

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
アダリムマブ（遺伝子組換え）  
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL	
	会社名：アッヴィ合同会社	
要望者名	日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本 AS 友の会	
要望内容	効能・効果	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
	用法・用量	通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を2週に1回、皮下注射する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	本邦において既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎の効能・効果は承認済み	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>体軸性脊椎関節炎（以下、「axSpA」）は、脊椎関節炎のうち、体軸関節病変を主体とする全身性の慢性炎症性疾患であり、炎症性背部痛を特徴とし、末梢関節の障害やぶどう膜炎、炎症性腸疾患、乾癬、心血管障害等の骨関節外症状を併発することもある。axSpA は、強直性脊椎炎（以下、「AS」）と X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（以下、「nr-axSpA」）に分けられ、nr-axSpA は AS の前段階又は軽症例という考えもあるものの、いくつかのレジストリ及び臨床試験のデータによると、両者は疼痛、疾患活動性、健康関連 Quality of Life、労働アウトカム等において同程度の負担を有することが報告されている。nr-axSpA では、進行により、不可逆的な骨化、体軸関節の強直、可動域制限、関節破壊等の身体機能障害が認められることから、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>海外で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（ABILITY-1 試験）<sup>1)</sup>の結果、nr-axSpA 患者において、プラセボに対するアダリムマブ（遺伝子組換え）（以下、</p>
---

「本薬」の優越性が確認され、安全性プロファイルは本薬の他の適応疾患で報告されているものと同様であった。当該試験成績を基に欧州で要望効能・効果及び用法・用量の承認を得ており、また、ASAS-EULAR<sup>2)</sup>、ACR/SAA/SPARTAN<sup>3),4)</sup>、APLAR<sup>5)</sup>等の海外の診療ガイドラインにおいて、nr-axSpA 患者に対し TNF 阻害薬による治療が推奨されている。また、国内で実施された axSpA の全国疫学調査<sup>6),7),8)</sup>では、nr-axSpA 患者 29 例に本薬が使用されており、89.7% (26/29 例) が有効例であったと報告されている。したがって、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

### 3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>9)</sup>					
効能・効果					
用法・用量					
承認年月（または米国における開発の有無）	本薬は米国で承認されているが、nr-axSpA の効能・効果については承認されていない（2024 年 2 月 16 日現在）。				
備考	nr-axSpA の効能・効果に係る承認申請後、米国食品医薬品局より追加試験の実施が求められたことを踏まえ、申請は取り下げられた。				
2) 英国 <sup>10)</sup>					
効能・効果	<p>関節リウマチ、若年性特発性関節炎（多関節型若年性特発性関節炎、附着部炎関連関節炎）、axSpA（AS、nr-axSpA）、乾癬性関節炎、乾癬、化膿性汗腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎</p> <p>【効能・効果に関連する注意事項】（要望内容に係る事項のみ抜粋）  <u>X 線検査で AS の所見は認められないが、C-反応性タンパク（以下、「CRP」）上昇及び／又は MRI による炎症の客観的徴候が認められる重度の axSpA を有する成人患者のうち、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）に対して効果不十分、又は不耐容である患者の治療に適応される。</u></p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>				
用法・用量	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th style="width: 50%;">効能・効果</th> <th style="width: 50%;">用法・用量</th> </tr> <tr> <td>関節リウマチ</td> <td> <p>&lt;成人&gt;  メトトレキサートとの併用で 40 mg 隔週皮下投与。メトトレキサートに不耐容又はメトト</p> </td> </tr> </table>	効能・効果	用法・用量	関節リウマチ	<p>&lt;成人&gt;  メトトレキサートとの併用で 40 mg 隔週皮下投与。メトトレキサートに不耐容又はメトト</p>
効能・効果	用法・用量				
関節リウマチ	<p>&lt;成人&gt;  メトトレキサートとの併用で 40 mg 隔週皮下投与。メトトレキサートに不耐容又はメトト</p>				

		<p>レキサートによる治療継続が適切ではない場合は単剤での治療も可能である。 単剤投与時に効果が減弱した場合は 40 mg 毎週皮下投与又は 80 mg 隔週皮下投与への増量が可能。</p>						
	<p>axSpA (AS、<u>nr-axSpA</u>)、乾癬性関節炎</p>	<p>&lt;成人&gt; <u>40 mg 隔週皮下投与。</u></p>						
	<p>乾癬</p>	<p>&lt;成人&gt; 初回に 80 mg を皮下投与し、投与 1 週間後から 40 mg 隔週皮下投与。 16 週以降、効果不十分な場合は 40 mg 毎週皮下投与又は 80 mg 隔週皮下投与への増量が可能であるが、用量の増加により十分な効果が得られた場合、その後 40 mg 隔週投与に減量することも可能である。 &lt;小児&gt; 4 歳以上 18 歳未満の小児尋常性乾癬患者には、体重に応じて以下のとおり皮下投与する。</p> <table border="1" data-bbox="782 1187 1372 1545"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg 以上 30 kg 未満</td> <td>初回に 20 mg を皮下投与し、投与 1 週間後から 20 mg の隔週投与。</td> </tr> <tr> <td>30 kg 以上</td> <td>初回に 40 mg を皮下投与し、投与 1 週間後から 40 mg の隔週投与。</td> </tr> </tbody> </table>	体重	用法・用量	15 kg 以上 30 kg 未満	初回に 20 mg を皮下投与し、投与 1 週間後から 20 mg の隔週投与。	30 kg 以上	初回に 40 mg を皮下投与し、投与 1 週間後から 40 mg の隔週投与。
体重	用法・用量							
15 kg 以上 30 kg 未満	初回に 20 mg を皮下投与し、投与 1 週間後から 20 mg の隔週投与。							
30 kg 以上	初回に 40 mg を皮下投与し、投与 1 週間後から 40 mg の隔週投与。							
	<p>化膿性汗腺炎</p>	<p>&lt;成人&gt; 初回に 160 mg、投与 2 週間後に 80 mg を皮下投与し、投与 4 週間後から 40 mg 毎週皮下投与又は 80 mg 隔週皮下投与。 &lt;小児&gt; 12 歳以上、体重 30 kg 以上の小児化膿性汗腺炎患者には、初回に 80 mg、投与 1 週間後から 40 mg の隔週皮下投与。効果不十分な場合は 40 mg 毎週皮下投与又は 80 mg 隔週皮下投与</p>						

