0 Giga/L 未満及び ALT の基準値上限（ULN）1～3 倍が高い割合で認められた。ANC 1.0 Giga/L 未満と併発した重篤な感染症は認められず、ALT の ULN 3 倍超の増加が認められた患者はサリルマブ 200 mg q2w 群の 1 名のみであった。16 名（サリルマブ 150 mg q2w 群 4 名及びサリルマブ 200 mg q2w 群 12 名）の患者で、ベースラインから 30%以上の血清クレアチニン増加が認められた。

有効性の結果：

生物学的製剤以外の DMARDs による治療で効果不十分であった RA 患者を対象にサリルマブを単剤投与したとき、サリルマブ両投与群ともに、ACR コアセット（ACR 20/50/70 改善率及び Week 24 の Health Assessment Questionnaire-Disability Index［HAQ-DI］のベースラインからの変化量を含む）及び DAS28 スコアによる徴候、症状及び身体機能の改善が早期に認められ、その改善は 24 週間の投与期間を通して持続した。全体としてサリルマブ 150 mg q2w 及び 200 mg q2w 群の効果はほぼ同様であった。

薬物動態の結果：

サリルマブを反復皮下投与したとき、サリルマブのトラフ濃度は Week 12 から次の採取時点である Week 16 の間に定常状態に達し、約 4～5 倍の蓄積が示された。また、血清中サリルマブの平均トラフ濃度は、150 mg q2w から 200 mg q2w の間で用量比を上回って増加した。

治験実施計画書の識別コード：EFC13752

結論：

本試験ではサリルマブを 150 mg q2w 又は 200 mg q2w を 24 週間単剤投与したときの免疫原性及び安全性について評価した。ADA 陽性患者の割合はサリルマブ 150 mg q2w 群で 24.6%、サリルマブ 200 mg q2w 群で 18.2%であり、サリルマブ 150 mg q2w 群で ADA 陽性患者の割合が高かった。中和抗体はサリルマブ 150 mg q2w 群 10.8%及び 200 mg q2w 群 3.0%に認められた。一過性及び持続性の ADA 陽性反応を有する患者がみられたが、全体として抗体価は低く（中央値 30）、抗体価が 60 を上回った患者は 6 名のみであった。

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。

過敏症反応に関する事象の発現について、ADA 陽性患者及び陰性患者に明らかな違いは認められなかった。RA 患者を対象にサリルマブを単剤投与したときの ADA の発現を評価する本試験の結果は、サリルマブ 150 mg 又は 200 mg q2w の 24 週間皮下投与における既知の安全性プロファイルと一致しており、DMARDs に対して効果不十分であった RA 患者に対しサリルマブ 150 mg 又は 200 mg q2w の単剤投与での使用を支持するものであった。

サリルマブ 150 mg 又は 200 mg q2w 24 週間単剤投与により、両投与群で RA の徴候、症状及び身体機能の改善が認められ、これらの改善は両投与群で同様であった。ADA 発現により臨床反応が抑制される可能性は否定できないと考えられたが、患者が少数であり本結果は限定的なものであった。

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

2.20　MSC12665 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-4：MSC12665]

2.20.1 概要

表 55 - 概要（MSC12665 試験）

治験実施計画書の識別コード：MSC12665
治験の標題：抗 IL6R 療法の候補となる中等度から重度の活動性関節リウマチ患者を対象にサリルマブのオートインジェクター及びプレフィルドシリンジの有用性を評価する多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験
治験責任医師又は治験調整医師：Joel Kremer, MD
治験実施医療機関：57 施設（欧州、北米、南米及び南アフリカ）
公表文献：該当せず
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2014 年 3 月 18 日 最後の患者の完了日：2015 年 2 月 19 日（最後の患者が 12 週間のオートインジェクター［AI］評価期間を完了した日）
開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的： 主要目的： 関節リウマチ（RA）患者が非監視下でサリルマブの AI を 12 週間使用した際の頑健性及び利用者相互関係を評価する。 副次目的： • サリルマブの薬物動態を AI 使用時とプレフィルドシリンジ（PFS）使用時とで比較する。 • サリルマブの AI 使用時の患者満足度を評価する。 その他の目的： • AI 評価期間でサリルマブ 150 mg 又はサリルマブ 200 mg 2 週間に 1 回（q2w）投与の有効性を評価する。 • AI 評価期間でサリルマブ 150 mg 又はサリルマブ 200 mg q2w 投与の安全性を評価する。
治験方法： 本試験は、多施設共同、国際共同、ランダム化、非盲検、並行群間、4 群、1 年間の非盲検継続投与期間が続く 12 週間投与試験（AI 評価期間）であった。

治験実施計画書の識別コード：MSC12665

患者数：

予定：投与群及びデバイスごとに各群 50 名

ランダム化：217 名

投与：217 名

評価：

有効性：217 名

安全性：217 名

薬物動態：217 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）に基づき診断された罹病期間が 12 週間以上の中等度から重度の活動性 RA 患者で、スクリーニング前に 12 週間以上生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による治療を受け、スクリーニング前に 6 週間以上にわたり一定用量で継続治療されている患者を対象とした。

治験治療：

治験薬：サリルマブ

剤形：

- サリルマブ 150 mg（131.6 mg/mL）又は 200 mg（175 mg/mL）が充填されたガラス製 PFS
- サリルマブ 150 mg（131.6 mg/mL）又は 200 mg（175 mg/mL）が充填されたガラス製 PFS が組み込まれた AI

注射容量：1.14 mL

投与経路：腹部又は大腿部に皮下投与（自己投与）

用量：サリルマブ 150 mg 又はサリルマブ 200 mg q2w 投与

バッチ番号：

AI 150 mg：[redacted]、[redacted]、PFS 150 mg：[redacted]、[redacted]

AI 200 mg：[redacted]、[redacted]、PFS 200 mg：[redacted]

治験薬以外の薬剤：

すべての患者が以下の生物学的製剤以外の DMARDs の単剤投与又は併用投与による基礎治療を継続した（レフルノミドとメトトレキサート［MTX］の併用投与を除く）：

- MTX：10～25 mg/週（又は各国で承認された投与方法に従う）
- 葉酸／フォリン酸：各国での推奨に従う
- レフルノミド：10～20 mg/日
- スルファサラジン：1000～3000 mg/日
- ヒドロキシクロロキン：200～400 mg/日

治験実施計画書の識別コード：MSC12665

投与期間：12 週間

観察期間：AI 評価期間内の 18 週間

評価基準：

デバイス関連の主要評価項目：

- AI 関連の器具の不具合の報告件数

デバイス関連の副次評価項目（AI 群のみ評価）：

- AI 関連の器具への不満の報告件数と種類
- AI 関連の器具の不具合の種類
- AI 関連の薬剤注入の不具合（全用量を投与できなかった［器具の不具合を除く］）の件数と種類
- AI 関連の器具の不具合が報告された患者数と割合
- AI 関連の器具への不満が報告された患者数と割合
- AI 関連の薬剤注入の不具合が報告された患者数と割合
- AI の患者満足度（患者満足度質問票に記載された回答に基づいて評価）

臨床的有効性評価項目：

- Week 12 での ACR20/ACR50/ACR70 反応
- Week 12 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 での Disease Activity Score 28-CRP（DAS28-CRP）寛解（DAS28-CRP<2.6）
- Week 12 での DAS28-CRP のベースラインからの変化量

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：

機能性サリルマブの血清中濃度－時間プロファイル解析を初回投与後（Week 0～2）及び 6 回目投与後（Week 10～12）に実施し、Week 0 及び 10 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を算出した。また、C_{trough} を Week 0、2、4、8、10 及び 12 の各投与前に測定した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態解析用の検体は Day 1、3、5、8、12、15、29、57、71、73、75、78、82、85 及び 127 に採取した。血清検体の機能性サリルマブ濃度の分析には、バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）（定量下限［LLOQ］：312.5 ng/mL）を用いた。

治験実施計画書の識別コード：MSC12665

統計手法：

デバイス関連の評価項目：

AI の主要解析と副次解析は AI 群のみで実施した。12 週間の AI 評価期間のデータについて modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に解析した。mITT 集団は、ランダム化集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の治験期間中に少なくとも 1 つの評価データを有する患者と定義した。AI による治験薬投与時の器具の不具合の件数及びその割合をサリルマブ 150 mg q2w、200 mg q2w 群ごとに記述的に要約し、必要に応じて 95%信頼区間（CI）を算出した。デバイス関連のその他の評価項目については、各評価時点の件数、例数及び割合を要約し、必要に応じて 95%CI を算出した。患者満足度調査票については、評価時点で得られたデータについて、記述統計量（平均値及び標準偏差）を用いて要約した。

有効性：

有効性評価項目のうちカテゴリカル変数については例数及び割合を示し、必要に応じて 95%CI を算出した。連続変数については、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値などの記述統計量を用いて要約し、平均値の 95%CI を算出した。欠測値の補完は行わなかった。

薬物動態：

薬物動態解析は薬物動態解析対象集団を対象として行った。薬物動態解析対象集団には、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、Week 0 及び Week 12 までに少なくとも 1 つのノンコンパートメント法による薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{trough}）を有する患者を含めた。機能性サリルマブの血清中濃度は記述統計量を用いて要約した。パラメータの推定値及び投与群間（AI 150 mg q2w 群と PFS 150 mg q2w 群、AI 200 mg q2w 群と PFS 200 mg q2w 群）の幾何平均値の比（AI/PFS）及びその 90%CI を算出した。C_{max} と $AUC_{0-\tau}$ の推定値、幾何平均値の比及びその 90%CI（AI 150 mg q2w 群と PFS 150 mg q2w 群、AI 200 mg q2w 群と PFS 200 mg q2w 群）は、Week 0 と Week 10 にそれぞれ算出した。C_{trough} の推定値、幾何平均値の比及びその 90%CI は、Week 4 と Week 8 にそれぞれ算出した。

安全性：

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として行った。各投与群の治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE、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要約した。臨床検査、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。

要約：

集団の特性：

217 名がランダム化され、治験薬を投与された。そのうち、12 週間の AI 評価期間を完了した患者は 201 名（92.6%）であった。16 名（7.4%）が試験を中止し、主な中止理由は有害事象であった。12 週以降の長期継続投与期間に移行した患者は 192 名（88.5%）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群で同様であった。AI 評価期間中のサリルマブの累積曝露量は、各群で 11.2～12.7 人年であった。

治験実施計画書の識別コード：MSC12665

デバイス関連の評価項目の結果：

主要解析の結果、AI 使用時の器具の不具合はまったく認められなかった。器具への不満は 1 件報告され、そのデバイスによる薬剤注入の不具合が生じた。当該患者のデバイスは交換され、その後規定用量を投与された。

12 週間後の調査で、AI に「満足」又は「とても満足」した患者は 98%であり、本試験で使用した AI と同様のデバイスの使用に「とても自信がある」又は「極めて自信がある」患者は 91%であった。AI を「使いやすい」又は「極めて使いやすい」と回答した患者は 88%であり、注射時間が「普通」、「短い」又は「極めて短い」と回答した患者は 98%であった。

有効性評価項目の結果：

Week 12 での ACR20/50/70 改善率は各投与群でそれぞれ 69.2～80.4%、30.2～46.2%及び 15.4～19.6%であり、AI 群及び PFS 群で同程度であった。Week 12 の ACR コアセットの各項目及び DAS28-CRP のベースラインからの変化量についても AI 群及び PFS 群で同程度であった。さらに、DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP スコアが 2.6 未満の寛解基準に達した患者の割合）は各投与群で 26.8～30.8%であり、AI 群と PFS 群で同程度であった。

薬物動態の結果：

血清中の機能性サリルマブの曝露量はサリルマブ 150 mg q2w から 200 mg q2w の間で用量比を上回って増加した。150 mg に対し 200 mg の投与量 1.33 倍に対し、Week 2 のサリルマブ 150 mg q2w に対する 200 mg q2w の C_{max} は AI 群で 1.7 倍、PFS 群で 1.4 倍、$AUC_{0-\tau}$ は AI 群で 1.8 倍、PFS 群で 1.5 倍であった。また、Week 12 のサリルマブ 150 mg q2w に対する 200 mg q2w の C_{max} は AI 群で 2.3 倍、PFS 群で 1.6 倍、$AUC_{0-\tau}$ は AI 群で 2.2 倍、PFS 群で 1.8 倍であった。さらに Week 12 のサリルマブ 150 mg q2w に対する 200 mg q2w の C_{trough} は AI 群で 3.4 倍、PFS 群で 2.7 倍であった。Week 0～2 の $AUC_{0-\tau}$ と Week 10～12 の $AUC_{0-\tau}$ との比較では、1.4～1.9 倍の増加が示された。

サリルマブ 150 mg q2w の Week 0～2、10～12 における C_{max} と $AUC_{0-\tau}$ は AI 群と PFS 群で同程度であった。サリルマブ 200 mg q2w については、C_{max} に関して AI 群と PFS 群にわずかな差が認められたものの、$AUC_{0-\tau}$ は AI 群と PFS 群で同程度であった。

安全性の結果：

12 週間の AI 評価期間中の主要安全性評価は、サリルマブの AI 及び PFS 使用時の安全性を評価することであった。全体的に、TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は AI 群と PFS 群で類似していた。死亡は認められなかった。

最も多く報告された TEAE は感染症であり、感染症の発現率は AI 群と PFS 群で同程度であった。最も多く報告された基本語（PT）は好中球減少症、注射部位紅斑及び上気道感染であった。好中球減少症の発現率は 150 mg q2w 群で 200 mg q2w 群と比較して高かったが、AI の 150 mg q2w 群と PFS の 150 mg q2w 群の間に差はみられなかった。注射部位反応の発現率は AI 群と PFS 群で同程度であった。

抗サリルマブ抗体（ADA）発現については、ほとんどの ADA 陽性患者の最大抗体価は 60 以下（最小抗体価 30）であり、全体的に抗体価は低かった。

SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE について、特定の傾向は認められなかった。

臨床検査値の平均変化量は、すべての投与群でおおむね一致しており、150 mg q2w と 200 mg q2w の間に明らかな差は認められなかった。

AI 評価期間中の安全性プロファイルは、IL-6 阻害薬投与時に予想される作用と一致するものであった。

治験実施計画書の識別コード：MSC12665

結論：

本試験の結果、非監視下で RA 患者が AI サリルマブ 150 mg 及び 200 mg を使用した際の使いやすさと頑健性が示された。RA 患者の機能性サリルマブの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\tau}$、C_{max}）は、150 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の AI 群と PFS 群でおおむね同程度であった。本試験の安全性及び有効性の結果は、サリルマブ 150 mg 及び 200 mg を皮下投与したときの既知のプロファイルと一致していた。

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

2.21　ACT11575 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-1：ACT11575]

2.21.1 概要

表 56 - 概要（ACT11575 試験）

治験実施計画書の識別コード：ACT11575

治験の標題：腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬が奏効しなかった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皮下投与したときの有効性を評価するランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照試験

治験責任医師又は治験調整医師：E. Fudman, MD, 1301 W 38th St., Suite 702, 78705 Austin, Texas, USA

治験実施医療機関：10 施設（北米、南米及び欧州）

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2010 年 11 月 15 日

最後の患者の完了日：2011 年 9 月 15 日

本試験は進捗に遅延が生じ、試験完了までのスケジュールに影響を及ぼしたため早期中止された。中止時点で 16 名がランダム化され、そのうち 13 名が試験を完了した。有効性解析はデータが不十分であったため実施しなかった。安全性解析は予定された通りに実施し、試験結果の要約を作成した。

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

主要目的：

2 剤までの腫瘍壊死因子（TNF-α）阻害薬が奏効しなかった活動性関節リウマチ（RA）患者を対象に、サリルマブをメトトレキサート（MTX）併用下で投与したときの RA の徴候及び症状の軽減に関する有効性をプラセボと比較して評価する。

副次目的：

- サリルマブの安全性を評価する。
- サリルマブの薬物動態を評価する。

治験方法：

本試験は、TNF-α 阻害薬が奏効しなかった活動性 RA 患者を対象に MTX 併用下でサリルマブを皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照試験であった。抗 TNF-α モノクローナル抗体であるゴリムマブを実薬対照として用いた。地域及び前治療としての TNF-α 阻害薬の薬剤数を層別因子として、サリルマブ 150 mg 週 1 回（qw）、プラセボ及びゴリムマブ 50 mg 4 週間に 1 回（q4w）のいずれかに 2：1：2 の比率でランダムに割り付け、二重盲検下で 12 週間投与した。すべての患者で基礎治療として MTX 投与を継続した。

治験実施計画書の識別コード：ACT11575

患者数：

予定：約 250 名（サリルマブ群 100 名、プラセボ群 50 名、実薬対照群 100 名）

ランダム化：16 名

投与：16 名

評価：

有効性：NA

安全性：16 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病期間が 6 ヵ月以上の中等度から重度の活動性 RA 患者で、スクリーニング及びベースライン時点で ACR 機能分類がクラスⅠ～Ⅲ、スクリーニング前に 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、TNF-α 阻害薬（2 剤まで）に奏効しなかった 18～74 歳の男女を対象とした。

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（75 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：サリルマブ又はプラセボを 150 mg qw（減量する場合 150 mg 2 週間に 1 回［q2w］）

バッチ番号：

サリルマブ：[redacted]

プラセボ：[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬：ゴリムマブ又は対応するプラセボ

剤形：プレフィルドシリンジ（50 mg/0.5 mL）

注射容量：0.5 mL

投与経路：腹部皮下投与

用量：ゴリムマブ又はプラセボを 50 mg q4w

バッチ番号：[redacted]、[redacted]

治験薬以外の薬剤：

- MTX：15～25 mg qw（忍容性に応じて少なくとも≥10 mg qw）
- 葉酸：5～7 mg/週（各国で承認された投与方法に準拠する）

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、投与期間 12 週間、追跡調査 6 週間［LTS11210 試験に参加しない場合］）

治験実施計画書の識別コード：ACT11575

評価基準：

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）

統計手法：

治験薬の曝露量及びコンプライアンスを安全性解析対象集団（ランダム化された患者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）の投与群別に要約した。治験薬曝露期間は、一時的な投与中断にかかわらず「最終投与日」－「初回投与日」+「7 日（サリルマブ及びプラセボ群）又は 28 日（ゴリムマブ群）」と定義した。

安全性データの解析は、安全性解析対象集団において投与群別に記述的に要約した。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。主な評価項目は有害事象データ及び potentially clinically significant abnormality（PCSA）とした。

AEPM は、重篤又は非重篤にかかわらず治験実施計画書で事前に規定された方法で評価する必要のある有害事象とした。AEPM は日和見感染（帯状疱疹等）、憩室炎及び消化管穿孔、全身性過敏症反応又はアナフィラキシー、自己免疫性又はループス様症候群、薬物性肝障害、好中球減少症、血小板減少症、神経学的事象、妊娠、過量投与とした。

AEPM は、治験責任医師による報告の他に、特定の用語を検索することによって治験依頼者が特定することも可能とした。事象の特定後、医学的評価により AEPM の一覧に追加することとした。

臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータについては、治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）の評価期間（TEAE 期間）中に認められた PCSA について、ベースライン値にかかわらず、及びベースラインでの正常又は異常のカテゴリーごとに投与群別に要約した。

要約：

集団の特性：

スクリーニングを受けた患者 41 名中 16 名がランダム化され、治験薬を投与された（プラセボ群 4 名、ゴリムマブ 50 mg q4w 群 5 名、サリルマブ 150 mg qw 群 7 名）。そのうち 3 名は試験を中止した（プラセボ群及びゴリムマブ群の各 1 名は有害事象、サリルマブ群の 1 名は有効性の欠如により試験を中止した）。試験を完了したサリルマブ群の 4 名、ゴリムマブ群の 3 名が非盲検の継続投与試験（LTS11210 試験）に参加した。プラセボ群から LTS11210 試験に参加した患者はいなかった。

