オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 起原又は発見の経緯 1
1.5.2 開発の根拠 1
1.5.2.1 関節リウマチの疫学と病態 1
1.5.2.2 関節リウマチの現状の治療と問題点 1
1.5.2.3 薬理学的分類と開発を支持する科学的背景 3
1.5.3 開発の経緯 4
1.5.3.1 非臨床試験 8
1.5.3.1.1 試験計画の概略 8
1.5.3.1.2 総括及び結論 8
1.5.3.2 臨床試験 9
1.5.3.2.1 試験計画の概略 9
1.5.3.2.2 日本における臨床開発の経緯 9
1.5.3.2.2.1 第 I 相試験（JADM 試験） 9
1.5.3.2.2.2 臨床薬理試験（JAGO 試験） 10
1.5.3.2.2.3 第 IIb 相試験（JADN 試験） 10
1.5.3.2.2.4 医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施） 10
1.5.3.2.2.5 第 III 相試験（JADZ 試験） 11
1.5.3.2.2.6 第 III 相試験（JADV 試験） 11
1.5.3.2.2.7 第 III 相試験（JADX 試験） 12
1.5.3.2.2.8 第 III 相試験（JADW 試験） 12
1.5.3.2.2.9 長期継続投与試験（JADY 試験） 12
1.5.3.3 本申請に関する臨床データパッケージ 13
1.5.3.4 申請する効能又は効果と用法及び用量 14
1.5.4 その他開発中または検討中の適応症 14
1.5.5 参考文献 15

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

バリシチニブ（開発記号：LY3009104）はヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK 2 に高い選択性を有する JAK 阻害剤であり、Incyte 社が開発を始め（Incyte 社での開発記号は INCB028050）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイーライリリー・アンド・カンパニーにその開発が移管された。

1.5.2 開発の根拠

1.5.2.1 関節リウマチの疫学と病態

成人の関節リウマチ患者は米国で約 130 万人、欧州で約 200 万人近く、日本で約 124 万人と見積もられている（Helmick et al. 2008、Kobelt and Fasteng 2009、Yamanaka et al. 2014）。関節リウマチの有病率は女性で男性の約 2 倍高いとされるが、民族や人種に関わらず世界中に広く分布する疾患である（CDC 2010、Cross et al. 2014）。日本における関節リウマチの診断は、欧米と同様に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）／欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）の関節リウマチの分類基準（Aletaha et al. 2010）が用いられており、世界標準と同一の診断が行われている。

関節リウマチは主に可動関節が影響を受ける全身性の慢性炎症性疾患であり、複数の遺伝的要因と環境因子の関与により、自己免疫応答が惹起されることで、対称部位の複数関節の炎症反応を呈する。この炎症性病態が滑膜や骨に直接影響することで、骨、関節軟骨、靭帯及び腱に障害が生じ、進行性の破壊性関節炎に至る（Choy and Panayi 2001、Wasserman 2011）。適切な治療がなされなければ、関節リウマチ患者では、関節の炎症及びその後の不可逆的な関節破壊プロセスにより、関節の変形や亜脱臼などが生じ、徐々に障害度が増す進行性かつ不可逆的な機能障害を来す（Klareskog et al. 2009）。軽度の関節リウマチ患者では関節破壊は一般的にわずかであり症状も限定的であるが、中等度から重度の活動性関節リウマチ患者では、複数関節の構造的損傷による進行性の機能障害に加え、急性期タンパク質や炎症性サイトカインの産生上昇を伴う持続的な全身性炎症のため、疲労、全身の疼痛、関節のこわばり等の症状も見られ、Quality of Life（QOL）が著しく障害されるとともに、心血管疾患、感染症、メンタルヘルス疾患、悪性腫瘍などの合併症を発現することがある（CDC 2015）。また、病態の進行によっては血管炎や肺障害などの関節以外の症状が認められることもあり、重篤になる場合がある。未治療のまま放置した場合は、機能障害の重篤化及び合併症の増加により、死亡率の増加につながりうる（Smolen and Steiner 2003、Colmegna et al. 2012、難病情報センター 2015）。そのため、特に中等度以上の活動性関節リウマチに対して、早期の適切な治療が重要である。

1.5.2.2 関節リウマチの現状の治療と問題点

関節リウマチの薬物治療として、主に症状を改善するために非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、シクロオキシゲナーゼ 2（COX-2）選択的阻害薬、ステロイド等が使用さ

れているが、関節破壊の進行抑制を含めた病態コントロールのためには、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）を早期から開始することが推奨されている。DMARD には従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）及び生物学的製剤（bDMARD）［腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬、抗ヒトインターロイキン 6（IL-6）レセプター抗体、T 細胞選択的共刺激調節剤、B 細胞標的治療］、近年では細胞内シグナル物質である JAK ファミリーを阻害する薬剤などがある。異なる作用機序の様々な治療薬が利用可能であるにもかかわらず、治療薬が無効である患者、治療薬に対して不耐性の患者、いったん効果が得られても二次無効となる患者など、治療効果が十分に得られない多数の患者が存在する。

日本リウマチ学会、ACR 及び EULAR のガイドラインでは、関節リウマチと診断された場合、寛解や低疾患活動性を達成するために、できるだけ速やかに DMARD による治療を開始することを推奨している（日本リウマチ学会 2014、Aletaha et al. 2010、Singh et al. 2012、Smolen et al. 2014、Singh et al. 2016）。また、寛解や低疾患活動性の達成を確実なものとするため、疾患活動性の評価を 1~3 ヵ月毎に実施すべきであり、3 ヵ月で改善が見られない場合又は 6 ヵ月で治療目標が達成されない場合には、治療法を調整するべきであるとしている（Smolen et al. 2016）。日本リウマチ学会、ACR 及び EULAR のいずれのガイドラインでも、寛解の維持に至った患者においては、治療薬の減量を考慮することが推奨されているが、治療薬の中止は推奨されていない（日本リウマチ学会 2014、Smolen et al. 2014、Singh et al. 2016）。

DMARD 未治療の患者に対しては、通常メトトレキサート（MTX）の単独療法又は他の cDMARD との併用療法が選択されるが、MTX については忍容性の懸念がよく知られている（Kremer and Phelps 1992、Schnabel et al. 1996、Calasan et al. 2013、Verstappen et al. 2010、日本リウマチ学会 2014）。また、低用量のステロイドがしばしば追加されるが、長期的な利点については不確実であるとされ（Rau 2014）、一方で、ステロイドの連日投与に伴う累積用量の増加により、毒性や早期死亡が増加するという報告（del Rincon et al. 2014、Listing et al. 2015）がある。MTX や他の cDMARD に効果不十分な患者には、MTX と共に TNF 阻害薬等での bDMARD による治療を開始し、当該 bDMARD に効果不十分な患者は他の bDMARD へ切り替えることが推奨されている（日本リウマチ学会 2014、Aletaha et al. 2010、Singh et al. 2012、Smolen et al. 2014、Singh et al. 2016）。

日本においても、関節リウマチの治療に bDMARD が導入され、現在、TNF 阻害薬の 5 剤［インフリキシマブ（2003 年）、エタネルセプト（2005 年）、アダリムマブ（2008 年）、ゴリムマブ（2011 年）、セルトリズマブペゴル（2012 年）］、抗ヒト IL-6 レセプター抗体のトシリズマブ（2008 年）、T 細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト（2010 年）が使用可能であり、また 2013 年には JAK ファミリー阻害薬であるトファシチニブも承認され、治療アルゴリズムを含め、外国と日本での関節リウマチの治療に大きな違いはないと考えられる。

現状の治療に関しては、最もよく使用されている治療薬の一つである TNF 阻害薬であっても、米国リウマチ学会の 50%改善基準である ACR50 改善率や低疾患活動性の達成率にて定義される反応を達成しない患者が半数以上認められるとされている（Rubbert-Roth and Finckh 2009、Villeneuve and Haraoui 2010）。加えて、これら治療に最初は反応

していた患者でも、治療期間中に抗薬剤抗体の生成などにより効果が消失する患者も認められる（Alzabin et al. 2012）。また、治療 1～2 年間における bDMARD のアドヒアランスは約 60%であるため、しばしば他の治療への切り替えが必要になるとされている（Simard et al. 2011）。bDMARD の種類により、注射部位や注入部位の反応、感染症の頻度の上昇、結核やウイルス感染の再活性化、消化管穿孔、他の自己免疫疾患、悪性腫瘍の発生率の上昇などのリスクも知られている（Chatzidionysiou and van Vollenhoven 2011）。その結果、多くの患者が承認されているあらゆる作用機序の薬剤を繰り返し切り替えて使用することになる。不十分な治療と不可逆的な関節損傷、臨床徴候及び併存疾患により、QOL の低下、身体障害、失業及び死亡率の増加などの結果がもたらされる。関節リウマチと診断された患者のほとんど（80%）が何らかの身体障害を有し、35%の患者が正規労働に制約があり、またすべての患者に平均余命の低下のリスクがあると報告されている（Choy and Panayi 2001、Allaire et al. 2009、Wasserman 2011）。

以上まとめると、関節リウマチは重篤かつ消耗性の疾患で、身体機能の低下、労働能力の低下、及び日常生活における困難など、患者に多くの負担を課することになる。いくつかの有効な治療薬は存在するが、未だに、推奨される治療目標である寛解や低疾患活動性を達成できない患者や、長期投与に伴う効果の消失、不耐性や副作用の問題を経験する患者が多く存在する。このことから、活動性関節リウマチに対する新しい治療薬へのアンメットメディカルニーズは高いと考える。

1.5.2.3 薬理学的分類と開発を支持する科学的背景

JAK ファミリーには、サイトカインのシグナル伝達において重要な役割を担う 4 つのプロテインチロシンキナーゼ［JAK1、JAK2、JAK3、及びチロシンキナーゼ 2（TYK2）］が属している。バリシチニブは JAK1/JAK2 に高い選択性を有する JAK 阻害薬で、JAK3 や TYK2 に対する阻害作用は弱い（Fridman et al. 2010）。

JAK 及びシグナル伝達兼転写活性化因子（Signal transducers and activators of transcription：STATs）は、I 型及び II 型サイトカイン受容体のシグナル伝達を調節する分子である（Mohr et al. 2012）。これらサイトカイン受容体には特有の JAK が会合しており、受容体にサイトカインが結合することにより JAK 自体のリン酸化とともに対応する STAT がリン酸化される。リン酸化された STAT は転写因子として働き、細胞の活性化、局在化、生存、増殖に関与する遺伝子の発現を引き起こす。

バリシチニブは JAK の ATP 結合部位を一過性に占有し、JAK-STAT シグナル伝達を阻害する。抗体による治療ではシグナル伝達経路が完全かつ持続的に阻害されるが、JAK 阻害薬によるシグナル伝達経路の抑制はキナーゼ阻害剤の効力及びその阻害剤の細胞内濃度に依存する。IL-6（JAK1/JAK2）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）（JAK2/JAK2）、及びインターフェロン（JAK1/JAK2、JAK1/TYK2）などの、関節リウマチの病因に関与する炎症性サイトカインは、JAK-STAT 経路を介してシグナルを伝達する。したがって、JAK1 及び JAK2 の阻害剤は、関節リウマチに関与するサイトカインシグナル伝達経路を標的とし、炎症や細胞の活性化、免疫細胞の増殖を抑制する。

バリシチニブは、JAK1/JAK2 に対する阻害が強く、JAK3 に対する阻害作用が弱いことから開発薬剤として選択された。JAK3 の機能は限定的で common gamma chain 受容体

にのみ影響を及ぼすと考えられている。Common gamma chain 受容体は、IL-15 や IL-21 により活性化され、リンパ球の活性化や増殖に関与するとされる（Leonard and O'Shea. 1998）。既承認又は開発中の他の JAK 阻害薬はそれぞれ異なる選択性を有しており、そのうちのトファシチニブは JAK1/JAK2/JAK3 を阻害し TYK2 も軽度に阻害する広範な JAK 阻害特性を有している。

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 バリシチニブの開発の経緯図

試験項目			
品質に関する資料	物理的化学的性質規格試験		
	安定性	原薬	
		製剤	
薬理試験			
薬物動態試験			



———　国内における試験

……　外国における試験

- - - - - -　国内及び外国における試験

図 1.5-1 バリシチニブの開発の経緯図 （続き）

試験項目		
毒性試験	単回投与毒性試験	[redacted]
	反復投与毒性試験	
	遺伝性毒性試験	
	がん原性試験	
	生殖発生毒性試験	
	その他の試験	

———— 国内における試験

…… 外国における試験

- - - - - - 国内及び外国における試験

図 1.5-1 バリシチニブの開発の経緯図 （続き）

試験項目		[redacted]
臨床試験	評価資料	

——— 国内における試験

..... 外国における試験

- - - - - - 国内及び外国における試験

1.5.3.1 非臨床試験

1.5.3.1.1 試験計画の概略

バリシチニブの非臨床試験は、RA 患者への経口投与時の有効性及び安全性を裏付けることを目的として計画し、その時点における最新の国際的規制ガイドラインに準じて実施した。

バリシチニブの効力を裏付ける試験として、in vitro における JAK ファミリーに対する選択性を検討した酵素活性阻害試験、リン酸化 JAK 及びリン酸化 STAT レベルを測定する細胞を用いた試験、並びに RA の発症に関与するマウス、ラットの関節炎モデルを用いた in vivo 試験を実施した。

毒性試験で使用した動物において、吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。

安全性を評価する非臨床試験として、反復投与毒性試験（最長 9 ヵ月間）、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び安全性薬理試験（心血管系/呼吸系/中枢神経系に及ぼす影響の評価）を実施した。バリシチニブは免疫機能に影響を及ぼす薬剤であることから、免疫毒性に関連するパラメータ（血液学的検査値、イムノフェノタイピング検査、リンパ系器官重量及び組織学的所見）を精査した。

1.5.3.1.2 総括及び結論

In vitro 結合親和性試験及び細胞を用いた試験において、バリシチニブは JAK1 及び JAK2 の強力かつ選択的な阻害剤であることが示された。バリシチニブは、RA に関連するサイトカインシグナル伝達を阻害すると共に、ヒトでの病態を反映するげっ歯類の関節炎モデルで有効性を示した。これら非臨床試験成績は、RA 患者を対象とした第 III 相臨床試験におけるバリシチニブの有効性を支持するものであった。

薬物動態試験により、各動物種におけるバリシチニブの吸収、分布、代謝及び排泄の特徴が明らかになった。一方、マウス、ラット及びイヌではヒトに比べてバリシチニブの消失に及ぼす代謝の寄与が大きいと考えられた。ヒトの尿及び糞中に認められた代謝物はバリシチニブの毒性評価に用いた動物種の少なくとも 1 種以上の生体試料（血漿、尿、糞、胆汁）中に認められ、これらの代謝物の安全性が適切に評価されていると考えられた。

安全性薬理試験において、血圧の低下、自律神経活性及び自発運動量の低下並びに呼吸数の減少が認められたが、これらの変化は、臨床有効用量での曝露量を十分に上回る曝露量で認められ、概して軽度であり、モニタリング可能な変化であった。また、バリシチニブが hERG チャネル電流を阻害し QT を延長させるリスクは非常に低いと考えられた。

毒性試験で見られた主要な毒性所見は、バリシチニブの薬理作用（JAK1/JAK2 阻害）から予想される免疫系への影響であった。このほか、心臓（ラット）、腎臓（ラット）あるいは肝臓（ラット及びイヌ）の毒性が見られたが、一部は種特異的な病変の悪化、あるいは毛包虫症の治療に用いた薬剤の影響の可能性が考えられ、いずれも臨床有効曝露量を大幅に超える高い曝露量で見られ、治療的有効濃度でバリシチニブに曝露される患者でこれらの毒性に関連した有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

以上、一連の薬理、薬物動態及び毒性試験の成績は、RA を有する成人患者を対象にバリシチニブを使用するために必要な安全性及び有効性を支持するものであった。

1.5.3.2 臨床試験

1.5.3.2.1 試験計画の概略

本申請には完了した臨床試験 26 試験（臨床薬理試験 19 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 4 試験）、及び現在実施中の長期継続投与試験のデータを含む。

2015 年 8 月 10 日時点で、完了した臨床薬理試験において計 513 例の被験者が、また第 II 相試験及び第 III 相試験において計 3411 例の関節リウマチ患者がバリシチニブの投与を受けた。

バリシチニブの薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する作用を、一連の in vitro 試験で評価した。生物薬剤学試験及び臨床薬理試験は、主としてバリシチニブの薬物動態、薬力学、重要な薬物－薬物相互作用、補正 QT 間隔（QTc）への影響を含む安全性及び忍容性を評価するために実施した。

第 II 相試験として、中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 573 例を対象としたプラセボ対照第 II 相試験 3 試験を実施した。対象は、cDMARD に効果不十分な被験者であり、一部の被験者は bDMARD に対する効果不十分例であった。第 II 相試験では、1 mg 1 日 1 回投与から 10 mg 1 日 1 回投与までの用量を検討した。1 日 2 回投与の用法については、JADA 試験の一部の被験者で評価した。

第 III 相試験 4 試験では、一連の関節リウマチ治療の各段階にある患者群を考慮し、異なる患者集団を対象として評価した。

1.5.3.2.2 日本における臨床開発の経緯

日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験は、単回投与及び反復投与試験である I4V-JE-JADM（JADM）試験並びにバイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した I4V-JE-JAGO（JAGO）試験の 2 試験を実施した。日本人関節リウマチ患者を対象とした第 IIb 相試験として I4V-JE-JADN（JADN）を実施した。第 III 相試験としては国際共同試験 4 試験に日本人も参加し、その後の国際共同長期継続投与試験に参加している。各試験の概要及び医薬品医療機器総合機構との相談の概要を以下に記載する。

1.5.3.2.2.1 第 I 相試験（JADM 試験）

JADM 試験において、日本人健康被験者にバリシチニブを 2～14 mg まで 1 日 1 回単回投与及び 10 又は 14 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、投与約 1 時間後（中央値）に最高血中濃度（C_{max}）に到達し、消失半減期（$t_{1/2}$）（平均値）は約 5～9 時間であった。バリシチニブ 2～14 mg を単回経口投与したとき、AUC に基づく全身曝露量は投与量比例的に増加した。また、本試験において日本人におけるバリシチニブ 14 mg（1 日 1 回 10 日間反復経口投与）までの安全性が確認された。

JADM 試験の結果と、外国人を対象に実施した単回投与試験である I4V-MC-JADF 試験（JADF 試験）及び反復投与試験である I4V-MC-JADE 試験（JADE 試験）の結果を用いて薬物動態を評価した結果、外国人と日本人の薬物動態に明らかな差は認められなかっ

た。以上の結果を基に、日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、先に実施されていた外国での第 IIb 相試験（JADA 試験）と同様に、プラセボ対照二重盲検投与期の用量としてバリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg の 1 日 1 回投与を設定した。

1.5.3.2.2.2 臨床薬理試験（JAGO 試験）

日本人健康被験者 16 例（男性 16 例）に市販予定製剤 4 mg を空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与し、バリシチニブの薬物動態に及ぼす低脂肪食摂取の影響を評価した。血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、低脂肪食摂取による影響は認められなかった。

また、4 mg 市販予定錠剤（2 錠）投与時と 8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）投与時、及び 4 mg 市販予定錠剤（1 錠）投与時と 4 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）投与時の薬物動態をそれぞれ比較した。いずれの場合も、両錠剤のバリシチニブの曝露量は同程度であることが示され、両錠剤の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）に差は認められなかった。

1.5.3.2.2.3 第 IIb 相試験（JADN 試験）

日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、MTX に効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率は、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合群で統計学的に有意に高かった。バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群でも多くの有効性評価項目で効果が認められた。しかし、ACR 改善率、ACR コアセットの圧痛関節数（68 関節数）及び腫脹関節数（66 関節数）に関しては、バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群と比べて、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群で早期から改善を示した。また、身体機能を評価した健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Questionnaire - Disability Index：HAQ-DI）の変化量では、統計学的に有意な用量反応性が認められ、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群での減少が大きかった。有害事象の発現割合は、プラセボ投与群（53%）、バリシチニブ 1 mg 投与群（46%）、2 mg 投与群（50%）、4 mg 投与群（54%）に比べて、8 mg 投与群（75%）で高かった。

JADN 試験の結果、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が 2 mg 1 日 1 回投与よりも有効で、8 mg 1 日 1 回投与よりも安全性プロファイルが良好であったことから、日本人被験者においてもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。

1.5.3.2.2.4 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を行った。[redacted]について対面助言を実施した。

医薬品医療機器総合機構より、[redacted]について、以下の助言を得た。

- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。

[redacted]を承認申請資料に示す必要があるとの助言を得た。

1.5.3.2.2.5 第 III 相試験（JADZ 試験）

MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ MTX 以外の DMARD による治療経験がない活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADZ（JADZ）試験において、MTX 単独投与、バリシチニブ 4 mg 単独投与、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与の有効性と安全性を比較した。主要評価項目である 24 週時点の ACR20 改善率に関する MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の比較により、バリシチニブ 4 mg 投与群の MTX 単独投与群に対する非劣性が確認された。また、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率は MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意に高いことも示された。バリシチニブ 4 mg 単独投与は MTX 単独投与に比べ、各種の有効性評価項目で一貫して改善効果を示した。修正トータルシャープスコア（mTSS）による関節の構造的損傷の評価では、MTX 単独投与に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で抑制が認められ、MTX 単独投与に比べバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では統計学的な有意差が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 単独投与及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与による安全性も確認された。

本試験の結果、日本人集団と全体集団との有効性の結果に一貫性が認められ、安全性についても大きな違いはないと考えられたことから、JADZ 試験の結果を日本人被験者の有効性及び安全性評価として用いることができると判断した。

1.5.3.2.2.6 第 III 相試験（JADV 試験）

MTX に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADV（JADV）試験において、プラセボ投与、バリシチニブ 4 mg 投与、アダリムマブ投与の有効性と安全性を比較した。主要評価項目は 12 週時点の ACR20 改善率であり、プラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群の改善率が統計学的に有意に高かった。バリシチニブ 4 mg 投与により、プラセボ投与に比べて各種の有効性評価項目で一貫して改善効果が認められた。mTSS による関節の構造的損傷の進行抑制の評価でも、プラセボ投与に比べ

てバリシチニブ 4 mg 投与の統計学的に有意な抑制効果が認められた。いくつかの有効性評価項目［ACR20 改善率及び 28 可動関節数及び高感度 C 反応性タンパクを用いた疾患活動性スコア（Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count-hsCRP：DAS28-hsCRP）変化量］では、アダリムマブ投与に比べても有意に高い改善効果が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認された。

本試験の結果、日本人集団と全体集団との有効性の結果に一貫性が認められ、安全性についても大きな違いはないと考えられたことから、JADV 試験の結果を日本人被験者の有効性及び安全性評価として用いることができると判断した。

1.5.3.2.2.7 第 III 相試験（JADX 試験）

cDMARD に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADX（JADX）試験では、バリシチニブ 2 mg 投与及び 4 mg 投与とプラセボ投与の有効性と安全性を比較した。主要評価項目である投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。mTSS による関節の構造的損傷の探索的評価を含むその他の各種有効性評価項目においても、プラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群での有効性が示された。mTSS の骨びらんスコアの評価では、バリシチニブ 4 mg 投与でのみ減少が見られた。バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の 24 週までの安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は良好であった。

本試験には、日本人被験者 21 例が参加した。ACR20/50/70 改善率に日本人集団と全体集団との間に大きな違いは見られず、安全性についても明らかな差は見られなかった。

1.5.3.2.2.8 第 III 相試験（JADW 試験）

TNF 阻害薬に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADW（JADW）試験では、バリシチニブ 2 mg 投与及び 4 mg 投与とプラセボ投与の有効性と安全性を比較した。主要評価項目である投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。多重性の調整は行っていないが、投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。また、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与は、いずれも安全で忍容性も良好であった。

本試験には、日本人被験者 20 例が参加した。ACR20/50/70 改善率に日本人集団と全体集団との間に大きな違いは見られず、安全性についても明らかな差は見られなかった。

1.5.3.2.2.9 長期継続投与試験（JADY 試験）

I4V-MC-JADY（JADY）試験は、第 IIb 相試験の JADA 試験及び第 III 相試験を完了した被験者を対象として実施中の長期継続投与試験である。本試験の主要目的はバリシチニブの最長 4 年間にわたる長期投与時の安全性及び忍容性を評価することである。

2015 年 8 月 10 日のデータカットオフ時点における投与継続例は 2539 例（1912.4 人年）であった。

データカットオフ時点におけるバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の長期投与による安全性に関しては、全体での中止例が 2.9%（73/2539 例）と少なく、忍容性は良好であった。JADY 試験の中間解析の結果、これまでの臨床試験から得られた安全性プロファイルと大きな相違はないと考えられた。有効性のほとんどの評価項目で、先行試験や投与群の種類にかかわらず JADY 試験のベースラインと同様の結果が得られ、バリシチニブの長期投与による改善効果が維持されていた。

1.5.3.3 本申請に関する臨床データパッケージ

本承認申請に用いる臨床薬理試験及び臨床試験の一覧を表 1.5.1-1 臨床薬理試験及び臨床試験の一覧に示す。

評価資料は、臨床薬理試験では、日本人を対象に実施した JADM 試験及び JAGO 試験、外国人を対象に実施した単回投与試験 JADF 試験、反復投与試験 JADE 試験及び QT/QTc 評価試験である I4V-MC-JADO（JADO）試験、第 II 相試験では、日本人関節リウマチ患者を対象に実施した JADN 試験及び外国人関節リウマチ患者を対象に実施した JADA 試験、第 III 相試験では、国際共同試験として実施した検証試験 4 試験及び実施中である長期継続投与試験 JADY 試験である。

国際共同試験の JADZ 試験及び JADV 試験では、いずれの試験においても、日本人集団と全体集団との有効性の結果に一貫性が認められ、安全性についても大きな違いはないと考えられたことから、各試験の全体集団の結果を日本人患者の有効性及び安全性評価に用いることができると判断した。また、JADX 試験及び JADW 試験については、日本人被験者数が各試験で約 20 例ずつと少数であったが、ACR20/50/70 改善率に大きな違いは見られず、安全性についても日本人集団と全体集団との間に明らかな差が見られなかったことから、両試験の全体集団の結果を日本人患者の有効性及び安全性評価に用いることができると判断した。

表 1.5.1-1 臨床薬理試験及び臨床試験の一覧

開発相（試験数）	評価資料		参考資料
	日本人のみ	外国で実施又は国際共同試験として実施	
第 I 相（19）	I4V-JE-JADM (JADM) (SD/MD)**, I4V-JE-JAGO (JAGO) (BA, Food)**	I4V-MC-JADF (JADF)/101*(SD), I4V-MC-JADE (JADE)/102* (MD), I4V-MC-JADO(JADO) (TQT study)	I4V-MC-JADG (JADG), I4V-MC-JADL (JADL)/110*, I4V-MC-JAGC (JAGC), I4V-MC-JAGF (JAGF), I4V-MC-JAGK (JAGK), I4V-MC-JAGH (JAGH), I4V-MC-JAGJ (JAGJ), I4V-MC-JAGG (JAGG), I4V-MC-JADB (JADB)/103*, I4V-MC-JAGL (JAGL), I4V-MC-JAGD (JAGD), I4V-MC-JAGI (JAGI), I4V-MC-JADH (JADH), I4V-MC-JAGM (JAGM)
第 II 相（3）	I4V-JE-JADN (JADN)**	I4V-MC-JADA (JADA)	I4V-MC-JADC (JADC)/201*
第 III 相（5）		I4V-MC-JADV (JADV)**, I4V-MC-JADZ (JADZ)**, I4V-MC-JADX (JADX)**, I4V-MC-JADW (JADW)**, I4V-MC-JADY (JADY) (長期継続投与試験)**	

