

適正使用ガイド

アトピー性皮膚炎※1

円形脱毛症※2

※1 既存治療で効果不十分な疾患

※2 脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤 4mg 2mg:薬価基準収載 1mg:薬価基準未収載

オルミエント錠 4mg
2mg
1mg

olumiant® (baricitinib) tablets バリシチニブ錠

劇薬・処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

適応追加

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1-15.1.3参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊髄、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2.3 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.3、9.1.9、11.1.3参照]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、円形脱毛症〉

2.5 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

2.6 重度の腎機能障害を有する患者[7.3、7.12、9.2.1、16.6.1参照]

2.7 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.3、9.1.10、11.1.3参照]

2.8 ヘモグロビン値が $8\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者[8.3、9.1.11、11.1.3参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

2.9 透析患者又は末期腎不全（eGFRが $15\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満）の患者[7.8、9.2.2、16.6.1参照]

2.10 リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.3、9.1.10、11.1.3参照]

治療フローチャート

1. はじめに

2. オルミエント®錠
の作用機序

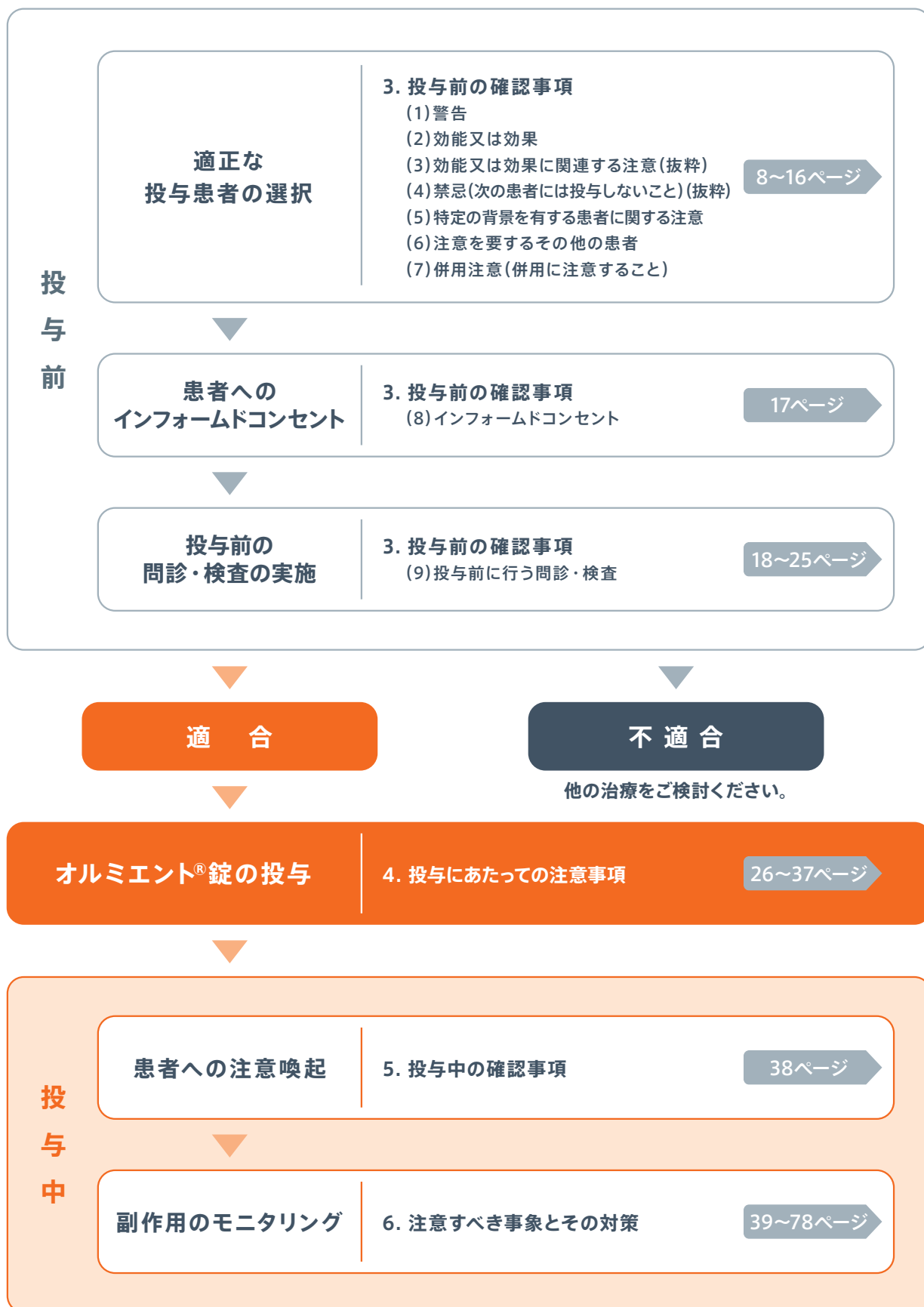
3. 投与前の
確認事項

4. 投与にあたっての
注意事項

5. 投与中の
確認事項

6. 注意すべき
事象とその対策

7. 安全性情報



目次

1. はじめに	5
2. オルミエント [®] 錠の作用機序	7
3. 投与前の確認事項	8
(1) 警告	8
(2) 効能又は効果	9
(3) 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)	9
(4) 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)	9
(5) 特定の背景を有する患者に関する注意	10
(6) 注意を要するその他の患者	14
(7) 併用注意 (併用に注意すること)	16
(8) インフォームドコンセント	17
(9) 投与前に行う問診・検査	18
4. 投与にあたっての注意事項	26
(1) 用法及び用量 (抜粋)	26
(2) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)	27
5. 投与中の確認事項	38
(1) 専門医との連携について	38
(2) 患者への注意事項	38
6. 注意すべき事象とその対策	39
(1) 重篤な感染症	39
(2) 帯状疱疹	44
(3) 血液障害	47
(4) 肝機能障害	59
(5) 静脈血栓塞栓症	61
(6) 間質性肺炎	65
(7) 消化管穿孔	66
(8) 悪性腫瘍	67
(9) 脂質代謝異常	70
(10) 心血管系事象	73
(11) CPK増加	75
7. 安全性情報	79
(1) 国内外臨床試験においてみられた副作用 (全体集団)	79
(2) 国内外臨床試験においてみられた副作用 (日本人集団)	85

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{T,SS}	定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク
C _{max}	最高血漿中濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
eGFR	推算糸球体ろ過量
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)
HDL	高比重リポ蛋白
IFN	インターフェロン
IGRA	インターフェロンγ遊離試験
IL	インターロイキン
IR	100人年あたりの発現率 (Incidence Rate)
IRD	発現率の差 (Incidence Rate Difference)
IRR	発現率の比 (Incidence Rate Ratio)
JAK	ヤヌスキナーゼ
LDL	低比重リポ蛋白
MACE	主要な心血管イベント (Major Adverse Cardiovascular Events)
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion タンパク2-K
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	有機アニオントランスポーター
P-gp	P-糖タンパク質
QOL	クオリティ・オブ・ライフ
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
VZV	水痘・帯状疱疹ウイルス

1. はじめに

この適正使用ガイドは、オルミエント[®]錠（一般名：バリシチニブ）（以下、本剤）をアトピー性皮膚炎及び円形脱毛症の患者さんに適正に使用していただくため、投与前の確認事項、投与にあたっての注意事項、投与中の確認事項、注意すべき事象とその対策などについて紹介したものです。

本剤をご使用いただく前に、最新の製品電子添文及び本適正使用ガイドを熟読していただき、本剤の適正使用をお願いいたします。

本剤は、JAK1及びJAK2に選択性を有するJAK阻害剤です。Incyte社が開発を始め、2010年にイーライリリー・アンド・カンパニーにその開発が移管されました。本剤は、2024年3月時点で、78の国や地域で承認されています。

本邦では、国内外における臨床試験〔第Ⅲ相臨床試験：RA-BEAM (JADV)、RA-BEGIN (JADZ)、RA-BUILD (JADX)、RA-BEACON (JADW) 試験等〕の結果より関節リウマチに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2016年3月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2017年7月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能又は効果で承認されました。

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患で、皮膚病変、激しいかゆみ、かゆみによる睡眠障害及び皮膚疼痛、及びこれらの症状によって引き起こされるQOLの低下を伴います。特に、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者さんでは、日常生活への影響が大きいにもかかわらず、治療選択肢が限られています。

そのような中、アトピー性皮膚炎の発症機序にかかわる多数のサイトカイン（IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、IL-31など）の主要なシグナル伝達経路（JAK-STAT経路）を標的としたJAK1及びJAK2の阻害剤である本剤がアトピー性皮膚炎の新規の経口治療薬としての選択肢になりうると考えられました。

本邦では、国内外における臨床試験〔第Ⅲ相臨床試験：BREEZE-AD1 (JAHL)、AD2 (JAHM)、AD7 (JAIY) 試験等〕の結果より成人のアトピー性皮膚炎（18歳以上）に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2020年1月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020年12月に成人に対する「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎^{注1)}」の効能又は効果で追加承認されました。

また、国際共同試験〔第Ⅲ相臨床試験：BREEZE-AD-PEDS (JAIP) 等〕の結果より小児（2歳以上18歳未満）のアトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2023年3月に本剤2mg錠及び4mg錠の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請とともに、用量調整の際に用いる1mg錠の剤形追加にかかわる新規承認申請を行い、2024年3月に小児に対する「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎^{注1)}」の用法及び用量追加の承認を取得しました。

注1) 最適使用推進ガイドライン対象

国際共同試験〔第Ⅲ相臨床試験：ACTT-2 (K001) 試験〕の結果より、レムデシビル併用下におけるSARS-CoV-2による肺炎に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2020年12月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年4月に「SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）」の効能又は効果で追加承認されました。

円形脱毛症は、瘢痕を伴わない脱毛斑を生じる後天性脱毛症であり、免疫特権を失った毛包を標的とした自己免疫反応による慢性の臓器特異的自己免疫疾患と考えられています。

円形脱毛症による脱毛の程度は患者さんによって異なり、頭髮の一部又は全体や、顔面及び身体の脱毛に及ぶ場合などさまざまです。外見上の印象を大きく左右するため、患者さん自身の悩みは深く、QOLにも影響する疾患にもかかわらず、治療選択肢が限られています。

円形脱毛症の発症には多数のサイトカイン（IFN- γ 、IL-2、IL-7、IL-15、IL-21など）が関与しています¹⁾。そこで、これらのサイトカインのJAK-STAT経路を標的としたJAK1及びJAK2の阻害剤である本剤が円形脱毛症の新規の経口治療薬としての選択肢になりうると考えられました。

1) Divito, S. J. et al.: Nat. Med., 20 (9), 989 (2014)

1. はじめに

本邦では、国内外における臨床試験〔第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：BRAVE-AA1 (JAHO) 試験、第Ⅲ相臨床試験：BRAVE-AA2 (JAIR) 試験〕の結果より円形脱毛症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2021年7月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年6月に「円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）」の効能又は効果で追加承認されました。

また、本邦では国内外における臨床試験〔第Ⅲ相臨床試験：JUVE-BASIS (JAHV) 試験、JUVE-X (JAHX) 試験〕の結果より多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者^{注2)}に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2024年3月に「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」の効能又は効果で追加承認されました。

注2) ILAR分類の以下の病型を対象とした。

- RF陽性又は陰性多関節炎
- 進展型少関節炎
- 付着部炎関連関節炎
- 乾癬性関節炎

なお、2017年9月の発売と同時に、承認条件として設定された関節リウマチ患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）を実施し、2022年6月に全例調査に関する承認条件を満たしたことが確認されたため、当該承認条件が解除されました。

アトピー性皮膚炎については、最適使用推進ガイドライン（アトピー性皮膚炎）及び留意事項通知も確認の上、投与してください。

【最適使用推進ガイドライン バリシチニブ】

- 令和6年3月26日付 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知 医薬薬審発0326第3号

【留意事項通知】

- 令和6年3月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0326第7号

円形脱毛症については、留意事項通知も確認の上、投与してください。

【留意事項通知】

- 令和4年6月20日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0620第2号

2. オルミエント[®]錠の作用機序

受容体結合後、JAKを介在して細胞内シグナル伝達を行うサイトカインは、造血、炎症、免疫機能に関与しています(図上)¹⁾。本剤はJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害します(図下)²⁾。

● JAK-STATシグナル伝達経路^{1,3)}

アトピー性皮膚炎

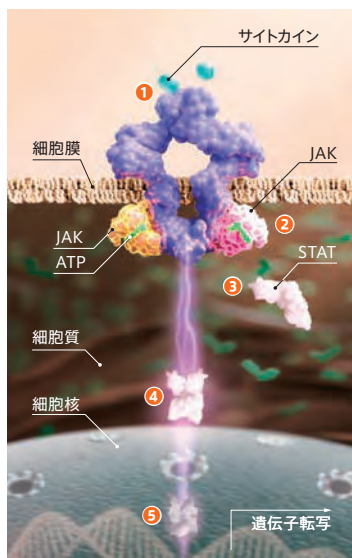
JAK-STATシグナル伝達経路に関連するアトピー性皮膚炎の病態形成にかかわる主なサイトカイン

サイトカイン	活性化するJAKサブタイプ	
痒痒誘発性サイトカイン	IL-31	JAK1/JAK2
	TSLP	
その他の主なアトピー性皮膚炎関連サイトカイン	IL-4	JAK1/JAK3
	IL-5	JAK2
	IL-13	JAK1/JAK2/TYK2
	IL-22	

円形脱毛症

JAK-STATシグナル伝達経路に関連する円形脱毛症の病態形成にかかわる主なサイトカイン

サイトカイン	活性化するJAKサブタイプ	
炎症性サイトカイン	IFN- γ	JAK1/JAK2
	IL-2	JAK1/JAK3
	IL-7	
	IL-15	
	IL-21	

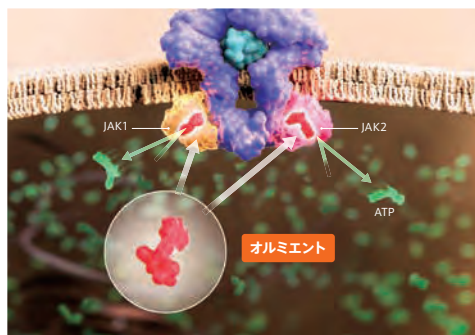


JAK-STATシグナル伝達の経路は以下のとおりです。

- 1 サイトカインが受容体に結合
- 2 JAKにATPが結合し、もう一方のJAKをリン酸化し活性化。受容体の細胞内ドメインをリン酸化する
- 3 リン酸化された受容体の細胞内ドメインにSTATが会合する。STATがリン酸化され活性化する
- 4 STATが二量体を形成
- 5 二量体を形成したSTATは核内に移行し、サイトカインに関連する遺伝子群の転写が亢進

JAKにはJAK1、JAK2、JAK3及びTYK2の4種類のサブタイプがあることが知られています。各サイトカイン受容体に会合しているJAKの種類は、サイトカインによって異なります。例えば、IL-13、IL-31やIFN- γ 、TSLPの受容体にはJAK1とJAK2、もしくはJAK1とTYK2の組み合わせ、IL-2、IL-4、IL-7、IL-15、IL-21の受容体はJAK1とJAK3、IL-5受容体にはJAK2が会合しています。

● 本剤の作用機序²⁾



本剤は、JAK1及びJAK2のATP結合部位に可逆的に結合し、シグナル伝達を阻害します。

1) Higashi, Y.: Folia Pharmacol. Jpn., 144 (4), 160 (2014)
 2) Fridman, J. S. et al.: J. Immunol., 184 (9), 5298 (2010)
 3) O'Shea, J. J. et al.: Nat. Rev. Rheumatol., 9 (3), 173 (2013)

3. 投与前の確認事項

(1) 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1-15.1.3参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(脊椎、リンパ節等)を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

本剤は、重篤な副作用の発現などに対する定期的な検査や、急速に発症する可能性のある副作用に迅速に対応できる施設で、かつ呼吸器専門医、感染症専門医、肝臓専門医、循環器専門医などと連携した対応が十分可能な施設で使用してください(38ページ参照)。

(2) 効能又は効果

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
 - 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
 - アトピー性皮膚炎^{注)}
 - 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
 - SARS-CoV-2による肺炎 (ただし、酸素吸入を要する患者に限る)
 - 円形脱毛症 (ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る)
- 注) 最適使用推進ガイドライン対象

(3) 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈アトピー性皮膚炎〉

- 5.2 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.6-17.1.9参照]
- 5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈円形脱毛症〉

- 5.6 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。[17.1.11、17.1.12参照]
- 5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

(4) 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

〈効能共通〉

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
 - 2.3 好中球数が500/mm³未満の患者 [8.3、9.1.9、11.1.3参照]
 - 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- ### 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、円形脱毛症〉
- 2.5 重篤な感染症 (敗血症等) の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
 - 2.6 重度の腎機能障害を有する患者 [7.3、7.12、9.2.1、16.6.1参照]
 - 2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]
 - 2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者 [8.3、9.1.11、11.1.3参照]

(5) 特定の背景を有する患者に関する注意

対 象	解 説
<p>感染症 (重篤な感染症を除く) の患者 又は感染症が疑われる患者</p>	<p>本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があります。本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意してください。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行ってください。<u>感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止してください。</u></p> <p>また、患者に対し、<u>発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するようご指導ください。</u></p>
<p>結核の既感染者 (特に結核の既往歴のある患者 及び胸部レントゲン上結核治療 所見のある患者) 又は結核感染が疑われる患者</p>	<p>結核の既感染者では、本剤投与により結核を活動化させる可能性があります。<u>本剤投与に先立って、結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。</u>結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、<u>結核の診療経験がある医師に相談してください。</u></p> <p>以下のいずれかに該当する患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与してください。なお、結核の活動性が確認された場合は、結核の治療を優先し、本剤を投与しないでください。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致する、又は推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴 (肺外結核を含む) を有する患者 3) インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 <p>⇒結核スクリーニング検査については 22ページ をご参照ください。</p> <p>また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど、結核の発現には十分に注意してください。</p> <p>結核を疑う症状 (持続する咳、発熱等) が発現した場合には速やかに主治医に連絡するよう、患者にご指導ください。</p>
<p>易感染性の状態にある患者</p>	<p>本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、易感染性の状態にある患者は感染症を発現するリスクがより増加する可能性があります。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、<u>感染症の発現や増悪に注意してください。</u></p> <p>⇒重篤な感染症については 39ページ をご参照ください。</p>

対 象	解 説
腸管憩室のある患者	<p>消化管穿孔があらわれるおそれがあります。腸管憩室のある患者では、憩室炎が悪化して穿孔に至るおそれがあるため、十分に注意してください。異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線検査、CT検査等を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行ってください。</p> <p>⇒消化管穿孔については 66ページ をご参照ください。</p>
間質性肺炎の既往歴のある患者	<p>間質性肺炎があらわれるおそれがあります。間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診・検査等を行うなど、注意してください。異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止してください。また、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)も考慮に入れ、適切な処置を行ってください。</p> <p>⇒間質性肺炎については 65ページ をご参照ください。</p>
静脈血栓塞栓症の リスクを有する患者	<p>肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現が報告されています。観察を十分に行いながら、慎重に投与してください。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。</p> <p>⇒静脈血栓塞栓症については 61ページ をご参照ください。</p>
B型肝炎ウイルスキャリアの患者 又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体 又はHBs抗体陽性)	<p>抗リウマチ生物製剤など免疫抑制作用を有する薬剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意し、HBV DNAが検出された場合は肝臓専門医に相談してください。</p> <p>⇒B型肝炎ウイルス検査については 24ページ をご参照ください。</p>
C型肝炎患者	臨床試験では除外されています。

対 象	解 説
<p style="text-align: center;">好中球減少 (好中球数500/mm³未満を除く) のある患者</p>	<p>好中球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあります。本剤投与開始後は、<u>定期的に血液検査を行ってください</u>。好中球数が1000/mm³未満の場合は、本剤の投与開始をお控えいただき、好中球数が500/mm³未満の場合は、本剤の投与を開始しないでください。また、本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm³になった場合は、好中球数が1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断してください。</p> <p>⇒血液障害については 47ページ をご参照ください。</p>
<p style="text-align: center;">リンパ球減少 (リンパ球数500/mm³未満を除く) のある患者</p>	<p>リンパ球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあります。本剤投与開始後は、<u>定期的に血液検査を行ってください</u>。リンパ球数が500/mm³未満の場合は、本剤の投与を開始しないでください。本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断してください。</p> <p>⇒血液障害については 47ページ をご参照ください。</p>
<p style="text-align: center;">ヘモグロビン値減少 (ヘモグロビン値8g/dL未満を除く) のある患者</p>	<p>ヘモグロビン値減少があらわれることがあります。本剤投与開始後は、<u>定期的に血液検査を行ってください</u>。ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者には、本剤の投与を開始しないでください。本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中断してください。</p> <p>⇒血液障害については 47ページ をご参照ください。</p>
<p style="text-align: center;">腎機能障害患者</p>	<p>腎機能障害を有する患者では、本剤の投与により副作用が強くあらわれるおそれがあります。<u>中等度*</u>の腎機能障害を有する成人のアトピー性皮膚炎患者及び円形脱毛症患者では、<u>バリシチニブの用量は2mg 1日1回の投与とし、副作用の発現に注意してください</u>。また、<u>中等度*</u>の腎機能障害を有する小児のアトピー性皮膚炎患者では、<u>体重30kg以上の場合は2mg 1日1回に、体重30kg未満の場合は1mg 1日1回の投与とし、副作用の発現に注意してください</u>。<u>重度*</u>の腎機能障害を有するアトピー性皮膚炎患者及び円形脱毛症患者には、本剤を投与しないでください。</p> <p>なお、発熱、下痢などの体調不良による脱水で急激な腎機能低下が生じる場合がありますので、このような症状がみられる場合は適宜eGFRを確認するなどご対応ください。</p> <p><small>*本剤の臨床試験では、腎機能障害の重症度の指標として、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 法によるeGFRに基づく分類を用いた。</small></p> <p><small>中等度：30≦eGFR<60mL/分/1.73m²</small></p> <p><small>重 度：eGFR<30mL/分/1.73m²</small></p> <p>⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については 26～27ページ をご参照ください。</p>

対 象	解 説
肝機能障害患者	トランスアミナーゼ値が上昇することがあります。基準値上限の5～10倍以上に上昇した症例も報告されています。薬物性肝障害が疑われる場合には本剤の投与を中断してください。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。なお、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験はありませんので、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与はお控えください。 ⇒肝機能障害については 59ページ をご参照ください。
生殖能を有する者	動物実験では催奇形性が報告されています。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後、少なくとも1回の月経周期は適切な避妊を行うようご指導ください。 ⇒患者への注意事項については 38ページ をご参照ください。
妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ2.3倍及び6.3倍でした。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されています。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は4.1倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は1.8倍でした ¹⁾ 。
授乳婦	本剤投与中の授乳はお控えください。ラットで乳汁中へ移行することが報告されています。
小児等	アトピー性皮膚炎における低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していません。 また、円形脱毛症における小児に対する安全性は確立していません。
高齢者	高齢者において、重篤な有害事象の発現率の上昇が認められています。一般に高齢者は生理機能が低下しているため、十分に注意してください。また、本剤は主として腎臓から排泄されますが、高齢者では腎機能が低下している場合が多いので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。 ⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については 26～27ページ をご参照ください。

1) 社内資料：バリシチニブの生殖発生毒性試験（2017年7月3日承認, CTD 2.6.6）

(6) 注意を要するその他の患者

対 象	解 説
ヘルペスウイルスの既感染者	<p>ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（带状疱疹等）が報告されています。<u>ヘルペスウイルス等の再活性化（带状疱疹を含む）の徴候や症状の発現が認められた場合には受診するよう患者に説明し、本剤の投与を中断して速やかに適切な処置を行ってください。</u></p> <p>⇒带状疱疹については 44ページ をご参照ください。</p>
ワクチン接種予定の患者	<p>本剤投与中のワクチンに対する応答は明らかになっていません。必要な予防接種は、本剤投与開始前の接種をご検討ください。また、<u>本剤投与中の生ワクチンの接種は、感染症の発現リスクを否定できないため、行わないでください。</u></p> <p>ただし、特に小児患者では、各国のガイドライン¹⁾又は医師の判断に基づいて、本剤投与中に必須な生ワクチン接種を検討する場合は以下のことを考慮してください。</p> <p>①本剤の投与中止から生ワクチン接種可能となるまでの期間 本剤の投与中止又は中断から生ワクチン接種まで少なくとも4週間経過していること。</p> <p>②生ワクチン接種から本剤投与可能となるまでの期間 カルメット・ゲラン桿菌 (BCG) の生ワクチン接種の場合、生ワクチン接種から本剤投与まで少なくとも12週間経過していること。 その他の生ワクチン接種の場合、生ワクチン接種から本剤投与まで少なくとも4週間経過していること。</p> <p>なお、疾患の重篤性を踏まえた医師の判断に基づいて、本剤投与中に麻しん、流行性耳下腺炎、及び風しん (MMR [国内では、麻しん風しん混合及び流行性耳下腺炎]) 又は水痘・带状疱疹ウイルス (VZV) の生ワクチン追加接種を検討することは以下の背景から可能です。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 及びPediatric Rheumatology European Society (PReS) は合同で、自己免疫性炎症性リウマチ性疾患で薬物治療中の小児患者に対し、MMRの生ワクチン追加接種及びVZVの生ワクチン接種を考慮できるとしている¹⁾。 ● 小児ADの第Ⅲ相試験と異なり、pJIAの第Ⅲ相試験では疾患の重篤性を考慮して、本剤投与中のMMR及びVZVの生ワクチン追加接種を禁止していない。

対 象	解 説
脂質異常症を有する患者	<p>総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがあります。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認してください。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮してください。</p> <p>⇒脂質代謝異常については 70ページ をご参照ください。</p>
悪性腫瘍の既往のある患者	<p>悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤との因果関係は明らかではありませんが、<u>悪性腫瘍の発現には注意してください。</u></p> <p>⇒悪性腫瘍については 67ページ をご参照ください。</p>
アトピー性皮膚炎患者	<p>本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意してください。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されています。</p>

1) Jansen, M. H. A. et al. : Ann. Rheum. Dis., 82 (1), 35 (2023)

(7) 併用注意 (併用に注意すること)

本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、OAT3、P-gp、BCRP及びMATE2-Kトランスポーターの基質である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>プロベネシド (製品名:ベネシッド®)</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(成人)、SARS-CoV-2による肺炎及び円形脱毛症患者では2mg 1日1回投与、アトピー性皮膚炎(小児)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では体重に応じて規定された投与量を半量に減量するなど、用量に注意すること。</p>	<p>OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>

(8) インフォームドコンセント

患者に本剤のリスク及びベネフィットをご理解いただき、本剤による治療について同意を得るために、以下の点をご説明ください。

- オルミエント[®] はアトピー性皮膚炎及び円形脱毛症を完治させる薬剤ではなく、すべての患者に効果があらわれるわけではありません。アトピー性皮膚炎の患者さんは、オルミエント[®] の投与中も保湿外用剤等を併用してください。
- オルミエント[®] はJAK1及びJAK2活性を阻害することから、結核を含む感染症を悪化又は顕在化させる可能性があります。
- 投与後に副作用（重篤な感染症、帯状疱疹等）が発現する可能性があります。関連する症状がみられた場合は速やかに医師、看護師又は薬剤師に相談してください。
- オルミエント[®] との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現も報告されています。
- 円形脱毛症以外の脱毛症の治療には使用できません。

※患者説明用の冊子「オルミエント[®]を服用されるアトピー性皮膚炎患者さんご家族へ」及び「オルミエント[®]を服用される円形脱毛症患者さんへ」をご用意しております。インフォームドコンセントにお役立てください。

(9) 投与前に行う問診・検査

本剤の投与開始前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

<成人>

● 投与前チェックリスト

		患者の状態				
	年 齢	<input type="checkbox"/>	65歳 未 満	<input type="checkbox"/>	65歳 以 上	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
合併症・既往歴	本剤の成分に対する 過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	重度の肝機能障害の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与経験はありません。本剤の投与はお控えください。
	腎機能障害の合併 27ページ	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	副作用が強くあらわれることがあります。重度の腎機能障害患者への本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	感染症の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。 なお、重篤な感染症(敗血症など)を有する患者への投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	憩室炎の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
	呼吸器疾患 (間質性肺炎など)の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
	悪性腫瘍の既往歴・ 治療歴、前がん病変	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
	静脈血栓塞栓症のリスク因子 61ページ	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
妊産婦	妊 娠	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有 不明 (可能性あり)	本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	授乳中	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有 (授乳中である)	本剤投与中の授乳はお控えください。
結核	活動性結核	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	結核患者との濃厚接触歴	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬を投与してください。
	結核の治療歴 (肺外結核を含む)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
併用薬剤	プロベネシド	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。併用時は本剤を2mg 1日1回に減量してください。
	免疫調整生物製剤、経口 JAK阻害剤、強力な免疫抑制剤 (シクロスポリン等)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤とこれらの薬剤の併用経験はありません。本剤との併用はしないでください。