		<p>への増量が可能。</p>						
	<p>クローン病</p>	<p>&lt;成人&gt;                  導入用量として、初回に 80 mg、投与 2 週後に 40 mg の皮下投与。より速やかな効果が必要な場合は初回 160 mg、2 週間後に 80 mg の皮下投与も可能。投与 4 週後から、40 mg 隔週皮下投与。効果が減弱した場合は 40 mg 毎週皮下投与又は 80 mg 隔週皮下投与への増量が可能。</p> <p>&lt;小児&gt;                  6 歳以上 18 歳未満の小児クローン病患者には、体重に応じて以下のとおり皮下投与する。</p> <table border="1" data-bbox="782 837 1369 1841"> <thead> <tr> <th data-bbox="788 846 944 891">体重</th> <th data-bbox="951 846 1362 891">用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="788 900 944 1339">40 kg 未満</td> <td data-bbox="951 900 1362 1339">                     導入用量として、初回に 40 mg、投与 2 週後に 20 mg を皮下投与。より速やかな効果が必要な場合は初回 80 mg、投与 2 週後に 40 mg の皮下投与も可能。投与 4 週後から、20 mg 隔週投与。効果不十分な場合は 20 mg 毎週投与への増量が可能。                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="788 1348 944 1832">40 kg 以上</td> <td data-bbox="951 1348 1362 1832">                     導入用量として、初回に 80 mg、投与 2 週後に 40 mg を皮下投与。より速やかな効果が必要な場合は初回 160 mg、投与 2 週後に 80 mg の皮下投与も可能。投与 4 週後から、40 mg 隔週投与。効果不十分な場合は 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与への増量も可能。                 </td> </tr> </tbody> </table>	体重	用法・用量	40 kg 未満	導入用量として、初回に 40 mg、投与 2 週後に 20 mg を皮下投与。より速やかな効果が必要な場合は初回 80 mg、投与 2 週後に 40 mg の皮下投与も可能。投与 4 週後から、20 mg 隔週投与。効果不十分な場合は 20 mg 毎週投与への増量が可能。	40 kg 以上	導入用量として、初回に 80 mg、投与 2 週後に 40 mg を皮下投与。より速やかな効果が必要な場合は初回 160 mg、投与 2 週後に 80 mg の皮下投与も可能。投与 4 週後から、40 mg 隔週投与。効果不十分な場合は 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与への増量も可能。
体重	用法・用量							
40 kg 未満	導入用量として、初回に 40 mg、投与 2 週後に 20 mg を皮下投与。より速やかな効果が必要な場合は初回 80 mg、投与 2 週後に 40 mg の皮下投与も可能。投与 4 週後から、20 mg 隔週投与。効果不十分な場合は 20 mg 毎週投与への増量が可能。							
40 kg 以上	導入用量として、初回に 80 mg、投与 2 週後に 40 mg を皮下投与。より速やかな効果が必要な場合は初回 160 mg、投与 2 週後に 80 mg の皮下投与も可能。投与 4 週後から、40 mg 隔週投与。効果不十分な場合は 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与への増量も可能。							
	<p>潰瘍性大腸炎</p>	<p>&lt;成人&gt;                  導入用量として、初回に 160 mg、投与 2 週後に 80 mg の皮下投与。投与 4 週後から、40 mg</p>						

		<p>隔週皮下投与。効果が減弱した場合は 40 mg 毎週皮下投与又は 80 mg 隔週皮下投与への増量が可能。</p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>6 歳以上 18 歳未満の小児潰瘍性大腸炎患者には、体重に応じて以下のとおり皮下投与する。</p> <table border="1" data-bbox="782 539 1369 992"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 kg 未満</td> <td>導入用量として、初回に 80 mg、投与 2 週後に 40 mg を皮下投与。投与 4 週後から、40 mg 隔週投与。</td> </tr> <tr> <td>40 kg 以上</td> <td>導入用量として、初回に 160 mg、投与 2 週後に 80 mg を皮下投与。投与 4 週後から、80 mg 隔週投与。</td> </tr> </tbody> </table>	体重	用法・用量	40 kg 未満	導入用量として、初回に 80 mg、投与 2 週後に 40 mg を皮下投与。投与 4 週後から、40 mg 隔週投与。	40 kg 以上	導入用量として、初回に 160 mg、投与 2 週後に 80 mg を皮下投与。投与 4 週後から、80 mg 隔週投与。
体重	用法・用量							
40 kg 未満	導入用量として、初回に 80 mg、投与 2 週後に 40 mg を皮下投与。投与 4 週後から、40 mg 隔週投与。							
40 kg 以上	導入用量として、初回に 160 mg、投与 2 週後に 80 mg を皮下投与。投与 4 週後から、80 mg 隔週投与。							
	<p>ぶどう膜炎</p>	<p>&lt;成人&gt;</p> <p>初回に 80 mg 皮下投与。投与 1 週後から 40 mg 隔週皮下投与。本剤による治療は副腎皮質ステロイド及び/又はその他の非生物学的免疫調整薬との併用で開始することができる。</p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>2 歳以上の小児ぶどう膜炎患者には、体重に応じて以下のとおり皮下投与する。本剤投与開始時に、維持用量開始 1 週間前に、必要に応じて、30 kg 未満の場合は 40 mg、30 kg 以上の場合は 80 mg の負荷投与を行うことも可能。</p> <table border="1" data-bbox="782 1615 1369 1868"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 kg 未満</td> <td>メトトレキサートとの併用で 20 mg 隔週投与。</td> </tr> <tr> <td>30 kg 以上</td> <td>メトトレキサートとの併用で 40 mg 隔週投与。</td> </tr> </tbody> </table>	体重	用法・用量	30 kg 未満	メトトレキサートとの併用で 20 mg 隔週投与。	30 kg 以上	メトトレキサートとの併用で 40 mg 隔週投与。
体重	用法・用量							
30 kg 未満	メトトレキサートとの併用で 20 mg 隔週投与。							
30 kg 以上	メトトレキサートとの併用で 40 mg 隔週投与。							
	<p>若年性特発性関節炎</p>	<p>2 歳以上の小児多関節型若年性特発性関節炎患者には、体重に応じて以下のとおり皮下投与する。</p>						

