目次

1. 背景及び概観.....3
2. 個々の試験結果の要約.....3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....3
4. 別添資料.....4

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

－: 該当する表記なし

1. 背景及び概観

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 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。

リウマチを対象とした本承認申請においては、薬物動態の検討を目的とした新たな臨床試験は実施していない。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 AMG162-D-J301（日本 RA P3 試験）（[redacted]）及び試験 20101324（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 AMG162-D-J201（日本 RA P2 試験）（[redacted]）及び試験 20040144（北米 RA P2 試験）（[redacted]）で使用された（表 2.7.1.1-1）。

表 2.7.1.1-1　関節リウマチ患者を対象とする臨床試験での
原薬製造元及び製剤に関する要約

原薬	製剤		臨床試験
[redacted]	60 mg/mL バイアル	60 mg/mL PFS	
		○	AMG162-D-J301: 国内第 III 相検証試験（N＝679）
		○	試験 20101324: 海外第 I 相 DDI 試験（N＝19）
	○		AMG162-D-J201: 国内第 II 相用量反応試験（N＝350）
	○		試験 20040144: 海外第 II 相用量反応試験（N＝227）

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。

2. 個々の試験結果の要約

該当なし

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4. 別添資料

該当なし

目次

1. 背景及び概観 3
1.1 臨床薬理試験プログラムの概観 3
1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要 3
1.3 薬物動態及び薬力学的特性を検討する臨床試験の概要 3
1.3.1 試験の分類 3
1.3.2 主な試験評価項目 3
1.3.2.1 薬物動態評価項目 3
1.3.2.2 薬力学評価項目 4
1.3.2.3 抗体検査 4
2. 個々の試験結果の要約 5
2.1 日本 RA P3 試験 5
2.2 日本 RA P2 試験 5
2.3 北米 RA P2 試験（参考資料） 6
2.4 米国エタネルセプト DDI 試験（参考資料） 6
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 8
3.1 関節リウマチ患者での薬物動態 8
3.2 関節リウマチ患者での薬力学 9
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 12
4. 特別な試験 12
4.1 デノスマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響 12
4.2 OPG に及ぼすデノスマブの影響 13
5. 付録 14

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168h}$	AUC from time zero to 168 hours	投与後 0 時間から 168 時間までの AUC
AUCtau	AUC during the dosing interval	投与間隔ごとの AUC
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CTX-I	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-I
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	サンドイッチ酵素免疫測定
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
Q3M	once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
Q6M	once every 6 months	6 ヵ月に 1 回
Q4W	once every 4 weeks	4 週間に 1 回
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間

1. 背景及び概観

1.1 臨床薬理試験プログラムの概観

デノスマブは国内では「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・効果で承認されている。これまでのランマーク及びプラリアの臨床薬理プログラムで、健康被験者での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－反応関係の特徴を検討し、前述の既承認適応症の申請時に提出した。本承認申請で新たに提出する関節リウマチ患者を対象とした臨床試験で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
- オステオプロテゲリン（osteoprotegerin: OPG）に及ぼすデノスマブの影響

1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を使用した in vitro 膜透過性試験、in vitro 代謝試験、及び薬物代謝に関係する in vitro 薬物間相互作用試験は実施しなかった。

1.3 薬物動態及び薬力学的特性を検討する臨床試験の概要

1.3.1 試験の分類

本製造販売承認申請（以下、承認申請）では、デノスマブの関節リウマチ患者での薬物動態又は薬力学プロファイルに関するデータを提供する資料として、新たに国内第 III 相検証試験である日本 RA P3 試験（AMG162-D-J301［添付資料番号: 5.3.5.1-1］、評価資料、第 2.1 項）、国内第 II 相用量反応試験である日本 RA P2 試験（AMG162-D-J201［添付資料番号: 5.3.5.1-2］、評価資料、第 2.2 項）、海外第 II 相用量反応試験である北米 RA P2 試験（20040144［添付資料番号: 5.3.5.1-3］、参考資料、第 2.3 項）、及び海外薬物相互作用試験である米国エタネルセプト DDI 試験（20101324［添付資料番号: 5.3.3.2-1］、参考資料、第 2.4 項）の成績を提出する。

1.3.2 主な試験評価項目

1.3.2.1 薬物動態評価項目

北米 RA P2 試験及び日本 RA P2 試験ではバリデートされた標準的なサンドイッチ酵素免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA）法を用いて血清中デノスマブ濃度を定量した。測定法の詳細は表 2.7.2.5-1 及び表 2.7.2.5-2 に示す。

測定用プレートに固定化したRANKLまたはOPGリガンドによってデノスマブを捕捉し、標識されたRANKLまたは抗デノスマブ抗体を用いて検出することから、遊離型のデノスマブが測定される。

1.3.2.2　薬力学評価項目

関節リウマチは骨びらん、関節周辺の骨量減少、及び慢性的な炎症により特徴づけられる。RANKLのノックアウトマウスに実験的に関節炎を誘導しても骨びらんが形成されないことから、RANKLによる破骨細胞の活性化が骨びらん形成の重要な役割を担うことが報告されている[1)]。また、関節リウマチでの骨量減少には、グルココルチコイドの使用、活動量の低下、疾患そのものといった複合要因が関与するが、特に炎症誘発性のサイトカイン（TNF-α、IL-1β、IL-6等）がRANKL発現を促進し、破骨細胞が活性化された結果、関節周辺の骨量減少を引き起こすことが報告されている[2)]。

デノスマブはRANKL阻害剤であり、非臨床試験でin vitroで破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制すること、またin vivoで骨吸収を抑制することが示されている。デノスマブを投与したカニクイザルでは、骨吸収マーカーである血清C-テロペプチド-I（C-telopeptide-1: CTX-I）の低下が骨密度の増大と相関した。デノスマブの各種臨床プログラムでは、デノスマブによるRANKL阻害と血清CTX-Iの抑制の関係が明らかになっている。

デノスマブが関節リウマチ患者のRANKLを阻害することの評価に、これまでの臨床プログラムで用いられてきたCTX-Iが有用であると考え、薬力学評価項目として血清CTX-Iを用いた。臨床試験での血清中CTX-I濃度の測定法を表2.7.2.5-2に要約した。

1.3.2.3　抗体検査

デノスマブを投与した被験者での抗デノスマブ抗体の発現有無を各試験期間を通して観察し、抗体発現がデノスマブの薬物動態及び有効性に及ぼす影響を検討した。抗体検査の詳細はプラリア骨粗鬆症申請資料のモジュール2.7.2で提出した。

2. 個々の試験結果の要約

試験デザインの特徴及び主な結果を、表 2.7.2.5-5 に示す。

2.1 日本 RA P3 試験

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）治療中の関節リウマチ患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験（第 III 相）

試験の概略

日本 RA P3 試験は、DMARDs 治療中の日本人関節リウマチ患者を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検並行群間比較、プラセボ対照試験である。被験者にプラセボ（プラセボ群）又はデノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回（Q6M、Q6M 群）、60 mg を 3 ヵ月に 1 回（Q3M、Q3M 群）を 12 ヵ月間皮下投与し（盲検期）、modified Sharp 法による total Sharp score（TSS）のベースラインからの変化量を検討した。その後開鍵し、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、盲検期及びカットオフデート（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの継続投与期のデータを検討した。

薬力学

CTX-I は Q3M では投与 1 ヵ月後に低下を示し、そのまま投与 12 ヵ月後まで低下した値が持続した。Q6M でも、投与 1 ヵ月後までに低下を示したが、投与間隔の最後の 3 ヵ月では、血清中 CTX-I の抑制に回復が認められた。

2.2 日本 RA P2 試験

メトトレキサート（MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象としたデノスマブの用量反応試験（第 II 相）

試験の概略

日本 RA P2 試験は、MTX 治療中の日本人関節リウマチ患者を対象とした第 II 相、無作為化、二重盲検並行群間比較、プラセボ対照試験である。被験者にプラセボ（プラセボ群）又はデノスマブ 60 mg Q6M（Q6M 群）、60 mg Q3M（Q3M 群）、60 mg Q2M（Q2M 群）を、12 ヵ月間皮下投与し、骨びらんスコアに対するデノスマブの用量反応性を検討した。

薬物動態

薬物動態の結果は表 2.7.2.5-3 に示す。血清中デノスマブ濃度は、Q2M、Q3M では投与 6 ヵ月後までにほぼ定常状態に到達した。Q6M では血清中デノスマブ濃度の累積が認められなかった。Q3M では定常状態である 6 ヵ月時点の平均トラフ濃度は約 1070 ng/mL であり、定常状態での AUCtau の累積は約 1.3 倍であった。

薬力学

CTX-I は Q2M、Q3M では投与 1 ヵ月後に低下を示し、そのまま投与 12 ヵ月後まで低下した値が持続した。Q6M でも、投与 1 ヵ月後までに低下を示したが、投与間隔の最後の 2 ヵ月では、血清中 CTX-I の抑制に回復が認められた。

2.3　北米 RA P2 試験（参考資料）

関節リウマチ患者を対象としてデノスマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照用量反応第 II 相試験

試験の概略

北米 RA P2 試験は、MTX 投与中の関節リウマチ患者を対象とした外国第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者にデノスマブ 60 mgQ6M（60 mg 群）、デノスマブ 180 mgQ6M（180 mg 群）、又はプラセボ（プラセボ群）を 12 ヵ月間皮下投与した。

薬物動態

投与 1、3、6、及び 12 ヵ月後の血清中デノスマブ濃度を測定した。血清中デノスマブ濃度は投与量増加に伴い上昇した。投与 1 ヵ月後が最も高い濃度を示した。投与 1 ヵ月後の血清中デノスマブ濃度は 180 mg 投与群において、60 mg 投与群の 3.9 倍だった。2 回目投与後にトラフ濃度は上昇せず、血清中デノスマブ濃度は 60 mg Q6M 及び 180 mg Q6M 投与によって累積しないことが示された。

薬力学

投与 3、6、及び 12 ヵ月後の血清中 CTX-I のベースラインからの抑制率を評価した。デノスマブ投与により血清 CTX-I の抑制が認められ、投与 3 ヵ月後に最大抑制を示した。

2.4　米国エタネルセプト DDI 試験（参考資料）

関節リウマチを合併した閉経後骨粗鬆症女性におけるエタネルセプト薬物動態に及ぼすデノスマブの影響

試験の概略

治療期 1 日目の 6 ヵ月以上前からエタネルセプト 50 mg 週 1 回皮下投与を受けている被験者に、治療期 8 日目にデノスマブ 60 mg を皮下投与し、エタネルセプト単独投与時とデノスマブ併用投与時のエタネルセプト薬物動態を比較した。

薬物動態

目標被験者数（n＝44）のうち、4 年間で 19 名の被験者がエントリーした。利用可能なデ

ータに基づく解析では、60 mg デノスマブ併用により、エタネルセプト薬物動態に影響を及ぼさなかった。エタネルセプト単剤投与時に対するデノスマブ併用投与時の幾何平均値の比（比の 90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 0.96（0.85～1.08）、Cmax は 0.92（0.81～1.05）であり、あらかじめ規定した薬物相互作用の有無の判定基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

薬力学

治療期 8（デノスマブ併用投与日）、22、29、85、及び 176 日後（試験終了時）の血清中 CTX-I 濃度を測定した。デノスマブ併用により血清中 CTX-1 はベースライン（治療期 8 日後）と比較し、25.1%から 32.3%の抑制が認められた*。

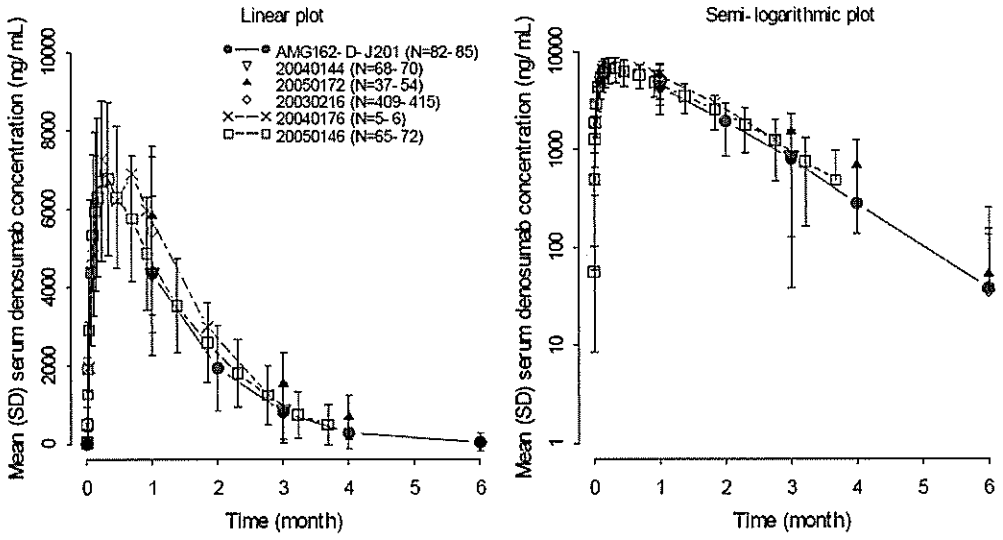
* ベースラインからの変化率の中央値

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 関節リウマチ患者での薬物動態

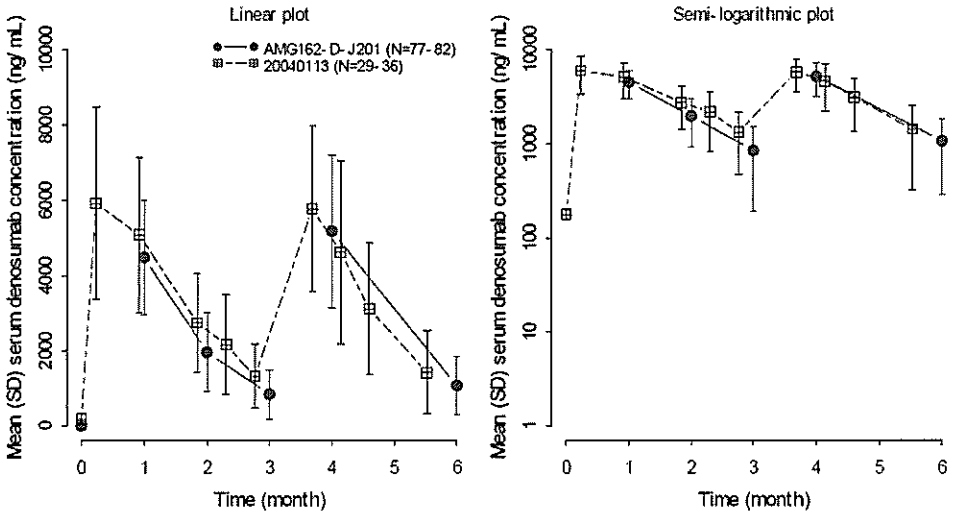
関節リウマチ患者での薬物動態データは、日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験で取得した。審査済資料での 60 mg 投与時の薬物動態データのうち、日本人患者に投与した試験（20050172 試験［日本人閉経後骨粗鬆症患者、プラリア骨粗鬆症申請資料］及び 20040176 試験［日本人乳癌骨転移患者、ランマーク申請資料］）、日本人患者に投与した試験と対象が対応する試験（20030216 試験［海外閉経後骨粗鬆症患者、プラリア骨粗鬆症申請資料］及び 20040113 試験［海外乳癌骨転移患者、ランマーク申請資料］）、及び市販製剤であるプレフィルドシリンジを用いて健康成人に投与した試験 20050146［海外 BE 試験、プラリア骨粗鬆症申請資料］の血清中デノスマブ濃度推移と、本承認申請で提出する日本 RA P2 試験の 60 mg Q6M あるいは Q3M、北米 RA P2 試験でのデノスマブ 60 mg Q6M の血清中デノスマブ濃度推移を比較した（図 2.7.2.3-1、図 2.7.2.3-2）。いずれも推移は評価期間を通じて概ね重なっており、関節リウマチ患者でのデノスマブ薬物動態は、健康成人、骨粗鬆症患者、及び乳癌骨転移患者と概ね同様だった。

図 2.7.2.3-1　血清中デノスマブ濃度推移（平均値及び標準偏差）：
デノスマブ 60 mg 単回投与または 60 mg Q6M 初回投与時



AMG162-D-J201：日本 RA P2 試験、20040144：北米 RA P2 試験

図 2.7.2.3-2　血清中デノスマブ濃度推移（平均値及び標準偏差）：
デノスマブ 60 mg Q3M 投与時



AMG162-D-J201：日本 RA P2 試験

3.2　関節リウマチ患者での薬力学

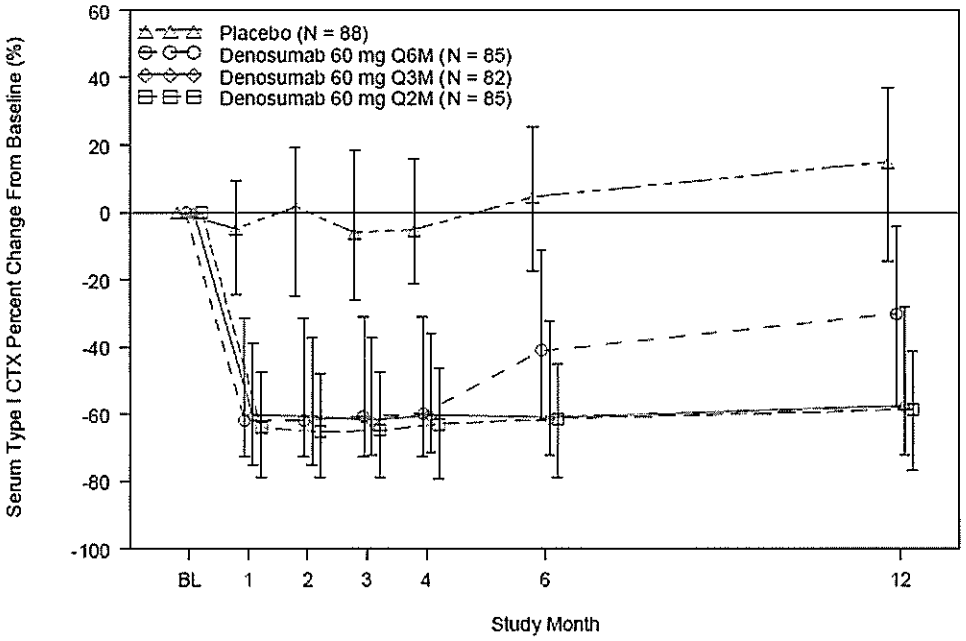
日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験で日本人関節リウマチ患者にデノスマブ 60 mg Q6M を投与したとき、血清 CTX-I は初回評価時点である投与 1 ヵ月後から最大抑制が認められ、日本 RA P2 試験で 97.6%、日本 RA P3 試験で 94.4%の被験者で定量下限未満値（0.13～0.15 ng/mL 未満）にまで低下した（図 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-4）。血清 CTX-I 抑制効果はその後も治療期間を通じて高く維持され、Q6M 投与間隔の最後の約 2 ヵ月で血清 CTX-I 抑制の回復が認められたが、投与 6 ヵ月後のトラフ時点でも約半数の被験者で定量下限未満値であり、ベースラインからの CTX-I の変化率は約 40%低下を示したことから、十分な血清 CTX-I 低下率が維持されたと考える。日本人関節リウマチ患者にデノスマブを 60 mg Q3M で投与したとき、初回評価の時点である投与 1 ヵ月後から治療期間を通じて 90%以上の被験者で血清 CTX-I は定量下限未満値を示し、最大抑制が維持された（図 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-4）。

日本人関節リウマチ患者での血清 CTX-I の最大抑制時のベースラインからの変化は、外国人関節リウマチ患者、健康成人、及び閉経後骨粗鬆症患者と比較すると、見かけ上小さかった（図 2.7.2.3-5）。その理由として関節リウマチ患者での血清 CTX-I 濃度のベースライン値（0.38～0.48 ng/mL）が健康被験者（0.549 ng/mL）あるいは閉経後骨粗鬆症患者（0.52～0.573 ng/mL）のベースライン値よりも低いこと、また日本人関節リウマチ患者試験の血清 CTX-I 濃度の定量下限（0.13～0.17 ng/mL）は、外国人関節リウマチ患者（北米 RA P2 試験）やその他の集団（健康被験者［20050146 試験］及び閉経後骨粗鬆症患者［20050172 試験、20030216 試験］）の試験での定量下限（0.049 ng/mL）よりも高値であったことが要因として考えられる。したがって、血清 CTX-I のベースラインからの変化率を直接比較することはできないが、日本人と非日本人の間（図 2.7.2.3-6）、あるいは関節リウマチ患者とその他の集団

との間で、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。

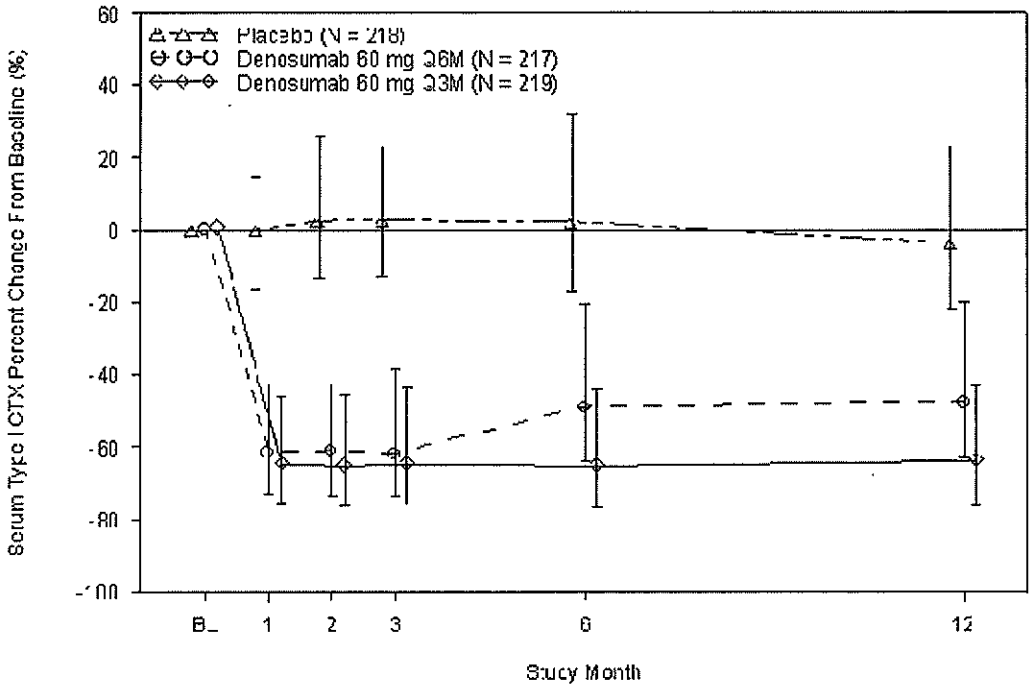
デノスマブのこれまでの各種臨床及び非臨床プログラムで、デノスマブによる RANKL 阻害と血清 CTX-I 低下の関係は明らかになっている。デノスマブが関節リウマチ患者でも血清 CTX-I を強く、持続的に抑制していることにより、申請用法・用量で、デノスマブは RANKL を阻害し、阻害を維持していると考えた。

図 2.7.2.3-3　CTX-I のベースラインからの変化率（中央値［四分位範］）：日本 RA P2 試験



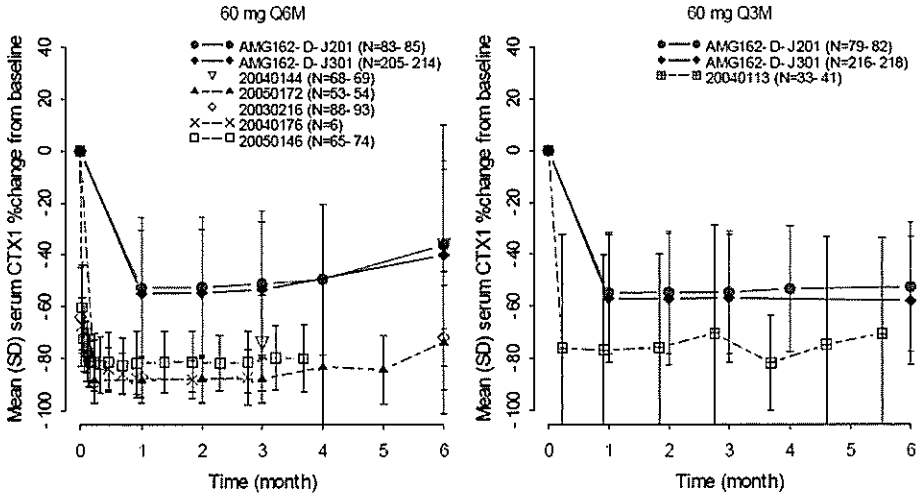
Source: 日本 RA P2 試験 治験総括報告書 図 11.4.1-14

図 2.7.2.3-4　CTX-I のベースラインからの変化率（中央値［四分位範］）：日本 RA P3 試験



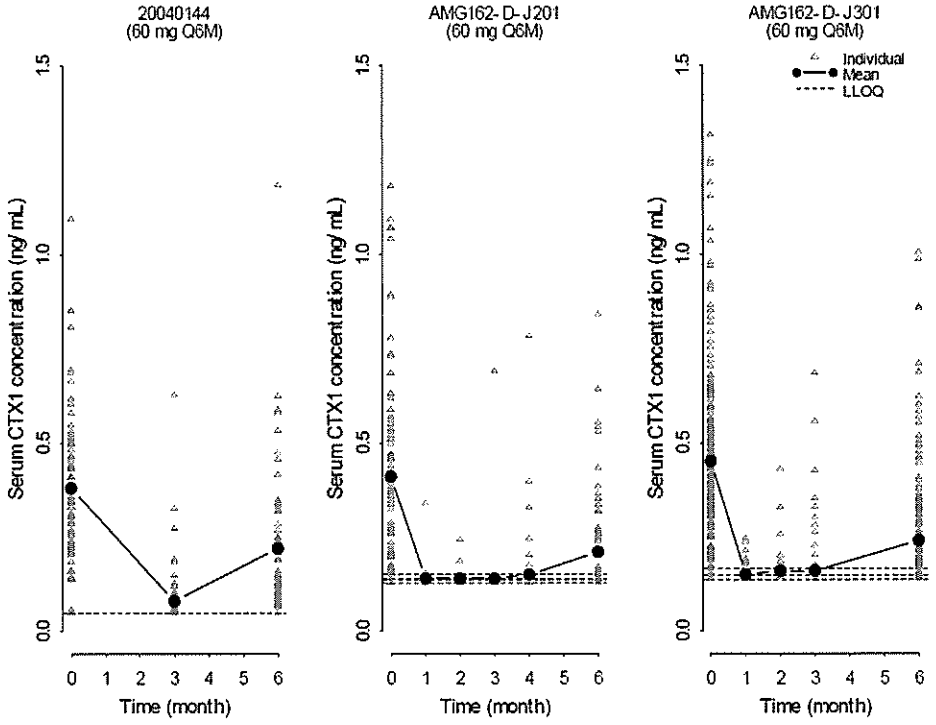
Source: 日本 RA P3 試験 治験総括報告書 図 11.4.1-11

図 2.7.2.3-5　血清 CTX-I 濃度のベースラインからの変化率の比較（平均値及び標準偏差）：
デノスマブ 60 mg Q6M（左）及び 60 mg Q3M（右）投与時



AMG162-D-J201：日本 RA P2 試験、AMG162-D-J301：日本 RA P3 試験、20040144：北米 RA P2 試験

図2.7.2.3-6　日本人関節リウマチ患者と外国人関節リウマチ患者の血清CTX-I濃度推移の比較（平均値及び個別の観測値）：デノスマブ 60 mg Q6M 初回投与時



20040144：北米 RA P2 試験、AMG162-D-J201：日本 RA P2 試験、AMG162-D-J301：日本 RA P3 試験

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

米国で実施したエタネルセプトとの相互作用を確認する臨床試験の結果、エタネルセプト単剤投与時に対するデノスマブ併用投与時の幾何平均値の比（比の 90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 0.96（0.85～1.08）、Cmax は 0.92（0.81～1.05）であり、あらかじめ規定した薬物相互作用の有無の判定基準（0.8～1.25）の範囲内であった。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。

4.　特別な試験

4.1　デノスマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響

タンパク質製剤の投与には、潜在的に免疫反応を引き起こす可能性がある。デノスマブに対する免疫反応を非臨床及び臨床試験で評価するため、感度及び特異性に優れ、バリデートされた測定法を構築した。抗体検査（薬剤干渉の評価を含む）の詳細はプラリア骨粗鬆症申請資料のモジュール 2.7.2 で提出した。

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結合抗体及び中和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、6 名に結合抗体陽性が認められたが一過性の発現であり、また、中和抗体は認められなかった。いずれも、薬物動態及び有効性に影響は認められなかった（表 2.7.2.4-1）。

表 2.7.2.4-1　抗体陽性となった被験者の血清中デノスマブ濃度と投与 12 ヵ月後の TSS のベースラインからの変化量: 北米 RA P2

Subject	Treatment	Time of Positive Ab Result (month)	Serum Denosumab at the Time of Positive Ab (ng/mL)	Range of Serum Denosumab at the Time of Positive Ab (ng/mL)	Change from baseline in TSS at Month 12[a]	Range of change from baseline in TSS at Month 12[a]
105004	Placebo	3	NA (BQL)	NA (BQL)	4.5	−3.0, 48.0
112006	Placebo	3	NA (BQL)	NA (BQL)	6	−3.0, 48.0
118003	180 mg Q6M	3	2065.649	52.628 - 18484.254	0	−8.9, 18.0
118005	180 mg Q6M	3	2421.833	52.628 - 18484.254	0	−8.9, 18.0
127007	180 mg Q6M	6	BQL	BQL - 19818.456	1.5	−8.9, 18.0
132010	180 mg Q6M	early termination (Day 141)	25.364	BQL - 19818.456[b]	1.3	−8.9, 18.0

Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 1、Table 9-3、Appendix12、Listing1-2.8.
a: 12 month read, 24-month final analysis
b: 治験中止時点に近い、6 ヵ月時点の 180 mg Q6M のデノスマブ濃度の範囲を記載した。

4.2　OPG に及ぼすデノスマブの影響

デノスマブが RANKL を阻害する結果として、理論的には循環血液中の遊離型 OPG 濃度が上昇する可能性が考えられる（OPG は生体内に内在する RANKL 阻害物質）。これを検討するため、北米 RA P2 試験で OPG 濃度に及ぼすデノスマブの影響をプラセボとの比較により評価した。その結果、デノスマブ皮下投与とプラセボの間に OPG 濃度の差は認められなかったことから、デノスマブは関節リウマチ患者でも、循環血液中の OPG 濃度には影響を及ぼさないと考えられる。

5. 付録

表 2.7.2.5-1　血清中デノスマブ、CTX-1、及び OPG の定量のための分析法並びにバリデーション報告書

Assay Study No.	Method and Updated Versions	Assay Validated (BA Site)	Capture	Detection	Assay Range	Study No.
Serum Denosumab						
102110	ICD 171 v1.04	Yes (PPD)	OPG Ligand[a]	OPGL Conjugated to HRP	0.8～35 (ng/mL)	北米 RA P2 試験 20040176 20040113
102110	ICD 171 v1.06	Yes (PPD)	OPG Ligand[a]	OPGL Conjugated to HRP	0.8～35 (ng/mL)	20030216 20050172
107381	PK0608AMG162HuSe PK608AMG162HuSeR1 Met-001831 V.1.0	Yes (Amgen)	Recombinant RANKL[a]	Biotinylated Rabbit anti-denosumab Polyclonal Antibody	20～2000 (ng/mL)	20050146
113980	ICD 171 V2.00	Yes (PPD)	OPG Ligand	Biotinylated rat anti-denosumab detection antibody	20～2000 (ng/mL)	日本 RA P2 試験
Serum CTX-I						
105941	PK0505CTHuSe	Yes (Amgen)	Specific Monoclonal Antibody	HRP-Conjugated Antibody	0.049～2.343 (ng/mL)	北米 RA P2 試験 20030216 20050146
107085	ICD 244 ICD 244 v1.01 ICD 244 v1.02	Yes (PPD)	Specific Monoclonal Antibody	HRP-Conjugated Antibody	0.049～2.343 (ng/mL)	20050172
-	FRELIZA®β CrossLaps-N	No (Mitsubishi)	Specific Monoclonal Antibody	HRP-labeled Antibody	0.075～約 2.5 (ng/mL)	日本 RA P2 試験 日本 RA P3 試験
-	Serum Crosslaps EIA method	Yes (Covance)	biotinylated monoclonal murine antibody to amino acid sequence EKAHD-B-GGR	peroxidase conjugated murine monoclonal antibody to amino acid sequence EKAHD-B-GGR	0.2～1.8 (ng/mL)	米国エタネルセプト DDI 試験
Serum OPG						
106246	ELISA-0189 ELISA-0189-001	Yes (Covance)	Monoclonal Anti-OPG Antibody	Polyclonal Biotinylated Anti-OPG Antibody	30～1000 (pg/mL)	北米 RA P2 試験

表 2.7.2.5-2　血清中デノスマブ、CTX-1、及び OPG の定量のための分析法の要約

方法	要約
血清中デノスマブ	
ICD 171 v1.04 ICD 171 v1.06	ヒト血清中のデノスマブ濃度測定法は、アムジェン社（米国カリフォルニア州）が開発し、その後 R&D Systems 社（米国ミネソタ州ミネアポリス）に専用キット（製品番号 DOL00-COM）作成のため技術移転した方法に基づいた。測定法の原理は、固定化オステオプロテゲリンリガンド（OPGL＝RANKL）及び酵素標識 OPGL の間にデノスマブを捕捉するブリッジングフォーマットに基づくものであった。要約すると、標準物質中のデノスマブ、較正物質用希釈液 HD6Y（R&D Systems 社部品番号 895159、0.2μ メンブレンフィルターで過滅菌処理済みの 0.5% BSA、0.05%アジ化ナトリウム及び 50 oom Proclin 300 添加未希釈ヒト正常血清）中で調整した品質管理用飼料（QC）、及び試験検体をマイクロタイタープレート上にプレコートしたオステオプロテゲリンリガンドに捕捉させた。未結合血清成分を洗浄除去後、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合 OPGL を各ウェルに添加した。発色強度は検体中のデノスマブ量に直接比例していた。2N 硫酸で発色を停止し、発色強度を測定波長 450 nm、参照波長 650 nm で測定した。QC 及び試験検体の光学密度値の濃度単位への変換は、log-log 回帰モデルに従い、同時測定した標準曲線とソフトウェアを用いて比較することにより行った。
PK0608AMG162HuSeR1 PK0608AMG162HuSeR2 MET-001831 V.1.0	ヒト血清中のデノスマブ濃度は、ヒト血清中デノスマブ定量用のバリデーション済み分析手順に従って測定した（MET-001831 V.1.0 参照）。本法はアムジェン社サウザンドオークス本社（米国カリフォルニア州）において開発されたものである。組み替えヒト NF-KB 受容体活性化物質（RANKL、アムジェン社たん白質科学部門、米国カリフォルニア州）をポリスチレン製 96 穴プレート上にコーティングし、捕捉試薬として使用した。標準物質（STD）及び品質管理用試料（QC）は、デノスマブを 100%ヒト血清中に混合して調整した。標準物質、品質管理用試料、試験献体、及びブランクを測定用希釈液（1% BSA、1M NaCl、0.5% Tween 20 添加 1 × PBS）で 1:10 前処理後ウェルに分注した。STD、QC、及び試験検体中のデノスマブは、固定化組み替えヒト RANKL により捕捉された。洗浄段階後、ビオチン化ウサギ抗デノスマブ検出抗体（アムジェン社プロセス・分析科学部門、米国カリフォルニア州）を添加した。検出抗体は、前段階で捕捉されたデノスマブと結合した。再度洗浄後、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジン（R&D Systems 社、米国ミネソタ州）を添加し、複合体に結合させた。最終洗浄後、テトラメチルベンジジン-ペルオキシダーゼ基質（Kirkegaard and Perry laboratories 社、米国メリーランド州）をプレートに添加した。基質溶液中の TMB が西洋ワサビペルオキシダーゼの存在下で過酸化水素と反応し、初期段階で捕捉試薬に結合したデノスマブ量に比例する発色シグナルを生じた。発色を停止し、発光強度（光学密度、OD）を測定波長 450 nm、参照波長 650 nm で測定した。品質管理用試料及び試験検体の OD 単位の濃度への変換は、同時測定した標準曲線とコンピュータソフトウェアを用いて比較することにより行った。この段階では、Watson version 7.0.0.01 データ整理パッケージを用い、重み 1/Y のロジスティック自動推定（Logistic Auto-estimate）回帰モデルに従って回帰を行った。

方法	要約
ICD 171 V2.00	ヒト血清中のデノスマブ濃度は、ヒト血清中デノスマブ定量用のバリデーション済み分析手順に従って測定した。本法はアムジェン社サウザンドオークス本社（米国カリフォルニア州）において開発されたものである。組み替えヒト NF-KB 受容体活性化物質（オステオプロテゲリンリガンド、アムジェン社、米国カリフォルニア州）をポリスチレン製 96 穴プレート上にコーティングし、捕捉試薬として使用した。標準物質（STD）及び品質管理用試料（QC）は、デノスマブを 100%ヒト血清中に混合して調整した。標準物質、品質管理用試料、試験献体、及びブランクを測定用希釈液（1% BSA、1M NaCl、0.5% Tween 20 添加 1 × PBS）で 1:40 前処理後ウェルに分注した。STD、QC、及び試験検体中のデノスマブは、固定化組み替えヒト OPGL により捕捉された。洗浄段階後、ビオチン化ラット抗デノスマブ検出抗体（アムジェン社、米国カリフォルニア州）を添加した。検出抗体は、前段階で捕捉されたデノスマブと結合した。再度洗浄後、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジン（R&D Systems 社、米国ミネソタ州）を添加し、複合体に結合させた。最終洗浄後、テトラメチルベンジジン-ペルオキシダーゼ基質（Kirkegaard and Perry laboratories 社、米国メリーランド州）をプレートに添加した。基質溶液中の TMB が西洋ワサビペルオキシダーゼの存在下で過酸化水素と反応し、初期段階で捕捉試薬に結合したデノスマブ量に比例する発色シグナルを生じた。発色を停止し、発光強度（光学密度、OD）を測定波長 450 nm、参照波長 650 nm で測定した。品質管理用試料及び試験検体の OD 単位の濃度への変換は、同時測定した標準曲線とコンピュータソフトウェアを用いて比較することにより行った。重み 1/（ratio using PPD's Assist LIMS database）のロジスティック自動推定（Logistic Auto-estimate）回帰モデルに従って回帰を行った。
血清中 CTX-1	
PK0505CTHuSe	標準物質（STD）、品質管理用試料（QC）、ブランク、及び検体をストレプトアビジンでコーティングしたマイクロタイタープレートに添加し、ついでビオチン化抗体及び西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）結合抗体の混合液を添加した。STD、QC、又は検体中の CTX-1、ビオチン化抗体、及び HRP 結合抗体間に複合体が形成された。この複合体は、ビオチン化抗体を介して、ストレプトアビジンをコーティングしたマイクロタイタープレートに結合した。室温放置後、プレートを洗浄し、テトラメチルベンジジン（TMB）基質溶液をプレートに添加した。TMB は HRP 存在下で過酸化水素と反応し、結合した CTX-1 量に比例する発色シグナルを生じた。発色を停止し、発色強度（光学密度、OD）を測定波長 450 nm、参照波長 650 nm で測定した。データ回帰には、Watson LIMS version 7.0.0.01 データ整理パッケージを用いた重み 1/Y2 のロジスティック自動推定（Logistics-Auto Estimate）モデルを使用した。STD、QC、及びその他のバリデーション用検体の調整並びに測定の実施には、Tecan Workstation 200 を使用した。
ICD 244 ICD 244 v1.01 ICD 244 v1.02	標準物質（STD）、品質管理用試料（QC）、ブランク、及び検体をストレプトアビジンでコーティングしたマイクロタイタープレートに添加し、ついでビオチン化抗体及び西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）結合抗体の混合液を添加した。STD、QC、又は検体中の CTX-1、ビオチン化抗体、及び HRP 結合抗体間に複合体が形成された。この複合体は、ビオチン化抗体を介して、ストレプトアビジンをコーティングしたマイクロタイタープレートに結合した。室温放置後、プレートを洗浄し、テトラメチルベンジジン（TMB）基質溶液をプレートに添加した。TMB は HRP 存在下で過酸化水素と反応し、結合した CTX-1 量に比例する発色シグナルを生じた。発色を停止し、発色強度（光学密度、OD）を測定波長 450 nm、参照波長 650 nm で測定した。データ回帰には、PPD 社の Assist LIMS version 3.08～5.00 データ整理パッケージを用いた重み 1/Y2 の Assist 4-paramater Logistics モデルを使用した。STD、QC、及びその他のバリデーション用検体の調整並びに測定の実施には、Tecan Workstation 200 を使用した。

方法	要約
FRELIZA®β CrossLaps-N	ストレプトアビジンを結合させたプレート（固相）に検体と 2 種類の抗体混合液（ビオチンを結合させたβクロスラプスに対するモノクローナル抗体及び HRP を標識したβクロスラプスに対するモノクローナル抗体）を加えて反応させた。プレート上のストレプトアビジンに結合したビオチン化モノクローナル抗体上で、検体中のβクロスラプスを介して HRP 標識したβクロスラプスに対する抗体との抗原抗体複合体が形成される。未反応の HRP 標識抗体を洗浄除去した後、TMB を加えて酵素反応を行った。固相上に結合した検体中のβクロスラプス量は、酵素反応による発色の度合いに反映されるため、これを測定することによりβクロスラプス濃度の測定を行った。
Serum Crosslaps® ELISA method	ストレプトアビジンを結合させたプレート（固相）に検体と 2 種類の抗体混合液（ビオチンを結合させたβクロスラプスに対するモノクローナル抗体及びペルオキシダーゼを標識したβクロスラプスに対するモノクローナル抗体）。プレート上のストレプトアビジンとの抗原抗体複合体が形成される。発色基質を添加し、硫酸を添加して呈色反応を止め、吸光度を測定した。
血清中 OPG	
ELISA-0189 ELISA-0189-001	ヒト血清中の OPG 濃度の測定には、Biomedica Medizinprodukte 社（オーストリア、ウィーン）製の市販キットを改変したものを使用した。改変は本キットを医薬品開発での使用に適応させるために行ったもので、変更点は下記のとおりである：1)キット添付の較正用試料を使用するかわりに、プログラム全体を通じて標準曲線の一貫性を保証するため、同じ製造元から購入した高濃度（～約 20000 pg/mL）基準物質を用いて標準物質を調整した。2)標準物質及び品質管理用試料（QC）は前述の基準物質を用いて調整した。3)測定範囲に応じて、純正ヒト試料よりプールした血清対照試料を確定した；一定量をとりわけ、安定性試験及び測定性能モニタリングに使用した。 マイクロタイタープレートを抗 OPG モノクローナル抗体でコーティングした。標準物質（STD）、品質管理用試料（QC）、またはバリデーション用試料（VS）、高濃度及び低濃度血清プール、及び検体をプレートに添加し、ついでポリクローナルビオチン化抗 OPG 抗体を添加した。プレート上の固定化抗体を用いて検体中の OPG を捕捉させた。放置と数回の洗浄後、ストレプトアビジン-HRP（西洋ワサビペルオキシダーゼ）複合体をウェルに添加した。放置と数回の洗浄後、ペルオキシダーゼの 3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB）及び過酸化水素（H_2O_2）基質を添加した。停止液で発色を停止し、光学密度（OD）を測定波長 450、参照波長 650 nm で測定した。データの回帰は、SoftMax®Pro 4.3.1 ソフトウェアを用い、4-PL 回帰モデルに従って行った。 本法は ELISA で、ダイナミック・レンジは 30～1000 pg/mL、定量限界下限（LLOQ）は 30 pg/mL である。

表 2.7.2.5-3　デノスマブの薬物動態の要約　算術平均値（標準偏差）

試験番号	試験デザイン	デノスマブの用量・用法	被験者数	AUCtau (ng·d/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (d)[a]
日本 RA P2 試験	無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験	Single Dose SC				
		60 mg Q6M	85	230000 (110000)[b]	4350 (1500)	28.0 (19.0, 41.0)
		60 mg Q3M	81	211000 (84100)[c]	4480 (1510)	28.0 (16.9, 38.0)
		60 mg Q2M	84	150000 (48300)	4060 (1240)	28.0 (16.0, 35.8)
		Multiple Dose SC				
		60 mg Q6M	81	251000 (123000)[d]	4660 (1550)	28.1 (16.0, 56.0)
		60 mg Q3M	74	276000 (129000)[e]	5390 (2229)	28.0 (19.0, 63.0)
		60 mg Q2M	78	255000 (106000)	5780 (2130)	28.0 (6.0, 48.9)

a: Tmax は中央値（最小値、最大値）を表示。
b: n = 84　　c: n = 80　　d: n = 78　　e: n = 72

表 2.7.2.5-4　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
幾何最小二乗平均値

試験番号	試験デザイン	用量・用法	被験者数	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·d/mL)	Cmax (μg/mL)
米国エタネルセプト DDI 試験	多施設、非盲験、1 シークエンス、デノスマブ単回投与試験	エタネルセプト 50 mg を Q1W 皮下投与（Day 1）	19	35.34[a]	7.37
		エタネルセプト 50 mg を Q1W 皮下投与の 8 日目にデノスマブ 60 mg 単回皮下投与 (Day 22)	18	33.78[a]	6.77
		Day 22/Day 1[b]	-	0.96 (0.85～1.08)	0.92 (0.81～1.05)

a: n = 17
b: 点推定値（90%信頼区間）は幾何平均値に基づき算出。

表 2.7.2.5-5　関節リウマチ患者を対象としたデノスマブ臨床試験のデザイン及び主な結果

試験	試験デザイン 目的	治験薬、用量・用法、及び投与経路	主な組み入れ基準	無作為割付けされた被験者数（曝露された被験者数）	臨床薬理の主な結果
日本 RA P3	有効性（modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量）、安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照検証試験	デノスマブ 60 mg Q3M 又は Q6M、あるいはプラセボを皮下投与	DMARDs 投与中の関節リウマチ患者（男女） 関節リウマチ確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満 年齢：20 歳以上	654 名（デノスマブ群 436 名、プラセボ群 218 名）	骨代謝マーカーである血清中 CTX-I は Q3M では投与開始 1 ヵ月後に低下を示し、そのまま 12 ヵ月後まで低下した値が持続した。Q6M でも、投与 1 ヶ月後に低下を示したが、投与間隔の最後の 3 ヵ月では、血清中 CTX-I の抑制に回復が認められた。
日本 RA P2	有効性（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）、安全性、用量反応性を評価する第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	デノスマブ 60 mg Q2M、Q3M 又は Q6M、あるいはプラセボを皮下投与	メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者（男女） 関節リウマチ確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満 年齢：20 歳以上 75 歳未満	350 名（デノスマブ群 258 名、プラセボ群 88 名）	骨代謝マーカーである血清中 CTX-I は投与開始 1 ヵ月で低下を示した。 血清中デノスマブ濃度は投与 1 ヵ月後に最も高い値を示した。
北米 RA P2	有効性（骨びらんスコア）、安全性、忍容性、今後の臨床試験に用いるデノスマブ至適用量、薬物動態、薬力学、及び抗体反応を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	デノスマブ 60 mg、180 mg、又はプラセボの Q6M 皮下投与（計 2 回投与）	メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者（男女）（外国人）年齢：18 歳以上	227 名（デノスマブ群 143 名、プラセボ群 75 名）	骨代謝マーカーである血清中 CTX-I を低下させた。血清中 CTX-I は用量依存的であり、投与 6 ヵ月後においてもベースラインと比べ低値を示した。血清中デノスマブ濃度は投与 1 ヵ月後に最も高い値を示し、用量依存的であった。2 回目の投与後に血清中トラフ濃度は上昇していなかったため、薬物の蓄積はないものと考えられた。
米国エタネルセプト DDI	多施設、非盲験、1 シークエンス、デノスマブ単回投与試験	エタネルセプト 50 mg 皮下投与 Q1W、デノスマブ 60 mg 皮下単回投与	エタネルセプト 50 mg Q1W を治療期 1 日目の 6 ヵ月以上前から投与している関節リウマチ閉経後女性 年齢 45 歳以上 80 歳以下	19 名	エタネルセプト単独投与時と、デノスマブ併用投与時のエタネルセプト薬物動態を比較し、デノスマブ併用がエタネルセプト薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。 血清中 CTX-I はベースライン（治療期 8 日後）と比較し、25.1%から 32.3%（ベースラインからの変化率の中央値）の抑制が認められた。

目次

1. 背景及び概観 4
1.1 臨床開発計画の概要 4
1.2 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験の概要 6
1.2.1 対象被験者 6
1.2.2 試験デザイン 6
1.2.2.1 評価試験 6
1.2.2.2 参考試験（北米 RA P2 試験） 7
1.2.3 有効性評価項目 7
1.2.3.1 modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコア 8
1.2.3.2 MRI による骨びらんスコア 9
1.2.3.3 骨密度（BMD） 10
1.2.3.4 骨代謝マーカー 11
1.2.4 統計手法 11
1.2.4.1 評価試験 11
1.2.4.2 参考試験（北米 RA P2 試験） 13
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1 評価試験 16
2.1.1 日本 RA P3 試験 16
2.1.2 日本 RA P2 試験 19
2.2 参考試験（北米 RA P2 試験） 20
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 23
3.1 試験対象集団 23
3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 23
3.1.1.1 評価試験 23
3.1.1.2 参考試験（北米 RA P2 試験） 26
3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 26
3.1.2.1 評価試験 26
3.1.2.2 参考試験（北米 RA P2 試験） 34
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
3.2.1 関節破壊の抑制 36
3.2.1.1 TSS 36
3.2.1.2 骨びらんスコア 43
3.2.1.3 JSN スコア 50
3.2.2 骨密度 51
3.2.2.1 腰椎 51

3.2.2.2　大腿骨近位部 53
3.2.3　骨代謝マーカー 55
3.2.3.1　CTX-I 55
3.2.4　疾患活動性の指標 58
3.2.4.1　ACR20、50、70 反応率 58
3.2.4.2　DAS28-CRP 61
3.3　部分集団における結果の比較 64
3.3.1　関節破壊の抑制の部分集団解析 64
3.3.1.1　日本 RA P3 試験 64
3.3.1.2　評価試験の併合解析 66
3.3.2　骨密度の部分集団解析 71
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 73
5.　効果の持続、耐薬性 75
5.1　長期投与時の有効性と効果の持続 75
5.1.1　デノスマブを長期投与したときの有効性（日本 RA P3 試験） 75
5.1.2　効果の持続 76
5.2　耐薬性 77
6.　付録 79

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMD	bone mineral density	骨密度
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	–
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
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
DAS28	Disease Activity Score using 28 joints	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
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DXA	dual X-ray absorptiometry	二重 X 線吸収測定法
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GH	general health	被験者による身体的全般評価
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
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
RRP	rapid radiological progression	–
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SJC	swollen joint count	腫脹関節数
TSS	total Sharp score	トータルシャープスコア
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログスケール

–: 該当する表記なし

1. 背景及び概観

1.1 臨床開発計画の概要

本申請の有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に、個々の試験デザインの概要を表 2.7.3.1.1-2 に示す。また、臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.6-1 に、有効性試験の結果を表 2.7.3.6-2 に示す。

本邦では、関節リウマチ患者を対象としたデノスマブの臨床試験として、日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験を実施し、これら 2 試験を本申請の有効性の評価試験とした。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。海外では、関節リウマチ患者を対象とした北米 RA P2 試験を実施しており、同試験を有効性の参考試験とした。

表 2.7.3.1.1-1　有効性評価の対象とした試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	対象被験者	実施国	資料区分
AMG162-D-J301 5.3.5.1-1	日本 RA P3 試験	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs）治療中の関節リウマチ患者	日本	評価
AMG162-D-J201 5.3.5.1-2	日本 RA P2 試験	メトトレキサート（methotrexate: MTX）治療中の関節リウマチ患者	日本	評価
20040144 5.3.5.1-3	北米 RA P2 試験	MTX 投与中の関節リウマチ患者	米国及びカナダ	参考

表 2.7.3.1.1-2　関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の概要

試験略名	治験デザイン	デノスマブ用法・用量	対象集団（主な選択基準）	主要評価項目	割付被験者数	投与期間
評価試験						
日本 RA P3 試験	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	60 mg Q6M、60 mg Q3M	関節リウマチ患者（ACR又はEULARの基準で関節リウマチと診断、診断されてから 6 ヵ月以上 5 年未満、DMARDs を使用、年齢 20 歳以上）	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	679 名（プラセボ群 226 名、Q6M 群 228 名、Q3M 群 225 名）	1 年間、その後、承認時までデノスマブを非盲検下で投与
日本 RA P2 試験	第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験	60 mg Q6M、60 mg Q3M、60 mg Q2M	関節リウマチ患者（ACR の基準で関節リウマチと診断、診断されてから 6 ヵ月以上 5 年未満、MTX を使用、年齢 20 歳以上 75 歳未満）	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変化量	350 名（プラセボ群 88 名、Q6M 群 87 名、Q3M 群 87 名、Q2M 群 88 名）	1 年間
参考試験						
北米 RA P2 試験	第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験	60 mg Q6M、180 mg Q6M	関節リウマチ患者（MTX の投与量が安定している関節リウマチ患者、罹病期間 24 週間以上、年齢 18 歳以上）	投与開始 6 ヵ月後における MRI による骨びらんスコアのベースラインからの変化量	227 名（プラセボ群 78 名、60 mg Q6M 群 73 名、180 mg Q6M 群 76 名、）	1 年間（その後 1 年間の追跡調査）

Q6M: 6 ヵ月に 1 回投与、Q3M: 3 ヵ月に 1 回投与、Q2M: 2 ヵ月に 1 回投与、ACR: 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）、EULAR: 欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism）、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）、TSS: トータルシャープスコア（total Sharp score）

1.2 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験の概要

1.2.1 対象被験者

有効性評価の対象とした 3 試験では、関節リウマチ患者を対象とした。各試験の選択基準・除外基準の一覧を表 2.7.3.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.1.2-1 選択基準・除外基準の一覧

試験名	対象被験者	主な選択基準	主な除外基準
日本 RA P3 試験	DMARDs 治療中の関節リウマチ患者	• ACR 又は EULAR の基準で関節リウマチと診断 • 罹病期間が 6 ヵ月以上 5 年未満 • 年齢 20 歳以上 • DMARDs を使用	• ACR 機能分類改訂版で Class IV に分類 • 関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併、又は既往を有する • 関節リウマチ治療に用いる生物学的製剤の治療歴がある
日本 RA P2 試験	MTX 治療中の関節リウマチ患者	• ACR の基準で関節リウマチと診断 • 罹病期間が 6 ヵ月以上 5 年未満 • 年齢 20 歳以上 75 歳未満 • MTX を使用	• ACR 機能分類改訂版で Class IV に分類 • 関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併、又は既往を有する • 関節リウマチ治療に用いる生物学的製剤の治療歴がある
北米 RA P2 試験	MTX 投与中の関節リウマチ患者	• 関節リウマチ患者 • 罹病期間が 24 週間以上 • 年齢 18 歳以上 • MTX を使用	• 無作為割付前 8 週間以内に生物学的製剤を投与された患者（これらの薬剤を過去に使用したことのある患者は組み入れ可）

DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs）、ACR: 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）、EULAR: 欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism）、MTX: メトトレキサート（methotrexate）

1.2.2 試験デザイン

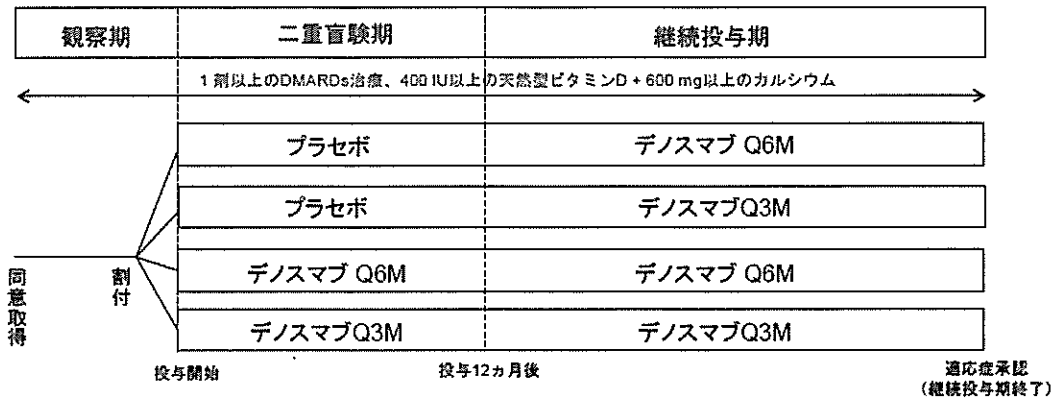
1.2.2.1 評価試験

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験は、日本人関節リウマチ患者におけるデノスマブの関節破壊抑制効果を確認することを目的として実施した。

日本 RA P3 試験は、MTX を含む DMARDs 投与中の関節リウマチ患者を対象とし、modified Sharp 法[1)]によるトータルシャープスコア（total Sharp score: TSS）を主要評価項目とした、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。日本 RA P3 試験の治験デザインを図 2.7.3.1.2-1 に示す。デノスマブ 60 mg を 3 ヵ月に 1 回（Q3M）、6 ヵ月に 1 回（Q6M）、又はプラセボのいずれかの投与群に被験者を 1:1:1 の比で無作為に割り付け、治験薬を 1 年間投与した（二重盲検期）。さらにデノスマブ 60 mg Q3M 又はデノスマブ 60 mg Q6M を本治験で目標とする適応症の承認取得時まで継続投与し、デノスマブを継続して投与する群（以下、デノスマブ／デノスマブ群）については 12 ヵ月間以上の長期投与時の、プラセボからデノスマブに移行する群（以下、プラセボ／デノスマブ群）については、デノスマブ投与時の

有効性及び安全性を検討することとした（継続投与期）。

図 2.7.3.1.2-1　日本 RA P3 試験の治験デザイン



Source: 治験総括報告書 図 9.1-1（5.3.5.1-1）

日本 RA P2 試験は、MTX 治療中の関節リウマチ患者を対象とし、modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量を主要評価項目とした、第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。デノスマブ 60 mg を 2 ヵ月に 1 回（Q2M）、Q3M、Q6M、又はプラセボのいずれかの投与群に被験者を 1:1:1:1 の比で無作為に割り付け、治験薬を 1 年間投与した。

1.2.2.2　参考試験（北米 RA P2 試験）

北米 RA P2 試験は、外国人関節リウマチ患者におけるデノスマブの関節破壊抑制効果を検討し、デノスマブの用量設定を目的として実施した。本試験は、MTX 投与中の関節リウマチ患者を対象とし、核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging: MRI）による骨びらんスコアの変化量を主要評価項目とした、第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。デノスマブ 60 mg Q6M、デノスマブ 180 mg Q6M、又はプラセボのいずれかの投与群に被験者を 1:1:1 の比で無作為に割り付け、治験薬を 1 日目及び 6 ヵ月目に皮下投与し、初回投与後 24 ヵ月まで追跡調査を行った。

1.2.3　有効性評価項目

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験で主な有効性評価項目に設定し、本申請の有効性評価に用いた項目の一覧を表 2.7.3.1.2-2 に示す。また、これらの有効性評価に用いた各指標の測定及び算出方法を 1.2.3.1～1.2.3.4 に示す。