略語：SD＝単回投与試験、MD=反復投与試験、BA=バイオアベイラビリティを評価した試験、Food=食事の影響を評価した試験、TQT study= QT/QTc 評価試験
*Incyte 社で実施（リリー試験名/Incyte 社試験名）。**日本人が参加している試験

1.5.3.4 申請する効能又は効果と用法及び用量

今般、品質に関する試験成績、非臨床試験成績、及び臨床試験成績に基づくベネフィット／リスク評価において、バリシチニブの当該疾患に対する高い有用性が示されたことから医薬品製造販売承認申請することとした。

効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果：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）

用法及び用量：

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

1.5.4 その他開発中または検討中の適応症

バリシチニブは、国内外においてアトピー性皮膚炎（Atopic Dermatitis）、糖尿病性腎症（diabetic nephropathy：DN）及び自己免疫性疾患の治療に関する開発を行っている。

また、海外において IL-1 経路を標的とした治療に不応性の慢性自己炎症性症候群の小児患者を含むコンパッショネートユースプログラムに対して検討を行っている。

1.5.5 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-88.	有
Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: recent data from a US national cohort. Arthritis Rheum. 2009;61(3):321-8.	有
Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNFα blockade is associated with the Th17 pathway. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1741-8.	有
Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(6):R217.	有
[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation – United States, 2007–2009. October 8, 2010;59(39):1261–1265. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5939a1.htm. Accessed October 7, 2015.	無
[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Rheumatoid arthritis (RA). 2015. Available at: http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm. Accessed October 7, 2015.	無
Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis? J Intern Med. 2011;269(6):614-25.	有
Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2001;344(12):907–16.	有
Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):607-20.	有
Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. J Psychosom Res. 2006;60(5): 469-76.	有
Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B, Gabriel S, Lassere M, Johns N, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1316-22.	有
del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(2):264-72.	有
Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, Covington MB, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. J Immunol. 2010;184(9):5298-307.	有
Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008;58(1):15-25.	有
Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2009; 21; 373(9664): 659-72.	有

参考文献	文献添付の有無
Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. October 2009. Available at http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20RA%20Treatments%20October%202009.pdf. Accessed December 15, 2015.	無
Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. Arthritis Rheum. 1992;35(2):138-45.	有
Leonard WJ, O'Shea JJ. JAKS and STATS: biological implications. Annu Rev Immunol. 1998;16:293-322.	有
Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFα inhibitors and rituximab. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):415-21.	有
Mohr A, Chatain N, Domoszlai T, Rinis N, Sommerauer M, Vogt M, et al. Dynamics and non-canonical aspects of JAK/STAT signalling. Eur J Cell Biol. 2012;91(6-7):524-32.	有
Rau R. Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(11):1575-83.	有
Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther. 2009;11(suppl 1):S1.	有
Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1996;15(5):195-200.	有
Simard JF, Arkema EV, Sundström A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? Rheumatology. 2011;50(1):204-13.	有
Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):625-39.	有
Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2016;68(1):1-25	有
Smolen JS and Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(6):473-88.	有
Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509.	有
Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):3-15.	有
Verstappen SMM, Bakker MF, Heurkens AHM, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MAW, et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1044-8.	有
Villeneuve E, Haraoui B. To switch or to change class-the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(5):301-5.	有
Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician. 2011;84(11):1245-52.	有

参考文献	文献添付の有無
Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014;24(1):33-40.	有
難病情報センター．悪性関節リウマチ（リウマトイド血管炎）．2015 年 5 月 11 日. Available at: http://www.nanbyou.or.jp/entry/205. Accessed Feb 3, 2016.	無
日本リウマチ学会．関節リウマチ診療ガイドライン 2014．メディカルレビュー社；2014.	無

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1 外国における申請・承認状況 1
1.6.2 外国における添付文書 1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

2017 年 5 月時点でバリシチニブ（以下、本剤）は欧州において承認され（2017 年 2 月 13 日承認取得）、カナダ、オーストラリア等で承認申請中である。米国では 2017 年 4 月 ■ 日に現在の申請内容のままでは承認を与えられないとの Complete Response Letter を受領し、再申請の時期について FDA と協議中である。

1.6.2 外国における添付文書

本剤の企業中核データシート及び Summary of product characteristics（SmPC）の原文を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 2 mg film-coated tablets
Olumiant 4 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Olumiant 2 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 2 mg baricitinib.

Olumiant 4 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 4 mg baricitinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Olumiant 2 mg film-coated tablets
Light pink, 9.0 x 7.5 mm oblong tablets, debossed with “Lilly” on one side and “2” on the other.

Olumiant 4 mg film-coated tablets
Medium pink, 8.5 mm round tablets, debossed with “Lilly” on one side and “4” on the other.

The tablets contain a recessed area on each side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs. Olumiant may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

Posology

The recommended dose of Olumiant is 4 mg once daily. A dose of 2 mg once daily is appropriate for patients such as those aged ≥ 75 years and may be appropriate for patients with a history of chronic or recurrent infections. A dose of 2 mg once daily may also be considered for patients who have achieved sustained control of disease activity with 4 mg once daily and are eligible for dose tapering (see section 5.1).

Treatment should not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) less than 0.5×10^9 cells/L, an absolute neutrophil count (ANC) less than 1×10^9 cells/L, or who have a haemoglobin value less than 8 g/dL. Treatment may be initiated once values have improved above these limits (see section 4.4).

Renal impairment
The recommended dose is 2 mg once daily in patients with creatinine clearance between 30 and 60 mL/min. Olumiant is not recommended for use in patients with creatinine clearance < 30 mL/min (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Olumiant is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Co-administration with OAT3 inhibitors
The recommended dose is 2 mg once daily in patients taking Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitors with a strong inhibition potential, such as probenecid (see section 4.5).

Elderly
Clinical experience in patients ≥ 75 years is very limited and in these patients a starting dose of 2 mg is appropriate.

Paediatric population
The safety and efficacy of Olumiant in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.
Olumiant is to be taken once daily with or without food and may be taken at any time of the day.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Baricitinib is associated with an increased rate of infections such as upper respiratory tract infections compared to placebo (see section 4.8). In treatment naïve patients, combination with methotrexate resulted in increased frequency of infections compared to baricitinib monotherapy. The risks and benefits of treatment with Olumiant should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with active, chronic or recurrent infections (see section 4.2). If an infection develops, the patient should be monitored carefully and Olumiant therapy should be temporarily interrupted if the patient is not responding to standard therapy. Olumiant treatment should not be resumed until the infection resolves.

Tuberculosis
Patients should be screened for tuberculosis (TB) before starting Olumiant therapy. Olumiant should not be given to patients with active TB. Anti-TB therapy should be considered prior to initiation of Olumiant in patients with previously untreated latent TB.

Haematological abnormalities

Absolute Neutrophil Count (ANC) < 1 x 10^9 cells/L, Absolute Lymphocyte Count (ALC) < 0.5 x 10^9 cells/L and haemoglobin < 8 g/dL were reported in less than 1 % of patients in clinical trials. Treatment should not be initiated, or should be temporarily interrupted, in patients with an ANC < 1 x 10^9 cells/L, ALC < 0.5 x 10^9 cells/L or haemoglobin < 8 g/dL observed during routine patient management (see section 4.2).

The risk of lymphocytosis is increased in elderly patients with rheumatoid arthritis. Rare cases of lymphoproliferative disorders have been reported.

Viral reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster, herpes simplex), were reported in clinical studies (see section 4.8). Herpes zoster was reported more commonly in patients ≥ 65 years of age who had previously been treated with both biologic and conventional DMARDs. If a patient develops herpes zoster, Olumiant treatment should be temporarily interrupted until the episode resolves.

Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines before starting therapy with Olumiant. Patients with evidence of active hepatitis B or C infection were excluded from clinical trials. Patients, who were positive for hepatitis C antibody but negative for hepatitis C virus RNA, were allowed to participate. Patients with hepatitis B surface antibody and hepatitis B core antibody, without hepatitis B surface antigen, were also allowed to participate; such patients should be monitored for expression of hepatitis B virus (HBV) DNA. If HBV DNA is detected, a liver specialist should be consulted to determine if treatment interruption is warranted.

Vaccination

No data are available on the response to vaccination with live or inactivated vaccines in patients receiving baricitinib. Use with live, attenuated vaccines during, or immediately prior to, Olumiant therapy is not recommended. International treatment guidelines on vaccination in rheumatoid arthritis patients should be followed when varicella zoster vaccination is considered prior to treatment with Olumiant.

Lipids

Dose dependent increases in blood lipid parameters were reported in patients treated with baricitinib compared to placebo (see section 4.8). Elevations in LDL cholesterol decreased to pre-treatment levels in response to statin therapy. Lipid parameters should be assessed approximately 12 weeks following initiation of Olumiant therapy and thereafter patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia. The effect of these lipid parameter elevations on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

Hepatic transaminase elevations

Increases in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) to ≥ 5 and ≥ 10 x upper limit of normal (ULN) were reported in less than 1 % of patients in clinical trials. In treatment-naïve patients, combination with methotrexate resulted in increased frequency of hepatic transaminase elevations compared with baricitinib monotherapy (see section 4.8). If increases in ALT or AST are observed during routine patient management and drug-induced liver injury is suspected, Olumiant should be temporarily interrupted until this diagnosis is excluded.

Malignancy

The risk of malignancies including lymphoma is increased in patients with rheumatoid arthritis. Immunomodulatory medicinal products may increase the risk of malignancies including lymphoma.

The clinical data are insufficient to assess the potential incidence of malignancies following exposure to baricitinib. Long-term safety evaluations are ongoing.

Laboratory monitoring

Table 1. Laboratory measures and monitoring guidance

Laboratory Measure	**Action**	**Monitoring Guidance**
Lipid parameters	Patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia	12 weeks after initiation of treatment and thereafter according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia
Absolute Neutrophil Count (ANC)	Treatment should be interrupted if ANC < 1 x 10^9 cells/L and may be restarted once ANC return above this value	Before treatment initiation and thereafter according to routine patient management
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	Treatment should be interrupted if ALC < 0.5 x 10^9 cells/L and may be restarted once ALC return above this value	
Haemoglobin (Hb)	Treatment should be interrupted if Hb < 8 g/dL and may be restarted once Hb return above this value	
Hepatic transaminases	Treatment should be temporarily interrupted if drug-induced liver injury is suspected	

Immunosuppressive medicinal products

Combination with biologic DMARDs or other Janus kinase (JAK) inhibitors is not recommended, as a risk of additive immunosuppression cannot be excluded. Data concerning use of baricitinib with potent immunosuppressive medicinal products (e.g., azathioprine, tacrolimus, ciclosporin) are limited and caution should be exercised when using such combinations (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Immunosuppressive medicinal products:
Combination with biologic DMARDs or other JAK inhibitors has not been studied. Use of baricitinib with potent immunosuppressive medicinal products such as azathioprine, tacrolimus, or ciclosporin was limited in clinical studies of baricitinib, and a risk of additive immunosuppression cannot be excluded (see section 4.4).

Potential for other medicinal products to affect the pharmacokinetics of baricitinib

Transporters
In vitro, baricitinib is a substrate for organic anionic transporter (OAT)3, P-glycoprotein (Pgp), breast cancer resistance protein (BCRP) and multidrug and toxic extrusion protein (MATE)2-K. In a clinical pharmacology study, dosing of probenecid (an OAT3 inhibitor with strong inhibition potential) resulted in approximately a 2-fold increase in $AUC_{(0-\infty)}$ with no change in t_{max} or C_{max} of baricitinib. Consequently, the recommended dose in patients taking OAT3 inhibitors with a strong inhibition potential, such as probenecid, is 2 mg once daily (see section 4.2). No clinical pharmacology study has been conducted with OAT3 inhibitors with less inhibition potential. The prodrug leflunomide rapidly converts to teriflunomide which is a weak OAT3 inhibitor and therefore may lead to an increase in baricitinib exposure. Since dedicated interaction studies have not been conducted, caution should be used when leflunomide or teriflunomide are given concomitantly with baricitinib. Concomitant use of the OAT3 inhibitors ibuprofen and diclofenac may lead to increased exposure of baricitinib, however

their inhibition potential of OAT3 is less compared to probenecid and thus a clinically relevant interaction is not expected. Coadministration of baricitinib with ciclosporin (Pgp/BCRP inhibitor) or methotrexate (substrate of several transporters including OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3, and MRP4) resulted in no clinically meaningful effects on baricitinib exposure.

Cytochrome P450 enzymes
In vitro, baricitinib is a cytochrome P450 enzyme (CYP)3A4 substrate although less than 10 % of the dose is metabolised via oxidation. In clinical pharmacology studies, coadministration of baricitinib with ketoconazole (strong CYP3A inhibitor) resulted in no clinically meaningful effect on the PK of baricitinib. Coadministration of baricitinib with fluconazole (moderate CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 inhibitor) or rifampicin (strong CYP3A inducer) resulted in no clinically meaningful changes to baricitinib exposure.

Gastric pH modifying agents
Elevating gastric pH with omeprazole had no clinically significant effect on baricitinib exposure.

Potential for baricitinib to affect the pharmacokinetics of other medicinal products

Transporters
In vitro, baricitinib did inhibit OAT1, OAT3, organic cationic transporter (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, BCRP and MATE1 and MATE2-K. Clinically meaningful changes in the PK of medicinal products that are substrates for these transporters are unlikely, with the exception of OCT1 substrates. It cannot be ruled out that baricitinib is a clinically relevant OCT1 inhibitor, however there are currently no known selective OCT1 substrates for which clinically significant interactions might be predicted. In clinical pharmacology studies there were no clinically meaningful effects on exposure when baricitinib was coadministered with digoxin (Pgp substrate) or methotrexate (substrate of several transporters).

Cytochrome P450 enzymes
In clinical pharmacology studies, coadministration of baricitinib with the CYP3A substrates simvastatin, ethinyl oestradiol, or levonorgestrel resulted in no clinically meaningful changes in the PK of these medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The JAK/STAT pathway has been shown to be involved in cell adhesion and cell polarity which can affect early embryonic development. There are no adequate data from the use of baricitinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Baricitinib was teratogenic in rats and rabbits. Animal studies indicate that baricitinib may have an adverse effect on bone development *in utero* at higher dosages.

Olumiant is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for at least 1 week after treatment. If a patient becomes pregnant while taking Olumiant the parents should be informed of the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether baricitinib/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of baricitinib in milk (see section 5.3).

A risk to newborns/infants cannot be excluded and Olumiant should not be used during breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Olumiant therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Studies in animals suggest that treatment with baricitinib has the potential to decrease female fertility while on treatment, but there was no effect on male spermatogenesis (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Olumiant has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) occurring in ≥ 2 % of patients treated with Olumiant monotherapy or in combination with conventional synthetic DMARDs were increased LDL cholesterol (33.6 %), upper respiratory tract infections (14.7 %) and nausea (2.8 %). Infections reported with Olumiant treatment included Herpes zoster.

Tabulated list of adverse reactions

A total of 3,464 patients were treated with Olumiant in clinical studies in rheumatoid arthritis representing 4214 patient-years of exposure. Of these, 2166 rheumatoid arthritis patients were exposed to Olumiant for at least one year. Six placebo-controlled studies were integrated (997 patients on 4 mg once daily and 1070 patients on placebo) to evaluate the safety of Olumiant in comparison to placebo for up to 16 weeks after treatment initiation.

Table 2. Adverse Reactions
Frequency estimate: Very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100).

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon
Infections and infestations	Upper respiratory tract infections[a]	Herpes zoster, Herpes simplex[b] Gastroenteritis Urinary tract infections	
Blood and lymphatic system disorders		Thrombocytosis >600 x 10^9 cells/L[c]	Neutropaenia <1 x 10^9 cells/L[c]
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia[c]		Hypertriglyceridaemia[c]
Gastrointestinal disorders		Nausea	
Hepatobiliary disorders		ALT increased ≥3 x ULN[c]	AST increased ≥3 x ULN[c]
Skin and subcutaneous tissue disorders			Acne
Investigations			Weight increased Creatine phosphokinase increased >5 x ULN[c]

[a] Combined term (acute sinusitis, epiglottitis, laryngitis, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheitis, upper respiratory tract infection).

[b] Combined term (eczema herpeticum, herpes simplex, ophthalmic herpes simplex, oral herpes).

[c] Includes changes detected during laboratory monitoring (see text below).

Description of selected adverse reactions

Nausea
In treatment-naïve patients, through 52 weeks, the frequency of nausea was greater for the combination treatment of methotrexate and Olumiant (9.3 %) compared to methotrexate alone (6.2 %) or Olumiant alone (4.4 %). Nausea was most frequent during the first 2 weeks of treatment.

Infections
In controlled studies, for up to 16 weeks, the incidence rate of all infections (rate of patients with ≥ 1 event per 100 patient-years of exposure) was 101 with Olumiant compared to 83 in the placebo group. Most infections were mild to moderate in severity. In studies which included both doses, infections were reported in 31.9%, 28.8% and 24.1% of patients up to 16 weeks in the 4 mg, 2 mg and placebo groups, respectively. Reporting rates for Olumiant compared to placebo for the infection-related ADRs were: Upper respiratory tract infections (14.7 % vs. 11.7 %), urinary tract infections (3.4 % vs. 2.7 %), gastroenteritis (1.6 % vs. 0.8 %), herpes simplex (1.8 % vs. 0.7 %), and herpes zoster (1.4 % vs. 0.4 %). In treatment-naïve patients, for up to 52 weeks, the frequency of upper respiratory tract infections was greater for the combination treatment of methotrexate and Olumiant (26.0 %) compared to methotrexate alone (22.9 %) or Olumiant alone (22.0 %). The rate of serious infections with Olumiant (1.1 %) was similar to placebo (1.2 %). For Olumiant, the most common serious infections were herpes zoster, and cellulitis. The rate of serious infections remained stable during long term exposure. The overall incidence rate of serious infections in the clinical trial programme was 3.2 per 100 patient-years.

Hepatic transaminase elevations
In controlled studies, for up to 16 weeks, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) elevations ≥ 3 x upper limit of normal (ULN) were observed in 1.4 % and 0.8 % of patients treated with Olumiant, compared to 1.0 % and 0.8 % respectively of patients treated with placebo. Most cases of hepatic transaminase elevations were asymptomatic and transient.

In treatment-naïve patients, the combination of Olumiant with potentially hepatotoxic medicinal products, such as methotrexate, resulted in increased frequency of these elevations. For up to 52 weeks, the frequency of ALT and AST elevations ≥ 3 x ULN were greater for the combination treatment of methotrexate and Olumiant (7.5 % and 3.8 %) compared to methotrexate alone (2.9 % and 0.5 %) or Olumiant alone (1.9 % and 1.3 %).

The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in the long-term extension study.

Lipid elevations
Baricitinib treatment was associated with dose-dependent increases in lipid parameters including total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and HDL cholesterol. There was no change in the LDL/HDL ratio. Elevations were observed at 12 weeks and remained stable thereafter at a higher value than baseline including in the long-term extension study. In controlled studies, for up to 16 weeks, the following rates were observed for Olumiant vs. placebo:

- Increased total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L: 49.1 % vs.15.8 %, respectively
- Increased LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L: 33.6 % vs. 10.3 %, respectively
- Increased HDL cholesterol ≥ 1.55 mmol/L: 42.7 % vs. 13.8 %, respectively
- Increased triglycerides ≥ 5.65 mmol/L: 0.4 % vs. 0.5 %, respectively

In studies which included both doses, a dose-relationship was observed with increased total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L reported in 48.8 %, 34.7 % and 17.8 % of patients up to 16 weeks in the 4 mg, 2 mg and placebo groups, respectively.

Elevations in LDL cholesterol decreased to pre-treatment levels in response to statin therapy.

Creatine phosphokinase (CPK)
In controlled studies, for up to 16 weeks, increases in CPK values were common. Significant increases (> 5 x ULN) occurred in 0.8 % of patients treated with Olumiant and 0.3 % of patients treated with placebo. A dose relationship was observed with CPK elevations ≥ 5 x ULN of normal reported in 1.5 %, 0.8 % and 0.6 % of patients at 16 weeks in the 4 mg, 2 mg and placebo groups, respectively. Most cases were transient and did not require treatment discontinuation. In clinical trials, there were no confirmed cases of rhabdomyolysis. Elevations of CPK were observed at 4 weeks and remained stable at a higher value than baseline thereafter including in the long-term extension study.

Neutropaenia
In controlled studies, for up to 16 weeks, decreases in neutrophil counts below 1 x 10^9 cells/L occurred in 0.3 % of patients treated with Olumiant compared to 0 % of patients treated with placebo. There was no clear relationship between decreases in neutrophil counts and the occurrence of serious infections. However, in clinical studies, treatment was interrupted in response to ANC < 1 x 10^9 cells/L. The pattern and incidence of decreases in neutrophil counts remained stable at a lower value than baseline over time including in the long-term extension study.

Thrombocytosis
In controlled studies, for up to 16 weeks, increases in platelet counts above 600 x 10^9 cells/L occurred in 2.0 % of patients treated with Olumiant 4 mg and 1.1 % of patients treated with placebo. No association was observed between increased platelet counts and adverse events of a thrombotic nature. The pattern and incidence of increases in platelet counts remained stable at a higher value than baseline over time including in the long term extension study.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single doses up to 40 mg and multiple doses of up to 20 mg daily for 10 days have been administered in clinical trials without dose-limiting toxicity. Adverse events were comparable to those seen at lower doses and no specific toxicities were identified. Pharmacokinetic data of a single dose of 40 mg in healthy volunteers indicate that more than 90 % of the administered dose is expected to be eliminated within 24 hours. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Selective immunosuppressants, ATC code: L04AA37

Mechanism of action

Baricitinib is a selective and reversible inhibitor of Janus kinase (JAK)1 and JAK2. In isolated enzyme assays, baricitinib inhibited the activities of JAK1, JAK2, Tyrosine Kinase 2 and JAK3 with IC_{50} values of 5.9, 5.7, 53 and > 400 nM, respectively.

Janus kinases (JAKs) are enzymes that transduce intracellular signals from cell surface receptors for a number of cytokines and growth factors involved in haematopoiesis, inflammation and immune function. Within the intracellular signalling pathway, JAKs phosphorylate and activate signal

transducers and activators of transcription (STATs), which activate gene expression within the cell. Baricitinib modulates these signalling pathways by partially inhibiting JAK1 and JAK2 enzymatic activity, thereby reducing the phosphorylation and activation of STATs.

Pharmacodynamic effects

Inhibition of IL-6 induced STAT3 phosphorylation
Administration of baricitinib resulted in a dose dependent inhibition of IL-6 induced STAT3 phosphorylation in whole blood from healthy subjects with maximal inhibition observed 2 hours after dosing which returned to near baseline by 24 hours.

Immunoglobulins
Mean serum IgG, IgM, and IgA values decreased by 12 weeks after starting treatment with Olumiant, and remained stable at a lower value than baseline through at least 104 weeks. For most patients, changes in immunoglobulins occurred within the normal reference range.

Lymphocytes
Mean absolute lymphocyte count increased by 1 week after starting treatment with Olumiant, returned to baseline by week 24, and then remained stable through at least 104 weeks. For most patients, changes in lymphocyte count occurred within the normal reference range.

C-reactive protein
In patients with rheumatoid arthritis, decreases in serum C-reactive protein (CRP) were observed as early as 1 week after starting treatment with Olumiant and were maintained throughout dosing.

Creatinine
Baricitinib induced a mean increase in serum creatinine levels of 3.8 µmol/L after two weeks of treatment, as compared to placebo, which remained stable thereafter during up to 104 weeks of treatment. This may be due to inhibition of creatinine secretion by baricitinib in the renal tubules. Consequently, estimates of the glomerular filtration rate based on serum creatinine may be slightly reduced, without actual loss of renal function or the occurrence of renal adverse events.

Clinical efficacy

The efficacy and safety of Olumiant once daily was assessed in 4 Phase III randomised, double-blind, multicentre studies in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis diagnosed according to the ACR/EULAR 2010 criteria (see Table 3). Patients over 18 years of age were eligible to participate. The presence of at least 6 tender and 6 swollen joints was required at baseline. All patients who completed these studies were eligible to enrol in a long term extension study for up to 4 years continued treatment.

The RA-BEGIN Study in MTX-naïve patients is supportive for the target population of patients with an inadequate response to, or intolerance to, other DMARDs (section 4.1).

Table 3. Clinical Trial Summary

Study name (Duration)	**Population** (Number)	**Treatment arms**	**Summary of key outcome measures**
RA-BEGIN (52 weeks)	MTX-naïve[1] (584)	• Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX	• Primary endpoint: ACR20 at week 24 • Physical function (HAQ-DI) • Radiographic progression (mTSS) • Low disease activity and Remission (SDAI)
RA-BEAM (52 weeks)	MTX-IR[2] (1305)	• Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo All patients on background MTX	• Primary endpoint:ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Radiographic progression (mTSS) • Low disease activity and Remission (SDAI) • Morning Joint Stiffness
RA-BUILD (24 weeks)	cDMARD-IR[3] (684)	• Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo On background cDMARDs[5] if on stable cDMARD at study entry	• Primary endpoint: ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Low disease activity and remission (SDAI) • Radiographic progression (mTSS) • Morning Joint Stiffness
RA-BEACON (24 weeks)	TNF-IR[4] (527)	• Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo On background cDMARDs[5]	• Primary endpoint: ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Low disease activity and Remission (SDAI)

Abbreviations: QD = Once daily; Q2W = Once every 2 weeks; SC = Subcutaneously; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activitity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score

[1] Patients who had received less than 3 doses of Methotrexate (MTX); naïve to other conventional or biologic DMARDs
[2] Patients who had an inadequate response to MTX (+/- other cDMARDs); biologic-naïve
[3] Patients who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 cDMARDs; biologic- naïve
[4] Patients who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 bDMARDs; including at least one TNF inhibitor
[5] Most common concomitant cDMARDs included MTX, hydroxychloroquine, leflunomide and sulfasalazine

Clinical Response:
In all studies, patients treated with Olumiant 4 mg once daily had statistically significantly higher ACR20, ACR50 and ACR70 response at 12 weeks compared to placebo, MTX or adalimumab (see Table 4).Time to onset of efficacy was rapid across measures with significantly greater responses seen as early as week 1. Continued, durable response rates were observed, with ACR20/50/70 responses maintained for at least 2 years including the long-term extension study.

Treatment with Olumiant 4 mg, alone or in combination with cDMARDs, resulted in significant improvements in all individual ACR components, including tender and swollen joint counts, patient and physician global assessments, HAQ-DI, pain assessment and CRP, compared to placebo or MTX monotherapy. In RA-BEAM, treatment with Olumiant resulted in significant improvement in patient and physician global assessments, HAQ-DI, pain assessment and CRP at Weeks 12, 24 and 52 compared to adalimumab.

In placebo-controlled trials in which MTX was not required, 501 subjects randomized to baricitinib 2 mg or 4 mg received MTX as background therapy, and 303 received conventional DMARDs other than MTX (approximately half with MTX and half without). The most common concomitant DMARDs in these subjects were MTX (79% of patients), hydroxychloroquine (19%), leflunomide

(11%), and sulphasalazine (9%). No relevant differences regarding efficacy and safety were observed in subgroups defined by types of concomitant DMARDs used in combination with baricitinib.

