目次

1. 製品開発の根拠 5
1.1 関節リウマチ治療の現状と本剤開発の意義 5
1.1.1 関節リウマチの病態と疫学 5
1.1.2 現在の関節リウマチ治療 6
1.1.3 現状の治療の問題点・開発意義 6
1.1.4 デノスマブの開発意義 6
1.2 臨床開発プログラム 7
1.2.1 海外臨床試験の概要 9
1.2.1.1 第 I 相試験 9
1.2.1.2 第 II 相試験 10
1.2.1.3 第 III 相試験 10
1.2.2 国内臨床試験の概要 10
1.2.2.1 第 I 相試験（20030164 試験） 10
1.2.2.2 第 II 相試験（AMG162-D-J201 試験） 10
1.2.2.3 第 III 相試験（AMG162-D-J301 試験） 10
1.3 開発の経緯及び根拠のまとめ 10
2. 生物薬剤学に関する概括評価 12
3. 臨床薬理に関する概括評価 13
3.1 薬物動態 13
3.2 薬力学 13
3.3 エタネルセプトの薬物動態に及ぼすデノスマブ併用の影響 14
3.4 免疫原性 14
4. 有効性の概括評価 15
4.1 有効性評価の概観 15
4.1.1 有効性評価対象試験 15
4.1.2 対象被験者集団の選択 15
4.1.3 試験デザイン 16
4.1.3.1 試験デザイン及び評価項目 16
4.1.3.2 評価項目の妥当性 16
4.1.3.3 用法・用量の設定 17
4.1.4 統計学的手法 17
4.1.5 対象となった患者集団の特性 18
4.2 有効性の結果 19
4.2.1 関節破壊の抑制効果 19
4.2.1.1 TSS 19

4.2.1.2 骨びらんスコア 21
4.2.1.3 JSN スコア 23
4.2.2 骨密度に対する効果 24
4.2.3 骨代謝マーカーに対する効果 24
4.2.4 疾患活動性評価 25
4.2.4.1 ACR20、50、70 反応率 25
4.2.4.2 DAS28-CRP 25
4.3 有効性の長期維持 25
4.4 特別な患者集団における有効性 29
4.4.1 高齢者 29
4.4.2 疾患活動性の高い患者 29
4.5 観察された効果の大きさの臨床的意義 31
4.6 有効性の観点からの推奨用法・用量 31
5. 安全性の概括評価 33
5.1 安全性評価の外観 33
5.1.1 対象試験 33
5.1.1.1 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験 33
5.1.1.2 関節リウマチ患者以外を対象とした臨床試験 33
5.1.2 安全性の主要な評価方法 34
5.2 対象集団の特徴及び曝露の程度 34
5.3 比較的よくみられる有害事象の評価 35
5.4 死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象 36
5.4.1 死亡 36
5.4.2 重篤な有害事象 36
5.4.3 中止に至った有害事象 37
5.4.4 その他の重要な有害事象 37
5.4.4.1 低カルシウム血症 37
5.4.4.2 細菌性蜂巣炎 38
5.4.4.3 感染症 38
5.4.4.4 皮膚感染症及び皮膚関連事象（湿疹を含む） 39
5.4.4.5 過敏症 39
5.4.4.6 心血管障害 39
5.4.4.7 悪性又は不明の腫瘍 40
5.4.4.8 白内障（男性のみ） 40
5.4.4.9 AFF 40
5.4.4.10 ONJ 41
5.4.4.11 急性膵炎 41

5.4.4.12　筋骨格痛 41
5.4.4.13　注射部位反応 41
5.4.5　臨床検査値、バイタルサイン 42
5.4.6　免疫原性 43
5.4.7　長期投与時の安全性 43
5.5　特定の患者集団での安全性評価 44
5.6　その他安全性に関する情報 44
5.7　安全性の観点からの推奨用法・用量の考察 45
6.　ベネフィットとリスクに関する結論 46
6.1　ベネフィットとリスク 46
6.1.1　閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを投与する際のベネフィット 46
6.1.2　閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを投与する際のリスク 47
6.1.2.1　低カルシウム血症 47
6.1.2.2　低カルシウム血症以外のリスク 48
6.1.3　リスク最小化計画 48
6.1.4　閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを投与する際のベネフィットとリスクのバランス 49
6.2　推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案） 49
6.2.1　効能・効果（案） 49
6.2.2　用法・用量（案） 50
6.3　閉経後骨粗鬆症患者の骨折抑制（骨破壊防止）を目的としたデノスマブ投与の臨床的位置づけ 52
7.　参考文献 54

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACO	Amgen Colorado	アムジェン社コロラド
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADL	activity of daily living	日常生活動作
AFF	atypical femoral fracture	非定形大腿骨骨折
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AML	Amgen Manufacturing, Limited	アムジェンマニュファクチャリングティド
ATO	Amgen Thousand Oaks	アムジェン社サウザンドオークス
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
BIP	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG	ベーリンガーインゲルハイム社
BMD	bone mineral density	骨密度
CCP	cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
csDMARDs	conventional synthetic DMARDs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTX-I	C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
DAS 28	disease activity score using 28 joints	欧州リウマチ学会 EULAR が提唱する 28 関節を用いた疾患活動性の評価指標
DDI	drug-drug interactions	薬物-薬物間相互作用
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
EULAR	The European League Against Rheumatism:	欧州リウマチ学会
HAQ-DI	health assessment questionnaire disability index	患者による身体機能の評価
JSN	Joint Space Narrowing:	関節裂隙腔狭小化
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド系消炎鎮痛薬
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
QOL	quality of life	クオリティー・オブ・ライフ
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
RRP	rapid radiological progression	－
SD	standard deviation	標準偏差
SJC	swallon joint count	腫脹関節数
T2T	Treat to Target	－
TSS	total Sharp score	トータルシャープスコア

－：該当する表記なし

1. 製品開発の根拠

1.1 関節リウマチ治療の現状と本剤開発の意義

1.1.1 関節リウマチの病態と疫学

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（微熱、朝のこわばり、全身倦怠感、皮下結節、貧血など）の他、関節局所の炎症、炎症によって誘導される疼痛、腫脹、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。また、関節リウマチの主病変である滑膜炎の持続によって、破骨細胞による骨破壊とマトリックスメタロプロテアーゼなどによる軟骨破壊が生じ、最終的に関節変形に至る[1)]。

世界の有病率は人口の 1%と考えられており、日本においても 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[2)]。発症年齢は 20 歳から 60 歳の間が最も多く、近年、高齢化に伴い高齢発症の関節リウマチ患者も増加している。また、男性よりも女性に多く発症することが知られている。

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（quality of life: QOL）や日常生活動作（activity of daily living: ADL）が著しく障害される[1),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[1)]。

関節リウマチの身体的機能障害のうち、炎症的障害に起因した関節の機能低下は、薬物治療などによって回復するが、関節の構造的損傷は不可逆的である。また、関節の構造的損傷によって、日常動作及び身体的な機能が障害され、患者の QOL が著しく損なわれるため[4),5),6)]、その予後は深刻である。関節の構造的損傷は、関節リウマチ発症後 2～3 年で急激に進行し[7),8),9),10)]、発症 5 年後に約 90%の患者に骨びらんが認められるとの報告がある[11)]。特に手指の関節変形は、発症後 3～5 年で自他覚的に進行することが知られている[12)]。したがって、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 QOL や ADL の維持にとって重要である。

関節リウマチ患者では、血清中 RANK リガンド（RANK ligand: RANKL）濃度が健康人よりも、有意に高いことが知られており[13)]、関節炎の重症度と血清中 RANKL 濃度との間に正の相関が認められている[14)]。RANKL は破骨細胞前駆細胞及び成熟破骨細胞表面の RANK と結合することにより、破骨細胞の分化、成熟及び活性化を誘導し骨吸収を促進する。

関節リウマチ患者の関節局所では、活性化された T 細胞及び活性化された B 細胞の浸潤、滑膜線維芽細胞の異常増殖が起こり、これらの細胞において RANKL が高発現し[15)]、破骨細胞の分化、成熟、活性化が誘導され、関節近傍の骨破壊を誘発していると考えられている[16)]。

1.1.2　現在の関節リウマチ治療

国内では「関節リウマチ診療ガイドライン 2014（JCR ガイドライン）」が策定されている。JCR ガイドラインでは、治療目標として「臨床症状の改善のみならず、関節破壊の抑制を介して長期予後の改善、特に身体機能障害の防止と生命予後の改善を目指すこと」が示されている[17]。近年提唱されている Treat to Target（T2T）[18]の概念を踏まえ、推奨されている具体的な治療法は、メトトレキサート（methotrexate: MTX）をはじめとする、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional synthetic DMARDs: csDMARDs）を関節リウマチ発症の初期段階から投与すること、6 ヵ月後に治療目標（臨床的寛解）を達成しない場合は、生物学的製剤の投与を検討することとされている。このように、現状の治療は、疾患活動性を抑制し、寛解を達成することで、関節破壊を抑制し、上記の治療目標を達成するアプローチである。

近年、生物学的製剤により、関節破壊の進展防止、身体機能障害抑制の効果が検証されており、関節リウマチ治療におけるこれらの要素がより注目されるようになっている。

さらに、不可逆的な関節破壊による予後の悪化を防止するため、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、関節リウマチの診断基準も改訂されている[19),20),21)]。

1.1.3　現状の治療の問題点・開発意義

現状、関節リウマチの根治療法は実用化されていない。関節リウマチ患者が治療に一番期待することは、「関節破壊進行の阻止」であり、現状の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[22)]。

csDMARDs では関節破壊抑制効果はみとめられているものの、完全な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においても、関節の構造的損傷が進展することが報告されている[23),24)]。また、生物学的製剤と比較した場合に、csDMARDs 一剤のみでは、関節破壊抑制効果は十分ではないことが報告されている[25),26)]。複数の csDMARDs の併用による関節の構造的損傷防止に関する併用効果は明確な結論は出ておらず、併用治療による新たな副作用の発現も懸念される[27),28)]。

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、使用率は約 10 %～20%に留まっており、経済面及び重篤な感染症が懸念されるといった安全性面の理由で生物学的製剤を使用できない患者がいる[22)]。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[29),30)]。

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には限界があり、既存薬剤と作用機序の異なる新たな薬剤が求められている。

1.1.4　デノスマブの開発意義

デノスマブ（Denosumab、治験成分記号：AMG 162）は RANKL に対して高親和性を示す

ヒトモノクローナル抗体（IgG_2 サブクラス）である。前述のとおり、RANKL は破骨細胞前駆細胞及び成熟破骨細胞表面の RANK と結合することにより、破骨細胞の分化、成熟及び活性化を誘導し骨吸収を促進する。一方、生理学的には、RANKL に対する内因性アンタゴニストであるオステオプロテゲリン（osteoprotegerin: OPG）が RANKL と特異的に結合することで、骨吸収が抑制されている。デノスマブは、OPG と同様に、ヒト RANKL に特異的に結合することで、RANKL の RANK への結合を阻害し、破骨細胞による骨吸収を抑制する。関節リウマチ患者では、関節局所で高発現した RANKL にデノスマブが結合することで、骨びらんの進展を抑制し、関節の構造的損傷を防止すると考えられる。非臨床試験においても、マイコバクテリア誘発性アジュバント関節炎ラットに遺伝子組換え型ヒト OPG（huOPG-Fc）を 1 日 1 回投与することで骨びらん及び骨量低下が抑制されることから [31]、破骨細胞が骨びらん及び骨量の低下に直接関与していることが示唆されているため、デノスマブの効果が期待される。

上記のような、関節局所で関節破壊に寄与する破骨細胞に対する直接的な作用は、これまでの関節リウマチ治療薬と異なる作用機序である。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。安全性の面では、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が臨床上問題となっていない。

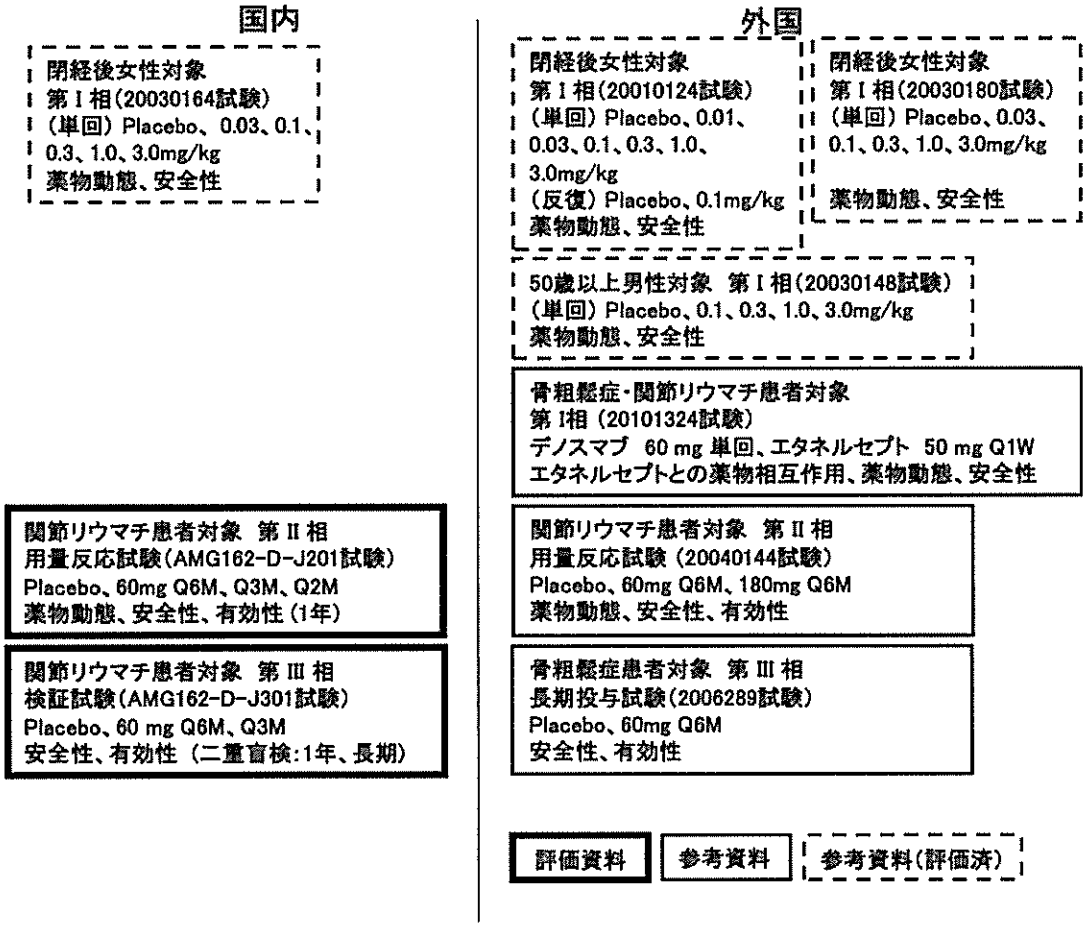
以上から、上記の関節リウマチ治療の問題点を解決すると期待し、本剤の開発を開始した。

1.2　臨床開発プログラム

国内臨床試験に先立ち実施された外国第 II 相用量反応試験（20040144）の結果を参考に、国内第 II 相用量反応試験を計画し、治験相談にて、評価項目、対象集団、臨床データパッケージを合意した（1.13.2-1）。また、第 II 相試験の結果に基づき、第 III 相試験を計画し、治験相談にて、試験計画及び臨床データパッケージを合意した（1.13.2-2）。

本申請の臨床データパッケージの概略を図 2.5.1.2-1 に示す。

図 2.5.1.2-1　臨床データパッケージの概略



本申請に用いる臨床試験は、海外で実施した6試験及び日本国内で実施した3試験とした。このうち関節リウマチ患者を対象に国内で実施した2試験（AMG162-D-201 試験、AMG162-D-J301 試験）を「評価資料」とした。その他の 7 試験（海外：20010124 試験、20030180 試験、20030148 試験、20101324 試験、20040144 試験、20060289 試験、国内：20030164 試験）を「参考資料」とした。

国内第 II 相の AMG162-D-201 試験では、用量反応性を確認し、国内第 III 相試験ではデノスマブの関節破壊の進行抑制効果を検証した。

実施した臨床試験一覧を表 2.5.1.2-1 に示す。

表 2.5.1.2-1　臨床試験一覧

実施場所	治験の相	試験番号（添付資料番号、試験略名）	試験デザイン	目的	用法・用量	対象患者	被験者数	投与期間	完了状況	資料区分
外国	I	20010124（米国 P1 女性単回・反復、5.3.3.1-2）	単回投与/反復投与 プラセボ対照	薬物動態、安全性	単回：プラセボ、デノスマブ 0.01、 0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 反復：プラセボ、デノスマブ 0.1 mg/kg	閉経後女性	105	単回投与、反復投与は 84 日間を空けて 2 回投与	終了	参考（評価済）
外国	I	20030180（米国 P1 女性単回、5.3.3.1-3）	単回投与 プラセボ対照	薬物動態、安全性	プラセボ、デノスマブ 0.03、 0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg	閉経後女性	46	単回投与	終了	参考（評価済）
外国	I	20030148（米国 P1 男性単回、5.3.3.1-4）	単回投与 プラセボ対照	薬物動態、安全性	プラセボ、デノスマブ 0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg	50 歳以上男性	40	単回投与	終了	参考（評価済）
外国	I	20101324（米国エタネルセプト DDI、5.3.3.2 -1）	エタネルセプト併用 オープンラベル 1 群 1 期	エタネルセプトとの薬物相互作用、薬物動態、安全性	デノスマブ 60 mg、皮下単回 エタネルセプト 50 mg Q1W	閉経後骨量減少症及び関節リウマチ	19	単回投与	終了	参考
国内	I	20030164（日本 P1 単回、5.3.3.1-1）	単回投与 プラセボ対照	安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学	プラセボ、デノスマブ 0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg	閉経後女性	40	単回投与	終了	参考（評価済）
外国	II	20040144（北米 RA P2、5.3.5.1-3）	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	用量反応試験 薬物動態、安全性、有効性	プラセボ、デノスマブ 60 mg Q6M、180 mg Q6M	関節リウマチ	218	12 ヵ月	終了	参考
外国	III	20060289（欧米長期、5.3.5.4-1）	オープンラベル 1 群	長期投与後の安全性 及び忍容性	デノスマブ 60 mg Q6M	閉経後骨粗鬆症	4549	7 又は 10 年	終了	参考
国内	II	AMG162-D-J201（日本 RA P2、5.3.5.1-2）	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	用量反応試験 薬物動態、安全性、有効性（1 年）	プラセボ、デノスマブ 60 mg Q6M、Q3M、Q2M	関節リウマチ	346	12 ヵ月	終了	評価
国内	III	AMG162-D-J301（日本 RA P3、5.3.5.1-1）	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	安全性、有効性（1 年） 長期安全性（承認取得時まで）、有効性（3 年）	プラセボ、デノスマブ 60 mg Q6M、Q3M	関節リウマチ	667	12 ヵ月（二重盲検）	継続中	評価

