

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	アッヴィ合同会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-155
	成分名 (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 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	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
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。
	備考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
	希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 <u>800</u> 人 <推定方法> 本邦における全国疫学調査では、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)推計患者数は800人(95%信頼区間530~1100人)で、推定有病率は0.0006%であった ^{企業1,2} 。一方で、地域によって異なるものの、海外でのnr-axSpAの有病率は0.35%と報告されている ^{要望2} 。nr-axSpAを含む体軸性脊椎関節炎(axSpA)はHLA-B27との強い関連が示されているが、一般人口におけるHLA-B27保有率は、米国では6.1%であるのに対し、日本では0.3%と極端に低いことが、国内のnr-axSpAの患者数が少ない理由と考えられている ^{要望3} 。 nr-axSpAの疾患概念は近年構築されたところであり、今後疾患概念の定着と共に変動する可能性があると考えられるが、国内では非常に希少な疾患であり、希少疾病用医薬品の基準である5万人を大きく下回る。 また、対象患者数が極めて限られることから、国内のnr-axSpAを対象とした臨床試験の実施は困難である。
現在の国内の開発状況		<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない (<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)
企業としての開発の意思		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) アダリムマブは、海外では無作為化臨床試験による報告があり、英独仏3カ国においてはX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の適応症を有している。また、国内外ガイドラインによる本剤の推奨や本邦における使用実態から、本剤のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。したがって、新たな臨床試験を実施せず、既存の情報に基づく公知申請として開発したいと考える。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

体軸性脊椎関節炎（axSpA）は、炎症性障害が起こる疾患で、炎症性背部痛を特徴とし、末梢関節の障害、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患、乾癬、及び心血管症などを併発することもある全身性疾患である。進行により、不可逆的な骨化、体軸関節の強直、可動域制限及び関節障害など身体機能障害を引き起こし、日常生活に著しい影響をもたらす^{要望 3}。

axSpA は、強直性脊椎炎（AS）と X 線異常所見に乏しい nr-axSpA に分けられる。本邦においても、2020 年 脊椎関節炎診療の手引きにより、国際的なガイドラインと同様の疾患概念で nr-axSpA と AS を含む脊椎関節炎の分類がまとめられた^{要望 3}。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ー及び臨床試験のデータによると、両者において疼痛、疾患活動性^{要望 4,5}、健康関連 QOL^{要望 6,7} 及び労働アウトカム等^{要望 8-10}、同程度の疾病の負担を有することが報告されている。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

AS 治療薬の nr-axSpA における治療効果は AS と酷似していることから^{要望 11-13}、国際的な治療ガイドラインでは、axSpA のグループに対して同様の治療が推奨されている^{要望 14-17}。非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）が nr-axSpA 治療における第一選択薬である。NSAIDs が奏効しない場合は、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）が次の治療選択肢となり、まず、腫瘍壊死因子 α 阻害薬（TNF 阻害薬）が使用される。axSpA では、コルチコステロイドの長期の全身投与及び従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）は有効でないことから、体軸性症状の治療には推奨されない。なお、ASAS-EULAR のガイドラインでは、IL-17 阻害薬は炎症性腸疾患を合併した axSpA 患者には投与を避けることが推奨されている。また、ACR/SAA/SPARTAN のガイドラインでは、AS に対してではあるが、炎症性腸疾患又はぶどう膜炎を合併する場合には他の bDMARDs よりも TNF 阻害薬が推奨されている。