Remission and low disease activity
A statistically significantly greater proportion of patients treated with Olumiant 4 mg compared to placebo or MTX achieved remission, as defined by SDAI ≤ 3.3 and CDAI ≤ 2.8, at weeks 12 and 24 (Table 4).

In all 4 studies, a significantly higher proportion of patients treated with Olumiant 4 mg compared to placebo or MTX achieved low disease activity or remission (DAS28-ESR or DAS28-hsCRP ≤ 3.2 and DAS28-ESR or DAS28-hsCRP < 2.6) at Weeks 12 and 24.

Greater rates of remission compared to placebo were observed as early as week 4. Including data from a long-term extension study, remission and low disease activity rates were maintained for at least 2 years.

Table 4: Response, Remission and Physical Function

Study	**RA-BEGIN** MTX-naïve patients			**RA-BEAM** MTX-IR patients			**RA-BUILD** cDMARD-IR patients			**RA-BEACON** TNF-IR patients		
Treatment group	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Week 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Week 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Week 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50:												
Week 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Week 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Week 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
Week 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Week 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Week 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3.2:												
Week 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***††	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Week 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Week 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
DAS28-ESR ≤ 3.2:												
Week 12	15 %	21 %	34 %***	7 %	24 %***	21 %***	7 %	21 %***	22 %***	4 %	13 %**	12 %**
Week 24	23 %	36 %**	39 %***	10 %	32 %***	34 %***	10 %	29 %***	32 %***	7 %	11 %	17 %**
Week 52	27 %	36 %	45 %***		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3.3:												
Week 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Week 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Week 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2.8:												
Week 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Week 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Week 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI Minimum Clinically Important Difference (decrease in HAQ-DI score of ≥ 0.30):												
Week 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Week 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Week 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Note: Proportions of responders at each time point based on those initially randomised to treatment (N). Patients who discontinued or received rescue therapy were considered as non-responders thereafter.
Abbreviations: ADA = adalimumab; MTX = methotrexate; OLU = Olumiant; PBO = Placebo
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ vs. placebo (vs. MTX for study RA-BEGIN)
† $p \leq 0.05$; †† $p \leq 0.01$; ††† $p \leq 0.001$ vs. adalimumab

Radiographic response
The effect of Olumiant on progression of structural joint damage was evaluated radiographically in studies RA-BEGIN, RA-BEAM and RA-BUILD and assessed using the modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score.

Treatment with Olumiant 4 mg resulted in a statistically significant inhibition of progression of structural joint damage (Table 5). Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with the overall scores. The proportion of patients with no radiographic progression (mTSS change ≤ 0) was significantly higher with Olumiant 4 mg compared to placebo at weeks 24 and 52.

Table 5. Radiographic Changes

Study	**RA-BEGIN** MTX-naïve patients			**RA-BEAM** MTX-IR patients			**RA-BUILD** cDMARD-IR patients		
Treatment group	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO[a]	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Modified Total Sharp Score, mean change from baseline:									
Week 24	0.61	0.39	0.29*	0.90	0.41***	0.33***	0.70	0.33*	0.15**
Week 52	1.02	0.80	0.40**	1.80	0.71***	0.60***			
Erosion Score, Mean change from baseline:									
Week 24	0.47	0.33	0.26*	0.61	0.29***	0.24***	0.47	0.30	0.11**
Week 52	0.81	0.55	0.34**	1.23	0.51***	0.42***			
Joint Space Narrowing Score, mean change from baseline:									
Week 24	0.14	0.06	0.03	0.29	0.12**	0.10**	0.23	0.03*	0.04*
Week 52	0.21	0.25	0.06	0.58	0.21***	0.19**			
Proportion of patients with no radiographic progression[b]:									
Week 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Week 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abbreviations: ADA = adalimumab; MTX = methotrexate; OLU = Olumiant; PBO = Placebo
[a] Placebo data at week 52 derived using linear extrapolation
[b] No progression defined as mTSS change ≤ 0.
* p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001 vs. placebo (vs. MTX for study RA-BEGIN)

Physical function response and health-related outcomes
Treatment with Olumiant 4 mg, alone or in combination with cDMARDs, resulted in a significant improvement in physical function compared to all comparators (placebo, MTX, adalimumab), as measured by HAQ-DI, at 12, 24 and 52 weeks. The proportion of patients achieving a clinically significant improvement (HAQ-DI ≥ 0.30) was also higher with Olumiant compared to placebo or MTX at week 12 (Table 4). Improvements were seen as early as Week 1 and, in studies RA-BEGIN and RA-BEAM, this was maintained for up to 52 weeks.

Treatment with Olumiant 4 mg, alone or in combination with cDMARDs, resulted in a significant improvement in pain compared to all comparators (placebo, MTX, adalimumab), as measured on a 0-100 visual analogue scale, at 12 weeks. Statistically significant pain reduction was seen as early as Week 1 and in studies RA-BEGIN and RA-BEAM this was maintained for up to 52 weeks.

In RA-BEAM and RA-BUILD, treatment with Olumiant 4 mg resulted in a significant improvement in the mean duration and severity of morning joint stiffness compared to placebo or adalimumab as assessed using daily electronic patient diaries for 12 weeks.

In all studies, Olumiant-treated patients reported improvements in patient-reported quality of life, as measured by the Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score and fatigue, as measured by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg
Differences in efficacy between the 4 mg and the 2 mg doses were most notable in the bDMARD-IR population (RA-BEACON), in which statistically significant improvements in the ACR components of swollen joint count, tender joint count and ESR were shown for Olumiant 4 mg compared to placebo at Week 24 but not for Olumiant 2 mg compared to placebo. In addition, for both study RA-BEACON and RA-BUILD, onset of efficacy was faster and the effect size was generally larger for the 4 mg dose groups compared to 2 mg.

In a long-term extension study, patients from Studies RA-BEAM, RA-BUILD and RA-BEACON who achieved sustained low disease activity or remission (CDAI $\leq$ 10) after at least 15 months of treatment with Olumiant 4 mg once daily were re-randomized 1:1 in a double-blind manner to continue 4 mg once daily or reduce dose to 2 mg once daily. The majority of patients maintained low disease activity or remission based on CDAI score:

- At week 12: 234/251 (93 %) continuing 4 mg vs. 207/251 (82 %) reduced to 2 mg ($p \leq 0.001$)
- At week 24: 163/191 (85 %) continuing 4 mg vs. 144/189 (76 %) reduced to 2 mg ($p \leq 0.05$)
- At week 48: 57/73 (78 %) continuing 4 mg vs. 51/86 (59 %) reduced to 2 mg ($p \leq 0.05$)

The majority of patients who lost their low disease activity or remission status after dose reduction could regain disease control after the dose was returned to 4 mg.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Olumiant in one or more subsets of the paediatric population in chronic idiopathic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following oral administration of baricitinib, a dose-proportional increase in systemic exposure was observed in the therapeutic dose range. The PK of baricitinib is linear with respect to time.

Absorption

Following oral administration, baricitinib is rapidly absorbed with a median t_{max} of approximately 1 hour (range 0.5 - 3.0 h) and an absolute bioavailability of approximately 79 % (CV = 3.94 %). Food intake led to a decreased exposure by up to 14 %, a decrease in C_{max} by up to 18 % and delayed t_{max} by 0.5 hours. Administration with meals was not associated with a clinically relevant effect on exposure.

Distribution

Mean volume of distribution following intravenous infusion administration was 76 L, indicating distribution of baricitinib into tissues. Baricitinib is approximately 50 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

Baricitinib metabolism is mediated by CYP3A4, with less than 10 % of the dose identified as undergoing biotransformation. No metabolites were quantifiable in plasma. In a clinical pharmacology study, baricitinib was excreted predominately as the unchanged active substance in urine (69 %) and faeces (15 %) and only 4 minor oxidative metabolites were identified (3 in urine; 1 in faeces) constituting approximately 5 % and 1 % of the dose, respectively. *In vitro*, baricitinib is a substrate for CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP and MATE2-K, and an inhibitor of the transporters OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BCRP, MATE1 and MATE2-K, but clinically meaningful interactions with medicines that are substrates for these transporters are unlikely, with the exception of OCT1 substrates. (see section 4.5)

Elimination

Renal elimination is the principal mechanism for baricitinib's clearance through glomerular filtration and active secretion via OAT3, Pgp, BCRP and MATE2-K. In a clinical pharmacology study, approximately 75 % of the administered dose was eliminated in the urine, while about 20 % of the dose was eliminated in the faeces. Mean apparent clearance (CL/F) and half-life in patients with rheumatoid arthritis was 9.42 L/hr (CV = 34.3 %) and 12.5 hrs (CV = 27.4 %), respectively. C_{max} and AUC at steady state are 1.4- and 2.0–fold higher, respectively, in subjects with rheumatoid arthritis compared to healthy subjects.

Renal Impairment

Renal function was found to significantly affect baricitinib exposure. The mean ratios of AUC in patients with mild and moderate renal impairment to patients with normal renal function are 1.41 (90 % CI: 1.15-1.74) and 2.22 (90 % CI: 1.81-2.73), respectively. The mean ratios of C_{max} in patients with mild and moderate renal impairment to patients with normal renal function are 1.16 (90 %CI: 0.92-1.45) and 1.46 (90 %CI: 1.17-1.83), respectively. See section 4.2 for dose recommendations.

Hepatic Impairment

There was no clinically relevant effect on the PK of baricitinib in patients with mild or moderate hepatic impairment. The use of baricitinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Elderly

Age ≥ 65 years or ≥ 75 years has no effect on baricitinib exposure (C_{max} and AUC).

Paediatric population

The safety, efficacy and pharmacokinetics of baricitinib have not yet been established in a paediatric population (see section 4.2).

Other intrinsic Factors

Body weight, sex, race, and ethnicity did not have a clinically relevant effect on the PK of baricitinib. The mean effects of intrinsic factors on PK parameters (AUC and C_{max}) were generally within the inter-subject PK variability of baricitinib. Therefore, no dose adjustment is needed based on these patient factors.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenic potential.

Decreases in lymphocytes, eosinophils and basophils as well as lymphoid depletion in organs/tissues of the immune system were observed in mice, rats and dogs. Opportunistic infections related to demodicosis (mange) were observed in dogs at exposures approximately 7 times the human exposure. Decreases in red blood cell parameters were observed in mice, rats and dogs at exposures approximately 6 to 36 times the human exposure. Degeneration of the sternal growth plate was observed in some dogs, at low incidence and also in control animals, but with a dose-effect relationship regarding severity. At present it is not known whether this is clinically relevant.

In rat and rabbit reproductive toxicology studies, baricitinib was shown to reduce foetal growth/weight and produce skeletal malformations (at exposures of approximately 10 and 39 times the human

exposure, respectively). No adverse foetal effects were observed at exposures 2 times the human exposure based on AUC.

In a combined male/female rat fertility study, baricitinib decreased overall mating performance (decreased fertility and conception indices). In female rats there were decreased numbers of corpora lutea and implantation sites, increased pre-implantation loss, and/or adverse effects on intrauterine survival of the embryos. Since there were no effects on spermatogenesis (as assessed by histopathology) or semen/sperm endpoints in male rats, the decreased overall mating performance was likely the result of these female effects.

Baricitinib was detected in the milk of lactating rats. In a pre- and postnatal development study, decreased pup weights and decreased postnatal survival were observed at exposures 4 and 21 times, respectively, the human exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet cores

- cellulose, microcrystalline
- croscarmellose sodium
- magnesium stearate
- mannitol

Film coating

- iron oxide red (E172)
- lecithin (soya) (E322)
- macrogol
- poly (vinyl alcohol)
- talc
- titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions

6.5 Nature and contents of container

Polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene - aluminium blisters in cartons of 14, 28, 35, 56, 84 or 98 film-coated tablets.

Polyvinylchloride/aluminium/oriented polyamide - aluminium perforated unit dose blisters in cartons of 28 x 1 or 84 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Olumiant 2 mg film-coated tablets
EU/1/16/1170/001
EU/1/16/1170/002
EU/1/16/1170/003
EU/1/16/1170/004
EU/1/16/1170/005
EU/1/16/1170/006
EU/1/16/1170/007
EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg film-coated tablets

EU/1/16/1170/009
EU/1/16/1170/010
EU/1/16/1170/011
EU/1/16/1170/012
EU/1/16/1170/013
EU/1/16/1170/014
EU/1/16/1170/015
EU/1/16/1170/016

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first Authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
SPAIN

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Olumiant in each Member State, the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational materials, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.
The main objectives of the programme are to make the prescribers aware of the risks associated with the product's use, and to highlight specific risk minimisation measures to be performed before and during the treatment with Olumiant.
The MAH shall ensure that, in each Member State where Olumiant is marketed, all healthcare professionals who are expected to prescribe Olumiant are provided with the physician educational material, which should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- The Package Leaflet including the Patient Alert Card

- The guide for healthcare professionals to support counselling of the patient
- Additional Patient Alert Cards

The guide for healthcare professionals shall contain the following key elements:

- That Olumiant increases the potential risk of infections. Patients should be instructed to seek immediate medical attention, if signs or symptoms suggesting infection appear.
- That Olumiant use should be stopped in case of herpes zoster or any other infection that doesn't respond to standard treatment until the event resolves. Patients should not be immunised using live attenuated vaccines shortly before or during treatment with Olumiant.
- Prescribers should screen the patients for viral hepatitis before commencing Olumiant treatment. Active tuberculosis should also be ruled out.
- That Olumiant use is associated with hyperlipidaemia; prescribers should monitor the patient's lipid parameters and manage the hyperlipidaemia, if detected.
- That Olumiant is contraindicated in pregnancy as pre-clinical data showed reduced foetal growth and malformations. Physicians should advise women of child bearing potential to use contraception during treatment and for a week after its ending. If a planned pregnancy is considered, Olumiant treatment should be stopped.
- The purpose and use of the Patient Alert Card

The patient alert card shall contain the following key messages:

- That treatment with Olumiant may increase the risk of infections, and viral reactivation.
- Signs or symptoms of infections including general symptoms, and specifically tuberculosis and herpes zoster signs and symptoms; and a warning for the patients to seek immediate medical attention if signs or symptoms suggesting infection appear
- That Olumiant should not be taken while pregnant and that women should inform their doctor should they become (or wish to become) pregnant
- That the patient may need to have their cholesterol level checked during treatment
- Contact details of the prescriber
- That the Patient Alert Card should be carried by the patient at any time and to share it with other healthcare professionals involved in their treatment.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTONS FOR 2 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 2 mg film-coated tablets
baricitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 2 mg baricitinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
35 film-coated tablets
56 film-coated tablets
84 film-coated tablets
98 film-coated tablets
28 x 1 film-coated tablets
84 x 1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use

QR code to be included+ www.olumiant.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1170/001	(14 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/002	(28 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/004	(35 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/005	(56 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/006	(84 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/008	(98 film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTERS NON-PERFORATED FOR 2 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 2 mg tablets
baricitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon.
Tue.
Wed.
Thu.
Fri.
Sat.
Sun.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS PERFORATED UNIT DOSE FOR 2 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 2 mg tablets
baricitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTONS FOR 4 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 4 mg film-coated tablets
baricitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 4 mg baricitinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
35 film-coated tablets
56 film-coated tablets
84 film-coated tablets
98 film-coated tablets
28 x 1 film-coated tablets
84 x 1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use

QR code to be included+ www.olumiant.eu

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1170/009 (14 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/010 (28 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/012 (35 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/013 (56 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/014 (84 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/016 (98 film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTERS NON-PERFORATED FOR 4 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 4 mg tablets
baricitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon.
Tue.
Wed.
Thu.
Fri.
Sat.
Sun.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS PERFORATED UNIT DOSE FOR 4 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 4 mg tablets
baricitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Olumiant 2 mg film-coated tablets
Olumiant 4 mg film-coated tablets
Baricitinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, or pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, or pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Olumiant is and what it is used for
2. What you need to know before you take Olumiant
3. How to take Olumiant
4. Possible side effects
5. How to store Olumiant
6. Contents of the pack and other information

1. What Olumiant is and what it is used for

Olumiant contains the active substance baricitinib. It belongs to a group of medicines called Janus kinase inhibitors, which help to reduce inflammation.

Olumiant is used to treat adults with moderate to severe rheumatoid arthritis, an inflammatory disease of the joints, if previous therapy did not work well enough or was not tolerated. Olumiant can be used alone or together with some other medicines, such as methotrexate.

Olumiant works by reducing the activity of an enzyme in the body called ‘Janus kinase’, which is involved in inflammation. By reducing the activity of this enzyme, Olumiant helps to reduce pain, stiffness and swelling in your joints, tiredness, and helps to slow damage to the bone and cartilage in the joints. These effects can help you to do normal daily activities and so improve the health-related quality of life for patients with rheumatoid arthritis.

2. What you need to know before you take Olumiant

Do not take Olumiant:
- if you are allergic to baricitinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant or think you may be pregnant.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before and during treatment with Olumiant if you:
- have an infection, or if you often get infections. Tell your doctor if you get symptoms such as fever, wounds, feeling more tired than usual or dental problems as these can be signs of infection. Olumiant can reduce your body's ability to fight infections and may make an existing infection worse or increase the chance of you getting a new infection
- have, or have previously had, tuberculosis. You may need tests to check for tuberculosis before you are given Olumiant. Tell your doctor if you get persistent cough, fever, night sweats and weight loss during Olumiant treatment as these can be signs of tuberculosis
- have had a herpes infection (shingles), because Olumiant may allow it to come back. Tell your doctor if you get painful skin rash with blisters during Olumiant treatment as these can be signs of shingles
- have, or have previously had, hepatitis B or C
- are due to have a vaccine. You should not be given certain (live) vaccines while using Olumiant
- have cancer, because your doctor will have to decide if you can still be given Olumiant
- have poor liver function

You may need blood tests before you start Olumiant, or while you are taking it, to check if you have a low red blood cell count (anaemia), low white blood cell count (neutropaenia or lymphopaenia), high blood fat (cholesterol) or high levels of liver enzymes, to ensure that treatment with Olumiant is not causing problems.

Children and adolescents
Olumiant is not for use in children and adolescents under 18 years old because there is no information on use in this age group.

Other medicines and Olumiant
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take, any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist before taking Olumiant if you are taking:
- probenecid (for gout), since this medicine may increase the levels of Olumiant in your blood. If you are taking probenecid, the recommended dose of Olumiant is 2 mg once a day
- injectable anti-rheumatic medicine
- medicines which are used to control the body's immune response, such as azathioprine, tacrolimus or ciclosporin
- other medicines belonging to the group of Janus kinase inhibitors, such as ruxolitinib

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

You should use an effective method of contraception to avoid becoming pregnant during treatment with Olumiant and for at least one week after the last Olumiant treatment. You must tell your doctor if you become pregnant as Olumiant should not be used during pregnancy.

You should not use Olumiant while breast-feeding as it is not known if this medicine passes into milk. You and your doctor should decide if you will breast-feed or use Olumiant. You should not do both.

Driving and using machines
Olumiant has no effect on the ability to drive and use machines.

3. How to take Olumiant

Treatment should be started by a doctor experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is 4 mg once a day. Your doctor may give you a lower dose of 2 mg once a day, particularly if you are over 75 years old or if you have an increased risk of infections. If the medicine is working well, your doctor may decide the dose can be reduced.

If you have reduced kidney function, the recommended dose of Olumiant is 2 mg once a day.

Olumiant is for oral use. You should swallow your tablet with a drink of water.
You can take the tablets either with or without food. To help you remember to take Olumiant, you may find it easier to take it at the same time every day.

If you take more Olumiant than you should
If you take more Olumiant than you should, contact your doctor. You may get some of the side effects described in section 4.

If you forget to take Olumiant
- If you miss a dose, take it as soon as you remember.
- If you forget your dose for an entire day, just skip the missed dose and take only a single dose as usual the following day.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you stop taking Olumiant
Do not stop taking Olumiant unless your doctor tells you to stop taking it.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Infection such as shingles, which may affect up to 1 in 10 people:
Tell your doctor or seek medical help immediately if you get the following symptoms, which may be signs of shingles (herpes zoster):
- painful skin rash with blisters and fever

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):
- throat and nose infections
- high levels of blood fat (cholesterol) shown by blood test

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- cold sores (herpes simplex)
- infection causing a sick stomach or diarrhoea (gastroenteritis)
- urinary infection
- high number of platelets (cells involved in blood clotting), shown by blood test
- feeling sick in the stomach (nausea)
- high levels of liver enzymes, shown by blood test

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- low number of white bloods cells (neutrophils), shown by blood test
- increase in an enzyme called creatine kinase, shown by blood test
- high levels of blood fat (triglycerides), shown by blood test

- acne
- weight gain

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Olumiant

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
This medicine does not require any special storage conditions.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Olumiant contains
- The **active** substance is baricitinib. Each tablet contains 2 or 4 milligrams of baricitinib.

- The **other** ingredients are: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, iron oxide red (E172), lecithin (soya) (E322), macrogol, poly (vinyl alcohol), talc and titanium dioxide (E171).

What Olumiant looks like and contents of the pack
Olumiant 2 mg film-coated tablets are light pink, oblong tablets, with "Lilly" on one side and "2" on the other.

Olumiant 4 mg film-coated tablets are medium pink, round tablets, with "Lilly" on one side and "4" on the other.

The tablets are rounded and have hollow sides to help you pick them up.

Olumiant 2 mg and 4 mg are available in blister packs of 14, 28, 35, 56, 84 and 98 tablets in calendar blisters and 28 x 1 and 84 x 1 tablets in perforated unit dose blisters. Not all the pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Marketing Authorisation Holder: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, The Netherlands.

Manufacturer: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

Luxembourg/Luxemburg

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

SLOVENIJA
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

QR code to be included + www.olumiant.eu

Please remove this portion of the patient leaflet and keep it with you.

Information for Patients about OLUMIANT® (baricitinib)
This document contains important information you should be aware of before and during treatment with Olumiant.

Keep this information with you and share it with other healthcare professionals involved in your medical care or treatment.

Your name:

_____

Doctor's name (who prescribed Olumiant):

_____

Doctor's phone number:

_____

Pregnancy

- Do not take Olumiant if you are pregnant or suspect you may be pregnant.
- Use effective contraception while taking Olumiant (and for 1 week after, if you stop treatment)
- Tell your doctor immediately if you become (or wish to become) pregnant

Infections:

Olumiant may make an existing infection worse or increase the chance of you getting a new infection. Inform your doctor if you get symptoms of infection, such as:

- Fever, wounds, feeling more tired than usual, or dental problems.
- A cough that won't go away, night sweats, and weight loss. These could be symptoms of tuberculosis (an infectious disease of the lungs)..
- A painful skin rash with blisters. This could be a sign of a herpes zoster infection.

Blood fat:

Your doctor may check for levels of fat in the blood, such as cholesterol, while you are taking Olumiant.

Baricitinib: Core Data Sheet

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 1

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

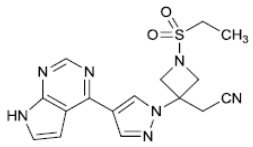
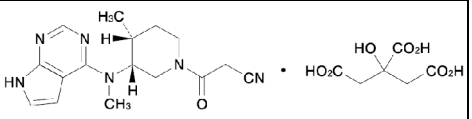
<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>バリシチニブ</td><td>トファシチニブクエン酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>オルミエント錠 4 mg
オルミエント錠 2 mg</td><td>ゼルヤンツ錠 5 mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>日本イーライリリー株式会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>－</td><td>2013 年 3 月 25 日</td></tr>
<tr><td>再評価年月日
再審査年月日</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>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</td><td>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</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>フィルムコート錠
1 錠中：バリシチニブとして 4 mg 含有
1 錠中：バリシチニブとして 2 mg 含有</td><td>フィルムコーティング錠
1 錠中：トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg（トファシチニブとして 5 mg）含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td><td>既存治療で効果不十分な関節リウマチ</td></tr>
<tr><td>効能・効果に関連する使用上の注意</td><td>過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。</td><td>過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。</td><td>通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>1. 本剤 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。［「臨床成績」の項参照］
2. 中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］
<table>
<tr><th>腎機能障害の程度</th><th>推算糸球体ろ過量（eGFR：mL/分/1.73m^2）</th><th>投与量</th></tr>
<tr><td>正常又は軽度</td><td>eGFR≧60</td><td>4 mg を 1 日 1 回投与</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>30≦eGFR＜60</td><td>2 mg を 1 日 1 回投与</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>eGFR＜30</td><td>投与しない</td></tr>
</table>
3. 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、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害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。</td><td>1. 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5 mg を 1 日 1 回経口投与する。［「薬物動態」の項参照］
2. 中等度の肝機能障害を有する患者には、5 mg を 1 日 1 回経口投与する。［「薬物動態」の項参照］
3. 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 TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤、T 細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、関節リウマチ患者においてこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
警告	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、致死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。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 2. 感染症 (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死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。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］	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ることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用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。［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］ 2. 感染症 (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死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症に注意すること。［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
警告	(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。［「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 3.　関節リウマチ患者では、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。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。	(3)　結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、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レントゲン検査に加え、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、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 ツベルクリン反応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。［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］ 3.　関節リウマチ患者では、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。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
禁忌	1.　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.　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。］ 3.　活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］ 4.　重度の腎機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれることがある。（「薬物動態」の項参照）］ 5.　好中球数が 500/mm^3 未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 6.　リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 7.　ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 8.　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験において催奇形性が報告されている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）］	1.　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.　重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 3.　活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 4.　重度の肝機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ 5.　好中球数が 500/mm^3 未満の患者［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］ 6.　リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］ 7.　ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］ 8.　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物試験において催奇形性が報告されている。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (3) 易感染性の状態にある患者［感染症を発現するリスクが高い。］ (4) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者［好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (5) 中等度又は軽度の腎機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (6) 肝機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者への投与経験はない。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (8) 腸管憩室のある患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］ (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］ (10) 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者［「重要な基本的注意」の項参照］	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 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）［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照］ (3) 易感染性の状態にある患者［感染症を発現するリスクが増加する。］ (4) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (5) 腸管憩室のある患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照］ (6) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者［好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照］ (7) 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照］ (8) 腎機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照］ (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。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すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、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指導すること。 (2) 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場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。 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) 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 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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。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すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、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指導すること。本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含む DMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。［「その他の注意」の項参照］ (2) 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る。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［「臨床成績」の項参照］ (3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、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場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 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) 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