被験者数：投与例として
Q1W：週 1 回投与

1.2.1　海外臨床試験の概要

1.2.1.1　第 I 相試験

第 I 相試験として 20010124 試験、20030180 試験、20030148 試験、20101324 試験を実施した。20010124 試験及び 20030180 試験では健康な閉経後女性を、20030148 試験では健康な 50 歳以上の男性を対象に、安全性、薬物動態、及び薬力学プロファイルを評価した。20101324 試験では骨量が減少した閉経後関節リウマチ患者を対象にエタネルセプトとの薬物相互作用を検討した。

1.2.1.2　第 II 相試験

関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験として 20040144 試験を実施し、主要評価項目である投与 6 ヵ月後の核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging: MRI）による骨びらんスコアに基づき、有効性を検討した。さらに、長期間の安全性を調べるために、12 ヵ月間の治療期間終了後の被験者を 12 ヵ月間追跡調査した。

1.2.1.3　第 III 相試験

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相試験として 2006289 試験（20030216 試験の延長試験）を実施し、デノスマブを 84 ヵ月間皮下投与した場合の有効性及び安全性を評価した。

1.2.2　国内臨床試験の概要

1.2.2.1　第 I 相試験（20030164 試験）

国内における第 I 相試験として、20[redacted] 年より、健康な日本人閉経後女性を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、逐次増量試験を実施した。本試験では、デノスマブを単回皮下投与したときの、安全性、薬物動態及び薬力学プロファイルを評価した。評価したデノスマブの用量は 0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg であった。

1.2.2.2　第 II 相試験（AMG162-D-J201 試験）

第 II 相試験として、20[redacted] 年より、MTX 投与中の関節リウマチ患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。本試験では、デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回、3 ヵ月に 1 回、又は 2 ヵ月に 1 回、12 ヵ月間皮下投与したときの骨びらんスコアを指標とした用量反応性及び安全性を検討した。

1.2.2.3　第 III 相試験（AMG162-D-J301 試験）

2013 年より、csDMARDs 投与中の関節リウマチ患者を対照とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。第 II 相試験（デノスマブ-D-J201 試験）の結果を受け、本試験では、デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回、又は 3 ヵ月に 1 回、12 ヵ月間皮下投与したときの modified Sharp 法によるトータルシャープスコア（total Sharp score: TSS）を指標として、デノスマブの有効性について検証した。また、用量反応性及び安全性についても検討した。本試験は 1 年間の盲検後、本試験で目標とする適応症の承認取得まで試験を継続し、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討することとした。

1.3　開発の経緯及び根拠のまとめ

上記の国内外で実施した臨床試験の結果から、以下の効能・効果取得を申請するために十分な科学的データが得られたと判断し、下記の内容で医薬品承認申請を行うこととした。デノスマブは「プラリア皮下注 60 mg シリンジ」の販売名で骨粗鬆症薬を適応症として承認されている。そのため、本申請はプラリアの効能・効果及び用法・用量に係わる承認事項一部

変更承認申請として行うこととした（下線部が本申請の追加事項）。

申請品目

プラリア皮下注 60 mg シリンジ

効能・効果

1. 骨粗鬆症
2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

用法・用量

1. 骨粗鬆症

   通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 ヵ月に 1 回、皮下投与する。

2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

   通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg 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。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

既承認の市販用デノスマブ製剤は、[redacted]で製造されたデノスマブ原薬を含有するプレフィルドシリンジ（pre-filled syringe: PFS）製剤である。PFS 製剤には 1 本あたりデノスマブが 60 mg/mL × 1 mL 含有される。

本承認申請のデータパッケージに含めた国内外の臨床試験で使用されたデノスマブ原薬は、[redacted]で製造された。各試験で使用された製剤は PFS 製剤又はバイアル製剤であり、60 mg/mL の PFS 製剤は日本 RA P3 試験（[redacted]）及び米国エタネルセプト DDI 試験（[redacted]）で、60 mg/mL のバイアル製剤は日本 RA P2 試験（[redacted]）及び北米 RA P2 試験（[redacted]）で使用された。

骨粗鬆症［プラリア］の承認申請資料にて、原薬間（[redacted]）の同等性／同質性が、品質の同等性／同質性評価、並びに試験 20050227 及び試験 20060286 の結果により示された。また、製剤間（バイアル製剤と PFS 製剤）の同等性が試験 20050146 での生物学的同等性により示された。

以上より、日本 RA P3 試験、日本 RA P2 試験、米国エタネルセプト DDI 試験、及び北米 RA P2 試験で使用された製剤は、市販製剤と生物学的に同等である。

3. 臨床薬理に関する概括評価

デノスマブは既に「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」（ランマーク皮下注 120 mg Q4W、2012 年 1 月承認取得）、「骨巨細胞腫」（ランマーク皮下注 120 mg Q4W に加え、Day 8 と Day 15 にも 120 mg、2014 年 5 月効能追加）、及び「骨粗鬆症」（プラリア皮下注 60 mg Q6M、2013 年 3 月承認取得）の効能・効果にて承認されている。ランマーク及びプラリアの臨床薬理プログラムでは、健康被験者におけるデノスマブの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び曝露－反応関係の特徴を明らかにした。その結果は、ランマーク及びプラリアの既承認適応症の申請資料のモジュール 2.7.2 に要約した。

「関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止」を効能・効果とする本承認申請では、得られた薬物動態及び薬力学データは以下の項目の検討に用いた。

- 以下の要因がデノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響
  - 関節リウマチ患者
  - 人口統計学的特性（人種）
- エタネルセプトの薬物動態に及ぼすデノスマブ併用の影響
- デノスマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響
- OPG に及ぼすデノスマブの影響

3.1 薬物動態

日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験で得られた関節リウマチ患者の血清中デノスマブ濃度を、ランマーク及びプラリアでの既審査済み試験の血清中デノスマブ濃度と比較した。その結果、関節リウマチ患者においても、これまでのプログラムでの結果と同様、血清中デノスマブ濃度は日本人と非日本人で類似していた。さらに、関節リウマチ患者における薬物動態プロファイルは、健康被験者、閉経後骨粗鬆症患者、及び乳癌骨転移患者と概ね同様だった。

3.2 薬力学

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験で得られた血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I: CTX-I）のベースラインからの変化率を北米 RA P2 試験で得られた血清 CTX-I と比較した。また、これらの CTX-I プロファイルを、健康被験者及び閉経後骨粗鬆症患者での血清 CTX-I と比較した。その結果、日本人関節リウマチ患者での血清 CTX-I のベースラインからの変化は見かけ上小さかったものの、日本人と非日本人、あるいは関節リウマチ患者と健康成人、閉経後骨粗鬆症患者の間で血清 CTX-I が最大抑制に達するまでの期間並びに最大抑制が持続する期間に顕著な違いは認められなかった。

デノスマブのこれまでの臨床及び非臨床プログラムで、デノスマブによる RANKL 阻害と血清 CTX-I 低下の関係は明らかになっている。デノスマブが関節リウマチ患者でも血清 CTX-I を強く、持続的に抑制していることが示された。上記の結果から 60 mg Q6M の用法・用量で、デノスマブは RANKL を阻害し、阻害を維持していると考えた。

3.3　エタネルセプトの薬物動態に及ぼすデノスマブ併用の影響

米国エタネルセプト DDI 試験の結果、エタネルセプトの薬物動態はデノスマブの併用投与によって変化しないことが示された。

3.4　免疫原性

デノスマブの免疫原性については、既承認の臨床プログラムの中で結合抗体がわずかに確認されたものの、中和抗体が認められた被験者はいなかった。その傾向は関節リウマチ患者においても同様であり、免疫原性による有効性、安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

以上より、関節リウマチ患者でのデノスマブ薬物動態及び薬力学は、健康被験者、骨粗鬆症患者、進行がん患者と大きく異ならなかった。また、関節リウマチ患者でも、健康被験者、骨粗鬆症患者、癌骨転移患者、骨巨細胞腫患者と同様、デノスマブの薬物動態及び薬力学は、日本人と非日本人で大きく異ならなかった。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

4.1.1 有効性評価対象試験

本申請の有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示す。デノスマブの有効性は、本邦で関節リウマチ患者を対象に実施した日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験の 2 試験を評価試験とし、北米で関節リウマチ患者を対象として実施した北米 RA P2 試験を参考試験として評価した。なお、日本 RA P3 試験は長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、本申請の承認時まで試験継続中である。

表 2.5.4.1-1　有効性評価の対象とした試験一覧

試験略名 治験実施計画書番号	対象被験者	試験デザイン	投与期間	添付資料番号
評価試験				
日本 RA P3 試験 AMG162-D-J301	DMARDs 治療中の関節リウマチ患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	1 年間、その後、承認時までデノスマブを非盲検下で投与	5.3.5.1-1
日本 RA P2 試験 AMG162-D-J201	MTX 治療中の関節リウマチ患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験	1 年間	5.3.5.1-2
参考試験				
北米 RA P2 試験 20040144	MTX 投与中の関節リウマチ患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験	1 年間（その後、1 年間の追跡調査）	5.3.5.1-3

DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs）、MTX: メトトレキサート（methotrexate）

4.1.2 対象被験者集団の選択

日本 RA P3 試験の対象は、米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）の関節リウマチ分類基準（1987 年改訂）又は ACR／欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism: EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010 年）によって関節リウマチと診断され、確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満であり、1 剤以上の DMARDs を安定して投与されている 20 歳以上の関節リウマチ患者とした。日本 RA P2 試験の対象は、ACR の関節リウマチ分類基準（1987 年改訂）によって関節リウマチと診断され、確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満であり、MTX を安定して投与されている 20 歳以上 75 歳未満の関節リウマチ患者とした。北米 RA P2 試験の対象は、関節リウマチの罹病期間が 24 週間以上であり（罹病期間の上限なし）、MTX を安定して投与されている 18 歳以上の関節リウマチ患者とした。除外基準として、評価試験ではデノスマブの有効性評価への影響を制限するために、ACR 機能分類改訂版で Class IV に分類された患者を設定した。

4.1.3　試験デザイン

4.1.3.1　試験デザイン及び評価項目

評価試験のデザインは、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 0217001 号、平成 18 年 2 月 17 日）に従い、12 ヵ月間のプラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験とし、機構助言を踏まえて評価項目、投与群、被験者数等を設定した。機構との主な協議内容を Module 1.13.2 に添付した。

主要評価項目は、日本 RA P3 試験では、投与開始 12 ヵ月後の modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量とし、日本 RA P2 試験では投与開始 12 ヵ月後の modified Sharp 法による骨びらんスコアのベースラインからの変化量とした。上記 2 試験では副次又は探索的評価項目として、TSS、骨びらんスコアの他に、modified Sharp 法による関節裂隙腔狭小化（joint space narrowing: JSN）スコアのベースラインからの変化量、骨密度（bone mineral density: BMD）のベースラインからの変化率、骨代謝マーカーである CTX-I のベースラインからの変化率などを設定した。上記 2 試験では、主要評価項目を評価する期間を、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」で関節の構造的損傷の評価を行う期間として示された 1 年間とした。

北米 RA P2 試験では、主要評価項目を MRI による骨びらんスコアのベースラインからの変化量とし、副次評価項目として、modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量、BMD のベースラインからの変化率、及び CTX-I のベースラインからの変化率などを設定した。

4.1.3.2　評価項目の妥当性

4.1.3.2.1　X 線所見による関節破壊の評価（TSS、骨びらんスコア、JSN スコア）

「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に記載があるように、抗リウマチ薬で期待される効果の一つは関節の構造的損傷の防止に対する効果である。関節の構造的損傷の評価をすべく、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」で画像診断の標準的評価方法とされている modified Sharp 法を用いて、TSS、骨びらんスコア、JSN スコアを評価することとした。

4.1.3.2.2　骨密度（BMD）

関節リウマチ治療を目的とした副腎皮質ホルモンの使用や、関節リウマチの痛みやこわばりによる運動量の減少は BMD を低下させ、この BMD の低下は骨折リスクの増加につながると考えられている。骨折は患者の QOL を著しく減少させると考えられること [32]から、関節リウマチ患者の BMD に対する本薬の効果を検討することとした。

4.1.3.2.3　骨代謝マーカー

本薬の関節リウマチ患者での骨吸収に対する影響を検討するため、骨代謝マーカーである CTX-I を評価することとした。

4.1.3.2.4　疾患活動性の指標（ACR20、50、70 反応率及び DAS28-CRP）

ACR20、50、70 反応率及び DAS28-CRP*は、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、推奨評価項目とされている。関節リウマチ患者の疾患活動性に対する本薬の効果を検討するために、ACR20、50、70 反応率及び DAS28-CRP を評価することとした。

4.1.3.3　用法・用量の設定

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の用法・用量の設定を以下に示す。

先行して実施した北米 RA P2 試験では、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験で安全かつ有効であることが示されていた用法・用量を参考とし、デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回（Q6M）、デノスマブ 180 mg Q6M、及びプラセボの 3 群（以下、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群、プラセボ群）で用法・用量を検討した。その結果、投与 12 ヵ月後に両デノスマブ投与群でプラセボ群に対して骨びらんの進行が有意に抑制されていたが、60 mg Q6M 群と 180 mg Q6M 群の間で用量増加に伴う骨びらん抑制効果に大きな差は認められなかった。その一方で、デノスマブの血清平均トラフ濃度が高い被験者で骨びらんの悪化がみられなかったことから、60 mg の投与間隔を短縮することによって骨びらんの進行抑制効果を向上できる可能性があると考え、日本 RA P2 試験では、デノスマブ 60 mg Q6M、60 mg を 3 ヵ月に 1 回（Q3M）、60 mg を 2 ヵ月に 1 回（Q2M）、及びプラセボの 4 群（以下、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群、プラセボ群）で用法・用量を検討した。その結果、投与 12 ヵ月後にすべてのデノスマブ投与群でプラセボ群に対して骨びらんの進行が有意に抑制されていた。また、疾患活動性の高い関節リウマチ患者の部分集団では、Q3M 群及び Q2M 群では Q6M 群に比して骨びらん進行抑制効果が大きい傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60 mg の Q3M 又は Q2M の投与法の方が有効性が高い可能性があると考えられた。一方、安全性の観点では、治験薬との因果関係のある血清カルシウム低値に関連する有害事象の発現は認められなかったが、本薬は低カルシウム血症に留意する必要があり、平均アルブミン補正血清カルシウム値の推移から、デノスマブ 60 mg の Q3M 又は Q2M の投与法よりも、デノスマブ 60 mg Q6M の投与法の方がリスクが低い可能性があると考えられた。このため、さらなる用法・用量の検討が必要と判断し、日本 RA P3 試験では、デノスマブ 60 mg Q6M、60 mg Q3M、及びプラセボの 3 群（以下、Q6M 群、Q3M 群、プラセボ群）で比較を行うこととした。

4.1.4　統計学的手法

評価試験の主たる有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。なお、評価試験の FAS は、治験薬未投与の被験者、及び治験薬の初回投与前及び初回

---

* disease activity score using 28 joints-CRP（CRP を用いて算出した欧州リウマチ学会が提唱する 28 関節を用いた疾患活動性の評価指標）

投与後に利用可能な TSS 測定値がなかった被験者を除く集団とした。また、日本 RA P3 試験でデノスマブ長期投与時の TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアの解析対象集団は、Long-Term Radiography Analysis Set とした。Long-Term Radiography Analysis Set は、FAS のうち、12 ヵ月時より後の TSS の測定値（X 線画像データ）が利用可能である被験者の集団とした。なお、継続投与期の、X 線画像の評価を除く有効性の評価項目は、FAS を対象に投与群ごとに解析した。

日本 RA P3 試験では、主要評価項目である「投与開始 12 ヵ月後における modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量」について、有意水準両側 5%の van Elteren 層別順位検定（層別因子: 副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の対比較を行った。Overall type 1 error rate を 5%に保持するために、多重比較の調整に階層手順（プラセボ群と Q3M 群の検定で有意となった場合に限り、プラセボ群と Q6M 群の検定を実施するという手順）を用いた。