表 2.7.3.1.2-2　関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の主な有効性評価項目

	日本 RA P3 試験	日本 RA P2 試験	北米 RA P2 試験
modified Sharp 法による TSS の変化量	主要（12 ヵ月時）、副次（12 ヵ月時を除く）	副次	副次
modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量	副次	主要（12 ヵ月時）、副次（6 ヵ月時）	副次
modified Sharp 法による JSN スコアの変化量	副次	副次	副次
MRI による骨びらんスコア変化量	—	—	主要（6 ヵ月時）
modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの進行の有無	副次	探索	—
投与開始前の疾患活動性指標（SJC 及び CRP）の状態ごとの modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの変化量	副次	—	—
BMD 変化率	副次（腰椎 L1-L4）	副次（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）	副次（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）
骨代謝マーカー変化率	副次	探索	副次
投与開始前の副腎皮質ホルモンの併用有無による BMD（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）の変化率	—	探索	—
ACR 20、50、70 反応率	探索	探索	その他
DAS28-CRP 変化量	探索	探索	その他

JSN スコア: 関節裂隙腔狭小化（joint space narrowing）スコア、SJC: 腫脹関節数（swollen joint count）、BMD: 骨密度（bone mineral density）、DAS28: 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（Disease Activity Score using 28 joints）

1.2.3.1　modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコア

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、関節裂隙腔狭小化（joint space narrowing: JSN）スコアを関節破壊抑制の評価に用いた。

Modified Sharp 法とは、1971 年に John Sharp らによって提唱された[2)]関節破壊の評価法の変法であり、現在臨床試験にて最も汎用されている評価方法の 1 つである。読影者が X 線画像を読影し、手足の該当関節の骨びらんと関節裂隙腔狭小化の程度を下記 1) 及び 2) のように点数化、定量化する手法であり、スコアが高くなるほど重度の関節破壊を表す。関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、時点ごとに被験者の両手足の X 線撮影を行った。得られた X 線画像を、集中解析機関において盲検下で modified Sharp 法を用いて評価し、骨びらんスコア、JSN スコア、及び両者の合計である TSS を算出した（スコア範囲: 骨びらんは 0～280、JSN は 0～168、TSS は 0～448）。

1)　骨びらんスコア

骨びらんスコアは、手関節（両手 32 関節）及び足関節（両足 12 関節）の関節部位のびらん数、個別のびらんのサイズから判定し、合計した。手関節及び足関節の骨びらんスコアの判定基準をそれぞれ表 2.7.3.1.2-3 及び表 2.7.3.1.2-4 に示す。

表 2.7.3.1.2-3　手関節の骨びらんスコアの判定基準

スコア	判定基準
0	正常（びらんなし）
1	個別の小さいびらんが 1 つある
2	個別の小さいびらんが 2 つあるか、中心線を通らない大きなびらんがある
3	上記の組み合わせ、又は中心線を通る大きなびらんがある
4	上限を 4 とする上記の組み合わせ（1+1+1+1、1+1+2、2+2、1+3 の組み合わせ）
5	5 以上となる上記の組み合わせ（3+2、2+2+1 などの組み合わせ）

表 2.7.3.1.2-4　足関節の骨びらんスコアの判定基準

スコア	判定基準
0	正常（びらんなし）
1	個別の小さいびらんが 1 つある
2	個別の小さいびらんが 2 つあるか、中心線を通らない大きなびらんがある
3	上記の組み合わせ、又は中心線を通る大きなびらんがある
4～10	上記の組み合わせ

2)　JSN スコア

JSN スコアは、手関節（両手 30 関節）及び足関節（両足 12 関節）の裂隙の狭小、関節強直、及び脱臼の程度から判定し、合計した。判定基準を表 2.7.3.1.2-5 に示す。

表 2.7.3.1.2-5　JSN スコアの判定基準

スコア	判定基準
0	正常又は狭小化なし
1	左右非対称であるか、25%以下の軽微な狭小化がある
2	明確な狭小化があり、正常な関節裂隙の 50%以下の消失がみられる
3	明確な狭小化があり、正常な関節裂隙の 50%～99%の消失又は亜脱臼がみられる
4	関節裂隙の完全消失、関節強直を示唆する所見又は完全脱臼がみられる

1.2.3.2　MRI による骨びらんスコア

北米 RA P2 試験では、MRI による骨びらんスコアを関節破壊抑制の評価に用いた。スコア評価には、RAMRIS スコアリングシステム[3)]を改変したものを用いた。個々の手首の 15 部位及び手の 10 部位（両手で計 50 部位）を対象とし、それぞれの骨の何%にびらんが起こっているかを表 2.7.3.1.2-6 の判定基準に従ってスコア化し、合計した（合計スコア範囲 0～500）。

表 2.7.3.1.2-6　MRI 所見による骨びらんスコア

スコア	判定基準
0	正常／びらんなし
0.5	1%～5%のびらん
1	6%～10%のびらん
1.5	11%～15%のびらん
2	16%～20%のびらん
2.5	21%～25%のびらん
3	26%～30%のびらん
3.5	31%～35%のびらん
4	36%～40%のびらん
4.5	41%～45%のびらん
5	46%～50%のびらん
5.5	51%～55%のびらん
6	56%～60%のびらん
6.5	61%～65%のびらん
7	66%～70%のびらん
7.5	71%～75%のびらん
8	76%～80%のびらん
8.5	81%～85%のびらん
9	86%～90%のびらん
9.5	91%～95%のびらん
10	96%～100%のびらん

1.2.3.3　骨密度（BMD）

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、関節リウマチ患者の骨密度（bone mineral density: BMD）に対するデノスマブの効果を検討した。日本 RA P3 試験では第 1～第 4 腰椎（L1-L4）、日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験では第 1～第 4 腰椎（L1-L4）及び大腿骨近位部の BMD を二重 X 線吸収測定法（dual X-ray absorptiometry: DXA）にて測定した。なお、大腿骨近位部の評価は同一側（原則として左側）で行った。BMD 値はすべて集中解析機関で算出した。

1.2.3.3.1　ACR コアセット、ACR 20、50、70 反応率、DAS28-CRP

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、疾患活動性の評価に ACR20、50、70 反応率及び DAS28-CRP を用いた。

1)　ACR 20、50、70 反応率

ACR 反応率は、以下に示す ACR コアセットをもとに算出した。

［ACR コアセット］

1. 疼痛関節数
2. 腫脹関節数（swollen joint count: SJC）
3. 被験者による疼痛度の評価（視覚的アナログスケール［Visual Analogue Scale: VAS］）

4. 被験者による身体的全般評価（general health: GH）（VAS）
5. 医師による身体的全般評価（VAS）
6. 被験者による身体機能の評価（Health Assessment Questionnaire Disability Index: HAQ-DI）
7. 急性期炎症反応物質（CRP 濃度）

ACR20 反応例は、上記 ACR コアセットに基づき、以下の A 及び B を満たす場合とした。ACR50、ACR70 については、20%をそれぞれ 50%及び 70%に読み替えた。

A. ACR コアセットの 1 及び 2 でともに 20%以上の改善がみられること
B. ACR コアセットの 3～7 の 5 項目のうち、いずれか 3 項目で 20%以上の改善がみられること

2)　DAS28-CRP

DAS28 構成項目である観察対象関節 28 関節における疼痛関節数、SJC、CRP、GH（VAS）を用いて以下の計算式から、DAS28-CRP を算出した。

$DAS28\text{-}CRP = 0.56\sqrt{\text{疼痛関節数}} + 0.28\sqrt{SJC} + 0.36\ln(CRP + 1) + 0.014(GH) + 0.96$

1.2.3.4　骨代謝マーカー

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験では、骨代謝回転における骨吸収の程度を評価するため、骨代謝マーカーとして血清 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）を測定した。検体は絶食下で午前中に採取し、集中測定機関で測定した。

1.2.4　統計手法

1.2.4.1　評価試験

評価試験での主な有効性評価項目の統計手法を表 2.7.3.1.2-7 に示す。各試験の有効性の主たる解析対象集団は、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、無作為化した被験者から以下の被験者を除外した集団とした。

- 治験薬の投与を 1 回も受けなかった被験者
- 治験薬の初回投与前及び初回投与後に利用可能な TSS の測定値がなかった被験者

ただし、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。

表 2.7.3.1.2-7　評価試験の主な有効性評価項目の統計手法

評価項目	統計手法	
	日本 RA P3 試験（二重盲検期）	日本 RA P2 試験
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	主要評価項目である投与開始 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（プラセボ群とデノスマブ 60 mg Q3M 群の検定で有意となった場合に限り、プラセボ群とデノスマブ 60 mg Q6M 群の検定を実施するという手順）を用いた。主要評価項目以外の 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について、投与群ごと、時点ごとに主要評価項目と同様の解析を実施した。また、投与開始前の疾患活動性指標（CRP 及び SJC）の状態ごとに同様の解析を行った。	主要評価項目である投与開始 12 ヵ月後の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。副次解析として、デノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を有意水準両側 5%の van Elteren 層別順位検定（層別因子: ベースライン時の RF の陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無）により実施した。主要評価項目以外の 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について、投与群ごと、時点ごとに主要評価項目と同様の解析を実施した。
BMD 変化率	BMD（腰椎 L1-L4）のベースラインからの変化率について、共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）モデル（因子: 投与群、ベースライン値、測定機種、副腎皮質ホルモン使用の有無、ベースライン値と測定機種との交互作用）を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。	BMD（腰椎 L1-L4 及び大腿骨近位部）のベースラインからの変化率について、繰り返し測定モデル（因子: 投与群、時点、層別因子: ベースライン時の RF の陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無、ベースライン値、投与群と時点の交互作用）を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。
modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの進行の有無	modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの進行がなかった被験者（ベースラインからの変化量が 0.5 以下、0 以下）について、CMH[a] 検定（層別因子: 副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いて時点ごとにデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。また、投与開始 12 ヵ月後の TSS の評価で顕著な進展（rapid radiological progression: RRP）を示した被験者（TSS のベースラインからの変化量が 5 以上）についても同様の解析を行った。	modified Sharp 法による骨びらんスコア、TSS、JSN スコアの進行がなかった被験者（ベースラインからの変化量が 0 以下）について、CMH[a] 検定（層別因子: ベースライン時の RF の陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いて、時点ごとにデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。投与開始 12 ヵ月後の TSS の評価で顕著な進展を示した被験者（TSS のベースラインからの変化量が 5 以上）についても同様の解析を行った。
骨代謝マーカー（CTX-I）	測定値及びベースラインからの変化率について、時点ごとに 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比較を行った。	測定値及びベースラインからの変化率について、時点ごとに van Elteren 層別順位検定（層別因子: ベースライン時の RF の陽性／陰性及び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比較を行った。
ACR20、50、70 反応率	投与開始 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の ACR20、50、70 反応率について、時点ごとに CMH[a] 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比較を行った。	投与開始 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の ACR20、50、70 反応率について、時点ごとに CMH[a] 検定（層別因子: ベースライン時の RF の陽性／陰性及び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比較を行った。

表 2.7.3.1.2-7　評価試験の主な有効性評価項目の統計手法（続き）

評価項目	統計手法	
	日本 RA P3 試験（二重盲検期）	日本 RA P2 試験
ACR コアセット及び DAS28-CRP	ACR コアセット及び DAS28-CRP の変化量について、繰り返し測定モデルを用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。	ACR コアセット及び DAS28-CRP の変化量について、繰り返し測定モデルを用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。

a: Cochran-Mantel-Haenszel

1.2.4.2　参考試験（北米 RA P2 試験）

北米 RA P2 試験の有効性の解析対象集団は、以下の被験者を除外した集団とした。

- 治験薬の投与を 1 回も受けなかった被験者
- 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

北米 RA P2 試験では、BMD 変化率の解析を除き、主な有効性評価項目（骨代謝マーカーを含む）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[4]を使用した。なお、重要な有効性の副次評価項目（投与開始 12 ヵ月後における X 線画像による TSS のベースラインからの変化量）におけるデノスマブ群 2 用量とプラセボ群との比較は、有効性の主要評価項目でデノスマブ群 2 用量がともに両側 0.05 の水準で有意であった場合のみ検定することとした。BMD（腰椎、大腿骨近位部）のベースラインからの変化率については、反復測定モデルを用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。投与開始 3 ヵ月後、6 ヵ月後、及び 12 ヵ月後の ACR20、50、70 反応率について、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）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比較を行った。ACR コアセット及び DAS28-CRP の変化量について、繰り返し測定モデルを用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。

2.　個々の試験結果の要約

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の個々の結果を以下に要約し、評価試験での 12 ヵ月時の有効性の主な結果を表 2.7.3.2-1 に、6 ヵ月時の有効性の主な結果を表 2.7.3.2-2 に示す。また、日本 RA P3 試験での 18 ヵ月時の有効性の主な結果を表 2.7.3.6-7 に示す。なお、18 ヵ月時点の X 線画像データ読影時には、スクリーニング時、6 ヵ月時、12 ヵ月時、18 ヵ月時又は治験中止時（18 ヵ月時より前に治験を中止する場合）の X 線画像を読影し（以下、18-Month Read）、評価に用いた。

表 2.7.3.2-1　12 ヵ月時の X 線画像による関節破壊抑制評価の主な結果（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験			日本 RA P2 試験			
		Denosumab			Denosumab		
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)
Total modified sharp score							
n	218	217	219	88	85	82	85
Mean (95%CI)	1.488(0.987, 1.990)	0.989(0.485, 1.493)	0.720(0.411, 1.029)	1.525(0.744, 2.305)	0.591(0.258, 0.923)	0.485(0.121, 0.850)	0.618(−0.084, 1.319)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 1.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.000)
SD	3.7558	3.7677	2.3224	3.6828	1.5413	1.6573	3.2525
Min, Max	−3.50, 33.50	−8.00, 34.50	−3.50, 18.50	−2.00, 22.50	−1.00, 9.50	−1.50, 12.50	−5.00, 22.87
P-value[a]	–	0.0235	0.0055	–	0.0307	0.0077	0.0003
P-value[b]	–	–	–	–	0.0185	0.0046	0.0001
Bone erosion score							
n	218	217	219	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.979(0.648, 1.309)	0.511(0.224, 0.798)	0.217(0.090, 0.343)	0.990(0.421, 1.560)	0.269(0.058, 0.481)	0.140(0.023, 0.258)	0.085(−0.243, 0.413)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.000)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 1.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
SD	2.4783	2.1453	0.9490	2.6872	0.9800	0.5345	1.5204
Min, Max	−3.50, 19.00	−3.50, 21.50	−2.50, 6.50	−1.50, 19.50	−1.00, 6.50	−1.00, 2.00	−2.50, 12.71
P-value[a]	–	0.0104	0.0001	–	0.0125	0.0066	<0.0001
P-value[b]	–	–	–	–	0.0082	0.0036	<0.0001
Joint space narrowing score							
n	218	217	219	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.510(0.280, 0.739)	0.478(0.199, 0.756)	0.504(0.269, 0.738)	0.534(0.174, 0.894)	0.321(0.142, 0.500)	0.345(0.037, 0.653)	0.533(0.080, 0.986)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
SD	1.7181	2.0807	1.7636	1.6999	0.8298	1.4023	2.0997
Min, Max	−2.50, 14.50	−6.00, 14.50	−3.00, 16.50	−2.00, 12.50	−0.50, 4.00	−1.00, 11.00	−3.00, 13.00
P-value[a]	–	0.2570	0.5328	–	0.8206	0.4486	0.4542
P-value[b]	–	–	–	–	–	–	0.2755

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 (Japan RA Ph2: adjusting for randomized strata [4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor], Japan RA Ph3: adjusting for baseline use of glucocorticoid [without multiplicity adjustment])
b: Based on Shirley-Williams test with 0.025 one-sided significant level
Source: 治験総括報告書 表 11.4.1-2（5.3.5.1-1）、5.3.5.1-2

表 2.7.3.2-2　6 ヵ月時の X 線画像による関節破壊抑制評価の主な結果（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験			日本 RA P2 試験			
		Denosumab			Denosumab		
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)
Total modified sharp score							
n	218	217	219	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.915(0.604, 1.226)	0.622(0.265, 0.978)	0.481(0.242, 0.719)	0.873(0.409, 1.338)	0.406(0.141, 0.671)	0.401(0.108, 0.694)	0.405(0.027, 0.783)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 1.000)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)
SD	2.3281	2.6636	1.7898	2.1923	1.2284	1.3331	1.7523
Min, Max	−2.00, 19.50	−6.50, 25.50	−2.50, 15.50	−4.50, 13.50	−1.00, 8.50	−1.50, 10.00	−3.50, 11.44
P-value[a]	–	0.0360	0.0028	–	0.0779	0.0663	0.0107
P-value[b]	–	–	–	–	–	0.0376	0.0054
Bone erosion score							
n	218	217	219	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.583(0.389, 0.776)	0.341(0.157, 0.525)	0.134(0.029, 0.238)	0.623(0.307, 0.939)	0.224(0.045, 0.402)	0.146(0.030, 0.263)	0.087(−0.103, 0.276)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.750)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
SD	1.4496	1.3760	0.7843	1.4934	0.8256	0.5299	0.8784
Min, Max	−2.00, 12.00	−4.00, 15.00	−2.50, 5.50	−1.00, 9.00	−1.00, 6.00	−0.50, 2.50	−1.50, 6.36
P-value[a]	–	0.1323	0.0002	–	0.0346	0.0072	0.0004
P-value[b]	–	–	–	–	0.0169	0.0026	<0.0001
Joint space narrowing score							
n	218	217	219	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.333(0.181, 0.484)	0.281(0.065, 0.496)	0.347(0.166, 0.528)	0.250(−0.016, 0.516)	0.182(0.067, 0.297)	0.255(0.016, 0.494)	0.319(0.044, 0.593)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
SD	1.1321	1.6093	1.3615	1.2572	0.5337	1.0876	1.2733
Min, Max	−2.50, 7.50	−4.50, 11.00	−2.00, 14.50	−6.00, 7.50	0.00, 3.00	−2.00, 8.50	−3.50, 7.50
P-value[a]	–	0.0448	0.4337	–	0.7874	0.9461	0.9066
P-value[b]	–	–	–	–	–	–	0.5580

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 (Japan RA Ph2: adjusting for randomized strata [4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor], Japan RA Ph3: adjusting for baseline use of glucocorticoid [without multiplicity adjustment])
b: Based on Shirley-Williams test with 0.025 one-sided significant level
Source: 治験総括報告書 表 11.4.1-2（5.3.5.1-1）、5.3.5.1-2

2.1 評価試験

2.1.1 日本 RA P3 試験

DMARDs 治療中の関節リウマチ患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験（第 III 相）

試験の概略

日本 RA P3 試験は、DMARDs 治療中の日本人関節リウマチ患者を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検並行群間比較、プラセボ対照試験である。被験者にプラセボ（プラセボ群）又はデノスマブ 60 mg Q6M（Q6M 群）、60 mg Q3M（Q3M 群）を、12 ヵ月間皮下投与し、関節破壊の進展抑制効果を検証した。また、併せてデノスマブの推奨用量を検討した。

さらにデノスマブ 60 mg Q6M 又は 60 mg Q3M を、本申請の承認取得時まで継続投与し、デノスマブ／デノスマブ群については 12 ヵ月間以上の長期投与時の、プラセボ／デノスマブ群についてはデノスマブ投与時の有効性及び安全性を検討した。

被験者の内訳及びベースライン特性（二重盲検期）

合計 679 名がいずれかの投与群に割り付けられた。679 名のうち、667 名（プラセボ群 223 名、Q6M 群 222 名、Q3M 群 222 名）が治験薬を 1 回以上投与された。本試験の 12 ヵ月の二重盲検期を完了した被験者の割合は、プラセボ群で 92.0%、Q6M 群で 87.3%、Q3M 群で 88.9%であった。

人口統計学的特性及びその他の特性に、投与群間で大きな偏りは認められなかった。被験者の割合は女性 74.8%で、平均年齢（SD）は 57.4（12.04）歳であった。平均リウマチ罹病期間（SD）は 2.16（1.308）年、84.9%は MTX を使用しており、平均週間投与量（SD）は 9.65（3.126）mg、ベースライン時の RF 陽性は 61.9%、ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用ありは 32.1%、骨粗鬆症の合併ありは 20.2%であった。

また、TSS のベースラインの平均値（SD）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、13.144（21.4407）、15.919（22.2053）、15.174（18.9701）であった（以下同順）。骨びらんスコアのベースラインの平均値（SD）は、6.553（10.5801）、7.528（10.1062）、7.164（9.4103）、JSN スコアのベースラインの平均値（SD）は、6.592（11.9407）、8.392（13.8209）、8.009（10.8553）であった。

有効性（二重盲検期）

主要評価項目である投与開始 12 ヵ月後の 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、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、0.000 及び 1.488、0.000 及び 0.989、0.000 及び 0.720 であり、デノスマブのいずれの投与群も、プラセボ群に比較し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、6 ヵ月時の変化量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小さかった。また、骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、12 ヵ月時で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小さく、6 ヵ月時でも Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に小さかった。一方、6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の JSN スコアのベースラインからの変化量は、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（表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-2）。

安全性（二重盲検期）

有害事象の発現割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同様）に、それぞれ 83.0%（186/224）、85.1%（188/221）、83.3%（185/222）、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現割合は、それぞれ 17.0%（38/224）、17.6%（39/221）、16.7%（37/222）であり、いずれも発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象のうち、発現割合がプラセボ群に比べていずれのデノスマブ投与群でも高かった有害事象は、口内炎、膀胱炎、湿疹、口腔ヘルペス、浮動性めまい、胃食道逆流性疾患、慢性胃炎、貧血、悪心、発熱、及び上腹部痛であった。発現した有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であった。死亡に至った有害事象は、Q3M 群の 1 名（間質性肺疾患）に認められた。本被験者は、治験登録前にリウマチ性間質性肺炎の合併が認められており、担当医師より、治験薬の影響を強くは疑っていないが、治験薬投与を開始して 1 年足らずであり、関連性を完全に否定することはできないと判断された。なお、治験中止後の発現のため集計には含まれていないが、Q6M 群の 1 名が有害事象（間質性肺疾患）により死亡し、治験薬の最終投与日と発現日（最終投与から約 5 ヵ月後に発現）から考えて、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 5.8%（13/224）、8.6%（19/221）、8.6%（19/222）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 3.6%（8/224）、4.5%（10/221）、4.1%（9/222）であり、発現割合に投与群間で大きな違いは認められなかった。重要な有害事象として設定された事象（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、悪性又は不明の腫瘍、白内障[男性被験者のみ]、大腿骨非定型骨折、顎骨壊死[osteonecrosis of the jaw: ONJ]、急性膵炎、及び筋骨格痛）のうち、低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、それぞれ 1.3%（3/224）、0.9%（2/221）、1.4%（3/222）であり、投与群間で違いは認められなかった。低カルシウム血症を発現したのは Q6M 群の 1 名のみで、その他はすべて血中カルシウム減少であり、いずれの事象も軽度であった。大腿骨非定型骨折、ONJ、及び急性膵炎に関連する有害事象は発現しなかった。その他のすべての重要な有害事象にて、発現割合に投与群間で違いは認められず、また個別の事象で発現頻度が投与群間で顕著に異なるものはなかった。

被験者の内訳（二重盲検期＋継続投与期）

607 名が二重盲検期を完了して継続投与期に移行し（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］）、このうち 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（プラセボ/Q6M 群 6 名、プラセボ/Q3M 群 11 名、Q6M/Q6M 群 26 名、Q3M/Q3M 群 27 名）であった。

有効性（二重盲検期＋継続投与期）

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。18 ヵ月時の各スコアのベースラインからの変化量は、いずれの投与群でも 12 ヵ月時から大きな増加は認められなかった（表 2.7.3.6-7）。

日本 RA P3 試験の二重盲検期＋継続投与期の中間解析の結果（データカットオフ日: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の詳細は、「5.1.1 デノスマブを長期投与したときの有効性（日本 RA P3 試験）」に示す。

安全性（二重盲検期＋継続投与期）

二重盲検期 ＋ 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群での有害事象の発現割合は、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順（以下同順）に、96.4%（213/221）、94.6%（210/222）であり、治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現割合は、25.8%（57/221）、25.2%（56/222）であった。継続投与期開始後に死亡に至った有害事象は、Q3M/Q3M 群の 1 名（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］）に認められた。本事象は投与開始から約 23 ヵ月後（最終投与から約 2 ヵ月後）に発現し、発現から約 1 ヵ月後に死亡した。本事象は原疾患である関節リウマチ、及びメトトレキサート・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、また AMG 162 を肺疾患の原因となるような薬剤と判断しないとの理由から、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

二重盲検期 ＋ 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群で発現した重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、個別の事象で発現頻度が顕著に高いものはなかった。

二重盲検期 ＋ 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群で比較的多く認められた（いずれかの投与群で 5%以上に発現）有害事象は、いずれも二重盲検期に比較的多く認められた事象であった。比較的多く認められた有害事象で、Q6M/Q6M 群と比較して Q3M/Q3M 群で顕著に発現割合が高い事象はなかった。発現した有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であった。時期別（3 ヵ月ごと）の有害事象の発現状況から、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群ともに、ほとんどの有害事象は二重盲検期に初回発現しており、デノスマブの曝露期間が長くなることによって、ある特定の事象の 3 ヵ月ごとの発現割合が上昇することはなかった。

重要な有害事象として設定された事象のうち、大腿骨非定型骨折、ONJ、及び急性膵炎は発現しなかった。なお、治験中止後の発現のため集計には含まれていないが、Q3M/Q3M 群の 1 名で発現した骨髄炎が ONJ と判定された。本事象は投与開始から約 24 ヵ月後（最終投与から約 3 ヵ月後）に発現し、投薬などの処置により、発現から約 5 ヵ月後に転帰は回復と判断された。治験薬の特性上否定できないとして、治験薬との因果関係は関連ありと判定さ

れた。低カルシウム血症に関連する有害事象は、いずれも軽度・非重篤であった。その他のすべての重要な有害事象の発現割合に、特記すべき傾向は認められなかった。

2.1.2　日本 RA P2 試験

MTX 治療中の関節リウマチ患者を対象としたデノスマブの用量反応試験（第 II 相）

試験の概略

日本 RA P2 試験は、MTX 治療中の日本人関節リウマチ患者を対象とした第 II 相、無作為化、二重盲検並行群間比較、プラセボ対照試験である。被験者にプラセボ（プラセボ群）又はデノスマブ 60 mg Q6M（Q6M 群）、60 mg Q3M（Q3M 群）、60 mg Q2M（Q2M 群）を、12 ヵ月間皮下投与し、骨びらんスコアに対するデノスマブの用量反応性を検討した。

被験者の内訳及びベースライン特性

合計 350 名がいずれかの投与群に割り付けられた。350 名のうち、346 名（プラセボ群 88 名、Q6M 群 86 名、Q3M 群 85 名、Q2M 群 87 名）が治験薬を 1 回以上投与された。本試験を完了した被験者の割合は、プラセボ群で 93.2%、Q6M 群で 89.7%、Q3M 群で 82.8%、Q2M 群で 89.8%であった。

被験者の割合は女性 78.2%で、平均年齢（SD）は 54.5（10.92）歳であった。平均関節リウマチ罹病期間（SD）は 2.25（1.326）年、MTX の平均週間投与量（SD）は 8.05（2.007）mg、ベースライン時の RF 陽性は 68.2%、ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用ありは 43.2%、骨粗鬆症の合併ありは 16.8%であった。プラセボ群で女性、高齢者が多い傾向が認められた（女性: プラセボ群 86.4%、Q6M 群 76.5%、Q3M 群 72.0%、Q2M 群 77.6%、65 歳以上: プラセボ群 29.5%、Q6M 群 12.9%、Q3M 群 12.2%、Q2M 群 18.8%）が、その他の人口統計学的特性及び他のベースライン特性に、投与群間で違いは認められなかった。

また、骨びらんスコアのベースラインの平均値（SD）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、6.614（10.3457）、6.388（7.7672）、5.945（6.7513）、7.412（8.6754）であった（以下同順）。TSS のベースラインの平均値（SD）は、13.557（24.0302）、11.429（14.4842）、10.018（14.0309）、12.741（16.5705）、JSN スコアのベースラインの平均値（SD）は、6.943（14.2854）、5.041（8.3056）、4.073（8.0558）、5.329（8.6982）であった。

有効性

主要評価項目である投与開始 12 ヵ月後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、プラセボ群、デノスマブ 60 mg Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 0.000 及び 0.990、0.000 及び 0.269、0.000 及び 0.140、0.000 及び 0.085 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小さかった（Shirley-Williams 検定、Q2M 群: $P < 0.0001$、Q3M 群: $P = 0.0036$、Q6M 群: $P = 0.0082$）。また、6 ヵ月時の骨びらんスコア、及び 12 ヵ月時の TSS 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群もプラセボ群と比較して有意に小さく、関節破壊を抑制していた。一方、JSN スコアのベースラインからの変化量では、デノスマブのいずれの投与群でもプラセボ群との差は認められ

なかった（表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-2）

安全性

有害事象の発現割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順にそれぞれ 83.0%（73/88）、80.2%（69/86）、76.5%（65/85）、94.3%（82/87）であり、そのうち治験薬との関連ありと判定された有害事象は、それぞれ 18.2%（16/88）、18.6%（16/86）、14.1%（12/85）、20.7%（18/87）であった。比較的多く認められた有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）は、鼻咽頭炎、肝機能異常、口内炎、上気道の炎症、咽頭炎、背部痛、気管支炎、齲歯、湿疹、便秘、歯周炎、胃炎、高血圧であり、そのうち治験薬との関連ありと判定されたものは、肝機能異常のみであった。死に至った有害事象はなく、重篤な有害事象はそれぞれ 10.2%（9/88）、4.7%（4/86）、7.1%（6/85）、9.2%（8/87）であった。重度の有害事象はプラセボ群及び Q6M 群では発現せず、Q3M 群及び Q2M 群で各 2 名に発現した。治験薬投与中止に至った有害事象はそれぞれ 3.4%（3/88）、3.5%（3/86）、5.9%（5/85）、3.4%（3/87）であった。

重要な有害事象として設定された事象（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］、大腿骨非定型骨折、ONJ、及び急性膵炎）のうち、低カルシウム血症関連の有害事象として、Q3M 群の 1 名に血中カルシウム減少が発現したが、軽度で処置を要することなく回復し、一過性のもので治験薬との関連なしと判定された。プラセボ群よりもデノスマブの各投与群で発現頻度が高い傾向がみられた重要な有害事象は、Q3M 群では湿疹関連及び悪性腫瘍、Q2M 群では湿疹関連、感染症、過敏症、及び悪性腫瘍であったが、このうち治験薬との関連ありと判定された事象の発現率にデノスマブの各投与群とプラセボ群で違いはなかった。白内障（男性被験者のみ）、大腿骨非定型骨折、ONJ、及び急性膵炎は発現しなかった。

2.2　参考試験（北米 RA P2 試験）

関節リウマチ患者を対象としてデノスマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照用量反応第 II 相試験

試験の概略

北米 RA P2 試験は、MTX 投与中の関節リウマチ患者を対象とした外国第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者にデノスマブ 60 mg Q6M（60 mg Q6M 群）、デノスマブ 180 mg Q6M（180 mg Q6M 群）、又はプラセボ（プラセボ群）を 1 日目及び 6 ヵ月目に皮下投与し、初回投与後 24 ヵ月まで追跡調査を行った。

被験者の内訳及びベースライン特性

合計 227 名がいずれかの投与群に割り付けられた。227 名のうち、218 名（プラセボ群 75 名、60 mg Q6M 群 71 名、180 mg Q6M 群 72 名）が治験薬を 1 回以上投与された。本試験の 12 ヵ月の評価を完了した被験者の割合は、プラセボ群で 87%、60 mg Q6M 群で 95%、180 mg

Q6M 群で 87%であった。24 ヵ月間の全試験期間を完了した被験者は、プラセボ群で 50%、60 mg Q6M 群で 52%、180 mg Q6M 群で 51%であった。

被験者の割合は女性 73%で、平均年齢（SD）（以下同様）は 57.4（11.2）歳であった。主な人種は白人であった。平均リウマチ罹病期間は 11.01（9.11）年、ベースライン時の RF 陽性は 78%であった。プラセボ群のベースラインのリウマチ罹病期間は、60 mg Q6M 群及び 180 mg Q6M 群より短く（プラセボ群 9.70［8.12］年、60 mg Q6M 群 10.47［7.18］年、180 mg Q6M 群 12.88［11.29］年）、ベースラインの画像スコア（MRI 及び X 線）もプラセボ群で低かった（MRI による骨びらんスコア: プラセボ群 32.46［27.20］、60 mg Q6M 群 41.92［39.38］、180 mg Q6M 群 45.16［42.39］、TSS: プラセボ群 29.92［34.71］、60 mg Q6M 群 40.00［40.09］、180 mg Q6M 群 51.41［59.79］）が、その他の人口統計学的特性及び他のベースライン特性に、投与群間で違いは認められなかった。

有効性

主要評価項目である投与開始 6 ヵ月後における MRI による骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、180 mg Q6M 群でプラセボ群と比較し有意に小さかった（van Elteren 層別順位検定、$P = 0.018$）。60 mg Q6M 群における骨びらんの進行もプラセボ群より数値的には低かったが、その差は有意ではなかった（表 2.7.3.2.2-1）。

表 2.7.3.2.2-1　6 ヵ月時の MRI による骨びらんスコアのベースラインからの変化量（Subjects Exposed to Investigational Product）（北米 RA P2 試験［参考試験］）

		Denosumab	
	Placebo (N = 66)	60 mg Q6M (N = 67)	180 mg Q6M (N = 65)
n	66	67	65
Mean	1.22	0.01	−0.11
SD	5.08	3.43	3.49
Median	0.49	0.00	0.00
Min, Max	−5.50, 37.00	−17.86, 9.00	−13.00, 12.53
P-value[a]	--	0.264	0.018[b]

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement
a: Two-sided Van Elteren stratified rank test adjusting for strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic)
b: Type I error controlled using the Hochberg method for multiple comparisons
Source: 治験総括報告書 表 9-1（5.3.5.1-3）

副次評価項目である X 線画像による 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を表 2.7.3.2.2-2 に示す。6 ヵ月時の骨びらんスコアと、同時点の MRI による骨びらんスコアの結果には一貫性が認められた。180 mg Q6M 群の 6 ヵ月時の骨びらんスコアの変化量は、プラセボ群と比較して有意に小さく（van Elteren 層別順位検定、$P = 0.019$）、60 mg Q6M 群では有意ではなかった。12 ヵ月時の X 線画像による骨びらんスコアの比較では、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小さかった（van Elteren 層別順位検定、60 mg Q6M 群: $P = 0.012$、180 mg Q6M 群: $P = 0.007$）。また、12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量は 60 mg Q6M 群でプラセボ群と比較して有意に小さく、180 mg Q6M

群では有意ではなかった。JSN スコアのベースラインからの変化量では、デノスマブのいずれの投与群でもプラセボ群との差は認められなかった。

表 2.7.3.2.2-2　X 線画像による関節破壊抑制評価の主な結果（Subjects Exposed to Investigational Product）（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 71)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 69)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 69)
Month 6			
Total modified sharp score			
n	71	69	69
Median (Q1, Q3)	0.00(0.00, 1. 00)	0.00(0.00, 1. 00)	0.00(0.00, 0.50)
Mean (SD)	0.77(2.10)	0.77(2.02)	0.28(1.80)
Min, Max	−2.5, 13.0	−2.0, 11.5	−4.8, 9.0
P-value[a]	−	0.602	0.181
Bone erosion score			
n	71	69	69
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00(0.00, 0.50)	0.00(0.00, 0.00)
Mean (SD)	0.59(1.82)	0.25(1.19)	0.05(0.97)
Min, Max	−1.5, 13.0	−3.0, 7.0	−4.0, 4.0
P-value[a]	−	0.277	0.019
Joint space narrowing score			
n	71	69	69
Median (Q1, Q3)	0.00(0.00, 0.50)	0.00(0.00, 0.97)	0.00(0.00, 0.50)
Mean (SD)	0.18(0.94)	0.51(1.24)	0.23(1.12)
Min, Max	−2.5, 3.5	−1.5, 4.5	−2.4, 5.0
P-value[a]	−	0.236	0.712
Month 12			
Total modified sharp score			
n	71	69	67
Median (Q1, Q3)	0.50(0.00, 2.00)	0.00(−0.50, 1.00)	0.00(0.00, 1.50)
Mean (SD)	2.02(6.15)	0.85(2.52)	1.09(3.25)
Min, Max	−3.0, 48.0	−3.0, 13.5	−8.9, 18.0
P-value[a]	−	0.032	0.180
Bone erosion score			
n	71	69	67
Median (Q1, Q3)	0.00(0.00, 1.50)	0.00(0.00, 0.50)	0.00(0.00, 0.50)
Mean (SD)	1.44(5.15)	0.33(1.22)	0.30(2.18)
Min, Max	−2.5, 41.0	−2.0, 6.5	−7.9, 13.5
P-value[a]	−	0.012	0.007
Joint space narrowing score			
n	71	69	67
Median (Q1, Q3)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 0.50)	0.00(0.00, 1.00)
Mean (SD)	0.58(1.64)	0.51(1.63)	0.79(1.75)
Min, Max	−2.0, 7.0	−2.5, 7.0	−2.0, 7.5
P-value[a]	−	0.382	0.488

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement in the 12-month read
a: Two-sided Van Elteren stratified rank test adjusting for strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic) (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 9-3（5.3.5.1-3）

安全性

投与 12 ヵ月後までの有害事象の発現割合は、プラセボ群、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順にそれぞれ 91%（68/75）、82%（58/71）、76%（55/72）であり、そのうち治験薬との関連ありと判定された有害事象は、9%（7/75）、13%（9/71）、13%（9/72）であった。比較的多く認められた有害事象（いずれかの投与群で 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、頭痛、背部痛、不眠症、浮動性めまいであった。本試験で死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 7%（5/75）、4%（3/71）、8%（6/72）であり、発現率は投与群

間で類似していた。重篤な有害事象はすべて、治験薬との関連なしと判定された。治験薬投与中止に至った有害事象は、2名（180 mg Q6M 群 1 名、プラセボ群 1 名）に発現した乳癌であり、いずれも治験薬との関連なしと判定された。

投与 12～24 ヵ月後までの追跡調査期間では、有害事象はプラセボ群の 68%（41/60）、60 mg Q6M 群の 49%（32/65）、及び 180 mg Q6M 群の 70%（43/61）に認められ、このうち治験薬との関連ありと判断された事象は、60 mg Q6M 群及び 180 mg Q6M 群の各 1 名に認められた副鼻腔炎及びプラセボ群の 1 名に認められた関節リウマチのみであった。重篤な有害事象はプラセボ群の 10%（6/60）、60 mg Q6M 群の 8%（5/65）、及び 180 mg Q6M 群の 8%（5/61）に認められ、いずれも治験薬との関連なしと判定された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の試験ごとの結果を示す（3.3［部分集団における結果の比較］では評価試験の併合解析も提示）。なお、日本 RA P3 試験については、二重盲検下の 12 ヵ月間投与の結果を本項に示し、その後の非盲検下での 6 ヵ月間投与を含めた 18 ヵ月間の結果を「5.1.1 デノスマブを長期投与したときの有効性（日本 RA P3 試験）」に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の試験ごとの被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を以下に要約する。

3.1.1.1 評価試験

評価試験の被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

日本 RA P3 試験では、計 679 名の関節リウマチ患者がいずれかの投与群に割り付けられ、治験薬未投与の被験者、及び治験薬の初回投与前又は初回投与後に利用可能な TSS の測定値がなかった被験者を除く 654 名が FAS に採用された。なお、投与開始 3 ヵ月後までに中止した被験者の X 線画像データは補完ルールにより欠測扱いとなるため、当該被験者は治験薬の初回投与後の評価可能な X 線画像データがない被験者として扱い、FAS から除外された。また、Q6M 群の 1 名に誤ってプラセボが投与されたが、当該被験者は FAS では主要評価項目のデータがなかったこと等から不採用となった。607 名が 12 ヵ月の二重盲検期の治験を完了した（プラセボ群 208 名、Q6M 群 199 名、Q3M 群 200 名、以下同順）。試験を中止した被験者の割合は投与群間で大きな違いは認められなかった（6.6%［15/226］、10.1%［23/228］、9.8%［22/225］）。試験の中止理由として多かったものは、有害事象が 2.2%（各 4 名、9 名、2 名）、同意撤回が 2.1%（各 2 名、7 名、5 名）、及び侵襲的な歯科処置が必要となったためが 2.1%（各 6 名、3 名、5 名）であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

日本 RA P2 試験では、計 350 名の関節リウマチ患者がいずれかの投与群に割り付けられ、

治験薬未投与の4名と投与前又は投与後のX線画像データのない被験者6名を除く340名がFASに採用された。なお、投与開始3ヵ月後までに中止した被験者のX線画像データは補完ルールにより欠測扱いとなるため、当該被験者は治験薬の初回投与後の評価可能なX線画像データがない被験者として扱い、FASから除外された。311名が12ヵ月の治験を完了した（プラセボ群82名、Q6M群78名、Q3M群72名、Q2M群79名、以下同順）。試験を中止した被験者の割合は投与群間で大きな違いは認められなかった（6.8%［6/88］、9.2%［8/87］、14.9%［13/87］、9.1%［8/88］）。試験の中止理由として多かったものは、病態の悪化が3.1%（各1名、3名、4名、3名）、有害事象が2.9%（各2名、2名、4名、2名）、同意撤回が2.3%（各2名、2名、2名、2名）であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1-1　被験者の内訳及び解析対象集団の内訳（Randomized Subject）（評価試験）

	日本 RA P3 試験				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo n (%)	60 mg Q6M n (%)	60 mg Q3M n (%)	All n (%)	Placebo n (%)	60 mg Q6M n (%)	60 mg Q3M n (%)	60 mg Q2M n (%)	All n (%)
Randomized	226	228	225	679	88	87	87	88	350
Never received the investigational product	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
Completed the 12-month blinded treatment phase	208 (92.0)	199 (87.3)	200 (88.9)	607 (89.4)	82 (93.2)	78 (89.7)	72 (82.8)	79 (89.8)	311 (88.9)
Discontinued the study during the 12-month blinded treatment phase[a]	15 (6.6)	23 (10.1)	22 (9.8)	60 (8.8)	6 (6.8)	8 (9.2)	13 (14.9)	8 (9.1)	35 (10.0)
Adverse event	4 (1.8)	9 (3.9)	2 (0.9)	15 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (4.6)	2 (2.3)	10 (2.9)
Protocol deviation / Not Met the Inclusion Criteria / Met the Exclusion Criteria	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	6 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
Consent withdrawn	2 (0.9)	7 (3.1)	5 (2.2)	14 (2.1)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.3)	8 (2.3)
Disease progression	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.4)	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (4.6)	3 (3.4)	11 (3.1)
Requirement for prohibited concomitant drugs or therapy	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.2)	6 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requirement for invasive dental procedure	6 (2.7)	3 (1.3)	5 (2.2)	14 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.1)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Full Analysis Set	218 (96.5)	217 (95.2)	219 (97.3)	654 (96.3)	88 (100.0)	85 (97.7)	82 (94.3)	85 (96.6)	340 (97.1)
The number of subjects excluded from Full Analysis Set	8 (3.5)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)	0 (0.0)	2 (2.3)	5 (5.7)	3 (3.4)	10 (2.9)
Have received no administration of the investigational product	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
Have no baseline or no available TSS score after the first administration of the investigational product	8 (3.5)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)	0 (0.0)	2 (2.3)	5 (5.7)	3 (3.4)	10 (2.9)

a: Includes subjects who discontinued the study at month 12, after completing the 12-month assessments at Japan RA P3 study
Source: 治験総括報告書 表 10.1-2、表 11.1-1（5.3.5.1-1）表 10.1-2、表 11.1-1（5.3.5.1-2）

3.1.1.2　参考試験（北米 RA P2 試験）

北米 RA P2 試験では、計 227 名の関節リウマチ患者がいずれかの投与群に割り付けられた。

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（主要評価項目では MRI 画像の、副次評価項目では X 線画像、BMD 測定値、又は CTX-I 測定値）を除く被験者とした。

203 名が 12 ヵ月の投与期を完了した（プラセボ群 68 名、60 mg Q6M 群 69 名、180 mg Q6M 群 66 名、以下同順）。投与期間中に試験を中止した被験者の割合は投与群間で大きな違いは認められなかった（8% [6/78]、3% [2/73]、8% [6/76]）。試験の中止理由として多かったものは、同意撤回が 4%（各 3 名、2 名、3 名）、有害事象が 1%（各 1 名、0 名、1 名）、コンプライアンス不良が 1%（各 1 名、0 名、1 名）であり、投与群間で大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3.1-2）。

表 2.7.3.3.1-2　被験者の内訳（Randomized Subject）（北米 RA P2 試験［参考試験］）

		Denosumab		
	Placebo n(%)	60 mg Q6M n(%)	180 mg Q6M n(%)	All n(%)
Subjects randomized	78	73	76	227
Subjects who never received investigational product	3(4)	2(3)	4(5)	9(4)
Subjects who received investigational product	75(96)	71(97)	72(95)	218(96)
Subjects who completed investigational product	69(88)	69(95)	66(87)	204(90)
Subjects who discontinued investigational product	6(8)	2(3)	6(8)	14(6)
Adverse event	1(1)	0(0)	1(1)	2(1)
Consent withdrawn	3(4)	2(3)	3(4)	8(4)
Noncompliance	1(1)	0(0)	1(1)	2(1)
Other	1(1)	0(0)	1(1)	2(1)
Subjects who completed 12-month treatment period	68(87)	69(95)	66(87)	203(89)
Subjects who completed study	39(50)	38(52)	39(51)	116(51)
Subjects who discontinued study[a]	39(50)	35(48)	37(49)	111(49)

Percentages based on number of subjects randomized
a: Includes 17 subjects who discontinued the study at month 12, after completing the 12-month assessments
Source: 治験総括報告書 表 8-1、表 14-1.3.（5.3.5.1-3）

3.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

関節リウマチ患者を対象とした 3 試験の試験ごとの人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に要約する。

3.1.2.1　評価試験

評価試験のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1-3 に、関節リウマチ疾患特性を表 2.7.3.3.1-4 に、併用薬を表 2.7.3.3.1-5 に、TSS、骨びらん、JSN スコアを表 2.7.3.3.1-6 に、BMD を表 2.7.3.3.1-7 に、ACR コンポーネントと DAS28-CRP を表 2.7.3.3.1-8 に示す。

日本 RA P3 試験の被験者は、74.8%が女性であり、組み入れ時の年齢の平均値（SD）（以下同様）は 57.4（12.04）歳、範囲は 22 歳～89 歳であった。体重は 56.70（10.855）kg であった。関節リウマチの罹病期間は、2.16（1.308）年であり、ベースライン時の RF 陽性が 61.9%、骨粗鬆症の合併ありが 20.2%であった。84.9%は MTX を使用しており、MTX の週間投与量は 9.65（3.126）mg であった。TSS のベースライン値は 14.745（20.9136）、骨びらんスコアは 7.081（10.0353）、JSN スコアは 7.664（12.2681）であった。日本 RA P3 試験ではベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無による層別割付を行った。層別因子の副腎皮質ホルモンの使用は、いずれの投与群も約 30%であった。その他の項目でも、ベースライン時の BMD、ACR コンポーネント、及び DAS28-CRP のベースライン値も含め、投与群間で特筆すべき偏りは認められなかった。

日本 RA P2 試験の被験者は、78.2%が女性であり、組み入れ時の年齢は 54.5（10.92）歳、範囲は 20 歳～74 歳であった。関節リウマチの罹病期間は 2.25（1.326）年であり、骨粗鬆症の合併ありが 16.8%であった。被験者は全員 MTX を使用しており、MTX の週間投与量は 8.05（2.007）mg であった。TSS のベースライン値は 11.968（17.8060）、骨びらんスコアは 6.596（8.4993）、JSN スコアは 5.372（10.2370）であった。日本 RA P2 試験ではベースライン時の RF 陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無による層別割付を行った。層別因子の RF 及び副腎皮質ホルモンの使用では、いずれの投与群も RF 陽性が約 70%、副腎皮質ホルモンの使用ありが約 40%であった。層別因子ではない性別、年齢、骨粗鬆症の合併でインバランスの傾向が認められた。性別では女性がプラセボ群で 86.4%、Q6M 群で 76.5%、Q3M 群で 72.0%、Q2M 群で 77.6%、年齢では 65 歳以上がプラセボ群で 29.5%、Q6M 群で 12.9%、Q3M 群で 12.2%、Q2M 群で 18.8%と、プラセボ群で女性、高齢者の被験者が多い傾向が認められた。その他の項目では、ベースライン時の BMD、ACR コンポーネント、及び DAS28-CRP のベースライン値も含め、投与群間で特筆すべき偏りは認められなかった。

日本 RA P2 試験と日本 RA P3 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を比較すると、副腎皮質ホルモンの使用が日本 RA P2 試験では約 40%であるのに対し、日本 RA P3 試験では約 30%であり、日本 RA P3 試験で少ない傾向が認められた。また、日本 RA P2 試験では MTX の使用を必須としていたが、日本 RA P3 試験では MTX を含む DMARDs の使用を必須としており、MTX を使用している被験者の割合は約 85%であった。その他、日本 RA P2 試験と日本 RA P3 試験の被験者背景に特筆すべき背景因子の違いはなかった。

表 2.7.3.3.1-3　ベースライン時の人口統計学的特性（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験（二重盲検期）				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Sex - n (%)									
Female	167 (76.6)	168 (77.4)	154 (70.3)	489 (74.8)	76 (86.4)	65 (76.5)	59 (72.0)	66 (77.6)	266 (78.2)
Male	51 (23.4)	49 (22.6)	65 (29.7)	165 (25.2)	12 (13.6)	20 (23.5)	23 (28.0)	19 (22.4)	74 (21.8)
Age (years)									
n	218	217	219	654	88	85	82	85	340
Mean	55.8	58.1	58.2	57.4	57.0	54.4	52.0	54.6	54.5
SD	11.70	12.30	12.04	12.04	10.57	10.57	11.65	10.51	10.92
Weight (kg)									
n	217	217	219	653	88	85	82	85	340
Mean	57.11	55.69	57.31	56.70	54.90	56.05	56.81	59.51	56.80
SD	10.756	10.726	11.056	10.855	9.274	12.002	10.348	10.502	10.658

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 11.2-1（5.3.5.1-1）、表 11.2-1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.1-4　ベースライン時の関節リウマチ疾患特性（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験（二重盲検期）				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Baseline rheumatoid factor status - n (%)									
Positive	137 (62.8)	140 (64.5)	128 (58.4)	405 (61.9)	60 (68.2)	59 (69.4)	56 (68.3)	57 (67.1)	232 (68.2)
Negative	81 (37.2)	77 (35.5)	91 (41.6)	249 (38.1)	28 (31.8)	26 (30.6)	26 (31.7)	28 (32.9)	108 (31.8)
Duration of rheumatoid arthritis (years)									
Mean	2.07	2.20	2.20	2.16	2.31	2.16	2.26	2.25	2.25
SD	1.295	1.329	1.302	1.308	1.340	1.311	1.266	1.401	1.326
Osteoporosis - n (%)									
Yes	44 (20.2)	42 (19.4)	46 (21.0)	132 (20.2)	23 (26.1)	12 (14.1)	10 (12.2)	12 (14.1)	57 (16.8)
No	174 (79.8)	175 (80.6)	173 (79.0)	522 (79.8)	65 (73.9)	73 (85.9)	72 (87.8)	73 (85.9)	283 (83.2)

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 11.2-1（5.3.5.1-1）、表 11.2-1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.1-5　ベースライン時の併用薬（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験（二重盲検期）				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Baseline glucocorticoid use - n (%)									
Presence	69 (31.7)	73 (33.6)	68 (31.1)	210 (32.1)	37 (42.0)	36 (42.4)	37 (45.1)	37 (43.5)	147 (43.2)
Absence	149 (68.3)	144 (66.4)	151 (68.9)	444 (67.9)	51 (58.0)	49 (57.6)	45 (54.9)	48 (56.5)	193 (56.8)
Baseline Methotrexate (MTX) use - n (%)									
Yes	190 (87.2)	176 (81.1)	189 (86.3)	555 (84.9)	88 (100.0)	85 (100.0)	82 (100.0)	85 (100.0)	340 (100.0)
No	28 (12.8)	41 (18.9)	30 (13.7)	99 (15.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline MTX use and other DMARDs not use - n (%)									
Yes	138 (63.3)	121 (55.8)	142 (64.8)	401 (61.3)	–	–	–	–	–
No	80 (36.7)	96 (44.2)	77 (35.2)	253 (38.7)	–	–	–	–	–
Baseline MTX weekly dose (only for MTX use) (mg)									
n	190	176	189	555	87	84	82	85	338
Mean	9.80	9.33	9.80	9.65	7.61	7.98	8.40	8.25	8.05
SD	3.331	3.051	2.973	3.126	1.756	2.013	2.194	1.999	2.007
Median	8.00	9.50	10.00	10.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Q1, Q3	8.00, 12.00	8.00, 12.00	8.00, 12.00	8.00, 12.00	6.00, 8.00	6.00, 8.00	8.00, 8.00	6.00, 10.00	6.00, 8.00
Min, Max	4.0, 20.0	2.0, 16.0	4.0, 16.0	2.0, 20.0	6.0, 16.0	6.0, 16.0	6.0, 16.0	6.0, 16.0	6.0, 16.0

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 11.2-1（5.3.5.1-1）、表 11.2-1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.1-6　ベースライン時の TSS、骨びらん、JSN スコア（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験（二重盲検期）				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Total modified sharp score (0-448)									
n	218	217	219	654	88	85	82	85	340
Mean	13.144	15.919	15.174	14.745	13.557	11.429	10.018	12.741	11.968
SD	21.4407	22.2053	18.9701	20.9136	24.0302	14.4842	14.0309	16.5705	17.8060
Median	5.750	9.000	7.500	7.000	4.000	6.500	5.000	5.500	5.000
Q1, Q3	2.500, 16.000	2.500, 20.500	3.000, 20.000	2.500, 19.000	1.500, 12.000	2.000, 13.500	2.500, 12.500	2.500, 16.500	2.000, 13.500
Min, Max	0.00, 177.50	0.00, 201.50	0.00, 141.00	0.00, 201.50	0.00, 129.50	0.00, 77.50	0.00, 104.50	0.00, 88.00	0.00, 129.50
Bone erosion score (0-280)									
n	218	217	219	654	88	85	82	85	340
Mean	6.553	7.528	7.164	7.081	6.614	6.388	5.945	7.412	6.596
SD	10.5801	10.1062	9.4103	10.0353	10.3457	7.7672	6.7513	8.6754	8.4993
Median	2.500	4.500	4.000	3.500	3.000	3.500	3.750	3.500	3.500
Q1, Q3	1.500, 8.000	1.500, 10.000	1.500, 8.500	1.500, 8.500	1.000, 8.000	1.500, 9.000	2.000, 8.500	2.000, 8.500	1.500, 8.500
Min, Max	0.00, 99.00	0.00, 94.00	0.00, 80.50	0.00, 99.00	0.00, 63.50	0.00, 40.50	0.00, 50.00	0.00, 47.00	0.00, 63.50
Joint space narrowing score (0-168)									
n	218	217	219	654	88	85	82	85	340
Mean	6.592	8.392	8.009	7.664	6.943	5.041	4.073	5.329	5.372
SD	11.9407	13.8209	10.8553	12.2681	14.2854	8.3056	8.0558	8.6982	10.2370
Median	2.500	3.000	3.000	3.000	1.000	1.500	1.250	1.500	1.250
Q1, Q3	0.500, 6.500	0.000, 10.000	0.500, 11.000	0.000, 9.000	0.000, 5.250	0.000, 7.000	0.000, 3.500	0.000, 7.500	0.000, 5.750
Min, Max	0.00, 78.50	0.00, 107.50	0.00, 60.50	0.00, 107.50	0.00, 70.00	0.00, 46.00	0.00, 54.50	0.00, 41.00	0.00, 70.00

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 11.2-1（5.3.5.1-1）、表 15.1-2.6.1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.1-7　ベースライン時の BMD（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験（二重盲検期）				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Hologic (g/cm^2)									
n	142	151	145	438	65	58	61	57	241
Mean	0.8919	0.8925	0.8978	0.8940	0.8662	0.8962	0.9229	0.9249	0.9017
SD	0.15663	0.16049	0.16098	0.15907	0.18204	0.17055	0.16127	0.15904	0.16953
Median	0.8875	0.8880	0.9090	0.8940	0.8400	0.9080	0.9050	0.9320	0.9050
Q1, Q3	0.7720, 1.0030	0.7710, 0.9970	0.7760, 1.0150	0.7720, 1.0040	0.7420, 1.0190	0.7600, 0.9820	0.8240, 0.9900	0.8140, 0.9910	0.7840, 0.9900
Min, Max	0.530, 1.355	0.537, 1.397	0.455, 1.353	0.455, 1.397	0.490, 1.358	0.567, 1.332	0.526, 1.491	0.608, 1.303	0.490, 1.491
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Lunar (g/cm^2)									
n	76	66	74	216	23	27	21	28	99
Mean	1.1079	1.0133	1.0230	1.0499	1.0433	1.0530	1.1136	1.0619	1.0661
SD	0.19296	0.18883	0.15381	0.18344	0.17797	0.20566	0.21141	0.18885	0.19477
Median	1.1000	1.0210	1.0250	1.0480	1.0420	1.0740	1.1250	1.0995	1.0760
Q1, Q3	0.9690, 1.2185	0.8620, 1.1200	0.8950, 1.1130	0.9215, 1.1570	0.8850, 1.2290	0.9010, 1.1760	0.9900, 1.2310	0.9130, 1.2075	0.9200, 1.2230
Min, Max	0.746, 1.554	0.600, 1.575	0.747, 1.370	0.600, 1.575	0.734, 1.353	0.733, 1.592	0.715, 1.540	0.686, 1.349	0.686, 1.592

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 11.2-1（5.3.5.1-1）、表 15.1-2.7.1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.1-8　ベースライン時の ACR コンポーネントと DAS28-CRP（FAS）（評価試験）