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意	(3) 好中球減少が認められるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまでは本剤の投与を中断すること。好中球数が500/mm^{3}未満の場合は、本剤を投与しないこと。［「重大な副作用」の項参照］ (4) リンパ球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認すること。リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中止すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］ (5) ヘモグロビン値減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。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止すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］ (6) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。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すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］ (7) 抗リウマチ生物製剤を投与された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る。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すること。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すること。なお、活動性B型肝炎もしくはC型肝炎の患者は臨床試験では除外された。	また、本剤投与中も胸部レントゲン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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。［「慎重投与」の項参照］ (4) 抗リウマチ生物製剤を投与された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る。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すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカー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すること。 (5) ヘルペスウイルス等の再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。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すること。［「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照］ (6) 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまで本剤の投与を中断すること。好中球数が500/mm^{3}未満の場合は、本剤を投与しないこと。［「重大な副作用」の項参照］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意	(8) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。 (9) 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る。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。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すること。 (10) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の 5～10 倍以上に上昇した症例も報告されている。薬物性肝障害が疑われる場合には、本剤の投与を中断すること。 (11) 妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも 1 月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (12) 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る。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［「臨床成績」の項参照］ (13) 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(7) 本剤投与によりリンパ球減少が認められることから、リンパ球数が 500/mm³ 未満の患者には本剤投与を開始しないこと。本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認し、リンパ球数が 500/mm³ 未満の場合には、投与を中止すること。［「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照］ (8) 本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満である患者又は本剤投与開始後に 2 g/dL を超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。［「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照］ (9) 総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。 (10) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。 (11) 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、メトトレキサートを含む DMARD 等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められているため、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。［「重大な副作用」の項参照］ (12) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも 1 月経周期は、妊娠を避けるよう注意を与えること。［「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>バリシチニブ</td><td>トファシチニブクエン酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3.　相互作用
本剤の主たる排泄経路は腎であり、P-糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OAT）3、及び multidrug and toxin extrusion（MATE）タンパク 2-K（MATE2-K）トランスポーターの基質である。
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プロベネシド</td><td>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。プロベネシドとの併用時には本剤を 2 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。［「薬物動態」の項参照］</td><td>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。</td></tr></table></td><td>3.　相互作用
本剤は主として CYP3A4 及び一部 CYP2C19 により代謝される。
併用注意（併用に注意すること）
［「薬物動態」の項参照］
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4阻害剤
マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等）
ノルフロキサシン等
アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）
カルシウム拮抗剤（ジルチアゼム、ベラパミル）
アミオダロン
シメチジン
フルボキサミン
抗HIV剤（リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル）
抗ウイルス剤（テラプレビル；C 型肝炎）

グレープフルーツ</td><td>本剤の曝露量が増加するおそれがある。
本剤と CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（経口剤；国内未承認）併用での単回投与時に、本剤の AUC が 103%、Cmax が 16%増加したとの報告があるので、併用時には本剤を 5 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。</td><td>これらの薬剤等はCYP3A4による本剤の代謝を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>フルコナゾール</td><td>本剤の曝露量が増加するおそれがある。
本剤とフルコナゾール併用での単回投与時に本剤の AUC が 79%、Cmax が 27%増加した。フルコナゾールとの併用時には本剤を 5 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。</td><td>フルコナゾールは CYP3A4 及び CYP2C19 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>バリシチニブ</td><td>トファシチニブクエン酸塩</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤
抗てんかん剤
（バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等）
リファンピシン
リファブチン
モダフィニル

セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の曝露量が減少するおそれがある。
本剤とリファンピシン併用時に本剤の AUC が 84%、Cmax が 74%減少した。</td><td>これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>4.　副作用
関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、本剤が投与された総症例 3439 例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、41.5%に認められた。主な事象は、上気道感染（9.7%）、帯状疱疹（3.9%）等であった。主な臨床検査値異常は、LDL コレステロール上昇（43.2%）等であった。
日本人の関節リウマチ患者を対象に含む臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、本剤が投与された総症例 514 例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、68.7%に認められた。主な事象は、上気道感染（24.5%）、帯状疱疹（8.2%）等であった。主な臨床検査値異常は、LDL コレステロール上昇（51.5%）等であった。（承認時）</td><td>4.　副作用
承認時までに国内外で実施された第Ⅲ相試験の試験開始から 3 ヵ月までに本剤が投与された総症例 2430 例（日本人 94 例を含む）中 765 例（31.5%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 61 例（2.5%）、上気道感染 51 例（2.1%）、下痢 44 例（1.8%）、悪心 36 例（1.5%）等であった。日本人患者では 94 例中 51 例（54.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎 10 例（10.6%）、発熱 4 例（4.3%）、帯状疱疹 4 例（4.3%）等であった。
また、承認時に国内外で実施中の長期投与試験において、本剤が投与された総症例 3227 例中 1365 例（42.3%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 215 例（6.7%）、上気道感染 129 例（4.0%）、帯状疱疹 112 例（3.5%）、気管支炎 84 例（2.6%）等であった。国内で実施中の長期投与試験では、本剤が投与された総症例 427 例中 375 例（87.8%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 182 例（42.6%）、帯状疱疹 51 例（11.9%）、高脂血症 35 例（8.2%）、高血圧 30 例（7.0%）等であった。
（承認時）</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意	(1) **重大な副作用** 1) **感染症**：帯状疱疹（3.9%）、肺炎（1.0%）、ニューモシスティス肺炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) **消化管穿孔（頻度不明）**：消化管穿孔があらわれることがあるので、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、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。 3) **好中球減少（0.2%）、リンパ球減少（0.9%）、ヘモグロビン減少（0.3%）**：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）（1.0%）、ALT（GPT）（1.4%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5) **間質性肺炎（0.1%）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、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、本剤の投与を中止するとともに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）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。	(1) **重大な副作用** 1) **感染症**：帯状疱疹（3.5%）、肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）（0.9%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) **消化管穿孔（0.1%）**：消化管穿孔があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。 3) **好中球減少（0.4%）、リンパ球減少（0.2%）、ヘモグロビン減少（0.3%）**：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）（0.9%）、ALT（GPT）（1.2%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5) **間質性肺炎（0.1%）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに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）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>バリシチニブ</td><td>トファシチニブクエン酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)　その他の副作用
次の副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む）、帯状疱疹、単純ヘルペス（ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む）</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>ざ瘡</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>LDL コレステロール上昇</td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇</td><td>CK（CPK）上昇</td></tr>
</table></td><td>(2)　その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上5%未満</th><th>0.1%以上1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>鼻咽頭炎</td><td>帯状疱疹、気管支炎、インフルエンザ、副鼻腔炎、膀胱炎、咽頭炎</td><td>肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス感染、単純ヘルペス</td><td>脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、壊死性筋膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、ニューモシスティス肺炎、ブドウ球菌性菌血症、結核、細菌性関節炎、非定型マイコバクテリア感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、サイトメガロウイルス感染、菌血症</td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>白血球減少、好中球減少、リンパ球減少</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高脂血症</td><td>脂質異常症</td><td>脱水</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛</td><td>錯覚感</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、副鼻腔うっ血</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢、悪心、消化不良</td><td>腹痛、嘔吐、胃炎</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>脂肪肝</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>発疹、紅斑、そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td></td><td>筋骨格痛、関節痛</td><td>腱炎、関節腫脹</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td></td><td>発熱、疲労、末梢性浮腫</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>バリシチニブ</td><td>トファシチニブクエン酸塩</td></tr>
<tr><td rowspan="4">使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上5%未満</th><th>0.1%以上1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>肝酵素上昇、低比重リポ蛋白増加、高比重リポ蛋白増加、血中コレステロール増加、体重増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチニン増加、γ-GTP増加、肝機能検査異常</td><td></td></tr>
<tr><td>傷害、中毒及び処置合併症</td><td></td><td></td><td></td><td>関節捻挫、肉離れ</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への投与
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、慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］</td><td>5. 高齢者への投与
高齢者において重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。［肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。「薬物動態」の項参照］</td></tr>
<tr><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。［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倍であった。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る。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倍であった。］
(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。］</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［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78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10 mg/kg/日）であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は5.7倍（無毒性量：1 mg/kg/日）であった。］
(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。］</td></tr>
<tr><td>7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］</td><td>7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験はない）。</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
	8. **過量投与** 臨床試験において、本剤最大 40 mg を単回投与又は 1 日 20 mg を 10 日間反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤 40 mg を単回投与したところ、投与量の 90%以上は 24 時間以内に排泄されることが示唆された。 過量投与の場合、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な処置を行うこと。	8. **過量投与** 過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。
	9. **適用上の注意** 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	9. **適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	10. **その他の注意** (1) 本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験及び長期試験の併合解析において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤 2 mg 投与群で 3.55（2.07, 5.68）、4 mg 投与群で 5.77（3.77, 8.45）であった。	10. **その他の注意** (1) 本剤の単剤投与での 6 ヵ月間の二重盲検比較試験において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では 0 であったのに対し、トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与群及び 10 mg 1 日 2 回投与群注）でそれぞれ 0.85 及び 3.5 であった。 本剤の DMARD 併用投与での 6 ヵ月間又は 12 ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では 1.7 であったのに対し、トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与群及び 10 mg 1 日 2 回投与群注）でそれぞれ 3.6 及び 2.9 であった。 また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における 100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与群及び 10 mg 1 日 2 回投与群注）でそれぞれ 2.3 及び 4.9 であった。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意	(2)　本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染）がみられた。	(2)　本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染ならびにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。 (3)　ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディッヒ細胞腫（75 mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30 mg/kg/日以上の雌）、良性胸腺腫（75 mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10 mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた。 (4)　サル39週間投与試験では10 mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた。 (5)　関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている。 注：本剤の承認用法・用量は、5 mg 1日2回経口投与である。
添付文書の作成年月日	ー	2015年1月改訂（第3版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL	アクテムラ点滴静注用 80 mg アクテムラ点滴静注用 200 mg アクテムラ点滴静注用 400 mg
会社名	アッヴィ合同会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日（ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL） 2008 年 4 月 16 日（ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL） 2016 年 6 月 17 日（ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL） 2016 年 6 月 17 日（ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL）	2008 年 4 月 16 日（点滴静注用 80 mg） 2007 年 9 月 10 日（点滴静注用 200 mg） 2008 年 4 月 16 日（点滴静注用 400 mg）
再評価年月日 再審査年月日	－	再審査年月日 キャッスルマン病：2016 年 9 月 30 日 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎：2016 年 3 月 25 日
規制区分	生物由来製品 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	生物由来製品 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
化学構造式	ヒト抗ヒト TNFαモノクローナル抗体である IgG_1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78 を含む）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質	アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448（主成分）又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質
剤形・含量	注射剤（プレフィルドシリンジ） ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL：1 シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え）20 mg 含有 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL：1 シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg 含有 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL：1 シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg 含有 ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL：1 シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え）80 mg 含有	注射剤（バイアル） アクテムラ点滴静注用 80 mg： 1 バイアル（4 mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）80 mg アクテムラ点滴静注用 200 mg： 1 バイアル（10 mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）200mg アクテムラ点滴静注用 400 mg： 1 バイアル（20 mL）中、トシリズマブ（遺伝子組換え）400 mg

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>トシリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>
ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL
ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL
ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL
ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL
ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
既存治療で効果不十分な下記疾患
　尋常性乾癬、関節症性乾癬
　強直性脊椎炎
　腸管型ベーチェット病
　非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎
中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
（参考）
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">ヒュミラ皮下注</th></tr>
<tr><th></th><th>20 mg シリンジ 0.4 mL</th><th>40 mg シリンジ 0.8 mL</th><th>40 mg シリンジ 0.4 mL</th><th>80 mg シリンジ 0.8 mL</th></tr>
<tr><td>関節リウマチ</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>尋常性乾癬、関節症性乾癬</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>強直性脊椎炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>－</td></tr>
<tr><td>腸管型ベーチェット病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>クローン病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
</td><td>
○　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）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎
○　キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
</td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
効能・効果に関連する使用上の注意	**関節リウマチ** (1) **本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。** (2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 **尋常性乾癬及び関節症性乾癬** (1) 少なくとも 1 種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の 10%以上に及ぶ場合に投与すること。 (2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。 **強直性脊椎炎** 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 **多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎** 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。 **腸管型ベーチェット病** 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 **クローン病** 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。	**関節リウマチ**及び**多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎**：過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 **全身型若年性特発性関節炎**： 1. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 2. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与を中止し、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
効能・効果に関連する使用上の注意	**潰瘍性大腸炎** (1) 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］。 (2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。 **非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎** 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。	
用法・用量	**ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL** **ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL** **ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL** **多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎** 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 **ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL** **ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL** **ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL** **関節リウマチ** 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。 **尋常性乾癬及び関節症性乾癬** 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。 **強直性脊椎炎** 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。	○ 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 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。 ○ 全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
用法・用量	**腸管型ベーチェット病** 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 **クローン病** 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg に増量できる。 **潰瘍性大腸炎** 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 **非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎** 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。 (3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 (4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 (5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 (6) 腸管型ベーチェット病において、12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。	1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。 2. **全身型若年性特発性関節炎**：症状改善が不十分であり、かつ CRP*を指標として IL-6 作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。 3. **キャッスルマン病**：投与毎に CRP を測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRP を指標として投与間隔を短縮できる。 *：C 反応性タンパク 4. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は 20 mg/mL である。患者の体重から換算した必要量を体重 25 kg 以下の場合は 50 mL、25 kg を超える場合は 100～250 mL の日局生理食塩液に加え、希釈する。 ＜＜体重あたりの換算式＞＞ $$抜き取り量(mL)=\frac{体重(kg)\times 8\ (mg/kg)}{20(mg/mL)}$$ 5. 投与方法 (1) 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 (2) 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め 1 時間程度で投与する。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
用法・用量に関連する使用上の注意	(7) クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 4 週以内に得られる。4 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80 mg への増量は、40 mg による治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80 mg に増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。 (8) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週以内に得られる。8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。 (9) 本剤は 1 回に全量を使用すること。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
警告	1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生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、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用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。 2. 感染症 (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症に注意すること。 (2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。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。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応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. 感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、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本剤を投与すること。 3. 関節リウマチ患者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、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。 4. 全身型若年性特発性関節炎患者では、本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
警告	3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 関節リウマチ患者では、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。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。 6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
警告	7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、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。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）。 8. 腸管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 9. クローン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 10. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。 11. 非感染性ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
禁忌	1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］ 5. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある。］	1. 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］ 2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。］ (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者［血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。］ (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。］ (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者［感染症が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 易感染性の状態にある患者［感染症を誘発するおそれがある。］ (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある。］（「重大な副作用」の項参照） (5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照） (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者［白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照）

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため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すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、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指導すること。 (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。	2. **重要な基本的注意** (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 (2) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。 (3) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャッスルマン病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/μL）は、投与を開始しないこと。 3) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(3)　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、本剤の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場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 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)　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 特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 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十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。	(4)　抗リウマチ生物製剤を投与された 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る。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すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカー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すること。 (5)　本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された 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認められ、致命的な例も報告されている。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すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカー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すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。 (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。 (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。	(6) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）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場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。 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) 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 本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。 (7) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。 (8) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。 (9) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。 (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。 (10) 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。 (11) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80 mg 隔週投与への増量は行わないこと。 (12) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癬 11.6%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。	(10) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。 (11) 全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合本剤を休薬・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。 (12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。 (13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	(13) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。 (14) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>トシリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>(15) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。</td><td></td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>メトトレキサート</td><td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>―</td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	4. **副作用** 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。 **＜国内臨床試験＞** 関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、日本人安全性評価対象 1,298 例中 1,076 例（82.9%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 389 例（30.0%）、注射部位紅斑 126 例（9.7%）、注射部位反応 111 例（8.6%）、発疹 98 例（7.6%）、上気道感染 83 例（6.4%）等であった。 **＜海外臨床試験＞** 海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 361 例（5.5%）、頭痛 347 例（5.3%）、注射部位反応 316 例（4.8%）、注射部位疼痛 247 例（3.7%）、上気道感染 231 例（3.5%）等であった。 (1) **重大な副作用** 1) **敗血症**（0.3%）、**肺炎**（2.8%）**等の重篤な感染症**：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。 2) **結核**（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適	3. **副作用** キャッスルマン病、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及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の安全性解析対象症例計 828 例（各々35 例、625 例、19 例、149 例）において、副作用は 802 例（96.9%）に認められた。主な副作用は、上気道感染 574 例（69.3%）、コレステロール増加 310 例（37.4%）、発疹 239 例（28.9%）、LDL 増加 163 例（19.7%）、胃腸炎 148 例（17.9%）等であった。（再審査終了時） キャッスルマン病、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及び全身型若年性特発性関節炎の製造販売後調査の安全性解析対象症例計 9,726 例（各々384 例、8,747 例、178 例、417 例）において、副作用は 4,237 例（43.6%）に認められた。主な副作用は、上気道感染 546 例（5.6%）、肝機能異常 499 例（5.1%）、白血球減少 402 例（4.1%）、肺炎 281 例（2.9%）、発疹 230 例（2.4%）等であった。（再審査終了時）「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。 (1) **重大な副作用** 1) **アナフィラキシーショック**（0.1%）、**アナフィラキシー**（0.1%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。 2) **感染症**：肺炎（3.3%）、帯状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.7%）、蜂巣炎（1.4%）、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	切な処置を行うこと。 3) **ループス様症候群**（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 4) **脱髄疾患**（頻度不明注））：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 5) **重篤なアレルギー反応**（頻度不明注））：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) **重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症）**（頻度不明注））：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) **間質性肺炎**（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、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、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（*β*-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。	常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 3) **間質性肺炎**（0.5%）：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	8) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**（頻度不明注）） ：劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。 注）海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。	4) **腸管穿孔**（0.2%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。 5) **無顆粒球症**（0.1%未満）、**白血球減少**（4.5%）、**好中球減少**（1.6%）、**血小板減少**（2.1%）：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 6) **心不全**（0.2%）：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2)　その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退</td><td>脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頚髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害</td><td>気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害</td></tr>
</table>
</td><td>(2)　その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>項目名</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>抵抗機構</td><td>ヘルペスウイルス感染</td><td>インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（10.6%）、気管支炎、咽喉頭疼痛</td><td>咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血</td><td>気管支拡張症</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加</td><td>LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK（CPK）上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少</td><td>血中リン減少、血中カルシウム減少</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇</td><td>γ-GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="5">アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td colspan="4">トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="5"><table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明注 1)</td></tr>
<tr><td>血液・リンパ</td><td>自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（16.5%）</td><td>貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）</td><td>リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加</td><td>特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長</td></tr>
</table></td><td colspan="4"><table>
<tr><td>項目名</td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td><td>0.1%未満</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td>血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮</td><td>ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加</td></tr>
<tr><td>血液・凝固</td><td></td><td>リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少</td><td>TAT増加</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛</td><td>悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎
歯周病、齲歯、歯痛</td><td>口渇</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>代謝・栄養</td><td></td><td>血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK（CPK）上昇、CRP上昇、体重減少、高脂血症、糖尿病</td><td>血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK（CPK）減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>項目名</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー</td><td></td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴</td><td>耳不快感</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎</td><td>硝子体浮遊物、網膜出血</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、白癬、皮膚感染</td><td>爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚嚢腫</td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td></td><td>関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頚部痛、若年性関節炎増悪</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>結膜炎、眼の異常感、麦粒腫</td><td>難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇</td><td>眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>項目名</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>膀胱炎、尿路感染、BUN 増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG 増加、頻尿</td><td>尿中白血球陽性</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td></td><td>腟感染、性器出血</td><td>子宮頚管ポリープ</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>膿瘍、発熱</td><td>浮腫、倦怠感、免疫グロブリン G 減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP 増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA 抗体陽性注 3)、体重増加、抗核抗体陽性注 3)</td><td>リウマチ因子陽性、発汗障害</td></tr>
</table>
注 3）関節リウマチ第 III 相 2 試験での DNA 抗体の推移は、217 例において陰性化 10 例（4.6%）、陽性化 0 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例（11.1%）、陽性化 18 例（8.3%）である。
</td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>トシリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td><td>動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象</td><td>心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>上気道感染（鼻咽頭炎等）（55.5%）、咳嗽</td><td>インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉</td><td>慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大</td><td>肺水腫、咽頭浮腫</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>トシリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス、イレウス</td><td>胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物</td><td>憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>トシリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、臍径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝酵素上昇</td><td>脂肪肝、血中ビリルビン増加</td><td>胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP 減少、胆嚢炎、胆管炎</td><td>肝壊死、肝炎、B 型肝炎の再燃</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹、そう痒症、湿疹、白癬感染</td><td>紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚真菌感染、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡</td><td>皮下出血、脱毛症、爪囲炎、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性瘢痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡</td><td>血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>背部痛、関節痛</td><td>骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、鼡径部腫瘤、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頚部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頚部腫瘤、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死</td><td>横紋筋融解症</td></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td></td><td></td><td>甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状</td><td>甲状腺障害</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>泌尿器・生殖器</td><td></td><td>血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性</td><td>血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、膣分泌物、尿pH上昇、陰嚢水瘤、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、膣腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状</td><td>膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アダリムマブ（遺伝子組換え）</th><th>トシリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱</td><td>倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染</td><td>異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘤、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延</td><td>インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス</td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応注 2)（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）（25.6%）</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）
注 1）海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。
注 2）注射部位反応は投与開始から 1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	5. **高齢者への投与** 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る。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。	4. **高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
	6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用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［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない］。 (2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。 (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること［本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている］。	5. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］
	7. **小児等への投与** (1) 若年性特発性関節炎 4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。） (2) 若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	6. **小児等への投与** 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。
	8. **過量投与** ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大 10 mg/kg まで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。	－
	9. **適用上の注意** (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。 (2) 投与時： 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと。	7. **適用上の注意** (1) **調製時** 1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。［本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。］ 2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) **投与時** 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	2) 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
	10. その他の注意 (1) 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。 (2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。 (3) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。 (4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (5) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。	**8. その他の注意** (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601 例中 18 例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例中 1 例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128 例中 11 例（8.6%）［以上、効能追加時］、キャッスルマン病：35 例中 1 例（2.9%）［承認時］）。 (2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の 3 倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法：本剤 8 mg/kg＋DMARD 群 103/1582 例（6.5%）、プラセボ＋DMARD 群 18/1170 例（1.5%）、単剤療法：本剤 8 mg/kg 群 6/288 例（2.1%）、MTX 単剤群 14/284 例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。 (3) 国内の臨床試験では 2.9 年（投与期間 0.1～8.1 年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では 4.6 年（投与期間 0.0～5.8 年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		(4) ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6 によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。 (5) 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。 (6) 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (7) 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤 8 mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重 100 kg を超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における 1 回投与量の上限は 800 mg とされている。 (8) 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	2016 年 11 月改訂（第 24 版）	2016 年 11 月改訂（第 18 版）

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 1
1.8.1 添付文書（案） 1
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能・効果（案） 8
1.8.2.2 設定根拠 8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 11
1.8.3.1 用法・用量（案） 11
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠 12
1.8.3.2.1 第 III 相試験で用いた用法用量の設定根拠 12
1.8.3.2.1.1 第 I 相試験の結果 12
1.8.3.2.1.2 第 II 相試験の結果 12
1.8.3.2.2 第 III 相試験での用量の検討 14
1.8.3.2.2.1 JADZ 試験及び JADV 試験：バリシチニブ 4 mg のプラセボ及び実薬との比較 14
1.8.3.2.2.2 JADX 試験及び JADW 試験：2 mg 投与群及び 4 mg 投与群を設定した第 III 相試験 15
1.8.3.2.2.3 日本人被験者でのバリシチニブ 4 mg の妥当性 17
1.8.3.2.3 長期投与試験での検討 18
1.8.3.2.4 第 II 相/第 III 相試験の母集団薬物動態/薬力学解析による用量反応関係の検討 18
1.8.3.2.5 推奨用法・用量に関する結論 19
1.8.3.3 用法・用量の使用上の注意（案）の設定根拠 19
1.8.3.3.1 腎機能障害を有する患者に対する投与 19
1.8.3.3.2 抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用 20
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 20

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

オルミエント錠 4 mg、オルミエント錠 2 mg の添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 3999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

オルミエント®錠 4mg
オルミエント®錠 2mg

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）

Olumiant®

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

バリシチニブ錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2017 年 2 月

【警告】

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、致死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。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
2. 感染症
   (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死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。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
   (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。［「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
3. 関節リウマチ患者では、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。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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。］
3. 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］
4. 重度の腎機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれることがある。（「薬物動態」の項参照）］
5. 好中球数が 500/mm^3 未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
6. リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
7. ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験において催奇形性が報告されている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）］

【組成・性状】

販売名	オルミエント錠 4 mg	オルミエント錠 2 mg
成分・含量（1 錠中）	バリシチニブとして 4 mg	バリシチニブとして 2 mg
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン	
性状・剤形	くぼみのある赤白色の円形のフィルムコート錠	くぼみのある淡赤白色の楕円形のフィルムコート錠
外形		
寸法・重量	直径 :約 8.5 mm 厚さ : 約 3 mm 重量 : 約 0.2 g	長径 : 約 9.0 mm 短径 : 約 7.5 mm 厚さ : 約 3 mm 重量 : 約 0.2 g
識別コード	Lilly 4 （刻印）	Lilly 2 （刻印）

【効能・効果】

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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。［「臨床成績」の項参照］
2. 中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］

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	4 mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≦eGFR＜60	2 mg を 1 日 1 回投与
重度	eGFR＜30	投与しない

3. 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、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）］
(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。(「重要な基本的注意」の項参照)］
(3) 易感染性の状態にある患者[感染症を発現するリスクが高い。]
(4) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者［好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］
(5) 中等度又は軽度の腎機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］
(6) 肝機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者への投与経験はない。（「重要な基本的注意」の項参照）］
(7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(8) 腸管憩室のある患者[消化管穿孔があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］
(9) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］
(10) 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者[「重要な基本的注意」の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。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すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、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指導すること。
(2) 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場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。
   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) 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

   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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
(3) 好中球減少が認められるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまでは本剤の投与を中断すること。好中球数が500/mm^{3}未満の場合は、本剤を投与しないこと。［「重大な副作用」の項参照］
(4) リンパ球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認すること。リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中止すること。[「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照]
(5) ヘモグロビン値減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。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止すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］
(6) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。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すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］
(7) 抗リウマチ生物製剤を投与された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る。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すること。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すること。なお、活動性B型肝炎もしくはC型肝炎の患者は臨床試験では除外された。
(8) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
(9) 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る。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。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すること。
(10) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の5～10倍以上に上昇した症例も報告されている。薬物性肝障害が疑われる場合には、本剤の投与を中断すること。
(11) 妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
(12) 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る。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［「臨床成績」の項参照］
(13) 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤の主たる排泄経路は腎であり、P-糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OAT）3、及びmultidrug and toxin extrusion（MATE）タンパク2-K（MATE2-K）トランスポーターの基質である。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	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。プロベネシドとの併用時には本剤を2 mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。［「薬物動態」の項参照］	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。

4. 副作用

関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、本剤が投与された総症例3439例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、41.5%に認められた。主な事象は、上気道感染（9.7%）、帯状疱疹（3.9%）等であった。主な臨床検査値異常は、LDLコレステロール上昇（43.2%）等であった。

日本人の関節リウマチ患者を対象に含む臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、本剤が投与された総症例514例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、68.7%に認められた。主な事象は、上気道感染（24.5%）、帯状疱疹（8.2%）等であった。主な臨床検査値異常は、LDLコレステロール上昇（51.5%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **感染症**：帯状疱疹（3.9%）、肺炎（1.0%）、ニューモシスティス肺炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態

を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **消化管穿孔（頻度不明）**：消化管穿孔があらわれることがあるので、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、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

3) **好中球減少（0.2%）、リンパ球減少（0.9%）、ヘモグロビン減少（0.3%）**：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）（1.0%）、ALT（GPT）（1.4%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) **間質性肺炎（0.1%）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、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、本剤の投与を中止するとともに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）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(2) その他の副作用

次の副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
胃腸障害		悪心	
感染症及び寄生虫症		上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む）、帯状疱疹、単純ヘルペス（ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む）	
皮膚及び皮下組織障害			ざ瘡
臨床検査	LDLコレステロール上昇	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇	CK（CPK）上昇

5. 高齢者への投与

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、慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。［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倍であった。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る。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倍であった[1]。］

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 過量投与

臨床試験において、本剤最大40 mgを単回投与又は1日20 mgを10日間反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤40 mgを単回投与したところ、投与量の90%以上は24時間以内に排泄されることが示唆された。