日本 RA P2 試験では、骨びらん抑制効果のあるデノスマブの用法を確認するため、主要評価項目である「投与開始 12 ヵ月後における modified Sharp 法による骨びらんスコアのベースラインからの変化量」に対して、有意水準片側 2.5%の Shirley-Williams 検定を実施した。

参考試験である北米 RA P2 試験の有効性の解析対象集団は、治験薬未投与の被験者、及び治験薬の初回投与前及び初回投与後に利用可能な測定値がなかった被験者を除く集団とした。北米 RA P2 試験では、主な有効性評価項目で、有意水準両側 5%の van Elteren 層別順位検定（層別因子: ベースラインでの副腎皮質ホルモン使用の有無及び生物学的製剤の使用歴）を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の対比較を行った。また、デノスマブ群 2 用量は同時に検定し、Overall type 1 error rate を 0.05 に調整するために Hochberg の多重比較法を使用した。

4.1.5　対象となった患者集団の特性

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.5.4.1-2 に示す。対象集団の年齢及び性別の分布はすべての試験においてほぼ同様であったが、体重は、評価試験では北米 RA P2 試験よりも軽く、リウマチ因子陽性の被験者は、評価試験では北米 RA P2 試験よりも少なかった。被験者集団の疾患特性は、評価試験では類似していたものの、北米 RA P2 試験では罹病期間の上限を設けなかったため、罹病期間が長かった。またベースライン時の TSS、骨びらんスコアも北米 RA P2 試験で大きく、関節破壊が進行していた。

表 2.5.4.1-2　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

試験	日本 RA P3 試験	日本 RA P2 試験	北米 RA P2 試験
年齢（歳）の平均値（SD）	57.4（12.04）	54.5（10.92）	57.4（11.2）
女性（%）	74.8	78.2	73
体重（kg）の平均値（SD）	56.70（10.855）	56.80（10.658）	77.30（17.57）
リウマチ因子陽性（%）	61.9	68.2	78
罹病期間（年）の平均値（SD）	2.16（1.308）	2.25（1.326）	11.01（9.11）
骨粗鬆症の合併（%）	20.2	16.8	23.3
副腎皮質ホルモン使用（%）	32.1	43.2	37
TSS の平均値（SD）	14.745（20.9136）	11.968（17.8060）	40.40（46.75）
骨びらんスコア	7.081（10.0353）	6.596（8.4993）	22.90（26.40）

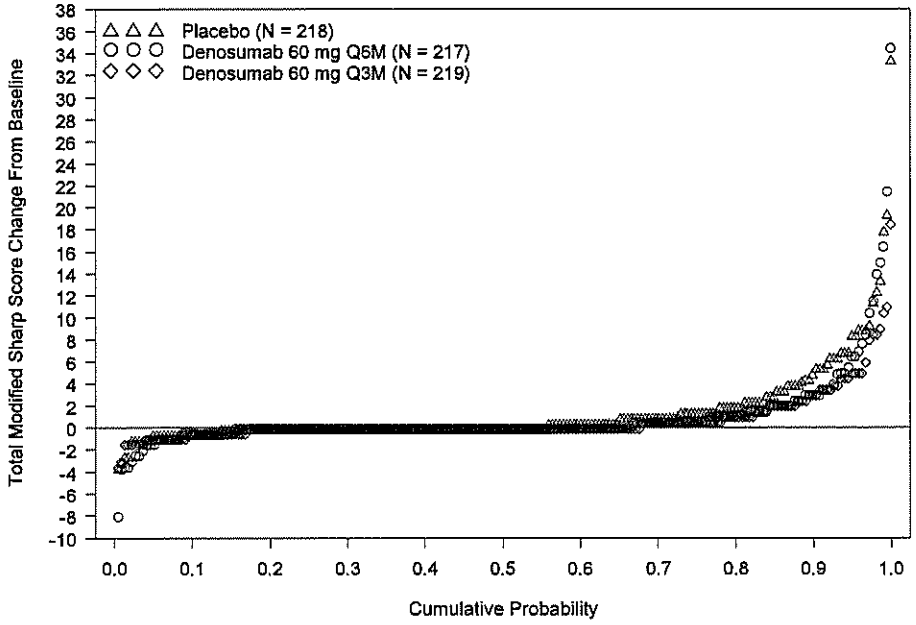
4.2　有効性の結果

4.2.1　関節破壊の抑制効果

4.2.1.1　TSS

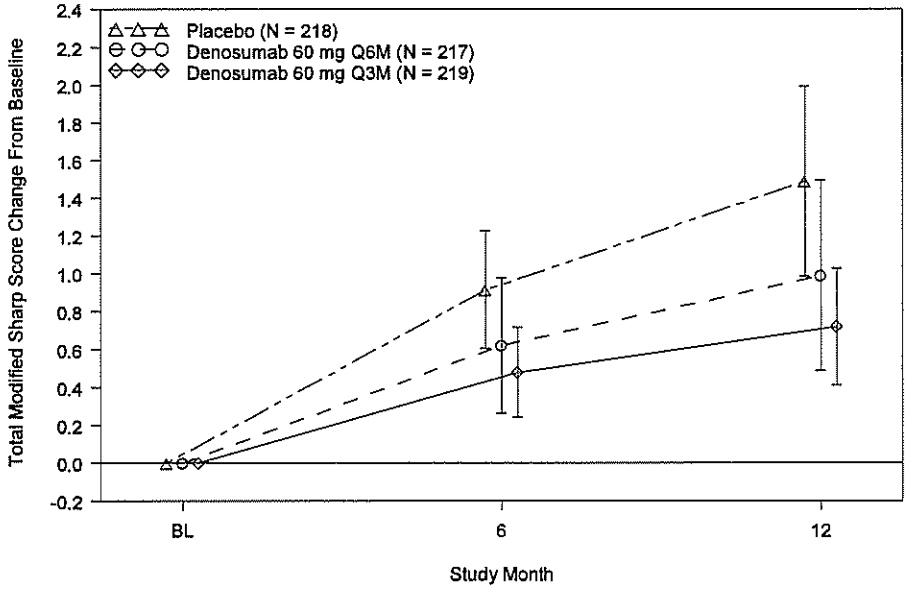
日本 RA P3 試験で、DMARDs 併用下でデノスマブ 60 mg Q6M、Q3M、又はプラセボを投与した被験者の 12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の累積確率プロットを図 2.5.4.2-1 に、TSS のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.5.4.2-2 に示す。12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量を解析した結果、デノスマブのいずれの投与群においても、プラセボ群に比べて関節破壊の進行が有意に抑制されていた（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0235$、Q3M 群: $P = 0.0055$）。また、6 ヵ月時でもデノスマブの両投与群ではプラセボ群と比較して有意に抑制されていた（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0360$、Q3M 群: $P = 0.0028$）。6 及び 12 ヵ月時ともに、TSS 平均変化量は Q3M 群、Q6M 群の順に小さかった。また、TSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下（以下、TSS 非進行［変化量 0.5 以下］とする）の被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同順）に 6 ヵ月時で 70.2%、78.8%、80.4%、12 ヵ月時で 64.2%、75.6%、78.1%であった。6 及び 12 ヵ月時での割合はともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel［CMH］検定、$P = 0.0014$～0.0372）。また、12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量が 5 以上（以下、TSS の評価で rapid radiological progression［RRP］を示したとする）の被験者の割合は、10.6%、6.9%、5.0%であり、Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に低く（CMH 検定、$P = 0.0310$）、プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、関節破壊が進行した被験者が多かったことが示された。

図 2.5.4.2-1　12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の累積確率プロット
（日本 RA P3 試験）



N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-2（5.3.5.1-1）

図 2.5.4.2-2　TSS のベースラインからの変化量の推移（算術平均値 ± 95%CI）
（日本 RA P3 試験）



N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-1（5.3.5.1-1）

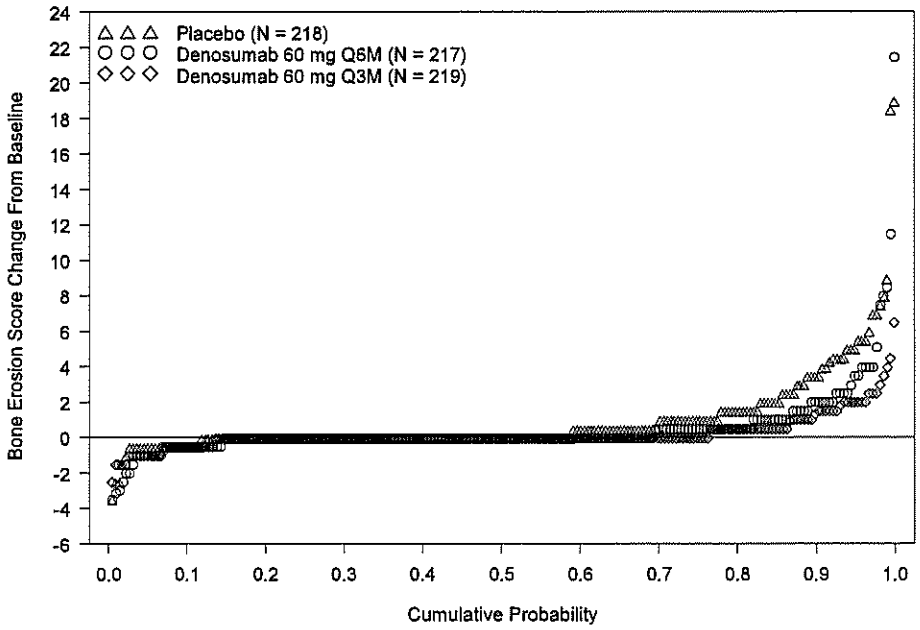
日本 RA P2 試験では、MTX 併用下でデノスマブ 60 mg Q6M、Q3M、Q2M、又はプラセボを投与した 12 ヵ月時の TSS のベースライン時からの変化量を解析した結果、デノスマブのいずれの投与群においても、プラセボ群に比べて関節破壊の進行が有意に抑制されていた（Shirley-Williams 検定、Q2M 群: $P = 0.0001$、Q3M 群: $P = 0.0046$、Q6M 群: $P = 0.0185$）。また、6 ヵ月時でも Q2M 群ではプラセボ群と比較して有意に抑制されていた（Shirley-Williams 検定、$P = 0.0054$）。TSS のベースラインからの変化量が 0 以下（以下、TSS 非進行［変化量 0 以下］とする）の被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順（以下同順）に、6 ヵ月時で 55.7%、70.6%、70.7%、72.9%、12 ヵ月時で 58.0%、70.6%、72.0%、75.3%であった。6 ヵ月時での割合は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高く、12 ヵ月時でも Q2M 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（CMH 検定、$P = 0.0164$～0.0427）。TSS の評価で 12 ヵ月時に RRP を示した被験者の割合は、9.1%、2.4%、1.2%、4.7%であり、プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、関節破壊が進行した被験者が多かったことが示された。

北米 RA P2 試験では、MTX 併用下でデノスマブ 60 mg Q6M、180 mg Q6M、又はプラセボを投与した 12 ヵ月時の TSS のベースライン時からの変化量を解析した結果、60 mg Q6M 群ではプラセボ群に比べて関節破壊の進行が有意に抑制されていた（van Elteren 層別順位検定、$P = 0.032$）。180 mg Q6M 群の TSS のベースライン時からの変化量はプラセボ群と比較して数値的に小さかったが、その差は有意ではなかった。TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順（以下同順）に、6 ヵ月時で 52.1%、55.1%、62.3%、12 ヵ月時で 42.3%、59.4%、53.6%であり、プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、関節破壊が進行した被験者が多かったことが示唆された。

4.2.1.2　骨びらんスコア

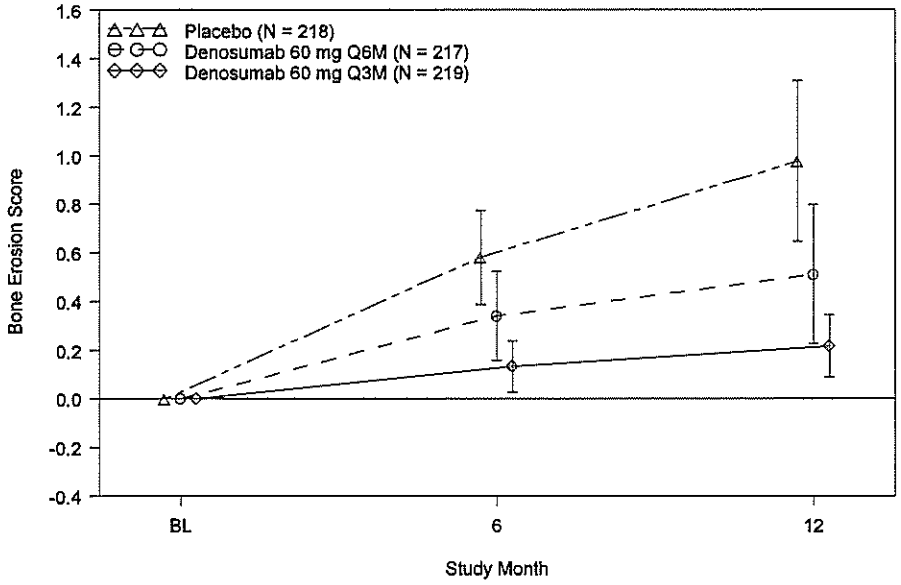
日本 RA P3 試験で、デノスマブ 60 mg Q6M、Q3M、又はプラセボを投与した被験者の 12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の累積確率プロットを図 2.5.4.2-3 に、骨びらんスコアのベースラインからの平均変化量の推移を図 2.5.4.2-4 に示す。12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量を解析した結果、デノスマブのいずれの投与群でも、プラセボ群に比べて骨びらんの進行が有意に抑制されていた（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0104$、Q3M 群: $P = 0.0001$）。また、6 ヵ月時でも Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に抑制されていた（van Elteren 層別順位検定、$P = 0.0002$）。6 及び 12 ヵ月時ともに、骨びらんスコアの平均変化量は Q3M 群、Q6M 群の順に小さかった。また、骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同順）に、6 ヵ月時で 65.1%、68.7%、79.0%、12 ヵ月時で 58.7%、69.1%、76.3%であり、12 ヵ月時での割合は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高く、6 ヵ月時での割合も Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（CMH 検定、$P < 0.0001$～$P = 0.0244$）。プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、骨びらんが進行した被験者が多かったことが示された。

図 2.5.4.2-3　12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の累積確率プロット
（日本 RA P3 試験）



N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-6（5.3.5.1-1）

図 2.5.4.2-4　骨びらんスコアのベースラインからの変化量の推移（算術平均値 ± 95%CI）
（日本 RA P3 試験）



N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-4（5.3.5.1-1）

日本 RA P2 試験では、骨びらんスコアのベースライン時からの変化量を解析した結果、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群でも、プラセボ群に比べて骨びらんの進行が有意に抑制されていた（Shirley-Williams 検定、Q2M 群、Q3M 群、Q6M 群の順に 6 ヵ月時: $P < 0.0001$、$P = 0.0026$、$P = 0.0169$、12 ヵ月時: $P < 0.0001$、$P = 0.0036$、$P = 0.0082$）。6 及び 12 ヵ月時ともに、骨びらんスコアの平均変化量は Q2M 群、Q3M 群、Q6M 群の順に小さかった。骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順（以下同順）に、6 ヵ月時で 62.5%、76.5%、82.9%、82.4%、12 ヵ月時で 62.5%、78.8%、80.5%、83.5%であり、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高かった（$P = 0.0019$～0.0469）。プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、骨びらんが進行した被験者が多かったことが示された。

北米 RA P2 試験では、6 及び 12 ヵ月時の X 線画像による骨びらんスコアのベースライン時からの変化量を解析した結果、6 ヵ月時の 180 mg Q6M 群、12 ヵ月時の 60 mg Q6M 群及び 180 mg Q6M 群でプラセボ群に比べて骨びらんの進行が有意に抑制されていた（van Elteren 層別順位検定、それぞれ $P = 0.019$、$P = 0.012$、$P = 0.007$）。6 及び 12 ヵ月時ともに、骨びらんスコアの平均変化量は 180 mg Q6M 群、60 mg Q6M 群の順に小さかった。12 ヵ月時における骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群 53.5%に対し、60 mg Q6M 群 72.5%、180 mg Q6M 群 68.1%とデノスマブの各投与群で高い傾向が認められた。プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べて骨びらんが進行した被験者が多かったことが示唆された。

4.2.1.3　JSN スコア

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験のいずれにおいても、デノスマブの投与による JSN スコアへの影響は認められなかった。

日本 RA P3 試験で 6 及び 12 ヵ月時の JSN スコアのベースライン時からの変化量を解析した結果、6 ヵ月時の Q6M 群を除き、デノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった（van Elteren 層別順位検定、6 ヵ月時の Q6M 群: $P = 0.0448$）。12 ヵ月時における JSN スコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群 76.6%に対し、Q6M 群 81.1%、Q3M 群 79.0%と有意な差は認められなかった。

日本 RA P2 試験で 6 及び 12 ヵ月時の JSN スコアのベースライン時からの変化量を解析した結果、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群のいずれにおいても、プラセボ群と有意な差は認められなかった。12 ヵ月時における JSN スコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群 78.4%に対し、Q6M 群 80.0%、Q3M 群 78.0%、Q2M 群 82.4%と有意な差は認められなかった。

北米 RA P2 試験で 6 及び 12 ヵ月時の JSN スコアのベースライン時からの変化量を解析した結果、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群のいずれにおいても、プラセボ群と有意な差は認められなかった。また、12 ヵ月時における JSN スコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群 64.8%に対し、60 mg Q6M 群 69.6%、180 mg Q6M 群 59.4%と有意な差は認められ

