オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
に関する資料

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　本申請において追加する効能又は効果 3

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤であり、2020 年 10 月時点で関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）を効能又は効果として、欧州連合（EU）、米国を含む 70 以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。国内では、2017 年 7 月に既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）を効能又は効果として承認された。

今回、以下に示すバリシチニブのアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を対象とした日本を含む国際共同試験を実施した。

- 第 II 相プラセボ対照試験
  - I4V-MC-JAHG（JAHG）試験
- 第 III 相プラセボ対照試験
  - I4V-MC-JAHL（JAHL）試験
  - I4V-MC-JAHM（JAHM）試験
  - I4V-MC-JAIY（JAIY）試験
  - （参考資料）I4V-MC-JAIN（JAIN）試験
- 長期継続投与試験
  - I4V-MC-JAHN（JAHN）試験

今般、これらの臨床成績に基づくベネフィット／リスク評価の結果から、当該疾患に対する、バリシチニブの高い有用性が示され、AD に対する新たな治療の選択肢となり得ることが示されたため、第 1.5.1 項の効能又は効果の変更を目的として承認事項一部変更承認申請を行うものである。

本承認申請は、承認事項一部変更承認申請であり、起原又は発見の経緯については、既提出資料（RA）第 1.5.1 項の記載のとおりである。申請する効能又は効果に関する開発の経緯については、主に第 2.5 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。また開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　　第 1.5 項に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所
本承認申請における開発の経緯	2.5.1　製品開発の根拠 2.5.1.1　アトピー性皮膚炎 2.5.1.2　バリシチニブをアトピー性皮膚炎に対して開発する科学的背景
非臨床試験に関する評価	2.4　非臨床試験の概括評価
臨床開発の経緯、臨床データパッケージ	2.5.1.3　臨床開発の経緯 2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言 2.5.1.5　本申請の臨床データパッケージ
臨床薬理に関する評価	2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
本承認申請における有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

試験項目		[redacted]
臨床試験	評価資料	
	参考資料	

[redacted]

図 1.5-1　　本申請に関する開発の経緯図

1.5.1　本申請において追加する効能又は効果

今般、臨床試験成績に基づくベネフィット／リスク評価の結果から、中等症から重症の AD 患者に対し、バリシチニブの投与による高い有用性が示され、新たな治療の選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能又は効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うものである。

効能又は効果：
既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
アトピー性皮膚炎

下線部：追加

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 2

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

バリシチニブは、2017 年 2 月に欧州連合（EU）で関節リウマチに対して世界で最初に承認された。続いて、2018 年 5 月に米国で関節リウマチに対して承認を取得した。2020 年 10 月時点で、バリシチニブは、関節リウマチの適応について、米国、EU を含む 70 以上の国又は地域で承認を取得し、販売されている。

国内において、バリシチニブは 2017 年 7 月に既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）を効能又は効果として承認された。

関節リウマチの効能又は効果について、主要な国または地域における 2020 年 10 月時点の承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 主な国又は地域におけるバリシチニブの承認状況（2020 年 10 月調査）

	国/地域	承認年月
1	EU*	2017 年 2 月
2	オーストラリア	2018 年 1 月
3	米国	2018 年 5 月
4	カナダ	2018 年 8 月

*: EU 加盟国（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、クロアチア、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国）

アトピー性皮膚炎の適応については、以下の国又は地域でそれぞれ申請を行ない、審査中である。2020 年 10 月に EU で初めてアトピー性皮膚炎の適応について承認された。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]
- 20[redacted]年[redacted]月日本、[redacted]及び[redacted]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]

1.6.2　外国における添付文書

本剤の米国における添付文書及び欧州における Summary of product characteristics（SmPC）の原文及び和訳、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use OLUMIANT safely and effectively. See full prescribing information for OLUMIANT.

OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MALIGNANCY, AND THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis and bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections, have occurred in patients receiving OLUMIANT. If a serious infection develops, interrupt OLUMIANT until the infection is controlled. (5.1)**
- **Prior to starting OLUMIANT, test for latent tuberculosis; if positive, start treatment for tuberculosis prior to starting OLUMIANT. Monitor all patients for active tuberculosis during treatment, even if initial tuberculosis test is negative. (5.1)**
- **Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with OLUMIANT. (5.2)**
- **Thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis, some fatal, have occurred in patients treated with OLUMIANT. Patients with symptoms of thrombosis should be evaluated promptly. (5.3)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration: Dose Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment, Dose Modifications Due to Drug Interactions (2.4, 2.5)	10/2019
Warnings and Precautions, Hypersensitivity (5.7)	07/2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------

OLUMIANT® is a Janus kinase (JAK) inhibitor indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more TNF antagonist therapies. (1.1)

Limitation of Use: Not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended dose of OLUMIANT is 2 mg once daily. (2.1)
- OLUMIANT may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other DMARDs. (2.1)
- Cytopenias: Avoid initiation or interrupt OLUMIANT in patients with anemia (hemoglobin <8 g/dL), lymphopenia (ALC <500 cells/mm^3) and neutropenia (ANC <1000 cells/mm^3). (2.2, 2.3, 5.5)
- Moderate Renal Impairment: Reduce dose to 1 mg once daily. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 2 mg, 1 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Gastrointestinal Perforations: Use with caution in patients at risk. (5.4)
- Laboratory Assessment: Monitor for changes in lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, liver enzymes, and lipids. (5.5)
- Vaccinations: Avoid use with live vaccines. (5.6)
- Hypersensitivity: Serious reactions have been reported. (5.7)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Adverse reactions (≥1%) include: upper respiratory tract infections, nausea, herpes simplex, and herpes zoster. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

The recommended dose of OLUMIANT in patients taking strong Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitors (e.g., probenecid) is 1 mg once daily. (2.5, 7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Hepatic Impairment: OLUMIANT is not recommended in patients with severe hepatic impairment. (2.4, 8.6)
- Renal Impairment: OLUMIANT is not recommended in patients with severe renal impairment. (2.4, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.

Revised: 07/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MALIGNANCY, AND THROMBOSIS

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Rheumatoid Arthritis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis
- 2.2 General Considerations for Administration
- 2.3 Dose Modifications Due to Serious Infections and Cytopenias
- 2.4 Dose Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment
- 2.5 Dose Modifications Due to Drug Interactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Serious Infections
- 5.2 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders
- 5.3 Thrombosis
- 5.4 Gastrointestinal Perforations
- 5.5 Laboratory Abnormalities
- 5.6 Vaccinations
- 5.7 Hypersensitivity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Strong OAT3 Inhibitors
- 7.2 Other JAK Inhibitors or Biologic DMARDs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MALIGNANCY, AND THROMBOSIS

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with OLUMIANT are at risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

If a serious infection develops, interrupt OLUMIANT until the infection is controlled.

Reported infections include:

- **Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before initiating OLUMIANT and during therapy. If positive, start treatment for latent infection prior to OLUMIANT use.**
- **Invasive fungal infections, including candidiasis and pneumocystosis. Patients with invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease.**
- **Bacterial, viral, and other infections due to opportunistic pathogens.**

The risks and benefits of treatment with OLUMIANT should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with OLUMIANT including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

MALIGNANCIES

Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with OLUMIANT *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

THROMBOSIS

Thrombosis, including deep venous thrombosis and pulmonary embolism, has been observed at an increased incidence in patients treated with OLUMIANT compared to placebo. In addition, there were cases of arterial thrombosis. Many of these adverse events were serious and some resulted in death. Patients with symptoms of thrombosis should be promptly evaluated. *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Rheumatoid Arthritis

OLUMIANT® (baricitinib) is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more tumor necrosis factor (TNF) antagonist therapies.

Limitation of Use: Not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of OLUMIANT is 2 mg once daily.

OLUMIANT may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other DMARDs.

OLUMIANT is given orally with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.2 General Considerations for Administration

- OLUMIANT initiation is not recommended in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) less than 500 cells/mm^3, absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm^3, or hemoglobin level less than 8 g/dL *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Avoid use of OLUMIANT in patients with active, serious infection, including localized infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Prior to initiating OLUMIANT, test patients for latent tuberculosis (TB). If positive, start treatment for TB prior to OLUMIANT use *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.3 Dose Modifications Due to Serious Infections and Cytopenias

If a patient develops a serious infection, hold treatment with OLUMIANT until the infection is controlled.

Modify dosage in cases of lymphopenia, neutropenia or anemia (Tables 1, 2, and 3). For treatment initiation criteria *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 1: Dose Adjustments for Lymphopenia

Low Absolute Lymphocyte Count (ALC)	
Lab Value (cells/mm^3)	Recommendation
ALC greater than or equal to 500	Maintain dose
ALC less than 500	Interrupt OLUMIANT until ALC greater than or equal to 500

Table 2: Dose Adjustments for Neutropenia

Low Absolute Neutrophil Count (ANC)	
Lab Value (cells/mm^3)	Recommendation
ANC greater than or equal to 1000	Maintain dose
ANC less than 1000	Interrupt OLUMIANT until ANC greater than or equal to 1000

Table 3: Dose Adjustments for Anemia

Low Hemoglobin Value	
Lab Value (g/dL)	Recommendation
Greater than or equal to 8	Maintain dose
Less than 8	Interrupt OLUMIANT until hemoglobin greater than or equal to 8

2.4 Dose Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment

- The recommended dose of OLUMIANT in patients with moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate (GFR) between 30 and 60 mL/min/1.73 m^2) is 1 mg once daily. OLUMIANT is not recommended for use in patients with severe renal impairment (estimated GFR of less than 30 mL/min/1.73 m^2) *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- OLUMIANT is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.

2.5 Dose Modifications Due to Drug Interactions

The recommended dose of OLUMIANT in patients taking strong Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitors, such as probenecid, is 1 mg once daily *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

OLUMIANT for oral administration is available as debossed, film-coated, immediate-release tablets:

- 1 mg tablet contains a recessed area on each face of the tablet surface, is very light pink, round, debossed with “Lilly” on one side and “1” on the other.
- 2 mg tablet contains a recessed area on each face of the tablet surface, is light pink, oblong, debossed with “Lilly” on one side and “2” on the other.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in rheumatoid arthritis patients receiving OLUMIANT. The most common serious infections reported with OLUMIANT included pneumonia, herpes zoster, and urinary tract infection *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Among opportunistic infections, tuberculosis, multidermatomal herpes zoster, esophageal candidiasis, pneumocystosis, acute histoplasmosis, cryptococcosis, cytomegalovirus, and BK virus were reported with OLUMIANT. Some patients have presented with disseminated rather than localized disease, and were often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

Avoid use of OLUMIANT in patients with an active, serious infection, including localized infections. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating OLUMIANT in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of a serious or an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with OLUMIANT. Interrupt OLUMIANT if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient

who develops a new infection during treatment with OLUMIANT should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient; appropriate antimicrobial therapy should be initiated, the patient should be closely monitored, and OLUMIANT should be interrupted if the patient is not responding to therapy. Do not resume OLUMIANT until the infection is controlled.

Tuberculosis

Evaluate and test patients for latent or active infection prior to administration of OLUMIANT. Patients with latent tuberculosis (TB) should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating OLUMIANT.

OLUMIANT should not be given to patients with active TB. Consider anti-TB therapy prior to initiation of OLUMIANT in patients with a history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent TB but who have risk factors for TB infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of TB is recommended to aid in the decision about whether initiating anti-TB therapy is appropriate for an individual patient.

Monitor patients for the development of signs and symptoms of TB, including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy.

Viral Reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster), were reported in clinical studies with OLUMIANT. If a patient develops herpes zoster, interrupt OLUMIANT treatment until the episode resolves.

The impact of OLUMIANT on chronic viral hepatitis reactivation is unknown. 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 permitted to enroll. Patients with positive hepatitis B surface antibody and hepatitis B core antibody, without hepatitis B surface antigen, were permitted to enroll; such patients should be monitored for expression of hepatitis B virus (HBV) DNA. Should HBV DNA be detected, consult with a hepatologist. Perform screening for viral hepatitis in accordance with clinical guidelines before starting therapy with OLUMIANT.

5.2 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Consider the risks and benefits of OLUMIANT treatment prior to initiating therapy in patients with a known malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing OLUMIANT in patients who develop a malignancy. Malignancies were observed in clinical studies of OLUMIANT *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Non-melanoma skin cancers

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) have been reported in patients treated with OLUMIANT. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer.

5.3 Thrombosis

Thrombosis, including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), has been observed at an increased incidence in patients treated with OLUMIANT compared to placebo. In addition, arterial thrombosis events in the extremities have been reported in clinical studies with OLUMIANT. Many of these adverse events were serious and some resulted in death. There was no clear relationship between platelet count elevations and thrombotic events. OLUMIANT should be used with caution in patients who may be at increased risk of thrombosis. If clinical features of DVT/PE or arterial thrombosis occur, patients should be evaluated promptly and treated appropriately.

5.4 Gastrointestinal Perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical studies with OLUMIANT, although the role of JAK inhibition in these events is not known.

OLUMIANT should be used with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis). Patients presenting with new onset abdominal symptoms should be evaluated promptly for early identification of gastrointestinal perforation.

5.5 Laboratory Abnormalities

Neutropenia – Treatment with OLUMIANT was associated with an increased incidence of neutropenia (ANC less than 1000 cells/mm^3) compared to placebo. Avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with an ANC less than 1000 cells/mm^3. Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on ANC *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Lymphopenia – ALC less than 500 cells/mm^3 were reported in OLUMIANT clinical trials. Lymphocyte counts less than the lower limit of normal were associated with infection in patients treated with OLUMIANT, but not placebo.

Avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with an ALC less than 500 cells/mm^3. Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on ALC *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Anemia – Decreases in hemoglobin levels to less than 8 g/dL were reported in OLUMIANT clinical trials. Avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with hemoglobin less than 8 g/dL. Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on hemoglobin levels *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Liver Enzyme Elevations – Treatment with OLUMIANT was associated with increased incidence of liver enzyme elevation compared to placebo. Increases of ALT ≥5 times the upper limit of normal (ULN) and increases of AST ≥10 times the ULN were observed in patients in OLUMIANT clinical trials.

Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Prompt investigation of the cause of liver enzyme elevation is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury. If increases in ALT or AST are observed and drug-induced liver injury is suspected, interrupt OLUMIANT until this diagnosis is excluded *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Lipid Elevations – Treatment with OLUMIANT was associated with increases in lipid parameters, including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Assessment of lipid parameters should be performed approximately 12 weeks following OLUMIANT initiation *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Manage patients according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

5.6 Vaccinations

Avoid use of live vaccines with OLUMIANT.

Update immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating OLUMIANT therapy.

5.7 Hypersensitivity

Reactions such as angioedema, urticaria, and rash that may reflect drug hypersensitivity have been observed in patients receiving OLUMIANT, including serious reactions. If a serious hypersensitivity reaction occurs, promptly discontinue OLUMIANT while evaluating the potential causes of the reaction *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not predict the rates observed in a broader patient population in clinical practice.

The following data include six randomized double-blind placebo-controlled studies (three Phase 2, three Phase 3) and a long-term extension study. All patients had moderately to severely active RA. Patients were randomized to placebo (1070 patients), OLUMIANT 2 mg (479 patients), or baricitinib 4 mg (997 patients).

Patients could be switched to baricitinib 4 mg from placebo or OLUMIANT 2 mg from as early as Week 12 depending on the study design. All patients initially randomized to placebo were switched to baricitinib 4 mg by Week 24.

During the 16-week treatment period, adverse events leading to discontinuation of treatment were reported by 35 patients (11.4 events per 100 patient-years) treated with placebo, 17 patients (12.1 events per 100 patient-years) with OLUMIANT 2 mg, and 40 patients (13.4 events per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During 0 to 52-week exposure, adverse events leading to discontinuation of treatment were reported by 31 patients (9.2 events per 100 patient-years) with OLUMIANT 2 mg, and 92 patients (10.2 events per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

Overall Infections – During the 16-week treatment period, infections were reported by 253 patients (82.1 events per 100 patient-years) treated with placebo, 139 patients (99.1 events per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 298 patients (100.1 events per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During 0 to 52 week exposure, infections were reported by 200 patients (59.6 events per 100 patients-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 500 patients (55.3 events per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

In the 0 to 52 week exposure population, the most commonly reported infections with OLUMIANT were viral upper respiratory tract infection, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, and bronchitis.

Serious Infections – During the 16-week treatment period, serious infections were reported in 13 patients (4.2 events per 100 patient-years) treated with placebo, 5 patients (3.6 events per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 11 patients (3.7 events per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During 0 to 52 week exposure, serious infections were reported in 14 patients (4.2 events per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg and 32 patients (3.5 events per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

In the 0 to 52 week exposure population, the most commonly reported serious infections with OLUMIANT were pneumonia, herpes zoster, and urinary tract infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Tuberculosis – During the 16-week treatment period, no events of tuberculosis were reported.

During 0 to 52 week exposure, events of tuberculosis were reported in 0 patients treated with OLUMIANT 2 mg and 1 patient (0.1 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Cases of disseminated tuberculosis were also reported.

Opportunistic Infections (excluding tuberculosis) – During the 16-week treatment period, opportunistic infections were reported in 2 patients (0.6 per 100 patient-years) treated with placebo, 0 patients treated with OLUMIANT 2 mg and 2 patients (0.7 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During 0 to 52 week exposure, opportunistic infections were reported in 1 patient (0.3 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg and 5 patients (0.6 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Malignancy – During the 16-week treatment period, malignancies excluding non-melanoma skin cancers (NMSC) were reported in 0 patients treated with placebo, 1 patient (0.7 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 1 patient (0.3 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During the 0 to 52 week treatment period, malignancies excluding NMSC were reported in 2 patients (0.6 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg and 6 patients (0.7 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Venous Thrombosis – During the 16-week treatment period, venous thromboses (deep vein thrombosis or pulmonary embolism) were reported in 0 patients treated with placebo, 0 patients treated with OLUMIANT 2 mg, and 5 patients (1.7 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During the 0 to 52 week treatment period, venous thromboses were reported in 2 patients (0.6 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg and 7 patients (0.8 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

Arterial Thrombosis – During the 16-week treatment period, arterial thromboses were reported in 1 patient treated with placebo (0.3 per 100 patient-years), 2 patients (1.4 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 2 patients (0.7 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During the 0 to 52 week treatment period, arterial thromboses were reported in 3 patients (0.9 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg and 3 patients (0.3 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

Laboratory Abnormalities

Neutropenia – During the 16-week treatment period, neutrophil counts below 1000 cells/mm^3 occurred in 0% of patients treated with placebo, 0.6% of patients treated with OLUMIANT 2 mg, and 0.3% of patients treated with baricitinib 4 mg. There were no neutrophil counts below 500 cells/mm^3 observed in any treatment group *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.5)]*.

Platelet Elevations – During the 16-week treatment period, increases in platelet counts above 600,000 cells/mm^3 occurred in 1.1% of patients treated with placebo, 1.1% of patients treated with OLUMIANT 2 mg, and 2.0% of patients treated with baricitinib 4 mg. Mean platelet count increased by 3000 cells/mm^3 at 16 weeks in patients treated with placebo, by 15,000 cells/mm^3 at 16 weeks in patients treated with OLUMIANT 2 mg and by 23,000 cells/mm^3 in patients treated with baricitinib 4 mg.

Liver Enzyme Elevations – Events of increases in liver enzymes ≥3 times the ULN were observed in patients treated with OLUMIANT *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

- During the 16-week treatment period, ALT elevations ≥3 times the ULN occurred in 1.0% of patients treated with placebo, 1.7% of patients treated with OLUMIANT 2 mg, and 1.4% of patients treated with baricitinib 4 mg.
- During the 16-week treatment period, AST elevations ≥ 3 times the ULN occurred in 0.8% of patients treated with placebo, 1.3% of patients treated with OLUMIANT 2 mg, and 0.8% of patients treated with baricitinib 4 mg.
- In a phase 3 study of DMARD naive patients, during the 24-week treatment period, ALT and AST elevations ≥3 times the ULN occurred in 1.9% and 0% of patients treated with methotrexate monotherapy, 1.9% and 1.3% of patients treated with baricitinib 4 mg monotherapy, and 4.7% and 1.9% of patients treated with baricitinib 4 mg plus methotrexate.

Lipid Elevations – In controlled clinical trials, OLUMIANT treatment was associated with dose-related increases in lipid parameters including total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and HDL cholesterol. Elevations were observed at 12 weeks and remained stable thereafter. During the 12-week treatment period, changes in lipid parameters are summarized below:

- Mean LDL cholesterol increased by 8 mg/dL in patients treated with OLUMIANT 2 mg and by 14 mg/dL in patients treated with baricitinib 4 mg.
- Mean HDL cholesterol increased by 7 mg/dL in patients treated with OLUMIANT 2 mg and by 9 mg/dL in patients treated with baricitinib 4 mg.
- The mean LDL/HDL ratio remained stable.
- Mean triglycerides increased by 7 mg/dL in patients treated with OLUMIANT 2 mg and by 15 mg/dL in patients treated with baricitinib 4 mg.

[See Warnings and Precautions (5.5)].

Creatine Phosphokinase (CPK) – OLUMIANT treatment was associated with increases in CPK within one week of starting OLUMIANT and plateauing after 8 to 12 weeks. At 16 weeks, the mean change in CPK for OLUMIANT 2 mg and baricitinib 4 mg was 37 IU/L and 52 IU/L, respectively.