⇒禁忌に該当しない場合
4.投与にあたっての
注意事項
26ページ

⇒結核
スクリーニング
検査

(参考) 生物学的
製剤投与時の
結核予防対策
22~23ページ

⇒(7) 併用注意、
プロベネシドを
併用する患者
16,35ページ

患者の状態							
結核	胸部X線(胸部CT)検査による結核所見	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤投与前に複数の検査を実施し、適切に感染の有無を確認してください。必要に応じて本剤の投与前開始前に抗結核薬を投与してください。	⇒結核スクリーニング検査 22~23ページ
	インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性		
B型肝炎	HBs抗原	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性	肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。	⇒B型肝炎ウイルス検査 24ページ
	HBc抗体/HBs抗体	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性		
C型肝炎	HCV抗体	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性	肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。(臨床試験ではC型肝炎の患者は除外されていきました。)	
血液検査	好中球減少(1000/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与前開始はお控えください。	
	好中球減少(500/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与前は禁忌のため、他の治療をご検討ください。	
	リンパ球減少(500/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有		
	ヘモグロビン値減少(8g/dL未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有		
腎機能障害	eGFR(mL/分/1.73m ²)	<input type="checkbox"/>	≧60	<input type="checkbox"/>	30≦eGFR<60(中等度)	中等度の腎機能障害患者は、本剤を2mg 1日1回に減量してください。また、 <u>重度の腎機能障害患者への本剤の投与前は禁忌のため、他の治療をご検討ください。</u> 9、27ページ	⇒(4)禁忌、(2)用法及び用量に関連する注意 9、27ページ
				<input type="checkbox"/>	eGFR<30(重度)		

1. はじめに

2. オルミエント®錠の作用機序

3. 投与前の確認事項

4. 投与前にあたっての注意事項

5. 投与中の確認事項

6. 注意すべき事象とその対策

7. 安全性情報

<小児>

● 投与前チェックリスト

		患者の状態				
年齢	<input type="checkbox"/>	2歳以上	<input type="checkbox"/>	2歳未満	2歳未満の幼児への本剤の投与経験はありません。 2歳以上の患者に本剤を投与ください。	
錠剤が服用できる	<input type="checkbox"/>	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<ul style="list-style-type: none"> ● オルミエント錠剤の服用が可能な患者にのみ投与をご検討ください。 一般的に、誤嚥等の可能性を考慮した場合、6歳以上ではおむね錠剤の服用は可能とされています。 ● 以下の理由により、オルミエント錠剤を粉砕しないでください。 分割・粉砕した際の有効性および安定性に関するデータはありません。 なお、錠剤を粉砕・分割した際に錠剤内部の粉末が発生します。この粉末を繰り返し吸い込むと、人体に有害な影響が出る可能性があります。 	
合併症・既往歴	本剤の成分に対する過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	重度の肝機能障害の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与経験はありません。本剤の投与はお控えください。
	腎機能障害の合併 27ページ	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	副作用が強くあらわれることがあります。重度の腎機能障害患者への本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	感染症の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。 なお、 <u>重篤な感染症（敗血症など）を有する患者への投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。</u>
	憩室炎の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
	呼吸器疾患（間質性肺炎など）の合併	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
	悪性腫瘍の既往歴・治療歴、前がん病変	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
静脈血栓塞栓症のリスク因子 61ページ	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有		
妊産婦	妊娠	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有 不明 (可能性あり)	本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	授乳中	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有 (授乳中である)	本剤投与中の授乳はお控えください。
結核	活動性結核	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	結核患者との濃厚接触歴	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬を投与してください。
	結核の治療歴（肺外結核を含む）	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	

⇒禁忌に該当しない場合
4. 投与にあたっての
注意事項
26ページ

⇒結核
スクリーニング
検査
(参考) 生物学的製剤投与時の
結核予防対策
22~23ページ

患者の状態						
併用薬剤	プロベネシド	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。併用時は、体重に応じて規定された本剤の投与量を半量に減量してください。 ⇒(7) 併用注意、プロベネシドを併用する患者 16,35ページ
	免疫調整生物製剤、経口JAK阻害剤、強力な免疫抑制剤(シクロスポリン等)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤とこれらの薬剤の併用経験はありません。本剤との併用はしないでください。
結核	胸部X線(胸部CT)検査による結核所見	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤投与前に複数の検査を実施し、適切に感染の有無を確認してください。必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬を投与してください。 ⇒結核スクリーニング検査 22~23ページ
	インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性	
B型肝炎	HBs抗原	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性	肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。 ⇒B型肝炎ウイルス検査 24ページ
	HBc抗体/HBs抗体	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性	
C型肝炎	HCV抗体	<input type="checkbox"/>	陰性	<input type="checkbox"/>	陽性	肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。(臨床試験ではC型肝炎の患者は除外されました。)
血液検査	好中球減少(1000/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	本剤の投与開始はお控えください。 本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	好中球減少(500/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
	リンパ球減少(500/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
	ヘモグロビン値減少(8g/dL未満)	<input type="checkbox"/>	無	<input type="checkbox"/>	有	
腎機能障害	eGFR(mL/分/1.73m ²)	<input type="checkbox"/>	≥60	<input type="checkbox"/>	30≤eGFR<60(中等度)	中等度の腎機能障害患者は、体重30kg以上の場合は本剤2mgを、体重30kg未満の場合は本剤1mgを1日1回経口投与してください。また、 <u>重度の腎機能障害患者への本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。</u> 9,27ページ
				<input type="checkbox"/>	eGFR<30(重度)	

結核スクリーニング検査

本剤投与前に結核のスクリーニング検査を実施し（下図をご参照ください）、以下に該当する患者には、本剤投与前に抗結核薬を投与してください。

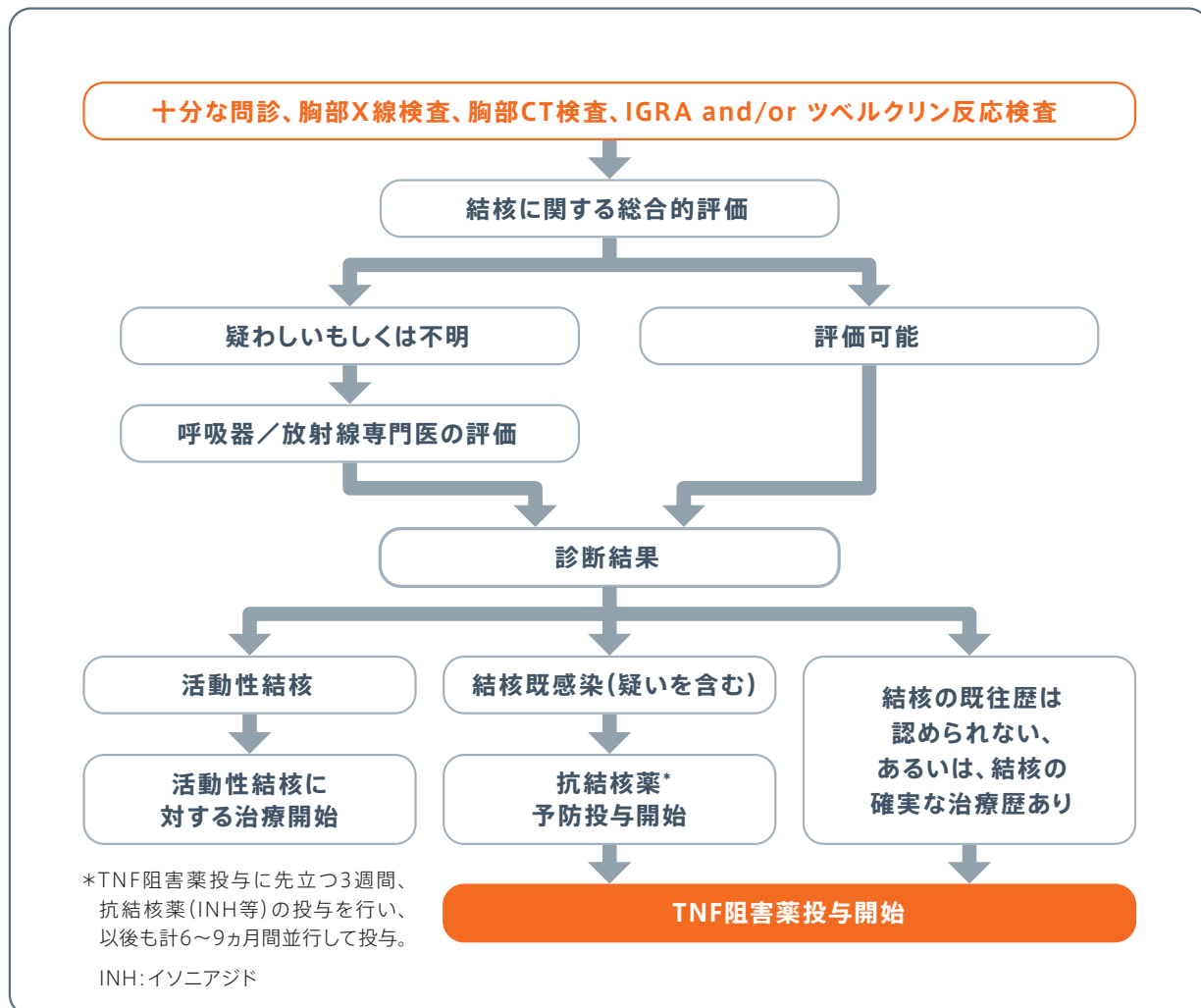
- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) IGRAやツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

結核感染が疑われる場合は、結核の診療経験がある医師に相談してください。

結核を疑う症状（持続する咳、発熱等）が発現した場合には速やかに主治医に連絡するよう、患者にご指導ください。

なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先してください。

参考 生物学的製剤投与時の結核予防対策



参考 潜在性結核感染症の治療法潜在性結核感染症治療指針¹⁾

薬剤名	標準量 mg/kg/日	最大量 mg/body/日	投与期間 (月)	格付け* (エビデンス)**	
				HIV(-)	HIV(+)
イソニアジド	5	300	9	A (Ⅱ)	A (Ⅱ)
イソニアジド	5	300	6	B (Ⅰ)	C (Ⅰ)
リファンピシン	10	600	4	B (Ⅱ)	B (Ⅲ)

*A: 推奨、B: 代替方法として選択可、C: A及びBを投与できないときに選択。

**Ⅰ: 無作為割付臨床試験、Ⅱ: 無作為割付でない、もしくは、他の集団で実施された臨床試験、Ⅲ: 専門家の意見。

注) 格付け、エビデンスは、CDC、Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR. Recomm. Rep., 49 (RR-6), 1 (2000) による。

潜在性結核感染症治療レジメンの見直し²⁾

日本結核・非結核性抗酸菌症学会から、2019年に以下の見解が示されています。

「イソニアジド+リファンピシン3～4ヵ月療法を潜在性結核感染症治療レジメンの一つとして加える。リファンピシン単剤4ヵ月治療は、従来どおりイソニアジドが使えない場合の代替とすることを原則とするが、活動性結核の除外と服薬遵守の確保を前提に、イソニアジドによる副作用が問題となる可能性が高い場合には使用を認めることを提案する。」

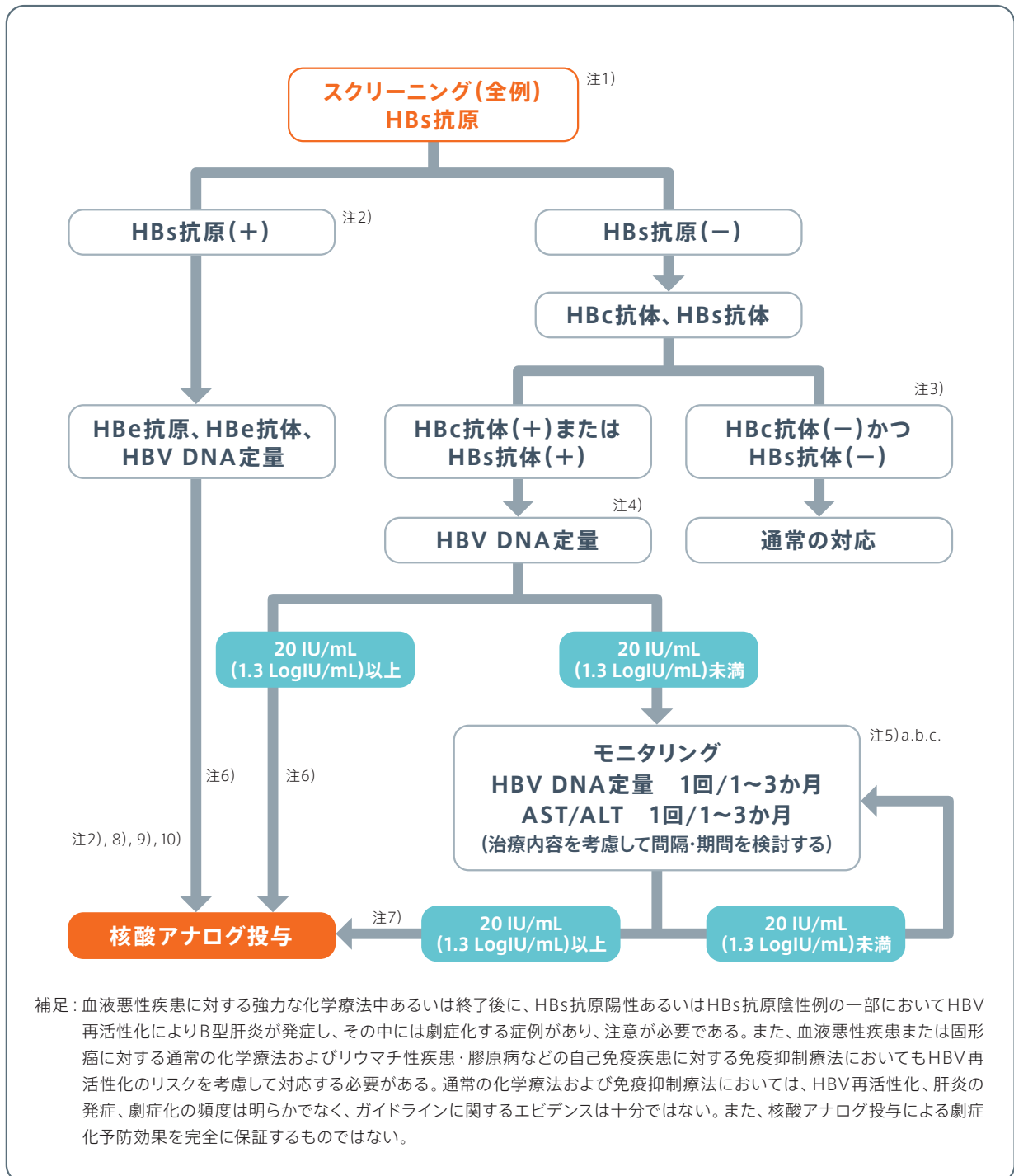
1) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会.: 潜在性結核感染症治療指針. 結核., 88 (5), 497 (2013)

2) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会.: 潜在性結核感染症治療レジメンの見直し. 結核., 94 (10), 515 (2019)

B型肝炎ウイルス検査

本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください(下図をご参照ください)。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、HBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意し、HBV DNAが検出された場合は肝臓専門医に相談してください。

●免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



3. 投与前の確認事項

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、Hbc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、Hbc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・Hbc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性（HBs抗原陰性かつHbc抗体陰性）例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHbc抗体、HBs抗体未測定の治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5)
- リツキシマブ・オピヌツズマブ（土ステロイド）、フルダラピンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
 - 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
 - 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度0.005 IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度2.1 LogU/mL）で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する（20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性（低値陽性）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
- ①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。
 - ②スクリーニング時にHbc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中にALT (GPT) が正常化していること（ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く）。(3) この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4) HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

4. 投与にあたっての注意事項

(1) 用法及び用量(抜粋)

〈関節リウマチ、円形脱毛症〉

通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人：通常、バリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

小児：通常、2歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を1日1回経口投与する。

- 30kg以上：通常、4mgとし、患者の状態に応じて2mgに減量すること。
- 30kg未満：通常、2mgとし、患者の状態に応じて1mgに減量すること。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を1日1回経口投与する。

- 30kg以上：通常、4mgとし、患者の状態に応じて2mgに減量すること。
- 30kg未満：通常、2mgとし、患者の状態に応じて1mgに減量すること。

(2) 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(成人)、SARS-CoV-2による肺炎、円形脱毛症〉

7.1 プロベネシドとの併用時には本剤を2mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。[10.2、16.7.1参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(成人)、円形脱毛症〉

7.2 本剤4mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、本剤2mg 1日1回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.11、17.1.12参照]

7.3 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.4、9.2.6、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR: mL/分/1.73m ²)	投与量
正常又は軽度	eGFR ≥ 60	4mgを1日1回投与
中等度	30 ≤ eGFR < 60	2mgを1日1回投与
重度	eGFR < 30	投与しない

〈アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

7.5 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週までには得られる。8週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈円形脱毛症〉

7.9 本剤による治療反応は、通常投与開始から36週までには得られる。36週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎(小児)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7.10 体重30kg以上の場合に本剤4mg 1日1回、体重30kg未満の場合に本剤2mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、体重30kg以上の場合には本剤2mg 1日1回、体重30kg未満の場合には本剤1mg 1日1回投与への減量を検討すること。

7.11 プロベネシドとの併用時には体重30kg以上の場合には本剤を2mg 1日1回に、体重30kg未満の場合には本剤を1mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。[10.2、16.7.1参照]

7.12 中等度の腎機能障害のある患者には、体重30kg以上の場合には2mgを、体重30kg未満の場合には1mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.5、9.2.6、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR: mL/分/1.73m ²)	投与量
正常又は軽度	eGFR ≥ 60	体重30kg以上: 4mgを1日1回投与 体重30kg未満: 2mgを1日1回投与
中等度	30 ≤ eGFR < 60	体重30kg以上: 2mgを1日1回投与 体重30kg未満: 1mgを1日1回投与
重度	eGFR < 30	投与しない

解説

● 治療効果が認められた患者 (減量した場合)

アトピー性皮膚炎 (成人)

継続投与試験として本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した第Ⅲ相試験 [BREEZE-AD3 (JAHN)]¹⁾では、先行試験 (16週) での治療に対する効果判定によって、対象をレスポナー^{*1}、パーシャルレスポナー^{*2}、ノンレスポナー^{*3}に分類し、下記のとおり、プラセボ又は本剤を投与しました。

● 投与期間1: 0~52週 (先行試験での投与開始後16~68週) まで〈副次評価項目〉

レスポナー又はパーシャルレスポナーと判定された患者に対して先行試験で無作為割り付けされた治験薬の投与を継続しました。また、ノンレスポナーと判定された患者のうち、先行試験の完了時点でプラセボ、もしくは本剤1又は2mgの投与を受けていた患者は、本剤2又は4mg 1日1回のいずれかに再度無作為に割り付け、本剤4mgの投与を受けていた患者は、同用量で52週まで (先行試験での投与開始後68週まで) 投与を継続しました。

● 投与期間2 (サブスタディ): 52~200週 (先行試験での投与開始後68~216週) まで〈副次評価項目〉

本試験開始時に本剤2又は4mgが投与された患者のうち、52週時 (先行試験での投与開始後68週時) のIGAスコアが0、1又は2であり、投与中断中ではない患者、かつ14日以内に効力が高度のステロイド外用剤を使用していない患者をサブスタディへ移行し、本剤4mg群はプラセボ、もしくは本剤2又は4mg 1日1回、本剤2mg群はプラセボ、もしくは本剤1又は2mg 1日1回のいずれかに再度無作為に割り付けました。なお、サブスタディでアトピー性皮膚炎の悪化 (IGAスコアが3以上) となった場合、サブスタディ移行前に投与されていた用量で本剤を再投与しました。

継続投与後68週時 (先行試験での投与開始後84週時、サブスタディ移行後16週時) 及びアトピー性皮膚炎の悪化により投与期間1の用量に戻したあと16週以内に各有効性評価項目を達成した患者の割合は下表のとおりでした²⁾。

表 サブスタディ移行後16週時及びアトピー性皮膚炎の悪化により投与期間1の用量に戻したあと16週以内に各有効性評価項目を達成した患者の割合

サブスタディ移行前の投与群		本剤4mg			本剤2mg		
サブスタディ移行後の投与群		本剤4mg群 (継続)	本剤2mg群 (減量)	プラセボ群 (中止)	本剤2mg群 (継続)	プラセボ群 (中止)	
全体集団	IGAスコア≤1 達成率	移行時	50.0 (34/68)	49.3 (34/69)	50.0 (34/68)	54.0 (34/63)	54.7 (35/64)
		移行後16週	44.8 (30/67)	44.1 (30/68)	25.4 (17/67)	40.7 (22/54)	29.6 (16/54)
	EASI-75 達成率	移行時	82.4 (56/68)	82.6 (57/69)	77.9 (53/68)	82.5 (52/63)	85.9 (55/64)
		移行後16週	73.1 (49/67)	47.1 (32/68)	32.8 (22/67)	66.7 (36/54)	38.9 (21/54)
アトピー性皮膚炎の悪化により投与期間1の用量に戻したあと16週以内に各有効性評価項目を達成した患者の割合							
用量に戻す前後の投与群		4mg→4mg	2mg→4mg	プラセボ→4mg	2mg→2mg	プラセボ→2mg	
全体集団	IGAスコア≤2達成率	64.7 (11/17)	86.2 (25/29)	86.5 (32/37)	80.0 (16/20)	90.0 (27/30)	
	IGAスコア≤1達成率	17.6 (3/17)	27.6 (8/29)	48.6 (18/37)	5.0 (1/20)	50.0 (15/30)	
	EASI-75達成率	64.7 (11/17)	58.6 (17/29)	75.7 (28/37)	65.0 (13/20)	70.0 (21/30)	

% (例数)、non responder imputation (NRI)

※1: IGAスコアが0又は1、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない患者

※2: IGAスコア2、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない患者

※3: IGAスコアが3又は4、もしくは先行試験でレスキュー治療を受けた患者

1) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象としたバリシチニブの長期安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検第Ⅲ相試験 (BREEZE-AD3 (JAHN) 試験) (承認時評価資料) (2020年12月25日承認, CTD 2.7.6.6)
2) オルミエント審査報告書 (アトピー性皮膚炎)

オルミエント®の用法及び用量 (アトピー性皮膚炎: 抜粋)

成人: 通常、バリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

I BREEZE-AD3試験 (JAHN試験¹⁾) (国際共同試験)

● 試験概要

目的 先行試験であるBREEZE-AD1試験、BREEZE-AD2試験及びBREEZE-AD7試験を完了したアトピー性皮膚炎患者を対象に、オルミエント1mg、2mg及び4mg1日1回投与の長期安全性及び有効性を評価する。

対象 各先行試験の最終来院 (16週時) を完了した患者^{注1)}1,373例 (うち日本人244例)

注1) 18歳以上、スクリーニングの12ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づきアトピー性皮膚炎と診断、スクリーニング (Visit 1) 及び無作為割付 (Visit 2) の両時点でEASIスコア16以上かつIGAスコア3以上かつ皮膚病変の割合が体表面積 (BSA) の10%以上、既存の外用治療に対して効果不十分又は不耐 [効力が中等度以上のステロイド外用剤 (TCS) を少なくとも4週間以上又は製品の処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間を使用後に良好な疾患コントロールを達成できなかった、又はスクリーニング前6ヵ月以内のシクロスポリン、メトトレキサート[®]、アザチオプリン[®]、及びミコフェノール酸モフェチル[®]などのアトピー性皮膚炎に対する全身治療で効果が得られなかった、又は治験担当医師が再治療によるベネフィットを上回ると判断する、臨床的に重要なTCSの副作用 (皮膚萎縮、アレルギー反応、全身の影響など) の既往がある] の記録がある

※日本では、効能又は効果として「アトピー性皮膚炎」は未承認

投与方法 先行試験 (16週) で、レスキュー治療として全身治療を受けた患者では、4週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。その後、先行試験での治療に対する効果判定によって、対象をレスポonder (IGAスコアが0又は1、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない)、パーシャルレスポonder (IGAスコア2、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない)、ノンレスポonder (IGAスコアが3又は4、もしくは先行試験でレスキュー治療を受けた) に分類し、下記のとおり、プラセボ又はオルミエントを投与した。先行試験のスクリーニング時に腎機能障害 (eGFRが40~<60mL/分/1.73m²と定義) を有していた患者で、本試験開始時にオルミエント4mgを投与されたことになった患者には、オルミエント2mgを投与した。なお、中止及び減量のサブスタディへの移行の有無にかかわらず、投与期間中、保湿外用剤を併用することとし、アトピー性皮膚炎症状の悪化及び許容できないアトピー性皮膚炎症状が認められた場合は、医師の判断により、当該症状のコントロールのため、時期を問わずTCSの使用を可とした。

評価項目 有効性

〈主要評価項目〉

▶レスポonder及びパーシャルレスポonderにおけるIGAスコア \leq 1達成率 (16・36・52週)^{注2)}

〈主な副次評価項目〉

▶サブスタディ (投与期間2) 移行前にオルミエント4mgが投与されていた患者^{注3)}におけるIGAスコア \leq 1達成率 (68・104週)

▶サブスタディ (投与期間2) 移行後、アトピー性皮膚炎の悪化 (IGAスコアが3以上) によりオルミエントが増量又は再投与された患者^{注3)}におけるIGAスコア \leq 2達成率 (増量又は再投与後16週以内)

〈その他の副次評価項目〉

▶BREEZE-AD7試験からオルミエント4mgが継続投与された患者における先行試験のベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率 (16週)^{注4)}

▶BREEZE-AD7試験からオルミエント4mgが継続投与された患者におけるEASIスコアの先行試験のベースラインからの平均変化率 (36週)^{注5)}

安全性

▶有害事象 [投与期間1 (BREEZE-AD3試験開始後52週間)^{注6)}、投与期間2 (BREEZE-AD3試験開始後52~104週間)^{注7)}

解析計画

全ての解析は、先行試験の種類 [単剤試験 (BREEZE-AD1及びAD2試験) 及びTCS併用試験 (BREEZE-AD7試験)] で区分した。先行試験で無作為割付された投与を継続、又は新たに再無作為割付された患者 (mITT)^{注8)}を対象に解析を行い、治療効果に関する検定は、特段の記載がない限り、いずれも両側有意水準を5%として実施し、多重性は調整しなかった。レスポonder及びパーシャルレスポonderを対象とした解析では、正式な投与群間の治療比較は行わず、投与群ごとに記述的に要約した。また、ノンレスポonderを対象とした解析では再無作為割付された投与群間で治療比較を行った。

離散変数に関する解析では、地域、先行試験でのベースラインの疾患重症度 (IGAスコア3又は⁴⁾及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を実施した。一方、連続変数に関する解析では、投与群、地域、ベースラインの疾患重症度 (IGAスコア)、期間、投与群一期間の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコア一期間の交互作用を連続型の固定効果として含めた混合効果モデル (MMRM) を実施した。

欠測値に関して、離散変数では、試験又は治験薬投与を中止した患者は中止以降、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療以降、無効例として non responder imputation (NRI) 解析した。連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなしMMRM解析を行った。

また、本試験では補遺として非盲検で投与期間1 (0~52週) に、先行試験を完了した患者以外の患者247例をオルミエント2mg群として直接組み入れ有効性を評価するとともに、それらの患者を安全性解析集団におけるオルミエント2mg群に含めて安全性を評価した。

注2) BREEZE-AD7試験からの移行例については、現在試験継続中のため、有効性データは36週時 (先行試験の投与開始から52週時) までのデータを示す。

注3) 本試験は現在継続中であり、現時点ではサブスタディ (投与期間2) に移行した患者は先行試験が単剤試験 (BREEZE-AD1及びAD2試験) からの移行例のみで、TCS併用試験 (BREEZE-AD7試験) からの移行例は含まない。