なかった。

4.2.2　骨密度に対する効果

腰椎 L1-L4 の BMD に対するデノスマブの効果は、関節リウマチ患者を対象とした 3 試験で評価した。

腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率について、日本 RA P3 試験での 12 ヵ月時のデノスマブの各投与群とプラセボ群との差の最小二乗平均値（95%CI）は、Q6M 群で 5.02（4.41～5.63）%、Q3M 群で 5.91（5.30～6.51）%であり、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意な増加を示した（いずれも $P < 0.0001$）。

日本 RA P2 試験でのデノスマブの各投与群とプラセボ群との差の最小二乗平均値（95%CI）は、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 2.83（1.97～3.69）%、3.05（2.18～3.93）%、4.04（3.18～4.90）%、12 ヵ月時でそれぞれ 4.62（3.70～5.53）%、5.35（4.41～6.29）%、6.30（5.38～7.23）%であり、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意な増加を示した（いずれも $P < 0.0001$）。

北米 RA P2 試験でのデノスマブの各投与群とプラセボ群との差の最小二乗平均値（95%CI）は、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 1.67（0.62～2.72）%、1.89（0.84～2.94）%、12 ヵ月時でそれぞれ 2.20（1.10～3.29）%、3.29（2.18～4.39）%であり、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意な増加を示した（$P < 0.0001$～$P = 0.002$）。

大腿骨近位部の BMD に対するデノスマブの効果は、日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験で評価した。

大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率について、日本 RA P2 試験でのデノスマブの各投与群とプラセボ群との差の最小二乗平均（95%CI）は、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 1.89（1.27～2.52）%、2.09（1.45～2.72）%、2.42（1.79～3.05）%、12 ヵ月時でそれぞれ 3.32（2.58～4.06）%、3.28（2.53～4.04）%、3.51（2.77～4.26）%であり、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意な増加を示した（いずれも $P < 0.0001$）。

北米 RA P2 試験でのデノスマブの各投与群とプラセボ群との差の最小二乗平均（95%CI）は、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 1.00（0.33～1.67）%、1.18（0.51～1.85）%、12 ヵ月時でそれぞれ 1.94（1.02～2.85）%、2.04（1.13～2.96）%であり、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意な増加を示した（$P < 0.001$～$P = 0.004$）。

4.2.3　骨代謝マーカーに対する効果

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、骨代謝マーカーである血清 CTX-I を評価した。日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験では、デノスマブの各投与群で投与後の最初の測定時点である投与 1 ヵ月後に CTX-I の低下が認められた。Q6M 群及び Q3M 群で CTX-I の低下の程

度に大きな差は認められなかった。Q3M 群では試験終了まで低下した値が持続した。Q6M 群ではデノスマブ投与から 6 ヵ月後に低下が減弱する傾向が認められたが、ベースライン値と比較して CTX-I は低値を示した。プラセボ群では CTX-I の低下は認められなかった。

北米 RA P2 試験では、デノスマブの各投与群で投与後の最初の測定時点である投与 3 ヵ月後に CTX-I の低下が認められた。投与 6 ヵ月後の低下の程度は 180 mg Q6M 群の方が 60 mg Q6M 群より大きく、用量依存的であった。評価試験と同様、プラセボ群では CTX-I の低下は認められなかった。

4.2.4　疾患活動性評価

4.2.4.1　ACR20、50、70 反応率

日本 RA P3 試験の ACR20、50、70 反応率は、6 ヵ月時及び 12 ヵ月時のいずれの時点でも、デノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった。ACR コアセットの各項目では、Q6M 群の 12 ヵ月時の患者による身体機能の評価（Health Assessment Questionnaire Disability Index: HAQ-DI）及び Q6M 群の 6 ヵ月時の被験者による身体的全般評価を除き、デノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった。

日本 RA P2 試験の ACR20 反応率は、6 ヵ月時に Q3M 群及び Q2M 群で、12 ヵ月時に Q2M 群でプラセボ群に比べて有意に高かったが（$P = 0.0047 \sim 0.0473$）、これらの時点以外に、デノスマブの各投与群とプラセボ群に有意な差は認められなかった。ACR50 及び 70 反応率はいずれもデノスマブの各投与群とプラセボ群とで有意な差は認められなかった。ACR コアセットの各項目でプラセボ群とデノスマブの各投与群で差が認められたものはなかった。

北米 RA P2 試験では、3 ヵ月時、6 ヵ月時、及び 12 ヵ月時の ACR20、50、70 反応率はいずれも、デノスマブの各投与群とプラセボ群で差は認められなかった。ACR コアセットの各項目でプラセボ群とデノスマブの各投与群で差が認められたものはなかった。

4.2.4.2　DAS28-CRP

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量を評価した（日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験では、3 ヵ月時も評価）。いずれの試験及び時点でも、DAS28-CRP 変化量に、デノスマブの各投与群とプラセボ群で差は認められなかった。

4.3　有効性の長期維持

日本 RA P3 試験では、12 ヵ月間の二重盲検期を終了後、本申請の承認取得時まで非盲検下にてデノスマブの投与が進行中である。本項では、主に日本 RA P3 試験でデノスマブを 18 ヵ月間以上投与したときの有効性の中間解析結果（継続投与期のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から、有効性の長期維持について評価する。ただし、日本 RA P3 試験では中間解析で 12 ヵ月以降の BMD 解析を実施できなかったため（治験薬投与開始 12 ヵ月以降、BMD の測定は 1 年ごとであり、中間解析時、すべての被験者が 24 ヵ月まで到達していなか

った。)、BMD に関しては日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験の結果から評価する。

日本 RA P3 試験では、12 ヵ月間の二重盲検期を終了し、継続投与期に移行した被験者数は 607 名（デノスマブ／デノスマブ群 399 名［Q6M/Q6M 群 199 名、Q3M/Q3M 群 200 名］及びプラセボ／デノスマブ群 208 名［プラセボ/Q6M 群 105 名、プラセボ/Q3M 群 103 名］)、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、継続投与期開始後に治験を中止した被験者は 70 名（デノスマブ／デノスマブ群 53 名［Q6M/Q6M 群 26 名、Q3M/Q3M 群 27 名］、プラセボ／デノスマブ群 17 名［プラセボ/Q6M 群 6 名、プラセボ/Q3M 群 11 名］）であった。X 線画像の評価を行う対象である Long-Term Radiography Analysis Set に採用された被験者は、590 名（デノスマブ／デノスマブ群 384 名［Q6M/Q6M 群 191 名、Q3M/Q3M 群 193 名］、プラセボ／デノスマブ群 206 名［プラセボ/Q6M 群 105 名、プラセボ/Q3M 群 101 名］）であった。

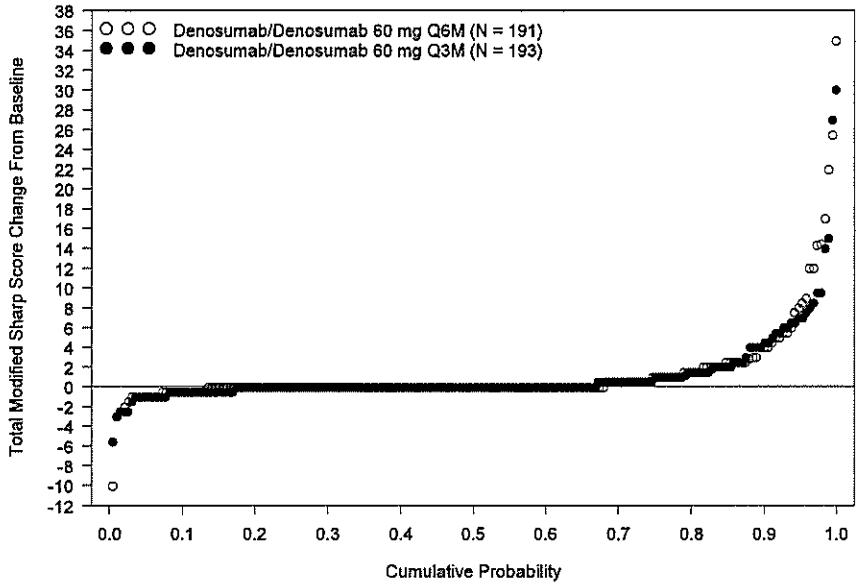
18 ヵ月時の X 線画像の評価には、18 ヵ月 X 線画像データ読影（18-Month Read）で得られた結果を用いた。デノスマブ／デノスマブ群での 18 ヵ月時の TSS 及び骨びらんスコアの変化量の累積確率プロットを図 2.5.4.3-1 及び図 2.5.4.3-2 に、TSS 及び骨びらんスコアの平均変化量の推移を図 2.5.4.3-3 及び図 2.5.4.3-4 に示す（いずれも 18-Month Read)。デノスマブ／デノスマブ群での 18 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値は、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順（以下同順）に、0.000 及び 1.326、0.000 及び 1.148 であり、12 ヵ月時のそれぞれ 0.000 及び 1.039、0.000 及び 0.860 から大きな増加は認められなかった。また、18 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値は、0.000 及び 0.705、0.000 及び 0.289 であり、12 ヵ月時のそれぞれ 0.000 及び 0.584、0.000 及び 0.259 から大きな増加は認められなかった。デノスマブは、長期間継続的に投与した場合においても関節破壊を抑制すると考えられた。

骨代謝マーカーである血清 CTX-I の 12 ヵ月時以降のベースラインからの変化率は、Q6M/Q6M 群及び Q3M/Q3M 群でそれぞれ盲検期の Q6M 群及び Q3M 群と同様の低下及び推移を示した。デノスマブは、長期間継続的に投与した場合においても CTX-I を抑制すると考えられた。

また、日本 RA P2 試験で投与 6 ヵ月後に認められた BMD の増加は、投与 12 ヵ月後も持続していた。腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率の平均値は、投与 6 ヵ月から 12 ヵ月の間に、プラセボ群で 0.51%から−0.10%へとベースラインのままほぼ変化がなかったのに対し、デノスマブの各投与群では、Q6M 群で 3.20%から 4.44%、Q3M 群で 3.23%から 5.12%、及び Q2M 群で 4.26%から 5.81%とさらに増加していた。北米 RA P2 試験でも同様の結果であった。さらに、上記 2 試験の大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率の平均値も同様に、デノスマブの各投与群で 6 ヵ月時から 12 ヵ月時の間に増加が認められた。デノスマブは、長期間継続的に投与した場合においても BMD 増加の効果を維持すると考えられた。

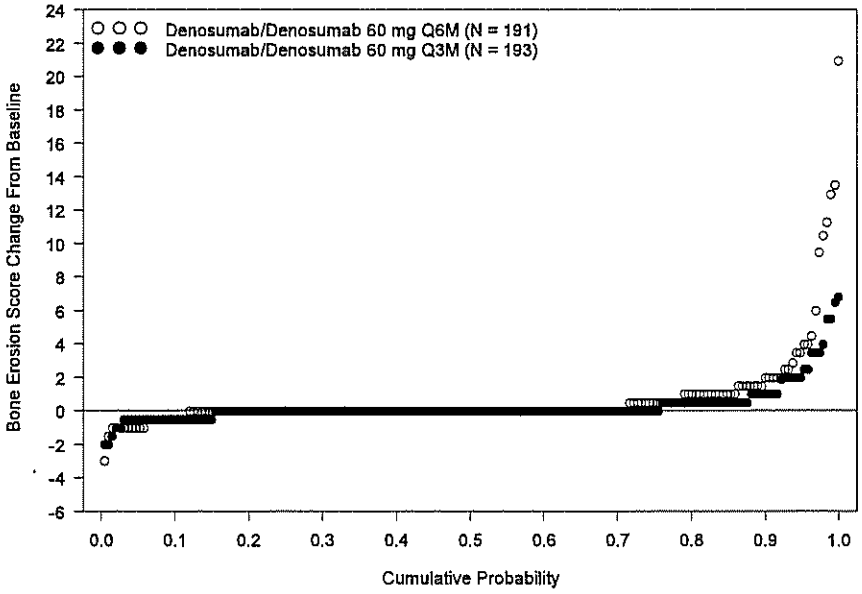
以上より、デノスマブの長期投与による有効性の減弱はないと考えられた。

図 2.5.4.3-1　18 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の累積確率プロット
（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）
（盲検期 + 継続投与期）（デノスマブ／デノスマブ群）（18-Month Read）



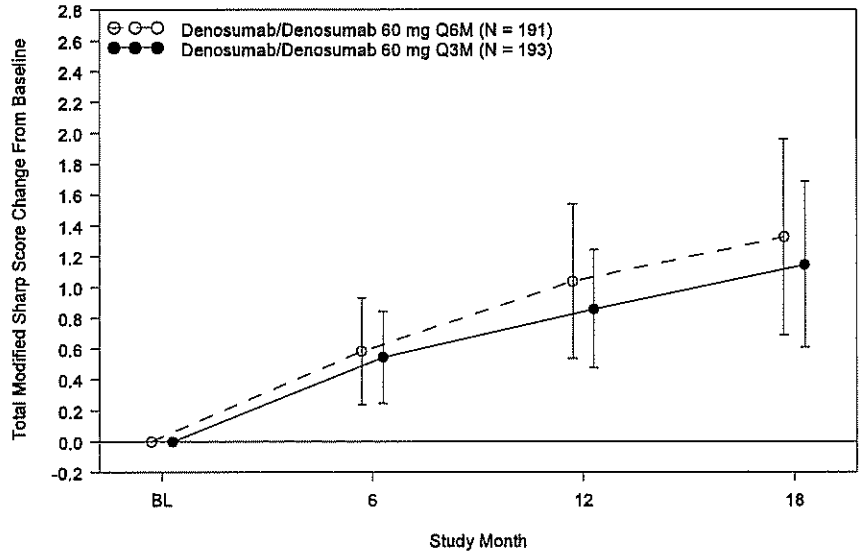
N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-11（5.3.5.1-1）

図 2.5.4.3-2　18 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の累積確率プロット
（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（盲検期 + 継続投与期）（デノスマブ／デノスマブ群）（18-Month Read）



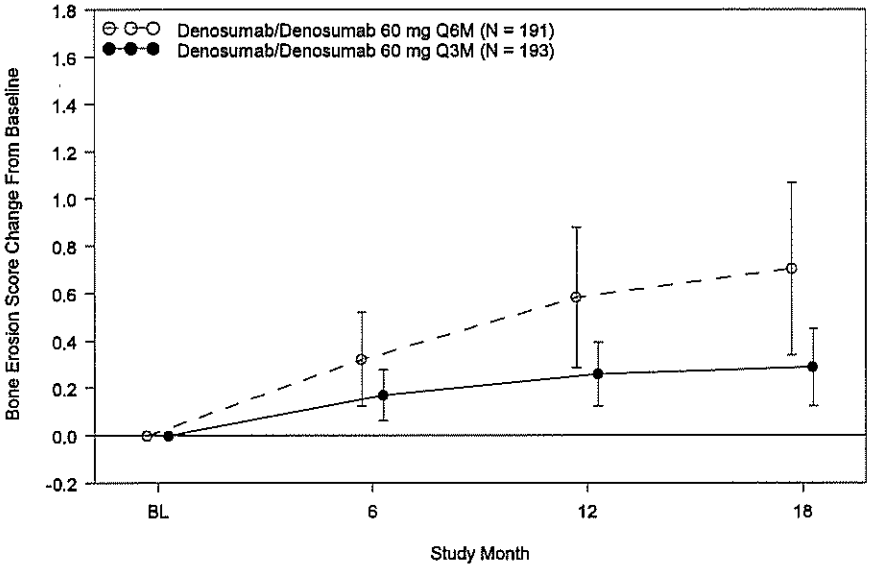
N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
Source: 治験総括報告書 図 15.2-1.1.7-LT'（5.3.5.1-1）

図 2.5.4.3-3　TSS のベースラインからの変化量（算術平均値 ± 95%信頼区間）
（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）
（盲検期 + 継続投与期）（デノスマブ／デノスマブ群）（18-Month Read）



N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-10（5.3.5.1-1）

図 2.5.4.3-4　骨びらんスコアのベースラインからの変化量（算術平均値 ± 95%信頼区間）
（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（盲検期 + 継続投与期）（デノスマブ／デノスマブ群）（18-Month Read）



N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
Source: 治験総括報告書 図 15.2-1.2.2-LT'（5.3.5.1-1）

4.4 特別な患者集団における有効性

4.4.1 高齢者

高齢者を対象とした臨床試験は実施していないが、評価試験では、年齢によりサブグループ化（65 歳以上［高齢者］及び 65 歳未満［非高齢者］）し、部分集団解析を行った。いずれの評価試験でも高齢者の被験者数は非高齢者と比べて少なかった。また、日本 RA P3 試験では被験者の年齢を 20 歳以上に、日本 RA P2 試験では 20 歳以上 75 歳未満に設定したため、高齢者の割合は、日本 RA P2 試験で日本 RA P3 試験よりもやや少なかった（高齢者の割合: 日本 RA P3 試験では 30.7%［201/654］、日本 RA P2 試験では 18.5%［63/340］）。なお、各評価試験で投与群ごとの高齢者の割合に大きな差はなかった。

評価試験ごとの高齢者の被験者数が少なかったため、評価試験を併合して年齢でサブグループ化（高齢者及び非高齢者）し、12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量を部分集団解析した結果を表 3-1.1（5.3.5.3-1）に示す。12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値は、併合プラセボ群、併合 Q6M 群、併合 Q3M 群の順に高齢者でそれぞれ 0.000 及び 1.248、0.000 及び 1.166、0.000 及び 0.668、非高齢者でそれぞれ 0.000 及び 1.589、0.000 及び 0.758、0.000 及び 0.652 であり、高齢者と非高齢者で明確な違いは認められなかった。

