

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本脊椎関節炎学会，一般社団法人 日本リウマチ学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； 日本 AS 友の会) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	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
	会社名	アヅヴィ合同会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
	用法・用量 (要望する用法・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。)

<p>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。)</p>	<p>約 800 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 0.0007%であった¹。当調査は、全国の整形外科 4805 施設・リウマチ科 1027 施設・小児科 2627 施設 (合計 8459 診療科) から 2222 診療科を選定して行われた。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²。nr-axSpA を含む 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。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能又は効果】 ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 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 ○関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) ○化膿性汗腺炎 既存治療で効果不十分な下記疾患 ○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 ○強直性脊椎炎 ○腸管型ベーチェット病 ○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 ○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る) ○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る) 【用法及び用量】 <関節リウマチ></p>

	<p>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。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>〈化膿性汗腺炎〉</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>〈強直性脊椎炎〉</p> <p>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。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉</p> <p>通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>〈腸管型ベーチェット病〉</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>〈クローン病〉</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる。</p> <p>〈潰瘍性大腸炎〉</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を、初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>

るものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)

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、心血管症などが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、関節障害などから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し得る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^{4,5}、健康関連 QOL^{6,7} 及び労働アウトカム等^{8,9,10}、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 欧米等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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

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^{11,12,13}、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^{14,15,16,17}。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、腫瘍壊死因子 α 阻害薬 (TNF 阻害薬) が使用される。axSpA では、従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (csDMARDs) 及びコルチコステロイドの長期投与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。

本邦で、IL-17 阻害薬であるコセンティクス、トルツ及びルミセフが本邦で nr-axSpA に対して承認されたものの、前述の通り炎症性腸疾患合併例に投与を避けるべきであることから、依然として有効性が確認された異なる作用機序である腫瘍壊死因子 α 阻害薬 (TNF 阻害薬) が、治療薬として強く望まれている。

	<p>国内の AS の治療においては NSAID 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被験者においては，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，(5) で述べる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>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 （必ずいずれかをチェックする。）</p>
<p>備考</p>	

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</p>	<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>						
	<p>〔欧米等6か国での承認内容〕</p>						
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>						
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="379 1317 539 1644"> <p>販売名（企業名）</p> </td> <td data-bbox="539 1317 1396 1644"> <p>承認なし</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1644 539 1832"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="539 1644 1396 1832"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1832 539 2024"> <p>用法・用量</p> </td> <td data-bbox="539 1832 1396 2024"></td> </tr> </table>	<p>販売名（企業名）</p>	<p>承認なし</p>	<p>効能・効果</p>		<p>用法・用量</p>
<p>販売名（企業名）</p>	<p>承認なし</p>						
<p>効能・効果</p>							
<p>用法・用量</p>							

載する。)	備考	
	英国 18 販売名 (企業名)	Humira 20 mg solution for injection in pre-filled syringe Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe Humira 40 mg solution for injection in pre-filled pen Humira 80 mg solution for injection in pre-filled syringe Humira 80 mg solution for injection in pre-filled pen (Abbvie Inc)
	効能 ・効果	<p>[Rheumatoid arthritis]</p> <p>Humira in combination with methotrexate, is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis in adult patients when the response to disease-modifying anti-rheumatic drugs including methotrexate has been inadequate. • the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with methotrexate. <p>Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate.</p> <p>Humira has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.</p> <p>[関節リウマチ]</p> <p>ヒュミラとメトトレキサートの併用投与は以下の患者に適応となる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者で、メトトレキサートを含む疾患修飾性抗リウマチ薬の効果が不十分な場合。 • メトトレキサートによる治療歴のない成人における、重度で活動性かつ進行性の関節リウマチ。 <p>メトトレキサートに不耐性の場合、又はメトトレキサートの継続投与が不適切な場合は、ヒュミラを単剤療法として投与することができる。</p> <p>Humira をメトトレキサートと併用すると、X線評価による関節破壊の進行速度を低下させ、身体機能を改善することが示され</p>

		<p>ている。</p> <p>[Juvenile idiopathic arthritis] [Polyarticular juvenile idiopathic arthritis] Humira in combination with methotrexate is indicated for the treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis, in patients from the age of 2 years who have had an inadequate response to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate. Humira has not been studied in patients aged less than 2 years.</p> <p>[若年性特発性関節炎] [多関節型若年性特発性関節炎] ヒュミラとメトトレキサートの併用は、1剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分であった2歳以上の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者の治療を適応とする。メトトレキサートに不耐性である場合、又はメトトレキサートの継続投与が不適切な場合は、ヒュミラを単独療法として投与することができる。2歳未満の患者を対象としたヒュミラの試験は実施していない。</p> <p>[Enthesitis-related arthritis] Humira is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients, 6 years of age and older, who have had an inadequate response to, or who are intolerant of, conventional therapy.</p> <p>[付着部炎関連関節炎] ヒュミラは、6歳以上の既存治療で効果不十分又は忍容性がない活動性付着部炎関連関節炎患者の治療を適応とする。</p> <p>[Axial spondyloarthritis] [体軸性脊椎関節炎] [Ankylosing spondylitis (AS)] Humira is indicated for the treatment of adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to conventional therapy.</p> <p>[強直性脊椎炎（AS）] ヒュミラは、既存治療で効果不十分な重度の活動性強直性脊椎</p>
--	--	---