ランダム化された患者のほとんどは女性（87.5%）、白人（56.3%）及び 65 歳未満（75%）であった。ベースライン時の RA の平均罹病期間 ± 標準偏差はプラセボ群 6.75 ± 4.39 年、ゴリムマブ群 4.41 ± 4.87 年、サリルマブ群 16.27 ± 10.22 年であった。ほとんどの患者が ACR 機能分類クラスⅡ（43.8%）又はクラスⅢ（43.8%）の RA 患者であり、多くの患者がリウマチ因子陽性（68.8%）又は抗 CCP 抗体陽性（86.7%）であった。87.5%が MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の投与歴のない患者であった。治験実施計画書に規定されたとおりすべての患者がMTXを併用し､ほとんどの患者が葉酸の併用投与を受けた。

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 16 名を含めた。治験薬の服薬遵守はプラセボ群及びゴリムマブ群で 100%、サリルマブ群で 98.1%であった。治験薬の平均投与期間 ± 標準偏差は、プラセボ群 67.8 ± 31.2 日、ゴリムマブ群 75.8 ± 27.5 日、サリルマブ群 82.9 ± 13.8 日であった。

治験期間中に SAE は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、蕁麻疹がプラセボ群の 1 名、治験薬投与前に認められたグレード 3 の好中球減少症がゴリムマブ群の 1 名に認められた。

治験実施計画書の識別コード：ACT11575

TEAE はプラセボ群の 4 名中 3 名、ゴリムマブ群の 5 名中 1 名、サリルマブ群の 7 名中 3 名に認められた。内訳は、プラセボ群で蕁麻疹 1 名、鼻咽頭炎 1 名、尿路感染・副鼻腔炎及び偶発的過量 1 名、ゴリムマブ群で下痢・嘔吐及び皮膚炎 1 名、サリルマブ群でインフルエンザ・筋痙縮及び適用部位反応（紅斑）1 名、高血圧・咳嗽・悪寒及びトランスアミナーゼ上昇 1 名、偶発的過量投与 1 名であった。中等度であったプラセボ群 1 名の蕁麻疹を除き、その他の TEAE は軽度であった。

治験責任医師による AEPM の報告はなかったが、MedDRA 用語に基づく治験依頼者の臨床的検討によりプラセボ群 1 名の蕁麻疹のみが AEPM と判断された。

偶発的過量（6 日未満の投与間隔に 2 回以上投与された場合と定義）がプラセボ群及びサリルマブ群で各 1 名に認められたが、いずれも無症候性であった。

肝酵素上昇がサリルマブ群の 1 名に認められたが、基準値上限（ULN）3 倍未満の上昇であった。

すべての投与群において PCSA はほとんど報告されなかった。好中球数 1.5 Giga/L 未満（グレード 2）の減少がサリルマブ群の 1 名に認められ、プラセボ群及びゴリムマブ群では認められなかった。本患者の好中球数は、ベースライン時の 6.55 Giga/L から Day 31 で 1.32 Giga/L に減少したが、次の評価時に正常値に回復したため、治験薬投与の中断は行わなかった。

肝機能検査に関する PCSA として、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］がともに ULN 1～3 倍増加した患者がサリルマブ群 3 名、ゴリムマブ群 1 名に認められ、プラセボ群では認められなかった。

代謝機能に関しては、総コレステロールにおいてサリルマブ群の 4 名に 6.2 mmol/L 以上 7.74 mmol/L 未満までの増加、1 名に 7.74 mmol/L 以上の増加が認められた。また、LDL コレステロール値においてサリルマブ群の 3 名に 4.1 mmol/L 以上の増加が認められた。プラセボ群及びゴリムマブ群に総コレステロール又は LDL コレステロールに関する PCSA は認められなかった。クレアチニン・クリアランスについては、サリルマブ群でベースラインが正常であった 4 名中 2 名（73.06 mL/min、79.67 mL/min）、ゴリムマブ群で 3 名中 1 名（77.99 mL/min）に一過性の 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下の PCSA が認められ、プラセボ群では認められなかった。

投与群間でバイタルサイン又は ECG に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

治験中に抗サリルマブ抗体（ADA）陽性となった患者はいなかった。

自己抗体（抗核抗体及び抗 ds-DNA 抗体）に関して得られたデータから、治験薬投与期間中にいずれの投与群においてもセロコンバージョンは認められなかった。

薬物動態の結果：

本試験で採取した血液検体数は限られていたことから、意味のある薬物動態解析を実施することはできなかった。

結論：

本試験は早期に中止となり、治験薬が投与された患者数が少ないことから、サリルマブの安全性、有効性又は薬物動態に関して結論を下すことはできなかった。サリルマブ群で肝酵素上昇及び脂質増加に関する PCSA が認められた患者の割合が高かったが、これらは IL-6 阻害薬投与時に予想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

2.22　EFC11574 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-2：EFC11574]

2.22.1 概要

表 57 - 概要（EFC11574 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC11574
治験の標題：アダリムマブとメトトレキサートの併用による 4 ヵ月の治療に効果不十分な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とエタネルセプトを比較評価するランダム化、実薬対照比較試験
治験責任医師又は治験調整医師：Paul Emery, University of Leeds
治験実施医療機関：228 施設（31 ヵ国）
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 9 日 最後の患者の完了日：2015 年 1 月 12 日
開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的： 主要目的： アダリムマブとメトトレキサート（MTX）の併用による 4 ヵ月の治療に効果不十分であった関節リウマチ（RA）患者を対象に、Disease Activity Score 28-CRP（DAS28-CRP）スコアの Week 24 でのベースラインからの改善について、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を検証する。 副次目的： • アダリムマブと MTX の併用による 4 ヵ月の治療に効果不十分であった RA 患者を対象に、以下の項目について 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を検証する。 - Week 24 での RA の徴候及び症状の軽減 - Week 24 での患者報告アウトカムにより評価される身体機能を含めた QOL の改善 • MTX 併用下でのサリルマブ及びエタネルセプトの安全性及び忍容性を評価する。
治験方法： 本試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、3 群、24 週間の二重盲検期間、16 週間（4 ヵ月）の非盲検導入期を有する実薬対照試験であった。16 週間のアダリムマブと MTX 併用による導入期（アダリムマブ導入期）後、効果不十分であった患者をサリルマブ（150 mg 又は 200 mg 2 週間に 1 回［q2w］）と MTX の併用又はエタネルセプト 50 mg 週 1 回（qw）と MTX の併用のいずれかにランダムに割り付けた。アダリムマブ導入期に効果が示された患者はサリルマブのサブスタディに移行し、サリルマブ 150 mg q2w の投与を受けた。

治験実施計画書の識別コード：EFC11574

患者数：

予定：1942～2589 名

アダリムマブ導入期：776 名

ランダム化：43 名（導入期においてアダリムマブに効果不十分であった患者）

エタネルセプト 50 mg qw 群：17 名

サリルマブ 150 mg q2w 群：13 名

サリルマブ 200 mg q2w 群：13 名

サブスタディ（サリルマブ 150 mg q2w）：322 名（導入期においてアダリムマブに効果が示された患者）

投与：二重盲検投与期：43 名、サブスタディ：322 名

評価：

有効性：NA

安全性：二重盲検投与期：43 名、サブスタディ：322 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）に基づき中等度から重度の RA と診断され、罹病期間が 3 ヵ月以上である 18 歳以上の成人患者を対象とした。

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、又はエタネルセプト群の患者にはサリルマブプラセボを q2w 投与

バッチ番号：依頼時に提供

治験薬：エタネルセプト又は対応するプラセボ

剤形：エタネルセプト 50 mg 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

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：エタネルセプト 50 mg、又はサリルマブ群の患者にはエタネルセプトプラセボを qw 投与

バッチ番号：依頼時に提供

治験薬以外の薬剤：アダリムマブ

剤形：アダリムマブ 40 mg が充填されたガラス製プレフィルドシリンジ

投与経路：腹部又は大腿部に皮下投与（アダリムマブの規格が上記と異なる場合は各地域の規定に従う。可能な場合には自己投与を実施。）

用量：アダリムマブ 40 mg q2w 投与

治験実施計画書の識別コード：EFC11574

治験薬以外の薬剤：

MTX：10～25 mg/週（各国で承認された投与方法に準拠する）

投与期間：

アダリムマブ導入期：最長 4 ヵ月

二重盲検投与期：最長 24 週間

サブスタディ：最長 52 週間

観察期間：

アダリムマブ導入期のみに参加し、本試験の治験薬投与期の参加に適格でなかった患者の最長観察期間は 26 週間

アダリムマブ導入期に参加し、本試験の二重盲検投与期に参加した患者の最長観察期間は 54 週間

アダリムマブ導入期に参加し、サブスタディに参加した患者の最長観察期間は 82 週間

評価基準：

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）

有効性：

DAS28-CRP スコア、ACR 20/50/70 改善率及び各測定項目、EULAR/ACR の寛解及び反応、DAS28-ESR、Simplified Disease Activity Index（SDAI）、Clinical Disease Activity Index（CDAI）

なお、治験を早期中止したため意味のある結論を得るのに十分な患者数が得られなかったことから、有効性評価項目の解析は実施しなかった。

薬物動態：血清中サリルマブの薬物動態解析のため検体の収集を実施した。

治験の早期中止：

本試験は、当初の試験計画に対して遅延が認められたため、2014 年 8 月 7 日に中止した。この判断は安全性の問題によるものではなく、本試験の二重盲検投与期に移行する患者数が予想よりも少数であり試験が遅延したことによるものであった。アダリムマブ導入期から本試験の二重盲検投与期への移行に適格であった患者の割合は、予想していた 30～40%に対し約 10%であった。

本試験を中止するときには、中止手順として、割り付けられた治験薬に対する患者の反応の評価及び代替治療についての検討を十分に行うことが可能となるよう、その時点で投与されている治験薬の投与を 12 週間以上行うことを規定した。本試験の中止時点において、アダリムマブ導入期に参加した患者は 776 名（計画患者数は 1942～2589 名）、二重盲検投与期に移行した患者は 43 名（計画患者数 699 名）、サリルマブのサブスタディに移行した患者は 322 名であった。以上のうち、二重盲検投与期に 6 ヵ月の投与を受けた患者は 43 名中 11 名、サブスタディで 1 年間の投与を完了した患者は 322 名中 2 名であった。有効性の評価時点である 6 ヵ月間投与を完了した患者が少ないため、有効性について意味のある結論を導くことは不可能であったことから、有効性評価項目の解析は行わなかった。しかし、本試験期間中にサリルマブ又はエタネルセプトを投与されたすべての患者の安全性データについては、簡略化した治験総括報告書にて報告することとした。薬物動態用の検体は収集したが、解析は実施しなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC11574

統計手法：

安全性評価項目の解析：

治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）、SAE、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。

要約：

集団の特性：

776 名がアダリムマブ導入期に登録され、このうち 43 名が二重盲検投与期に移行し、322 名がサリルマブのサブスタディに移行した。二重盲検投与期又はサブスタディに移行した 365 名の平均年齢は 51.9 歳（範囲：19～82 歳）であり、患者の多くは女性（295 名［80.8%］）及び白人（316 名［86.6%］）であった。患者の平均体重は 76.38 kg であった。

安全性の結果：

本試験の安全性の結果は、IL-6 阻害薬が皮下投与された RA 患者で予想されるものと一致していた。なお、二重盲検投与期での各投与群の患者数が少なかったため、投与群間において意味のある比較を行うことはできなかった。

サブスタディにおいてサリルマブ 150 mg q2w が投与された 322 名の累積曝露量は 127.3 人年であった。二重盲検投与期でのサリルマブの累積曝露量は、サリルマブ 150 mg q2w 群で 4.0 人年、サリルマブ 200 mg q2w 群で 4.8 人年であった。

サブスタディで最も多く認められた TEAE は、好中球減少症（10.6%）、上気道感染（5.0%）及び注射部位紅斑（4.7%）であった。サブスタディでは全体的に SAE が認められた患者は少なかった（3.4%）。サブスタディで治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、器官別大分類（SOC）別で最もよくみられた TEAE は「血液およびリンパ系障害」（3.4%）であった。

消化管潰瘍、脱髄性疾患、Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）と判断された事象、アナフィラキシー又はループス様症候群はみられなかった。

重篤な感染症はサブスタディの 2 名のみに認められた。日和見感染はみられなかった。サブスタディの 1 名に結腸周囲膿瘍を伴う急性の穿孔性 S 状結腸憩室炎が認められた。

悪性腫瘍がサブスタディの 5 名に報告された。悪性腫瘍の既往を有する患者はいなかったが、3 名はそれぞれ既存の病変、顕微鏡的血尿又はマンモグラフィによる異常の既往を有していた。

サブスタディで注射部位反応が 6.8%の患者で認められた。最もよく認められた注射部位反応は、紅斑、そう痒症及び発疹であった。重度と判断された注射部位反応はなかった。サブスタディで注射部位反応により 1 名が治験薬の投与を中止した。

好中球絶対数（ANC）の減少のほとんどは 1.0 Giga/L～基準値下限（LLN）（グレード 1～2 の好中球数減少）であった。ANC が正常の患者と比較して、ANC が LLN を下回った患者で感染症の発現の増加は認められなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加はほとんどが軽度（基準値上限［ULN］の 1～3 倍以内）であった。ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ ALT が ULN の 3 倍超に増加した患者はいなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC11574

ベースライン後の LDL コレステロール平均値では、ほとんどの患者で National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel（NCEP ATP）Ⅲの LDL 分類の変動はみられなかった。LDL 分類が上方シフトした患者のうち、ほとんどは 1 クラスのみの変動であった。

全体的に抗サリルマブ抗体（ADA）の抗体価は低く、ADA 陽性の患者の多くは最大の抗体価は 60 以下（本測定で検出される最小抗体価は 30）であり、一過性の反応であった。全身性及び局所性反応を含む過敏症反応に関して、ADA 陽性患者と陰性患者の間に明らかな差はみられなかった。

結論：

本試験の結果は、IL-6 阻害薬を皮下投与したときに予想される結果と一致していた。全体的にサリルマブ投与により最も多くみられた事象は、感染症、好中球数減少、肝酵素上昇、脂質増加及び注射部位反応（紅斑、発疹及びそう痒症）であった。

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

2.23　DRI11073 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-3：DRI11073]

2.23.1 概要

表 58 - 概要（DRI11073 試験）

治験実施計画書の識別コード：DRI11073
治験の標題：強直性脊椎炎患者を対象にサリルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験
治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]
治験実施医療機関：68 施設（欧州、カナダ及び米国）
公表文献：該当せず
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2010 年 2 月 4 日 **最後の患者の完了日**：2011 年 6 月 21 日
開発のフェーズ：第Ⅱ相
目的： **主要目的**： 強直性脊椎炎患者を対象に、Week 12 での ASAS20（Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group による分類基準）によりサリルマブの有効性を評価する。また、今後の開発の至適用量・用法を特定する。 **副次目的**： • ASAS40 により改善効果を評価する。 • ASAS により部分寛解を評価する。 • Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）による Week 12 での疾患活動性を評価する。 • Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）（11 段階評価）から判定した可動域を評価する。 • 強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS）による改善効果を評価する。 • 強直性脊椎炎患者におけるサリルマブの安全性及び忍容性を評価する。 • 強直性脊椎炎患者におけるサリルマブの薬物動態を評価する。 • 脊椎の磁気共鳴画像（MRI）検査により改善効果を評価する。 **探索的目的**： 予測バイオマーカー開発のために DNA 用血清検体を収集する。

治験実施計画書の識別コード：DRI11073

治験方法：

本試験は、活動性強直性脊椎炎患者を対象とした多施設共同、国際共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間、12 週間投与試験であった。スクリーニング時の C 反応性たん白（CRP）（1.5 mg/dL 以下又は 1.5 mg/dL 超）及び地域を層別因子として、被験者を各群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1（サリルマブ 5 群、プラセボ 1 群）の比率でランダムに割り付けた。

12 週間の投与期間を完了した患者は、長期継続投与試験（LTS11298 試験）への参加が可能であった。

患者数：

予定：300 名（各群 50 名）

ランダム化：301 名

投与：300 名

評価：

有効性：301 名

安全性：300 名

薬物動態：151 名

診断及び選択基準：

活動性強直性脊椎炎の罹病期間が 3 ヵ月以上の患者で、スクリーニング及びベースラインの BASDAI スコア及び脊椎痛の総スコアがそれぞれ 4 点以上であり、脊椎の完全癒着がみられず、非ステロイド性抗炎症薬で効果不十分又は不耐の 18～74 歳の男女を対象とした。

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 週 1 回（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 2 週間に 1 回（q2w）
- プラセボ qw

バッチ番号：

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

プラセボ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

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［LTS11298 試験に参加しない場合］）

治験実施計画書の識別コード：DRI11073

評価基準：

主要有効性評価項目：

- Week 12 での ASAS20

主な副次有効性評価項目：

- Week 12 での ASAS40
- Week 12 での ASAS による部分寛解
- MRI 検査による改善効果

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）

AEPM については、治験実施計画書にその定義を記載し、治験責任医師が e-CRF 経由で報告した。その他に AEPM として取り扱うべき有害事象については、MedDRA 標準検索式（SMQ）、SMQ を一部変更した検索式（SMQ が利用できない場合）又は事前に規定した事象名を用いて検索して特定した。さらに、医学的評価によって関連する事象名を特定し、AEPM の一覧に追加した。

統計手法：

有効性：

有効性の主要評価項目は、スクリーニング時の CRP 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。解析対象集団は intent-to-treat（ITT）集団（ランダム化されたすべての患者）とした。サリルマブの各用量群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い、プラセボ群に対するオッズ比とその 95%信頼区間（CI）を算出した。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%CI を算出した。Week 12 に ASAS20 のいずれか 1 項目に欠測があった場合は、last observation carried forward（LOCF）法により欠測値を補完した。なお、有効性の欠如により Week 12 以前に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。

安全性：

安全性解析対象集団を対象に安全性を評価した。安全性の要約は記述的に示し、仮説検定は行わなかった。有害事象は治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）を中心に検討した。TEAE 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。治験実施計画書に規定した AEPM について投与群別に集計した。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を投与群別に集計した。また、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一覧で示し、好中球絶対数（ANC）の投与群別の平均値の経時的推移を標準誤差とともにグラフで示した。

要約：

有効性の結果：

本試験では、サリルマブ群のいずれの用量群においても、有効性の主要評価項目及び副次評価項目ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった。主要評価項目である Week 12 の ASAS20 改善率はプラセボ群（24%）と比較してサリルマブの最高用量（150 mg qw）群（38%）で高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：DRI11073

安全性の結果：

TEAE の発現率は、サリルマブ群で 63.5～78.4%、プラセボ群で 36.0%であり、サリルマブ群で約 2 倍高かった。サリルマブ群における TEAE の発現率は、最低用量（100 mg q2w）群で 69.4%、100 mg qw 群で 63.5%、150 mg q2w 群で 78.4%、200 mg q2w 群で 71.4%、最高用量（150 mg qw）群で 73.5%であり、明らかな用量依存的な増加は認められなかった。

器官別大分類（SOC）別の TEAE は、サリルマブ群及びプラセボ群ともに「感染症および寄生虫症」が最も多く、このうち上気道感染の発現率が最も高かった。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE の発現率はプラセボ群（18.0%）と 200 mg q2w 群（18.4%）で同程度であり、その他のサリルマブ群では 21.6%（150 mg q2w）～28.6%（150 mg qw）の範囲であった。サリルマブ群で最も発現率が高かった TEAE は好中球減少症であり、発現率は 3.8%（100 mg qw）～16.3%（150 mg qw）の範囲であった。

治験期間中に死亡は認められなかった。

TEAE 期間中にサリルマブ群の 7 名に SAE が認められ、プラセボ群で SAE は認められなかった。このうち 5 名が当該 SAE により治験薬の投与を中止した。

SAE により治験薬の投与を中止した 5 名の他に、治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE が 15 名に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE はサリルマブ 100 mg qw 群、150 mg q2w 群及び 150 mg qw 群でそれぞれ 10%、10%及び 12%に認められ、100 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群では各 4%であった。治験薬の投与中止に至った主な TEAE は、好中球減少症が 6 名、胃腸障害が 5 名及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が 4 名であった。プラセボ群で TEAE により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