Creatinine – In controlled clinical trials, dose-related increases in serum creatinine were observed with OLUMIANT treatment. At 52 weeks, the mean increase in serum creatinine was less than 0.1 mg/dL with baricitinib 4 mg. The clinical significance of the observed serum creatinine increases is unknown.

Other Adverse Reactions

Other adverse reactions are summarized in Table 4.

Table 4: Adverse Reactions occurring in greater than or equal to 1% of OLUMIANT 2 mg and Baricitinib 4 mg Treated Patients in Placebo-Controlled Trials

	Weeks 0-16		
Events	**Placebo n=1070 (%)**	**OLUMIANT 2 mg n=479 (%)**	**Baricitinib 4 mg n=997 (%)**
Upper respiratory tract infections[a]	11.7	16.3	14.7
Nausea	1.6	2.7	2.8
Herpes simplex[b]	0.7	0.8	1.8
Herpes zoster	0.4	1.0	1.4

[a] Includes acute sinusitis, acute tonsillitis, chronic tonsillitis, epiglottitis, laryngitis, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinobronchitis, sinusitis, tonsillitis, tracheitis, and upper respiratory tract infection.

[b] Includes eczema herpeticum, genital herpes, herpes simplex, ophthalmic herpes simplex, and oral herpes.

Additional adverse drug reactions occurring in fewer than 1% of patients: acne.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of OLUMIANT. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Drug hypersensitivity (events such as rash, urticaria, and angioedema have been observed) *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong OAT3 Inhibitors

Baricitinib exposure is increased when OLUMIANT is co-administered with strong OAT3 inhibitors (such as probenecid) *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Other JAK Inhibitors or Biologic DMARDs

OLUMIANT has not been studied in combination with other JAK inhibitors or with biologic DMARDs *[see Indications and Usage (1.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited human data on use of OLUMIANT in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. In animal embryo-fetal development studies, oral baricitinib administration to pregnant rats and rabbits at exposures equal to and greater than approximately 20 and 84 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, resulted in reduced fetal body weights, increased embryolethality (rabbits only), and dose-related increases in skeletal malformations. No developmental toxicity was observed in pregnant rats and rabbits treated with oral baricitinib during organogenesis at approximately 5 and 13 times the exposure at the MRHD, respectively. In a pre- and post-natal development study in pregnant female rats, oral baricitinib administration at exposures approximately 43 times the MRHD resulted in reduction in pup viability (increased incidence of stillborn pups and early neonatal deaths), decreased fetal birth weight, reduced fetal body weight gain, decreased cytotoxic T cells on post-natal day (PND) 35 with evidence of recovery by PND 65, and developmental delays that might be attributable to decreased body weight gain. No developmental toxicity was observed at an exposure approximately 9 times the exposure at the MRHD *[see* Animal Data*]*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study in pregnant rats, dosed orally during the period of organogenesis from gestation days 6 to 17, baricitinib was teratogenic (skeletal malformations that consisted of bent limb bones and rib anomalies) at exposures equal to or greater than approximately 20 times the MRHD (on an AUC basis at maternal oral doses of 10 mg/kg/day and higher). No developmental toxicity was observed in rats at an exposure approximately 5 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 2 mg/kg/day).

In an embryofetal development study in pregnant rabbits, dosed orally during the period of organogenesis from gestation days 7 to 20, embryolethality, decreased fetal body weights, and skeletal malformations (rib anomalies) were observed in the presence of maternal toxicity at an exposure approximately 84 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 30 mg/kg/day). Embryolethality consisted of increased post-implantation loss that was due to elevated incidences of both early and late resorptions. No developmental toxicity was observed in rabbits at an exposure approximately 12 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 10 mg/kg/day).

In a pre- and post-natal development study in pregnant female rats dosed orally from gestation day 6 through lactation day 20, adverse findings observed in pups included decreased survival from birth to post-natal day 4 (due to increased stillbirths and early neonatal deaths), decreased birth weight, decreased body weight gain during the pre-weaning phase, increased incidence of malrotated forelimbs during the pre-weaning phase, and decreased cytotoxic T cells on PND 35 with recovery by PND 65 at exposures approximately 43 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 25 mg/kg/day). Developmental delays (that may be secondary to decreased body weight gain) were observed in males and females at exposures approximately 43 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 25 mg/kg/day). These findings included decreased forelimb and hindlimb grip strengths, and delayed mean age of sexual maturity. No developmental toxicity was observed in rats at an exposure approximately 9 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 5 mg/kg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of OLUMIANT in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Baricitinib is present in the milk of lactating rats. Due to species-specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, advise an OLUMIANT-treated woman not to breastfeed.

Data

A single oral dose of 25 mg/kg radiolabeled baricitinib was administered to lactating female Sprague-Dawley rats on post-partum day 13. Drug exposure was approximately 45-fold greater in milk than in plasma based on $AUC_{0\text{-}t}$ values.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of OLUMIANT in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 3100 patients treated in the four phase 3 studies, a total of 537 rheumatoid arthritis patients were 65 years of age and older, including 71 patients 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

OLUMIANT is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function. *[See Dosing and Administration (2.4)]*.

8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. The use of OLUMIANT has not been studied in patients with severe hepatic impairment and is therefore not recommended *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

Renal function was found to significantly affect baricitinib exposure. The recommended dose of OLUMIANT in patients with moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate (GFR) between 30 and 60 mL/min/1.73 m^2) is 1 mg once daily. OLUMIANT is not recommended for use in patients with severe renal impairment (estimated GFR of less than 30 mL/min/1.73 m^2) *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

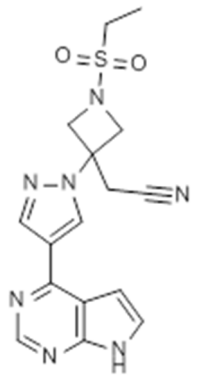
10 OVERDOSAGE

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. 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 should be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate treatment.

11 DESCRIPTION

OLUMIANT (baricitinib) is a Janus kinase (JAK) inhibitor with the chemical name {1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile. Baricitinib has an empirical formula of $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ and a molecular weight of 371.42. Baricitinib has the following structural formula:



OLUMIANT tablets contain a recessed area on each face of the tablet surface and are available for oral administration as debossed, film-coated, immediate-release tablets. The 1 mg tablet is very light pink, round, debossed with “Lilly” on one side and “1” on the other. The 2 mg tablet is light pink, oblong, debossed with “Lilly” on one side and “2” on the other.

Each tablet contains 1 or 2 mg of baricitinib and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, ferric oxide, lecithin (soya), polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Baricitinib is a Janus kinase (JAK) inhibitor. JAKs are intracellular enzymes which transmit signals arising from cytokine or growth factor-receptor interactions on the cellular membrane to influence cellular processes of hematopoiesis and immune cell function. Within the signaling pathway, JAKs phosphorylate and activate Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) which modulate intracellular activity including gene expression. Baricitinib modulates the signaling pathway at the point of JAKs, preventing the phosphorylation and activation of STATs.

JAK enzymes transmit cytokine signaling through their pairing (e.g., JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2). In cell-free isolated enzyme assays, baricitinib had greater inhibitory potency at JAK1, JAK2 and TYK2 relative to JAK3. In human leukocytes, baricitinib inhibited cytokine induced STAT phosphorylation mediated by JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, or JAK2/TYK2 with comparable potencies. However, the relevance of inhibition of specific JAK enzymes to therapeutic effectiveness is not currently known.

12.2 Pharmacodynamics

Baricitinib inhibition of IL-6 induced STAT3 phosphorylation – Baricitinib administration resulted in a dose dependent inhibition of IL-6 induced STAT3 phosphorylation in whole blood from healthy subjects with maximal inhibition observed approximately 1 hour after dosing, which returned to near baseline by 24 hours. Similar levels of inhibition were observed using either IL-6 or TPO as the stimulus.

Immunoglobulins – Mean serum IgG, IgM, and IgA values decreased by 12 weeks after starting treatment with OLUMIANT, and remained stable through at least 52 weeks. For most patients, changes in immunoglobulins 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 one week after starting treatment with OLUMIANT and were maintained throughout dosing.

Cardiac Electrophysiology – At a dose 10 times the maximum recommended dose, baricitinib does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Following oral administration of OLUMIANT, peak plasma concentrations are reached approximately at 1 hour. A dose-proportional increase in systemic exposure was observed in the therapeutic dose range. The pharmacokinetics of baricitinib do not change over time. Steady-state concentrations are achieved in 2 to 3 days with minimal accumulation after once-daily administration.

Absorption – The absolute bioavailability of baricitinib is approximately 80%. An assessment of food effects in healthy subjects showed that a high-fat meal decreased the mean AUC and C_{max} of baricitinib by approximately 11% and 18%, respectively, and delayed the t_{max} by 0.5 hours. Administration with meals is not associated with a clinically relevant effect on exposure. In clinical studies, OLUMIANT was administered without regard to meals.

Distribution – After intravenous administration, the volume of distribution is 76 L, indicating distribution of baricitinib into tissues. Baricitinib is approximately 50% bound to plasma proteins and 45% bound to serum proteins. Baricitinib is a substrate of the Pgp, BCRP, OAT3 and MATE2-K transporters, which play roles in drug distribution.

Elimination – The total body clearance of baricitinib is 8.9 L/h in patients with RA. Elimination half-life in patients with rheumatoid arthritis is approximately 12 hours.

Metabolism – Approximately 6% of the orally administered baricitinib dose is identified as metabolites (three from urine and one from feces), with CYP3A4 identified as the main metabolizing enzyme. No metabolites of baricitinib were quantifiable in plasma.

Excretion – Renal elimination is the principal clearance mechanism for baricitinib through filtration and active secretion as baricitinib is identified as a substrate of OAT3, Pgp, BCRP and MATE2-K from *in vitro* studies. 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 feces. Baricitinib was excreted predominately as unchanged drug in urine (69%) and feces (15%).

Specific Populations

Effects of Body Weight, Gender, Race, and Age

Body weight, gender, race, ethnicity, and age did not have a clinically relevant effect on the PK (AUC and C_{max}) of baricitinib (Figure 1). The mean effects of intrinsic factors on PK parameters (AUC and C_{max}) were generally within the inter-subject PK variability of baricitinib. The inter-subject variabilities (% coefficients of variation) in AUC and C_{max} of baricitinib are approximately 41% and 22%, respectively. *[See Use in Specific Populations (8.5)]*.

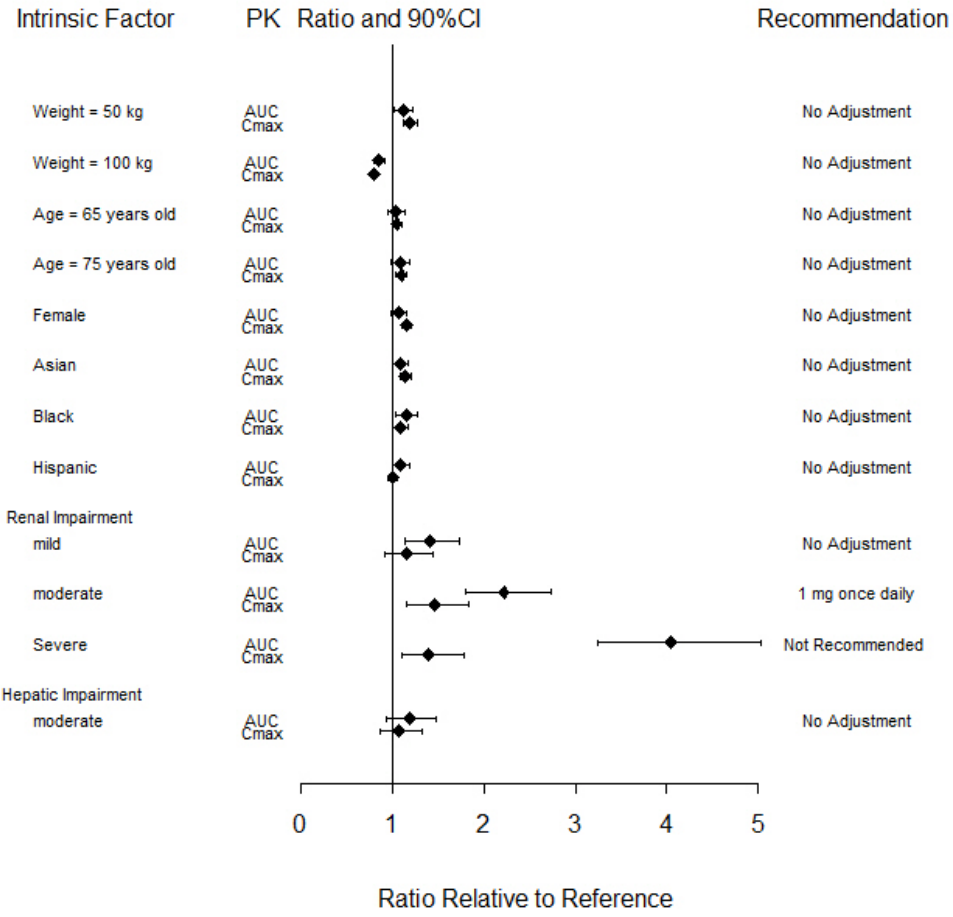
Renal Impairment

Baricitinib systemic exposure in AUC was increased by 1.41-, 2.22-, 4.05- and 2.41-fold for mild, moderate, severe, and ESRD (with hemodialysis) renal impairment sub-groups, respectively, compared to subjects with normal renal function. The corresponding values for increase in C_{max} were 1.16-, 1.46-, 1.40- and 0.88-fold, respectively (Figure 1) *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Hepatic Impairment

Baricitinib systemic exposure and C_{max} increased by 1.19- and 1.08-fold for the moderate hepatic impairment group, respectively, compared to subjects with normal hepatic function (Figure 1) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Figure 1: Impact of Intrinsic Factors on Baricitinib Pharmacokinetics[a,b]



[a] Reference values for weight, age, gender, and race comparisons are 70 kg, 54 years, male, and white, respectively; reference groups for renal and hepatic impairment are subjects with normal renal and hepatic function, respectively.

[b] Effects of renal and hepatic impairment on baricitinib exposure were summarized from dedicated renal and hepatic impairment studies, respectively. Effects of other intrinsic factors on baricitinib exposure were summarized from population PK analysis.

Drug Interactions

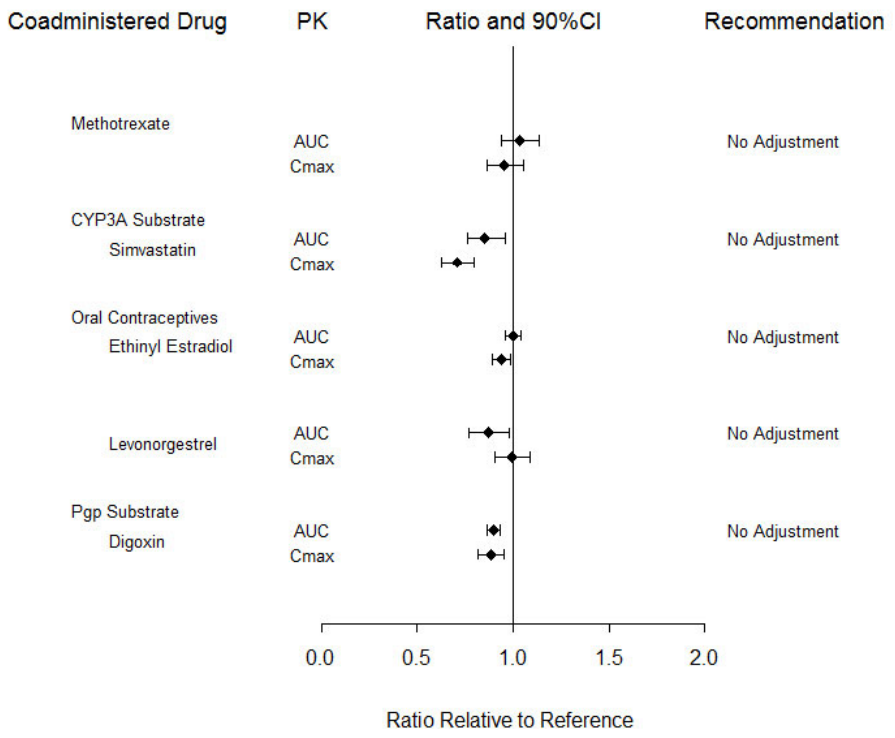
Potential for Baricitinib to Influence the PK of Other Drugs

In vitro, baricitinib did not significantly inhibit or induce the activity of cytochrome P450 enzymes (CYPs 3A, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, and 2D6). In clinical pharmacology studies, there were no clinically meaningful changes in the pharmacokinetics (PK) of simvastatin, ethinyl estradiol, or levonorgestrel (CYP3A substrates) when co-administered with baricitinib.

In vitro studies suggest that baricitinib is not an inhibitor of the transporters, P-glycoprotein (Pgp) or Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1. *In vitro* data indicate baricitinib does inhibit organic anionic transporter (OAT) 1, OAT2, OAT3, organic cationic transporter (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and Multidrug and Toxic Extrusion Protein (MATE) 1 and MATE2-K, but clinically meaningful changes in the pharmacokinetics of drugs that are substrates for these transporters are unlikely. In clinical pharmacology studies there were no clinically meaningful effects on the PK of digoxin (Pgp substrate) or methotrexate (substrate of several transporters) when co-administered with baricitinib.

Exposure changes of drugs following co-administration with baricitinib are shown in Figure 2.

Figure 2: Impact of Baricitinib on the Pharmacokinetics of Other Drugs[a]



[a] Reference group is administration of concomitant drug alone.

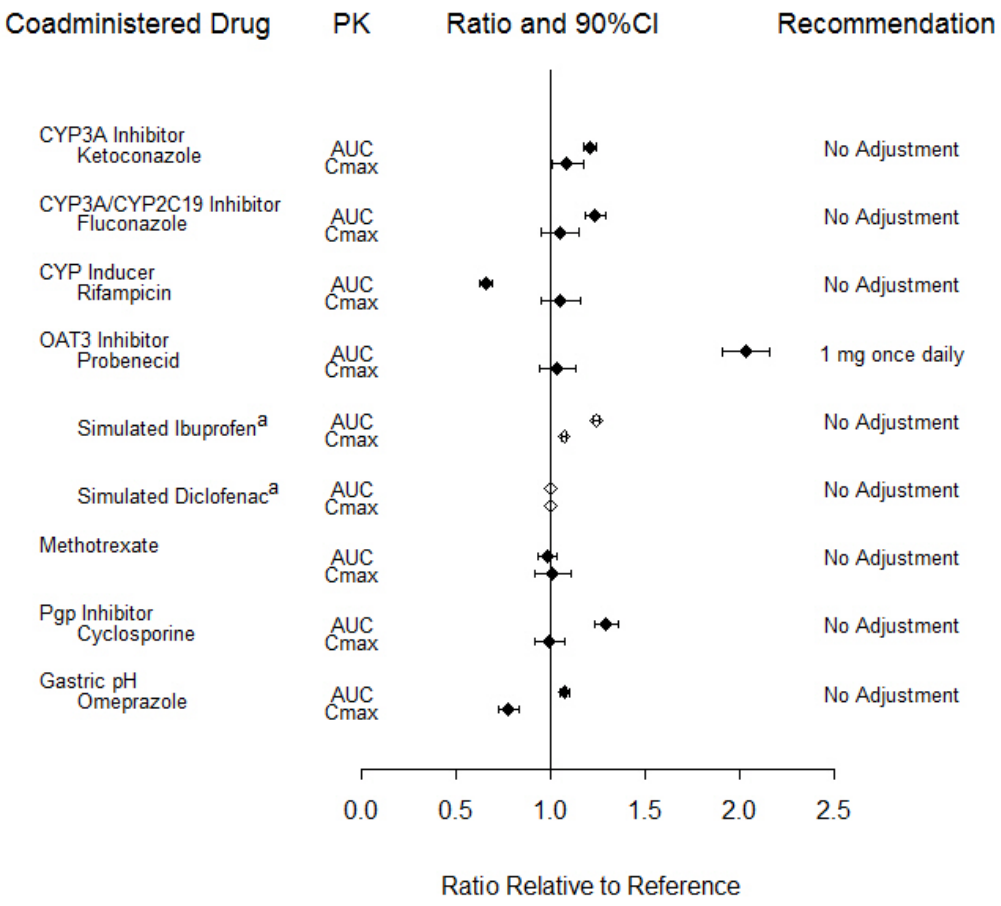
Potential for Other Drugs to Influence the PK of Baricitinib

In vitro studies suggest that baricitinib is a CYP3A4 substrate. In clinical pharmacology studies there was no effect on the PK of baricitinib when co-administered with ketoconazole (CYP3A inhibitor). There were no clinically meaningful changes in the PK of baricitinib when co-administered with fluconazole (CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 inhibitor) or rifampicin (CYP3A inducer).

In vitro studies suggest that baricitinib is a substrate for OAT3, Pgp, BCRP and MATE2-K. In a clinical study, probenecid administration (strong OAT3 inhibitor) resulted in an approximately 2-fold increase in baricitinib $AUC_{0-\infty}$ with no effect on C_{max} and t_{max} *[see Dosage and Administration (2.5) and Drug Interactions (7.1)]*. However, simulations with diclofenac and ibuprofen (OAT3 inhibitors with less inhibition potential) predicted minimal effect on the PK of baricitinib. In clinical pharmacology studies there was no clinically meaningful effect on the PK of baricitinib when co-administered with cyclosporine (Pgp and BCRP inhibitor). Co-administration with methotrexate (substrate of several transporters) did not have a clinically meaningful effect on the PK of baricitinib.