		<p>炎を有する成人患者の治療を適応とする。</p> <p><u>[Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS]</u> <u>Humira is indicated for the treatment of adults with severe axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS but with objective signs of inflammation by elevated CRP and / or MRI, who have had an inadequate response to, or are intolerant to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).</u></p> <p><u>[AS の X 線所見を伴わない体軸性脊椎関節炎]</u> <u>ヒュミラは、放射線学的に AS の所見は認められないが、CRP 及び/又は MRI の上昇により客観的な炎症徴候が認められる重度の体軸性脊椎関節炎を有する成人患者のうち、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) で効果不十分又は忍容性がない患者の治療に適応となる。</u></p> <p>[Psoriatic arthritis] Humira is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous disease-modifying anti rheumatic drug therapy has been inadequate. Humira has been shown to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (and to improve physical function.</p> <p>[乾癬性関節炎] ヒュミラは、疾患修飾性抗リウマチ薬による前治療で効果不十分な、活動性及び進行性の成人の乾癬性関節炎の治療を適応とする。ヒュミラは多関節対称性サブタイプの RA 患者において、X 線評価による末梢関節破壊の進行を抑制し、身体機能を改善することが示されている。</p> <p>[Psoriasis] Humira is indicated for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy.</p> <p>[乾癬] ヒュミラは全身療法の対象となる成人における中等症から重症の尋常性乾癬の治療を適応とする。</p> <p>[Paediatric plaque psoriasis]</p>
--	--	--

		<p>Humira is indicated for the treatment of severe chronic plaque psoriasis in children and adolescents from 4 years of age who have had an inadequate response to or are inappropriate candidates for topical therapy and phototherapies.</p> <p>[小児尋常性乾癬]</p> <p>ヒュミラは、局所療法及び光線療法が効果不十分であったか、これらの療法が不適切な4歳以上の小児及び青年における重症の尋常性乾癬の治療を適応とする。</p> <p>[Hidradenitis suppurativa (HS)]</p> <p>Humira is indicated for the treatment of active moderate to severe hidradenitis suppurativa (acne inversa) in adults and adolescents from 12 years of age with an inadequate response to conventional systemic HS therapy.</p> <p>[化膿性汗腺炎 (HS)]</p> <p>ヒュミラは、活動性の中等症から重症の化膿性汗腺炎を有する12歳以上の成人及び青年患者における従来 of 全身 HS 療法に対する反応が不十分な場合の治療を適応とする。</p> <p>[Crohn's disease]</p> <p>Humira is indicated for treatment of moderately to severely active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.</p> <p>[クローン病]</p> <p>ヒュミラは中等症から重症の活動期クローン病の治療を適応とし、コルチコステロイド及び/又は免疫抑制薬による十分かつ適切な治療を行っても効果が認められない、又はそのような治療に不耐性であるか医学的禁忌を有する成人患者を対象とする。</p> <p>[Paediatric Crohn's disease]</p> <p>Humira is indicated for the treatment of moderately to severely active Crohn's disease in paediatric patients (from 6 years of age) who have had an inadequate response to conventional therapy including primary nutrition therapy and a corticosteroid and/or an immunomodulator, or who are intolerant to or have contraindications for such therapies.</p> <p>[小児クローン病]</p>
--	--	---

	<p>ヒュミラの適応は、中等症から重症の活動期にある小児クローン病患者（6歳以上）で、一次栄養療法、コルチコステロイド及び/又は免疫調節薬を含む従来の治療法で十分な効果が得られないか、これらの治療法に忍容性がないか禁忌である患者を対象とする。</p> <p>[Ulcerative colitis] Humira is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6 mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.</p> <p>[潰瘍性大腸炎] ヒュミラは、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうちコルチコステロイド、6-メルカプトプリン（6-MP）又はアザチオプリン（AZA）による前治療で効果不十分な患者、もしくは、これらの薬剤に忍容性がない患者又は医学的禁忌を有する患者の治療に適応となる。</p> <p>[Uveitis] Humira is indicated for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients who have had an inadequate response to corticosteroids, in patients in need of corticosteroid-sparing, or in whom corticosteroid treatment is inappropriate.</p> <p>[ぶどう膜炎] ヒュミラは、非感染性の中間部、後部及び汎ぶどう膜炎の治療を適応とし、副腎皮質ステロイドで効果不十分な成人患者、副腎皮質ステロイドの減量が必要な患者又は副腎皮質ステロイドによる治療が不適切な患者を対象とする。</p> <p>[Paediatric Uveitis] Humira is indicated for the treatment of paediatric chronic non-infectious anterior uveitis in patients from 2 years of age who have had an inadequate response to or are intolerant to conventional therapy, or in whom conventional therapy is inappropriate.</p> <p>[小児ぶどう膜炎] ヒュミラは、既存治療で効果不十分又は不耐容であったか、既存治療が不適切な2歳以上の小児の非感染性前部ぶどう膜炎患者の治療を適応とする。</p>
用	Humira treatment should be initiated and supervised by specialist