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 kg 以上 30 kg 未満</td> <td>20 mg 隔週投与。</td> </tr> <tr> <td>30 kg 以上</td> <td>40 mg 隔週投与。</td> </tr> </tbody> </table> <p>6 歳以上の小児付着部炎関連関節炎患者には、体重に応じて以下のとおり皮下投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg 以上 30 kg 未満</td> <td>20 mg 隔週投与。</td> </tr> <tr> <td>30 kg 以上</td> <td>40 mg 隔週投与。</td> </tr> </tbody> </table>	体重	用法・用量	10 kg 以上 30 kg 未満	20 mg 隔週投与。	30 kg 以上	40 mg 隔週投与。	体重	用法・用量	15 kg 以上 30 kg 未満	20 mg 隔週投与。	30 kg 以上	40 mg 隔週投与。
体重	用法・用量												
10 kg 以上 30 kg 未満	20 mg 隔週投与。												
30 kg 以上	40 mg 隔週投与。												
体重	用法・用量												
15 kg 以上 30 kg 未満	20 mg 隔週投与。												
30 kg 以上	40 mg 隔週投与。												
	<p>【用法・用量に関連する注意事項】（要望内容に係る事項のみ抜粋）  <u>通常、治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。この期間に反応が得られなかった患者においては、治療の継続を注意深く再検討すべきである。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>												
承認年月（または英国における開発の有無）	2003 年 9 月に関節リウマチの治療薬として承認され、その後 2012 年 7 月に nr-axSpA の効能追加が承認された。												
備考													
3) 独国 <sup>10)</sup>													
効能・効果	英国と同じ												
用法・用量	英国と同じ												
承認年月（または英国における開発の有無）	英国と同じ												
備考	EU 中央審査方式での承認のため												
4) 仏国 <sup>10)</sup>													
効能・効果	英国と同じ												
用法・用量	英国と同じ												

承認年月（または仏国における開発の有無）	英国と同じ
備考	EU 中央審査方式での承認のため
5) 加国 <sup>11)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	本薬は加国で承認されているが、nr-axSpA の効能・効果については承認されていない（2024 年 2 月 16 日現在）。
備考	nr-axSpA の効能・効果に係る承認申請後、カナダ保健省より追加試験の実施が求められたことを踏まえ、申請は取り下げられた。
6) 豪州 <sup>12)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	本薬は豪州で承認されているが、nr-axSpA の効能・効果については承認されていない（2024 年 2 月 16 日現在）。
備考	nr-axSpA の効能・効果に係る承認申請後、追加解析結果の提出時期に関してオーストラリア医療製品規制庁の合意が得られなかったことを踏まえ、申請は取り下げられた。

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>企業により実施された海外臨床試験の成績の概略は以下のとおりである。英国、独国及び仏国では、ABILITY-1 試験成績に基づき、nr-axSpA の効能・効果を取得している。</p> <p>1) ABILITY-1 試験<sup>1),13)</sup></p> <p>NSAIDs で効果不十分、又は NSAIDs が禁忌若しくは不耐容である 18 歳以上の活動性の nr-axSpA 患者<sup>*1</sup>を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。当該試験は二重盲検期（12 週間）及び非盲検継続投与期（144 週間）から構成された。</p> <p>二重盲検期における用法・用量は、本薬 40 mg 又はプラセボを隔週で 12 週間皮下投与することとされ、二重盲検期を完了した被験者は、非盲検継続投与期に本薬 40 mg の隔週投与を最長 144 週間行うこととされた。</p> <p>無作為化された被験者 192 例（本薬群 95 例、プラセボ群 97 例）全例で、治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、治験担当医師のコンプライアンス違反が確認された治験実施施設 1 施設 7 例（本薬群 4 例、プラセボ群 3 例）を除外した</p>
---

185 例（本薬群 91 例、プラセボ群 94 例）が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期における試験中止例（中止理由）は、本薬群 4 例（有害事象 1 例、その他 3 例）、プラセボ群 2 例（有害事象及びその他各 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時における ASAS40 反応率<sup>\*2</sup>は、本薬群 36.3% (33/91 例)、プラセボ群 14.9% (14/94 例) であり、本薬群で統計学的に有意に高かった ( $p < 0.001$ 、Non responder imputation (以下、「NRI」、統計解析手法の記載なし)。

二重盲検期における安全性について、有害事象は本薬群 57.9% (55/95 例)、プラセボ群 58.8% (57/97 例) に認められ、主な有害事象は本薬群では上咽頭炎 11.6% (11/95 例)、悪心 7.4% (7/95 例)、頭痛 6.3% (6/95 例)、プラセボ群では悪心 8.2% (8/97 例)、下痢 7.2% (7/97 例)、上気道感染 4.1% (4/97 例) であった。死亡は両群ともに認められなかった。

重篤な有害事象は本薬群 3.2% (3/95 例)、プラセボ群 1.0% (1/97 例) に認められ、本薬群では乳房形成異常、人工流産及び急性肝炎が各 1 例に認められた。

投与中止に至った有害事象は本薬群 2.1% (2/95 例)、プラセボ群 1.0% (1/97 例) に認められた。

注目すべき有害事象について、感染症が本薬群 29.5% (28/95 例)、プラセボ群 28.9% (28/97 例) に、肝関連事象が本薬群 4.2% (4/95 例)、プラセボ群 4.1% (4/97 例) に認められた。悪性腫瘍、日和見感染、結核、ループス様症候群及び脱髄疾患は両群ともに認められなかった。