注4) 先行試験のベースラインのItch NRSスコアが4以上であった患者に基づく解析

注5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の過程で評価された資料に掲載された評価項目

注6) 本データはカットオフ時点 (2019年12月13日) での全安全性データとなり、BREEZE-AD7試験からの移行例は全例が52週に到達していない。

注7) 本試験は現在継続中のため、安全性データは104週時 (先行試験の投与開始から120週時) までのデータを示す。

注8) 本試験では、全ての患者が治験薬の投与を1回以上受けたため、ITTとmITTは同一であり、ITTを対象とした有効性解析は行わなかった。

● 体重区分別の有効性および安全性データ

アトピー性皮膚炎（小児）

アトピー性皮膚炎（小児）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験：BREEZE-AD-PEDS（JAIP）試験¹⁾において、主要評価項目の検証的な解析項目である投与16週時のIGAスコア ≤ 1 達成率^{*1}は、オルミエント高用量群41.7%、中用量群25.8%、低用量群18.2%でした^{*2}。なお、プラセボ群と比べてオルミエント高用量群で優越性が検証されました（ $p < 0.0001$ 、ロジスティック回帰分析）。

注）本試験では、特定地域での被験者数確保を目的として、本試験登録期間後に追加登録した1例がプラセボ群に割り付けられた。なお臨床的有効性・効果の持続においては、ITT集団に含まれていない

また、体重区分別（30kg未満、30kg以上）の有効性評価項目の成績および有害事象の発現状況は下表のとおりでした。

表 体重区分別の有効性評価項目の成績（JAIP試験、16週、ITT集団、NRI、サブグループ解析）

30kg未満	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤0.5mg投与例	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例
	投与16週時におけるIGA(0/1)達成割合	13.3 (4/30)	20.8 (5/24)	24.0 (6/25)	33.3 (8/24)
30kg以上	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例	本剤4mg投与例
	投与16週時におけるIGA(0/1)達成割合	17.4 (16/92)	19.8 (19/96)	27.7 (26/94)	42.5 (37/87)
30kg未満	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤0.5mg投与例	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例
	投与16週時におけるEASI-75達成割合	36.7 (11/30)	29.2 (7/24)	36.0 (9/25)	41.7 (10/24)
30kg以上	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例	本剤4mg投与例
	投与16週時におけるEASI-75達成割合	30.4 (28/92)	34.4 (33/96)	40.4 (38/94)	57.5 (50/87)

% (例数)

表 体重区分別の有害事象の発現状況（JAIP試験、16週、安全性解析対象集団、サブグループ解析）

30kg未満	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤0.5mg投与例	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例
	有害事象	60.0 (18/30)	70.8 (17/24)	60.0 (15/25)	50.0 (12/24)
30kg以上	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例	本剤4mg投与例
	有害事象	46.7 (43/92)	45.8 (44/96)	51.1 (48/94)	50.6 (44/87)
30kg未満	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤0.5mg投与例	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例
	重篤な有害事象	3.3 (1/30)	8.3 (2/24)	0 (0/25)	0 (0/24)
30kg以上	本薬投与量／投与群	プラセボ群	本剤1mg投与例	本剤2mg投与例	本剤4mg投与例
	重篤な有害事象	4.3 (4/92)	0 (0/96)	1 (1/94)	0 (0/87)

% (例数)

※1 IGAスコアが0又は1かつベースラインから2ポイント以上の改善を達成した患者の割合

※2 プラセボ群 (n=122)、オルミエント低用量群 (n=121)、オルミエント 中用量群 (n=120)、オルミエント高用量群 (n=120)

1) 社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎小児患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（BREEZE-AD-PEDS（JAIP）試験）（承認時評価資料）

オルミエント®の用法及び用量（アトピー性皮膚炎：抜粋）

小児：通常、2歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を1日1回経口投与する。

- 30kg以上：通常、4mgとし、患者の状態に応じて2mgに減量すること。
- 30kg未満：通常、2mgとし、患者の状態に応じて1mgに減量すること。

4. 投与にあたっての注意事項

I BREEZE-AD-PEDS試験 (JAIP試験¹⁾) (国際共同試験)

● 試験概要

目的 中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、オルミエント低用量、中用量、高用量^{注1)} 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。

注1) 10歳以上18歳未満 [錠剤]: 低用量 (1mg/日)、中用量 (2mg/日)、高用量 (4mg/日)、
2歳以上10歳未満 [内用懸濁液 (2mg/mL)]: 低用量 (0.5mg/日)、中用量 (1mg/日)、高用量 (2mg/日)

対象 外用コルチコステロイド (TCS) に対して効果不十分、及び外用カルシニューリン阻害剤 (TCNI) に対して効果不十分又は不耐性である中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者^{注2)} 483例 (うち日本人 38例)

注2) 2歳以上18歳未満、米国皮膚科学会の定義に基づきアトピー性皮膚炎と診断、EASIスコア16以上かつIGAスコア3以上かつ皮膚病変の割合が体表面積 (BSA) の10%以上

投与方法 前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期にウォッシュアウト [経口全身性コルチコステロイド、全身性免疫調整剤、アトピー性皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の症状の治療のために使用するその他の全身性治療、光線療法は4週間以上、外用JAK阻害剤、TCS、TCNI、外用PDE-4阻害剤は7日間以上 (それまでに使用していたTCSは使用を中止し、治験依頼者が提供する効力が低度又は中等度のものに切り替える。また、TCNI及び外用PDE-4阻害剤は、治験分担医師の判断により、TCSの代わりに限定的に使用することができる)] を行い、保湿剤を使用開始した。その後、下記のとおり、プラセボ又はオルミエントを投与した。なお、アトピー性皮膚炎の症状が悪化し、許容されない症状がみられた場合は、レスキュー治療^{*}を開始可能とした。

I 二重盲検投与期

オルミエント低用量、中用量又は高用量^{注1)}、もしくはプラセボ1日1回を16週間経口投与した。

I 長期投与期

二重盲検投与期間中に、外用治療又は全身性治療によるレスキュー治療を必要とせず投与16週時にIGAスコア0、1又は2を達成した患者には、二重盲検投与期間と同一用量を二重盲検のまま投与し、IGAスコアが3又は4、もしくは効力が高度又は極めて強力なTCS又は全身性治療によるレスキュー治療を必要とした患者には、年齢グループごとに規定した高用量のオルミエントを非盲検下で投与した。なお、二重盲検を維持継続投与している患者も、IGAが3又は4に悪化した場合には、年齢グループごとに規定した高用量のオルミエントに切り替えた。

※ 二重盲検投与期では、効力が高度又は極めて強力なTCSを第一選択とし、効果が不十分の場合にのみ、経口全身性コルチコステロイド、全身性免疫調整剤、アトピー性皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の症状の治療のために使用するその他の全身性治療も使用可とした。なお、生物学的製剤についても使用可としたが、使用した場合は長期投与期への移行はできないこととした。長期投与期では、光線療法を第一選択とした。なお、経口全身性コルチコステロイド、全身性免疫調整剤、アトピー性皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の症状の治療のために使用するその他の全身性治療、生物学的製剤も使用可としたが、使用した場合は試験中止とした。

評価項目 有効性

〈主要評価項目: 検証項目〉

▶ IGAスコア \leq 1かつベースラインから2ポイント以上改善達成率 (16週)

〈主な副次評価項目〉

▶ EASI-75達成率 (16週)

▶ EASI-90達成率 (16週)

▶ EASIスコアのベースラインからの平均変化量 (16週)

▶ SCORAD-75達成率 (16週)

▶ 10歳以上18歳未満の患者におけるベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率 (1・2・4・16週)^{注3)}

〈その他の副次評価項目^{注4)}〉

▶ IGAスコア \leq 1かつベースラインから2ポイント以上改善達成率 (長期投与期20・24・28・40・52週)

▶ EASI-75達成率 (長期投与期20・24・28・40・52週)

▶ SCORAD-75達成率 (長期投与期20・24・28・40・52週)

安全性

▶ 有害事象 (投与16・24・52週^{注4)})

注3) ベースラインのItch NRSスコアが4以上であった10歳以上18歳未満の患者に基づく解析
注4) データカットオフ日: 2022年4月24日 (16週)、24週、52週のデータカットオフ日は最後の被験者が投与24週、52週に達した時点とした。ただし52週安全性は52週以降のデータを含む

解析計画 治療効果に関する検定は、特段の記載 (例: グラフィカルアプローチ等) が無い限り、いずれも両側有意水準を5%として実施した。地域、ベースラインのIGAスコア、年齢及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するオルミエント群とプラセボ群間の群間比較を行い、割合、割合の差及び割合の差の95%CIを示した。経時的な連続変数の評価では、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル (MMRM) を使用した。本モデルには、地域、ベースラインのIGAスコア、年齢、投与群、来院、投与群一年齢の交互作用、投与群-来院の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコア-来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。被験者間及び被験者内の誤差をモデル化するために無構造の共分散構造を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値 (LS-Mean) のType III検定を用い、LS-Meanの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。Itch NRSスコアがベースラインから4ポイント以上改善した達成率については、事前に規定された時点 (1-16週各週) に測定された欠測でない有効性データを解析に用いた。本試験では二重盲検投与期間で無作為割付されたすべての患者 (ITT) を対象に解析を行い、欠測値に関して、離散変数のNon-responder imputation (NRI) 解析では、試験又は治験薬投与を中止した患者は中止時以降、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療以降、Non-responder (無効例) として解析した。連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなしMMRM解析を行った。最終観測値の代入 (LOCF) において、中止又はレスキュー治療時又は直前に観測した数値を使用する追加解析も行った。このとき、離散変数はロジスティックモデルで、連続変数はANCOVAで解析した。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、グラフによる多重検定法 (グラフィカルアプローチ) を用いて多重性を調整した解析を行った。本試験では、感染症 (結核、带状疱疹、日和見感染を含む) 等を注目すべき有害事象として事前に規定した。なお、特定地域での被験者数確保を目的として、本試験登録期間後に追加登録しプラセボ群に割り付けられた1例についてのデータの取扱いは以下の通りである。臨床的有効性-効果の持続: ITT集団に含まない。臨床的安全性-長期投与時の安全性: 安全性解析対象集団 (52週のデータカットオフ時のプラセボ群) に含む。個々の試験結果のまとめ-JAIP試験長期継続投与52週時の結果及びJAIP試験治験総括報告補遺: ITT集団、安全性解析対象集団を含む。

※95%CI: 95% Confidence Interval (信頼区間)

● 治療効果が認められた患者（減量した場合）

円形脱毛症

第Ⅲ相試験 [BRAVE-AA1 (JAHO) 及び BRAVE-AA2 (JAIR)]^{*1}では、ベースライン時から本剤4mg又は2mgを投与された患者のうち、投与52週にSALTスコア^{*2}20以下であった患者に対し、本剤4mgを2mgに減量する無作為化用量漸減、及び本剤4mg又は2mgをプラセボに割り付ける無作為化治療中止のサブスタディをそれぞれ設定しました。サブスタディ移行後12週（投与開始64週）及び24週（投与開始76週）の成績^{*3}は下表のとおりでした¹⁾。

表 用量漸減及び治療中止サブスタディにおけるSALTスコア20以下達成率
（その他の副次評価項目、サブスタディ）

サブスタディ 移行前の投与群	無作為化用量漸減サブスタディ BRAVE-AA2 (JAIR) 試験		無作為化治療中止サブスタディ BRAVE-AA1 (JAHO) 試験			
	本剤4mg		本剤4mg		本剤2mg	
サブスタディ 移行後の投与群	本剤4mg群 (継続)	本剤2mg群 (減量)	本剤4mg群 (継続)	プラセボ群 (中止)	本剤2mg群 (継続)	プラセボ群 (中止)
52週（移行時） ^{a)}	97.6 (41/42)	100 (40/40)	98.7 (77/78)	100 (27/27)	96.3 (26/27)	100 (9/9)
64週	95.2 (40/42)	77.5 (31/40)	89.7 (70/78)	51.9 (14/27)	88.9 (24/27)	55.6 (5/9)
76週	97.6 (41/42)	75.0 (30/40)	89.7 (70/78)	37.0 (10/27)	77.8 (21/27)	22.2 (2/9)

a) ビデオ会議による遠隔来院によりSALTスコア20以下が確認されサブスタディに組み入れられた被験者3例は、解析上非達成として取り扱われた

% (例数)、non responder imputation (NRI)

- ※1：頭部の脱毛巣が頭部全体の50%以上（SALTスコア50以上）かつ過去6ヵ月以内に毛髪に自然再生が認められない患者が対象とされた。ただし、現在の罹病期間8年以上かつ過去8年間に頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていない患者は除外された
- ※2：SALT (Severity of Alopecia Tool) = National Alopecia Areata Foundationのワーキンググループが開発した頭髪の脱毛範囲を評価するツール。SALTスコア100は全頭の脱毛、SALTスコア0は脱毛なしを示す
- ※3：現時点（2022年5月）においては、減量後又は中止後に治療効果の消失（SALTスコアで20ポイントを超える悪化）が認められた被験者の本剤4mgの再投与後の治療効果のデータは得られていない

1) オルミエント審査報告書（円形脱毛症）

オルミエント®の用法及び用量（円形脱毛症：抜粋）

通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

4. 投与にあたっての注意事項

I BRAVE-AA1試験 (JAHO試験) (国際共同試験)

● 試験概要

目的 重症又は極めて重症の円形脱毛症患者を対象に、オルミエント2mg及び4mg1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。

対象 重症 (SALTスコア: 50~94) 又は極めて重症 (SALTスコア: 95~100) の円形脱毛症患者^{注1)}654例 (第Ⅲ相部分)

注1) 18歳以上 (男性: 60歳以下、女性: 70歳以下)、スクリーニング (Visit 1) 前に6か月を超える円形脱毛症の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン (Visit 1 及び Visit 2) の時点で、50%以上の頭部病変が認められ、過去6か月間にわたって毛髪に自然再生が認められない (SALTスコアで10ポイント以下の改善)、現在の重症又は極めて重症の円形脱毛症の症状が持続している期間が8年を超える患者は、過去8年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められない限り、本試験の組み入れ基準に適合とならない。

投与方法 前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬 (免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口JAK阻害剤及びフィナステリド [又はその他の5 α 還元酵素阻害薬]、ミノキシジル[®]) は8週間。ただし、生物学的製剤は5半減期、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アプレミラスト及びヒドロキシクロキンは4週間。外用治療薬 (外用コルチコステロイド) は1週間。ただし、外用JAK阻害剤は4週間、外用ミノキシジル[®]は8週間。局所治療薬 (コルチコステロイド局所注射又は関節内注射)、自己多血小板血漿療法は8週間。局所免疫療法、光線療法、冷却療法は4週間。〕を行った。なお、オルミエント4mgに割り付けられた患者のうち、腎機能障害 (eGFRが40~<60mL/分/1.73m²と定義) のある患者には、オルミエント2mgを投与した。

※フィナステリド (又はその他の5 α 還元酵素阻害薬) もしくはミノキシジル (外用又は経口) は、12か月以上一定用量で使用しており、かつ36週まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。

I 二重盲検投与期間 (36週間)

オルミエント2mg又は4mg、もしくはプラセボを1日1回36週間経口投与した。

I 長期投与期間 (68週間)

無作為化治療中止デザインを含む。

評価項目 有効性

〈主要評価項目: 検証項目〉

▶ SALTスコア \leq 20達成率 (36週)

〈重要な副次評価項目〉

▶ SALTスコアのベースラインからの平均変化率 (36週)

▶ ClinRO (眉毛) スコア (0, 1) 達成率 (36週)^{注2)}

▶ ClinRO (睫毛) スコア (0, 1) 達成率 (36週)^{注2)}

注2) ベースラインのClinRO (眉毛/睫毛) スコアが2以上であった患者に基づく解析、ClinRO (眉毛/睫毛) スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

〈その他の副次評価項目〉

▶ 治療中止サブスタディにおけるSALTスコア \leq 20達成率 (再投与後12, 16, 24, 36週)

安全性

▶ 有害事象 (投与36週間)

解析計画

第Ⅲ相部分の主要評価項目及び重要な副次評価項目の有効性の解析は、FASを対象として実施した。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、多重検定法 (グラフィカルアプローチ) を用いて多重性を調整した解析を行った。有効性の二値変数の主要解析には、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間 (4年未満 vs. 4年以上)、ベースライン値及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比のp値及び95%CIを用いた。有効性の連続変数の主要解析では、地域、ベースライン時点での症状の持続期間 (4年未満 vs. 4年以上)、投与群及びベースライン値をモデルに含めた共分散分析 (ANCOVA) を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値 (LSM) のType III検定を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。主要評価項目及び重要な副次評価項目以外のプラセボ群との比較については、SALTスコアのベースラインからの平均変化率 (12・16・24週)、ClinRO (眉毛) スコア (0, 1) 達成率 (16・24週)、ClinRO (睫毛) スコア (0, 1) 達成率 (16・24週) について実施した。

欠測値に関して、二値変数のnon responder imputation (NRI) 解析では、臨床効果の基準を満たさない患者、又はいずれかの時期に何らかの理由で本試験又はオルミエントもしくはプラセボ投与を中止した患者を、無効例として解析した。連続変数は、最も直近の非欠測ベースライン後評価を用いて欠測値をmodified last observation carried forward (mLOCF) 法で補充したANCOVAにより行った。

本試験では、特に指定しない限り、全ての安全性データを安全性解析対象集団を対象として投与群ごとに記述的に要約した。第Ⅲ相部分で投与36週でデータベースを固定し、承認申請作業を開始するために、中間解析を実施した。これは、第Ⅲ相集団全体に関しては中間解析とされるが、主要評価項目に関する唯一の最終解析であるため、この中間解析に対する第1種の過誤確率の調整は実施しなかった。

治療中止サブスタディにおけるSALTスコア \leq 20達成率 (再投与後12, 16, 24, 36週) の評価項目は、投与群ごとに記述的に要約した。

社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BRAVE-AA1 (JAHO) 試験) (承認時評価資料)

IBRAVE-AA2試験 (JAIR試験) (国際共同試験)

● 試験概要

目的 重症又は極めて重症の円形脱毛症患者を対象に、オルミエント2mg及び4mg1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。

対象 重症 (SALTスコア: 50~94) 又は極めて重症 (SALTスコア: 95~100) の円形脱毛症患者^{注1)}546例 (うち日本人41例)

注1) 18歳以上 (男性: 60歳以下、女性: 70歳以下)、スクリーニング (Visit 1) 前に6か月を超える円形脱毛症の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン (Visit 1及びVisit 2) の時点で、50%以上の頭部病変が認められ、過去6か月間にわたって毛髪に自然再生が認められない (SALTスコアで10ポイント以下の改善)、現在の重症又は極めて重症の円形脱毛症の症状が持続している期間が8年を超える患者は、過去8年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められない限り、本試験の組み入れ基準に適合とされない。

投与方法 前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬 (免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口JAK阻害剤及びフィナステリド [又はその他の5 α 還元酵素阻害薬]、ミノキシジル[®]) は8週間。ただし、生物学的製剤は5半減期、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アプレミラスト及びヒドロキシクロキンは4週間。外用治療薬 (外用コルチコステロイド) は1週間。ただし、外用JAK阻害剤は4週間、外用ミノキシジル[®]は8週間。局所治療薬 (コルチコステロイド局所注射又は関節内注射)、自己多血小板血漿療法は8週間。局所免疫療法、光線療法、冷却療法は4週間。〕を行った。なお、オルミエント4mgに割り付けられた患者のうち、腎機能障害 (eGFRが40~<60mL/分/1.73m²と定義) のある患者には、オルミエント2mgを投与した。

※フィナステリド (又はその他の5 α 還元酵素阻害薬) もしくはミノキシジル (外用又は経口) は、12か月以上一定用量で使用しており、かつ36週まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。

■ 二重盲検投与期間 (36週間)

オルミエント2mg又は4mg、もしくはプラセボを1日1回36週間経口投与した。

■ 長期投与期間 (68週間)

無作為化用量漸減デザインを含む。

評価項目 有効性

〈主要評価項目: 検証項目〉

▶ SALTスコア \leq 20達成率 (36週)

〈重要な副次評価項目〉

▶ SALTスコアのベースラインからの平均変化率 (36週)

▶ ClinRO (眉毛) スコア (0, 1) 達成率 (36週)^{注2)}

▶ ClinRO (睫毛) スコア (0, 1) 達成率 (36週)^{注2)}

注2) ベースラインのClinRO (眉毛/睫毛) スコアが2以上であった患者に基づく解析、ClinRO (眉毛/睫毛) スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

〈その他の副次評価項目〉

▶ 用量漸減サブスタディにおけるSALTスコア \leq 20達成率 (再投与後12, 16, 24, 36週)

安全性

▶ 有害事象 (投与36週間)

解析計画

主要評価項目及び重要な副次評価項目の有効性の解析は、FASを対象として実施した。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、多重検定法 (グラフィカルアプローチ) を用いて多重性を調整した解析を行った。有効性の二値変数の主要解析には、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間 (4年未満 vs. 4年以上)、ベースライン値及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比のp値及び95%CIを用いた。有効性の連続変数の主要解析では、地域、ベースライン時点での症状の持続期間 (4年未満 vs. 4年以上)、投与群及びベースライン値をモデルに含めた共分散分析 (ANCOVA) を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値 (LSM) のType III検定を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。主要評価項目及び重要な副次評価項目以外のプラセボ群との比較については、SALTスコアのベースラインからの平均変化率 (12・16・24週)、ClinRO (眉毛) スコア (0, 1) 達成率 (16・24週)、ClinRO (睫毛) スコア (0, 1) 達成率 (16・24週) について実施した。

欠測値に関して、二値変数のnon responder imputation (NRI) 解析では、臨床効果の基準を満たさない患者、又はいずれかの時期に何らかの理由で本試験又はオルミエントもしくはプラセボ投与を中止した患者を、無効例として解析した。連続変数は、最も直近の非欠測ベースライン後評価を用いて欠測値をmodified last observation carried forward (mLOCF) 法で補完したANCOVAにより行った。

本試験では、特に指定しない限り、全ての安全性データを安全性解析対象集団を対象として投与群ごとに記述的に要約した。

用量漸減サブスタディにおけるSALTスコア \leq 20達成率 (再投与後12, 16, 24, 36週) の評価項目は、投与群ごとに記述的に要約した。

社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 (BRAVE-AA2 (JAIR) 試験) (承認時評価資料)

オルミエント®の用法及び用量 (円形脱毛症: 抜粋)

通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

●腎機能障害のある患者

バリシチニブの主な排泄経路は腎臓であるため、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量が増加すると予測されます。腎機能障害を有する被験者を対象に薬物動態に及ぼす影響を評価したJADL試験⁶⁾では、バリシチニブの曝露量は腎機能の低下に伴って増加しました。また、腎機能障害の薬物動態に及ぼす影響を第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の母集団薬物動態解析⁷⁾によって検討したところ、バリシチニブのC_{max}は腎機能の低下による影響を受けませんでした。AUCは腎機能の低下に伴って増大し、中等度の腎機能障害(30≤eGFR<60mL/分/1.73m²)を有する被験者のAUCは、正常な腎機能を有する被験者の約1.6倍に増加しました。

〈成人：アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

関節リウマチ患者と同様に、腎機能は成人のアトピー性皮膚炎患者及び円形脱毛症患者のバリシチニブのC_{max}に影響しませんでした。AUCに影響を及ぼしました。腎機能が正常な患者に対する中等度、軽度の腎機能障害を有する患者のAUC_{τ,ss}の平均比は、成人のアトピー性皮膚炎患者ではそれぞれ1.61及び1.29、円形脱毛症患者ではそれぞれ1.52及び1.22でした^{8,9)}。

以上より、中等度の腎機能障害を有する成人のアトピー性皮膚炎患者及び円形脱毛症患者では、バリシチニブの用量は1日1回2mgとしてください。また、重度の腎機能障害を有する患者には、本剤を投与しないでください。発熱、下痢などの体調不良による脱水で急激な腎機能低下が生じる場合がありますので、このような症状がみられる場合は適宜eGFRを確認するなどご対応ください。

〈小児：アトピー性皮膚炎〉

成人のアトピー性皮膚炎患者での評価と同様に、腎機能は小児のアトピー性皮膚炎患者でもバリシチニブのC_{max,ss}に影響を及ぼしませんでした。AUC_{τ,ss}に影響を及ぼしました。腎機能が正常な患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害患者のAUC_{τ,ss}の平均比は、それぞれ2.30及び1.66でした¹⁰⁾。

以上より、中等度の腎機能障害を有する小児のアトピー性皮膚炎患者では、バリシチニブの用量を、体重30kg以上の場合は1日1回2mg、体重30kg未満の場合は1日1回1mgとしてください。また、重度の腎機能障害を有する患者には、本剤を投与しないでください。

発熱、下痢などの体調不良による脱水で急激な腎機能低下が生じる場合がありますので、このような症状がみられる場合は適宜eGFRを確認するなどご対応ください。

6) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験（2017年7月3日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）

7) 社内資料：Primary Phase 2/3 PopPK Analysis（2017年7月3日承認、CTD 2.7.2.3.1.9.6.3）

8) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）（2020年12月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.5.1）

9) 社内資料：円形脱毛症患者を対象とした母集団薬物動態解析（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）（2022年6月20日承認、CTD 2.7.2.1.2）

10) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析（第Ⅲ相試験）（2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.1）

●プロベネシドを併用する患者 ⇒詳細は [16ページ](#) をご参照ください。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [7.1、7.11、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2による肺炎及び円形脱毛症患者では2mg 1日1回投与、アトピー性皮膚炎（小児）及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では体重に応じて規定された投与量を半量に減量するなど、用量に注意すること。	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

●併用療法

本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用経験はなく、併用時の安全性及び有効性についてエビデンスが確立していないこと、免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されることから、本剤とこれらの薬剤との併用はしないでください。

なお、アトピー性皮膚炎の臨床試験において、投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止していました。また臨床試験において、外用JAK阻害剤との併用経験がないことから、皮膚局所における併用時の安全性を考慮して、有用性をご判断ください。

●高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.8 高齢者

用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。[16.5参照]

アトピー性皮膚炎 (成人)

表 年齢別重篤な有害事象 (長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験^{*}の併合解析)

年齢	65歳未満	65歳以上、75歳未満	75歳以上、85歳未満	85歳以上
本剤群 % (例数)	8.7 (220/2535)	15.3 (13/85)	26.7 (4/15)	0 (0/1)

データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

^{*}無作為割付又はプラセボからの切り替えによる本剤1mg、2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験8試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験)

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

円形脱毛症

表 年齢別重篤な有害事象 (長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験^{*}の併合解析)

年齢	65歳未満	65歳以上
本剤群 % (例数)	4.9 (62/1273)	10.0 (3/30)

データカットオフ日: 2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

^{*}無作為割付された本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析。同意取得時に18歳以上であり、男性は60歳以下、女性は70歳以下の患者を対象とした。試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

● 小児

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

〈関節リウマチ、SARS-CoV-2による肺炎、円形脱毛症〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

アトピー性皮膚炎 (小児)

表 年齢別重篤な有害事象 (長期投与期間を含む国内外臨床試験[※])

年齢	2歳以上、10歳未満	10歳以上、18歳未満
本剤群 % (例数)	6.7 (9/134)	6.6 (22/333)

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

※無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験 (試験期間を問わず、無作為割付又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ)

本データには、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAIP試験の非盲検PK導入期間でパリンチニブの投与を受けた被験者のデータも含む

社内資料 : BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

- オルミエント[®]錠剤の服用が可能な患者にのみ投与をご検討ください。
一般的に、誤嚥等の可能性を考慮した場合、6歳以上ではおおむね錠剤の服用は可能と言われています^{1,2)}。
- 以下の理由により、オルミエント[®]錠剤を粉砕しないでください。
分割・粉砕した際の有効性および安定性に関するデータはありません。
なお、錠剤を粉砕・分割した際に錠剤内部の粉末が発生します。この粉末を繰り返し吸い込むと、人体に有害な影響が出る可能性があります³⁾。

1) 一般社団法人日本小児総合医療施設協議会・編：乳幼児・小児服薬介助ハンドブック第2版, じほう, (2019)

2) Saito, J. et al.: Ther Innov Reg Sci., 53 (4), 455 (2019)

3) 社内資料 : Olumiant SAFETY DATA SHEET

5. 投与中の確認事項

(1) 専門医との連携について

重篤な感染症などの重篤な副作用が発現した場合は、適切な処置が受けられるよう、必要に応じて連携先の呼吸器専門医、感染症専門医、肝臓専門医、循環器専門医などの専門医への速やかな受診を考慮してください。

(2) 患者への注意事項

本剤投与後に、患者がいつもとは違う何らかの異変を感じたら、速やかに主治医、看護師、薬剤師に連絡するようにご指導ください。特に、次のような症状に注意するようご指導ください。