	日本 RA P3 試験（二重盲検期）				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Tender joint count (0-68)									
Mean (SD)	6.62(6.394)	7.48(8.197)	7.32(7.996)	7.14(7.569)	9.90(9.674)	8.00(7.365)	8.15(7.342)	8.33(7.773)	8.61(8.118)
Median	5.00	5.00	6.00	5.00	7.00	6.00	6.00	6.00	6.00
(Q1, Q3)	(1.00, 10.00)	(2.00, 10.00)	(1.00, 10.00)	(2.00, 10.00)	(4.00, 12.00)	(3.00, 10.00)	(4.00, 10.00)	(3.00, 11.00)	(3.00, 11.00)
Swollen joint count (0-66)									
Mean (SD)	9.35(4.426)	9.46(4.882)	8.96(4.298)	9.25(4.539)	10.50(5.931)	8.89(4.163)	10.51(4.627)	10.19(4.714)	10.02(4.939)
Median	9.00	8.00	8.00	9.00	9.00	8.00	10.00	9.00	9.00
(Q1, Q3)	(7.00, 11.00)	(6.00, 12.00)	(6.00, 11.00)	(6.00, 11.00)	(7.00, 12.00)	(7.00, 10.00)	(7.00, 12.00)	(7.00, 12.00)	(7.00, 12.00)
Physician's assessment of disease activity (0-100)									
Mean (SD)	31.65(16.825)	33.62(18.664)	33.36(17.112)	32.87(17.545)	37.38(16.879)	33.25(16.724)	34.78(15.562)	36.11(16.585)	35.40(16.457)
Median	28.00	30.00	30.00	29.00	34.50	31.00	34.00	35.00	33.00
(Q1, Q3)	(20.00, 42.00)	(21.00, 43.00)	(22.00, 45.00)	(21.00, 43.00)	(25.50, 47.50)	(22.00, 40.00)	(22.00, 44.00)	(25.00, 44.00)	(23.00, 45.00)
Subject's assessment of disease activity (0-100)									
Mean (SD)	28.71(23.035)	32.08(22.352)	32.74(25.041)	31.18(23.538)	35.24(22.654)	32.32(22.856)	32.05(21.475)	30.38(18.739)	32.52(21.482)
Median	23.00	30.00	25.00	25.50	33.00	28.00	24.50	28.00	28.00
(Q1, Q3)	(9.00, 42.00)	(14.00, 48.00)	(11.00, 54.00)	(11.00, 48.00)	(15.50, 53.00)	(16.00, 46.00)	(16.00, 51.00)	(16.00, 43.00)	(16.00, 49.00)
Subject's assessment of pain activity (0-100)									
Mean (SD)	27.17(24.055)	30.76(23.943)	28.99(25.687)	28.97(24.584)	35.93(24.000)	30.49(22.592)	32.26(22.686)	28.54(18.844)	31.84(22.200)
Median	20.00	24.00	20.00	22.00	31.50	25.00	25.00	24.00	26.50
(Q1, Q3)	(9.00, 39.00)	(11.00, 49.00)	(8.00, 49.00)	(10.00, 45.00)	(18.00, 54.50)	(15.00, 39.00)	(15.00, 51.00)	(14.00, 39.00)	(15.00, 47.00)
C-reactive protein (mg/dL)									
Mean (SD)	0.36(0.570)	0.65(1.245)	0.50(1.034)	0.51(0.996)	0.75(1.236)	0.52(0.918)	0.61(1.172)	0.60(1.075)	0.62(1.105)
Median	0.10	0.20	0.10	0.20	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20
(Q1, Q3)	(0.10, 0.40)	(0.10, 0.60)	(0.10, 0.50)	(0.10, 0.50)	(0.10, 0.85)	(0.10, 0.50)	(0.10, 0.60)	(0.10, 0.60)	(0.10, 0.65)

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 15.1-2.9.1（5.3.5.1-1）、表 15.1-2.9.1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.1-8　ベースライン時の ACR コンポーネントと DAS28-CRP（FAS）（評価試験）（続き）

	日本 RA P3 試験（二重盲検期）				日本 RA P2 試験				
		Denosumab				Denosumab			
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Health assessment questionnaire disability index (0-3)									
Mean (SD)	0.31(0.393)	0.40(0.507)	0.38(0.451)	0.36(0.454)	0.47(0.518)	0.39(0.450)	0.32(0.382)	0.35(0.392)	0.38(0.442)
Median	0.13	0.25	0.25	0.25	0.38	0.25	0.19	0.25	0.25
(Q1, Q3)	(0.00, 0.50)	(0.00, 0.63)	(0.00, 0.63)	(0.00, 0.63)	(0.00, 0.63)	(0.00, 0.63)	(0.00, 0.50)	(0.00, 0.63)	(0.00, 0.63)
Tender joint count among 28 joints (0-28)									
Mean (SD)	4.53(4.507)	4.99(5.335)	4.81(4.874)	4.78(4.913)	6.42(5.545)	5.28(5.214)	5.55(5.327)	5.34(4.956)	5.66(5.264)
Median	3.00	3.00	4.00	3.00	5.00	4.00	4.00	4.00	4.00
(Q1, Q3)	(1.00, 7.00)	(1.00, 7.00)	(1.00, 7.00)	(1.00, 7.00)	(2.00, 8.00)	(2.00, 7.00)	(2.00, 8.00)	(2.00, 8.00)	(2.00, 8.00)
Swollen joint count among 28 joints (0-28)									
Mean (SD)	6.68(3.220)	7.08(3.709)	6.69(3.068)	6.82(3.343)	7.51(3.474)	6.67(3.282)	7.82(3.632)	7.41(3.743)	7.35(3.545)
Median	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	6.00	7.00	7.00	7.00
(Q1, Q3)	(4.00, 9.00)	(5.00, 9.00)	(5.00, 9.00)	(5.00, 9.00)	(5.00, 9.00)	(4.00, 8.00)	(6.00, 10.00)	(5.00, 10.00)	(5.00, 9.00)
Disease activity score 28									
Mean (SD)	3.43(1.015)	3.62(1.094)	3.52(1.038)	3.52(1.051)	3.95(0.989)	3.63(1.017)	3.79(1.033)	3.75(0.929)	3.78(0.995)
Median	3.33	3.49	3.41	3.40	3.97	3.56	3.74	3.62	3.72
(Q1, Q3)	(2.68, 4.11)	(2.91, 4.25)	(2.68, 4.23)	(2.76, 4.18)	(3.35, 4.54)	(3.00, 4.23)	(3.18, 4.47)	(3.11, 4.37)	(3.13, 4.42)

N = Number of subjects in the analysis set

Source: 治験総括報告書 表15.1-2.9.1（5.3.5.1-1）、表15.1-2.9.1（5.3.5.1-2）

3.1.2.2　参考試験（北米 RA P2 試験）

北米 RA P2 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1-9 に、関節リウマチ疾患特性と併用薬を表 2.7.3.3.1-10 に、TSS、骨びらん、JSN スコアを表 2.7.3.3.1-11 に、BMD を表 2.7.3.3.1-12 に示す。

北米 RA P2 試験に組み入れられた被験者は、73%が女性であり、組み入れ時の平均年齢（SD）（以下同様）は 57.4（11.2）歳であった。大多数の被験者は白人（82%）であり、続いてヒスパニック系（9%）が多かった。日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験では被験者を関節リウマチの確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満の患者に限定したのに対し、本試験では上限を設けなかったため、関節リウマチの罹病期間は 11.01（9.11）年と、罹病期間が日本の試験よりも長い患者が組み入れられた。ベースライン時の RF 陽性は 78%であった。被験者は全員 MTX を使用しており、MTX の週間投与量は 16.08（4.37）mg であった。TSS のベースライン値は 40.40（46.75）、骨びらんスコアは 22.90（26.40）、JSN スコアは 17.49（22.19）であった。北米 RA P2 試験では副腎皮質ホルモン使用の有無及び生物学的製剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アナキンラなど）使用の有無による層別割付を行った。層別因子の副腎皮質ホルモンの使用及び生物学的製剤の使用では、いずれの投与群も、副腎皮質ホルモンの使用ありが約 40%、生物学的製剤の使用ありが 20%であった。関節リウマチの罹病期間は、プラセボ群 9.70（8.12）年、60 mg Q6M 群 10.47（7.18）年、180 mg Q6M 群 12.88（11.29）年であり、デノスマブの各投与群に比べてプラセボ群で短かった。TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースライン値は、デノスマブの各投与群に比べ、プラセボ群で低かった。その他の項目では、ベースライン時の BMD を含め、投与群間で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.1-9　ベースライン時の人口統計学的特性（Randomized Subject）
（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 78)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 73)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 76)	All (N = 227)
Sex - n (%)				
Female	62 (79)	51 (70)	53 (70)	166 (73)
Male	16 (21)	22 (30)	23 (30)	61 (27)
Race – n (%)				
White or Caucasian	62 (79)	59 (81)	66 (87)	187 (82)
Black or African American	2 (3)	3 (4)	1 (1)	6 (3)
Hispanic or Latino	9 (12)	6 (8)	6 (8)	21 (9)
Asian	2 (3)	1 (1)	1 (1)	4 (2)
Japanese	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (1)
American Indian or Alaska Native	1 (1)	2 (3)	1 (1)	4 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
Other	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
Age (years)				
Mean	57.0	57.3	58.0	57.4
SD	11.1	11.4	11.0	11.2
Body weight (kg)				
Mean	76.87	77.35	77.71	77.30
SD	15.10	19.10	18.60	17.57

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 8-3、表 14-2.2（5.3.5.1-3）

表 2.7.3.3.1-10　ベースライン時の関節リウマチ疾患特性と併用薬（Randomized Subject）
（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 78)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 73)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 76)	All (N = 227)
Baseline rheumatoid factor status - n (%)				
Positive	61 (78)	55 (75)	60 (79)	176 (78)
Negative	9 (12)	14 (19)	11 (14)	34 (15)
Unknown	8 (10)	4 (5)	5 (7)	17 (7)
Duration of rheumatoid arthritis (years)				
Mean	9.70	10.47	12.88	11.01
SD	8.12	7.18	11.29	9.11
Duration of osteoporosis (years)				
n	20	16	17	53
Mean	4.76	5.22	4.53	4.82
SD	3.60	3.34	3.24	3.36
Baseline corticosteroid use - n (%)				
No	50 (64)	46 (63)	47 (62)	143 (63)
Yes	28 (36)	27 (37)	29 (38)	84 (37)
Baseline methotrexate (MTX) weekly dose (mg)				
n	78	73	76	227
Mean	16.33	15.66	16.23	16.08
SD	4.05	4.26	4.81	4.37
Precious use of biologic agents - n (%)				
No	61 (78)	59 (81)	60 (79)	180 (79)
Yes	17 (22)	14 (19)	16 (21)	47 (21)

N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表 8-4、表 14-2.8（5.3.5.1-3）

表 2.7.3.3.1-11　ベースライン時の TSS、骨びらん、JSN スコア（Randomized Subject）
（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 75)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 73)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 74)	All (N = 222)
Total modified sharp score (0-448)				
n	75	73	74	222
Mean	29.92	40.00	51.41	40.40
SD	34.71	40.09	59.79	46.75
Median	17.50	29.00	26.25	21.75
Q1, Q3	4.00, 43.00	8.50, 55.50	7.50, 67.00	7.50, 57.50
Min, Max	0.0, 148.5	0.0, 163.5	0.0, 248.5	0.0, 248.5
Bone erosion score (0-280)				
n	75	73	74	222
Mean	16.62	22.18	29.98	22.90
SD	17.18	22.04	35.21	26.40
Median	10.50	15.00	16.25	14.50
Q1, Q3	3.00, 25.50	5.00, 33.50	5.00, 43.50	5.00, 33.50
Min, Max	0.0, 67.1	0.0, 93.5	0.0, 150.0	0.0, 150.0
Joint space narrowing score (0-168)				
n	75	73	74	222
Mean	13.29	17.81	21.43	17.49
SD	18.90	20.33	26.22	22.19
Median	5.00	11.00	10.25	8.50
Q1, Q3	1.00, 19.00	1.50, 26.50	2.00, 30.00	1.00, 26.50
Min, Max	0.0, 94.0	0.0, 72.9	0.0, 105.0	0.0, 105.0

N = Number of subjects in the 12-month read who have nonmissing baseline scores
Source: 治験総括報告書 表8-6（5.3.5.1-3）

表 2.7.3.3.1-12　ベースライン時の BMD（Randomized Subject）
（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 78)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 73)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 76)	All (N = 227)
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Hologic (g/cm^2)				
n	36	26	31	93
Mean	0.996	1.034	0.960	0.995
SD	0.144	0.145	0.165	0.153
Median	1.004	1.022	0.943	0.999
Q1, Q3	0.896, 1.105	0.970, 1.107	0.823, 1.048	0.887, 1.090
Min, Max	0.66, 1.36	0.63, 1.33	0.71, 1.41	0.63, 1.41
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Lunar (g/cm^2)				
n	37	45	43	125
Mean	1.152	1.140	1.118	1.136
SD	0.187	0.224	0.210	0.208
Median	1.109	1.104	1.097	1.104
Q1, Q3	1.028, 1.225	1.008, 1.250	0.988, 1.271	1.008, 1.248
Min, Max	0.88, 1.62	0.59, 1.74	0.64, 1.57	0.59, 1.74

Source: 治験総括報告書 表14-2.4（5.3.5.1-3）

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　関節破壊の抑制

3.2.1.1　TSS

3.2.1.1.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験の TSS のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-1 に示す。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 2.7.3.3.2-1 に、その右側 70%～100%の拡大図を図 2.7.3.6-1 に、左側 0%～30%の拡大図を図 2.7.3.6-2 に示す。TSS のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.3.2-2 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、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、0.000 及び 1.488、0.000 及び 0.989、0.000 及び 0.720 であった。12 ヵ月時では、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 ヵ月時に 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）の被験者数を表 2.7.3.3.2-2 に、6 及び 12 ヵ月時に 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）の被験者数を表 2.7.3.3.2-3 に、12 ヵ月時に TSS のベースラインからの変化量が 5 以上（以下、TSS で rapid radiological progression［RRP］を示したとする）の被験者数を表 2.7.3.3.2-4 に示す。TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合は、6 ヵ月時でそれぞれ 70.2%、78.8%、80.4%、12 ヵ月時でそれ

ぞれ 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（CMH 検定、$P = 0.0014$～0.0372）。また、TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 61.0%、67.3%、72.1%、12 ヵ月時でそれぞれ 55.5%、66.4%、67.6%であった。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、$P = 0.0097$～0.0205）。TSS の評価で 12 ヵ月時に RRP を示した被験者の割合は、それぞれ 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かった（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。

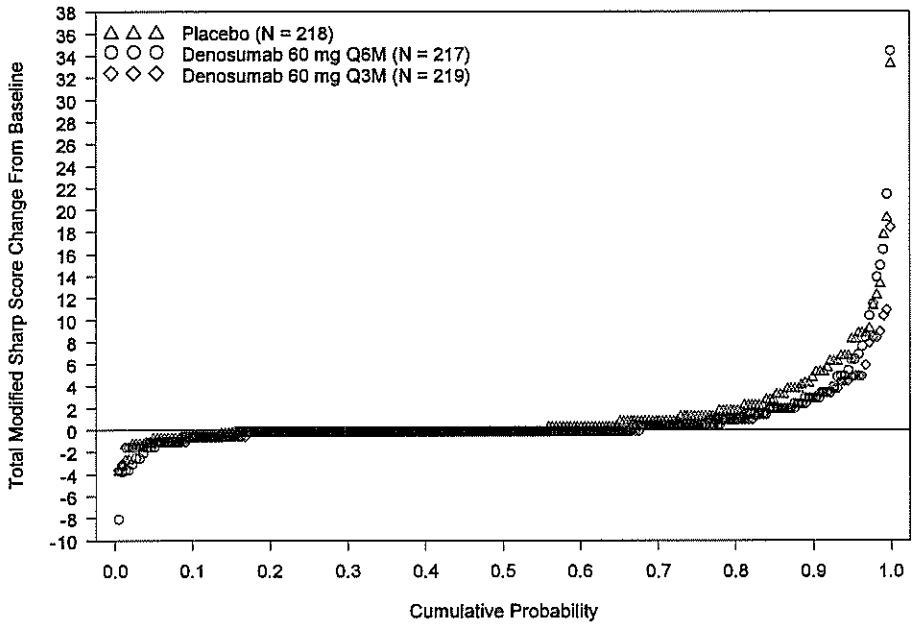
以上より、DMARDs 併用下でデノスマブ 60 mg Q6M、Q3M の投与は日本人関節リウマチ患者における関節破壊抑制に有効であることが示された。

表 2.7.3.3.2-1　TSS のベースラインからの変化量（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)
Month 6			
n	218	217	219
Mean (95%CI)	0.915(0.604, 1.226)	0.622(0.265, 0.978)	0.481(0.242, 0.719)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)
P-value[a]	–	0.0360	0.0028
Month 12			
n	218	217	219
Mean (95%CI)	1.488(0.987, 1.990)	0.989(0.485, 1.493)	0.720(0.411, 1.029)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)
P-value[a]	–	0.0235	0.0055

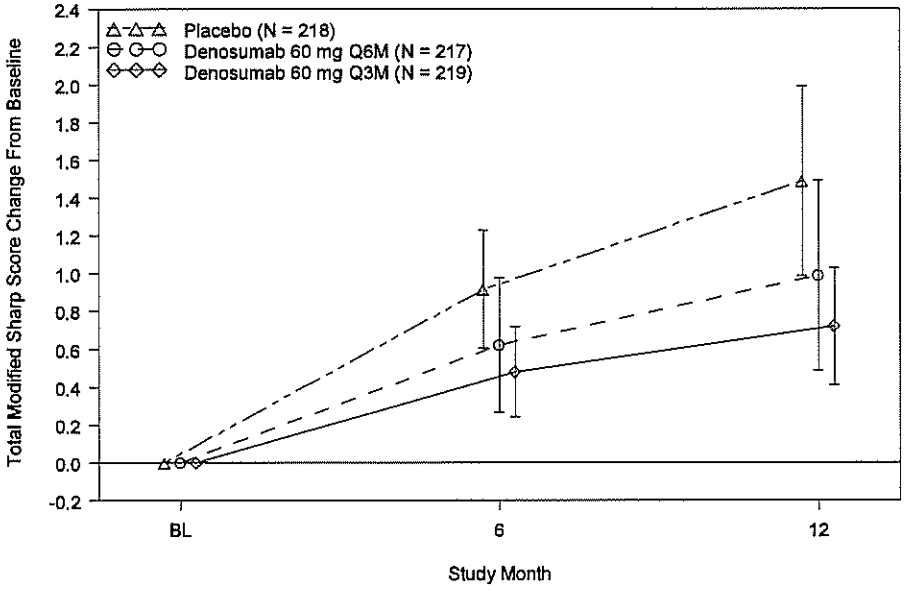
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 11.4.1-2（5.3.5.1-1）

図 2.7.3.3.2-1　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 2.7.3.3.2-2　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）

表 2.7.3.3.2-2　TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者数（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Month 6			
n (%)	153 (70.2)	171 (78.8)	176 (80.4)
P-value[a]	–	0.0372	0.0140
Month 12			
n (%)	140 (64.2)	164 (75.6)	171 (78.1)
P-value[a]	–	0.0097	0.0014

N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on CMH test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 11.4.1-3（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.3.2-3　TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者数（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Month 6			
n (%)	133 (61.0)	146 (67.3)	158 (72.1)
P-value[a]	–	0.1720	0.0139
Month 12			
n (%)	121 (55.5)	144 (66.4)	148 (67.6)
P-value[a]	–	0.0205	0.0097

N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on CMH test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.3（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.3.2-4　TSS の評価で 12 ヵ月時に RRP を示した被験者数（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
n (%)	23 (10.6)	15 (6.9)	11 (5.0)
P-value[a]	–	0.1785	0.0310

N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on CMH test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.5（5.3.5.1-1）

3.2.1.1.2　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験の TSS のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-5 に、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 2.7.3.3.2-3 に、TSS のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.3.2-4 に示す。12 ヵ月時の TSS のベースライン時からの変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、0.000 及び 1.525、0.000 及び 0.591、0.000 及び 0.485、0.000 及び 0.618 であり、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 群ではプラセボと比較して有意に抑制されていた（Shirley-Williams 検定、$P = 0.0054$）。

6 及び 12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者数を表 2.7.3.3.2-6 に、TSS の評価で 12 ヵ月時に RRP を示した被験者数を表 2.7.3.3.2-7 に示す。TSS 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（以下同様）に、6 ヵ月時でそれぞれ 55.7%、70.6%、70.7%、72.9%、12 ヵ月時でそれぞれ 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、$P = 0.0164 \sim 0.0427$）。TSS の評価で 12 ヵ月時に RRP を示した被験者の割合は、それぞれ 9.1%、2.4%、1.2%、4.7%であり、デノスマブの各投与群でプラセボ群と比較して少な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、関節破壊が進行した被験者が多かったことが示された。

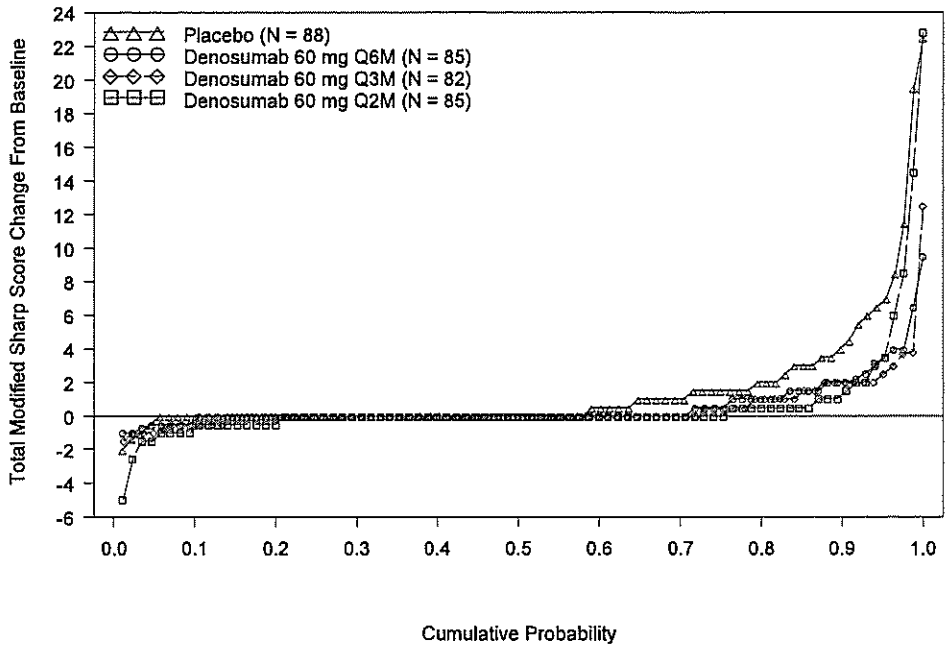
以上より、MTX 併用下でデノスマブ 60 mg Q6M、Q3M、Q2M の投与は日本人関節リウマチ患者における関節破壊抑制に有効であることが示された。

表 2.7.3.3.2-5　TSS のベースラインからの変化量（日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)
Month 6				
n	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.873(0.409, 1.338)	0.406(0.141, 0.671)	0.401(0.108, 0.694)	0.405(0.027, 0.783)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.000)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)
P-value[a]	–	0.0779	0.0663	0.0107
P-value[b]	–	–	0.0376	0.0054
Month 12				
n	88	85	82	85
Mean (95%CI)	1.525(0.744, 2.305)	0.591(0.258, 0.923)	0.485(0.121, 0.850)	0.618(−0.084, 1.319)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.000)
P-value[a]	–	0.0307	0.0077	0.0003
P-value[b]	–	0.0185	0.0046	0.0001

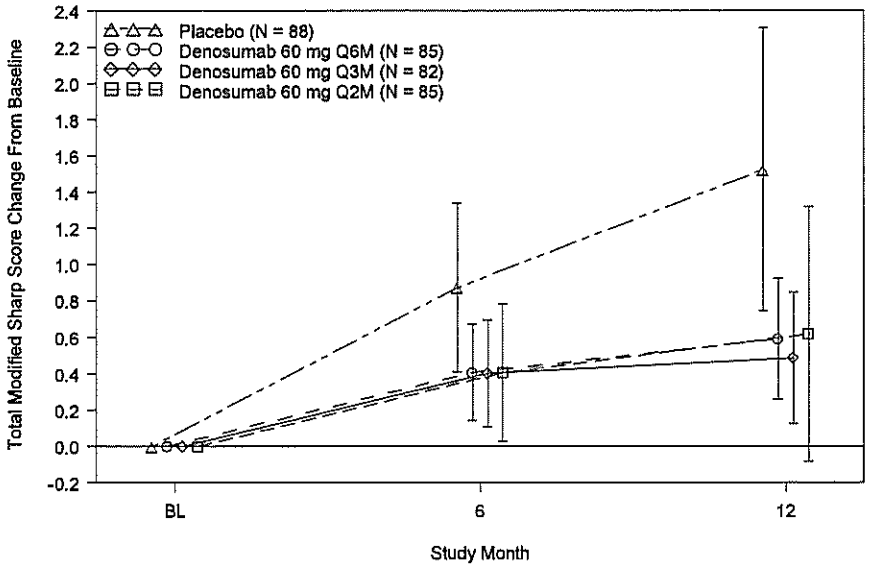
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor)
b: Based on Shirley-Williams test with 0.025 one-sided significant level
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）

図 2.7.3.3.2-3　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 P2 試験）



N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-9（5.3.5.1-2）

図 2.7.3.3.2-4　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 P2 試験）



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

表 2.7.3.3.2-6　TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者数（日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
Month 6				
n (%)	49 (55.7)	60 (70.6)	58 (70.7)	62 (72.9)
P-value[a]	–	0.0427	0.0401	0.0172
Month 12				
n (%)	51 (58.0)	60 (70.6)	59 (72.0)	64 (75.3)
P-value[a]	–	0.0764	0.0557	0.0164

N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on CMH test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor) (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.3（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.2-7　TSS の評価で 12 ヵ月時に RRP を示した被験者数（日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
n (%)	8 (9.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.7)
P-value[a]	–	0.0601	0.0218	0.2496

N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on CMH test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor) (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.4（5.3.5.1-2）

3.2.1.1.3　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験の TSS のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-8 に、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 2.7.3.3.2-5 に示す。12 ヵ月時の TSS のベースライン時からの変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順に、0.50 及び 2.02、0.00 及び 0.85、0.00 及び 1.09 であり、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。6 ヵ月時では、デノスマブの各投与群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

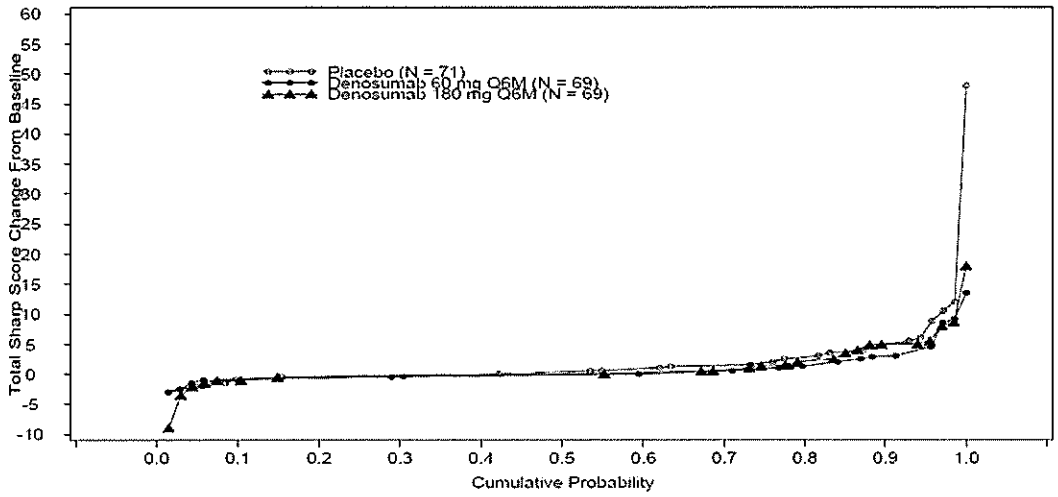
6 及び 12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者数を表 2.7.3.3.2-9 に示す。12 ヵ月時における TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群 42.3%に対し、60 mg Q6M 群 59.4%、180 mg Q6M 群 53.6%であり、デノスマブの各投与群でプラセボ群と比較してやや高い傾向が認められた。プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、関節破壊が進行した被験者が多かったことが示唆された。

表 2.7.3.3.2-8　TSS のベースラインからの変化量（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 71)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 69)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 69)
Month 6			
n	71	69	69
Mean (SD)	0.77(2.10)	0.77(2.02)	0.28(1.80)
Median (Q1,Q3)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 0.50)
P-value[a]	–	0.602	0.181
Month 12			
n	71	69	67
Mean (SD)	2.02(6.15)	0.85(2.52)	1.09(3.25)
Median (Q1,Q3)	0.50(0.00, 2.00)	0.00(−0.50, 1.00)	0.00(0.00, 1.50)
P-value[a]	–	0.032	0.180

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement in the 12-month read
a: Two-sided Van Elteren stratified rank test adjusting for strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic) (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 9-3（5.3.5.1-3）

図 2.7.3.3.2-5　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（北米 RA P2 試験［参考試験］）



N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement in the 12-month read

Source: 治験総括報告書 図 14-8.1.1（5.3.5.1-3）

表 2.7.3.3.2-9　TSS 非進行（変化量 0 以下）被験者数（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 71)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 69)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 69)
Month 6 - n (%)	37(52.1)	38(55.1)	43(62.3)
Month 12 - n (%)	30(42.3)	41(59.4)	37(53.6)

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement in the 12-month read
Source: 治験総括報告書 表 9-4（5.3.5.1-3）

3.2.1.2　骨びらんスコア

3.2.1.2.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験の骨びらんスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-10 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の累積確率プロットを図 2.7.3.3.2-6

に、その右側 70%～100%の拡大図を図 2.7.3.6-3 に、左側 0%～30%の拡大図を図 2.7.3.6-4 に示す。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 2.7.3.3.2-7 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の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 0.000 及び 0.979、0.000 及び 0.511、0.000 及び 0.217 であり、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 ヵ月時においても 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、$P = 0.0002$）。

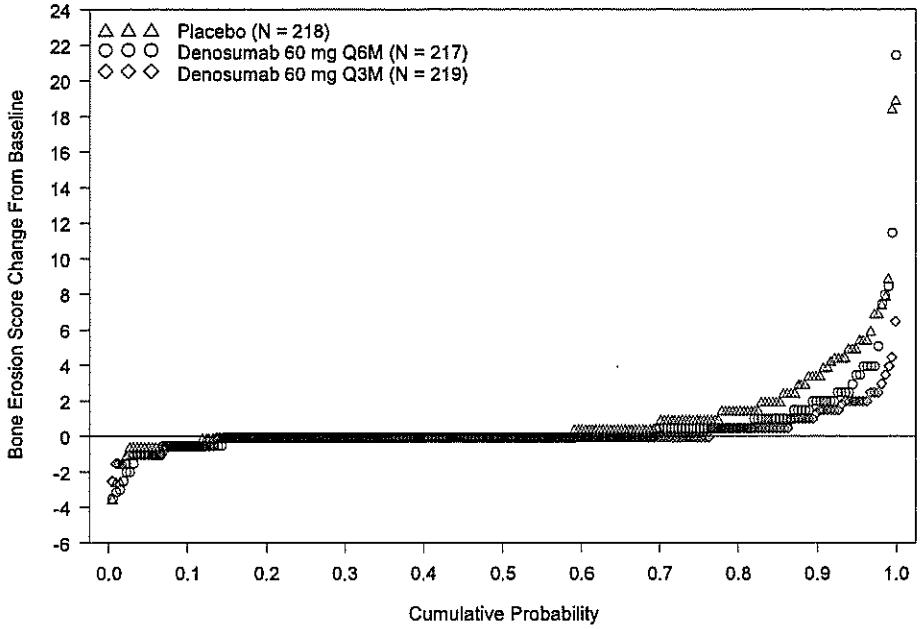
6 及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者数を表 2.7.3.3.2-11 に示す。骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 65.1%、68.7%、79.0%、12 ヵ月時でそれぞれ 58.7%、69.1%、76.3%であった。12 ヵ月時での割合は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高く、6 ヵ月時での割合も Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（CMH 検定、$P < 0.0001$～$P = 0.0244$）。プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、骨びらんが進行した被験者が多かったことが示された。

表 2.7.3.3.2-10　骨びらんスコアのベースラインからの変化量（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)
Month 6			
n	218	217	219
Mean (95%CI)	0.583(0.389, 0.776)	0.341(0.157, 0.525)	0.134(0.029, 0.238)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.000)
P-value[a]	–	0.1323	0.0002
Month 12			
n	218	217	219
Mean (95%CI)	0.979(0.648, 1.309)	0.511(0.224, 0.798)	0.217(0.090, 0.343)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.000)	0.000(0.000, 0.500)	0.000(0.000, 0.000)
P-value[a]	–	0.0104	0.0001

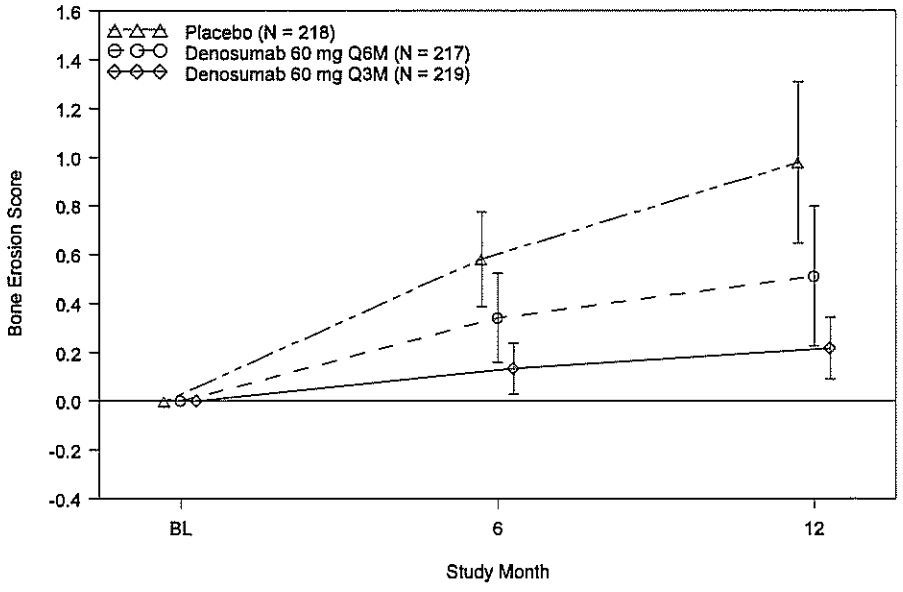
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 11.4.1-2（5.3.5.1-1）

図 2.7.3.3.2-6　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 2.7.3.3.2-7　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）

表 2.7.3.3.2-11　骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者数（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Month 6			
n (%)	142 (65.1)	149 (68.7)	173 (79.0)
P-value[a]	–	0.4461	0.0013
Month 12			
n (%)	128 (58.7)	150 (69.1)	167 (76.3)
P-value[a]	–	0.0244	<0.0001

N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on CMH test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.3（5.3.5.1-1）

3.2.1.2.2　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験の骨びらんスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-12 に、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 2.7.3.3.2-8 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 2.7.3.3.2-9 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の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、デノスマブ 60 mg Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 0.000 及び 0.990、0.000 及び 0.269、0.000 及び 0.140、0.000 及び 0.085 であり、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骨びらん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: $P = 0.0036$、Q6M 群: $P = 0.0082$）。また、6 ヵ月時においても、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抑制されていた（Shirley-Williams 検定、Q2M 群: $P < 0.0001$、Q3M 群: $P = 0.0026$、Q6M 群: $P = 0.0169$）。

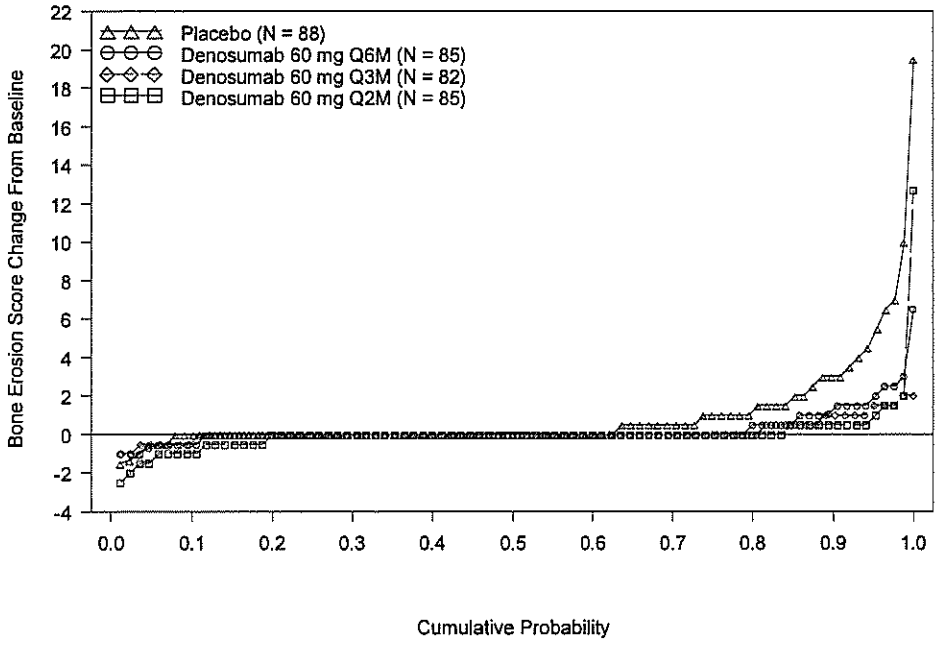
6 及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者数を表 2.7.3.3.2-13 に示す。骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群、デノスマブ 60 mg Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 62.5%、76.5%、82.9%、82.4%、12 ヵ月時でそれぞれ 62.5%、78.8%、80.5%、83.5%であった。6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高かった（$P = 0.0019$～0.0469）。プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べ、骨びらんが進行した被験者が多かったことが示された。

表 2.7.3.3.2-12　骨びらんスコアのベースラインからの変化量（日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)
Month 6				
n	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.623(0.307, 0.939)	0.224(0.045, 0.402)	0.146(0.030, 0.263)	0.087(−0.103, 0.276)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 0.750)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
P-value[a]	−	0.0346	0.0072	0.0004
P-value[b]	−	0.0169	0.0026	<0.0001
Month 12				
n	88	85	82	85
Mean (95%CI)	0.990(0.421, 1.560)	0.269(0.058, 0.481)	0.140(0.023, 0.258)	0.085(−0.243, 0.413)
Median (Q1,Q3)	0.000(0.000, 1.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
P-value[a]	−	0.0125	0.0066	<0.0001
P-value[b]	−	0.0082	0.0036	<0.0001

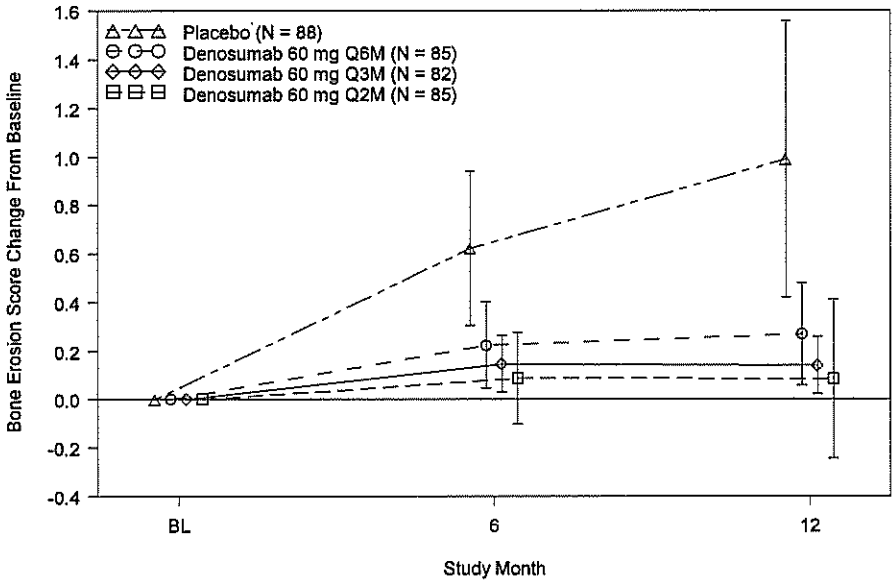
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor)
b: Based on Shirley-Williams test with 0.025 one-sided significant level
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-2）

図 2.7.3.3.2-8　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 P2 試験）



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

図 2.7.3.3.2-9　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 P2 試験）



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

表 2.7.3.3.2-13　骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者数（日本 RA P2 試験）

		denosumab		
	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)
Month 6				
n (%)	55 (62.5)	65 (76.5)	68 (82.9)	70 (82.4)
P-value[a]	–	0.0469	0.0031	0.0038
Month 12				
n (%)	55 (62.5)	67 (78.8)	66 (80.5)	71 (83.5)
P-value[a]	–	0.0173	0.0099	0.0019

N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on CMH test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor) (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.3（5.3.5.1-2）

3.2.1.2.3　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験の骨びらんスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-14 に 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からの変化量の累積確率プロットを図 2.7.3.3.2-10 に示す。12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースライン時からの変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順に、それぞれ 0.00 及び 1.44、0.00 及び 0.33、0.00 及び 0.30 であり、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、60 mg Q6M 群: $P = 0.012$、180 mg Q6M 群: $P = 0.007$）。また、6 ヵ月時においても 180 mg Q6M 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、$P = 0.019$）。

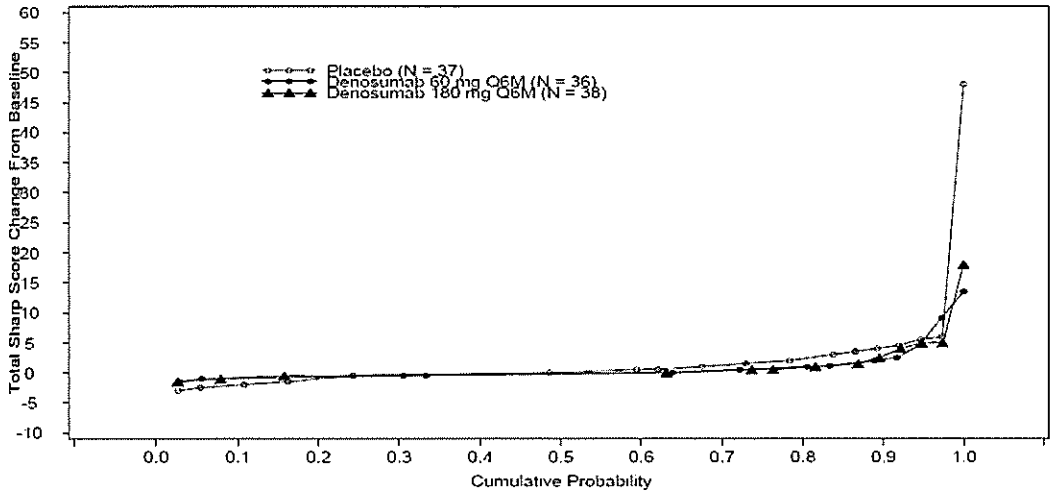
6 及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者数を表 2.7.3.3.2-15 に示す。12 ヵ月時の骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者の割合は、プラセボ群 53.5%に対し、60 mg Q6M 群 72.5%、180 mg Q6M 群 68.1%とデノスマブの各投与群で高い傾向が認められた。プラセボ群ではデノスマブの各投与群に比べて骨びらんが進行した被験者が多かったことが示唆された。

表 2.7.3.3.2-14　骨びらんスコアのベースラインからの変化量（北米 RA P2 試験[参考試験]）

	Placebo (N = 71)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 69)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 69)
Month 6			
n	71	69	69
Mean (SD)	0.59(1.82)	0.25(1.19)	0.05(0.97)
Median (Q1,Q3)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00(0.00, 0.50)	0.00(0.00, 0.00)
P-value[a]	–	0.277	0.019
Month 12			
n	71	69	67
Mean (SD)	1.44(5.15)	0.33(1.22)	0.30(2.18)
Median (Q1,Q3)	0.00(0.00, 1.50)	0.00(0.00, 0.50)	0.00(0.00, 0.50)
P-value[a]	–	0.012	0.007

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement in the 12-month read
a: Two-sided Van Elteren stratified rank test adjusting for strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic) (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 9-3（5.3.5.1-3）

図 2.7.3.3.2-10　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からの変化量の累積確率プロット（北米 RA P2 試験［参考試験］）



N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement in the 24-month read

Source: 治験総括報告書 図 14-8.1.2（5.3.5.1-3）

表 2.7.3.3.2-15　骨びらんスコア非進行（変化量 0 以下）被験者数
（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 71)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 69)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 69)
Month 6 - n (%)	47(66.2)	46(66.7)	52(75.4)
Month 12 - n (%)	38(53.5)	50(72.5)	47(68.1)

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement in the 12-month read
Source: 治験総括報告書 表 9-4（5.3.5.1-3）

3.2.1.3　JSN スコア

3.2.1.3.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験の JSN スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-2 に示す。デノスマブの各投与群では、プラセボ群に対し JSN スコアへの影響は認められなかった。JSN スコアのベースラインから変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、6 ヵ月時ではそれぞれ 0.000 及び 0.333、0.000 及び 0.281、0.000 及び 0.347、12 ヵ月時ではそれぞれ 0.000 及び 0.510、0.000 及び 0.478、0.000 及び 0.504 であり、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、Q6M 群、Q3M 群の順に、76.6%、81.1%、79.0%であり、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。

3.2.1.3.2　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験の JSN スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-2 に示す。JSN スコアのベースラインから変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、6 ヵ月時ではそれぞれ 0.000 及び 0.250、0.000 及び 0.182、0.000 及び 0.255、0.000 及び 0.319、12 ヵ月時ではそれぞれ 0.000 及び 0.534、0.000 及び 0.321、0.000 及び 0.345、0.000 及び 0.533 であり、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、デノスマブ 60 mg Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、78.4%、80.0%、78.0%、82.4%であり、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。

3.2.1.3.3　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験の JSN スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2-2 に示す。JSN スコアのベースラインから変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ群、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順に、6 ヵ月時ではそれぞれ 0.00 及び 0.18、0.00 及び 0.51、0.00 及び 0.23、12 ヵ月時ではそれぞれ 0.00 及び 0.58、0.00 及び 0.51、0.00 及び 0.79 であり、デノスマブ 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。

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、60 mg Q6M 群、180 mg Q6M 群の順に、64.8%、69.6%、59.4%であり、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。

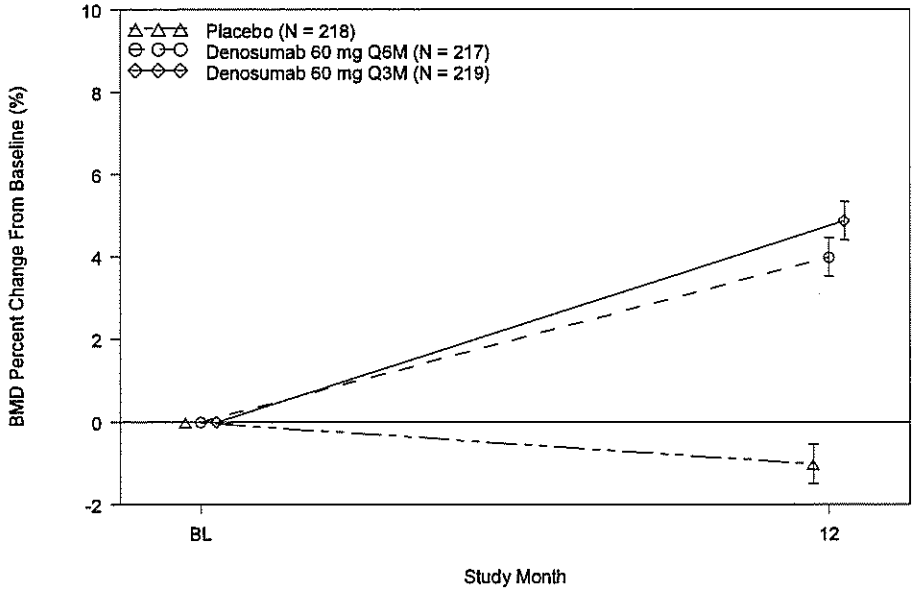
3.2.2　骨密度

3.2.2.1　腰椎

3.2.2.1.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験における 12 ヵ月時の腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の推移を図 2.7.3.3.2-11 に、変化率の要約統計量を表 2.7.3.6-3 に、各投与群の変化率を ANCOVA モデルを用いて比較した結果を表 2.7.3.6-4 に示す。BMD のベースラインからの変化率について、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、BMD 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な増加を示した（いずれも $P < 0.0001$）。

図 2.7.3.3.2-11　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率の推移（最小二乗平均値 ± 95%CI）（ANCOVA Model）（日本 RA P3 試験）



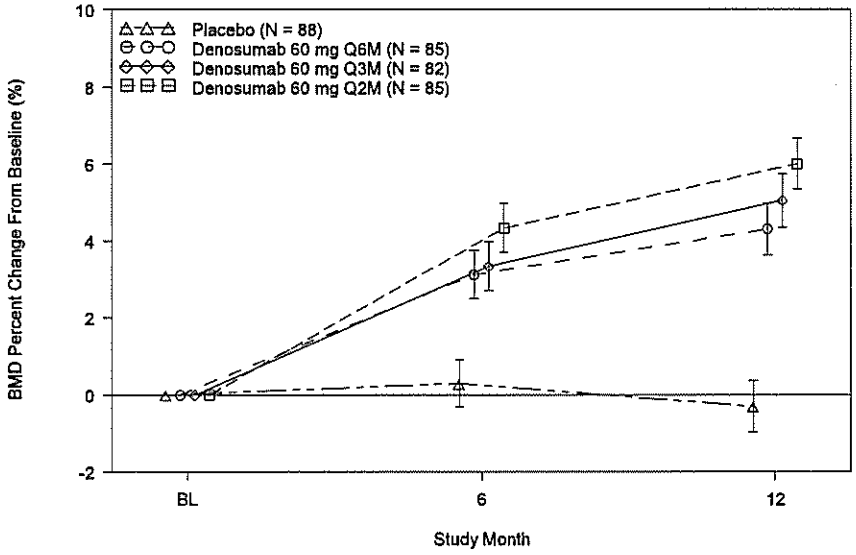
N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-10（5.3.5.1-1）

3.2.2.1.2　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験における腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の推移を図 2.7.3.3.2-12 に、変化率の要約統計量を表 2.7.3.6-5 に、各投与群の変化率を

ANCOVA モデルを用いて比較した結果を表 2.7.3.6-6 に示す。BMD のベースラインからの変化率について、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 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 $P < 0.0001$）。

図 2.7.3.3.2-12　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率の推移（%）（最小二乗平均 ± 95%CI）（Repeated Measures Model）（日本 RA P2 試験）

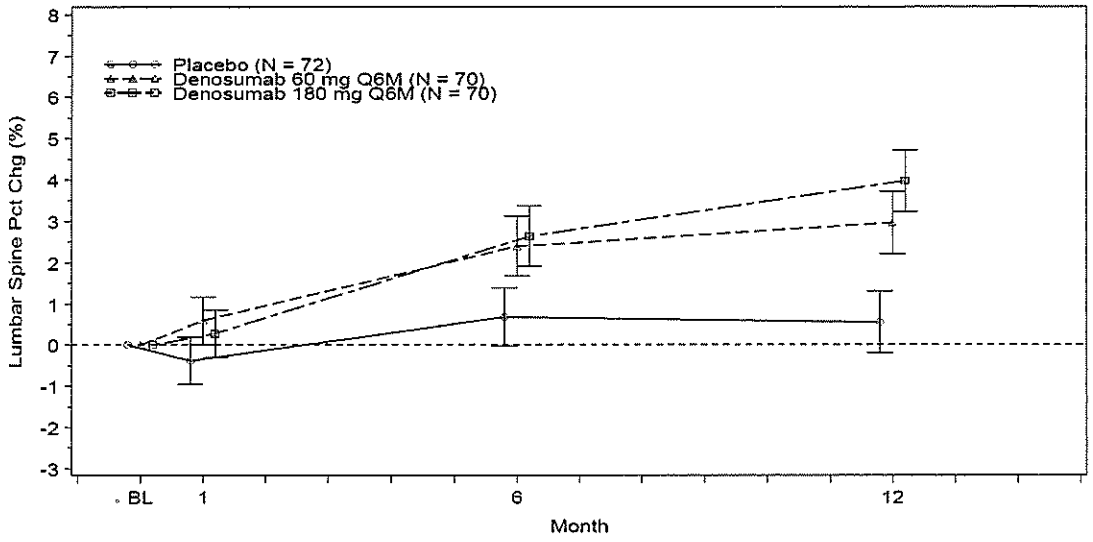


N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-10（5.3.5.1-2）

3.2.2.1.3　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験における腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の推移を図 2.7.3.3.2-13 に示す。BMD のベースラインからの変化率について、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 1.67（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（$P < 0.0001$～$P = 0.002$）。

図 2.7.3.3.2-13　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率の推移（%）（最小二乗平均 ± 95%CI）（ANCOVA Model）（北米 RA P2 試験［参考試験］）



Population includes all subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement.
Least squares means and its 95% CI are from ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, and strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic).

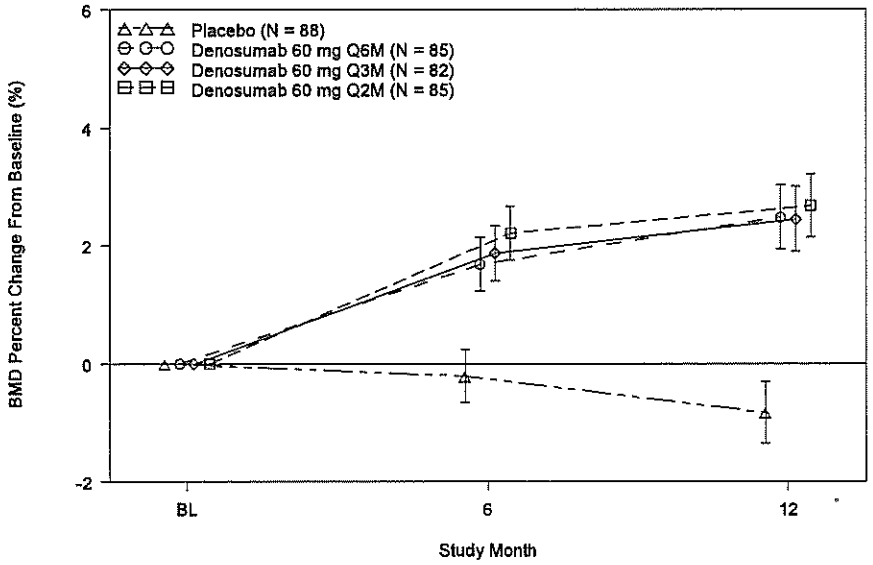
Source: 治験総括報告書 図 9-1（5.3.5.1-3）

3.2.2.2　大腿骨近位部

3.2.2.2.1　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験における大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の推移を図 2.7.3.3.2-14 に示す。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 $P < 0.0001$）。

図 2.7.3.3.2-14　大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率の推移（%）（最小二乗平均 ± 95%CI）（Repeated Measures Model）（日本 RA P2 試験）

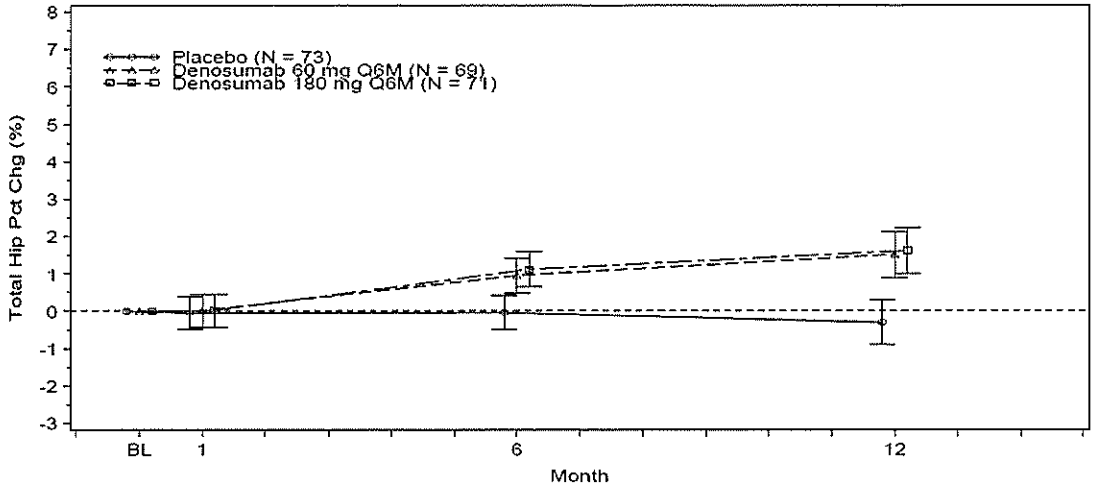


N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-11（5.3.5.1-2）

3.2.2.2.2　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験における大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の推移を図 2.7.3.3.2-15 に示す。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（$P < 0.001$～$P = 0.004$）。

図 2.7.3.3.2-15　大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率の推移（%）（最小二乗平均 ± 95%CI）（ANCOVA Model）（北米 RA P2 試験［参考試験］）



Population includes all subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement.
Least squares means and its 95% CI are from ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, and strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic).