以上の結果より、高齢者と非高齢者でデノスマブの関節破壊抑制効果に明確な違いはないものと考えられた。

4.4.2 疾患活動性の高い患者

日本 RA P2 試験で、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、Q3M 群の方が Q6M 群に比して有効性が高い可能性があると考えられたことから、日本 RA P3 試験では、投与開始前の疾患活動性指標（CRP 及び腫脹関節数［swallon joint count: SJC］）の状態ごとの関節破壊抑制効果を副次評価項目として評価した。さらに評価試験を併合解析し、疾患活動性の高い患者における有効性を評価した。

評価試験を併合した集団を対象に、ベースラインの SJC（10 未満、10 以上）ごとに 12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量を集計した結果を表 2.5.4.4-1 に示す。また、ベースラインの SJC（10 未満、10 以上）ごとの 12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者数を表 2.5.4.4-2 に、そのフォレストプロットを図 2.5.4.4-1 に示す。ベースラインの SJC 値が 10 以上の被験者の 12 ヵ月時の TSS のベースラインからの平均変化量は、併合 Q3M 群では併合プラセボ群と比較して小さかったが、併合 Q6M 群では併合プラセボ群と比較して明らかな差はなかった。骨びらんスコアの平均変化量についても、TSS と同様の結果が認められた。ベースラインの SJC 値が 10 以上の被験者で 12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合は、併合プラセボ群、併合 Q6M 群、併合 Q3M 群でそれぞれ 63.0%、66.1%、73.8%であり、併合 Q3M 群では併合プラセボ群と比較して高かったが、併合 Q6M 群では明らかな差は認められなかった。12 ヵ月時の骨びらんスコア非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合についても、TSS と同様の結果が認められた。

以上の結果から、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60 mg Q3M の投与法の方がデノスマブ 60 mg Q6M の投与法に比して有効性が高い可能性が示された。

表 2.5.4.4-1　12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量（部分集団解析: SJC）（併合）

	TSS 変化量			
	n	Mean Median	95% CI Q1, Q3	*P*-value[a]
Baseline SJC: < 10				
Placebo (N = 179)	179	1.551	0.972, 2.131	–
		0.000	0.000, 1.500	
Denosumab 60 mg Q6M (N = 187)	187	0.738	0.249, 1.228	0.0006
		0.000	0.000, 0.500	
Denosumab 60 mg Q3M (N = 179)	179	0.586	0.274, 0.898	0.0023
		0.000	0.000, 0.500	
Baseline SJC: ≥ 10				
Placebo (N = 127)	127	1.425	0.820, 2.030	–
		0.000	0.000, 1.500	
Denosumab 60 mg Q6M (N = 115)	115	1.103	0.523, 1.683	0.7198
		0.000	0.000, 1.000	
Denosumab 60 mg Q3M (N = 122)	122	0.759	0.358, 1.160	0.0259
		0.000	0.000, 1.000	

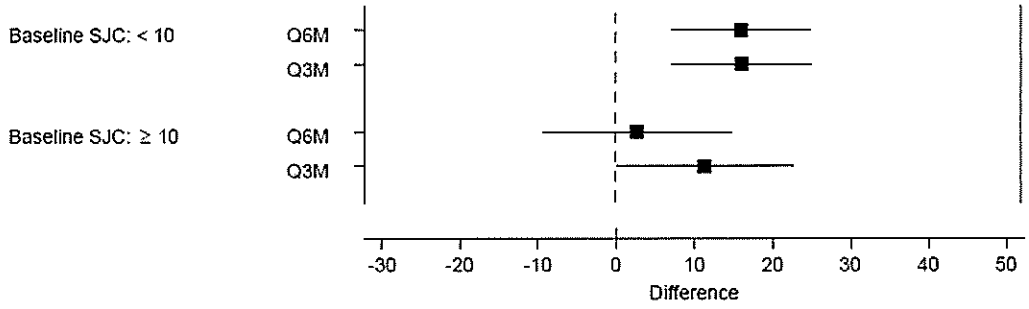
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for the study and baseline use of glucocorticoid (comparison with overall placebo group)
Source: 表 3-1.1（5.3.5.3-1）

表 2.5.4.4-2　12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者数（部分集団解析: SJC）（併合）

	TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者			
	Proportion		Difference with Placebo	
	n/N1	%	Estimate[a]	95%CI[a]
Baseline SJC: < 10				
Placebo (N = 179)	116/179	64.8	-	–
Denosumab 60 mg Q6M (N = 187)	152/187	81.3	16.3	7.3, 25.3
Denosumab 60 mg Q3M (N = 179)	145/179	81.0	16.4	7.3, 25.4
Baseline SJC: ≥ 10				
Placebo (N = 127)	80/127	63.0	-	–
Denosumab 60 mg Q6M (N = 115)	76/115	66.1	2.8	−9.3, 15.0
Denosumab 60 mg Q3M (N = 122)	90/122	73.8	11.6	0.2, 23.1

N = Number of subjects in the analysis set
N1 = Number of subjects in the analysis set with an evaluation during the time period of interest
a: Based on the Mantel-Haenszel method adjusting for study and baseline use of glucocorticoid
Source: 表 3-2.1（5.3.5.3-1）

図 2.5.4.4-1　12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合（部分集団解析: SJC）（併合）



Difference > 0 favors denosumab
Source: 図 3-2.3.1（5.3.5.3-1）

4.5　観察された効果の大きさの臨床的意義

関節リウマチ患者の関節の構造的損傷は、罹患早期から進行する不可逆的な現象である。関節リウマチの第一選択薬である MTX を含む DMARDs 治療で炎症症状のコントロールが達成された患者においても関節の構造的損傷が進展するという報告もあり[23),24)]、関節の構造的損傷の抑制は、今なお重要な課題である。関節リウマチ患者を対象とした 3 試験は、MTX を含む DMARDs に上乗せして実施し、プラセボ群に比べて、いずれのデノスマブ投与群も TSS 及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量を統計学的に有意に小さくした。また、いずれの試験においても 12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下又は 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群に比べてデノスマブの各投与群で高かった。一方で JSN スコアの変化量はプラセボ群とデノスマブ投与群で明らかな差はなかった。このことから、デノスマブが関節破壊抑制効果を有しており、その効果に寄与しているのは骨びらんの抑制効果であること、及びデノスマブは関節裂隙腔狭小化に影響を与えないことが示唆された。また、抗炎症作用について、ACR 反応率、DAS28-CRP 等の結果を総合的に判断した結果、デノスマブによる明らかな抗炎症作用は認められなかった。以上より、デノスマブは関節リウマチの発症初期患者が受ける MTX を含む DMARDs、非ステロイド系消炎鎮痛薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs）、又は副腎皮質ホルモンなどの抗炎症治療を既に受けている患者の関節の構造的損傷の防止に有効であると考えられた。

また、関節リウマチで生じる BMD の低下は、骨折リスクを増加させ、患者の QOL の低下につながる。関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、プラセボに比べて、いずれのデノスマブ投与群も 12 ヵ月時の腰椎 L1-L4 の BMD を有意に増加させた。デノスマブの BMD 増加作用は、関節リウマチ患者の QOL 維持のために臨床的に意義があると考えられた。

4.6　有効性の観点からの推奨用法・用量

有効性の観点から、本薬の用法・用量は、通常 60 mg Q6M、60 mg Q6M でも骨びらんの進行が認められる場合には 60 mg Q3M とするのが適切であると考えた。その根拠を以下に要約する。

関節リウマチ患者を対象に最初に実施した北米 RA P2 試験では、60 mg Q6M で骨びらんの進行抑制が認められ、用量を 180 mg Q6M に増量しても骨びらんの進行抑制効果に大きな差は認められなかった。そのため、デノスマブは 60 mg から関節破壊抑制効果を有することが期待された。血清デノスマブトラフ濃度と骨びらんの進行抑制効果の相関を検討したところ、トラフ濃度が高い被験者では骨びらんの進行がみられなかったため、日本 RA P2 試験では投与間隔が異なる 3 群（60 mg Q6M、60 mg Q3M、60 mg Q2M）及びプラセボで比較を行った。

日本 RA P2 試験では、いずれのデノスマブ投与群でもプラセボ群に対し統計学的に有意な骨びらんの進行抑制効果を示した。骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合を含めて検討した結果、Q3M 群及び Q2M 群は Q6M 群に比し、骨びらんの進行抑制効果が大きい傾向が認められた。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q3M 群及び Q2M 群では Q6M 群に比して骨びらん進行抑制効果が大きい傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60 mg の Q3M 又は Q2M の投与法の方がデノスマブ 60 mg Q6M の投与法に比して有効性が高い可能性があると考えられた。一方、安全性の観点では、治験薬との因果関係のある血清カルシウム低値に関連する有害事象の発現は認められなかったが、本薬は低カルシウム血症に留意する必要があり、平均アルブミン補正血清カルシウム値の推移から、デノスマブ 60 mg の Q3M 又は Q2M よりもデノスマブ 60 mg Q6M の投与法の方がリスクが低い可能性があると考えられた。このため、さらに用法・用量の検討をすべく、日本 RA P3 試験では 60 mg Q6M、60 mg Q3M、及びプラセボの 3 群で比較を行った。

日本 RA P3 試験では、デノスマブの各投与群でプラセボ群に対し統計学的に有意な関節破壊抑制効果が認められ、TSS のベースラインからの平均変化量は Q3M 群、Q6M 群の順に小さかった。TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合及び TSS の評価で RRP を示した被験者の割合を含めて検討した結果、Q3M 群は Q6M 群に比し、関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められた。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q3M 群では Q6M 群に比して骨びらん進行抑制及び関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60 mg Q3M の投与法の方がデノスマブ 60 mg Q6M の投与法に比して有効性が高い可能性があると考えられた。

評価試験の併合解析の結果からも、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、併合 Q3M 群では併合 Q6M 群に比し、骨びらん進行抑制及び関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められたことから、患者の状態によっては十分な関節破壊抑制効果を得るためにデノスマブ 60 mg Q3M の投与法が必要であると考えられた。

以上の結果より、本薬の用法・用量を「通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg 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。」とした。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の外観

5.1.1 対象試験

申請適応症である関節リウマチを有する患者を対象として、デノスマブの安全性を評価した。また、デノスマブは 60 mg Q6M の用法・用量で骨粗鬆症の適応症を有している。本申請の適応症とは異なるが、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 III 相試験の結果をデノスマブの長期安全性の評価に用いた。関節リウマチを合併した骨量減少患者を対象とした臨床薬理試験ではデノスマブとエタネルセプトを併用したときの安全性を評価した。また骨粗鬆症の承認申請時に提出した健康成人を対象とした第 I 相試験での安全性データを別途評価した。

本申請で安全性を評価した臨床試験を以下に記載する。

5.1.1.1 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験

関節リウマチ患者でのデノスマブの安全性を評価するため、以下の 3 試験を実施した。そのうち、日本で実施した 2 試験を「評価資料」とし、海外で実施した第 II 相試験 1 試験を「参考資料」とした。

治験の相	治験実施計画書番号	試験略名	資料区分
第 III 相	AMG162-D-J301	日本 RA P3	評価資料
第 II 相	AMG162-D-J201	日本 RA P2	評価資料
第 II 相	20040144	北米 RA P2	参考資料

日本 RA P3 試験の二重盲検期と日本 RA P2 試験は試験デザインが類似しており、投与期間もともに 12 ヵ月である。有害事象発現割合などの推定精度を高めるために日本 RA P3 試験の二重盲検期と日本 RA P2 試験を併合し、関節リウマチ患者でのデノスマブの安全性は併合データを主として評価した。日本 RA P3 試験では 12 ヵ月の二重盲検期の後に開鍵し、二重盲検期にプラセボを投与された患者はデノスマブ Q6M 又は Q3M のいずれかの用法・用量で承認時まで投与を継続することとした（継続投与期）。申請時は二重盲検期のすべてのデータとカットオフデート（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの継続投与期のデータを評価した。追加データ提出時にカットオフデート（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの継続投与期のデータを評価した。

デノスマブが投与された安全性評価対象被験者数は日本 RA P3 試験で 443 名、日本 RA P2 試験で 258 名、北米 RA P2 試験で 143 名であった。対照としてプラセボが投与された被験者は日本 RA P3 試験（二重盲検期）224 名、日本 RA P2 試験 88 名、北米 RA P2 試験 75 名であった。

5.1.1.2 関節リウマチ患者以外を対象とした臨床試験

デノスマブを長期間投与したときの安全性を評価するために、閉経後骨粗鬆症患者を対象

とした第 III 相試験（20060289「欧米長期」）の試験結果（投与期間 84 ヵ月）より検討した。欧米長期試験では、閉経後骨粗鬆症患者を対象として、デノスマブ 60 mg を Q6M で、4549 名の被験者に 84 ヵ月間皮下投与した。

また、エタネルセプトとデノスマブを併用したときの安全性は臨床薬理試験（20101324「エタネルセプト DDI」）の結果から評価した。エタネルセプト DDI 試験では、エタネルセプト 50 mg を 1 週間に 1 回、6 ヵ月間以上皮下投与を受けている、関節リウマチを合併した閉経後骨量減少患者を対象とした。試験開始後もエタネルセプト 50 mg を 1 週間に 1 回皮下投与を継続し、エタネルセプト投与 8 日目にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与したときの安全性を検討した。デノスマブが投与された被験者は 19 名であった。

上記の試験の他、骨粗鬆症の承認申請時に提出した国内外で健康成人を対象とした第 I 相試験 4 試験では、死亡及び他の重篤な有害事象を中心に評価した。デノスマブが投与された被験者は 176 名であった。

これらの関節リウマチ患者以外を対象とした臨床試験 6 試験は「参考資料」とした。

5.1.2　安全性の主要な評価方法

安全性の評価は、有害事象、臨床検査値、免疫原性、及びバイタルサインに基づき行った。また、日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験の併合解析の結果を用いて、表 2.5.5.1-1 に示した事象を重要な有害事象として評価した。顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）及び非定形大腿骨骨折（atypical femoral fracture: AFF）は治験責任医師又は治験分担医師の評価とは独立に、イベント評価委員会が盲検下でイベントの妥当性を再評価し、その評価を最終評価とした。

表 2.5.5.1-1　重要な有害事象

評価項目	低カルシウム血症、細菌性蜂巣炎、感染症、湿疹、過敏症、心血管障害、悪性腫瘍、白内障（男性被験者のみ）、AFF、ONJ、急性膵炎、筋骨格痛、注射部位反応

5.2　対象集団の特徴及び曝露の程度

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）の併合の安全性評価対象（デノスマブ投与被験者）は 614 名であり、投与期間は約 90%以上の被験者で 12 ヵ月であった。60 mg Q6M、60 mg Q3M の、それぞれの被験者数は 307 名であった。平均年齢は約 55 歳で、約 70%の被験者が 65 歳未満であった。平均体重は約 55 kg であった。関節リウマチの平均罹病期間は約 2 年であり、リウマトイド因子（rheumatoid factor: RF）が陽性の患者が約 65%、抗環状シトルリン化ペプチド（cyclic citrullinated peptide: CCP）抗体が陽性の患者は約 70%であった。約 35%の被験者が副腎皮質ホルモンを使用し、約 90%の被験者で MTX を使用していた。疼痛関節数は約 8 個、腫脹関節数は約 9 個であった。

日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期）のデノスマブ継続投与群の安全性評価対象は 443 名であり、投与期間は 18 ヵ月以上が約 85%、24 ヵ月以上が約 45%、30 ヵ月以上が約 5%

であり、33 ヵ月以上投与された被験者はいなかった。曝露期間の中央値はいずれの投与群も1.9 年であった。平均累積投与量は Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順にそれぞれ 245.7 mg、461.9 mg、総曝露人年は Q6M/Q6M 群では 399.3 人・年、Q3M/Q3M 群では 404.5 人・年であった。

北米 RA P2 試験の安全性評価対象（デノスマブ投与被験者）は 143 名であり、約 90%の被験者が 12 ヵ月の投与を受けた。検討した用法・用量は 60 mg Q6M 及び 180 mg Q6M であり、それぞれの安全性解析対象の被験者数は 71 名及び 72 名であった。平均年齢は 57 歳であり、主な人種は白人であった。関節リウマチの平均罹病期間は約 11 年であり、RF 陽性の被験者は約 80%で、副腎皮質ホルモンの使用ありの被験者は約 40%であった。

5.3　比較的よくみられる有害事象の評価

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）の併合の有害事象発現割合はプラセボ群で 83.0%（259/312 名）であったのに対し、Q6M 群で 83.7%（257/307 名）、Q3M 群で 81.4%（250/307 名）であった。デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群の有害事象の発現割合と同程度であり、Q6M 群に比べて投与頻度の多い Q3M 群で発現割合が高くなることはなかった。

2%以上に発現した有害事象のうち、いずれのデノスマブ群でもプラセボ群より発現割合が高かった事象は、口内炎（プラセボ群 5.8%、Q6M 群 9.1%、Q3M 群 10.4%、以下同順）、上気道の炎症（4.5%、6.8%、5.9%）、齲歯（3.8%、4.9%、3.9%）、背部痛（2.9%、3.3%、4.9%）、湿疹（1.9%、3.6%、2.6%）、悪心（1.9%、2.6%、2.3%）、口腔ヘルペス（1.9%、2.6%、2.9%）、浮動性めまい（1.0%、2.9%、1.3%）、慢性胃炎（0.3%、2.6%、1.6%）、歯肉炎（1.3%、2.0%、1.6%）であった。いずれもデノスマブ群での発現割合がプラセボ群を著しく上回るものではなく、投与頻度が増すことに伴う有害事象発現割合の明らかな上昇は認められなかった。