● 特に注意すべき症状

- 感染症 ▶ 発熱、咳、喉の痛み、寒気など風邪のような症状(例えば、結核の場合は咳などの風邪に似た症状があらわれます)、皮膚が熱っぽい、皮膚の腫れ、痛み、赤み。
- 帯状疱疹 ▶ 痛みを伴う赤い発疹、水ぶくれ、微熱など。
- 肝機能障害 ▶ だるさ、食欲の低下、発熱、皮膚や白目が黄色くなるなど。
- 血液検査値の異常 ▶ めまい、ふらつきなど。
- 静脈血栓塞栓症 ▶ ふくらはぎの色の变化、痛み、腫れ、急な息苦しさ、胸苦しさ。
- 間質性肺炎 ▶ 発熱、空咳(たんを伴わない咳)、息切れなど。

● 妊婦、授乳婦、妊娠可能な女性について

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌です。本剤の投与にあたっては、以下の点を患者にご説明ください。

- 妊娠中及び妊娠している可能性がある場合は、オルミエントによる治療は受けられません。
- オルミエント投与中の授乳はお控えください。
- 妊娠を希望される場合は、あらかじめ医師にご相談ください。
- 妊娠可能な女性は、オルミエント投与中及びオルミエント投与終了後少なくとも1回の月経周期は適切な避妊を行ってください。

6. 注意すべき事象とその対策

(1) 重篤な感染症

■ 対処方法／注意事項など

- 本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症を発現した場合は速やかに適切な処置を行ってください。処置に反応しない場合は投与を中断してください。
⇒ [43ページ](#) の発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャートもご参照ください。
- 本剤投与中に結核の活動性が確認された場合は本剤の投与を中止してください。
- 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）の場合、胸部X線検査等を定期的に行うなど、症状の発現に十分注意してください。
- 呼吸器専門医、感染症専門医、放射線専門医等と連携しながら治療を行ってください。
- 高齢者、既存の肺疾患を有する患者、ステロイド治療を併用している患者など、重篤な感染症発症のリスク因子を有する場合にはご注意ください。
- 呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンの接種を考慮してください。65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も考慮してください。
- たとえ軽い風邪のような症状であっても、速やかに主治医、看護師、薬剤師に連絡するようご指導ください。

発現機序／背景

JAKに対する阻害作用によりIL-6などのサイトカインシグナル伝達が阻害されると考えられます。その結果、シグナル伝達経路の阻害により急性期反応が抑制されるため、感染症に対する免疫反応が抑制される可能性があります。

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎（成人）

- 重篤な感染症は、国内外臨床試験5試験の二重盲検期間（16週間）の併合解析において本剤4mg群の0.6%（3/489例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は1.9/100人年でした。また、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の3.1%（82/2636例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は1.8/100人年でした。

n (%) ^{§1} [IR] ^{§2}	5試験併合 ^{※a 1)}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b 2)}		8試験併合 ^{※c 2)}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	本剤2mg群 (n=584)	本剤4mg群 (n=497)	全体集団 ^{※d} (n=2636)
重篤な感染症	5 (0.6) [2.1]	3 (0.4) [1.0]	3 (0.6) [1.9]	12 (1.5) [1.4]	20 (3.6) [2.7]	82 (3.1) [1.8]

データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

- ※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)
- ※b 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群を有する6試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析。extended datasetでは、ベースラインから継続して本剤2mg又は4mgを投与された患者のみを含め、用量変更時はデータを打ち切りとした
- ※c 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析
- ※d 8試験併合 (全体集団) は調整されていないデータを示す
- §1 調整済み%：研究サイズによって調整された患者の割合
- §2 調整済みIR：研究サイズによって調整された100人年あたりの発現率

1) Bieber, T. et al. : J Dermatolog Treat., 34 (1), 2161812. doi : 10.1080/09546634.2022.2161812.
2) 社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎（小児）

- 重篤な感染症は、国内外臨床試験JAIP試験の二重盲検期間（16週間）において本剤高用量群の0.8%（1/120例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は2.7/100人年でした。また、長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間（52週データカットオフ時）において本剤が投与された全体集団の2.4%（11/467例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は1.5/100人年でした。

n (%) [IR] [§]	JAIP試験 二重盲検投与期間 ^{※a}				低用量、中用量及び 高用量群併合 ^{※b}			All BARI AD Peds ^{※c}
	プラセボ群 (n=122)	本剤低用量群 ^{※d} (n=120)	本剤中用量群 ^{※d} (n=120)	本剤高用量群 ^{※d} (n=120)	本剤低用量群 ^{※d} (n=120)	本剤中用量群 ^{※d} (n=120)	本剤高用量群 ^{※d} (n=120)	全体集団 (n=467)
重篤な感染症	2 (1.6) [5.4]	0	0	1 (0.8) [2.7]	0	1 (0.8) [1.0]	2 (1.7) [1.7]	11 (2.4) [1.5]

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

- ※a 無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験（16週間及び最終投与後最長30日まで）
- ※b 長期投与期間を含む無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験。ただし、長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時（被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から非盲検の本剤高用量に変更されたあと）に打ち切りとした
なお、治験実施計画書で定めた被験者が登録された後に、治験実施計画書最大延長登録補遺に従って、プラセボ群に組み入れた被験者1例のデータも含む
- ※c 無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験（試験期間を問わず、無作為割付け又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ）
本データには、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAIP試験の非盲検PK導入期間でパシチニブの投与を受けた被験者のデータも含む
- ※d 本臨床試験では、下記のとおり、年齢グループごとに規定した本剤の用量を投与した
2歳以上10歳未満：低用量＝0.5mg、中用量＝1mg、高用量＝2mg
10歳以上18歳未満：低用量＝1mg、中用量＝2mg、高用量＝4mg
- § 調整済みIR：曝露量によって調整された100人年あたりの発現率

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 重篤な感染症は、国内外臨床試験2試験の二重盲検期間（36週及び最終投与後最長30日まで）の併合解析において本剤4mg群の1.1%（6/565例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.6/100人年でした。また、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の1.2%（16/1303例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.7/100人年でした。

n (%) [IR]	2試験併合 ^{※a}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b}		2試験併合 ^{※c}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	本剤2mg群 (n=595)	本剤4mg群 (n=996)	全体集団 (n=1303)
重篤な感染症	0	2 (0.5) [0.4]	6 (1.1) [0.6]	4 (0.7) [0.5]	12 (1.2) [0.8]	16 (1.2) [0.7]

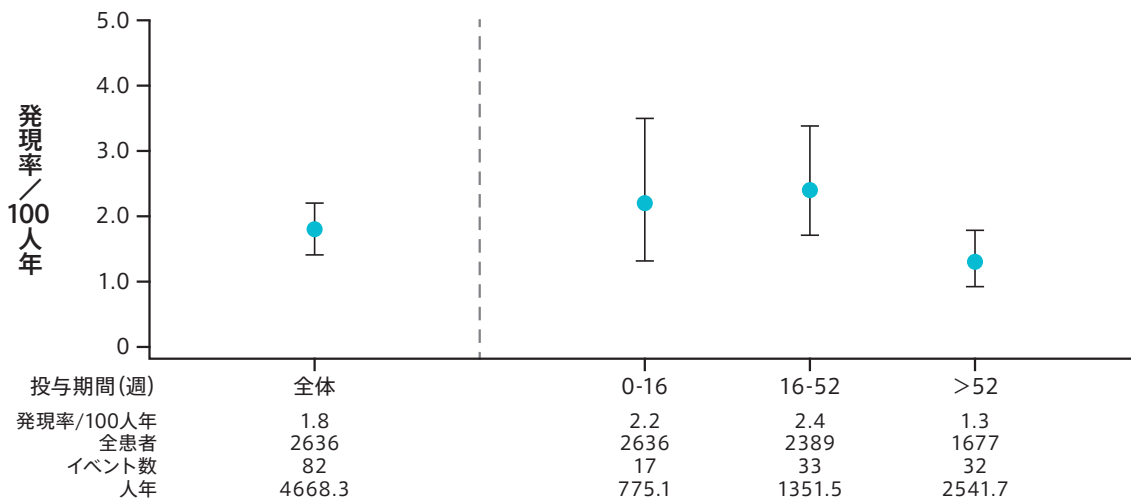
データカットオフ日：2022年5月24日（JAHO）、2022年5月10日（JAIR）

- ※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験（JAHO試験及びJAIR試験）の併合解析（36週及び最終投与後最長30日まで）
- ※b 長期投与期間を含む無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験（JAHO試験及びJAIR試験）の併合解析。ただし、長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時（被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付けされたあと）に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付けされた被験者のデータを併合した
- ※c 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験（JAHO試験及びJAIR試験）の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付け又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの重篤な感染症の発現率及び95%信頼区間
（長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験[※]の併合解析）

アトピー性皮膚炎（成人）

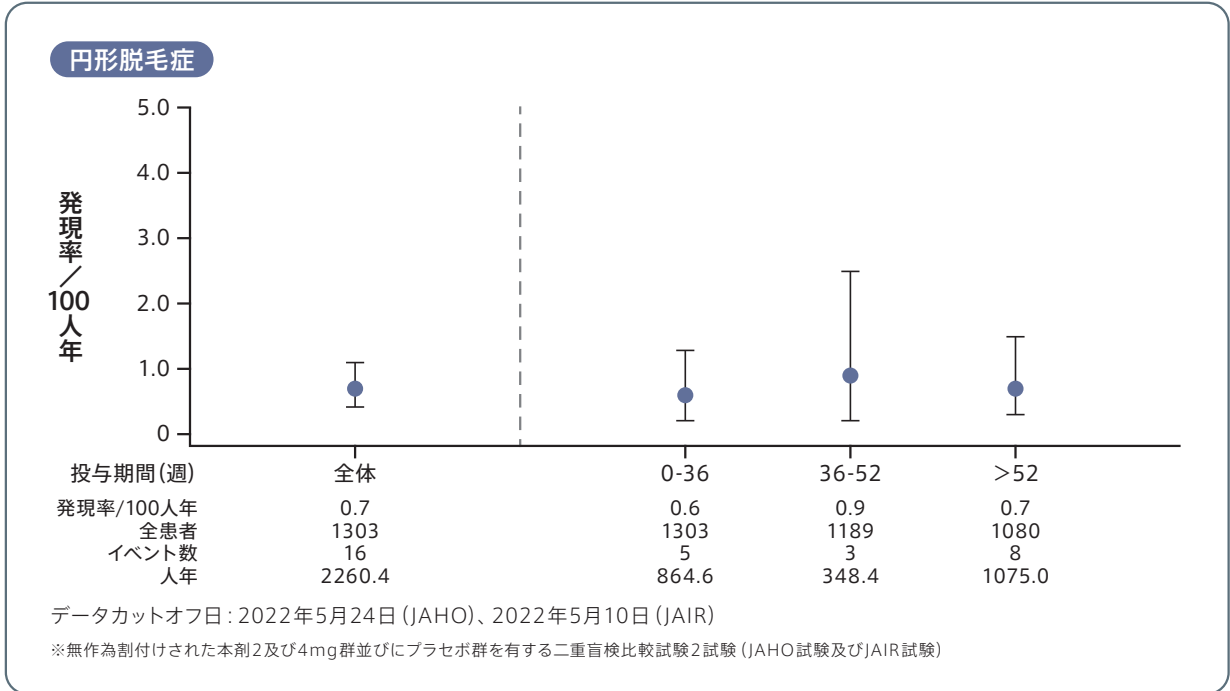


データカットオフ日：2021年11月3日（JAHN）、2021年12月15日（JAIR）、2021年12月21日（JAIX）

※無作為割付け又はプラセボからの切り替えによる本剤1mg、2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験8試験（JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIR試験、JAIX試験、JAIX試験及びJAIX試験）

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの重篤な感染症の発現率及び95%信頼区間
(長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験*の併合解析)



社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド（2022年10月23日改訂版）
https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_barishichinibu.pdf（最終アクセス日：2024年3月12日）

(2) 带状疱疹

■ 対処方法／注意事項など

- あらかじめ患者に带状疱疹の説明を行い、皮膚に痛みを伴う発疹やしびれがあらわれたら、次の受診日を待たずに病院に連絡するようご指導ください。
- 带状疱疹の徴候や症状の発現が認められた場合には、本剤の投与を中断し、できるだけ早期に抗ウイルス薬の投与を開始してください。
- 带状疱疹の予防や症状軽減のために、ワクチンの活用もご検討ください。ただし、本剤投与中の生ワクチン接種は、感染症の発現リスクを否定できないため、行わないでください。
- ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化が報告されています。ヘルペスウイルスなどの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意してください。
⇒ [39ページ](#) の重篤な感染症、[59ページ](#) の肝機能障害も併せてご参照ください。

■ 発現機序／背景

带状疱疹は、感覚神経節に潜伏感染しているVZVが宿主の免疫機能の低下によって再活性化して生じます。

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎(成人)

- 带状疱疹は、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の4.8% (127/2636例) に発現し、曝露期間あたりの発現率は2.8/100人年でした。なお、本剤4mg群で重篤例が2例(発現割合:0.1%) 報告されました。
- 带状疱疹は、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された日本人集団の10.5% (37/352例) に発現し、曝露期間あたりの発現率は4.7/100人年でした。

n (%) ^{§1} [IR] ^{§2}	5試験併合 ^{※a 1)}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b 2)}		8試験併合 ^{※c 2)}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	本剤2mg群 (n=584)	本剤4mg群 (n=497)	全体集団 ^{※d} (n=2636)
带状疱疹 ^{※e}	3 (0.3)[1.0]	6 (0.8)[2.7]	0	23 (3.3)[3.2]	22 (3.7)[3.0]	127 (4.8)[2.8]

データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

- ※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)
- ※b 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群を有する6試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析。extended datasetでは、ベースラインから継続して本剤2mg又は4mgを投与された患者のみを含め、用量変更時はデータを打ち切りとした
- ※c 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析
- ※d 8試験併合 (全体集団) は調整されていないデータを示す
- ※e 带状疱疹、水痘带状疱疹ウイルス感染症、播種性带状疱疹、眼部带状疱疹 (MedDRA version 24.1の基本語) を含む
- §1 調整済み%: 研究サイズによって調整された患者の割合
- §2 調整済みIR: 研究サイズによって調整された100人年あたりの発現率

1) Bieber, T. et al. : J Dermatolog Treat., 34 (1), 2161812. doi : 10.1080/09546634.2022.2161812.

2) 社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 帯状疱疹は、長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間(52週データカットオフ時)において本剤が投与された全体集団の1.5%(7/467例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.9/100人年でした。重篤例は報告されませんでした。
- 帯状疱疹は、長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間(52週データカットオフ時)において本剤が投与された日本人集団の5.7%(2/35例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は3.1/100人年でした。

n (%) [IR] [§]	JAIP試験 二重盲検投与期間 ^{※a}				低用量、中用量及び 高用量群併合 ^{※b}			All BARI AD Peds ^{※c}
	プラセボ群 (n=122)	本剤低用量群 ^{※d} (n=120)	本剤中用量群 ^{※d} (n=120)	本剤高用量群 ^{※d} (n=120)	本剤低用量群 ^{※d} (n=120)	本剤中用量群 ^{※d} (n=120)	本剤高用量群 ^{※d} (n=120)	全体集団 (n=467)
帯状疱疹	1 (0.8) [2.7]	1 (0.8) [2.7]	0	0	2 (1.7) [2.0]	0	1 (0.8) [0.8]	7 (1.5) [0.9]

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

- ※a 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(16週間及び最終投与後最長30日まで)
- ※b 長期投与期間を含む無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験。ただし、長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間を含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から非盲検の本剤高用量に変更されたあと)に打ち切りとした
なお、治験実施計画書で定めた被験者が登録された後に、治験実施計画書最大延長登録補遺に従って、プラセボ群に組み入れた被験者1例のデータも含む
- ※c 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(試験期間を問わず、無作為割付又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ)
本データには、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAIP試験の非盲検PK導入期間でパリンチニブの投与を受けた被験者のデータも含む
- ※d 本臨床試験では、下記のとおり、年齢グループごとに規定した本剤の用量を投与した
2歳以上10歳未満: 低用量=0.5mg、中用量=1mg、高用量=2mg
10歳以上18歳未満: 低用量=1mg、中用量=2mg、高用量=4mg
- § 調整済みIR: 曝露量によって調整された100人年あたりの発現率

社内資料: BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 帯状疱疹は、国内外臨床試験2試験の二重盲検期間(36週及び最終投与後最長30日まで)の併合解析において本剤4mg群の2.7%(15/565例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は1.6/100人年でした。また、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の3.4%(44/1303例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は2.0/100人年でした。なお、本剤4mg群で重篤例が1例(発現割合: 0.1%)報告されました。
- 帯状疱疹は、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された日本人集団の5.7%(3/53例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は2.8/100人年でした。

n (%) [IR]	2試験併合 ^{※a}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b}		2試験併合 ^{※c}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	本剤2mg群 (n=595)	本剤4mg群 (n=996)	全体集団 (n=1303)
帯状疱疹	2 (0.5) [0.6]	10 (2.6) [2.1]	15 (2.7) [1.6]	14 (2.4) [1.8]	30 (3.0) [2.0]	44 (3.4) [2.0]

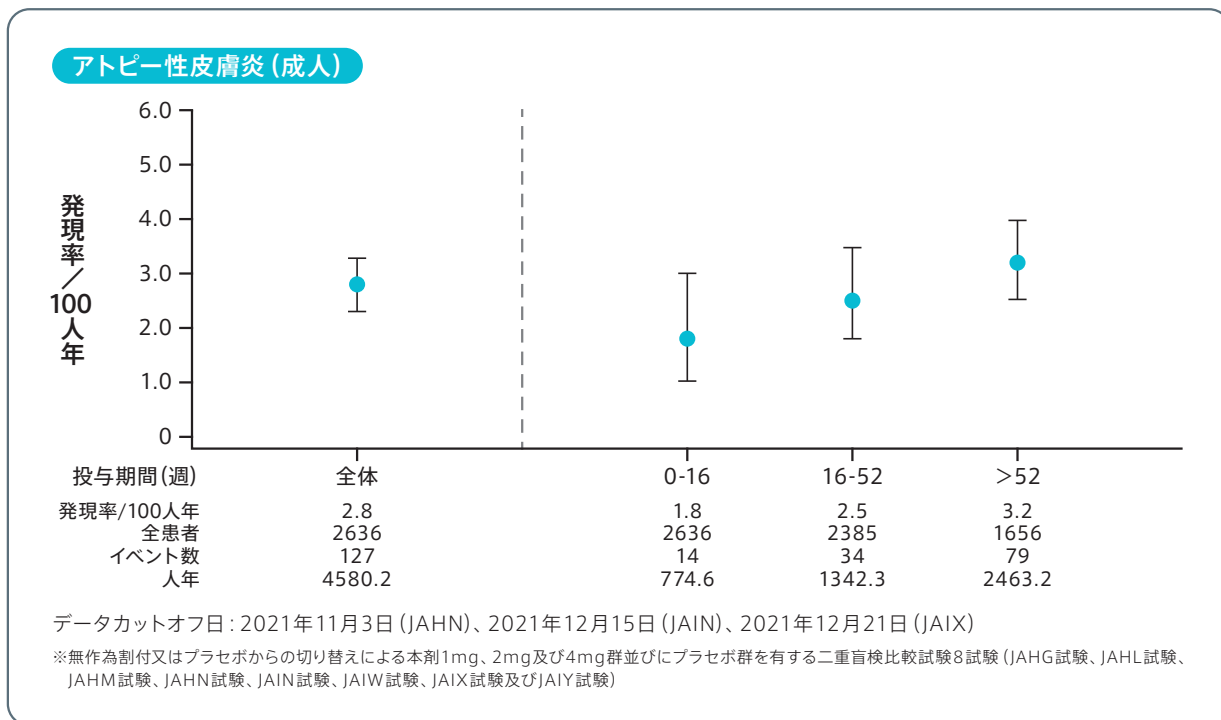
データカットオフ日: 2022年5月24日(JAHO)、2022年5月10日(JAIR)

- ※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析(36週及び最終投与後最長30日まで)
- ※b 長期投与期間を含む無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析。ただし、長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間を含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付けされたあと)に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付けされた被験者のデータを併合した
- ※c 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの帯状疱疹の発現率及び95%信頼区間

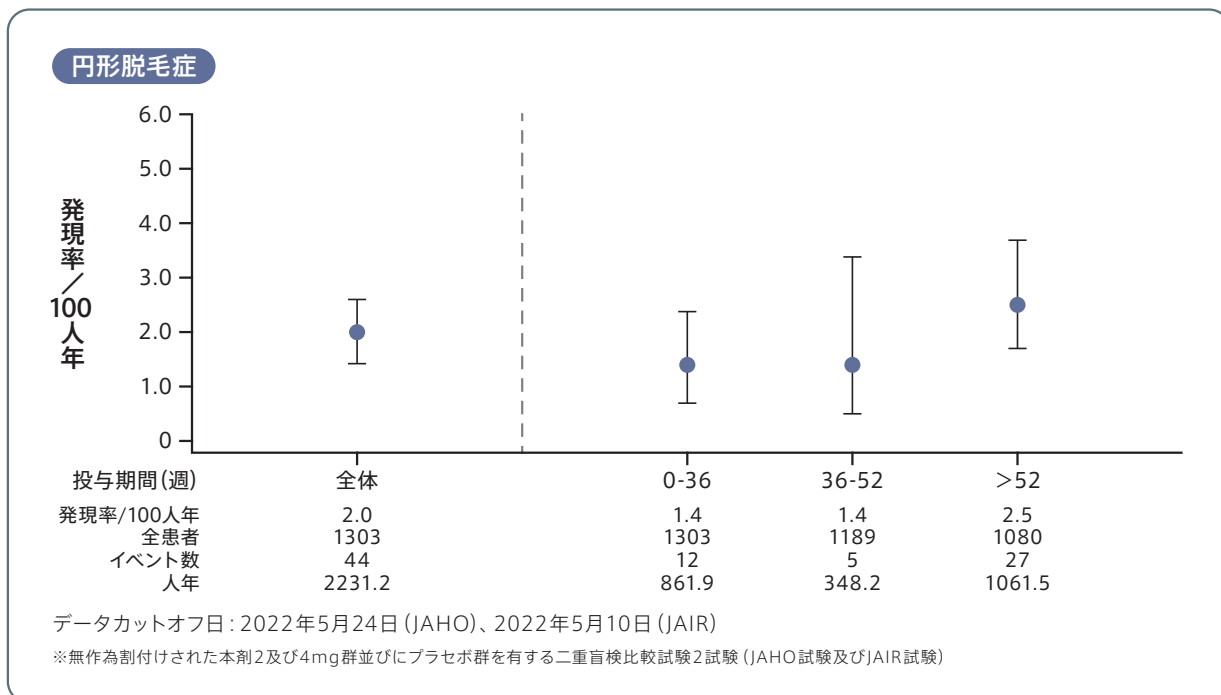
(長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験*の併合解析)



社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの帯状疱疹の発現率及び95%信頼区間

(長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験*の併合解析)



社内資料：国内外臨床試験における併合解析

(3) 血液障害

■ 対処方法／注意事項など

- 本剤の投与開始後は、定期的に血液検査を行ってください。
- 好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値の減少が認められた場合は、以下の記載を参考に、患者の病態を考慮の上、適切にご対応ください。
 - ◆ 好中球数の減少が認められると、細菌や真菌の感染のリスクが高まるため、感染を疑う症状（発熱、寒気、咽頭痛など）が出たらすぐに病院に連絡するよう、患者にご指導ください。
 - ◆ リンパ球数減少自体は無症状である場合が多いため、検査値の推移にご留意ください。
 - ◆ 顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れなど、貧血の初期症状が出たらすぐに病院に連絡するよう、患者にご指導ください。

● 好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値の変動と対処方法

	投与前		投与中	
好中球	1000/mm ³ 未満	投与をお控えください	500～1000/mm ³ で継続している場合	1000/mm ³ を超えるまで 投与を中断してください
	500/mm ³ 未満	投与を開始しないでください	500/mm ³ 未満	投与をしないでください
リンパ球	500/mm ³ 未満	投与を開始しないでください	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上になるまで 投与を中断してください
ヘモグロビン	8g/dL 未満	投与を開始しないでください	8g/dL未満	正常化するまで投与を中断 してください

測定値が回復した場合は投与を再開できますが、患者の状態をより慎重に観察し、十分注意してください。

■ 発現機序／背景

血液増殖促進因子であるエリスロポエチン、G-CSF、GM-CSF、トロンボポエチンはJAK-STAT経路を介してシグナルを伝達します¹⁾。これらのシグナル伝達経路の過剰抑制は、赤血球や白血球の産生能力を損なう可能性があります^{2,3)}。本剤はJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することにより、免疫機能及び造血に関与する各種サイトカインのシグナル伝達を阻害します。そのため本剤投与により、貧血が認められる場合や、好中球やリンパ球が一定レベル以上低下した場合に、感染症の発現リスクが上昇する可能性があります。

- 1) Levine, R. L. et al. : Nat. Rev. Cancer, 7 (9), 673 (2007)
2) O'Shea, J. J. et al. : Ann. Rheum. Dis., 72 (Suppl 2), ii111 (2013)
3) Borie, D. C. et al. : Transplantation, 80 (12), 1756 (2005)

<臨床試験での発現状況>

好中球数減少

アトピー性皮膚炎(成人)

- 長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された症例のうち、好中球数減少のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は15.0% (390/2600例) でした。

% (例数)	5試験併合 [*] 、 ^{※a}			8試験併合 ^{**} 、 ^{※b}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	全体集団 (n=2636)
好中球数減少の CTCAEグレードの悪化	4.7 (34/727)	7.5 (43/570)	11.1 (54/487)	15.0 (390/2600)
グレード \geq 2への悪化	0.8 (6/723)	1.4 (8/568)	2.9 (14/486)	4.9 (127/2576)
グレード \geq 3への悪化	0	0.2 (1/570)	0.2 (1/487)	0.5 (13/2595)
グレード \geq 4への悪化	0	0	0	0

*データカットオフ日：2019年11月21日 (JAIW)、2019年11月28日 (JAIN)

**データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)

※b 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間(52週データカットオフ時)において本剤が投与された症例のうち、好中球数減少のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は33.3%(155/466例)でした。

% (例数)	JAIP試験 二重盲検投与期間 ^{※a}				All BARI AD Peds ^{※b}
	プラセボ群 (n=122)	本剤低用量群 ^{※c} (n=120)	本剤中用量群 ^{※c} (n=120)	本剤高用量群 ^{※c} (n=120)	全体集団 (n=467)
好中球数減少の CTCAEグレードの悪化	15.6 (19/122)	17.5 (21/120)	23.5 (28/119)	20.8 (25/120)	33.3 (155/466)
グレード \geq 2への悪化	5.1 (6/118)	6.0 (7/117)	5.2 (6/116)	6.0 (7/116)	15.1 (68/449)
グレード \geq 3への悪化	1.7 (2/120)	0	0.8 (1/119)	1.7 (2/120)	3.0 (14/460)
グレード \geq 4への悪化	0	0	0	0	0.2 (1/466)

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

※a 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(16週間及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(試験期間を問わず、無作為割付又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ)

本データには、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAIP試験の非盲検PK導入期間でパリンチニブの投与を受けた被験者のデータも含む

※c 本臨床試験では、下記のとおり、年齢グループごとに規定した本剤の用量を投与した

2歳以上10歳未満：低用量=0.5mg、中用量=1mg、高用量=2mg

10歳以上18歳未満：低用量=1mg、中用量=2mg、高用量=4mg

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された症例のうち、好中球数減少のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は22.6%(292/1294例)でした。

% (例数)	2試験併合 ^{※a}			2試験併合 ^{※b}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	全体集団 (n=1303)
好中球数減少の CTCAEグレードの悪化	13.0 (50/385)	19.0 (72/378)	24.6 (138/561)	22.6 (292/1294)
グレード \geq 2への悪化	4.2 (16/380)	6.2 (23/371)	9.8 (54/549)	8.5 (106/1254)
グレード \geq 3への悪化	0.3 (1/385)	1.1 (4/377)	2.0 (11/560)	1.6 (21/1292)
グレード \geq 4への悪化	0.3 (1/385)	0.3 (1/378)	0.4 (2/561)	0.4 (5/1294)

データカットオフ日：2022年5月24日(JAHO)、2022年5月10日(JAIR)

※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析(36週及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