Source: 治験総括報告書 図 9-3（5.3.5.1-3）

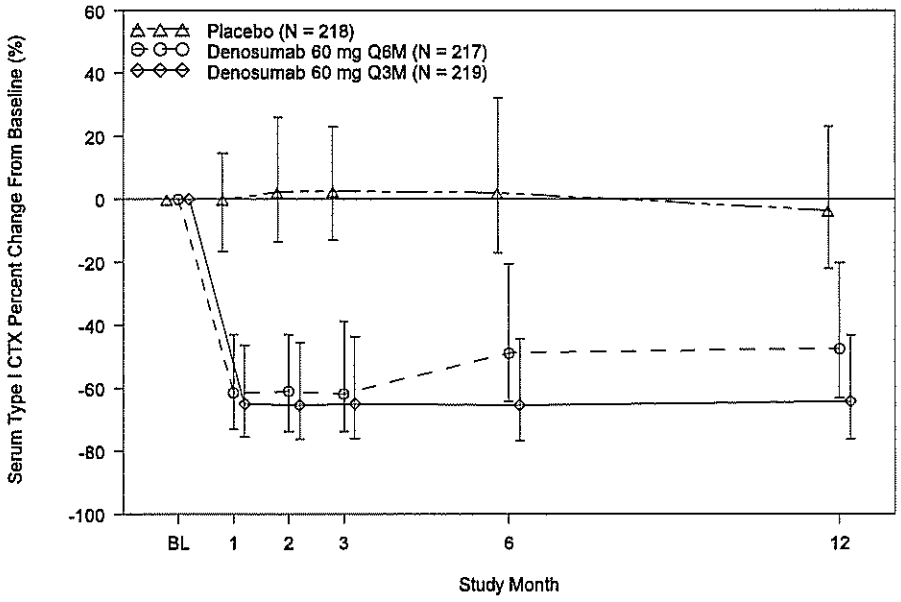
3.2.3　骨代謝マーカー

3.2.3.1　CTX-I

3.2.3.1.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験において、骨代謝マーカーである血清 CTX-I のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3.2-16 に示す。デノスマブの各投与群では、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。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。

図 2.7.3.3.2-16　CTX-I のベースラインからの変化率の推移（%）（中央値［四分位範囲］）
（日本 RA P3 試験［二重盲検期］）

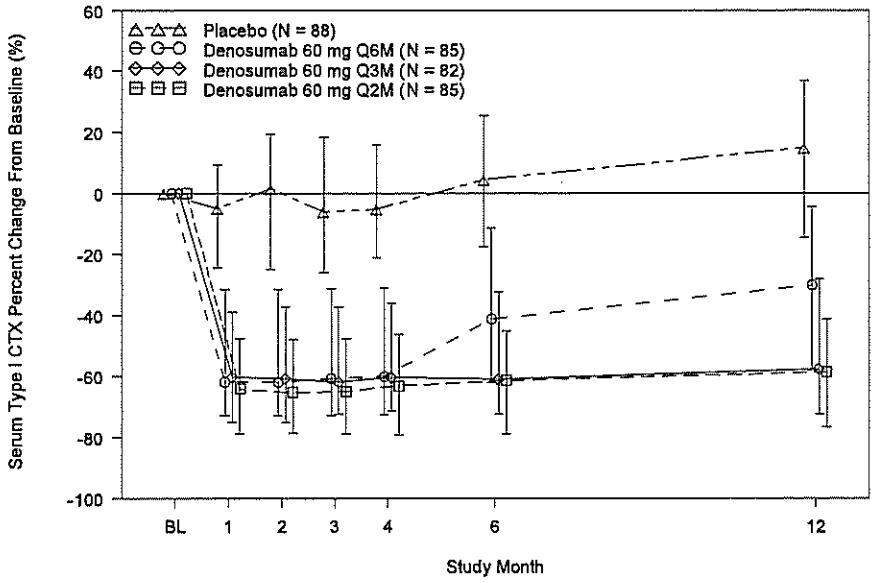


N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-11（5.3.5.1-1）

3.2.3.1.2　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験での血清 CTX-I のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3.2-17 に示す。デノスマブの各投与群では、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。Q2M 群、Q3M 群では試験終了まで持続的な低下が認められた。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。

図 2.7.3.3.2-17　CTX-I のベースラインからの変化率の推移（%）（中央値［四分位範囲］）
（日本 RA P2 試験）

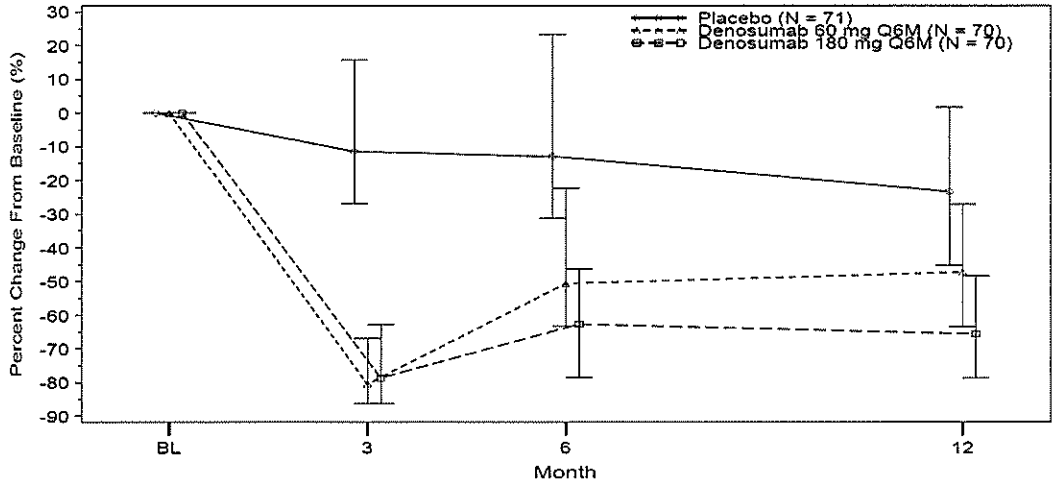


N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 図 11.4.1-14（5.3.5.1-2）

3.2.3.1.3　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験での血清 CTX-I のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3.2-18 に示す。デノスマブの各投与群では、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。プラセボ群では CTX-I の低下は認められなかった。

図 2.7.3.3.2-18　CTX-I のベースラインからの変化率の推移（%）（中央値［四分位範囲］）
（北米 RA P2 試験［参考試験］）



Population includes all subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement

Source: 治験総括報告書 図 9-4（5.3.5.1-3）

3.2.4　疾患活動性の指標

3.2.4.1　ACR20、50、70 反応率

3.2.4.1.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験では、投与開始 6 ヵ月後、12 ヵ月後の ACR20、50、70 反応率を探索的評価項目として評価した。その結果を表 2.7.3.3.2-16 に示す。ACR20、50、70 反応率は、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。なお、ACR コアセットの各項目では、Q6M 群の 12 ヵ月時の HAQ-DI 及び Q6M 群の 6 ヵ月時の GH 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。

表 2.7.3.3.2-16　ACR20、50、70 反応率（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
ACR_{20} Response - n/N1 (%)			
Month 6	49/216 (22.7)	54/210 (25.7)	45/217 (20.7)
P-value[a]	–	0.4690	0.6246
Month 12	64/211 (30.3)	72/201 (35.8)	67/205 (32.7)
P-value[a]	–	0.2414	0.6128
ACR_{50} Response - n/N1 (%)			
Month 6	15/216 (6.9)	24/210 (11.4)	23/217 (10.6)
P-value[a]	–	0.1053	0.1796
Month 12	27/211 (12.8)	38/201 (18.9)	36/205 (17.6)
P-value[a]	–	0.0879	0.1786
ACR_{70} Response - n/N1 (%)			
Month 6	5/216 (2.3)	8/210 (3.8)	6/217 (2.8)
P-value[a]	–	0.3589	0.7637
Month 12	11/211 (5.2)	15/201 (7.5)	13/205 (6.3)
P-value[a]	–	0.3295	0.6277

N1 = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
ACR = American College of Rheumatology
a: Based on CMH test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-4.1（5.3.5.1-1）

3.2.4.1.2　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験では、投与開始 6 ヵ月後、12 ヵ月後の ACR20、50、70 反応率を探索的評価項目として評価した。その結果を表 2.7.3.3.2-17 に示す。ACR20 反応率は、6 ヵ月時にデノスマブ 60 mg 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に有意な差は認められなかった。なお、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。

表 2.7.3.3.2-17　ACR20、50、70 反応率（日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
ACR_{20} Response - n/N1 (%)				
Month 6	20/86 (23.3)	23/83 (27.7)	35/79 (44.3)	33/83 (39.8)
P-value[a]	–	0.5401	0.0047	0.0198
Month 12	30/81 (37.0)	24/78 (30.8)	28/72 (38.9)	41/79 (51.9)
P-value[a]	–	0.4127	0.7829	0.0473
ACR_{50} Response - n/N1 (%)				
Month 6	11/86 (12.8)	7/83 (8.4)	14/79 (17.7)	12/83 (14.5)
P-value[a]	–	0.3337	0.3655	0.7426
Month 12	18/81 (22.2)	11/78 (14.1)	17/72 (23.6)	21/79 (26.6)
P-value[a]	–	0.1922	0.7803	0.4622
ACR_{70} Response - n/N1 (%)				
Month 6	1/86 (1.2)	1/83 (1.2)	5/79 (6.3)	3/83 (3.6)
P-value[a]	–	1.0000	0.0734	0.3033
Month 12	5/81 (6.2)	1/78 (1.3)	6/72 (8.3)	6/79 (7.6)
P-value[a]	–	0.1095	0.5635	0.6743

N1 = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
ACR = American College of Rheumatology
a: Based on CMH test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-4.1（5.3.5.1-2）

3.2.4.1.3　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験では、投与開始 3 ヵ月後、6 ヵ月後、12 ヵ月後の ACR20、50、70 反応率をその他の有効性評価項目として評価した。その結果を表 2.7.3.3.2-18 に示す。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。なお、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。

表 2.7.3.3.2-18　ACR20、50、70 反応率（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 73)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 69)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 72)
ACR_{20} Response - n (%)			
Month 3	11 (15.1)	15 (21.7)	19 (26.4)
P-value[a]	–	0.278	0.101
Month 6	21 (28.8)	20 (29.0)	16 (22.2)
P-value[a]	–	0.943	0.366
Month 12	17 (23.3)	15 (21.7)	15 (20.8)
P-value[a]	–	0.840	0.743
ACR_{50} Response - n (%)			
Month 3	2 (2.7)	4 (5.8)	6 (8.3)
P-value[a]	–	0.356	0.164
Month 6	7 (9.6)	6 (8.7)	6 (8.3)
P-value[a]	–	0.883	0.821
Month 12	10 (13.7)	6 (8.7)	8 (11.1)
P-value[a]	–	0.346	0.680
ACR_{70} Response - n (%)			
Month 3	1 (1.4)	3 (4.3)	2 (2.8)
P-value[a]	–	0.271	0.557
Month 6	3 (4.1)	3 (4.3)	3 (4.2)
P-value[a]	–	0.959	0.984
Month 12	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (2.8)
P-value[a]	–	0.317	0.699

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement
a: Based on CMH test adjusting for strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic)
Source: 治験総括報告書 表14-4.7.33（5.3.5.1-3）

3.2.4.2　DAS28-CRP

3.2.4.2.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験では、投与開始 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の DAS28-CRP のベースラインからの変化量を探索的評価項目として評価した。その結果を表 2.7.3.3.2-19 に示す。DAS28-CRP 変化量は、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差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-19　DAS28-CRP （日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Month 6			
n	216	210	217
LS Mean (SE)[a]	−0.60 (0.057)	−0.59 (0.058)	−0.69 (0.057)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	–	0.01 (0.080)	−0.09 (0.079)
95% CI[a]	–	−0.15, 0.16	−0.25, 0.06
P-value[a]	–	0.9237	0.2465
Month 12			
n	211	201	205
LS Mean (SE)[a]	−0.73 (0.063)	−0.79 (0.064)	−0.80 (0.063)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	–	−0.06 (0.088)	−0.06 (0.087)
95% CI[a]	–	−0.24, 0.11	−0.24, 0.11
P-value[a]	–	0.4752	0.4609

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
LS = Least square
a: Based on repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline value, baseline use of glucocorticoid, and treatment-by-visit interaction (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表15.2-5.1.9（5.3.5.1-1）

3.2.4.2.2　日本 RA P2 試験

日本 RA P2 試験では、投与開始 3 ヵ月後、6 ヵ月後、12 ヵ月後の DAS28-CRP のベースライン時からの変化量を探索的評価項目として評価した。その結果を表 2.7.3.3.2-20 に示す。日本 RA P2 試験の DAS28-CRP 変化量は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差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-20　DAS28-CRP （日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
Month 3				
n	88	85	82	85
LS Mean (SE)[a]	−0.58 (0.093)	−0.60 (0.094)	−0.60 (0.095)	−0.50 (0.094)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	−	−0.02 (0.130)	−0.02 (0.130)	0.08 (0.129)
95% CI[a]	−	−0.27, 0.24	−0.28, 0.24	−0.17, 0.34
P-value[a]	−	0.8965	0.8738	0.5280
Month 6				
n	86	83	79	83
LS Mean (SE)[a]	−0.66 (0.094)	−0.71 (0.096)	−0.84 (0.097)	−0.86 (0.095)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	−	−0.05 (0.132)	−0.18 (0.133)	−0.19 (0.132)
95% CI[a]	−	−0.31, 0.21	−0.44, 0.09	−0.45, 0.07
P-value[a]	−	0.7319	0.1900	0.1425
Month 12				
n	81	78	72	79
LS Mean (SE)[a]	−0.83 (0.108)	−0.87 (0.110)	−0.82 (0.113)	−1.03 (0.109)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	−	−0.04 (0.153)	0.01 (0.155)	−0.20 (0.152)
95% CI[a]	−	−0.34, 0.26	−0.29, 0.32	−0.50, 0.10
P-value[a]	−	0.8069	0.9396	0.1960

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
LS = Least square
a: Based on repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline value, randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor) and treatment-by-visit interaction
Source: 治験総括報告書 表15.2-5.1.8 (5.3.5.1-2)

3.2.4.2.3　北米 RA P2 試験（参考試験）

北米 RA P2 試験では、投与開始 3 ヵ月後、6 ヵ月後、12 ヵ月後の DAS28-CRP のベースライン時からの変化量をその他の有効性評価項目として評価した。その結果を表 2.7.3.3.2-21 に示す。DAS28-CRP 変化量は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差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-21　DAS28-CRP（北米 RA P2 試験［参考試験］）

	Placebo (N = 72)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 69)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 71)
Month 3			
n	71	69	71
LS Mean (SE)[a]	−0.53 (0.12)	−0.32 (0.12)	−0.42 (0.12)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	–	0.21 (0.17)	0.12 (0.17)
95% CI[a]	–	−0.13, 0.55	−0.22, 0.45
P-value[a]	–	0.221	0.503
Month 6			
n	68	69	66
LS Mean (SE)[a]	−0.55 (0.13)	−0.54 (0.13)	−0.42 (0.13)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	–	−0.04 (0.18)	0.08 (0.19)
95% CI[a]	–	−0.41, 0.32	−0.29, 0.45
P-value[a]	–	0.813	0.672
Month 12			
n	64	66	65
LS Mean (SE)[a]	−0.58 (0.13)	−0.52 (0.13)	−0.63 (0.13)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	–	0.06 (0.18)	−0.05 (0.18)
95% CI[a]	–	−0.30, 0.42	−0.41, 0.32
P-value[a]	–	0.740	0.798

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement
a: Based on repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline value, strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic), and visit by treatment interaction
Source: 治験総括報告書 表14-4.7.32（5.3.5.1-3）

3.3　部分集団における結果の比較

本項では、関節破壊の抑制について、日本 RA P3 試験で副次評価項目とした部分集団解析の結果、及び評価試験を併合して部分集団解析を実施した結果を示し、骨密度については、評価試験ごとに部分集団解析を実施した結果を示す。なお、日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験は、関節破壊抑制の評価方法が共通しており、それぞれの Q3M 群及び Q6M 群でデノスマブの投与量及び投与期間が同じであったことから、関節破壊抑制評価のために併合解析を実施した。

3.3.1　関節破壊の抑制の部分集団解析

3.3.1.1　日本 RA P3 試験

日本 RA P3 試験では、投与開始前の疾患活動性指標（CRP 及び SJC）の状態ごとの 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を副次評価項目とした。CRP 及び SJC 別の投与開始 12 ヵ月後の 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を表 2.7.3.3.3-1 及び表 2.7.3.3.3-2 に示す。

CRP のベースライン値が 1 mg/dL 未満の被験者では、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について、全体集団と同様の結果が得られた。CRP のベースライン値が 1 mg/dL 以上の被験者数は少なく（プラセボ群 23 名、Q6M 群 43 名、Q3M 群 25 名）、骨びらんスコアのベースラインからの変化量に統計学的有意差は認められなかったものの、Q3M 群で最も変化量が小さかった。

SJC のベースライン値が 10 未満の被験者では、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について、概ね全体集団と同様の結果が得られた。SJC のベースライン値が 10 以上の被験者では、12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの Q3M 群の変化量は、プラセボ群と比較して小さかった。また、12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量も、Q3M 群の平均変化量が最も小さかった。いずれもプラセボ群と Q6M 群では明らかな差はなく、6 ヵ月時の TSS 及び骨びらんスコア、並びに 6 及び 12 ヵ月時の JSN スコアのベースラインからの平均変化量では、デノスマブの各投与群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-1　12 ヵ月時の関節破壊抑制評価: CRP 別（日本 RA P3 試験）

	CRP < 1 mg/dL			CRP ≥ 1 mg/dL		
		Denosumab			Denosumab	
	Placebo (N = 195)	60 mg Q6M (N = 174)	60 mg Q3M (N = 194)	Placebo (N = 23)	60 mg Q6M (N = 43)	60 mg Q3M (N = 25)
Total modified sharp score						
n	195	174	194	23	43	25
Median	0.000	0.000	0.000	1.500	0.500	1.360
Q1, Q3	0.000, 1.130	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 3.000	0.000, 2.000	0.000, 4.500
Mean	1.182	0.556	0.452	4.087	2.742	2.799
95%CI	0.786, 1.578	0.161, 0.951	0.209, 0.695	0.682, 7.492	0.787, 4.698	0.944, 4.654
SD	2.8024	2.6400	1.7171	7.8735	6.3539	4.4943
Min, Max	−3.50, 19.50	−8.00, 21.50	−3.00, 11.00	−1.00, 33.50	−3.50, 34.50	−3.50, 18.50
P-value[a]	–	0.0032	0.0018	–	0.5453	0.8988
Bone erosion score						
n	195	174	194	23	43	25
Median	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.500
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.000	0.000, 2.500	0.000, 1.000	0.000, 1.360
Mean	0.825	0.298	0.131	2.283	1.375	0.884
95%CI	0.525, 1.125	0.089, 0.507	0.012, 0.249	0.410, 4.155	0.196, 2.554	0.295, 1.474
SD	2.1257	1.3971	0.8358	4.3297	3.8310	1.4280
Min, Max	−3.50, 18.50	−3.10, 8.50	−2.50, 6.50	−0.50, 19.00	−3.50, 21.50	−0.70, 4.50
P-value[a]	–	0.0031	<0.0001	–	0.4102	0.4405
Joint space narrowing score						
n	195	174	194	23	43	25
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.500
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 2.000	0.000, 1.000	0.000, 2.500
Mean	0.357	0.258	0.322	1.804	1.367	1.914
95%CI	0.186, 0.528	0.021, 0.495	0.146, 0.497	0.175, 3.434	0.349, 2.386	0.395, 3.434
SD	1.2123	1.5821	1.2401	3.7681	3.3083	3.6802
Min, Max	−2.50, 9.00	−6.00, 13.50	−1.50, 9.50	−1.00, 14.50	0.00, 14.50	−3.00, 16.50
P-value[a]	–	0.0869	0.2164	–	0.7188	0.4167

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 baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.2.1（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.3.3-2　12 ヵ月時の関節破壊抑制評価: SJC 別（日本 RA P3 試験）

	SJC < 10			SJC ≥ 10		
		Denosumab			Denosumab	
	Placebo (N = 130)	60 mg Q6M (N = 129)	60 mg Q3M (N = 139)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 88)	60 mg Q3M (N = 80)
Total modified sharp score						
n	130	129	139	88	88	80
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 1.500	0.000, 1.000	0.000, 0.500
Mean	1.754	0.936	0.709	1.096	1.068	0.739
95%CI	0.992, 2.516	0.236, 1.636	0.316, 1.103	0.563, 1.629	0.350, 1.786	0.229, 1.249
SD	4.3912	4.0182	2.3475	2.5163	3.3879	2.2928
Min, Max	−3.50, 33.50	−3.72, 34.50	−3.00, 18.50	−3.00, 12.50	−8.00, 21.50	−3.50, 10.50
P-value[a]	−	0.0105	0.0284	−	0.7316	0.1051
Bone erosion score						
n	130	129	139	88	88	80
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.000	0.000, 1.000	0.000, 1.000	0.000, 0.500
Mean	1.095	0.419	0.163	0.806	0.647	0.310
95%CI	0.597, 1.594	0.008, 0.829	0.022, 0.304	0.437, 1.176	0.266, 1.028	0.062, 0.558
SD	2.8719	2.3555	0.8404	1.7435	1.7977	1.1125
Min, Max	−3.50, 19.00	−3.50, 21.50	−2.50, 4.50	−2.50, 7.00	−2.98, 8.50	−1.00, 6.50
P-value[a]	−	0.0049	0.0015	−	0.5406	0.0407
Joint space narrowing score						
n	130	129	139	88	88	80
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.659	0.517	0.546	0.290	0.421	0.429
95%CI	0.305, 1.012	0.146, 0.888	0.232, 0.860	0.065, 0.514	−0.007, 0.849	0.080, 0.778
SD	2.0386	2.1282	1.8715	1.0575	2.0197	1.5672
Min, Max	−2.00, 14.50	−3.00, 14.50	−1.50, 16.50	−2.50, 7.50	−6.00, 13.50	−3.00, 8.50
P-value[a]	−	0.2310	0.9836	−	0.8956	0.3056

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 baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-1.2.2（5.3.5.1-1）

3.3.1.2　評価試験の併合解析

評価試験を併合した集団を対象に、投与開始 12 ヵ月後の TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアの変化について、被験者背景をもとに部分集団解析を実施した結果を表 3-1.1～3-1.3（5.3.5.3-1）に示す。また、12 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアのベースラインからの変化量が 0.5 以下の被験者（No Disease Progression）の割合について、被験者背景をもとに部分集団解析を実施した結果を表 3-2.1～3-2.3（5.3.5.3-1）に、フォレストプロットを図 3-2.3.1～3-2.3.3（5.3.5.3-1）に示す。このうち、日本 RA P3 試験で副次評価項目とした、投与開始前の疾患活動性指標（CRP 及び SJC）の状態ごとの併合解析結果を以下に示す。

CRP のベースライン値による部分集団解析は、被験者数が部分集団間で偏っていたため（CRP のベースライン値 1 mg/dL 未満: プラセボ併合群 262 名、Q6M 併合群 246 名、Q3M 併合群 263 名、1 mg/dL 以上: プラセボ併合群 44 名、Q6M 併合群 56 名、Q3M 併合群 38 名）、CRP 値が 1 mg/dL 以上の被験者での十分な解析結果は得られなかった。

ベースラインの SJC ごと（10 未満、10 以上）の 12 ヵ月時の TSS の変化量を表 2.7.3.3.3-3

に、12 ヵ月時の骨びらんスコアの変化量を表 2.7.3.3.3-4 に示す。ベースラインの SJC が 10 未満の被験者の 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 群でそれぞれ 0.000 及び 1.551、0.000 及び 0.738、0.000 及び 0.586 であり、併合 Q3M 群及び併合 Q6M 群のいずれも併合プラセボ群と比較して関節破壊の抑制が認められた。ベースラインの SJC 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 群でそれぞれ 0.000 及び 1.425、0.000 及び 1.103、0.000 及び 0.759 であり、併合 Q3M 群で併合プラセボ群と比較して関節破壊の抑制が認められた。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。

また、ベースラインの SJC（10 未満、10 以上）ごとの TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合を表 2.7.3.3.3-5 に、フォレストプロットを図 2.7.3.3.3-1 に示す。同様に、骨びらんスコア非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合を表 2.7.3.3.3-5 に、フォレストプロットを図 2.7.3.3.3-2 に示す。ベースラインの SJC が 10 未満の被験者では、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 64.8%、81.3%、81.0%であり、併合 Q3M 群及び併合 Q6M 群のいずれも併合プラセボ群と比較して高かった。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。ベースラインの SJC が 10 以上の被験者の 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。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。

表 2.7.3.3.3-3　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）

	日本 RA P2 試験				日本 RA P3 試験				併合			
	n	Mean Median	95% CI Q1, Q3	*P*-value[a]	n	Mean Median	95% CI Q1, Q3	*P*-value[a]	n	Mean Median	95% CI Q1, Q3	*P*-value[b]
Baseline SJC: < 10												
Placebo (N = 179)	49	1.013	0.373, 1.654	–	130	1.754	0.992, 2.516	–	179	1.551	0.972, 2.131	–
		0.000	0.000, 1.500			0.000	0.000, 1.500			0.000	0.000, 1.500	
Denosumab 60 mg Q6M (N = 187)	58	0.300	0.031, 0.569	0.0173	129	0.936	0.236, 1.636	0.0105	187	0.738	0.249, 1.228	0.0006
		0.000	0.000, 0.000			0.000	0.000, 0.500			0.000	0.000, 0.500	
Denosumab 60 mg Q3M (N = 179)	40	0.158	−0.095, 0.410	0.0187	139	0.709	0.316, 1.103	0.0284	179	0.586	0.274, 0.898	0.0023
		0.000	0.000, 0.000			0.000	0.000, 0.500			0.000	0.000, 0.500	
Denosumab 60 mg Q2M (N = 45)	45	0.578	−0.567, 1.722	0.0122	–	–	–	–	–	–	–	–
		0.000	0.000, 0.000			–	–			–	–	
Baseline SJC: ≥ 10												
Placebo (N = 127)	39	2.167	0.578, 3.755	–	88	1.096	0.563, 1.629	–	127	1.425	0.820, 2.030	–
		0.000	0.000, 2.000			0.000	0.000, 1.500			0.000	0.000, 1.500	
Denosumab 60 mg Q6M (N = 115)	27	1.216	0.350, 2.081	0.9011	88	1.068	0.350, 1.786	0.7316	115	1.103	0.523, 1.683	0.7198
		0.500	0.000, 1.500			0.000	0.000, 1.000			0.000	0.000, 1.000	
Denosumab 60 mg Q3M (N = 122)	42	0.797	0.127, 1.468	0.1118	80	0.739	0.229, 1.249	0.1051	122	0.759	0.358, 1.160	0.0259
		0.000	0.000, 1.000			0.000	0.000, 0.500			0.000	0.000, 1.000	
Denosumab 60 mg Q2M (N = 40)	40	0.663	−0.148, 1.473	0.0082	–	–	–	–	–	–	–	–
		0.000	0.000, 0.250			–	–			–	–	

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 baseline use of glucocorticoid by study (comparison with placebo group)
b: 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 2.7.3.3.3-4　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（部分集団解析: SJC）（併合）

	日本 RA P2 試験				日本 RA P3 試験				併合			
	n	Mean Median	95% CI Q1, Q3	*P*-value[a]	n	Mean Median	95% CI Q1, Q3	*P*-value[a]	n	Mean Median	95% CI Q1, Q3	*P*-value[b]
Baseline SJC: < 10												
Placebo (N = 179)	49	0.585	0.138, 1.031	–	130	1.095	0.597, 1.594	–	179	0.956	0.574, 1.337	–
		0.000	0.000, 0.500			0.000	0.000, 1.000			0.000	0.000, 1.000	
Denosumab 60 mg Q6M (N = 187)	58	0.066	−0.099, 0.231	0.0251	129	0.419	0.008, 0.829	0.0049	187	0.309	0.022, 0.597	0.0004
		0.000	0.000, 0.000			0.000	0.000, 0.500			0.000	0.000, 0.000	
Denosumab 60 mg Q3M (N = 179)	40	0.025	−0.095, 0.145	0.0475	139	0.163	0.022, 0.304	0.0015	179	0.132	0.020, 0.245	0.0002
		0.000	0.000, 0.000			0.000	0.000, 0.000			0.000	0.000, 0.000	
Denosumab 60 mg Q2M (N = 45)	45	0.138	−0.475, 0.751	0.0161	–	–	–	–	–	–	–	–
		0.000	0.000, 0.000			–	–			–	–	
Baseline SJC: ≥ 10												
Placebo (N = 127)	39	1.500	0.331, 2.669	–	88	0.806	0.437, 1.176	–	127	1.019	0.585, 1.454	–
		0.000	0.000, 1.000			0.000	0.000, 1.000			0.000	0.000, 1.000	
Denosumab 60 mg Q6M (N = 115)	27	0.706	0.154, 1.259	0.5547	88	0.647	0.266, 1.028	0.5406	115	0.661	0.346, 0.976	0.4091
		0.000	0.000, 1.500			0.000	0.000, 1.000			0.000	0.000, 1.000	
Denosumab 60 mg Q3M (N = 122)	42	0.250	0.052, 0.448	0.0336	80	0.310	0.062, 0.558	0.0407	122	0.289	0.115, 0.464	0.0041
		0.000	0.000, 0.500			0.000	0.000, 0.500			0.000	0.000, 0.500	
Denosumab 60 mg Q2M (N = 40)	40	0.025	−0.145, 0.195	0.0006	–	–	–	–	–	–	–	–
		0.000	0.000, 0.000			–	–			–	–	

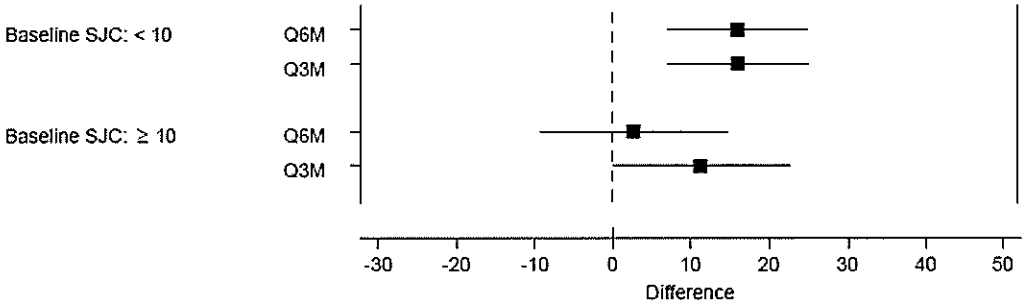
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for baseline use of glucocorticoid by study (comparison with placebo group)
b: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for the study and baseline use of glucocorticoid (comparison with overall placebo group)
Source: 表 3-1.2（5.3.5.3-1）

表 2.7.3.3.3-5　12 ヵ月時の TSS 及び骨びらんスコア非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合（部分集団解析: SJC）（併合）

	日本 RA P2 試験				日本 RA P3 試験				併合			
	Proportion		Difference with Placebo		Proportion		Difference with Placebo		Proportion		Difference with Placebo	
	n/N1	%	Estimate	95%CI	n/N1	%	Estimate	95%CI	n/N1	%	Estimate[a]	95%CI[a]
Total modified sharp score												
Baseline SJC: < 10												
Placebo (N = 179)	33/49	67.3	–	–	83/130	63.8	–	–	116/179	64.8	–	–
Denosumab 60 mg Q6M (N = 187)	48/58	82.8	15.4	−0.9, 31.7	104/129	80.6	16.8	6.1, 27.5	152/187	81.3	16.3	7.3, 25.3
Denosumab 60 mg Q3M (N = 179)	36/40	90.0	22.7	6.6, 38.7	109/139	78.4	14.6	3.8, 25.3	145/179	81.0	16.4	7.3, 25.4
Denosumab 60 mg Q2M (N = 45)	39/45	86.7	19.3	2.9, 35.8	–	–	–	–	–	–	–	–
Baseline SJC: ≥ 10												
Placebo (N = 127)	23/39	59.0	–	–	57/88	64.8	–	–	80/127	63.0	–	–
Denosumab 60 mg Q6M (N = 115)	16/27	59.3	0.3	−23.8, 24.4	60/88	68.2	3.4	−10.5, 17.3	76/115	66.1	2.8	−9.3, 15.0
Denosumab 60 mg Q3M (N = 122)	28/42	66.7	7.7	−13.3, 28.7	62/80	77.5	12.7	−0.8, 26.3	90/122	73.8	11.6	0.2, 23.1
Denosumab 60 mg Q2M (N = 40)	34/40	85.0	26.0	7.0, 45.0	–	–	–	–	–	–	–	–
Bone erosion score												
Baseline SJC: < 10												
Placebo (N = 179)	38/49	77.6	–	–	91/130	70.0	–	–	129/179	72.1	–	–
Denosumab 60 mg Q6M (N = 187)	54/58	93.1	15.6	2.2, 28.9	112/129	86.8	16.8	7.0, 26.6	166/187	88.8	16.6	8.6, 24.6
Denosumab 60 mg Q3M (N = 179)	38/40	95.0	17.4	4.0, 30.9	121/139	87.1	17.1	7.4, 26.7	159/179	88.8	17.3	9.2, 25.3
Denosumab 60 mg Q2M (N = 45)	42/45	93.3	15.8	2.0, 29.6	–	–	–	–	–	–	–	–
Baseline SJC: ≥ 10												
Placebo (N = 127)	26/39	66.7	–	–	60/88	68.2	–	–	86/127	67.7	–	–
Denosumab 60 mg Q6M (N = 115)	18/27	66.7	0.0	−23.1, 23.1	65/88	73.9	5.7	−7.7, 19.1	83/115	72.2	4.5	−7.2, 16.2
Denosumab 60 mg Q3M (N = 122)	34/42	81.0	14.3	−4.7, 33.3	68/80	85.0	16.8	4.3, 29.3	102/122	83.6	16.7	6.2, 27.1
Denosumab 60 mg Q2M (N = 40)	38/40	95.0	28.3	12.1, 44.6	–	–	–	–	–	–	–	–

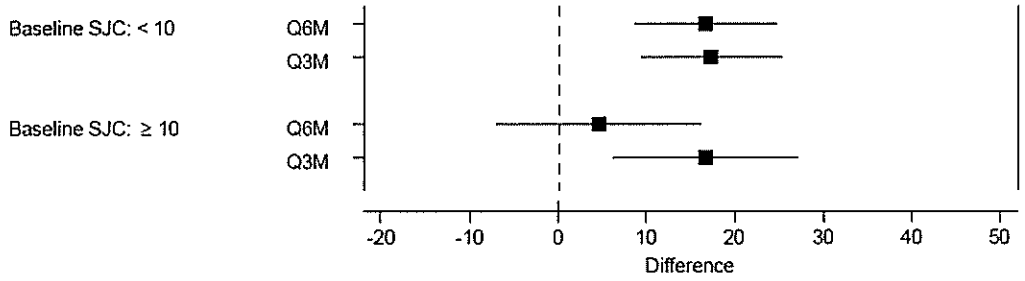
N = Number of subjects in the analysis set
N1 = Number of subjects in the analysis set with an evaluation during the time period of interest
a: Based on the Mantel-Haenszel method adjusting for study and baseline use of glucocorticoid
Source: 表 3-2.1、表 3-2.2（5.3.5.3-1）

図 2.7.3.3.3-1　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）

図 2.7.3.3.3-2　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
（部分集団解析: SJC）（併合）



Difference > 0 favors denosumab
Source: 図 3-2.3.2（5.3.5.3-1）

3.3.2　骨密度の部分集団解析

日本 RA P3 試験におけるベースライン時の副腎皮質ホルモンの併用有無による BMD（腰椎 L1-L4）の変化のプラセボとの比較を表 2.7.3.3.3-6 に示す。BMD（腰椎 L1-L4）のベースラインからの変化では、副腎皮質ホルモンの併用有無に関係なく、デノスマブの各投与群はプラセボ群よりも有意に BMD を増加させた。

日本 RA P2 試験におけるベースライン時の副腎皮質ホルモンの併用有無による BMD（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）の変化のプラセボとの比較を表 2.7.3.3.3-7 及び表 2.7.3.3.3-8 に示す。BMD（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）のベースラインからの変化では、副腎皮質ホルモンの併用有無に関係なく、デノスマブの各投与群はプラセボ群よりも有意に BMD を増加させた。

表 2.7.3.3.3-6　12 ヵ月時の BMD（腰椎 L1-L4）の変化のプラセボとの比較（部分集団解析: 副腎皮質ホルモン使用）（日本 RA P3 試験）

		Denosumab	
BMD (g/cm^2)	Placebo (N = 69)	60 mg Q6M (N = 73)	60 mg Q3M (N = 68)
Baseline Use of Glucocorticoid			
Presence			
n	61	65	61
LS Mean (SE)[a]	−1.49 (0.438)	3.35 (0.427)	4.62 (0.423)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	–	4.84 (0.570)	6.12 (0.575)
95% CI[a]	–	3.72, 5.97	4.98, 7.25
P-value[a]	–	<0.0001	<0.0001
Absence			
n	145	132	142
LS Mean (SE)[a]	−0.55 (0.286)	4.53 (0.284)	5.24 (0.275)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	–	5.08 (0.374)	5.79 (0.368)
95% CI[a]	–	4.34, 5.81	5.07, 6.51
P-value[a]	–	<0.0001	<0.0001

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
LS = Least square
a: Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, machine type, baseline value-by-machine type interaction, and baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表 15.2-2.6.1（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.3.3-7　12 ヵ月時の BMD（腰椎 L1-L4）の変化のプラセボとの比較（部分集団解析: 副腎皮質ホルモン使用）（日本 RA P2 試験）

		Denosumab		
BMD (g/cm^2)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)
Baseline Use of Glucocorticoid				
Presence				
n	34	33	33	34
LS Mean (SE)[a]	−1.35 (0.512)	3.99 (0.522)	4.26 (0.516)	6.26 (0.510)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	–	5.34 (0.715)	5.61 (0.714)	7.61 (0.709)
95% CI[a]	–	3.93, 6.75	4.20, 7.02	6.21, 9.02
P-value[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Absence				
n	48	45	39	45
LS Mean (SE)[a]	0.58 (0.433)	4.69 (0.441)	5.83 (0.469)	5.93 (0.444)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	–	4.11 (0.607)	5.25 (0.635)	5.35 (0.616)
95% CI[a]	–	2.91, 5.31	3.99, 6.50	4.13, 6.56
P-value[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
LS = Least square
a: Based on repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline value, randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor) and treatment-by-visit interaction
Source: 治験総括報告書 表 15.2-2.6.1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.3.3-8　12 ヵ月時の BMD（大腿骨近位部）の変化のプラセボとの比較（部分集団解析: 副腎皮質ホルモン使用）（日本 RA P2 試験）

		Denosumab		
BMD (g/cm^2)	Placebo (N = 88)	60 mg Q6M (N = 85)	60 mg Q3M (N = 82)	60 mg Q2M (N = 85)
Baseline Use of Glucocorticoid				
Presence				
n	34	33	33	34
LS Mean (SE)[a]	−0.64 (0.394)	2.36 (0.401)	2.33 (0.398)	2.69 (0.393)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	−	3.00 (0.554)	2.97 (0.553)	3.32 (0.548)
95% CI[a]	−	1.90, 4.09	1.88, 4.06	2.24, 4.41
P-value[a]	−	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Absence				
n	48	45	39	45
LS Mean (SE)[a]	−0.92 (0.364)	2.64 (0.371)	2.58 (0.396)	2.66 (0.377)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	−	3.55 (0.513)	3.49 (0.534)	3.58 (0.526)
95% CI[a]	−	2.54, 4.57	2.44, 4.55	2.54, 4.61
P-value[a]	−	<0.0001	<0.0001	<0.0001

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
LS = Least square
a: Based on repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline value, randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor) and treatment-by-visit interaction
Source: 治験総括報告書 表 15.2-2.6.2（5.3.5.1-2）

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

関節リウマチ患者を対象としたデノスマブの最初の臨床試験として、北米 RA P2 試験を実施し、プラセボ群、デノスマブ 60 mg Q6M 群、デノスマブ 180 mg Q6M 群の 3 群で用法・用量を検討した。その結果、デノスマブの各投与群で骨びらんの進行抑制、腰椎（L1～L4）及び大腿骨近位部における BMD の増加、骨代謝マーカーの低下が認められた。一方で、用量を増加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。血清デノスマブトラフ濃度と骨びらん進行抑制効果の相関を検討したところ、血清デノスマブトラフ濃度（6 ヵ月時点と 12 ヵ月時点の平均）が 450 ng/mL を超えたすべての被験者で骨びらんの悪化は認められなかった。また、シミュレーションの結果、450 ng/mL 以上の血清デノスマブ濃度のトラフ値が維持される被験者の割合は、60 mg Q6M で 8%、60 mg Q3M で 88%、60 mg Q2M で 99%と想定された（5.3.5.1-3）。このため、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がさらに向上する可能性があると考え、日本 RA P2 試験では、プラセボ群、デノスマブ 60 mg Q6M（Q6M 群）、60 mg Q3M（Q3M 群）、60 mg Q2M（Q2M 群）の 4 群で用法・用量を検討した。

日本 RA P2 試験で、投与開始 12 ヵ月後の X 線画像による骨びらんスコアの変化量は、すべてのデノスマブ投与群でプラセボ群に対し統計学的に有意に小さかった。投与群ごとに 6 ヵ月時、12 ヵ月時の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 群では Q6M 群に比し、骨びらんの進行を抑制する効果が大きい傾向が認められた。さらに、X 線画像による骨びらんスコアを部分集団解析したところ、疾患活動性の高い（SJC10 以上又は CRP 1 mg/dL 以上）関節リウマチ患者や予後不良因子（リウ

マチ因子陽性）のある関節リウマチ患者では、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 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。また、BMD はすべてのデノスマブ投与群でプラセボ群に対し統計学的に有意な増加を示した。骨代謝マーカーである CTX-I は、デノスマブの投与によりすべての投与群で低下し、Q2M 群、Q3M 群では試験終了まで持続的な低下が認められたものの、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。

有効性面では上記のように考えられた一方で、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る。Q2M 群及び Q3M 群のデノスマブ投与後血清カルシウム値低下は、時間の経過とともに回復傾向が認められたものの、投与期間を通してベースラインと比較して低値で推移した。一方、Q6M 群では、デノスマブ投与後の平均血清カルシウム値は、デノスマブ投与 6 ヵ月後にベースラインとほぼ同程度までの回復が認められた。潜在的な低カルシウム血症発現リスクの観点からは、デノスマブ 60 mg の Q3M 又は Q2M よりも 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。以上より、有効性面、安全性面双方の観点から、推奨用法については、さらなる検討が必要であると判断し、日本 RA P3 試験はプラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の 3 群で検討することとした。

日本 RA P3 試験では、投与開始 12 ヵ月後の X 線画像による TSS 及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量について、日本 RA P2 試験と同様の結果が認められ、いずれのスコアも平均変化量は Q3M 群、Q6M 群の順に小さかった。投与群ごとに 6 及び 12 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下及び 0 以下）被験者の割合、及び TSS の評価で 12 ヵ月時に 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、関節破壊の進行を抑制する効果が大きい傾向が認められた。

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 Q6M より Q3M 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 SJC）の状態ごとの 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を副次評価項目として評価したところ、ベースラインの CRP 値が 1 mg/dL 以上の関節リウマチ患者は少なかったものの、当該被験者では Q3M 群は Q6M 群に比し、骨びらん進行抑制効果が大きい可能性が示唆された。また、SJC が 10 以上の関節リウマチ患者に対しては、Q3M 群は 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。なお、BMD 及び CTX-I の結果は、日本 RA P2 試験と同様であった。

評価試験を併合し、ベースラインの SJC に基づく部分集団での、TSS 及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量、並びに 12 ヵ月時の TSS 及び骨びらんスコア非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合を解析したところ、SJC が 10 以上の関節リウマチ患者に対しては、併合 Q3M 群は併合 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。

日本 RA P2 試験、日本 RA P3 試験、及び併合解析の結果、有効性面では Q3M 群は Q6M 群に比し、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た。

以上より、デノスマブ 60 mg Q6M 及び 60 mg Q3M は、関節リウマチ患者の関節破壊抑制に有用な用量であることが検証された。また、疾患活動性の高い患者での関節破壊抑制には、デノスマブ 60 mg Q3M が必要であると考えられた。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 長期投与時の有効性と効果の持続

日本 RA P3 試験では、二重盲検期で 12 ヵ月間デノスマブ 60 mg 又はプラセボを Q6M 又は Q3M で投与された被験者に対し、継続投与期では本申請の承認取得時まで非盲検下にてデノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M で投与することとした。日本 RA P3 試験の二重盲検期＋継続投与期の中間解析の結果（データカットオフ日: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を 5.1.1 項に示し、効果の持続は 5.1.2 項で評価した。

5.1.1 デノスマブを長期投与したときの有効性（日本 RA P3 試験）

日本 RA P3 試験では、607 名が二重盲検期を完了して継続投与期に移行した（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］）。このうち、継続投与期開始後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点まで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。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 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。

TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-7 に、18 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアの 12 ヵ月時をベースラインとした変化量を表 2.7.3.6-8 に、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 2.7.3.6-5 及び図 2.7.3.6-6 に、TSS 及び骨びらんスコアの平均変化量の推移を図 2.7.3.6-7 及び図 2.7.3.6-8 に、6、12、18 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者数を表 2.7.3.6-9 に示す（いずれも 18-Month Read）。なお、18 ヵ月時の中間解析では BMD の解析は実施できなかった（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ため）。

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。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。JSN スコアも同様に、12 ヵ月時から大きな増加は認められなかった。18 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合は、74.3%（142/191）、74.6%（144/193）であり、12 ヵ月時のそれぞれ 75.4%（144/191）、78.2%（151/193）に比べて大きな減少は認められなかった。

プラセボ／デノスマブ群の 18 ヵ月時の TSS の 12 ヵ月時をベースラインとした変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ/Q6M 群、プラセボ/Q3M 群の順（以下同順）に、0.000 及び 0.343、0.000 及び 0.219 であり、盲検期のプラセボ投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値であるそれぞれ 0.000 及び 0.838、0.000 及び 0.866 と比較して、小さかった。18 ヵ月時の骨びらんスコアの 12 ヵ月時をベースラインとした変化量の中央値及び算術平均値は、0.000 及び 0.167、0.000 及び 0.021 であり、盲検期のプラセボ投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値であるそれぞれ 0.000 及び 0.614、0.000 及び 0.465 と比較して、小さかった。プラセボ／デノスマブ群ではデノスマブの投与開始後、関節破壊の増加が抑制される傾向が認められた。プラセボ／デノスマブ群での 18 ヵ月時の TSS 非進行（変化量 0.5 以下）被験者の割合は、62.9%（66/105）、67.3%（68/101）であり、12 ヵ月時のそれぞれ 61.9%（65/105）、69.3%（70/101）に比べて大きな変化は認められなかった。

骨代謝マーカーである血清 CTX-I について、デノスマブ／デノスマブ群での 12 ヵ月時以降の CTX-I のベースラインからの変化率（中央値）は、Q6M/Q6M 群及び Q3M/Q3M 群でそれぞれ二重盲検期の Q6M 群及び Q3M 群と同様の低下及び推移を示した。また、ACR20、50、70 反応率及び DAS28-CRP について、デノスマブ／デノスマブ群では 12 ヵ月時以降に二重盲検期と異なる大きな変化は認められなかった。

5.1.2　効果の持続

日本 RA P3 試験の二重盲検期では、デノスマブを 12 ヵ月間投与したとき、デノスマブ投与群でプラセボ群と比較して有意な関節破壊の進展抑制効果が確認された。その後、非盲検下でデノスマブを継続して投与した Q6M/Q6M 群及び Q3M/Q3M 群のいずれも、TSS のベースラインからの変化量は、18 ヵ月時で 12 ヵ月時から大きな増加は認められず、関節破壊の抑制効果は 18 ヵ月間の投与期間をとおして持続すると考えられた。さらに、デノスマブ／デノスマブ群での 12 ヵ月時以降の CTX-I のベースラインからの変化率に、デノスマブを長期に投与することによる変化は認められず、CTX-I の抑制効果は長期投与時も持続すると考えられた。

また、日本 RA P2 試験及び北米 RA P2 試験で 6 ヵ月時に認められた BMD の増加は、12 ヵ月時も持続していた。日本 RA P2 試験では、腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率の平均値は、6 ヵ月時から 12 ヵ月時の間に、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 試験でも同様に、腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率の平均値は、6 ヵ月時から 12 ヵ月時の間に、プラセボ群で 0.73%から 1.00%と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 2.38%から 3.01%、Q3M 群で 2.61%から 4.04%とさらに増加していた。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も同様に、6 ヵ月時から 12 ヵ月時の間に増加が認められた。

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。

5.2 耐薬性

抗デノスマブ抗体の発現率は低く、これまでに実施したすべての臨床試験の中で中和抗体は認められていない。評価試験のいずれでも、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（日本 RA P3 試験: 表 2.7.3.5.2-1、日本 RA P2 試験: 表 2.7.3.5.2-2）。

表 2.7.3.5.2-1　抗デノスマブ抗体産生率（日本 RA P3 試験）

		Denosumab	
	Placebo (N = 224)	60 mg Q6M (N = 221)	60 mg Q3M (N = 222)
Baseline	0.0% (0/224)	0.0% (0/221)	0.0% (0/222)
Negative	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Binding antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Neutralizing antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Month 12	0.0% (0/224)	0.0% (0/221)	0.0% (0/222)
Negative	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Binding antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Neutralizing antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product

Source: 治験総括報告書 表15.3.4-3.1.2（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.5.2-2　抗デノスマブ抗体産生率（日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87)
Baseline	0.0% (0/88)	0.0% (0/86)	0.0% (0/85)	0.0% (0/87)
Negative	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Binding antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Neutralizing antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Any Postbaseline	0.0% (0/88)	0.0% (0/86)	0.0% (0/85)	0.0% (0/87)
Negative	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Binding antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Neutralizing antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Month 1	0.0% (0/88)	0.0% (0/86)	0.0% (0/85)	0.0% (0/87)
Negative	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Binding antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Neutralizing antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Month 6	0.0% (0/88)	0.0% (0/86)	0.0% (0/85)	0.0% (0/87)
Negative	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Binding antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Neutralizing antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Month 12	0.0% (0/88)	0.0% (0/86)	0.0% (0/85)	0.0% (0/87)
Negative	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Binding antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)
Neutralizing antibodies positive	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
Source: 治験総括報告書 表15.3.4-3.1.2（5.3.5.1-2）

6. 付録

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（日本 RA P3 試験［二重盲検期］、日本 RA P2 試験）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数 実施国	試験期間 無作為化被験者数 ／登録目標数	デザイン 対照の種類	試験薬、比較対象薬 用法・用量	試験の目的	無作為化被験者数／中止数	投与期間	男性／女性[a] 年齢の中央値（範囲）[a]	診断 選択基準	主要評価項目
5.3.5.1-1 AMG162-D-J301	104 日本	2013 年 10 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（二重盲検期の最終被験者の最終観察日） 679/642	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	試験薬: デノスマブ 60 mg Q6M、60 mg Q3M 皮下投与	有効性と安全性	Q6M 群: 228/23 Q3M 群: 225/22	1 年間（二重盲検期）、その後、承認時までデノスマブを非盲検で投与	Q6M 群: 49/168 60.0（25～88）歳 Q3M 群: 65/154 59.0（22～89）歳	関節リウマチ患者（ACR 又は EULAR の基準で関節リウマチと診断、診断されてから 6 ヵ月以上 5 年未満、DMARDs を使用） 年齢 20 歳以上	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
				プラセボ		226/15		51/167 56.0（24～80）歳		
5.3.5.1-2 AMG162-D-J201	37 日本	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 350/320	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験	試験薬: デノスマブ 60 mg Q6M、60 mg Q3M、60 mg Q2M 皮下投与	有効性と安全性	Q6M 群: 87/8 Q3M 群: 87/13 Q2M 群: 88/8	1 年間	Q6M 群: 20/65 57.0（20～72）歳 Q3M 群: 23/59 53.5（23～74）歳 Q2M 群: 19/66 56.0（30～74）歳	関節リウマチ患者（ACR の基準で関節リウマチと診断、診断されてから 6 ヵ月以上 5 年未満、MTX を使用） 年齢: 20 歳以上 75 歳未満	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変化量
				プラセボ		88/6		12/76 58.5（26～73）歳		

a: FAS にて集計

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果（日本 RA P3 試験［二重盲検期］及び日本 RA P2 試験）

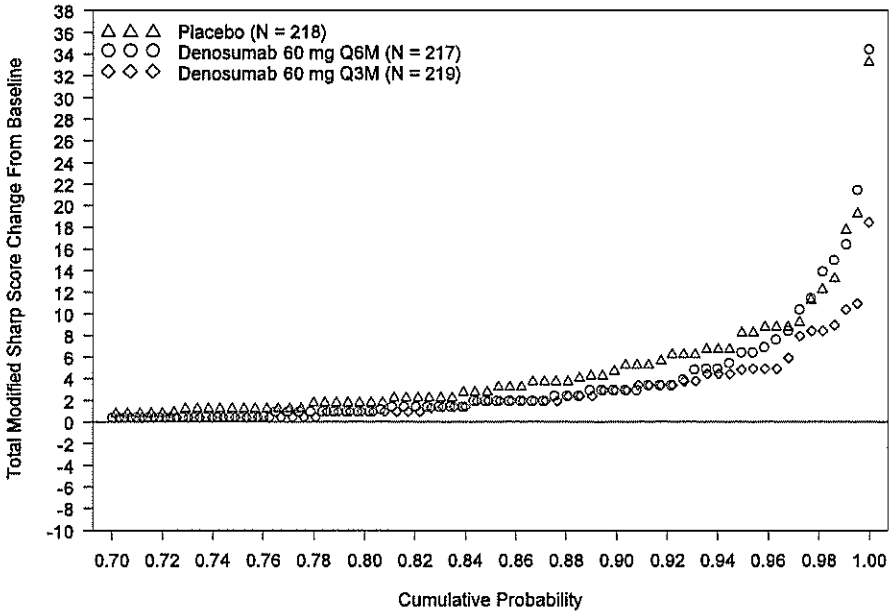
添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数／無作為化被験者数	主要評価項目 van Elteren 層別順位検定／*P* 値	主な副次評価項目 van Elteren 層別順位検定／*P* 値		
			投与開始 12 ヵ月後における modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量（中央値及び算術平均値）	投与開始 6 ヵ月後における modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量（中央値及び算術平均値）	modified Sharp 法による骨びらんスコアのベースラインからの変化量（中央値及び算術平均値）	modified Sharp 法による JSN スコアのベースラインからの変化量（中央値及び算術平均値）
5.3.5.1-1 AMG162-D-J301	デノスマブ 60 mg Q6M 群	217/228	0.000 及び 0.989 *P* = 0.0235	0.000 及び 0.622 *P* = 0.0360	投与開始 6 ヵ月後 0.000 及び 0.341 *P* = 0.1323 投与開始 12 ヵ月後 0.000 及び 0.511 *P* = 0.0104	投与開始 6 ヵ月後 0.000 及び 0.281 *P* = 0.0448 投与開始 12 ヵ月後 0.000 及び 0.478 *P* = 0.2570
	デノスマブ 60 mg Q3M 群	219/225	0.000 及び 0.720 *P* = 0.0055	0.000 及び 0.481 *P* = 0.0028	投与開始 6 ヵ月後 0.000 及び 0.134 *P* = 0.0002 投与開始 12 ヵ月後 0.000 及び 0.217 *P* = 0.0001	投与開始 6 ヵ月後 0.000 及び 0.347 *P* = 0.4337 投与開始 12 ヵ月後 0.000 及び 0.504 *P* = 0.5328
	プラセボ群	218/226	0.000 及び 1.488	0.000 及び 0.915	投与開始 6 ヵ月後 0.000 及び 0.583 投与開始 12 ヵ月後 0.000 及び 0.979	投与開始 6 ヵ月後 0.000 及び 0.333 投与開始 12 ヵ月後 0.000 及び 0.510

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果（日本 RA P3 試験［二重盲検期］及び日本 RA P2 試験）（続き）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数／無作為化被験者数	主要評価項目 Shirley-Williams 検定／*P* 値[a]、van Elteren 層別順位検定／*P* 値[b]	主な副次評価項目 Shirley-Williams 検定／*P* 値[a]、van Elteren 層別順位検定／*P* 値[b]		
			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（中央値及び算術平均値）	投与開始 6 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（中央値及び算術平均値）	modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量（中央値及び算術平均値）	modified Sharp 法による JSN スコアのベースラインからの変化量（中央値及び算術平均値）
5.3.5.1-2 AMG162-D-J201	デノスマブ 60 mg Q6M 群	85/87	0.000 及び 0.269 *P* = 0.0082、*P* = 0.0125	0.000 及び 0.224 *P* = 0.0169、*P* = 0.0346	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.406 NC、*P* = 0.0779 12 ヵ月時: 0.000 及び 0.591 *P* = 0.0185、*P* = 0.0307	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.182 NC、*P* = 0.7874 12 ヵ月時: 0.000 及び 0.321 NC、*P* = 0.8206
	デノスマブ 60 mg Q3M 群	82/87	0.000 及び 0.140 *P* = 0.0036、*P* = 0.0066	0.000 及び 0.146 *P* = 0.0026、*P* = 0.0072	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.401 *P* = 0.0376、*P* = 0.0663 12 ヵ月時: 0.000 及び 0.485 *P* = 0.0046、*P* = 0.0077	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.255 NC、*P* = 0.9461 12 ヵ月時: 0.000 及び 0.345 NC、*P* = 0.4486
	デノスマブ 60 mg Q2M 群	85/88	0.000 及び 0.085 *P* < 0.0001、*P* < 0.0001	0.000 及び 0.087 *P* < 0.0001、*P* = 0.0004	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.405 *P* = 0.0054、*P* = 0.0107 12 ヵ月時: 0.000 及び 0.618 *P* = 0.0001、*P* = 0.0003	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.319 *P* = 0.5580、*P* = 0.9066 12 ヵ月時: 0.000 及び 0.533 *P* = 0.2755、*P* = 0.4542
	プラセボ群	88/88	0.000 及び 0.990	0.000 及び 0.623	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.873 12 ヵ月時: 0.000 及び 1.525	6 ヵ月時: 0.000 及び 0.250 12 ヵ月時: 0.000 及び 0.534

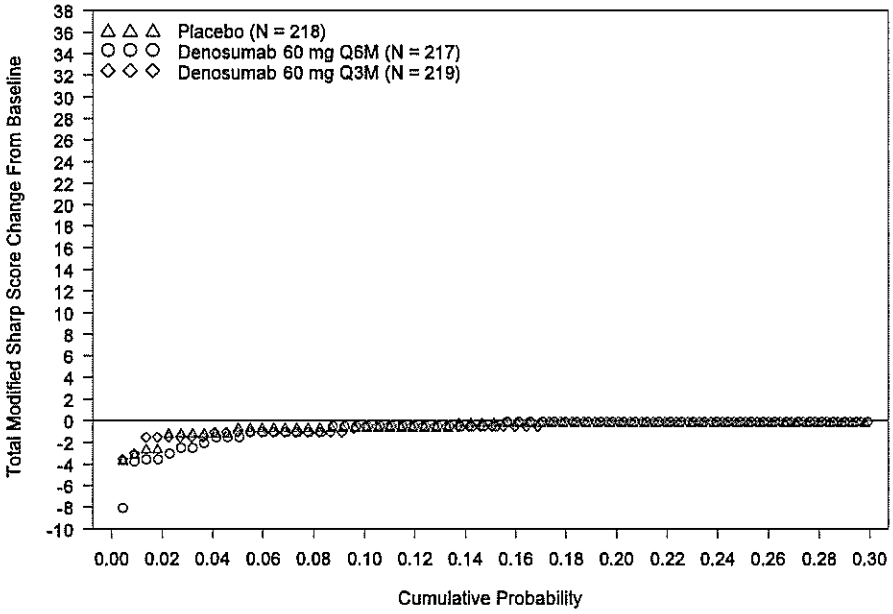
a: Based on Shirley-Williams test with 0.025 one-sided significant level（主解析）
b: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor)（副次解析）
NC: 高用量で有意でなかったため、算出せず

図 2.7.3.6-1　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
（右側: 70%～100%）（日本 PA P3 試験）



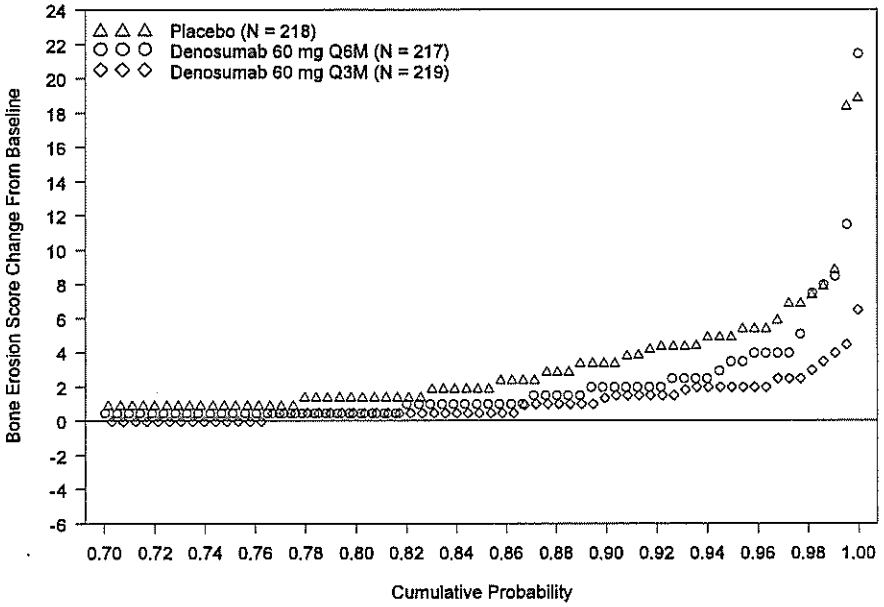
N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）

図 2.7.3.6-2　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
（左側: 0%～30%）（日本 PA P3 試験）