	<p>法 ・用 量</p>	<p>physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Humira is indicated. Ophthalmologists are advised to consult with an appropriate specialist before initiation of treatment with Humira. Patients treated with Humira should be given the Patient Reminder Card.</p> <p>After proper training in injection technique, patients may self-inject with Humira if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary.</p> <p>During treatment with Humira, other concomitant therapies (e.g., corticosteroids and/or immunomodulatory agents) should be optimised.</p> <p>ヒュミラの投与は、ヒュミラの適応となる疾患の診断及び治療の経験を有する専門医が開始し、監督すること。本剤の投与を開始する前に適切な専門医に相談すること。ヒュミラの投与を受ける患者には患者注意カードを渡すこと。</p> <p>注射手技を適切に訓練した後、医師が適切であると判断し、必要に応じて医学的追跡調査を行うことにより、患者は自己注射することができる。</p> <p>ヒュミラの投与期間中は、他の併用療法（例:コルチコステロイド及び/又は免疫調節薬）を最適化すること。</p> <p>Posology [<i>Rheumatoid arthritis</i>] The recommended dose of Humira for adult patients with rheumatoid arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection. Methotrexate should be continued during treatment with Humira.</p> <p>Glucocorticoids, salicylates, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or analgesics can be continued during treatment with Humira.</p> <p>In monotherapy, some patients who experience a decrease in their response to Humira 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg adalimumab every week or 80 mg every other week.</p>
--	-----------------------	---

Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period.

Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.

Dose interruption

There may be a need for dose interruption, for instance before surgery or if a serious infection occurs.

Available data suggest that re-introduction of Humira after discontinuation for 70 days or longer resulted in the same magnitudes of clinical response and similar safety profile as before dose interruption.

用量

[関節リウマチ]

通常、成人関節リウマチ患者にはアダリムマブとして 40 mg を隔週で単回皮下注射する。本剤投与中はメトトレキサートの投与を継続すること。

ヒュミラの投与期間中、グルココルチコイド、サリチル酸、非ステロイド性抗炎症薬又は鎮痛薬を継続してもよい。

単剤療法では、ヒュミラ 40 mg 隔週投与の効果が減弱した患者に対して、アダリムマブ 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与への増量が有効な場合がある。

通常、投与開始から 12 週間以内に臨床効果が得られることを示唆するデータが得られている。この期間内に効果が認められない患者については、治療の継続を再考すること。

ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。

休薬

手術前や重篤な感染症が起こった場合などには、投与の中断が必要な場合もある。

入手可能なデータから、70日間以上の投与中止後にヒュミラの投与を再開した場合、投与中断前と同程度の臨床反応及び安全性プロファイルが得られることが示唆される。

[Ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and psoriatic arthritis]

The recommended dose of Humira for patients with ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and for patients with psoriatic arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection.

Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period.

[強直性脊椎炎、X線所見でASの所見が認められない体軸性脊椎関節炎及び乾癬性関節炎]

強直性脊椎炎、放射線学的にASの所見が認められない体軸性脊椎関節炎及び乾癬性関節炎患者に対するヒュミラの推奨用量は、アダリムマブ 40 mg の隔週皮下投与である。

通常、投与開始から12週間以内に臨床効果が得られることを示唆するデータが得られている。この期間内に効果が認められない患者については、治療の継続を再考すること。

[Psoriasis]

The recommended dose of Humira for adult patients is an initial dose of 80 mg administered subcutaneously, followed by 40 mg subcutaneously given every other week starting one week after the initial dose.

Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

Beyond 16 weeks, patients with inadequate response to Humira 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg every week or 80 mg every other week. The benefits and risks