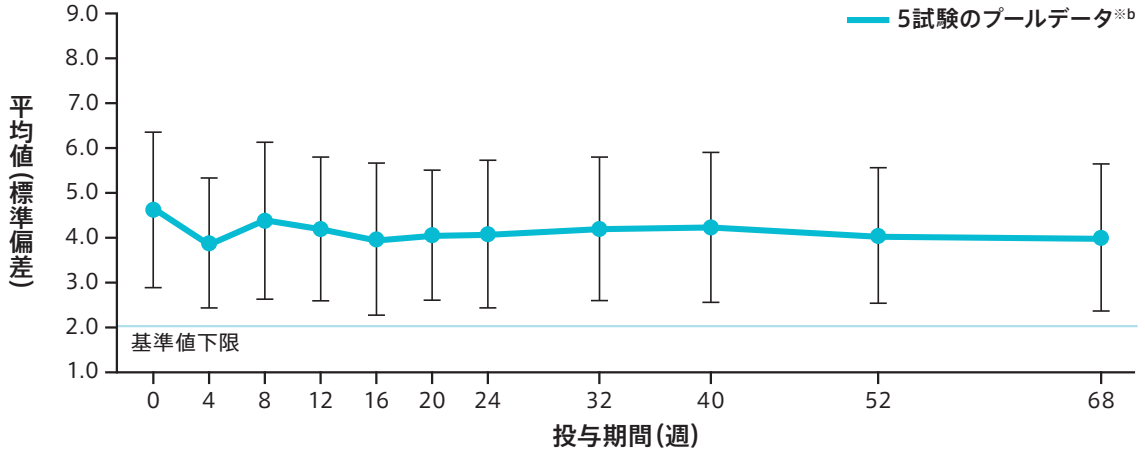
(参考) 好中球数減少の判定基準 [CTCAE version 3.0及び4.03(アトピー性皮膚炎：成人)、version 5.0(アトピー性皮膚炎：小児)、version 5.0(円形脱毛症)]

血液学的検査値	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
好中球数 (/mm ³)	<2000~1500 (基準値下限)	<1500~1000	<1000~500	<500

参考 好中球数の推移**アトピー性皮膚炎（成人）**

長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者の好中球数（平均値）は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

好中球数（×1000/mm³）、絶対数



データカットオフ日：2019年7月2日

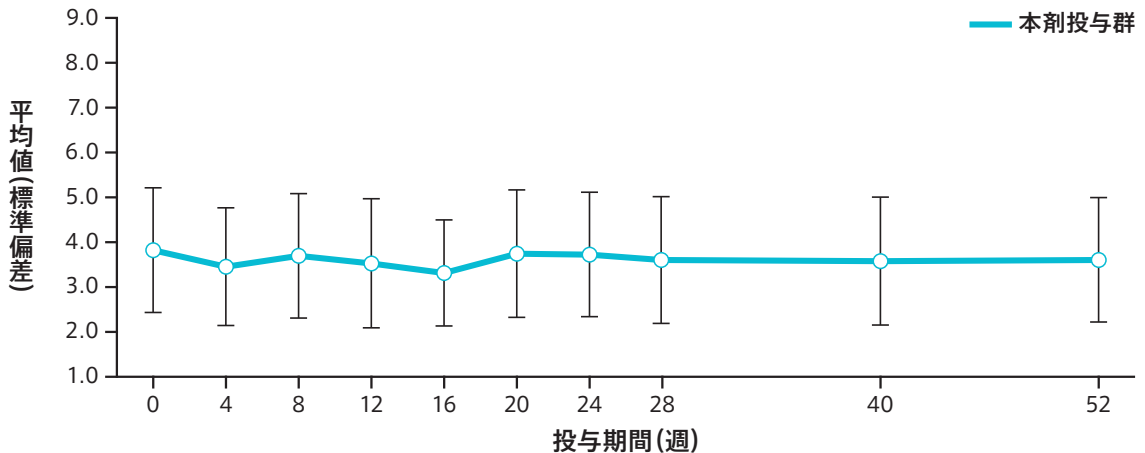
※a 長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験の併合解析（JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAIY試験及びJAHN試験）

※b JAHN試験は、Open-label addendumのデータは含めず、さらに用量変更時（被験者が他の用量に再無作為割付けされたあと）はデータを打ち切りとした

参考 好中球数の推移**アトピー性皮膚炎（小児）**

国内外臨床試験JAIP試験[※]において、本剤高用量群に割り付けられた患者の好中球数（平均値）は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

好中球数（×1000/mm³）、絶対数



データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

※無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験（うち、高用量群に割付された被験者のデータを提示した）

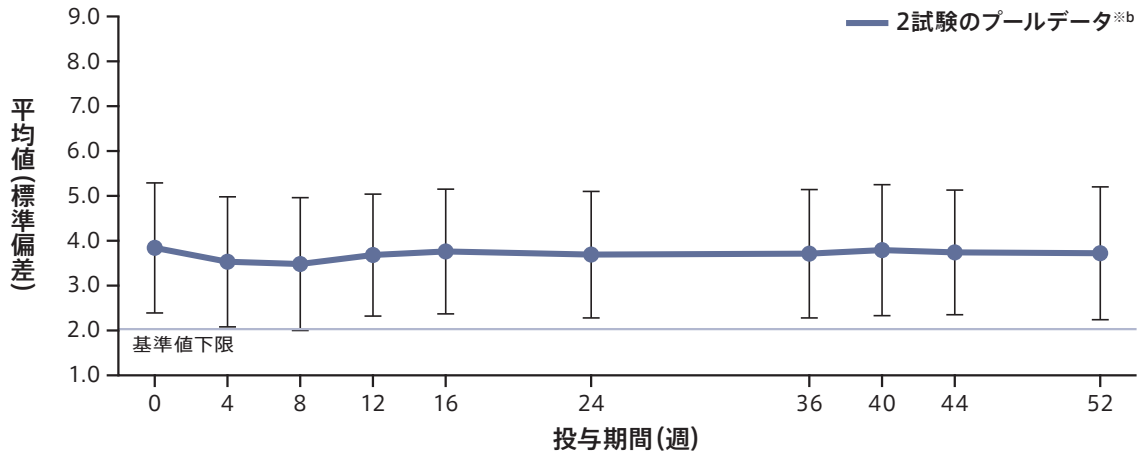
2歳以上10歳未満：高用量＝2mg、10歳以上18歳未満：高用量＝4mg

参考 好中球数の推移

円形脱毛症

長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者の好中球数(平均値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

好中球数(×1000/mm³)、絶対数



データカットオフ日: 2021年8月23日(JAHO)、2021年8月30日(JAIR)

※a 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析(JAHO試験及びJAIR試験)

※b 長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付されたあと)に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付けされた被験者のデータを併合した

リンパ球数減少

アトピー性皮膚炎(成人)

- 長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された症例のうち、リンパ球数減少のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は23.5% (610/2601例) でした。

% (例数)	5試験併合 ^{*, **a}			8試験併合 ^{**, **b}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	全体集団 (n=2636)
リンパ球数減少のCTCAEグレードの悪化	9.5 (69/727)	10.2 (58/570)	9.4 (46/487)	23.5 (610/2601)
グレード≧2への悪化	3.0 (21/707)	1.4 (8/557)	3.0 (14/470)	7.8 (195/2507)
グレード≧3への悪化	0.1 (1/726)	0	0.6 (3/487)	0.8 (22/2597)
グレード≧4への悪化	0	0	0	0

* データカットオフ日: 2019年11月21日 (JAIW)、2019年11月28日 (JAIN)

** データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)

※b 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験 (JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において本剤が投与された症例のうち、リンパ球数減少のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は16.1% (75/466例) でした。

% (例数)	JAIP試験 二重盲検投与期間 ^a				All BARI AD Peds ^b
	プラセボ群 (n=122)	本剤低用量群 ^c (n=120)	本剤中用量群 ^c (n=120)	本剤高用量群 ^c (n=120)	全体集団 (n=467)
リンパ球数減少のCTCAEグレードの悪化	7.4 (9/122)	0.8 (1/120)	3.4 (4/119)	5.0 (6/120)	16.1 (75/466)
グレード≧2への悪化	3.3 (4/121)	0.8 (1/119)	0.8 (1/119)	2.5 (3/120)	3.5 (16/462)
グレード≧3への悪化	0.8 (1/122)	0	0	0.8 (1/120)	0.4 (2/464)
グレード≧4への悪化	0	0	0	0	0

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

※a 無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験 (16週間及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験 (試験期間を問わず、無作為割付け又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ)

※c 本臨床試験では、下記のとおり、年齢グループごとに規定した本剤の用量を投与した

2歳以上10歳未満: 低用量=0.5mg、中用量=1mg、高用量=2mg

10歳以上18歳未満: 低用量=1mg、中用量=2mg、高用量=4mg

社内資料: BREEZE AD Peds (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された症例のうち、リンパ球数減少のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は20.3% (263/1294例) でした。

% (例数)	2試験併合 ^{※a}			2試験併合 ^{※b}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	全体集団 (n=1303)
リンパ球数減少のCTCAEグレードの悪化	8.1 (31/385)	13.5 (51/378)	23.9 (134/561)	20.3 (263/1294)
グレード \geq 2への悪化	1.8 (7/380)	4.5 (17/374)	8.1 (45/553)	6.6 (84/1273)
グレード \geq 3への悪化	0	0	0.5 (3/560)	0.3 (4/1292)
グレード \geq 4への悪化	0	0	0	0

データカットオフ日：2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析 (36週及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

〔参考〕 リンパ球数減少の判定基準 [CTCAE version 3.0及び4.03 (アトピー性皮膚炎：成人)、version 5.0 (アトピー性皮膚炎：小児)、version 5.0 (円形脱毛症)]

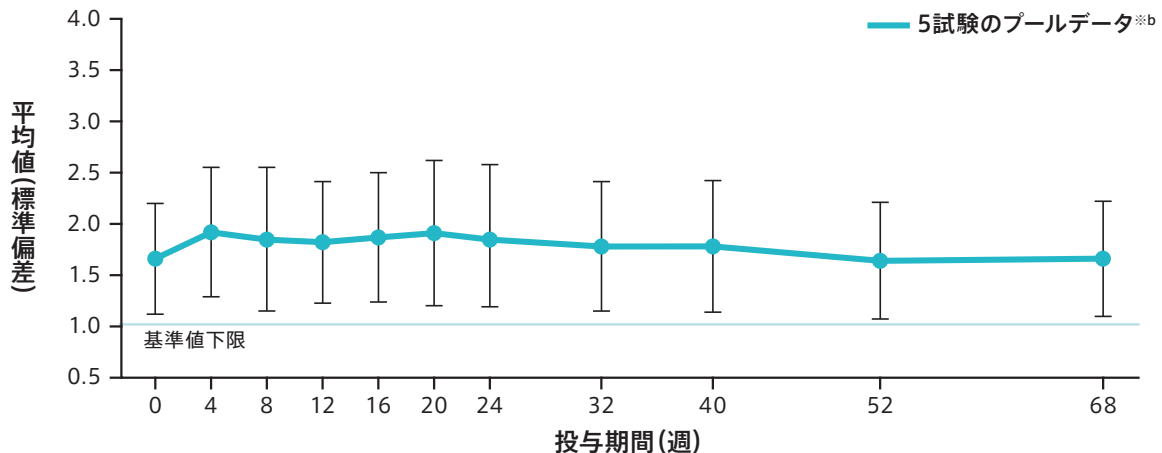
血液学的検査値	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
リンパ球数 (/mm ³)	<1100~800 (基準値下限)	<800~500	<500~200	<200

〔参考〕 リンパ球数の推移

アトピー性皮膚炎 (成人)

長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のリンパ球数 (平均値) は、本剤投与開始後、その後は以下のように推移しました。

リンパ球数 (×1000/mm³)、絶対数



データカットオフ日：2019年7月2日

※a 長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験の併合解析 (JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAII試験及びJAHN試験)

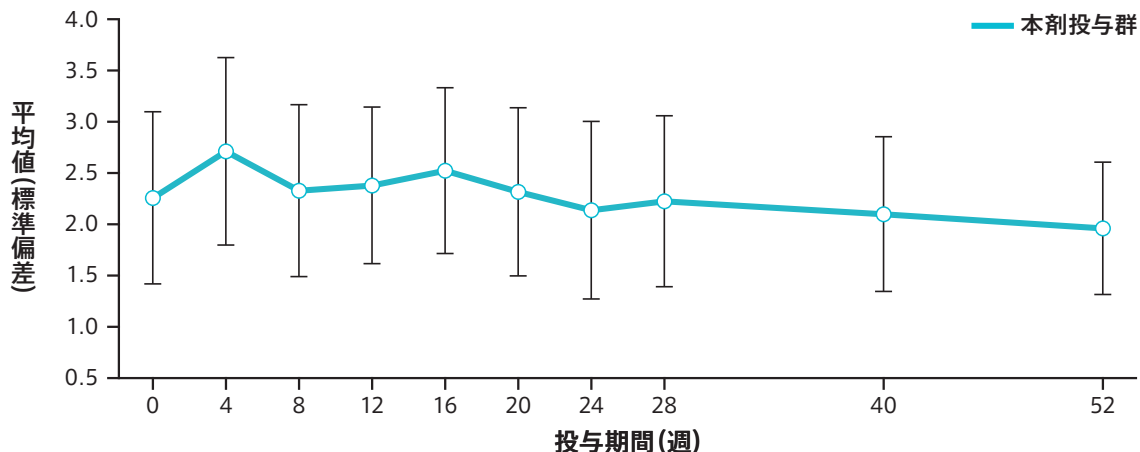
※b JAHN試験は、Open-label addendumのデータは含めず、さらに用量変更時 (被験者が他の用量に再無作為割付けされたあと) はデータを打ち切りとした

参考 リンパ球数の推移

アトピー性皮膚炎(小児)

国内外臨床試験JAIPT試験[※]において、本剤高用量群に割り付けられた患者のリンパ球数(平均値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

リンパ球数(×1000/mm³)、絶対数



データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

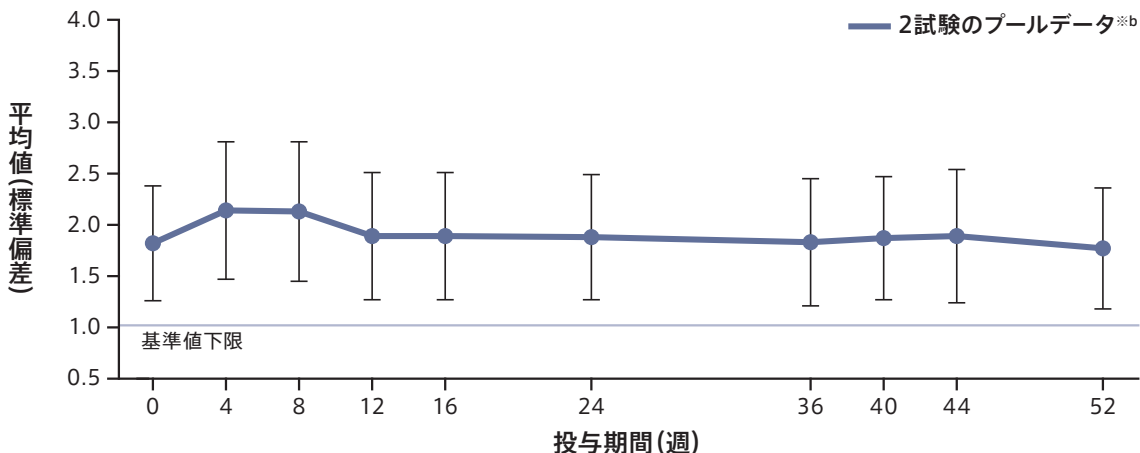
※無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIPT試験(うち、高用量群に割付された被験者のデータを提示した)
2歳以上10歳未満:高用量=2mg、10歳以上18歳未満:高用量=4mg

参考 リンパ球数の推移

円形脱毛症

長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のリンパ球数(平均値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

リンパ球数(×1000/mm³)、絶対数



データカットオフ日: 2021年8月23日(JAHO)、2021年8月30日(JAIR)

※a 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析(JAHO試験及びJAIR試験)

※b 長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付されたあと)に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付された被験者のデータを併合した

貧血 (ヘモグロビン減少)

アトピー性皮膚炎 (成人)

- 長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された症例のうち、ヘモグロビン減少 (貧血) のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は12.6% (329/2603例) でした。

% (例数)	5試験併合 ^{*, **a}			8試験併合 ^{**, **b}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	全体集団 (n=2636)
ヘモグロビン減少 (貧血) の CTCAEグレードの悪化	4.4 (32/728)	5.6 (32/570)	9.9 (48/487)	12.6 (329/2603)
グレード≥2への悪化	0.3 (2/728)	0.2 (1/569)	0.8 (4/486)	1.3 (35/2596)
グレード≥3への悪化	0	0	0	0.0 (1/2602)
グレード≥4への悪化	0	0	0	0

*データカットオフ日: 2019年11月21日 (JAIW)、2019年11月28日 (JAIN)

**データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、J AHL試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)

※b 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験 (JAHG試験、J AHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎 (小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において本剤が投与された症例のうち、ヘモグロビン減少 (貧血) のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は22.5% (105/466例) でした。

% (例数)	JAIP試験 二重盲検投与期間 ^{※a}				All BARI AD Peds ^{※b}
	プラセボ群 (n=122)	本剤低用量群 ^{※c} (n=120)	本剤中用量群 ^{※c} (n=120)	本剤高用量群 ^{※c} (n=120)	全体集団 (n=467)
ヘモグロビン減少 (貧血) の CTCAEグレードの悪化	11.5 (14/122)	12.5 (15/120)	13.4 (16/119)	15.8 (19/120)	22.5 (105/466)
グレード≥2への悪化	0.8 (1/122)	0	0	0	0.2 (1/465)
グレード≥3への悪化	0	0	0	0	0
グレード≥4への悪化	0	0	0	0	0

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

※a 無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験 (16週間及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験 (試験期間を問わず、無作為割付け又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ)

本データには、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAIP試験の非盲検PK導入期間でパリンチニブの投与を受けた被験者のデータも含む

※c 本臨床試験では、下記のとおり、年齢グループごとに規定した本剤の用量を投与した

2歳以上10歳未満: 低用量=0.5mg、中用量=1mg、高用量=2mg

10歳以上18歳未満: 低用量=1mg、中用量=2mg、高用量=4mg

社内資料: BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された症例のうち、ヘモグロビン減少(貧血)のCTCAEグレードの悪化が認められた患者の割合は15.7%(203/1295例)でした。

% (例数)	2試験併合 ^{※a}			2試験併合 ^{※b}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	全体集団 (n=1303)
ヘモグロビン減少(貧血)のCTCAEグレードの悪化	4.7 (18/385)	9.8 (37/379)	18.5 (104/562)	15.7 (203/1295)
グレード \geq 2への悪化	0	1.1 (4/377)	1.2 (7/562)	1.4 (18/1293)
グレード \geq 3への悪化	0	0	0.4 (2/562)	0.2 (2/1295)
グレード \geq 4への悪化	0	0	0.2 (1/562)	0.1 (1/1295)

データカットオフ日：2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析 (36週及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付け又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

〔参考〕 貧血(ヘモグロビン減少)の判定基準 [CTCAE version 3.0 (アトピー性皮膚炎：成人)、version 5.0 (アトピー性皮膚炎：小児)、version 5.0 (円形脱毛症)]

血液学的検査値	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
ヘモグロビン (g/dL)	女性：<12.0~10.0、男性：<13.5~10.0 (基準値下限)	<10.0~8.0	<8.0~6.5	<6.5

〔参考〕 貧血(ヘモグロビン減少)の判定基準 [CTCAE version 4.03 (アトピー性皮膚炎：成人)、version 5.0 (アトピー性皮膚炎：小児)、version 5.0 (円形脱毛症)]

血液及びリンパ系障害	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
貧血	ヘモグロビン<LLN~10.0g/dL又は<LLN~6.2mmol/L又は<LLN~100g/L	ヘモグロビン<10.0~8.0g/dL又は<6.2~4.9mmol/L又は<100~80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL又は<4.9mmol/L又は<80g/L又は輸血を要する	生命を脅かす又は緊急処置を要する	死亡

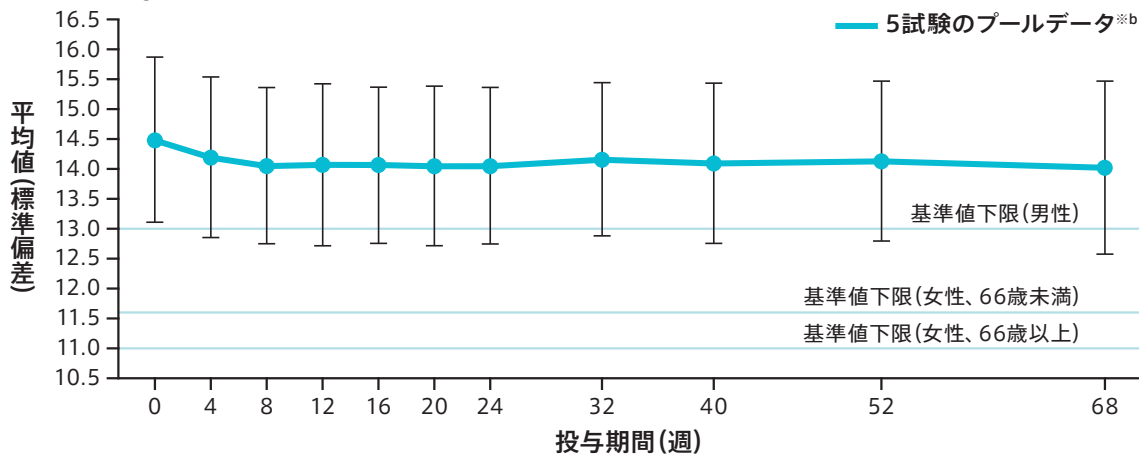
LLN：(施設) 基準値下限

参考 ヘモグロビン値の推移

アトピー性皮膚炎 (成人)

長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のヘモグロビン値 (平均値) は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

ヘモグロビン (g/dL)、絶対量



データカットオフ日: 2019年7月2日

※a 長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験の併合解析 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAIY試験及びJAHN試験)

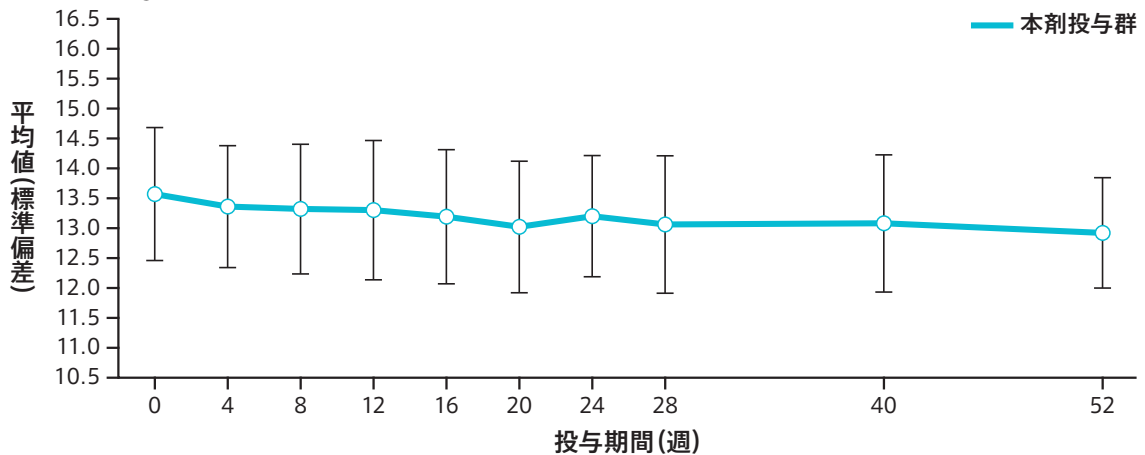
※b JAHN試験は、Open-label addendumのデータは含めず、さらに用量変更時 (被験者が他の用量に再無作為割付けされたあと) はデータを打ち切りとした

参考 ヘモグロビン値の推移

アトピー性皮膚炎 (小児)

国内外臨床試験JAIP試験[※]において、本剤高用量群に割り付けられた患者のヘモグロビン値 (平均値) は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

ヘモグロビン (g/dL)、絶対量



データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

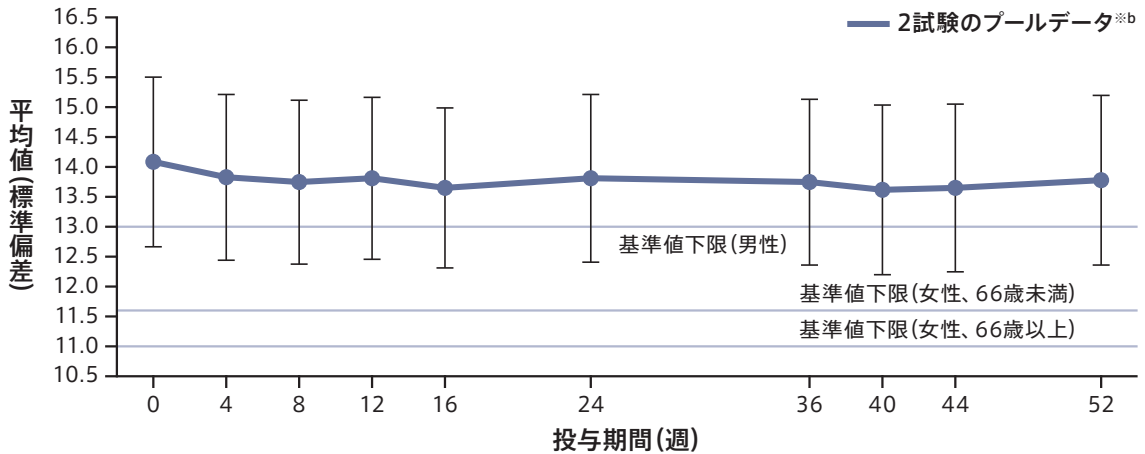
※無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験 (うち、高用量群に割付けされた被験者のデータを提示した)
2歳以上10歳未満: 高用量=2mg、10歳以上18歳未満: 高用量=4mg

参考 ヘモグロビン値の推移

円形脱毛症

長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のヘモグロビン値(平均値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

ヘモグロビン (g/dL)、絶対量



データカットオフ日：2021年8月23日 (JAHO)、2021年8月30日 (JAIR)

※a 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析 (JAHO試験及びJAIR試験)

※b 長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付されたあと)に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付けされた被験者のデータを併合した

(4) 肝機能障害

■ 対処方法／注意事項など

- 本剤投与中は定期的にトランスアミナーゼ値を測定してください。トランスアミナーゼ値の上昇が認められ、薬物性肝障害が疑われる場合には、本剤の投与を中断してください。
- B型肝炎ウイルスの再活性化が疑われる場合は、直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医とご相談ください。
⇒ [24ページ](#) のB型肝炎対策ガイドラインも併せてご参照ください。
- 症状は、全身症状（倦怠感、発熱、黄疸など）、消化器症状（食欲不振、吐き気、おう吐、腹痛など）、皮膚症状（発疹、じんましん、かゆみなど）等です。このような症状が出たらすぐに病院に連絡するよう、患者にご指導ください。

■ 発現機序／背景

本剤による肝酵素上昇の作用機序は不明ですが、国内外の臨床試験で基準値上限の5～10倍以上のトランスアミナーゼ値の上昇を伴う肝機能障害が報告されています。

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎（成人）

- 肝障害に関連する可能性のある有害事象が発現した患者の割合は、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の5.5%（144/2636例）でした。また、臨床検査値において、ALTが基準値以上に上昇した患者の割合は下表のとおりです。

% (例数)	5試験併合 ^{*,**a}			8試験併合 ^{**,**b}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	全体集団 (n=2636)
基準値上限の3倍以上に上昇	1.0 (7/730)	0.5 (3/570)	0.2 (1/488)	3.2 (83/2605)
基準値上限の5倍以上に上昇	0.1 (1/730)	0.2 (1/570)	0.2 (1/488)	0.5 (13/2605)
基準値上限の10倍以上に上昇	0	0	0	0.1 (2/2605)

*データカットオフ日：2019年11月21日（JAIW）、2019年11月28日（JAIN）

**データカットオフ日：2021年11月3日（JAHN）、2021年12月15日（JAIN）、2021年12月21日（JAIX）

※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験（JAHG試験、J AHL試験、J AHM試験、JAIN試験及びJAIY試験）の併合解析（16週まで）

※b 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験（JAHG試験、J AHL試験、J AHM試験、J AHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験）の併合解析

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 肝障害に関連する可能性のある有害事象が発現した患者の割合は、長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間(52週データカットオフ時)において本剤が投与された全体集団の1.9%(9/467例)でした。また、臨床検査値において、ALTが基準値以上に上昇した患者の割合は下表のとおりです。

% (例数)	JAIP試験 二重盲検投与期間 ^{※a}				All BARI AD Peds ^{※b}
	プラセボ群 (n=122)	本剤低用量群 ^{※c} (n=120)	本剤中用量群 ^{※c} (n=120)	本剤高用量群 ^{※c} (n=120)	全体集団 (n=467)
基準値上限の3倍以上に上昇	1.6 (2/122)	0	0	0	0.4 (2/466)
基準値上限の5倍以上に上昇	0	0	0	0	0
基準値上限の10倍以上に上昇	0	0	0	0	0