Exposure changes of baricitinib following co-administration with CYP inhibitors or inducers, transporter inhibitors, as well as methotrexate and the proton pump inhibitor, omeprazole, are shown in Figure 3.

Figure 3: Impact of Other Drugs on the Pharmacokinetics of Baricitinib[b]



[a] Values are based on simulated studies.
[b] Reference group is administration of baricitinib alone.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of baricitinib was evaluated in Sprague-Dawley rats and Tg.rasH2 mice. No evidence of tumorigenicity was observed in male or female rats that received baricitinib for 91 to 94 weeks at oral doses up to 8 or 25 mg/kg/day, respectively (approximately 12 and 55 times the MRHD on an AUC basis). No evidence of tumorigenicity was observed in Tg.rasH2 mice that received baricitinib for 26 weeks at oral doses up to 300 and 150 mg/kg/day in male and female mice, respectively.

Baricitinib tested negative in the following genotoxicity assays: the *in vitro* bacterial mutagenicity assay (Ames assay), *in vitro* chromosome aberration assay in human peripheral blood lymphocytes, and *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Fertility (achievement of pregnancy) was reduced in male and female rats that received baricitinib at oral doses of 50 and 100 mg/kg/day respectively (approximately 113 and 169 times the MRHD in males and females, respectively, on an AUC basis) based upon findings that 7 of 19 (36.8%) drug-treated females with evidence of mating were not gravid compared to 1 of 19 (5.3%) control females. It could not be determined from the study design if these findings were attributable to toxicities in one sex or both. Fertility was unaffected in male and female rats at oral doses of 15 mg/kg and 25 mg/kg, respectively (approximately 25 and 48 times the MRHD on an AUC basis). However, maintenance of pregnancy was adversely affected at these doses based upon findings of increased post-implantation losses (early resorptions) and decreased numbers of mean viable embryos per litter. The number of viable embryos was unaffected in female rats that received baricitinib at an oral dose of 5 mg/kg/day and were mated to males that received the same dose (approximately 8 times the MRHD on an AUC basis). Reproductive performance was unaffected in male and female rats

that received baricitinib at oral doses up to 50 and 100 mg/kg/day respectively (approximately 113 and 169 times the MRHD in males and females, respectively, on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

The OLUMIANT clinical development program included two dose-ranging trials and four confirmatory phase 3 trials. Although other doses have been studied, the recommended dose of OLUMIANT is 2 mg once daily.

Dose-Ranging Studies

The dose-ranging studies I (NCT01185353) and II (NCT01469013) included a 12-week randomized comparison of baricitinib 1, 2, 4, and 8 mg versus placebo in 301 and 145 patients, respectively.

The results from the dose-ranging studies are shown in Table 5. In dose-ranging Study I, the observed ACR response was similar for baricitinib 1 and 2 mg daily and for baricitinib 4 and 8 mg daily, with the highest response for baricitinib 8 mg daily. In dose-ranging Study II, there was not a clear trend of dose response, with similar response rates for 1 mg and 4 mg and 2 mg and 8 mg.

Table 5: Proportion of Patients with ACR20 Response at Week 12 in Dose-Ranging Studies

	% ACR20 Responders				
Dose-Ranging Study	**Placebo**	**Baricitinib 1 mg daily**	**Baricitinib 2 mg daily**	**Baricitinib 4 mg daily**	**Baricitinib 8 mg daily**
I (N=301)	41	57	54	75	78
II (N=145)	31	67	83	67	88

Confirmatory Studies

The efficacy and safety of OLUMIANT 2 mg once daily was assessed in two confirmatory phase 3 trials. These trials were randomized, double-blind, multicenter studies in patients with active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism 2010 criteria. Patients over 18 years of age were eligible if at least 6 tender and 6 swollen joints were present at baseline. The two studies (Studies III and IV) evaluated OLUMIANT 2 mg and baricitinib 4 mg.

Study III (NCT01721057) was a 24-week trial in 684 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate response or intolerance to conventional DMARDs (cDMARDs). Patients received OLUMIANT 2 mg or 4 mg once daily or placebo added to existing background cDMARD treatment. From Week 16, non-responding patients could be rescued to receive baricitinib 4 mg once daily. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12.

Study IV (NCT01721044) was a 24-week trial in 527 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate response or intolerance to 1 or more TNF inhibitor therapies with or without other biologic DMARDs (TNFi-IR). Patients received OLUMIANT 2 mg or baricitinib 4 mg once daily or placebo added to background cDMARD treatment. From Week 16, non-responding patients could be rescued to receive baricitinib 4 mg once daily. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 12.

Clinical Response

The percentages of OLUMIANT-treated patients achieving ACR20, ACR50, and ACR70 responses, and Disease Activity Score (DAS28-CRP) <2.6 in Studies III and IV are shown in Table 6.

Patients treated with OLUMIANT had higher rates of ACR response and DAS28-CRP <2.6 versus placebo-treated patients at Week 12 (Studies III and IV) (Table 6).

In Study IV, higher ACR20 response rates (Figure 4) were observed as early as 1 week with OLUMIANT 2 mg versus placebo.

In Study IV, the proportions of patients achieving DAS28-CRP <2.6 who had at least 3 active joints at the end of Week 24 were 18.2% and 10.5%, in the placebo and OLUMIANT 2 mg arms, respectively.

Table 6: Clinical Response[a]

	Percent of Patients			
	cDMARD-IR		**TNFi-IR**	
	Study III		**Study IV**	
	Placebo + cDMARDs	**OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs** Δ **(95% CI)[b]**	**Placebo + cDMARDs**	**OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs** Δ **(95% CI)[b]**
N	**228**	**229**	**176**	**174**
ACR 20				

Week 12 %	39	66 27 (18, 35)	27	49 22 (12, 32)
Week 24 %	42	61 19 (10, 28)	27	45 18 (8, 27)
ACR 50				
Week 12 %	13	34 21 (13, 28)	8	20 12 (5, 19)
Week 24 %	21	41 20 (12, 28)	13	23 10 (2, 18)
ACR 70				
Week 12 %	3	18 15 (9, 20)	2	13 11 (5, 16)
Week 24 %	8	25 17 (11, 24)	3	13 10 (4, 16)
DAS28-CRP<2.6				
Week 12 %	9	26 (10, 24)	4	11 (2, 12)
Week 24 %	11	31 (13, 27)	6	11 (-1, 11)

[a] Patients who were rescued or discontinued treatment were considered as non-responders in the analyses.

[b] 95% confidence interval for the difference (∆) in response rate between OLUMIANT treatment and placebo (Study III, Study IV).

The effects of OLUMIANT treatment on the components of the ACR response criteria for Studies III and IV are shown in Table 7.

Table 7: Components of ACR Response at Week 12 in Studies III and IV[a]

	cDMARD-IR		**TNFi-IR**	
	Study III		**Study IV**	
	Placebo + cDMARDs	**OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs**	**Placebo + cDMARDs**	**OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs**
N	**228**	**229**	**176**	**174**
Number of Tender Joints (0-68)				
Baseline	24 (15)	24 (14)	28 (16)	31 (16)
Week 12	15 (14)	11 (13)	20 (16)	19 (18)
Number of Swollen Joints (0-66)				
Baseline	13 (7)	14 (9)	17 (11)	19 (12)
Week 12	8 (8)	5 (6)	12 (10)	10 (12)
Pain[b]				
Baseline	57 (23)	60 (21)	65 (19)	62 (22)
Week 12	43 (24)	34 (25)	55 (25)	46 (28)
Patient Global Assessment[b]				
Baseline	60 (21)	62 (20)	66 (19)	67 (19)
Week 12	44 (23)	36 (25)	56 (25)	46 (26)
Physician Global Assessment[b]				
Baseline	62 (17)	64 (17)	67 (19)	67 (17)
Week 12	41 (24)	33 (22)	50 (26)	36 (24)
Disability Index (HAQ-DI)[c]				

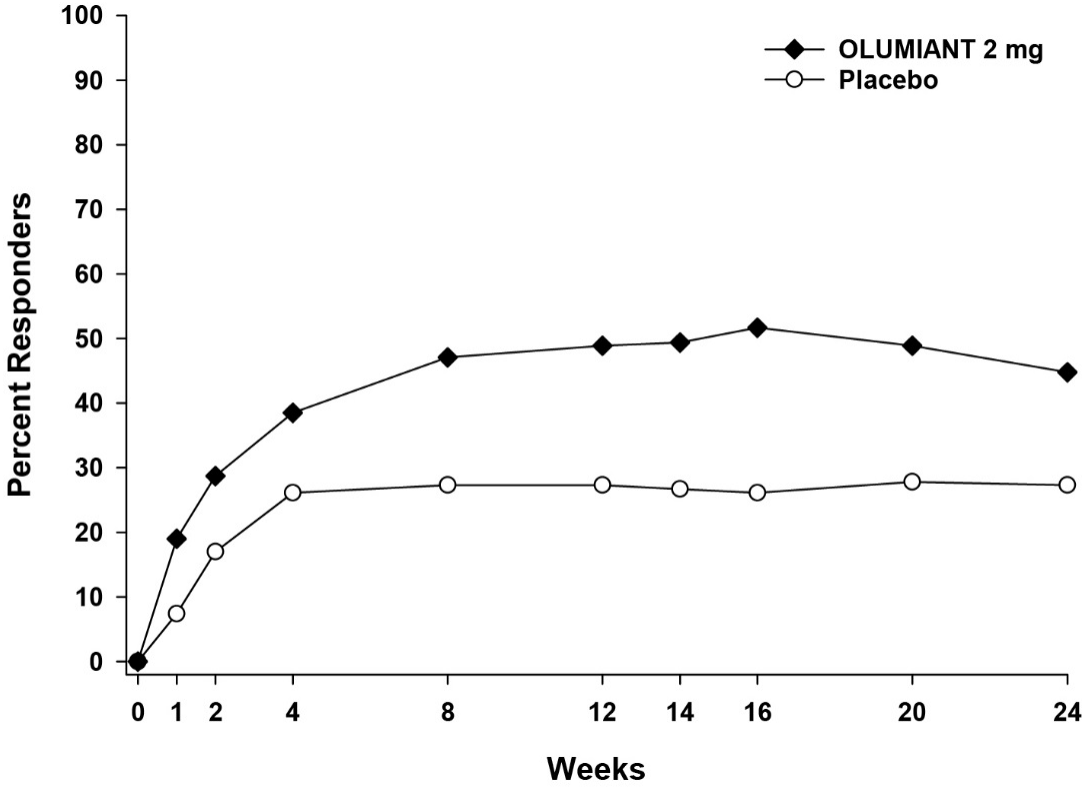
Baseline	1.50 (0.60)	1.51 (0.62)	1.78 (0.57)	1.71 (0.55)
Week 12	1.17 (0.62)	0.96 (0.69)	1.59 (0.68)	1.31 (0.72)
hsCRP (mg/L)				
Baseline	17.7 (20.4)	18.2 (21.5)	20.6 (25.3)	19.9 (22.5)
Week 12	17.2 (19.3)	8.6 (14.6)	19.9 (23.0)	13.5 (20.1)

[a] Data shown are mean (standard deviation).

[b] Visual analog scale: 0=best, 100=worst.

[c] Health Assessment Questionnaire–Disability Index: 0=best, 3=worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

Figure 4: Percent of Patients Achieving ACR20



Physical Function Response

Improvement in physical function was measured by the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI). Patients receiving OLUMIANT 2 mg demonstrated greater improvement from baseline in physical functioning compared to placebo at Week 24. The mean difference (95% CI) from placebo in HAQ-DI change from baseline at Week 24 was -0.24 (-0.35, -0.14) in Study III and -0.23 (-0.35, -0.12) in Study IV.

Other Health Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36). In Studies III and IV, compared to placebo, patients treated with OLUMIANT 2 mg demonstrated greater improvement from baseline in the physical component summary (PCS) score and the physical function, role physical, bodily pain, vitality, and general health domains at Week 12, with no consistent improvements in the mental component summary (MCS) scores or the role emotional, mental health, and social functioning domains.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

OLUMIANT for oral administration is available as debossed, film-coated, immediate-release tablets. Each tablet contains a recessed area on each face of the tablet surface.

OLUMIANT Tablets	1 mg	2 mg

Color	Very Light Pink	Light Pink
Shape	Round	Oblong
Identification	Lilly 1	Lilly 2
NDC Codes:		
Bottle of 30	0002-4732-30	0002-4182-30

16.2 Storage and Handling

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Patient Counseling

Advise patients of the potential benefits and risks of OLUMIANT.

Infections

Inform patients that they may be more likely to develop infections when taking OLUMIANT. Instruct patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of an infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Advise patients that the risk of herpes zoster is increased in patients treated with OLUMIANT and some cases can be serious *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Malignancies and Lymphoproliferative Disorders

Inform patients that OLUMIANT may increase their risk of developing lymphomas and other malignancies, including of the skin. Instruct patients to inform their healthcare provider if they have ever had any type of cancer *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Thrombosis

Advise patients that events of DVT and PE have been reported in clinical studies with OLUMIANT. Instruct patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Laboratory Abnormalities

Inform patients that OLUMIANT may affect certain lab tests, and that blood tests are required before and during OLUMIANT treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Lactation

Advise a woman not to breastfeed during treatment with OLUMIANT *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Literature revised: 07/2020

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

www.olumiant.com

Copyright © 2018, 2020, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

OLM-0004-USPI-20200708

MEDICATION GUIDE
OLUMIANT® (O-loo-me-ant)
(baricitinib)
tablets, for oral use

What is the most important information I should know about OLUMIANT?
OLUMIANT may cause serious side effects, including:

1. **Serious infections.**
   OLUMIANT is a medicine that affects your immune system. OLUMIANT can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people have had serious infections while taking OLUMIANT, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that can spread throughout the body. Some people have died from these infections.
   - Your healthcare provider should test you for TB before starting treatment with OLUMIANT.
   - Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during treatment with OLUMIANT.

   You should not start taking OLUMIANT if you have any kind of infection unless your healthcare provider tells you it is okay. You may be at a higher risk of developing shingles.
   Before starting OLUMIANT, tell your healthcare provider if you:
   - are being treated for an infection.
   - have an infection that does not go away or that keeps coming back.
   - have diabetes, chronic lung disease, HIV, or a weak immune system. People with these conditions have a higher chance for infections.
   - have TB or have been in close contact with someone with TB.
   - have had hepatitis B or C.
   - live or have lived, or have traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance for getting certain kinds of fungal infections. These infections may happen or become more severe if you use OLUMIANT. Ask your healthcare provider if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
   - think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
     - fever, sweating, or chills
     - shortness of breath
     - warm, red, or painful skin or sores on your body
     - feeling tired
     - muscle aches
     - blood in your phlegm
     - diarrhea or stomach pain
     - cough
     - weight loss
     - burning when you urinate or urinating more often than normal

   After starting OLUMIANT, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection.
   OLUMIANT can make you more likely to get infections or make worse any infection that you have.
2. **Cancer and immune system problems.**
   OLUMIANT may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works.
   - Lymphoma and other cancers including skin cancers can happen in people taking OLUMIANT. Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.
3. **Blood Clots.**
   Blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis, DVT) or lungs (pulmonary embolism, PE) can happen in some people taking OLUMIANT. This may be life-threatening and cause death.
   - Tell your healthcare provider if you have had blood clots in the veins of your legs or lungs in the past.
   - Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of blood clots during treatment with OLUMIANT, including: swelling, pain or tenderness in the leg, sudden unexplained chest pain, or shortness of breath.
4. **Tears (perforation) in the stomach or intestines.**
   - Tell your healthcare provider if you have had diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine) or ulcers in your stomach or intestines. Some people taking OLUMIANT can get tears in their stomach or intestines. This happens most often in people who also take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate.
   - Tell your healthcare provider right away if you have fever and stomach-area pain that does not go away, and a change in your bowel habits.
5. **Changes in certain laboratory test results.**
   Your healthcare provider should do blood tests before you start taking OLUMIANT and while you take OLUMIANT to check for the following:
   - **low lymphocyte counts.** Lymphocytes are white blood cells that help the body fight off infections.
   - **low neutrophil counts.** Neutrophils are white blood cells that help the body fight off infections.
   - **low red blood cell counts.** This may mean that you have anemia, which may make you feel weak and tired.

   Your healthcare provider should routinely check certain liver tests.
   You should not receive OLUMIANT if your lymphocyte count, neutrophil count, or red blood cell count is too low or your liver tests are too high.

Your healthcare provider may stop your OLUMIANT treatment for a period of time if needed because of changes in these blood test results.

You may also have changes in other laboratory tests, such as your blood cholesterol levels. Your healthcare provider should do blood tests to check your cholesterol levels approximately 12 weeks after you start taking OLUMIANT, and as needed after that. Normal cholesterol levels are important to good heart health.

6. **Allergic Reactions.**
Symptoms such as rash, swelling of your lips, tongue, or throat, or hives (raised, red patches of skin that are often very itchy) that may mean you are having an allergic reaction have been seen in patients taking OLUMIANT. Some of these reactions were serious. If any of these symptoms occur while you are taking OLUMIANT, stop taking OLUMIANT and call your healthcare provider right away.

See "**What are the possible side effects of OLUMIANT?**" for more information about side effects.

What is OLUMIANT?

- OLUMIANT is a prescription medicine used to treat adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis after treatment with at least one other medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) antagonist has been used, and did not work well enough or could not be tolerated.
- It is not known if OLUMIANT is safe and effective in children.

Before taking OLUMIANT, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- See "**What is the most important information I should know about OLUMIANT?**"
- have an infection.
- have kidney problems.
- have liver problems.
- have low red or white blood cell counts.
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. People who take OLUMIANT should not receive live vaccines.
- have any stomach area (abdominal) pain or been diagnosed with diverticulitis or ulcers in your stomach or intestines.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if OLUMIANT will harm an unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if OLUMIANT passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take OLUMIANT or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. OLUMIANT and other medicines may affect each other causing side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- a medicine called probenecid.
- any other medicines to treat your rheumatoid arthritis. For example, you should not take tocilizumab (Actemra®), etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), rituximab (Rituxan®), abatacept (Orencia®), anakinra (Kineret®), certolizumab pegol (Cimzia®), golimumab (Simponi®), tofacitinib (Xeljanz®, Xeljanz® XR), sarilumab (Kevzara®), azathioprine or cyclosporine while you are taking OLUMIANT. Taking OLUMIANT with these medicines may increase your risk of infection.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take OLUMIANT?

- Take OLUMIANT exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take OLUMIANT 1 time a day with or without food.

What are the possible side effects of OLUMIANT?

OLUMIANT can cause serious side effects including:

See "**What is the most important information I should know about OLUMIANT?**"

Common side effects of OLUMIANT include (these are not all of the possible side effects of OLUMIANT):

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- nausea
- cold sores
- shingles

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store OLUMIANT?

Store OLUMIANT at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep OLUMIANT and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of OLUMIANT.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use OLUMIANT for a condition for which it was not prescribed. Do not give OLUMIANT to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about OLUMIANT that is written for health professionals.

What are the ingredients in OLUMIANT?

Active ingredient: baricitinib

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, ferric oxide, lecithin (soya), polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide.