		<p>of continued 40 mg weekly or 80 mg every other week therapy should be carefully reconsidered in a patient with an inadequate response after the increase in dosage. If adequate response is achieved with 40 mg every week or 80 mg every other week, the dosage may subsequently be reduced to 40 mg every other week.</p> <p>Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.</p> <p>[乾癬]</p> <p>通常、成人にはヒュミラとして初回に 80 mg を、初回投与から一週間後に 40 mg を隔週皮下投与する。</p> <p>16 週間を超えて治療を継続する場合は、この期間内に反応がみられない患者について慎重に再考すること。</p> <p>16 週以降は、ヒュミラ 40 mg の隔週投与で効果不十分の場合、40 mg の毎週投与又は 80 mg の隔週投与への増量が有効であると考えられる。増量後、効果不十分な場合には、40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与の有益性と危険性を慎重に再考すること。なお、40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与で十分な効果が得られた場合には、さらに 40 mg 隔週投与に減量することができる。</p> <p>ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。</p> <p>[<i>Hidradenitis suppurativa</i>]</p> <p>The recommended Humira dose regimen for adult patients with hidradenitis suppurativa (HS) is 160 mg initially at Day 1 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days), followed by 80 mg two weeks later at Day 15 (given as two 40 mg injections in one day). Two weeks later (Day 29) continue with a dose of 40 mg every week or 80 mg every other week (given as two 40 mg injections in one day). Antibiotics may be continued during treatment with Humira if necessary. It is recommended that the patient should use a topical antiseptic wash on their HS lesions on a daily basis during treatment with Humira.</p> <p>Continued therapy beyond 12 weeks should be carefully reconsidered in a patient with no improvement within this time period.</p>
--	--	---

		<p>Should treatment be interrupted, Humira 40 mg every week or 80 mg every other week may be re-introduced.</p> <p>The benefit and risk of continued long-term treatment should be periodically evaluated.</p> <p>Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.</p> <p>[化膿性汗腺炎]</p> <p>化膿性汗腺炎（HS）の成人患者に対するヒュミラの推奨用量は、160 mg の初回投与を Day 1 に行い（40 mg を一日に四回、又は 40 mg を一日に二回、連続して二日間）、その二週間後の 80 mg を Day 15 に投与する（40 mg を一日に二回）。二週間後（Day 29）、40 mg 毎週又は 80 mg 隔週の投与を継続する（40 mg を一日に二回投与）。必要に応じて、ヒュミラの投与中も抗生物質の投与を継続することができる。ヒュミラの投与期間中は、化膿性汗腺炎病変に外用消毒剤による洗浄を毎日行うことが推奨される。</p> <p>12 週を超えて治療を継続することは、この期間内に改善がみられない患者では慎重に再考する必要がある。</p> <p>投与を中断した場合、ヒュミラ 40 mg の毎週投与又は 80 mg の隔週投与を再開することができる。</p> <p>長期投与継続のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。</p> <p>ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。</p> <p>[Crohn's disease]</p> <p>The recommended Humira induction dose regimen for adult patients with moderately to severely active Crohn's disease is 80 mg at Week 0 followed by 40 mg at Week 2. In case there is a need for a more rapid response to therapy, the regimen 160 mg at Week 0 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days), 80 mg at Week 2 (given as two 40 mg injections in one day), can be used with the awareness that the risk for adverse events is higher during induction.</p>
--	--	--

		<p>After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection. Alternatively, if a patient has stopped Humira and signs and symptoms of disease recur, Humira may be re-administered. There is little experience from re-administration after more than 8 weeks since the previous dose.</p> <p>During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines.</p> <p>Some patients who experience decrease in their response to Humira 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg Humira every week or 80 mg every other week.</p> <p>Some patients who have not responded by Week 4 may benefit from continued maintenance therapy through Week 12. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.</p> <p>Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.</p> <p>[クローン病]</p> <p>中等症から重症の活動期クローン病成人患者に対するヒュミラの推奨導入用量は、80 mg を 0 週に投与し、その後 40 mg を 2 週に投与する。より迅速な治療反応が必要な場合は、導入療法中に有害事象のリスクが高いことを認識した上で、160 mg を 0 週目に投与（40 mg を一日に四回投与、又は 40 mg を二回/日、連続二日間投与）、80 mg を 2 週目に投与（40 mg を一日に二回投与）することができる。</p> <p>導入療法後の推奨用量は 40 mg 隔週皮下投与である。患者がヒュミラの投与を中止し、疾患の徴候及び症状が再発した場合は、ヒュミラを再投与してもよい。前回投与から 8 週間を超えて再投与した経験は少ない。</p> <p>維持療法中は、診療ガイドラインに従ってコルチコステロイドを漸減してもよい。</p>
--	--	--

		<p>ヒュミラ 40 mg 隔週投与の効果が減弱した患者では、ヒュミラ 40 mg 隔週投与又は 80 mg 隔週投与への増量が有効な場合がある。</p> <p>4 週目までに効果が認められなかった一部の患者では、12 週目まで維持療法を継続することでベネフィットが得られる可能性がある。この期間内に効果が認められない患者については、治療の継続を慎重に再考すること。</p> <p>ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。</p> <p>[<i>Ulcerative colitis</i>]</p> <p>The recommended Humira induction dose regimen for adult patients with moderate to severe ulcerative colitis is 160 mg at Week 0 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days) and 80 mg at Week 2 (given as two 40 mg injections in one day). After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection.</p> <p>During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines.</p> <p>Some patients who experience decrease in their response to 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg Humira every week or 80 mg every other week.</p> <p>Available data suggest that clinical response is usually achieved within 2-8 weeks of treatment. Humira therapy should not be continued in patients failing to respond within this time period.</p> <p>Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.</p> <p>[潰瘍性大腸炎]</p> <p>中等症から重症の成人潰瘍性大腸炎患者に対するヒュミラの推奨導入用量は、160 mg を 0 週目（40 mg を一日四回、又は 40 mg を二日間連日二回）に投与し、80 mg を 2 週目（40 mg を一日</p>
--	--	--