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

※a 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(16週間及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(試験期間を問わず、無作為割付又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ)

本データには、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAIP試験の非盲検PK導入期間でパシチニブの投与を受けた被験者のデータも含む

※c 本臨床試験では、下記のとおり、年齢グループごとに規定した本剤の用量を投与した

2歳以上10歳未満: 低用量=0.5mg、中用量=1mg、高用量=2mg

10歳以上18歳未満: 低用量=1mg、中用量=2mg、高用量=4mg

社内資料: BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 肝障害に関連する可能性のある有害事象は、国内外臨床試験2試験の二重盲検期間(36週及び最終投与後最長30日まで)の併合解析において本剤4mg群の6.9%(39/565例)に発現しました[データカットオフ日: 2022年5月24日(JAHO)、2022年5月10日(JAIR)]。また、臨床検査値において、ALTが基準値以上に上昇した患者の割合は下表のとおりです。

% (例数)	2試験併合 ^{※a}			2試験併合 ^{※b}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	全体集団 (n=1303)
基準値上限の3倍以上に上昇	2.9 (11/385)	2.9 (11/380)	3.7 (21/562)	3.7 (48/1296)
基準値上限の5倍以上に上昇	0.8 (3/385)	0.8 (3/380)	0.7 (4/562)	0.8 (11/1296)
基準値上限の10倍以上に上昇	0.3 (1/385)	0	0.2 (1/562)	0.2 (2/1296)

データカットオフ日: 2022年5月24日(JAHO)、2022年5月10日(JAIR)

※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析(36週及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

(5) 静脈血栓塞栓症

■ 対処方法／注意事項など

- 肺塞栓症、深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症の発現が報告されています。
- 臨床試験において静脈血栓塞栓症を発現した患者は、肥満、手術歴、可動性低下等の静脈血栓塞栓症のリスク因子を有していました。これらのリスク因子を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行いながら、慎重に投与してください。
- 下肢の腫脹・疼痛・色調変化、突然の呼吸困難、胸痛等、静脈血栓塞栓症を疑う症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

発現機序／背景

慢性炎症性疾患（関節リウマチなど）を有する患者では、血液凝固能が亢進した状態にあり、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられています¹⁾。

関節リウマチ患者を対象とした後ろ向き観察研究において、TNF阻害剤群と比較して本剤投与群で静脈血栓塞栓症の発現率が高いことが報告されています²⁾。本剤のTNF阻害剤群に対する静脈血栓塞栓症のIRRは1.51(95%信頼区間; 1.10, 2.08)であり、統計学的有意差が認められました。本剤のTNF阻害剤群に対するIRDは0.26(95%信頼区間; -0.04, 0.57)であり、統計学的有意差はなかったものの、本剤群で高い傾向にありました。

1) Holmqvist, M. E. et al. : JAMA, 308 (13), 1350 (2012)

2) Salinas, C. A. et al. : Rheumatol Ther., 10 (1), 201 (2023)

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎（成人）

- 肺塞栓症／深部静脈血栓症は、長期継続試験を含む国内外臨床試験7試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.1% (3/2561例) に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.06/100人年でした。

n (%) ^{§1} [IR] ^{§2}	5試験併合 ^{※a 1,2)}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b 2)}		7試験併合 ^{※c 2)}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	本剤2mg群 (n=547)	本剤4mg群 (n=459)	全体集団 ^{※d} (n=2561)
肺塞栓症 (PE) / 深部静脈血栓症 (DVT)	0	0	1 (0.1) [0.38]	0	2 (0.3) [0.23]	3 (0.1) [0.06]
PE	0	0	1 (0.1) [0.38]	0	2 (0.3) [0.23]	3 (0.1) [0.06]
DVT	0	0	0	0	0	0
他の末梢静脈血栓症 ^{※e}	0	0	0	1 (0.2) [0.17]	0	1 (0.0) [0.02]

データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、JAH試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)

※b 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群を有する5試験 (JAH試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析。extended datasetでは、ベースラインから継続して本剤2mg又は4mgを投与された患者のみを含め、用量変更時はデータを打ち切りとした

※c 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する7試験 (JAH試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析

※d 7試験併合 (全体集団) は調整されていないデータを示す

※e 深部静脈血栓症と報告されたが、この事象は膝下に発現しており、外部判定委員会によって他の末梢静脈血栓症と判定された

§1 調整済み%：研究サイズによって調整された患者の割合

§2 調整済みIR：研究サイズによって調整された100人年あたりの発現

1) Bieber, T. et al. : J Dermatolog Treat., 34 (1), 2161812. doi : 10.1080/09546634.2022.2161812.

2) 社内資料：国内外臨床試験における併合解析

- オルミエントの臨床試験ではありませんが、米国での診療報酬請求データベース (Truven MarketScan) を用いた観察研究結果によると、アトピー性皮膚炎患者 (中等症～重症) における肺塞栓症／深部静脈血栓症の発現率は、0.31/100人年でした。

アトピー性皮膚炎(小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間(52週データカットオフ時)において、本剤を投与された全体集団では静脈血栓塞栓症は認められませんでした。

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 肺塞栓症／深部静脈血栓症は、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.2% (2/1303例) に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.1/100人年でした。

n (%) [IR]	2試験併合 ^{※a}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b}		2試験併合 ^{※c}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	本剤2mg群 (n=595)	本剤4mg群 (n=996)	全体集団 (n=1303)
肺塞栓症(PE)／ 深部静脈血栓症(DVT)	0	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.3) [0.3]	0	2 (0.2) [0.1]
PE	0	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.3) [0.3]	0	2 (0.2) [0.1]
DVT	0	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.2) [0.1]	0	1 (0.1) [0.0]

データカットオフ日：2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

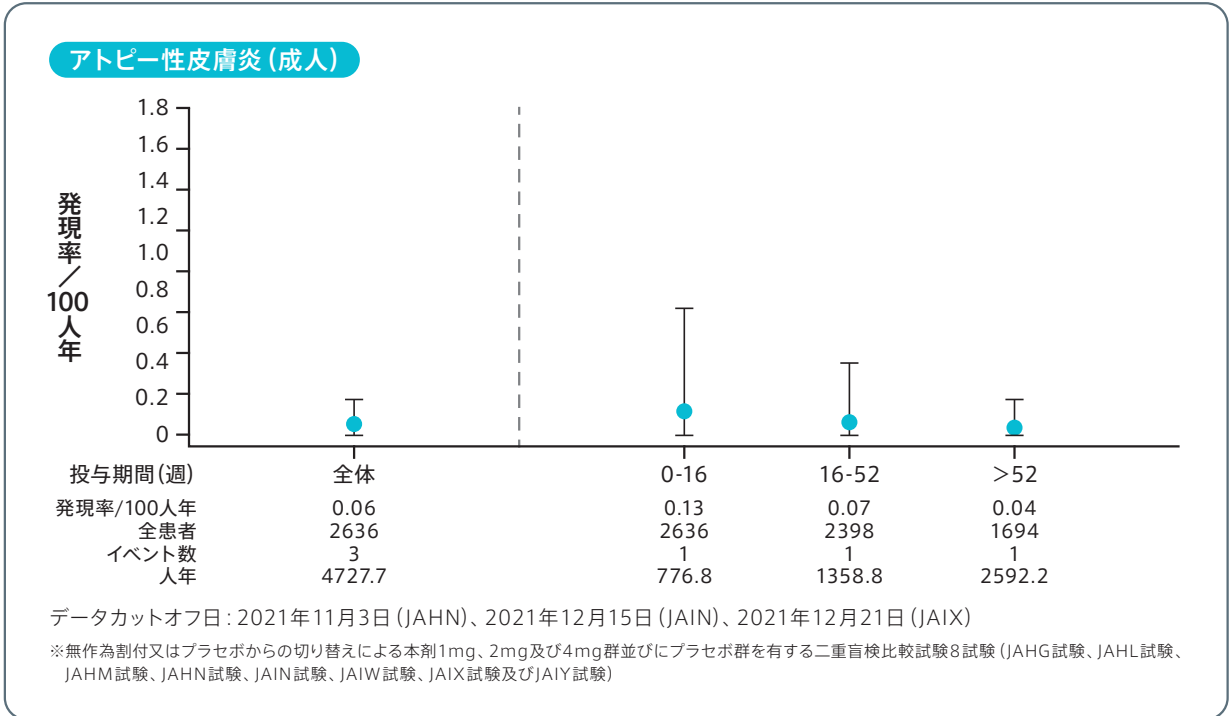
※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析 (36週及び最終投与後最長30日まで)

※b 長期投与期間を含む無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析。ただし、長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時 (被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付けされたあと) に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付けされた被験者のデータを併合した

※c 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付け又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

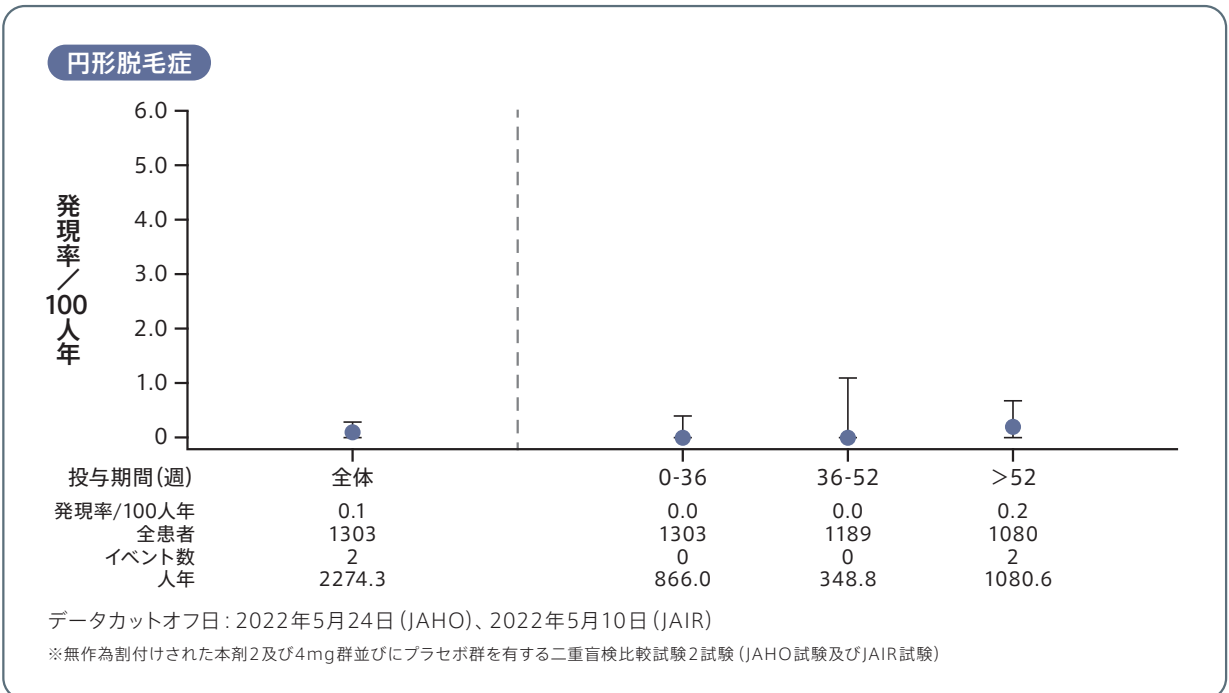
社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの肺塞栓症／深部静脈血栓症の発現率及び95%信頼区間
(長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験*の併合解析)



社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの肺塞栓症／深部静脈血栓症の発現率及び95%信頼区間
(長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験*の併合解析)



社内資料：国内外臨床試験における併合解析

(6) 間質性肺炎

■ 対処方法／注意事項など

- 発熱、咳（特に乾性咳、空咳）、呼吸困難などの呼吸器症状に十分に注意してください。このような症状が出たらすぐに病院に連絡するよう、患者にご指導ください。
⇒ [43ページ](#) の発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャートもご参照ください。
- 異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止してください。また、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）も考慮に入れ、適切な処置を行ってください。
- 間質性肺炎の治療は、呼吸器専門医、放射線専門医、感染症専門医等と連携しながら行ってください。
- 間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診・検査等を行うなど、注意してください。

■ 発現機序／背景

間質性肺炎は、関節リウマチ患者ではしばしばみられる事象であり、本剤の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における間質性肺疾患の発現率は、文献¹⁾にて報告されている生物学的製剤の治療を受けた関節リウマチ患者における発現率の範囲内であるものの、本剤のリウマチ治療薬投与後の間質性肺炎の発現が報告されています。しかし、実際には間質性肺炎の既往のある患者において「薬剤性間質性肺炎」と「既存の間質性肺炎の増悪」を鑑別することは困難であり、診断が遅れる場合が多いことが問題となっています²⁾。

1) Curtis, J. R. et al. : Arthritis Res Ther., 17, 319 (2015)

2) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編：生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance_respiratory-disease.pdf (最終アクセス日：2024年3月12日)

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎（成人）

- 長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において、本剤を投与された全体集団では間質性肺疾患及び肺線維症は認められませんでした。

データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎（小児）

- 間質性肺疾患は、長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間（52週データカットオフ時）において、本剤が投与された全体集団の0.2%（1/467例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.1/100人年でした。

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において、本剤が投与された全体集団では間質性肺疾患は認められませんでした。

データカットオフ日：2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

(7) 消化管穿孔

■ 対処方法／注意事項など

- 急に出現する持続性の腹痛、激しい腹痛、下血等の消化管穿孔が疑われる症状があらわれた場合は、すぐに病院に連絡するよう、患者にご指導ください。
- 腸管憩室のある患者では、憩室炎の悪化に伴って消化管穿孔が発現する可能性があります。腸管憩室のある患者に本剤を投与する場合は、症状に注意しながら慎重に行ってください。
- グルココルチコイド及びNSAIDを使用している患者に本剤を投与する場合も、十分に注意しながら投与してください。
- 異常が認められた場合は投与を中止し、腹部X線検査、腹部CT検査等を実施し、速やかに適切な処置を行ってください。

■ 発現機序／背景

STAT3を介したIL-6のシグナル伝達は、腸内バリア保護の重要な役割を担っており、このシグナル伝達の阻害は、消化管穿孔のリスクを増加させる可能性があります¹⁾。消化管穿孔は、まれではあるものの、関節リウマチ患者で観察される重篤な有害事象の一つで^{2,3)}、リウマチ治療薬のあらゆる併用で発現が認められています。リスク因子として、グルココルチコイド又はNSAIDの使用、憩室炎の合併、加齢及び重度の併存疾患が知られています。

1) Kuhn, K. A. et al. : PLoS One, 9 (12), e114195 (2014)

2) Curtis, J. R. et al. : Arthritis Rheum., 63 (2), 346 (2011)

3) Závada, J. et al. : Ann. Rheum. Dis., 73 (1), 252 (2014)

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎(成人)

- 消化管穿孔は、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.04% (1/2636例) に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.02/100人年でした。

データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

Bieber, T. et al. : J Dermatolog Treat., 34 (1), 2161812. doi : 10.1080/09546634.2022.2161812.

アトピー性皮膚炎(小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において、本剤を投与された全体集団では消化管穿孔は認められませんでした。

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 消化管穿孔は、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.1% (1/1303例) に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.0/100人年でした。

データカットオフ日：2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

(8) 悪性腫瘍

■ 対処方法／注意事項など

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されていますので、患者に十分説明した上で本剤を投与してください。

■ 発現機序／背景

免疫抑制剤の使用は、その免疫系への作用から悪性腫瘍の発現のリスクファクターとなりうることが仮説として示されています^{1,2)}。アトピー性皮膚炎患者における悪性腫瘍のリスクは、現状では結論が出ていません。近年報告された論文においては、悪性腫瘍全体でリスクの増加は特定されなかったと報告されています^{3,4)}。

心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)は1.48(1.04,2.09)であり、95%信頼区間上限はあらかじめ設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されています⁵⁾。

1) Mercer, L. K. et al. : Ann. Rheum. Dis., 74 (6), 1087 (2015)

2) Michaud, T. L. et al. : Am. J. Med., 127 (12), 1208 (2014)

3) Andersen, Y. M. F. et al. : Curr. Dermatol. Rep., 6 (1), 35 (2017)

4) Paller, A. et al. : Am. J. Clin. Dermatol., 19 (6), 821 (2018)

5) FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions, FDA Drug Safety Communication, September 1 2021

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
(最終アクセス日: 2024年3月12日)

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎(成人)

- 悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)は、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.5%(14/2636例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.3/100人年でした。

n (%) ^{§1} [IR] ^{§2}	5試験併合 ^{※a 1)}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b 2)}		8試験併合 ^{※c 2)}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	本剤2mg群 (n=584)	本剤4mg群 (n=497)	全体集団 ^{※d} (n=2636)
悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く)	2 (0.2) [0.66]	0	0	2 (0.2) [0.28]	0	14 (0.5) [0.3]
非黒色腫皮膚癌	1 (0.2) [0.68]	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.12]	11 (0.4) [0.2]

データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

- ※a 無作為に割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)
- ※b 無作為に割付けされた本剤2mg及び4mg群を有する6試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析。extended datasetでは、ベースラインから継続して本剤2mg又は4mgを投与された患者のみを含め、用量変更時はデータを打ち切りとした
- ※c 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析
- ※d 8試験併合 (全体集団) は調整されていないデータを示す
- §1 調整済み%: 研究サイズによって調整された患者の割合
- §2 調整済みIR: 研究サイズによって調整された100人年あたりの発現率

1) Bieber, T. et al.: J Dermatolog Treat., 34 (1), 2161812. doi: 10.1080/09546634.2022.2161812.
2) 社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において、本剤を投与された全体集団では非黒色腫皮膚癌及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍は認められませんでした。

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

社内資料: BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)は、国内外臨床試験2試験の二重盲検期間 (36週及び最終投与後最長30日まで) の併合解析において本剤4mg群の0.4%(2/565例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.2/100人年でした。また、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.3%(4/1303例)に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.2/100人年でした。

n (%) [IR]	2試験併合 ^{※a}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b}		2試験併合 ^{※c}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	本剤2mg群 (n=595)	本剤4mg群 (n=996)	全体集団 (n=1303)
悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く)	1 (0.3) [0.3]	0	2 (0.4) [0.2]	2 (0.3) [0.3]	2 (0.2) [0.1]	4 (0.3) [0.2]
非黒色腫皮膚癌	0	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.3) [0.3]	0	2 (0.2) [0.1]

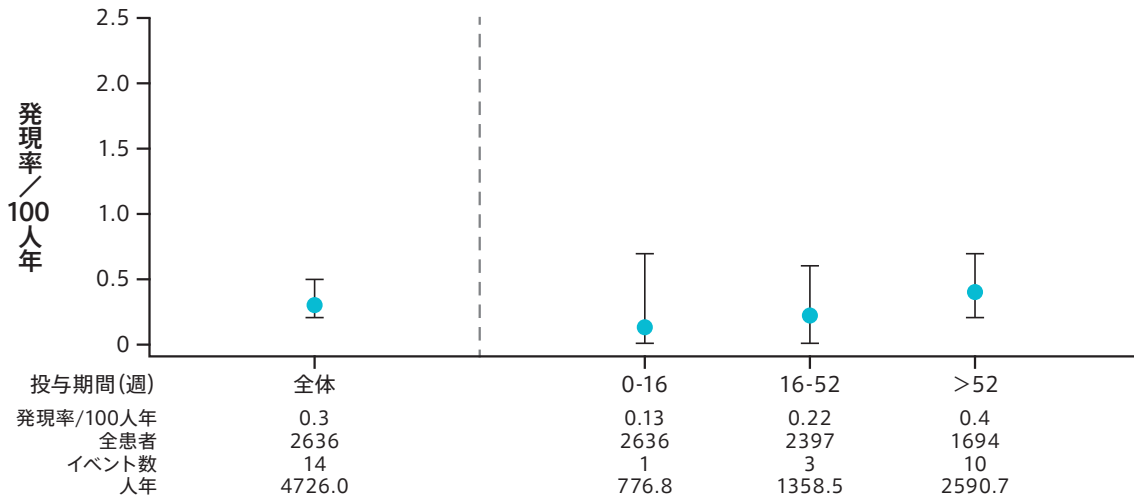
データカットオフ日: 2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

- ※a 無作為に割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析 (36週及び最終投与後最長30日まで)
- ※b 長期投与期間を含む無作為に割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析。ただし、長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付けされたあと)に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為に割付けされた被験者のデータを併合した
- ※c 無作為に割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAHO試験及びJAIR試験) の併合解析。試験期間を問わず、無作為に割付け又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為に割付けされた被験者のデータも含む

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率及び95%信頼区間
(長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験*の併合解析)

アトピー性皮膚炎(成人)



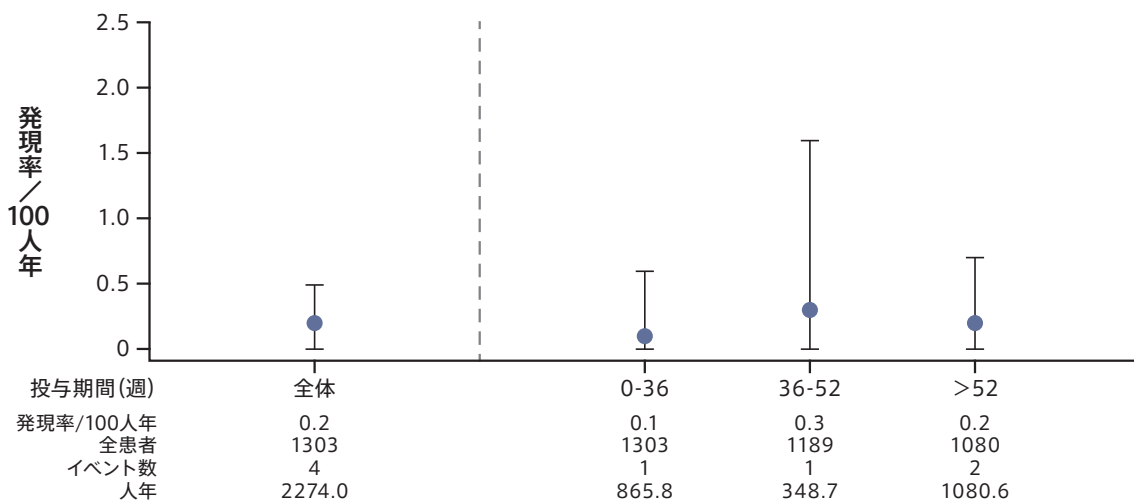
データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

*無作為割付又はプラセボからの切り替えによる本剤1mg、2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験8試験 (JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験)

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

参考 投与期間ごとの悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率及び95%信頼区間
(長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験*の併合解析)

円形脱毛症



データカットオフ日: 2022年5月24日 (JAO)、2022年5月10日 (JAIR)

*無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験 (JAO試験及びJAIR試験)

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析

(9) 脂質代謝異常

■ 対処方法／注意事項など

- 脂質異常症自体は無症状であるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認してください。
- 必要に応じて、日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドラインなどに則り、脂質異常症治療薬を投与してください。

■ 発現機序／背景

LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの増加などの脂質レベルの変化は、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症を伴うJAK阻害剤の薬理作用と一致しました。脂質レベルの変化は、トファシチニブやトシリズマブの投与でもみられ、IL-6の阻害が脂質レベルに影響している可能性が示唆されました¹⁾。

1) Charles-Schoeman, C. et al. : Semin. Arthritis Rheum., 46 (1), 71 (2016)

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎(成人)

- 脂質異常症に関連する有害事象は、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の5.0% (131/2636例) に発現しました。

データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 脂質異常症に関連する有害事象は、長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において本剤が投与された全体集団の2.4% (11/467例) に発現しました。

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 脂質異常症に関連する有害事象は、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の9.1% (119/1303例) に発現しました。

データカットオフ日：2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

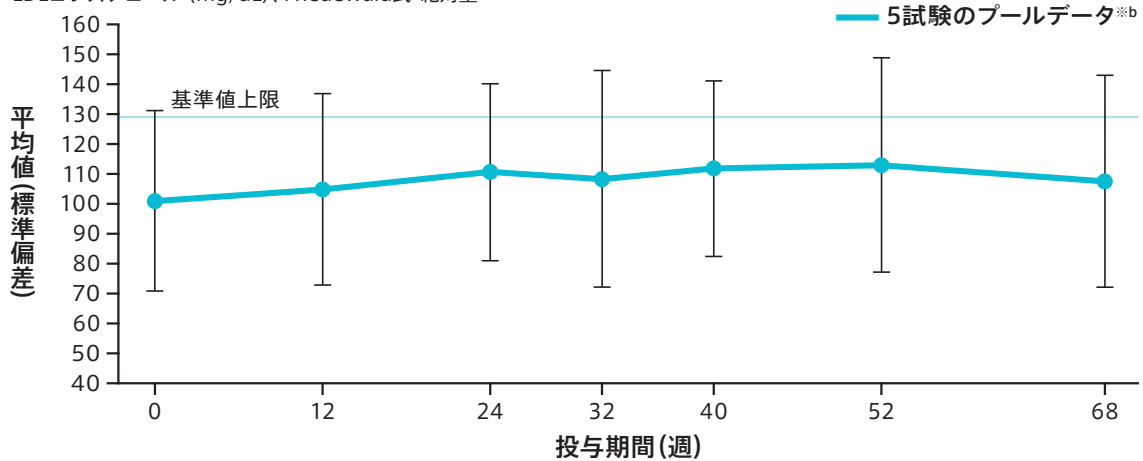
社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 LDLコレステロール値の推移

アトピー性皮膚炎(成人)

長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のLDLコレステロール値(平均値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

LDLコレステロール (mg/dL)、Friedewald式・絶対量



データカットオフ日: 2019年7月2日

※a 長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験の併合解析 (JAHG試験、JAHL試験、JAHM試験、JAIY試験及びJAHN試験)

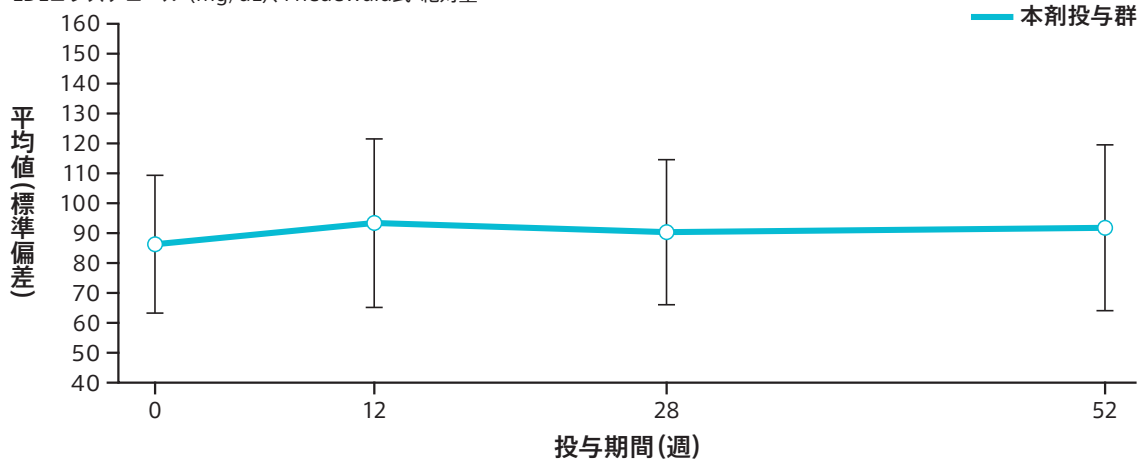
※b JAHN試験は、Open-label addendumのデータは含めず、さらに用量変更時(被験者が他の用量に再無作為割付けされたあと)はデータを打ち切りとした

参考 LDLコレステロール値の推移

アトピー性皮膚炎(小児)

国内外臨床試験JAIP試験[※]において、本剤高用量群に割り付けられた患者のLDLコレステロール値(平均値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