OLUMIANT is a registered trademark of Eli Lilly and Company.
Marketed by: Lilly USA, LLC Indianapolis, IN 46285, USA
Copyright © 2018, 2020, Eli Lilly and Company. All rights reserved.
For more information, call 1-800-545-5979 or go to the following website: www.olumiant.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 07/2020

OLM-0002-MG-20200708

添付文書のハイライト
このハイライトには、オルミエントの安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が網羅されているわけではない。本剤の添付文書の全文を参照のこと。

オルミエント（バリシチニブ）錠（経口用）
米国での最初の承認年：2018 年

警告：重篤な感染症、悪性腫瘍および血栓症

枠内の警告の詳細については、添付文書の全文を参照のこと。

- **本剤の投与を受けた患者に、入院または死亡に至る重篤な感染症（結核、細菌感染症、侵襲性真菌感染症、ウイルス感染症およびその他の日和見感染を含む）が発現している。重篤な感染症が発現した場合には、感染症がコントロールされるようになるまで、本剤の投与を中断すること。（5.1）**
- **本剤の投与開始に先立って、潜伏結核の検査を実施すること。検査陽性の場合、本剤の投与開始に先立って、結核の治療を開始すること。初期の潜伏結核の検査が陰性であったとしても、本剤の投与期間中、活動性結核について、すべての患者をモニタリングすること。（5.1）**
- **本剤の投与を受けた患者に、リンパ腫および他の悪性腫瘍が観察されている。（5.2）**
- **本剤の投与を受けた患者に、深部静脈血栓症、肺塞栓症および動脈血栓症（一部は致死的な事象）などの血栓症が発現している。血栓症の症状がみられる患者については、速やかに評価すること。（5.3）**

----------最近の主な変更----------

用法・用量：腎機能障害または肝機能障害を有する患者における用量調節、薬物相互作用による用量調節（2.4、2.5）	2019 年 10 月
警告および使用上の注意、過敏症（5.7）	2020 年 7 月

----------効能・効果および用法----------

オルミエント®は、1 剤以上の TNF 拮抗薬による治療に対して効果不十分であった中等度から重度の活動性関節リウマチの成人患者の治療を適応とするヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。（1.1）

使用の制限：本剤と他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARD または強力な免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリンなど）との併用は、推奨されない。（1.1）

----------用法・用量----------

本剤の推奨用量は 1 日 1 回 2mg 投与である。（2.1）

本剤を単独投与またはメトトレキサートもしくは他の DMARD と併用投与することができる。（2.1）

血球減少が認められる場合：貧血が認められる（ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満）、またはリンパ球減少症が認められる（リンパ球絶対数が 500/mm^3 未満）、もしくは好中球減少症が認められる（好中球絶対数が 1000/mm^3 未満）患者には、本剤の投与を開始しない、または中断すること。（2.2、2.3、5.5）

中等度の腎機能障害：該当する患者については、1 日 1 回 1 mg 投与に減量すること。（2.4）

----------剤形および含量----------

2 mg 錠、1 mg 錠（3）

----------禁忌----------

なし

----------警告および使用上の注意----------

- 消化管穿孔：リスクがある患者には、慎重に投与すること。（5.4）
- 臨床検査による評価：リンパ球数、好中球数、ヘモグロビン値、肝酵素値および脂質値の変化をモニタリングすること。（5.5）
- ワクチン接種：本剤の投与中の生ワクチン接種を避けること。（5.6）
- 過敏症：重篤な事象が報告されている。（5.7）

----------副作用----------

副作用（発現率 1%以上）として、上気道感染、悪心、単純ヘルペスおよび帯状疱疹が挙げられる。（6.1）

副作用が疑われる場合は、イーライリリー社［1-800-LillyRx（1-800-545-5979）］または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

強力な有機アニオントランスポーター3（OAT3）阻害剤（プロベネシドなど）を使用中の患者に対する本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 mg 投与である。（2.5、7.1）

----------特別な集団への投与----------

- 肝機能障害を有する者：重度の肝機能障害を有する患者には、本剤の投与は推奨されない。（2.4、8.6）
- 腎機能障害を有する者：重度の腎機能障害を有する患者には、本剤の投与は推奨されない。（2.4、8.7）

患者カウンセリング情報および FDA 承認済みの医薬品ガイドについては、17 章を参照のこと。

改訂年月：2020 年 7 月

添付文書全文：目次*

警告：重篤な感染症、悪性腫瘍および血栓症

1 効能・効果および用法
1.1 関節リウマチ

2 用法・用量
2.1 関節リウマチ患者に対する用法・用量
2.2 投与に関する一般的事項
2.3 重篤な感染症および血球減少症による用量調節
2.4 腎機能障害または肝機能障害を有する患者における用量調節
2.5 薬物相互作用による用量調節

3 剤形および含量

4 禁忌

5 警告および使用上の注意
5.1 重篤な感染症
5.2 悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害
5.3 血栓症
5.4 消化管穿孔
5.5 臨床検査値異常
5.6 ワクチン接種

5.7 過敏症 6 副作用
6.1 臨床試験における使用経験
6.2 市販後の使用経験

7 薬物相互作用
7.1 強力な OAT3 阻害剤
7.2 他の JAK 阻害剤または生物学的 DMARD

8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害を有する者

8.7　腎機能障害を有する者
10　過量投与
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、妊孕性障害
14　臨床試験
16　供給形態／貯法および取扱い
16.1　供給形態
16.2　貯法および取扱い
17　患者カウンセリング情報

* 添付文書全文から省略した項目については記載していない。

添付文書全文

警告：重篤な感染症、悪性腫瘍および血栓症

重篤な感染症

本剤の投与を受けた患者には、入院または死亡に至る可能性のある重篤な感染症が発現するリスクがある *[警告および使用上の注意（5.1）および副作用（6.1）参照]*。このような感染症が発現した患者のほとんどは、免疫抑制剤（メトトレキサートまたはコルチコステロイドなど）を併用していた。

重篤な感染症が発現した場合には、感染症がコントロールされるようになるまで、本剤の投与を中断すること。

以下の感染症が報告されている。

- **肺疾患または肺外疾患を発症することがある活動性結核。本剤の投与開始前および投与期間中は、患者に対し潜伏結核の検査を実施すること。検査陽性の場合、本剤の投与に先立って、潜伏感染症の治療を開始すること。**
- **侵襲性真菌性感染症（カンジダ症、ニューモシスチス症を含む）。侵襲性真菌性感染症を有する患者には、限局性疾患ではなく播種性疾患がみられることがある。**
- **日和見病原体による細菌感染症、ウイルス感染症およびその他の感染症。**

慢性または再発性の感染症を有する患者には、本剤の投与開始に先立って、本剤投与のリスクとベネフィットを慎重に考慮すること。

本剤の投与開始に先立って、潜伏結核の感染検査で陰性であった患者を、結核発現の可能性を考慮して、本剤の投与期間中および投与後に、感染症の徴候および症状の発現について綿密にモニタリングすること *[警告および使用上の注意（5.1）参照]*。

悪性腫瘍

本剤の投与を受けた患者に、リンパ腫および他の悪性腫瘍が観察されている *[警告および使用上の注意（5.2）参照]*。

血栓症

血栓症（深部静脈血栓症および肺塞栓症など）が、プラセボ群と比べて高い発現率で本剤投与群の患者に発現している。さらに、動脈血栓症の発現例が認められた。これらの有害事象の多くは重篤であり、死に至る事象もあった。血栓症の症状がみられる患者については、迅速に評価すること *[警告および使用上の注意（5.3）参照]*。

1 効能・効果および用法

1.1 関節リウマチ

オルミエント®（バリシチニブ）は、1剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）拮抗薬による治療に対して効果不十分であった中等度から重度の活動性関節リウマチの成人患者の治療を適応とする。

使用の制限：本剤と他のJAK阻害剤、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）または強力な免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリンなど）との併用は、推奨されない。

2 用法・用量

2.1 関節リウマチ患者に対する用法・用量

本剤の推奨用量は1日1回2mg投与である。

本剤を単独投与またはメトトレキサートもしくは他のDMARDと併用投与することができる。

食後および空腹時を問わず、本剤を経口投与する *[臨床薬理（12.3）参照]*。

2.2 投与に関する一般的事項

- リンパ球絶対数（ALC）が500/mm^{3}未満の患者、好中球絶対数（ANC）が1000/mm^{3}未満の患者またはヘモグロビン値が8 g/dL未満の患者には、本剤の投与開始は推奨されない *[警告および使用上の注意（5.5）参照]*。
- 活動性の重篤な感染症（限局性感染症など）が認められる患者には、本剤の投与を避けること *[警告および使用上の注意（5.1）参照]*。

本剤の投与開始に先立って、患者には潜伏結核（TB）の検査を実施すること。検査陽性の場合、本剤の投与に先立ってTBの治療を開始すること *[警告および使用上の注意（5.1）参照]*。

2.3 重篤な感染症および血球減少症による用量調節

重篤な感染症が発現した患者には、感染症がコントロールされるようになるまで本剤の投与を控えること。

リンパ球減少症、好中球減少症または貧血が発現した場合には用量を調節すること（表1、2および3）。投与開始の基準については、*用法・用量（2.2）を参照のこと*。

表 1：リンパ球減少症が発現した場合の用量調節

リンパ球絶対数 (ALC)	
検査値 (cells/mm^3)	推奨
ALC ≥ 500	投与継続
ALC < 500	ALC ≥ 500 となるまで投与中断

表 2：好中球減少症が発現した場合の用量調節

好中球絶対数 (ANC)	
検査値(cells/mm^3)	推奨
ANC ≥ 1000	投与継続
ANC < 1000	ANC ≥ 1000 となるまで投与中断

表 3：貧血が発現した場合の用量調節

Low Hemoglobin Value	
検査値(g/dL)	推奨
ヘモグロビン値 ≥ 8	投与継続
ヘモグロビン値 < 8	ヘモグロビン値 ≥ 8 となるまで投与中断

2.4 腎機能障害または肝機能障害を有する患者における用量調節

- 中等度の腎機能障害［推算糸球体ろ過量（GFR）が 30～60 mL/分/1.73 m^2］を有する患者に対する本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 mg 投与である。重度の腎機能障害（推算 GFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満）を有する患者には、本剤の投与は推奨されない*［特別な集団への投与（8.7）および臨床薬理（12.3）参照］*。
- 重度の肝機能障害を有する患者には、本剤の投与は推奨されない。

2.5 薬物相互作用による用量調節

強力な有機アニオントランスポーター3（OAT3）阻害剤（プロベネシドなど）を使用中の患者に対する本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 mg 投与である*［薬物相互作用（7.1）および臨床薬理（12.3）参照］*。

3 剤形および含量

経口投与用の本剤は、両面表面に文字が刻印された即放性フィルムコーティング錠として入手可能である。

- 1 mg 錠は、両面表面にくぼみのある非常に薄いピンク色の円形の錠剤であり、表に「Lilly」、裏に「1」と刻印されている。
- 2 mg 錠は、両面表面にくぼみのある薄いピンク色の楕円形の錠剤であり、表に「Lilly」、裏に「2」と刻印されている。

4 禁忌

なし

5 警告および使用上の注意

5.1 重篤な感染症

本剤の投与を受けている関節リウマチ患者において、細菌病原体、マイコバクテリア病原体、侵襲性真菌性病原体、ウイルス性病原体または他の日和見病原体による重篤で死に至ることもある感染症が報告されている。最も多く報告された本剤による重篤な感染症は、肺炎、帯状疱疹および尿路感染であった*［副作用（6.1）参照］*。本剤による日和見感染として、結核、多くの（神経）皮膚分節にまたがった帯状疱疹、食道カンジダ症、ニューモシスチス症、急性ヒストプラスマ症、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス感染症および BK ウイルス感染症が報告された。一部の患者には、限局性疾患ではなく播種性疾患が認められた。当該患者は、免疫抑制剤（メトトレキサートまたはコルチコステロイドなど）を併用していることが多かった。

活動性の重篤な感染症（限局性感染症を含む）が認められる患者には、本剤の投与を避けること。以下のいずれかの患者については、本剤の投与開始に先立って本剤投与のリスクとベネフィットを考慮すること。

- 慢性または再発性の感染症を有する患者

- 結核曝露歴のある患者
- 重篤な感染症または日和見感染の既往歴のある患者
- 地方病性結核または地方病性真菌症がみられる地域に住んでいた、または旅行したことのある患者
- 感染症にかかりやすくなる可能性のある基礎疾患を有する患者

患者を、本剤の投与期間中および投与後に、感染症の徴候および症状の発現の有無について綿密にモニタリングすること。重篤な感染症、日和見感染または敗血症が発現した患者には、本剤の投与を中断すること。本剤の投与期間中に新たな感染症が発現した患者には、免疫不全の患者に適した迅速かつ詳細な診断検査を実施すること。適切な抗菌薬療法を開始し、当該患者を綿密にモニタリングし、患者に効果が認められない場合には本剤の投与を中断すること。感染症がコントロールされるようになるまで、本剤の投与を再開しないこと。

結核

本剤の投与に先立って、潜伏または活動性感染症の有無について、患者を評価し検査すること。潜伏結核（TB）を有する患者には、本剤の投与開始前に抗マイコバクテリア薬による標準治療を実施すること。

活動性 TB を有する患者には、本剤を投与しないこと。潜伏または活動性 TB の既往歴を有し適切な治療経過が確認できない患者および潜伏 TB の検査陰性であるが TB 感染症の危険因子を有する患者には、本剤の投与開始に先立って抗 TB 療法を考慮すること。抗 TB 療法の開始が個々の患者に適切であるか否かの判断に役立てるために、TB 治療の専門知識を持つ医師との相談が推奨される。

本剤の投与開始に先立って、潜伏 TB 感染症の検査陰性であった患者を含め、患者を TB の徴候および症状の発現について綿密にモニタリングすること。

ウイルスの再活性化

本剤の臨床試験では、ヘルペスウイルスの再活性化例（帯状疱疹など）を含むウイルスの再活性化が報告されている。患者に帯状疱疹が発現した場合、当該エピソードが消失するまで、本剤の投与を中断すること。

本剤が慢性ウイルス性肝炎の再活性化に及ぼす影響は不明である。活動性の B 型肝炎感染または C 型肝炎感染を示す証拠が認められる患者は、臨床試験から除外された。C 型肝炎抗体陽性だが C 型肝炎ウイルス RNA 陰性であった患者は、臨床試験への登録が認められた。B 型肝炎表面抗体および B 型肝炎コア抗体陽性で B 型肝炎表面抗原陰性の患者は、臨床試験への登録が認められた。このような患者に対し、B 型肝炎ウイルス（HBV）DNA の発現についてモニタリングすること。HBV DNA が検出された場合には、肝臓専門医に相談すること。本剤の投与開始前に、臨床ガイドラインに従い、ウイルス性肝炎に対するスクリーニングを実施すること。

5.2 悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害

治療が成功した非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍が確認されている患者については本剤の投与開始に先立って、または悪性腫瘍が発現した患者に本剤の投与継続を検討する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮すること。本剤の臨床試験で悪性腫瘍が観察された *［副作用（6.1）参照］*。

非黒色腫皮膚癌

本剤の投与を受けた患者で非黒色腫皮膚癌（NMSC）が報告されている。皮膚癌のリスクが高い患者に対しては、定期的な皮膚検査が推奨される。

5.3 血栓症

血栓症［深部静脈血栓症（DVT）および肺塞栓症（PE）など］が、プラセボ群と比べて高い発現率で本剤投与群の患者に発現している。さらに、本剤の臨床試験で、四肢における動脈血栓症の発現が報告されている。これらの有害事象の多くは重篤であり、死に至る事象もあった。血小板数増加と血栓事象の明らかな関係は認められなかった。血栓症のリスクが高い可能性のある患者には、本剤を慎重に投与すること。DVT/PE または動脈血栓症の臨床的特徴が認められた場合、患者を速やかに評価し、適切に治療すること。

5.4 消化管穿孔

本剤の臨床試験で、消化管穿孔の発現が報告されている。ただし、当該事象における JAK 阻害の役割は不明である。

消化管穿孔のリスクが高い可能性のある患者（憩室炎の既往歴のある患者など）には、本剤を慎重に投与すること。新たに腹部症状が発現した患者については、消化管穿孔を早期に発見するために速やかに評価すること。

5.5 臨床検査値異常

好中球減少症 – 本剤投与は、プラセボ投与と比べて好中球減少症（ANC が 1000/mm^3 未満）の発現率の増加と関連した。ANC が 1000/mm^3 未満の患者には、本剤の投与を開始しない、または中断すること。ベースライン時に、その後はルーチンの患者管理に従い、評価すること。ANC に基づいて用量調節を行うこと *［用法・用量（2.3）および副作用（6.1）参照］*。

リンパ球減少症 – 本剤の臨床試験で、500/mm^3 未満の ALC が報告された。基準値下限未満のリンパ球数と感染症との関連性が、本剤投与群の患者において認められたが、プラセボ群では認められなかった。

ALC が 500/mm^{3}未満の患者には、本剤の投与を開始しない、または中断すること。ベースライン時に、その後はルーチンの患者管理に従い、評価すること。ALC に基づいて用量調節を行うこと *［用法・用量（2.3）参照］*。

貧血 – 本剤の臨床試験で、ヘモグロビン値の 8 g/dL 未満への低下が報告された。ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者には、本剤の投与を開始しない、または中断すること。ベースライン時に、その後はルーチンの患者管理に従い、評価すること。ヘモグロビン値に基づいて用量調節を行うこと *［用法・用量（2.3）参照］*。

肝酵素上昇 – 本剤投与は、プラセボ投与と比べて肝酵素上昇の発現率の増加と関連した。本剤の臨床試験で、患者に ALT の基準値上限（ULN）の 5 倍以上の増加と AST の ULN の 10 倍以上の増加が認められた。

ベースライン時に、その後はルーチンの患者管理に従い、評価すること。薬物性肝障害の可能性を特定するために、肝酵素上昇の原因の迅速な検討が推奨される。ALT または AST の増加が認められ、薬物性肝障害が疑われる場合、この診断が除外されるまで、本剤の投与を中断すること *［副作用（6.1）参照］*。

脂質上昇 – 本剤投与は、脂質パラメータ［総コレステロール、低比重リポタンパク（LDL）コレステロールおよび高比重リポタンパク（HDL）コレステロールを含む］の増加と関連した。本剤の投与開始から約 12 週間後に、脂質パラメータを評価すること *［副作用（6.1）参照］*。

高脂血症の臨床ガイドラインに従って患者を管理すること。

5.6 ワクチン接種

本剤投与中の生ワクチン接種を避けること。

本剤の投与開始に先立って、現行の予防接種ガイドラインに従って予防接種を更新すること。

5.7 過敏症

本剤の投与を受けた患者に、本剤に対する過敏症が疑われる血管浮腫、蕁麻疹、発疹が観察されており、なかには重篤な事象がみられた。重篤な過敏症の症状がみられた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、過敏症の潜在的原因を評価すること *［副作用（6.2）参照］*。

6 副作用

6.1 臨床試験における使用経験

さまざまな状況下で臨床試験が実施されているため、ある薬剤を検討する臨床試験で観察される副作用の発現率は、他の薬剤を検討する臨床試験での副作用の発現率と直接比較することはできず、臨床の場でより広範な患者集団において観察される副作用の発現率を予測できない可能性がある。

以下のデータには、無作為化二重盲検プラセボ対照試験 6 試験（第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 3 試験）および長期延長試験 1 試験のデータが含まれる。対象患者はすべて、中等度から重度の活動性 RA 患者であった。これらの試験では、患者をプラセボ群（1070 例）、本剤 2 mg 群（479 例）または本剤 4 mg 群（997 例）に無作為化した。

治験デザインによっては、投与 12 週時という早期に、患者をプラセボ群または本剤 2 mg 群から本剤 4 mg 群に切り替えることが可能であった。最初にプラセボ群に無作為化した患者をすべて、投与 24 週時までに本剤 4 mg 群に切り替えた。

16 週間の投与期間中、投与中止に至った有害事象が、プラセボ群の 35 例（11.4 件/100 人年）、本剤 2 mg 群の 17 例（12.1 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 40 例（13.4 件/100 人年）で報告された。

0 週から 52 週までの投与期間中、投与中止に至った有害事象が、本剤 2 mg 群の 31 例（9.2 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 92 例（10.2 件/100 人年）で報告された。

感染症（全体） – 16 週間の投与期間中、感染症が、プラセボ群の 253 例（82.1 件/100 人年）、本剤 2 mg 群の 139 例（99.1 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 298 例（100.1 件/100 人年）で報告された。

0 週から 52 週までの投与期間中、感染症が本剤 2 mg 群の 200 例（59.6 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 500 例（55.3 件/100 人年）で報告された。

0 週から 52 週まで本剤の投与を受けた患者集団において、本剤投与で最も多く報告された感染症は、ウイルス性上気道感染、上気道感染、尿路感染および気管支炎であった。

重篤な感染症 – 16 週間の投与期間中、重篤な感染症が、プラセボ群の 13 例（4.2 件/100 人年）、本剤 2 mg 群の 5 例（3.6 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 11 例（3.7 件/100 人年）で報告された。

0 週から 52 週までの投与期間中、重篤な感染症が本剤 2 mg 群の 14 例（4.2 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 32 例（3.5 件/100 人年）で報告された。

0 週から 52 週まで本剤の投与を受けた患者集団において、最も多く報告された重篤な感染症は、肺炎、帯状疱疹および尿路感染であった *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

結核 – 16 週間の投与期間中、結核の発現は報告されなかった。

0 週から 52 週までの投与期間中、結核の発現が、本剤 2 mg 群では報告されず、本剤 4 mg 群の 1 例（0.1 件/100 人年）で報告された *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