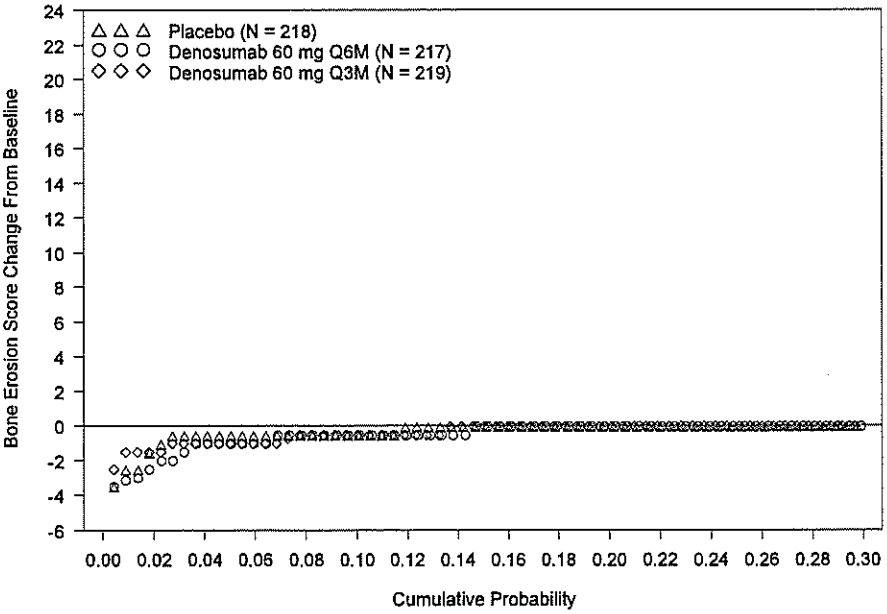
N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書（5.3.5.1-1）

図 2.7.3.6-3　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（右側: 70%～100%）（日本 PA P3 試験）



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

図 2.7.3.6-4　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（左側: 0%～30%）（日本 PA P3 試験）



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

表 2.7.3.6-3　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（%）（日本 RA P3 試験）

BMD (g/cm^2)	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Lumbar Spine			
Month 12			
n	206	197	203
Mean	−0.66	4.34	5.23
SD	3.160	2.996	3.364
Median	−0.35	4.12	4.83
Q1, Q3	−2.72, 1.56	2.43, 6.44	2.82, 7.29
Min, Max	−11.0, 7.1	−3.5, 14.4	−3.5, 16.9

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表15.2-2.2.1（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.6-4　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率(%)(最小二乗平均、ANCOVA モデル)（日本 RA P3 試験）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Lumbar spine (L1-L4) BMD (g/cm^2)			
Month 12			
n	206	197	203
LS Mean (SE)[a]	−1.03 (0.245)	3.99 (0.240)	4.88 (0.237)
Difference (Active - Placebo)			
LS Mean (SE)[a]	−	5.02 (0.312)	5.91 (0.310)
95% CI[a]	−	4.41, 5.63	5.30, 6.51
P-value[a]	−	<0.0001	<0.0001

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
LS = Least square
a: Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, machine type, baseline value-by-machine type interaction, and baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
Source: 治験総括報告書 表15.2-2.3.1（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.6-5　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（%）（日本 RA P2 試験）

BMD (g/cm^2)	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
Lumbar Spine				
Month 6				
n	87	84	79	83
Mean	0.51	3.20	3.23	4.26
SD	3.626	2.768	2.393	3.008
Median	0.28	2.78	3.28	4.11
Q1, Q3	−1.40, 1.87	1.30, 5.03	1.65, 4.55	2.37, 5.90
Min, Max	−5.3, 23.7	−2.1, 11.7	−2.1, 9.7	−2.5, 13.4
Month 12				
n	82	78	72	79
Mean	−0.10	4.44	5.12	5.81
SD	3.720	2.841	2.829	3.049
Median	−0.37	4.50	4.63	5.95
Q1, Q3	−2.07, 1.81	2.45, 6.49	3.46, 6.20	3.31, 7.86
Min, Max	−7.4, 20.2	−2.8, 11.5	−2.3, 15.2	1.1, 16.6

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
Source: 治験総括報告書 表15.2-2.2.2（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.6-6　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（%）（最小二乗平均、繰り返し測定モデル）（日本 RA P2 試験）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
Lumbar spine (L1-L4) BMD (g/cm^2)				
Month 6				
n	87	84	79	83
LS Mean (SE)[a]	0.29 (0.314)	3.12 (0.319)	3.35 (0.326)	4.33 (0.318)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	–	2.83 (0.435)	3.05 (0.445)	4.04 (0.439)
95% CI[a]	–	1.97, 3.69	2.18, 3.93	3.18, 4.90
P-value[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Month 12				
n	82	78	72	79
LS Mean (SE)[a]	−0.30 (0.335)	4.31 (0.341)	5.05 (0.350)	6.00 (0.338)
Difference (Active - Placebo)				
LS Mean (SE)[a]	–	4.62 (0.466)	5.35 (0.477)	6.30 (0.468)
95% CI[a]	–	3.70, 5.53	4.41, 6.29	5.38, 7.23
P-value[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
LS = Least square
a: Based on repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline value, randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor) and treatment-by-visit interaction
Source: 治験総括報告書 表15.2-2.3.1（5.3.5.1-2）

表 2.7.3.6-7　6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月時の 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（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（二重盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）（1/3）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)	60 mg Q6M (N = 191)	60 mg Q3M (N = 193)
Month 6				
Total modified sharp score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	0.838	0.866	0.586	0.547
95%CI	0.459, 1.217	0.358, 1.374	0.237, 0.935	0.249, 0.845
SD	1.9569	2.5738	2.4455	2.0992
Min, Max	−2.50, 10.00	−1.50, 17.00	−5.50, 21.00	−2.00, 20.00
Bone erosion score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	0.614	0.465	0.322	0.171
95%CI	0.331, 0.897	0.204, 0.727	0.125, 0.519	0.063, 0.279
SD	1.4631	1.3234	1.3812	0.7599
Min, Max	−2.50, 7.50	−1.50, 8.00	−4.50, 12.00	−1.00, 5.50
Joint space narrowing score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.224	0.401	0.264	0.376
95%CI	0.059, 0.389	0.106, 0.696	0.067, 0.462	0.142, 0.610
SD	0.8520	1.4967	1.3811	1.6489
Min, Max	−2.00, 6.00	−1.00, 10.50	−5.00, 9.50	−2.00, 17.50

表 2.7.3.6-7　6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月時の 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 (Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation)
（二重盲検期 + 継続投与期）(18-Month Read) (2/3)

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)	60 mg Q6M (N = 191)	60 mg Q3M (N = 193)
Month 12				
Total modified sharp score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	1.214	1.385	1.039	0.860
95%CI	0.706, 1.723	0.702, 2.069	0.539, 1.539	0.479, 1.242
SD	2.6265	3.4607	3.5018	2.6870
Min, Max	−3.50, 13.00	−3.00, 18.00	−9.00, 27.00	−3.00, 22.50
Bone erosion score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	0.881	0.871	0.584	0.259
95%CI	0.523, 1.239	0.389, 1.352	0.286, 0.881	0.124, 0.395
SD	1.8482	2.4397	2.0859	0.9548
Min, Max	−2.50, 9.00	−1.50, 16.50	−3.50, 17.50	−1.00, 6.00
Joint space narrowing score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.333	0.515	0.455	0.601
95%CI	0.104, 0.563	0.192, 0.838	0.198, 0.713	0.302, 0.900
SD	1.1862	1.6362	1.8011	2.1081
Min, Max	−3.50, 8.00	−3.00, 10.50	−8.00, 11.50	−2.50, 19.00

表 2.7.3.6-7　6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月時の 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（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（二重盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）（3/3）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)	60 mg Q6M (N = 191)	60 mg Q3M (N = 193)
Month 18				
Total modified sharp score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 2.000	0.000, 1.500	0.000, 1.000	0.000, 1.000
Mean	1.557	1.604	1.326	1.148
95%CI	0.921, 2.193	0.863, 2.345	0.692, 1.959	0.609, 1.687
SD	3.2848	3.7529	4.4405	3.7948
Min, Max	−4.00, 15.50	−2.00, 19.00	−10.00, 35.00	−5.50, 30.00
Bone erosion score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	1.048	0.891	0.705	0.289
95%CI	0.628, 1.467	0.399, 1.384	0.341, 1.069	0.125, 0.452
SD	2.1679	2.4963	2.5500	1.1511
Min, Max	−2.50, 11.00	−1.50, 16.50	−3.00, 21.00	−2.00, 6.85
Joint space narrowing score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.500	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.510	0.713	0.620	0.859
95%CI	0.206, 0.813	0.354, 1.072	0.292, 0.948	0.427, 1.291
SD	1.5689	1.8171	2.2979	3.0431
Min, Max	−4.00, 8.00	−0.50, 11.00	−9.00, 14.00	−3.50, 24.50

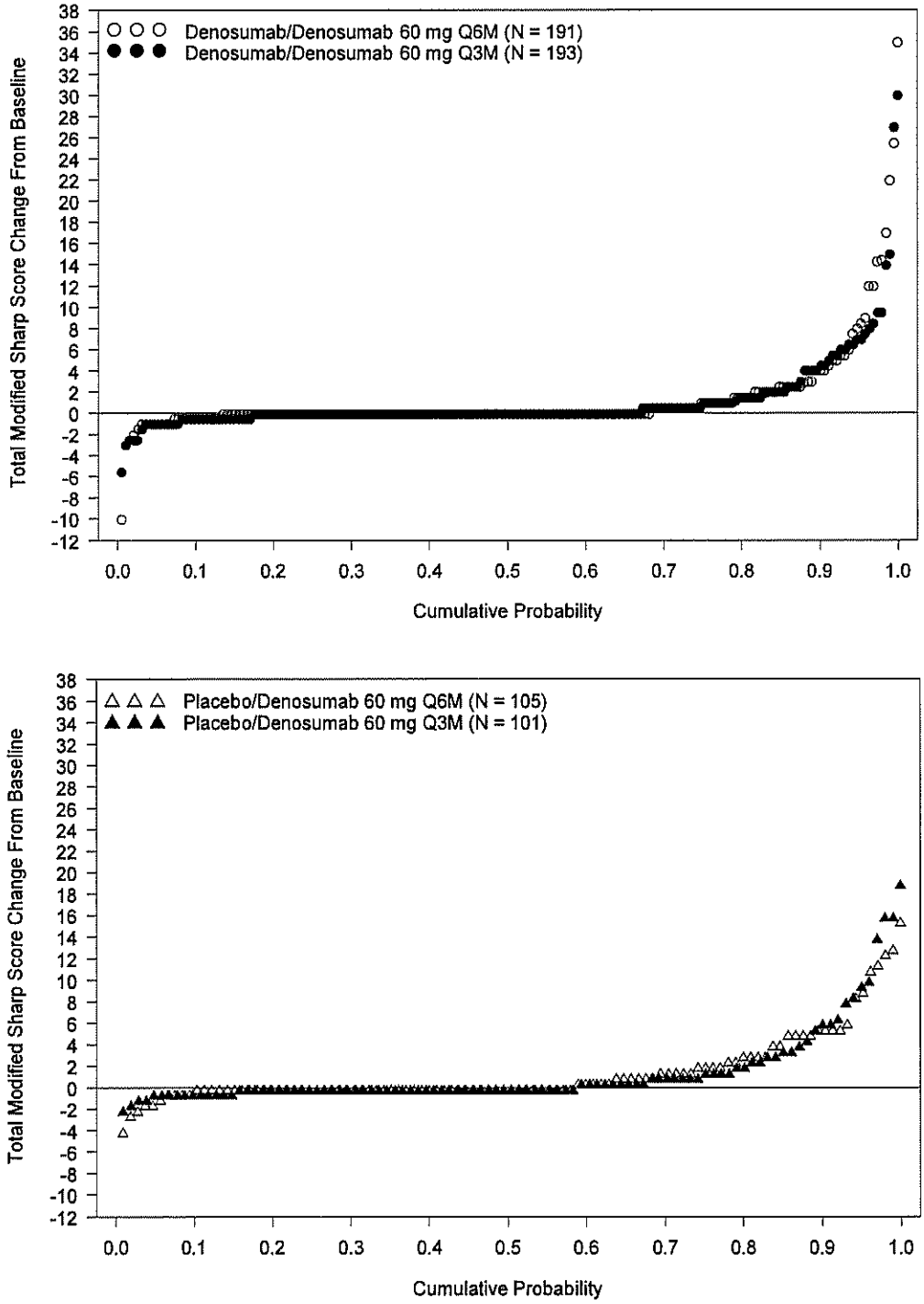
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
Source: 治験総括報告書　表 11.4.1-7（5.3.5.1-1）

表 2.7.3.6-8　18 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの 12 ヵ月時をベースラインとした変化量（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（二重盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）

	Placebo/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)
Month 18		
Total modified sharp score		
n	105	101
Median	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	0.343	0.219
95%CI	0.151, 0.535	0.024, 0.414
SD	0.9911	0.9877
Min, Max	−1.00, 4.50	−3.43, 4.50
Bone erosion score		
n	105	101
Median	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.167	0.021
95%CI	0.060, 0.274	−0.105, 0.146
SD	0.5533	0.6358
Min, Max	−1.00, 2.50	−3.44, 3.50
Joint space narrowing score		
n	105	101
Median	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.176	0.198
95%CI	0.051, 0.301	0.078, 0.318
SD	0.6467	0.6086
Min, Max	−0.50, 4.00	−0.50, 3.50

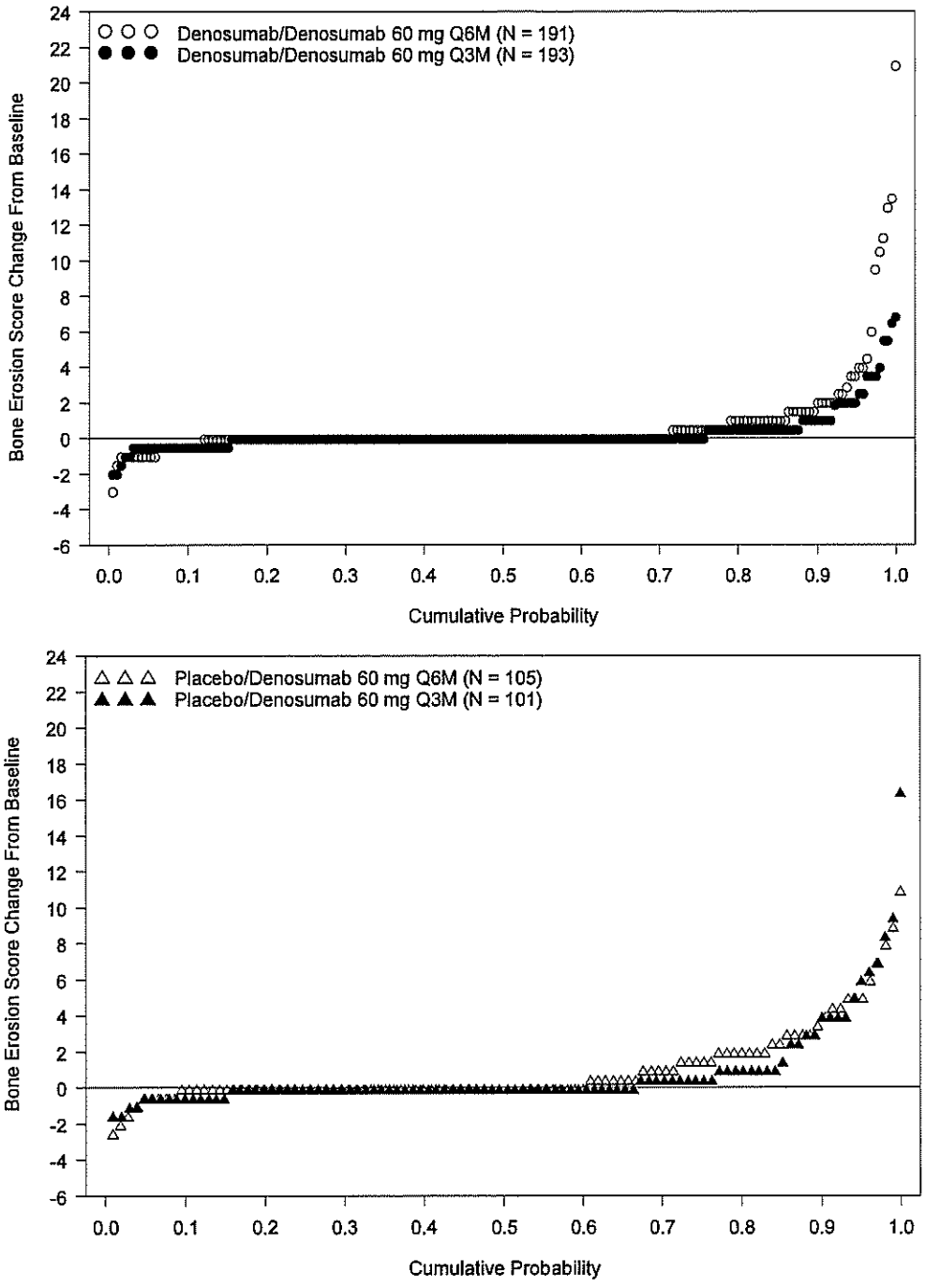
n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
Source: 治験総括報告書　表 15.2-1.1.4-LT'（5.3.5.1-1）

図 2.7.3.6-5　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）
（二重盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）



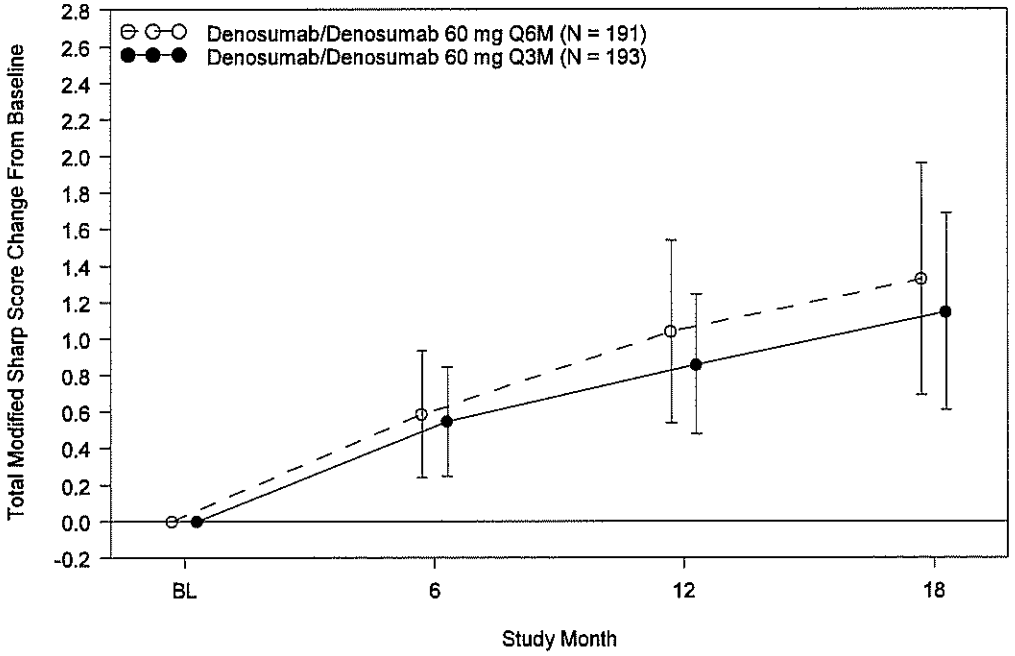
N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
Source: 治験総括報告書　図 11.4.1-11（5.3.5.1-1）

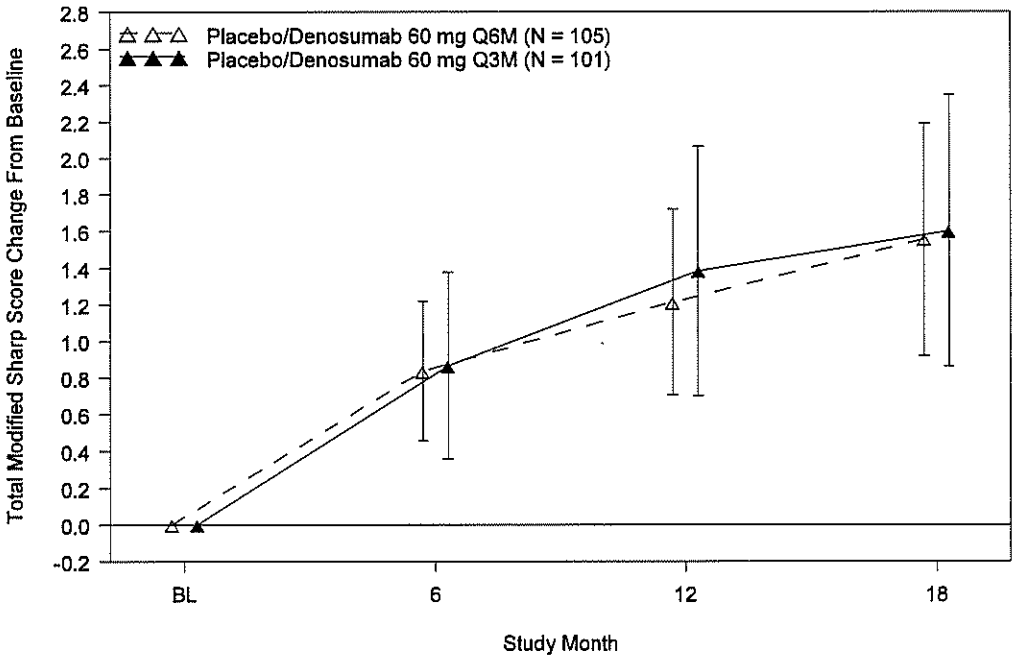
図 2.7.3.6-6　18 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の累積確率プロット
（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）
（二重盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）



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）

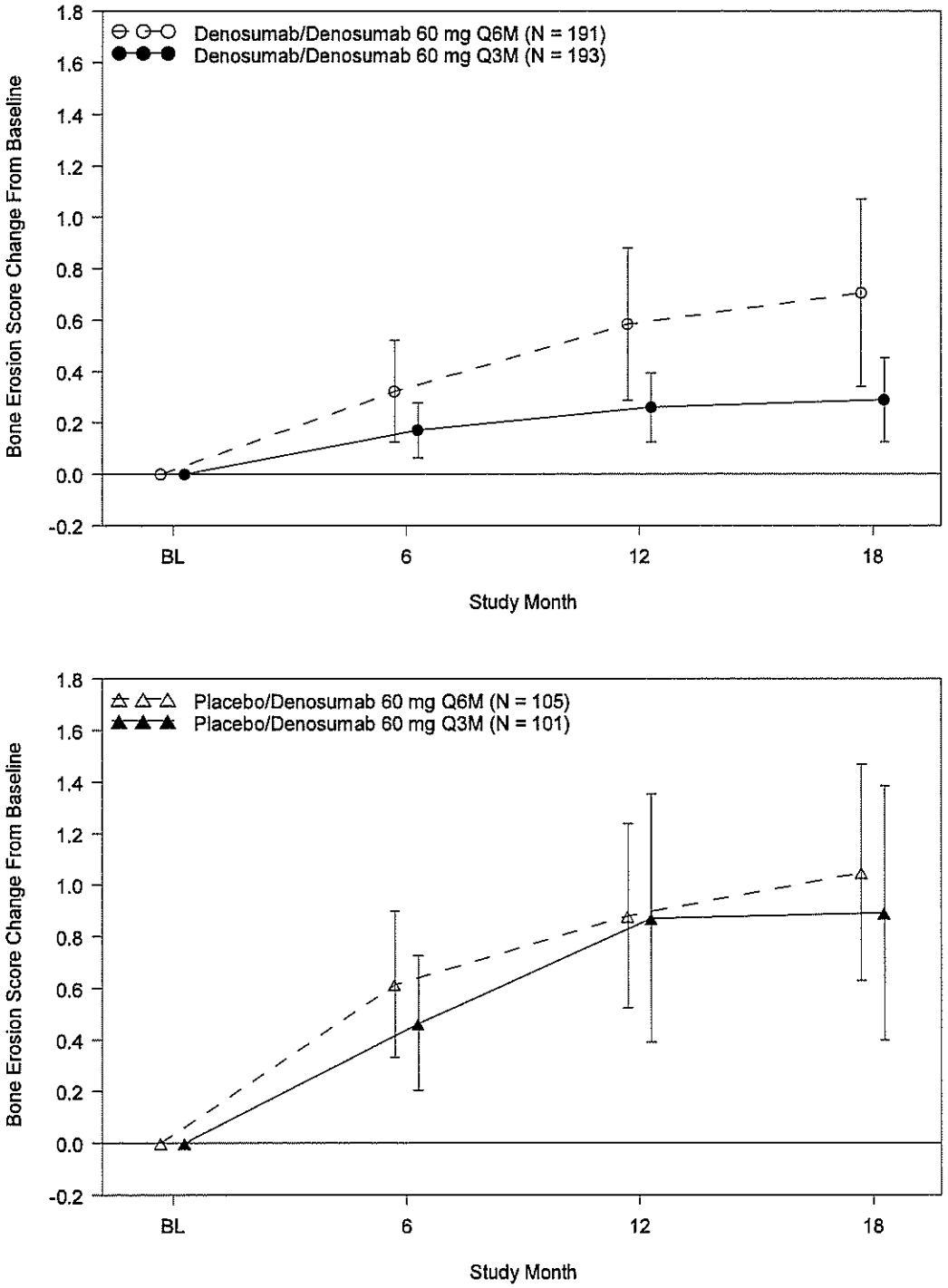
図 2.7.3.6-7　TSS のベースラインからの変化量（算術平均値 ± 95%信頼区間）
（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）
（二重盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）





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 2.7.3.6-8　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）
（二重盲検期 + 継続投与期）（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）

表 2.7.3.6-9　6、12、18 ヵ月時に modified Sharp 法による TSS の進行がなかった（ベースラインからの変化量が 0.5 以下）被験者（Long-Term Radiography Analysis Set）（二重盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）

Change ≤ 0.5	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)	60 mg Q6M (N = 191)	60 mg Q3M (N = 193)
Total modified sharp score progression - n (%)				
Month 6				
N1	105	101	191	193
Yes	72 (68.6)	73 (72.3)	156 (81.7)	160 (82.9)
No	33 (31.4)	28 (27.7)	35 (18.3)	33 (17.1)
Month 12				
N1	105	101	191	193
Yes	65 (61.9)	70 (69.3)	144 (75.4)	151 (78.2)
No	40 (38.1)	31 (30.7)	47 (24.6)	42 (21.8)
Month 18				
N1	105	101	191	193
Yes	66 (62.9)	68 (67.3)	142 (74.3)	144 (74.6)
No	39 (37.1)	33 (32.7)	49 (25.7)	49 (25.4)

N1 = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
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　表 11.4.1-8（5.3.5.1-1）

目次

1. 医薬品への曝露 5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
1.1.1 臨床試験の概観 5
1.1.1.1 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験の概観 5
1.1.1.2 関節リウマチ患者以外を対象とした臨床試験の概観 5
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 12
1.1.3 有害事象評価項目の判定基準 12
1.1.4 有害事象の読み替え 13
1.1.5 顎骨壊死及び非定型大腿骨骨折に関する有害事象 13
1.1.6 その他の重要な有害事象 13
1.1.7 臨床検査及びバイタルサイン 13
1.1.8 データモニタリング委員会の設置 13
1.1.9 統計解析 14
1.1.9.1 解析対象集団及び解析対象期間の定義 14
1.1.9.2 データの取り扱い 15
1.1.9.3 併合解析 15
1.1.9.4 有害事象の解析 15
1.1.9.5 その他の重要な有害事象の解析 15
1.1.9.6 臨床検査値の解析 16
1.1.9.7 バイタルサイン 17
1.1.9.8 部分集団解析 17
1.2 全般的な曝露状況 17
1.2.1 被験者の内訳 17
1.2.2 曝露状況 18
1.2.2.1 関節リウマチ患者を対象とした試験での曝露状況 18
1.2.2.2 健康成人を対象とした第 I 相試験での曝露状況 19
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
1.3.1 日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験での人口統計学的特性及びその他の特性 25
1.3.2 北米 RA P2 試験での人口統計学的特性及びその他の特性 31
2. 有害事象 34
2.1 有害事象の解析 34
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 34
2.1.1.1 有害事象発現率 34
2.1.1.2 重症度別有害事象 41

2.1.1.3　因果関係が否定できない有害事象 42
2.1.1.4　背景因子別有害事象 42
2.1.2　死亡 43
2.1.2.1　死亡に至った有害事象の一覧 43
2.1.3　その他の重篤な有害事象 44
2.1.3.1　死亡以外の重篤な有害事象発現被験者一覧 44
2.1.3.2　重篤な有害事象の解析 60
2.1.4　その他の重要な有害事象 70
2.1.4.1　中止に至った有害事象 70
2.1.4.2　注目すべき有害事象 75
2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 91
2.1.6　長期投与時の安全性 93
2.2　個別有害事象の文章による説明 107
3.　臨床検査値の評価 108
3.1　アルブミン補正血清カルシウム値 108
3.1.1　日本 RA P3 試験（二重盲検期）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 108
3.1.2　日本 RA P3 試験（二重盲検期+継続投与期）でのアルブミン補正血清カルシウム値 109
3.1.3　北米 RA P2 試験 115
3.2　その他の臨床検査値 115
3.2.1　日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験 115
3.2.2　北米 RA P2 試験 116
3.3　抗デノスマブ抗体形成 117
4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 118
4.1　バイタルサイン 118
4.1.1　日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験でのバイタルサイン 118
4.1.2　北米 RA P2 試験でのバイタルサイン 118
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 119
5.1　内因性要因 119
5.1.1　年齢の影響 119
5.1.2　性別の影響 119
5.1.3　体重の影響 119
5.1.4　腎機能の影響 119
5.2　外因性要因 119
5.3　薬物相互作用 120
5.4　妊娠及び授乳時の使用 121

5.5　過量投与 121
5.6　薬物乱用 121
5.7　離脱症状及び反跳現象 121
5.8　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 121
6.　市販後データ 122
6.1　推定処方患者数 122
6.2　適応症、投与量、投与方法 122
6.3　特定されたリスクと新たな情報 122
6.4　市販後に報告された SAE 123

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AFF	atypical femoral fracture	非定型大腿骨骨折
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CDS	Core Data Sheet	企業中核データシート
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ES	erosion score	骨びらんスコア
GCTB	giant cell tumor of bone	骨巨細胞腫
MedDRA/J	-	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
PBRER/PSUR	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report	–
PT	preferred term	基本語
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
SD	standard deviation	標準偏差
TSS	radiographic total modified Sharp score	Sharp らにより開発された X 線画像による関節破壊評価指標（変法）；トータルシャープスコア

－：該当する表記なし

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 臨床試験の概観

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に、要約を表 2.7.4.1-2 に示す。

関節リウマチ患者を対象とした試験として、第 II 相試験を 2 試験、第 III 相試験を 1 試験実施した。また、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第 III 相試験の結果からデノスマブを長期投与したときの安全性を評価した。また、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の結果からデノスマブとエタネルセプトを併用投与したときの安全性を評価した。その他、国内及び米国で、健康成人を対象とした臨床薬理試験 4 試験での安全性データを別途評価した。

1.1.1.1 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験の概観

関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験は日本国内で 1 試験（治験実施計画書番号 AMG162-D-J201、試験略名「日本 RA P2」、以下同順）、北米で 1 試験（20040144「北米 RA P2」）を実施した。第 III 相試験は日本国内で 1 試験（AMG162-D-J301、「日本 RA P3」）実施した。

日本 RA P2 試験では、メトトレキサート（methotrexate: MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回（Q6M）、3 ヵ月に 1 回（Q3M）、又は 2 ヵ月に 1 回（Q2M）、又はプラセボを 12 ヵ月間皮下投与した。日本 RA P3 試験では、疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs）治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M、又はプラセボを 12 ヵ月間皮下投与した（二重盲検期）。その後開鍵し、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、二重盲検期及びカットオフデート（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの継続投与期のデータを検討した。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検討した。北米 RA P2 試験では、MTX 治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブ 60 mg、同 180 mg、又はプラセボを Q6M で 12 ヵ月間皮下投与した。

関節リウマチ患者を対象とした試験のうち、日本で実施した日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験の 2 試験を「評価資料」とし、海外で実施した北米 RA P2 試験は「参考資料」とした。

1.1.1.2 関節リウマチ患者以外を対象とした臨床試験の概観

デノスマブを長期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）を評価した。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、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「米国エタネルセプト DDI」）の結果から評価した。米国エタネルセプト 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後 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。上記の他、国内及び米国で、閉経後の健康成人女性又は 50 歳以上の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 4 試験（日本 P1 単回試験［20030164］、米国 P1 女性単回・反復試験［20010124］、米国 P1 女性単回試験［20030180］、米国 P1 男性単回試験［20030148］）の結果については、曝露、死亡及び重篤な有害事象の発現状況を中心に評価した。

これらの欧米長期試験、米国エタネルセプト DDI 試験、及び健康成人男女を対象とした臨床薬理試験 4 試験を「参考資料」とした。健康成人男女を対象とした臨床薬理試験 4 試験はプラリアの初回申請時に評価済みである。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
	関節リウマチ患者を対象とした試験			
AMG162-D-J301 5.3.5.1-1	DMARDs 治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験（第 III 相） （日本 RA P3）	RA 患者	日本	評価
AMG162-D-J201 5.3.5.1-2	メトトレキサート（MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の用量反応試験（第 II 相） （日本 RA P2）	RA 患者	日本	評価
20040144 5.3.5.1-3	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis （北米 RA P2）	RA 患者	米国、カナダ	参考
	その他の試験			
20101324 5.3.3.2-1	The Effects of Denosumab on the Pharmacokinetics of Etanercept in Postmenopausal Osteoporotic Women with Rheumatoid Arthritis （米国エタネルセプト DDI）	閉経後骨粗鬆症患者	米国	参考
20060289 5.3.5.4-1	An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG 162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis （欧米長期）	閉経後骨粗鬆症患者	米国、他 31 ヵ国	参考
20030164 5.3.3.1-1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 162 Administered Subcutaneously to Japanese Postmenopausal Women （日本 P1 単回）	健康閉経後女性	日本	参考
20010124 5.3.3.1-2	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single- and Multiple-dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AMG 162 When Administered Subcutaneously or Intravenously to Healthy Postmenopausal Women （米国 P1 女性単回・反復）	健康閉経後女性	米国	参考
20030180 5.3.3.1-3	Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Postmenopausal Women （米国 P1 女性単回）	健康閉経後女性	米国	参考
20030148 5.3.3.1-4	Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Men 50 Years and Older （米国 P1 男性単回）	50 歳以上の健康男性	米国	参考

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた試験の要約（1/4）

試験計画番号 添付資料番号	実施施設 実施国	試験期間 登録者数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	主要評価項目	対象疾患	試験薬／ 比較対照薬 用法・用量	登録・無作為化／完了被験者数	投与期間	男性／女性 年齢 (Mean [SD])
AMG162-D-J301 5.3.5.1-1	[redacted]病院 整形外科、 他 103 施設、 日本	2013 年 10 月 ～20[redacted]年[redacted]月 （追加データ提出時のカットオフデート、現在継続投与中） 679/642	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性及び安全性	投与開始 12 ヵ月後の TSS のベースラインからの変化量	RA 患者	二重盲検期			
							デノスマブ 60 mg Q6M	228/199	12 ヵ月	49/172 58.0 (12.24)
							デノスマブ 60 mg Q3M	225/200		65/157 58.4 (12.09)
							プラセボ	226/208		52/172 55.9 (11.63)
AMG162-D-J201 5.3.5.1-2	[redacted] [redacted] [redacted]病 院、他 36 施設 日本	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月 350/320	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性及び安全性	投与開始 12 ヵ月後の ES の変化量	RA 患者	デノスマブ 60 mg Q6M	87/78	12 ヵ月	20/66 54.3 (10.55)
							デノスマブ 60 mg Q3M	87/72		23/62 52.4 (11.61)
							デノスマブ 60 mg Q2M	88/79		19/68 54.8 (10.55)
							プラセボ	88/82		12/76 57.0 (10.57)
20040144 5.3.5.1-3	[redacted] 他 38 施設、 米国、カナダ	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 227/210	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性及び安全性	投与開始 6 ヵ月後の RA-MRI ES のベースラインからの変化量	RA 患者	デノスマブ 60 mg Q6M	73/38	12 ヵ月	13/25 58.4 (11.3)
							デノスマブ 180 mg Q6M	76/39		12/27 58.4 (11.2)
							プラセボ	78/39		9/30 55.4 (10.6)
20101324 5.3.3.2-1	[redacted] [redacted]、 他 1 施設 米国	20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日～20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日 19/44	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	エタネルセプトの薬物動態	骨粗鬆症及び RA 併発閉経後女性患者	デノスマブ 60 mg、皮下単回 エタネルセプト 50 mg Q1W	19/19	単回	0/19 63.1 (6.6)

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた試験の要約（2/4）

試験計画番号 添付資料番号	実施施設 実施国	試験期間 登録者数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の 目的	主要 評価項目	対象疾患	試験薬／ 比較対照薬 用法・用量	登録・無作為 化／完了被 験者数	投与 期間	男性／女性 年齢 (Mean [SD])
20060289 5.3.5.4-1	[redacted] 他 177 施設 北米、欧州、中南米、オーストラリア	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 4550/4900　～ 5600	オープンラベル 1 用量 長期投与	長期投与後の安全性及び忍容性	7 あるいは 10 年投与後の安全性及び抗デノスマブ抗体生成率	骨粗鬆症	デノスマブ 60 mg Q6M	4550/2626	7 又は 10 年	0/4550 74.8 (5.0)
20030164 5.3.3.1-1	[redacted] 日本	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 45/40	第 I 相 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 単回投与	安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する	安全性及び忍容性	健康閉経後女性	デノスマブ 0.03 mg、皮下	6/6	単回	0/6 59.67 (2.34)
							デノスマブ 0.1 mg、皮下	6/6	単回	0/6 59.50 (3.39)
							デノスマブ 0.3 mg、皮下	8/6	単回	0/6 60.33 (3.14)
							デノスマブ 1.0 mg、皮下	7/6	単回	0/6 55.50 (3.39)
							デノスマブ 3.0 mg、皮下	6/6	単回	0/6 58.67 (2.34)
							プラセボ 皮下	12/10	単回	0/10 59.60 (3.06)

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた試験の要約（3/4）

試験計画番号 添付資料番号	実施施設 実施国	試験期間 登録者数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の 目的	主要 評価項目	対象疾患	試験薬／ 比較対照薬 用法・用量	登録・無作為化／完了被験者数	投与 期間	男性／女性 年齢 (Mean [SD])
20010124 5.3.3.1-2	[redacted]、 他 1 施設 米国	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 105/104	第 I 相 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 単回及び反復投与試験	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び抗体反応を評価する	安全性及び忍容性	健康閉経後女性	デノスマブ 0.01 mg、皮下	6/6	単回	0/6 59.7 (5.6)
							デノスマブ 0.03 mg、皮下	6/6	単回	0/6 59.7 (6.0)
							デノスマブ 0.1 mg、皮下	6/6	単回	0/6 58.8 (9.5)
							デノスマブ 0.3 mg、皮下	6/6	単回	0/6 63.3 (5.9)
							デノスマブ 1.0 mg、皮下	6/6	単回	0/6 62.8 (4.8)
							デノスマブ 3.0 mg、皮下	7/7	単回	0/7 58.6 (7.4)
							プラセボ、 皮下	12/12	単回	0/12 54.3 (1.9)
							デノスマブ 0.01 mg、静脈内	6/6	単回	0/6 57.5 (7.6)
							デノスマブ 0.03 mg、静脈内	6/6	単回	0/6 54.2 (5.3)
							デノスマブ 0.1 mg、静脈内	6/6	単回	0/6 61.0 (9.4)
							デノスマブ 0.3 mg、静脈内	6/6	単回	0/6 60.0 (5.9)
							デノスマブ 1.0 mg、静脈内	6/6	単回	0/6 60.3 (6.9)
							デノスマブ 3.0 mg、静脈内	6/6	単回	0/6 56.7 (7.6)
							プラセボ、 静脈内	12/12	単回	0/12 58.9 (5.0)
							デノスマブ 0.1 mg、皮下	6/5	2 回（初回投与 84 日後）	0/6 56.8 (5.8)
							プラセボ、 皮下	2/1	2 回（初回投与 84 日後）	0/2 57.5 (9.2)

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた試験の要約（4/4）

試験計画番号 添付資料番号	実施施設 実施国	試験期間 登録者数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の 目的	主要 評価項目	対象疾患	試験薬／ 比較対照薬 用法・用量	登録・無作為 化／完了被 験者数	投与 期間	男性／女性 年齢 (Mean [SD])
20030180 5.3.3.1-3	[redacted] 米国	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 46/40	第1相 無作為化 盲検 プラセボ対照 単回投与試験	薬物動態、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する	薬物動態及び薬力学	健康閉経後女性	デノスマブ 0.03 mg、皮下	7/7	単回	0/7 56.29 (5.74)
							デノスマブ 0.1 mg、皮下	6/6	単回	0/6 54.67 (5.05)
							デノスマブ 0.3 mg、皮下	8/7	単回	0/8 59.88 (4.29)
							デノスマブ 1.0 mg、皮下	7/6	単回	0/7 58.00 (3.46)
							デノスマブ 3.0 mg、皮下	7/7	単回	0/7 55.43 (4.35)
							プラセボ 皮下	11/11	単回	0/11 55.18 (3.84)
20030148 5.3.3.1-4	[redacted] 米国	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 51/40	第1相 無作為化 盲検 プラセボ対照 単回投与試験	薬物動態、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する	薬物動態及び薬力学	50 歳以上の健康男性	デノスマブ 0.1 mg、皮下	13/8	単回	8/0 59.88 (7.41)
							デノスマブ 0.3 mg、皮下	10/8	単回	8/0 65.00 (8.83)
							デノスマブ 1.0 mg、皮下	8/8	単回	8/0 64.75 (9.82)
							デノスマブ 3.0 mg、皮下	10/8	単回	8/0 61.38 (9.35)
							プラセボ 皮下	10/8	単回	8/0 63.13 (9.63)

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

有害事象は、治験薬投与開始後から最終観察終了時までに生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は病気のことと定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。

治験薬投与前から発現している症状や疾病は合併症とし、有害事象としなかった。ただし、治験薬投与開始後に合併症が悪化した場合、有害事象として取り扱った。

有害事象を収集するにあたり、症状を特定した質問は行わなかった。

有害事象の収集期間は、日本 RA P2 試験では治験薬投与開始から投与開始 12 ヵ月後までとした。日本 RA P3 試験では治験薬投与開始から試験終了時までとした。北米 RA P2 試験では、治験薬投与開始から投与終了 12 ヵ月後（投与開始 24 ヵ月後）までを収集期間とした。

1.1.3　有害事象評価項目の判定基準

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験の有害事象の重症度は表 2.7.4.1-3 に示す基準に従って、軽度、中等度、又は重度の 3 段階の評価で治験責任医師又は治験分担医師が判定した。北米 RA P2 試験では、軽度、中等度、重度、生命を脅かす、死亡の 5 段階で判定した。

表 2.7.4.1-3　有害事象の重症度判定基準

重症度区分	判定基準
軽度	日常活動に支障なく、耐え得る程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度
重度	日常活動を不可能にする程度

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験の有害事象の治験薬との因果関係判定基準を表 2.7.4.1-4 に示す。有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」及び「関連なし」の 2 区分のいずれかで、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象を副作用として集計した。なお、北米 RA P2 試験でも同様に、因果関係は「関連あり」及び「関連なし」の 2 区分で判定した。

表 2.7.4.1-4　有害事象の因果関係判定基準

因果関係判定区分	判定基準
関連あり	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当ではなく、治験薬との関連性を否定できない場合 • 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合
関連なし	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当であり、治験薬との関連性を否定できる場合

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験での有害事象の転帰は、表 2.7.4.1-5 に示す基準に従っ

て、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。北米 RA P2 試験では転帰区分に関する情報は収集されなかった。

表 2.7.4.1-5　有害事象の転帰判定基準

転帰区分	判定基準
回復	有害事象が消失し、被験者が有害事象発現前の状態に回復した場合
軽快	有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った場合
未回復	有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様な状態にある場合(不変)
回復したが後遺症あり	有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある場合
死亡	治験責任医師等が有害事象と死亡との関連がある、又は否定できないと考えている場合を指し、原疾患の悪化などによって死亡した場合は該当しない。
不明	情報がなく、不明の場合

1.1.4　有害事象の読み替え

臨床試験で報告された有害事象は、各試験終了時点で最新の ICH 国際医薬用語集(MedDRA[日本国内で実施した試験では MedDRA/J])を用いてコーディングした。ただし、本申請で併合解析を行うにあたっては、MedDRA/J Ver.19.0 によりリコーディングした。

1.1.5　顎骨壊死及び非定型大腿骨骨折に関する有害事象

日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験で顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）を、また日本 RA P3 試験のみで非定型大腿骨骨折（atypical femoral fracture: AFF）を評価した。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。

1.1.6　その他の重要な有害事象

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、注射部位反応を重要な有害事象として事前に特定し、評価した。

1.1.7　臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査、尿定性検査を実施した。また、デノスマブに対する結合抗体又は中和抗体の測定を実施した。バイタルサインの評価としては、血圧、脈拍数を測定した。

1.1.8　データモニタリング委員会の設置

北米 RA P2 試験では、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立したデータモニタリング委員会を設置した。治験期間中にデータモニタリング委員会から治療期中の治験実施計画変更や治験中止の提言はなかった。

1.1.9　統計解析

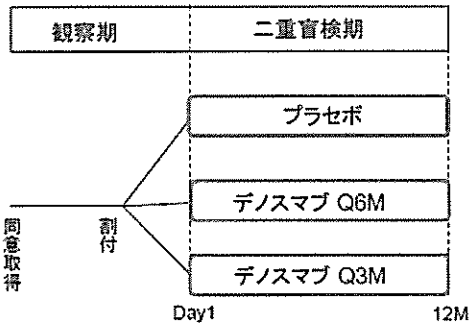
1.1.9.1　解析対象集団及び解析対象期間の定義

治験に登録された被験者のうち、治験薬を 1 回も投与されなかった被験者及び治験登録後の有害事象の調査・観察を全く実施できなかった被験者を除いた集団を安全性解析対象集団とした。

日本 RA P3 試験では、治験薬投与開始から投与 12 ヵ月後までに発現した有害事象を二重盲検期の結果として解析した。日本 RA P3 試験の二重盲検期及び継続投与期の解析範囲を図 2.7.4.1-1 に示す。継続投与期の解析（申請時カットオフデート: 20[redacted] 年[redacted] 年[redacted] 月、追加データ提出時カットオフデート: 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）として、二重盲検期からデノスマブを継続投与されていた被験者群については二重盲検期と継続投与期を併せた期間の解析を実施した。また、二重盲検期終了後からカットオフデートまでの継続投与期のみの解析も実施した。北米 RA P2 試験では、治験薬投与開始から投与 24 ヵ月後までを有害事象の収集期間とし、治験薬初回投与から 12 ヵ月後までを治療期の有害事象として集計し、投与開始 12 ヵ月後から 24 ヵ月後までを非投与期の有害事象として集計した。

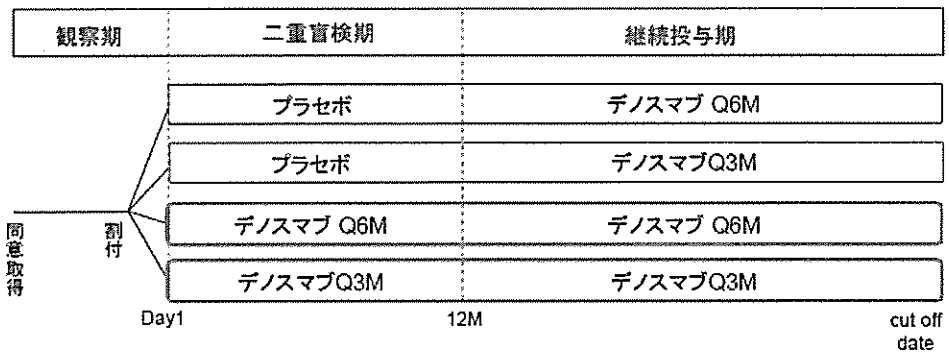
図 2.7.4.1-1　日本 RA P3 試験の二重盲検期及び継続投与期の解析範囲

二重盲検期の解析対象集団と解析範囲



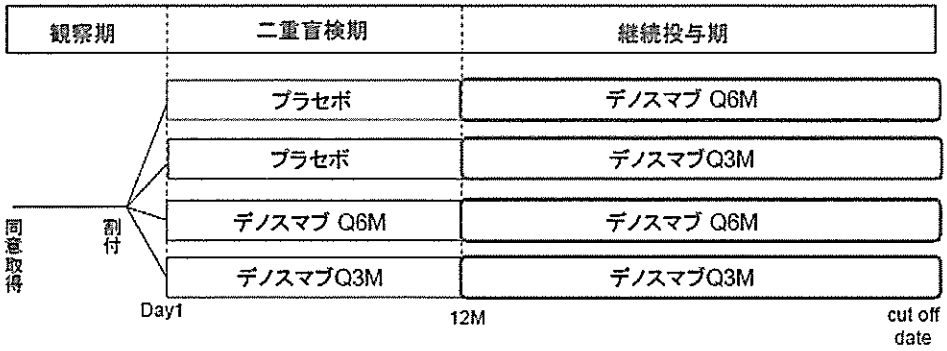
解析対象: プラセボ群、デノスマブ Q6M 群、デノスマブ Q3M

継続投与期の解析対象集団と解析範囲（デノスマブ継続投与群）



解析対象: デノスマブ Q6M/Q6M 群、デノスマブ Q3M/Q3M 群

継続投与期の解析対象集団と解析範囲（プラセボからの移行群）



解析対象（プラセボから移行した集団）：プラセボ／デノスマブ Q6M 群、プラセボ／デノスマブ Q3M 群
解析対象（デノスマブ継続投与の集団）：デノスマブ Q6M/Q6M 群、デノスマブ Q3M/Q3M 群

1.1.9.2　データの取り扱い

解析にあたって脱落又は欠測値は補完しなかった。

有害事象の重症度別の集計では、MedDRA 基本語が同一で重症度が異なる有害事象が 1 人の被験者に発現した場合、最大の重症度を集計した。

1.1.9.3　併合解析

デノスマブの安全性を評価するにあたって、有害事象発現率、その他の重要な有害事象の発現率及びこれらの投与群間での差の推定精度を高めるために、RA 患者を対象として実施し、投与期間が 12 ヵ月と同じ期間である日本 RA P3 試験の二重盲検期及び日本 RA P2 試験で得られた結果を併合した。

1.1.9.4　有害事象の解析

有害事象及び副作用の集計では発現率の点推定値を表示した。また、日本 RA P3 試験の二重盲検期＋継続投与期は、曝露人年で調整した有害事象の発現率を算出した。

1.1.9.5　その他の重要な有害事象の解析

1.1.6 項に示した事象を重要な有害事象として定義し、発現率を算出した。併合解析での重要な有害事象の解析条件を表 2.7.4.1-6 に示す。また、それらの有害事象の特定に用いた MedDRA/J の基本語の一覧を表 2.7.4.7-1～8 に示す。

表 2.7.4.1-6　重要な有害事象の解析方法

評価項目	評価
低カルシウム血症	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-1）して集計した低カルシウム血症の有害事象の発現率 • 血清カルシウムの臨床検査値の評価（1.1.9.6）
細菌性蜂巣炎	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-2）して集計した細菌性蜂巣炎の有害事象の発現率
感染症	• MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症 infections and infestations」の発現率
湿疹	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-3）して集計した湿疹の有害事象の発現率
過敏症	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-4）して集計した過敏症と関連する可能性がある有害事象の発現率
心血管障害	• MedDRA 器官別大分類「心臓障害 cardiac disorders」の発現率 • MedDRA 器官別大分類「血管障害 vascular disorders」の発現率
急性膵炎	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-5）して集計した急性膵炎の有害事象の発現率
悪性腫瘍	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-6）して集計した悪性腫瘍もしくは詳細不明の腫瘍の有害事象の発現率
白内障（男性被験者のみ）	• MedDRA 基本語「白内障 Cataract」のみの有害事象の発現率
AFF	• 日本 RA P3 試験で医学専門家により AFF と判定された事象の発現率
ONJ	• 日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験で、歯科口腔外科領域の医学専門家により ONJ と判定された事象の発現率
注射部位反応	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-7）して集計した注射部位反応の有害事象の発現率
筋骨格痛	• MedDRA 基本語を特定（表 2.7.4.7-8）して集計した筋骨格痛の有害事象の発現率

1.1.9.6　臨床検査値の解析

個々の試験で血液学的検査結果、血液生化学検査結果、及び尿定性検査結果を集計した。また、併合解析では以下の解析を実施した。さらに、血清カルシウム値について、ベースラインのクレアチニンクリアランス値に基づいて部分集団別に解析した。

- アルブミン補正血清カルシウムが 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合
- アルブミン補正血清カルシウムが、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Version 4.0 日本語訳 JCOG 版で、グレード 2、3、及び 4 に該当する低下を示した被験者の割合
- アルブミン補正血清カルシウムが、CTCAE グレードで、ベースラインから 2 段階以上低下した被験者の割合
- 各血液生化学検査項目について、CTCAE グレードが変化した被験者の割合
- 各血液生化学検査項目について、CTCAE グレードがグレード 3 又は 4 に変化した被験者の割合

CTCAE グレード評価は、各被験者の臨床検査結果に関するすべてのグレードを集計するのではなく、各被験者に認められた最も高いグレードを集計した。各臨床検査項目のグレー

ド別の CTCAE Version 4.0 分類を表 2.7.4.7-9 に示す。

血清カルシウム値の解析にあたり、血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合に、次の式を用いてカルシウム値をアルブミン値で補正した。

アルブミン補正血清カルシウム値 ＝ 血清カルシウム実測値（mg/dL）－0.8 ×（血清アルブミン値 －4）

また、抗体測定が実施されている試験について、抗デノスマブ結合抗体の発現率及びデノスマブに対する中和抗体の発現率を算出した。

1.1.9.7　バイタルサイン

個々の試験で観察された血圧、脈拍数の測定値及び変化の経時的推移を集計した。

1.1.9.8　部分集団解析

事前に定義した以下の部分集団について、有害事象及び重篤な有害事象の発現率を解析した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上、又は 75 歳未満、75 歳以上）
- 体重（40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満、又は 60 kg 以上）
- 性別（女性、男性）

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者の内訳

安全性評価試験での安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。

日本 RA P3 試験の二重盲検期又は日本 RA P2 試験でデノスマブ 60 mg を Q6M で投与された被験者は計 307 名、Q3M で投与された被験者も計 307 名であった。北米 RA P2 試験では 227 名が無作為割付され、デノスマブ 60 mg を Q6M で投与された被験者は 71 名、180 mg を Q6M で投与された被験者は 72 名であった。

健康成人を対象とした第I相試験では、247 名が登録され、治験薬が投与された 231 名を安全性解析対象集団とした。関節リウマチ患者を対象とした試験では、無作為割付された被験者は 1256 名であり、デノスマブを投与された被験者は 1068 名 *、プラセボを投与された被験者は 163 名であった。

* 1068 名中日本 RA P3 試験での 224 名の二重盲検期はプラセボ投与。

表 2.7.4.1-7　安全性解析対象集団の内訳

安全性解析対象集団		登録被験者	評価除外	評価対象
関節リウマチ患者を対象とした試験				
日本 RA P3		二重盲検期		
	Placebo	226	3	224[a]
	60 mg Q6M	228	6	221[a]
	60 mg Q3M	225	3	222
	合計	679	12	667
		継続投与期		
	Placebo／60 mg Q6M	113	0	114[a]
	Placebo／60 mg Q3M	113	3	110
	60 mg Q6M／60 mg Q6M	228	6	221[a]
	60 mg Q3M／60 mg Q3M	225	3	222
	合計	679	12	667
日本 RA P2	Placebo	88	0	88
	60 mg Q6M	87	1	86
	60 mg Q3M	87	2	85
	60 mg Q2M	88	1	87
	合計	350	4	346
北米 RA P2	Placebo	78	3	75
	60 mg Q6M	73	2	71
	180 mg Q6M	76	4	72
	合計	227	9	218
その他の試験				
米国エタネルセプト DDI		19	0	19
欧米長期	60 mg Q6M	4550	1	4549
日本 P1 単回		45	5	40
米国 P1 女性単回・反復		105	0	105
米国 P1 女性単回		46	0	46
米国 P1 男性単回		51	11	40

被験者数
評価除外の理由はいずれも「治験薬を 1 回も投与せず」
a: 二重盲検期に 60 mg Q6M 群に無作為化された被験者 1 名がプラセボを誤投与されたため、安全性解析対象集団としては二重盲検期はプラセボ群、継続投与期は Placebo／60 mg Q6M 群として集計した。
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.1-1.3、Table 15.1-1.3-LT、日本 RA P2 治験総括報告書 Table 15.1-1.3、北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-1.1、欧米長期治験総括報告書 Table 9-1、日本 P1 単回治験総括報告書 Table 14-1.1、米国 P1 女性単回・反復治験総括報告書 Table 14-1.1～3、米国 P1 女性単回治験総括報告書 Table 8-1、米国 P1 男性単回 Table 8-1、米国エタネルセプト DDI 治験総括報告書 Table 14-1.1.