LDLコレステロール (mg/dL)、Friedewald式・絶対量



データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

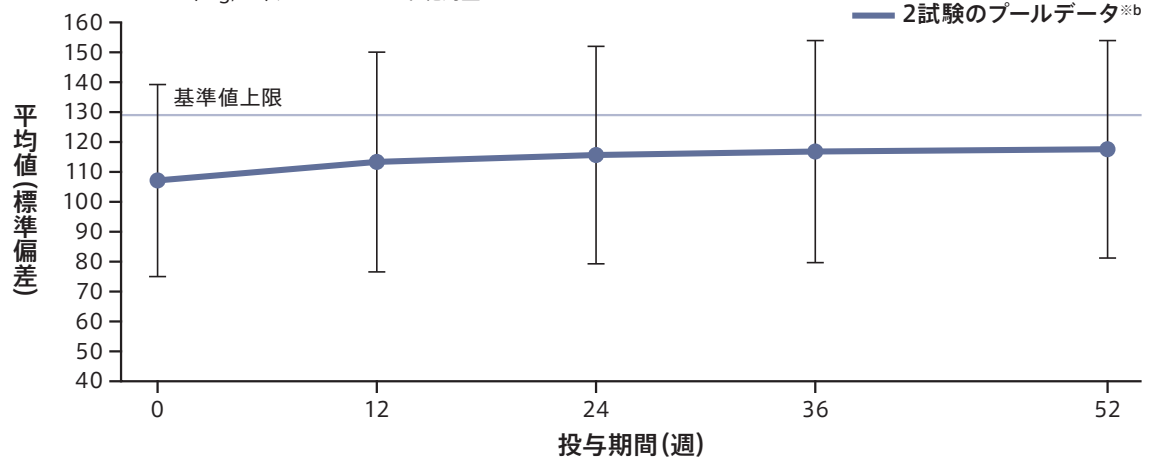
※無作為割付けされた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(うち、高用量群に割付けされた被験者のデータを提示した)
2歳以上10歳未満: 高用量=2mg、10歳以上18歳未満: 高用量=4mg

参考 LDLコレステロール値の推移

円形脱毛症

長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のLDLコレステロール値(平均値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

LDLコレステロール (mg/dL)、Friedewald式・絶対量



データカットオフ日: 2021年8月23日 (JAHO)、2021年8月30日 (JAIR)

※a 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析 (JAHO試験及びJAIR試験)

※b 長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付されたあと)に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付けされた被験者のデータを併合した

(10) 心血管系事象

■ 対処方法／注意事項など

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、心筋梗塞、脳卒中等の心血管系事象の発現が報告されていますので、患者に十分説明した上で本剤を投与してください。
- 本剤投与により、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれるおそれがあります。脂質異常症を有する患者では、心血管系事象の発現に十分に注意してください。
⇒脂質代謝異常については [70ページ](#) をご参照ください。

■ 発現機序／背景

重症で主に活動性のアトピー性皮膚炎は、単独で心血管系イベントのリスクを軽度増加させる（一般的な集団と比較して約10～40%のリスク増）ことが報告されています^{1,2)}。その特徴として、炎症によって引き起こされるアテローム性動脈硬化の加速が挙げられます³⁾。

心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目であるMACEの発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.33（0.91, 1.94）であり、95%信頼区間上限はあらかじめ設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されています⁴⁾。

本剤においても関節リウマチ患者を対象とした後ろ向き観察研究において、統計学的有意差は認められなかったものの、TNF阻害剤群と比較してMACEの発現率が高いことが報告されています⁵⁾（IRR：1.54；95%信頼区間：0.93, 2.54、IRD：0.22；95%信頼区間：-0.07, 0.52/100人年）。

1) Silverwood, R. J. et al. : BMJ, 361, k1786 (2018)

2) Yuan, M. et al. : Medicine (Baltimore), 97 (49), e13512 (2018)

3) Sen, D. et al. : Rheum. Dis. Clin. North Am., 40 (1), 27 (2014)

4) FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions, FDA Drug Safety Communication, September 1 2021

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
(最終アクセス日：2024年3月12日)

5) Salinas, C. A. et al. : Rheumatol Ther., 10 (1), 201 (2023)

<臨床試験での発現状況>

アトピー性皮膚炎（成人）

- MACE（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）は、長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.3%（7/2636例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.15/100人年でした。

n (%) ^{§1} [IR] ^{§2}	5試験併合 ^{※a 1)}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b 2)}		8試験併合 ^{※c 2)}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	本剤2mg群 (n=584)	本剤4mg群 (n=497)	全体集団 ^{※d} (n=2636)
MACE	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.11]	7 (0.3) [0.15] ^{※e}

データカットオフ日：2021年11月3日（JAHN）、2021年12月15日（JAIN）、2021年12月21日（JAIX）

※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験（JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAIN試験及びJAIY試験）の併合解析（16週まで）

※b 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群を有する6試験（JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験及びJAIY試験）の併合解析。extended datasetでは、ベースラインから継続して本剤2mg又は4mgを投与された患者のみを含め、用量変更時はデータを打ち切りとした

※c 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験（JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験）の併合解析

※d 8試験併合（全体集団）は調整されていないデータを示す

※e MACEと判断された心筋梗塞2件及び脳梗塞1件も動脈血栓塞栓症としてカウントされた

§1 調整済み%：研究サイズによって調整された患者の割合

§2 調整済みIR：研究サイズによって調整された100人年あたりの発現率

1) Bieber, T. et al. : J Dermatolog Treat., 34 (1), 2161812. doi : 10.1080/09546634.2022.2161812.

2) 社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎（小児）

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間（52週データカットオフ時）において、本剤を投与された全体集団ではMACE及びその他の心血管系事象は認められませんでした。

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

社内資料：BREEZE AD PEDS（JAIP）試験

円形脱毛症

- MACEは、長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の0.1%（1/1303例）に発現し、曝露期間あたりの発現率は0.0/100人年でした。

n (%) [IR]	2試験併合 ^{※a}			2mg及び4mg投与群併合 ^{※b}		2試験併合 ^{※c}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	本剤2mg群 (n=595)	本剤4mg群 (n=996)	全体集団 (n=1303)
MACE	0	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.2) [0.1]	0	1 (0.1) [0.0]

データカットオフ日：2022年5月24日（JAO）、2022年5月10日（JAIR）

※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験（JAO試験及びJAIR試験）の併合解析（36週及び最終投与後最長30日まで）

※b 長期投与期間を含む無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験（JAO試験及びJAIR試験）の併合解析。ただし、長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時（被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付けされたあと）に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為割付けされた被験者のデータを併合した

※c 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験（JAO試験及びJAIR試験）の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付け又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

(11) CPK増加

■ 対処方法／注意事項など

- CPK高値及びミオパチーの発現が報告されています。
- 本剤投与開始後は、定期的に検査値を確認してください。

■ 発現機序／背景

本剤の臨床試験において、CPK平均値の増加と数例の被験者におけるCPK高値が報告されました。類薬においても同様の事象が認められています¹⁾。

1) Wollenhaupt, J. et al. : J. Rheumatol., 41 (5), 837 (2014)

<臨床試験での発現状況>

CPK増加

アトピー性皮膚炎(成人)

- CTCAEグレードの悪化が長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された症例の33.7% (872/2587例) に認められました。

% (例数)	5試験併合 [*] 、 ^{※a}			8試験併合 ^{**} 、 ^{※b}
	プラセボ群 (n=743)	本剤2mg群 (n=576)	本剤4mg群 (n=489)	全体集団 (n=2636)
CPK増加の CTCAEグレードの悪化	10.0 (73/727)	18.9 (107/567)	23.2 (113/488)	33.7 (872/2587)
グレード \geq 2への悪化	3.1 (22/717)	4.8 (27/559)	6.5 (31/477)	10.6 (269/2534)
グレード \geq 3への悪化	1.9 (14/723)	2.5 (14/564)	3.3 (16/487)	5.3 (137/2575)
グレード \geq 4への悪化	1.2 (9/727)	1.2 (7/567)	1.4 (7/488)	2.8 (72/2587)

*データカットオフ日：2019年11月21日 (JAIW)、2019年11月28日 (JAIN)

**データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

※a 無作為割付けされた本剤2mg及び4mg群並びにプラセボ群を有する5試験 (JAHG試験、J AHL試験、J AHM試験、JAIN試験及びJAIY試験) の併合解析 (16週まで)

※b 長期継続試験を含む本剤1mg、2mg及び4mg群を有する8試験 (JAHG試験、J AHL試験、J AHM試験、JAHN試験、JAIN試験、JAIW試験、JAIX試験及びJAIY試験) の併合解析

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間(52週データカットオフ時)において本剤が投与された症例の38.7%(179/463例)に認められました。

% (例数)	JAIP試験 二重盲検投与期間 ^{※a}				All BARI AD Peds ^{※b}
	プラセボ群 (n=122)	本剤低用量群 ^{※c} (n=120)	本剤中用量群 ^{※c} (n=120)	本剤高用量群 ^{※c} (n=120)	全体集団 (n=467)
CPK増加の CTCAEグレードの悪化	15.7 (19/121)	16.7 (20/120)	22.9 (27/118)	17.5 (21/120)	38.7 (179/463)
グレード \geq 2への悪化	3.3 (4/121)	3.3 (4/120)	3.4 (4/117)	4.2 (5/119)	10.5 (48/458)
グレード \geq 3への悪化	0.8 (1/121)	0.8 (1/120)	0.8 (1/118)	0	4.3 (20/462)
グレード \geq 4への悪化	0.8 (1/121)	0.8 (1/120)	0	0	1.9 (9/463)

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

※a 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(16週間及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付された本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(試験期間を問わず、無作為割付又は非盲検の本剤高用量投与への切り替えにより、本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータ)

本データには、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAIP試験の非盲検PK導入期間でパリンチニブの投与を受けた被験者のデータも含む

※c 本臨床試験では、下記のとおり、年齢グループごとに規定した本剤の用量を投与した

2歳以上10歳未満：低用量=0.5mg、中用量=1mg、高用量=2mg

10歳以上18歳未満：低用量=1mg、中用量=2mg、高用量=4mg

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- CTCAEグレードの悪化が長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された症例の41.5%(532/1282例)に認められました。

% (例数)	2試験併合 ^{※a}			2試験併合 ^{※b}
	プラセボ群 (n=388)	本剤2mg群 (n=383)	本剤4mg群 (n=565)	全体集団 (n=1303)
CPK増加の CTCAEグレードの悪化	17.8 (68/381)	32.9 (125/380)	48.4 (269/556)	41.5 (532/1282)
グレード \geq 2への悪化	8.4 (31/369)	8.8 (33/377)	16.0 (87/543)	13.8 (170/1232)
グレード \geq 3への悪化	3.7 (14/376)	3.7 (14/379)	8.5 (47/553)	6.6 (83/1267)
グレード \geq 4への悪化	2.1 (8/381)	1.8 (7/380)	4.7 (26/556)	3.6 (46/1282)

データカットオフ日：2022年5月24日(JAHO)、2022年5月10日(JAIR)

※a 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析(36週間及び最終投与後最長30日まで)

※b 無作為割付けされた本剤2及び4mg群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験2試験(JAHO試験及びJAIR試験)の併合解析。試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えにより本剤を1回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長30日までの追跡調査期間及びJAHO試験の第II相部分で本剤1mgに無作為割付けされた被験者のデータも含む

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

〔参考〕 CPK増加の判定基準 [CTCAE version 3.0及び4.03(アトピー性皮膚炎：成人)、
version 3.0(アトピー性皮膚炎：小児)、version 5.0(円形脱毛症)]

グレード0(正常)	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
\leq 基準値上限	>基準値上限～ 基準値上限の2.5倍	>基準値上限の2.5倍 ～基準値上限の5倍	>基準値上限の5倍 ～基準値上限の10倍	>基準値上限の10倍

6. 注意すべき事象とその対策

筋肉症状に関連する有害事象

アトピー性皮膚炎(成人)

- 長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の1.6% (43/2636例) に筋痙縮、筋肉痛などの筋肉症状が認められました。
- 長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において、横紋筋融解症の発現は認められませんでした。

データカットオフ日：2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

アトピー性皮膚炎(小児)

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において本剤が投与された全体集団の0.6% (3/467例) に筋肉症状 (筋肉痛) が認められました。
- 長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において、横紋筋融解症の発現は認められませんでした。

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

社内資料：BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

円形脱毛症

- 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において本剤が投与された全体集団の2.1% (27/1303例) に筋肉症状に関連する有害事象が認められました。
- 長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において、横紋筋融解症の発現は認められませんでした。

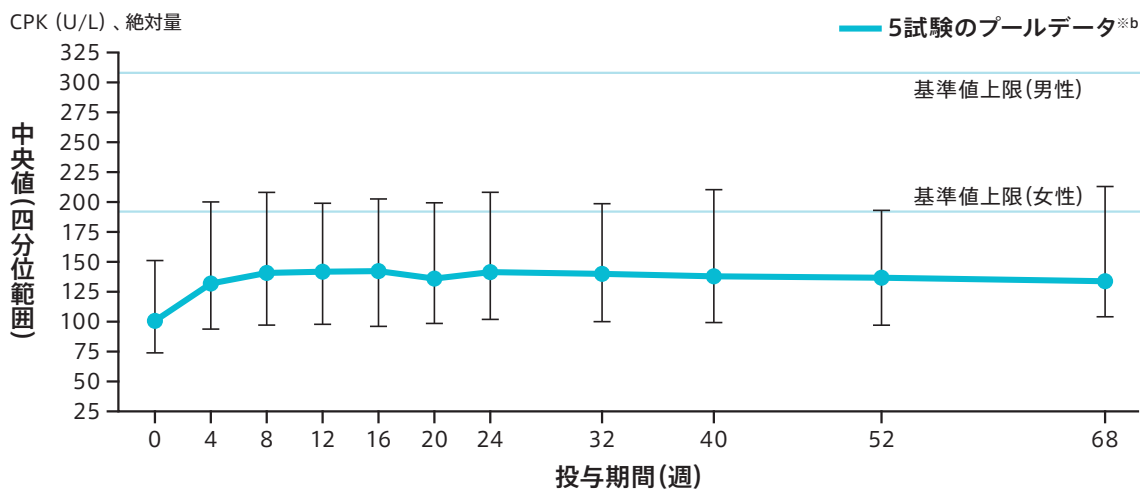
データカットオフ日：2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

社内資料：国内外臨床試験における併合解析

参考 CPK値の推移

アトピー性皮膚炎(成人)

長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験^{※a}の併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のCPK値増加は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。



データカットオフ日：2019年7月2日

※a 長期継続試験を含む国内外臨床試験5試験の併合解析 (JAHG試験、JABL試験、JAHM試験、JAIX試験及びJAHN試験)

※b JAHN試験は、Open-label addendumのデータは含めず、さらに用量変更時 (被験者が他の用量に再無作為割付けされたあと) はデータを打ち切りとした

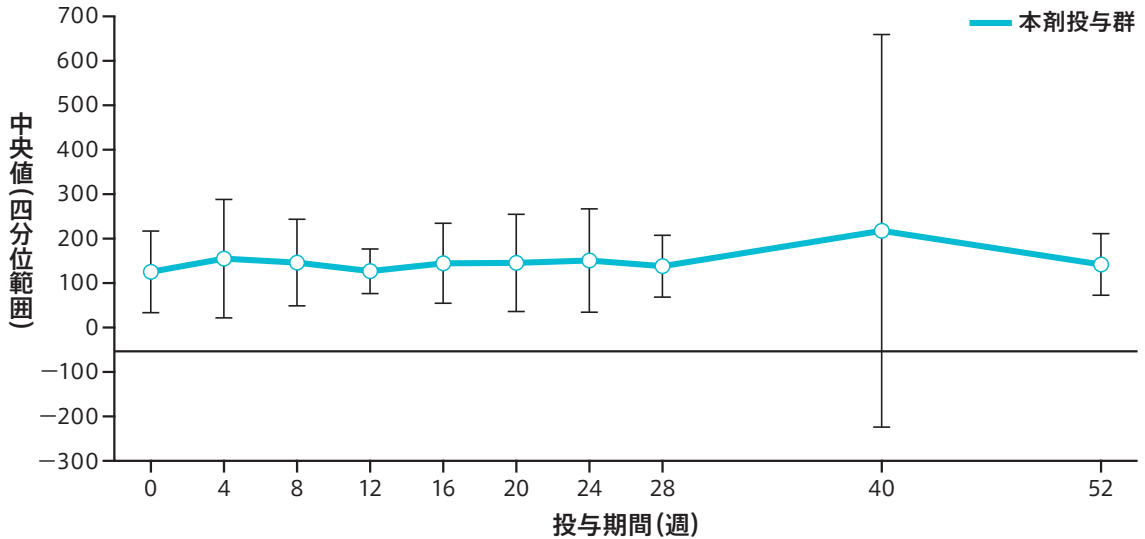
6. 注意すべき事象とその対策

参考 CPK値の推移

アトピー性皮膚炎(小児)

国内外臨床試験JAIP試験^{*}において、本剤高用量群に割り付けられた患者のCPK値(中央値)は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

CPK (IU/L)、絶対量



データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

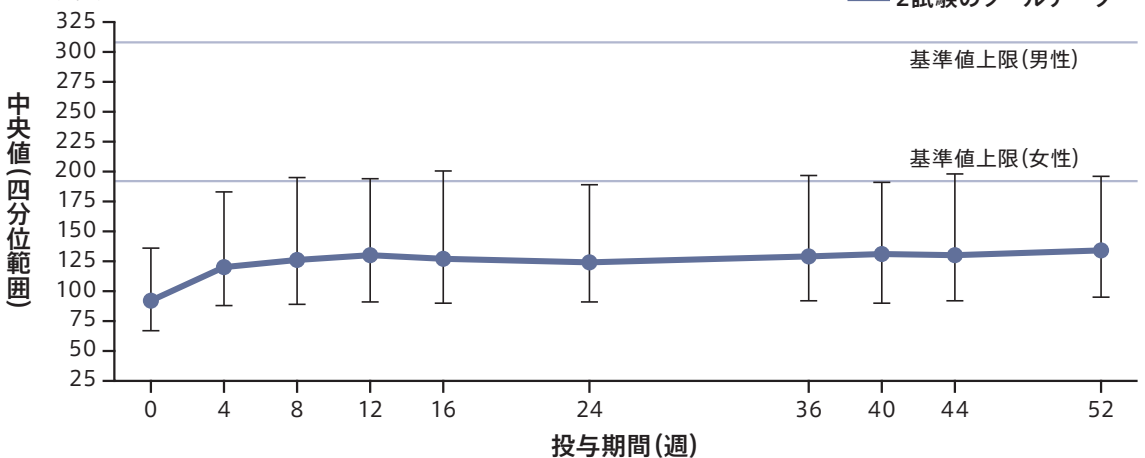
^{*}無作為に割り付けられた本剤低用量、中用量、高用量並びにプラセボ群を有するJAIP試験(うち、高用量群に割り付けられた被験者のデータを提示した)
2歳以上10歳未満: 高用量=2mg、10歳以上18歳未満: 高用量=4mg

参考 CPK値の推移

円形脱毛症

長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験^aの併合解析において本剤4mg群に割り付けられた患者のCPK値増加は、本剤投与開始後、以下のように推移しました。

CPK (U/L)、絶対量



データカットオフ日: 2021年8月23日 (JAHO)、2021年8月30日 (JAIR)

^a長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析 (JAHO試験及びJAIR試験)

^b長期投与期間のデータには最終投与後最長30日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時(被験者がプラセボ又は割り付けられた本剤用量から他の本剤用量に変更又は再割付けされたあと)に打ち切りとした。なお、本データカットオフでは、データカットオフ日までのJAHO試験及びJAIR試験の長期投与期間を対象にプラセボ、本剤2mg及び4mgに無作為に割り付けられた被験者のデータを併合した

7. 安全性情報

(1) 国内外臨床試験においてみられた副作用 (全体集団)

アトピー性皮膚炎 (成人)

長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において1回以上本剤が投与されたアトピー性皮膚炎患者2636例(日本人352例を含む)中821例(31.1%)に副作用がみられました(総曝露期間4628.4人年、投与期間の中央値587.5日、最長投与期間1422日)。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりです。

アトピー性皮膚炎 (小児)

長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間(52週データカットオフ時)において1回以上本剤が投与された小児アトピー性皮膚炎患者467例(日本人35例を含む)中119例(25.5%)に副作用がみられました(総曝露期間750.66人年、投与期間の中央値87週、最長投与期間185週)。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりです。

円形脱毛症

長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において1回以上本剤が投与された円形脱毛症患者1303例(日本人53例を含む)中394例(30.2%)に副作用がみられました(総曝露期間2217.9人年、投与期間の中央値591.0日、最長投与期間1322日)。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりです。

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (全体集団)	アトピー性皮膚炎 (成人)*	アトピー性皮膚炎 (小児)**	円形脱毛症***
評価対象例数	2636	467	1303
副作用発現例数 (%)	821 (31.1)	119 (25.5)	394 (30.2)

* JAHG試験、J AHL/JAHN試験、JAHM/JAHN試験、JAIN試験、JAIW/JAIX試験、JAIY/JAHN試験

** JAIP試験

*** JAHO試験、JAIR試験

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数 (%) 計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
感染症および寄生虫症	496 (18.8)	54 (11.6)	181 (13.9)
上咽頭炎	124 (4.7)	6 (1.3)	21 (1.6)
带状疱疹	73 (2.8)	4 (0.9)	29 (2.2)
上気道感染	67 (2.5)	3 (0.6)	44 (3.4)
口腔ヘルペス	58 (2.2)	5 (1.1)	11 (0.8)
単純ヘルペス	56 (2.1)	7 (1.5)	3 (0.2)
ヘルペス性状湿疹	32 (1.2)	2 (0.4)	0
毛包炎	31 (1.2)	2 (0.4)	21 (1.6)
尿路感染	29 (1.1)	1 (0.2)	19 (1.5)
インフルエンザ	19 (0.7)	0	3 (0.2)
蜂巣炎	16 (0.6)	0	1 (0.1)
胃腸炎	15 (0.6)	0	8 (0.6)
結膜炎	14 (0.5)	0	1 (0.1)
外耳炎	14 (0.5)	0	2 (0.2)
気管支炎	12 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.2)
鼻炎	12 (0.5)	1 (0.2)	0
皮膚感染	12 (0.5)	2 (0.4)	0
咽頭炎	11 (0.4)	3 (0.6)	6 (0.5)
副鼻腔炎	11 (0.4)	0	3 (0.2)
膿疱疹	10 (0.4)	0	0
皮膚細菌感染	10 (0.4)	1 (0.2)	0
耳感染	9 (0.3)	0	0

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数 (%) 計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
丹毒	9 (0.3)	0	0
細菌感染	8 (0.3)	0	0
中耳炎	8 (0.3)	0	0
麦粒腫	7 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.2)
せつ	6 (0.2)	0	1 (0.1)
伝染性軟属腫	6 (0.2)	0	1 (0.1)
気道感染	6 (0.2)	1 (0.2)	0
皮下組織膿瘍	6 (0.2)	1 (0.2)	0
足部白癬	6 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
扁桃炎	6 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
膀胱炎	5 (0.2)	0	0
眼部単純ヘルペス	5 (0.2)	2 (0.4)	0
ブドウ球菌感染	5 (0.2)	0	0
ヘルペス眼感染	4 (0.2)	0	0
無症候性細菌尿	3 (0.1)	0	0
肺炎	3 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)
膿皮症	3 (0.1)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	3 (0.1)	2 (0.4)	0
細菌重複感染	3 (0.1)	0	0
白癬感染	3 (0.1)	0	0
細菌性結膜炎	2 (0.1)	0	0
感染性湿疹	2 (0.1)	0	0

1. はじめに

2. オルミエント[®]錠
の作用機序

3. 投与前の
確認事項

4. 投与にあたっての
注意事項

5. 投与中の
確認事項

6. 注意すべき
事象とその対策

7. 安全性情報

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
細菌性眼感染	2 (0.1)	0	0
消化管感染	2 (0.1)	0	0
陰部ヘルペス	2 (0.1)	0	1 (0.1)
陰部単純ヘルペス	2 (0.1)	0	0
真菌性生殖器感染	2 (0.1)	0	0
歯肉炎	2 (0.1)	0	1 (0.1)
感染	2 (0.1)	0	1 (0.1)
眼帯状疱疹	2 (0.1)	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.1)	0	1 (0.1)
爪囲炎	2 (0.1)	0	1 (0.1)
扁桃周囲炎	2 (0.1)	0	0
咽頭扁桃炎	2 (0.1)	0	0
外陰部腔カンジダ症 ^{*b}	2 (0.1)	0	4 (0.5)
膿瘍	1 (0.0)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.0)	1 (0.2)	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.0)	0	1 (0.1)
感染性関節炎	1 (0.0)	0	0
細菌性腔症 ^{*b}	1 (0.0)	0	1 (0.1)
乳房蜂巣炎	1 (0.0)	0	0
COVID-19	1 (0.0)	1 (0.2)	8 (0.6)
COVID-19肺炎	1 (0.0)	0	0
よう	1 (0.0)	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.0)	0	0
角膜感染	1 (0.0)	0	0
憩室炎	1 (0.0)	0	1 (0.1)
細菌性耳感染	1 (0.0)	0	0
エプスタイン・バー ウイルス感染	1 (0.0)	1 (0.2)	0
類丹毒	1 (0.0)	0	0
紅色陰癬	1 (0.0)	0	0
眼感染	1 (0.0)	0	0
骨折感染	1 (0.0)	0	0
性器カンジダ症	1 (0.0)	0	0
峯径部膿瘍	1 (0.0)	0	0
咬傷感染	1 (0.0)	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.0)	0	1 (0.1)
伝染性単核症	1 (0.0)	0	0
腎感染	1 (0.0)	0	0
迷路炎	1 (0.0)	0	0
喉頭炎	1 (0.0)	0	0
限局性感染	1 (0.0)	0	0
爪真菌症	1 (0.0)	0	1 (0.1)
急性中耳炎	1 (0.0)	0	0
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.0)	0	0
軟骨膜炎	1 (0.0)	0	0
歯周炎	1 (0.0)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腹膜炎	1 (0.0)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.0)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.0)	0	0
細菌性肺炎	1 (0.0)	0	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.0)	0	0
処置後感染	1 (0.0)	0	0
腰筋膿瘍	1 (0.0)	0	0
歯髄炎	1 (0.0)	0	0
膿疱	1 (0.0)	0	0

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
唾液腺炎	1 (0.0)	0	0
軟部組織感染	1 (0.0)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.0)	0	0
重複感染	1 (0.0)	0	0
梅毒	1 (0.0)	0	0
股部白癬	1 (0.0)	0	1 (0.1)
気管炎	1 (0.0)	0	0
腔感染 ^{*b}	1 (0.0)	0	2 (0.2)
ガードネラ菌性腔炎 ^{*b}	1 (0.0)	0	0
ウイルス感染	1 (0.0)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.0)	0	6 (0.5)
外陰腔真菌感染 ^{*b}	1 (0.0)	0	0
外陰腔炎 ^{*b}	1 (0.0)	1 (0.4)	0
創傷感染	1 (0.0)	0	0
膿疱性皮疹	0	2 (0.4)	0
膿疱疹性湿疹	0	1 (0.2)	0
細気管支炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
シラミ寄生	0	1 (0.2)	0
角膜膿瘍	0	1 (0.2)	0
皮膚真菌感染	0	1 (0.2)	0
蠕虫感染	0	1 (0.2)	0
レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (0.2)	0
下気道感染	0	0	4 (0.3)
カンジダ性亀頭炎 ^{*a}	0	0	1 (0.2)
子宮頸管炎 ^{*b}	0	0	1 (0.1)
骨盤内炎症性疾患 ^{*b}	0	0	1 (0.1)
虫垂炎	0	0	1 (0.1)
無症候性COVID-19	0	0	1 (0.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.1)
ライム病	0	0	1 (0.1)
リンパ節感染	0	0	1 (0.1)
マラセチア感染	0	0	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.1)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.1)
頭部白癬	0	0	1 (0.1)
癬風	0	0	1 (0.1)
細菌性扁桃炎	0	0	1 (0.1)
歯感染	0	0	1 (0.1)
ウレアプラズマ感染	0	0	1 (0.1)
水痘	0	0	1 (0.1)
臨床検査	141 (5.3)	20 (4.3)	129 (9.9)
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	47 (1.8)	11 (2.4)	44 (3.4)
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	32 (1.2)	1 (0.2)	13 (1.0)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	22 (0.8)	2 (0.4)	11 (0.8)
体重増加	16 (0.6)	0	21 (1.6)
血中コレステロール増加	11 (0.4)	0	20 (1.5)
肝酵素上昇	9 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)
好中球数減少	8 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	8 (0.3)	0	6 (0.5)
血中トリグリセリド増加	7 (0.3)	1 (0.2)	6 (0.5)
血中尿酸増加	6 (0.2)	0	2 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	6 (0.2)	0	11 (0.8)
血中クレアチニン増加	4 (0.2)	0	2 (0.2)