治験期間中に AEPM が認められた患者の割合はサリルマブ群で 23.1～40.8%、プラセボ群で 6%であった。サリルマブ群で最も発現率が高かった AEPM は好中球減少症、アフタ性口内炎及び ALT 増加（基準値上限［ULN］の 3 倍以上）であった。プラセボ群では、アフタ性口内炎が 1 名に認められたが、好中球減少症又は ALT 増加（ULN の 3 倍以上）は認められなかった。

好中球減少症はサリルマブ群 21 名に認められた。このうちグレード 3 の好中球減少症の 1 名は SAE と判断され、当該事象により治験薬の投与を中止した。その他グレード 3 の好中球減少症の 5 名が治験薬の投与を中止した。

好中球減少症を発現した患者 21 名中 19 名は､TEAE 期間中の好中球減少症の最高グレードが 3（0.5 Giga/L 以上 1.0 Giga/L 未満 16 名）又は 4（0.5 Giga/L 未満 3 名）であった。これらの患者の好中球減少症の発現時期は、Week 6 以前が 15 名、Week 6～8 が 2 名、Week 10～12 が 2 名であった。グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現から好中球数が 1.0 Giga/L 以上に回復するまでの期間は 3～34 日間であり、医学的処置は不要であった。19 名中 16 名が 15 日以内に回復し、そのうち 9 名は 7 日以内に回復した。グレード 4 の好中球減少症 3 件の持続期間は 5～14 日間であった。

重度又は重篤な感染症を伴うグレード 3 又は 4 の好中球減少症は認められなかった。2 名がグレード 3 の好中球減少症と非重篤な感染症（軽度の陰部ヘルペス 1 名、中等度の歯感染 1 名）を併発したが、両事象とも処置後に回復した。

サリルマブ群では、評価時点別の ANC の平均変化量に用量依存的な減少が認められた。Week 4～6 に減少が認められた 100 mg q2w 群を除き、その他の用量群では Week 2～4 に減少が認められ、その後おおむね一定に推移した。

血小板減少症（血小板数 109 Giga/L）がサリルマブ 150 mg qw 群の 1 名に認められた。当該血小板減少症に伴う出血性事象はなく、医学的処置は必要とされなかった。血小板数が 50 Giga/L 未満となった患者はいなかった。

肝酵素上昇（ALT が ULN の 3 倍以上）がサリルマブ群で認められたが、プラセボ群では認められなかった。ALT 増加（ULN 10 倍超）の 1 名が SAE と判断された。本事象は臨床検査時に判明し、症状の併発もなく回復した。その他、治験薬の投与中止に至った ALT 増加が 3 名に認められた。肝酵素上昇に用量依存性は

治験実施計画書の識別コード：DRI11073

認められなかった。

胃腸関連の AEPM は、プラセボ群を含むすべての投与群で認められた。最も発現率が高かった胃腸関連の AEPM はアフタ性口内炎であった。アフタ性口内炎の発現率は、プラセボ群（2%［1 名］）と比較してサリルマブ群（2～6%）で高かった。このうち 2 名がアフタ性口内炎により治験薬の投与を中止した。これらの事象に用量依存性は認められなかった。

その他の AEPM について、治験期間中に日和見感染、脱髄又は進行性多巣性白質脳症が疑われる神経学的事象、憩室炎、急性腎不全及び妊娠の報告はなかった。

好中球数減少の PCSA（黒人以外：1.5 Giga/L 未満、黒人：1.0 Giga/L 未満）に該当する患者がサリルマブ群 100 mg q2w 群 2%から 150 mg qw 群 46.9%の範囲で認められ、用量依存性がみられた。グレード 3 の好中球減少症は 100 mg q2w 群 0%から 150 mg q2w 群 9.8%の範囲で認められた。グレード 4 の好中球減少症 3 名のうち 2 名はサリルマブ 150 mg q2w 群、1 名は 150 mg qw 群であった。プラセボ群で好中球数の PCSA は認められなかった。

好中球減少症（グレード 3 又は 4）の発現例では、非発現例より血清中薬物濃度が高い傾向がみられたが、全般的に血清中薬物濃度の高い患者が多く、これらの患者の好中球数はおおむね基準範囲内であった。

肝機能検査値の PCSA の多くは ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の ULN 1～3 倍の増加であった。PCSA に該当する総ビリルビンは 3 名（いずれも 200 mg q2w 群）に認められた。このうち 2 名は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え、2 名とも遺伝学的検査によりジルベール病と診断された。

代謝機能検査については、総コレステロール 6.2 mmol/L 以上 7.74 mmol/L 未満及び LDL コレステロール 4.1 mmol 以上の PCSA がプラセボ群を含むすべての投与群で認められた。用量依存性は認められなかった。

ベースラインの総コレステロールは正常であったが、投与期間中に 6.2 mmol/L 以上 7.74 mmol/L 未満に増加した患者の割合は、プラセボ群（8.9%）と比較してサリルマブ群（11.1～34.1%）で高かった。ベースラインが正常であった患者で投与期間中に総コレステロールが 7.74 mmol/L 以上に増加した患者はサリルマブ 100 mg qw 群の 2 名のみであった。

ベースラインの総コレステロールが PCSA（6.2 mmol/L 以上 7.74 mmol/L 未満）であった患者のうち、投与期間中に 7.74 mmol/L 以上に増加した患者の割合は、サリルマブ 100 mg q2w 群、150 mg q2w 群及び 100 mg qw 群で約半数（それぞれ 7 名中 3 名、5 名中 2 名及び 6 名中 3 名）、プラセボ群で 4 名中 1 名であった。

LDL コレステロールについても、総コレステロールの推移と同様の傾向がみられた。

血糖値、トリグリセリド、クレアチンホスホキナーゼ及びクレアチニンの PCSA に該当する患者はわずかであった。

一部のバイタルサイン及び ECG で PCSA がみられたが、いずれの項目も用量依存性は認められず、臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。

結論：

本試験ではサリルマブ群のいずれの用量群においても、有効性の主要評価項目及び副次評価項目ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった。サリルマブを 100 mg q2w、150 mg q2w、200 mg q2w、100 mg qw 又は 150 mg qw で皮下投与したときの忍容性は、サリルマブ群 250 名の患者においておおむね良好であった。TEAE の発現率に明らかな用量依存性は認められず、SAE の発現は少なかった。一方、プラセボと比較してサリルマブ群で TEAE の発現率が約 2 倍高く、ALT 増加（ULN の 3 倍超）、脂質（総コレステロール及び LDL コレステロールを含む）増加、アフタ性口内炎及びグレード 3 又は 4 の好中球減少症がサリルマブ群で多く認められた。

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

2.24　LTS11298 試験（海外試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-4：LTS11298]

2.24.1 概要

表 59 - 概要（LTS11298 試験）

治験実施計画書の識別コード：LTS11298
治験の標題：強直性脊椎炎患者を対象にサリルマブ長期投与時の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非対照、継続投与試験
治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]
治験実施医療機関：56 施設（欧州 12 ヵ国、カナダ、オーストラリア及び米国）
公表文献：該当せず
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2010 年 6 月 1 日 **最後の患者の完了日**：2011 年 12 月 12 日
開発のフェーズ：第Ⅱ相
目的： **主要目的**： 強直性脊椎炎患者を対象に、サリルマブ長期投与時の安全性を評価する。 **副次目的**： 以下の項目についてサリルマブ長期投与時の有効性を評価する。 • ASAS20（Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group による分類基準） • ASAS による部分寛解 • Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）による疾患活動性 • Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）（11 段階評価）から判定した可動域 • 強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS） • 脊椎の磁気共鳴画像（MRI）検査 • 脊椎の X 線検査（頸部及び腰椎の側面像）

治験実施計画書の識別コード：LTS11298

治験方法：

本試験は、DRI11073 試験に参加し、予定された 12 週間の投与を完了した活動性強直性脊椎炎患者のみを対象とした多施設共同、国際共同、非盲検、長期投与試験であった。すべての患者はサリルマブ 150 mg 週 1 回（qw）を皮下投与された。治験薬の投与は、初回投与日からサリルマブが市販されるまで又はプロジェクトが中止されるまでのいずれか早い時点まで最長 260 週間（5 年間）継続することとした。DRI11073 試験で有効性が確認されなかったことから強直性脊椎炎を対象とした開発プログラムが中止となり、本試験は開始後約 1.5 年で中止された。

患者数：

予定：270 名

投与：223 名

評価：

安全性：223 名

診断及び選択基準：

DRI11073 試験に参加し、予定された 12 週間の投与を完了した活動性強直性脊椎炎患者で、サリルマブ以外の生物学的製剤を使用しておらず、本試験の参加に影響を及ぼす可能性のある有害事象又は臨床検査値異常がスクリーニング来院時（DRI11073 試験の最終投与時［Week 12］）に認められなかった 18～75 歳の男女を対象とした。

治験治療

治験薬：サリルマブ

剤形：ガラスバイアル（75 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：

サリルマブ 150 mg qw 投与（安全性に問題がある場合は 150 mg 2 週間に 1 回［q2w］へ減量）

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

投与期間：最長 260 週間（5 年間）

観察期間：

計画：267 週間（スクリーニング期間最長 1 週間［該当する場合］、非盲検投与期間最長 260 週間、追跡調査 6 週間）

実施：試験の早期中止により約 1.5 年間

治験実施計画書の識別コード：LTS11298

評価基準：

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）

AEPM については、治験実施計画書にその定義を記載し、治験責任医師が e-CRF 経由で報告した。その他に AEPM として取り扱うべき有害事象については、MedDRA 標準検索式（SMQ）、SMQ を一部変更した検索式（SMQ が利用できない場合）又は事前に規定した事象名を用いて検索して特定した。さらに、医学的評価によって関連する事象名を特定し、AEPM の一覧に追加した。

統計手法：

安全性：

安全性解析対象集団を対象に安全性を評価した。安全性の要約は記述的に示し、仮説検定は行わなかった。有害事象は治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（TEAE）を中心に検討した。TEAE 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集計した。治験実施計画書に規定した AEPM について集計した。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を集計した。また、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一覧で示し、好中球絶対数（ANC）の平均値の経時的推移を標準誤差とともにグラフで示した。

要約：

安全性：

器官別大分類（SOC）別の TEAE は「感染症および寄生虫症」が最も多く、このうち鼻咽頭炎（16 名［7.2%］）の発現率が高かった。基本語（PT）別では、好中球減少症の発現率が最も高かった（21 名［9.4%］）。

治験期間中に死亡は認められなかった。投与期間中 12 名に SAE が認められ、このうち 3 名が当該事象により治験薬の投与を中止した。さらに、治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE が 15 名に認められた。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は好中球減少症（4 名）であった。

治験期間中の AEPM は 32.7%（73/223 名）に認められた。最も発現率が高かった AEPM は好中球減少症であった。

AEPM として好中球減少症が認められた患者は 21 名であった。このうち 5 名は先行の DRI11073 試験で好中球減少症が認められ 1 度回復したものの、本試験で好中球減少症を発現した。重篤な好中球減少症は認められなかった。好中球減少症により治験薬の投与を中止した 4 名はいずれも回復した。

AEPM として好中球減少症が認められた 21 名のうち、14 名はグレード 3（0.5 Giga/L 以上 1.0 Giga/L 未満）、その他の 7 名はグレード 2 であった。グレード 4（0.5 Giga/L 未満）の好中球減少症は認められなかった。グレード 3 の好中球減少症 14 名のうち 3 名に好中球減少症が 2 回発現した。1 名は 2 回とも Week 8 以内、1 名は 1 回目が Week 6 以内、2 回目が Week 36 に発現した。さらにもう 1 名は 2 回とも Week 37 以降に発現した。その他、1 名においてグレード 3 の好中球減少症が DRI11073 試験（本試験の Day -7 及び-3）で発現し、Week 12 に発現した。その他 10 名の好中球減少症の発現時期は、Week 6 以内が 7 名、Week 6～8 が 1 名、Week 8～12 が 1 名、Week 12～24 が 1 名であった。グレード 3 の好中球減少症の発現から ANC が 1.0 Giga/L 以上に回復するまでの期間は 4～44 日間であり、医学的処置は不要であった。好中球減少症 17 件中 8 件が 7 日以内、8 件が 7～15 日、1 件が 44 日目に回復した。

重度又は重篤な感染症を伴うグレード 3 の好中球減少症は認められなかった。1 名がグレード 3 の好中球減少症と 2 件の非重篤な感染症（尿路感染及び副鼻腔炎）を併発したが、抗生物質投与後に回復した。

AEPM として血小板減少症が報告された患者は 3 名であった。さらに血小板減少の PCSA（血小板数

治験実施計画書の識別コード：LTS11298

100 Giga/L 未満）は 4 名に認められた。これらの事象のうち出血を伴うものや処置が必要なものはなかった。AEPM として血小板減少症が報告された 3 名のうち 2 名が治験薬の投与を中止した。

Hy's law（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 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）の検査値基準に該当する患者はいなかった。AEPM として ALT 増加が報告された患者は 11 名（4.9%）であり、6 名で ULN 3 倍超の ALT 増加が報告された。このうち 2 名が治験薬の投与を中止した。

胃腸関連の AEPM はアフタ性口内炎の発現率が最も高く、1 名が胃腸関連の AEPM により治験薬の投与を中止した。憩室炎が 2 名に認められ、このうち 1 名は重篤と判断され治験薬の投与を中止した。2 名ともに手術の必要はなく、抗生物質の投与により回復した。

自己免疫性又はループス様症候群が 5 名に認められ、1 名を除きいずれも眼の炎症性病変に関連するものであった。日和見感染の報告はなかった。局所の過敏症反応が 3 件（注射部位蕁麻疹 2 件、眼そう痒症 1 件）報告されたが、いずれも処置なく回復した。ツベルクリン反応陽性が 1 名に認められたが、当該患者に症状はなく肺の検査で結核は除外された。本患者はイソニアジド及びピリドキシンの予防投与を受け、当該事象から回復した。

治験実施計画書で規定したその他の AEPM については、脱髄又は進行性多巣性白質脳症が疑われる神経学的事象、急性腎不全及び妊娠の報告はなかった。

臨床検査値のグレード別の好中球数減少が 112 名（グレード 1：43 名、グレード 2：55 名、グレード 3：14 名、グレード 4：0 名）に認められた。PCSA に該当する好中球数減少（黒人以外：1.5 Giga/L 未満、黒人：1.0 Giga/L 未満）は 69 名に認められた。

肝機能検査値の PCSA の多くは ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の ULN 1～3 倍の増加であった。PCSA に該当する総ビリルビン（ULN の 1.5 倍超）は 7 名に認められた。このうち 1 名は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え、遺伝学的検査によりジルベール病と診断された。

代謝機能検査については、総コレステロール 6.2 mmol/L 以上 7.74 mmol/L 未満及び LDL コレステロール 4.1 mmol/L 以上の PCSA が多く認められた。ベースラインの総コレステロールは正常であったが、投与期間中に 7.74 mmol/L 以上に増加した患者は 3 名であった。ベースラインの総コレステロールが PCSA（6.2 mmol/L 以上、7.74 mmol/L 未満）であった患者 19 名のうち、7.74 mmol/L 以上に増加した患者は 6 名であった。

LDL コレステロールについても、総コレステロールの推移と同様の傾向がみられた。トリグリセリド及びクレアチニンの PCSA に該当する患者はわずかであり、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。PCSA に該当する低血糖（3.9 mmol/L 以下及び基準値下限未満）は 10 名、高血糖（11.1 mmol/L 以上［食後］、7 mmol/L 以上［空腹時］）は 23 名に認められた。クレアチンホスホキナーゼの PCSA に該当する患者はいなかった。

一部のバイタルサイン及び ECG で PCSA がみられたが、いずれの項目も臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。

結論：

サリルマブを皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。本継続投与試験で認められた安全性プロファイルは DRI11073 試験と類似していた。サリルマブに関連する事象として、グレード 3 の好中球減少症、ALT 増加（ULN の 3 倍超）、脂質（総コレステロール及び LDL コレステロールを含む）増加及びアフタ性口内炎が多く認められた。これらの結果はこれまで得られたサリルマブの安全性プロファイルと一致するものであり、新たな安全性の知見は認められなかった。

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

3　付録

評価資料とした試験の重篤な有害事象（SAE）の個別症例の詳細を 2.7.6 付録 に示す。

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 付録

Total number of pages: 236

目　　次

目　　次 2

1　　重篤な有害事象の個別症例の詳細 3

1.1　　TDU13402 試験（国内第Ⅰ相試験） 4

1.2　　PKM12058 試験（海外第Ⅰ相試験） 6

1.3　　PDY14191 試験（国内第Ⅰ相試験） 7

1.4　　6R88-RA-1309 試験（海外第Ⅰ相試験） 9

1.5　　EFC14059 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験） 10

1.5.1　　24 週までに認められた重篤な有害事象 10

1.5.2　　52 週の投与期間（24 週以降）で認められた重篤な有害事象 52

1.6　　EFC11072 試験パート A（12 週間投与）（海外第Ⅱ相試験） 73

1.7　　EFC11072 試験パート B（52 週間投与）（海外第Ⅲ相試験） 80

1.8　　EFC10832 試験（海外第Ⅲ相試験） 201

1.9　　LTS13618 試験（国内第Ⅲ相試験） 222

1.9.1　　24 週までに認められた重篤な有害事象 222

1.9.2　　52 週の投与期間（24 週以降）で認められた重篤な有害事象 230

1　重篤な有害事象の個別症例の詳細

評価資料とした試験で認められた死亡を含む重篤な有害事象（SAE）について、個別症例の詳細を本項に示す。

国内試験（TDU13402 試験、PDY14191 試験、EFC14059 試験及び LTS13618 試験）については、すべての死亡及び TEAE 期間に認められた SAE（EFC14059 試験及び LTS13618 試験については TEAE 期間終了後に認められた SAE も含む）の個別症例の詳細を示し、これらのすべての事象の経過を記載した。

海外試験については、すべての死亡及び TEAE 期間に認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE について個別症例の詳細を示した。さらに、治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE のうち感染症（SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象）、肝障害（SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に分類される事象）、好中球減少症（PT「好中球減少症」、「好中球数減少」、「白血球減少症」及び「白血球数減少」に分類される事象）及びアナフィラキシーショックについて、すべての死亡とともに当該事象の経過を記載した。

すべての SAE 及び当該症例の更なる詳細は各試験の治験総括報告書 15.3.3 項及び 15.4.4 項に示した。

1.1　TDU13402 試験（国内第 I 相試験）

患者番号：[redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球減少症

報告者の用語：neutropenia grade IV

発現日（重篤と判断された日）：15-MAY-20[redacted]（Day 2）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間：20 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：なし

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 50mg single dose
Gender :	F
Age (years) :	49
Race :	Asian/Oriental
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class I since 2004
Other relevant Medical/Surgical History :	Eczema (20[redacted] – Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHOTREXATE	[redacted]-20[redacted]	8	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CELECOXIB	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN SODIUM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 1（20[redacted] 年 5 月 14 日）、治験薬投与前のベースライン時の白血球数（WBC）は 6.1 Giga/L（基準範囲：3.5～9.1 Giga/L）、好中球絶対数（ANC）は 3.88 Giga/L（基準範囲：2.31～6.91 Giga/L）、及びリンパ球数は 1.42 Giga/L（基準範囲：1.29～3.56 Giga/L）であった。