		<p>二回) に投与する。導入療法後の推奨用量は 40 mg 隔週皮下投与である。</p> <p>維持療法中は、診療ガイドラインに従ってコルチコステロイドを漸減してもよい。</p> <p>40 mg 隔週投与に対する反応が低下した患者では、ヒュミラの用量を 40 mg 隔週投与又は 80 mg 隔週投与に増量することで効果が得られる場合がある。</p> <p>通常、投与開始から 28 週間以内に臨床効果が得られることを示唆するデータが得られている。この期間内に効果が認められない場合は、本剤の投与を継続しないこと。</p> <p>ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。</p> <p>[Uveitis]</p> <p>The recommended dose of Humira for adult patients with uveitis is an initial dose of 80 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose. There is limited experience in the initiation of treatment with Humira alone. Treatment with Humira can be initiated in combination with corticosteroids and/or with other non-biologic immunomodulatory agents. Concomitant corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice starting two weeks after initiating treatment with Humira.</p> <p>It is recommended that the benefit and risk of continued long-term treatment should be evaluated on a yearly basis.</p> <p>Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.</p> <p>[ぶどう膜炎]</p> <p>通常、成人のぶどう膜炎患者にはヒュミラとして初回に 80 mg を、初回投与から一週間後に 40 mg を隔週投与する。ヒュミラの単剤投与の開始経験は限られている。ヒュミラの投与は、コルチコステロイド及び/又は他の非生物学的免疫調節薬との併用により開始することができる。臨床診療に応じて、ヒュミラの</p>
--	--	--

		<p>投与開始から2週間後にコルチコステロイドを漸減してもよい。</p> <p>長期投与継続のリスク・ベネフィットを毎年評価することが推奨される。</p> <p>ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。</p> <p>Special populations</p> <p>Elderly No dose adjustment is required.</p> <p>Renal and/or hepatic impairment Humira has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.</p> <p>特別な集団</p> <p>高齢者 用量調節は不要である。</p> <p>腎機能障害及び/又は肝機能障害 これらの患者集団を対象としたヒュミラの試験は実施していない。推奨用量はない。</p> <p>Paediatric population [<i>Juvenile idiopathic arthritis</i>] <i>Polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 2 years of age</i></p> <p>The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 2 years of age is based on body weight (Table 1). Humira is administered every other week via subcutaneous injection.</p> <p>Table 1. Humira Dose for Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient Weight</th> <th>Dosing Regimen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 kg to < 30 kg</td> <td>20 mg every other week</td> </tr> <tr> <td>≥ 30 kg</td> <td>40 mg every other week</td> </tr> </tbody> </table>	Patient Weight	Dosing Regimen	10 kg to < 30 kg	20 mg every other week	≥ 30 kg	40 mg every other week
Patient Weight	Dosing Regimen							
10 kg to < 30 kg	20 mg every other week							
≥ 30 kg	40 mg every other week							

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

There is no relevant use of Humira in patients aged less than 2 years for this indication.

Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.

小児集団

[若年性特発性関節炎]

2歳からの多関節型若年性特発性関節炎

多関節に活動性を有する2歳以上の若年性特発性関節炎患者に対するヒュミラの推奨用量は体重に基づく(表1)。本剤は2週間に1回、皮下注射する。

表1 多関節型若年性特発性関節炎患者に対するヒュミラの用量

患者の体重	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

通常、投与開始から12週間以内に臨床効果が得られることを示唆するデータが得られている。この期間内に効果が認められない患者については、治療の継続を慎重に再考すること。

2歳未満の患者に対するヒュミラの適応はない。

ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。

[*Enthesitis-related arthritis*]

The recommended dose of Humira for patients with enthesitis-related arthritis from 6 years of age is based on body weight (Table 2).

Humira is administered every other week via subcutaneous injection.

Table 2. Humira Dose for Patients with Enthesitis-Related Arthritis

Patient Weight	Dosing Regimen
15 kg to < 30 kg	20 mg every other week
≥ 30 kg	40 mg every other week

Humira has not been studied in patients with enthesitis-related arthritis aged less than 6 years.

Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.

[付着部炎関連関節炎]

6歳以上は体重による腱付着部炎関連関節炎患者に対する本剤の推奨用量は表2のとおりである。本剤は2週間に1回、皮下注射する。

表2 付着部炎関連関節炎患者に対するヒュミラの用量

患者の体重	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

6歳未満の腱付着部炎関連関節炎患者を対象としたヒュミラの試験は実施していない。

ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。

[*Paediatric plaque psoriasis*]

The recommended Humira dose for patients with plaque psoriasis from 4 to 17 years of age is based on body weight (Table 3). Humira is administered via subcutaneous injection.