播種性結核も報告された。
日和見感染（結核を除く）– 16 週間の投与期間中、日和見感染が、プラセボ群の 2 例（0.6 件/100 人年）で報告され、本剤 2 mg 群では報告されず、本剤 4 mg 群の 2 例（0.7 件/100 人年）で報告された。
0 週から 52 週までの投与期間中、日和見感染が本剤 2 mg 群の 1 例（0.3 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 5 例（0.6 件/100 人年）で報告された *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。
悪性腫瘍 – 16 週間の投与期間中、非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍が、プラセボ群では報告されず、本剤 2 mg 群の 1 例（0.7 件/100 人年）で報告され、本剤 4 mg 群の 1 例（0.3 件/100 人年）で報告された。
0 週から 52 週までの投与期間中、NMSC を除く悪性腫瘍が、本剤 2 mg 群の 2 例（0.6 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 6 例（0.7 件/100 人年）で報告された *［警告および使用上の注意（5.2）参照］*。
静脈血栓症 – 16 週間の投与期間中、静脈血栓症（深部静脈血栓症または肺塞栓症）が、プラセボ群および本剤 2 mg 群では報告されず、本剤 4 mg 群では 5 例（1.7 件/100 人年）で報告された。
0 週から 52 週までの投与期間中、静脈血栓症が、本剤 2 mg 群の 2 例（0.6 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 7 例（0.8 件/100 人年）で報告された。
動脈血栓症 – 16 週間の投与期間中、動脈血栓症が、プラセボ群の 1 例（0.3 件/100 人年）、本剤 2 mg 群の 2 例（1.4 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 2 例（0.7 件/100 人年）で報告された。
0 週から 52 週までの投与期間中、動脈血栓症が、本剤 2 mg 群の 3 例（0.9 件/100 人年）、本剤 4 mg 群の 3 例（0.3 件/100 人年）で報告された。
臨床検査値異常
好中球減少症 – 16 週間の投与期間中、好中球数 1000/mm^3 未満の発現率は、プラセボ群では 0%、本剤 2 mg 群では 0.6%、本剤 4 mg 群では 0.3%であった。いずれの投与群でも、好中球数が 500/mm^3 未満の症例は認められなかった *［警告および使用上の注意（5.1、5.5）参照］*。
血小板数増加 – 16 週間の投与期間中、600,000/mm^3 を超える血小板数増加の発現率は、プラセボ群では 1.1%、本剤 2 mg 群では 1.1%、本剤 4 mg 群では 2.0%であった。投与 16 週時点で、平均血小板数は、プラセボ群では 3,000/mm^3 増加し、本剤 2 mg 群では 15,000/mm^3 増加し、本剤 4 mg 群では 23,000/mm^3 増加していた。
肝酵素上昇 – 本剤の投与を受けた患者に ULN の 3 倍以上の肝酵素値の増加が認められた *［警告および使用上の注意（5.5）参照］*。
- 16 週間の投与期間中、ULN の 3 倍以上の ALT 増加の発現率は、プラセボ群では 1.0%、本剤 2 mg 群では 1.7%、本剤 4 mg 群では 1.4%であった。
- 16 週間の投与期間中、ULN の 3 倍以上の AST 増加の発現率は、プラセボ群では 0.8%、本剤 2 mg 群では 1.3%、本剤 4 mg 群では 0.8%であった。
- DMARD による治療を受けていない患者を対象とした第 III 相試験 1 試験における、24 週間の投与期間中の ULN の 3 倍以上の ALT 増加および AST 増加の発現率はそれぞれ、メトトレキサート単独群では 1.9%および 0%、本剤 4 mg 単独群では 1.9%および 1.3%、本剤 4 mg・メトトレキサート併用群では 4.7%および 1.9%であった。

脂質上昇 – 比較臨床試験では、本剤投与は、脂質パラメータ（総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロールおよび HDL コレステロールを含む）の用量依存性の増加と関連した。脂質パラメータの増加は投与 12 週時点で認められており、その後は変化しなかった。12 週間の投与期間中の脂質パラメータの変化について、以下に要約する。
- LDL コレステロールの平均値は、本剤 2 mg 群では 8 mg/dL 増加し、本剤 4 mg 群では 14 mg/dL 増加した。
- HDL コレステロールの平均値は、本剤 2 mg 群では 7 mg/dL 増加し、本剤 4 mg 群では 9 mg/dL 増加した。
- 平均 LDL/HDL 比は変化しなかった。
- トリグリセリドの平均値は、本剤 2 mg 群では 7 mg/dL 増加し、本剤 4 mg 群では 15 mg/dL 増加した。

［警告および使用上の注意（5.5）参照］。
クレアチンホスホキナーゼ（CPK） – 本剤投与は、投与開始後 1 週間以内の CPK 増加と関連し、CPK 値は投与開始から 8～12 週間後にプラトーに達した。投与 16 週時点での CPK の平均変化量は、本剤 2 mg 群では 37 IU/L、本剤 4 mg 群では 52 IU/L であった。
クレアチニン – 比較臨床試験では、本剤の投与により血清クレアチニンの用量依存性の増加が認められた。投与 52 週時点での本剤 4 mg 群の血清クレアチニンの平均増加量は 0.1 mg/dL 未満であった。観察された血清クレアチニン増加の臨床的意義は不明である。
他の副作用
他の副作用を表 4 に要約する。

表 4：プラセボ対照試験の本剤 2 mg 群および本剤 4 mg 群における発現率 1%以上の副作用

Events	Weeks 0-16		
	Placebo n=1070 (%)	OLUMIANT 2 mg n=479 (%)	Baricitinib 4 mg n=997 (%)
上気道感染 [a]	11.7	16.3	14.7
嘔気	1.6	2.7	2.8
単純ヘルペス [b]	0.7	0.8	1.8
帯状疱疹	0.4	1.0	1.4

[a] 急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、慢性扁桃炎、喉頭蓋炎、喉頭炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、鼻炎、副鼻腔気管支炎、副鼻腔炎、扁桃炎、気管炎、上気道感染を含む

[b] ヘルペス性状湿疹、陰部ヘルペス、単純ヘルペス、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む

発現率 1%未満の他の副作用はざ瘡であった。

6.2 市販後の使用経験

本剤の承認後に、下記の有害事象が認められた。これらの事象は、規模が不明である集団からの自発報告のため、信頼性の高い頻度の推定や本剤の曝露との因果関係を結論付けることができるとは限らない。

***免疫系障害*：薬剤に対する過敏症（発疹、蕁麻疹、血管浮腫などの事象が観察された）*［警告および使用上の注意（5.7）参照］*。7　薬物相互作用**

7.1 強力な OAT3 阻害剤

本剤を強力な OAT3 阻害剤（プロベネシドなど）と併用した場合、バリシチニブの曝露量は増加する*［用法・用量（2.5）および臨床薬理（12.3）参照］*。

7.2 他の JAK 阻害剤または生物学的 DMARD

本剤と他の JAK 阻害剤または生物学的 DMARD との併用については、これまでに検討されていない*［効能・効果および用法（1.1）参照］*。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

本剤を妊婦に投与した際のデータは限定的であり、主な先天異常または流産の薬物関連リスクを通知するには不十分である。動物を用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットまたはウサギにバリシチニブを経口投与したところ、ヒト最大推奨用量（MRHD）での曝露量のそれぞれ約 20 倍および 84 倍以上の曝露量で、胎児体重の減少、胎児死亡率の増加（ウサギのみ）、および用量依存的な骨格奇形の増加が認められた。器官形成期の妊娠ラットまたはウサギにバリシチニブを経口投与したところ、MRHD での曝露量のそれぞれ約 5 倍および 13 倍の曝露量で、発生毒性は認められなかった。妊娠ラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験において、バリシチニブを経口投与したところ、MRHD での曝露量の約 43 倍の曝露量で、胎児の生存率の低下（死産および早期新生児死亡の発現率の増加）、胎児の出生時体重の減少、胎児の体重増加抑制、出生後（PND）35 日での細胞傷害性 T 細胞の減少（PND 65 日に回復）、発達遅延（体重増加抑制に起因する可能性あり）が認められた。MRHD での曝露量の約 9 倍の曝露量では発生毒性は認められなかった［動物データ *参照*］。

当該集団に対する主な先天異常および流産の推定背景リスクは不明である。一般的にすべての妊娠には、先天異常、着床後損失または他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における主な先天異常および流産の推定背景リスクはそれぞれ、2%～4%および 15%～20%である

データ

動物のデータ

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生試験において、器官形成期である妊娠 6～17 日にバリシチニブを経口投与したところ、MRHD での曝露量の約 20 倍以上の曝露量（母動物に 10 mg/kg/日以上の用量で経口投与したときの AUC に基づく）で、催奇形性［骨格奇形（四肢彎曲および肋骨異常）］が認められた。MRHD での曝露量の約 5 倍の曝露量（母動物に 2 mg/kg/日の用量で経口投与したときの AUC に基づく）では発生毒性は認められなかった。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生試験において、器官形成期である妊娠 7～20 日に、バリシチニブを経口投与したところ、MRHD での曝露量の約 84 倍の曝露量（母動物に 30 mg/kg/日の用量で経口投与したときの AUC に基づく）で、母動物への毒性が認められ、胎児死亡、胎児体重減少および骨格奇形（肋骨異常）が認められた。胎児死亡は、着床後胚死亡の増加（早期吸収と後期吸収双方の増加による）によるものであった。MRHD での曝露量の約 12 倍の曝露量（母動物に 10 mg/kg/日の用量で経口投与したときの AUC に基づく）では発生毒性は認められなかった。

妊娠ラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験において、妊娠 6 日～授乳 20 日にバリシチニブを経口投与したところ、MRHD での曝露量の約 43 倍の曝露量（母動物に 25 mg/kg/日の用量で経口投与したときの AUC に基づく）で、出生児に以下の有害所見が認められた：出生日～出生後 4 日までの生存率の低下（死産および早期新生児死亡の増加）、出生時体重減少、離乳前期間中の体重増加抑制、離乳前期間中の前肢回転異常の発現率の増加、および出生後（PND）35 日での細胞傷害性 T 細胞の減少（PND 65 日に回復）。MRHD での曝露量の約 43 倍の曝露量（母動物に 25 mg/kg/日の用量で経口投与したときの AUC に基づく）で、雌雄動物に前肢および後肢の握力の低下ならびに性成熟の遅延などの発達遅延（体重増加抑制による可能性あり）も認められた。ラットに経口投与したところ、MRHD での曝露量の約 9 倍の曝露量（母動物に 5 mg/kg/日の用量で経口投与したときの AUC に基づく）では発生毒性は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの要約

ヒト乳汁中での本剤の存在、母乳栄養児に対する本剤の影響または乳汁産生に対する本剤の影響に関する情報は得られていない。授乳ラットの乳汁中でバリシチニブが認められている。授乳の生理には種特異的な相違があるため、これらのデータの臨床的意義は不明である。乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、本剤の投与を受ける女性には授乳しないように指導すること。

データ

分娩後 13 日に、授乳 Sprague-Dawley 系ラットに放射性標識バリシチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、バリシチニブの乳汁中曝露量は血漿中曝露量よりも約 45 倍高かった（$AUC_{0\text{-}t}$値に基づく）。

8.4 小児への投与

小児患者における本剤の安全性および有効性は、確立されていない。

8.5 高齢者への投与

第 III 相試験 4 試験で投与を受けた 3100 例中、計 537 例の関節リウマチ患者が 65 歳以上（75 歳以上の 71 例を含む）であった。全体として、高齢被験者と若年被験者との間に安全性または有効性の差は認められず、他の臨床報告では、高齢患者と若年患者との間で本剤に対する反応に差は認められなかった。ただし、一部の高齢患者において本剤の感受性が高いことを除外できない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

本剤は主として腎臓から排泄され、本剤の副作用リスクは、腎機能障害を有する患者において高い可能性がある。高齢患者については、腎機能が低下している可能性が高いため、注意して用量選択を行う必要があり、腎機能をモニタリングすることが有用である*［用法・用量（2.4）参照］*。

8.6 肝機能障害を有する者

軽度または中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は、これまでに検討されていないため、推奨されない*［用法・用量（2.4）および臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7 腎機能障害を有する者

腎機能障害は、バリシチニブの曝露量に著しく影響を及ぼすことが明らかになった。中等度の腎機能障害［推算糸球体ろ過量（GFR）が 30～60 mL/分/1.73 m^2］を有する患者に対する本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 mg 投与である。重度の腎機能障害（推算 GFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満）を有する患者には、本剤の投与は推奨されない）*［用法・用量（2.4）および臨床薬理（12.3）参照］*。

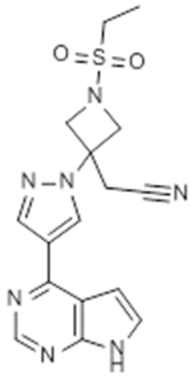
10 過量投与

臨床試験では、本剤を最大用量 40 mg で単回投与し、最大用量 20 mg/日で 10 日間反復投与した。なお、用量制限毒性は認められなかった。健康被験者に本剤 40 mg を単回投与したときの薬物動態データから、投与量の 90%超が 24 時間以内に排泄されることが示されている。

過量投与した場合、副作用の徴候および症状について、患者をモニタリングすることが推奨される。副作用が発現した患者には、適切な治療を行うこと。

11 組成・性状

オルミエント（バリシチニブ）は、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であり、化学名は｛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｝アセトニトリルである。バリシチニブの分子式は $C_{16}H_{17}N_7O_2S$、分子量は 371.42 である。バリシチニブの構造式は以下のとおりである。



オルミエント錠は、錠剤表面の両面にくぼみのある錠剤であり、錠剤表面の両面に文字が刻印された経口投与用の即放性フィルムコーティング錠として入手可能である。1 mg 錠は、表に「Lilly」、裏に「1」と刻印された非常に薄いピンク色の円形の錠剤である。2 mg 錠は、表に「Lilly」、裏に「2」と刻印された薄いピンク色の楕円形の錠剤である。
1 錠中に、1 または 2 mg のバリシチニブおよび以下の添加物を含有する：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、マンニトール、結晶セルロース、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、タルクおよび酸化チタン。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

バリシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。JAK は、細胞膜上でのサイトカインまたは増殖因子と受容体の相互作用から生じるシグナルを伝達し、造血の細胞プロセスおよび免疫細胞機能に影響を及ぼす細胞内酵素である。シグナル伝達経路内で、JAK は、遺伝子発現などの細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化し活性化する。バリシチニブは、JAK シグナル経路を調節し、STAT のリン酸化および活性化を阻害する。
JAK 酵素は、そのペアリング（JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/JAK2、JAK2/TYK2 など）を介して、サイトカインシグナルを伝達する。Cell-free isolated enzyme assay では、バリシチニブは、JAK3 と比較して JAK1、JAK2 および TYK2 に対して高い阻害活性を示した。ヒト白血球では、バリシチニブは JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2 または JAK2/TYK2 によって仲介されるサイトカイン誘導性 STAT リン酸化を、強い効力で阻害した。しかしながら、特定の JAK 酵素の阻害と治療有効性との関連は、現在のところ不明である。

12.2 薬力学

IL-6 により誘導される STAT3 リン酸化のバリシチニブによる阻害 – バリシチニブを投与した健康被験者から採取した全血中で、IL-6 により誘導される STAT3 リン酸化の用量依存的な阻害が認められた。阻害作用は、バリシチニブ投与から約 1 時間後に最大に達し、24 時間後までにほぼベースラインに戻った。IL-6 またはトロンボポエチン（TPO）のどちらで刺激した場合にも、同程度の阻害効果が認められた。
免疫グロブリン – 血清 IgG、IgM および IgA の平均値が、本剤の投与開始から 12 週間後までに低下し、その後少なくとも投与 52 週まで変化しなかった。ほとんどの患者で、正常基準範囲内での免疫グロブリンの変化が認められた。
C 反応性蛋白 – 関節リウマチ患者において、血清 C 反応性蛋白（CRP）値が、本剤の投与開始から 1 週間後という早期に低下し、投与期間を通じてこの状態が維持された。
心臓電気生理学 – バリシチニブを最大推奨用量の 10 倍の用量において、臨床的意義ありとみなされる QT 間隔延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

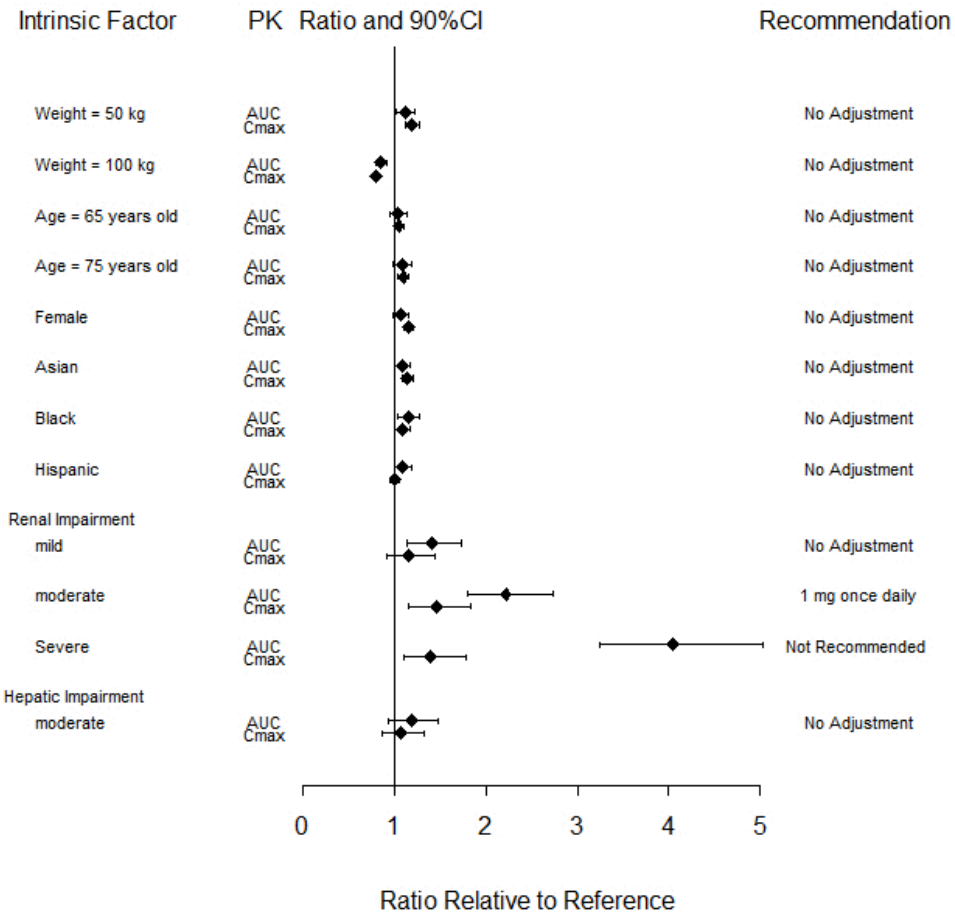
本剤の経口投与後約 1 時間で、血漿中濃度はピークに達した。治療量の範囲内で、全身曝露量の用量比例性の増加が認められた。バリシチニブの薬物動態は、反復投与により変化しなかった。1 日 1 回投与開始から 2～3 日後に血漿中濃度は定常状態に達した。1 日 1 回投与による血漿中濃度の蓄積はわずかであった。

吸収 – バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった。健康被験者を対象とした食事の影響の評価では、高脂肪食摂取後に投与したときに、バリシチニブの AUC および C_{max} の平均値がそれぞれ、約 11%および 18%低下し、t_{max} は 0.5 時間遅延した。食後または空腹時投与は、曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。臨床試験では、被験者は食後および空腹時を問わず、患者は本剤の投与を受けた。
分布 – 静脈内投与後の分布容積は 76 L であり、バリシチニブの組織内への分布が示唆された。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約 50%、血清タンパク結合率は 45%であった。バリシチニブは、薬物分布に関与する Pgp、BCRP、OAT3 および MATE2-K トランスポーターの基質であった。
消失 – RA 患者におけるバリシチニブの全身クリアランスは 8.9 L/時であった。関節リウマチ患者における消失半減期は約 12 時間であった。
代謝 – バリシチニブを経口投与したとき、投与量の約 6%が代謝物（尿中に 3 種の代謝物、糞中に 1 種の代謝物）として特定され、主な代謝酵素として CYP3A4 が特定された。血漿中では、バリシチニブの代謝物を定量できなかった。
排泄 – *In vitro* 試験の結果から、バリシチニブは OAT3、Pgp、BCRP および MATE2-K の基質として特定されている。このため、ろ過および能動的分泌による腎排泄がバリシチニブの主要な消失機序である。臨床薬理試験 1 試験では、投与量のうち約 75%が尿中に排泄され、一方、約 20%が糞中に排泄された。バリシチニブは、主に未変化体として、尿中（69%）および糞中（15%）に排泄された。

特別な集団

体重、性別、人種および年齢の影響
体重、性別、人種、民族性および年齢は、バリシチニブの PK（AUC および C_{max}）に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（図 1）。PK パラメータ（AUC および C_{max}）に対する内因性因子の平均的影響はおおむね、バリシチニブの PK の個体間変動内にあった。バリシチニブの AUC および C_{max} の個体間変動（変動係数%）は、それぞれ約 41%および 22%である *［特別な集団への投与（8.5）参照］*。
腎機能障害を有する者
軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する患者ならびに ESRD を有する（血液透析を受けている）患者におけるバリシチニブの全身曝露量（AUC）は、腎機能が正常な被験者と比べてそれぞれ、1.41 倍、2.22 倍、4.05 倍、2.41 倍増加した。軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する患者におけるバリシチニブの全身曝露量（C_{max}）は、腎機能が正常な被験者と比べてそれぞれ、1.16 倍、1.46 倍、1.40 倍増加し、ESRD を有する（血液透析を受けている）患者については、腎機能が正常な被験者の場合の 0.88 倍であった（図 1） *［参照特別な集団への投与（8.7）参照］*。
肝機能障害を有する者
中等度の肝機能障害を有する患者におけるバリシチニブの全身曝露量および C_{max} は肝機能が正常な被験者と比べてそれぞれ、1.19 倍および 1.08 倍増加した（図 1） *［参照特別な集団への投与（8.6）参照］*。

図 1：バリシチニブの薬物動態に対する内因性因子の影響 [a,b]



[a] Reference values for weight, age, gender, and race comparisons are 70 kg, 54 years, male, and white, respectively; reference groups for renal and hepatic impairment are subjects with normal renal and hepatic function, respectively.

[b] Effects of renal and hepatic impairment on baricitinib exposure were summarized from dedicated renal and hepatic impairment studies, respectively. Effects of other intrinsic factors on baricitinib exposure were summarized from population PK analysis.