	<p>本邦では、IL-17 阻害薬であるセクキヌマブ、イキセキズマブ及びプロダルマブが nr-axSpA に対して承認を取得しており、JAK 阻害薬のウパダンチニブが承認申請中である。前述の通り、IL-17 阻害薬は、炎症性腸疾患合併例に投与を避けるべきとされていることから、依然として有効性が確認された異なる作用機序である TNF 阻害薬が、治療薬として強く望まれている。</p> <p>国内の AS の治療においても NSAIDs が第一選択薬であり、疾患のコントロール又は忍容性が不良である患者においては、TNF 阻害薬の使用が考慮されている。TNF 阻害薬に対する治療反応性に AS と nr-axSpA の間で差異はなく、下記の 3-(5) の通り、それを裏付ける使用実態も存在することから、国内の nr-axSpA 患者においても TNF 阻害薬であるアダリムマブの有用性が期待できる。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																																									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="410 1176 507 1220"></th> <th colspan="2" data-bbox="507 1176 1374 1220">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 1220 507 1413" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1220 762 1265">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1220 1374 1265"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1265 762 1310">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1265 1374 1310"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1310 762 1355">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1310 1374 1355"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1355 762 1413">備考</td> <td data-bbox="762 1355 1374 1413"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1413 507 1606" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1413 762 1458">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1413 1374 1458"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1458 762 1503">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1458 1374 1503"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1503 762 1547">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1503 1374 1547"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1547 762 1606">備考</td> <td data-bbox="762 1547 1374 1606"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1606 507 1798" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1606 762 1650">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1606 1374 1650"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1650 762 1695">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1650 1374 1695"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1695 762 1740">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1695 1374 1740"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1740 762 1798">備考</td> <td data-bbox="762 1740 1374 1798"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1798 507 1991" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="507 1798 762 1843">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1798 1374 1843"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1843 762 1888">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1843 1374 1888"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1888 762 1933">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1888 1374 1933"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1933 762 1991">備考</td> <td data-bbox="762 1933 1374 1991"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1991 507 2018">加国</td> <td data-bbox="507 1991 762 2018">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1991 1374 2018"></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																									
米国	販売名 (企業名)																																									
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
英国	販売名 (企業名)																																									
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
独国	販売名 (企業名)																																									
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
仏国	販売名 (企業名)																																									
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
加国	販売名 (企業名)																																									

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	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 要望 15,16	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	推奨 39 再燃を繰り返すぶどう膜炎を伴う強直性脊椎炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、他の生物学的製剤に比べて条件付きで推奨する。 推奨 41 炎症性腸疾患を伴う強直性脊椎炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、他の生物学的製剤に比べて条件付きで推奨する。 <u>推奨 56 NSAIDs 治療後も活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、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。</u> 推奨 58 NSAIDs 治療後も活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、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 治療後も活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、セクキヌマブまたはイキセキズマブによる治療に比べて条件付きで推奨する。	
	用法・用量	アダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与する。	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	<p>1) Haibel, H, Rudwaleit, M, Listing, J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis Rheum. 2008;58(7):1981-1991. 要望 19</p> <p>2) Sieper, J, van der H, D, Dougados, M, 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(6):815-822. 要望 5</p>
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

仏国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライ ン名	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 要望 15,16
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	<p>推奨 39 再燃を繰り返すぶどう膜炎を伴う強直性脊椎炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、他の生物学的製剤に比べて条件付きで推奨する。</p> <p>推奨 41 炎症性腸疾患を伴う強直性脊椎炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、他の生物学的製剤に比べて条件付きで推奨する。</p> <p><u>推奨 56 NSAIDs 治療後も活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、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。</u></p> <p>推奨 58 NSAIDs 治療後も活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、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。</p> <p>推奨 60 NSAIDs 治療後も活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、セクキヌマブまたはイキセキズマブによる治療に比べて条件付きで推奨する。</p>
	用法・用量	アダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与する。

	(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	<p>1) Haibel, H, Rudwaleit, M, Listing, J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis Rheum. 2008;58(7):1981-1991. 要望 19</p> <p>2) Sieper, J, van der H, D, Dougados, M, 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(6):815-822. 要望 5</p>
	備考	
豪州	ガイドライン名	<p>要望書に記載された内容を再掲する。 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, et al., 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019; 22(3):340-356 要望 17</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>推奨 6 <u>2種類のNSAIDs治療で効果不十分であった活動性の体軸性脊椎関節炎(X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を含む)の患者に biological DMARDs (bDMARDs)の使用を強く推奨する。</u></p> <p>推奨 8 <u>初めの bDMARDs 治療として TNF 阻害剤の使用を強く推奨する。</u></p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	アダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与する。
	ガイドラインの根拠論文	Sieper, J, van der H, D, Dougados, M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with

	文	non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):815-822. 要望 ⁵
	備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する無作為化比較試験に関する文献を以下の方法で検索した。

データベース：PubMed.gov

検索日：2022年6月28日

検索式：adalimumab and (non-radiographic or nonradiographic) : 52報

52報から無作為化比較試験およびそれらの長期延長試験に関する4報を選定した。なお選定された報告は本件の要望書にて選定されたものと同様であった。以下要望書に記載された報告を再掲する。

<海外における臨床試験等>

1) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, 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; 72:815-822. 要望⁵

【要旨】

体軸性脊椎関節炎の Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS)分類基準を満たす、X線基準を満たさない活動性の体軸性脊椎関節炎患者（18歳以上）におけるアダリムマブの有効性および安全性を検討するためのプラセボ対象無作為化二重盲検比較試験を実施した。被験者はアダリムマブ群（N=91）およびプラセボ群（N=94）に無作為に割り付けられ、投与開始後12週時におけるASAS40達成率を主要評価項目とした。アダリムマブ群に割り付けられた患者はアダリムマブ40mgを2週に一回、皮下投与を受けた。