Table 3. Humira Dose for Paediatric Patients with Plaque Psoriasis

Patient Weight	Dosing Regimen
15 kg to < 30 kg	Initial dose of 20 mg, followed by 20 mg given every other week starting one week after the initial dose
≥ 30 kg	Initial dose of 40 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose

Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully considered in a patient not responding within this time period.

If retreatment with Humira is indicated, the above guidance on dose and treatment duration should be followed.

The safety of Humira in paediatric patients with plaque psoriasis has been assessed for a mean of 13 months.

There is no relevant use of Humira in children aged less than 4 years for this indication.

Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.

[小児尋常性乾癬]

4歳から17歳までの局面型乾癬患者に対するヒュミラの推奨用量は体重に基づく（表3）。本剤は皮下投与する。

表3 小児尋常性乾癬患者に対するヒュミラの用量

患者の体重	用法・用量
15 kg 以上 30 kg 未満	20 mg を初回投与し、その一週間後から 20 mg を隔週投与
30 kg 以上	40 mg を初回投与し、その一週間後から 40 mg を隔週投与

この期間内に効果が認められない患者では、16 週間を超えて治療を継続することを慎重に検討すること。

ヒュミラの再投与が適応となる場合は、用量及び投与期間に関する上記のガイダンスに従うこと。

局面型乾癬の小児患者におけるヒュミラの安全性を平均 13 ヶ月間評価した。

4 歳未満の小児に対するヒュミラの適応はない。

ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。

		<p>[<i>Adolescent hidradenitis suppurativa (from 12 years of age, weighing at least 30 kg)</i>]</p> <p>There are no clinical trials with Humira in adolescent patients with HS. The posology of Humira in these patients has been determined from pharmacokinetic modelling and simulation.</p> <p>The recommended Humira dose is 80 mg at Week 0 followed by 40 mg every other week starting at Week 1 via subcutaneous injection.</p> <p>In adolescent patients with inadequate response to Humira 40 mg every other week, an increase in dosage to 40 mg every week or 80 mg every other week may be considered.</p> <p>Antibiotics may be continued during treatment with Humira if necessary. It is recommended that the patient should use a topical antiseptic wash on their HS lesions on a daily basis during treatment with Humira.</p> <p>Continued therapy beyond 12 weeks should be carefully reconsidered in a patient with no improvement within this time period.</p> <p>Should treatment be interrupted, Humira may be re-introduced as appropriate.</p> <p>The benefit and risk of continued long-term treatment should be periodically evaluated</p> <p>There is no relevant use of Humira in children aged less than 12 years in this indication.</p> <p>Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.</p> <p>[青年期化膿性汗腺炎（12歳以上、体重30kg以上）] 青年HS患者を対象としたヒュミラの臨床試験は実施されていない。これらの患者におけるヒュミラの用量は、薬物動態モデリング及びシミュレーションにより決定した。</p>
--	--	---

本剤の推奨用量は 80 mg を 0 週に皮下投与し、その後 40 mg を 1 週から隔週で皮下投与する。

本剤 40 mg 隔週投与で効果不十分な場合には、40 mg 隔週投与又は 80 mg 隔週投与への増量を考慮してもよい。

必要に応じて、ヒュミラの投与中も抗生物質の投与を継続することができる。ヒュミラの投与期間中は、化膿性汗腺炎病変に外用消毒剤による洗浄を毎日行うことが推奨される。

12 週を超えて治療を継続することは、この期間内に改善がみられない患者では慎重に再考する必要がある。

投与を中断した場合は、必要に応じてヒュミラの投与を再開してもよい。

また、長期投与を継続した場合のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。

本適応においては、12 歳未満の小児に対するヒュミラの適切な使用はない。

ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。

[Paediatric Crohn's disease]

The recommended dose of Humira for patients with Crohn's disease from 6 to 17 years of age is based on body weight (Table 4). Humira is administered via subcutaneous injection.

Table 4. Humira Dose for Paediatric Patients with Crohn's disease

Patient Weight	Induction Dose	Maintenance Dose Starting at Week 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg at week 0 and 20 mg at week 2 <p>In case there is a need for a more rapid response to</p>	20 mg every other week

		therapy with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose, the following dose may be used:	
	≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg at week 0 and 40 mg at week 2 <p>In case there is a need for a more rapid response to therapy with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose, the following dose may be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg at week 0 and 80 mg at week 2 	40 mg every other week
<p>Patients who experience insufficient response may benefit from an increase in dosage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 40 kg: 20 mg every week • ≥ 40 kg: 40 mg every week or 80 mg every other week <p>Continued therapy should be carefully considered in a subject not responding by week 12.</p> <p>There is no relevant use of Humira in children aged less than 6 years for this indication.</p> <p>Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.</p> <p>[小児クローン病] 6歳から17歳までのクローン病患者に対するヒュミラの推奨用量は体重に基づく（表4）。本剤は皮下投与する。</p>			