長期投与における有効性解析対象集団は二重盲検期と同様に 185 例とされ、ベースライン時の MRI の評価が欠測であった 1 例を除く 184 例のうち、142 例が炎症の客観的な徴候がある<sup>\*3</sup>MRI/CRP 陽性集団、42 例が炎症の客観的な徴候のない MRI/CRP 陰性集団とされた。また、本薬を 1 回以上投与された被験者 190 例（曝露：412.2 人・年）が長期投与における安全性解析対象集団とされた。二重盲検期を完了後、非盲検継続投与期に移行し、本薬の 144 週間の投与を完了した被験者は、全体集団で 65.4% (121/185 例)、MRI/CRP 陽性集団で 67.6% (96/142 例)、MRI/CRP 陰性集団で 57.1% (24/42 例) であった。

長期投与時の有効性について、治験薬投与開始後 1 年、2 年及び 3 年時点における ASAS40 反応率は、全体集団でそれぞれ 49.7% (92/185 例)、48.1% (89/185 例) 及び 43.8% (81/185 例)、MRI/CRP 陽性集団でそれぞれ 52.8% (75/142 例)、50.0% (71/142 例) 及び 47.2% (67/142 例)、並びに MRI 及び CRP 陰性集団でそれぞれ 38.1% (16/42 例)、40.5% (17/42 例) 及び 31.0% (13/42 例) であった。

長期投与時の安全性について、重篤な有害事象は 33 例 (10.9 件/100 人・年) で報告された。死亡は 2 例 (0.5 件/100 人・年) に報告され、1 例は自殺（非盲検の本薬投与中止 40 日後に死亡、アルコール依存と不安の既往歴あり）、他方の 1 例は心肺不全（非盲検の本薬投与中に死亡、嗜好用鎮静剤と関連ありとの判断）であった。

注目すべき有害事象について、重篤な感染症が 8 例 (2.4 件/100 人・年)、新規発症の乾癬及び肝関連事象が各 2 例 (0.5 件/100 人・年)、結核、肺塞栓症、憩室炎及びループス様

症候群／全身性エリテマトーデスが各 1 例 (0.2 件/100 人・年) に認められた。

悪性腫瘍、血管炎、脱髄疾患及び B 型肝炎の再活性化は認められなかった。

- ※1 主な組入れ基準：①axSpA の ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 分類基準を満たす、②AS に対する 1984 年改訂ニューヨーク基準を満たさない、③総背部痛スコア (VAS (visual analogue scale)：0～10 cm) 4 以上かつ BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) スコア 4 以上の活動性である、④乾癬及び乾癬性関節炎の診断及び既往歴、並びに異なる病因の炎症性関節炎の既往歴がない、⑤生物製剤を過去に使用していない
- ※2 以下の①～④のうち 3 項目以上で、ベースラインから 40%以上の改善及び 2 単位以上 (0～10 スケール) の改善を認め、かつ、残りの項目で悪化が認められなかった被験者の割合  
 ①疾患活動性の患者による全般的評価 (VAS：0～10 cm)  
 ②疼痛 (総背部痛、VAS：0～10 cm)  
 ③機能 (BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index)、VAS：0～10 cm)  
 ④炎症評価／朝のこわばり (BASDAI (VAS：10 cm) の Q5 (朝のこわばりの程度) 及び Q6 (朝のこわばりの継続時間) の平均値)
- ※3 ベースラインの MRI 画像に基づき仙腸関節若しくは脊椎の SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) スコアが 2 以上、又は CRP 上昇が認められた場合を炎症の客観的な徴候があると定義

## 2) ABILITY-3 試験<sup>14)</sup>

少なくとも 2 種類の NSAIDs で効果不十分、又は NSAIDs が禁忌若しくは不耐容である 18 歳以上の活動性の nr-axSpA 患者<sup>※4</sup>を対象に、本薬による持続的な臨床的寛解の達成後、本薬の投与中止の可否を検討するプラセボ対象無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。当該試験は、非盲検導入期 (28 週間) 及び二重盲検期 (40 週間) で構成され、非盲検導入期では、全例に本薬 40 mg の隔週皮下投与が行われ、持続的寛解 (本薬投与 16、20、24 及び 28 週時に ASDAS (Ankylosing spondylitis disease activity score) 1.3 未満の達成と定義) を認めた被験者を 28 週時に本薬 40 mg 隔週皮下投与を継続する群又は本薬投与を中止しプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。

非盲検導入期に 673 例が登録され、28 週時に持続的寛解を達成した 305 例が無作為化された (本薬群 152 例、プラセボ群 153 例)。

有効性について、主要評価項目である二重盲検期に再燃 (2 回の連続した来院で ASDAS 2.1 以上と定義) しなかった患者の割合は、本薬群 70% (107/152 例)、プラセボ群 47% (72/153 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で有意に高かった ( $p < 0.0001$ 、NRI、 $\chi^2$ 検定)。

二重盲検期における安全性について、有害事象は本薬群 65% (99/152 例)、プラセボ群 69% (105/153 例) に認められ、本薬群及びプラセボ群で発現割合の高かった有害事象として、上咽頭炎が本薬群 16% (25/152 例)、プラセボ群 13% (20/153 例)、上気道感染が本薬群 13% (20/152 例)、プラセボ群 8% (12/153 例)、axSpA の悪化が本薬群 7% (10/152 例)、プラセボ群 14% (21/153 例) に認められた。死亡は両群ともに認められなかった。

重篤な有害事象は本薬群 1% (1/152 例)、プラセボ群 7% (10/153 例)、投与中止に至った有害事象は本薬群 0% (0/152 例)、プラセボ群 3% (4/153 例) に認められた。

感染症は本薬群 53% (80/152 例)、プラセボ群 46% (70/153 例) に認められ、そのうち重篤な感染症は本薬群 0% (0/152 例)、プラセボ群 1% (2/153 例) に認められた。悪性腫瘍は本薬群 0% (0/152 例)、プラセボ群 1% (2/153 例) に認められた。