北米 RA P2 試験の有害事象の発現割合は、プラセボ群 91%（68/75 名）、60 mg Q6M 群で 82%（58/71 名）、180 mg Q6M 群で 76%（55/72 名）であり、60 mg Q6M 群及び 180 mg Q6M 群ともにプラセボ群より発現割合が高くなることはなかった。よく見られた有害事象（デノスマブ 60 mg Q6M 群又は 180 mg 群のいずれかで 5%以上に発現）は関節リウマチ、上気道感染、副鼻腔炎、鼻咽頭炎、インフルエンザ、関節痛、気管支炎、尿路感染、咳嗽、疲労、及び頭痛であった。これらの有害事象のうち、デノスマブのいずれの投与群でもプラセボ群に比べて発現割合が高かった有害事象は、上気道感染（プラセボ群 8%、60 mg Q6M 群 15%、180 mg Q6M 群 11%、以下同順）、インフルエンザ（0%、3%、8%）、及び尿路感染（1%、6%、4%）であった。インフルエンザの発現割合が 180 mg Q6M 群でプラセボ群及び 60 mgQ6M 群と比較し高かったが、それ以外の有害事象で投与量の増加に伴い、著しく発現割合が上昇する事象は認められなかった。

5.4　死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象

5.4.1　死亡

関節リウマチ患者を対象とした試験のうち、日本 RA P3 試験の二重盲検期に Q3M 群の 1 名、治験中止後に Q6M/Q6M 群の 1 名*、継続投与期に Q3M/Q3M 群の 1 名に死亡が認められた。日本 RA P3 試験のプラセボ投与群、日本 RA P2 試験、及び北米 RA P2 試験では死亡は認められなかった。

日本 RA P3 試験で二重盲検期又は中止後に死亡した 2 名の死亡に至った有害事象は、いずれも間質性肺疾患であった。2 名はいずれも、以前よりリウマチ性間質性肺炎又は間質性肺炎を有していた。Q3M 群の 1 名（症例報告書表記: リウマチ性間質性肺炎の悪化）は治験登録前からリウマチ性間質性肺炎を合併していた。治験担当医師により、治験薬との因果関係は強くは疑っていないが、治験薬投与開始後 1 年未満での発現であるため、関連性を完全に否定することはできないと判断された。Q6M 群の 1 名（症例報告書表記: 間質性肺炎の再増悪）は間質性肺疾患を 2 件発現し（いずれも重篤）、1 回目の間質性肺疾患は軽快したが、再発の間質性肺疾患の転帰が死亡であった。治験薬の最終投与から約 5 ヵ月後に間質性肺疾患が再増悪していることから、治験薬との因果関係はなしと判定された。

また、継続投与期に死亡した 1 名（Q3M/Q3M 群）の死亡に至った有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎（症例報告書表記: ニューモシスチス肺炎）であった。本事象は原疾患であるリウマチ、MTX 及びプレドニゾロン服用による免疫低下により易感染性となり引き起こされた事象であり、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

以上より、死亡に至った事象の原疾患や合併症、併用薬、治験薬との関連性から、関節リウマチ患者にデノスマブを投与した際に、デノスマブ投与によって死亡リスクが高まることはないものと考える。

5.4.2　重篤な有害事象

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）の併合の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 7.1%（22/312 名）、Q6M 群で 7.5%（23/307 名）、Q3M 群で 8.1%（25/307 名）であった。デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と有害事象の発現割合は同程度であり、Q6M 群に比べ Q3M 群で発現割合が大きく上昇することはなかった。デノスマブの Q6M と Q3M 投与群の合計で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。デノスマブの Q6M と Q3M 投与群の合計で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、椎間板突出（プラセボ群 2 名、Q6M 群 2 名、Q3M 群 0 名、以下同順）、結腸癌（1 名、1 名、1 名）、良性前立腺肥大症（0 名、2 名、0 名）、脳梗塞（0 名、1 名、1 名）、間質性肺疾患（0 名、1 名、1 名）であり、投与群と発現割合に特定の傾向は認められなかった。

日本 RA P3 試験の継続投与期での重篤な有害事象の発現割合は、デノスマブ継続投与の集団では Q6M/Q6M 群 6.5%（13/199）、Q3M/Q3M 群 9.5%（19/200）であった。各投与群で 3

* 治験中止後に死亡したため、治験総括報告書の死亡例数の集計には含めていない。

名以上に発現した事象はなく、2名以上に発現した事象は、大腸ポリープ（Q6M/Q6M群1名、Q3M/Q3M群2名、以下同順）、腸炎（0名、2名）、肺炎（0名、2名）、間質性肺疾患（0名、2名）であった。投与群間で発現割合に大きな違いはなく発現した事象と投与群に特定の傾向は認められなかった。

プラセボから移行した集団では重篤な有害事象の発現割合はプラセボ/Q6M群4.8%(5/105)、プラセボ/Q3M群は7.8%（8/103）であった。各投与群で3名以上に発現した事象はなく、2名以上に発現した事象は、胆管結石（プラセボ/Q6M群0名、プラセボ/Q3M群2名）であった。投与群間で発現割合に大きな違いはなく発現した事象と投与群に特定の傾向は認められなかった。

北米RA P2試験での死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、治療期では、60 mg Q6M群4%、180 mg Q6M群8%、及びプラセボ群7%であった。デノスマブ群で2名以上に発現した重篤な有害事象はなく、すべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係が関連性なしと判定された。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与した際に重篤な有害事象が発現するリスクはプラセボと大きく異ならないものと考える。

5.4.3　中止に至った有害事象

日本RA P2試験及び日本RA P3試験（二重盲検期）の併合の治験薬投与中止に至った有害事象(重篤な有害事象を含む)の発現割合はプラセボ群3.5%(11/312)、Q6M群4.2%(13/307)、Q3M群4.6%（14/307）であり、発現割合は投与群間で大きな違いはなく、Q6M群に比べて投与頻度の高いQ3M群で発現頻度が増すことはなかった。いずれかの投与群で2名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は齲歯（プラセボ群2名、Q6M群2名、Q3M群1名、以下同順）、間質性肺疾患（0名、1名、2名）、免疫性血小板減少性紫斑病（0名、2名、0名）、歯周炎（3名、0名、1名）、関節リウマチ（0名、0名、2名）、歯牙破折（3名、1名、0名）であった。その他の事象は1名のみに発現した。

北米RA P2試験の治療期での治験薬投与中止に至った有害事象はプラセボ群の1名（1%）及び180 mg Q6M群の1名（1%）に認められた。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与した際に投与中止を要する有害事象が発現するリスクはプラセボと大きく異ならないものと考える。

5.4.4　その他の重要な有害事象

5.4.4.1　低カルシウム血症

日本RA P3試験及び日本RA P2試験では天然型ビタミンD及びカルシウム補充下で治験を実施した。低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群1.0%(3/312)、Q6M群0.7%（2/307）、Q3M群1.3%（4/307）であり、プラセボ群と比較し、Q3M群及びQ6M群での発現割合に大きな差はなく、Q6M群と比較してQ3M群で発現割合が大きく上昇することはなかった。報告された有害事象の内訳とその発現割合は、血中カルシウム減少はプラセ

ボ群 1.0%（3/312）、Q6M 群 0.3%（1/307）、Q3M 群 1.3%（4/307）、低カルシウム血症はプラセボ群では発現せず、Q6M 群にのみ 1 名に認められた。血中カルシウム減少を発現した被験者のうち、プラセボ群の 2 名、Q3M 群の 1 名は因果関係が否定されたが、その他の被験者は治験薬との因果関係はありと判定された。1 名に発現した低カルシウム血症は治験薬との因果関係はありと判定された。低カルシウム血症に関連する有害事象の重症度はすべて軽度であり、回復が確認された。デノスマブが投与された被験者での低カルシウム血症に関連する有害事象の発現時期は、ほとんどの被験者でデノスマブの初回投与から次の投与までの間であった。(2.7.4.2.1.4.2.1)。

以上より、天然型ビタミン D 及びカルシウム補充下で関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときに、デノスマブ投与により大きく低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合が上昇することはなく、投与間隔依存的に発現割合が大きく上昇することはなかった。しかし低カルシウム血症は本剤の特定されたリスクであり、既承認適応症と同様に低カルシウム血症については添付文書での注意喚起をはじめとしたリスク最小化活動を行い、リスクの軽減につとめる必要がある。

5.4.4.2　細菌性蜂巣炎

細菌性蜂巣炎に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 0.6% (2/312)、Q6M 群 0%、Q3M 群 0.7%（2/307）であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。プラセボ群で 2 名に発現した蜂巣炎に関連する有害事象のうち、1 名に発現した事象は重篤であった。その他の事象はすべて軽度であった。発現したすべての事象は治験薬との因果関係は否定された (2.7.4.2.1.4.2.2)。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの細菌性蜂巣炎の発現リスクはプラセボと同程度であった。なお、既承認適応症では蜂巣炎などの重篤な皮膚感染症について添付文書の重大な副作用の項に記載されている。

5.4.4.3　感染症

感染症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 51.6%（161/312）、Q6M 群 52.8%（162/307）、Q3M 群 54.1% (166/307) であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）とその発現割合は、鼻咽頭炎（プラセボ群 30.8%、Q6M 群 33.2%、Q3M 群 29.0%、以下同順）、咽頭炎（7.4%、6.5%、6.5%）、気管支炎（4.2%、3.3%、3.9%）、インフルエンザ（3.8%、2.6%、3.3%）、膀胱炎（2.9%、2.9%、2.9%）、胃腸炎（3.2%、3.6%、1.6%）、口腔ヘルペス（1.9%、2.6%、2.9%）、歯周炎（3.2%、1.3%、3.3%）、帯状疱疹（1.3%、1.0%、3.3%）、歯肉炎（1.3%、2.0%、1.6%）であった。因果関係がありと判定された感染症関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 4.8%（15/312）、Q6M 群 3.9%（12/307）、Q3M 群 3.9%（12/307）であり、投与群間で発現割合に差はなく、有害事象の多くは治験薬との因果関係は否定された (2.7.4.2.1.4.2.3)。感染症に関連する重篤な有害事象はプラセボ群 1.3%（4/312）、Q6M 群 2.0%（6/307）、Q3M 群 1.3%（4/307）であり、

投与群間で発現割合に差は認められなかった（併合解析帳票 Table 5-7.3.3）。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの感染症の発現リスクはプラセボと同程度であった。

5.4.4.4　皮膚感染症及び皮膚関連事象（湿疹を含む）

皮膚感染症及び皮膚関連事象に関する有害事象の発現割合はプラセボ群 5.1%（16/312）、Q6M 群 5.9%（18/307）、Q3M 群 5.2%（16/307）であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）とその発現割合は湿疹（プラセボ群 1.9%、Q6M 群 3.6%、Q3M 群 2.6%、以下同順）、接触性皮膚炎（2.6%、2.3%、1.0%）であった。発現した事象のうち、プラセボ群及び Q6M 群のそれぞれ 1 名に発現した湿疹が因果関係ありと判定されたが、その他の事象の因果関係はすべて否定された。重篤な事象はなかった（2.7.4.2.1.4.2.4）。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの皮膚感染症の発現リスクはプラセボと同程度であった。なお、既承認適応症では蜂巣炎などの重篤な皮膚感染症について添付文書の重大な副作用の項に記載されている。

5.4.4.5　過敏症

過敏症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 9.9%（31/312）、Q6M 群 12.7%（39/307）、Q3M 群 9.4%（29/307）であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）とその発現割合は、湿疹（プラセボ群 1.9%、Q6M 群 3.6%、Q3M 群 2.6%、以下同順）、発疹（2.9%、2.9%、1.6%）、接触性皮膚炎（2.6%、2.3%、1.0%）であった。因果関係がありと判定された過敏症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 1.6%（5/312）、Q6M 群 2.0%（6/307）、Q3M 群 0.7%（2/307）であり、投与群間で発現割合に差はなく、有害事象の多くは治験薬との因果関係は否定された。Q6M 群の 1 名に発現した免疫性血小板減少性紫斑病は重篤であったが、治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.4.2.5）。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの過敏症に関連する有害事象の発現割合はプラセボと比較し大きく上昇することはなく、発現リスクはプラセボと同程度であった。しかし、すべてのモノクローナル抗体は、理論上、アナフィラキシーを含む過敏症反応との関連が考えられる。また、本剤の国内臨床試験で、アナフィラキシーの副作用の報告はないが、デノスマブの海外市販後でアナフィラキシー反応を含む過敏症が報告されていることから、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている。既承認適応症と同様にアナフィラキシーを含む過敏症については添付文書で注意喚起し、リスクの最小化に努める必要があると考える。

5.4.4.6　心血管障害

心血管障害に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 3.8%（12/312）、Q6M 群 2.9%

(9/307)、Q3M 群 2.9% (9/307) であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。いずれかの投与群で2名以上に発現した有害事象とその発現割合は、高血圧(プラセボ群2.6%、Q6M 群 1.3%、Q3M 群 0.7%、以下同順)、不整脈 (0%、1.0%、0.3%)、心室性期外収縮 (0.3%、0%、0.7%) であった。因果関係がありと判定された心血管障害に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 0.3% (1/312)、Q6M 群 0.7% (2/307)、Q3M 群 1.0% (3/307) であり、投与群間で発現割合に差はなく、有害事象の多くは治験薬との因果関係は否定された (2.7.4.2.1.4.2.6)。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの心臓／血管障害の発現リスクはプラセボと同程度であった。

5.4.4.7　悪性又は不明の腫瘍

悪性又は不明の腫瘍に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 1.6% (5/312)、Q6M 群 2.3% (7/307)、Q3M 群 2.0% (6/307) であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象はなく、すべての事象は 1 名ずつに発現した。プラセボ群の 1 名、Q6M 群の 1 名、Q3M 群の 1 名を除き、発現した事象の重篤度は重篤であった。因果関係がありと判定された悪性又は不明の腫瘍に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 1.0%(3/312)、Q6M 群 0.3%(1/307)、Q3M 群 0.7%(2/307) であった(2.7.4.2.1.4.2.7)。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの悪性又は不明の腫瘍の発現リスクはプラセボと同程度であった。

5.4.4.8　白内障（男性のみ）

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）では、白内障を発現した男性は Q3M 群の 1 名のみであった。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された (2.7.4.2.1.4.2.8)。

関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの男性の白内障の発現リスクはプラセボと比較して大きく異なるものではなかった。

5.4.4.9　AFF

日本 RA P3 試験（二重盲検期）に AFF を発現した被験者は認められなかった。日本 RA P2 試験ではイベント評価委員会による非定型骨折の評価は行わなかった (2.7.4.2.1.4.2.9)。関節リウマチ患者にデノスマブを 12 ヵ月間投与したときに、デノスマブ投与による AFF は発現しなかったが、AFF は本剤の特定されたリスクである。過去に実施された閉経後女性骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験及び国内外の製造販売後で AFF 発現症例が報告されており、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている。既承認適応症と同様に AFF については添付文書で注意喚起し、リスクの最小化に努める必要があると考える。

5.4.4.10　ONJ

ONJ は日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）には発現しなかった（2.7.4.2.1.4.2.10）。なお、継続投与期の治験中止後に、Q3M/Q3M 群の 1 名（被験者番号: 03302）で発現した骨髄炎が ONJ と判定された†。本被験者は、治験薬投与開始約 21 ヵ月後（最終投与から 15 日後）に齲歯を発現し、抜歯など侵襲的歯科処置が必要になったことから治験中止と判断された。治験中止後に抜歯を行ったところ抜歯創の治癒が悪く、治験中止から約 2 ヵ月後に骨髄炎（軽度・非重篤）と診断され、最終的に中央判定にて ONJ と判定された。本事象は治験薬との因果関係は関連ありと判定され、投薬などの処置により、発現から約 5 ヵ月後に回復を確認した。治験中に ONJ の発現は認められず、治験中止後に ONJ と判定された被験者は 1 名のみであったが、ONJ は本剤の特定されたリスクである。過去に実施された閉経後女性骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験及び国内外の製造販売後で ONJ 発現症例が報告されており、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている。既承認適応症と同様に ONJ については添付文書で注意喚起し、リスクの最小化に努める必要があると考える。

5.4.4.11　急性膵炎

急性膵炎に関連した有害事象は日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験の二重盲検期には発現しなかった（2.7.4.2.1.4.2.11）。

関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの急性膵炎の発現リスクは低いと考えられる。

5.4.4.12　筋骨格痛

筋骨格痛に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 6.7%（21/312）、Q6M 群 7.2%（22/307）、Q3M 群 8.1%（25/307）であり、投与群間で発現割合に大きな差は認められなかった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象とその発現割合は、背部痛（プラセボ群 2.9%、Q6M 群 3.3%、Q3M 群 4.9%、以下同順）、関節痛（1.3%、1.3%、1.3%）、筋肉痛（0.6%、1.6%、1.3%）、四肢痛（1.6%、0.7%、0.7%）であった。Q6M 群に発現した筋肉痛の 1 名、Q3M 群に発現した背部痛、四肢痛の各 1 名が治験薬との因果関係がありと判定されたが、有害事象の多くは治験薬との因果関係は否定された。重篤な事象は発現しなかった（2.7.4.2.1.4.2.12）。

以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの筋骨格痛に関連する有害事象の発現リスクはプラセボと同程度であった。