投与開始後12週時におけるASAS40を達成した患者の割合は、プラセボ群15%に比べアダリムマブ群で36%と、アダリムマブ群で有意に高かった（ $p<0.001$ ）。その他のASAS反応率やASDAS、BASDAIに基づく臨床的評価指標やQOLの指標においても、12週時点においてアダリムマブ群で有意な改善が認められた。MRI評価による脊椎および仙腸関節における炎症においても、投与開始後12週の時点においてアダリムマブ群で有意に減少した。有害事象はプラセボ群で57.9%、アダリムマブ群で58.8%に見られ、ほとんどの有害事象は軽度のものであった。アダリムマブ群で最も頻度が高く見られた有害事象は鼻咽頭炎（11.6%）、吐き気（7.4%）、頭痛（6.3%）であった。アダリムマブの安全性プロファイルは、強直性脊椎炎およ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。

2) 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(1):61 要望 20

【要旨】

非盲検の ABILITY-1 延長試験におけるアダリムマブの長期有効性と安全性について検討した。患者にアダリムマブ 40 mg 隔週投与又はプラセボを 12 週間投与した後、非盲検でアダリムマブを最大 144 週間投与した。臨床及び安全性データは 3 年間、MRI データは 2 年間収集した。全体で 185 例が全体集団に含まれ、142 例がベースラインにおいて MRI/CRP 陽性の部分集団に含まれた。それぞれ 65%と 68%が 3 年間で完了した。臨床的改善、機能的改善及び MRI 所見の改善は両集団で同様であった。3 年目の時点で、ベースラインで MRI/CRP 陽性の部分集団における ASDAS<1.3 を達成した被験者の割合は、アダリムマブ/プラセボの初回投与を受けた被験者で 30%/33% (non-responder imputation) であった。1 年目及び 2 年目に ASDAS<1.3 を達成した患者では、達成しなかった群に比べ仙腸関節の MRI スコアが有意に改善した ($P<0.001$)。長期安全性において全体で 412.2 人年のアダリムマブ投与患者について評価した。重篤な有害事象は 33 件 (10.9 件/100 人年)が報告され、2 例の死亡が報告された。悪性腫瘍、血管炎、脱髄疾患及び B 型肝炎の再活性化は報告されなかった。新たな安全性の懸念は認められず、アダリムマブの安全性プロファイルは先行試験と一致していた。

3) 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(10142):134-144. 要望 21

【要旨】

ABILITY-3 試験では、アダリムマブの非盲検投与後に持続的な臨床的寛解を達成した X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象に、アダリムマブの投与を中止できるかどうかを検討した。X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎と診断され、ASAS 分類基準を満たしているが、改訂ニューヨーク基準は満たしておらず、客観的な炎症所見、疾患活動性及び少なくとも 2 種類の非ステロイド性抗炎症薬で効果不十分であることが認められた成人患者 (18 歳以上) を登録した。16, 20, 24 及び 28 週時に非盲検下でアダリムマブ (40 mg を隔週で 28 週間皮下投与) を投与して ASDAS<1.3 を達成した患者を、アダリムマブ (継続) 又はプラセボ (中止) の 40 週間投与に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。有効性の主要評価項目は、二重盲検期に再燃 (2 回の連続した来院で ASDAS が 2.1 以上) しなかった患者の割合とされた。再燃した患者には非盲検下でアダリムマブを投与した。登録された 673 例のうち、305 例 (45%) が持続的寛解を達成し、二重盲検投与群に無作為に割り付けられた (アダリムマブ群 152 例、プラセボ群 153 例)。68 週時まで再燃が認められなかった患者の割合は、アダリムマブ投与を継続した患者の方がプラセボ投与患者よりも高かった (152 例中 107 例 [70%] 対 153 例中 72 例 [47%] ; $p<0.0001$)。アダリムマブを投与した 673 例中 516 例 (77%) に有害事象が認められ、28 例 (4%) に重篤な有害事象が認められた。アダリムマブ群及びプラセボ群で最も発現率の高かった有害事象

は、鼻咽頭炎 [25 例 (16%) vs 20 例 (13%)], 上気道感染 [20 例 (13%) vs 12 例 (8%)] 及び体軸性脊椎関節炎の悪化 [10 例 (7%) vs 21 例 (14%)] であった。以上より、アダリムマブで持続的寛解を達成した活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者では、投与継続は投与中止と比較して再燃が有意に少なかった。

4) Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. Adv Ther. 2020 Jan;37(1):364-380. 要旨²²

【要旨】

アダリムマブの安全性プロファイルは、複数の適応症にわたる 23,458 例の患者で過去に報告されている。成人の尋常性乾癬 (PS)、化膿性汗腺炎 (HS)、関節リウマチ (RA)、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA)、末梢性脊椎関節炎、クローン病 (CD)、潰瘍性大腸炎 (UC) 及び非感染性ぶどう膜炎 (UV) におけるアダリムマブの長期安全性について報告する。77 の臨床試験からの安全性データをプールした。安全性の評価には、治験薬の初回投与後及び最終投与後 70 日 (半減期の 5 倍) 以内に発現した有害事象 (AE) 及び重篤な AE (SAE) を含めた。総計で 29,967 人の患者を対象とし、曝露は 56,916 患者 - 年 (PY) であり、そのうち nr-axSpA は 863 人、曝露は 709 PY であった。最も高頻度に報告された注目すべき SAE は感染 (3.7/100 PY) であり、CD、RA、UV 及び UC での発現率が最も高かった (3.5/100 PY~6.9/100 PY)。nr-axSpA (2.5/100 PY)、PS (1.8/100 PY) 及び HS (2.8/100 PY) における重篤な感染症の発現率は低かった。観察された死亡数は、ほとんどのアダリムマブ投与患者の年齢及び性別で補正した集団で予想される死亡数よりも少なかった。アダリムマブの安全性プロファイルは過去の所見と一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった。

<日本における臨床試験等* >

国内における ICH-GCP 準拠した、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対するアダリムマブの臨床試験の報告はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

要旨書に記載された報告を再掲する。

1) Impact of tumor necrosis factor α inhibitors on MRI inflammation in axial spondyloarthritis assessed by Spondyloarthritis Research Consortium Canada score: A meta-analysis. PLoS One. 2020 Dec 31;15(12):e0244788. 要旨²³

【要旨】

Spondyloarthritis Research Consortium Canada (SPARCC) スコアを用いて、体軸性脊椎関節炎における MRI 炎症に対する TNF 阻害薬の影響のメタ解析を行った。2020 年 11 月 14 日に OVID Medline, OVID EMBASE, Cochrane library のデータベースを包括的に検索した。体軸性脊椎関節炎患者における TNF 阻害薬治療前後の仙腸関節と脊椎の SPARCC スコアの違いを検討した。対照群と比較して、TNF 阻害薬は仙腸関節 (n=11、MD=2.86、95% CI

2.50、3.23) 及び脊椎 (n=5、MD=1.87、95% CI 1.27、2.46) の SPARCC スコアを有意に改善した。この効果は、異なる診断カテゴリー (強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 及び TNF 阻害薬の種類 (アダリムマブ、セルトリズマブペゴル) によるサブグループ間で一貫していた。臨床評価指標の解析においても、TNF 阻害薬の体軸性脊椎関節炎に対する治療効果が確認された。このメタ解析より、TNF 阻害薬が体軸性脊椎関節炎患者における MRI 炎症を改善するのに有効であり、治療効果は診断カテゴリー及び TNF 阻害薬の種類に影響されないことが示された。

2) Clinical Characteristics of Patients with Spondyloarthritis in Japan in Comparison with Other Regions of the World. J Rheumatol. 2019, 46 (8) 896-903. 要旨²⁴

【要旨】

日本人 161 例を含む 3,984 例の脊椎関節炎を対象とした解析によると、axSpA と診断された日本人患者は 77/161 例であった。なお、これらのうち 66 例に仙腸骨の X 線所見がみられたが、AS の X 線基準を満たす割合は不明である。77 例中 19 例が生物学的製剤による治療を受けており、19 例すべてが TNF 阻害薬による治療を経験していた。

3) Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2018 Feb;37(2):439-450. 要旨²⁵

【要旨】

無作為化比較試験に登録された生物学的製剤による治療を受けた強直性脊椎炎 (AS) 及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA) 患者における重篤な感染症のリスクを評価した。MEDLINE (PubMed 経由)、EMBASE、Cochrane Library、及び米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) 両方の年次学会の抄録アーカイブの系統的文献検索を、2015 年 10 月まで行った。2403 人の患者のデータを有する 25 の RCT を分析した。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 試験では、5 種類の TNF 阻害薬 (アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ及びインフリキシマブ) 及び 3 種類の非 TNF 阻害薬 (サリルマブ、トシリズマブ、セクキヌマブ) が投与された。重篤な感染症のリスクに差はなく、生物学的製剤を投与された AS 及び nr-axSpA 患者では対照群と比較して数値的にわずかに増加したのみであった (OR=1.42;95%信頼区間 0.58~3.47)。AS 患者 (p=0.29) 及び nr-axSpA 患者 (p=0.89) においても、重篤な感染症に対する生物学的製剤の有意な効果は対照群と比較して認められなかった。無作為化比較試験の対象となった AS 患者及び nr-axSpA 患者における生物学的製剤の使用は、プラセボ、NSAIDs 又は csDMARDs と比較して、重篤な感染症のリスク上昇との有意な関連は認められなかった。

4) Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016 Feb;20(9):1-334 要旨²⁶

【要旨】

活動性 AS 又は nr-axSpA (ただし客観的な炎症徴候を伴うもの) の治療を目的とした、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ及びインフリキシマブの臨床的有効性、安全性及び費用対効果を検討した。無作為化比較試験 (RCT) からの臨床効果データをバイズネットワークメタ分析法を用いて解析した。合計 28 件の RCT が特定され、26 件がプラセボ対照 (大部分は最長 12 週間) であった;17 例が非盲検の実薬投与のみの期間に移行した。AS 集団及び nr-axSpA 集団のいずれにおいても、TNF 阻害薬は機能の改善及び疾患活動性の低下という点で患者に臨床的に重要なベネフィットをもたらした。

5) Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. Sep-Oct 2016;34(5):935-940. 要望 27

【要旨】

本 review では、第一選択非ステロイド性抗炎症 (NSAID) 治療が失敗した X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA) 患者における TNF 阻害薬の有効性と忍容性を検討した試験データを review した。無作為化比較試験から得られた有効性データを用いて個々の TNF 阻害薬の治療必要数 (NNT) を算出した後、レスポナーあたりの費用を算出し、各治療の価値を示した。アダリムマブ、エタネルセプト及びセルトリズマブペゴルはいずれも nr-axSpA 患者に有効であり、忍容性は良好であった。エタネルセプト又はアダリムマブを投与した場合、ASAS20 又は ASAS40 に達する可能性が高く、NNT はアダリムマブが最も低く、有害事象のリスクはセルトリズマブペゴル 200 mg の 2 週間隔投与群の方が高かった。レスポナーあたりの費用はアダリムマブが最も低かった。すべての TNF 阻害薬は nr-axSpA 患者における臨床的改善と関連していたが、アダリムマブはエタネルセプト及びセルトリズマブペゴルよりも良好な費用対効果を示した。

6) Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1241-8. 要望 28

【要旨】

強直性脊椎炎 (AS) 及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA) の治療に対し、TNF 阻害薬対プラセボの効果についてメタ解析を実施した。系統的文献検索は、2 人のレビューアーにより独立して行った。アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ又はインフリキシマブの承認用量における有効性をプラセボと比較検討する二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) が含まれた。3096 人の患者のデータを有する 20 の試験:AS 患者の 15 試験、nr-axSpA 患者の 4 試験及び両方の患者の 1 試験を分析対象とした。AS 患者では、BASDAI、BASFI 及び ASAS40 に対する TNF 阻害薬の有効性はプラセボより優れていた。nr-axSpA 患者では差が小さかったが、疾患重症度の代用として公表年を調整した後、AS 試験と nr-axSpA 試験の効果量に差は認められなかった。プラセボと比較して、TNF 阻害薬は AS 患者と nr-axSpA 患者の両方で、臨床的に意義のある疾患活動性と機能的能力の改善を示した。

7) Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. Expert Opin Investig Drugs. 2014 May;23(5):647-59. ^{要望 29}

【要旨】

TNF 阻害薬による治療の導入は、強直性脊椎炎（AS）患者における治療の基礎であった。本レビューには、体軸性脊椎関節炎（axSpA）、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）及び AS の両サブタイプが含まれる。活動性 AS 患者に対して承認されている 5 つの TNF 阻害薬アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ、及びインフリキシマブが含まれる。Expert Opinion: TNF 阻害薬は AS および nr-axSpA 患者の徴候及び症状の軽減に有効である。TNF 阻害薬は脊椎の炎症を軽減するが、新しい骨形成に対する効果は明らかではないが、4 年の評価では X 線評価による骨形成進行の減速があるかもしれない。特定の患者では TNF 阻害薬の用量を経時的に減量することが可能と考えられる。治療が奏功しない場合、他の TNF 阻害薬への切り替えが大半の症例で有効である。TNF 阻害薬の長期データは良好な安全性プロファイルを示唆している。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書に記載された報告を再掲する。