過量投与の場合、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

10. その他の注意

(1) 本剤2 mg投与群及び4 mg投与群がある二重盲検比較試験4試験及び長期試験の併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2 mg投与群で3.55（2.07, 5.68）、4 mg投与群で5.77（3.77, 8.45）であった。

(2) 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染）がみられた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) **単回投与**

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4及び8 mg[注]を空腹時単回投与したときのバリシチニブの血漿中濃度は投与後約1時間でピークに達した。消失半減期は約6～7時間であった[2]。

表1 健康被験者にバリシチニブ4及び8 mg[注]を単回投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[注1)] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$[注2)] (h)
4 mg	16例	50.7 (25)	0.88 (0.50 – 2.00)	297 (17)	6.39 (5.19 – 7.94)
8 mg	16例	107 (29)	0.88 (0.50 – 2.00)	626 (19)	6.52 (5.05 – 7.59)

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）

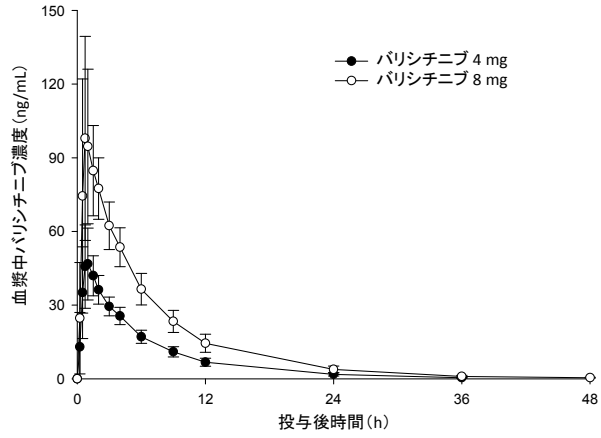


図1 健康被験者にバリシチニブ4及び8 mg[注]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

(2) **反復投与**

第Ⅱ相試験3試験及び第Ⅲ相試験4試験の計7試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。日本人RA患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（個体間変動%）］は、$C_{max,ss}$が58.1 ng/mL（20.8%）、$C_{min,ss}$が3.55 ng/mL（73.1%）、$AUC_{τ,ss}$が414 ng•h/mL（29.8%）、消失半減期が10.9時間（14.9%）と推定された[3]。

2. 吸収

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4 mgを単回経口投与及び4 μgを単回静脈内投与[注]したとき、バリシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった[4]。

3. 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4 mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ14%及び11%低下した[2]。

外国人健康被験者15例にバリシチニブ8 mg[注]を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ11%及び18%低下した[5]。

4. 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4 μgを単回静脈内投与[注]したときの分布容積は76 Lであった[4]。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約50%であった（*in vitro*試験）[6]。

5. 代謝

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝に CYP3A4 が関与することが示された[7]。外国人健康被験者 6 例に ^{14}C で標識したバリシチニブ 10 mg[注]（100 μCi）を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は 95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約 5%に相当する 3 種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約 1%に相当する 1 種類の酸化代謝物が検出された[8]。

6. 排泄

外国人健康被験者 6 例に ^{14}C で標識したバリシチニブ 10 mg[注]（100 μCi）を単回投与したとき、バリシチニブは 75%（未変化体 69%）が尿中に、20%（未変化体 15%）が糞中に排泄された[8]。

7. 腎機能障害患者（外国人での成績）

正常な腎機能を有する被験者（10 例）、軽度（10 例）及び中等度（10 例）の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ 10 mg[注]を、重度の腎機能障害を有する被験者（8 例）にバリシチニブ 5 mg[注]を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い $AUC_{0-\infty}$は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した $AUC_{0-\infty}$は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 41%、122%、305%増加し、C_{max}はそれぞれ 16%、46%、40%増加した[9]。

8. 肝機能障害患者（外国人での成績）

正常な肝機能を有する被験者 8 例及び Child-Pugh 分類 B の中等度肝機能障害を有する被験者 8 例にバリシチニブ 4 mg を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブの $AUC_{0-\infty}$は 2%低下し、C_{max} は 8%増加した[10]。

9. 相互作用（外国人での成績）

(1) 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブは CYP3A の基質であった[7]。また、*in vitro* 試験の結果、バリシチニブは OAT3、P-gp、BCRP 及び MATE2-K トランスポーターの基質であった[11)-14)]。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3 阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブの $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増加した[15]。

表 2 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響[15)-20)]

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比（%）（90%信頼区間） 併用／単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
ケトコナゾール（CYP3A 阻害）	400 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	1.21（1.17, 1.24）	1.08（1.01, 1.17）
フルコナゾール（CYP3A／CYP2C19／CYP2C9 阻害）	200 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	1.23（1.18, 1.29）	1.05（0.950, 1.15）
リファンピシン（CYP3A 誘導）	600 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	0.655（0.622, 0.690）	1.05（0.947, 1.16）
シクロスポリン（P-gp／BCRP 阻害）	600 mg 単回	4 mg 単回	1.29（1.23, 1.36）	0.990（0.913, 1.07）
プロベネシド（OAT3 阻害）	1000 mg 1 日 2 回	4 mg 単回	2.03（1.91, 2.16）	1.03（0.940, 1.13）
オメプラゾール（胃内 pH 上昇）	40 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	1.07（1.05, 1.10）	0.774（0.722, 0.831）
メトトレキサート（複数のトランスポーターの基質）	7.5~25 mg 週 1 回	10 mg 1 日 1 回	0.981[注 1）注 2)]（0.933, 1.032）	1.008[注 1）注 2)]（0.917, 1.108）

注 1）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$
注 2）幾何平均値の比

(2) バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブは CYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 において IC_{50}が算出可能な程度の代謝阻害は認められず（IC_{50}>20 μmol/L）、また CYP3A、1A2、2B6 を 50 μmol/L まで誘導しなかった[21),22)]。*In vitro* 試験の結果、バリシチニブは P-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 に対してそれぞれ 50 μmol/L、100 μmol/L まで阻害しなかった。また、バリシチニブは OAT1（IC_{50}>100 μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4 μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9 μmol/L）、OCT2（IC_{50}=11.6 μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4 μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3 μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7 μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7 μmol/L）を阻害した[12),14),23)-25)]。

表 3 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[20),26)-28)]

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比（%）（90%信頼区間） 併用／単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
シンバスタチン（CYP3A 基質）	40 mg 単回	10 mg 1 日 1 回	0.853（0.759, 0.958）	0.706（0.627, 0.796）
エチニルエストラジオール（CYP3A 基質）	30 μg 単回	10 mg 1 日 1 回	1.00（0.959, 1.04）	0.939（0.894, 0.986）
レボノルゲストレル（CYP3A 基質）	150 μg 単回	10 mg 1 日 1 回	0.869（0.770, 0.980）	0.995（0.907, 1.09）
ジゴキシン（P-gp 基質）	0.25 mg 1 日 1 回	10 mg 1 日 1 回	0.900[注 1)]（0.866, 0.935）	0.882[注 1)]（0.819, 0.950）
メトトレキサート（複数のトランスポーターの基質）	7.5~25 mg 週 1 回	10 mg 1 日 1 回	1.03[注 1）, 注 2)]（0.941, 1.13）	0.95[注 1）, 注 2)]（0.86, 1.05）

注 1）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$
注 2）幾何平均値の比

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。」である。

【臨床成績】

1. 国際共同試験

本剤の有効性は、中等度から重度の活動性リウマチ患者を対象に評価した。

(1) 第Ⅲ相無作為化比較試験：RA-BEAM（JADV）試験[29)]

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な関節リウマチ患者 1305 例（日本人 249 例を含む）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。MTX 併用下、本剤 4 mg を 1 日 1 回経口投与、アダリムマブ 40 mg を 2 週間に 1 回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤投与群における 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。

表 1 投与 12 週時の ACR20、50、70 改善率（mITT 集団）

		本剤 4 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ACR20 改善率[注 1)]	69.6（339/487）	61.2（202/330）	40.2（196/488）
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)] p 値[注 3）, 注 4)]	29.4（23.5, 35.4） p=0.001	21.0（14.2, 27.9）	—
	アダリムマブ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	8.4（1.7, 15.1）	—	—
	ACR50 改善率[注 1)]	45.0（219/487）	34.8（115/330）	16.8（82/488）
	ACR70 改善率[注 1)]	18.9（92/487）	12.7（42/330）	4.7（23/488）
日本人部分集団	ACR20 改善率[注 1)]	66.7（62/93）	60.3（38/63）	34.4（32/93）
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	32.3（18.7, 45.9）	25.9（10.4, 41.4）	—
	アダリムマブ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	6.3（-9.1, 21.8）	—	—
	ACR50 改善率[注 1)]	47.3（44/93）	30.2（19/63）	15.1（14/93）
	ACR70 改善率[注 1)]	16.1（15/93）	23.8（15/63）	1.1（1/93）

%（例数）
注1）ノンレスポンダー補完法
注2）Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）、4 mg 本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%
注3）地域、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性、3 部位以上）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注4）Graphical approach により多重性を調整

また、24 週時の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、プラセボ投与群に比べ、本剤投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた。

表 2 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（mITT 集団）

		本剤 4 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	42.46±50.11 (473)	44.35±51.02 (312)	44.64±50.05 (452)
	投与 24 週時[注 1)]	42.88±50.21 (470)	44.64±51.12 (312)	45.48±50.07 (452)
	ベースラインからの変化量[注 1)]	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)] p 値[注 2),注 3)]	-0.49 (-0.73, -0.25) p=0.001	-0.56 (-0.83, -0.29)	—
日本人部分集団	ベースライン	44.66±51.60 (91)	31.17±31.84 (61)	42.98±54.02 (90)
	投与 24 週時[注 1)]	45.01±51.45 (91)	31.28±31.89 (61)	44.29±53.67 (90)
	ベースラインからの変化量[注 1)]	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	-0.95 (-1.52, -0.38)	-1.27 (-1.91, -0.63)	—

平均値±標準偏差（例数）
注1）線形外挿法
注2）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性、3 部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注3）Graphical approach により多重性を調整

(2) 第Ⅲ相無作為化比較試験：RA-BEGIN（JADZ）試験 [30]

抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者 584 例（日本人 104 例を含む）を対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施した。本剤単独投与群には本剤 4 mg を 1 日 1 回、本剤+MTX 併用投与群には本剤 4 mg を 1 日 1 回及び MTX を 1 週間に 1 回、MTX 単独投与群には MTX を 1 週間に 1 回経口投与した。本剤単独投与群における 24 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX 単独投与群に比べて高く、非劣性が検証された。

表 3 投与 24 週時の ACR 20、50、70 改善率（mITT 集団）

		本剤 4 mg 単独群	本剤 4 mg ／MTX 併用群	MTX 単独群
全体集団	ACR20 改善率[注 1)]	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
	MTX 単独群との差（95%信頼区間）[注 2)] p 値[注 3),注 4)]	14.8 (5.5, 24.1)	16.2 (7.7, 24.8) p=0.001	—
	ACR50 改善率[注 1)]	59.7 (95/159)	63.3 (136/215)	43.3 (91/210)
	ACR70 改善率[注 1)]	42.1 (67/159)	39.5 (85/215)	21.4 (45 /210)
日本人部分集団	ACR20 改善率[注 1)]	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
	MTX 単独群との差（95%信頼区間）[注 2)]	3.0 (-19.2, 25.1)	2.4 (-18.3, 23.0)	—
	ACR50 改善率[注 1)]	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
	ACR70 改善率[注 1)]	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

%（例数）
注1）ノンレスポンダー補完法
注2）Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）、4 mg 単独群と MTX 単独群の比較の非劣性マージン-12%
注3）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注4）Graphical approach により多重性を調整

また、24 週時の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX 単独投与群に比べ、本剤+MTX 併用投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた。

表 4 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（mITT 集団）

		本剤 4 mg 単独群	本剤 4 mg ／MTX 併用群	MTX 単独群
全体集団	ベースライン	13.32±27.03 (154)	11.40±20.16 (199)	11.82±22.19 (192)
	投与 24 週時[注 1)]	13.26±26.44 (152)	11.77±20.30 (198)	12.45±22.38 (191)
	ベースラインからの変化量[注 1)]	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
	MTX 群との差（95%信頼区間）[注 2)] p 値[注 2),注 3)]	-0.22 (-0.52, 0.08) p=0.158	-0.32 (-0.60, -0.04) p=0.026	—
日本人部分集団	ベースライン	6.54±9.82 (27)	12.20±21.18 (37)	15.01±28.57 (34)
	投与 24 週時[注 1)]	7.44±9.73 (27)	12.45±21.30 (37)	15.87±28.43 (34)
	ベースラインからの変化量[注 1)]	0.91±1.78 (27)	0.24±0.96 (37)	0.85±1.38 (34)
	MTX 群との差（95%信頼区間）[注 2)]	0.02 (-0.70, 0.74)	-0.62 (-1.27, 0.03)	—

平均値±標準偏差（例数）
注1）線形外挿法
注2）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注3）Graphical approach により多重性を調整

(3) 第Ⅲ相無作為化比較試験：RA-BUILD（JADX）試験 [31]

MTX を含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）に対して効果不十分な関節リウマチ患者 684 例（日本人 21 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD 併用下、プラセボ又は本剤（4 又は 2 mg）を 1 日 1 回経口投与した。12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、本剤 4 及び 2 mg 投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。

表 5 投与 12 週時の ACR 20、50、70 改善率（mITT 集団）

		本剤 2 mg 群	本剤 4 mg 群	プラセボ群
全体集団	ACR20 改善率[注 1)]	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)] p 値[注 3),注 4)]	26.5 (17.6, 35.3) p=0.001	22.2 (13.2, 31.2) p=0.001	—
	ACR50 改善率[注 1)]	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR70 改善率[注 1)]	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
日本人部分集団	ACR20 改善率[注 1)]	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	33.3 (-12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
	ACR50 改善率[注 1)]	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
	ACR70 改善率[注 1)]	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

%（例数）
注1）ノンレスポンダー補完法
注2）Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）
注3）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注4）Gatekeeping 法により多重性を調整

また、24 週時の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（mTSS）を評価した結果は以下の通りであった。

表 6 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（mITT 集団）

		本剤 2 mg 群	本剤 4 mg 群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	25.78±40.26 (212)	23.71±40.01 (202)	18.54±31.47 (197)
	投与 24 週時[注 1)]	26.62±40.58 (208)	24.34±40.41 (198)	19.40±32.19 (190)
	ベースラインからの変化量[注 1)]	0.43±1.19 (208)	0.27±0.97 (198)	0.80±2.86 (190)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	-0.38 (-0.74, -0.01)	-0.55 (-0.92, -0.19)	—
日本人部分集団	ベースライン	21.60±27.42 (5)	19.93±21.22 (7)	29.63±39.44 (8)
	投与 24 週時[注 1)]	21.60±27.43 (5)	20.71±22.09 (7)	29.74±39.38 (8)
	ベースラインからの変化量[注 1)]	0.00±0.35 (5)	0.79±1.65 (7)	0.11±0.66 (8)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	0.06 (-1.69, 1.80)	0.75 (-0.53, 2.03)	—

平均値±標準偏差（例数）
注 1） 線形外挿法
注 2） 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

(4) 第Ⅲ相無作為化比較試験：RA-BEACON（JADW）試験 [32]

腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者 527 例（日本人 20 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD 併用下、プラセボ又は本剤（4 又は 2 mg）を 1 日 1 回経口投与した。本剤 4 mg 投与群における 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。

表 7 12 週時の ACR 20、50、70 改善率（mITT 集団）

		本剤 2 mg 群	本剤 4 mg 群	プラセボ群
全体集団	ACR20 改善率[注 1)]	48.9 (85/174)	55.4 (98/177)	27.3 (48/176)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)] p 値[注 3),注 4)]	21.6 (11.7, 31.5)	28.1 (18.2, 37.9) p=0.001	—
	ACR50 改善率[注 1)]	20.1 (35/174)	28.2 (50/177)	8.0 (14/176)
	ACR70 改善率[注 1)]	12.6 (22/174)	11.3 (20/177)	2.3 (4/176)
日本人部分集団	ACR20 改善率[注 1)]	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
	プラセボ群との差（95%信頼区間）[注 2)]	0.0 (-56.6, 56.6)	25.0 (-25.0, 75.0)	—
	ACR50 改善率[注 1)]	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
	ACR70 改善率[注 1)]	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

%（例数）
注1）ノンレスポンダー補完法
注2）Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）
注3）地域、生物製剤の使用歴（<3、≧3）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注4）Gatekeeping 法により多重性を調整

(5) **第Ⅲ相継続投与試験：RA-BEYOND（JADY）試験** [33]

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。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤 4 mg の 1 日 1 回投与を 15 ヵ月以上継続され、低疾患活動性（Clinical disease activity index（CDAI）≦10）又は寛解（CDAI≦2.8）を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤 4 mg 継続投与又は本剤 2 mg への減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後 24 週時の CDAI に基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった。

表 8 再割付後 24 週時の CDAI に基づく低疾患活動性、寛解達成率[注)]

再割付時の疾患活動性による患者集団（先行試験）		低疾患活動性（RA-BEAM（JADV）試験、RA-BUILD（JADX）試験、RA-BEACON（JADW）試験）		寛解（RA-BEGIN（JADZ）試験）	
		本剤 2 mg 群	本剤 4 mg 群	本剤 2 mg 群	本剤 4 mg 群
全体集団	低疾患活動性（CDAI≦10）	76.2（144/189）	85.3（163/191）	91.3（21/23）	95.2（20/21）
	寛解（CDAI≦2.8）	37.6（71/189）	44.5（85/191）	69.6（16/23）	66.7（14/21）

%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注）2016 年 1 月 1 日データカットオフ

2. 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

関節リウマチ患者を対象とした本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験の 24 週時以降の長期試験を含む併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤 2 mg 投与群で 0.41（95%信頼区間：0.05, 1.47、発現割合：0.4%、2/479 例）、4 mg 投与群で 0.87（95%信頼区間：0.24, 2.22、発現割合：0.8%、4/479 例）であった。

関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 9 試験の併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は本剤投与群で、0.73（95%信頼区間：0.51, 1.00、発現割合：1.1%、38/3492 例）であった。悪性腫瘍の発現率は、既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている 100 人・年あたりの発現率である 1.05（95%信頼区間：1.01, 1.09）を超えるものではなかった。また投与期間別の発現状況は表の通りであった。

表 9 投与期間別の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

投与期間（評価対象例数・曝露期間）	%（例数）	発現率（/100 人・年）（95%信頼区間）
全体（3492 例・5233.3 人・年）	1.1%（38）	0.73（0.51, 1.00）
0~24 週（3492 例・1530.7 人・年）	0.2%（7）	0.46（0.18, 0.94）
24~48 週（3114 例・1289.2 人・年）	0.3%（10）	0.78（0.37, 1.43）
48~72 週（2583 例・1051.9 人・年）	0.5%（12）	1.14（0.59, 1.99）
72~96 週（1940 例・716.0 人・年）	0.3%（5）	0.70（0.23, 1.63）
96 週~（1167 例・645.4 人・年）	0.3%（4）	0.62（0.17, 1.59）

【薬効薬理】

1. 作用機序

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際に JAK が介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中で JAK 自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）がリン酸化される。リン酸化された STAT は核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する [34]。バリシチニブは 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する [35]。

2. JAK 阻害活性 [35]

バリシチニブは JAK1／JAK2 の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験で JAK1、JAK2、TYK2 及び JAK3 活性を阻害し、その阻害作用の IC_{50} はそれぞれ、5.9、5.7、53 及び＞400 nM である。

3. IL-6 により誘導される STAT3 リン酸化の阻害作用 [36]

バリシチニブを投与した健康被験者の全血を用いたアッセイにおいて、IL-6 により誘導される STAT3 リン酸化を用量依存的に阻害した。その阻害作用はバリシチニブ投与 2 時間後に最大になり、STAT3 リン酸化レベルは 24 時間後にほぼベースラインに戻った。IL-6（JAK1／JAK2 を介したシグナル伝達）又はトロンボポエチン（JAK2／JAK2 を介したシグナル伝達）のどちらで刺激した場合にも同様の阻害効果が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

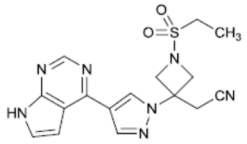
一般名：バリシチニブ（JAN）
Baricitinib

化学名：{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

分子式：$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分子量：371.42

構造式：



性　状：白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　点：約 213 ℃

【包装】

錠剤 4 mg：30 錠 PTP（5 錠×6）
錠剤 2 mg：30 錠 PTP（5 錠×6）

【主要文献及び文献請求先】

1) 社内資料：バリシチニブの生殖発生毒性試験
2) 社内資料：日本人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験
3) 社内資料：関節リウマチ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）
4) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験
5) 社内資料：外国人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験
6) 社内資料：蛋白結合（*in vitro*；ラット、イヌ及びヒト血清及び血漿）
7) 社内資料：代謝に関連するヒト CYP 分子種の同定（*in vitro*）
8) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態試験
9) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験
10) 社内資料：肝機能障害被験者における薬物動態試験
11) 社内資料：P-gp の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価（*in vitro*）
12) 社内資料：BCRP の基質となる可能性の評価（*in vitro*）
13) 社内資料：OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 の基質となる可能性の評価（*in vitro*）
14) 社内資料：MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価（*in vitro*）
15) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用試験
16) 社内資料：ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用試験
17) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験
18) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用試験
19) 社内資料：オメプラゾールとの薬物相互作用試験
20) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験
21) 社内資料：CYP の阻害についての検討（*in vitro*）
22) 社内資料：CYP の誘導についての検討（*in vitro*）
23) 社内資料：OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性の評価（*in vitro*）
24) 社内資料：OATP1B3 の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価（*in vitro*）
25) 社内資料：BCRP を阻害する可能性の評価（*in vitro*）
26) 社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験
27) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験
28) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
29) 社内資料：MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（RA-BEAM（JADV）試験）
30) 社内資料：抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（RA-BEGIN（JADZ）試験）
31) 社内資料：MTX を含む cDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（RA-BUILD（JADX）試験）
32) 社内資料：TNF 阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（RA-BEACON（JADW）試験）
33) 社内資料：関節リウマチ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検討する多施設共同第Ⅲ相試験（RA-BEYOND（JADY）試験）
34) Higashi, Y.: Folia Pharmacol. Jpn., **144**（4）, 160 （2014）
35) Fridman, J. S. et al.: J. Immunol., **184**（9）, 5298 （2010）
36) Shi, J. G. et al.: J. Clin. Pharmacol., **54**（12）, 1354 （2014）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 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（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

® ：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

1.8.2.2 設定根拠

活動性関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を、主として、国際共同第 III 相比較試験（JADV 試験、JADZ 試験、JADX 試験及び JADW 試験）及びそれらの併合解析結果、並びに長期投与継続試験（JADY 試験）により評価した。

バリシチニブは、cDMARD 及び bDMARD のうち最も標準的に用いられる MTX 及びアダリムマブとの直接比較により有効性を示した経口剤である。バリシチニブは、MTX を含む DMARD の治療経験のない RA 患者及び cDMARD 又は bDMARD で効果不十分な患者の両方に臨床的な効果を示した。

(1) 臨床症状の改善効果

いずれの試験でも、主要評価項目である ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群で MTX 単独投与群又はプラセボ投与群に比べ、統計学的に有意に高かった。12 週時点でのバリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の投与群間差（95%CI）は 22.2%（13.2、31.2）～29.4%（23.5、35.4）であり、24 週時点でのバリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の投与群間差（95%CI）は 14.8%（5.5、24.1）であった。また、12 週時点のバリシチニブ 4 mg 投与群の ACR20 改善率はアダリムマブ投与群に比べても統計学的に有意に高かった［（投与群間差（95%CI）：8.4%（1.7、15.1）］。バリシチニブ 2 mg 投与群の ACR20 改善率も、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

バリシチニブ 4 mg 投与は主要評価時点以降の ACR20 改善率においても、プラセボ、MTX、及びアダリムマブを上回る有効性を示した。

(2) 疾患活動性の低下

JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験で、12 週時点での DAS28-hsCRP の変化量は、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示し、JADX 試験のバリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少を示した。JADW 試験では、gatekeeping 法による多重性の調整はされていないが、バリシチニブ 2 mg 投与群でプラセボ投与群と比べた有意な減少が認められた。また、JADZ 試験の 24 週時点では、MTX 単独投与群と比べ、バリシチニブ単独投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意な減少を示した［MTX 単独投与群との投与群間差（95%CI）：バリシチニブ単独投与群-0.69（-0.98、-0.40）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群-0.78（-1.05、

-0.51）］。JADV 試験の 12 週時点では、アダリムマブ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した［投与群間差（95%CI）：-0.28（-0.44、-0.12）］。

(3) 身体機能障害の改善効果

身体機能障害の改善は、RA に関連する障害を評価（身体機能評価）するために広く用いられている自己記入式の質問票である HAQ-DI によって評価した。

JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験において、12 週時点における HAQ-DI の変化量は、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した。JADZ 試験において、24 週時点におけるベースラインからの HAQ-DI の変化量は、MTX 単独投与群（-0.72）と比べバリシチニブ単独投与群（-1.00）及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群（-0.95）で統計計学的に有意な減少を示した。

JADV 試験において、12 週時点における HAQ-DI の変化量は、アダリムマブ投与群（-0.55）と比べバリシチニブ 4 mg 投与群（-0.65）で統計学的に有意な減少を示した。

(4) 関節破壊の進展防止効果

Food and Drug Administration（FDA）及び Committee for Medical Products for Human Use（CHMP）が認めているように、近年の RA の臨床試験では、X 線撮影による関節の構造的損傷の進行に対する効果について、プラセボとの比較において統計学的な有意差を示すのが困難になっているとされ、プラセボ対照投与期間の制限や投与後数ヵ月でのレスキュー治療の設定が寄与因子として言及されている。

バリシチニブの第 III 相試験 3 試験（JADV 試験、JADZ 試験及び JADX 試験）では、対照群に比べて統計学的に有意な関節の構造的損傷の進行抑制が認められた。関節の構造的損傷の進行は、両手／両手首及び両足の X 線画像により 44 関節の骨びらん及び 42 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化して評価する mTSS を用いた。

JADV 試験において、24 週時点におけるベースラインからの mTSS 変化量は、プラセボ投与群（0.90）に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群（0.41）で統計学的に有意な抑制が認められた。また、JADZ 試験の 24 週時点において、MTX の単独投与群（0.61）に比べ、バリシチニブ 4 mg（0.39）及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与（0.29）の両投与群で mTSS の増加の抑制が見られ、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群との差は統計学的に有意であった。

JADX 試験では mTSS の変化を探索的に評価した。24 週時点におけるベースラインからの mTSS 変化量は、プラセボ投与群に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群で統計学的に有意な抑制が認められた。バリシチニブ 2 mg 投与群では、骨びらんスコアについては統計学的な有意差が認められなかったものの、4 mg 投与群では骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアでも一貫して統計学的な有意差が認められた。

(5) 患者報告アウトカムの改善

JADV 試験及び JADX 試験では、患者報告アウトカムとして、朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度（NRS）、最も強い疼痛（NRS）、最も重い疲労（NRS）のいずれもプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との比較を主な副次評価項目として評価した。

JADX 試験の 12 週時点において、いずれの評価項目についてもプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な改善が認められた。2 mg 投与群でも、すべての項目でプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な改善が認められた。