5.4.4.13　注射部位反応

注射部位反応に関連する有害事象を発現した被験者は少なく、プラセボ群に 3 名（1.0%）、Q6M 群に 1 名（0.3%）発現したのみであり、発現割合と投与群間に明確な関係は認められなかった（2.7.4.2.1.4.2.13）。関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの注射部位反応の

† 治験中止後に発現したため、集計には含まれていない。

発現リスクは低いと考えられる。

5.4.5　臨床検査値、バイタルサイン

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験で、プラセボ群と比較しベースライン値から変動が認められた項目は ALP、カルシウム、リンであり、これまでの臨床試験で認められた臨床検査値の変動以外に、新たな傾向は認められなかった。(2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.2.1)。

日本 PA P3 試験及び日本 RA P2 試験でのアルブミン補正血清カルシウム値は同様の推移を示した。アルブミン補正血清カルシウムは、デノスマブ投与群では投与後の初回の臨床検査値の測定時点（日本 RA P3 試験では投与 7 日後、日本 RA P2 試験では投与 1 ヵ月後）で最大の低下を示し、以後は回復傾向がみられた。Q6M 群では、6 ヵ月時及び 12 ヵ月時にはベースライン値とほぼ同様の値となったが、Q3M 群では次回の投与の時点までにベースライン値までは回復せず、Q6M 群に比して低い値で推移した。

日本 RA P3 試験（二重盲検期）及び日本 RA P2 試験の併合で、アルブミン補正血清カルシウム値が評価時点のうち 1 回でも 7.5 mg/dL 未満となった被験者数は、プラセボ群、Q6M 群でそれぞれ 1 名であり Q3M 群では 7.5 mg/dL 未満となった被験者は認められなかった。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）グレードの 3 又は 4 にの低下に該当した被験者はいなかった。グレード 2 に該当するアルブミン補正血清カルシウム値の低下を示した被験者の割合は、プラセボ群 0.6% (2/312)、Q6M 群 1.0% (3/307)、Q3M 群 0.3% (1/307) であった。

日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期）のデノスマブを継続投与した集団での、アルブミン補正血清カルシウム値の時点ごとの平均値の推移は、Q6M/Q6M 群では初回の臨床検査値の測定時点で最大の低下を示し、以後は次回の投与時点まで回復傾向が見られ、次回投与時点ではベースライン値とほぼ同様の値となった。Q3M/Q3M 群では次回の投与時点までにベースライン値までは回復せず、Q6M/Q6M 群に比して低い値で推移した。二重盲検期から継続投与期の全期間を通じて、いずれの投与群も同様の推移を示し、デノスマブを長期投与することにより、アルブミン補正血清カルシウム値の推移がさらに低下傾向を示すことはなかった。

以上より、アルブミン補正血清カルシウム値はデノスマブ投与により低下したが、多くの被験者でその血清中カルシウム値は正常範囲内であり、著しい低値を示した被験者は認められなかった。また、CTCAE グレード別の変化に、投与間隔に依存した変化は認められなかった。

ALP 及びリンはデノスマブ投与後に低下したが、有害事象として報告されたものは少なく、多くの変動が治験責任医師により臨床上問題となるものではないと判断された。ALP はグレード 3 又は 4 に相当する低下を示した被験者はいなかった。リンは投与間隔依存的に低下する被験者が増加する傾向が認められた。デノスマブが投与された被験者でグレード 3 に該当する低下が多かった（プラセボ群 0.3%、Q6M 群 2.3%、Q3M 群 4.2%)。グレード 4 に相当する低下を示した被験者は認められなかった。その他の臨床検査値及びバイタルサインについ

ては、特記すべき傾向は認められなかった。

5.4.6　免疫原性

日本RA P3試験及び日本RA P2試験ではデノスマブに対する中和抗体及び結合抗体が認められた被験者はいなかった。

北米RA P2試験ではプラセボ群の2名及びデノスマブ180 mg Q6M群の4名に一過性に結合抗体が認められたが、中和抗体が認められた被験者はいなかった。結合抗体が認められた被験者に特異的な有害事象が発現することはなかった。

以上の結果から、デノスマブの中和抗体が発現するリスクは小さいと考えられる。

5.4.7　長期投与時の安全性

日本RA P3試験（二重盲検期＋継続投与期）のデノスマブを継続投与した集団での時期別（3ヵ月ごと）の有害事象の発現状況は、Q6M/Q6M群、Q3M/Q3M群ともに、ほとんどの有害事象は投与3ヵ月又は6ヵ月以内に初回発現しており、その後デノスマブの曝露期間が長くなることにより大きく発現被験者数が増加する事象は認められなかった。

デノスマブを継続投与した集団での100人・年ごとの有害事象発現率について、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で5以上）は鼻咽頭炎（Q6M/Q6M群62.1、Q3M/Q3M群53.6、以下同順）、口内炎（16.5、15.8）、上気道の炎症（10.8、4.4）、咽頭炎（5.5、8.4）、気管支炎（6.5、3.7）、胃腸炎（5.0、2.0）、齲歯（6.0、4.2）、肝機能異常（6.3、5.7）であった。曝露人年で調整した場合でも、デノスマブQ6M/Q6M群に比しQ3M/Q3M群で発現率が大きく上昇する事象は認められなかった。比較的よく見られた因果関係がありと判定された有害事象（いずれかの投与群で2以上）は慢性胃炎（2.0、0.7）、上気道の炎症（2.0、0.0）であり、特定の傾向はなかった。曝露人年で調整した場合でも、デノスマブQ6M/Q6M群に比しQ3M/Q3M群で発現割合が大きく上昇する事象は認められなかった。

また、欧米長期試験では閉経後骨粗鬆症患者を対象に、3年間のプラセボ対照試験の後に非盲検で7年間までデノスマブをQ6Mで投与した。7年間の非盲検期の有害事象の発現割合（新規デノスマブ群、長期デノスマブ群、以下同順）は93.8%、92.7%であり、重篤な有害事象の発現割合は42.8%、43.3%であった。治験薬との因果関係がありと判定された有害事象の発現割合は8.4%、8.0%、治験薬との因果関係がありと判定された重篤な有害事象はいずれの投与群も1.2%であった。デノスマブ60 mgをQ6Mで10年間又は7年間投与した際に長期投与に伴う有害事象の発現割合の増大は認められず、また比較的よく見られた事象とその発現割合にも違いは認められなかった。

日本RA P3試験（二重盲検期＋継続投与期）のデノスマブを継続投与した集団での、アルブミン補正血清カルシウム値の時点ごとの平均値の推移では、二重盲検期から継続投与期の全期間を通じて、いずれの投与群も同様の推移を示し、デノスマブを長期投与することにより、アルブミン補正血清カルシウム値の推移がさらに低下傾向を示すことはなかった（2.5.5.4.5）。

以上より、デノスマブを長期に投与した際に、安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

5.5　特定の患者集団での安全性評価

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験の併合解析の結果から、背景因子別の有害事象の発現割合を検討した。

年齢別、体重別のサブグループ別の有害事象の発現状況から、高齢又は低体重の集団で有害事象の発現割合が大きく増加することはなく、プラセボ群と比較しても発現割合に差は認められなかった。性別による有害事象の発現割合に差はなかった。

腎機能の低下は低カルシウム血症と関連しており、腎機能低下者では低カルシウム血症を発現するリスクが高まる可能性があるため、クレアチニンクリアランス別の血清カルシウム値の変化について検討した。日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験ではクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の被験者は少なく全体の 1 割未満であり、重度又は中等度の腎機能障害を有する被験者は少なかった。アルブミン補正血清カルシウムについて、CTCAE グレードのベースライン値からの臨床的に意味のある変化（グレードの 1 段階以上の変化を示した被験者）、グレード 2 以上の低下を示した被験者、及びグレード 3 又はグレード 4 の低下を示した被験者、並びに試験期間を通じて血清カルシウムが 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合に、ベースライン時のクレアチニンクリアランス別部分集団間で違いは認められなかった。

また、日本 RA P3 試験のベースライン時のアルブミン補正血清カルシウム濃度（中央値）は投与群間及びクレアチニンクリアランス別部分集団間で類似していた（中央値の範囲: 9.2～10.1 mg/dL）。60 mg Q6M 群及び Q3M 群で、いずれの測定時点でもベースラインからのわずかな濃度低下が認められたが、投与群間又はベースライン時のクレアチニンクリアランス別部分集団間で、アルブミン補正血清カルシウム値の変動に特筆すべき傾向は認められなかった。

5.6　その他安全性に関する情報

過量投与、依存性、乱用、離脱症状及び反跳現象の可能性、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について、初回申請から追加で得られている情報はない。

薬物相互作用について、エタネルセプト 50 mg を 1 週間に 1 回、6 ヵ月間以上皮下投与を受けている、関節リウマチを合併した閉経後骨量減少患者を対象とし、エタネルセプトの薬物動態に及ぼすデノスマブ投与の影響及び安全性を評価した（2.7.2.2.4、2.7.4.5.3 参照）。

エタネルセプト 50 mg を 1 週間に 1 回皮下投与を継続し、エタネルセプト投与後 8 日目にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与したときのエタネルセプトの薬物動態はデノスマブの併用投与によって変化しないことが示された。また、デノスマブを併用投与した後に特定の有害事象が増加することはなかった。

5.7　安全性の観点からの推奨用法・用量の考察

関節リウマチ患者に対するデノスマブの用法・用量は、安全性の観点からは 60 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与及び 6 ヵ月に 1 回皮下投与、ともに推奨可能である。

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験の併合の結果から、デノスマブ 60 mg Q6M 及び Q3M のいずれのレジメンでも安全性プロファイルにプラセボ群と大きな違いはなく、安全性上の問題はなかった。発現頻度の高い有害事象は既承認適応である骨粗鬆症でも認められた。デノスマブの特定されたリスク又は潜在的なリスクとされている重要な有害事象についても、発現状況はプラセボと大きな差はなかった。また、投与間隔依存的に特定の有害事象の発現割合が増加することはなかった。

一方、低カルシウム血症はデノスマブの特定されたリスクである。日本 RA P3 試験と日本 RA P2 試験での低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況は、プラセボ群 1.0%(3/312)、Q6M 群 0.7% (2/307)、Q3M 群 1.3% (4/307) であり、プラセボ群と比較し、Q3M 群及び Q6M 群での発現割合に大きな差はなく、Q6M 群と比較して Q3M 群で発現割合が大きく上昇することはなかった。平均アルブミン補正血清カルシウム値の推移は、いずれの投与群もデノスマブ投与後その骨吸収抑制作用により、血清中カルシウムは低下した。しかし、その後血清カルシウム値は回復する傾向が認められ、60 mg Q6M群では次回の投与時までにほぼ投与前値まで回復した。Q3M 群では次のデノスマブ投与時に平均値としては投与前値までは回復しなかったものの、ほとんどの被験者でその血清中カルシウム値は正常範囲内であり、平均血清中カルシウム値が著しい低値を示した被験者は認められず、CTCAE グレードの 3 又は 4 に該当する低下を示した被験者はいなかった。

以上の結果から、プラセボと比較して Q6M と Q3M のいずれのレジメンでも安全性プロファイルに大きな違いはなく、投与間隔依存的な有害事象は認められなかった。また、Q3M では次回デノスマブ投与時までに血清中カルシウム値の平均値は、投与前値までは回復しなかったものの、ほとんどの被験者の血清中カルシウム値は正常範囲内であり、著しいカルシウム低値を示した被験者は認められなかった。6 ヵ月に 1 回投与と比較し 3 ヵ月に 1 回投与では低カルシウム血症のリスクが高まる可能性があるものの、添付文書で注意喚起されているように、カルシウム及びビタミン D の経口補充のもとに本剤を投与し、投与後もカルシウム値の変動に注意することにより、低カルシウム血症はマネジメント可能であると考える。したがって、安全性の観点から関節リウマチ患者に対するデノスマブの通常の用法・用量は、「60 mg を 6 ヵ月に 1 回又は 3 ヵ月に 1 回、皮下投与」が適切であると考える。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィットとリスク

6.1.1 関節リウマチ患者にデノスマブを投与する際のベネフィット

関節の構造的損傷は不可逆的であり、著しく QOL を低下させる。構造的損傷は、関節リウマチ発症後 2～3 年で急激に進行し[7),8),9),10)]、発症 5 年後で約 90%の患者に骨びらんが認められることから[11)]、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。

日本 RA P3 試験で、デノスマブ投与による関節リウマチ患者での関節破壊抑制効果が認められた。日本 RA P3 試験で、投与開始 12 ヵ月後の TSS のベースラインからの平均値の変化量は、デノスマブ 60 mg 6 ヵ月に 1 回、3 ヵ月に 1 回投与のいずれの投与レジメンでも、プラセボ投与に比べて有意に小さかった（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0235$、Q3M 群: $P = 0.0055$）。同様に、骨びらんスコアのベースラインからの変化量もデノスマブのいずれの投与レジメンでもプラセボ投与と比較して有意に小さかった（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0104$、Q3M 群: $P = 0.0001$）。また、投与 12 ヵ月後に TSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下の関節破壊が全く進行しなかった被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同順）に 64.2%、75.6%、78.1%であり、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高かった（CMH 検定、$P = 0.0097$、$P = 0.0014$）。TSS のベースラインからの変化量が 5 以上である RRP[33)]を示した被験者の割合は、10.6%、6.9%、5.0%であり、Q6M 群ではプラセボ群と比較して有意な差はなく（$P = 0.1785$）、Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に低かった（$P = 0.0310$）。

日本 RA P3 試験、日本 RA P2 試験、及び北米 RA P2 試験で、投与 12 ヵ月後の JSN スコアのベースラインからの変化量はデノスマブ投与とプラセボ投与で有意な差はなく、デノスマブ投与により軟骨破壊を促進することはなかった。また、ACR 反応率、DAS28-CRP 等の結果では、デノスマブの各投与群とプラセボ群で差は認められず、デノスマブ投与により関節リウマチ患者の疾患活動性及び炎症の程度に対して悪影響を及ぼすことはなかった。

日本 RA P3 試験、日本 RA P2 試験、及び北米 RA P2 試験で、いずれのデノスマブ投与群も 12 ヵ月時の腰椎 L1-L4 の BMD を有意に増加させた。また、日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験では、いずれのデノスマブ投与群も 12 ヵ月時の大腿骨近位部の BMD*をプラセボと比較して有意に増加させた。また、ベースライン時の副腎皮質ホルモンの併用有無に関係なく、腰椎又は大腿骨近位部のベースラインからの BMD の変化量はプラセボと比較してデノスマブ投与により有意に増加した。関節リウマチ患者の海綿骨の多い椎体及び皮質骨の多い大腿骨近位部の BMD は増加し、副腎皮質ホルモンを使用していても BMD 増加に対するデノスマブの効果が認められた。

以上より、関節リウマチ患者に対しデノスマブは抗炎症作用は示さないが、MTX を含む DMARDs に併用投与することにより、DMARDs のみの治療より関節の構造的損傷の防止効

* 日本 RA P3 試験では大腿骨近位部の BMD は測定しなかった。

果を示したことから、臨床使用されることの医療上のベネフィットはあると考える。

なお、関節リウマチを有することにより骨折リスクが上がり、関節リウマチに対する治療として使用される副腎皮質ホルモンにより、骨折リスクが増大することが一般的に知られている。デノスマブの投与により BMD が増加すること、また副腎皮質ホルモンを使用している患者群でも BMD の増加が認められていることも、関節リウマチ患者に本剤を投与することにより得られるベネフィットの一つである。

6.1.2　関節リウマチ患者にデノスマブを投与する際のリスク

関節リウマチ患者にデノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M で投与したときに、日本 RA P3 試験、日本 RA P2 試験、北米 RA P2 試験の結果から、デノスマブ群とプラセボ群で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。また既承認適応症である骨粗鬆症患者に投与したときの安全性プロファイルと比較し、新たな安全性上のリスクは同定されなかった。以上より、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときに、既存適応症と比較して新たな安全性上の懸念はないと考えた。

6.1.2.1　低カルシウム血症

低カルシウム血症は本薬の特定されたリスクであり、デノスマブは、その骨吸収抑制作用により、一過性に血清中カルシウム濃度を低下させると考えられている。日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験ではカルシウム及びビタミン D の経口補充のもとにデノスマブを投与した。日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験での低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 1.0%（3/312）、Q6M 群 0.7%（2/307）、Q3M 群 1.3%（4/307）であり、プラセボ群と比較し、Q3M 群及び Q6M 群での発現割合に大きな差はなく、また Q6M 群と比較して Q3M 群で発現割合が大きく上昇することはなかった。重症度はすべて軽度であり、重篤な事象は発現しなかった。

平均アルブミン補正血清カルシウム値は、いずれの投与群もデノスマブ投与後に低下した。しかし、その後アルブミン補正血清カルシウム値は回復する傾向が認められ、60 mg Q6M 群では次回の投与時までにほぼベースライン値まで回復した。Q3M 群では次のデノスマブ投与時に、アルブミン補正血清カルシウム値はベースライン値まで回復しなかったものの、ほとんどの被験者でそのアルブミン補正血清カルシウム値は正常範囲内であった。アルブミン補正血清カルシウム値が著しい低値を示した被験者は認められず、CTCAE グレードの 3 又は 4 に該当する低下を示した被験者はいなかった。

国内の市販後では、プラリアは 60 mg 6 ヵ月に 1 回皮下投与の用法・用量で使用されており、重篤な副作用として低カルシウム血症は 2013 年 5 月～2015 年 9 月までの期間で 65 件が報告されている。海外の市販後では 2014 年 9 月～2015 年 9 月の調査期間では 466 件の低カルシウム血症（非重篤: 344 件、重篤 122 件）が報告されている（5.3.6-1）。低カルシウム血症に対しては市販後で現在実施している注意喚起や指導により、低カルシウム血症の発現リスクを最小化している。