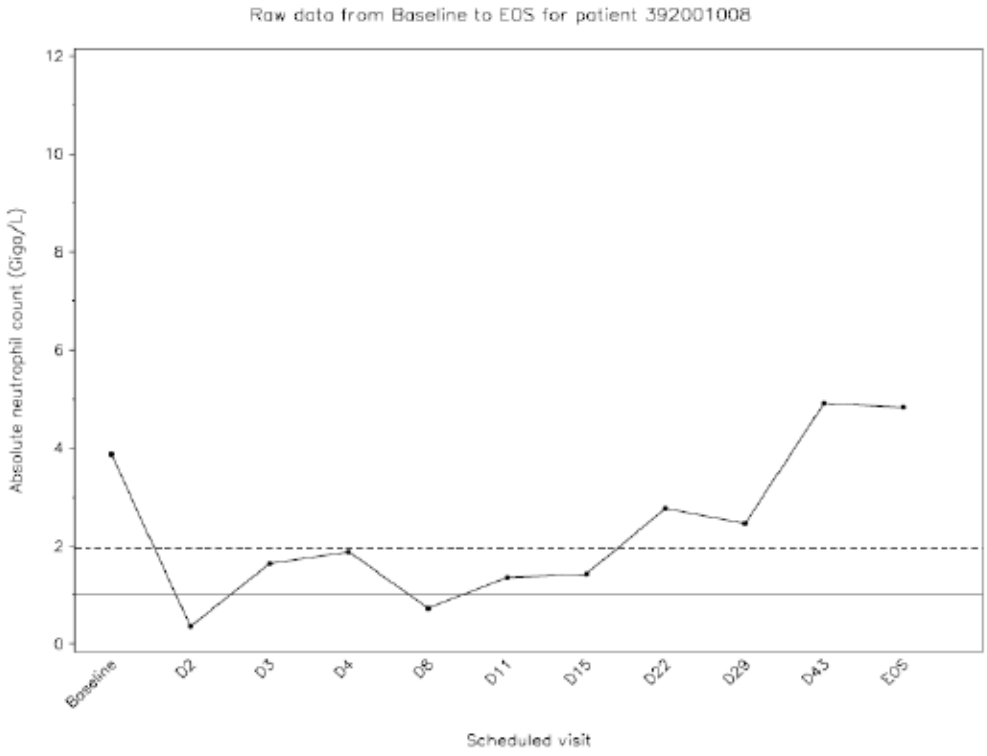
Day 2（同年*　5 月 15 日）、患者は好中球減少症グレード 4（重度）を発現した（WBC 1.4 Giga/L、ANC 0.36 Giga/L、リンパ球数 0.67 Giga/L）。同日、再測定したところ、WBC は 1.5 Giga/L、ANC は 0.48 Giga/L、及びリンパ球数は 0.61 Giga/L であった。患者は好中球減少症により入院となった。患者は感染症の所見が見られず無症候性であったが入院を継続した。治験責任医師は易感染状態と判断し、レノグラスチム 100 µg による治療を 2 日間（同年*　5 月 15～16 日）行った。さらに、レボフロキサシン 500 mg（同年*　5 月 15～19 日）による治療、及びポビドンヨードガーグル 6 mL（同年*　5 月 15～20 日）の使用を開始した。鼻咽頭培養では好気性細菌及び真菌は検出されなかった。

Day 3（同年*　5 月 16 日）、WBC は 2.9 Giga/L、ANC は 1.64 Giga/L、及びリンパ球数は 0.64 Giga/L であった。患者の状態は安定しており、Day 4（同年*　5 月 17 日）の WBC は 3.3 Giga/L、ANC は 1.88 Giga/L、及びリンパ球数は 0.75 Giga/L であった。同日、患者は退院した。好中球減少症の発現のため、メトトレキサート（MTX）の投与は一時的に、1 週間中断された。

Day 22（同年*　6 月 4 日）、臨床検査値で、WBC は 4.6 Giga/L、ANC は 2.77 Giga/L、及びリンパ球数は 1.04 Giga/L となり、患者は好中球減少症から回復した。試験期間中の ANC の推移図を最後に提示した。

治験責任医師は好中球減少症グレード 4 と治験薬の因果関係については合理的な可能性があるが、MTX 又は葉酸との因果関係について合理的な可能性はないと考えた。

試験期間中の ANC の推移



Neutropenia: Grade 1: ≥1.5 Giga/L-LLN; Grade 2: ≥1-1.5 Giga/L; Grade 3: ≥0.5-1 Giga/L; Grade 4: <0.5 Giga/L

1.2　PKM12058 試験（海外第Ⅰ相試験）

該当なし

1.3　PDY14191 試験（国内第 I 相試験）

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：好中球数減少

報告者の用語：neutrophil count decreased

発現日（重篤と判断された日）：25-OCT-20[redacted]（Day 6）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間：24 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：好中球数減少（Day 2）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg single dose
Gender :	F
Age (years) :	63
Race :	Asian/Oriental
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional Class II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	
Baseline non-biologic medications for RA :	Atorvastatin calcium (Lipitor) ([redacted]-20[redacted]– Ongoing) Sulfasalazine ([redacted]-20[redacted]– Ongoing)

Drug Name	Start date	Dose	Dose Units	Route	Frequency

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time

経過：

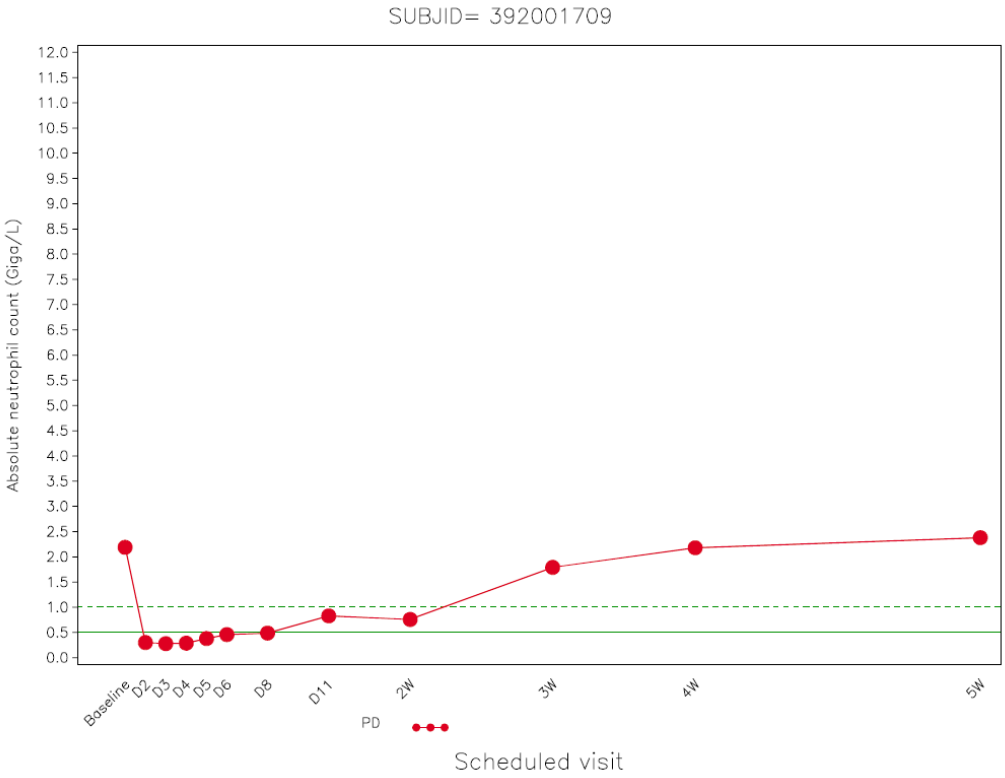
スクリーニング時（20[redacted]年 10 月 5 日）、ANC は 2.06 Giga/L で基準範囲（基準範囲：2.31～6.91 Giga/L）から逸脱していたが、ANC に関する除外基準（スクリーニング来院時の ANC が 2.00 Giga/L 未満）には抵触していなかった。Day -1（同年*　10 月 19 日）、治験薬投与前のベースライン時の ANC は 2.19 Giga/L であり、同様に基準範囲から逸脱していた。

Day 2（同年*　10 月 21 日）、患者は無症候性のグレード 4 の好中球数減少（重度）を発現した（ANC 0.3 Giga/L）。グレード 4 の好中球数減少は Day 2 から Day 8 まで継続し、最小値は Day 3（同年*　10 月 22 日）の 0.28 Giga/L であった。Day 6（同年*　10 月 25 日）、重篤と見なされる基準の一つ（5 日間を超えて持続するグレード 4 の好中球数減少）に合致したことから、本事象は重篤な有害事象（SAE）となり、医学的に重要であると判断された。Day 22（同年*　11 月 10 日）、ANC は 1.79 Giga/L、Day 29（同年*　11 月 17 日）には 2.18 Giga/L となり、患者は好中球数減少から回復した。患者には発熱も認められず、対症療法も行われなかった。

試験期間中の ANC の推移図を最後に提示した。

治験責任医師は、好中球数減少は治験薬との因果関係があると判断した。

試験期間中の ANC の推移



Neutropenia: Grade 1: ≥1.5Giga/L- LLN; Grade 2: ≥1-1.5Giga/L; Grade 3: ≥ 0.5 - 1 Giga/L; Grade 4: < 0.5 Giga/L

1.4　6R88-RA-1309 試験（海外第Ⅰ相試験）

該当なし

1.5　EFC14059 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

1.5.1　24 週までに認められた重篤な有害事象

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：慢性胃炎

報告者の用語：chronic gastritis

発現日（重篤と判断された日）：13-OCT-20[redacted]（Day 105）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：軽快

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：慢性胃炎（Day 56）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	Yes (Day 128)
Gender :	F
Age (years) :	73
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS III since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Calculus ureteric ([redacted]-20[redacted]) Herpes zoster ([redacted]-20[redacted]) Hyperlipidaemia ([redacted]-19[redacted]- Ongoing) Hypertension ([redacted]-19[redacted]- Ongoing) Asthma ([redacted]-19[redacted]- Ongoing) Diabetes mellitus ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Psychosomatic disease (20[redacted]- Ongoing) Osteoporosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Cervicobrachial syndrome ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Post herpetic neuralgia ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	-	400	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	1	mg	ORAL	ONCE A DAY
FELBINAC	[redacted]-20[redacted]	-	140	mg	TRANSDERMAL	-
DICLOFENAC	[redacted]-20[redacted]	-	100	mg	RECTAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CLOTIAZEPAM	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
AZELNIDIPINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
PIOGLITAZONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
MONTELUKAST	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PITAVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
VILDAGLIPTIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
TULOBUTEROL	OTHER	TOPICAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
EPERISONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
RABBIT VACCINIA EXTRACT	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 56（20[redacted]年 8 月 25 日）、慢性胃炎（中等度）を発現した。胃の不快感が認められ、塩酸トラマドール 50 mg（同年* 8 月 27 日以降継続）及び麻黄附子細辛湯 2.5 g の経口投与（同年* 9 月 10 日以降継続）が行われた。

同年* 10 月 12 日、胃痛及び悪心が認められた。病院を受診し、ビタミン B 配合剤 10 mL、塩酸メトクロプラミド 10 mg、オメプラゾール 20 mg 及び臭化ブチルスコポラミン 20 mg の静脈内投与を受けて帰宅した。同年* 10 月 13 日、胃痛の再燃及び嘔吐が認められ、事象の悪化により検査入院となった。胸腹部 X 線、骨盤部超音波検査、尿検査、血液検査から臨床的な異常所見は認められず、肺・腹部コンピュータ断層撮影（CT）及び心電図（ECG）は正常であった。上腹部超音波検査で軽度の胆嚢腫脹、左腎臓の皮質の石灰化及び脾腫が認められた。内視鏡検査で慢性胃炎と診断された。

ランソプラゾール 30 mg/日及びポラプレジンク顆粒 15% 2.0 g の経口投与（同年* 10 月 13 日以降継続）、塩酸メトクロプラミド 0.5% 10 mg、オメプラゾール 20 mg、臭化ブチルスコポラミン 20 mg 及びビタミン B 配合剤 10 mL の静脈内投与、塩酸リドカイン 1 mg、8 mg の経鼻投与、塩酸リドカイン 10 g の経口投与、硝酸ナファゾリン 1 mL の経鼻投与、グルカゴン 1 IU の静脈内投与、ジメチコン 1 mL の経口投与（すべて 同年* 10 月 13 日に投与）、ベンフォチアミン／シアノコバラミン／塩酸ピリドキシン（ビタメジン）（投与方法の詳細は不明）等による治療が行われた。本事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。症状が改善したため同日（同年* 10 月 13 日）中に退院した。

最終情報入手日の時点で患者は本事象から軽快と判断された。治験責任医師により、慢性胃炎と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：急性心筋梗塞

報告者の用語：acute anterior myocardial infarction

発現日（重篤と判断された日）：27-SEP-20[redacted]（Day 45）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 164 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：接触性皮膚炎（Day 50）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 57）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 144）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	56
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Basedow's disease (19[redacted]) Upper gastrointestinal haemorrhage ([redacted]-20[redacted]) Injection site swelling ([redacted]-20[redacted]) Palpitations ([redacted]-20[redacted]) Intracranial aneurysm ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hypercholesterolaemia ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	SIDE EFFECT

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	EVERY WEEK
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	-	180	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ESOMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
EZETIMIBE	STATINS	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 45（20[redacted]年 9 月 27 日）、急性前壁心筋梗塞（PT：急性心筋梗塞）（重度）を発現し、SAE として報告された。同年* 3 月、右頸部から右胸部にかけて疼痛が認められ、アルコール摂取後に動悸の症状があった。訴えに対して、ECG、心エコー検査及びその他の心臓に関する検査を行ったところ異常は認められなかったが、患者はこの頃より禁酒していた。同年* 7 月 30 日、スクリーニング時の ECG は正常であった。

同年* 9 月 27 日、右頸部から右胸部に圧迫感が認められ、30～40 分間動悸が持続した。ロキソプロフェン水酸化ナトリウム 180 mg の経口投与（同年* 9 月 27 日～同年* 10 月 10 日）により症状は改善したが、その後も繰り返し症状が認められた。患者は治験実施医療機関の救急外来を受診した。受診時、胸部の症状は消失していた。血圧 160/106 mmHg、心拍数 89 bpm、心音及び呼吸音は正常であり、軽度下肢浮腫が認められた。アセトアミノフェン 100 mg の経口投与（同年* 9 月 27 日以降継続）及び硝酸イソソルビド 25 mg の静脈内投与（同年* 9 月 27 日）が行われた。ECG 及び心エコー検査で異常所見は認められなかった。臨床検査で、トロポニン I 425 pg/mL（基準値上限：34.2 pg/mL）、カリウム 3.5 mmol/L（基準範囲：3.6～4.8 mmol/L、ベースライン値：4.0 mmol/L［基準範囲：3.4～5.4 mmol/L］）、脳性ナトリウム利尿ペプチド 53.8 pg/mL（基準範囲：0～18.4 pg/mL）であり、クレアチニンキナーゼ（CK）及びナトリウムは基準範囲内であった。不安定狭心症が疑われ、経過観察のため入院した。

同年* 9 月 28 日、胸痛は消失したが、ECG で ST 上昇、V1～V3 の T 波の陰転化が認められた。13:30、心臓カテーテル検査により左前下行枝（#6）に 75%の狭窄が認められ、ステント留置術が施行された。臨床検査でトロポニン I は 444 pg/mL と高かったが、カリウム（3.9 mmol/L）、CK-MB 及び活性化部分トロンボプラスチン時間は基準範囲内であった。最終診断は急性前壁心筋梗塞（重度）であった。セフジニル 300 mg の経口投与（同年* 9 月 28 日～同年* 9 月 30 日）、硫酸クロピドグレル 225 mg 及びジアゼパム 5 mg の経口投与、硝酸イソソルビド 5 mg の静脈内投与、リドカイン 20 mL の局所投与、ポビドンヨード 1 回経皮投与（すべて 同年* 9 月 28 日）が行われた。

同年* 9 月 29 日、ECG に前回（同年* 9 月 28 日）と大きな変化は認められなかった。心エコー検査で壁運動異常は認められず、左心房及び左心室が拡張し、左室駆出率は 63%であった。臨床検査で白血球数 9.04 Giga/L（基準範囲：4～8 Giga/L、ベースライン値：6.4 Giga/L［基準範囲：3.8～10.7 Giga/L］）、ALT 1.1 × ULN（45 IU/L）（基準範囲：10～42 IU/L、ベースライン値：0.6 × ULN［27 IU/L、基準範囲：6.0～43.0 IU/L］）であったが、AST は基準範囲内であった。術後経過は良好であった。硫酸クロピドグレル 75 mg（同年* 9 月 29 日～翌年* 3 月 3 日）及びマレイン酸エナラプリル 2.5 mg（同年* 9 月 29 日～同年* 9 月 30 日）の経口投与が行われた。

同年* 9 月 30 日、50 m 歩行時に胸痛は認められなかった。ECG では陰性 T 波が改善傾向にあった。アセトアミノフェン 1800 mg の経口投与が行われた（同年* 9 月 30 日～同年* 10 月 5 日）。同年* 10 月 1 日、200 m 歩行時に胸部の症状は認められなかった。ECG に変化は認められなかった。マレイン酸エナラプリル 5 mg が経口投与された（同年* 10 月 1 日以降継続）。同年* 10 月 4 日、臨床

経過が良好であったため患者は退院した。ニトログリセリン 0.3 mg の経口投与が行われた（同年* 10 月 10 日）。

治験薬の投与は 同年*　12 月 16 日の投与後に一時的に中断され、翌年*　1 月 4 日に再開された。

翌年*　3 月 3 日、心臓カテーテルの追跡検査で有意狭窄はみられなかった。翌年*　3 月 9 日、患者は急性心筋梗塞から回復した。治験責任医師により、急性心筋梗塞と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：鎖骨骨折

報告者の用語：fracture of distal end of left clavicle

発現日（重篤と判断された日）：16-JUL-20[redacted]（Day 134）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 235 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：鎖骨骨折（Day 131）、肩甲骨骨折（Day 131）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	Yes (Day 141)
Gender :	M
Age (years) :	67
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS I since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Otitis media chronic (20[redacted]- Ongoing) Blood urine present ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hypertension ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hepatic steatosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hyperuricaemia ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Cataract (20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	-
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	-	120	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
AMLODIPINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
PIRENOXINE	OTHER	OPHTHALMIC	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 131（20[redacted]年 7 月 13 日）、左鎖骨遠位端骨折（PT：鎖骨骨折）（重度）及び左肩甲骨骨折（PT：肩甲骨骨折）（中等度）を発現した。患者は転倒し、治験実施医療機関の救急外来を徒歩で受診した。左肩と左鎖骨の X 線検査により左鎖骨遠位端骨折が認められた。

同年* 7 月 14 日、治験実施医療機関の整形外科を外来受診した。肩 3D CT スキャンにより、左鎖骨遠位端骨折及び左肩甲骨骨折の診断が確認された。肩甲骨骨折に対する治療は行われなかった。

同年*　7月 16 日、鎖骨骨折の骨接合術のために入院し、鎖骨骨折は SAE として報告された。リドカイン 11 mL、ペンタゾシン 15 mg 及び塩酸ロピバカイン 150 mg の皮下投与、塩化ナトリウム 500 mL、酢酸リンゲル液 500 mL の静脈内投与（すべて 同年*　7月 16 日）、セファゾリンナトリウム 2 g の静脈内投与（同年*　7月 16 日～同年*　7月 17 日）が行われた。同年*　7月 17 日に退院し、同年*　7月 23 日に外来受診した。抜糸を行い、術後理学療法が開始された。

翌年*　1月 14 日、鎖骨の抜釘術施行のため入院し、翌日退院した。翌年*　1月 21 日に術後理学療法を開始し、翌年*　2月 18 日に終了した。本事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。翌年*　3月 3 日、患者は鎖骨骨折及び肩甲骨骨折から回復した。治験責任医師により、鎖骨骨折及び肩甲骨骨折と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

報告者の用語：pneumocystis pneumonia

発現日（重篤と判断された日）：26-MAR-20[redacted]（Day 92）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 21 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：発疹（Day 5）、皮膚びらん（Day 36）、血小板減少症（Day 43）、白血球減少症（Day 57）、口内炎（Day 99）、薬疹（Day 100）、薬疹（Day 120）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	66
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Large intestine polyp (19[redacted]) Joint dislocation ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Astigmatism ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Cataract ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
INFLIXIMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	LACK OF EFFICACY
INFLIXIMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	COST

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	180	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 92（20[redacted]年 3 月 26 日）、ニューモシスティス肺炎（PT：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）（重度）を発現し、SAE として報告された。本事象発現日の白血球数又は ANC は得られなかったが、同年* 3 月 19 日の白血球数は 4.2 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：8.1 Giga/L）、ANC は 2.8 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.94 Giga/L）であった。