1.2.2　曝露状況

1.2.2.1　関節リウマチ患者を対象とした試験での曝露状況

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験の二重盲検期での曝露状況を表 2.7.4.1-8 に示す。

日本 RA P2 試験のデノスマブの累積投与量の平均値（標準偏差）は、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順にそれぞれ 117.2（12.7）mg、223.1（45.0）mg、342.8（59.9）mg であった。各被験者の曝露期間の中央値はいずれの投与群も 1 年であった。

日本 RA P3 試験（二重盲検期）でのデノスマブの累積投与量の平均値（標準偏差）は、Q6M

群、Q3M 群の順にそれぞれ 116.5（14.1）mg、233.0（29.9）mg であった。各被験者の曝露期間の中央値はいずれの投与群も 1 年であった。

日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期）での曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す。デノスマブ継続投与群の累積投与量の平均値（標準偏差）は、Q6M/Q6M 群は 245.7（65.85）mg、Q3M/Q3M 群では 461.9（126.14）mg であった。デノスマブ継続投与群の被験者の曝露期間の中央値はいずれの投与群も 1.9 年であった。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。プラセボ群から移行した被験者のデノスマブ曝露期間の中央値はいずれの投与群も 1.0 年であった（日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.1-3.2-LT'）。

北米 RA P2 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。60 mg 群の 69 名（95%）、180 mg 群の 66 名（87%）、及びプラセボ群の 69 名（88%）に予定された 2 回の治験薬が投与された。

1.2.2.2　健康成人を対象とした第I相試験での曝露状況

健康成人を対象とした第 I 相試験での曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示す。176 名にデノスマブを 1 回以上投与した。国内で実施した日本 P1 単回試験では、日本人閉経後女性 30 名にデノスマブ 0.03～3.0 mg/kg を単回皮下投与した。

表 2.7.4.1-8　日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）での曝露状況（1/2）

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo	60 mg Q6M	60 mg Q3M	60 mg Q2M	Placebo	60 mg Q6M	60 mg Q3M	Placebo	Denosumab[a]	60 mg Q6M	60 mg Q3M
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of investigational product	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Number of injections - n (%) (denosumab)											
1	0 (0.0)	4 (4.7)	4 (4.7)	2 (2.3)	0 (0.0)	13 (5.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	27 (3.9)	17 (5.5)	8 (2.6)
2	0 (0.0)	82 (95.3)	3 (3.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	208 (94.1)	4 (1.8)	0 (0.0)	298 (42.5)	290 (94.5)	7 (2.3)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	14 (2.0)	0 (0.0)	12 (3.9)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	72 (84.7)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	208 (93.7)	0 (0.0)	282 (40.2)	0 (0.0)	280 (91.2)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79 (90.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of injections - n (%) (placebo)											
1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	4 (4.6)	7 (3.1)	16 (7.2)	0 (0.0)	7 (2.2)	23 (3.3)	16 (5.2)	3 (1.0)
2	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	80 (92.0)	1 (0.4)	201 (91.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	286 (40.8)	202 (65.8)	4 (1.3)
3	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (4.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	7 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)
4	1 (1.1)	3 (3.5)	71 (83.5)	0 (0.0)	213 (95.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	214 (68.6)	74 (10.6)	3 (1.0)	71 (23.1)
5	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
6	2 (2.3)	77 (89.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	77 (11.0)	77 (25.1)	0 (0.0)
7	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8	81 (92.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	81 (26.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cumulative dose (mg) (denosumab)											
n	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	NA	117.2	223.1	342.8	NA	116.5	233.0	NA	194.5	116.7	230.2
SD	NA	12.7	45.0	59.9	NA	14.1	29.9	NA	83.7	13.7	35.0
Median	NA	120.0	240.0	360.0	NA	120.0	240.0	NA	240.0	120.0	240.0
Q1, Q3	NA	120.0, 120.0	240.0, 240.0	360.0, 360.0	NA	120.0, 120.0	240.0, 240.0	NA	120.0, 240.0	120.0, 120.0	240.0, 240.0
Min, Max	NA	60, 120	60, 240	60, 360	NA	60, 120	60, 240	NA	60, 360	60, 120	60, 240

Source: 併合解析帳票 table 4-1
NA = Not applicable
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

表 2.7.4.1-8　日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）での曝露状況（2/2）

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo	60 mg Q6M	60 mg Q3M	60 mg Q2M	Placebo	60 mg Q6M	60 mg Q3M	Placebo	Denosumab[a]	60 mg Q6M	60 mg Q3M
Duration of exposure - n (%)											
≥ 1 dose	88 (100.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	87 (100.0)	224 (100.0)	221 (100.0)	222 (100.0)	312 (100.0)	701 (100.0)	307 (100.0)	307 (100.0)
≥ 6 months	86 (97.7)	83 (96.5)	79 (92.9)	83 (95.4)	216 (96.4)	211 (95.5)	217 (97.7)	302 (96.8)	673 (96.0)	294 (95.8)	296 (96.4)
≥ 12 months	81 (92.0)	78 (90.7)	72 (84.7)	79 (90.8)	211 (94.2)	203 (91.9)	204 (91.9)	292 (93.6)	636 (90.7)	281 (91.5)	276 (89.9)
Subject-year exposure (years)											
n	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	0.98	0.96	0.92	0.95	0.97	0.96	0.96	0.97	0.96	0.96	0.95
SD	0.10	0.15	0.22	0.17	0.16	0.16	0.14	0.15	0.16	0.16	0.17
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00
Min, Max	0.4, 1.1	0.2, 1.1	0.1, 1.1	0.2, 1.1	0.0, 1.1	0.0, 1.1	0.0, 1.0	0.0, 1.1	0.0, 1.1	0.0, 1.1	0.0, 1.1
Total subject-year exposure (years)	86.4	82.8	78.6	83.0	216.3	211.3	214.1	302.7	669.8	294.1	292.7

Source: 併合解析帳票 table 4-1
NA = Not applicable
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

表 2.7.4.1-9　日本 RA P3 試験（二重盲検期+継続投与期）での曝露状況（1/2）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 114)	60 mg Q3M (N = 110)	60 mg Q6M (N = 221)	60 mg Q3M (N = 222)
Number of injections - n (%) (denosumab)				
1	1 (0.9)	1 (0.9)	12 (5.4)	4 (1.8)
2	57 (50.0)	4 (3.6)	10 (4.5)	4 (1.8)
3	44 (38.6)	25 (22.7)	16 (7.2)	6 (2.7)
4	3 (2.6)	25 (22.7)	95 (43.0)	8 (3.6)
5	0 (0.0)	29 (26.4)	83 (37.6)	8 (3.6)
6	0 (0.0)	17 (15.5)	5 (2.3)	5 (2.3)
7	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	48 (21.6)
8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	56 (25.2)
9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (20.7)
10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (12.6)
11	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.1)
12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
13	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
14	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
16	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
17	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of injections - n (%) (placebo)				
1	4 (3.5)	3 (2.7)	14 (6.3)	0 (0.0)
2	1 (0.9)	0 (0.0)	13 (5.9)	0 (0.0)
3	1 (0.9)	2 (1.8)	66 (29.9)	0 (0.0)
4	3 (2.6)	105 (95.5)	103 (46.6)	0 (0.0)
5	35 (30.7)	0 (0.0)	21 (9.5)	0 (0.0)
6	55 (48.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7	15 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cumulative dose (mg) (denosumab)				
n	114	110	221	222
Mean	136.3	242.7	245.7	461.9
SD	51.91	95.61	65.85	126.14
Median	120.0	240.0	240.0	480.0
Q1, Q3	120.0, 180.0	180.0, 300.0	240.0, 300.0	420.0, 540.0
Min, Max	0, 240	0, 420	60, 360	60, 660
Duration of exposure - n (%)				
≥ 1 dose	114 (100.0)	110 (100.0)	221 (100.0)	222 (100.0)
≥ 3 months	110 (96.5)	109 (99.1)	219 (99.1)	219 (98.6)
≥ 6 months	109 (95.6)	107 (97.3)	211 (95.5)	217 (97.7)
≥ 9 months	109 (95.6)	106 (96.4)	206 (93.2)	211 (95.0)
≥ 12 months	106 (93.0)	105 (95.5)	203 (91.9)	204 (91.9)
≥ 15 months	105 (92.1)	102 (92.7)	193 (87.3)	195 (87.8)
≥ 18 months	105 (92.1)	99 (90.0)	186 (84.2)	187 (84.2)
≥ 21 months	87 (76.3)	79 (71.8)	155 (70.1)	153 (68.9)
≥ 24 months	54 (47.4)	50 (45.5)	96 (43.4)	98 (44.1)
≥ 27 months	30 (26.3)	26 (23.6)	47 (21.3)	48 (21.6)
≥ 30 months	5 (4.4)	3 (2.7)	9 (4.1)	10 (4.5)
≥ 33 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 36 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 39 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 42 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 45 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 48 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
NA = Not applicable
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.1-3.1-LT'

表 2.7.4.1-9　日本 RA P3 試験（二重盲検期+継続投与期）での曝露状況（2/2）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 114)	60 mg Q3M (N = 110)	60 mg Q6M (N = 221)	60 mg Q3M (N = 222)
Subject-year exposure (years)				
n	114	110	221	222
Mean	1.88	1.88	1.81	1.82
SD	0.504	0.451	0.526	0.506
Median	1.90	1.90	1.90	1.90
Q1, Q3	1.70, 2.20	1.70, 2.20	1.70, 2.20	1.70, 2.20
Min, Max	0.0, 2.5	0.1, 2.6	0.0, 2.6	0.0, 2.6
Total subject-year exposure (years)	214.8	207.0	399.3	404.5

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
NA = Not applicable
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.1-3.1-LT'

表 2.7.4.1-10　北米 RA P2 試験での曝露状況

		Denosumab		
	Placebo (N=78)	60 mg Q6M (N=73)	180 mg Q6M (N=76)	全体 (N=227)
投与回数				
0	3 (4)	2 (3)	4 (5)	9 (4)
1	6 (8)	2 (3)	6 (8)	14 (6)
2	69 (88)	69 (95)	66 (87)	204 (90)

n (%)
Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 11-2

表 2.7.4.1-11　健康成人を対象とした臨床薬理試験での曝露状況

試験	投与方法 (Denosumab)	Placebo	Denosumab						
			0.01 mg/kg	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	合計
日本 P1 単回	皮下	10	—	6	6	6	6	6	30
米国 P1 女性単回・反復	皮下（単回）	12	6	6	6	6	6	7	37
	静脈内	12	6	6	6	6	6	6	36
	皮下（2 回）	2	—	—	6	—	—	—	6
米国 P1 女性単回	皮下	11	—	7	6	8	7	7	35
米国 P1 男性単回	皮下	8	—	—	8	8	8	8	32
合計		55	12	25	38	34	33	34	176

Source: 日本 P1 単回治験総括報告書 Table 14-1.1、米国 P1 女性単回・反復治験総括報告書 Table 14-1.1～3、米国 P1 女性単回験総括報告書 Table 8-1、米国 P1 男性単回総括報告書 Table 8-1

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 日本RA P2 試験及び日本RA P3 試験での人口統計学的特性及びその他の特性

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-12 に示す。

日本 RA P2 試験ではベースライン時のリウマトイド因子（rheumatoid factor: RF）陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無による層別割付をしており、層別因子ではない性別、年齢、骨粗鬆症の合併でインバランスの傾向がみられた。性別では女性がプラセボ群で 86.4%、Q6M 群で 76.7%、Q3M 群で 72.9%、Q2M 群で 78.2%、年齢では 65 歳以上がプラセボ群で 29.5%、Q6M 群で 12.8%、Q3M 群で 12.9%、Q2M 群で 19.5%と、プラセボ群で女性、高齢者が多い傾向がみられた。その他の項目では、投与群間に大きな偏りはなかった。層別因子の RF 及び副腎皮質ホルモンの使用では、いずれの投与群も RF 陽性が約 70%、副腎皮質ホルモンの使用ありが約 40%であった。

日本 RA P3 試験ではベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無による層別割付を行った。投与群間で大きく異なる背景因子は認められなかった。層別因子の副腎皮質ホルモンの使用は、いずれの投与群も約 30%であった。

日本 RA P2 試験と日本 RA P3 試験（二重盲検期）の比較では、副腎皮質ホルモンの使用が日本 RA P2 試験では約 40%であるのに対し、日本 RA P3 試験では約 30%であり日本 RA P3 試験で少ない傾向が認められた。また、日本 RA P2 試験では MTX の使用を必須としていたが、日本 RA P3 試験では MTX を含む DMARDs の使用を必須としているため、MTX を使用している被験者の割合は約 80%～90%であった。その他、日本 RA P2 試験と日本 RA P3 試験（二重盲検期）の被験者背景に顕著に異なる背景因子はなかった。併合した集団で、投与群間に顕著に異なる背景因子は認められなかった。

日本 RA P2 試験と日本 RA P3 試験（二重盲検期）の併合した集団の年齢は約 55 歳、性別は女性が約 75%～80%であった。関節リウマチの罹病期間は約 2 年であり、RF が陽性の患者が約 65%、抗 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。

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）：日本 RA P2 試験、日本 RA P3 試験（1/5）

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88)	60 mg Q6M (N=86)	60 mg Q3M (N=85)	60 mg Q2M (N=87)	Placebo (N=224)	60 mg Q6M (N=221)	60 mg Q3M (N=222)	Placebo (N=312)	Denosumab[a] (N=701)	60 mg Q6M (N=307)	60 mg Q3M (N=307)
Sex - n (%)											
Female	76 (86.4)	66 (76.7)	62 (72.9)	68 (78.2)	172 (76.8)	172 (77.8)	157 (70.7)	248 (79.5)	525 (74.9)	238 (77.5)	219 (71.3)
Male	12 (13.6)	20 (23.3)	23 (27.1)	19 (21.8)	52 (23.2)	49 (22.2)	65 (29.3)	64 (20.5)	176 (25.1)	69 (22.5)	88 (28.7)
Age (years)											
n	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	57.0	54.3	52.4	54.8	55.9	58.0	58.4	56.2	56.6	57.0	56.7
SD	10.6	10.6	11.6	10.6	11.6	12.2	12.1	11.3	11.9	11.9	12.2
Median	58.5	56.5	54.0	56.0	56.0	60.0	59.0	57.0	58.0	59.0	58.0
Q1, Q3	50.0, 66.0	46.0, 63.0	44.0, 61.0	47.0, 62.0	48.0, 65.0	49.0, 67.0	50.0, 66.0	48.5, 65.0	48.0, 65.0	48.0, 66.0	48.0, 65.0
Min, Max	26, 73	20, 72	23, 74	30, 74	24, 80	25, 88	22, 89	24, 80	20, 89	20, 88	22, 89
Age category - n (%)											
< 65 years	62 (70.5)	75 (87.2)	74 (87.1)	70 (80.5)	167 (74.6)	143 (64.7)	150 (67.6)	229 (73.4)	512 (73.0)	218 (71.0)	224 (73.0)
≥ 65 years	26 (29.5)	11 (12.8)	11 (12.9)	17 (19.5)	57 (25.4)	78 (35.3)	72 (32.4)	83 (26.6)	189 (27.0)	89 (29.0)	83 (27.0)
< 75 years	88 (100.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	87 (100.0)	215 (96.0)	207 (93.7)	206 (92.8)	303 (97.1)	671 (95.7)	293 (95.4)	291 (94.8)
≥ 75 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.0)	14 (6.3)	16 (7.2)	9 (2.9)	30 (4.3)	14 (4.6)	16 (5.2)
Weight (kg)											
n	88	86	85	87	223	221	222	311	701	307	307
Mean	54.90	56.05	56.39	59.30	56.93	55.65	57.19	56.36	56.73	55.76	56.96
SD	9.27	11.93	10.48	10.47	10.66	10.81	11.04	10.32	10.98	11.12	10.87
Median	53.90	53.75	54.50	60.00	54.40	53.60	54.80	54.30	54.60	53.60	54.60
Q1, Q3	49.00, 60.50	47.50, 64.40	49.30, 64.00	51.30, 65.60	49.50, 63.50	48.40, 61.40	49.00, 63.30	49.30, 62.40	48.80, 63.60	48.00, 62.30	49.00, 63.50
Min, Max	35.4, 89.1	37.1, 92.5	36.2, 86.2	39.8, 83.3	36.9, 109.7	32.4, 93.0	35.0, 94.7	35.4, 109.7	32.4, 94.7	32.4, 93.0	35.0, 94.7
Weight category - n (%)											
< 40 kg	1 (1.1)	4 (4.7)	3 (3.5)	1 (1.1)	5 (2.2)	8 (3.6)	1 (0.5)	6 (1.9)	17 (2.4)	12 (3.9)	4 (1.3)
40 - < 50 kg	26 (29.5)	30 (34.9)	21 (24.7)	19 (21.8)	54 (24.1)	63 (28.5)	66 (29.7)	80 (25.6)	199 (28.4)	93 (30.3)	87 (28.3)
50 - < 60 kg	37 (42.0)	24 (27.9)	35 (41.2)	23 (26.4)	91 (40.6)	88 (39.8)	79 (35.6)	128 (41.0)	249 (35.5)	112 (36.5)	114 (37.1)
≥ 60 kg	24 (27.3)	28 (32.6)	26 (30.6)	44 (50.6)	73 (32.6)	62 (28.1)	76 (34.2)	97 (31.1)	236 (33.7)	90 (29.3)	102 (33.2)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 併合解析帳票 Table 2-2
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）：日本 RA P2 試験、日本 RA P3 試験（2/5）

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88)	60 mg Q6M (N=86)	60 mg Q3M (N=85)	60 mg Q2M (N=87)	Placebo (N=224)	60 mg Q6M (N=221)	60 mg Q3M (N=222)	Placebo (N=312)	Denosumab[a] (N=701)	60 mg Q6M (N=307)	60 mg Q3M (N=307)
BMI (kg/m^2)											
n	88	86	85	87	223	221	222	311	701	307	307
Mean	22.08	22.31	22.09	23.78	22.60	22.38	22.62	22.45	22.59	22.36	22.48
SD	3.27	3.62	3.19	3.46	3.46	3.74	3.60	3.41	3.61	3.70	3.49
Median	21.63	22.04	21.97	23.50	21.89	22.08	22.31	21.89	22.22	22.07	22.17
Q1, Q3	19.78, 23.94	19.10, 25.08	19.83, 23.91	21.01, 26.50	20.14, 24.77	19.55, 24.59	20.04, 24.46	20.02, 24.44	19.90, 24.83	19.38, 24.62	20.01, 24.28
Min, Max	16.3, 36.7	16.3, 33.4	15.8, 31.2	17.3, 32.3	15.1, 35.1	14.9, 34.2	15.0, 36.9	15.1, 36.7	14.9, 36.9	14.9, 34.2	15.0, 36.9
BMI category - n (%)											
< 18.5 kg/m^2	10 (11.4)	13 (15.1)	12 (14.1)	4 (4.6)	23 (10.3)	33 (14.9)	24 (10.8)	33 (10.6)	86 (12.3)	46 (15.0)	36 (11.7)
18.5 - < 25 kg/m^2	66 (75.0)	51 (59.3)	56 (65.9)	49 (56.3)	149 (66.5)	139 (62.9)	154 (69.4)	215 (68.9)	449 (64.1)	190 (61.9)	210 (68.4)
25 - < 30 kg/m^2	11 (12.5)	21 (24.4)	16 (18.8)	31 (35.6)	43 (19.2)	37 (16.7)	36 (16.2)	54 (17.3)	141 (20.1)	58 (18.9)	52 (16.9)
≥ 30 kg/m^2	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.4)	8 (3.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	9 (2.9)	25 (3.6)	13 (4.2)	9 (2.9)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Creatinine clearance (mL/min)											
n	88	86	85	87	223	221	222	311	701	307	307
Mean	91.938	97.582	97.878	103.134	95.461	91.459	92.263	94.465	94.692	93.174	93.818
SD	29.845	25.314	29.491	28.662	26.994	27.568	27.649	27.827	27.921	27.055	28.235
Median	85.940	95.885	94.390	101.070	93.090	88.940	88.405	91.550	92.340	91.350	92.140
Q1, Q3	73.225, 107.175	82.600, 109.160	80.030, 111.110	80.180, 123.020	79.190, 107.530	71.760, 105.240	71.510, 109.870	78.100, 107.200	74.760, 110.000	74.760, 106.700	73.020, 110.740
Min, Max	46.30, 239.48	39.82, 172.52	28.73, 193.61	51.20, 204.39	37.82, 229.79	27.55, 200.98	40.38, 171.73	37.82, 239.48	27.55, 204.39	27.55, 200.98	28.73, 193.61
Creatinine clearance category - n (%)											
< 15 mL/min	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 - < 30 mL/min	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
30 - < 60 mL/min	10 (11.4)	5 (5.8)	4 (4.7)	1 (1.1)	16 (7.1)	22 (10.0)	26 (11.7)	26 (8.3)	58 (8.3)	27 (8.8)	30 (9.8)
60 - < 90 mL/min	40 (45.5)	29 (33.7)	28 (32.9)	33 (37.9)	81 (36.2)	92 (41.6)	88 (39.6)	121 (38.8)	270 (38.5)	121 (39.4)	116 (37.8)
≥ 90 mL/min	38 (43.2)	52 (60.5)	52 (61.2)	53 (60.9)	126 (56.3)	106 (48.0)	108 (48.6)	164 (52.6)	371 (52.9)	158 (51.5)	160 (52.1)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 併合解析帳票 Table 2-2
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）：日本 RA P2 試験、日本 RA P3 試験（3/5）

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88)	60 mg Q6M (N=86)	60 mg Q3M (N=85)	60 mg Q2M (N=87)	Placebo (N=224)	60 mg Q6M (N=221)	60 mg Q3M (N=222)	Placebo (N=312)	Denosumab[a] (N=701)	60 mg Q6M (N=307)	60 mg Q3M (N=307)
Renal disorder - n (%)											
No	72 (81.8)	77 (89.5)	70 (82.4)	78 (89.7)	190 (84.8)	190 (86.0)	195 (87.8)	262 (84.0)	610 (87.0)	267 (87.0)	265 (86.3)
Grade 1	6 (6.8)	6 (7.0)	6 (7.1)	4 (4.6)	24 (10.7)	13 (5.9)	18 (8.1)	30 (9.6)	47 (6.7)	19 (6.2)	24 (7.8)
Grade 2	10 (11.4)	3 (3.5)	9 (10.6)	5 (5.7)	8 (3.6)	18 (8.1)	9 (4.1)	18 (5.8)	44 (6.3)	21 (6.8)	18 (5.9)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver disorder - n (%)											
No	67 (76.1)	63 (73.3)	70 (82.4)	65 (74.7)	170 (75.9)	170 (76.9)	175 (78.8)	237 (76.0)	543 (77.5)	233 (75.9)	245 (79.8)
Grade 1	21 (23.9)	23 (26.7)	13 (15.3)	22 (25.3)	52 (23.2)	48 (21.7)	44 (19.8)	73 (23.4)	150 (21.4)	71 (23.1)	57 (18.6)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.6)	8 (1.1)	3 (1.0)	5 (1.6)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of rheumatoid arthritis (years)											
N	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	2.31	2.14	2.24	2.21	2.07	2.18	2.20	2.14	2.19	2.17	2.21
SD	1.34	1.32	1.26	1.40	1.29	1.33	1.30	1.31	1.32	1.32	1.29
Median	2.16	1.90	2.06	1.98	1.73	2.16	2.02	1.91	2.05	2.05	2.05
Q1, Q3	1.07, 3.52	1.00, 3.18	1.23, 3.10	0.97, 3.36	0.95, 3.09	0.92, 3.20	0.98, 3.12	0.96, 3.12	0.98, 3.16	0.92, 3.18	1.04, 3.12
Min, Max	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 4.8	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0
Baseline rheumatoid factor status - n (%)											
Positive	60 (68.2)	59 (68.6)	58 (68.2)	59 (67.8)	141 (62.9)	141 (63.8)	131 (59.0)	201 (64.4)	448 (63.9)	200 (65.1)	189 (61.6)
Negative	28 (31.8)	27 (31.4)	27 (31.8)	28 (32.2)	83 (37.1)	80 (36.2)	91 (41.0)	111 (35.6)	253 (36.1)	107 (34.9)	118 (38.4)
Baseline anti-citrullinated peptide (CCP) antibodies - n (%)											
Positive	66 (75.0)	71 (82.6)	66 (77.6)	67 (77.0)	150 (67.0)	161 (72.9)	152 (68.5)	216 (69.2)	517 (73.8)	232 (75.6)	218 (71.0)
Negative	22 (25.0)	15 (17.4)	19 (22.4)	20 (23.0)	74 (33.0)	60 (27.1)	70 (31.5)	96 (30.8)	184 (26.2)	75 (24.4)	89 (29.0)
Baseline glucocorticoid use - n (%)											
Yes	37 (42.0)	36 (41.9)	38 (44.7)	37 (42.5)	70 (31.3)	74 (33.5)	70 (31.5)	107 (34.3)	255 (36.4)	110 (35.8)	108 (35.2)
No	51 (58.0)	50 (58.1)	47 (55.3)	50 (57.5)	154 (68.8)	147 (66.5)	152 (68.5)	205 (65.7)	446 (63.6)	197 (64.2)	199 (64.8)

Source: 併合解析帳票 Table 2-2
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）：日本 RA P2 試験、日本 RA P3 試験（4/5）

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88)	60 mg Q6M (N=86)	60 mg Q3M (N=85)	60 mg Q2M (N=87)	Placebo (N=224)	60 mg Q6M (N=221)	60 mg Q3M (N=222)	Placebo (N=312)	Denosumab[a] (N=701)	60 mg Q6M (N=307)	60 mg Q3M (N=307)
Baseline Methotrexate (MTX) use - n (%)											
Yes	88 (100.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	87 (100.0)	195 (87.1)	180 (81.4)	192 (86.5)	283 (90.7)	630 (89.9)	266 (86.6)	277 (90.2)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (12.9)	41 (18.6)	30 (13.5)	29 (9.3)	71 (10.1)	41 (13.4)	30 (9.8)
Tender joint count (0-68)											
n	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	9.90	7.97	8.12	8.40	6.61	7.58	7.55	7.54	7.79	7.69	7.71
SD	9.67	7.33	7.25	7.70	6.40	8.21	8.47	7.60	8.00	7.96	8.15
Median	7.00	6.00	6.00	6.00	5.00	5.00	6.00	6.00	6.00	5.00	6.00
Q1, Q3	4.00, 12.00	3.00, 10.00	4.00, 10.00	3.00, 11.00	1.00, 10.00	2.00, 11.00	1.00, 10.00	2.00, 10.00	2.00, 11.00	2.00, 11.00	2.00, 10.00
Min, Max	0.0, 44.0	0.0, 33.0	0.0, 41.0	0.0, 40.0	0.0, 29.0	0.0, 38.0	0.0, 50.0	0.0, 44.0	0.0, 50.0	0.0, 38.0	0.0, 50.0
Swollen joint count (0-66)											
n	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	10.50	8.92	10.38	10.22	9.27	9.55	8.98	9.62	9.48	9.37	9.37
SD	5.93	4.15	4.69	4.66	4.41	4.94	4.32	4.91	4.61	4.73	4.46
Median	9.00	8.00	10.00	9.00	9.00	8.00	8.00	9.00	9.00	8.00	9.00
Q1, Q3	7.00, 12.00	7.00, 10.00	7.00, 12.00	7.00, 12.00	6.00, 11.00	6.00, 12.00	6.00, 11.00	7.00, 12.00	6.00, 11.00	6.00, 11.00	6.00, 11.00
Min, Max	3.0, 43.0	1.0, 34.0	0.0, 24.0	2.0, 30.0	0.0, 24.0	0.0, 22.0	0.0, 28.0	0.0, 43.0	0.0, 34.0	0.0, 34.0	0.0, 28.0
C－reactive protein (mg/dL)											
n	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	0.75	0.52	0.60	0.59	0.35	0.64	0.52	0.47	0.58	0.61	0.54
SD	1.24	0.91	1.15	1.06	0.56	1.24	1.04	0.83	1.11	1.15	1.07
Median	0.20	0.10	0.20	0.20	0.10	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20	0.20
Q1, Q3	0.10, 0.85	0.10, 0.50	0.10, 0.60	0.10, 0.60	0.10, 0.40	0.10, 0.60	0.10, 0.50	0.10, 0.45	0.10, 0.60	0.10, 0.60	0.10, 0.50
Min, Max	0.0, 7.1	0.0, 4.4	0.0, 7.0	0.0, 6.4	0.0, 3.1	0.0, 8.6	0.0, 7.8	0.0, 7.1	0.0, 8.6	0.0, 8.6	0.0, 7.8

Source: 併合解析帳票 Table 2-2
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）：日本 RA P2 試験、日本 RA P3 試験（5/5）

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88)	60 mg Q6M (N=86)	60 mg Q3M (N=85)	60 mg Q2M (N=87)	Placebo (N=224)	60 mg Q6M (N=221)	60 mg Q3M (N=222)	Placebo (N=312)	Denosumab[a] (N=701)	60 mg Q6M (N=307)	60 mg Q3M (N=307)
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)											
n	88	86	85	87	224	221	222	312	701	307	307
Mean	27.8	21.8	24.9	23.7	19.2	24.6	22.5	21.6	23.5	23.9	23.1
SD	23.6	18.0	20.5	19.5	15.4	22.3	18.8	18.5	20.1	21.2	19.3
Median	21.0	15.5	19.0	19.0	14.0	19.0	16.5	15.5	17.0	17.0	17.0
Q1, Q3	10.0, 37.0	8.0, 28.0	10.0, 33.0	9.0, 31.0	9.0, 25.0	9.0, 33.0	9.0, 32.0	9.0, 28.0	9.0, 32.0	9.0, 32.0	9.0, 33.0
Min, Max	3, 105	2, 95	2, 115	1, 88	1, 92	0, 132	1, 117	1, 105	0, 132	0, 132	1, 117

Source: 併合解析帳票 Table 2-2
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

1.3.2　北米RA P2 試験での人口統計学的特性及びその他の特性

北米 RA P2 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-13 に示す。

組み入れられた被験者の 73%が女性で、平均年齢は 57 歳であり、主な人種は白人であった。プラセボ群のベースラインの関節リウマチ罹病期間（平均値: 9.7 年）は、60 mg Q6M 群（平均値: 10.5 年）及び 180 mg Q6M 群（平均値: 12.9 年）より短く、ベースラインの画像スコア（核磁気共鳴画像法［magnetic resonance imaging: MRI］及び X 線）もプラセボ群で低かった。その他の項目では、投与群間に偏りはなかった。RF 及び副腎皮質ホルモンの使用では、いずれの投与群も RF 陽性が約 80%、副腎皮質ホルモンの使用ありが約 40%であった。

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（無作為化された集団）：北米 RA P2 試験（1/3）

	Placebo (N=78)	Denosumab 60 mg Q6M (N=73)	Denosumab 180 mg Q6M (N=76)	All (N=227)
Sex - n(%)				
Female	62 (79)	51 (70)	53 (70)	166 (73)
Male	16 (21)	22 (30)	23 (30)	61 (27)
Race - n(%)				
White or Caucasian	62 (79)	59 (81)	66 (87)	187 (82)
Black or African American	2 (3)	3 (4)	1 (1)	6 (3)
Hispanic or Latino	9 (12)	6 (8)	6 (8)	21 (9)
Asian	2 (3)	1 (1)	1 (1)	4 (2)
Japanese	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (1)
American Indian or Alaska Native	1 (1)	2 (3)	1 (1)	4 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
Other	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
Age - years				
n	78	73	76	227
Mean	57.0	57.3	58.0	57.4
SD	11.1	11.4	11.0	11.2
SE	1.3	1.3	1.3	0.7
Median	57.5	58.0	58.5	58.0
Q1, Q3	49.0, 66.0	51.0, 64.0	51.5, 64.5	50.0, 65.0
Min, Max	28.0, 78.0	26.0, 86.0	26.0, 82.0	26.0, 86.0
Geriatric Age Group - n(%)				
≥ 65	24 (31)	16 (22)	19 (25)	59 (26)
≥ 75	3 (4)	4 (5)	4 (5)	11 (5)
Body mass index (kg/m^2)				
n	78	73	76	227
Mean	28.64	27.99	28.33	28.33
SD	5.42	6.42	6.16	5.98
Median	28.37	27.16	26.77	27.25
Q1, Q3	24.05, 32.03	24.21, 30.39	24.54, 31.40	24.12, 31.11
Min, Max	20.2, 47.8	14.2, 55.2	18.9, 48.8	14.2, 55.2
Duration of rheumatoid arthritis (y)				
n	78	73	76	227
Mean	9.70	10.47	12.88	11.01
SD	8.12	7.18	11.29	9.11
Median	8.09	9.66	9.77	8.75
Q1, Q3	3.26, 13.08	4.71, 15.39	4.50, 17.54	3.72, 15.36
Min, Max	0.7, 37.6	0.6, 30.7	0.6, 57.7	0.6, 57.7

Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 8-3、Table 8-4、Table 8-5、Table 8-6、Table 14-2.2、Table 14-2.7、Table 14-2.8

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（無作為化された集団）：北米 RA P2 試験（2/3）

	Placebo (N=78)	Denosumab 60 mg Q6M (N=73)	Denosumab 180 mg Q6M (N=76)	All (N=227)
Baseline rheumatoid factor positive (>=13.9Ku/L) - n (%)				
Unknown	8 (10)	4 (5)	5 (7)	17 (7)
No	9 (12)	14 (19)	11 (14)	34 (15)
Yes	61 (78)	55 (75)	60 (79)	176 (78)
Tender/painful joint count (0 - 68)				
n	78	73	76	227
Mean	16.81	13.21	17.93	16.03
SD	14.03	10.84	14.71	13.43
Median	13.00	12.00	12.50	12.00
Q1, Q3	7.00, 24.00	6.00, 17.00	8.00, 23.00	7.00, 22.00
Min, Max	0.0, 61.0	0.0, 50.0	0.0, 55.0	0.0, 61.0
Swollen joint count (0 - 66)				
n	78	73	76	227
Mean	15.08	13.36	15.18	14.56
SD	9.78	6.68	8.68	8.51
Median	13.00	11.00	13.00	12.00
Q1, Q3	9.00, 18.00	9.00, 17.00	9.00, 20.50	9.00, 18.00
Min, Max	0.0, 57.0	3.0, 35.0	0.0, 39.0	0.0, 57.0
C-reactive protein (mg/dL)				
n	78	73	76	227
Mean	18.67	16.26	21.89	18.97
SD	26.20	13.42	26.06	22.85
Median	13.40	13.60	15.95	13.60
Q1, Q3	7.10, 20.50	5.70, 23.00	8.90, 23.90	7.40, 22.60
Min, Max	1.0, 194.0	1.0, 64.8	1.0, 163.1	1.0, 194.0
Baseline corticosteroid use - n (%)				
No	50 (64)	46 (63)	47 (62)	143 (63)
Yes	28 (36)	27 (37)	29 (38)	84 (37)
Baseline NSAID use - n (%)				
Unknown	3 (4)	2 (3)	3 (4)	8 (4)
No	26 (33)	24 (33)	24 (32)	74 (33)
Yes	49 (63)	47 (64)	49 (64)	145 (64)
Total Sharp score (0-448)				
n	75	73	74	222
Mean	29.92	40.00	51.41	40.40
SD	34.71	40.09	59.79	46.75
Median	17.50	29.00	26.25	21.75
Q1, Q3	4.00, 43.00	8.50, 55.50	7.50, 67.00	7.50, 57.50
Min, Max	0.0, 148.5	0.0, 163.5	0.0, 248.5	0.0, 248.5
Erosion score (MRI: 0-500)				
n	70	69	69	208
Mean	32.46	41.92	45.16	39.81
SD	27.20	39.38	42.39	37.09
Median	25.75	28.00	32.50	27.50
Q1, Q3	11.00, 48.00	14.00, 56.00	13.50, 67.50	12.47, 56.56
Min, Max	0.0, 107.0	1.0, 164.3	0.0, 228.0	0.0, 228.0

Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 8-3、Table 8-4、Table 8-5、Table 8-6、Table 14-2.2、Table 14-2.7、Table 14-2.8

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（無作為化された集団）：北米 RA P2 試験（3/3）

	Placebo (N=78)	Denosumab 60 mg Q6M (N=73)	Denosumab 180 mg Q6M (N=76)	All (N=227)
Osteitis score (MRI: 0 - 150)				
n	74	69	68	211
Mean	2.43	4.28	3.40	3.35
SD	5.09	5.95	6.95	6.04
Median	0.00	1.00	0.00	1.00
Q1, Q3	0.00, 2.00	0.00, 7.00	0.00, 4.00	0.00, 4.00
Min, Max	0.0, 27.0	0.0, 22.5	0.0, 41.0	0.0, 41.0

Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 8-3、Table 8-4、Table 8-5、Table 8-6、Table 14-2.2、Table 14-2.7、Table 14-2.8

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 有害事象発現率

2.1.1.1.1 併合

日本 RA P2 試験と日本 RA P3 試験（二重盲検期）の併合での有害事象の発現割合及び比較的多くみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）の事象別の発現状況を表 2.7.4.2-1 に、発現したすべての有害事象の発現状況を併合解析帳票 table 5-2.1 に示す。

有害事象の発現割合は、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）であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。また、Q6M 群に比べて投与間隔が短い 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。投与頻度が増すことに伴って大きく発現率が上昇する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）：併合（1/4）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			併合			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	73 (83.0)	69 (80.2)	65 (76.5)	82 (94.3)	186 (83.0)	188 (85.1)	185 (83.3)	259 (83.0)	589 (84.0)	257 (83.7)	250 (81.4)
感染症および寄生虫症	44 (50.0)	38 (44.2)	40 (47.1)	50 (57.5)	117 (52.2)	124 (56.1)	126 (56.8)	161 (51.6)	378 (53.9)	162 (52.8)	166 (54.1)
鼻咽頭炎	23 (26.1)	21 (24.4)	20 (23.5)	28 (32.2)	73 (32.6)	81 (36.7)	69 (31.1)	96 (30.8)	219 (31.2)	102 (33.2)	89 (29.0)
咽頭炎	7 (8.0)	7 (8.1)	4 (4.7)	5 (5.7)	16 (7.1)	13 (5.9)	16 (7.2)	23 (7.4)	45 (6.4)	20 (6.5)	20 (6.5)
気管支炎	3 (3.4)	2 (2.3)	5 (5.9)	5 (5.7)	10 (4.5)	8 (3.6)	7 (3.2)	13 (4.2)	27 (3.9)	10 (3.3)	12 (3.9)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	12 (5.4)	8 (3.6)	10 (4.5)	12 (3.8)	20 (2.9)	8 (2.6)	10 (3.3)
膀胱炎	4 (4.5)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.3)	5 (2.2)	8 (3.6)	7 (3.2)	9 (2.9)	20 (2.9)	9 (2.9)	9 (2.9)
胃腸炎	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.4)	8 (3.6)	10 (4.5)	4 (1.8)	10 (3.2)	19 (2.7)	11 (3.6)	5 (1.6)
口腔ヘルペス	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	6 (2.7)	8 (3.6)	6 (1.9)	17 (2.4)	8 (2.6)	9 (2.9)
歯周炎	5 (5.7)	1 (1.2)	5 (5.9)	2 (2.3)	5 (2.2)	3 (1.4)	5 (2.3)	10 (3.2)	16 (2.3)	4 (1.3)	10 (3.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.1)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	4 (1.3)	14 (2.0)	3 (1.0)	10 (3.3)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.3)	11 (1.6)	6 (2.0)	5 (1.6)
胃腸障害	24 (27.3)	24 (27.9)	22 (25.9)	27 (31.0)	60 (26.8)	79 (35.7)	65 (29.3)	84 (26.9)	217 (31.0)	103 (33.6)	87 (28.3)
口内炎	5 (5.7)	6 (7.0)	5 (5.9)	9 (10.3)	13 (5.8)	22 (10.0)	27 (12.2)	18 (5.8)	69 (9.8)	28 (9.1)	32 (10.4)
齲歯	3 (3.4)	3 (3.5)	5 (5.9)	4 (4.6)	9 (4.0)	12 (5.4)	7 (3.2)	12 (3.8)	31 (4.4)	15 (4.9)	12 (3.9)
便秘	3 (3.4)	5 (5.8)	1 (1.2)	3 (3.4)	3 (1.3)	8 (3.6)	2 (0.9)	6 (1.9)	19 (2.7)	13 (4.2)	3 (1.0)
悪心	3 (3.4)	4 (4.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	5 (2.3)	6 (1.9)	17 (2.4)	8 (2.6)	7 (2.3)
下痢	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	8 (3.6)	8 (3.6)	4 (1.8)	9 (2.9)	16 (2.3)	10 (3.3)	5 (1.6)
胃食道逆流性疾患	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (4.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.4)	8 (3.6)	4 (1.3)	16 (2.3)	4 (1.3)	12 (3.9)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-2.1

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）：併合（2/4）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			併合			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
胃腸障害（つづき）											
胃炎	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)	6 (1.9)	15 (2.1)	4 (1.3)	9 (2.9)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (3.6)	3 (1.4)	1 (0.3)	13 (1.9)	8 (2.6)	5 (1.6)
腹部不快感	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.8)	6 (2.7)	3 (1.4)	6 (1.9)	12 (1.7)	7 (2.3)	4 (1.3)
上腹部痛	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (3.2)	1 (0.5)	3 (1.0)	11 (1.6)	8 (2.6)	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	13 (14.8)	13 (15.1)	10 (11.8)	16 (18.4)	28 (12.5)	35 (15.8)	31 (14.0)	41 (13.1)	105 (15.0)	48 (15.6)	41 (13.4)
背部痛	2 (2.3)	5 (5.8)	3 (3.5)	6 (6.9)	7 (3.1)	5 (2.3)	12 (5.4)	9 (2.9)	31 (4.4)	10 (3.3)	15 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	11 (12.5)	8 (9.3)	9 (10.6)	16 (18.4)	35 (15.6)	34 (15.4)	31 (14.0)	46 (14.7)	98 (14.0)	42 (13.7)	40 (13.0)
湿疹	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)	6 (6.9)	4 (1.8)	9 (4.1)	5 (2.3)	6 (1.9)	25 (3.6)	11 (3.6)	8 (2.6)
発疹	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.3)	8 (3.6)	7 (3.2)	5 (2.3)	9 (2.9)	16 (2.3)	9 (2.9)	5 (1.6)
接触性皮膚炎	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.4)	8 (2.6)	10 (1.4)	7 (2.3)	3 (1.0)
そう痒症	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.4)	7 (2.2)	6 (0.9)	2 (0.7)	4 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (14.8)	7 (8.1)	12 (14.1)	13 (14.9)	23 (10.3)	35 (15.8)	21 (9.5)	36 (11.5)	88 (12.6)	42 (13.7)	33 (10.7)
上気道の炎症	5 (5.7)	4 (4.7)	10 (11.8)	6 (6.9)	9 (4.0)	17 (7.7)	8 (3.6)	14 (4.5)	45 (6.4)	21 (6.8)	18 (5.9)
咳嗽	3 (3.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (2.2)	3 (1.4)	4 (1.8)	8 (2.6)	9 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)
喘息	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.6)	7 (1.0)	6 (2.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	10 (11.4)	10 (11.6)	12 (14.1)	10 (11.5)	44 (19.6)	26 (11.8)	24 (10.8)	54 (17.3)	82 (11.7)	36 (11.7)	36 (11.7)
挫傷	1 (1.1)	3 (3.5)	0 (0.0)	2 (2.3)	7 (3.1)	4 (1.8)	8 (3.6)	8 (2.6)	17 (2.4)	7 (2.3)	8 (2.6)
靱帯捻挫	3 (3.4)	1 (1.2)	3 (3.5)	0 (0.0)	5 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.4)	8 (2.6)	8 (1.1)	2 (0.7)	6 (2.0)
創傷	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	7 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	9 (2.9)	5 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-2.1

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）：併合（3/4）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			併合			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
神経系障害	9 (10.2)	11 (12.8)	6 (7.1)	8 (9.2)	22 (9.8)	31 (14.0)	17 (7.7)	31 (9.9)	73 (10.4)	42 (13.7)	23 (7.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.3)	7 (3.2)	4 (1.8)	3 (1.0)	16 (2.3)	9 (2.9)	4 (1.3)
頭痛	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	8 (3.6)	6 (2.7)	2 (0.9)	9 (2.9)	12 (1.7)	8 (2.6)	3 (1.0)
臨床検査	5 (5.7)	5 (5.8)	8 (9.4)	11 (12.6)	23 (10.3)	26 (11.8)	23 (10.4)	28 (9.0)	73 (10.4)	31 (10.1)	31 (10.1)
白血球数減少	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)	3 (3.4)	7 (3.1)	3 (1.4)	7 (3.2)	9 (2.9)	18 (2.6)	5 (1.6)	10 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.4)	5 (2.2)	3 (1.4)	3 (1.4)	7 (2.2)	11 (1.6)	3 (1.0)	5 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.8)	5 (1.6)	11 (1.6)	2 (0.7)	6 (2.0)
肝胆道系障害	14 (15.9)	9 (10.5)	10 (11.8)	17 (19.5)	24 (10.7)	19 (8.6)	17 (7.7)	38 (12.2)	72 (10.3)	28 (9.1)	27 (8.8)
肝機能異常	14 (15.9)	7 (8.1)	9 (10.6)	17 (19.5)	20 (8.9)	14 (6.3)	13 (5.9)	34 (10.9)	60 (8.6)	21 (6.8)	22 (7.2)
眼障害	4 (4.5)	6 (7.0)	1 (1.2)	8 (9.2)	14 (6.3)	11 (5.0)	13 (5.9)	18 (5.8)	39 (5.6)	17 (5.5)	14 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.8)	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (4.6)	14 (6.3)	16 (7.2)	8 (3.6)	20 (6.4)	31 (4.4)	18 (5.9)	9 (2.9)
代謝および栄養障害	3 (3.4)	1 (1.2)	5 (5.9)	3 (3.4)	4 (1.8)	8 (3.6)	9 (4.1)	7 (2.2)	26 (3.7)	9 (2.9)	14 (4.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	6 (2.7)	7 (3.2)	7 (3.2)	7 (2.2)	19 (2.7)	10 (3.3)	8 (2.6)
貧血	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.3)	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.3)	11 (1.6)	6 (2.0)	4 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.7)	7 (3.2)	6 (2.7)	7 (2.2)	19 (2.7)	8 (2.6)	8 (2.6)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (2.3)	8 (3.6)	5 (2.3)	5 (2.3)	9 (2.9)	15 (2.1)	5 (1.6)	8 (2.6)
精神障害	3 (3.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.9)	13 (1.9)	5 (1.6)	7 (2.3)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-2.1

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）：併合（4/4）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			併合			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
腎および尿路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.3)	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.3)	13 (1.9)	4 (1.3)	6 (2.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	7 (3.2)	3 (1.4)	3 (1.0)	12 (1.7)	8 (2.6)	4 (1.3)
血管障害	5 (5.7)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)	5 (2.2)	3 (1.4)	3 (1.4)	10 (3.2)	11 (1.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
高血圧	5 (5.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.5)	8 (2.6)	7 (1.0)	4 (1.3)	2 (0.7)
心臓障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.6)	9 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.6)
免疫系障害	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.6)	7 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)
製品の問題	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-2.1

2.1.1.1.2　北米RA P2 試験

北米 RA P2 試験の治療期（投与 12 ヵ月後まで）での有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を表 2.7.4.2-2 に、非投与期での有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）を治験総括報告書 table 14-6.2.2 に示す。

治療期（投与 12 ヵ月後まで）での有害事象の発現割合は、プラセボ群で 91%（68/75 名）であったのに対し、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高くなることはなかった。また、60 mg Q6M 群に比べて 180 mg Q6M 群で発現割合が高くなることはなかった。

いずれかの投与群で 2%以上に発現し、いずれのデノスマブ群（60 mg Q6M 群及び 180 mg Q6M 群）でもプラセボ群より発現割合が高かった事象は、上気道感染（プラセボ群 8%、デノスマブ 60 mg Q6M 群 15%、180 mg Q6M 群 11%、以下同順）、インフルエンザ（0%、3%、8%）、尿路感染（1%、6%、4%）、腹痛（0%、3%、3%）、滑液包炎（1%、3%、3%）、消化不良（1%、3%、3%）、バニオン（0%、3%、1%）、四肢痛（0%、1%、3%）、咽喉頭疼痛（0%、3%、1%）であった。インフルエンザが 60 mg Q6M 群に比べて 180 mg Q6M 群で発現割合が高かったが、その他の有害事象で投与量の増加に伴い、発現率が上昇するものは認められなかった。

非投与期（投与 12～24 ヵ月後まで）での有害事象の発現割合は、プラセボ群で 68%（41/60 名）、60 mg Q6M 群で 49%（32/65 名）、及び 180 mg Q6M 群で 70%（43/61 名）であり、180 mg Q6M 群でプラセボ群より高かったがその差は小さく、また 60 mg Q6M 群はプラセボ群より発現割合が高くなることはなかった。

表 2.7.4.2-2 治療期での有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）：北米 RA P2 試験（1/3）

		Denosumab		
	Placebo (N = 75)	60 mg Q6M (N = 71)	180 mg Q6M (N = 72)	Total (N = 143)
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	68 (91)	58 (82)	55 (76)	113 (79)
血液およびリンパ系障害	1 (1)	1 (1)	3 (4)	4 (3)
貧血	0 (0)	0 (0)	3 (4)	3 (2)
心臓障害	2 (3)	4 (6)	5 (7)	9 (6)
耳および迷路障害	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
内分泌障害	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
眼障害	7 (9)	4 (6)	3 (4)	7 (5)
眼乾燥	1 (1)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
胃腸障害	17 (23)	16 (23)	10 (14)	26 (18)
腹痛	0 (0)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
便秘	2 (3)	2 (3)	1 (1)	3 (2)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100　　Coded using MedDRA version 9.0
Includes only treatment-emergent adverse events that started before the month 12 evaluation
Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-6.2.1

表 2.7.4.2-2 治療期での有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）：北米 RA P2 試験（2/3）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 75) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 71) n (%)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 72) n (%)	Total (N = 143) n (%)
胃腸障害（つづき）				
下痢	1 (1)	1 (1)	3 (4)	4 (3)
消化不良	1 (1)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
胃食道逆流性疾患	2 (3)	3 (4)	0 (0)	3 (2)
過敏性腸症候群	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
口腔内潰瘍形成	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
悪心	3 (4)	3 (4)	0 (0)	3 (2)
口内炎	2 (3)	0 (0)	2 (3)	2 (1)
全身障害および投与局所様態	8 (11)	6 (8)	2 (3)	8 (6)
疲労	3 (4)	6 (8)	0 (0)	6 (4)
末梢性浮腫	3 (4)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
免疫系障害	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	34 (45)	25 (35)	31 (43)	56 (39)
気管支炎	3 (4)	3 (4)	4 (6)	7 (5)
急性気管支炎	0 (0)	0 (0)	3 (4)	3 (2)
膀胱炎	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	1 (1)	0 (0)	2 (3)	2 (1)
帯状疱疹	1 (1)	3 (4)	0 (0)	3 (2)
インフルエンザ	0 (0)	2 (3)	6 (8)	8 (6)
喉頭炎	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
限局性感染	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
鼻咽頭炎	9 (12)	5 (7)	5 (7)	10 (7)
副鼻腔炎	8 (11)	4 (6)	8 (11)	12 (8)
歯感染	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
上気道感染	6 (8)	11 (15)	8 (11)	19 (13)
尿路感染	1 (1)	4 (6)	3 (4)	7 (5)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (1)
傷害、中毒および処置合併症	7 (9)	7 (10)	9 (13)	16 (11)
挫傷	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	3 (4)	1 (1)	1 (1)	2 (1)
代謝および栄養障害	4 (5)	1 (1)	3 (4)	4 (3)
筋骨格系および結合組織障害	36 (48)	34 (48)	27 (38)	61 (43)
関節痛	3 (4)	5 (7)	2 (3)	7 (5)
背部痛	4 (5)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
バニオン	0 (0)	2 (3)	1 (1)	3 (2)
滑液包炎	1 (1)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
筋痙縮	2 (3)	2 (3)	3 (4)	5 (3)
四肢痛	0 (0)	1 (1)	2 (3)	3 (2)
関節周囲炎	0 (0)	3 (4)	0 (0)	3 (2)
関節リウマチ	25 (33)	22 (31)	21 (29)	43 (30)
リウマトイド結節	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
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）	3 (4)	2 (3)	4 (6)	6 (4)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100　　Coded using MedDRA version 9.0
Includes only treatment-emergent adverse events that started before the month 12 evaluation
Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-6.2.1

表 2.7.4.2-2 治療期での有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2%以上に発現）：北米 RA P2 試験（3/3）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 75) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 71) n (%)	 180 mg Q6M (N = 72) n (%)	 Total (N = 143) n (%)
神経系障害	8 (11)	8 (11)	10 (14)	18 (13)
浮動性めまい	4 (5)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
頭痛	1 (1)	1 (1)	4 (6)	5 (3)
感覚鈍麻	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (1)
精神障害	5 (7)	3 (4)	5 (7)	8 (6)
うつ病	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不眠症	4 (5)	1 (1)	3 (4)	4 (3)
腎および尿路障害	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)
生殖系および乳房障害	1 (1)	3 (4)	1 (1)	4 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (13)	7 (10)	6 (8)	13 (9)
喘息	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	5 (7)	5 (7)	1 (1)	6 (4)
咽喉頭疼痛	0 (0)	2 (3)	1 (1)	3 (2)
皮膚および皮下組織障害	11 (15)	3 (4)	12 (17)	15 (10)
嵌入爪	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
発疹	3 (4)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
皮膚潰瘍	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (1)
社会環境	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
血管障害	2 (3)	3 (4)	3 (4)	6 (4)
高血圧	2 (3)	2 (3)	2 (3)	4 (3)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100　　Coded using MedDRA version 9.0
Includes only treatment-emergent adverse events that started before the month 12 evaluation
Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-6.2.1

2.1.1.2　重症度別有害事象

2.1.1.2.1　併合

重症度別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-10 に示す。

重度の有害事象の発現割合はプラセボ群 1.6%（5/312）、Q6M 群で 2.0%（6/307）、Q3M 群で 2.6%（8/307）であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。重度の有害事象でいずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象はなかった。すべての投与群を合計して 2 名以上に発現した事象は結腸癌（プラセボ群 1 名、Q3M 群 1 名）のみであり、その他の事象はいずれかの投与群で 1 名のみに発現した。プラセボ群では蜂巣炎、筋断裂、貧血、肺の悪性新生物が、Q6M 群では顎膿瘍、急性腎盂腎炎、敗血症、脳幹梗塞、免疫性血小板減少性紫斑病、腎細胞癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺扁平上皮癌、急性腎障害が、Q3M 群では帯状疱疹、変形性関節症、間質性肺疾患、血小板数減少、急性胆嚢炎、リンパ腫、直腸癌がそれぞれ 1 名に発現した。投与間隔と発現率の間に明確な関係は認められなかった。

中等度の有害事象の発現割合はプラセボ群 10.9%（34/312）、Q6M 群で 12.7%（39/307）、Q3M 群で 12.1%（37/307）であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。

2.1.1.3　因果関係が否定できない有害事象

2.1.1.3.1　併合

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-11 に示す。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現割合は、プラセボ群で 17.3%（54/312）、Q6M 群で 17.9%（55/307）、Q3M 群で 16.0%（49/307）であり、投与群間で発現率に違いはなかった。

いずれかの投与群で 2%以上に発現した因果関係が関連ありと判定された有害事象は慢性胃炎（プラセボ群 0%、Q6M 群 2.0%、Q3M 群 0.7%）のみであり、その他の事象も含めて投与間隔と発現率の間に明確な関係は認められなかった。

2.1.1.3.2　北米RA P2 試験

北米 RA P2 試験の治療期での治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-12 に示す。

治療期では、治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、プラセボ群の 7 名（9%）、60 mg Q6M 群の 9 名（13%）、及び 180 mg Q6M 群の 9 名（13%）に認められ、60 mg Q6M 群に比べて 180 mg Q6M 群で発現割合が高くなることはなかった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した、治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、帯状疱疹（60 mg Q6M 群 2 名）、上気道感染（プラセボ群 1 名、60 mg Q6M 群 1 名、180 mg Q6M 群 2 名）、及び頭痛（180 mg Q6M 群 2 名）であった。

2.1.1.4　背景因子別有害事象

併合解析での背景因子別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-3 に示す。

性別による有害事象発現割合の明らかな差は認められなかった。

年齢別では、65 歳未満・65 歳以上、75 歳未満・75 歳以上のいずれの区分であっても、全体の発現割合と比較して有害事象発現割合にサブグループ間の明らかな差は認められなかった。また、いずれの区分であってもプラセボ群と比較して発現割合に差は認められなかった。

体重別では、40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上のいずれの区分でもデノスマブ群で全体の発現割合と比較して有害事象発現割合にサブグループ間の明らかな差は認められなかった。40 kg 未満の被験者は少なく、被験者数は全体の約 2%であった。40 kg 未満のサブグループではプラセボ群の 6 名全員に有害事象が発現し、デノスマブ Q6M 群及び Q3M 群での有害事象発現割合はそれぞれ 75%であった。40 kg 以上 50 kg 未満のサブグループではプラセボ群では 75%に有害事象が発現したがデノスマブ Q6M 群及び Q3M 群ではそれぞれ約 87%に発現し、発現割合はデノスマブ投与群でやや高かった。50 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上のサブグループではプラセボ群と比較してデノスマブの各投与群で発現割合に差は認められなかった。低体重の被験者でデノスマブ投与により有害事象発現割合が増加することはなかった。

表 2.7.4.2-3　背景因子別の有害事象の発現割合: 併合

		Placebo (N = 312)		Denosumab[a] (N = 701)		Denosumab 60 mg Q6M (N = 307)		Denosumab 60 mg Q3M (N = 307)	
項目	分類	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Sex	Female	248	205 (82.7)	525	458 (87.2)	238	203 (85.3)	219	190 (86.8)
	Male	64	54 (84.4)	176	131 (74.4)	69	54 (78.3)	88	60 (68.2)
Age	< 65 years	229	194 (84.7)	512	434 (84.8)	218	185 (84.9)	224	183 (81.7)
	≥ 65 years	83	65 (78.3)	189	155 (82.0)	89	72 (80.9)	83	67 (80.7)
	< 75 years	303	251 (82.8)	671	564 (84.1)	293	245 (83.6)	291	237 (81.4)
	≥ 75 years	9	8 (88.9)	30	25 (83.3)	14	12 (85.7)	16	13 (81.3)
Weight	< 40 kg	6	6 (100.0)	17	13 (76.5)	12	9 (75.0)	4	3 (75.0)
	40 ～ < 50 kg	80	60 (75.0)	199	174 (87.4)	93	81 (87.1)	87	75 (86.2)
	50 ～ ≤ 60 kg	128	107 (83.6)	249	211 (84.7)	112	95 (84.8)	114	94 (82.5)
	≥ 60 kg	97	85 (87.6)	236	191 (80.9)	90	72 (80.0)	102	78 (76.5)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 8-1.1.1、8-1.2.1、8-1.3.1

2.1.2　死亡

2.1.2.1　死亡に至った有害事象の一覧

転帰が死亡となった被験者の一覧を表 2.7.4.2-4 に示す。

死亡は健康成人を対象とした第I相試験では認められなかった。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 名が死亡した。

Q3M 群の 1 名（被験者識別コード: 07901）は二重盲検期に間質性肺疾患（症例報告書表記: リウマチ性間質性肺炎の悪化）を発現した。本被験者は治験登録前からリウマチ性間質性肺炎の合併が認められており、治験担当医師は治験薬の影響を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、治験薬との関連性を完全に否定することはできないと判断した。

治験中止後の発現のため死亡例数の集計には含めていないが Q6M/Q6M 群の 1 名（被験者識別コード: 07004）は二重盲検期に間質性肺疾患を発現し死亡した。本被験者は間質性肺疾患を 2 件発現し（いずれも重篤）、2 回目の間質性肺疾患（症例報告書表記: 間質性肺炎の再増悪）の転帰が死亡であった。当該事象は、治験薬の最終投与日と発現日（最終投与から約 5 ヵ月後に発現）から考えて、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。また、継続投与期に Q3M/Q3M 群の 1 名（被験者識別コード: 08203）がニューモシスチス・イロベチイ肺炎（症例報告書表記: ニューモシスチス肺炎）により死亡した。本事象は原疾患である関節リウマチ、及び MTX、プレドニゾロン服用による免疫低下により易感染

[†] 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。

性となり引き起こされた事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

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。転帰が死亡となった被験者の叙述は 2.7.6 別添に記載した。

表 2.7.4.2-4　死亡被験者の一覧

投与群 被験者識別コード 年齢、性別	投与開始日	有害事象名[a] (症例報告書記載用語)	発現日* (発現時期)	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	治験薬との因果関係
Q3M 群 07901 89 歳、女性	20[redacted]/6/23	間質性肺疾患 (リウマチ性間質性肺炎の悪化)	翌年 2/6 (二重盲検期)	重度	投与中止 投薬、入院又は入院期間の延長、その他	関連あり
Q6M/Q6M 群 07004 57 歳、女性	20[redacted]/7/18	間質性肺疾患 (間質性肺炎の再増悪)	翌年9/15(治験中止後)	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	関連なし
Q3M/Q3M 群 08203 57 歳、女性	20[redacted]/5/13	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (ニューモシスチス肺炎)	翌々年3/28(継続投与期)	重度	投与中止 投薬、入院又は入院期間の延長、その他	関連なし

a: MedDRA/J V19.0
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 15.3.3

2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.1.3.1　死亡以外の重篤な有害事象発現被験者一覧

関節リウマチ患者を対象とした試験及び健康成人を対象とした第 I 相試験での死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-5 に示す。評価資料とした試験での重篤な有害事象の叙述は 2.7.6 別添に記載した。