非盲検導入期及び二重盲検期を併合した本薬投与例における安全性について、有害事象は本薬投与例の 77% (516/673 例) に認められ、発現割合の高かった有害事象は上咽頭炎 17% (117/673 例)、上気道感染 12% (80/673 例)、axSpA の悪化 9% (58/673 例)、頭痛 8% (55/673 例)、下痢 6% (42/673 例) であった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 4% (28/673 例) に認められた。

投与中止に至った有害事象は 3% (18/673 例) に認められた。

感染症は 53% (355/673 例) に認められ、そのうち重篤な感染症は 1% (7/673 例) に認められた。悪性腫瘍は、<1% (1/153 例 [胃腺癌]) に認められた。活動性結核、血管炎、うっ血性心不全、脳卒中及びループス様症候群は認められなかった。

※4 主な組入れ基準：①axSpA の ASAS 分類基準を満たす、②AS に対する 1984 年改訂ニューヨーク基準の X 線検査基準を満たさない、③仙腸関節若しくは脊椎の MRI 所見での活動性炎症の客観的徴候又は高感度 CRP の上昇を認める、④ASDAS 2.1 以上、BASDAI 4 以上かつ総背部痛スコア (0~10 のスケール) 4 以上の活動性である、⑤線維筋痛症又は脊椎関節炎以外の病因による炎症性関節炎の既往歴がない、⑥生物製剤を過去に使用していない

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

文献の検索方法 (検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等は以下のとおりである。

#### <海外における報告>

本薬の nr-axSpA 患者を対象とした無作為化比較試験、薬物動態試験等に関する公表文献を以下の方法で検索した。

データベース : PubMed

検索日 : 2023 年 9 月 6 日

検索式 : adalimumab and (non-radiographic or nonradiographic)

検索結果 : 55 報

55 報のうち、nr-axSpA 患者を対象とした無作為化比較試験及びそれらの非盲検継続投与期に関する報告として、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で記載した 3 報<sup>1),13),14)</sup>が選定された。

#### <国内における報告>

本薬の nr-axSpA 患者を対象とした臨床試験及び症例報告等の観察研究に関する公表文献を以下の 2 つの方法で検索した。

##### 方法 1

データベース : PubMed

検索日 : 2024 年 2 月 8 日

検索式 : adalimumab and (non-radiographic or nonradiographic)

検索結果 : 56 報

方法 2

データベース : 医中誌

検索日 : 2024 年 2 月 8 日

検索式 : adalimumab and (non-radiographic or nr-axSpA or X 線基準を満たさない)

検索結果 : 8 報

検索の結果、本邦で実施された nr-axSpA 患者を対象とした本薬の臨床試験の報告は認められなかったが、nr-axSpA 患者に対して本薬を使用した症例報告が 2 報<sup>15),16)</sup>選定され、この 2 報は同一症例に関する報告であった。当該症例報告の内容については、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Burmester GR et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther* 2020; 37: 364-80<sup>17)</sup>

成人の尋常性乾癬、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、AS、乾癬性関節炎、nr-axSpA、末梢性脊椎関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした 77 の臨床試験の安全性情報を収集し、本薬の長期安全性を評価した論文である。安全性の評価には、本薬の初回投与後から最終投与後 70 日（本薬の消失半減期の 5 倍）以内に発現した有害事象及び重篤な有害事象を含めた。総計で 29,967 人の患者（曝露 : 56,916 人・年）が対象とされ、そのうち nr-axSpA 患者は 863 人（曝露 : 709 人・年）であった。最も高頻度に報告された注目すべき重篤な有害事象は感染症であり、その発現頻度は、全体集団で 3.7 件/100 人・年、nr-axSpA 患者で 2.5 件/100 人・年であった。nr-axSpA 患者に認められた主な重篤な感染症は蜂巣炎（0.6 件/100 人・年）及び虫垂炎（0.3 件/100 人・年）であった。また、nr-axSpA 患者では、その他の注目すべき重篤な有害事象として、活動性結核、日和見感染（口腔カンジダ症及び結核を除く）、ループス様症候群、並びに悪性腫瘍（リンパ腫、肝脾 T 細胞リンパ腫、白血病、非黒色腫皮膚癌及び黒色腫を除く）が認められ、その発現頻度はいずれも 0.1 件/100 人・年であった。なお、全体集団におけるこれらの事象の発現頻度はそれぞれ 0.2、<0.1、<0.1 及び 0.6 件/100 人・年であった。

2) Huang Y et al. Impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on MRI inflammation in axial spondyloarthritis assessed by Spondyloarthritis Research Consortium Canada score: A meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0244788<sup>18)</sup>

Spondyloarthritis Research Consortium Canada (SPARCC) スコアを用いて、axSpA における MRI 炎症に対する TNF 阻害薬の効果を検討したメタ・アナリシスに関する論文である。

2020年11月14日に OVID Medline、OVID EMBASE 及び Cochrane library のデータベースを包括的に検索し、条件を満たす 11 の無作為化比較試験を選定した。5 試験は axSpA 患者、2 試験は AS 患者、4 試験は nr-axSpA 患者を対象とした試験であり、投与した TNF 阻害薬別では、本薬 5 試験、ゴリムマブ（遺伝子組換え）2 試験、セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）2 試験、エタネルセプト（遺伝子組換え）1 試験、薬剤名非報告 1 試験であった。対照群はプラセボ 9 試験、パミドロン酸 1 試験、従来型合成抗リウマチ薬（csDMARDs）1 試験であった。

axSpA 患者における TNF 阻害薬治療前後の仙腸関節及び脊椎の SPARCC スコアの変化をそれぞれ 11 試験及び 5 試験の成績を用いて検討した結果、対照群と比較した TNF 阻害薬群の SPARCC スコアのベースラインからの変化量の平均差 [95%信頼区間] は仙腸関節で 2.86 [2.50, 3.23]、脊椎で 1.87 [1.27, 2.46] であり、この効果は、疾患（AS、nr-axSpA）による部分集団間で一貫していた。なお、臨床評価指標（ASDAS、BASDAI、BASFI 及び CRP）の解析においても、TNF 阻害薬の axSpA に対する治療効果が確認された。