本事象発現前の 同年* 3 月 10 日、屋外歩行時に息切れを自覚したが、運動不足によるものと考え気に留めず、Visit 8（同年* 3 月 19 日）の規定来院時に本症状を報告しなかった。同年* 3 月 24 日、

呼吸困難が急激に増悪し、悪寒及び食欲低下が認められた。

同年* 3月26日、自力で移動が不能となり病院に搬送された。酸素飽和度（SpO_2）は82%であった。その後、6 L/minの酸素投与下でSpO_2を98～100%に維持した。胸部画像で、両側汎小葉性すりガラス様陰影、両肺野の中枢側優位の間質肥厚、末梢性牽引性気管支拡張がみられた。薬剤誘発性間質性肺炎及びニューモシスティス肺炎を主診断と考えた。レボフロキサシン500 mg及びメチルプレドニゾロン1326 mgの静脈内投与（同年* 3月26日～同年* 3月27日）が行われた。

同年* 3月27日、患者は搬送先の病院から治験実施医療機関に転院し、気管支鏡検査（組織診及び肺胞洗浄）を受けた。10 Lの酸素投与が行われた。臨床検査で、Krebs von den Lungen-6（KL-6）は416 IU/mL（基準範囲：0～500 IU/mL）、β-D-グルカン56.4 pg/mL（基準範囲：0～20 pg/mL）であり、結核菌特異的インターフェロン-γ陰性、気管支肺胞洗浄液によるポリメラーゼ連鎖反応検査でニューモシスティスカリニ（ニューモシスチス・イロベチイ）陽性であった。気管支肺胞洗浄液の培養を実施した。胸部X線によりニューモシスチス・イロベチイ肺炎の診断が確認された。本感染は真菌性の日和見感染で、感染部位は下気道であった。本事象は抗生物質及び抗真菌薬の非経口投与による長期間の治療が必要と判断された。抗生物質の点滴静注はアンピシリン／スルバクタム1.5 gの静脈内投与及びスルファメトキサゾール／トリメトプリム2カプセルの経口投与に変更された（同年* 3月27日）。また、ロキソプロフェン120 mg及びレバミピド200 mgの経口投与（同年* 3月27日～同年* 4月15日）、ランソプラゾール30 mgの経口投与（同年* 3月27日～同年* 4月17日）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム6カプセルの経口投与（同年* 3月28日～同年* 4月3日）、アンピシリン／スルバクタム4.5 gの静脈内投与（同年* 3月28日～同年* 3月30日）、メチルプレドニゾロン1326 mgの静脈内投与（同年* 3月28日）が行われた。

同年* 3月29日、SpO_2が良好であったため酸素投与を終了した。静脈内プレドニゾロンの用量を80 mgに減量した（同年* 3月29日～同年* 4月1日）。同年* 4月2日、プレドニゾロンを40 mgの経口投与に変更した（同年* 4月6日まで）。同年* 4月3日、経気管支肺生検（同年* 3月27日に実施）の結果から、びまん性肺胞障害が疑われた。同年* 4月7日、胸部X線所見により改善が認められ、経口プレドニゾロンの用量を20 mgに減量した（同年* 4月16日まで）。同年* 4月8日、退院した。

同年* 4月16日、退院後の初回受診として治験実施医療機関を外来受診した。白血球数は5.8 Giga/L、ANCは4.93 Giga/Lであった。プレドニゾロンの投与は中止され、ロキソプロフェン180 mg及びレバミピド300 mgの経口投与が行われた（両剤とも 同年* 4月16日～同年* 4月23日）。本事象の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年* 3月19日であった。MTXは 同年* 3月26日の投与から一時的に中断され、同年* 4月16日に16 mgの用量で投与が再開された。同日（同年* 4月16日）、胸部X線により患者は肺炎発現前の状態まで回復したことが確認された。治験責任医師により、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と治験薬及びMTXとの因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：器質化肺炎

報告者の用語：bronchiolitis obliterans with organising pneumonia

発現日（重篤と判断された日）：13-NOV-20[redacted]（Day 128）

重症度：中等度

治験薬の処置：-

転帰：軽快（24 週時）、回復（最終、持続期間 168 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：擦過傷（Day 13）、汗疹（Day 13）、好中球減少症（Day 30）、眼精疲労（Day 64）、関節リウマチ（Day 99）、好中球減少症（Day 100）、線維性組織球腫（Day 105）、器質化肺炎（Day 127）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	44
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Autoimmune thyroiditis (19[redacted]- Ongoing) Insomnia ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Anxiety ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	-
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	300	mg	ORAL	-
KETOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	-	30	mg	TRANSDERMAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
TEPRENONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
HANGEKOBOKUTO /07984801/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ZOLPIDEM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
FLUVOXAMINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ESZOPICLONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 30（20[redacted]年 8 月 7 日）、好中球減少症（重度）が認められた。同日、ANC は 0.76 Giga/L（基準範囲：2.00～7.20 Giga/L、ベースライン値：3.90 Giga/L）、白血球数は 2.30 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L、ベースライン値：6.10 Giga/L）、ヘモグロビン値は 113 g/L（基準範囲：116～164 g/L、ベースライン値：110 g/L）であり、リンパ球数及び血小板数は基準範囲内であった。同年* 8 月 20 日、ANC は 0.67 Giga/L、白血球数は 2.2 Giga/L、ヘモグロビン値は 118 g/L であった。治験薬は 同年*

8 月 7 日の投与から一時的に中断された。MTX に対する措置はとられなかった。同年* 9 月 3 日、ANC 3.18 Giga/L、白血球数 5.1 Giga/L、ヘモグロビン値 111 g/L であり、患者は好中球減少症から回復した。同日（同年* 9 月 3 日）治験薬の投与が再開された。

Day 100（同年* 10 月 16 日）、好中球減少症（重度）が認められた。同日、ANC は 0.81 Giga/L（基準範囲の報告なし）、白血球数は 2.50 Giga/L（基準範囲：3.50～8.50 Giga/L）であり、ヘモグロビン値、リンパ球数又は血小板数のデータは得られなかった。同年* 10 月 1 日、ANC は 1.29 Giga/L、白血球数は 2.8 Giga/L であった。治験薬は 同年* 10 月 1 日の投与から一時的に中断された。同年* 10 月 19 日、白血球数 4.3 Giga/L、ANC 2.20 Giga/L であり、患者は好中球減少症から回復した。治験薬の投与は 同年* 10 月 29 日に再開された。同年* 10 月 29 日の ANC は 4.65 Giga/L、白血球数は 6.8 Giga/L であった。

Day 127（同年* 11 月 12 日）、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎（PT：器質化肺炎）（中等度）を発現した。悪寒、背部痛、咳嗽が認められ、体温は来院時の 36.8℃から 37.8℃に上昇した。甘草エキス 20 mL の経口投与が行われた（同年* 11 月 12 日）。MTX と葉酸の投与は中止された。

血液検査では、白血球数 3.80 Giga/L、好中球 43.1%（基準範囲：37～72%、ベースライン値の報告なし）、CRP 0.03 mg/dL（基準範囲：0～0.29 mg/dL、ベースラインの高感度 C 反応性たん白［hs-CRP］：0.7 mg/dL［基準範囲：0.002～0.80 mg/dL］）であった。胸部 X 線で多発浸潤影が示された。胸部 CT スキャンでは、肺野多発性結節及び炎症性結節影が認められ、肺炎が疑われた。左上肺野の胸壁に接した小結節影は、炎症性瘢痕と考えられた。器質化肺炎の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年* 10 月 29 日であった。

同年* 11 月 13 日、器質化肺炎の重篤化により入院となった。体温は 36.4℃であった。メロペネム 1.5 g の点滴静注が開始された（同年* 11 月 13 日～同年* 11 月 19 日）。同年* 11 月 17 日、喀痰培養の結果、グラム陰性球菌 1+、グラム陽性球菌 1+、α レンサ球菌 1+、ナイセリア属 1+であった。同年* 11 月 18 日、体温は 36.2℃であった。同年* 11 月 19 日、胸部 CT スキャンで前回と比較して変化はみられなかった。同年* 11 月 20 日、塩酸ミノサイクリン 200 mg/日の経口投与が開始された（同年* 12 月 9 日まで）。同年* 11 月 24 日、白血球数は 9 Giga/L、CRP は 0.45 mg/dL であった。喀痰培養でわずかに α レンサ球菌が認められたが、その他の変化は認められず、新たな細菌は検出されなかった。同年* 11 月 26 日、胸部 CT スキャンに変化はなかった。同年* 11 月 27 日、白血球数は 6.4 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 4.43 Giga/L（基準範囲：2.00～7.20 Giga/L）、ヘモグロビン値は 112 g/L であった。

同年*　12 月 4 日、気管支鏡検査により、器質化肺炎主体の混合型細胞活動性線維化性胞隔炎、慢性気管支炎及び細気管支炎が認められた。硫酸アトロピン 0.5 mg、ヒドロキシジン 25 mg 及び塩酸ペンタゾシン 15 mg の筋肉内投与、乳酸ナトリウム／塩化カリウム／炭水化物（ソルデム 3A）200 mL の静脈内投与が行われた（すべて 同年*　12 月 4 日に投与）。同年*　12 月 9 日、CRP は 0.29 mg/dL であった（基準範囲：0.008～0.31 mg/dL）。喀痰培養では常在菌のみ認められ、抗酸菌は陰性であった。胸部 CT では、肺野多発性浸潤影が全体的に縮小していた。

同年*　12月10日、患者は器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎と診断された。プレドニゾロン40 mg/ 日が経口投与された（同年*　12 月 10 日～同年*　12 月 27 日）。本事象は抗生物質の非経口投与等による長期間の治療が必要と判断された。

同年*　12 月 14 日、CRP は 0.15 mg/dL であった。アンホテリシン B の局所投与を 3 回行った（同年*　12 月 15 日以降継続）。同年*　12 月 16 日、胸部 CT スキャンで小結節影の改善傾向が示された。アルファカルシドール 0.5 µg（同年*　12 月 19 日以降継続）、酸化マグネシウム 660 mg（同年*　12 月 21 日以降継続）及びスルファメトキサゾール／トリメトプリム 1 錠週 3 回（同年*　12 月 23 日以降継続）の経口投与が行われた。同年*　12 月 25 日、胸部 CT スキャンで病状のわずかな改善が示された。

同年*　12 月 28 日、血圧は 110/63 mmHg、心拍数は 93 bpm、体温は 36.4℃であった。同日、経口プレドニゾロンの用量を 1 日 30 mg に減量し、患者は退院した。治験薬投与後 24 週の最終情報入手日の時点で、患者は器質化肺炎から軽快と判断された。

翌年*　1 月 21 日から 翌年*　3 月 3 日の胸部 X 線検査で、持続的な浸潤影の改善傾向がみられた。プレドニゾロンを 翌年*　1 月 22 日に 25 mg/日、翌年*　2 月 5 日に 20 mg/日、翌年*　3 月 4 日に 15 mg/日に漸減した。スルファメトキサゾール／トリメトプリムの経口投与を 翌年*　3 月 3 日に終了した。翌年*　3 月 31 日、呼吸症状の悪化はみられず、プレドニゾロンを 12.5 mg/日に減量した。翌年*　4 月 28 日、胸部 X 線検査で浸潤影の改善がみられ、プレドニゾロンをさらに 10 mg/日に減量した。

翌年*　4 月 28 日、患者は器質化肺炎から回復した。

治験責任医師により、器質化肺炎と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：帯状疱疹、好中球減少症

報告者の用語：herpes zoster、neutropenia

発現日（重篤と判断された日）：帯状疱疹：12-FEB-20[redacted]（Day 36）、好中球減少症：19-FEB-20[redacted]（Day 43）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰： 帯状疱疹：回復したが後遺症あり（持続期間 25 日）、
好中球減少症：回復（持続期間 17 日）

治験薬との因果関係：帯状疱疹：関連あり、好中球減少症：関連なし

その他の有害事象（PT）：トランスアミナーゼ上昇（Day 15）、帯状疱疹（Day 30）、好中球減少症（Day 37）、血圧上昇（Day 47）、口内炎（Day 73）、毛包炎（Day 82）、口内炎（Day 138）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	66
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Ovarian cyst (19[redacted]) Ovarian cystectomy (19[redacted]) Osteoporosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Dry eye ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Dental caries ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	-	6	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
FAMOTIDINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
TEPRENONE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
HYALURONIC ACID	OTHER	OPHTHALMIC	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 30（20[redacted]年 2 月 6 日）、帯状疱疹（重度）を発現した。前日（同年* 2 月 5 日）、皮疹を伴わない腰痛が認められていた。同年* 2 月 5 日、ANC は 1.74 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：3.95 Giga/L）、白血球数は 4.9 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：6.4 Giga/L）であった。

同年*　2月 6日、右腰部に皮疹が認められた。診察により帯状疱疹が疑われた。画像診断又は培養は実施されず、臨床症状によりウイルス性日和見感染（帯状疱疹）、感染部位は皮膚と報告された。感染発症の起因となる有害事象の発現はなかった。経皮アシクロビル軟膏 1日 2回が処方された（同年*　2月 6日～同年*　2月 10日）。治験薬は 同年*　2月 5日の投与後に一時的に中断された。

同年*　2月 9日、診察により右腰部に水疱が認められた。塩酸バラシクロビル 3000 mg 錠の経口投与（同年*　2月 9日～同年*　2月 12日）及びベタメタゾン／ゲンタマイシン 1日 2回の局所投与（同年*　2月 10日～同年*　2月 12日）が行われた。

同年*　2月 12日、皮疹が右大腿外側に拡大、重篤化し、経口抗ウイルス薬の効果不十分のため入院となった。抗ウイルス薬の非経口投与が必要とされた。同日、白血球数は 4 Giga/L（基準範囲：3.9～6.6 Giga/L）、分葉核好中球は 26.8%（基準範囲：28～68%）、好中球数は 1.06 Giga/L（基準範囲は不明）であった。アシクロビル 1日 2回の経皮投与（同年*　2月 12日～同年*　3月 2日）、神経痛に対してアシクロビル 500 mg の静脈内投与及びプレガバリン 75 mg の経口投与（同年*　2月 12日）、アシクロビル 650 mg の静脈内投与（同年*　2月 13日）が行われた。

Day 37（同年*　2月 13日）、好中球減少症（重度）が認められた。同日、好中球数は 0.97 Giga/L、分葉核好中球は 31.1%、白血球数は 3.1 Giga/L であり、リンパ球、血小板、ヘモグロビン値は得られなかった。プレガバリン 50 mg の経口投与（同年*　2月 14日～同年*　2月 15日）、アシクロビル 600 mg の静脈内投与（同年*　2月 14日～同年*　2月 18日）、ロキソプロフェンナトリウム 60 mg の経口投与（同年*　2月 15日）、プレガバリン 100 mg の経口投与（同年*　2月 16日～同年*　2月 17日）、プレガバリン 150 mg の経口投与（同年*　2月 18日）が行われた。MTX は 同年*　2月 7日の投与後に一時的に中断された。

同年*　2月 19日、好中球減少症が SAE として報告された。臨床検査で、ANC が 1.04 Giga/L、分葉核好中球は 23%であり、血小板数、リンパ球数、ヘモグロビン値、白血球数は基準範囲内であった。アシクロビル 400 mg の静脈内投与及びプレガバリン 75 mg の経口投与が行われた（同年*　2月 19日）。帯状疱疹の改善が示され、抗ウイルス薬の投与後より好中球数減少が認められたため、アシクロビルの静脈内投与及びプレガバリンの経口投与は中止された。

同年*　2月 20日、帯状疱疹の皮疹の広がりはみられず、ほぼ痂皮化していた。同日、フィルグラスチム 75 µg の皮下投与が行われた。感染予防のため患者は個室管理された。

神経痛に対してロキソプロフェンナトリウム 120 mg（同年*　2月 20日～同年*　2月 22日）、60 mg（同年*　2月 23日～同年*　2月 24日）、120 mg（同年*　2月 25日～同年*　3月 1日）、60 mg（同年*　3月 2日～同年*　3月 16日）及びカンデサルタン・シレキセチル 4 mg（同年*　2月 23日～同年*　3月 2日）の経口投与が行われた。同年*　2月 21日、白血球数は 16.5 Giga/L、好中球数は 12.31 Giga/L、分葉核好中球は 74.6%であった。同年*　2月 22日、個室から一般病室に移動した。同年*　2月 23日、帯状疱疹による皮疹はすべて痂皮化した。好中球数は 3.79 Giga/L、分葉核好中球は 47.6%、白血球数は 8 Giga/L であった。

同年*　2月24日、患者は退院し、外来で経過観察された。同年*　3月2日、患者は帯状疱疹及び好中球減少症から回復した（帯状疱疹の後遺症として神経痛が残存）。ANCは2.6 Giga/L、白血球数は6.1 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）であった。同日、治験薬の投与を再開した。再検査により白血球数は6.6 Giga/L（基準範囲：3.9～6.6 Giga/L）であった。MTXは同年*　3月7日に再開された。同年*　6月25日、ANC及び白血球数の値は基準範囲内であった。

治験責任医師により、帯状疱疹と治験薬及びMTXとの因果関係は否定できないと判断された。また、好中球減少症と治験薬との因果関係は否定され、好中球減少症とMTXとの因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：白血球減少症

報告者の用語：leukopenia

発現日（重篤と判断された日）：22-JUN-20[redacted]（Day 159：救済治療時）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 53 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：白血球減少症（Day 127）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	Yes (Day 113)
Gender :	F
Age (years) :	62
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Oral herpes ([redacted]-20[redacted]) Osteoporosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Pulmonary calcification ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Atrioventricular block first degree ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Pleural fibrosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Hyperlipidaemia ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	-	60	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	7	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
RISEDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
MISOPROSTOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 127（20[redacted]年 5 月 21 日）、白血球減少症（軽度）を発現した。白血球数は 2.50 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L、ベースライン値：5.50 Giga/L）、ANC は 1.20 Giga/L（基準範囲：2.00～7.20 Giga/L、ベースライン値：3.37 Giga/L）であり、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン値は基準範囲内であった。同日の再検査で、白血球数が 2.70 Giga/L（基準範囲：3.90～6.60 Giga/L）であった。治験薬は 同年* 5 月 7 日の投与後に一時的に中断された。同年* 6 月 4 日、白血球数は 3.20 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）、ANC は 1.83 Giga/L であり、白血球減少症から回復した。同日の再検査では、白血

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

球数 3.60 Giga/L（基準範囲：3.90～6.60 Giga/L）であった。同日、治験薬の投与が再開された。MTX の投与は中止され、最終投与は 同年*　6 月 20 日であった。

同年*　6 月 18 日、臨床検査で白血球数は 2.9 Giga/L（基準範囲：3.9～6.6 Giga/L）であった。同日治験薬の投与が行われた。

Day 159（同年*　6 月 22 日）、白血球減少症（中等度）を発現し、SAE として報告された。同日、白血球数は 1.70 Giga/L であり、ANC、リンパ球、血小板、またはヘモグロビン値は得られなかった。患者は経過観察のため入院した。感染の徴候はみられなかった。葉酸の投与は中止された。フォリン酸カルシウム 10 mg の経口投与が行われ（同年*　6 月 23 日）、その後 40 mg に増量された（同年*　6 月 24 日～同年*　6 月 29 日）。同年*　6 月 29 日、骨髄検査で異型細胞は認められなかった。

同年*　6 月 30 日、臨床検査で、白血球数 2.40 Giga/L（基準範囲：3.80～10.70 Giga/L）及び ANC 1.42 Giga/L であり、ヘモグロビン値、リンパ球数、血小板数は基準範囲内であった。同日、フォリン酸カルシウム 30 mg が経口投与された。

同年*　7 月 1 日、患者は退院し、外来で経過観察された。同年*　7 月 9 日、臨床検査で、白血球数 2.77 Giga/L（基準範囲：3.90～6.60 Giga/L）、好中球数 1.35 Giga/L（基準範囲の報告なし）、分葉核好中球 48.7%（基準範囲：28～68%）であった。同年*　7 月 16 日、白血球数 2.63 Giga/L、好中球数 1.05 Giga/L、分葉核好中球 39.9%であり、改善はみられなかった。

