関節リウマチは原因不明の免疫異常を背景とした全身症状の他、関節局所の炎症、炎症によって誘導される疼痛、腫脹、進行性の関節の構造的損傷（骨びらん及び軟骨破壊）、機能障害を特徴とし、進行により、臓器病変、感染症、又は心血管病変の合併などにより生命予後が悪化する可能性のある慢性の自己免疫疾患である。世界の有病率は人口の 1%と考えられており、日本では 70～80 万人の関節リウマチ患者が存在すると推計されている[1)]。

関節リウマチの最も重要な症状は身体的機能障害であり、主に骨びらん及び軟骨破壊に起因する不可逆的な関節の構造的損傷（器質的障害）と、炎症性滑膜炎に起因する疼痛及び腫脹といった可逆的な炎症的障害によって構成される。これらの関節の構造的損傷及び炎症的障害によって、関節変形を伴う全身的な関節の機能低下が進行し、クオリティー・オブ・ライフや日常生活動作が著しく障害される[2),3)]。また、症状がさらに進行すると人工関節置換術などの外科的手術が必要となる[2)]。

関節の構造的損傷は不可逆的である。関節リウマチ発症後 2～3 年で構造的損傷は急激に進行し[4),5),6),7)]、発症 5 年後に約 90%の患者に骨びらんが認められることから[8)]、早期に関節の構造的損傷の防止のための治療を開始し、関節破壊を進展させないことが重要である。国内の「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」を含め、国内外のガイドラインでは、早期関節リウマチの診断・早期治療開始の重要性が指摘され、不可逆的な関節破壊による予後の悪化の防止が重要視されている[2),9),10),11),12)]。

現状、関節リウマチの根治療法はなく、標準治療は関節リウマチの病態を改善することにより、臨床症状を改善させ、関節破壊の進行を防止するものである[2)]。従来型抗リウマチ薬（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug: csDMARDs）でも関節破壊抑制効果は認められているが、完全に臨床的寛解が達成された場合を除き、関節破壊進行抑制作用は十分ではなく、csDMARDs 治療で炎症症状のコントロールが達成された患者でも、関節の構造的損傷が進展することが報告されている[13),14)]。関節破壊の進展抑制に効果がみとめられている生物学的製剤の使用は普及してきたものの、使用率は 10%～20%程度に留まっており、経済的な理由又は重篤な感染症などの安全性の理由で生物学的製剤を使用できない患者がいる[15)]。さらに、中和抗体の出現により、投与初期の治療効果が明らかに失われている患者も報告されている[16),17)]。以上から、これまでに承認されている薬剤の治療では、すべての患者で十分な関節破壊抑制を目指すことは限界があり、上記の問題点を補完できる薬剤が求められている。

デノスマブは、ヒト RANKL に特異的に結合し、関節局所で関節破壊に寄与する破骨細胞に対し直接的に作用するという、これまでの関節リウマチ治療薬と異なる作用機序を有する。また、骨びらんの進展を抑制することで、関節近傍の骨端構造を維持し、個々の関節の機能を保つことにより、全身的な運動機能を保持することが期待される。さらに、これまでのデノスマブの非臨床試験及び他疾患の臨床試験から、重篤な感染症といった生物学的製剤で問題となっている点は臨床上問題となっていない。以上より、デノスマブは上記の関節リウマチ治療の問題点を解決すると期待し、本剤の開発を開始した。その結果、関節リウマチ患者の関節破壊の抑制に対して効果が得られ、その効果は、骨破壊の抑制に基づくものであるこ

とが確認されたことから、以下の効能・効果及び用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

追加する効能・効果（案）

関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

追加する用法・用量（案）

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60mg を 6 ヵ月に 1 回、皮下投与する。なお、6 ヵ月に 1 回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3 ヵ月に 1 回、皮下投与することができる。

参考文献

1) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会. リウマチ・アレルギー対策委員会 報告書. 2011.
2) 厚生労働省研究班. 関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）：診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン. 財団法人日本リウマチ財団. 2004.
3) Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The american college of rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(5):498-502.
4) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol. 1989;16(5):585-91.
5) Fuchs HA, Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models. J Rheumatol. 1992;19(11):1655-8.
6) Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, et al. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62:611-6.
7) Symmons D, Harrison B. Early inflammatory polyarthritis: results from the norfolk arthritis register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis. Rheumatology(Oxford). 2000;39(8):835-43.
8) Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(9):1927-40.
9) 一般社団法人日本リウマチ学会編. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレビュー社; 2014.
10) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315-24.
11) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic

drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(6):762-84.

12) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964-75.

13) Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. Arthritis Rheum. 2004;50(1):36-42.

14) Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. Br J Rheumatol. 1996;35(12):1263-8.

15) 公益社団法人日本リウマチ友の会編. リウマチ白書 リウマチ患者の実態＜総合編＞. 2015.

16) Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, et al. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. Mod Rheumatol. 2009;19(5):478–87

17) Svenson M, Geborek P, Saxne T, et al. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. Rheumatology (Oxford). 2007;46(12):1828-34.