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（1/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] (症例報告書記載用語)	発現日* (発現時期)	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*(転帰確認日) 治験薬との因果関係
日本 RA P2						
プラセボ群 0604 47 歳、女性	20[redacted]/04/23	椎間板突出 (腰椎椎間板ヘルニア)	同年/10/28	中等度	後方椎間板摘出術、投薬	回復（翌年 /3/3） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA /J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（2/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
プラセボ群 0908 69 歳、女性	20[redacted]/6/20	脊椎圧迫骨折（腰椎圧迫骨折［L3、L5］）	翌年/5/8	中等度	入院、投薬	回復（翌年/8/20） 関連なし
	20[redacted]/6/20	頚髄症（頚髄症）	翌年/6/2	中等度	投薬、頚髄症手術、入院	軽快（翌年 /12/26） 関連なし
プラセボ群 1506 41 歳、女性	20[redacted]/4/28	食道癌（食道癌）	翌年/8/15	中等度	入院、内視鏡的粘膜下層剥離術	回復（翌年 /10/19） 関連あり
プラセボ群 1706 68 歳、男性	20[redacted]/1/29	細菌性肺炎（細菌性肺炎）	翌年/1/16	中等度	入院、投薬	回復（翌年/2/9） 関連なし
プラセボ群 1709 67 歳、男性	20[redacted]/2/16	狭心症（狭心症）	同年/9/22	中等度	入院、投薬、ステント留置	回復（同年/9/30） 関連なし
プラセボ群 1710 72 歳、女性	20[redacted]/2/22	結腸ポリープ（S 状結腸ポリープ）	同年/9/6	軽度	入院、内視鏡的結腸ポープ・粘膜切除術	回復（同年/9/30） 関連あり
プラセボ群 2814 64 歳、女性	20[redacted]/8/30	椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）	同年/10/13	中等度	温熱療法、投薬	軽快（翌年/4/10） 関連なし
	20[redacted]/8/30	喘息（気管支喘息の悪化）	翌年/1/5	中等度	治験薬の投与中止、投薬	回復（翌年/1/13） 関連なし
プラセボ群 2909 56 歳、女性	20[redacted]/4/23	細菌性胃腸炎（細菌性胃腸炎）	同年/6/14	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（同年/7/5） 関連なし
プラセボ群 3315 70 歳、男性	20[redacted]/8/6	血栓性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞）	同年/11/21	中等度	投薬、入院	軽快（翌年/4/24） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q6M 群 0302 63 歳、男性	20[redacted]/12/16	皮下組織膿瘍（左臀部膿瘍）	翌年/10/27	軽度	投薬、入院、切開排膿	回復（翌年/12/9） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q6M 群 2505 20 歳、女性	20[redacted]/5/12	扁桃炎（扁桃腺炎）	翌年/3/1	中等度	投薬、入院	回復（翌年/3/14） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q6M 群 2706 64 歳、女性	20[redacted]/7/13	細菌性肺炎（細菌性肺炎）	同年/12/2	中等度	入院、投薬	回復（翌年/3/8） 関連なし
	20[redacted]/7/13	細菌性肺炎（細菌性肺炎）	翌年/3/21	中等度	治験薬の投与中止、入院、投薬	回復（翌年/4/19） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（3/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
デノスマブ 60 mg Q6M 群 3318 38 歳、女性	20[redacted]/8/27	椎間板突出 （腰椎椎間板ヘルニア）	翌年 /2/2	中等度	投薬、入院、手術	回復（翌年/6/19） 関連あり
デノスマブ 60 mg Q3M 群 0702 48 歳、女性	20[redacted]/3/26	バルトリン腺炎 （バルトリン腺炎）	同年/12/1	中等度	投薬、入院、バルトリン腺嚢胞腫瘍摘出術・子宮外性器腫瘍摘出術	回復（翌年/1/28） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q3M 群 0901 65 歳、女性	20[redacted]/2/9	帯状疱疹 （帯状疱疹）	同年/8/3	重度	投薬、入院	回復（同年/9/14） 関連あり
デノスマブ 60 mg Q3M 群 1314 44 歳、女性	20[redacted]/6/2	子宮頚部上皮異形成 （子宮頚部高度異形成）	同年/10/6	中等度	入院、子宮頚部円錐切除術、投薬	回復 （同年 /12/22） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q3M 群 2705 63 歳、男性	20[redacted]/7/4	脳出血 （脳出血）	翌年/3/17	中等度	治験薬の投与中止、入院、投薬	軽快（翌年 /7/6） 関連あり
デノスマブ 60 mg Q3M 群 3114 67 歳、女性	20[redacted]/8/5	胆嚢癌 （胆嚢癌）	同年 /8/5	中等度	治験薬の投与中止、入院又は入院期間の延長	回復 （同年 /10/12） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q3M 群 3603 59 歳、女性	20[redacted]/8/29	虚血性大腸炎 （虚血性結腸炎）	翌年 /5/1	中等度	投薬、入院	回復（翌年 /5/9） 関連なし
	20[redacted]/8/29	リンパ腫 （胃悪性リンパ腫）	翌年 /6/19	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院	回復 （翌年 /12/18） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q2M 群 0209 74 歳、男性	20[redacted]/6/29	前立腺癌 （前立腺癌）	翌年/1/10	中等度	治験薬の投与中止、投薬	未回復 関連なし
デノスマブ 60 mg Q2M 群 0905 68 歳、女性	20[redacted]/3/30	蜂巣炎 （左下腿蜂窩織炎）	翌年/1/31	中等度	投薬、入院	回復（翌年/7/18） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q2M 群 1507 38 歳、女性	20[redacted]/5/30	感染性腸炎 （感染性腸炎）	翌年/4/4	中等度	入院、投薬	回復（翌年/4/19） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA /J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（4/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
デノスマブ 60 mg Q2M 群 1702 58 歳、女性	20[redacted]/1/11	腎盂腎炎 （左尿管結石嵌頓腎盂腎炎）	同年/10/20	中等度	入院、投薬	回復（同年/10/31） 関連なし
	20[redacted]/1/11	尿管結石 （左尿管結石）	同年/10/20	中等度	入院、投薬、体外衝撃波結石破砕術	回復（同年/12/08） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q2M 群 2003 64 歳、女性	20[redacted]/1/7	気管支肺炎 （気管支性肺炎）	同年/2/28	中等度	投薬、入院	回復（同年/3/11） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q2M 群 2005 65 歳、女性	20[redacted]/2/16	粘膜潰瘍 （多発性粘膜潰瘍）	同年/12/7	中等度	投薬、入院	回復（翌年/3/21） 関連なし
	20[redacted]/2/16	ダグラス窩膿瘍 （ダグラス窩膿瘍）	同年/12/7	重度	投薬、入院	回復（翌年/3/21） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q2M 群 2402 50 歳、女性	20[redacted]/6/17	血圧上昇 （血圧上昇）	翌年/2/17	中等度	投薬、入院、左腎摘出	軽快（翌年/8/14） 関連なし
	20[redacted]/6/17	腎細胞癌 （左腎細胞癌）	翌年/2/17	中等度	腎摘出	回復（翌年/8/21） 関連なし
デノスマブ 60 mg Q2M 群 3107 69 歳、女性	20[redacted]/3/9	食道癌 （食道癌）	同年/11/2	重度	治験薬の投与中止、投薬、右開胸食道亜全摘胃管再建術	軽快（翌年/6/7） 関連なし
	20[redacted]/3/9	胃癌 （胃癌）	同年/11/28	中等度	投薬、内視鏡的粘膜下剥離術	回復（同年/12/20） 関連なし
日本 RA P3						
プラセボ/Q6M 群 03903 59 歳、女性	20[redacted]/4/26	裂傷 （頭部裂傷）	同年/10/24（二重盲検期）	軽度	入院又は入院期間の延長	回復（同年/12/10） 関連なし
	20[redacted]/4/26	くも膜下出血 （外傷性くも膜下血腫）	同年/10/24（二重盲検期）	軽度	入院又は入院期間の延長	回復（同年/12/10） 関連なし
	20[redacted]/4/26	硬膜下血腫 （急性硬膜下血腫）	同年/10/24（二重盲検期）	軽度	入院又は入院期間の延長	回復（同年/12/10） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（5/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
プラセボ/Q6M 群 02104 53 歳、男性	20[redacted]/5/12	筋断裂（右手長母指屈筋皮下断裂）	同年/11/1（二重盲検期）	重度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年 /8/3） 関連なし
		腱断裂（移植腱断裂［右手長母指］）	翌年/6/26（継続投与期）	重度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年 /8/3） 関連なし
		術後創感染（術後創部感染症［右手長母指］）	翌年/7/6（継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（ 翌年 /8/3） 関連なし
プラセボ/Q6M 群 00825 45 歳、男性	20[redacted]/4/24	腫瘤（右前胸部腫瘤）	同年/8/20（二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（同年/9/25） 関連なし
プラセボ/Q6M 群 08110 72 歳、女性	20[redacted]/10/25	浮動性めまい（末梢性めまい症）	翌年/2/22（二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌年/2/28） 関連なし
プラセボ/Q6M 群 02206 73 歳、男性	20[redacted]/11/18	結腸癌（S 状結腸癌）	翌年 /9/28（二重盲検期）	重度	治験薬の投与中止、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（ 翌年 /12/22） 関連なし
プラセボ/Q6M 群 00409 54 歳、男性	20[redacted]/8/29	急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）	翌々年 /5/13（継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/5/27） 関連あり
プラセボ/Q6M 群 01604 67 歳、男性	20[redacted]/11/5	肺炎（大葉性肺炎）	翌年 /12/7（継続投与期） 翌々年	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/1/27） 関連あり
プラセボ/Q6M 群 01811 78 歳、男性	20[redacted]/10/1	背部痛（急性腰痛症）	翌々年 /5/30（継続投与期）	軽度	投薬	軽快（翌々年7/22） 関連なし
プラセボ/Q6M 群 02201 58 歳、男性	20[redacted]/4/17	骨折による偽関節（右鎖骨近位偽関節）	翌々年/1/14（継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（翌々年/3/17） 関連あり
プラセボ/Q3M 群 04901 64 歳、男性	20[redacted]/1/10	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（ニューモシスチス肺炎）	翌年/6/22（継続投与期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（翌年 /7/29） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（6/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
プラセボ/Q3M 群 03002 70 歳、男性	20[redacted]/2/4	腰部脊柱管狭窄症 （腰部脊柱管狭窄症の悪化）	翌年/10/2 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/12/7） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 01810 69 歳、女性	20[redacted]/8/19	蜂巣炎 （左下腿蜂窩織炎）	翌年/6/26 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/8/18） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 02615 71 歳、男性	20[redacted]/10/15	肺の悪性新生物（肺癌［右下葉扁平上皮癌］）	翌年/1/7 （二重盲検期）	重度	治験薬の投与中止	軽快（翌年/5/29） 関連あり
プラセボ/Q3M 群 04910 64 歳、女性	20[redacted]/11/21	大腿骨頸部骨折 （右大腿骨頸部骨折）	翌年/4/17 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/9/25） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 00822 54 歳、女性	20[redacted]/4/19	体位性めまい （頭位めまい発作）	翌年/8/15 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌年/8/17） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 07403 48 歳、男性	20[redacted]/5/12	足関節部骨折 （右足関節骨折）	翌年/2/20 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/5/11） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 07008 77 歳、男性	20[redacted]/8/18	大腸ポリープ （大腸ポリープ）	翌年/2/24 （二重盲検期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/3/4） 関連なし
		大腸ポリープ （大腸ポリープ）	翌々年/5/10 （継続投与期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/8/8） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 10410 54 歳、女性	20[redacted]/10/20	憩室炎 （回盲部憩室炎）	翌年/1/31 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌年/2/23） 関連あり
プラセボ/Q3M 群 03510 49 歳、女性	20[redacted]/10/29	突発性難聴 （左突発性難聴）	同年/11/26 （二重盲検期）	中等度	投薬、その他	回復（翌年/1/21） 関連あり
プラセボ/Q3M 群 00839 53 歳、女性	20[redacted]/11/4	乳管内増殖性病変 （非浸潤性乳管癌［右］）	同年/11/17 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中止、入院又は入院期間の延長	回復（翌年/1/26） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 01708 62 歳、男性	20[redacted]/9/25	胆管結石 （総胆管結石）	翌々年/5/25 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（翌々年/6/3） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（7/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
プラセボ/Q3M 群 05305 69 歳、女性	20[redacted]/7/15	肺炎 （肺炎）	翌年/11/11 （継続投与期）	中等度	投薬	回復 （翌年/11/21） 関連あり
プラセボ/Q3M 群 05904 68 歳、男性	20[redacted]/10/15	貪食細胞性組織球症 （血球貪食症候群）	翌々年/5/27 （継続投与期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	未回復 （翌々年/6/6） 関連なし
プラセボ/Q3M 群 09801 70 歳、女性	20[redacted]/6/27	胆管結石 （総胆管結石）	翌々年/2/23 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復 （翌々年/4/15） 関連なし
Q6M/Q6M 群 02101 64 歳、女性	20[redacted]/2/5	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 （びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）	翌年/1/21 （二重盲検期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 （翌年/10/14） 関連なし
		免疫性血小板減少性紫斑病 （特発性血小板減少性紫斑病）	翌年/1/27 （二重盲検期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌年/2/9） 関連なし
Q6M/Q6M 群 01406 68 歳、男性	20[redacted]/3/22	前立腺炎 （急性前立腺炎）	翌年/1/13 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌年/1/30） 関連なし
		前立腺癌 （前立腺癌）	翌年/12/2 （継続投与期）	重度	治験薬の投与中止、入院又は入院期間の延長、その他	未回復 （翌々年/7/4） 関連なし
Q6M/Q6M 群 02404 63 歳、男性	20[redacted]/4/25	腸炎 （急性腸炎）	同年/8/24 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（同年/8/29） 関連なし
Q6M/Q6M 群 01004 44 歳、女性	20[redacted]/5/23	裂傷 （右前頭部挫創）	翌年/6/18 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/7/23） 関連なし
Q6M/Q6M 群 01408 43 歳、女性	20[redacted]/6/6	腎細胞癌 （左腎細胞癌）	同年/8/26 （二重盲検期）	重度	治験薬の投与中止、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（翌々年/7/29） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（8/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
Q6M/Q6M 群 06508 64 歳、男性	20[redacted]/6/13	腎前性腎不全 （腎前性腎不全）	同年 /10/17 （二重盲検期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 （ 同年 /10/31） 関連なし
		膀胱結石 （膀胱結石）	同年/10/22 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年 /2/13） 関連なし
		良性前立腺肥大症 （前立腺肥大症）	同年/10/27 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年 /2/13） 関連なし
Q6M/Q6M 群 09302 59 歳、女性	20[redacted]/6/24	椎間板突出 （腰椎椎間板ヘルニア）	翌年/4/24 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復したが後遺症あり （ 翌年 /10/20） 関連なし
Q6M/Q6M 群 00405 75 歳、女性	20[redacted]/8/1	脳幹梗塞 （脳幹梗塞）	翌年/6/23 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復したが後遺症あり （ 翌年 /7/31） 関連あり
Q6M/Q6M 群 03404 71 歳、女性	20[redacted]/9/16	胃癌 （胃癌）	翌年/1/21 （二重盲検期）	軽度	治験薬の投与中止、その他	回復（翌年/4/13） 関連なし
		滑膜炎 （左足根骨滑膜炎）	翌年 /1/21 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	軽快（翌年/4/28） 関連なし
Q6M/Q6M 群 02908 71 歳、女性	20[redacted]/10/21	浮動性めまい （慢性眩暈症の悪化）	同年/11/22 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長	回復 （ 同年 /11/25） 関連なし
Q6M/Q6M 群 05905 76 歳、女性	20[redacted]/10/30	顎膿瘍 （下顎骨周囲膿瘍）	翌年/4/18 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年 /7/10） 関連あり
Q6M/Q6M 群 09204 69 歳、男性	20[redacted]/11/20	肺扁平上皮癌 （肺癌［扁平上皮癌］）	翌年/5/25 （二重盲検期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	未回復 （ 翌年 /11/6） 関連あり
Q6M/Q6M 群 00706 72 歳、男性	20[redacted]/11/20	結腸癌 （S 状結腸癌）	翌年/11/11 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中断、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/2/19） 関連なし
		腫瘍浸潤 （S 状結腸癌の膀胱浸潤）	翌年 /11/11 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中断、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/2/19） 関連なし
Q6M/Q6M 群 00811 69 歳、女性	20[redacted]/1/14	脳梗塞 （脳梗塞）	翌年 /1/3 （二重盲検期）	中等度	投薬	回復（ 翌年 /1/10） 関連なし
Q6M/Q6M 群 04005 68 歳、男性	20[redacted]/2/13	大腸ポリープ （大腸ポリープ）	翌年/6/15 （継続投与期）	軽度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年 /7/23） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA /J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（9/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
Q6M/Q6M 群 08401 69 歳、女性	20[redacted]/2/28	脊椎すべり症 （腰椎変性すべり症の悪化）	同年/12/26 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	軽快（翌年 /2/13） 関連なし
Q6M/Q6M 群 04602 77 歳、女性	20[redacted]/3/28	乳癌 （右乳癌）	同年/9/16 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中止、その他	回復 （ 同年 /10/27） 関連なし
Q6M/Q6M 群 04501 73 歳、女性	20[redacted]/4/15	意識消失 （意識消失）	翌年/4/13 （継続投与期）	軽度	投薬	回復（翌年/4/14） 関連あり
Q6M/Q6M 群 08104 68 歳、男性	20[redacted]/4/28	良性前立腺肥大症 （前立腺肥大症の悪化）	同年/12/26 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/2/7） 関連なし
Q6M/Q6M 群 04502 70 歳、女性	20[redacted]/5/2	帯状疱疹 （帯状疱疹）	翌年/9/28 （継続投与期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 （ 翌年/11/13） 関連なし
Q6M/Q6M 群 03703 71 歳、男性	20[redacted]/5/8	白内障 （両眼白内障）	翌年/9/8 （継続投与期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快 （ 翌年/12/10） 関連なし
Q6M/Q6M 群 08205 44 歳、男性	20[redacted]/7/4	喘息 （気管支喘息の悪化）	翌年/9/23 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（ 翌年/10/2） 関連なし
Q6M/Q6M 群 07004 57 歳、女性	20[redacted]/7/18	間質性肺疾患 （間質性肺炎増悪）	翌年/6/15 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	軽快（ 翌年/8/26） 関連あり
Q6M/Q6M 群 01313 58 歳、女性	20[redacted]/8/8	急性腎盂腎炎 （急性腎盂腎炎）	同年 /8/25 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 （ 同年 /11/11） 関連なし
		敗血症 （敗血症）	同年/8/25 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 （ 同年/11/11） 関連なし
		急性腎障害 （急性腎不全）	同年/8/25 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 （ 同年 /11/11） 関連なし
Q6M/Q6M 群 08801 70 歳、男性	20[redacted]/8/21	結核 （結核）	翌年/2/24 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌々年 /6/8） 関連なし
Q6M/Q6M 群 08111 70 歳、男性	20[redacted]/11/13	心停止 （心停止）	翌年 /11/2 （継続投与期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、その他	回復（ 翌年 /11/2） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA /J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（10/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
Q6M/Q6M 群 02711 40 歳、女性	20[redacted]/12/28	ギラン・バレー症候群 （ギランバレー症候群）	翌々年/12/28 （継続投与期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（3年後/6/5） 関連あり
Q6M/Q6M 群 03503 42 歳、女性	20[redacted]/4/8	筋骨格硬直 （両腕筋硬直）	翌々年/1/19 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/1/20） 関連なし
Q6M/Q6M 群 04909 57 歳、男性	20[redacted]/10/20	メニエール病 （メニエール病）	翌年/11/4 （継続投与期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 （翌年/11/30） 関連なし
Q6M/Q6M 群 05101 51 歳、女性	20[redacted]/5/2	肛門脱 （脱肛）	翌年/11/20 （継続投与期）	重度	入院又は入院期間の延長	回復 （翌々年/8/9） 関連なし
Q6M/Q6M 群 07601 52 歳、女性	20[redacted]/10/2	鉄欠乏性貧血 （鉄欠乏性貧血の悪化）	翌々年/3/3 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 （翌々年/5/14） 関連なし
Q3M/Q3M 群 04803 64 歳、男性	20[redacted]/2/5	骨髄炎 （左側下顎骨骨髄炎）	翌年/5/11 （継続投与期）	重度	治験薬の投与中止、入院又は入院期間の延長、その他	回復 （翌年/10/22） 関連あり
Q3M/Q3M 群 02601 48 歳、男性	20[redacted]/3/7	急性心筋梗塞 （急性心筋梗塞）	翌年/7/2 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/7/14） 関連あり
		憩室炎 （上行結腸憩室炎）	翌年/12/25 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/1/1） 関連あり
		大腸ポリープ （大腸ポリープ）	翌々年/2/10 （継続投与期）	軽度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/4/5） 関連あり
		狭心症 （狭心症）	翌々年/4/12 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	軽快（翌々年/6/2） 関連あり
Q3M/Q3M 群 07901 89 歳、女性	20[redacted]/6/23	細菌性関節炎 （化膿性関節炎）	翌年/2/4 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	未回復 （翌年/3/22） 関連なし
Q3M/Q3M 群 07001 73 歳、男性	20[redacted]/7/4	白内障 （白内障［両眼］）	翌年/10/9 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/3/15） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（11/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
Q3M/Q3M 群 09504 67 歳、女性	20[redacted]/7/16	非定型マイコバクテリア感染 （肺非定型性好酸菌症の悪化）	翌年/3/17 （二重盲検期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（ 翌年 /4/8） 関連なし
Q3M/Q3M 群 08505 66 歳、女性	20[redacted]/7/28	足骨折 （左踵骨骨折）	翌年/7/10 （二重盲検期）	中等度	その他	回復 （ 翌年 /11/12） 関連なし
Q3M/Q3M 群 00507 70 歳、男性	20[redacted]/9/5	脳梗塞 （脳梗塞）	翌年/8/21 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/1/22） 関連なし
Q3M/Q3M 群 10005 76 歳、男性	20[redacted]/10/24	気管支炎 （急性気管支炎）	翌年/10/26 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（ 翌年/11/7） 関連なし
Q3M/Q3M 群 01812 74 歳、女性	20[redacted]/10/24	結腸癌 （早期大腸癌）	翌年/9/7 （二重盲検期）	重度	入院又は入院期間の延長	回復（ 翌年/12/4） 関連なし
Q3M/Q3M 群 04201 77 歳、女性	20[redacted]/2/13	腸炎 （急性腸炎）	翌年/3/14 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（ 翌年/3/17） 関連なし
Q3M/Q3M 群 03701 66 歳、女性	20[redacted]/3/11	変形性関節症 （右変形性膝関節症悪化）	翌年/2/10 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年/12/1） 関連なし
Q3M/Q3M 群 05901 81 歳、男性	20[redacted]/3/28	腎後性腎不全 （前立腺肥大に伴う腎後性腎不全）	翌年/5/28 （継続投与期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（ 翌年 /7/6） 関連なし
Q3M/Q3M 群 03702 62 歳、男性	20[redacted]/4/14	脊髄性筋萎縮症 （脊髄性筋萎縮症）	翌年/1/9 （二重盲検期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長	未回復 （ 翌年 /4/21） 関連なし
Q3M/Q3M 群 03009 73 歳、男性	20[redacted]/4/23	一過性脳虚血発作 （TIA）	同年/6/26 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（ 同年/7/6） 関連なし
		パーキンソニズム （脳血管性パーキンソン症候群の疑い）	翌年/9/15 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長	回復 （ 翌年 /10/26） 関連なし
		胆嚢炎 （胆石性急性胆のう炎）	翌々年/5/11 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/5/17） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA /J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（12/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
Q3M/Q3M 群 05504 60 歳、男性	20[redacted]/5/20	低血圧 （低血圧）	同年/8/25 （二重盲検期）	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（同年/8/26） 関連なし
		腸閉塞 （腸閉塞）	翌々年/6/8（継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/6/26） 関連なし
Q3M/Q3M 群 08203 57 歳、女性	20[redacted]/5/13	上腕骨骨折 （右上腕骨顆部骨折）	翌年/6/12 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/1/12） 関連なし
Q3M/Q3M 群 08404 72 歳、女性	20[redacted]/5/9	リンパ増殖性障害 （MTX 関連リンパ増殖性疾患）	翌年/2/9 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 （翌年/11/27） 関連あり
		心室性頻脈 （心室頻拍）	翌年/2/14 （二重盲検期）	中等度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	軽快（翌年/9/11） 関連あり
Q3M/Q3M 群 02405 66 歳、女性	20[redacted]/5/16	血小板数減少 （血小板減少）	翌年/3/30 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌年/4/17） 関連あり
		肺炎 （気管支肺炎）	翌々年/4/15 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年5/19） 関連あり
Q3M/Q3M 群 02607 66 歳、男性	20[redacted]/7/2	大腸ポリープ （大腸ポリープ）	翌年/10/16 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/11/9） 関連あり
		大腸ポリープ （大腸ポリープ）	翌年/10/16 （継続投与期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/6/8） 関連あり
Q3M/Q3M 群 05603 65 歳、女性	20[redacted]/8/5	胆石症 （症候性胆石症）	同年/10/12 （二重盲検期）	軽度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/1/31） 関連なし
Q3M/Q3M 群 02732 54 歳、女性	20[redacted]/8/4	直腸癌 （進行直腸癌）	翌年/2/17 （二重盲検期）	重度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長、その他	未回復 （翌々年/5/10） 関連あり
Q3M/Q3M 群 00831 73 歳、男性	20[redacted]/9/2	不整脈 （不整脈発作）	同年/10/24 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長	回復 （同年/10/25） 関連なし
Q3M/Q3M 群 07405 76 歳、男性	20[redacted]/9/22	鼡径ヘルニア （右ソ径ヘルニア）	翌年/1/7 （二重盲検期）	軽度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/1/23） 関連なし
Q3M/Q3M 群 10408 74 歳、女性	20[redacted]/10/2	脊椎圧迫骨折 （第 12 胸椎圧迫骨折）	翌年/6/12 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復 （翌年/12/22） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（13/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
Q3M/Q3M 群 02907 66 歳、男性	20[redacted]/10/15	医療機器位置異常 （右眼内レンズ脱臼）	翌年 /9/1 （二重盲検期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復 （ 翌年 /11/26） 関連なし
		間質性肺疾患 （間質性肺炎）	翌々年/6/27 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	軽快（翌々年/8/8） 関連なし
Q3M/Q3M 群 02107 54 歳、女性	20[redacted]/10/18	急性胆嚢炎 （急性胆嚢炎）	翌年/7/6 （二重盲検期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年/8/5） 関連なし
		間質性肺疾患 （間質性肺炎）	翌々年/1/9 （継続投与期）	中等度	治験薬の投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/3/2） 関連なし
Q3M/Q3M 群 06705 80 歳、男性	20[redacted]/11/11	腰部脊柱管狭窄症 （腰部脊柱管狭窄症の症状悪化）	翌年/5/19 （二重盲検期）	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（ 翌年 /8/8） 関連なし
Q3M/Q3M 群 00501 71 歳、男性	20[redacted]/2/18	腸炎 （急性腸炎）	翌々年/3/1 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（ 翌々年/3/3） 関連なし
Q3M/Q3M 群 01512 58 歳、男性	20[redacted]/10/24	腱断裂 （左長母指伸筋腱断裂）	翌々年/6/27 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（ 翌々年/8/5） 関連なし
Q3M/Q3M 群 02811 43 歳、男性	20[redacted]/8/22	鎖骨骨折 （左鎖骨骨折）	翌々年/5/8 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（翌々年/5/13） 関連なし
Q3M/Q3M 群 04101 63 歳、男性	20[redacted]/2/5	尿管結石症 （尿管結石）	翌々年/6/19 （継続投与期）	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/6/20） 関連あり
Q3M/Q3M 群 06903 59 歳、男性	20[redacted]/7/8	肺炎 （肺炎）	翌々年/3/30 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/7/5） 関連なし
Q3M/Q3M 群 07005 58 歳、男性	20[redacted]/7/25	胃癌 （早期胃癌）	翌々年/1/7 （継続投与期）	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/3/29） 関連あり
			北米 RA P2			
プラセボ群 103007 70 歳、女性	20[redacted]/11/16	乳癌	翌年/02/21	重度	治験中止、治験薬の投与中止	不明 関連なし
プラセボ群 103009 56 歳、女性	20[redacted]/02/23	糖尿病性胃アトニー	同年/08/05	重度	入院又は入院期間の延長	回復（同年/8/29） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA /J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（14/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
プラセボ群 110007 72 歳、女性	20[redacted]/11/19	顔面骨骨折	翌々年/10/09	重度	その他	回復（翌々年/11/2） 関連なし
プラセボ群 112006 54 歳、女性	20[redacted]/03/07	子宮内膜癌	翌年/12/15	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/1/23） 関連なし
プラセボ群 117005 53 歳、女性	20[redacted]/12/08	乳癌	翌々年/04/24	重度	入院又は入院期間の延長、その他	不明 関連なし
プラセボ群 117008 41 歳、女性	20[redacted]/12/17	多発性関節炎	翌々年/04/12	重度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/4/12） 関連なし
プラセボ群 121006 72 歳、男性	20[redacted]/03/08	肺の悪性新生物	同年/11/02	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	不明 関連なし
		悪心	同年/12/15	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 （同年/12/17） 関連なし
		嘔吐	同年/12/15	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 （同年/12/17） 関連なし
プラセボ群 135001 50 歳、女性	20[redacted]/01/31	関節リウマチ	同年/12/28	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 （同年/12/31） 関連なし
プラセボ群 137005 49 歳、女性	20[redacted]/11/22	子宮脱	翌年/10/14	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/12/9） 関連なし
プラセボ群 137015 38 歳、女性	20[redacted]/12/06	播種性ヒストプラスマ症	翌年/12/15	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	不明 関連なし
プラセボ群 311004 59 歳、女性	20[redacted]/03/09	心筋梗塞	翌年/09/26	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/9/30） 関連なし
60 mg Q6M 群 107001 62 歳、女性	20[redacted]/12/01	ウイルス性肺炎	翌々年/03/25	重度	入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/4/2） 関連なし
60 mg Q6M 群 110006 75 歳、女性	20[redacted]/11/23	一過性脳虚血発作	翌年/03/15	軽度	入院又は入院期間の延長	回復（翌年/3/18） 関連なし
		上腕骨骨折	翌年/06/23	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌年/6/27） 関連なし
		関節痛	翌年/11/27	中等度	入院又は入院期間の延長	回復 （翌年/11/27） 関連なし
60 mg Q6M 群 121008 58 歳、男性	20[redacted]/03/21	前立腺癌	翌々年/02/26	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/2/27） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（15/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
60 mg Q6M 群 124008 72 歳、女性	20[redacted]/11/30	膀胱癌	翌年/08/22	重度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/11/4） 関連なし
		蜂巣炎	翌年/11/21	中等度	入院又は入院期間の延長	回復 （翌年/11/23） 関連なし
		熱傷	翌年/11/21	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	不明 関連なし
		膀胱癌	翌々年/03/27	軽度	その他	回復（翌々年/4/13） 関連なし
60 mg Q6M 群 141004 59 歳、女性	20[redacted]/01/06	蜂巣炎	翌年/11/22	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 （翌年/12/12） 関連なし
60 mg Q6M 群 302006 64 歳、男性	20[redacted]/03/11	心筋梗塞	同年/07/30	生命を脅かす	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（同年/8/2） 関連なし
60 mg Q6M 群 308003 58 歳、女性	20[redacted]/03/22	頸部膿瘍	翌年/11/01	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌々年/1/15） 関連なし
180 mg Q6M 群 105005 61 歳、男性	20[redacted]/03/29	僧帽弁閉鎖不全症	翌年/06/05	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/7/17） 関連なし
180 mg Q6M 群 110003 68 歳、女性	20[redacted]/11/05	深部静脈血栓症	同年/11/12	中等度	入院又は入院期間の延長、その他	回復 （同年/11/20） 関連なし
		肺塞栓症	同年/11/12	生命を脅かす	入院又は入院期間の延長、その他	回復 （同年/11/20） 関連なし
180 mg Q6M 群 124003 63 歳、男性	20[redacted]/11/15	協調運動異常	翌年/01/25	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌年/1/26） 関連なし
180 mg Q6M 群 129006 75 歳、女性	20[redacted]/12/20	冠動脈疾患	翌年/04/18	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/5/16） 関連なし
		腎動脈狭窄症	翌年/05/16	重度	入院又は入院期間の延長、その他	回復（翌年/5/16） 関連なし
		胃腸炎	翌々年/10/31	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/11/4） 関連なし
180 mg Q6M 群 129010 51 歳、男性	20[redacted]/01/11	椎間板変性症	同年/11/01	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	不明 関連なし
180 mg Q6M 群 130002 74 歳、男性	20[redacted]/01/19	心筋梗塞	翌年/09/04	生命を脅かす	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復 （翌年/09/22） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（16/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
180 mg Q6M 群 132006 54 歳、男性	20[redacted]/12/13	便秘	翌々年/04/17	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/5/20） 関連なし
		譫妄	翌々年/05/17	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/5/18） 関連なし
		脱水	翌々年/05/18	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/5/20） 関連なし
		急性腎不全	翌々年/05/18	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌々年/5/20） 関連なし
180 mg Q6M 群 134005 60 歳、女性	20[redacted]/03/31	貧血	同年/05/16	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（同年/5/19） 関連なし
		尿路性敗血症	同年/05/16	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（同年/5/19） 関連なし
		腎盂腎炎	同年/06/27	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（同年/6/28） 関連なし
		糖尿病性足病変	同年/07/25	重度	投薬、入院又は入院期間の延長	不明 関連なし
		糖尿病性ニューロパシー	同年/07/25	中等度	入院又は入院期間の延長	不明 関連なし
180 mg Q6M 群 301004 52 歳、女性	20[redacted]/12/01	転移性乳癌	翌年/04/06	生命を脅かす	入院又は入院期間の延長、治験中止、治験薬の投与中止、その他	不明 関連なし
180 mg Q6M 群 302001 59 歳、女性	20[redacted]/01/12	側頭葉てんかん	翌年/08/01	重度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	不明 関連なし
米国 P1 女性単回・反復						
0.01 mg/kg 単回 22002 58 歳、女性	20[redacted]/06/30	腹痛 NOS	同年/08/30	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復（同年/9/08） 関連なし
0.10 mg/kg 単回 22011 69 歳、女性	20[redacted]/07/27	胆嚢炎 NOS	同年/08/28	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（同年/8/30） 関連なし
米国 P1 女性単回						
3.0 mg/kg 単回 180002030 61 歳、女性	20[redacted]/11/19	ストレス性尿失禁	翌年/03/29	中等度	入院又は入院期間の延長	回復（翌年/3/29） 関連なし
		胃腸炎	翌年/05/30	重度	入院又は入院期間の延長	回復（翌年/6/1） 関連なし
		脱水	翌年/05/30	重度	入院又は入院期間の延長	回復（翌年/6/1） 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象の一覧（17/17）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与開始日	PT[a] （症例報告書記載用語）	発現日* （発現時期）	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰*（転帰確認日） 治験薬との因果関係
			米国 P1 男性単回			
3.0 mg/kg 単回 148001091 75 歳、男性	20[redacted]/08/15	肺炎	翌年/04/12	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長、その他	未回復 関連なし
		肺小細胞癌	翌年/04/22	生命を脅かす	入院又は入院期間の延長、その他	未回復 関連なし

a: 日本 RA P3: MedDRA/J v19.0、日本 RA P2: MedDRA/J v15.1、北米 RA P2: MedDRA v9.0、米国 P1 女性単回・反復: MedDRA v4.1、米国 P1 女性単回: MedDRA v7.0、米国 P1 男性単回: MedDRA v7.0

2.1.3.2　重篤な有害事象の解析

2.1.3.2.1　併合

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-6 に、治験薬との因果関係が関連ありと判定された重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-13 に示す。

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）であり、投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。デノスマブの Q6M と Q3M 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 群の合計で 2 名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。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.6%（5/312 名）、Q6M 群で 1.6%（5/307 名）、Q3M 群で 2.0%（6/307 名）であり、投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。デノスマブ Q6M 又は Q3M 群で発現した治験薬との因果関係が関連ありと判定された重篤な有害事象は、間質性肺疾患（Q6M 群 1 名、Q3M 群 1 名）、顎膿瘍（Q6M 群 1 名）、脳幹梗塞（Q6M 群 1 名）、椎間板突出（Q6M 群 1 名）、肺扁平上皮癌（Q6M 群 1 名）、脳出血（Q3M 群 1 名）、帯状疱疹（Q3M 群 1 名）、リンパ増殖性障害（Q3M 群 1 名）、血小板数減少（Q3M 群 1 名）、直腸癌（Q3M 群 1 名）、心室性頻脈（Q3M 群 1 名）であった。間質性肺疾患の 2 名の転帰は死亡であった（2.1.2 参照）。肺扁平上皮癌、直腸癌を除き、事象は回復又は軽快した。脳幹梗塞、椎間板突出、肺扁平上皮癌、脳出血、リンパ増殖性障害、血小板数減少、直腸癌、心室性頻脈は治験薬投与との時間的関連性があること、又は治験薬以外の要因が明確でないことから、因果関係は否定できないと判定された。顎膿瘍は本事象に先立ち下前歯が自然脱落しており、その後発現した感染症の遷延に関連した可能性がある、また、帯状疱疹は MTX 及びプレドニゾロンの影響も考えられるが治験薬投与後の発現であるため因果関係は否定できないと判定された。

＊ 発現時期及び転帰確認日の年は情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象の発現状況: 併合（1/5）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	9 (10.2)	4 (4.7)	6 (7.1)	8 (9.2)	13 (5.8)	19 (8.6)	19 (8.6)	22 (7.1)	56 (8.0)	23 (7.5)	25 (8.1)
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	3 (3.5)	2 (2.4)	5 (5.7)	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.3)	15 (2.1)	6 (2.0)	4 (1.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
顎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
バルトリン腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
ダグラス窩膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
結核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性胃腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (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）	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.4)	3 (1.3)	6 (2.7)	3 (1.4)	4 (1.3)	14 (2.0)	6 (2.0)	5 (1.6)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-4.1

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象の発現状況: 併合 (2/5)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
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）（つづき）											
腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
食道癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
胆嚢癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
腫瘍浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.3)	6 (0.9)	3 (1.0)	3 (1.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
脳幹梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚髄症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性脳梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.6)	6 (0.9)	4 (1.3)	2 (0.7)
椎間板突出	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.　Source: 併合解析帳票 Table 5-4.1

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象の発現状況: 併合 (3/5)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（つづき）											
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.7)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
大腸ポリープ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
膀胱結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎前性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
尿管結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (1.6)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-4.1

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象の発現状況: 併合 (4/5)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（つづき）											
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
狭心症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-4.1

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象の発現状況: 併合（5/5）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
脊髄性筋萎縮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
製品の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器位置異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-4.1

2.1.3.2.2　日本RA P3 試験（継続投与期）での重篤な有害事象

日本 RA P3 試験の継続投与期での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に、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の発現状況を表 2.7.4.7-14 及び表 2.7.4.7-15 に示す。

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）であり、発現割合に大きな違いはなかった。いずれかの投与群で 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。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、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）であり、投与群と発現割合に特定の傾向は認められなかった。因果関係がありと判定された重篤な有害事象の発現割合は Q6M/Q6M 群 1.0%（2/199）、Q3M/Q3M 群 3.0%（6/200）であり、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象のうち、大腸ポリープの Q3M/Q3M 群の 2 名及び肺炎の Q3M/Q3M 群の 1 名は治験薬投与以外の要因が明らかではなく、因果関係はありと判定された。

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 7.8%（8/103）であった。いずれかの投与群で 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。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、胆管結石（プラセボ/Q6M 群 0 名、プラセボ/Q3M 群 2 名）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与群と発現割合に特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の発現状況：日本 RA P3 試験（継続投与期、デノスマブ継続投与群）（1/2）

	Denosumab/Denosumab	
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	60 mg Q6M (N = 199) n (%)	60 mg Q3M (N = 200) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	13 (6.5)	19 (9.5)
胃腸障害	2 (1.0)	5 (2.5)
大腸ポリープ	1 (0.5)	2 (1.0)
腸炎	0 (0.0)	2 (1.0)
肛門脱	1 (0.5)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	6 (3.0)
肺炎	0 (0.0)	2 (1.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events during the open-label extension phase
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0　　Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.3.2-1.5.2-LT'

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（継続投与期、デノスマブ継続投与群）(2/2)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 199) n (%)	 60 mg Q3M (N = 200) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	3 (1.5)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
裂傷	1 (0.5)	0 (0.0)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	2 (1.0)	1 (0.5)
ギラン・バレー症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
意識消失	1 (0.5)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	2 (1.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	2 (1.0)
喘息	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.5)
心停止	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.5)	1 (0.5)
白内障	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.5)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.5)
前立腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (1.0)
腎後性腎不全	0 (0.0)	1 (0.5)
尿管結石症	0 (0.0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.5)	0 (0.0)
メニエール病	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.5)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.5)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events during the open-label extension phase
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0　Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.3.2-1.5.2-LT'

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（継続投与期、プラセボ移行群）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	5 (4.8)	8 (7.8)
感染症および寄生虫症	2 (1.9)	2 (1.9)
肺炎	1 (1.0)	1 (1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (1.0)
術後創感染	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	1 (1.0)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)
骨折による偽関節	1 (1.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (1.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (1.9)
胆管結石	0 (0.0)	2 (1.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.0)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	0 (0.0)
腱断裂	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events during the open-label extension phase
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.3.2-1.5.1-LT'

2.1.3.2.3　北米RA P2 試験での重篤な有害事象

北米 RA P2 試験の治療期での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-9 に、非投与期での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-10 に示す。

死亡以外の重篤な有害事象は、治療期では、60 mg Q6M 群の 3 名（4%）、180 mg Q6M 群の 6 名（8%）、及びプラセボ群の 5 名（7%）に認められ、非投与期では、60 mg Q6M 群の 5 名（8%）、180 mg Q6M 群の 5 名（8%）、及びプラセボ群の 6 名（10%）に認められた。治療期及び非投与期ともに、60 mg Q6M 群及び 180 mg Q6M 群を合わせて 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。また、発現したすべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係が関連なしと判定された。

表 2.7.4.2-9 治療期での死亡以外の重篤な有害事象の発現状況: 北米 RA P2 試験

Preferred Term	Placebo (N = 75) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 71) n (%)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 72) n (%)	Total (N = 143) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	5 (7)	3 (4)	6 (8)	9 (6)
貧血	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
関節痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
膀胱癌	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
転移性乳癌	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
蜂巣炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
協調運動異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
冠動脈疾患	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
深部静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
糖尿病性足病変	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
糖尿病性ニューロパシー	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
上腕骨骨折	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
椎間板変性症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
心筋梗塞	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
肺塞栓症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
腎盂腎炎	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
腎動脈狭窄症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
熱傷	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
一過性脳虚血発作	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
尿路性敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
乳癌	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖尿病性胃アトニー	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺の悪性新生物	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節リウマチ	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
子宮脱	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100　　Coded using MedDRA version 9.0
Includes only treatment-emergent adverse events that started before the month 12 evaluation
Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 11-3

表 2.7.4.2-10 非投与期での死亡以外の重篤な有害事象の発現状況: 北米 RA P2 試験

Preferred Term	Placebo (N = 60) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 65) n (%)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 61) n (%)	Total (N = 126) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	6 (10)	5 (8)	5 (8)	10 (8)
頚部膿瘍	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
膀胱癌	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
蜂巣炎	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
便秘	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
脱水	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
譫妄	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
心筋梗塞	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
ウイルス性肺炎	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
前立腺癌	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
側頭葉てんかん	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
乳癌	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
子宮内膜癌	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
顔面骨骨折	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
播種性ヒストプラスマ症	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多発性関節炎	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product and stayed in the study after the Month 12 visit
n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100
Coded using MedDRA version 9.0
Includes only treatment-emergent adverse events that started between the month 12 evaluation and end of study date
Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-6.4.1.2

2.1.3.2.4　臨床薬理試験での死亡以外の重篤な有害事象

米国 P1 女性単回・反復試験では 2 名に、米国 P1 女性単回試験では 1 名に、米国 P1 男性単回試験では 1 名に重篤な有害事象が認められた。米国 P1 女性単回・反復試験では腹痛 NOS がデノスマブ 0.01 mg/kg 群の 1 名に 1 件、胆嚢炎 NOS がデノスマブ 0.1 mg/kg 群の 1 名に 1 件認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。米国 P1 女性単回試験ではデノスマブ 3.0 mg/kg 群の 1 名にストレス性尿失禁、胃腸炎、脱水が 1 件認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。米国 P1 男性単回試験ではデノスマブ 3.0 mg/kg 群の 1 名に肺炎及び肺小細胞癌の 2 件が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　中止に至った有害事象

2.1.4.1.1　併合

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現状況を表 2.7.4.2-11 に、治験薬との因果関係が関連ありと判定された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-16 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、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。

表 2.7.4.2-11　治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況: 併合（1/2）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events leading to investigational product discontinuation	3 (3.4)	3 (3.5)	5 (5.9)	3 (3.4)	8 (3.6)	10 (4.5)	9 (4.1)	11 (3.5)	30 (4.3)	13 (4.2)	14 (4.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.3)	3 (1.3)	5 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.0)	11 (1.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
胆嚢癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.6)	6 (0.9)	2 (0.7)	3 (1.0)
齲歯	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
歯周病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
弛緩歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.0)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.7)
歯周炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.　　Source: 併合解析帳票 Table 5-5.1

表 2.7.4.2-11　治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況: 併合 (2/2)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
感染症および寄生虫症（つづき）											
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.7)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.7)
喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.0)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse eventsSystem organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab

group and coded using MedDRA version 19.0.　a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.　Source: 併合解析帳票 Table 5-5.1

2.1.4.1.2　北米RA P2 試験での治験薬投与中止に至った有害事象

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の発現状況を表 2.7.4.2-12 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象は、180 mg Q6M 群の 1 名（1%）、及びプラセボ群の 1 名（1%）に認められ、いずれも乳癌であり、どちらも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。なお、非投与期では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-12 治療期での治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況: 北米 RA P2 試験

		Denosumab		
Preferred Term	Placebo (N = 75) n (%)	60 mg Q6M (N = 71) n (%)	180 mg Q6M (N = 72) n (%)	Total (N = 143) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
転移性乳癌	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
乳癌	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100
Coded using MedDRA version 9.0
Includes only treatment-emergent adverse events that started before the month 12 evaluation
Source: 北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-6.8.1.1.

2.1.4.2　注目すべき有害事象

1.1.6 項に示した重要な有害事象について、日本 RA P3 試験の二重盲検期及び日本 RA P2 試験の併合での発現状況を評価した。

2.1.4.2.1　低カルシウム血症

低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-13 に、治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-17 に示す。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。デノスマブ投与群での発現時期は、Q6M 群では投与 1 週間以内が 1 名、投与約 9 ヵ月後が 1 名であった。Q3M 群では投与 1 週間以内が 2 名、それ以降で投与 3 ヵ月後の間に発現した被験者が 2 名であった。

2.1.4.2.2　細菌性蜂巣炎

細菌性蜂巣炎に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-14 に示す。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 名に発現した細菌性蜂巣炎に関連する有害事象のうち、1 名に発現した事象の重篤度は重篤であった。その他の事象はすべて軽度であった。発現した事象のすべては、治験薬との因果関係は否定された。

2.1.4.2.3　感染症

感染症に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-15 に、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状況を表 2.7.4.7-18 に示す。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。

重篤な感染症に関連する有害事象の発現状況を併合解析帳票 5-7.3.3 に示す。重篤な感染症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 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。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなく、プラセボ群の 1 名に発現した憩室炎、Q6M 群の 1 名に発現した顎膿瘍、Q3M 群の 1 名に発現した帯状疱疹が、治験薬との因果関係はありと判定され、それ以外の事象の因果関係は否定された。

2.1.4.2.4　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状況を表 2.7.4.2-16 に、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状況を表 2.7.4.7-19 に示す。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、その他の事象はすべて因果関係は否定された。重篤な事象はなかった。

2.1.4.2.5　過敏症

過敏症に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-17 に、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状況を表 2.7.4.7-20 に示す。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。

2.1.4.2.6　心血管障害

心血管障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-18 に、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状況を表 2.7.4.7-21 に示す。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。重篤な事象はプラセボ群で 1 名に発現した狭心症、Q3M 群で各 1 名に発現した低血圧、不整脈、心室性頻脈であった。Q3M 群で 1 名に発現した心室性頻脈は治験薬との因果関係がありと判定されたが、その他の重篤な事象は治験薬との因果関係は否定された。

2.1.4.2.7　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状況を表 2.7.4.2-19 に、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状況を表 2.7.4.7-22 に示す。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。

2.1.4.2.8　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（表 2.7.4.7-23）。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.1.4.2.9　非定型骨折

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（表 2.7.4.7-24）。なお、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。

2.1.4.2.10　顎骨壊死

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（表 2.7.4.7-25）。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、2014 年 2 月 12 日に治験薬を初回投与され、治験薬投与開始約 21 ヵ月後（最終投与から 15 日後）に齲歯（症例報告書表記: う歯 [右上 6 番]）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。齲歯は、偶発症であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。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（症例報告書記載名:上顎骨髄炎）（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。本事象は治験薬の特性上否定できないとして、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 ヵ月後に転帰は回復となった。

2.1.4.2.11　急性膵炎

急性膵炎に関連する有害事象は日本 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（表 2.7.4.7-26）。

2.1.4.2.12　筋骨格痛

筋骨格痛に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-20 に、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状況を表 2.7.4.7-27 に示す。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。

[‡] 治験中止後に発現したため、集計には含まれていない。

2.1.4.2.13　注射部位反応

注射部位反応に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-21 に、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状況を表 2.7.4.7-28 に示す。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。

表 2.7.4.2-13　低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況: 併合

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
Preferred Term	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of hypocalcemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.0)	6 (0.9)	2 (0.7)	4 (1.3)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.0)	5 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.3)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-7.1.1

表 2.7.4.2-14　細菌性蜂巣炎に関連する有害事象の発現状況: 併合

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
Preferred Term	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of bacterial cellulitis	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
皮膚感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
併合解析帳票 Table 5-7.2.1

表 2.7.4.2-15　感染症に関連する有害事象の発現状況: 併合（1/4）

Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of infection	44 (50.0)	38 (44.2)	40 (47.1)	50 (57.5)	117 (52.2)	124 (56.1)	126 (56.8)	161 (51.6)	378 (53.9)	162 (52.8)	166 (54.1)
鼻咽頭炎	23 (26.1)	21 (24.4)	20 (23.5)	28 (32.2)	73 (32.6)	81 (36.7)	69 (31.1)	96 (30.8)	219 (31.2)	102 (33.2)	89 (29.0)
咽頭炎	7 (8.0)	7 (8.1)	4 (4.7)	5 (5.7)	16 (7.1)	13 (5.9)	16 (7.2)	23 (7.4)	45 (6.4)	20 (6.5)	20 (6.5)
気管支炎	3 (3.4)	2 (2.3)	5 (5.9)	5 (5.7)	10 (4.5)	8 (3.6)	7 (3.2)	13 (4.2)	27 (3.9)	10 (3.3)	12 (3.9)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	12 (5.4)	8 (3.6)	10 (4.5)	12 (3.8)	20 (2.9)	8 (2.6)	10 (3.3)
膀胱炎	4 (4.5)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.3)	5 (2.2)	8 (3.6)	7 (3.2)	9 (2.9)	20 (2.9)	9 (2.9)	9 (2.9)
胃腸炎	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.4)	8 (3.6)	10 (4.5)	4 (1.8)	10 (3.2)	19 (2.7)	11 (3.6)	5 (1.6)
口腔ヘルペス	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	6 (2.7)	8 (3.6)	6 (1.9)	17 (2.4)	8 (2.6)	9 (2.9)
歯周炎	5 (5.7)	1 (1.2)	5 (5.9)	2 (2.3)	5 (2.2)	3 (1.4)	5 (2.3)	10 (3.2)	16 (2.3)	4 (1.3)	10 (3.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.1)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	4 (1.3)	14 (2.0)	3 (1.0)	10 (3.3)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.3)	11 (1.6)	6 (2.0)	5 (1.6)
扁桃炎	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.0)	8 (1.1)	5 (1.6)	2 (0.7)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.9)	3 (1.0)	3 (1.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.3)	5 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)
鼻炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.0)	5 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)
爪囲炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.6)	5 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)
肺炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	5 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.6)	5 (0.7)	4 (1.3)	1 (0.3)
口角口唇炎	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
感染性腸炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.7)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
併合解析帳票 Table 5-7.3.1

表 2.7.4.2-15　感染症に関連する有害事象の発現状況: 併合 (2/4)

Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)
細菌性胃腸炎	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
細菌性肺炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.7)
感染性皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.7)
急性副鼻腔炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
毛包炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
ムンプス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
耳下腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
化膿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
感染性瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
併合解析帳票 Table 5-7.3.1

表 2.7.4.2-15　感染症に関連する有害事象の発現状況: 併合 (3/4)

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
Preferred Term	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
顎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
バルトリン腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダグラス窩膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
副鼻腔気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
手白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
マイコプラズマ性気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
結核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
併合解析帳票 Table 5-7.3.1

表 2.7.4.2-15　感染症に関連する有害事象の発現状況: 併合 (4/4)

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
Preferred Term	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
ヘルペス眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting ≥ 1 event　Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
併合解析帳票 Table 5-7.3.1

表 2.7.4.2-16　皮膚感染症及び皮膚関連事象に関する有害事象の発現状況: 併合

Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of eczema	4 (4.5)	4 (4.7)	7 (8.2)	6 (6.9)	12 (5.4)	14 (6.3)	9 (4.1)	16 (5.1)	40 (5.7)	18 (5.9)	16 (5.2)
湿疹	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)	6 (6.9)	4 (1.8)	9 (4.1)	5 (2.3)	6 (1.9)	25 (3.6)	11 (3.6)	8 (2.6)
接触性皮膚炎	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.4)	8 (2.6)	10 (1.4)	7 (2.3)	3 (1.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
併合解析帳票 Table 5-7.4.1

表 2.7.4.2-17　過敏症に関連する有害事象の発現状況: 併合

Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of hypersensitivity	9 (10.2)	9 (10.5)	5 (5.9)	18 (20.7)	22 (9.8)	30 (13.6)	24 (10.8)	31 (9.9)	86 (12.3)	39 (12.7)	29 (9.4)
湿疹	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)	6 (6.9)	4 (1.8)	9 (4.1)	5 (2.3)	6 (1.9)	25 (3.6)	11 (3.6)	8 (2.6)
発疹	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.3)	8 (3.6)	7 (3.2)	5 (2.3)	9 (2.9)	16 (2.3)	9 (2.9)	5 (1.6)
アレルギー性結膜炎	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (4.6)	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.6)	11 (1.6)	4 (1.3)	3 (1.0)
接触性皮膚炎	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.4)	8 (2.6)	10 (1.4)	7 (2.3)	3 (1.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.4)	4 (1.8)	0 (0.0)	9 (1.3)	3 (1.0)	4 (1.3)
アレルギー性鼻炎	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.3)	7 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.0)	6 (0.9)	2 (0.7)	2 (0.7)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-7.5.1

表 2.7.4.2-18　心血管障害に関連する有害事象の発現状況: 併合

Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of cardiovascular disorder	6 (6.8)	2 (2.3)	2 (2.4)	2 (2.3)	6 (2.7)	7 (3.2)	7 (3.2)	12 (3.8)	20 (2.9)	9 (2.9)	9 (2.9)
高血圧	5 (5.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.5)	8 (2.6)	7 (1.0)	4 (1.3)	2 (0.7)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
狭心症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-7.6.1

表 2.7.4.2-19　悪性又は不明の腫瘍に関連する有害事象の発現状況: 併合

Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of malignant or unspecified tumors	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.4)	4 (1.8)	7 (3.2)	4 (1.8)	5 (1.6)	16 (2.3)	7 (2.3)	6 (2.0)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
食道癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
胆嚢癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚の新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
軟部組織新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
乳房新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-7.7.1

表 2.7.4.2-20　筋骨格痛に関連する有害事象の発現状況: 併合

Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of musculoskeletal	5 (5.7)	7 (8.1)	6 (7.1)	8 (9.2)	16 (7.1)	15 (6.8)	19 (8.6)	21 (6.7)	55 (7.8)	22 (7.2)	25 (8.1)
背部痛	2 (2.3)	5 (5.8)	3 (3.5)	6 (6.9)	7 (3.1)	5 (2.3)	12 (5.4)	9 (2.9)	31 (4.4)	10 (3.3)	15 (4.9)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.3)	9 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.6)	9 (1.3)	5 (1.6)	4 (1.3)
四肢痛	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.9)	5 (1.6)	5 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
肋間筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋膜疼痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-7.12.1

表 2.7.4.2-21　注射部位反応に関連する有害事象の発現状況: 併合

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
Preferred Term	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of injection site reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA version 19.0.
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 5-7.13.1

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

日本 RA P2 試験及び日本 RA P3 試験（二重盲検期）の併合での器官別大分類別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-22 に示す。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上で、デノスマブ Q6M 群及び Q3M 群のいずれもプラセボ群よりも発現割合が高かった器官別大分類は、感染症及び寄生虫症（プラセボ群 51.6%、Q6M 群 52.8%、Q3M 群 54.1%、以下同順）、胃腸障害（26.9%、33.6%、28.3%）、筋骨格系および結合組織障害（13.1%、15.6%、13.4%）、臨床検査（9.0%、10.1%、10.1%）であった。プラセボ投与と比較し、デノスマブ Q6M 又は Q3M 投与で著しく発現割合が上昇する器官別大分類はなかった。

表 2.7.4.2-22　器官別大分類別の有害事象の発現状況: 併合

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			併合			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	73 (83.0)	69 (80.2)	65 (76.5)	82 (94.3)	186 (83.0)	188 (85.1)	185 (83.3)	259 (83.0)	589 (84.0)	257 (83.7)	250 (81.4)
感染症および寄生虫症	44 (50.0)	38 (44.2)	40 (47.1)	50 (57.5)	117 (52.2)	124 (56.1)	126 (56.8)	161 (51.6)	378 (53.9)	162 (52.8)	166 (54.1)
胃腸障害	24 (27.3)	24 (27.9)	22 (25.9)	27 (31.0)	60 (26.8)	79 (35.7)	65 (29.3)	84 (26.9)	217 (31.0)	103 (33.6)	87 (28.3)
筋骨格系および結合組織障害	13 (14.8)	13 (15.1)	10 (11.8)	16 (18.4)	28 (12.5)	35 (15.8)	31 (14.0)	41 (13.1)	105 (15.0)	48 (15.6)	41 (13.4)
皮膚および皮下組織障害	11 (12.5)	8 (9.3)	9 (10.6)	16 (18.4)	35 (15.6)	34 (15.4)	31 (14.0)	46 (14.7)	98 (14.0)	42 (13.7)	40 (13.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (14.8)	7 (8.1)	12 (14.1)	13 (14.9)	23 (10.3)	35 (15.8)	21 (9.5)	36 (11.5)	88 (12.6)	42 (13.7)	33 (10.7)
傷害、中毒および処置合併症	10 (11.4)	10 (11.6)	12 (14.1)	10 (11.5)	44 (19.6)	26 (11.8)	24 (10.8)	54 (17.3)	82 (11.7)	36 (11.7)	36 (11.7)
神経系障害	9 (10.2)	11 (12.8)	6 (7.1)	8 (9.2)	22 (9.8)	31 (14.0)	17 (7.7)	31 (9.9)	73 (10.4)	42 (13.7)	23 (7.5)
臨床検査	5 (5.7)	5 (5.8)	8 (9.4)	11 (12.6)	23 (10.3)	26 (11.8)	23 (10.4)	28 (9.0)	73 (10.4)	31 (10.1)	31 (10.1)
肝胆道系障害	14 (15.9)	9 (10.5)	10 (11.8)	17 (19.5)	24 (10.7)	19 (8.6)	17 (7.7)	38 (12.2)	72 (10.3)	28 (9.1)	27 (8.8)
眼障害	4 (4.5)	6 (7.0)	1 (1.2)	8 (9.2)	14 (6.3)	11 (5.0)	13 (5.9)	18 (5.8)	39 (5.6)	17 (5.5)	14 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.8)	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (4.6)	14 (6.3)	16 (7.2)	8 (3.6)	20 (6.4)	31 (4.4)	18 (5.9)	9 (2.9)
代謝および栄養障害	3 (3.4)	1 (1.2)	5 (5.9)	3 (3.4)	4 (1.8)	8 (3.6)	9 (4.1)	7 (2.2)	26 (3.7)	9 (2.9)	14 (4.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	6 (2.7)	7 (3.2)	7 (3.2)	7 (2.2)	19 (2.7)	10 (3.3)	8 (2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.7)	7 (3.2)	6 (2.7)	7 (2.2)	19 (2.7)	8 (2.6)	8 (2.6)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (2.3)	8 (3.6)	5 (2.3)	5 (2.3)	9 (2.9)	15 (2.1)	5 (1.6)	8 (2.6)
精神障害	3 (3.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.9)	13 (1.9)	5 (1.6)	7 (2.3)
腎および尿路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.3)	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.3)	13 (1.9)	4 (1.3)	6 (2.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	7 (3.2)	3 (1.4)	3 (1.0)	12 (1.7)	8 (2.6)	4 (1.3)
血管障害	5 (5.7)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)	5 (2.2)	3 (1.4)	3 (1.4)	10 (3.2)	11 (1.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
心臓障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.6)	9 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.6)
免疫系障害	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.6)	7 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)
製品の問題	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)

a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.