関節リウマチ患者にデノスマブ 60 mg Q6M 又は Q3M で投与したときに、重篤な低カルシウム血症は認められず、投与頻度が高い Q3M 群で明らかに低カルシウム血症の発現割合が増加することはなかった。また、既承認適応症である骨粗鬆症では、副作用としての低カルシウム血症の発現割合は 0.8%であり、関節リウマチ患者での低カルシウム血症の発現割合がそれを大きく上回ることはなかった。3 ヵ月に 1 回投与で低カルシウム血症が発現するリスクはあるものの、本剤の薬効に起因する臨床的に注意すべき程度は既承認効能・効果を超えるものではないと考える。

6.1.2.2　低カルシウム血症以外のリスク

低カルシウム血症以外に、プラリア及びランマークの既承認適応症で ONJ、AFF、アナフィラキシーを含む過敏症、重篤な皮膚感染症が安全性上のリスクとして同定されている。

ONJ は日本 RA P3 試験（二重盲検期）及び日本 RA P2 試験では認められなかった。AFF は日本 RA P3 試験のみで評価を実施した結果、AFF の発現はなかった。過敏症、皮膚感染症及び皮膚関連事象の発現リスクは、デノスマブとプラセボで同程度であった（Module 2.5.5.4 参照）。以上より、関節リウマチ患者にデノスマブ 60 mg Q6M 又は Q3M で投与したときに、デノスマブの既承認適応症で同定された安全性上のリスクは、プラセボと大きく変わるものではなかった。

6.1.3　リスク最小化計画

デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回又は 3 ヵ月に 1 回投与したときに、Q6M 群と比較して投与頻度の多い Q3M 群で発現割合が明確に上昇する有害事象は認められず、2 つのレジメンでの安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。また、3 ヵ月に 1 回投与では次回デノスマブ投与時までに血清中カルシウム値の平均値は、投与前値までは回復しなかったものの、ほとんどの被験者の血清中カルシウム値は正常範囲内であり、著しいカルシウム低値を示した被験者は認められなかった。6 ヵ月に 1 回投与と比較し 3 ヵ月に 1 回投与では低カルシウム血症のリスクが高まる可能性があるものの、既に添付文書で注意喚起しているように、カルシウム及びビタミン D の経口補充のもとに本剤を投与し、投与後もカルシウム値の変動に注意することにより、低カルシウム血症はマネジメント可能であると考える。したがって、既承認適応症と同様のリスク最小化計画を実施することとし、これまでと同様、カルシウム及びビタミン D の経口補充とカルシウム値モニタリングについて、継続して注意喚起し、市販直後調査及び使用成績調査を通じて必要な情報の収集、分析、評価、得られた情報の規制当局への報告、及び医療関係者への情報提供を実施する。

低カルシウム血症以外の、プラリア及びランマークの既承認適応症で安全性上のリスクとして特定された事象については、日本人関節リウマチ患者を対象とした試験で発現が認められなかった又はプラセボとデノスマブの発現リスクは同程度であり、さらにデノスマブの 2 つのレジメンで安全性プロファイルに大きな差は認められなかった（6.1.2.2）。したがって、既承認適応症と同様に通常のリスク最小化活動の実施に加え、市販直後調査及び使用成績調

査を通じて必要な情報の収集、分析、評価、得られた情報の規制当局への報告、及び医療関係者への情報提供を実施する。

リスク最小化計画の詳細は Module 1.11 に明記した。

6.1.4 関節リウマチ患者にデノスマブを投与する際のベネフィットとリスクのバランス

上述のとおり、デノスマブ 60 mg 6 ヵ月に 1 回又は 3 ヵ月に 1 回投与により、TSS、骨びらんスコアの変化量はいずれのレジメンでもプラセボ投与と比較し有意に低下し、デノスマブ投与により関節リウマチ患者の関節破壊の抑制が認められた。さらに、デノスマブ投与により海綿骨の多い椎体の BMD 及び皮質骨の多い大腿骨近位部の BMD の増加が認められた。関節破壊抑制効果及び BMD の増加に対する効果は、60 mg 6 ヵ月に 1 回投与と比較し、3 ヵ月に 1 回投与のほうが一貫して高かった。

一方、安全性プロファイルは 60 mg を 6 ヵ月に 1 回及び 3 ヵ月に 1 回の用法・用量で既承認適応症と大きく変わるものではなく、薬効に起因する有害事象が Q6M と比較して投与頻度の高い Q3M で多く発現することはなかった。3 ヵ月に 1 回投与では 6 ヵ月に 1 回投与と比較し、平均血清中カルシウム推移から、低カルシウム血症のリスクが高まることが考えられる。しかし、添付文書で注意喚起しているように、カルシウム及びビタミン D の経口補充のもとに本剤を投与し、投与後もカルシウム値の変動に注意することにより、低カルシウム血症はマネジメント可能であると考える。

以上の結果より、関節リウマチ患者に対してデノスマブを投与することは、ベネフィットがリスクに優れていると考える。

6.2 推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案）

6.2.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）として以下のとおり設定することが適切であると判断した（下線部が本申請の追加事項）。メトトレキサートを含む DMARDs 治療下の関節リウマチ患者を対象としてデノスマブ 60 mg 6 ヵ月に 1 回又は 60 mg 3 ヵ月に 1 回を投与したときの有効性を検証した結果、関節破壊の指標である mTSS の変化量は有意に小さく、デノスマブ投与による関節破壊の進展抑制効果が検証された。その効果は、骨びらんの進行抑制に基づくものであることが確認されたことから、本申請で追加する効能・効果としては「関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制」とすることが妥当であると判断した。

効能・効果（案）
1.　骨粗鬆症 2.　関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制
効能・効果に関連する使用上の注意
1.　骨粗鬆症 日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とす

ること。 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 (1) 本剤は、メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらんの進行が認められる場合に使用すること。 (2) 臨床試験（投与期間: 1 年間）において、骨びらんの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置付けの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

6.2.2 用法・用量（案）

用法・用量（案）としては以下のとおり設定することが適切であると判断した（下線部が本申請の追加事項）。

用法・用量（案）
1. 骨粗鬆症 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。 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 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。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤を関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制に使用する場合には次の点に注意すること。 1. メトトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。 2. 6 ヵ月に 1 回の投与においても、関節の画像検査で骨びらんの進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の増量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のはベネフィットとリスクを勘案した上で、3 ヵ月に 1 回の投与を考慮すること。

関節リウマチ患者を対象に実施した北米 RA P2 試験では、60 mg Q6M で骨びらんの抑制が認められ、用量を 180 mg Q6M に増量しても骨びらんの抑制作用に大きな差は認められなかった。そのため、デノスマブは 60 mg から関節破壊抑制効果を有することが示された。血清デノスマブトラフ濃度と骨びらん抑制効果の関係から、トラフ濃度が高い被験者では骨びらんの進行がみられなかったため、日本 RA P2 試験では投与間隔が異なる 3 群（60 mg Q6M、60 mg Q3M、60 mg Q2M）及びプラセボで比較を行った。

日本 RA P2 試験では、いずれのデノスマブ投与群でもプラセボ群に対し統計学的に有意な骨びらんの進展抑制を示した。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q6M 群では骨びらんの進展抑制が弱い傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、Q3M 又は Q2M の方が有効性が高い可能性があると考えられた。さらに用法・

用量の検討をするため、日本 RA P3 試験では 60 mg Q6M 群、60 mg Q3M 群、及びプラセボの 3 群で比較を行った。

日本 RA P3 試験では、デノスマブの各投与群で明確な関節破壊抑制効果が認められ、平均スコア変化量は Q3M、Q6M の順に小さかった。TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合及び TSS の評価で RRP を示した被験者の割合を含めて検討した結果、Q3M 群は Q6M 群に比し、関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められた。疾患活動性の高い関節リウマチ患者での部分集団解析の結果、Q3M 群では Q6M 群に比して骨びらん抑制及び関節破壊抑制効果が大きい傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60 mg Q3M の投与法の方がデノスマブ 60 mg Q6M の投与法に比して有効性が高い可能性があると考えられた。

TSS、骨びらんスコアの平均変化量は一貫して 6 ヵ月に 1 回投与に比し、3 ヵ月に 1 回投与で小さく、また、日本 RA P3 試験（二重盲検期）と日本 RA P2 試験の併合解析の多くのサブグループ解析の結果からも、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対して Q3M 群では Q6M 群に比し、関節破壊及び骨破壊進行抑制効果が高い傾向が認められたことから、患者の状態によっては 3 ヵ月に 1 回投与を行い十分な関節破壊及び骨破壊進行抑制効果を得る必要性が示唆された。

安全性は、プラセボと比較して 6 ヵ月に 1 回投与と 3 ヵ月に 1 回投与のいずれのレジメンでも安全性プロファイルに大きな違いはなく、投与間隔依存的に増加する有害事象は認められなかった。また、3 ヵ月に 1 回投与では次回デノスマブ投与時までに血清中カルシウム値の平均値は、投与前値までは回復しなかったものの、ほとんどの被験者の血清中カルシウム値は正常範囲内であり、著しい血清カルシウム低値を示した被験者は認められなかった。既承認適応症の添付文書で注意喚起されているように、カルシウム及びビタミン D の経口補充のもとに本剤を投与し、投与後も血清中カルシウム値の変動に注意することにより、低カルシウム血症はマネジメント可能であると考える。

デノスマブ 60 mg 6 ヵ月に 1 回投与、3 ヵ月に 1 回投与のいずれのレジメンも関節破壊の抑制効果が認められ、安全性プロファイルはプラセボと比較して大きな違いはなかった。しかし、6 ヵ月に 1 回投与では関節破壊及び骨破壊進行抑制効果が十分ではない被験者が存在したことから、2 つのレジメンを医療現場で選択可能にする必要があると考える。したがって、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案し、関節の骨破壊の進展が早いと考えられる場合には、ベネフィットとリスクを考慮した上で、3 ヵ月に 1 回投与を考慮することを推奨する。また、日本 RA P2 試験では MTX、日本 RA P3 試験では MTX を含む DMARDs 治療下の関節リウマチ患者を対象として臨床試験を実施し、本剤では明らかな抗炎症効果が認められなかったため、他の抗リウマチ薬と併用することを「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

以上を総合して、有効性及び安全性の観点から、用法・用量を「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。」と設定することは適切であると考える。

6.3 関節リウマチ患者の関節破壊防止（骨破壊防止）を目的としたデノスマブ投与の臨床的位置づけ

関節リウマチは、慢性で進行型の炎症性疾患であり、全身性疾患である。疾患の重篤度は遺伝要因と環境要因に影響を受けるが、疾患活動性に応じた関節の構造的損傷は関節リウマチにおいて重要な問題の一つである。その関節の構造的破壊は、通常、不可逆的で永続的な身体機能障害をおこす[34),35)]。構造的損傷は、関節リウマチ発症後 2～3 年で急激に進行し[7),8),9),10)]、発症後 5 年で約 90%の患者に骨びらんが認められる[11)]。早期関節リウマチ及び慢性関節リウマチで、関節破壊を防止又は関節破壊を減少させることによる、機能の維持が期待される[36)]。したがって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。

関節リウマチの初期治療に用いられる MTX を含む DMARDs、NSAIDs、又は副腎皮質ホルモン治療などでは、MTX を発症初期に導入し疾患活動性を強力に抑制できた患者を除き、関節破壊進展抑制作用が十分ではなく、MTX を含む DMARDs 治療で炎症症状のコントロールが達成された患者においても関節の構造的損傷が進展したという報告がある[23),24)]。特に生物学的製剤と比較して DMARDs 一剤のみで治療している場合には、関節破壊抑制効果は十分ではない[25),26)]。また、複数の DMARDs の併用による関節の構造的損傷防止に関する上乗せ効果は明確に結論づけられていない[27),28)]。

日本 RA P3 試験では DMARDs で治療中の被験者を対象とし、プラセボに対するデノスマブ 60 mg Q6M 又は Q3M 投与の関節破壊抑制効果の優越性を検証した。DMARDs 投与下のプラセボ群では顕著に関節破壊が悪化している被験者が存在し（図 2.7.3.3.2-2）、TSS のベースラインからの変化量が 5 以上である RRP の被験者の割合は、プラセボ群、デノスマブ Q6M 群、Q3M 群の順に 10.6%、6.9%、5.0%であり、デノスマブ投与ではプラセボと比較し RRP の被験者の割合は少なく、Q3M では有意に少なかった。したがって、DMARDs での治療のみでは関節破壊抑制に対して十分に効果を有しない被験者が存在し、デノスマブを併用することにより DMARDs のみの治療と比較して、関節リウマチ患者の関節破壊をより一層抑制することが検証された。

デノスマブは既存の抗リウマチ薬とは異なる、新規の薬理作用を有する。デノスマブはヒト RANKL に特異的に結合し、関節局所の破骨細胞による骨吸収を抑制することで、骨びらんの進展を抑制する。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、運動機能を保持することが期待される。DMARDs は炎症を抑制することによる、二次的な関節破壊の防止が期待されるが、デノスマブは直接骨びらんの発現を抑制する。したがって、抗炎症効果を有する関節リウマチ治療薬との併用効果が期待される。また、現状のデータからは併用による重篤な感染症リスクの大きな増大は認められていないことから、デノスマブと DMARDs の併用は、関節リウマチ治療の新たな標準治療のオプションになり得る。

国内では、抗炎症効果に加え、関節の構造的損傷の防止効果を有する生物学的製剤による治療が 2003 年より開始された。現在バイオシミラー製剤を含め、国内では 8 剤の生物学的製剤を関節リウマチの治療に使用することができるが、関節リウマチ患者の生物学的製剤による治療割合は、約 10%～20%程度にとどまっている[37),38)]。生物学的製剤の使用が広がらない要因は、感染症の発現リスクと高額な治療費にあると言われている[39)]。過去にかかった病気や合併症のために生物学的製剤を処方できない、又はいったん生物学的製剤を処方されたものの副作用が発生し投与を中止する患者も存在し[22)]、これらの患者への関節破壊への治療は不十分である可能性がある。日本 RA P3 試験、日本 RA P2 試験の併合解析の結果から、関節リウマチ患者にデノスマブを投与したときの感染症の発現リスクはプラセボと同程度であった。他の生物学的製剤は投与間隔が 1 週間～1 ヵ月に 1 回であるのに対し、デノスマブは 6 ヵ月に 1 回投与又は 3 ヵ月に 1 回投与である。デノスマブの年間の投与回数は 2 回又は 4 回であり、年間の投与回数が少なく患者の利便性は高い。また、年間の投与回数が少ないことから他の生物学的製剤での治療費と比較し安価であることが想定される。

以上より、デノスマブは現状の関節リウマチ治療のアンメットメディカルニーズを満たし得る、既存薬剤と作用機序が異なる新たな治療選択肢である。

7. 参考文献

1) 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. p.10-16, 52-53, 58-70, 84-104.

2) 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.

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) 川合眞一. 慢性関節リウマチと Quality of Life. リウマチ. 1995;35(3):609-20.

5) van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2008;67(9):1267-70.

6) Russell AS. Quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics. 2008;26(10):831-46.

7) 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.

8) Fuchs HA, Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models. J Rheumatol. 1992;19(11):1655-8.

9) Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the norfolk arthritis register with a review of the literature. II. Outcome at three years. Rheumatology. 2000;39(9):939-49.

10) 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(7):611-6.

11) Hulsmans HMJ, Jacobs JWG, van der Heijde DMFM, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(9):1927-40.

12) Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum. 1998;41(9):1571-82.

13) Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor κB ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor α treatment. Arthritis Rheum. 2002;46(7):1744-53.

14) Geusens P, Landewe R, Chen D, et al. Receptor activator of the nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) in serum is related to bone density, cartilage breakdown and inflammation in early active rheumatoid arthritis. ASBMR 24th Annual Meeting. J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 1:S386 (SU417).

15) Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature.

2003;423(6937):337-42.

16) Schett G. Erosive arthritis. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1:S2.

17) 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. p.44-45.

18) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631-7.

19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 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. p.26-27, 30-31.

23) Molenaar ETH, 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.

24) 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.

25) Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. Lancet. 2014;383(9914):321-32.

26) Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(3)536-43.

27) van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet. 2012;379(9827):1712-20.

28) Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, et al. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs-a multicenter, double-blind, parallel-group trial. Mod Rheumatol. 2011;21(5):458-68.

29) 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.

30) Svenson M, Geborek P, Saxne T, et al. Monitoring patients treated with anti-TNF-α biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. Rheumatology . 2007;46(12):1828-34.
31) Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. Nature. 1999;402(6759):304-9.
32) 宗圓聰. 関節リウマチの合併症 骨粗鬆症. 日本臨牀. 2010;68 Suppl 5 :540-4.
33) Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2009;48(9):1114-21.
34) Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2012;51 Suppl 5:v3-11.
35) Favalli EG, Becciolini A, Biggioggero M. Structural integrity versus radiographic progression in rheumatoid arthritis. RMD Open. 2015;1 Suppl 1:e000064.
36) Scott DL, Pugner K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2000;39(2):122-32.
37) Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014;24(1):33-40.
38) Yoshida K, Radner H, Mjaavatten MD, et al. Incidence and predictors of biological antirheumatic drug discontinuation attempts among patients with rheumatoid arthritis in remission: a CORRONA and ninJa collaborative cohort study. J Rheumatol. 2015;42(12):2238-46.
39) 竹内勤. 日本における関節リウマチに対する生物学的製剤の現状と問題点. 日本内科学会雑誌. 2009;98(4):883-9.