<海外における教科書等>

1) Rheumatology, 2-Volume Set, 7th Edition, 2018, Marc C, et al. ^{要望 30}

AS 患者における TNF 阻害薬の良好な有効性にに基づき、axSpA の ASAS 分類基準を満たし、X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎の患者を除外した nr-axSpA 患者を対象として、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト及びゴリムマブの 4 つの第 III 相試験を実施した。いずれの試験でも、12 週間又は 16 週間の投与期間中、プラセボと比較して良好な有効性が示された。いずれの試験でも、プラセボ対照期後に実薬に切り替えて長期追跡調査を行った。これらの試験の一部のサブ解析では、ベースライン時に炎症の客観的徴候（CRP 上昇や SI 関節又は脊椎の MRI 上の活動性炎症など）が認められた患者では、TNF 阻害薬に対する反応が良好であることが示された。これらの結果から、これら 4 種類の TNF 阻害薬は、欧州連合（28 カ国）及びその他多くの国で 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徴候が認められていることが必須であるが（これは、体軸性 SpA の治療に関する ASAS/EULAR 勧告の最新版にも含まれている）、世界のすべての地域で認めら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、TNF 阻害薬に対するより良好な反応が示される可能性があるが、これは現在のところ必須ではない。この欧州連合の添付文書に従って AS 患者と nr-axSpA 患者の治療有効性を比較した場合、結果はほとんど同じである。

<日本における教科書等>

1) 膠原病・リウマチ診療 第 4 版 ^{要望 31}

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA) に対する生物学的製剤の治療について、現在欧州ではインフリキシマブ以外の TNF 阻害薬に、nr-axSpA への適用がある旨が記載されている。

(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 management recommendations for axial spondyloarthritis 2016 要望 14

axSpA の治療については、NSAID で効果不十分の場合に、生物学的製剤の投与が考慮される。生物学的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 阻害薬から開始すべきとされている。

推奨 9 従来の治療を実施したにも関わらず活動性が高い患者に対して bDMARDs による治療を検討すべきである。現行の治療では TNF 阻害薬から開始する。

ASAS/EULAR recommendations については2022年6月の欧州リウマチ学会において update 版が発表された^{企業3}。NSAID で効果不十分の場合に生物学的製剤または JAK 阻害薬が考慮され、エビデンスが多い TNF 阻害薬または IL-17 阻害薬から開始すべきと変更された。一方で再燃を繰り返す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 α の抗体製剤を投与すべきという推奨も新たに記載された。

推奨 9 従来の治療を実施したにも関わらず活動性が高い患者に対して TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬または 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 阻害薬または 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 α の抗体製剤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。

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 要望 15,16

Nr-axSpA の治療について、NSAID で効果不十分の場合に、セクキヌマブやイキセキズマブよりも優先して最初の生物学的製剤として TNF 阻害薬が推奨されている。また、強直性脊椎炎における推奨ではあるが、再燃を繰り返すぶどう膜炎や炎症性腸疾患を有する場合は TNF 阻害薬の使用が推奨されている。

推奨 39 再燃を繰り返すぶどう膜炎を伴う強直性脊椎炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、他の生物学的製剤に比べて条件付きで推奨する。

推奨 41 炎症性腸疾患を伴う強直性脊椎炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、他の生物学的製剤に比べて条件付きで推奨する。

推奨 56 NSAIDs 治療後も活動性の X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、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 治療後も活動性の X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、tofacitinib による治療に比べて条件付きで推奨する。

推奨 60 NSAIDs 治療後も活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人において、TNF 阻害薬による治療を、セクキヌマブまたはイクセキズマブによる治療に比べて条件付きで推奨する。

3) APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations 2018 要望 17

axSpA の治療については、NSAID で効果不十分の場合に、生物学的製剤の投与が考慮される。生物学的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 阻害薬から開始すべきとされている。

推奨 6 2 種類の NSAIDs 治療で効果不十分であった活動性の体軸性脊椎関節炎 (X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を含む) の患者に biological DMARDs (bDMARDs) の使用を強く推奨する。

推奨 8 初めの bDMARDs 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) 乾癬性関節炎 (関節症性乾癬、PsA) および強直性脊椎炎 (AS) に対する TNF 阻害薬使用の手引き (2021 年 9 月改訂版) 要望 32

AS の治療については、2 種類 以上の NSAIDs を計 4 週間以上使用しても効果不十分である活動性 AS 患者 (BASDAI \geq 4 または ASDAS \geq 2.1) で、活動性を示す他覚的な所見 (他の原因によらない炎症反応上昇または AS の活動性を示す MRI 所見陽性) がある場合、TNF 阻害薬の投与が考慮される。