JADV 試験の 12 週時点において、いずれの評価項目についてもプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な改善が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与群はアダリムマブ投与群と比べても、すべての項目で統計学的に有意な改善が認められた。

(6) 低疾患活動性及び寛解の達成

RA 治療においては低疾患活動性や寛解を目指すことが治療目標と考えられており、簡易疾患活動性指標（SDAI）、臨床疾患活動性指標（CDAI）、DAS28 等の低疾患活動性基準及び寛解を達成した被験者の割合、EULAR の反応基準、Boolean の寛解基準などの各基準を用いて、低疾患活動性達成率及び寛解率を評価した。第 III 相試験 4 試験のうち、JADW 試験の主要評価時点において、SDAI 寛解率、CDAI 寛解率、Boolean 基準の寛解率でプラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群での統計学的有意差が認められなかったが、それらを除いて、すべての試験の主要評価時点において、各基準を用いた低疾患活動性達成率及び寛解率でプラセボ投与群及び MTX 単独投与群に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群での統計学的に有意な差が認められた。また、プラセボ投与群に比べバリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意な差が認められた。JADW 試験では 24 週時点における SDAI 寛解率及び CDAI 寛解率でプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な差が認められた。

(7) DMARD 未治療の RA 患者における有効性及び安全性

MTX を含む DMARD による治療を全く受けたことがない、あるいはほとんど受けたことがない（MTX 投与週 1 回 3 週投与まで）被験者を対象とした JADZ 試験において、バリシチニブの 4 mg 単独投与又は MTX との併用投与により、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能及び寛解率などの有効性の評価項目で、MTX の単独投与に比べて迅速かつ確実な改善効果が 52 週間の投与期間を通して認められた。

関節の構造的損傷の進行について X 線撮影による mTSS の変化量も、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では MTX 単独与群に比べて統計学的に有意に高い抑制効果が認められた。

また、バリシチニブ 4 mg 投与及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与による安全性も確認された。

(8) MTX 効果不十分の RA 患者における有効性及び安全性

MTX に効果不十分又は不耐性の被験者を対象とした JADV 試験において、バリシチニブの投与により 52 週間の投与期間を通して臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能、寛解率及び被験者報告アウトカムなどの有効性の評価項目で、プラセボ投与に比べ迅速、確実、かつ持続的な改善効果が認められた。

JADV 試験では、バリシチニブ 4 mg の QD 投与により実薬対照のアダリムマブに比べても、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能及び被験者報告アウトカムなどの有効性の評価項目で、統計学的に有意な改善効果を示した。

また、MTX に効果不十分又は不耐性の被験者へのバリシチニブ投与による安全性も確認された。

(9) cDMARD 効果不十分例における有効性及び安全性

cDMARD に効果不十分又は不耐性の RA 患者を対象とした JADX 試験において、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の QD 投与はプラセボ投与に比べ、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能、寛解率、被験者報告アウトカムにおける改善効果、及び X 線撮影による関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した。

また、cDMARD に効果不十分又は不耐性の患者の 24 週までのバリシチニブ投与による安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は良好であった。

(10) 生物学的製剤（bDMARD）効果不十分例における有効性及び安全性

RA 治療のガイドラインでは、bDMARD に効果不十分な治療抵抗性の患者において、寛解を達成することは困難な治療目標となる可能性が示されている。bDMARD である TNF 阻害薬に効果不十分な患者を対象とした JADW 試験において、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能において改善効果を示した。SDAI 寛解率については、主要評価時点である 12 週時点ではプラセボと比べ統計学的な有意差が認められなかったが、24 週時点の評価でバリシチニブ 4 mg 投与群（9.0%）でプラセボ投与群（2.3%）に比べ統計学的に有意に高かった。

また bDMARD である TNF 阻害薬に効果不十分な患者へのバリシチニブ投与は、いずれも安全で忍容性も良好であった。

(11) 長期投与時における有効性の維持

JADZ 試験及び JADV 試験は、52 週間の二重盲検実薬対照比較試験として実施し、対照薬と比較した有効性が、投与初期から試験期間を通じて認められた。

また、第 III 相試験等を完了した被験者を対象に実施した長期継続投与試験 JADY 試験において、JADY 試験参加後 48 週時点において、JADY 試験のベースライン時と比べ有効性の減弱は認められず、長期投与時における有効性の維持が確認された。

以上より、活動性関節リウマチ患者に対するバリシチニブ投与による治療は関節破壊の進展防止効果も含めて有用であると考えられたため、効能・効果（案）を「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）」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。［「臨床成績」の項参照］
2. 中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］
3. 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、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害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。

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.3.2.1 第 III 相試験で用いた用法用量の設定根拠

1.8.3.2.1.1 第 I 相試験の結果

外国人を対象に実施した単回投与試験である JADF 試験、反復投与試験である JADE 試験、及び日本人を対象に実施した単回投与及び反復投与試験である JADM 試験で薬物動態を評価した結果、外国人と日本人の薬物動態に明らかな差は認められなかった。

第 I 相試験の結果及び第 IIa 相試験である JADC 試験の結果を基に、日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、先に実施されていた外国での第 IIb 相試験（JADA 試験）と同様に、プラセボ対照二重盲検投与期の用量としてバリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg の 1 日 1 回投与を設定した。

1.8.3.2.1.2 第 II 相試験の結果

外国人を対象に実施した第 IIa 相試験である JADC 試験では、生物学的製剤を含む DMARD に対し効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブ 4、7、10 mg を 12 週間 1 日 1 回投与しプラセボと比較した。有効性の主要評価項目である 12 週時の ACR20 改善率（LOCF）は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群と同程度であり、統計学的に有意な用量依存性は認められなかった（Cochran-Armitage 傾向検定、p=0.0619）。一方、有害事象の発現例及び有害事象による中止例の割合は、10 mg 投与群で最も高かった。また、ヘモグロビン（平均値）は、ベースラインからの用量依存的な減少（約 2%～8%）を示した。

外国人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADA 試験では、MTX を併用している活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した。主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群（42%）と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合投与群（76%）で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。ベイズの用量反応モデルを適用して投与 12 週時の ACR20 改善率を評価した。各投与群での真の改善率がプラセボでの真の改善率に優る事後確率が、85%を超える場合を「有意」な差として事前に定義した。投与 12 週時の ACR20 改善率がプラセボ投与群と比べて 20%を超えて優っている確率は、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では 95%を超えたが、1 mg 投与群及び 2 mg 投与群では 20%未満であった。

バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群でも、種々の有効性評価項目で、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意な差が認められたが、寛解率や核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）を用いた骨炎及び関節破壊の評価項目では、2 mg 投与群でプラセボ投与群との差が見られなかった。バリシチニブ 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群ではより一貫した結果が得られ、より早い時点から有効性が確認された。バリシチニブ 8 mg 投与群で観察された有効性は 4 mg 投与群と同程度であった。

投与 12 週時までの有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 46%、バリシチニブ 1 mg 投与群 41%、2 mg 投与群 46%、4 mg 投与群 42%、8 mg 投与群 52%であり、8 mg 投与群で発現割合が最も高かった。また、ヘモグロビン（平均値）には用量依存的な減少が認められ、8 mg 投与群ではベースラインの 12.72 g/dL から 12 週時点に 12.20 g/dL に統計学的に有意な低下が認められた。

本試験では、12 週間のプラセボ対照二重盲検投与期（Part A）を完了した被験者を対象に、バリシチニブ 2 mg 1 日 2 回投与と 4 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を比較した。その結果、1 日 1 回投与を上回る 1 日 2 回投与の有用性は得られなかった。

日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、MTX で効果不十分な日本人活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した。主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群（31%）と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合群（77%）で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。12 週時の ACR20/50/70 改善率は、すべてのバリシチニブ投与群で、プラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。

種々の有効性評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群と比べ一貫した有効性が認められた。バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群でも多くの有効性評価項目で効果が認められた。しかし、ACR 改善率、ACR コアセットの圧痛関節数（68 関節数）及び腫脹関節数（66 関節数）に関しては、バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群と比べて、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群で早期から改善を示した。また、身体機能を評価した HAQ-DI の変化量では、統計学的に有意な用量反応性が認められ、4 mg 投与群での減少が大きかった。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与群（53%）、バリシチニブ 1 mg 投与群（46%）、2 mg 投与群（50%）、4 mg 投与群（54%）に比べて、8 mg 投与群（75%）で高かった。

JADN 試験と JADA 試験での薬物動態を比較した結果、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者にバリシチニブを反復投与したときの薬物動態パラメータに顕著な違いは認められなかった。

以上、JADC 試験及び JADA 試験の結果、4 mg 以上の用量では有効性の発現に大きな違いが見られなかったこと、高用量では高い有害事象の発現割合やヘモグロビン値の減少が認められたこと、1 日 1 回投与を上回る 1 日 2 回投与のベネフィットが認められなかったことなどから、第 III 相試験の用量として 4 mg 1 日 1 回投与を選択した。また、第

III 相試験 4 試験のうち 2 試験（JADX 試験及び JADW 試験）では、4 mg が至適用量であることを確認するため、低用量の 2 mg 1 日 1 回投与も設定して評価した。

JADN 試験の結果、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与がバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与よりも有効で、安全性プロファイルも良好であったことから、日本人被験者でもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えた。[redacted]

1.8.3.2.2 第 III 相試験での用量の検討

1.8.3.2.2.1 JADZ 試験及び JADV 試験：バリシチニブ 4 mg のプラセボ及び実薬との比較

MTX による治療をほとんど受けたことがないか全くなく（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ MTX 以外の DMARD による治療経験がない活動性 RA 患者を対象とした JADZ 試験で、MTX 単独投与、バリシチニブ 4 mg 単独投与、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与の有効性と安全性を比較した。

主要評価項目は 24 週時点の ACR20 改善率であり、MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の群間差（95%CI）は 14.8（5.5、24.1）で 95%CI の下限が-12%を超えていたことから非劣性が確認された。また、95%CI の下限が 0 を上回っており、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率は MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意に高かった。Gatekeeping 法を用いて評価した主な副次評価項目として、24 週時点の HAQ-DI 変化量、DAS28-hsCRP 変化量、SDAI 寛解率により、MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群、及び MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群とを 24 週時点で比較した。その結果、バリシチニブ 4 mg 投与群、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群のいずれでも、これらの有効性評価項目で一貫して、MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意な効果が認められた。主な副次評価項目である 24 週時点での mTSS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の 0.29 ± 0.10 に対して、MTX 単独投与群では 0.61 ± 0.11 であり、併用投与群の変化量は統計学的に有意に小さかった［投与群間差：-0.32（-0.60、-0.04）］。

投与 52 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 71.9%、バリシチニブ 4 mg 投与群 71.1%、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 77.7%であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。一方、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 5.2%、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.7%、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 10.7%であり、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

以上、バリシチニブ 4 mg 単独投与は MTX 単独投与に比べ、各種の有効性評価項目で一貫して改善効果を示した。mTSS による関節の構造的損傷の評価では、MTX 単独投与に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で抑制が認められ、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では統計学的な有意差が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認された。

MTX に効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした JADV 試験で、プラセボ投与、バリシチニブ 4 mg 投与、アダリムマブ投与の有効性と安全性を比較した。

主要評価項目は 12 週時点の ACR20 改善率であり、プラセボ投与群 40.2%とバリシチニブ 4 mg 投与群 69.6%の群間差（95%CI）は 29.4（23.5、35.4）で、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率が統計学的に有意に高かった。Gatekeeping 法を用いて評価した主な副次評価項目として、12 週時点の HAQ-DI 変化量、DAS28-hsCRP 変化量、SDAI 寛解率、及び被験者報告アウトカムである朝の関節のこわばりの持続時間、その程度（NRS）、最もひどい疲労のスコア（NRS）、最も強い痛みのスコア（NRS）により、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の有効性を 12 週時点で比較した。その結果、バリシチニブ 4 mg 投与群では、これらの有効性評価項目で一貫してプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高い効果が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与群は ACR20 改善率、DAS28-hsCRP 変化量及び HAQ-DI 変化量で、アダリムマブ投与群に比べて統計学的に有意に高い効果を示した。主な副次評価項目である 24 週時点での mTSS 変化量（最小二乗平均値±SE）は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 0.41 ± 0.10 であり、プラセボ投与群の 0.90 ± 0.10 に比べて、その変化量は統計学的に有意に小さかった［投与群間差：-0.49（-0.73、-0.25）］。また、アダリムマブ投与群の変化量は 0.33 ± 0.11 であり、バリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群との差は 0.07（-0.19、0.34）で、統計学的な有意差は認められなかった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 60.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 71.3%、アダリムマブ投与群 67.9%であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。投与 52 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 78.9%、アダリムマブ投与群 76.7%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群との間に大きな差は認められなかった。なお、プラセボ投与群の被験者は、投与 24 週以降はバリシチニブ 4 mg 投与に切り替えた。

以上、バリシチニブ 4 mg 投与により、プラセボ投与に比べて各種の有効性評価項目で一貫して有効性が認められた。mTSS による関節の構造的損傷の抑制の評価でも、プラセボ投与に比べてバリシチニブ 4 mg 投与の効果が認められた。いくつかの有効性評価項目（ACR20 改善率、DAS28-hsCRP 変化量及び HAQ-DI 変化量）では、アダリムマブ投与に比べても有効性が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認された。

1.8.3.2.2.2 JADX 試験及び JADW 試験：2 mg 投与群及び 4 mg 投与群を設定した第 III 相試験

cDMARD に効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした JADX 試験、及び TNF 阻害薬に効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした JADW 試験では、バリシチニブ 2 mg 投与及び 4 mg 投与とプラセボ投与の有効性と安全性を比較した。

(1) JADX 試験

JADX 試験において、主要評価項目である投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（61.7%）でプラセボ投与群（39.5%）に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群（65.9%）でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。主な副次評価項目であるベースラインからの HAQ-DI の変化量（プラセボ投与群-0.34、バリシチニブ 2 mg 投与群-0.54、バリシチニブ 4 mg 投与群-0.53）、DAS28-hsCRP の変化量（プラセボ投与群-1.08、バリシチニブ 2 mg 投与群-1.83、バリシチニブ 4 mg 投与群-1.92）及び SDAI 寛解率（プラセボ投与群 0.9%、バリシチニブ 2 mg 投与群 9.2%、バリシチニブ 4 mg 投与群 8.8%）で、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群はプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に優れた結果を示した。

プラセボ投与群と比較した効果の発現は、バリシチニブ 2 mg 投与群に比べて 4 mg 投与群で一貫して早かった。プラセボ投与群に対する統計学的な有意差は、ACR コアセットの圧痛関節数、被験者による痛みの評価、被験者による疾患活動性の全般評価及び医師による疾患活動性の全般評価、HAQ-DI の変化量、朝の関節のこわばりの重症度、最も強い疼痛など多くの評価項目で 1 週時点から認められた。最もひどい疲労では 2 週時点から認められた。一方、バリシチニブ 2 mg 投与群でのプラセボ投与群に対する統計学的な有意差は、HAQ-DI のベースラインからの変化量や朝の関節のこわばりの重症度の評価では 8 週時点から、最もひどい疲労の評価では 12 週時点で認められるなど、より遅い時点から効果の発現が見られた。また、健康関連評価項目についても、FACIT-F スコアではバリシチニブ 2 mg 投与ではプラセボ投与群に対する統計学的な有意差は認められなかったが、4 mg 投与群では 24 週時点でプラセボ投与群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

24 週時点での mTSS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）も、プラセボ投与群（0.70 ± 0.14）と比べてバリシチニブ 2 mg 投与群（0.33 ± 0.14）及び 4 mg 投与群（0.15 ± 0.14）で統計学的に有意に小さかった［投与群間差（95%CI）：それぞれ、-0.38（-0.74、-0.01）、-0.55（-0.92、-0.19）］。投与 24 週時での骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（0.47 ± 0.10）と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群（0.11 ± 0.10）では統計学的に有意に小さかったが［-0.36（-0.61、-0.11）］、バリシチニブ 2 mg 投与群（0.30 ± 0.09）では有意差は認められなかった［-0.17（-0.42、0.07）］。また、mTSS の変化が最小検出限界以下であった被験者の割合について、直線外挿法及び LOCF 解析では、バリシチニブ 2 mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ統計学的な有意差が認められなかったのに対し、4 mg 投与群では統計学的な有意差が認められた。

以上、主要評価項目及び主な副次評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与群と同様に 2 mg 投与群もプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な改善効果を示したが、効果の発現時期は一貫して 4 mg 投与群で 2 mg 投与群よりも早かった。骨びらんスコア及び mTSS の変化が最小検出限界以下であった被験者の割合についても、バリシチニブ 4 mg 投与群ではいずれの解析方法を用いた場合でも一貫して統計学的な有意差が認められ、頑健な結果を示した。

一方、投与 24 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 70.6%、バリシチニブ 2 mg 投与群 67.2%、4 mg 投与群 71.4%であり、プラセボ投与群との間に大きな差は見られなかった。安全性プロファイルを評価した結果、全体として、24 週までの投与によるバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は良好であった。

(2) JADW 試験

JADW 試験において、有効性の主要評価項目である 12 週時点での ACR20 改善率のプラセボ投与群に対する投与群間差（95%CI）は、バリシチニブ 2 mg 投与群が 21.6（11.7、31.5）、4 mg 投与群が 28.1（18.2、37.9）であり、いずれもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高い値を示した。また、主な副次評価項目であるベースラインからの HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の変化量でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に優れた効果を示したが、SDAI 寛解率［投与群間差（95%CI）：2 mg 投与群 0.6（-2.3、3.5）、4 mg 投与群 3.4（-0.4、7.1）］では有意差が認められなかった。

各種有効性評価項目におけるプラセボ投与群と比較した効果の発現は、バリシチニブ 4 mg 投与群では迅速かつ持続的であり、一貫して統計学的に有意な有効性を示した。プラセボ投与群と比較した時、2 mg 投与群では、圧痛関節数及び腫脹関節数ではそれぞれ 12～16 週、12～20 週時点においてのみ統計学的な有意差が認められ、ESR では 2 週時点においてのみ統計学的な有意差が認められた。また、24 週時点における DAS28-ESR≤2.6 達成率、DAS28-ESR≤3.2 達成率、SDAI 寛解率、CDAI≤2.8 達成率、CDAI≤10.0 達成率などでも、プラセボ投与群と比較した統計学的な有意差は、バリシチニブ 2 mg 投与群よりも 4 mg 投与群で一貫して認められた。

一方、投与 24 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 63.6%、バリシチニブ 2 mg 投与群 70.7%、4 mg 投与群 77.4%であり、プラセボ投与群に比べ 4 mg 投与群で有意に高かった（p=0.006）。安全性プロファイルを評価した結果、全体として、24 週までの投与によるバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は良好であった。

JADX 試験及び JADW 試験の結果から、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg のいずれにおいても有効性が確認されたが、プラセボと比較したとき、バリシチニブ 4 mg は 2 mg よりも一貫して治療効果が大きく、かつ迅速な効果の発現が見られた。また、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与は、いずれも安全で忍容性も良好であった。

以上の結果から、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与はバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与に比べより一貫した有効性を示すと考える。

1.8.3.2.2.3 日本人被験者でのバリシチニブ 4 mg の妥当性

JADZ 試験及び JADV 試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目とした有効性評価項目において、日本人集団と全体集団の結果の一貫性が示されたと考えられた。また、

日本人集団と全体集団の安全性を評価した結果、臨床的に問題となる日本人に特有の懸念は認められず、日本人集団の結果と全体集団の結果は同様であった。以上より、両試験の全被験者の結果を用いて、日本人での有効性及び安全性の評価が可能と考えた。

また、JADX 試験及び JADW 試験では、日本人被験者数はそれぞれ 21 例及び 20 例と限定的であったが、ACR20/50/70 改善率を用いて比較した結果、日本人集団での全体的な傾向はそれぞれの試験での全体集団の結果と明らかな違いはみられなかった。

以上、第 III 相試験 4 試験の結果及び第 II 相試験（JADN 試験）の結果から、日本人患者においてもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が至適用量であると考える。

1.8.3.2.3 長期投与試験での検討

長期継続投与試験の JADY 試験で、ベースライン及び 48 週時点での有効性を、先行試験での投与群及び JADY 試験での投与群別に評価した結果、先行試験や投与群の種類にかかわらず、効果の維持が認められた。ほとんどの反応率や達成率などの評価項目で、JADY 試験での 48 週間の追加投与後の反応率や達成率は、JADY 試験のベースラインと同程度であった。ほとんどの連続変数の評価項目では、バリシチニブ継続投与期間での経時的な疾患活動性の上昇は認められなかった。先行試験で達成された疾患活動性の改善が、JADY 試験での 48 週間の追加投与後、維持されるか、又は更に改善した。

また、JADY 試験では CDAI による寛解（CDAI スコア≤2.8）又は低疾患活動性（CDAI スコア≤10）を達成した被験者で、バリシチニブ 2 mg への用量減量の効果を評価した。バリシチニブ 4 mg を 15 ヵ月以上投与され、低疾患活動性又は寛解を維持している被験者を対象に、バリシチニブ 4 mg 継続投与群と 2 mg 減量群に割り付けた結果、再割り付け後 12 週の時点で、バリシチニブ 2 mg 減量群で 4 mg 継続投与群と比較して疾患活動性の統計学的に有意なわずかな上昇が認められた。しかし、同評価時点で、バリシチニブ 4 mg 継続投与群の方の割合が高かったものの、2 mg 減量群においても、多数の被験者が再割付前に達成した低疾患活動性又は寛解を維持していた。

バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与により疾患コントロールが維持されている患者のうち、個人の治療目標や臨床反応によっては、2 mg への減量が可能となる患者もいることが示唆された。

1.8.3.2.4 第 II 相/第 III 相試験の母集団薬物動態/薬力学解析による用量反応関係の検討

第 II 相試験 3 試験（JADC 試験、JADA 試験、JADN 試験）及び第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）のデータを用いた曝露量の四分位解析及び PopPK/PD モデルで、ACR20/50/70 改善率並びに DAS28-hsCRP による寛解率及び低疾患活動性達成率を指標として用量/曝露量－反応関係を検討した。

曝露量（$C_{av,\ ss}$）の四分位解析では、第 1 四分位の患者の多くはバリシチニブ 2 mg 投与群であり、第 3 及び第 4 四分位の患者のほとんどは 4 mg 投与群であった。投与 12 及び 16 週時の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP 寛解率/低疾患活動性達成率は、

$C_{av, ss}$ が第 1 四分位の患者と比較して第 2～4 四分位の患者で高く、臨床的に意味のある差が認められた。

PopPK/PD モデルを用いて推定した結果、いずれの指標（ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP 寛解率/低疾患活動性達成率）でも、4 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間の範囲内で、用量/曝露量－反応曲線はプラトーに達した。有効性のすべての指標の反応は、第 III 相試験のいずれの評価時点及びいずれの RA 被験者集団でもバリシチニブ 2 mg 投与時より 4 mg 投与時の方が若干高く、この結果は投与 4、12 及び 16 週時で一貫していた。

以上、バリシチニブの曝露量と臨床反応（ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP 寛解率/低疾患活動性達成率）の間には正の関係が認められた。多様な被験者集団において、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与は 2 mg 1 日 1 回投与よりも曝露量が大きく、臨床反応もより大きいことが示された。

1.8.3.2.5 推奨用法・用量に関する結論

有効性評価に用いた試験から得られた結果は、プラセボ、MTX 又はアダリムマブと比較して、いずれも一貫してバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が推奨用量として適切であることを示すものであった。バリシチニブ 2 mg も複数の指標で有効性を示したが、効果発現の迅速さ、治療効果の大きさ、結果の一貫性の点で、4 mg の方が優れていた。一方、JADY 試験の 2 mg 減量群への再割付の結果から、4 mg 投与により RA 症状の持続的なコントロールが達成できている被験者での 2 mg への減量は、維持療法の一つとして考慮可能な選択肢であると考えられた。

バリシチニブの 4 mg 1 日 1 回投与を推奨用量とすることは、当該用量が試験間や、多様な被験者集団と多様な評価項目及び多数の被験者に対する解析を通じて最適な有効性を示した結果と一致する。一方、実施した臨床試験の結果から、有効性の頑健性は 4 mg 1 日 1 回投与には劣るものの、患者の症状によっては、バリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与への減量も選択肢に加えるべきと考える。なお、eGFR が 30 以上 60 以下の腎機能障害を有する患者に対しては、バリシチニブ 2 mg が推奨用量である。

日本人被験者における、薬物動態の評価並びに有効性及び安全性の結果から、日本人 RA 患者でもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が至適用量であると考えた。

以上により用法及び用量（案）として「通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。」を設定した。

1.8.3.3 用法・用量の使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.3.3.1 腎機能障害を有する患者に対する投与

バリシチニブの主な排泄経路は腎臓であるので、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る。

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 試験では、バリシチニブの曝露量は腎機能の低下にともなって増加した。

腎機能障害の薬物動態に及ぼす影響を臨床第 II 相試験及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析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ないが、AUC は腎機能の低下にともなって増大するという結果が確認された。すなわち、軽度の腎機能障害を有する被験者の AUC は、正常な腎機能を有する被験者の AUC と変わらなかったが、中等度の腎機能障害（30 ≤ eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m^2）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 倍に増加した。

以上より、中等度の腎機能障害を有する RA 患者では、バリシチニブの用量は 1 日 1 回 2 mg の投与が適切と考えられることから用法用量に関する使用上の注意（案）として「中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」を設定した。

1.8.3.3.2 抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用

臨床試験の実施計画、企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］を参考に、バリシチニブ（以下、本剤）投与時の併用薬について「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、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害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。」の情報を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、本剤の国内（国際共同試験を含む）、外国の臨床試験、CCDS 並びに医薬品リスク管理計画書（案）（第 1.11 項）に基づき、既承認の関節リウマチ治療薬の使用上の注意を参考に「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 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、致死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。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 2. 感染症 (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死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。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ (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。［「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 3. 関節リウマチ患者では、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。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。	1. 本剤はJAK阻害作用を有しており、免疫応答に影響を与える等のリスクの可能性があるため、本剤の有効性及び危険性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が開始されるよう、他の関節リウマチ治療薬の添付文書を参考に注意喚起を設定した。 2. 本剤はJAK阻害作用を有しており、免疫応答に影響を与える等のリスクの可能性があるため、他の関節リウマチ治療薬の添付文書を参考に、特に重篤な感染症及び結核に対する注意喚起を設定した。 3. 本剤の効能・効果を「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）」と設定したことから、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旨、注意喚起した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 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。］ 3. 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］ 4. 重度の腎機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれることがある。（「薬物動態」の項参照）］ 5. 好中球数が 500/mm^{3}未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 6. リンパ球数が 500/mm^{3}未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 7. ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験において催奇形性が報告されている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）］	1. 一般に過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。 2. 本剤投与後に、敗血症等の重篤な感染症の症状が悪化する可能性を考慮し禁忌とした。 3. 本剤投与後に、結核の症状が悪化する可能性を考慮し禁忌とした。 4. 本剤の主な排泄経路は腎排泄であり、重度の腎機能障害を有する患者では、本剤の血中濃度が増加し、副作用があらわれる可能性があることから設定した。 5. 好中球数が 500/mm^{3}未満の患者への投与経験はなく、本剤投与により好中球減少がさらに悪化する可能性があることから設定した。 6. リンパ球数が 500/mm^{3}未満の患者への投与経験はなく、本剤投与によりリンパ球数減少がさらに悪化する可能性があることから設定した。 7. ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者への投与経験はなく、本剤投与によりヘモグロビン値減少がさらに悪化する可能性があることから設定した。 8. JAK／シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路は細胞接着や細胞極性に関与するため、初期胚発生に影響が生じる可能性があること、動物実験では催奇形性が報告されていること、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ることから設定した。
1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (3) 易感染性の状態にある患者［感染症を発現するリスクが高い。］ (4) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者［好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (5) 中等度又は軽度の腎機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (6) 肝機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者への投与経験はない。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (8) 腸管憩室のある患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参	(1) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。 (2) 結核の既感染患者では本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性があることから設定した。 (3) 易感染性の状態にある患者では、感染症を発現するリスクが高いことから設定した。 (4) 本剤投与により、さらに好中球数減少、リンパ球数減少及びヘモグロビン値減少が悪化するおそれがあることから設定した。 (5) 腎機能障害を有する患者では本剤投与により血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。 (6) 重度の肝機能障害を有する患者への投与経験はなく十分な安全性データがないため設定した。 (7) 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おり、また高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いため設定した。 (8) 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される稀ではあ