同年*　7 月 30 日、患者は安全性の確認のために治験実施医療機関を外来受診した。臨床検査で、白血球数 4.55 Giga/L、好中球数 2.60 Giga/L、分葉核好中球 57.2%であった。タクロリムス 1 mg/日の投与を開始した。白血球減少症の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は 同年*　6 月 18 日であった。

同年*　8 月 13 日、患者は白血球減少症から回復した。白血球数は 6.35 Giga/L、好中球数は 4.45 Giga/L、分葉核好中球は 70.1%であった。治験責任医師により、白血球減少症と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：細菌性胃腸炎

報告者の用語：bacterial gastroenteritis (causative bacteria unknown)

発現日（重篤と判断された日）：08-MAY-20[redacted]（Day 150：救済治療時）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 20 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：嵌入爪（Day 62）、尿路感染（Day 105）、尿路感染（Day 127）、細菌性胃腸炎（Day 147）、口内炎（Day 150）、不眠症（Day 151）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	Yes (Day 115)
Gender :	F
Age (years) :	46
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Arthrodesis ([redacted]-20[redacted]) Fibula fracture ([redacted]-20[redacted]) Osteosynthesis ([redacted]-20[redacted]) Hypertension ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Adenomyosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Ingrowing nail ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Rhinitis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
INFLIXIMAB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	COST

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
LOXOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	-	120	mg	ORAL	-
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	-	2.5	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CANDESARTAN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

20[redacted]年 3 月 24 日及び同年* 4 月 15 日、尿路感染（中等度）を発現した。各事象発現時にセフカペンピボキシル塩酸塩 100 mg 1 日 3 回 5 日間投与が行われた。

Day 147（同年* 5 月 5 日）、細菌性胃腸炎（原因菌不明）（PT：細菌性胃腸炎）（中等度）を発

現した。同日、倦怠感、嘔気、腹部違和感が認められた。本事象発現日の白血球数又は ANC は得られなかったが、同年* 4 月 27 日の白血球数は 10.4 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：5.3 Giga/L）、ANC は 9.32 Giga/L（基準範囲：2.00～7.20 Giga/L、ベースライン値：4.35 Giga/L）であった。

同年* 5 月 6 日、発熱により治験実施医療機関の救急外来を受診した。同日、電解質 500 mL の静脈内投与（同年* 5 月 6 日）及びレボフロキサシン水和物 500 mg の経口投与（同年* 5 月 6 日～同年* 5 月 8 日）が行われ、自宅で安静とされた。

同年* 5 月 8 日、症状の軽減が認められず、嘔吐、食欲不振及び発熱が続き、再度治験実施医療機関を外来受診した。血液検査では、白血球数 19.4 Giga/L（基準範囲：3.5～8.5 Giga/L）、CRP 13.18 mg/dL（基準範囲：0～0.3 mg/dL、ベースラインの hs-CRP：9.0 mg/L［基準範囲：0.02～8.00 mg/L］）、分葉核球 78.0%（基準範囲：36.0～65.8%、ベースライン値不明）、桿状核球 21%（基準範囲：3～6%、ベースライン値不明）、赤血球沈降速度（ESR）25 mm/hr（基準範囲：3～20 mm/hr、ベースライン値不明）、可溶性インターロイキン 2 受容体 2060 U/mL（基準範囲：145～519 U/mL、ベースライン値不明）であり、炎症マーカーの上昇がみられたが、ナトリウム及びカリウムは基準範囲内であった。尿検査では、尿中赤血球 5～9 個／HPF（基準範囲：0～2 個／HPF、ベースライン値不明）、尿中白血球 1～4 個／HPF（基準範囲：0～2 個／HPF、ベースライン値不明）であった。

同年* 5 月 8 日、事象が重篤化し入院した。血液及び尿培養及び胸部 X 線検査が実施された。細菌性の感染（起因菌不明）と報告され、感染部位は消化管であった。本事象は抗生物質の非経口投与による長期間の治療が必要と判断された。同日（同年* 5 月 8 日）、口内炎（中等度）を発現した。ブドウ糖／乳酸ナトリウム／塩化ナトリウム 500 mL（同年* 5 月 8 日）及びセフトリアキソンナトリウム 2 g（同年* 5 月 8 日～同年* 5 月 14 日）の静脈内投与が行われた。ブドウ糖／乳酸ナトリウム／塩化ナトリウム 1500 mL（同年* 5 月 9 日）、塩酸メトクロプラミド 10 mg（同年* 5 月 10 日）及びブドウ糖／乳酸ナトリウム／塩化ナトリウム 500 mL（同年* 5 月 10 日～同年* 5 月 11 日）の静脈内投与、ゾルピデム酒石酸塩 5 mg の経口投与（同年* 5 月 9 日）、トリアムシノロン･アセトニドの局所投与 2 回（同年* 5 月 10 日～同年* 5 月 12 日）が行われた。

同年* 5 月 14 日、血液検査で、白血球数 5.8 Giga/L（基準範囲：3.6～8.5 Giga/L）、CRP 1.55 mg/dL、ナトリウム値 142 mEq/L（基準範囲：138～146 mEq/L、ベースライン値：140 mmol/L［基準範囲：132～147 mmol/L］）、カリウム値 3.5 mEq/L（基準範囲：3.6～4.9 mEq/L、ベースライン値：3.8 mmol/L［基準範囲：3.4～5.4 mmol/L］）、分葉核球 64.3%、桿状核球 6.1%であり、炎症反応の改善が示された。バイタルサインは安定し、抗生物質の経口投与が開始された。同日、患者は口内炎から回復した。同年* 5 月 15 日、セフカペンピボキシル塩酸塩 300 mg の経口投与が開始された（同年* 5 月 19 日まで）。経口薬物療法を継続し、引き続き経過観察された。治験薬は 同年* 4 月 27 日の投与後に一時的に中断された。

入院中に抗生物質 1 日 2 回の静脈内投与による治療が行われた。嘔気及び食欲不振は徐々に改善し、同年* 5 月 17 日、患者は退院した。

同年*　5 月 25 日、発熱、腹痛、嘔吐等の症状は報告されなかった。同日、赤血球数は 3.8 Tera/L（基準範囲：4.1～5.6 Tera/L、ベースライン値：3.9 Tera/L）、ESR は 24 mm/hour であり、白血球数、ANC、CRP、ナトリウム値、カリウム値は基準範囲内であった。治験薬の投与は 同年*　5 月 25 日に再開された。同年*　5 月 25 日に患者は細菌性胃腸炎から回復した。治験責任医師により、細菌性胃腸炎と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：胃腸炎

報告者の用語：acute gastroenteritis

発現日（重篤と判断された日）：06-DEC-20[redacted]（Day 98）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 16 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：頭痛（Day 82）、胃腸炎（Day 97）、インフルエンザ（Day 143）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	63
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Hysterotomy (19[redacted]) Uterine leiomyoma (19[redacted]) Colon cancer (20[redacted]) Colon operation ([redacted]-20[redacted]) Gastroenteritis (20[redacted]) Hepatic steatosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]-[redacted]-20[redacted]	-	2	mg	ORAL	-

経過：

Day 97（20[redacted]年 12 月 5 日）、急性胃腸炎（PT：胃腸炎）（中等度）を発現した。嘔気と水様便を伴う腹痛が認められた。血液検査及び造影腹部 CT 検査で特定の所見は認められなかった。検便及び糞便培養は実施されなかった。患者は自宅で経過観察された。本事象発現日の白血球数又は ANC は得られなかったが、同年* 11 月 24 日の白血球数は 4.8 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：5.3 Giga/L）、ANC は 3.03 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：3.08 Giga/L）であった。

同年* 12 月 6 日、胃痛及び腹痛の増悪が認められ、事象が重篤化したため入院した。0:21 の白血球数は 6.6 Giga/L（基準範囲：4～8.5 Giga/L）、好中球 84.4%（基準範囲：40～70%）であった。11:04 の白血球数は 6.8 Giga/L、好中球 79.1%であった。患者は急性胃腸炎と診断された。ペンタゾシン 15 mg 及び臭化ブチルスコポラミン 20 mg が筋肉内投与された（いずれも 同年* 12 月 6 日）。症状が改善し、同年* 12 月 7 日に退院した。本事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。

同年*　12 月 21 日、患者は胃腸炎から回復した。白血球数は 5.1 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）、ANC は 3.25 Giga/L であった。治験責任医師により、胃腸炎と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：関節リウマチ

報告者の用語：exacerbation of RA(pain of left knee)

発現日（重篤と判断された日）：24-SEP-20[redacted]（Day 163）

重症度：重度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 127 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：関節リウマチ（Day 85）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	40
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Synovectomy ([redacted]-[redacted]-20[redacted])

Prior biologic DMARD use

Drug Name	Start date	End date	Reason for discontinuation
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	SIDE EFFECT
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	LACK OF EFFICACY
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	OTHER
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	LACK OF EFFICACY
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	OTHER
ETANERCEPT	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	COST

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	-	400	mg	ORAL	-
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	-	4	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
VONOPRAZAN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 85（20[redacted]年 7 月 8 日）、関節リウマチの悪化（左膝の疼痛）（PT：関節リウマチ）（重度）を発現した。患者は数年前より左膝関節痛を認め、同年* 3 月 18 日のスクリーニング時に歩行障害がみられていた。患者は試験開始前に人工関節置換術を受けるよう治験責任医師より助言を受けていた。

本事象の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与日は 同年* 9 月 2 日であった。

同年*　9月16日、リウマチ因子は207000 IU/L（基準範囲：<30000 IU/L、ベースライン値：202000 IU/L）であった。同年*　9月24日、患者は他院に入院し、本事象はSAEとして報告された。同年*　9月25日、人工左膝関節置換術が施行された。

手術時に、抗生物質としてセフォチアム塩酸塩バッグ、アミカシン硫酸塩200 mg及びセファゾリンナトリウム点滴静注用生理食塩水100 mL、疼痛緩和としてペンタゾシン15 mgの投与が行われた。同日、塩化カルシウム／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム500 mg、ヒドロキシジン塩酸塩25 mg、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム100 mg、塩酸メトクロプラミド、炭酸水素ナトリウム60 mL、インスリン、ブピバカイン塩酸塩水和物、塩酸エピネフリン、ブプレノルフィン塩酸塩0.2 mg、エフェドリン塩酸塩、生理食塩水20 mL、ブドウ糖加乳酸リンゲル液、ドロペリドール、ジクロフェナクナトリウム、メトクロプラミド及びヒドロキシエチルデンプンの投与が行われた。同年*　9月27日までジクロフェナクナトリウム25 mg 3回頓用投与、同年*　10月5日まで人工膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症の発症抑制目的でエドキサバントシル酸塩水和物15 mgの投与が行われた。

同年*　11月7日、患者は退院した。同年*　11月11日、治験薬投与中止後の追跡調査のため治験実施医療機関に来院した。同日、患者は本事象から回復と判断された。治験責任医師により、関節リウマチの悪化と治験薬及びMTXとの因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：肺線維症

報告者の用語：worsing of pulmonary fibrosis

発現日（重篤と判断された日）：12-JUN-20[redacted]（Day 18）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：軽快

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：肺線維症（Day 17）、便秘（Day 21）、不眠症（Day 28）、発疹（Day 28）、腎機能障害（Day 31）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	71
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS I since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Emphysema ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Pulmonary fibrosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	200	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
ALENDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ISONIAZID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 17（20[redacted]年 6 月 11 日）、肺線維症の悪化（PT：肺線維症）（中等度）を発現した。患者は全身疲労を自覚し、息切れの症状が認められた。

同年* 6 月 12 日、呼吸困難が認められ、酸素飽和度は 78～80%であった。胸部の X 線検査及び CT 検査で両肺にびまん性すりガラス様陰影がみられた。事象が重篤化し、患者は入院した。臨床検査で CRP は 7.60 mg/L（基準値上限：3 mg/L、ベースラインの hs-CRP：21 mg/L［基準範囲：0.02～8.00 mg/L］）、白血球数は 7.51 Giga/L（基準範囲：3.5～8.5 Giga/L、ベースライン値：8.4 Giga/L［基準範囲：3.8～10.7 Giga/L］）、β-D-グルカンは 23.3 pg/mL（基準範囲：不明）、肺サーファクタントプロテイン D（SP-D）は 322 ng/mL（基準値上限：110 ng/mL）であった。肺線維症の発現により治験薬の投与は中

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

止され、最終投与日は 同年*　6月 9 日であった。MTX の投与も中止され、最終投与は 同年*　6月 5 日であった。

同年*　6月 12 日、オメプラゾールナトリウム 20 mg、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1000 mg（同年*　6月 14 日まで）及びレボフロキサシン水和物 500 mg（同年*　6月 16 日まで）の静脈内投与が行われた。さらにニューモシスティスカリニ肺炎が疑われたため、スルファメトキサゾール／トリメトプリム 4 錠（同年*　6月 12 日）及び 6 錠（同年*　6月 13 日から 同年*　6月 14 日まで）の経口投与、オメプラゾールナトリウム 40 mg（同年*　6月 13 日から 同年*　6月 15 日まで）の静脈内投与が行われた。

同年*　6月 15 日、白血球数が 17.03 Giga/L に増加し、CRP は 1.0 mg/L であった。スルファメトキサゾール／トリメトプリム 12 錠及びエソメプラゾール 20 mg（いずれも 同年*　6月 15 日から 同年*　6月 25 日まで）、プレドニゾロン 80 mg（同年*　6月 15 日から 同年*　6月 17 日まで）、センノシド A・B 24 mg（同年*　6月 15 日）の経口投与、オメプラゾールナトリウム 20 mg（同年*　6月 16 日）の静脈内投与、ピコスルファートナトリウム 10 滴（同年*　6月 16 日から 同年*　6月 21 日まで）、ピリドキサールリン酸 20 mg（同年*　6月 16 日から継続中）及びレボフロキサシン水和物 500 mg（同年*　6月 17 日から 同年*　6月 22 日まで）の経口投与が行われた。

同年*　6月 18 日、経口プレドニゾロンを 60 mg に減量した（同年*　6月 24 日まで）。ポリメラーゼ連鎖反応検査でニューモシスティスカリニは陽性ではなかったが、偽陰性の可能性があるため、スルファメトキサゾール／トリメトプリムの経口投与を継続した。同年*　6月 19 日、白血球数は 9.18 Giga/L、CRP は 1.0 mg/L であった。同年*　6月 22 日、塩酸フェキソフェナジン 120 mg（同年*　6月 22 日から 同年*　6月 25 日まで）、ピコスルファートナトリウム 15 滴（同年*　6月 22 日）、酒石酸ゾルピデム 5 mg（同年*　6月 22 日から 同年*　7月 20 日まで）、センノシド A･B 12 mg（同年*　6月 24 日から 同年*　7月 24 日まで）の経口投与が行われた。

同年*　6月 25 日、腎機能の低下（PT：腎機能障害）（中等度）が認められた。血中尿素窒素（BUN）は 14.3 mmol/L（同年*　6月 9 日の 4.3 mmol/L［基準範囲：1.4～10.4 mmol/L］から増加）、クレアチニンは 150 µmol/L（同年*　6月 9 日の 62 µmol/L［基準範囲：40～137 µmol/L］から増加）であった。プレドニゾロンを 50 mg に減量した（同年*　7月 6 日まで）。

同年*　6月 26 日、腎機能障害に対してポリスチレンスルホン酸カルシウム 25 g の経口投与、塩酸エピナスチン 20 mg（同年*　7月 24 日まで）及びランソプラゾール 15 mg（同年*　6月 26 日から継続中）の経口投与が行われた。同年*　6月 27 日、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを 75 g に増量し、生理食塩水 500 mL の静脈内投与を開始した（いずれも 同年*　7月 1 日まで）。同年*　7月 1 日、症状は改善し、患者は腎機能障害から回復した。

同年*　7月 7 日、プレドニゾロンをさらに 40 mg まで減量した（同年*　7月 15 日まで）。スルファメトキサゾール／トリメトプリム 1 錠（同年*　7月 7 日から継続中）及び酸化マグネシウム 500 mg（同年*　7月 8 日）の経口投与、並びに重炭酸ナトリウム／リン酸ナトリウム 1 回直腸投与が行われた（同年*　7月 10 日から 同年*　7月 23 日まで）。同年*　7月 16 日、経口プレドニゾロンをさらに

30 mg まで減量した（同年*　7 月 27 日まで）。さらに塩酸エピナスチン 20 mg の経口投与が行われた（同年*　7 月 25 日から継続中）。

同年*　7 月 27 日、前回（同年*　6 月 12 日）と比較して胸部 CT 検査で両肺野のすりガラス様陰影の改善が認められた。試験開始前の陰影（同年*　3 月時点）から著明な変化は認められず、改善が確認された。経口プレドニゾロンをさらに 25 mg まで減量し（同年*　7 月 28 日から 同年*　8 月 9 日まで）、ポラプレジンク 150 mg が経口投与された（同年*　7 月 29 日から 同年*　8 月 16 日まで）。

同年*　8 月 1 日、患者は退院した。経口プレドニゾロンを 20 mg（同年*　8 月 10 日から 同年*　8 月 31 日）、17.5 mg（同年*　9 月 1 日から 同年*　9 月 14 日）、15 mg（同年*　9 月 15 日から 同年*　10 月 5 日）、12.5 mg（同年*　10 月 6 日から 同年*　12 月 13 日）、11 mg（同年*　12 月 14 日から 翌年*　1 月 24 日）、10 mg（翌年*　1 月 25 日から 翌年*　6 月 13 日）及び 7.5 mg（翌年*　6 月 16 日から継続中）に漸減した。翌年*　3 月 29 日からタクロリムス水和物 1 mg の経口投与が行われ（翌年*　4 月 18 日まで）、翌年*　4 月 19 日より 2 mg に増量した。検査結果で呼吸器症状の悪化は認められなかった。患者は日常診療にて経過観察された。

最終情報入手日の時点で、患者は肺線維症から軽快と判断された。治験責任医師により、肺線維症の悪化と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：関節リウマチ

報告者の用語：worsening of rheumatoid arthritis(pain of fingers and hands joint, swelling of fingers and hands, fingers stiffness)

発現日（重篤と判断された日）：05-JAN-20[redacted]（Day 146）

重症度：中等度

治験薬の処置：-

転帰：回復（持続期間 60 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：肺障害（Day 102）、嘔吐（Day 158）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	54
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Sinusitis (19[redacted]) Bronchiectasis ([redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
CELECOXIB	20[redacted]	-	200	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
ELDECALCITOL	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING

経過：

Day 102（20[redacted] 年 11 月 22 日）、薬剤性肺障害（PT：肺障害）（中等度）を発現した。喀痰を伴う咳嗽が認められた。同年* 11 月 30 日の治験実施医療機関来院時に経口カルボシステイン 1500 mg（同年* 11 月 30 日から 同年* 12 月 3 日）及び経口ガレノキサシン 400 mg（同年* 11 月 30 日から 同年* 12 月 4 日）を処方された。胸部 X 線検査で明らかな陰影の増強は認められなかった。発熱は認められなかった。

同年* 11 月 30 日、リウマチ因子は 51000 IU/L であった（基準範囲：<30000 IU/L、ベースライン値：75000 IU/L）。

同年* 12 月 14 日、咳嗽及び喀痰は改善したが、胸部 CT 検査で右肺下葉に新たな結節が認められた。患者は呼吸器内科を受診し、血液検査が実施された。関節痛が悪化していたため、MTX 投与を継続した。肺障害の発現のため治験薬の投与は中止され、最終投与日は 同年* 11 月 20 日であった。

同年*　12 月 16 日、リウマチ因子は 78000 IU/L であった（基準範囲：<30000 IU/L、ベースライン値：75000 IU/L）。同年*　12 月 28 日、真菌抗原及び抗酸菌検査は陰性であり、臨床症状より感染症の疑いは認められなかった。関節リウマチの疾患活動性が高いことから、MTX と生物学的製剤の併用投与開始が予定された。