2.1.6　長期投与時の安全性

2.1.6.1.1　　日本RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期）

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を表 2.7.4.7-29 に示す。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曝露人年で調整した有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-23 に、因果関係がありと判定された有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-30 に示す。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。

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（1/12）

	Denosumab/Denosumab	
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
Number and percent of subjects reporting adverse events	213 (96.4%)	210 (94.6%)
Total number of adverse events reported	1342 (336.1)	1143 (282.6)
感染症および寄生虫症	478 (119.7)	425 (105.1)
鼻咽頭炎	248 (62.1)	217 (53.6)
咽頭炎	22 (5.5)	34 (8.4)
気管支炎	26 (6.5)	15 (3.7)
インフルエンザ	15 (3.8)	16 (4.0)
膀胱炎	17 (4.3)	11 (2.7)
胃腸炎	20 (5.0)	8 (2.0)
口腔ヘルペス	7 (1.8)	17 (4.2)
歯周炎	10 (2.5)	13 (3.2)
歯肉炎	9 (2.3)	5 (1.2)
足部白癬	3 (0.8)	11 (2.7)
帯状疱疹	5 (1.3)	7 (1.7)
扁桃炎	9 (2.3)	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.5)	6 (1.5)
ヘリコバクター感染	4 (1.0)	4 (1.0)
肺炎	6 (1.5)	2 (0.5)
副鼻腔炎	7 (1.8)	1 (0.2)
結膜炎	3 (0.8)	4 (1.0)
爪囲炎	3 (0.8)	4 (1.0)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（2/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
感染症および寄生虫症（つづき）		
尿路感染	4 (1.0)	3 (0.7)
歯髄炎	5 (1.3)	1 (0.2)
上気道感染	3 (0.8)	3 (0.7)
口角口唇炎	2 (0.5)	3 (0.7)
感染性腸炎	5 (1.3)	0 (0.0)
麦粒腫	3 (0.8)	2 (0.5)
鼻炎	4 (1.0)	1 (0.2)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	3 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	4 (1.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	2 (0.5)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	3 (0.7)
骨髄炎	2 (0.5)	1 (0.2)
細菌性肺炎	3 (0.8)	0 (0.0)
化膿	1 (0.3)	2 (0.5)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	2 (0.5)
細菌性腸炎	0 (0.0)	2 (0.5)
毛包炎	0 (0.0)	2 (0.5)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.3)	1 (0.2)
ムンプス	0 (0.0)	2 (0.5)
中耳炎	2 (0.5)	0 (0.0)
耳下腺炎	2 (0.5)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.2)
副鼻腔気管支炎	1 (0.3)	1 (0.2)
白癬感染	1 (0.3)	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.3)	1 (0.2)
顎膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.3)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.2)
ウイルス性腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0 (0.0)
感染性瘻孔	0 (0.0)	1 (0.2)
限局性感染	1 (0.3)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	1 (0.2)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
百日咳	1 (0.3)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)
偽膜性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)
シュードモナス感染	0 (0.0)	1 (0.2)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（3/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
感染症および寄生虫症（つづき）		
敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.2)
手白癬	1 (0.3)	0 (0.0)
マイコプラズマ性気管気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)
結核	1 (0.3)	0 (0.0)
創傷感染	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	231 (57.9)	203 (50.2)
口内炎	66 (16.5)	64 (15.8)
齲歯	24 (6.0)	17 (4.2)
便秘	16 (4.0)	9 (2.2)
下痢	12 (3.0)	10 (2.5)
腹部不快感	13 (3.3)	8 (2.0)
胃食道逆流性疾患	6 (1.5)	13 (3.2)
歯周病	9 (2.3)	10 (2.5)
慢性胃炎	12 (3.0)	6 (1.5)
胃炎	9 (2.3)	7 (1.7)
悪心	9 (2.3)	6 (1.5)
上腹部痛	9 (2.3)	4 (1.0)
嘔吐	3 (0.8)	9 (2.2)
腸炎	6 (1.5)	4 (1.0)
大腸ポリープ	3 (0.8)	6 (1.5)
歯の脱落	2 (0.5)	7 (1.7)
胃ポリープ	3 (0.8)	5 (1.2)
消化不良	3 (0.8)	1 (0.2)
胃潰瘍	2 (0.5)	2 (0.5)
腹痛	1 (0.3)	1 (0.2)
肛門脱	2 (0.5)	0 (0.0)
口唇炎	2 (0.5)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	2 (0.5)
びらん性胃炎	1 (0.3)	1 (0.2)
舌炎	2 (0.5)	0 (0.0)
痔出血	0 (0.0)	2 (0.5)
痔核	2 (0.5)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	2 (0.5)
歯痛	1 (0.3)	1 (0.2)
下腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
便通不規則	1 (0.3)	0 (0.0)
歯槽異常	1 (0.3)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)
十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)
消化管びらん	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.3)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（4/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
胃腸障害（つづき）		
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.2)
弛緩歯	1 (0.3)	0 (0.0)
不正咬合	1 (0.3)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.3)	0 (0.0)
食道潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)
舌障害	1 (0.3)	0 (0.0)
口蓋垂炎	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	86 (21.5)	66 (16.3)
背部痛	13 (3.3)	18 (4.4)
関節痛	7 (1.8)	3 (0.7)
筋痙縮	4 (1.0)	5 (1.2)
関節周囲炎	8 (2.0)	1 (0.2)
変形性脊椎症	4 (1.0)	5 (1.2)
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.5)	6 (1.5)
筋肉痛	4 (1.0)	4 (1.0)
腱鞘炎	6 (1.5)	2 (0.5)
椎間板突出	5 (1.3)	1 (0.2)
筋骨格硬直	6 (1.5)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.3)	5 (1.2)
四肢痛	4 (1.0)	2 (0.5)
関節リウマチ	0 (0.0)	5 (1.2)
頚部痛	4 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.5)	1 (0.2)
椎間板障害	2 (0.5)	0 (0.0)
筋膜疼痛症候群	2 (0.5)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.5)	0 (0.0)
脊椎すべり症	1 (0.3)	1 (0.2)
滑液嚢腫	2 (0.5)	0 (0.0)
骨嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.2)
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0 (0.0)
コンパートメント症候群	0 (0.0)	1 (0.2)
足変形	0 (0.0)	1 (0.2)
関節滲出液	1 (0.3)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)
半月板変性	0 (0.0)	1 (0.2)
肋間筋肉痛	1 (0.3)	0 (0.0)
骨壊死	1 (0.3)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0 (0.0)
脊椎靭帯骨化症	0 (0.0)	1 (0.2)
滑膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	76 (19.0)	64 (15.8)
湿疹	19 (4.8)	12 (3.0)
発疹	11 (2.8)	7 (1.7)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（5/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
皮膚および皮下組織障害（つづき）		
接触性皮膚炎	7 (1.8)	4 (1.0)
薬疹	3 (0.8)	6 (1.5)
そう痒症	4 (1.0)	3 (0.7)
蕁麻疹	2 (0.5)	5 (1.2)
皮膚嚢腫	5 (1.3)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (0.8)	1 (0.2)
皮膚乾燥	3 (0.8)	1 (0.2)
ざ瘡	1 (0.3)	2 (0.5)
紅斑	1 (0.3)	2 (0.5)
汗疹	0 (0.0)	3 (0.7)
丘疹	3 (0.8)	0 (0.0)
円形脱毛症	1 (0.3)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.2)
環状紅斑	1 (0.3)	1 (0.2)
粘液様嚢胞	1 (0.3)	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.3)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.2)
乾皮症	0 (0.0)	2 (0.5)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.2)
皮脂欠乏症	1 (0.3)	0 (0.0)
蝶形皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)
固定薬疹	0 (0.0)	1 (0.2)
皮下出血	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.0)	1 (0.2)
過角化	0 (0.0)	1 (0.2)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.2)
爪甲脱落症	0 (0.0)	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.3)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)
紫斑	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (0.2)
日光皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	75 (18.8)	50 (12.4)
上気道の炎症	43 (10.8)	18 (4.4)
咳嗽	6 (1.5)	6 (1.5)
喘息	6 (1.5)	3 (0.7)
アレルギー性鼻炎	5 (1.3)	4 (1.0)
口腔咽頭痛	2 (0.5)	6 (1.5)
間質性肺疾患	2 (0.5)	4 (1.0)
鼻漏	1 (0.3)	3 (0.7)
鼻出血	3 (0.8)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	2 (0.5)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）(6/12)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（つづき）		
発声障害	2 (0.5)	0 (0.0)
気管支拡張症	1 (0.3)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
肺気腫	0 (0.0)	1 (0.2)
夜間呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)
咽頭出血	1 (0.3)	0 (0.0)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	56 (14.0)	58 (14.3)
挫傷	16 (4.0)	15 (3.7)
靭帯捻挫	5 (1.3)	6 (1.5)
動物咬傷	2 (0.5)	4 (1.0)
節足動物刺傷	1 (0.3)	4 (1.0)
腱断裂	2 (0.5)	3 (0.7)
熱傷	3 (0.8)	2 (0.5)
歯牙破折	4 (1.0)	1 (0.2)
凍瘡	1 (0.3)	3 (0.7)
擦過傷	4 (1.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	3 (0.8)	1 (0.2)
創傷	1 (0.3)	3 (0.7)
足骨折	2 (0.5)	1 (0.2)
裂傷	2 (0.5)	1 (0.2)
節足動物咬傷	2 (0.5)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	2 (0.5)
上腕骨骨折	0 (0.0)	2 (0.5)
肉離れ	0 (0.0)	2 (0.5)
耳介血腫	1 (0.3)	0 (0.0)
骨挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)
上顎炎	1 (0.3)	0 (0.0)
体内異物	1 (0.3)	0 (0.0)
眼内異物	0 (0.0)	1 (0.2)
尾骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)
手骨折	1 (0.3)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (0.3)	0 (0.0)
下肢骨折	0 (0.0)	1 (0.2)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (0.2)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)
処置による疼痛	1 (0.3)	0 (0.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.2)
脛骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	63 (15.8)	42 (10.4)
白血球数減少	15 (3.8)	10 (2.5)
血中リン減少	7 (1.8)	3 (0.7)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（7/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
臨床検査（つづき）		
肝機能検査値上昇	5 (1.3)	5 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	4 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	6 (1.5)
血中カルシウム減少	4 (1.0)	4 (1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.5)	1 (0.2)
血圧上昇	4 (1.0)	1 (0.2)
血中カルシウム増加	4 (1.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.2)
血中カリウム増加	2 (0.5)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	2 (0.5)
便潜血陽性	2 (0.5)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.3)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中 β－D－グルカン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.2)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.2)
細胞マーカー増加	1 (0.3)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	64 (16.0)	39 (9.6)
浮動性めまい	12 (3.0)	6 (1.5)
頭痛	12 (3.0)	6 (1.5)
片頭痛	9 (2.3)	3 (0.7)
感覚鈍麻	4 (1.0)	6 (1.5)
坐骨神経痛	3 (0.8)	4 (1.0)
緊張性頭痛	4 (1.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	1 (0.3)	2 (0.5)
味覚異常	2 (0.5)	1 (0.2)
頚動脈狭窄	2 (0.5)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (0.3)	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.2)
意識消失	2 (0.5)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	2 (0.5)
意識変容状態	1 (0.3)	0 (0.0)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.2)
脳幹梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	1 (0.3)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.3)	0 (0.0)
顔面痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)
モートン神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)
脊髄症	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（8/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
神経系障害（つづき）		
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.2)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.2)
失神寸前の状態	1 (0.3)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	0 (0.0)	1 (0.2)
尺骨神経麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	35 (8.8)	35 (8.7)
肝機能異常	25 (6.3)	23 (5.7)
肝障害	5 (1.3)	2 (0.5)
薬物性肝障害	2 (0.5)	3 (0.7)
胆石症	1 (0.3)	2 (0.5)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	2 (0.5)
アルコール性肝疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.2)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)
脂肪肝	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	34 (8.5)	31 (7.7)
白内障	7 (1.8)	7 (1.7)
眼乾燥	6 (1.5)	5 (1.2)
アレルギー性結膜炎	3 (0.8)	5 (1.2)
角膜炎	3 (0.8)	1 (0.2)
緑内障	2 (0.5)	1 (0.2)
眼の異常感	1 (0.3)	1 (0.2)
霰粒腫	2 (0.5)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	2 (0.5)	0 (0.0)
閉塞隅角緑内障	0 (0.0)	1 (0.2)
眼精疲労	1 (0.3)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜出血	0 (0.0)	1 (0.2)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (0.2)
糖尿病網膜症	1 (0.3)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.3)	0 (0.0)
眼出血	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)
緑内障性毛様体炎発症	0 (0.0)	1 (0.2)
流涙障害	1 (0.3)	0 (0.0)
黄斑線維症	0 (0.0)	1 (0.2)
眼充血	0 (0.0)	1 (0.2)
高眼圧症	1 (0.3)	0 (0.0)
視神経乳頭陥凹	0 (0.0)	1 (0.2)
眼窩脂肪ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)
網膜裂孔	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)
硝子体出血	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（9/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (8.3)	17 (4.2)
発熱	9 (2.3)	5 (1.2)
倦怠感	9 (2.3)	2 (0.5)
胸痛	4 (1.0)	0 (0.0)
疼痛	2 (0.5)	2 (0.5)
疲労	0 (0.0)	2 (0.5)
腫瘤	1 (0.3)	1 (0.2)
浮腫	1 (0.3)	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.3)	1 (0.2)
胸部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)
嚢胞	1 (0.3)	0 (0.0)
異常感	1 (0.3)	0 (0.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位疼痛	1 (0.3)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (0.2)
潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	14 (3.5)	18 (4.4)
貧血	8 (2.0)	6 (1.5)
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)	5 (1.2)
汎血球減少症	1 (0.3)	2 (0.5)
白血球減少症	1 (0.3)	1 (0.2)
血球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	20 (5.0)	12 (3.0)
糖尿病	4 (1.0)	3 (0.7)
食欲減退	3 (0.8)	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.3)	3 (0.7)
脱水	3 (0.8)	0 (0.0)
高コレステロール血症	2 (0.5)	1 (0.2)
低カルシウム血症	2 (0.5)	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.3)	1 (0.2)
低カリウム血症	2 (0.5)	0 (0.0)
脂質異常症	1 (0.3)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	1 (0.2)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.2)
低リン酸血症	1 (0.3)	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）	13 (3.3)	13 (3.2)
胃癌	1 (0.3)	2 (0.5)
子宮平滑筋腫	1 (0.3)	2 (0.5)
結腸癌	1 (0.3)	1 (0.2)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（10/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
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）		
乳房の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.3)	0 (0.0)
真珠腫	0 (0.0)	1 (0.2)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0 (0.0)
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)
線維性組織球腫	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇の良性新生物	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚の新生物	0 (0.0)	1 (0.2)
食道乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.2)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	1 (0.2)
腎細胞癌	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	0 (0.0)
軟部組織新生物	1 (0.3)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	1 (0.3)	0 (0.0)
腫瘍浸潤	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	13 (3.3)	11 (2.7)
回転性めまい	5 (1.3)	5 (1.2)
頭位性回転性めまい	2 (0.5)	2 (0.5)
耳鳴	3 (0.8)	0 (0.0)
メニエール病	2 (0.5)	0 (0.0)
難聴	0 (0.0)	1 (0.2)
感音性難聴	1 (0.3)	0 (0.0)
耳閉	0 (0.0)	1 (0.2)
耳不快感	0 (0.0)	1 (0.2)
耳管狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	9 (2.3)	15 (3.7)
腎機能障害	2 (0.5)	2 (0.5)
腎結石症	1 (0.3)	2 (0.5)
尿閉	0 (0.0)	3 (0.7)
緊張性膀胱	1 (0.3)	1 (0.2)
尿管結石症	1 (0.3)	1 (0.2)
急性腎障害	1 (0.3)	0 (0.0)
膀胱結石	1 (0.3)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性腎臓病	1 (0.3)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.2)
腎後性腎不全	0 (0.0)	1 (0.2)
腎前性腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)
腎障害	0 (0.0)	1 (0.2)
尿道症候群	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（11/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
心臓障害	7 (1.8)	11 (2.7)
不整脈	3 (0.8)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	4 (1.0)
心室性期外収縮	2 (0.5)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.2)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.2)
心停止	1 (0.3)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.3)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.2)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	11 (2.8)	7 (1.7)
高血圧	7 (1.8)	4 (1.0)
潮紅	1 (0.3)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)
ほてり	1 (0.3)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈瘤	1 (0.3)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
精神障害	4 (1.0)	12 (3.0)
不眠症	4 (1.0)	7 (1.7)
パニック障害	0 (0.0)	2 (0.5)
急性ストレス反応	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.2)
ニコチン依存	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	10 (2.5)	4 (1.0)
良性前立腺肥大症	3 (0.8)	0 (0.0)
萎縮性外陰膣炎	0 (0.0)	1 (0.2)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	1 (0.2)
乳房腫瘤	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頚管ポリープ	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	0 (0.0)	1 (0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.0)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.3)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.3)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頚部びらん	1 (0.3)	0 (0.0)
膣びらん	1 (0.3)	0 (0.0)
免疫系障害	5 (1.3)	4 (1.0)
季節性アレルギー	4 (1.0)	4 (1.0)
薬物過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)
製品の問題	1 (0.3)	3 (0.7)
医療機器破損	0 (0.0)	2 (0.5)
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (0.2)
医療機器不具合	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	2 (0.5)	2 (0.5)
抜歯	2 (0.5)	2 (0.5)

表 2.7.4.2-23　曝露人年で調整した有害事象の発現状況: 日本 RA P3 試験（二重盲検期＋継続投与期、デノスマブ継続投与群）（12/12）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) (Subj-yr = 399.3) e (r)	Denosumab/Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) (Subj-yr = 404.5) e (r)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	1 (0.2)
脊髄性筋萎縮症	0 (0.0)	1 (0.2)
2a 型高脂血症	1 (0.3)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.3)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0 (0.0)

Subj-yr = Total subject-years of follow-up, including time through early termination or the end of study evaluation whichever is earlier
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product　　e = Number of events
r = Event rate per 100 subject-years (e / Subj-yr * 100) Includes only treatment-emergent adverse events
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the analyzed group.
Coded using MedDRA version 19.0
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.3.1-4.1-LT'

2.1.6.1.2　欧米長期試験

欧米長期試験は、閉経後骨粗鬆症患者を対象に、新規椎体骨折発生に対するデノスマブの抑制効果及び安全性を検討した 3 年間のプラセボ対照試験（20030216 試験、骨粗鬆症申請時に提出済み）をその後非盲検で 7 年間まで延長した試験である。デノスマブの用法・用量は二重盲検期、非盲検期のいずれも 60 mg Q6M であった。20030216 試験を完了した 4550 名が本治験に組み入れられた。3 年間の盲検期にプラセボを投与され、非盲検期にデノスマブ投与に移行した被験者（新規デノスマブ群）は 2207 名、二重盲検期から継続してデノスマブを投与された被験者（長期デノスマブ群）は 2343 名であった。そのうち治験薬が投与された新規デノスマブ群の 2206 名、長期デノスマブ群の 2343 名を安全性解析対象集団とした。治験実施計画書で規定した 14 回の投与を受けた被験者数と割合は新規デノスマブ投与群では 1180 名（53.5%）、長期デノスマブ投与群では 1240 名（52.9%）であり、同程度であった。

有害事象の要約を表 2.7.4.2-24 に示す。有害事象の発現率（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率は 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率は 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。発現率は両投与群で同程度であった。

表 2.7.4.2-24　有害事象の要約: 欧米長期試験

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N=2206) n (%)	Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N=2343) n (%)	All (N=4549) n (%)
Adverse events regardless of relationship			
All	2070 (93.8)	2173 (92.7)	4243 (93.3)
Serious	945 (42.8)	1014 (43.3)	1959 (43.1)
Fatal	101 (4.6)	108 (4.6)	209 (4.6)
Leading to study discontinuation	145 (6.6)	173 (7.4)	318 (7.0)
Leading to investigational product discontinuation	184 (8.3)	216 (9.2)	400 (8.8)
Adverse events related to investigational product[a]			
All	185 (8.4)	188 (8.0)	373 (8.2)
Serious	26 (1.2)	28 (1.2)	54 (1.2)
Fatal	1 (< 0.1)	0 (0.0)	1 (< 0.1)
Leading to study discontinuation	16 (0.7)	9 (0.4)	25 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	30 (1.4)	25 (1.1)	55 (1.2)

Treatment groups are the original randomized assignments in the 20030216 study; All subjects in the 20060289 study are to receive denosumab 60 mg Q6M.
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; Includes only treatment-emergent adverse events.
[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product.
Source: 欧米長期 治験総括報告書 Table 12-2

全体での発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-25 に示す。よく見られた有害事象（新規デノスマブ群、長期デノスマブ群の順）は、関節痛（24.2%、23.4%）、背部痛（23.2%、21.3%）、高血圧（21.3%、21.7%）、鼻咽頭炎（16.9%、16.4%）、変形性関節症（17.2%、17.7%）、四肢痛（12.1%、12.5%）、及び白内障（14.9%、13.8%）であった。いずれの事象も両投与群で発現率に差は認められなかった。

表 2.7.4.2-25　全体での発現率が 5%以上であった有害事象: 欧米長期試験

PT	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N=2206) n (%)	Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N=2343) n (%)	All (N=4549) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	2070 (93.8)	2173 (92.7)	4243 (93.3)
関節痛	533 (24.2)	548 (23.4)	1081 (23.8)
背部痛	511 (23.2)	500 (21.3)	1011 (22.2)
高血圧	469 (21.3)	508 (21.7)	977 (21.5)
変形性関節症	380 (17.2)	414 (17.7)	794 (17.5)
鼻咽頭炎	372 (16.9)	385 (16.4)	757 (16.6)
白内障	329 (14.9)	324 (13.8)	653 (14.4)
四肢痛	267 (12.1)	293 (12.5)	560 (12.3)
転倒	248 (11.2)	277 (11.8)	525 (11.5)
尿路感染	250 (11.3)	259 (11.1)	509 (11.2)
気管支炎	213 (9.7)	228 (9.7)	441 (9.7)
筋骨格痛	200 (9.1)	233 (9.9)	433 (9.5)
高コレステロール血症	216 (9.8)	200 (8.5)	416 (9.1)
膀胱炎	198 (9.0)	216 (9.2)	414 (9.1)
インフルエンザ	181 (8.2)	192 (8.2)	373 (8.2)
肺炎	168 (7.6)	204 (8.7)	372 (8.2)
挫傷	184 (8.3)	177 (7.6)	361 (7.9)
浮動性めまい	176 (8.0)	168 (7.2)	344 (7.6)
咳嗽	172 (7.8)	168 (7.2)	340 (7.5)
貧血	147 (6.7)	177 (7.6)	324 (7.1)
坐骨神経痛	152 (6.9)	170 (7.3)	322 (7.1)
下痢	145 (6.6)	155 (6.6)	300 (6.6)
うつ病	143 (6.5)	147 (6.3)	290 (6.4)
回転性めまい	146 (6.6)	144 (6.1)	290 (6.4)
上気道感染	139 (6.3)	130 (5.5)	269 (5.9)
便秘	145 (6.6)	120 (5.1)	265 (5.8)
心房細動	115 (5.2)	117 (5.0)	232 (5.1)
頭痛	124 (5.6)	105 (4.5)	229 (5.0)

Treatment groups are the original randomized assignments in the 20030216 study; All subjects in the 20060289 study are to receive denosumab 60 mg Q6M.
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the 'All' column and coded using MedDRA version 18.0
Source: 欧米長期 治験総括報告書 Table 12-3

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所を表 2.7.4.2-26 に示す。

表 2.7.4.2-26 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名（試験略名）	総括報告書中の掲載ページ
AMG162-D-J301 5.3.5.1-1	DMARDs 治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験（第 III 相） （日本 RA P3）	15.3.3
AMG162-D-J201 5.3.5.1-2	メトトレキサート（MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の用量反応試験（第 II 相） （日本 RA P2）	Table 15.3.3-1～4
20040144 5.3.5.1-3	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis （北米 RA P2）	Listing 1-4.3
20101324 5.3.3.2-1	The Effects of Denosumab on the Pharmacokinetics of Etanercept in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Rheumatoid Arthritis （米国エタネルセプト DDI）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
20060289 5.3.5.4-1	An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG 162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis （欧米長期）	Section 14.6.2
20030164 5.3.3.1-1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 162 Administered Subcutaneously to Japanese Postmenopausal Women （日本 P1 単回）	死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者なし
20010124 5.3.3.1-2	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single- and Multiple-dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AMG 162 When Administered Subcutaneously or Intravenously to Healthy Postmenopausal Women （米国 P1 女性単回・反復）	Listing 4; Appendix 19
20030180 5.3.3.1-3	Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Postmenopausal Women （米国 P1 女性単回）	Listing 3.1 [Appendix 19] and Appendix 11
20030148 5.3.3.1-4	Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 162 in Healthy Men 50 Years and Older （米国 P1 男性単回）	Appendix 11 and Listing 22 [Appendix 19]

3. 臨床検査値の評価

3.1 アルブミン補正血清カルシウム値

3.1.1 日本RA P3 試験（二重盲検期）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

日本 RA P3 試験（二重盲検期）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の時点ごとの平均値の推移を図 2.7.4.3-1 及び図 2.7.4.3-2 に示す。また、時点ごとの要約統計量を日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.3.4-1.1.27 及び日本 RA P2 治験総括報告書 Table 15.3.4-1.1.27 に示す。

日本 RA 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 試験の併合でのアルブミン補正血清カルシウム値が治験実施計画書に規定された評価時点のうち 1 回でも 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合を表 2.7.4.3-1 に示す。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。CTCAE グレードの 2、3 又は 4 の低下に該当した被験者の割合を表 2.7.4.3-2 に示す。グレード 3 又は 4 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。ベースラインから CTCAE グレードが 2 段階以上変化した被験者の割合を表 2.7.4.3-3 に示す。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。アルブミン補正血清カルシウム値が 7.5 mg/dL 未満となった被験者数、CTCAE グレードで 2 に該当する低下を示した被験者の割合、及び CTCAE グレードで 2 段階以上低下した被験者の割合について、Q6M 群に比し Q3M 群で該当する被験者の割合が増加することはなかった。

アルブミン補正血清カルシウムについて、Cockcroft-Gault 式に基づくベースライン時のクレアチニンクリアランス別の部分集団解析（15 mL/min 未満、15～< 30 mL/min、30～< 60 mL/min、60～< 90 mL/min、90 mL/min 以上）を実施した（表 2.7.4.7-31）。クレアチニンクリアランスが 15～< 30 mL/min は 2 名、30～< 60 mL/min の被験者数は全体の 1 割未満であり、ほとんどの被験者は 60～< 90 mL/min、90 mL/min 以上のサブグループに分布した。

部分集団解析の対象は、CTCAE グレードのベースライン値からグレード 2 段階以上の低下を示した被験者の割合、及びグレード 2、グレード 3、又はグレード 4 の低下を示した被験者の割合、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とした。これらの割合は、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違いは認められなかった。（表 2.7.4.7-32、表 2.7.4.7-33、表 2.7.4.7-34）。

また、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 [併合解析帳票 Table 8-2.1.2]）。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。

3.1.2　日本RA P3 試験（二重盲検期+継続投与期）でのアルブミン補正血清カルシウム値

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を図 2.7.4.3-3 に示す。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。

表 2.7.4.3-1　アルブミン補正血清カルシウム値が治験期間中に 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合: 併合

	日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
		Denosumab				Denosumab				Denosumab	
	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Number of subjects having ≥ 1 occurrence of albumin-corrected serum calcium < 7.5 mg/dL postbaseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 6-1.1

表 2.7.4.3-2　アルブミン補正血清カルシウム値が治験期間中に CTCAE グレードの 2、3 又は 4 の低下に該当した被験者の割合: 併合

			日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
				Denosumab				Denosumab				Denosumab	
Laboratory Parameters	Relationship to Normal	Grade	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Calcium (Corrected)	Below	Grade 2	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)	4 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)
		Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

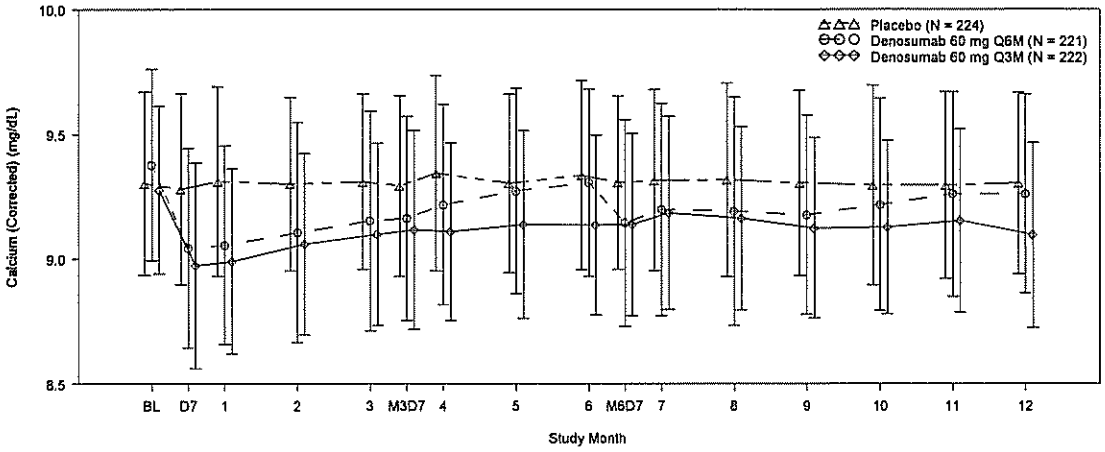
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
The maximum toxicity grade experienced by each subject based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 6-1.2

表 2.7.4.3-3　アルブミン補正血清カルシウム値が治験期間中にベースラインから CTCAE グレードが 2 段階以上変化した被験者の割合: 併合

		日本 RA P2				日本 RA P3（二重盲検期）			Overall			
			Denosumab				Denosumab				Denosumab	
Laboratory Parameters	Direction	Placebo (N=88) n (%)	60 mg Q6M (N=86) n (%)	60 mg Q3M (N=85) n (%)	60 mg Q2M (N=87) n (%)	Placebo (N=224) n (%)	60 mg Q6M (N=221) n (%)	60 mg Q3M (N=222) n (%)	Placebo (N=312) n (%)	Denosumab[a] (N=701) n (%)	60 mg Q6M (N=307) n (%)	60 mg Q3M (N=307) n (%)
Calcium (Corrected)	Decrease	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)	4 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)

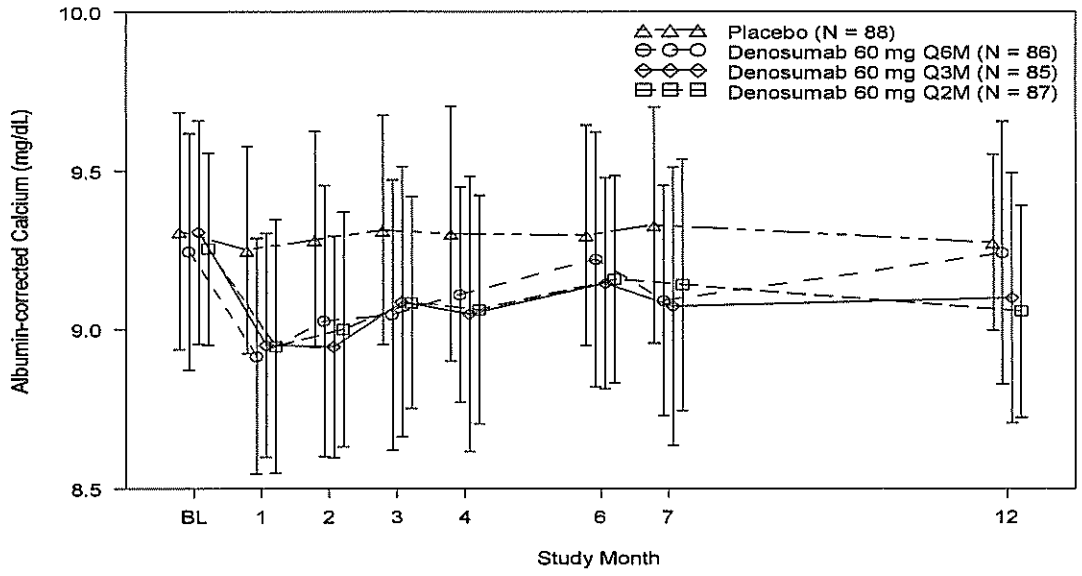
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
The maximum toxicity grade experienced by each subject based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0
a: Overall denosumab group includes the denosumab Q6M, Q3M, and Q2M groups.
Source: 併合解析帳票 Table 6-1.3

図 2.7.4.3-1　アルブミン補正血清カルシウムの推移　算術平均値（標準偏差）：日本 RA P3 試験（二重盲検期）



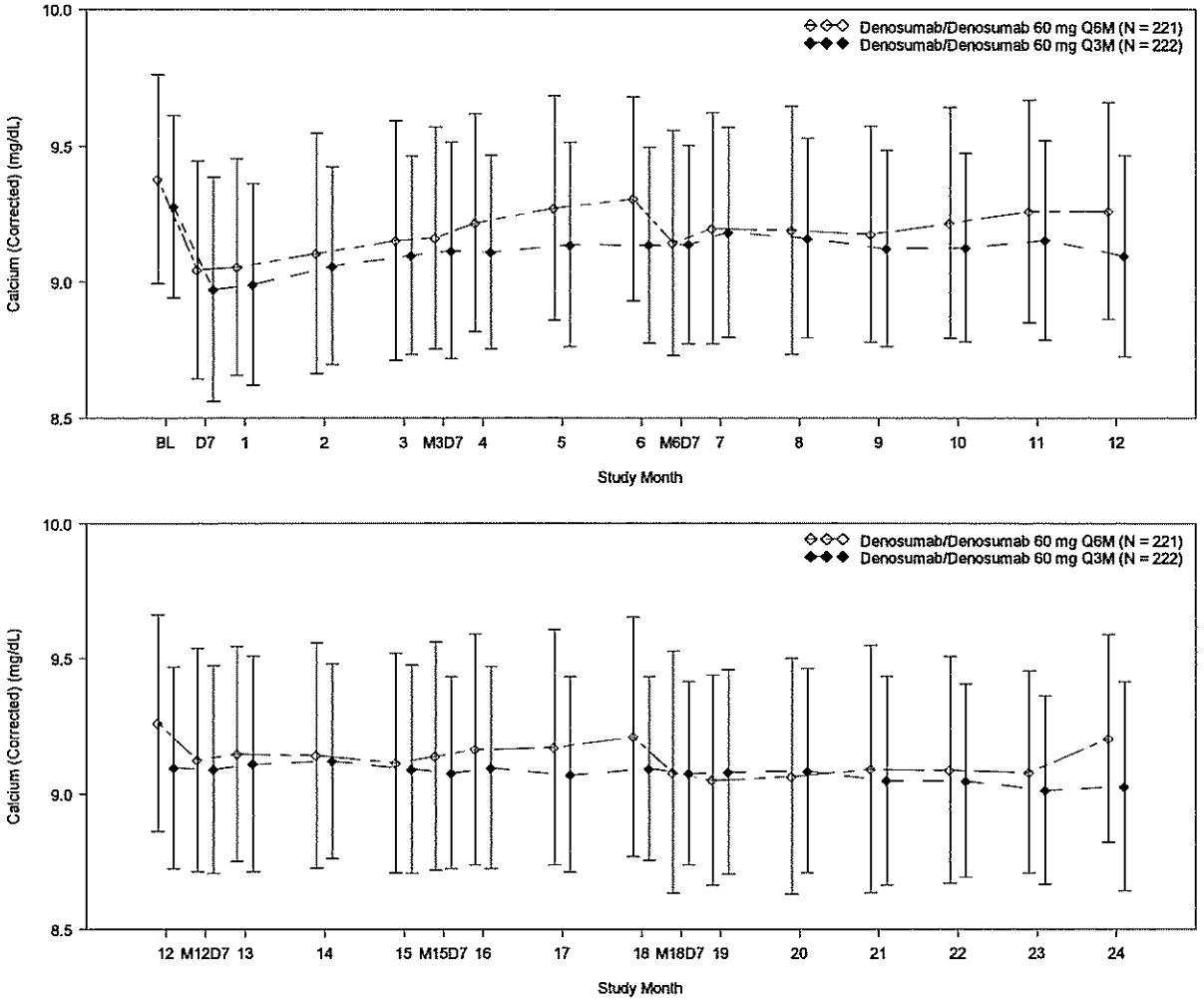
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Figure 15.3.4-1.1.27

図 2.7.4.3-2　アルブミン補正血清カルシウムの推移　算術平均値（標準偏差）：日本 RA P2 試験



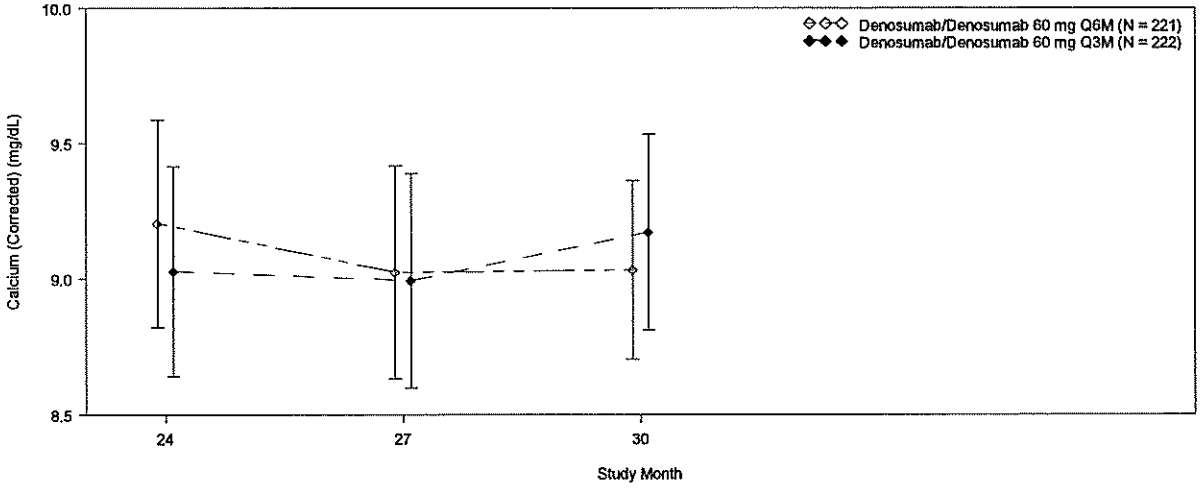
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
Source: 日本 RA P2 治験総括報告書 Figure 15.3.4-1.1.27

図 2.7.4.3-3　アルブミン補正血清カルシウムの推移　算術平均値（標準偏差）：日本 RA P3 試験（二重盲検期+継続投与期）（1/2）



N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Figure 15.3.4-1.1.27-LT'

図 2.7.4.3-3　アルブミン補正血清カルシウムの推移　算術平均値（標準偏差）：日本 RA P3 試験（二重盲検期+継続投与期）（2/2）



N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
Source: 日本 RA P3 治験総括報告書 Figure 15.3.4-1.1.27-LT'

3.1.3　北米RA P2 試験

アルブミン補正血清カルシウム値のCTCAEグレードのシフトテーブルを表2.7.4.7-36に示す。時点ごとのアルブミン補正血清カルシウム値のベースラインからの変化量の要約統計量を表2.7.4.7-37に示す。

デノスマブ投与後にCTCAEグレードが2又はそれ以上にシフトした被験者はいなかった。カルシウム値の平均値は試験中のいずれの時点でも投与群間で差が認められなかったが、アルブミン補正血清カルシウム値はデノスマブ群でベースラインからのわずかな減少が認められ、投与1ヵ月後が最も顕著であった。投与1ヵ月後のアルブミン補正血清カルシウム値のベースラインからの平均変化率（標準偏差）はそれぞれ、プラセボ群で0.35%（3.90）、60 mg群で−2.04%（3.82）、180 mg群で−2.11%（4.66）であった。

投与24ヵ月後ではデノスマブ群とプラセボ群でほぼ同等であった。

3.2　その他の臨床検査値

3.2.1　日本RA P3 試験及び日本RA P2 試験

CTCAEグレードでグレード3又は4に該当した被験者の割合を表2.7.4.7-38に、ベースラインのグレードと投与後グレードの変化の最大値のシフトテーブルを併合解析帳票 Table 6-2.1.1～19に示す。

グレード3又は4に該当した被験者の割合では、リンに関して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%）。その他の項目でプラセボ群とデノスマブ各投与群の分布に大きな違いはなかった。ベースラインのグレードと投与後グレードの変化の最大値のシフトテーブルについて、リン以外にプラセボ群とデノスマブ各投与群の分布が異なる項目はなかった。

また、個々の試験（日本RA P3試験［二重盲検期］及び日本RA P2試験）での臨床検査値の要約統計量及び推移を日本RA P3治験総括報告書 Table 15.3.4-1.1.1～28、日本RA P2試験での要約統計量及び推移を日本RA P2治験総括報告書、Table 15.3.4-1.1.1～28に示す。日本RA P3試験及び日本RA P2試験では、臨床検査値は、ALP、リンを除き、ほとんどの項目でプラセボ群とデノスマブの各投与群の推移に違いはなく、ベースライン値から大きく変動することはなかった。

日本RA P3試験では、ALPは、デノスマブ投与群では投与開始3ヵ月後まで低下し、以後は低値のまま12ヵ月後まで推移した。ただし、12ヵ月後のALPの算術平均値は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群の順に、それぞれ235.0、191.9、184.8 U/Lであり、いずれも基準値範囲（100～325 U/L）内の変動であった。リンは、Q6M群では投与開始1ヵ月後に、Q3M群では投与開始7日後に最大の低下を示した。投与開始1ヵ月後のリンの算術平均値は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群の順に、それぞれ3.43、3.03、2.96 mg/dL（基準値範囲: 2.5～4.5）であり、いずれも基準値範囲内の変動であった（Q3M群では7日後も同じ値）。Q6M群では投与開始6ヵ月後及び12ヵ月後にベースライン値付近まで回復した。一方、Q3M群では、投与開始7日後に低下を示した後は、ほぼ同様の値で推移した。

日本 RA P2 試験では、ALP は、デノスマブ投与群では投与 4 ヵ月後まで低下し、以後は低値のまま 12 ヵ月時まで推移した。ただし、12 ヵ月時の ALP の算術平均値は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 238.1、193.6、178.3、171.6 IU/L/37C であり、いずれも基準値範囲（100～325 IU/L/37C）内の変動であった。リンは、デノスマブ投与群では投与 1 ヵ月後に最大の低下を示し（算術平均値で、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 3.49、3.00、3.05、3.02 mg/dL。基準値範囲: 2.5～4.5 mg/dL）、以後は回復傾向がみられ、12 ヵ月時の値は算術平均値で、3.41、3.14、3.13、3.02 mg/dL であった。

3.2.2　北米RA P2 試験

CTCAE グレード 3 以上の検査値異常を示した被験者の一覧を表 2.7.4.7-35 に示す。

血液学的検査及び生化学検査で、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。グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の頻度は低かったが、プラセボ群の 2 名、デノスマブ 60 mg Q6M 群の 6 名、及び 180 mg Q6M 群の 3 名にグレード 3 のリンパ球数の低下が認められた。その他の検査値でのグレード 3 以上の変化はナトリウム低下（60 mg Q6M 群: 2 名、180 mg Q6M 群: 1 名）、血糖値上昇（プラセボ群: 1 名、180 mg Q6M 群: 1 名）、ALT 上昇（プラセボ群: 1 名）、AST 上昇（60 mg Q6M: 1 名）、白血球数低下（プラセボ群: 1 名、60 mg Q6M: 1 名、180 mg Q6M 群: 1 名）、マグネシウム上昇（180 mg Q6M 群: 1 名）、リン減少（180 mg Q6M 群: 1 名）、及びカリウム低下（180 mg Q6M 群: 1 名）であった。

治療期の CTCAE グレードのシフトテーブルを北米 RA P2 治験総括報告書 Table14-7.1.1～18 に示す。2 段階以上変化した検査値はリン、クレアチニン、血糖値、カリウム、AST、ALT、ヘモグロビン、リンパ球、好中球、白血球、重炭酸塩、及びナトリウムであった。デノスマブ投与群で顕著なリン減少が認められたが、それ以外の検査値では投与群間で明らかな違いは認められなかった。リンは 180 mg Q6M 群の 9 名、60 mg Q6M 群の 3 名、プラセボ群の 1 名に 2 段階以上の低下が認められた。リンの時点ごとのベースラインからの変化率を北米 RA P2 治験総括報告書 Table14-7.4.4 に示す。リンのベースラインからの変化率は治療期を通じて（投与 1 ヵ月後、3 ヵ月後、6 ヵ月後、及び 12 ヵ月後）減少し、60 mg Q6M 群と比較して 180 mg Q6M 群での減少が大きく、用量依存的な傾向が認められた。デノスマブ投与群では投与 1 ヵ月後に最大の低下を示し、ベースラインからの変化率の算術平均値（標準偏差）はプラセボ群で 2.38%（12.26）、60 mg Q6M 群で−4.13%（16.71）、180 mg Q6M 群では−6.47%（14.81）であった。

ALP の時点ごとのベースラインからの変化率を北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-7.4.3 に示す。デノスマブの生物学的作用と合致して、プラセボ群と比較しデノスマブ群では ALP の減少が認められた。投与 1 ヵ月後のベースラインからの変化率の算術平均値（標準偏差）はプラセボ群で 1.36%（17.46）、60 mg Q6M 群で−3.89%（11.99）、180 mg Q6M 群では−6.12%（11.25）（以下、同順）であった。投与 3 ヵ月後の時点ではそれぞれ−1.80%（10.22）、−13.24%（13.08）、−14.00%（15.65）、投与 6 ヵ月後の時点では 0.58%（25.38）、−13.50%（13.23）、−8.96%

（30.43）、12 ヵ月後の時点では−4.31%（19.43）、−11.29%（18.53）、−12.47%（17.49）であり、プラセボ群と比較し、デノスマブ群では ALP が減少した。

3.3　抗デノスマブ抗体形成

日本 RA P3 試験、日本 RA P2 試験での抗デノスマブ抗体産生の結果を日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.3.4-3.1.1 及び 2、Table 15.3.4-3.2.1 及び 2 並びに日本 RA P2 治験総括報告書 Table 15.3.4-3.1.1 及び 2、Table15.3.4-3.2.1 及び 2 に示す。

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 試験での抗体産生の結果を北米 RA P2 治験総括報告書 Table 11-6 に示す。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。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 日本RA P3 試験及び日本RA P2 試験でのバイタルサイン

日本 RA P3 試験（二重盲検期）の血圧、脈拍数、及び体重の変化量の推移を日本 RA P3 治験総括報告書 Table 15.3.4-2.2.1～4 に、日本 RA P2 試験での血圧及び脈拍数の変化量の推移を日本 RA P2 治験総括報告書 Table 15.3.4-2.2.1～3 に示す。日本 RA P3 試験及び日本 RA P2 試験では、血圧、脈拍数、及び体重に、いずれの投与群でも特記すべき変化は認められなかった。

4.1.2 北米RA P2 試験でのバイタルサイン

北米 RA P2 試験の脈拍数、体温、及び血圧の変化量の推移を北米 RA P2 治験総括報告書 Table 14-7.5.3～6 に示す。脈拍数、体温、及び血圧に、いずれの投与群でも特記すべき変化は認められなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢の影響

年齢別では 65 歳未満・65 歳以上、75 歳未満・75 歳以上でサブグループ化した場合に、全体の発現割合と比較して有害事象発現割合にサブグループ間の明らかな差は認められなかった。また、いずれの区分であってもプラセボ群と比較して発現割合に差は認められなかった。

高齢の集団で、大きく有害事象の発現割合が増加することはなかった (2.7.4.2.1.1.4 参照)。

5.1.2 性別の影響

性別による、デノスマブを投与された被験者での全体の有害事象の発現率に差はなかった (2.7.4.2.1.1.4 参照)。

5.1.3 体重の影響

体重別では、40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上のいずれの区分でもデノスマブ群で全体の発現割合と比較して有害事象発現割合にサブグループ間の明らかな差は認められなかった。また、いずれの区分であってもプラセボ群と比較して発現割合に差は認められなかった。全体集団と比較して、低体重の被験者でデノスマブ投与により有害事象発現割合が増加することはなかった (2.7.4.2.1.1.4 参照)。

5.1.4 腎機能の影響

クレアチニンクリアランスが 15～< 30 mL/min は 2 名、30～< 60 mL/min の被験者数は全体の 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が、アルブミン補正血清カルシウムについて、CTCAE グレードがベースライン値からグレード 2 段階以上の低下を示した被験者、及びグレード 2、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、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 (2.7.4.3.1.1 参照)。

5.2 外因性要因

今回新たに検討はしていない。

5.3 薬物相互作用

米国エタネルセプト 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後 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（2.7.6.5 参照）。

有害事象の発現割合はエタネルセプト単独投与時（Day −28～Day 7）では 68.4%（13/19）、デノスマブとの併用投与時（Day 8～試験終了時［Day 176］）では 10.5%（2/19）であった。デノスマブとの併用投与後に発現した有害事象は鼻閉、節足動物刺傷（各 1 名）のみであり、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。

表 2.7.4.5-1 有害事象の発現状況：エタネルセプト DDI（1/2）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Etanercept 50 mg Day −28～Day 7 (N = 19) n (%)	Etanercept 50 mg + Denosumab 60 mg Day 8～EOS (N = 19) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	13 (68.4)	2 (10.5)
感染症及び寄生虫症	5 (26.3)	0 (0.0)
上気道感染	3 (15.8)	0 (0.0)
尿路感染	2 (10.5)	0 (0.0)
気管支炎	1 (5.3)	0 (0.0)
結膜炎	1 (5.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (5.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (21.1)	1 (5.3)
口腔咽頭痛	2 (10.5)	0 (0.0)
咳嗽	1 (5.3)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (5.3)
副鼻腔うっ血	1 (5.3)	0 (0.0)
障害、中毒および処置合併症	2 (10.5)	1 (5.3)
足関節部骨折	1 (5.3)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (5.3)
歯牙破折	1 (5.3)	0 (0.0)
創離開	1 (5.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (15.8)	0 (0.0)
紅斑	2 (10.5)	0 (0.0)
発疹	1 (5.3)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (10.5)	0 (0.0)
下痢	1 (5.3)	0 (0.0)
痔出血	1 (5.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (5.3)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (5.3)	0 (0.0)
小結節	1 (5.3)	0 (0.0)
眼障害	1 (5.3)	0 (0.0)
眼出血	1 (5.3)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (5.3)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (5.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.5-1 有害事象の発現状況：エタネルセプト DDI（2/2）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Etanercept 50 mg Day −28～Day 7 (N = 19) n (%)	Etanercept 50 mg + Denosumab 60 mg Day 8～EOS (N = 19) n (%)
神経系障害	1 (5.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (5.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (5.3)	0 (0.0)
骨折治療	1 (5.3)	0 (0.0)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product　n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event　% = n / N * 100　Coded using MedDRA version 18.1
Source: 米国エタネルセプト DDI 治験総括報告書 Table 14-6.2

5.4 妊娠及び授乳時の使用

今回新たに検討はしていない。

5.5 過量投与

デノスマブは、臨床試験で様々な用量及び投与スケジュールで評価されており、単回投与量として安全に投与可能なデノスマブの最大用量は決定していない。本申請で安全性評価に用いた健康成人を対象とした第 I 相試験では、最高 3 mg/kg までの単回投与を行った。関節リウマチ患者を対象とした試験では曝露の高い用法・用量として北米 RA P2 試験で 180 mg Q6M で 1 年間、日本 RA P2 試験で 60 mg Q2M で 1 年間投与を行ったが、これらの用法・用量で、用量制限毒性の徴候は認められなかった。

また、デノスマブはランマーク®皮下注として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、骨巨細胞腫（giant cell tumor of bone: GCTB）の適応を有しており、それらの患者には 120 mg Q4W で投与され、市販後での使用経験を有している。

5.6 薬物乱用

デノスマブに習慣性及び依存性を示唆する所見は認められていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

今回新たに検討はしていない。

5.8 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

デノスマブの投与を受けている被験者で、運転又は重機の操作に対する影響を確認する試験は実施されていない。

6. 市販後データ

アムジェン社の Prolia 及び XGEVA の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (PBRER/PSUR) [redacted] (調査期間: 2015 年 9 月 27 日～2016 年 9 月 26 日)、Prolia の Core Data Sheet (CDS [redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日]) をもとに記載した。

6.1 推定処方患者数

出荷数量をもとに、国内外の推定処方患者数を算出した。

国際誕生日である 2010 年 5 月 26 日から 2016 年 9 月 26 日までのデノスマブの推定処方患者数は、60 mg は[redacted]人・年 (うち国内 [プラリア®] は[redacted]人・年)、120 mg は[redacted]人・年 (うち国内 [ランマーク®] は[redacted]人・年) と推定された。

6.2 適応症、投与量、投与方法

デノスマブは、日本ではプラリア皮下注 60 mg シリンジ又はランマーク皮下注 120 mg、日本以外では Prolia 又は XGEVA の販売名で承認されている。骨量減少に関連した適応症では、いずれも 60 mg を 6 ヵ月に 1 回、皮下投与する。日本では骨粗鬆症を効能・効果としてプラリア皮下注 60 mg シリンジの販売名で、日本以外では閉経後骨粗鬆症の治療、男性の骨粗鬆症の治療、乳癌又は前立腺癌におけるホルモン除去療法による骨量減少治療として Prolia の販売名で承認されている。

癌骨転移患者における骨破壊に起因する病的骨折などの骨関連事象の抑制に関する適応症では 120 mg を 4 週間に 1 回、GCTB の適応症では 120 mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与として、日本ではランマーク皮下注 120 mg の販売名で、日本以外では XGEVA の販売名で承認されている。XGEVA では、GCTB と同じ投与量及び投与方法で、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の適応症で承認されている。

6.3 特定されたリスクと新たな情報

Prolia の PBRER/PSUR で重要な特定されたリスクとされている事象は以下のとおりである。

- 低カルシウム血症
- 入院を必要とする皮膚感染症
- 過敏症状
- ONJ
- AFF
- 筋骨格痛

上記に加え、デノスマブ 60 mg による治療中止後の多発性椎体骨折が CDS の special warnings and precautions for use に特定されたリスクとして追加された。デノスマブ 60 mg による骨粗鬆症の治療中止後、特に椎体骨折の既往を有する患者で多発性椎体骨折が認められ

た。デノスマブの投与を中止したときの、新規の椎体骨折の発現率は、デノスマブの治療を行っていない患者と同程度であったが、新規椎体骨折を発現した患者のうちデノスマブの投与中止後の多発性椎体骨折の発現率は、プラセボ投与中止後の発現率よりも数値上高かった。日本 RA P3 試験、日本 RA P2 試験では治験中止後の情報は収集していないため、投与中止後の椎体骨折の発現リスク上昇に関する評価は実施していない。北米 RA P2 試験では 12 ヵ月の投与後、12 ヵ月の非投与期の有害事象を収集しているが（治験総括報告書 Table 14-6.2.2）、椎体骨折に関する有害事象の報告はなかった。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画書（案）（1.11 参照）では、低カルシウム血症、ONJ、アナフィラキシー、重篤な皮膚感染症、AFF、及び投与中止後の多発性椎体骨折を重要な特定されたリスクと設定した。重要な特定されたリスクの選択にあたっては、Prolia の PBRER/PSUR で重要な特定されたリスクとされている事象のうち、日本の市販後で重篤な副作用が報告されていない、又はデノスマブとの因果関係が明確ではない筋骨格痛は重要な特定されたリスクとして選択しなかった。

6.4　市販後に報告されたSAE

2012 年 11 月 26 日～2015 年 9 月 26 日までに国内で報告された重篤な副作用の事象名とその発現例数を表 2.7.4.7-39 に、また、2015 年 9 月 26 日までに国内外で市販後に報告された重篤な有害事象と発現件数を Prolia PBRER/PSUR Appendix 2 に示す。国内で市販後に報告された主な副作用は低カルシウム血症と ONJ であった。

目次

2.7.1 で引用した参考文献 2
2.7.2 で引用した参考文献 2
2.7.3 で引用した参考文献 2
2.7.4 で引用した参考文献 2
2.7.6 で引用した参考文献 2

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

1) Pettit AR, Ji H, von Stechow D, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. Am J Pathol. 2001;159(5):1689-99.
2) Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. Nat Clin Pract Rheumatol. 2005;1(1):47-54.

2.7.3 で引用した参考文献

1) van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(1):26-34.
2) Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, et al. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1971;14(6):706-20.
3) Lassere M, Mcqueen F, Østergaard M, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RAMRI score. J Rheumatol. 2003;30(6):1366-75.
4) Hochberg Y. A sharper bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75(4):800-2.

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

2.7.6 で引用した参考文献

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) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81.
3) Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1589-95.
4) 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター編. 膠原病・リウマチ診療. 2nd ed. メジカルビュー社; 2007. p.46.
5) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for

rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis. 2007;66(9):1162-7.

6) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3381-90.

7) Smolen JS, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum. 2006;54(3):702-10.

8) Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum. 2002;46(6):1443-50.

9) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006;54(1):26-37.

10) Shirley E. A non-parametric equivalent of Williams' test for contrasting increasing dose levels of a treatment. Biometrics. 1977;33(2):386-9.

11) Williams DA. A note on Shirley's nonparametric test for comparing several dose levels with a zero-dose control. Biometrics. 1986;42(1):183-6.

12) Noether GE. Sample size determination for some common nonparametric tests. J Am Stat Assoc. 1987;82(398):645-7.

13) Hochberg Y. A sharper bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75(4):800-2.