<u>薬物相互作用</u>

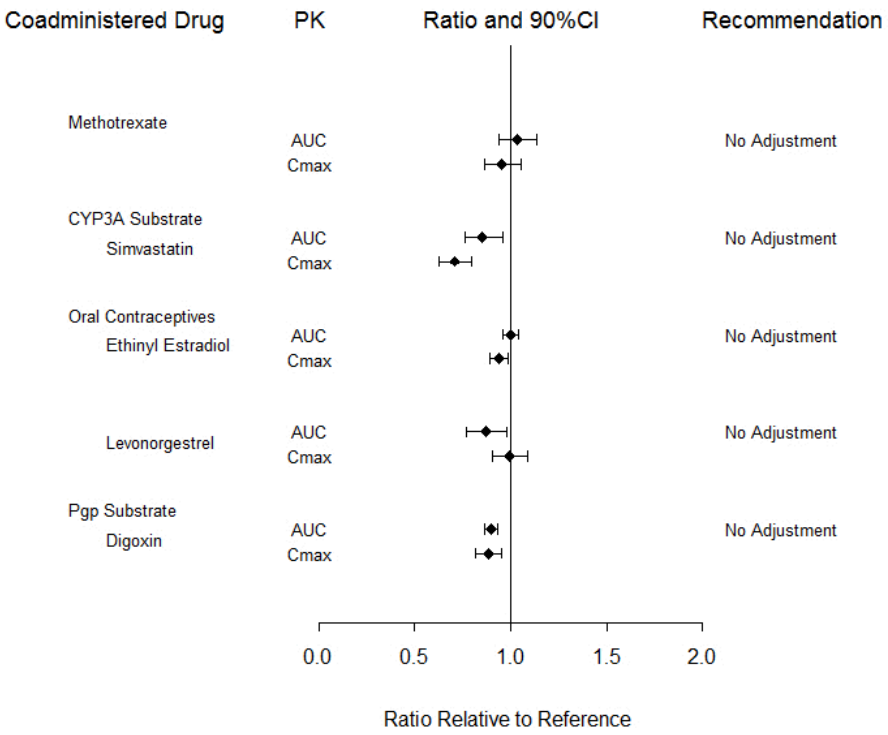
バリシチニブが他の薬物の PK に影響を及ぼす可能性

In vitro では、バリシチニブはシトクロム P450 酵素（CYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 および 2D6）の活性を有意に阻害または誘導しなかった。臨床薬理試験では、バリシチニブと併用したときに、シンバスタチン、エチニルエストラジオールまたはレボノルゲストレル（CYP3A の基質）の薬物動態（PK）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

In vitro 試験から、バリシチニブはトランスポーター［P-糖タンパク質（Pgp）または有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1］の阻害剤ではないことが示唆された。*In vitro* データから、バリシチニブは、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT2 および OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2 および OATP1B3、乳癌耐性タンパク質（BCRP）ならびに多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）1 および MATE2-K を阻害するが、これらのトランスポーターの基質である薬物の薬物動態に臨床的に意味のある変化がみられる可能性は低いことが示されている。臨床薬理試験では、バリシチニブと併用したときに、ジゴキシン（Pgp の基質）またはメトトレキサート（いくつかのトランスポーターの基質）の PK に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

バリシチニブと併用したときの薬物の曝露量の変化について図 2 に示す。

図 2：他の薬物の薬物動態に対するバリシチニブの影響 [a]



[a] Reference group is administration of concomitant drug alone.

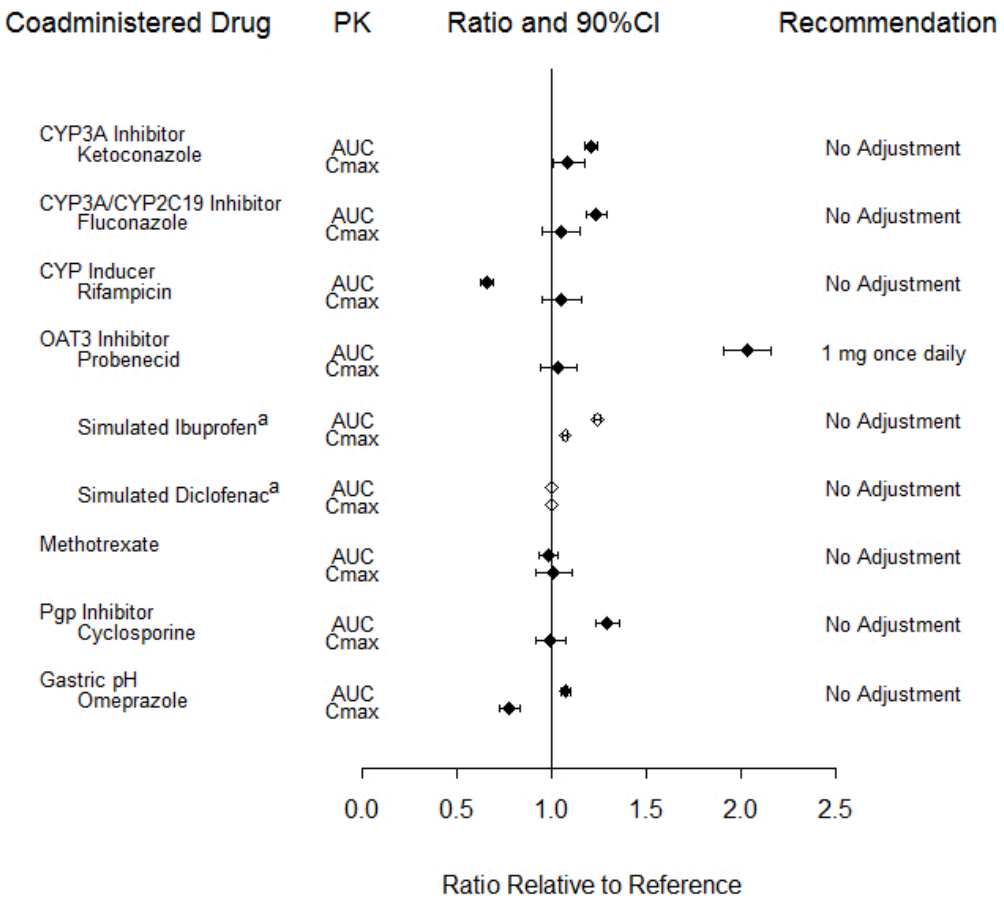
他の薬物がバリシチニブの PK に影響を及ぼす可能性

In vitro 試験から、バリシチニブは CYP3A4 の基質であることが示唆される。臨床薬理試験では、ケトコナゾール（CYP3A の阻害剤）と併用したときに、バリシチニブの PK に対する影響は認められなかった。フルコナゾール（CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 の阻害剤）またはリファンピシン（CYP3A 誘導剤）と併用したときに、バリシチニブの PK に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

In vitro 試験から、バリシチニブは OAT3、Pgp、BCRP および MATE2-K の基質であることが示唆される。臨床試験 1 試験では、プロベネシド（強力な OAT3 の阻害剤）を併用したところ、バリシチニブの $AUC_{0-\infty}$が約 2 倍に増加し、C_{max} および t_{max} に影響は認められなかった*［用法・用量（2.5）および薬物相互作用（7.1）参照］*。しかし、ジクロフェナクおよびイブプロフェン（OAT3 の阻害剤、阻害能は低い）に関するシミュレーションでは、これらの薬物がバリシチニブの PK に及ぼす影響はわずかであることが予測された。臨床薬理試験では、シクロスポリン（Pgp および BCRP の阻害剤）と併用したときに、バリシチニブの PK に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。メトトレキサート（いくつかのトランスポーターの基質）との併用は、バリシチニブの PK に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

CYP 阻害剤または誘導剤、トランスポーターの阻害剤ならびにメトトレキサートおよびプロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール）と併用したときのバリシチニブの曝露量の変化について図 3 に示す。

図 3：バリシチニブの薬物動態に対する他の薬物の影響 [b]



[a] Values are based on simulated studies.
[b] Reference group is administration of baricitinib alone.

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能への影響

Sprague-Dawley 系ラットおよび Tg.rasH2 マウスを用いて、バリシチニブのがん原性を評価した。バリシチニブを雄ラットおよび雌ラットにそれぞれ最大用量 8 および 25 mg/kg/日［AUC に基づくと MRHD での曝露量の約 12 倍および 55 倍の曝露量に相当］で 91～94 週間経口投与したところ、がん原性は認められなかった。バリシチニブを雄 Tg.rasH2 マウスおよび雌 Tg.rasH2 マウスにそれぞれ 300 および 150 mg/kg/日の最大用量で 26 週間経口投与したところ、がん原性は認められなかった。

バリシチニブについて以下の遺伝毒性試験を実施したところ、結果は陰性であった：細菌を用いた *in vitro* 変異原性試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験およびラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験。

バリシチニブを雄ラットおよび雌ラットにそれぞれ 50 および 100 mg/kg/日の用量［AUC に基づくと MRHD における曝露量の約 113 倍および 169 倍の曝露量に相当］で経口投与したところ、受胎能（妊娠する能力または妊娠させる能力）の低下が認められた。これは、交尾が確認された雌ラットのうち妊娠しなかったラットが、バリシチニブ投与群では 19 匹中 7 匹（36.8%）であったのに対し、対照群では 19 匹中 1 匹（5.3%）であったという所見に基づく。これらの所見が雌雄のいずれか、または雌雄両方に発現した毒性に起因するものであるか否かは、同試験のデザインでは判断できなかった。バリシチニブを雄ラットおよび雌ラットにそれぞれ 15 mg/kg および 25 mg/kg の用量［AUC に基づくと MRHD での曝露量の約 25 倍および 48 倍の曝露量に相当］で経口投与したところ、受胎能への影響は認められなかったが、着床後胚死亡（早期吸収胚）の増加および同腹児あたりの平均生存胎児数の減少がみられ、妊娠維持への有害作用が認められた。5 mg/kg/日の用量［AUC に基づくと MRHD での曝露量の約 8 倍の曝露量に相当］で経口投与し、同用量でバリシチニブを投与した雄ラットと交尾させた雌ラットでは生存胎児数に対する影響は認められなかった。バリシチニブを雄ラットおよび雌ラットにそれ

ぞれ、最大用量 50 および 100 mg/kg/日［AUC に基づくと MRHD での曝露量の約 113 倍および 169 倍の曝露量に相当］で経口投与したところ、生殖行動に対する影響は認められなかった。

14 臨床試験

本剤の臨床開発プログラムには、用量設定試験 2 試験および第 III 相検証試験 4 試験が含まれた。これまでに他の用量が検討されているが、本剤の推奨用量は 1 日 1 回 2mg 投与である。

用量設定試験

用量設定試験 I（NCT01185353）および II（NCT01469013）では、それぞれ 301 例および 145 例を対象に、バリシチニブ 1 mg/日群、2 mg/日群、4 mg/日群および 8 mg/日群とプラセボ群とを、12 週間、無作為に比較した。

用量設定試験の結果を表 5 に示す。用量設定試験 I で観察された ACR 改善率は、バリシチニブ 1 mg/日群と 2 mg/日群とで同程度であり、バリシチニブ 4 mg/日群と 8 mg/日群とで同程度であった。バリシチニブ 8 mg/日群で、最も高い ACR 改善率が認められた。用量設定試験 II では、用量反応に明らかな傾向は認められず、同程度の ACR 改善率が、バリシチニブ 1 mg/日群と 4 mg/日群とで、また、2 mg/日群と 8 mg/日群とで認められた。

表 5：用量設定試験における投与 12 週時に ACR20 を達成した患者の割合

	% ACR20 Responders				
Dose-Ranging Study	**Placebo**	**Baricitinib 1 mg daily**	**Baricitinib 2 mg daily**	**Baricitinib 4 mg daily**	**Baricitinib 8 mg daily**
I (N=301)	41	57	54	75	78
II (N=145)	31	67	83	67	88

検証試験

第 III 相検証試験 2 試験で、本剤 1 日 1 回 2mg 投与の有効性および安全性を評価した。これらの試験は、米国リウマチ学会（ACR）/欧州リウマチ学会の基準（2010 年）に従って診断された活動性関節リウマチ患者を対象とした無作為化二重盲検多施設共同試験であった。ベースライン時に圧痛関節が 6 カ所以上、腫脹関節が 6 カ所以上みられた 18 歳超の患者が試験に適格であった。2 試験（試験 III および IV）で、本剤 2 mg および本剤 4 mg について評価した。

試験 III（NCT01721057）は、従来型の DMARD（cDMARD）に対し効果不十分であった、または不耐性を示した中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 684 例を対象とした 24 週間の試験であった。患者は、既存の cDMARD による基礎治療に加えて、本剤 2 mg もしくは 4 mg またはプラセボの 1 日 1 回投与を受けた。投与 16 週以降、ノンレスポンダーは、救済的に本剤 4 mg の 1 日 1 回投与を受けることができた。主要評価項目は、投与 12 週時に ACR20 を達成した患者の割合であった。

試験 IV（NCT01721044）は、他の生物学的 DMARD の投与を問わず、1 剤以上の TNF 阻害剤による治療に対し効果不十分であった（TNFi-IR）、または不耐性を示した中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 527 例を対象とした 24 週間の臨床試験であった。患者は、cDMARD による基礎治療に加えて、本剤 2 mg もしくは 4 mg またはプラセボの 1 日 1 回投与を受けた。投与 16 週以降、ノンレスポンダーは、救済的に本剤 4 mg の 1 日 1 回投与を受けることができた。主要評価項目は、投与 12 週時に ACR20 を達成した患者の割合であった。

臨床反応

試験 III および IV の本剤投与群において ACR20、ACR50 および ACR70 を達成した患者の割合ならびに疾患活動性スコア（DAS28-CRP）2.6 未満を達成した患者の割合を表 6 に示す。

本剤投与群における投与 12 週時の ACR 改善率および DAS28-CRP スコア 2.6 未満達成率は、プラセボ群と比べて高かった（試験 III および IV）（表 6）。

試験 IV では、本剤 2 mg 群における投与 1 週という早期の ACR20 改善率（図 4）が、プラセボ群と比べて高かった。

試験 IV では、24 週終了時に活動性関節が 3 カ所以上あり DAS28-CRP スコア 2.6 未満を達成した患者の割合は、プラセボ群では 18.2%、本剤 2 mg 群では 10.5%であった。

表 6：臨床反応 [a]

	Percent of Patients			
	cDMARD-IR		TNFi-IR	
	Study III		Study IV	
	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs Δ (95% CI)[b]	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs Δ (95% CI)[b]
N	**228**	**229**	**176**	**174**
ACR 20				
Week 12 %	39	66 27 (18, 35)	27	49 22 (12, 32)
Week 24 %	42	61 19 (10, 28)	27	45 18 (8, 27)
ACR 50				
Week 12 %	13	34 21 (13, 28)	8	20 12 (5, 19)
Week 24 %	21	41 20 (12, 28)	13	23 10 (2, 18)
ACR 70				
Week 12 %	3	18 15 (9, 20)	2	13 11 (5, 16)
Week 24 %	8	25 17 (11, 24)	3	13 10 (4, 16)
DAS28-CRP<2.6				
Week 12 %	9	26 (10, 24)	4	11 (2, 12)
Week 24 %	11	31 (13, 27)	6	11 (-1, 11)

[a] Patients who were rescued or discontinued treatment were considered as non-responders in the analyses.
[b] 95% confidence interval for the difference (Δ) in response rate between OLUMIANT treatment and placebo (Study III, Study IV).

試験 III および IV の ACR 改善基準の構成要素に対する本剤投与の効果を表 7 に示す。

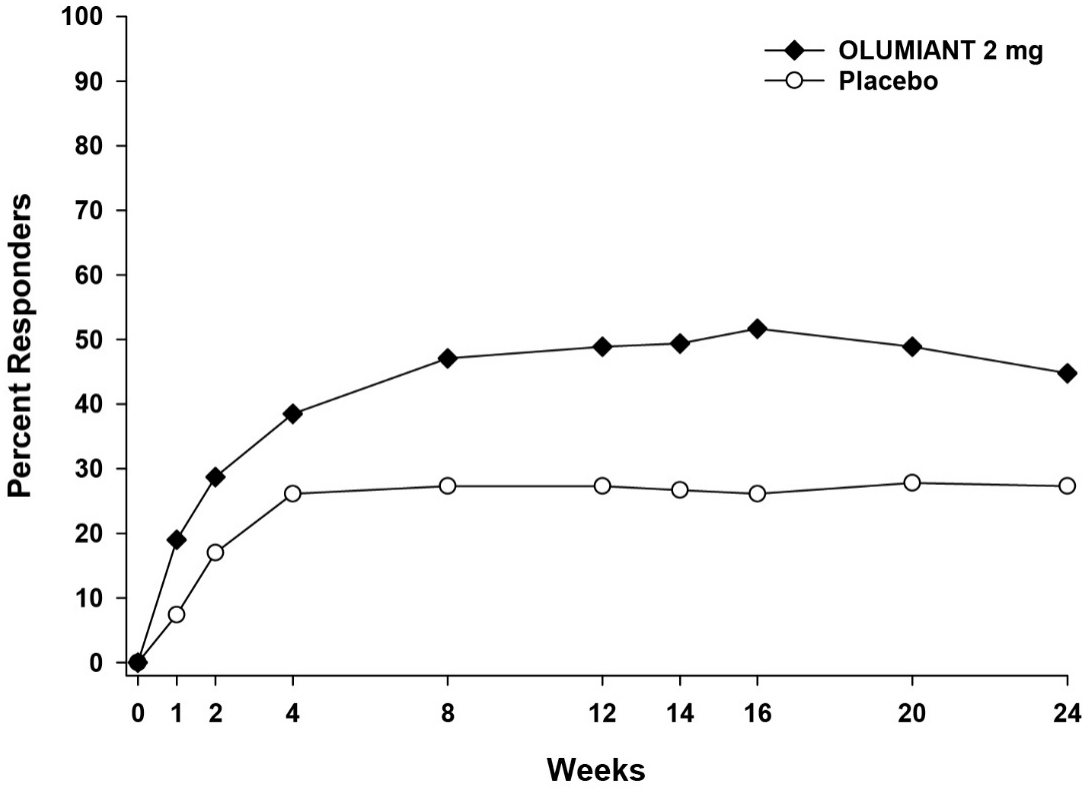
表 7：試験 III および IV における投与 12 週時の ACR 改善基準の構成要素 [a]

	cDMARD-IR		TNFi-IR	
	Study III		Study IV	
	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs
N	**228**	**229**	**176**	**174**
Number of Tender Joints (0-68)				
Baseline	24 (15)	24 (14)	28 (16)	31 (16)
Week 12	15 (14)	11 (13)	20 (16)	19 (18)
Number of Swollen Joints (0-66)				
Baseline	13 (7)	14 (9)	17 (11)	19 (12)
Week 12	8 (8)	5 (6)	12 (10)	10 (12)
Pain[b]				
Baseline	57 (23)	60 (21)	65 (19)	62 (22)

Week 12	43 (24)	34 (25)	55 (25)	46 (28)
Patient Global Assessment[b]				
Baseline	60 (21)	62 (20)	66 (19)	67 (19)
Week 12	44 (23)	36 (25)	56 (25)	46 (26)
Physician Global Assessment[b]				
Baseline	62 (17)	64 (17)	67 (19)	67 (17)
Week 12	41 (24)	33 (22)	50 (26)	36 (24)
Disability Index (HAQ-DI)[c]				
Baseline	1.50 (0.60)	1.51 (0.62)	1.78 (0.57)	1.71 (0.55)
Week 12	1.17 (0.62)	0.96 (0.69)	1.59 (0.68)	1.31 (0.72)
hsCRP (mg/L)				
Baseline	17.7 (20.4)	18.2 (21.5)	20.6 (25.3)	19.9 (22.5)
Week 12	17.2 (19.3)	8.6 (14.6)	19.9 (23.0)	13.5 (20.1)

[a] Data shown are mean (standard deviation).
[b] Visual analog scale: 0=best, 100=worst.
[c] Health Assessment Questionnaire–Disability Index: 0=best, 3=worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

図 4：ACR20 を達成した患者の割合



<u>身体機能改善効果</u>

健康評価質問票の機能障害指数（Health Assessment Questionnaire-Disability Index：HAQ-DI）により、身体機能の改善度を評価した。プラセボ群と比べて本剤 2 mg 群の患者において、投与 24 週時の身体機能はベースラインから大きく改善した。投与 24 週時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の本剤 2 mg 群とプラセボ群との平均差（95% CI）は、試験 III では-0.24（-0.35, -0.14）、試験 IV では-0.23（-0.35, -0.12）であった。

<u>他の健康関連アウトカム</u>

Short Form health survey（SF-36）により、全身健康状態を評価した。試験 III および IV では、プラセボ群と比べて、本剤 2 mg 群における投与 12 週時の身体的側面の QOL サマリー（Physical component summary：PCS）スコアおよび、「身体機能」、「日常役割機能（身体）」、「体の痛み」、「活力」および「全体的健康感」のドメインスコアがベースラインから大きく改善し、一方、精神的側面の QOL サマリー（Mental component summary：MCS）スコアまたは「日常役割機能（精神）」、「心の健康」および「社会生活機能」のドメインスコアについては一貫した改善はみられなかったことが示された。

16 供給形態／貯法および取扱い

16.1 供給形態

経口投与用の本剤は、錠剤表面の両面に文字が刻印された即放性フィルムコーティング錠として入手可能である。各錠剤の錠剤表面の両面にはくぼみがある。

OLUMIANT Tablets	1 mg	2 mg
Color	Very Light Pink	Light Pink
Shape	Round	Oblong
Identification	Lilly 1	Lilly 2
NDC Codes:		
Bottle of 30	0002-4732-30	0002-4182-30

16.2 貯法および取扱い

20～25°C（68～77°F）で保存すること。逸脱は 15～30°C（59～86°F）の範囲で許容される［USP の管理室温を参照］。

子供の手の届かない所に保存すること。

17 患者カウンセリング情報

患者に、FDA 承認済みの患者向け情報（医薬品ガイド）を読むように指導すること。

患者カウンセリング

本剤のベネフィットおよびリスクの可能性について、患者に説明すること。

感染症

本剤を服用すると、感染症を発症する可能性が高くなることを患者に知らせること。患者には、感染症の何らかの徴候または症状がみられた場合には、医療提供者に知らせるよう、指導すること *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

本剤の投与を受ける患者において帯状疱疹のリスクが増加し、一部の症例では重篤になりうることを患者に説明すること *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害

本剤によってリンパ腫および他の悪性腫瘍（皮膚での発現を含む）のリスクが増加する可能性があることを患者に伝えること。いずれかの種類の癌の既往歴がある場合には、医療提供者にその旨を伝えるよう、患者を指導すること *［警告および使用上の注意（5.2）参照］*。

血栓症

本剤の臨床試験で、DVT および PE の発現が報告されていることを患者に説明すること。患者には、DVT または PE の何らかの徴候または症状がみられた場合には、医療提供者に知らせるよう、指導すること *［警告および使用上の注意（5.3）参照］*。

臨床検査値異常

本剤が特定の臨床検査値に影響を及ぼす可能性があり、本剤の投与前および投与期間中に血液検査を受ける必要があることを患者に知らせること *［警告および使用上の注意（5.5）参照］*。

授乳婦

女性には本剤の投与期間中、授乳しないよう指導すること *［特別な集団への投与（8.2）参照］*。

改訂年月：2020 年 7 月

販売元：Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA
www.olumiant.com

Copyright © 2018, 2020, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

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

Rheumatoid Arthritis

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).