Day 146（翌年*　1 月 5 日）、関節リウマチの悪化（手指関節、手関節の痛み、腫脹、手指のこわばり）（PT：関節リウマチ）（中等度）を発現し、SAE として報告された。患者は入院し、トシリズマブ 440 mg の点滴静注を受けた（翌年*　1 月 5 日から継続中）。翌年*　1 月 6 日、安全性の問題は認められず、患者は退院した。翌年*　2 月 1 日、トシリズマブの 2 回目の投与が行われた。翌年*　3 月 4 日、患者の症状及び関節腫脹は改善された。同日、関節リウマチの悪化は回復したと判断された。最終情報入手日の時点で、肺障害は未回復であった。

治験責任医師により、関節リウマチの悪化と治験薬との因果関係は否定され、関節リウマチの悪化と MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：尿路結石

報告者の用語：worsening of urinary stone

発現日（重篤と判断された日）：21-APR-20[redacted]（Day 78）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 78 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：尿路結石（Day 2）、口内炎（Day 8）、肝機能異常（Day 15）、上気道感染（Day 100）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	50
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Conjunctivitis allergic ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Keratitis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Sjogren's syndrome (20[redacted]- Ongoing) Thyroiditis chronic ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Calculus urinary ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	EVERY WEEK
KETOPROFEN	[redacted]-20[redacted]	-	20	mg	TRANSDERMAL	-
LORNOXICAM	[redacted]-20[redacted]	-	12	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
GATIFLOXACIN	OTHER	INTRA-OCULAR	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
LEVOCABASTINE	OTHER	INTRA-OCULAR	20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
NAPHAZOLINE	OTHER	INTRA-OCULAR	20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	OTHER	INTRA-OCULAR	20[redacted]	ONGOING
CHLORPHENESIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 2（20[redacted]年 2 月 4 日）、尿路結石の悪化（PT：尿路結石）（中等度）を発現した。同年* 1 月 7 日、尿検査で潜血 3+が認められていた。同年* 2 月 3 日、尿検査で潜血は認められなかった。同年* 2 月 4 日、正午頃に腹痛を発現し、同年* 2 月 5 日、患者は治験実施医療機関の泌尿器科を受診した。X 線検査で尿路結石が認められ、尿検査で潜血 3+であった。自然排石を期待して経過観察とされた。アセトアミノフェン 1200 mg の経口投与が行われた（同年* 2 月 5 日から継続中）。

同年*　2月17日、肝機能障害（PT：肝機能異常）（軽度）が報告された。同日の臨床検査でALTは2.3×ULN（77 IU/L、基準範囲：6～34 IU/L、ベースライン値：0.4×ULN［15 IU/L］）、ASTは1.1×ULN（39 IU/L、基準範囲：9～34 IU/L、ベースライン値：0.6×ULN［19 IU/L］）、ALP及び総ビリルビンは基準範囲内であった。ヒヨスチンブチルブロマイド10 mgの経口投与が行われた（同年*　2月25日から継続中）。

同年*　3月12日、患者は泌尿器科を外来受診した。観察では結石の位置に変化はなかった。患者は入院し、尿路結石に対する体外衝撃波砕石術が予定された。

同年*　4月21日、体外衝撃波砕石術のために入院した。ペンタゾシン15 mg/1 mL、塩酸ヒドロキシジン25 mg/1 mL、セファゾリンナトリウム1 g及び乳酸リンゲル液500 mLの静脈内投与が行われ（いずれも同年*　4月21日に投与）、体外衝撃波砕石術が施行された。酢酸リンゲル液1000 mLが静脈内投与された（同年*　4月21日から同年*　4月22日）。X線検査で結石の増大が確認された。

治験薬は同年*　4月14日の投与後に一時的に中断された。同年*　4月22日、患者は尿路結石から回復し、退院した。MTXは同年*　4月23日の投与後に一時的に中断した。

同年*　4月28日、臨床検査でALTは3.9×ULN（131 IU/L）、ASTは2.2×ULN（75 IU/L）、ALPは0.7×ULN（80 IU/L、基準範囲：35～123 IU/L、ベースライン値：0.9×ULN［105 IU/L］）、総ビリルビンは0.4×ULN（8.6 µmol/L、基準範囲：3.4～20.5 µmol/L、ベースライン値：0.3×ULN［5.1 µmol/L］）であった。同日の再検査で、ALTは3.8×ULN（132 IU/L、基準範囲：5～35 IU/L）、ASTは2.2×ULN（74 IU/L、基準範囲：13～33 IU/L）、ALPは0.7×ULN（258 IU/L、基準範囲：115～359 IU/L）及び総ビリルビンは0.8×ULN（17.1 µmol/L）であった。

同年*　4月29日、MTXの投与が再開された。同年*　5月12日、治験薬の投与が再開されたが、再度投与を一時的に中断した。

同年*　5月21日の来院時にX線検査及び尿検査を実施し、結石の排出が確認された。同年*　6月9日に治験薬の投与が再開された。同年*　6月23日、ALTは0.9×ULN（29 IU/L、基準範囲：6～34 IU/L）、ASTは0.7×ULN（25 IU/L、基準範囲：9～34 IU/L）であり、患者は肝機能異常から回復した。同年*　7月21日、ALT及びASTは基準範囲内であった。

治験責任医師により、尿路結石と治験薬及びMTXとの因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：肺炎球菌性肺炎

報告者の用語：pneumococcal pneumonia

発現日（重篤と判断された日）：11-AUG-20[redacted]（Day 127：救済治療時）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 10 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：上気道感染（Day 53）、口腔ヘルペス（Day 89）、リンパ球数減少（Day 127）、下痢（Day 128）、上気道感染（Day 163）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	Yes (Day 113)
Gender :	F
Age (years) :	57
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since 19[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Cervicobrachial syndrome (19[redacted]- Ongoing) Menopausal symptoms (20[redacted]- Ongoing) Dermatitis (20[redacted]- Ongoing) Dyslipidaemia ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Periodontitis (20[redacted]- Ongoing) Carotid arteriosclerosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Bronchitis chronic ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Chronic sinusitis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Vitreous floaters (20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
PREDNISOLONE	[redacted]-20[redacted]	-	5	mg	ORAL	-
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	-	200	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
DIFLUPREDNATE	STEROIDS	TRANSDERMAL	20[redacted]	ONGOING
BAKUMONDOTO	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
EICOSAPENTAENOIC ACID	STATINS	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
ETIZOLAM	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
FURSULTIAMINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
HEPARINOID	OTHER	TRANSDERMAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
KAMISHOYOSAN /07987101/	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
MECOBALAMIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
CARBOCISTEINE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]
RABEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 127（20[redacted]年 8 月 11 日）、肺炎球菌性肺炎（重度）を発現し、SAE として報告された。同日、リンパ球数減少（軽度）が報告された。同年* 5 月 29 日、当該事象発現前に上気道感染（中等度）が認められたが、キノロン系抗菌薬による治療が行われ 同年* 6 月 1 日に回復していた。

同年* 8 月 11 日、白血球数は 6.4 Giga/L（基準範囲：3.5～8.5 Giga/L、ベースライン値：7.5 Giga/L［基準範囲：3.8～10.7 Giga/L］）であった。同日の再検査で、白血球数は 5.6 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）、ANC は 4.36 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.18 Giga/L）、リンパ球数は 0.81 Giga/L（基準範囲：0.9～4.3 Giga/L、ベースライン値：1.62 Giga/L）であった。ヘモグロビン及び血小板数は基準範囲内であった。同年* 8 月 4 日より喀痰及び咳嗽が発現していた。同年* 8 月 11 日、患者は入院となった。

CT 検査及び胸部 X 線検査で肺炎が認められ、慢性炎症性変化及び胆石の合併が疑われた。胸部 X 線検査で右中肺野に陰影が認められた。尿検査による肺炎球菌尿中抗原迅速検査及び尿中レジオネラ抗原検査は陰性であった。一般細菌培養同定検査（静脈血、尿、喀痰）、細胞診検査（喀痰）及び抗酸菌検査を実施した。培養で肺炎レンサ球菌が認められた。本感染は細菌性で、感染部位は下気道であった。本感染に対し抗生物質の非経口投与による治療が必要と判断された。アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム 6.0 g 及びブドウ糖電解質 1000 mL（同年* 8 月 11 日から 同年* 8 月 12 日）の静脈内投与、加味逍遙散 6.5 g（同年* 8 月 11 日）、フルスルチアミン 50 mg、メコバラミン 1000 µg 及びカルボシステイン 1500 mg（同年* 8 月 11 日から 同年* 9 月 2 日）及びイコサペント 900 mg（同年* 8 月 11 日から継続中）の経口投与が行われた。

同年* 8 月 12 日、緑膿菌感染の予防のため、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウムの静脈内投与による抗生物質治療をピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム 13.5 g の静脈内投与に変更した（同年* 8 月 14 日まで）。加味逍遙散 6.0 g（同年* 8 月 12 日から 同年* 9 月 2 日）の経口投与が行われた。喀痰培養で肺炎レンサ球菌 2+が認められた。細胞診（喀痰）の評価はクラス II であった。リンパ球数減少に対する治療は行わず、治験薬に対する措置はとられなかった。同年* 8 月 13 日、患者はリンパ球数減少から回復した。同日、胸部 X 線検査を実施した。一般細菌培養同定検査（尿）から、細菌増殖は認められなかった。血液検査で、Krebs von den Lungen-6（KL-6）は 272 IU/mL、肺サーファクタントプロテイン D（SP-D）は 38.1 ng/mL、プロカルシトニンは 0.02 ng/mL 以下、β-D-グルカンは 5.1 pg/mL（基準範囲：不明）であった。同年* 8 月 13 日、白血球数は 3.5 Giga/L であった（基準範囲：3.5～8.5 Giga/L）。

同年* 8 月 14 日、喀痰培養でペニシリン感受性肺炎レンサ球菌 2+が認められた。ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウムの静脈内投与による抗生物質治療をアンピシリン 4 g（同年* 8 月 14 日から 同年* 8 月 20 日）に変更した。抗酸菌塗抹検査の結果、ガフキー号数は 0 であった。結核菌群の培養及びポリメラーゼ連鎖反応検査は陰性であった。同年* 8 月 17 日、胸部 X 線検査を実施した。一般細菌培養同定検査（静脈血）から細菌増殖は認められなかった。肺炎球菌性肺炎の発現のため治験薬の投与は中止され、最終投与日は 同年* 7 月 28 日であった。

同年*　8月20日、胸部X線検査で症状の増悪はみられず、右肺野の浸潤性陰影も消失していた。同日（同年*　8月20日）、患者は肺炎球菌性肺炎から回復し、退院した。

治験責任医師により、肺炎球菌性肺炎と治験薬及びMTXとの因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：黄斑線維症

報告者の用語：epimacular membrane

発現日（重篤と判断された日）：13-JUL-20[redacted]（Day 91）

重症度：中等度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 61 日）

治験薬との因果関係：関連なし

その他の有害事象（PT）：黄斑線維症（Day 40）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 200mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	64
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Hypercholesterolaemia ([redacted] - Ongoing) Lumbar spinal stenosis ([redacted] - Ongoing) Osteoporosis ([redacted] - Ongoing) Spinal osteoarthritis ([redacted] - Ongoing) Foot deformity ([redacted] - Ongoing) Neuralgia ([redacted] - Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
PREDNISOLONE	[redacted]	-	5	mg	ORAL	-
DICLOFENAC	[redacted]	-	37.5	mg	ORAL	-
FLURBIPROFEN	[redacted]	-	40	mg	TRANSDERMAL	-
DICLOFENAC	[redacted]	-	30	mg	TRANSDERMAL	-
FOLIC ACID	[redacted]	-	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
SIMVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
NIZATIDINE	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
LIMAPROST	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING

経過：

Day 40（20[redacted]年 5 月 23 日）、黄斑上膜（PT：黄斑線維症）（中等度）を発現した。プレガバリン 25 mg 及び芍薬甘草湯 1.9 g の経口投与（いずれも 同年* 6 月 9 日から継続中）、塩酸セフメノキシム 4 回及びネパフェナク 3 回点眼（いずれも 同年* 7 月 8 日から 同年* 7 月 13 日まで）、ガチフロキサシン 3 回点眼及びオフロキサシン 3 回局所投与（いずれも 同年* 7 月 8 日から 同年* 7 月 20 日まで）による治療が行われた。

同年*　7月 13 日、患者は手術のために入院し、本事象は SAE として報告された。治験薬及び MTX は 同年*　7月 7 日の投与後に一時的に中断された。

同年*　7月 14 日、眼科で黄斑線維症に対する手術が行われた。リン酸デキサメタゾンナトリウム 3 回点眼、ジアゼパム 10 mg、硫酸ゲンタマイシン 10 mg 及び塩酸リドカイン 10 mL の静脈内投与、塩酸フェニレフリン／トロピカミド 1 回点眼、塩酸ペンタゾシン 15 mg の静脈内投与、ヒアルロン酸ナトリウム 0.60 mL の局所投与、塩酸テトラカイン 6 mg の静脈内投与、トリアムシノロンアセトニド 40 mg の眼内投与、コンドロイチン硫酸ナトリウム／ヒアルロン酸ナトリウム 0.50 mL の局所投与（いずれも 同年*　7月 14 日）、アセトアミノフェン 200 mg の経口投与（同年*　7月 14 日から 同年*　7月 15 日）、セフジニル 100 mg の経口投与（同年*　7月 14 日から 同年*　7月 16 日まで）、レボフロキサシン水和物 3 回点眼（同年*　7月 14 日から 同年*　8月 6 日）、ブロムフェナクナトリウム 2 回点眼（同年*　7月 14 日から 同年*　9月 3 日まで）、フルオロメトロン 3 回点眼（同年*　7月 14 日から 同年*　10 月 6 日まで）による治療が行われた。同年*　7月 21 日、MTX の投与が再開された。

同年*　7月 22 日、術後の経過は良好であり退院した。患者は黄斑線維症から回復した。同年*　8月 4 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師により、黄斑線維症と治験薬及び MTX との因果関係は否定された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：敗血症

報告者の用語：sepsis

発現日（重篤と判断された日）：31-AUG-20[redacted]（Day 152）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 34 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：肝障害（Day 139）、敗血症（Day 147）、腎盂腎炎（Day 147）、外陰腟そう痒症（Day 154）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	F
Age (years) :	39
Race :	ASIAN

MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Vulvovaginal candidiasis ([redacted])
	Headache ([redacted]- Ongoing)
	Osteoarthritis ([redacted]- Ongoing)
	Hepatic function abnormal ([redacted]- Ongoing)
	Osteoarthritis ([redacted]- Ongoing)
	Carpal tunnel syndrome ([redacted]- Ongoing)
	Dysmenorrhoea ([redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
PREDNISOLONE	[redacted]	[redacted]	7.5	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]	[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
DICLOFENAC	[redacted]	[redacted]	75	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
URSODEOXYCHOLIC ACID	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]

経過：

20[redacted]年 8 月 18 日、肝障害の悪化（PT：肝障害）（軽度）が認められた。ALT は 3.4 × ULN（117 IU/L、基準範囲：6～34 IU/L、ベースライン値：1.1 × ULN［37 IU/L］）、AST は 1.9 × ULN（63 IU/L、基準範囲：9～34 IU/L、ベースライン値：0.6 × ULN［19 IU/L］）、ALP は 0.6 × ULN（66 IU/L、基準範囲：31～106 IU/L、ベースライン値：0.8 × ULN［86 IU/L］）及び総ビリルビンは 0.4 × ULN であった（8.6 µmol/L、基準範囲：3.4～20.5 µmol/L、ベースライン値：0.3 × ULN［6.8 µmol/L］）。

Day 147（同年*　8 月 26 日）、敗血症（中等度）及び腎盂腎炎（中等度）が認められた。当該事象発現日の白血球数又は ANC のデータは得られなかったが、同年*　8 月 18 日の白血球数は 6.2 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：7.9 Giga/L）、ANC は 4.34 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.72 Giga/L）であった。

同年*　8 月 26 日、背部痛、悪寒、発熱及び混濁尿が認められた。同年*　8 月 30 日、体温 38℃、下痢、嘔気及び頭痛が認められた。Day 152（同年*　8 月 31 日）、患者は整形外科を受診した。同日の院内の血液検査で血小板数減少（44 Giga/L）が認められた（基準範囲：130～320 Giga/L、ベースライン値：262 Giga/L［基準範囲：140～400 Giga/L］）。

同年*　8 月 31 日の臨床検査で、ALT は 1.1 × ULN（43 IU/L、基準範囲：8～40 IU/L）、ALP は 1.6 × ULN（533 IU/L、基準範囲：100～330 IU/L）、総ビリルビンは 1.7 × ULN（29.1 µmol/L、基準範囲：3.4～17.1 µmol/L）、乳酸脱水素酵素（LDH）は 360 U/L（基準範囲：110～210 U/L）、AST は 0.9 × ULN（29 IU/L、基準範囲：12～31 IU/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は 114 U/L（基準範囲：9～49 U/L)、白血球数は 28.3 Giga/L（基準範囲：4.8～9.8 Giga/L）であった。同年*　8 月 31 日、患者は肝障害から回復した。一方、尿検査で腎機能の低下が認められ、糸球体ろ過率は 25.8 mL/min（基準範囲及びベースライン値は不明）、血中尿素窒素（BUN）は 9.5 mmol/L（基準範囲：2.9～7.9 mmol/L、ベースライン値：3.6 mmol/L［基準範囲：1.4～8.6 mmol/L］）及びクレアチニンは 161 µmol/L（基準範囲：35.4～70.7 µmol/L、ベースライン値：53 µmol/L［基準範囲：35.4～97.2 µmol/L］）であった。胸部及び骨盤部の CT 検査で両腎（特に右腎）の腫大及び腎周囲に脂肪組織の混濁が認められた。腰部に叩打痛が認められた。喀痰培養を実施し、血液及び尿培養でグラム陰性桿菌として大腸菌が検出された。非日和見性の細菌性感染であり、感染部位は泌尿生殖器、血液及びその他（詳細不明）であった。同日（同年*　8 月 31 日）、敗血症が重篤化し、患者は腎臓内科に入院した。入院後、腹痛が発現したため、絶食とされた。敗血症及び腎盂腎炎はいずれも抗生物質の非経口投与による長期間の治療が必要と判断された。MTX は 同年*　8 月 16 日の投与後に一時的に中断した。

耐性乳酸菌整腸剤（エンテロコッカス・フェカリス）3 g（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 4 日まで）及びアセトアミノフェン 400 mg（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 1 日まで）の経口投与、ブドウ糖 100 mL 1 バイアル 1 日 1 回（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 17 日まで）、ヘパリンナトリウム 10000 U（同年*　8 月 31 日）、ヒドロキシジン 25 mg（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 1 日まで）、メロペネム 1 g（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 14 日まで）及び生理食塩水 100 mL 1 バイアル 1 日 2 回（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 14 日まで）の静脈内投与、プレドニゾロン 10 mg（同年*　8 月 31 日から継続中）の経口投与、ブドウ糖製剤 500 mL 1 日 2 回（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 3 日まで）及び酢酸リンゲル液 500 mL（ソリューゲン F）（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 2 日まで）の静脈内投与、塩酸ペンタゾシン 15 mg（同年*　8 月 31 日）の筋肉内投与、ベンフォチアミン／シアノコバラミン／塩酸ピリドキシン（ビタメジン）1 単位バイアル 1 日 1 回（同年*　8 月 31 日から 同年*　9 月 2 日まで）の静脈内投与が行われた。腎盂腎炎及び肝障害の発現による治験薬に対する措置はとられなかった。急性期播種性血管内凝固（DIC）スコアは 3 点であった。