使用上の注意（案）	設定根拠
照）］ (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］ (10) 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者［「重要な基本的注意」の項参照］	るが重篤な有害事象であるため、消化管穿孔のリスクファクターとなる腸管憩室のある患者を慎重投与に設定した。 (9) 本剤との関連は明らかではないが、間質性肺炎は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、間質性肺炎のリスクファクターとなる既往歴のある患者を慎重投与に設定した。 (10) 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓の発現が報告されているため設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。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すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、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指導すること。 (2) 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場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。 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） 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 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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。 (3) 好中球減少が認められるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまでは本剤の投与を中断すること。好中球数が500/mm^{3}未満の場合は、本剤を投与しないこと。［「重大な副作用」の項参照］ (4) リンパ球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認すること。リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合	(1) 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。 (2) 結核の既感染患者では本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性があり、本剤投与前に抗結核薬の投与を検討する必要があることから設定した。 (3) 本剤投与により、好中球減少があらわれるおそれがあることから、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認する旨を設定した。 (4) 本剤投与により、リンパ球数減少があらわれるおそれがあることから、本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認する旨を設定した。 (5) 本剤投与により、ヘモグロビン値減少があらわれるおそれがあることから、本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認する旨を設定した。 (6) 国内外で実施された臨床試験において、ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されていることから設定した。 (7) 抗リウマチ生物製剤を投与された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ることから設定した。 (8) 本剤投与中の生ワクチン等の投与の経験がなく、感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中の生ワクチン接種は行わない旨を設定した。 (9) 国内外で実施された臨床試験において、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報告されていること、並びにCCDSに基づき設定した。 (10) 国内外で実施された臨床試験において、トランスアミナーゼ値の上昇が報告されていることから設定した。 (11) JAK／シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路は細胞接着や細胞極性に関与するため、初期胚発生に影響が生じる可能性があること、動物実験では催奇形性が報告されていること、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ることから設定した。 (12) 本剤との関連は明らかではないが、悪性リン

使用上の注意（案）	設定根拠
は、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、リンパ球数が 500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中止すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］ (5) ヘモグロビン値減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。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止すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］ (6) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。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すること。［「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照］ (7) 抗リウマチ生物製剤を投与された 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る。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すること。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すること。なお、活動性 B 型肝炎もしくは C 型肝炎の患者は臨床試験では除外された。 (8) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。 (9) 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る。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。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すること。 (10) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の 5～10 倍以上に上昇した症例も報告されている。薬物性肝障害が疑われる場合には、本剤の投与を中断すること。 (11) 妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも 1 月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］	パ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されているため設定した。 (13) 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓の発現が報告されているため設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(12) 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る。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［「臨床成績」の項参照］
(13) 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤の主たる排泄経路は腎であり、P-糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OAT）3、及び multidrug and toxin extrusion（MATE）タンパク 2-K（MATE2-K）トランスポーターの基質である。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>プロベネシド</td><td>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。プロベネシドとの併用時には本剤を 2 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。［「薬物動態」の項参照］</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>本剤の主たる排泄経路は腎であり、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ため設定した。</td></tr>
<tr><td>4. 副作用
関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、本剤が投与された総症例 3439 例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、41.5%に認められた。主な事象は、上気道感染（9.7%）、帯状疱疹（3.9%）等であった。主な臨床検査値異常は、LDL コレステロール上昇（43.2%）等であった。
日本人の関節リウマチ患者を対象に含む臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、本剤が投与された総症例 514 例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、68.7%に認められた。主な事象は、上気道感染（24.5%）、帯状疱疹（8.2%）等であった。主な臨床検査値異常は、LDL コレステロール上昇（51.5%）等であった。（承認時）
(1) 重大な副作用
1) 感染症：帯状疱疹（3.9%）、肺炎（1.0%）、ニューモシスティス肺炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 消化管穿孔（頻度不明）：消化管穿孔があらわれることがあるので、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、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
3) 好中球減少（0.2%）、リンパ球減少（0.9%）、ヘモグロビン減少（0.3%）：好中</td><td>本剤の関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において、本剤が投与された総症例 3439 例のデータ、及び本剤の CCDS に基づいて記載した。また、そのうち日本人の関節リウマチ患者を対象に含む臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）における結果の概要を記載した。

(1) 重大な副作用
1) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。
2) 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。
3) 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン値減少があらわれるおそれがあることから設定した。
4) 本剤投与により、肝機能障害があらわれるおそれがあることから設定した。
5) 本剤との関連は明らかではないが、間質性肺炎は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、他の JAK 阻</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
4) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）（1.0%）、ALT（GPT）（1.4%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
5) 間質性肺炎（0.1%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、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、本剤の投与を中止するとともに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）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。
(2) その他の副作用
次の副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心</td><td></td></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む）、帯状疱疹、単純ヘルペス（ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む）</td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>ざ瘡</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>LDLコレステロール上昇</td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇</td><td>CK（CPK）上昇</td></tr></table></td><td>害薬の添付文書の記載を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への投与
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、慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］</td><td>本剤は主として腎臓から排泄される。高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多いため設定した。</td></tr>
<tr><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。［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倍であった。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る。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</td><td>(1) JAK／シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路は細胞接着や細胞極性に関与するため、初期胚発生に影響が生じる可能性があること、動物実験では催奇形性が報告されていること、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ることから設定した。
(2) ラットでは乳汁中へ移行することが報告されていることから設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
1.8 倍であった。］ (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。］	
7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	小児等における臨床試験は実施されていないため設定した。
8. 過量投与 臨床試験において、本剤最大 40 mg を単回投与又は 1 日 20 mg を 10 日間反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤 40 mg を単回投与したところ、投与量の 90%以上は 24 時間以内に排泄されることが示唆された。 過量投与の場合、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な処置を行うこと。	本剤の臨床試験での投与状況を記載するとともに、一般的な注意喚起として設定した。
9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが一般に報告されていることから設定した。
10. その他の注意 (1) 本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験及び長期試験の併合解析において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤 2 mg 投与群で 3.55（2.07, 5.68）、4 mg 投与群で 5.77（3.77, 8.45）であった。 (2) 本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染）がみられた。	(1) 他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤投与時の重篤な感染症の発現状況を記載した。 (2) 他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤が JAK 阻害作用を有することに起因する免疫系及び造血系へ及ぼす影響について記載した。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 1

薬生審査発 1215 第 1 号
平成 27 年 12 月 15 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

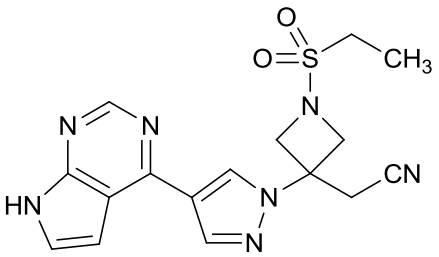
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　26-4-B6