表 4 小児クローン病患者に対するヒュミラの用量

患者の体重	導入用量	維持用量 Week 4 から開始
40 kg 未満	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg を第 0 週に、 20 mg を第 2 週に投与 <p>導入用量が高いほど有害事象のリスクが高くなる可能性があることを認識した上でより速やかな治療反応が必要な場合は、以下の用量を用いることができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg を第 0 週に、 40 mg を第 2 週に投与 	20 mg 隔週投与
40 kg 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg を第 0 週に、 40 mg を第 2 週に投与 <p>導入用量が高いほど有害事象のリスクが高くなる可能性があることを認識した上で、治療に対するより迅速な反応が必要な場合は、以下の用量を用いることができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg を第 0 週に、 80 mg を第 2 週に投与 	40 mg 隔週投与

効果が不十分な患者では、用量を増量することで効果が得られることがある。

- 40 kg 未満:20 mg 毎週
- 40 kg 以上:40 mg 毎週又は 80 mg 隔週投与

12 週目までに効果が認められない場合、治療の継続を慎重に検討すること。

6 歳未満の小児に対するヒュミラの適応はない。

ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。

[Paediatric Uveitis]

The recommended dose of Humira for paediatric patients with uveitis from 2 years of age is based on body weight (Table 5). Humira is administered via subcutaneous injection.

In paediatric uveitis, there is no experience in the treatment with Humira without concomitant treatment with methotrexate.

Table 5. Humira Dose for Paediatric Patients with Uveitis

Patient Weight	Dosing Regimen
< 30 kg	20 mg every other week in combination with methotrexate
≥ 30 kg	40 mg every other week in combination with methotrexate

When Humira therapy is initiated, a loading dose of 40 mg for patients < 30 kg or 80 mg for patients ≥ 30 kg may be administered one week prior to the start of maintenance therapy. No clinical data are available on the use of a Humira loading dose in children < 6 years of age.

There is no relevant use of Humira in children aged less than 2 years in this indication.

It is recommended that the benefit and risk of continued long-term treatment should be evaluated on a yearly basis.

Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs.

[小児ぶどう膜炎]

2歳以上の小児ぶどう膜炎患者に対するヒュミラの推奨用量は体重に基づく（表5）。本剤は皮下投与する。

小児ぶどう膜炎では、メトトレキサートを併用せずにヒュミラを投与した経験はない。

表 5 小児ぶどう膜炎患者に対するヒュミラの用量

患者の体重	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

本剤の投与開始時は、体重 30 kg 未満の患者には初回負荷用量として 40 mg、体重 30 kg 以上の患者には初回負荷用量として 80 mg を維持療法開始の一週間前から投与することができる。6 歳未満の小児への負荷投与に関する臨床データは得られていない。

本適応においては、2 歳未満の小児に対するヒュミラの適応はない。

長期投与継続のリスク・ベネフィットを毎年評価することが推奨される。

ヒュミラは個々の治療ニーズに応じて他の含量及び/又は剤形で提供される。

[Paediatric ulcerative colitis]

The safety and efficacy of Humira in children aged 4-17 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Humira in children aged less than 4 years for this indication.

[小児潰瘍性大腸炎]

4 歳から 17 歳の小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。4 歳未満の小児に対するヒュミラの適応はない。

[Psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis]

There is no relevant use of Humira in the paediatric population for the indications of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.

Method of administration

Humira is administered by subcutaneous injection. Full instructions for use are provided in the package leaflet.

		<p>Humira is available in other strengths and presentations.</p> <p>[乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎を含む体軸性脊椎関節炎] 強直性脊椎炎及び乾癬性関節炎の適応に対する小児集団でのヒュミラの適切な使用はない。</p> <p>投与方法 本剤は皮下に注射する。使用方法の詳細は添付文書に記載されている。</p> <p>ヒュミラには他の含量及び剤形がある。</p>
	備考	
独 国 18	販 売 名 (企 業 名)	<p>Humira 20 mg solution for injection in pre-filled syringe</p> <p>Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe</p> <p>Humira 40 mg solution for injection in pre-filled pen</p> <p>Humira 80 mg solution for injection in pre-filled syringe</p> <p>Humira 80 mg solution for injection in pre-filled pen</p> <p>(Abbvie Inc)</p>
	効 能 ・効 果	英国と同様
	用 法 ・用 量	英国と同様
	備考	
仏 国 18	販 売 名 (企 業 名)	<p>Humira 20 mg solution for injection in pre-filled syringe</p> <p>Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe</p> <p>Humira 40 mg solution for injection in pre-filled pen</p> <p>Humira 80 mg solution for injection in pre-filled syringe</p> <p>Humira 80 mg solution for injection in pre-filled pen</p> <p>(Abbvie Inc)</p>
	効	英国と同様