Atopic Dermatitis

Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of the conditions for which Olumiant is indicated.

Posology

Rheumatoid Arthritis
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).

Atopic Dermatitis
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 should 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).

Olumiant can be used with or without topical corticosteroids. The efficacy of Olumiant can be enhanced when given with topical corticosteroids (see section 5.1). Topical calcineurin inhibitors may be used, but should be reserved for sensitive areas only, such as the face, neck, intertriginous and genital areas.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who show no evidence of therapeutic benefit after 8 weeks of treatment.

Treatment initiation
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 rheumatoid arthritis clinical studies, 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 and Absolute Lymphocyte Count (ALC) < 0.5 x 10^9 cells/L were reported in less than 1 % of patients in clinical trials. Haemoglobin < 8 g/dL was reported in less than 1 % of patients in rheumatoid arthritis 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). In rheumatoid arthritis clinical studies, 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 vaccines in patients receiving baricitinib. Use with live, attenuated vaccines during, or immediately prior to, Olumiant therapy is not recommended. Prior to initiating Olumiant, it is recommended that all patients be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines.

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 rheumatoid arthritis clinical studies 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.

Venous Thromboembolism

Events of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in patients receiving baricitinib. Olumiant should be used with caution in patients with risk factors for DVT/PE, such as older age, obesity, a medical history of DVT/PE, or patients undergoing surgery and immobilisation. If clinical features of DVT/PE occur, Olumiant treatment should be discontinued and patients should be evaluated promptly, followed by appropriate treatment.

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, biologic immunomodulators or other Janus kinase (JAK) inhibitors is not recommended, as a risk of additive immunosuppression cannot be excluded.

In rheumatoid arthritis, 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).

In atopic dermatitis, combination with ciclosporin or other potent immunosuppressants has not been studied and is not recommended (see section 4.5).

Hypersensitivity

In post-marketing experience, cases of drug hypersensitivity associated with baricitinib administration have been reported. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, baricitinib should be discontinued immediately.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, i.e., essentially “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Immunosuppressive medicinal products
Combination with biologic DMARDs, biologic immunomodulators or other JAK inhibitors has not been studied. In rheumatoid arthritis, 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. In atopic dermatitis, combination with ciclosporin or other potent immunosuppressants has not been studied and is not recommended (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 is not an inhibitor of OAT1, OAT2, OAT3, organic cationic transporter (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 and MATE2-K at clinically relevant concentrations. Baricitinib may be a clinically relevant inhibitor of OCT1, 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

In placebo-controlled rheumatoid arthritis clinical trials, for up to 16 weeks, 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 headache (3.8 %). Infections reported with Olumiant treatment included herpes zoster (1.4 %).

In placebo-controlled atopic dermatitis clinical trials, for up to 16 weeks, the most commonly reported ADRs occurring in ≥ 2 % of patients treated with Olumiant monotherapy or in combination with topical corticosteroids were similar to those observed in rheumatoid arthritis, except for increased LDL cholesterol (13.2 %) and herpes simplex (6.1 %). In patients treated with baricitinib in the atopic dermatitis clinical trials, the frequency of herpes zoster was very rare.

Tabulated list of adverse reactions

Rheumatoid Arthritis
A total of 3,770 patients were treated with Olumiant in clinical studies in rheumatoid arthritis representing 10,127 patient-years of exposure. Of these, 2,960 rheumatoid arthritis patients were exposed to Olumiant for at least one year.

Seven placebo-controlled studies were integrated (1,142 patients on 4 mg once daily and 1,215 patients on placebo) to evaluate the safety of Olumiant in comparison to placebo for up to 16 weeks after treatment initiation.

Atopic Dermatitis
A total of 2,531 patients were treated with Olumiant in clinical studies in atopic dermatitis representing a total of 2,247 patient-years of exposure. Of these, 1,106 atopic dermatitis patients were exposed to Olumiant for at least one year.

Five placebo-controlled studies were integrated (489 patients on 4 mg once daily and 743 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), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000). The frequencies in Table 2 are based on integrated data across both rheumatoid arthritis and atopic dermatitis indications unless stated otherwise; where notable differences in frequency are observed in one indication alone, these are presented in the footnotes below the table.

System Organ Class	**Very common**	**Common**	**Uncommon**
Infections and infestations	Upper respiratory tract infections	Herpes zoster[b] Herpes simplex Gastroenteritis Urinary tract infections Pneumonia[d]	
Blood and lymphatic system disorders		Thrombocytosis > 600 x 10^9 cells/L[a, d]	Neutropaenia < 1 x 10^9 cells/L[a]
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia[a]		Hypertriglyceridaemia[a]
Nervous system disorders		Headache	
Gastrointestinal disorders		Nausea[d] Abdominal pain	
Hepatobiliary disorders		ALT increased ≥ 3 x ULN[a, d]	AST increased ≥ 3 x ULN[a]
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Acne[c]	
Immune disorders			Swelling of the face, Urticaria
Respiratory, thoracic, mediastinal disorders			Pulmonary embolism
Vascular disorders			Deep Vein Thrombosis
Investigations		Creatine phosphokinase increased > 5 x ULN[a, c]	Weight increased

[a] Includes changes detected during laboratory monitoring (see text below).
[b] Frequency for herpes zoster is based on rheumatoid arthritis clinical trials.
[c] Frequency for acne and creatine phosphokinase increased > 5 x ULN is based on the pooled rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials. In patients treated with baricitinib in the rheumatoid arthritis clinical trials, the frequency of those events was uncommon.
[d] Frequency for pneumonia, thrombocytosis > 600 x 10^9 cells/L, nausea, and ALT ≥3 x ULN is based on the pooled rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials. In patients treated with baricitinib in the atopic dermatitis clinical trials, the frequency of those events was uncommon.

Description of selected adverse reactions

Gastrointestinal disorders
In rheumatoid arthritis clinical studies, 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. In atopic dermatitis clinical studies, for up to 16 weeks, the frequency of nausea with Olumiant was 0.8 %.

In rheumatoid arthritis controlled studies, for up to 16 weeks, abdominal pain occurred in 2.1 % of patients treated with Olumiant 4 mg and 1.4 % of patients treated with placebo. The frequency of abdominal pain in atopic dermatitis clinical studies was similar. The cases were usually mild, transient, not associated with infectious or inflammatory gastrointestinal disorders, and did not lead to treatment interruption.

Infections
Rheumatoid Arthritis

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.

Atopic Dermatitis

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 155 with Olumiant 4 mg compared to 118 in the placebo group. Most infections were mild to moderate in severity. Infections were reported in 31.5 %, 29.8 % and 24.2 % of patients up to 16 weeks in the 4 mg, 2 mg and placebo groups, respectively. The percentage of patients reporting infection-related ADRs for Olumiant 4 mg compared to placebo were: Upper respiratory tract infections (17.5 % vs. 14.1 %), urinary tract infections (2.0 % vs. 0.8 %), gastroenteritis (1.2 % vs. 0.5 %), herpes simplex (6.1 % vs. 2.7 %), herpes zoster (0 % vs. 0.3 %) and pneumonia (0 % vs 0.1 %). In atopic dermatitis clinical studies, the frequency of infections was generally similar to those observed in rheumatoid arthritis patients except for pneumonia which was uncommon and herpes zoster which was very rare. There were less skin infections requiring antibiotic treatment with Olumiant 4 mg (3.4 %) than with placebo (4.4 %). The same percentage of patients with serious infections was observed with Olumiant 4 mg and placebo (0.6 %). The overall incidence rate of serious infections with baricitinib in the atopic dermatitis clinical trial programme was 2.1 per 100 patient-years.

Hepatic transaminase elevations
In rheumatoid arthritis 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.

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 %).

In atopic dermatitis controlled studies, for up to 16 weeks, ALT and AST elevations ≥ 3 x ULN were uncommonly observed in 0.2 % and 0.5 % of patients treated with Olumiant 4 mg, compared to 0.8 % and 0.8 % respectively of patients treated with placebo.

Across indications, most cases of hepatic transaminase elevations were asymptomatic and transient. The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in the long-term extension study.

Lipid elevations
In rheumatoid arthritis clinical studies, 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 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.
In atopic dermatitis clinical studies, baricitinib treatment was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol. Elevations were observed at 12 weeks and mean total and LDL cholesterol increased through week 52. There was no increase in the LDL/HDL ratio. No dose-relationships were observed in controlled studies, for up to 16 weeks for total cholesterol, LDL cholesterol, or HDL cholesterol. There was no increase in triglycerides levels.

In controlled studies, for up to 16 weeks, the following frequencies were observed for Olumiant 4 mg vs. placebo:

- Increased total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L:
    - Rheumatoid Arthritis: 49.1 % vs.15.8 %, respectively
    - Atopic Dermatitis: 20.7 % vs. 10.0 %, respectively
- Increased LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L:
    - Rheumatoid Arthritis: 33.6 % vs. 10.3 %, respectively
    - Atopic Dermatitis: 13.2 % vs. 6.3 %, respectively
- Increased HDL cholesterol ≥ 1.55 mmol/L:
    - Rheumatoid Arthritis: 42.7 % vs. 13.8 %, respectively
    - Atopic Dermatitis: 25.3 % vs. 14.7 %, respectively
- Increased triglycerides ≥ 5.65 mmol/L:
    - Rheumatoid Arthritis: 0.4 % vs. 0.5 %, respectively
    - Atopic Dermatitis: 0.7 % vs. 0.8 %, respectively

Creatine phosphokinase (CPK)
In rheumatoid arthritis controlled studies, for up to 16 weeks, increases in CPK values were uncommon. 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. In atopic dermatitis controlled studies, for up to 16 weeks, increases in CPK values were common and occurred in 3.3 %, 2.5 %, and 1.9 % of patients treated with Olumiant 4 mg, 2 mg, and placebo, respectively. Across indications, most cases were transient and did not require treatment discontinuation.

In rheumatoid arthritis and atopic dermatitis 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 rheumatoid arthritis and atopic dermatitis controlled studies, for up to 16 weeks, decreases in neutrophil counts below 1 x 10^9 cells/L occurred in 0.2 % 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 rheumatoid arthritis 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. In atopic dermatitis controlled studies, for up to 16 weeks, increases in platelet counts above 600 x 10^9 cells/L occurred in 0.6 % of patients treated with Olumiant 4 mg and 0 % of patients treated with placebo. The frequency of thrombocytosis in atopic dermatitis studies was uncommon and lower than that observed in the rheumatoid arthritis patients.

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
In rheumatoid arthritis, 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. Similar observations have been made in atopic dermatitis. In atopic dermatitis, baricitinib was associated with a decrease in cystatin C (also used to estimate glomerular filtration rate) of 0.1 mg/L at week 4, with no further decrease noted up to week 16.

In vitro skin models
In an in-vitro human skin model treated with pro-inflammatory cytokines (i.e., IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib reduced epidermal keratinocyte pSTAT3 expression, and increased the expression of filaggrin, a protein that plays a role in skin barrier function and in the pathogenesis of atopic dermatitis.

Vaccine study

The influence of baricitinib on the humoral response to non-live vaccines was evaluated in 106 RA patients under stable treatment with baricitinib 2 or 4 mg, receiving inactivated pneumococcal or tetanus vaccination. The majority of these patients (n = 94) were co-treated with methotrexate. For the total population, pneumococcal vaccination resulted in a satisfactory IgG immune response in 68.0 % (95 % CI: 58.4 %, 76.2 %) of the patients. In 43.1 % (95 % CI: 34.0 %, 52.8 %) of the patients, a satisfactory IgG immune response to tetanus vaccination was achieved.

Clinical efficacy

Rheumatoid Arthritis

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 Activity 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 ≤ 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.

Atopic Dermatitis

The efficacy and safety of baricitinib as monotherapy or in combination with topical corticosteroids (TCS) were assessed in 3 Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, 16 week studies (BREEZE-AD1, -AD2, and -AD7). The studies included 1,568 patients with moderate to severe atopic dermatitis defined by Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥ 3, an Eczema Area and Severity Index (EASI) score ≥ 16, and a body surface area (BSA) involvement of ≥ 10 %. Eligible patients were over 18 years of age and had previous inadequate response or were intolerant to topical medication. Patients were permitted to receive rescue treatment (which included topical or systemic therapy), at which time they were considered non-responders. At baseline of study BREEZE-AD7, all patients were on concomitant topical corticosteroids therapy and patients were permitted to use topical calcineurin inhibitors. All patients who completed these studies were eligible to enrol in a long term extension study (BREEZE AD-3) for up to 2 years of continued treatment.

The Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled BREEZE-AD4 study evaluated the efficacy of baricitinib in combination with topical corticosteroids over 52 weeks in 463 patients with moderate to severe AD with failure, intolerance, or contraindication to oral ciclosporin treatment.

Baseline Characteristics
In the placebo-controlled Phase III studies (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7, and -AD4), across all treatment groups, 37 % were female, 64 % were Caucasian, 31 % were Asian and 0.6 % were Black, and the mean age was 35.6 years. In these studies, 42 % to 51 % of patients had a baseline IGA of 4 (severe atopic dermatitis), and 54 % to 79 % of patients had received prior systemic treatment for atopic dermatitis. The baseline mean EASI score ranged from 29.6 to 33.5, the baseline weekly averaged Itch Numerical Rating Scale (NRS) ranged from 6.5 to 7.1, the baseline mean Dermatology Life Quality Index (DLQI) ranged from 13.6 to 14.9, and the baseline mean Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Total score ranged from 10.9 to 12.1.

Clinical Response
*16-week Monotherapy (BREEZE-AD1, -AD2) and TCS Combination (*BREEZE-AD7*) Studies*

A significantly larger proportion of patients randomised to baricitinib 4 mg achieved an IGA 0 or 1 response (primary outcome), EASI75, or an improvement of ≥ 4 points on the Itch NRS compared to placebo at week 16 (Table 6). Figure 1 shows the mean percent change from baseline in EASI up to week 16.

A significantly greater proportion of patients randomised to baricitinib 4 mg achieved a ≥ 4-point improvement in the Itch NRS compared to placebo (within the first week of treatment for BREEZE-AD1 and AD2, and as early as week 2 for BREEZE-AD7; $p < 0.002$).

Treatment effects in subgroups (weight, age, gender, race, disease severity, and previous treatment, including immunosuppressants) were consistent with the results in the overall study population.

Table 6. Efficacy of baricitinib at week 16 (FAS[a])

	Monotherapy						TCS Combination		
Study	**BREEZE- AD1**			**BREEZE-AD2**			**BREEZE- AD7**		
Treatment Group	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 or 1, % responders[b, c]	4.8	11.4**	16.8**	4.5	10.6**	13.8**	14.7	23.9	30.6**
EASI-75, % responders[c]	8.8	18.7**	24.8**	6.1	17.9**	21.1**	22.9	43.1*	47.7**
Itch NRS (≥ 4 point improvement), % responders[c, d]	7.2	12.0	21.5**	4.7	15.1**	18.7**	20.2	38.1*	44.0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.

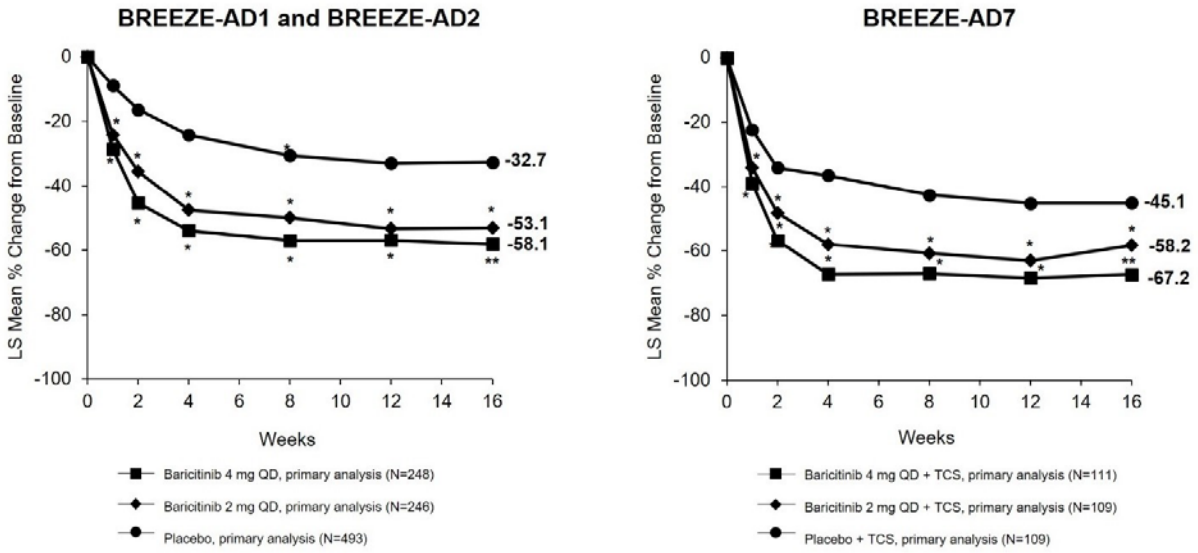
[a] Full analysis set (FAS) including all randomised patients.

[b] Responder was defined as a patient with IGA 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on 0-4 IGA scale.

[c] Non-Responder Imputation: Patients who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.

[d] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with itch NRS ≥ 4 at baseline).

Figure 1. Mean percent change from baseline in EASI (FAS)[a]



LS = Least squares; * statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.

[a] Full analysis set (FAS) including all patients randomised. Data collected after rescue therapy or after permanent study drug discontinuation were considered missing. LS means are from Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.

Maintenance of Response

To evaluate maintenance of response, 1,373 subjects treated with baricitinib for 16 weeks in BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) and BREEZE-AD7 (N = 292) were eligible to enrol in a long term extension study BREEZE-AD3. Data are available up to 68 weeks of cumulative

treatment for patients from BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2, and up to 32 weeks of cumulative treatment for patients from BREEZE-AD7. Continued response was observed in patients with at least some response (IGA 0, 1 or 2) after initiating baricitinib.

Quality of Life/Patient-Reported Outcomes in Atopic Dermatitis
In both monotherapy studies (BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2) and in the concomitant TCS study (BREEZE-AD7), baricitinib 4 mg significantly improved patient-reported outcomes, including itch NRS, sleep (ADSS), skin pain (skin pain NRS), quality of life (DLQI) and symptoms of anxiety and depression (HADS) that were uncorrected for multiplicity, at 16 weeks compared to placebo (See Table 7).

Table 7. Quality of Life/Patient-Reported Outcomes results of baricitinib monotherapy and baricitinib in combination with TCS at week 16 (FAS) [a]

	Monotherapy						**TCS Combination**		
Study	**BREEZE-AD1**			**BREEZE-AD2**			**BREEZE-AD7**		
Treatment group	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Item 2 ≥ 2-point improvement, % responders[c,d]	12.8	11.4	32.7*	8.0	19.6	24.4*	30.6	61.5*	66.7*
Change in Skin Pain NRS, mean(SE)[b]	-0.84 (0.24)	-1.58 (0.29)	-1.93** (0.26)	-0.86 (0.26)	-2.61** (0.30)	-2.49** (0.28)	-2.06 (0.23)	-3.22* (0.22)	-3.73* (0.23)
Change in DLQI, mean(SE)[b]	-2.46 (0.57)	-4.30* (0.68)	-6.76* (0.60)	-3.35 (0.62)	-7.44* (0.71)	-7.56* (0.66)	-5.58 (0.61)	-7.50* (0.58)	-8.89* (0.58)
Change in HADS, mean(SE)[b]	-1.22 (0.48)	-3.22* (0.58)	-3.56* (0.52)	-1.25 (0.57)	-2.82 (0.66)	-3.71* (0.62)	-3.18 (0.56)	-4.75* (0.54)	-5.12* (0.54)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo
* statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.