JAN（日本名）：バリシチニブ

JAN（英　名）：Baricitinib



$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

{1-(エチルスルホニル)-3-[4-(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル

{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

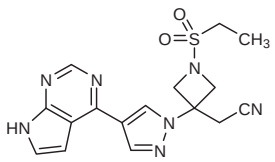
```
DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE 100
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELRDEGK ASSAKQRLKC 200
ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECCHGDL 250
LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLLRLA 350
KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400
YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCCKH PEAKRMPCAE 450
DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
FAAFVEKCCK ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGLTPLGP ASSLPQSFLL 600
KCLEQVRKIQ GDGAALQEKL CATYKLCHPE ELVLLGHSLG IPWAPLSSCP 650
SQALQLAGCL SQLHSGLFLY QGLLQALEGI SPELGPTLDT LQLDVADFAT 700
TIWQQMEELG MAPALQPTQG AMPAFASAFQ RRAGGVLVAS HLQSFLEVSY 750
RVLRHLAQP     759
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253
265-279 278-289 316-361 360-369 392-438 437-448 461-477
476-487 514-559 558-567 621-627 649-659

baricitinibum

baricitinib	{1-(ethanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}ethanenitrile
baricitinib	{1-(éthanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}éthanenitrile
baricitinib	{1-(etanosulfonil)-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}etanonitrilo

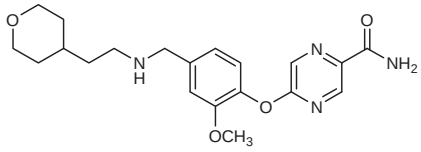
$C_{16}H_{17}N_7O_2S$



bevenopranum

bevenopran	5-[2-methoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)ethyl]amino}methyl)phenoxy]pyrazine-2-carboxamide
bévénopran	5-[2-méthoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)éthyl]amino}méthyl)phénoxy]pyrazine-2-carboxamide
bevenoprán	5-[2-metoxi-4-({[2-(oxan-4-il)etil]amino}metil)fenoxi]pirazina-2-carboxamida

$C_{20}H_{26}N_4O_4$



オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

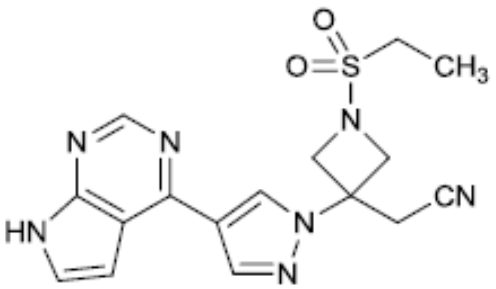
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile
別名：バリシチニブ及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：バリシチニブ
製剤：オルミエント錠 4 mg（1 錠中バリシチニブ 4 mg 含有）
オルミエント錠 2 mg（1 錠中バリシチニブ 2 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
<table>
<tr><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>経口</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>> 1200</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>> 600</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>> 40</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>期間</th><th>経路</th><th>用量 (mg/kg)</th><th>NOAEL (mg/kg)</th><th>特記すべき所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 ヵ月間</td><td>経口</td><td>0、2、10、40</td><td>10</td><td>10 mg/kg 以上：体重減少（雄）、骨髄細胞充実性の低下
40 mg/kg：リンパ球枯渇（脾臓及び胸腺）、リンパ節組織球増加
用量依存的な総白血球数、白血球サブタイプ及び網状赤血球数の減少</td></tr>
<tr><td></td><td>6 ヵ月間</td><td>経口</td><td>0、0.5、5、25、100/60[a]</td><td>5</td><td>5 mg/kg/以上：皮膚赤色化
25 mg/kg 以上：心筋症の悪化による死亡、体重及び摂餌量減少、リンパ球数の減少
100/60 mg/kg：雌 1 例（60 mg/kg）及び雄 2 例（100 mg/kg）で尿細管内腔の結晶
100 mg/kg：小葉中心性肝細胞壊死を伴う心筋症（雄）
用量依存的かつ可逆的な白血球数及びリンパ球数の減少並びに脾重量減少
用量依存的かつ可逆的な脾臓、胸腺、リンパ節及びパイエル板のリンパ球枯渇並びに骨髄細胞充実性の低下</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	イヌ	1ヵ月間	経口	0、0.15、0.45、3	0.45	3 mg/kg：ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少及び網状赤血球数減少、リンパ球枯渇（リンパ節、脾臓、パイエル板、胸腺）、骨髄細胞充実性の低下、壊死性炎症（パイエル板、リンパ節）
		6ヵ月間	経口	0、0.25、1/0.75[b]、5/2.5[b]、20/15/5[b]	0.25	1/0.75 mg/kg 以上：忍容性なし、瞬膜突出、強膜充血、冷触感，糞便異常、嘔吐、皮膚赤色化、毛包虫症 5/2.5 mg/kg 以上：体重低下、摂餌量減少、網状赤血球数減少、好酸球数減少、複数の器官に毛包虫症に起因する炎症、リンパ球枯渇（パイエル板、リンパ節、脾臓、胸腺） 用量依存的な赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少
		9ヵ月間	経口	0、0.25、0.5、3、9/6[c]	0.5	0.25 mg/kg 以上：体重増加量減少（投与期間） 0.5 mg/kg 以上：T 細胞数及びヘルパーT 細胞数減少、細胞傷害性 T 細胞数増加 3 mg/kg 以上：忍容性なし（試験 45 又は 60 日目に 9 mg/kg/日群の雌雄各 1 例を瀕死屠殺）、活動性低下、脱水、下痢、結膜炎、摂餌量減少、発熱、毛包虫症（約 5 ヵ月目以降）及びケージ触痛、リンパ球数減少、赤血球数減少（回復性あり）、好酸球数減少（回復性あり） 毛包虫症及びケージ触痛は大半の動物で回復期間を通して持続した。化膿性肉芽腫性炎症、毛包拡張／肥大及びまれに潰瘍形成を伴う毛包虫症が見られ、しばしばこれに伴って毛包及び毛包外のダニ類寄生虫が観察された。 炎症による二次的変化と考えられる多数の変化が見られた。
	[a] 試験開始後の 3 週間に雌が死亡したため、4 日間の休薬後の試験 27 日目に雌の用量を 60 mg/kg に減量した。 [b] 試験開始後の 3 週間にバリシチニブに関連すると考えられた一般状態の変化が見られたため、第 3、4 及び 5 群の用量を減量した（それぞれ 1→0.75、5→2.5 及び 20→15→5 mg/kg）。 [c] イヌに 9 mg/kg の用量で試験 1～50 日目まで投与し、試験 51～57 日目は休薬期間として、試験の残りの期間は 6 mg/kg の用量で投与した。					
副作用	関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）において本剤を投与した安全性評価対象 3411 例（日本人症例 510 例を含む）中 1339 例（39.3%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用発現率 1339 例/3411 例＝39.3% 副作用の種類　例数　（発現割合） 鼻咽頭炎　127　（3.7%） 帯状疱疹　114　（3.3%） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　99　（2.9%） 気管支炎　88　（2.6%） 上気道感染　84　（2.5%） 等					
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入					

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.S.1	General Information	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.7	Stability	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.8	Stability	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.A.1	Facilities and Equipment	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.A.3	Novel Excipients	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
3.3	Literature References	-	-	-	-	-	参考文献

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.1.1	LOB06: Selective Inhibition of JAK1 and JAK2 is Efficacious in Rodent Models of Arthritis: Preclinical Characterization of INCB028050	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.2	LOB07: In Vitro Determination of IC_{50} Values of LY3009104 Against Different Members of the Human JAK Family	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.3	LOB08: In Vitro Effects of Baricitinib (LY3009104) on IL-2 Induced Primary Human T Cell Proliferation and JAK/STAT Signaling	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.4	LOB09: In Vitro Effects of Baricitinib (LY3009104) on IL-23 Induced IL-17 and IL-22 Production and STAT 3 Phosphorylation in Primary Human T Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.5	LOB10: In Vitro Effects of Baricitinib (LY3009104) on STAT3 Phosphorylation and IFN-γ Production in IL-12 Stimulated T Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.6	LOB11: In Vitro Effects of Baricitinib (LY3009104) on IL-6 Induced MCP-1 Production in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and on IL-6 Induced STAT3 Phosphorylation in Human Whole Blood	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.7	LOB12: In Vitro Potency Comparison of Baricitinib (LY3009104) in Blocking IL-6 Induced STAT3 Phosphorylation in Whole Blood from Different Species	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.1.8	LOB13: Impact of LY3009104 on Ex Vivo IL-6 Stimulated STAT3 Phosphorylation in 4 Week Dog Studies	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.9	LOB14: Baricitinib (LY3009104) Demonstrates Dose Dependent Efficacy in Rats with Established Disease in the Rat Adjuvant Arthritis Model	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.10	LOB15: Comparative Determination of IC_{50} Values for Baricitinib and Tofacitinib in In Vitro Cytokine Stimulated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells by Flow Cytometry	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.2.1	T07-05-06: In Vitro Pharmacology: ExpresS Profile	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.2.2	T07-07-11: In Vitro Pharmacology: Kinase Assays	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.2.3	T07-07-12: In Vitro Pharmacology: Nicotinic Binding Assays	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.2.4	QSB30: LY3009104 In Vitro Specificity across Cellular Kinome Using ActivX Technology	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.3.1	T07-12-08: Effects of INCB028050 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.2	T07-11-14: Cardiovascular Assessment of Orally Administered INCB028050 to Conscious, Radiotelemetry-Instrumented Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.3	T07-12-07: The Acute Central Nervous System Pharmacological Study of INCB028050 following Oral Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.4	T07-12-06: Respiratory Assessment of Orally Administered INCB028050 to Plethysmograph-Restrained Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.5	T07-07-05: hERG Block Comparator Study: Effects of INCB028050 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.1.1	8232102: One Day Validation of a Method for the Determination of LY3009104 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.2	DMB-09-31-1: INCB028050: Method Validation for the Quantitation of INCB025080 in Mouse Plasma by Turbo Ion Spray CL/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.1.3	8232101: Validation of a Method for the Determination of LY3009104 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.4	DMB-08-11-2: Validation of LC/MS/MS Analysis of INCB028050 for GLP Studies in Rat Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.5	130793VKJB_EII_DBA1_R2: Non-GLP Determination of LY3009104 and LSN319404 in SD Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS (Dual Curve Range)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.6	130730VKJB_EII_DBA1_R2: Determination of LY3009104 and LSN3194004 in SD Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.7	DMB-15-86-1: INCB028050: Method Validation for the Quantitation of INCB028050 in Rabbit Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.8	8235135: One Day Validation of a Method for the Determination of LY3009104 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.9	DMB-08-12-2: Validation of LC/MS/MS Analysis of INCB028050 for GLP Studies in Dog Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.10	DMB-08-10-1: INCB028050: Non-GLP LC/MS/MS Analysis of INCB028050 in Rat, Dog and Monkey Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
4.2.2.1.11	LY3009104 C14 Synthesis-Quotient: Preparative Details of [^{14}C]LY3009104	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.1.12	14C-Synthesis-PE: Synthesis of 4-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, [Pyrimidine-2-^{14}C]	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.13	C14 Synthesis-PE-Lilly: Synthesis of LY3009104, Phosphate – non GMP [Pyrimidine-2-^{14}C]-	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.2.1	DMB-08-200-1: Absorption and Excretion of ^{14}C-INCB028050 Following Oral and Intravenous Administration to Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.2	8238697: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3009104 in Male Beagle Dogs Following a Single 0.5 mg/kg (20 µCi/kg) Oral Dose of [^{14}C]LY3009104 Given as the Phosphate Salt (PK/Excretion Section)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.3	MAKR12_8278998: Pharmacokinetics of LY3009104 in rasH2 Mice Following Daily Oral Administration of LY3009104 as the Free Base or as the Phosphate Salt (LSN3009106) for 7 Days	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.4	RAUV11_8259423: Pharmacokinetics of LY3009104 in Sprague Dawley Rats Following Daily Oral Administration of LY3009104 as the Free Base or as the Phosphate Salt (LSN3009106) for 7 Days	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.2.5	8238696: Total Radioactivity and LY3009104 Concentrations in Plasma, Excreta Collection, and Metabolism of [^{14}C]LY3009104 in Male CD-1 Mice Following a Single 50 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY3009104 Given as the Phosphate Salt (Total Radioactivity and LY3009104 Concentration Section)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.6	8238695: Total Radioactivity and LY3009104 Concentrations in Plasma, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3009104 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single 25 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY3009104 Given as the Phosphate Salt (Total Radioactivity and LY3009104 Concentrations/Excretion Section)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.7	RAJH13_8287-365: Exposure and Absolute Oral Bioavailability of [^{12}C]-LY3009104 and [^{13}C]-LY3009104 (LSN3194004) in Sprague Dawley Rats Using [^{13}C]-LY3009104 as the Intravenous-Tracer	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.8	DMB-08-21-1: The Pharmacokinetics of INCB028050 in Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
4.2.2.2.9	RAOK11_8253128: Pharmacokinetics of LY3009104 in Sprague Dawley Rats after Oral or Intravenous Administration of LY3009104 as the free base or after Oral Administration of LY3009104 as the Phosphate Salt (LSN3009106)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.2.2.10	DMB-08-22-1: Pharmacokinetics of INCB028050 in Beagle Dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
4.2.2.2.11	DMB-08-23-1: Pharmacokinetics of INCB028050 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.3.1	DMB-08-199-1: Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [^{14}C]INCB028050 (25 mg/kg) to Male Sprague Dawley and Male and Female Long-Evans Rats and Human Radiation Dosimetry Prediction	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.3.2	DMB-09-41-1: In Vitro and Ex Vivo Protein Binding of INCB028050 in Rabbit and Mouse Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.2.3.3	DMB-08-14-1: In Vitro and Ex Vivo Protein Binding of INCB028050 in Rat, Dog and Human Serum and Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.2.3.4	8283896: Placental Transfer, Disposition, and Lacteal Excretion of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3009104 in Pregnant and Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single 25 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY3009104 (PK/Excretion/QWBA Sections)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.3.5	DMB-08-15-1: Brain and Cerebrospinal Fluid Concentrations of INCB028050 in Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.4.1	DMB-08-20-1: Identification of In Vitro Metabolites of INCB028050	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.2	8238696-INCB028050: Summary of Metabolism of LY3009104 (INCB028050) in Mice Following a Single Oral Dose of [^{14}C]-LY3009104 (Studies 8238696 and INCYTE-DMB-09.90.1)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation/ [redacted]	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.4.3	8238695_7456274: Summary of Metabolism of LY3009104 (INCB028050) in Bile-Duct Intact and Bile-Duct Cannulated Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]-LY3009104 (Studies 8238695 and 7456-274/INCYTE-DMB-08.207.1) Administered as the Phosphate Salt	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation/ [redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.4	DMB-08-211-1: Identification of Circulating Plasma Metabolites of INCB028050 in Rabbits	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.5	8238697_64232: Metabolism of LY3009104 (INCB028050) in Male and Female Beagle Dogs Following a Single Oral Dose of [^{14}C]-LY3009104 (Studies 8238697 and 64232/INCYTE-DMB-08.209.1) Administered as the Phosphate Salt	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation/ [redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.6	DMB-08-19-1: Identification of In Vivo Metabolites of INCB028050	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.5.1	DMB-09-11-1: Excretion Mass Balance and Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of [^{14}C]INCB028050 to male and Female CD-l Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.5.2	DMB-09-10-1: Excretion and Mass Balance of [^{14}C]INCB028050 in Beagle Dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.1.1	T08-07-05: INCB028050: Single Oral Dose Toxicokinetic/Tolerability Study in CD-1 Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
4.2.3.1.2	T08-05-05: INCB028050: Single Oral Dose Toxicokinetic/Tolerability Study in CD-1 Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
4.2.3.1.3	T07-06-12: INCB028050: Single Oral Dose Toxicokinetic/Tolerability Study in Sprague Dawley Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
4.2.3.1.4	T07-06-09: INCB028050: Single Oral Dose Toxicokinetic/Tolerability Study in Sprague Dawley Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
4.2.3.1.5	T07-07-09: INCB028050: An Acute Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.1.6	T07-08-03: INCB026115, INCB029218, and INCB028050: An Acute Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.2.1	T08-07-08: A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of INCB028050 in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.2	T08-05-10: INCB028050: 8-Day Oral Dose Toxicity Study in CD-1 Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.2.3	T08-09-01: A 3-Month Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of INCB028050 in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.4	T07-11-01: INCB028050: A 28-Day Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawley Rats including a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.5	T07-10-10: INCB028050: A 10-Day Repeat Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.2.6	T08-04-05: INCB028050: A 6-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawley Rats including a 6-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.7	T07-12-03: INCB028050: A 28-Day Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs including a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.8	T07-10-09: INCB028050: A 7-Day Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.2.9	T08-04-04: INCB028050: A 6-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs including a 6-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.10	8221785: 39-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with INCB028050 in Dogs with a 6-Week Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.11	8268827: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice Given LY3009104 by Oral Gavage for 1 Month	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.3.1.1	T08-01-02: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.3.1.2	T08-01-01: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.3.1.3	T07-07-03: *Salmonella* Plate Incorporation Mutagenicity Assay for INCB028050	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.3.2.1	T08-01-05: Rat Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test following Oral Administration of INCB028050	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.4.1.1	8253534: A Carcinogenicity Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given LY3009104 by Oral Gavage for 2 Years	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.4.2.1	8291245: A Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in 001178-T Mice Given LY3009104 by Oral Gavage for 26 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.1.1	[redacted]-353240: A Fertility and Early Embryonic Development and Toxicokinetic Study of LY3009104 Phosphate (Compound 3009106) Administered Orally (Gavage) in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.2.1	T08-07-01: An Oral (Gavage) and Toxicokinetic Study of The Effects of INCB028050 on Embryo/Fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.2	T08-05-02: An Oral (Gavage) Dose Range-Finding and Toxicokinetic Study of The Effects of INCB028050 on Embryo/Fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.3	T08-07-02: An Oral (Gavage) and Toxicokinetic Study of The Effects of INCB028050 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.4	T08-04-03: INCB028050: An Oral (Gavage) 5-Day Toxicity and Toxicokinetic Study in Non-Gestating Female Rabbits	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.5	T08-05-03: An Oral (Gavage) Dose Range-Finding and Toxicokinetic Study of The Effects of INCB028050 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.3.1	[redacted]-353280: A Prenatal and Postnatal Development and Toxicokinetic Study of LY3009104 (Compound 3009104) Administered Orally (Gavage) in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.7.7.1	20007788: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of LY3009104 Phosphate in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.7.2	[redacted] 12-20568.09: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP) of LY3009104	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.7.3	[redacted] 12-20568.02: Acute Dermal Toxicity in Rabbits of LY3009104	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.1	A road map for those who don’t know JAK-STAT.	D.S. Aaronson and C.M. Horvath	-	-	-	Science. 2002;296 (5573):1653-1655.	参考文献
4.3.2	JAK-STAT pathway in cardiac ischemic stress.	R. Ananthakrishnan, et al.	-	-	-	Vascul Pharmacol. 2005;43(5):353-356.	参考文献
4.3.3	Control of histone H3 phosphorylation by CaMKII δ in response to haemodynamic cardiac stress.	S. Awad, et al.	-	-	-	J Pathol. 2015;235 (4):606-618.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.4	Interplay between the cardiac renin angiotensin system and JAK-STAT signaling: role in cardiac hypertrophy, ischemia/reperfusion dysfunction, and heart failure.	G.W. Booz, et al.	-	-	-	J Mol Cell Cardiol. 2002;34(11):1443-1453.	参考文献
4.3.5	Collagen-induced arthritis.	D.D. Brand, et al.	-	-	-	Nat Protoc. 2007;2(5):1269-1275.	参考文献
4.3.6	The metabolic disposition of etodolac in rats, dogs, and man.	M.N. Cayen, et al.	-	-	-	Drug Metab Rev. 1981;12(2):339-362.	参考文献
4.3.7	Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases.	J.D. Clark, et al.	-	-	-	J Med Chem. 2014;57(12):5023-5038.	参考文献
4.3.8	Plans and Tables of Random Permutations.	W.G. Cochran and G.M. Cox	-	-	-	Experimental Designs, John Wiley and Sons: New York. 1957;pp 145, 577-582.	参考文献
4.3.9	Immunology and pathogenesis of canine demodicosis.	L. Ferrer, et al.	-	-	-	Vet Dermatol. 2014;25(5):427-e65.	参考文献
4.3.10	Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis.	G.S. Firestein	-	-	-	Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier;2008:1035-1086.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.11	Anticancer cytokines: Biology and clinical effects of Interferon-α2, Interleukin (IL)-2, IL-15, IL-21, and IL-12.	T. Floros and A.A. Tarhini	-	-	-	Sem Oncol. 2015;42(4):539-548.	参考文献
4.3.12	Interleukin 2 signaling involves the phosphorylation of Stat proteins.	D.A. Frank, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92(17):7779-7783.	参考文献
4.3.13	Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050.	J.S. Fridman, et al.	-	-	-	J Immunol. 2010;184(9):5298-5307.	参考文献
4.3.14	Targeting the development and effector functions of TH17 cells.	N. Ghilardi and W. Ouyang	-	-	-	Semin Immunol. 2007;19(6):383-393.	参考文献
4.3.15	Janus kinases in immune cell signaling.	K. Ghoreschi, et al.				Immunol Rev. 2009;228(1):273-278.	参考文献
4.3.16	Utility of animal models for identification of potential therapeutics for rheumatoid arthritis.	M. Hegen, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2008;67(11):1505-1515.	参考文献
4.3.17	Disclosing JAK/STAT links to cell adhesion and cell polarity.	J.C. Hombría and S. Sotillos	-	-	-	Semin Cell Dev Biol. 2008;19(4):370-378.	参考文献
4.3.18	The IL-23/IL-17 axis in inflammation.	Y. Iwakura and H. Ishigame	-	-	-	J Clin Invest. 2006;116(5):1218-1222.	参考文献
4.3.19	Morphologic aspects of rodent cardiotoxicity in a retrospective evaluation of National Toxicology Program studies.	M.P. Jokinen, et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2011;39(5):850-860.	参考文献
4.3.20	Diet, overfeeding, and moderate dietary restriction in control Sprague-Dawley rats: II. Effects on age-related proliferative and degenerative lesions.	K.P. Keenan, et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 1995;23(3):287-302.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.21	Collagen antibody-induced arthritis.	L.M. Khachigian	-	-	-	Nat Protoc. 2006;1(5):2512-2516.	参考文献
4.3.22	Immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity.	K. Kobayashi, et al.	-	-	-	Microsc Res Tech. 2001;53(4):241-245.	参考文献
4.3.23	Interleukin-17 family members and inflammation.	J.K. Kolls and A. Lindén	-	-	-	Immunity. 2004;21(4):467-476.	参考文献
4.3.24	The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo.	J.M. Kremer, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2009;60(7):1895-1905.	参考文献
4.3.25	Fluorescent cell barcoding in flow cytometry allows high-throughput drug screening and signaling profiling.	P.O. Krutzik and G.P. Nolan	-	-	-	Nat Methods. 2006;3(5):361-368.	参考文献
4.3.26	Can the protective actions of JAK-STAT in the heart be exploited therapeutically? Parsing the regulation of interleukin-6-type cytokine signaling.	M. Kurdi and G.W. Booz	-	-	-	J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(2):126-141.	参考文献
4.3.27	The role of Stat5a and Stat5b in signaling by IL-2 family cytokines.	J.X. Lin and W.J. Leonard	-	-	-	Oncogene. 2000;19(21):2566-2576.	参考文献
4.3.28	Requirement for Ca^{2+}/calmodulin-dependent kinase II in the transition from pressure overload-induced cardiac hypertrophy to heart failure in mice.	H. Ling, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 2009;119(5):1230-1240.	参考文献
4.3.29	JAK2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis.	H. Neubauer, et al.	-	-	-	Cell. 1998;93(3):397-409.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.30	Interleukin 6: from bench to bedside.	N. Nishimoto and T. Kishimoto	-	-	-	Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2(11):619-626.	参考文献
4.3.31	JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease.	J.J. O'Shea and R. Plenge	-	-	-	Immunity. 2012;36(4):542-550.	参考文献
4.3.32	Demodectic mange in dogs immunosuppressed with antilymphocyte serum.	L.N. Owen	-	-	-	Transplantation. 1972;13(6):616-617.	参考文献
4.3.33	Functional interrogation of the kinome using nucleotide acyl phosphates.	M.P. Patricelli, et al.	-	-	-	Biochemistry. 2007;46(2):350-358.	参考文献
4.3.34	The activation of the JAK-STAT1 signaling pathway by IL-5 in eosinophils.	K. Pazdrak, et al.	-	-	-	J Immunol. 1995;155(1):397-402.	参考文献
4.3.35	The potential of interleukin 12 inhibition in the treatment of psoriasis.	D. Rosmarin and B.E. Strober	-	-	-	J Drugs Dermatol. 2005;4(3):318-325.	参考文献
4.3.36	IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activate STAT3 and STAT5 and promote Pim-1 and Cyclin D3 protein expression in human eosinophils.	B.A. Stout, et al.	-	-	-	J Immunol. 2004;173(10):6409-6417.	参考文献
4.3.37	The p38 mitogen-activated protein kinase is required for IL-12-induced IFN-γ expression.	S. Zhang and M.H. Kaplan	-	-	-	J Immunol. 2000;165(3):1374-1380.	参考文献
4.3.38	The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs.	E.W. Scott and Q.A. McKellar	-	-	-	Vet Res Commun. 1992;16(2):139-146.	参考文献

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.1.1	治験総括報告書 I4V-MC-JADH試験： Relative Bioavailability of the LY3009104 Free Base Test Formulation Compared to the Reference Phosphate Salt Formulation and the Effect of Food on the Bioavailability of the Test Formulation in Healthy Subjects	[redacted]	2011年7月 ～ 2011年9月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.1.2	治験総括報告書 I4V-MC-JAGM試験： An Absolute Bioavailability Study of Baricitinib in Healthy Subjects Using the Intravenous Tracer Method	[redacted]	2015年1月 ～ 2015年2月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.2.1	治験総括報告書 I4V-MC-JAGO試験： Relative Bioavailability of the Baricitinib (LY3009104) Commercial Tablet Compared to the Phase 2 Tablets and the Effect of Food on the Bioavailability of the Commercial Tablet in Healthy Japanese Subjects	[redacted]	2014年11月 ～ 2015年1月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内	社内報	評価資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.4.1	バリデーション報告書 8232103: Validation of a Method for the Determination of LY3009104 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.2	バリデーション報告書 8232104: Validation of a Method for the Determination of LY3009104 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.3	バリデーション報告書 8300100: Validation of an Analytical Procedure for the Determination of LY3009104 and LSN3194004 in Human Plasma using Supported Liquid Extraction Followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC MS/MS)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.4	バリデーション報告書 DMB-08.166.1: INCB028050: METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB028050 IN HUMAN PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.5	バリデーション報告書 14BAS0075: Method Validation Report Quantification of LY3009104 in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.6	バリデーション報告書 DMB-09.30.1: INCB028050: METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB028050 IN HUMAN URINE BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.4.7	バリデーション報告書 Covance-Wuxi-Plasma-Cross-Val: Summary Report of Statistical Analysis Results for Cross-Validation of Quantitative Chromatographic Laboratories for the Determination of Baricitinib (LY3009104) Bioanalytical Assays between Originating and Destination Laboratories	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.8	バリデーション報告書 LY3009104 Human Plasma Cross Validation: Summary Report of Statistical Analysis Results for Cross-Validation of Quantitative Chromatographic Methods for the Determination of JAK I/ II Human Plasma Assay between the Originating and Destination Laboratories	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.9	バリデーション報告書 LY3009104 Human Urine Cross Validation: Summary Report of Statistical Analysis Results for Cross-Validation of Quantitative Chromatographic Methods for the Determination of JAK I/ II Human Urine Assay between the Originating and Destination Laboratories	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.10	バリデーション報告書 8287098: Validation of a Method for the Determination of Probenecid in Acidified Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.11	バリデーション報告書 05544VSLZ-QIN: Method Validation for the Quantitation of Simvastatin and Simvastatin Acid in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.12	バリデーション報告書 8278345: Validation of a Method for the Determination of Fluconazole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.4.13	バリデーション報告書 8271060: Validation of a Method for the Determination of Ketoconazole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.14	バリデーション報告書 130561VRLC-QIN: Method Validation for the Quantitation of Digoxin in Human Serum by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.15	バリデーション報告書 130560VRLC-QIN: Method Validation for the Quantitation of Digoxin in Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.16	バリデーション報告書 05161VSMB-AD methotrexate val report: Method Validation for the Quantitation of Methotrexate (1 to 1000 ng/mL) and 7-Hydroxymethotrexate (1 to 150 ng/mL) in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.17	バリデーション報告書 LCMSC 256: Quantitation of 17α-Ethinyl Estradiol and Norgestrel in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.2.1.1	INCYTE-DMB-08.14.1: *In Vitro* and *Ex Vivo* Protein Binding of INCB028050 in Rat, Dog and Human Serum and Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.2.2.1	INCYTE-DMB-08.20.1: IDENTIFICATION OF *IN VITRO* METABOLITES OF INCB028050	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.2	[redacted]105043: *In Vitro* Interaction of LY3009104 with CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 and CYP1A2 in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.3	INCYTE-DMB-08.17.1: The *In Vitro* Inhibition of Cytochrome P450(S) by INCB028050	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.4	CD-1323: Effects of LY3009104 on the Activity of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A in Primary Cultures of Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.5	INCYTE-DMB-08.16.1: PREGNANE X RECEPTOR (PXR) ACTIVATION BY INCB028050	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.6	INCYTE-DMB-08.18.1: The *In Vitro* Metabolism of INCB028050 by Individual Recombinant Human Cytochrome P450(s)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.7	[redacted]TP-Pgp05: Use of In Vitro Models to Assess the Interaction of LY3009104 with P-glycoprotein	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.8	[redacted]TP-SLC01: Use of In Vitro Tools to Assess the Inhibition Potential of LY3009104 with OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, and OATP1B1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.9	LY3009104-[redacted]TP-BCRP-Inhib: In Vitro Assessment of LY3009104 for Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Inhibition Potential	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.2.2.10	[redacted]TP-SLC01: In Vitro Evaluation of Baricitinib (LY3009104) as a Potential Substrate for the Human OCT1, OCT2, OATP1B1, OAT1 and OAT3 Membrane Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.11	14ELIP1R2: BCRP Substrate Assessment of LY3009104 in BCRP-MDCK Cell Monolayers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.12	LY3009104-OATP1B3 Sub Inh: In Vitro Assessment of LY3009104 for OATP1B3 Substrate and Inhibition Potential	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.13	LY3009104-MATE1 and 2KSub Inh: In Vitro Assessment of LY3009104 for MATE1 and MATE2-K Substrate and Inhibition Potential	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.2.2.14	INCYTE-DMB-08.13.1: The Permeability and Transport of INCB028050 In Caco-2 Cell Monolayers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	Incyte Corporation	国外	社内報	参考資料

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.1.1	治験総括報告書 I4V-MC-JADF試験： A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose Escalation Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of INCB028050 When Administered Orally to Healthy Adult Volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.1.2	治験総括報告書 I4V-MC-JADE試験： A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multiple-dose Escalation Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of INCB028050 When Administered Orally to Healthy Adult Volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.3.1.3	治験総括報告書 I4V-JE-JADM試験： A Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LY3009104 in Japanese Healthy Subjects	[redacted]	2010年11月 ～ 2011年4月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.3.1.4	治験総括報告書 I4V-MC-JADG試験： Disposition of ^{14}C-LY3009104 Following Oral Administration in Healthy Human Male Subjects	[redacted]	2011年2月 ～ 2011年3月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.3.1	治験総括報告書 I4V-MC-JADL試験： AN OPEN-LABEL ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF VARIOUS DEGREES OF RENAL IMPAIRMENT ON THE PHARMACOKINETICS OF INCB028050 COMPARED TO NORMAL HEALTHY ADULT VOLUNTEERS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.3.2	治験総括報告書 I4V-MC-JAGC試験： A Pharmacokinetic Study of Baricitinib in Subjects with Hepatic Dysfunction	[redacted]	2013年6月 ～ 2013年7月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.4.1	治験総括報告書 I4V-MC-JADB試験： AN OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND PHARMACOKINETIC INTERACTION BETWEEN INCB028050 AND METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.2	治験総括報告書 I4V-MC-JAGD試験： The Effects of Multiple Doses of Baricitinib on the Pharmacokinetics of a Single Dose of an Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects	[redacted]	2013年7月 ～ 2013年10月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.3	治験総括報告書 I4V-MC-JAGF試験： Evaluation of the Impact of Increased Gastric pH following Omeprazole Administration on the Absorption of Baricitinib in Healthy Subjects	[redacted]	2013年9月 ～ 2013年11月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.4	治験総括報告書 I4V-MC-JAGG試験： A Study to Investigate the Potential Impact of Organic Anion Transporter 3 Inhibition by Probenecid on the Pharmacokinetics of Baricitinib (LY3009104) in Healthy Subjects	[redacted]	2013年10月 ～ 2013年12月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.5	治験総括報告書 I4V-MC-JAGH試験： A Study to Investigate the Effect of Ciclosporin on the Pharmacokinetics of Baricitinib (LY3009104) in Healthy Subjects	[redacted]	2013年10月 ～ 2014年1月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.6	治験総括報告書 I4V-MC-JAGI試験： Effects of Multiple Baricitinib (LY3009104) Doses on the Pharmacokinetics of a Cytochrome P450 3A Substrate, Simvastatin, in Healthy Subjects	[redacted]	2013年10月 ～ 2014年1月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.4.7	治験総括報告書 I4V-MC-JAGJ試験： The Effect of Ketoconazole or Fluconazole on the Pharmacokinetics of Baricitinib in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.8	治験総括報告書 I4V-MC-JAGK試験： The Effect of CYP3A Induction by Rifampicin on the Pharmacokinetics of Baricitinib in Healthy Subjects	[redacted]	2013年8月 ～ 2013年10月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.9	治験総括報告書 I4V-MC-JAGL試験： Effect of Baricitinib on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects	[redacted]	2013年5月 ～ 2013年8月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.10	2014SIMCYP-LY3009104-01: Predicted Effect of Ibuprofen and Diclofenac on the Systemic Exposure of Baricitinib (LY3009104) in Human Subjects using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.5.1	ポピュレーションPK試験報告書： Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Study: I4V-MC-JADV; I4V-MC-JADZ; I4V-MC-JADW; I4V-MC-JADX; I4V-MC-JADC; I4V-MC-JADA; and I4V-JE-JADN	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.3.5.2	ポピュレーションPK試験報告書： Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies Amendment: I4V-MC-JADF, I4V-MC-JADE, I4V-MC-JADB, I4V-MC-JADL, and I4V-MC-JADC	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.4.1.1	治験総括報告書 I4V-MC-JADO試験： A Placebo-Controlled, Single Dose, Dose Escalation (Part A) and a Placebo- and Positive-Controlled Study of the Effect on the Electrocardiographic QT Interval of a Single Dose (Part B) of LY3009104 in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1.1	治験総括報告書 I4V-JE-JADN試験： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2 Study of LY3009104 in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate	[redacted]	2011年11月 ～ 2013年12月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.2	治験総括報告書 I4V-MC-JADA試験： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	[redacted]	2010年11月 ～ 2014年3月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.3	治験総括報告書 I4V-MC-JADC試験： [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1.4	治験総括報告書 I4V-MC-JADW試験： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors	[redacted]	2013年1月 ～ 2014年9月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料
5.3.5.1.5	治験総括報告書 I4V-MC-JADX試験： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis	[redacted]	2013年1月 ～ 2014年12月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料
5.3.5.1.6	治験総括報告書 I4V-MC-JADV試験： A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy	[redacted]	2012年10月 ～ 2015年9月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料
5.3.5.1.7	治験総括報告書 I4V-MC-JADZ試験： A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had Limited or No Treatment with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	[redacted]	2013年1月 ～ 2015年8月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.2.1	治験総括報告書 I4V-MC-JADY試験： A Phase 3, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis	[redacted]	2013年6月 ～ 2015年8月 （20[redacted]年[redacted]月） ［試験継続中］	[redacted]	国内外	社内報	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.3.1	解析結果報告書： Appendix to the Summary of Clinical Efficacy Baricitinib (LY3009104) Rheumatoid Arthritis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.5.3.2	解析結果報告書： Integrated Summary of Efficacy Baricitinib (LY3009104) Rheumatoid Arthritis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.5.3.3	解析結果報告書： Appendix 1 to the Summary of Clinical Safety Baricitinib Rheumatoid Arthritis Appendix 2 to the Summary of Clinical Safety Baricitinib Rheumatoid Arthritis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.5.3.4	解析結果報告書： Reports of Analyses of Data from More than One Study for Baricitinib Rheumatoid Arthritis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.5.3.5	解析結果報告書： Tables of Significant and Notable Patients (ToSNPs) Guidance Document Baricitinib Rheumatoid Arthritis Abnormal Laboratory Findings Deaths and Discontinuations Other Notable Patients Phase 1 Studies Serious Adverse Events	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.5.3.6	JADV, JADX, JADZ Additional Analyses Report for CTD	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国内	社内報	評価資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.1.1	症例一覧表 I4V-MC-JAGO試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.2	症例一覧表 I4V-MC-JADF試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.3	症例一覧表 I4V-MC-JADE試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.4	症例一覧表 I4V-JE-JADM試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.5	症例一覧表 I4V-MC-JADO試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.6	症例一覧表 I4V-JE-JADN試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.7	症例一覧表 I4V-MC-JADA試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.8	症例一覧表 I4V-MC-JADW試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.1.9	症例一覧表 I4V-MC-JADX試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.1.10	症例一覧表 I4V-MC-JADV試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.1.11	症例一覧表 I4V-MC-JADZ試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.1.12	症例一覧表 I4V-MC-JADY試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAGO試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADF試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADE試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 I4V-JE-JADM試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADO試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.6	有害事象発現症例一覧表 I4V-JE-JADN試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.7	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADA試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.8	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADW試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.2.9	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADX試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.2.10	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADV試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.2.11	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADZ試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.2.12	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADY試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAGO試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADF試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADE試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-JE-JADM試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.3.5	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADO試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.3.6	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-JE-JADN試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3.7	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADA試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.3.8	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADW試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.3.9	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADX試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.3.10	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADV試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.3.11	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADZ試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.3.12	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JADY試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAGO試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADF試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADE試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-JE-JADM試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.4.5	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADO試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.4.6	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-JE-JADN試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.7	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADA試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料
5.3.7.4.8	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADW試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.4.9	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADX試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.4.10	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADV試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.4.11	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADZ試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料
5.3.7.4.12	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JADY試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.1	2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.	D. Aletaha, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-1588. Erratum in Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1892.	参考文献
5.4.2	Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: recent data from a US national cohort.	S. Allaire, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2009;61(3):321-328.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.3	Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway.	S. Alzabin, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1741-1748.	参考文献
5.4.4	Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis.	R.A. Brown, et al.	-	-	-	Clin Rheumatol. 2012;31(3):455-461.	参考文献
5.4.5	Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial.	G.R. Burmester, et al.	-	-	-	Lancet. 2013;381(9865):451-460.	参考文献
5.4.6	Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.	M.B. Ćalasan, et al.	-	-	-	Arthritis Res Ther. 2013;15(6):R217.	参考文献
5.4.7	When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis?	K. Chatzidionysiou and R.F. van Vollenhoven	-	-	-	J Intern Med. 2011;269(6):614-625.	参考文献
5.4.8	Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis.	E.H. Choy and G.S. Panayi	-	-	-	N Engl J Med. 2001;344(12):907-916.	参考文献
5.4.9	Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX.	E. Choy, et al.	-	-	-	Rheumatology (Oxford). 2012;51(7):1226-1234.	参考文献
5.4.10	Current understanding of rheumatoid arthritis therapy.	I. Colmegna, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):607-620.	参考文献
5.4.11	Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors.	T. Covic, et al.	-	-	-	J Psychosom Res. 2006;60(5):469-476.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.12	The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study.	M. Cross, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1316-1322.	参考文献
5.4.13	The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients.	J.R. Curtis, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2011;63(2):346-351.	参考文献
5.4.14	Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis.	J.R. Curtis, et al.	-	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(12):1819-1828.	参考文献
5.4.15	Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis.	I. del Rincón, et al.	-	-	-	Arthritis Rheumatol. 2014;66(2):264-272.	参考文献
5.4.16	Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial.	P. Emery, et al.	-	-	-	Lancet. 2008;372(9636):375-382.	参考文献
5.4.17	Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study.	R. Fleischmann, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2009;68(6):805-811.	参考文献
5.4.18	Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis.	R. Fleischmann, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2012;367(6):495-507.	参考文献
5.4.19	Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050.	J.S. Fridman, et al.	-	-	-	J Immunol. 2010;184(9):5298-5307.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.20	Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition.	M.C. Genovese, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2005;353(11):1114-1123. Erratum in N Engl J Med. 2005;353(21):2311	参考文献
5.4.21	Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study.	M.C. Genovese, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2008;58(10):2968-2980.	参考文献
5.4.22	Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I.	C.G. Helmick, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2008;58(1):15-25.	参考文献
5.4.23	Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study.	G. Jones, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2010;69(1):88-96.	参考文献
5.4.24	Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity?	M.S. Jurgens, et al.	-	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):88-93.	参考文献
5.4.25	Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.	E. Keystone, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2008;58(11):3319-3329. Erratum in Arthritis Rheum. 2009;60(5):1249.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.26	Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study.	E.C. Keystone, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2009;68(6):789-796. Erratum in Ann Rheum Dis. 2011;70(1):238.	参考文献
5.4.27	Rheumatoid arthritis.	L. Klareskog, et al.	-	-	-	Lancet. 2009;373(9664):659-672.	参考文献
5.4.28	Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months.	J.M. Kremer and C.T. Phelps	-	-	-	Arthritis Rheum. 1992;35(2):138-145.	参考文献
5.4.29	Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial.	J.M. Kremer, et al.	-	-	-	Ann Intern Med. 2006;144(12):865-876.	参考文献
5.4.30	Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year.	J.M. Kremer, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2011;63(3):609-621.	参考文献
5.4.31	Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial.	J. Kremer, et al.	-	-	-	Ann Intern Med. 2013;159(4):253-261.	参考文献
5.4.32	Jaks and STATs: biological implications.	W.J. Leonard and J.J. O'Shea	-	-	-	Annu Rev Immunol. 1998;16:293-322.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.33	Editorial: inflammation, disease-modifying antirheumatic drugs, lipids, and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis.	K.P. Liao and D.H. Solomon	-	-	-	Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):327-329.	参考文献
5.4.34	Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven-year population-based cohort study.	M.C. Lin, et al.	-	-	-	Clinics (Sao Paulo). 2015;70(2):91-96.	参考文献
5.4.35	Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFα inhibitors and rituximab.	J. Listing, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2015;74(2):415-421.	参考文献
5.4.36	The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.	F. Matcham, et al.	-	-	-	Rheumatology (Oxford). Rheumatology. 2013;52(12):2136-2148.	参考文献
5.4.37	Dynamics and non-canonical aspects of JAK/STAT signalling.	A. Mohr, et al.	-	-	-	Eur J Cell Biol. 2012;91(6-7):524-532.	参考文献
5.4.38	Disease-modifying anti-rheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice.	K. Montag, et al.	-	-	-	Intern Med J. 2011;41(6):450-455.	参考文献
5.4.39	The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention.	J.J. O'Shea, et al.	-	-	-	Annu Rev Med. 2015;66:311-328.	参考文献
5.4.40	Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis.	R. Rau	-	-	-	Expert Opin Pharmacother. 2014;15(11):1575-1583.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.41	Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review.	A. Rubbert-Roth and A. Finckh	-	-	-	Arthritis Res Ther. 2009;11(Suppl 1):S1.	参考文献
5.4.42	Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis.	A. Schnabel, et al.	-	-	-	Rheumatol Int. 1996;15(5):195-200.	参考文献
5.4.43	Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply?	J.F. Simard, et al.	-	-	-	Rheumatology (Oxford). 2011;50(1):204-213.	参考文献
5.4.44	2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis.	J.A. Singh, et al.	-	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):625-639.	参考文献
5.4.45	2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.	J.A. Singh, et al.	-	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(1):1-25.	参考文献
5.4.46	Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis.	J.S. Smolen and G. Steiner	-	-	-	Nat Rev Drug Discov. 2003;2(6):473-488.	参考文献
5.4.47	Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.	J.S. Smolen, et al.	-	-	-	Lancet. 2008;371(9617):987-997.	参考文献
5.4.48	Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial.	J. Smolen, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2009;68(6):797-804.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.49	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.	J.S. Smolen, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964-975. Erratum in Ann Rheum Dis. 2011;70(8):1519.	参考文献
5.4.50	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.	J.S. Smolen, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509.	参考文献
5.4.51	Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force.	J.S. Smolen, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2016;75(1):3-15.	参考文献
5.4.52	Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study.	D. van der Heijde, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2013;65(3):559-570.	参考文献
5.4.53	Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study.	S.M. Verstappen, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1044-1048.	参考文献
5.4.54	Methodological Challenges When Comparing Demographic and Clinical Characteristics of International Observational Registries.	S.M. Verstappen, et al.	-	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(12):1637-1645	参考文献
5.4.55	To switch or to change class-the biologic dilemma in rheumatoid arthritis.	E. Villeneuve and B. Haraoui	-	-	-	Nat Rev Rheumatol. 2010;6(5):301-305.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.56	Diagnosis and management of rheumatoid arthritis.	A.M. Wasserman	-	-	-	Am Fam Physician. 2011;84(11):1245-1252.	参考文献
5.4.57	Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study.	M. Weinblatt, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2006;54(9):2807-2816.	参考文献
5.4.58	Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial.	M. Weinblatt, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2007;66(2):228-234.	参考文献
5.4.59	Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors.	R. Westhovens, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1870-1877.	参考文献
5.4.60	Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis.	K.L. Winthrop, et al.	-	-	-	Arthritis Rheumatol. 2014;66(10):2675-2684.	参考文献
5.4.61	Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies.	J. Wollenhaupt, et al.	-	-	-	J Rheumatol. 2014;41(5):837-852.	参考文献
5.4.62	Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I).	H. Yamanaka, et al.	-	-	-	Mod Rheumatol. 2014;24(1):33-40.	参考文献
5.4.63	The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSRBR-RA.	J. Závada, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2014;73(1):252-255.	参考文献

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2.R　各極の要求資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2.1　薬理試験
　4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2　薬物動態試験
　4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用
　4.2.2.7　その他の薬物動態試験
4.2.3　毒性試験
　4.2.3.4　がん原性試験
　　4.2.3.4.3　その他の試験
　4.2.3.5　生殖発生毒性試験
　　4.2.3.5.4　新生児を用いた試験
　4.2.3.6　局所刺激性試験
　4.2.3.7　その他の毒性試験
　　4.2.3.7.1　抗原性試験
　　4.2.3.7.2　免疫毒性試験
　　4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
　　4.2.3.7.4　依存性試験
　　4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
　　4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
　5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
　5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
　5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
　5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
　5.3.5.4　その他の臨床試験報告書
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録
　5.3.7.5　臨床検査値変動図