	能 ・効 果	
	用 法 ・用 量	英国と同様
	備 考	
加 国	販 売 名 (企 業 名)	承認なし
	効 能 ・効 果	
	用 法 ・用 量	
	備 考	
豪 州	販 売 名 (企 業 名)	承認なし
	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、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載す	<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に下線)	
	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 ^{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 56 <u>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、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、secukinumab または ixekizumab による治療に比べて条件付きで推奨する。
		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	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. ¹⁹ 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. ⁵
	備考		
	英国	ガイドライン名	

る。)		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 ^{15,16}
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<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>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。</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、secukinumab または ixekizumab による治療に比べて条件付きで推奨する。</p>
	用法・用量 (または効能・効果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	<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):1981-1991.¹⁹</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):815-822.⁵</p>
	備考	
豪州	ガイドライン名	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 ¹⁷
	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 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。</p> <p>推奨 8 初めの bDMARDs 治療として TNF 阻害剤の使用を強く推奨する。</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	1) 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. 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：2021年5月27日

検索式：adalimumab and (non-radiographic or nonradiographic) : 49報

49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。解説および総説、主に他剤に関する報告は除外した。

<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; 72:815-822.⁵ (米国、加国ガイドライン引用文献2番、豪州ガイドライン引用文献1番)

【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):61²⁰

【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):134-144.²¹

【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):364-380.²²

【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※>

1) 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

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):e0244788.²³

【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) 896-903.²⁴

【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):439-450.²⁵

【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、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):1-334²⁶

【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、抗 TNF 製剤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):935-940.²⁷

【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、レスポンドあたり費用を算出し、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。レスポンドあたり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):1241-8.²⁸

【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、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):647-59.²⁹

【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、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

<海外における教科書等>

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

AS 患者における抗 TNF 製剤の良好な有効性に基づき、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、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 阻害剤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 種類の抗 TNF 製剤は、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 阻害剤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³¹

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 2016¹⁴
 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 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。
- 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^{15,16}
 Nr-axSpA の治療について、NSAID で効果不十分の場合に、secukinumab や ixekizumab 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。
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、secukinumab または ixekizumab による治療に比べて条件付きで推奨する。
- 3) APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations 2018¹⁷
 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 阻害剤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）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 2020³

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¹

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 adalimumab が使用されていた。Adalimumab 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。Adalimumab 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 adalimumab 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、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。また、文献検索の結果、海外では活動性の 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試験の報告があり⁵、米国等の主要国においても標準的な治療薬として位置付けられている。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 阻害剤の使用が推奨されており^{14, 15, 16, 17}、国内の脊椎関節炎診療の手引き 2020 においても引用されている³。国内では、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体軸性脊椎関節炎の全国疫学調査が実施され、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者 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% が有効であったとされた¹。

以上より、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する本剤投与の有効性は、日本人の患者において外挿できると考えられる。

< 要望効能・効果について >

1) 海外の承認状況、海外の臨床試験成績⁵、国内外のガイドラインの推奨^{3, 14, 15, 16, 17}等

を踏まえて、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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られ、当該効能・効果を設定することが妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 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⁵も、これらの添付文書における用法・用量の範囲内で実施され、アダリムマブの有効性が報告されている。本邦における体軸性脊椎関節炎の全国疫学調査¹ではアダリムマブの使用用量についての情報は収集されていないが、国内の強直性脊椎炎の用法・用量を踏まえると 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。一方で海外の承認用量や無作為化臨床試験では 80 mg の用量は含まれていないことから、日本人の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者においても、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られる。

<臨床的位置づけについて>

1) X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を含む、体軸性脊椎炎の海外のガイドライン^{14, 15, 16, 17}では、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、その中でも TNF 阻害薬の使用が推奨されている。またそれら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、特に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

1) 以下の理由と、上述した国内外の文献報告及び国内使用実態調査 ((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) の結果より、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した。

- ・本邦における使用実態、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ことから、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者におけるアダリムマブの有用性についてはエビデンス十分であり、新たな臨床試験を実施する必要はないと考える。

- ・本邦での X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者数は推計 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) 上述の通り，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治療については有効性及び安全性が認められており，国内外のガイドラインにおいても推奨されていることから，「未承認薬・適応外薬の要望」に記載の通り，早期承認にむけて公知申請の可能性をご検討頂きたく存じます。

6. 参考文献一覧

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
2. Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. *Arthritis Care Res* 2013;65:1299-1306
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
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
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.
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.
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.
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.
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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, et al. 2018 APLAR Axial Spondyloarthritis Treatment Recommendations. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):340–56.
 18. Humira EPRA product information (2021 年 9 月改訂)
 19. 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.
 20. 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
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. *Rheumatology*, 2-Volume Set, 7th Edition, 2018, Marc C, et al
31. 針谷正祥, 他 : Evidence Based Medicine を活かす 膠原病・リウマチ診療 第4版
32. 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 https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guide_tnf_psa_as/