2) 脊椎関節炎診療の手引き 2020 要望 3

AS の治療については、NSAID で効果不十分の場合に、生物学的製剤の投与が考慮される。生物学的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 阻害薬から開始すべきとされている。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、AS に準じた治療が行われているのが実際であるとされている。また、海外で TNF 阻害薬が nr-axSpA に承認されており、使用が推奨されていることを上記の ASAS-EULAR のガイドライン等も引用して述べられている。

(5) 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 (上記 (1) 以外) について

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—企業 1,2,4

体軸性脊椎炎の全国疫学調査において、2 次調査で回収された nr-axSpA 患者 84 名のうち、39 名 (46.4%) で生物学的製剤が使用されており、そのうち 29 名 (74.3%) にアダリムマブが使用されていた。アダリムマブ使用 29 例中有効例は 26 例 (89.7%) であり、性別不明 2 例を除いた男女別では、有効例は男性 17 例中 16 例 (94.1%)、女性 10 例中 8 例 (80%) であっ

た。アダリムマブ使用 29 例の HLA-B27 保有率は 24% (7 例/29 例), HLA-B27 非保有率は 45% (13 例/29 例), 検査未実施・無記入は 31% (9 例/29 例)であった。HLA-B27 とアダリムマブの有効性の関係について, HLA-B27 保有者では有効例は 100%(7 例/7 例), HLA-B27 非保有者では 84.6% (11 例/13 例), 検査未実施・無記入では 88.9% (8 例/9 例)であった。以上の調査結果から, 国内の nr-axSpA 患者におけるアダリムマブの有効性が認められた。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

アダリムマブは, 海外では, 活動性の nr-axSpA に対する無作為化試験により^{要望 5}, 有効性及び安全性が認められており, 英独仏 3 カ国において, X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の適応症を有している。海外のガイドラインでは, NSAIDs で効果が不十分な患者について TNF 阻害薬の使用が推奨されており^{要望 14-17, 企業 3}, 国内の脊椎関節炎診療の手引き 2020 では, 海外での TNF 阻害薬の推奨について引用されている^{要望 3}。

国内では, AS 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, axSpA の全国疫学調査が実施され, nr-axSpA 患者 84 名のうち 29 名にアダリムマブが使用されており, そのうち 89.7%が有効であったと報告された^{企業 1,2,4}。アダリムマブは, 関節リウマチを含む多くの疾患で承認されており, 日本人に対する安全性について十分なエビデンスがある。また, AS の全例調査が完了しており, 実臨床下での日本人 AS 患者に対する有効性・安全性が確立されている。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おり^{要望 3}, nr-axSpA 患者に対するアダリムマブの使用は妥当であると考えられる。

< 要望効能・効果について >

上述の海外の承認状況, 海外の臨床試験成績^{要望 5}, 及び国内外のガイドラインにおける TNF 阻害薬の推奨等^{要望 3, 14-17, 企業 3}を踏まえると, 既存治療薬 (NSAIDs 等) 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に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考え。したがって, 要望効能・効果である「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」を設定することは妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

アダリムマブの英独仏 3 カ国における添付文書では, 40 mg を隔週皮下投与することと記載されている。海外の無作為化臨床試験^{要望 5}においても, 40 mg 隔週皮下投与で実施され, アダリムマブの良好な有効性及び安全性が認められている。

本邦における axSpA の全国疫学調査^{企業 1,2,4}では, アダリムマブの使用用量の情報は収集されていないものの, 国内の AS の用法・用量を踏まえると, アダリムマブ 40 mg または 80 mg の隔週皮下投与で使用されていると推測される。しかしながら, 上述の通り, 海外の承認用量及び無作為化臨床試験には 80 mg の用量は含まれておらず, 日本人の nr-axSpA 患者においても, 海外と同様の 40 mg の隔週皮下投与で用いることが妥当と考える。以上より, 要望用法・用量である「通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。」を設定することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

Nr-axSpA を含む、axSpA の海外のガイドライン^{要望 14-17, 企業 3}では、NSAIDs で効果不十分な場合、bDMARDs の使用が考慮され、現行の治療は TNF 阻害薬の開始が推奨される。またそれらの海外のガイドラインでは、IL-17 阻害薬は炎症性腸疾患を合併した axSpA 患者には投与を避けること、炎症性腸疾患又はぶどう膜炎を合併する場合には他の bDMARDs よりも TNF 阻害薬が推奨されている。