また、本薬治療前後の仙腸関節及び脊椎の SPARCC スコアの変化をそれぞれ 5 試験及び 3 試験の成績を用いて検討した結果、対照群（プラセボ群）と比較した本薬群の SPARCC スコアのベースラインからの変化量の平均差 [95%信頼区間] は仙腸関節で 2.55 [2.17, 2.93]、脊椎で 4.44 [-0.63, 9.51] であった。

3) Wang S et al. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol 2018; 37: 439-50<sup>19)</sup>

生物製剤による治療を受けた AS 及び nr-axSpA 患者における重篤な感染症のリスクを検討したメタ・アナリシスに関する論文である。MEDLINE（PubMed 経由）、EMBASE、Cochrane Library 並びに米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会の年次学会の抄録アーカイブの系統的文献検索を行い、条件を満たす試験として、4,527 人（生物製剤投与 2,699 人、プラセボ、NSAIDs 又は DMRADs 投与 1,828 人）の患者を含む 25 の二重盲検無作為化比較試験を選定した。活動性 AS 患者を対象とした 21 試験及び nr-axSpA 患者を対象とした 4 試験において、本薬を含む 5 種類の TNF 阻害薬及び 3 種類の非 TNF 阻害薬が投与されていた。重篤な感染症のリスクについて、生物製剤を投与された axSpA 患者では対照群と比較してオッズ比 [95%信頼区間] は 1.42 [0.58, 3.47] であり、数値的にわずかに増加したもののリスクに差はないと判断された。なお、AS 患者及び nr-axSpA 患者における、対照群に対する生物製剤のリスク差 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.00 [-0.01, 0.01] 及び -0.00 [-0.02, 0.01] であった。

また、AS 又は nr-axSpA 患者に本薬を投与した 5 試験の成績を用いて検討した結果、対照群に対する本薬のリスク差 [95%信頼区間] は 0.00 [-0.01, 0.01] であった。

4) Corbett M et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis and non-

radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016; 20: 1-334<sup>20)</sup>

活動性 AS 又は nr-axSpA (ただし客観的な炎症徴候を伴うもの) に対する TNF 阻害薬の有効性等に関するレビュー論文である。15 のデータベースから条件を満たす 28 の無作為化比較試験を選定した。28 試験のうち、データ統合に適した 24 試験を対象に解析が行われた。24 試験のうち、AS 患者を対象に本薬が投与された 2 試験を用いて本薬の効果 (投与 10~16 週時、プラセボとの比較) を評価したところ、ASAS40 反応率のオッズ比 [95% 信頼区間] は 5.67 [3.56, 8.97] であった。また、nr-axSpA 患者を対象に本薬が投与された 2 試験を用いて本薬の効果 (投与 10~16 週時、プラセボとの比較) を評価したところ、ASAS40 反応率のオッズ比 [95%信頼区間] は 5.04 [2.44, 10.32] であった。

5) Callhoff J et al. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1241-8<sup>21)</sup>

AS 及び nr-axSpA の治療について、TNF 阻害薬の有効性を検討したメタ・アナリシスに関する論文である。系統的文献検索により、条件を満たす 20 のプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験 (AS 患者対象 : 15 試験、nr-axSpA 患者対象 : 4 試験、両患者対象 : 1 試験) を選定した。

AS 患者において、プラセボと比較した TNF 阻害薬の ASAS40 反応率のオッズ比 [95% 信頼区間] は 4.73 [3.75, 5.98] であった。また、nr-axSpA 患者において、プラセボと比較した TNF 阻害薬の ASAS40 反応率のオッズ比 [95%信頼区間] は 3.62 [2.45, 5.34] であった。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Rheumatology, 7th Edition<sup>22)</sup>

nr-axSpA 患者を対象とした第Ⅲ相試験成績に基づき、4 種類の TNF 阻害薬 (本薬、セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)、エタネルセプト (遺伝子組換え) 及びゴリムマブ (遺伝子組換え)) が、欧州連合及びその他の多くの国又は地域で nr-axSpA の治療薬として承認されたが、米国では承認されていない。欧州連合では、TNF 阻害薬による治療を検討する場合、nr-axSpA 患者に客観的な炎症の徴候が認められていることが必須である (これは、axSpA の治療に関する ASAS/EULAR recommendations の最新版にも含まれている) が、世界のすべての地域で必須とされているわけではない。AS 患者では、投与前に CRP 又は MRI が陽性であった場合に、TNF 阻害薬を投与した際により良好な反応が示される可能性があるが、現在のところ必須ではない。欧州連合の添付文書によると、4 種類の TNF 阻害薬の治療有効性は、AS 患者と nr-axSpA 患者でほとんど同じである。

<日本における教科書等>

1) Evidence Based Medicine を活かす 膠原病・リウマチ診療 第4版<sup>23)</sup>

nr-axSpA に対する生物製剤を用いた治療について、現在欧州ではインフリキシマブ（遺伝子組換え）以外の TNF 阻害薬に、nr-axSpA への適用がある。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update<sup>2)</sup>

TNF 阻害薬による axSpA の治療について、以下の推奨事項が記載されている。

- 推奨 9 従来の治療を実施したにもかかわらず疾患活動性が高い状態が持続する患者に対して TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬又は JAK 阻害薬による治療を検討すべきである。現行の治療では TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬から開始する。
- 推奨 10 再発性のぶどう膜炎の既往歴や活動性の炎症性腸疾患がある場合は、TNF 阻害薬を優先すべきである。顕著な乾癬を認める患者では、IL-17 阻害薬が好ましい。
- 推奨 12 1 剤目の生物製剤又は分子標的型合成抗リウマチ薬 (tsDMARDs) で効果不十分な場合、他の生物製剤 (TNF 阻害薬若しくは IL-17 阻害薬) 又は JAK 阻害薬への切替を考慮すべきである。