同年*　9月1日、急性期DICスコアは5点（全身性炎症反応症候群1点、血小板3点［$8\times10^4/mm^3$未満］、プロトロンビン時間0点［1.2秒未満］、フィブリン分解産物［FDP］定量1点［10 µg/dL以上25 µg/dL未満］）であった。同日の臨床検査で、白血球数は34.1 Giga/L、BUNは13 mmol/L、クレアチニンは226 µmol/Lであった。炎症反応の低下はみられず、腎機能の悪化が認められたため、ヘパリン注入量の12000 Uへの増量（同年*　9月1日から 同年*　9月17日）及び5%ブドウ糖100 mL 1バイアル投与（同年*　9月1日）が行われた。さらに、ブドウ糖加酢酸リンゲル液（ソリューゲンG）500 mLの静脈内投与（同年*　9月1日から 同年*　9月3日）、ハロペリドール5 mg、生理食塩水50 mLの静脈内投与、塩酸ペンタゾシン30 mgの筋肉内投与（いずれも 同年*　9月1日）が行われた。院内の臨床検査で血小板数が連続で100 Giga/L未満となった（Day 153［同年*　9月1日］：50 Giga/L、Day 154［同年*　9月2日］：60 Giga/L、Day 155［同年*　9月3日］：57 Giga/L、Day 156［同年*　9月4日］：68 Giga/L）。

Day 154（同年*　9月2日）、外陰部そう痒（PT：外陰腟そう痒症）（軽度）が認められた。同日、腹痛に対して塩酸ペンタゾシン15 mgの筋肉内投与が行われたことから傾眠が認められた。末梢毛細血管酸素飽和度（SpO_2）は85%であった。3 L/minで酸素投与を開始した。同日の臨床検査で、CRPは19.5 mg/dL（基準範囲：0～0.15 mg/dL、ベースラインのhs-CRP：18 mg/L［基準範囲：0.02～8.00 mg/L］、白血球数は23.4 Giga/L、BUNは13.5 mmol/L、クレアチニンは200 µmol/Lであった。頭部から骨盤の単純CT検査では、入院時からの変化は認められなかった。血液ガス分析の結果、低酸素血症が認められ、患者は集中治療室に移された。非侵襲的人工呼吸器の装着、尿道留置カテーテル挿入及び生体情報モニターの装着を行った。胸部X線検査で低アルブミン血症及び血管透過性亢進が示され、これらが低酸素血症に影響していると考えられたため補液量を減量した。脳性ナトリウム利尿ペプチドが779.5 pg/mLであったため（基準範囲：<167 pg/mL、ベースライン値は不明）、アセトアミノフェン1200 mgの経口投与、3 mL/hrで塩酸ドーパミン24 mLの静脈内投与（いずれも 同年*　9月2日）が行われた。敗血症及び外陰腟そう痒症の発現のため治験薬の投与は中止され、最終投与日は 同年*　8月18日であった。

同年*　9月3日、血液検査でCRPは11.46 mg/dL、白血球数は14.1 Giga/L、クレアチニンは183 µmolであった。敗血症により腎機能の低下がみられた。血液検査、胸部X線検査及び他の検査結果により、胸水の増加がみられたが、DIC及び肺うっ血は改善傾向がみられた。患者は食事を摂取し、不眠に対してエチゾラム0.5 mg錠の経口投与が行われた（同年*　9月3日から継続中）。ヒドロキシジン25 mgの静脈内投与、塩酸ペンタゾシン30 mgの筋肉内投与、塩酸ドーパミン29 mLの静脈内投与、アセトアミノフェン1600 mgの経口投与が行われた（いずれも 同年*　9月3日）。

同年*　9月4日、SpO_2は98%であり、酸素が経鼻投与された。非侵襲的人工呼吸器装着は中止された。感染症の改善傾向がみられたため、患者は一般病棟に移された。臨床検査で、CRPは8.77 mg/dL、白血球数は13.7 Giga/L、クレアチニンは161 µmol/Lであった。血液及び尿培養でグラム陰性桿菌感染が確認された。電解質／糖質／アミノ酸／ビタミンB液500 mL及びブドウ糖製剤500 mLの静脈内投与（同年*　9月4日から 同年*　9月8日）、アセトアミノフェン2000 mgの経口投与、塩酸ドーパミ

ン 17.5 mL の静脈内投与（同年*　9 月 4 日）、アセトアミノフェン 1200 mg の経口投与（同年*　9 月 5 日から 同年*　9 月 17 日）が行われた。

同年*　9 月 7 日、胸部 X 線検査で両側性胸水の改善が認められた。尿量の増加と腎機能の改善が認められた。酸素の経鼻投与は中止された。血液検査で、CRP は 7.97 mg/dL、白血球数は 13.6 Giga/L、クレアチニンは 112 µmol/L であった。血小板数は 185 Giga/L で基準値まで回復した。同年*　9 月 9 日、塩酸ペンタゾシンが筋肉内投与された（同年*　9 月 12 日まで）。ブドウ糖加酢酸リンゲル液（ソリューゲン G）1000 mL が静脈内投与された（同年*　9 月 9 日から 同年*　9 月 12 日）。

同年*　9 月 10 日、胸部 X 線検査で胸水及び肺うっ血は認められなかった。臨床検査で、CRP は 5.27 mg/dL、白血球数は 12 Giga/L、クレアチニンは 88 µmol/L であった。同年*　9 月 13 日、塩酸ペンタゾシン 500 mL の筋肉内投与、ブロチゾラム 0.3 mg の経口投与、ブドウ糖加酢酸リンゲル液 500 mL（ソリューゲン G）の静脈内投与が行われた。同年*　9 月 14 日、胸部 X 線検査結果は正常であった。抗生物質の静脈内投与が中止された。臨床検査で、CRP は 2.81 mg/dL、白血球数は 7.9 Giga/L と基準値まで回復し、クレアチニンは 81 µmol/L であった。

同年*　9 月 15 日、抗生物質を経口投与に変更した。クロストリジウム・ブチリクム 3 g 及びレボフロキサシン 500 mg の経口投与（同年*　9 月 15 日から 同年*　9 月 22 日）、塩酸ヒドロキシジン 25 mg の筋肉内投与（同年*　9 月 15 日）、ブロチゾラム 0.3 mg の経口投与（同年*　9 月 16 日から 同年*　9 月 17 日）が行われた。同年*　9 月 17 日の臨床検査で、CRP は 1.26 mg/dL、白血球数は 7.0 Giga/L、血小板数は 438 Giga/L、クレアチニンは 93 µmol/L であった。同日、MTX 10 mg/週による投与が再開された。ベタメタゾン 1 日 1 回局所投与が行われた（同年*　9 月 17 日から 同年*　9 月 30 日）。

同年*　9 月 28 日、炎症反応の上昇は認められなかった。同年*　9 月 28 日、患者は敗血症及び腎盂腎炎から回復し、同日退院した。同年*　9 月 30 日、患者は外陰膣そう痒症から回復した。

治験責任医師により、敗血症と治験薬及び MTX との因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：脊柱管狭窄症

報告者の用語：worsening of spinal column stenosis

発現日（重篤と判断された日）：08-JUN-20[redacted]（Day 84）

重症度：重度

治験薬の処置：なし

転帰：回復（持続期間 25 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：肝機能異常（Day 71）、脊柱管狭窄症（Day 73）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Placebo
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	72
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]-20[redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Chronic gastritis (20[redacted]- Ongoing) Hyperlipidaemia (20[redacted]- Ongoing) Hypertension (20[redacted]- Ongoing) Asthma (20[redacted]- Ongoing) Dizziness ([redacted]-20[redacted]- Ongoing) Spinal column stenosis ([redacted]-20[redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FELBINAC	20[redacted]	-	1	PATCH	TRANSDERMAL	-
FOLIC ACID	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
CELECOXIB	[redacted]-20[redacted]	-	400	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
AMLODIPINE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	STATINS	ORAL	20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	STEROIDS	TOPICAL	20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
TERAZOSIN	OTHER	ORAL	20[redacted]	ONGOING
MECOBALAMIN	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ALDIOXA	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING

経過：

Day 73（20[redacted]年 5 月 28 日）、脊柱管狭窄症の悪化（PT：脊柱管狭窄症）（重度）を発現した。患者は脊柱管狭窄症（20[redacted]年[redacted]月～）の病歴を有していた。

Day 84 (20[redacted]年6月8日)*、患者は手術のために入院し、本事象は SAE として報告された。同年* 6 月 9 日、脊柱管狭窄症に対して顕微鏡による低侵襲手術が施行された。絶食下での施行を要するため、併用薬が一時的に中断され、治験薬は 同年* 5 月 26 日の投与後に一時的に中断された。同年* 6 月 10 日、経口摂取と併用薬が再開された。

同年* 6 月 20 日、術後創の回復が確認されたため、縫合糸の抜糸が行われた。同年* 6 月 22 日、患者は本事象から回復し、退院した。同年* 6 月 23 日、治験薬の投与が再開された。治験責任医師により、脊柱管狭窄症と治験薬との因果関係は否定できないと判断され、脊柱管狭窄症と MTX との因果関係は否定された。

1.5.2　52 週の投与期間（24 週以降）で認められた重篤な有害事象

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：咽頭膿瘍

報告者の用語：retropharyngeal abscess

発現日（重篤と判断された日）：28-SEP-20[redacted]（Day 188）

重症度：重度

治験薬の処置：投与中止

転帰：軽快

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：異常感（Day 1）、好中球減少症（Day 27）、白血球数減少（Day 27）、白血球数減少（Day 57）、好中球減少症（Day 86）、咽頭膿瘍（Day 186）、肺炎（Day 189）、齲歯（Day 190）、歯周炎（Day 190）、口腔カンジダ症（Day 192）、不眠症（Day 192）、低カリウム血症（Day 193）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 193）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Day 193）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	56
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS II since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Coronary arterial stent insertion ([redacted])
	Myocardial infarction ([redacted])
	Dyslipidaemia ([redacted] - Ongoing)
	Hypertension ([redacted] - Ongoing)
	Type 2 diabetes mellitus ([redacted] - Ongoing)
	Coronary arterial stent insertion ([redacted])
	Hepatitis B ([redacted])

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
ACETYLSALICYLIC ACID	[redacted]	ONGOING	100	mg	ORAL	-
LOXOPROFEN	[redacted]	ONGOING	180	mg	ORAL	-
FOLIC ACID	[redacted]	[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CLOPIDOGREL	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
NIFEDIPINE	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING
PIOGLITAZONE	OTHER	ORAL	[redacted]	ONGOING

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
CARVEDILOL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
IMIDAPRIL	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	OTHER	ORAL	[redacted]-20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	STATINS	ORAL	[redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted]

経過：

Day 27（20[redacted]年 4 月 20 日）、好中球減少症（重度）及び白血球数減少（中等度）を発現した。同日の ANC は 0.87 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：6.46 Giga/L）、白血球数は 2.2 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：8.3 Giga/L）であった。一方、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン値は基準範囲内であった。同日の再検査で、白血球数 2.0 Giga/L（基準範囲：3.3～8.6 Giga/L）、ANC 0.72 Giga/L（基準範囲：不明）であった。

治験薬は 同年* 4 月 8 日、MTX は 同年* 4 月 14 日の投与後に一時的に中断された。同年* 4 月 27 日、好中球数 2.21 Giga/L（基準範囲：不明）であり、患者は好中球減少症から回復と判断された。同年* 4 月 28 日、MTX が再開された。同年* 5 月 7 日、ANC は 3.63 Giga/L 及び再検査で 3.84 Giga/L（基準範囲：不明）、白血球数は 4.7 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）及び再検査で 5.1 Giga/L（基準範囲：3.3～8.6 Giga/L）であり、患者は白血球数減少から回復と判断された。同日、治験薬の投与が再開された。

Day 57（同年* 5 月 20 日）、白血球数減少（中等度）を発現した。ANC 1.78 Giga/L、白血球数 3.1 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L）であり、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン値は基準範囲内であった。治験薬は 同年* 6 月 4 日の投与後に一時的に中断された。

Day 86（同年* 6 月 18 日）、好中球減少症（重度）を発現した。ANC 0.94 Giga/L、白血球数 2.0 Giga/L であり、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン値は基準範囲内であった。同日の再検査で ANC 0.89 Giga/L（基準範囲：不明）であった。本事象発現による MTX に対する措置はとられなかった。同年* 7 月 1 日、ANC 1.99 Giga/L（基準範囲：不明）であり、患者は好中球減少症から回復と判断された。同日、治験薬の投与が再開された。

同年* 7 月 15 日、ANC 2.27 Giga/L、白血球数 3.4 Giga/L であった。同年* 9 月 10 日、ANC 1.95 Giga/L、白血球数 3.0 Giga/L であった。

Day 186（同年* 9 月 26 日）、咽後膿瘍（PT：咽頭膿瘍）（重度）を発現した。本事象発現日の白血球数、ANC は得られなかった。同年* 9 月 24 日、白血球数 2.9 Giga/L、ANC 1.66 Giga/L で、再検査では ANC 1.74 Giga/L（基準範囲：不明）であった。咽頭痛、嗄声、嚥下障害及び嚥下困難が認められた。

同年* 9 月 28 日、症状悪化のため治験実施医療機関を受診した。体温 36.2℃、CRP 1.99 mg/dL（基準範囲：0～0.14 mg/dL）、白血球数 14.57 × 10^3/mcL（基準範囲：3.3～9.6 × 10^3/mcL）、好中球 94.7%、ANC 13460/mcL であり、咽頭扁桃浮腫、疼痛、呼吸苦、嚥下困難のため耳鼻咽喉科へ紹介された。同日、頸胸部造影 CT 検査で、咽頭後壁に辺縁が濃染される径 2.5 × 2.0 × 3.0 cm 程度の液貯留がみられ、

咽後膿瘍と診断された。両頸部リンパ節腫大が認められ、右頸部領域に最大径2 cmの腫脹がみられた。肺炎、肺腫瘤及び胸水は認められなかった。治療のため入院となり、本事象はSAEとして報告された。

同日夜、呼吸状態が悪化し、呼吸困難が認められた。緊急気管支ファイバーが施行され、咽頭周辺に著しい発赤及び腫脹が認められた。扁桃周囲膿瘍が疑われたため経鼻挿管施行により気道確保し、人工呼吸器が装着された。体温が39.6℃に上昇し悪寒及び戦慄が認められた。血液培養の採取が行われた。抗生物質ドリペネムによる治療が行われた。咽頭膿瘍の重篤化により治験薬の投与は中止され、最終投与は同年* 9月24日であった。MTXは同年* 9月22日の投与後に一時的に中断された。

Day 189（同年* 9月29日）、肺炎（重度）を発現した。同日、症状悪化により患者は集中治療室に転棟した。白血球数14.97 × 10^3/mcL、ANC 13830/mcLであった。頸胸部造影CT検査で前回と比較して増悪がみられた。両側下葉に肺容積減少を伴うconsolidationが認められ、肺炎が示唆された。胸水は認められなかった。抗生物質ドリペネムにリネゾリドの追加投与による治療が行われた。

同年* 9月30日、齲歯及び歯周炎を発現した。同年* 10月1日、血液培養（同年* 9月28日採取）でStreptococcus pyogenesが検出され、細菌性の感染と報告された。感染部位は、咽後膿瘍が口腔及び軟部組織、肺炎が下気道であった。同日の白血球数は10.47 × 10^3/mcL、ANC 8510/mcLであった。アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム静脈内投与による治療が行われた。

同年* 10月2日、頸胸部造影CT検査の結果、咽頭壁の膿瘍及びリンパ節腫大が疑われた低吸収域に改善がみられ、気管チューブが抜去された。同年* 10月4日、白血球数数6330/mcL、ANC 4150/mcLであった。

同年* 10月7日、患者は肺炎から回復し、同年* 10月8日に退院した。同年* 10月13日、白血球数3.5 Giga/L、ANC 1.24 Giga/Lであった。同年* 11月16日、患者は白血球数減少から回復した。最終情報入手日の時点で、患者は咽頭膿瘍から軽快と判断された。治験責任医師により、咽頭膿瘍と治験薬及びMTXとの因果関係は否定できないと判断された。

患者番号： [redacted]

重篤な有害事象名（PT）：感染性筋炎

報告者の用語：infective myositis

発現日（重篤と判断された日）：14-MAR-20[redacted]（Day 336）

重症度：中等度

治験薬の処置：投与中止

転帰：回復（持続期間 144 日）

治験薬との因果関係：関連あり

その他の有害事象（PT）：脂質異常症（Day 252）、鼻咽頭炎（Day 309）

DEMOGRAPHIC AND BASELINE DATA	
Treatment group as treated :	Sarilumab 150mg Every Other Week
Rescued with Sarilumab 200 mg sc q2w :	No
Gender :	M
Age (years) :	59
Race :	ASIAN
MEDICAL HISTORY	
History of Rheumatoid Arthritis :	functional CLASS I since [redacted]
Other relevant Medical/Surgical History :	Colon cancer ([redacted])
	Colon operation ([redacted])
	Osteoarthritis ([redacted]- Ongoing)
	Emphysema ([redacted]- Ongoing)
	Spinal osteoarthritis ([redacted]- Ongoing)

Baseline non-biologic medications for RA

Drug Name	Start date	End Date	Dose	Dose Units	Route	Frequency
FOLIC ACID	[redacted]	[redacted]	5	mg	ORAL	ONCE A WEEK
LOXOPROFEN	[redacted]	[redacted]	120	mg	ORAL	-
METHYLPREDNISOLONE	[redacted]	[redacted]	3	mg	ORAL	-

Baseline Medications

Standardized Medication Name	Category for Medication	Route of Administration	Start Date/Time	End Date/Time
REBAMIPIDE	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]
ISONIAZID	OTHER	ORAL	[redacted]	[redacted]

経過：

Day 336（20[redacted] 年 3 月 14 日）、感染性筋炎（中等度）を発現し、SAE として報告された。同年* 3 月 14 日、突然の左腰背部痛及び発熱により治験実施医療機関を受診した。著明な高熱、白血球数増加、頻脈（心電図検査で 129 回/min）が認められ、敗血症が疑われたため入院となった。胸部 X 線検査は正常であった。本事象発現日の白血球数及び ANC は得られなかった。同年* 2 月 16 日の検査で、白血球数 13.7 Giga/L（基準範囲：3.8～10.7 Giga/L、ベースライン値：7.8 Giga/L）、ANC 12.07 Giga/L（基準範囲：2.0～7.2 Giga/L、ベースライン値：5.90 Giga/L）であった。

同年*　3月16日、胸部CT検査（同年*　3月15日実施）により、左側広背筋の筋炎及び筋膜炎疑いと判断された。血液及び尿培養より、細菌性の感染であり、感染部位は筋肉と報告された。患者は感染性筋炎と診断された。デキサメタゾン3.3 mg、セフタジジム2 g（同年*　3月14日～同年*　3月15日）及び塩酸ミノマイシン100 mg（同年*　3月14日～同年*　3月18日）の静脈内投与、フルルビプロフェン40 mgの経皮投与（同年*　3月14日～同年*　3月28日）、ロキソプロフェンナトリウム180 mg錠の経口投与（同年*　3月15日～同年*　3月30日）が行われた。また、デキサメタゾン1.65 g（同年*　3月16日）及びセフタジジム4 g（同年*　3月16日～同年*　3月27日）の静脈内投与が行われた。また、プレドニゾロン5 mgの静脈内投与（同年*　3月18日～同年*　3月28日）、レボフロキサシン500 mgの経口投与（同年*　3月28日～同年*　4月26日）が行われ、同年*　3月29日からメチルプレドニゾロン3 mg錠、同年*　3月31日からロキソプロフェンナトリウム120 mg錠の経口投与が開始された。

同年*　3月28日、全身CTにより左背部に腫瘍又は血腫を疑う所見がみられた。同年*　3月29日、頸動脈超音波検査の結果は正常であった。同日、メチルプレドニゾロン3 mgの経口投与を開始した（継続中）。同年*　3月30日、症状の改善がみられたため退院した。同日、本事象発現により同年*　3月10日より一時的に中断していたMTXを再開した（継続中）。同年*　3月31日、ロキソプロフェン120 g及びレバミピド200 mgの経口投与を開始した（継続中）。同年*　4月11日、白血球数5.5 Giga/L、ANC 3.96 Giga/Lであった。

本事象の発現により治験薬の投与は中止され、最終投与は同年*　3月14日であった。同年*　8月4日、患者は本事象から回復した。治験責任医師により、感染性筋炎と治験薬及びMTXとの因果関係は否定できないと判断された。