本邦においても海外と同様に、TNF 阻害薬であるアダリムマブが、既存治療薬（NSAIDs 等）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に対する治療選択肢となり、炎症性腸疾患又はぶどう膜炎を合併する場合には他の bDMARDs よりも推奨度の高い治療選択肢となると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

以下の理由より、更なる臨床試験の実施は不要であり、また実施困難であると判断する。

- ・国内外ガイドライン及び教科書等において、本剤による治療が推奨されている。加えて、上述の文献報告及び本邦における本剤の使用実態を踏まえると、nr-axSpA 患者に対するアダリムマブの有用性のエビデンスは十分であり、新たな臨床試験を実施する必要はない。

- ・本邦での nr-axSpA 患者数は推計 800 人と極めて限られることから、nr-axSpA 患者を対象とした臨床試験を本邦のみで実施することは困難である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

学会要望書の参考文献（文献番号の前に要望と記載）

要望 1) 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 平成 29 年度 総括・分担研究報告書

要望 2) Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Arthritis Care Res 2013;65:1299-1306

要望 3) 日本脊椎関節炎学会／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：脊椎関節炎診療の手引き 2020

要望 4) van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136-46.A

要望 5) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):815-22.

- 要望 6) Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):556-62.
- 要望 7) Sieper J, Holbrook T, Black C, et al. Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34: 975-83.
- 要望 8) Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:429-37.
- 要望 9) Davis J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum*. 2005;53:494-501.
- 要望 1 0) Maksymowych W, Mease P, Rao S. Effect of adalimumab on function, health related quality of life, work productivity, and daily activities in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):Abs1312.
- 要望 1 1) Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:39–47.
- 要望 1 2) Song IH, Weiß A, Hermann K, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial *Ann Rheum Dis*. 2013;72:823–825.
- 要望 1 3) Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
- 要望 1 4) van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
- 要望 1 5) Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, 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 (10): 1599-1613.
- 要望 1 6) Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, 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 (10): 1285-1299.
- 要望 1 7) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, et al. 2018 APLAR Axial Spondyloarthritis Treatment Recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):340–56.
- 要望 1 8) Humira EPRA product information (2021 年 9 月改訂)
- 要望 1 9) Haibel, H, Rudwaleit, M, Listing, J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a

twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1981-1991.

要望 2 0) Désirée van der Heijde, Joachim Sieper, Walter P Maksymowych, 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(1):61

要望 2 1) Robert Landewé, Joachim Sieper, Philip Mease, 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(10142):134-144.

要望 2 2) Gerd R Burmester, Kenneth B Gordon, James T Rosenbaum, 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 Jan;37(1):364-380.

要望 2 3) Yupeng Huang, Yuehong Chen, Tao Liu, et al. Impact of tumor necrosis factor α inhibitors on MRI inflammation in axial spondyloarthritis assessed by Spondyloarthritis Research Consortium Canada score: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Dec 31;15(12):e0244788.

要望 2 4) Kishimoto M, Yoshida K, Ichikawa N, et al, Clinical Characteristics of Patients with Spondyloarthritis in Japan in Comparison with Other Regions of the World. *J Rheumatol.* 2019, 46 (8) 896-903.

要望 2 5) Sen Wang, Qian He, Zongwen Shuai. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2018 Feb;37(2):439-450.

要望 2 6) Mark Corbett, Marta Soares, Gurleen Jhuti, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 Feb;20(9):1-334.

要望 2 7) Ignazio Olivieri, Caterina Fanizza, Michele Gilio, et al. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2016;34(5):935-940.

要望 2 8) Johanna Callhoff, Joachim Sieper, Anja Weiß, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1241-8.

要望 2 9) Juergen Braun, Xenofon Baraliakos, Frank Heldmann, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014 May;23(5):647-59.

要望 3 0) *Rheumatology, 2-Volume Set, 7th Edition, 2018, Marc C, et al*

要望 3 1) 針谷正祥, 他 : Evidence Based Medicine を活かす 膠原病・リウマチ診療
第4版

要望 3 2) 乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）および強直性脊椎炎（AS）に対する

企業見解で使用した参考文献（文献番号の前に企業と記載）

- 企業 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 総括・分担研究報告書
- 企業 2) Matsubara Y, Nakamura Y, Tamura N, *et al.*, A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. *Mod Rheumatol*, 2021, **00**, 1-8.
- 企業 3) Ramiro S. Update of the ASAS/EULAR Recommendations on the management of axial spondyloarthritis. European Congress of Rheumatology (EULAR) June 1-4, 2022, Copenhagen, Denmark
- 企業 4) 富田哲也, 松原優里, 中村好一. 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 2020/9 京都