2) 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis<sup>3),4)</sup>

TNF 阻害薬による nr-axSpA の治療について、以下の推奨事項が記載されている。

- 推奨 56 NSAIDs による治療後も活動性の成人 nr-axSpA 患者において、TNF 阻害薬による治療を、同剤による治療を行わないことに比べて強く推奨する。
- 推奨 58 NSAIDs による治療後も活動性の成人 nr-axSpA 患者において、TNF 阻害薬による治療を、トファシチニブによる治療に比べて条件付きで推奨する。
- 推奨 60 NSAIDs による治療後も活動性の成人 nr-axSpA 患者において、TNF 阻害薬による治療を、セクキヌマブ（遺伝子組換え）又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）による治療に比べて条件付きで推奨する。

3) 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations<sup>5)</sup>

TNF 阻害薬による axSpA の治療について、以下の推奨事項が記載されている。

- 推奨 6 2 種類の NSAIDs による治療で効果不十分であった活動性の axSpA 患者に生物製剤の使用を強く推奨する。
- 推奨 8 初めの生物製剤による治療として TNF 阻害薬の使用を強く推奨する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 脊椎関節炎診療の手引き 2020<sup>24)</sup>

TNF 阻害薬による AS の治療及び nr-axSpA の治療について、以下の内容が記載されている。

- TNF 阻害薬は NSAIDs でコントロール不良の AS に対して用いられる。通常 2 種類以上の NSAIDs 投与によっても BASDAI が 4 以上又は ASDAS が 2.1 以上である場合に TNF 阻害薬の投与を検討する。
- 生物製剤の優先順位としては、臨床試験によるエビデンスが多い TNF 阻害薬から開始する。
- nr-axSpA の治療については、確立された治療のガイドラインは存在しておらず、現時点では AS に準じた治療が行われているのが実際である。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、本邦での臨床試験の報告はないが、以下のとおり、ax-SpA 患者を対象とした全国疫学調査及び症例報告において、nr-axSpA 患者に対する本薬の臨床使用実態が報告されている。

1) 強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究において実施された体軸性脊椎関節炎の全国疫学調査（第1回）<sup>6),7),8)</sup>

axSpA 患者を対象とした全国疫学調査(第1回)の2次調査の回答回収率は49.8%(117/235施設)であり、2次調査の解析対象とされた AS 患者は 230 例、nr-axSpA 患者は 84 例であった。2次調査で回収された nr-axSpA 患者 84 例のうち、39 例(46.4%)に生物製剤が使用され、そのうち TNF 阻害薬は本薬 29 例、インフリキシマブ（遺伝子組換え）6 例であった。本薬使用 29 例中有効例は 26 例(89.7%)であった。

2) nr-axSpA に対する 3 剤併用療法（ADA+MTX+CyA）：症例報告<sup>15)</sup>

3) （第2報）ADA 40 mg/週で軽快した nr-axSpA の 1 例<sup>16)</sup>

上記 2 報は同一症例に係るものであり、52 歳男性の nr-axSpA 患者に対して、本薬の治療を開始し、その後、投与量増加及び投与間隔短縮にて軽快した症例報告である。

当該患者は、単純 X 線で全脊椎に錐体の骨棘を認め、MRI 所見陽性、CRP が 10.94 mg/dL、BASDAI 9 の活動性 nr-axSpA 患者であり、HLA-B27 陽性で、炎症性腰痛（幼少期より）、乾癬及び繰り返す前部ぶどう膜炎を合併していた。nr-axSpA に対して本薬 40 mg 隔週投与

による治療を開始し、その後関節所見の改善を認めたものの、投与4回目（投与6週時点）及び投与5回目（投与8週時点）の直前に増悪が確認され、投与5回目（投与8週時点）よりメトトレキサートを漸増併用した。皮膚症状も増悪したため、投与9回目（投与開始16週時点）よりシクロスポリンの併用を開始した。その後、一時的に各症状は改善したが、肝障害のためメトトレキサートを休薬し、同時に投与14回目（投与28週時点）より本薬80mg隔週投与へ増量した。しかし症状増悪のため、投与16回目（投与32週時点）より本薬40mg毎週投与に変更し、症状の改善がみられた。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外では、ABILITY-1試験において主要評価項目とされたASAS40反応率でプラセボに対する本薬の優越性が示され（「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項参照）、欧州では、当該試験成績を踏まえて本薬がnr-axSpAに対して承認されている。また、海外の診療ガイドラインでは、本薬を含めたTNF阻害薬の臨床試験成績に基づいて、nr-axSpAを含むNSAIDsで効果不十分なaxSpAに対して、TNF阻害薬の使用が推奨されている。

国内において、本薬のnr-axSpA患者を対象とした臨床試験の報告はないものの、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項に示したとおり、全国疫学調査において、日本人nr-axSpA患者に対する本薬の使用実態及び有効性が認められた旨の報告がなされている。また、本薬はnr-axSpAと同一の疾患スペクトラムと考えられているASに対して本邦で承認されており、ASとnr-axSpAはX線基準を満たす所見<sup>※5</sup>の有無を除き、症状は共通していることから、nr-axSpAの臨床症状に対する本薬の有効性は期待できると考えられる。

※5 1984年改訂ニューヨーク基準（Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8）に基づき、単純X線画像所見で両側Grade 2以上又は片側Grade 3以上の仙腸関節炎が認められる。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、国内外の公表文献、診療ガイドライン等における記載状況、国内における使用実態の報告から、日本人nr-axSpA患者に対する本薬投与による有効性は医学薬学上公知であると判断した。

### （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外で実施されたABILITY-1試験における有害事象の発現状況は「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項に記載のとおりであり、nr-axSpA患者における安全性プロファイルは、AS及びその他の適応疾患で報告されているものと一致

していた。また、ABILITY-1 試験の非盲検継続投与期において 3 年間の安全性情報が収集され、安全性上の懸念は認められなかった。加えて、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項に記載のとおり、本薬の 77 の臨床試験から収集した安全性情報を解析した結果、nr-axSpA において新たな安全性上の懸念は認められていない。