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
血中免疫グロブリンE増加	4 (0.2)	0	3 (0.2)
γ-グルタミル トランスフェラーゼ増加	4 (0.2)	0	0
リンパ球数減少	4 (0.2)	0	5 (0.4)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	3 (0.1)	0	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	3 (0.1)	0	3 (0.2)
糸球体濾過率減少	3 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチン ホスホキナーゼMB増加	2 (0.1)	0	0
ヘマトクリット減少	2 (0.1)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (0.1)	0	0
脂質増加	2 (0.1)	0	3 (0.2)
血小板数増加	2 (0.1)	2 (0.4)	0
赤血球数減少	2 (0.1)	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.0)	0	1 (0.1)
抗核抗体陽性	1 (0.0)	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.0)	0	0
血中非抱合 ビリルビン増加	1 (0.0)	0	0
血中カルシウム増加	1 (0.0)	0	0
血中コレステロール	1 (0.0)	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.0)	0	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.0)	0	2 (0.2)
血圧上昇	1 (0.0)	0	0
血中トリグリセリド	1 (0.0)	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.0)	0	0
シスタチンC増加	1 (0.0)	0	0
好酸球数増加	1 (0.0)	0	0
腸通過時間延長	1 (0.0)	0	0
眼圧上昇	1 (0.0)	0	0
リパーゼ増加	1 (0.0)	0	0
脂質異常	1 (0.0)	0	0
肝機能検査値低下	1 (0.0)	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.0)	0	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.0)	0	0
平均赤血球ヘモグロビン	1 (0.0)	0	0
平均赤血球容積異常	1 (0.0)	0	0
平均赤血球容積減少	1 (0.0)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.0)	0	6 (0.5)
体重減少	1 (0.0)	0	1 (0.1)
白血球数減少	1 (0.0)	0	4 (0.3)
SARS-CoV-2検査陽性	0	1 (0.2)	0
拡張期血圧上昇	0	1 (0.2)	0
心拍数増加	0	1 (0.2)	0
白血球数増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
平均赤血球容積増加	0	0	4 (0.3)
単球数減少	0	0	3 (0.2)
尿中血	0	0	2 (0.2)
血中尿素増加	0	0	1 (0.1)
心電図異常T波	0	0	1 (0.1)
尿中ブドウ糖	0	0	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.1)
好中球数増加	0	0	1 (0.1)
血小板数減少	0	0	1 (0.1)

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
尿中赤血球陽性	0	0	1 (0.1)
尿沈渣	0	0	1 (0.1)
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	124 (4.7)	32 (6.9)	75 (5.8)
ざ瘡	26 (1.0)	24 (5.1)	52 (4.0)
アトピー性皮膚炎	18 (0.7)	0	3 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	6 (0.2)	0	1 (0.1)
そう痒症	6 (0.2)	0	5 (0.4)
発疹	6 (0.2)	0	1 (0.1)
蕁麻疹	6 (0.2)	2 (0.4)	0
脱毛症	4 (0.2)	0	0
脂漏性皮膚炎	4 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
異汗性湿疹	3 (0.1)	0	0
毛髪成長異常	3 (0.1)	1 (0.2)	0
寝汗	3 (0.1)	0	2 (0.2)
皮膚腫瘤	3 (0.1)	0	0
中毒性皮膚疹	3 (0.1)	0	0
円形脱毛症	2 (0.1)	0	0
血管浮腫	2 (0.1)	0	0
水疱	2 (0.1)	0	0
皮膚囊腫	2 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚炎	2 (0.1)	0	1 (0.1)
ひまん性脱毛症	2 (0.1)	0	0
薬疹	2 (0.1)	0	0
湿疹	2 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.3)
間擦疹	2 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚灼熱感	2 (0.1)	0	0
痘瘡状ざ瘡	1 (0.0)	0	0
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.0)	0	0
接触皮膚炎	1 (0.0)	1 (0.2)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.0)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.0)	1 (0.2)	0
紅斑	1 (0.0)	0	0
結節性紅斑	1 (0.0)	0	0
汗腺炎	1 (0.0)	0	0
掌蹠膿疱症	1 (0.0)	0	0
丘疹	1 (0.0)	0	0
ばら色靴糠疹	1 (0.0)	0	0
多形日光疹	1 (0.0)	0	0
斑状丘疹状疹	1 (0.0)	0	0
丘疹性皮膚疹	1 (0.0)	0	0
酒さ	1 (0.0)	0	0
痂皮	1 (0.0)	0	0
皮膚障害	1 (0.0)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.0)	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.0)	0	0
皮膚病変	1 (0.0)	0	0
皮膚線条	1 (0.0)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.0)	0	0
日光皮膚炎	1 (0.0)	0	0
多汗症	0	1 (0.2)	2 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	2 (0.2)
男性型多毛症	0	0	1 (0.1)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.1)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.1)
手皮膚炎	0	0	1 (0.1)

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
多毛症	0	0	1 (0.1)
爪変色	0	0	1 (0.1)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.1)
口囲皮膚炎	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	120 (4.6)	15 (3.2)	44 (3.4)
下痢	30 (1.1)	3 (0.6)	4 (0.3)
悪心	21 (0.8)	2 (0.4)	17 (1.3)
上腹部痛	18 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.2)
腹痛	11 (0.4)	6 (1.3)	3 (0.2)
消化不良	7 (0.3)	0	2 (0.2)
胃炎	7 (0.3)	0	0
便秘	6 (0.2)	0	3 (0.2)
胃食道逆流性疾患	6 (0.2)	0	2 (0.2)
嘔吐	6 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.2)
腹部不快感	3 (0.1)	0	4 (0.3)
腹部膨満	3 (0.1)	0	3 (0.2)
アフタ性潰瘍	3 (0.1)	0	0
排便回数増加	3 (0.1)	0	0
胃障害	2 (0.1)	0	0
裂肛	1 (0.0)	0	0
痔瘻	1 (0.0)	0	0
大腸炎	1 (0.0)	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.0)	0	0
齲歯	1 (0.0)	0	0
歯嚢胞	1 (0.0)	0	0
口内乾燥	1 (0.0)	0	0
鼓腸	1 (0.0)	0	0
食中毒	1 (0.0)	0	0
胃腸障害	1 (0.0)	0	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.0)	0	0
歯肉痛	1 (0.0)	0	0
痔核	1 (0.0)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.0)	0	0
口唇腫脹	1 (0.0)	0	0
嚥下痛	1 (0.0)	0	0
腭不全	1 (0.0)	0	0
口腔粘膜水泡形成	0	1 (0.2)	0
口内炎	0	1 (0.2)	0
慢性胃炎	0	0	2 (0.2)
肛門湿疹	0	0	1 (0.1)
機能的胃腸障害	0	0	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.1)
神経系障害	70 (2.7)	24 (5.1)	32 (2.5)
頭痛	47 (1.8)	17 (3.6)	22 (1.7)
傾眠	5 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
浮動性めまい	4 (0.2)	4 (0.9)	4 (0.3)
片頭痛	3 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
錯感覚	3 (0.1)	0	2 (0.2)
味覚消失	2 (0.1)	0	0
健忘	1 (0.0)	0	0
脳浮腫	1 (0.0)	0	0
脳梗塞	1 (0.0)	0	0
筋緊張亢進	1 (0.0)	0	0
嗜眠	1 (0.0)	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.0)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.0)	0	0

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
痙攣発作	1 (0.0)	0	0
失神	1 (0.0)	2 (0.4)	0
味覚障害	1 (0.0)	0	0
異常感覚	0	0	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.1)
姿勢時振戦	0	0	1 (0.1)
振戦	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	61 (2.3)	5 (1.1)	19 (1.5)
口腔咽頭痛	17 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.3)
咳嗽	13 (0.5)	0	9 (0.7)
喘息	6 (0.2)	0	1 (0.1)
鼻出血	5 (0.2)	0	1 (0.1)
呼吸困難	4 (0.2)	0	0
湿性咳嗽	3 (0.1)	1 (0.2)	0
肺塞栓症	3 (0.1)	0	1 (0.1)
鼻閉	2 (0.1)	0	0
鼻漏	2 (0.1)	0	4 (0.3)
咽喉刺激感	2 (0.1)	0	0
カタル	1 (0.0)	1 (0.2)	0
しゃっくり	1 (0.0)	1 (0.2)	0
肺陰影	1 (0.0)	0	0
鼻乾燥	1 (0.0)	0	0
鼻の炎症	1 (0.0)	0	0
咽頭粘膜疹	1 (0.0)	0	0
呼吸性アシドーシス	1 (0.0)	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.0)	0	0
喘鳴	1 (0.0)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	59 (2.2)	13 (2.8)	36 (2.8)
リンパ球減少症	16 (0.6)	5 (1.1)	4 (0.3)
好中球減少症	14 (0.5)	7 (1.5)	19 (1.5)
リンパ節症	10 (0.4)	0	0
白血球減少症	9 (0.3)	1 (0.2)	9 (0.7)
血小板減少症	0	0	3 (0.2)
白血球増加症	0	0	1 (0.1)
リンパ球増加症	0	0	1 (0.1)
単球減少症	0	0	1 (0.1)
貧血	5 (0.2)	0	7 (0.5)
血小板増加症	5 (0.2)	0	0
鉄欠乏性貧血	3 (0.1)	0	0
好酸球増加症	2 (0.1)	1 (0.2)	0
大赤血球症	2 (0.1)	0	0
大球性貧血	1 (0.0)	0	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.0)	0	0
出血性素因	1 (0.0)	0	0
リンパ節炎	1 (0.0)	0	0
正球性貧血	1 (0.0)	0	0
脾腫	1 (0.0)	0	0
代謝および栄養障害	54 (2.0)	7 (1.5)	43 (3.3)
高コレステロール血症	17 (0.6)	2 (0.4)	14 (1.1)
高脂血症	12 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.5)
高トリグリセリド血症	9 (0.3)	1 (0.2)	11 (0.8)
脂質異常症	5 (0.2)	0	8 (0.6)
高尿酸血症	4 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.5)
食欲亢進	3 (0.1)	0	0

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
痛風	2 (0.1)	0	1 (0.1)
高血糖	2 (0.1)	0	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.0)	1 (0.2)	0
耐糖能障害	1 (0.0)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.0)	0	0
過食	1 (0.0)	0	0
低血糖	1 (0.0)	0	0
アルコール不耐性	0	0	1 (0.1)
グルテン過敏症	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	46 (1.7)	4 (0.9)	6 (0.5)
疲労	12 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.2)
発熱	9 (0.3)	1 (0.2)	0
無力症	8 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (0.1)	0	0
胸部不快感	2 (0.1)	0	2 (0.2)
悪寒	2 (0.1)	0	0
末梢腫脹	2 (0.1)	0	0
顔面腫脹	2 (0.1)	0	0
医薬品副作用	1 (0.0)	0	0
胸痛	1 (0.0)	0	0
疾患	1 (0.0)	0	0
限局性浮腫	1 (0.0)	0	0
倦怠感	1 (0.0)	0	0
小結節	1 (0.0)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.0)	0	1 (0.1)
腫脹	1 (0.0)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.1)
筋骨格系および 結合組織障害	27 (1.0)	2 (0.4)	12 (0.9)
筋肉痛	6 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
四肢痛	6 (0.2)	0	2 (0.2)
関節痛	5 (0.2)	1 (0.2)	0
背部痛	3 (0.1)	0	2 (0.2)
滑液包炎	3 (0.1)	0	1 (0.1)
側腹部痛	2 (0.1)	0	0
筋痙縮	2 (0.1)	0	0
肋軟骨炎	1 (0.0)	0	0
線維筋痛	1 (0.0)	0	0
頸部痛	1 (0.0)	0	0
足底筋膜炎	1 (0.0)	0	0
椎間板突出	0	0	1 (0.1)
筋力低下	0	0	1 (0.1)
筋骨格痛	0	0	1 (0.1)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.1)
変形性関節症	0	0	1 (0.1)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.1)
腱鞘炎	0	0	1 (0.1)
腱炎	1 (0.0)	0	0
眼障害	25 (0.9)	5 (1.1)	5 (0.4)
アレルギー性結膜炎	6 (0.2)	0	2 (0.2)
眼そう痒症	4 (0.2)	0	2 (0.2)
眼瞼炎	3 (0.1)	1 (0.2)	0
ドライアイ	2 (0.1)	1 (0.2)	0
眼瞼湿疹	2 (0.1)	0	0
霰粒腫	1 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.1)

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
結膜出血	1 (0.0)	0	0
結膜充血	1 (0.0)	0	0
眼部腫脹	1 (0.0)	0	0
非感染性結膜炎	1 (0.0)	0	0
眼窩周囲腫脹	1 (0.0)	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.0)	0	0
霧視	1 (0.0)	1 (0.2)	0
硝子体浮遊物	1 (0.0)	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (嚢胞およびホリープを含む)	22 (0.8)	0	2 (0.2)
皮膚乳頭腫	11 (0.4)	0	0
未分化大細胞型リンパ腫、 T細胞およびヌル細胞型	1 (0.0)	0	0
肛門性器疣贅	1 (0.0)	0	0
基底細胞癌	1 (0.0)	0	0
ボーエン病	1 (0.0)	0	0
真珠腫	1 (0.0)	0	0
びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	1 (0.0)	0	0
肝腺腫	1 (0.0)	0	0
ホジキン病	1 (0.0)	0	0
ケラトアカントーマ	1 (0.0)	0	0
肺腺癌	1 (0.0)	0	0
卵巣腺腫* ^b	1 (0.0)	0	0
扁平上皮癌	1 (0.0)	0	0
精巣癌* ^a	1 (0.0)	0	0
子宮平滑筋腫* ^b	0	0	1 (0.1)
アクロコルドン	0	0	1 (0.1)
血管障害	19 (0.7)	0	6 (0.5)
高血圧	8 (0.3)	0	3 (0.2)
血栓性静脈炎	3 (0.1)	0	0
血腫	2 (0.1)	0	0
ほてり	2 (0.1)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.0)	0	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.0)	0	0
低血圧	1 (0.0)	0	0
血管炎	1 (0.0)	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.1)
表在性静脈血栓症	0	0	1 (0.1)
精神障害	18 (0.7)	1 (0.2)	6 (0.5)
不眠症	5 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
抑うつ気分	3 (0.1)	0	1 (0.1)
うつ病	3 (0.1)	0	1 (0.1)
睡眠障害	2 (0.1)	0	0
不安	1 (0.0)	0	1 (0.1)
行動障害	1 (0.0)	0	0
多幸気分	1 (0.0)	0	0
中期不眠症	1 (0.0)	0	0
悪夢	1 (0.0)	0	0
自殺念慮	1 (0.0)	0	1 (0.1)
睡眠の質低下	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	12 (0.5)	1 (0.2)	9 (0.7)
排尿困難	2 (0.1)	0	0
腎機能障害	2 (0.1)	0	0
急性腎障害	1 (0.0)	1 (0.2)	0
尿路結石	1 (0.0)	0	0

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
慢性腎臓病	1 (0.0)	0	0
血尿	1 (0.0)	0	7 (0.5)
ケトン尿	1 (0.0)	0	0
腎結石症	1 (0.0)	0	0
頻尿	1 (0.0)	0	0
蛋白尿	1 (0.0)	0	1 (0.1)
腎嚢胞	1 (0.0)	0	0
腎不全	1 (0.0)	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (0.1)
心臓障害	10 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.2)
動悸	4 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
心室性期外収縮	2 (0.1)	0	0
徐脈	1 (0.0)	0	0
心筋梗塞	1 (0.0)	0	0
心筋炎	1 (0.0)	0	0
洞性頻脈	1 (0.0)	0	0
頻脈	1 (0.0)	0	0
心房細動	0	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	10 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)
耳部腫脹	2 (0.1)	0	0
回転性めまい	2 (0.1)	1 (0.2)	0
耳介軟骨炎	1 (0.0)	0	0
難聴	1 (0.0)	0	0
耳痛	1 (0.0)	0	0
聴力低下	1 (0.0)	0	0
中耳の炎症	1 (0.0)	0	0
乗物酔い	1 (0.0)	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.0)	0	0
耳鳴	0	0	1 (0.1)
内分泌障害	0	0	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	9 (0.3)	1 (0.2)	9 (0.7)
肝機能異常	3 (0.1)	0	1 (0.1)
高ビリルビン血症	3 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)
脂肪肝	2 (0.1)	0	2 (0.2)

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
肝不全	1 (0.0)	0	0
急性肝炎	0	0	1 (0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	2 (0.2)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	4 (0.2)	2 (0.4)	8 (0.6)
亀頭包皮炎* ^a	1 (0.1)	0	0
子宮頸部上皮異形成* ^b	1 (0.1)	0	0
多嚢胞性卵巣* ^b	1 (0.1)	0	0
前立腺石灰化* ^a	1 (0.1)	0	0
月経障害* ^b	0	1 (0.4)	0
希発月経* ^b	0	1 (0.4)	0
不規則月経* ^b	0	0	4 (0.5)
無月経* ^b	0	0	1 (0.1)
子宮頸外反* ^b	0	0	1 (0.1)
子宮内膜増殖症* ^b	0	0	1 (0.1)
子宮ポリープ* ^b	0	0	1 (0.1)
外陰腫そう痒症* ^b	0	0	1 (0.1)
乳房痛	0	0	1 (0.1)
外科および内科処置	4 (0.2)	0	1 (0.1)
凍結療法	2 (0.1)	0	0
手根管除圧	1 (0.0)	0	0
皮膚嚢胞切除	1 (0.0)	0	0
抜歯	1 (0.0)	0	0
瀉血	0	0	1 (0.1)
免疫系障害	2 (0.1)	0	2 (0.2)
過敏症	2 (0.1)	0	0
免疫反応	0	0	1 (0.1)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒および 処置合併症	2 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)
手骨折	1 (0.0)	0	0
血管グラフト血栓症	1 (0.0)	0	0
引っかき傷	0	1 (0.2)	0
肉離れ	0	0	1 (0.1)
橈骨骨折	0	0	1 (0.1)

アトピー性皮膚炎(成人)

MedDRA/J ver 24.1

データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

総曝露期間: 4628.4人年 投与期間の中央値: 587.5日 最長投与期間: 1422日

* a 男性特異的な事象に対する分母: N=1598 (All BARI AD)

* b 女性特異的な事象に対する分母: N=1038 (All BARI AD)

アトピー性皮膚炎(小児)

MedDRA/J ver 25.1

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

総曝露期間: 750.66人年 投与期間の中央値: 87週 最長投与期間: 185週

* a 男性特異的な事象に対する分母: N=58 (PBO), N=58 (BARI LD), N=57 (BARI MD), N=67 (BARI HD), N=231 (All Bari)

* b 女性特異的な事象に対する分母: N=65 (PBO), N=62 (BARI LD), N=63 (BARI MD), N=53 (BARI HD), N=236 (All Bari)

円形脱毛症

MedDRA/J ver 25.0

データカットオフ日: 2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

総曝露期間: 2217.9人年 投与期間の中央値: 591.0日 最長投与期間: 1322日

* a 男性特異的な事象に対する分母: N=499 (All BARI AA)

* b 女性特異的な事象に対する分母: N=804 (All BARI AA)

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析
社内資料: BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

(2) 国内外臨床試験においてみられた副作用 (日本人集団)

アトピー性皮膚炎 (成人)

長期継続試験を含む国内外臨床試験8試験の併合解析において1回以上本剤が投与された日本人のアトピー性皮膚炎患者352例中125例 (35.5%) に副作用がみられました (総曝露期間828.2人年、投与期間の中央値1058.0日、最長投与期間1394日)。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりです。

アトピー性皮膚炎 (小児)

長期投与期間を含む国内外臨床試験JAIP試験の全投与期間 (52週データカットオフ時) において1回以上本剤が投与された日本人の小児アトピー性皮膚炎患者35例中9例 (25.7%) に副作用がみられました (総曝露期間67.02人年、投与期間の中央値105週、最長投与期間144週)。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりです。

円形脱毛症

長期投与期間を含む国内外臨床試験2試験の併合解析において1回以上本剤が投与された日本人の円形脱毛症患者53例中28例 (52.8%) に副作用がみられました (総曝露期間109.9人年、投与期間の中央値834.0日、最長投与期間1273日)。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりです。

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (日本人集団)	アトピー性皮膚炎 (成人)*	アトピー性皮膚炎 (小児)**	円形脱毛症***
評価対象例数	352	35	53
副作用発現例数 (%)	125 (35.5)	9 (25.7)	28 (52.8)

* JAHG試験、JAHL/JAHN試験、JAHM/JAHN試験、JAIN試験、JAIY/JAHN試験

** JAIP試験

*** JAO試験、JAIR試験

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数 (%) 計			第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数 (%) 計		
	アトピー性 皮膚炎 (成人)	アトピー性 皮膚炎 (小児)	円形脱毛症		アトピー性 皮膚炎 (成人)	アトピー性 皮膚炎 (小児)	円形脱毛症
感染症および寄生虫症	84 (23.9)	7 (20.0)	13 (24.5)	膿疱疹	2 (0.6)	0	0
上咽頭炎	20 (5.7)	0	3 (5.7)	口腔カンジダ症	2 (0.6)	0	0
带状疱疹	18 (5.1)	2 (5.7)	3 (5.7)	咽頭炎	2 (0.6)	0	0
単純ヘルペス	15 (4.3)	0	3 (5.7)	皮膚感染	2 (0.6)	0	0
毛包炎	14 (4.0)	0	0	膿疱性ざ瘡	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	10 (2.8)	0	1 (1.9)	気管支炎	1 (0.3)	0	0
外耳炎	7 (2.0)	0	0	COVID-19肺炎	1 (0.3)	0	0
細菌感染	6 (1.7)	0	0	角膜感染	1 (0.3)	0	0
ヘルペス性状湿疹	6 (1.7)	1 (2.9)	0	耳感染	1 (0.3)	0	0
蜂巣炎	5 (1.4)	0	0	細菌性耳感染	1 (0.3)	0	0
丹毒	3 (0.9)	0	0	エプスタイン・バー ウイルス感染	1 (0.3)	0	0
せつ	3 (0.9)	0	0	類丹毒	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ	3 (0.9)	0	0	性器カンジダ症	1 (0.3)	0	0
伝染性軟属腫	3 (0.9)	0	1 (1.9)	歯肉炎	1 (0.3)	0	0
皮膚細菌感染	3 (0.9)	0	0	ヘルペス眼感染	1 (0.3)	0	0
足部白癬	3 (0.9)	1 (2.9)	0	麦粒腫	1 (0.3)	0	1 (1.9)
扁桃炎	3 (0.9)	0	0	感染性皮膚萎縮	1 (0.3)	0	0
上気道感染	3 (0.9)	1 (2.9)	0	感染	1 (0.3)	0	0
尿路感染	3 (0.9)	0	0	眼部単純ヘルペス	1 (0.3)	0	0
結膜炎	2 (0.6)	0	0				

1. はじめに

2. オルミエント®錠
の作用機序

3. 投与前の
確認事項

4. 投与にあたっての
注意事項

5. 投与中の
確認事項

6. 注意すべき
事象とその対策

7. 安全性情報

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
眼帯状疱疹	1 (0.3)	0	0
中耳炎	1 (0.3)	0	0
歯周炎	1 (0.3)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.3)	0	0
扁桃周囲炎	1 (0.3)	0	0
肺炎	1 (0.3)	0	0
細菌性肺炎	1 (0.3)	0	0
腰筋膿瘍	1 (0.3)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0	0
股部白癬	1 (0.3)	0	0
白癬感染	1 (0.3)	0	0
COVID-19	0	0	1 (1.9)
胃腸炎	0	0	1 (1.9)
憩室炎	0	0	1 (1.9)
膿疱性皮疹	0	2 (5.7)	0
臨床検査	21 (6.0)	0	9 (17.0)
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	6 (1.7)	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	0	0
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	4 (1.1)	0	1 (1.9)
血中免疫グロブリンE増加	2 (0.6)	0	0
血中尿酸増加	2 (0.6)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.3)	0	3 (5.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	1 (0.3)	0	1 (1.9)
血小板数増加	1 (0.3)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0	0
赤血球数減少	1 (0.3)	0	0
白血球数減少	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	3 (5.7)
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	18 (5.1)	2 (5.7)	2 (3.8)
ざ瘡	6 (1.7)	1 (2.9)	1 (1.9)
脂漏性皮膚炎	4 (1.1)	0	0
中毒性皮疹	2 (0.6)	0	0
血管浮腫	1 (0.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	0
薬疹	1 (0.3)	0	0
湿疹	1 (0.3)	0	1 (1.9)
皮膚腫瘍	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0
接触皮膚炎	0	1 (2.9)	0
胃腸障害	7 (2.0)	1 (2.9)	4 (7.5)
腹部不快感	2 (0.6)	0	1 (1.9)
上腹部痛	1 (0.3)	0	0

第Ⅱ/Ⅲ相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
便秘	1 (0.3)	0	1 (1.9)
歯嚢胞	1 (0.3)	0	0
下痢	1 (0.3)	0	0
痔核	1 (0.3)	0	0
悪心	1 (0.3)	0	2 (3.8)
口内炎	0	1 (2.9)	0
代謝および栄養障害	6 (1.7)	0	4 (7.5)
脂質異常症	2 (0.6)	0	1 (1.9)
高コレステロール血症	2 (0.6)	0	2 (3.8)
高血糖	1 (0.3)	0	0
高尿酸血症	1 (0.3)	0	1 (1.9)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.9)
高脂血症	0	0	1 (1.9)
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6 (1.7)	0	0
皮膚乳頭腫	5 (1.4)	0	0
真珠腫	1 (0.3)	0	0
ホジキン病	1 (0.3)	0	0
神経系障害	6 (1.7)	0	1 (1.9)
頭痛	2 (0.6)	0	0
健忘	1 (0.3)	0	0
脳梗塞	1 (0.3)	0	0
傾眠	1 (0.3)	0	0
味覚障害	1 (0.3)	0	0
異常感覚	0	0	1 (1.9)
片頭痛	0	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	5 (1.4)	1 (2.9)	1 (1.9)
貧血	1 (0.3)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	1 (0.3)	0	0
リンパ節炎	1 (0.3)	0	0
リンパ節症	1 (0.3)	0	0
好中球減少症	1 (0.3)	0	1 (1.9)
リンパ球減少症	0	1 (2.9)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	4 (1.1)	0	0
疲労	1 (0.3)	0	0
倦怠感	1 (0.3)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	3 (0.9)	0	2 (3.8)
肝機能異常	3 (0.9)	0	1 (1.9)
高ビリルビン血症	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.9)	0	0
咳嗽	1 (0.3)	0	0
肺陰影	1 (0.3)	0	0
鼻の炎症	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	2 (0.6)	0	0
乗物酔い	1 (0.3)	0	0

第II/III相試験 副作用の種類	発現例数(%)計		
	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症
回転性めまい	1 (0.3)	0	0
眼障害	2 (0.6)	0	1 (1.9)
眼瞼炎	1 (0.3)	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	0
アレルギー性結膜炎	0		1 (1.9)
外科および内科処置	2 (0.6)	0	0
凍結療法	1 (0.3)	0	0
皮膚嚢胞切除	1 (0.3)	0	0
血管障害	2 (0.6)	0	0
高血圧	2 (0.6)	0	0

アトピー性皮膚炎(成人)

MedDRA/J ver 24.1

データカットオフ日: 2021年11月3日 (JAHN)、2021年12月15日 (JAIN)、2021年12月21日 (JAIX)

総曝露期間: 828.2人年 投与期間の中央値: 1058.0日 最長投与期間: 1394日

* a 男性特異的な事象に対する分母: N=263 (All BARI AD)

* b 女性特異的な事象に対する分母: N=89 (All BARI AD)

アトピー性皮膚炎(小児)

MedDRA/J ver 25.1

データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

総曝露期間: 67.02人年 投与期間の中央値: 105週 最長投与期間: 144週

* a 男性特異的な事象に対する分母: N=8 (PBO), N=4 (BARI LD), N=5 (BARI MD), N=7 (BARI HD), N=21 (All Bari)

* b 女性特異的な事象に対する分母: N=1 (PBO), N=6 (BARI LD), N=5 (BARI MD), N=2 (BARI HD), N=14 (All Bari)

円形脱毛症

MedDRA/J ver 25.0

データカットオフ日: 2022年5月24日 (JAHO)、2022年5月10日 (JAIR)

総曝露期間: 109.9人年 投与期間の中央値: 834.0日 最長投与期間: 1273日

* a 男性特異的な事象に対する分母: N=17 (All BARI AA)

* b 女性特異的な事象に対する分母: N=36 (All BARI AA)

社内資料: 国内外臨床試験における併合解析
社内資料: BREEZE AD PEDS (JAIP) 試験

最新の電子添文情報は、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
にてご確認ください。

電子添文、適正使用ガイドは下記URLからご覧いただけます。

www.lillymedical.jp

スマートフォンの場合はこちらを読み取ってご覧ください。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。

※2 祝祭日及び当社休日を除きます。

www.lillymedical.jp

OLM-M010 (R2) 2024年3月作成