国内では、本薬は関節リウマチを含む複数の適応で承認されており、日本人に対する安全性情報は集積されている。また、AS に係る効能・効果の承認後に実施され、既に完了している AS 患者対象の特定使用成績調査 (全例調査) において、実臨床下での日本人 AS 患者への本薬投与に当たり新たな安全性上の懸念は認められていない。nr-axSpA は AS と同一の疾患スペクトラムであると考えられていること及び海外の nr-axSpA 患者に対する本薬の安全性情報を踏まえると、日本人 nr-axSpA 患者における本薬の安全性は、AS 及びその他の適応疾患で報告されているものと同様であると考えられる。

以上より、検討会議は以下のように考える。

日本人 nr-axSpA 患者に対する本薬投与時の安全性を検討した臨床試験等の報告はないものの、海外臨床試験等において nr-axSpA 患者特有の有害事象は認められておらず、また、要望用法・用量は本邦で承認されている AS の基本用法・用量と同じであることも踏まえると、日本人 nr-axSpA 患者における本薬投与時の安全性は、添付文書での注意喚起を含めた安全対策を AS と同様に行うことで管理可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、海外の承認状況、国内外の診療ガイドラインにおける記載内容、公表文献、国内における使用実態等に加え、それらを踏まえた上記 (1) 及び (2) の検討から、日本人 nr-axSpA 患者における本薬 40 mg 隔週皮下投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する注意とともに、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

【効能・効果に関連する注意】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

<X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。

**【設定の妥当性について】**

欧州では、X線検査でASの所見は認められないが、CRP上昇及び／又はMRIによる炎症の客観的徴候が認められる重度の成人axSpA患者のうち、NSAIDsで効果不十分、又はNSAIDsに不耐容であるnr-axSpAに対して本薬が承認されている。また、海外の診療ガイドラインでは、NSAIDs治療後も活動性のnr-axSpA患者に対してTNF阻害薬による治療を推奨する旨が記載されている。国内においては、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項に示したとおり、nr-axSpAに対する本薬の投与実態が確認されている。

検討会議は、以上を踏まえ、海外での承認内容等を参考に、効能・効果を「既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」と設定した上で、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、「過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与する」旨を注意喚起することが適切と考える。また、nr-axSpAに対する本薬の投与に際しては、本薬についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師によって使用されること、及び本薬の治療を行う前には、適応疾患の既存治療を十分勘案することが重要であり、その旨を添付文書の警告の項において注意喚起することが適切と考える。

**（2）用法・用量について**

用法・用量については、用法・用量に関連する注意とともに以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

**【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）**

<X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40 mgを2週に1回、皮下注射する。

**【用法・用量に関連する注意】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）**

<X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【設定の妥当性について】

欧州では、nr-axSpA に対して本薬 40 mg の隔週皮下投与が承認されている。また、国内における axSpA 患者を対象とした全国疫学調査（第 1 回）では本薬の使用用法・用量の情報は収集されていないものの、nr-axSpA は AS と同一の疾患スペクトラムと考えられており、国内の診療ガイドラインでは nr-axSpA に対して AS に準じた治療が行われている旨が記載され、国内における AS の基本用法・用量は本薬 40 mg 隔週投与である。

検討会議は、以上を踏まえ、nr-axSpA に対する用法・用量は、要望用法・用量のとおり、「通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。」と設定することが適切と考える。

また、海外の添付文書では、海外臨床試験成績を根拠として、nr-axSpA 患者に対する本薬の臨床的効果は通常 12 週間以内に得られる旨、及び当該期間に反応が得られなかった患者においては、治療の継続を注意深く再検討すべきである旨が注意喚起されている。本邦の添付文書では AS に対し本薬の効果判定時期に係る内容が注意喚起されていることも踏まえ、nr-axSpA に対する用法・用量に関連する注意として、「本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考する」旨を注意喚起することが適切と考える。

なお、要望された医薬品は、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL であるものの、1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しない旨が注意喚起されていることを踏まえると、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 及び同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL に対してのみ、nr-axSpA に係る効能・効果及び用法・用量を設定することが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」及び「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、今回の要望内容については、国内外において有効性及び安全性に関する一定のエビデンスが得られている。したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) Sieper J et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 815-22
- 2) Ramiro S et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82: 19-34
- 3) Ward MM et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2019; 71: 1599-613
- 4) Ward MM et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2019; 71: 1285-99
- 5) Tam LS et al. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 340-56
- 6) 富田哲也ら、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 令和2年度 総合研究報告書（2021年）
- 7) Matsubara Y et al. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 960-7
- 8) 富田哲也ら、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する抗TNF製剤の治療成績、第30回日本脊椎関節炎学会学術集会プログラム・抄録集（2020年）p.S-32
- 9) 米国添付文書（HUMIRA®）
- 10) 欧州添付文書（Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe、Humira 40 mg solution for injection in pre-filled pen）
- 11) 加国添付文書（HUMIRA®）
- 12) 豪州添付文書（HUMIRA®）
- 13) van der Heijde D et al. Clinical and MRI remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 61
- 14) Landewé R et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3):

- a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2018; 392: 134-44
- 15) 小橋川剛ら、nr-axSpA に対する 3 剤併用療法 (ADA+MTX+CyA) : 症例報告、第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 (2017 年) p.811
  - 16) 小橋川剛ら、(第 2 報) ADA 40 mg/週で軽快した nr-axSpA の 1 例、第 27 回日本脊椎関節炎学会学術集会プログラム・抄録集 (2017 年) p.37
  - 17) Burmester GR et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther* 2020; 37: 364-80
  - 18) Huang Y et al. Impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on MRI inflammation in axial spondyloarthritis assessed by Spondyloarthritis Research Consortium Canada score: A meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0244788
  - 19) Wang S et al. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 439-50
  - 20) Corbett M et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1-334
  - 21) Callhoff J et al. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1241-8
  - 22) *Rheumatology*, 7th Edition, 2018, Marc C et al.
  - 23) Evidence Based Medicine を活かす 膠原病・リウマチ診療 第 4 版、2020 年、東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター編
  - 24) 脊椎関節炎診療の手引き 2020、2020 年、日本脊椎関節炎学会/厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班編