[a] Full analysis set (FAS) including all randomised patients.
[b] Results shown are LS mean change from baseline (SE). Data collected after rescue therapy or after permanent study drug discontinuation were considered missing. LS means are from Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.
[c] ADSS Item 2: Number of night time awakenings due to itch.
[d] Nonresponder imputation: patients who received rescue treatment or with missing data were considered as nonresponders. Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with ADSS Item 2 ≥ 2 at baseline).

Clinical Response in Patients with experience with or a Contra-Indication to Ciclosporin Treatment (BREEZE-AD4 study)

A total of 463 patients were enrolled, who had either failed (n = 173), or had an intolerance (n = 75), or contraindication (n = 126) to oral ciclosporin. The primary endpoint was the proportion of patients achieving EASI-75 at week 16. The primary and some of the most important secondary endpoints at week 16 are summarised in Table 8.

Table 8: Efficacy of baricitinib in combination with TCS[a] at week 16 in BREEZE-AD4 (FAS)[b]

Study	**BREEZE- AD4**		
Treatment group	PBO[a]	BARI 2 mg[a]	BARI 4 mg[a]
N	93	185	92
EASI-75, % responders[c]	17.2	27.6	31.5**
IGA 0 or 1, % responders[c, e]	9.7	15.1	21.7*
Itch NRS (≥ 4 point improvement), % responders[c, f]	8.2	22.9*	38.2**
Change in DLQI mean (SE)[d]	-4.95 (0.752)	-6.57 (0.494)	-7.95* (0.705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.

[a] All patients were on concomitant topical corticosteroids therapy and patients were permitted to use topical calcineurin inhibitors.

[b] Full analysis set (FAS) includes all randomised patients.

[c] Non-Responder Imputation: Patients who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.

[d] Data collected after rescue therapy or after permanent study drug discontinuation were considered missing. LS means are from Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.

[e] Responder was defined as a patient with IGA 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on 0-4 IGA scale.

[f] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with itch NRS ≥ 4 at baseline).

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 and atopic dermatitis (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 may be a clinically relevant inhibitor of the transporter OCT1 (see section 4.5). Baricitinib is not an inhibitor of the transporters OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 and MATE2-K at clinically relevant concentrations.

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.

Mean apparent clearance (CL/F) and half-life in patients with atopic dermatitis was 11.2 L/hr (CV = 33.0 %) and 12.9 hrs (CV = 36.0 %), respectively. Cmax and AUC at steady state in patients with atopic dermatitis are 0.8-fold those seen in rheumatoid arthritis.

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

3 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: 13 February 2017

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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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.

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

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (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 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 events of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in patients receiving Olumiant. Olumiant should be used with caution in patients with risk factors for DVT/PE. Patients should be instructed to seek immediate medical attention if signs or symptoms of DVT/PE appear.
- 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
- That Olumiant may cause a blood clot in the leg that may travel to the lungs; a description of signs and symptoms is provided, along with a warning for the patients to seek immediate medical attention if signs or symptoms suggesting a blood clot appear.
- 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.

Rheumatoid Arthritis
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.

Atopic Dermatitis
Olumiant is used to treat adults with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema. Olumiant may be used with eczema medicines that you apply to the skin or it may be used on its own.

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 improve the condition of your skin and reduce itching. In addition, Olumiant helps improve your sleep disturbance (due to itch) and overall quality of life. Olumiant has also been shown to improve symptoms of skin pain, anxiety, and depression associated with atopic dermatitis.

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
- have previously had blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism). Tell your doctor if you get a painful swollen leg, chest pain, or shortness of breath as these can be signs of blood clots in the veins
- If you notice any of the following serious side effects you need to tell a doctor straight away:
  - chest tightness
  - wheezing
  - severe dizziness or light-headedness
  - swelling of the lips, tongue or throat
  - hives (itching or skin rash)

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
- injectable medicines that depress the immune system, including so called targeted biologic (antibody) therapies
- 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.

Olumiant contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, i.e., essentially “sodium-free”.

3. How to take Olumiant

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

Rheumatoid Arthritis
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.

Atopic Dermatitis
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 (this was very rare in atopic dermatitis)

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
- pneumonia (this was uncommon in atopic dermatitis)
- high number of platelets (cells involved in blood clotting), shown by blood test (this was uncommon in atopic dermatitis)
- headache
- feeling sick in the stomach (nausea; this was uncommon in atopic dermatitis)
- stomach pain
- high levels of liver enzymes, shown by blood test (this was uncommon in atopic dermatitis)
- rash
- acne (this was uncommon in rheumatoid arthritis)
- increase in an enzyme called creatine kinase, shown by a blood test (this was uncommon in rheumatoid arthritis)

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- low number of white bloods cells (neutrophils), shown by blood test
- high levels of blood fat (triglycerides), shown by blood test
- weight gain
- swelling of the face
- urticaria
- blood clots in the blood vessels of the lungs
- blood clot in the veins of the legs or pelvis, called a deep vein thrombosis (DVT)

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

България
ТП "Ели Лилли 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 Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
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

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
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 (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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 or increase the chance of viral reactivation. Inform your doctor immediately 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.

Blood clots

Olumiant may cause a condition in which a blood clot forms in your leg that may travel to your lungs. Inform your doctor immediately if you experience any of the following symptoms:

- Swelling or pain in one leg
- Warmth or redness in one leg
- Shortness of breath which is unexpected
- Rapid breathing
- Chest pain

別添 I

製品特性概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。これによって、新たな安全性情報の迅速な特定が可能となる。医療従事者は、副作用の疑いを報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 製品名

オルミエント 2 mg フィルムコーティング錠
オルミエント 4 mg フィルムコーティング錠

2. 組成・性状

オルミエント 2 mg フィルムコーティング錠
フィルムコーティング錠1錠中にバリシチニブを2 mg含有する。

オルミエント 4 mg フィルムコーティング錠
フィルムコーティング錠1錠中にバリシチニブを4 mg含有する。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

オルミエント 2 mg フィルムコーティング錠
薄いピンク色、9.0×7.5 mm 楕円形の錠剤、表に「Lilly」、裏に「2」と刻印。

オルミエント 4 mg フィルムコーティング錠
中程度のピンク色、8.5 mm 円形の錠剤、表に「Lilly」、裏に「4」と刻印。

錠剤の両面にくぼみがある。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

関節リウマチ
本剤の効能・効果は、1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬の効果が不十分、又は忍容性がない、中等度から重度の活動性関節リウマチの成人患者の治療である。本剤を単独投与又はメトトレキサートと併用投与することができる（併用療法に関して得られているデータは 4.4 項、4.5 項及び 5.1 項を参照）。

アトピー性皮膚炎
本剤は、全身療法の対象となる中等症から重度のアトピー性皮膚炎の成人患者の治療に適応となる。

4.2　用法・用量

本剤の適応疾患の診断及び治療の経験を有する医師が投与を開始すること。

用量

関節リウマチ
本剤の推奨用量は1日1回4 mg投与である。なお、75歳以上の患者等には1日1回2 mg投与が適切である。慢性又は再発性の感染症の既往がある患者には、1日1回2 mg投与が適切となる可能性がある。1日1回4 mg投与によって疾患活動性が持続的にコントロール可能となり、用量漸減が適格な患者には、1日1回2 mg投与を検討してもよい（5.1項参照）。

アトピー性皮膚炎
本剤の推奨用量は1日1回4mg投与である。 なお、75歳以上の患者には1日1回2mg投与が適切である。慢性又は再発性の感染症の既往がある患者には、1日1回2 mg投与が適切となる可能性がある。1日1回4 mg投与によって疾患活動性が持続的にコントロール可能となり、用量漸減が適格な患者には、1日1回2 mg投与を検討すること（5.1項参照）。

本剤は、外用コルチコステロイドの使用の有無にかかわらず投与可能である。外用コルチコステロイドを併用すると、本剤の有効性が高まる可能性がある（5.1項参照）。 外用カルシニューリン阻害剤を併用することもできるが、顔、首、間擦部位および生殖器などの敏感な部位にだけ使用すること。

8週間の治療後に治療効果が認められない患者では、治療の中止を考慮すること。

治療開始
リンパ球絶対数（ALC）0.5×10^9/L未満、好中球絶対数（ANC）1×10^9/L未満の患者、又はヘモグロビン値8 g/dL未満の患者には、投与を開始しないこと。ALC、ANC及びヘモグロビン値がこれを超える数値に改善したら、投与を開始してもよい（4.4項参照）。

腎機能障害
クレアチニンクリアランスが30～60 mL/分の患者に対する推奨用量は、1日1回2 mg投与である。クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満の患者への本剤の投与は推奨されない（5.2参照）。

肝機能障害
軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は推奨されない（5.2参照）。

OAT3阻害剤との併用
強力な阻害作用を有する有機アニオントランスポーター3（OAT3）阻害剤（プロベネシド等）を使用中の患者に対する推奨用量は、1日1回2 mg投与である（4.5項参照）。

高齢者
75歳以上の患者における臨床経験は非常に限られており、これらの患者における開始用量は2 mgが適切である。

小児
0～18歳の小児及び青年における本剤の安全性及び有効性は、確立していない。データは得られていない。

投与方法

経口投与
本剤は食事の有無にかかわらず 1 日 1 回服用することとし、1 日のうちいつ服用してもよい。

4.3 禁忌

本剤の有効成分、又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症

妊娠（4.6 項参照）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

感染症

プラセボと比較して、バリシチニブは、上気道感染などの感染症の発現率上昇と関連する（4.8 項参照）。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、未治療患者では、バリシチニブ単独投与と比較して、メトトレキサートとの併用によって感染症の発現頻度が上昇した。

活動性、慢性、又は再発性の感染症を有する患者に本剤を投与する場合は、投与開始前にリスクとベネフィットを慎重に検討すること（4.2 参照）。感染症が発現した場合は、慎重にモニタリングを行い、標準治療で改善が認められない場合は、本剤の投与を一時的に中断すること。感染症が回復するまで本剤の投与を再開しないこと。

結核
本剤の投与開始前に、結核検査を行うこと。活動性結核を有する患者には本剤を投与しないこと。治療歴のない潜伏結核を有する患者に対して、本剤の投与開始前に抗結核療法を考慮すること。

血液学的異常

臨床試験において、好中球絶対数（ANC）1×10^9/L 未満、リンパ球絶対数（ALC）0.5×10^9/L 未満が報告された患者は 1%未満であった。また、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、ヘモグロビン 8 g/dL 未満が報告された患者は 1%未満であった。通常の患者管理において、ANC 1×10^9/L 未満、ALC 0.5×10^9/L 未満、又はヘモグロビン 8 g/dL 未満が認められた患者には、投与を開始しないこと、又は投与を一時的に中断すること（4.2 項参照）。

関節リウマチを有する高齢患者では、リンパ球増加症のリスクが増加する。まれに、リンパ増殖性障害が報告されている。

ウイルス再活性化

臨床試験では、ヘルペスウイルスの再活性化（帯状疱疹、単純ヘルペス等）を含むウイルス再活性化が報告されている（4.8 項参照）。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、生物学的製剤の治療歴と cDMARD の治療歴をどちらも有する 65 歳以上の患者において、帯状疱疹がより高頻度に報告された。帯状疱疹が発現した場合は、回復するまで本剤の投与を一時的に中断すること。

本剤の投与開始前に、臨床ガイドラインに従ってウイルス性肝炎のスクリーニングを実施すること。活動性 B 型肝炎、又は C 型肝炎感染が確認された患者は、臨床試験から除外された。C 型肝炎抗体が陽性だが C 型肝炎ウイルス RNA が陰性であった患者は、組入れ可とし

た。B 型肝炎表面抗体、及び B 型肝炎コア抗体を有し、B 型肝炎表面抗原を有していない患者も組入れ可としたが、このような患者については、B 型肝炎ウイルス（HBV）DNA の発現をモニタリングすること。HBV DNA が検出された場合は、投与中断が必要かどうかを判断するために肝臓専門医に相談すること。

ワクチン接種

バリシチニブ投与患者における、生ワクチン接種の反応に関するデータは得られていない。本剤投与中又は投与直前の弱毒生ワクチン投与は推奨されない。本剤開始前に、すべての患者は、現行の予防接種ガイドラインに従って、すべての予防接種を済ませておくことが推奨される。

脂質

プラセボ投与群と比較して、バリシチニブ投与群において、血中脂質パラメータの用量依存的増加が報告された（4.8項参照）。LDLコレステロールの増加は、スタチン投与に反応を示し、投与前値まで減少した。本剤投与開始約12週後に脂質パラメータを評価し、その後は高脂血症の国際的な診療ガイドラインに従って患者を管理すること。これらの脂質パラメータ上昇が心血管系疾患の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。

肝トランスアミナーゼ上昇

臨床試験において、アラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の基準値上限（ULN）のそれぞれ5倍以上及び10倍以上の増加が報告された患者は、1%未満であった。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、未治療患者では、バリシチニブ単独投与と比較して、メトトレキサートとの併用によって、肝トランスアミナーゼ上昇の発現頻度が上昇した（4.8項参照）。通常の患者管理において、ALT又はASTの上昇が認められ、薬物性肝障害が疑われる場合には、この診断が否定されるまで本剤を一時的に中断すること。

悪性腫瘍

関節リウマチ患者において、リンパ腫を含む悪性腫瘍のリスクが増加する。免疫調節剤が、リンパ腫を含む悪性腫瘍のリスクを増加させる可能性がある。バリシチニブ投与後の悪性腫瘍の潜在的発現率を評価するための臨床データは、十分ではない。長期安全性評価を継続している。

静脈血栓塞栓症

バリシチニブ投与中の患者において、深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の事象が報告されている。DVT/PE のリスク因子（高齢、肥満、DVT/PE の既往歴、手術施行中及び体位を固定している患者等）を有する患者には、本剤を慎重に投与すること。DVT/PE の臨

床的特徴が認められた場合は、本剤の投与を中止し、速やかに患者の評価を行った後に適切な処置を行うこと。

臨床検査モニタリング

表 1. 臨床検査及びモニタリングガイダンス

臨床検査項目	**処置**	**モニタリングガイダンス**
脂質パラメータ	高脂血症の国際的臨床ガイドラインに従って患者を管理すること	高脂血症の国際的臨床ガイドラインに従い、投与開始後 12 週間及びその後
好中球絶対数（ANC）	ANC が 1×10^9/L 未満の場合は投与を中断すること。ANC がこれを超える値に回復した時点で、投与を再開してもよい	通常の患者管理に従って、投与開始前及びその後
リンパ球絶対数（ALC）	ALC が 0.5×10^9/L 未満の場合は投与を中断すること。ALC がこれを超える値に回復した時点で、投与を再開してもよい	
ヘモグロビン（Hb）	Hb が 8 g/dL 未満の場合は投与を中断すること。Hb がこれを超える値に回復した時点で、投与を再開してもよい	
肝トランスアミナーゼ	薬物性肝障害が疑われる場合は、投与を一時中断すること	

免疫抑制剤

bDMARD、免疫調整生物製剤又はその他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬との併用は、相加的な免疫抑制のリスクが否定できないため、推奨されない。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、バリシチニブと強力な免疫抑制剤（アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン等）との併用に関するデータは限られているため、併用する際は注意すること（4.5 項参照）。
アトピー性皮膚炎において、シクロスポリンや他の強力な免疫抑制剤との併用がなく、併用投与は推奨しない（4.5 項参照）。

過敏症

市販後において、バリシチニブ投与に関連する薬物過敏症が報告されている。重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、バリシチニブの投与を直ちに中止すること。

賦形剤

本剤1錠あたりに含まれるナトリウムは1 mmol（23 mg）未満である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬力学的相互作用

免疫抑制剤
bDMARD、免疫調整生物製剤又はその他の JAK 阻害剤との併用に関する検討は行われていない。バリシチニブの関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では、強力な免疫抑制剤（ア

ザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン等）とバリシチニブとの併用は制限されており、相加的な免疫抑制のリスクが否定できない。また、アトピー性皮膚炎において、シクロスポリンや他の強力な免疫抑制剤との併用経験がなく、併用投与は推奨しない（4.4 項参照）。

<u>他の医薬品がバリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性</u>

トランスポーター
In vitro において、バリシチニブは、有機アニオントランスポーター（OAT）3、P-糖タンパク質（Pgp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、および多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）2-K の基質であった。臨床薬理試験において、プロベネシド（強力な阻害作用を有する OAT3 阻害薬）投与後にバリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$ が約 2 倍に増加したが、t_{max} 及び C_{max} に変化はみられなかった。したがって、強力な阻害作用を有する OAT3 阻害薬（プロベネシド等）使用中の患者に対する推奨用量は、2 mg 1 日 1 回投与である（4.2 項参照）。阻害作用が強力ではない OAT3 阻害薬を用いた臨床薬理試験は実施していない。プロドラッグであるレフルノミドは、速やかに、弱い OAT3 阻害薬である teriflunomide に変化するため、バリシチニブ曝露量が増加する可能性がある。レフルノミド併用の影響を検討する薬物相互作用試験を実施していないため、レフルノミド又は teriflunomide をバリシチニブと併用する場合は注意すること。OAT3 阻害剤であるイブプロフェン及びジクロフェナクとの併用によって、バリシチニブ曝露量が増加する可能性があるが、この 2 剤の OAT3 阻害作用は、プロベネシドよりも弱いため、臨床的に意味のある相互作用は生じないと予測された。バリシチニブをシクロスポリン（Pgp/BCRP 阻害薬）又はメトトレキサート（OATP1B1、OAT1、OAT3、BCRP、MRP2、MRP3、MRP4 を含むトランスポーターの基質）と併用投与したとき、バリシチニブ曝露量への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

シトクロム P450 酵素
In vitro では、バリシチニブはシトクロム P450 酵素（CYP）3A4 基質であるが、酸化を介して代謝されるのは投与量の 10%未満である。臨床薬理試験において、バリシチニブをケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）と併用投与したとき、バリシチニブの PK への臨床的に意味のある影響は認められなかった。バリシチニブをフルコナゾール（中程度の CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 阻害剤）又はリファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）と併用投与したとき、バリシチニブ曝露量に、臨床的に意味のある変化は生じなかった。

胃内 pH 調整剤
オメプラゾールによる胃内 pH の上昇は、バリシチニブ曝露量に臨床的に重大な影響を及ぼさなかった。

<u>バリシチニブが他の医薬品の薬物動態に影響を及ぼす可能性</u>

トランスポーター
In vitro において、バリシチニブは、臨床的に関連のある濃度では、OAT1、OAT2、OAT3、有機カチオン輸送体（OCT）2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、MATE1、及び MATE2-K を阻害しなかった。バリシチニブは、臨床上意味がある OCT1 阻害剤である可能性があるが、現時点では、臨床的に重要な相互作用が予測される選択的 OCT1 基質は明らかになっていない。臨床薬理試験では、バリシチニブをジゴキシン（Pgp 基質）又はメトトレキサート（いくつかのトランスポーターの基質）と併用投与したとき、曝露量に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

シトクロム P450 酵素
臨床薬理試験において、バリシチニブを CYP3A の基質であるシンバスタチン、エチニルエストラジオール、又はレボノルゲストレルと併用投与したとき、これらの薬剤の PK に臨床的に意味のある変化は生じなかった。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

初期胚発生に影響を及ぼす細胞接着及び細胞極性に、JAK/STAT経路が関与することが示されている。バリシチニブの妊婦での使用に関する十分なデータはない。動物試験において生殖毒性が認められている（5.3項参照）。ラット及びウサギにおいて、バリシチニブの催奇形性が認められた。動物試験では、高用量のバリシチニブが子宮内での骨の発達に悪影響を及ぼす可能性が示されている。

妊娠中は本剤の投与は禁忌である（4.3項参照）。妊娠可能な女性は、投与中及び投与後少なくとも1週間は有効な避妊法を用いなければならない。本剤の投与中に患者が妊娠した場合は、胎児に対する潜在的リスクについて両親に知らせること。

授乳

バリシチニブ/代謝物がヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。既存の動物における薬力学/毒性学的データでは、バリシチニブの乳汁中への移行が示されている（5.3 項参照）。

新生児/乳児へのリスクが否定できないため、授乳中は本剤を投与しないこと。授乳を中止するか、本剤の投与を中止するかは、乳児に対する授乳のベネフィットと、その女性に対する治療のベネフィットを考慮して決定すること。

受胎能

動物試験では、バリシチニブ投与によって、投与中の雌の受胎能が低下する可能性が示唆されたが、雄の精子形成に対する影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

本剤が自動車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響はない、あるいは、あっても無視できる程度である。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

最長 16 週間の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、本剤の単独投与患者、又は csDMARD との併用投与患者の 2%以上に発現した、頻度の高い副作用は、LDL コレステロール増加（33.6%）、上気道感染（14.7%）、及び頭痛（3.8%）であった。本剤投与とともに報告された感染症には、帯状疱疹（1.4%）があった。

16 週間のアトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボ対照試験において、本剤の単独投与患者、又は外用コルチコステロイドとの併用投与患者の 2%以上に発現した頻度の高い副作用は、LDL コレステロール上昇（13.2%）、単純ヘルペス（6.1 %）を除き、関節リウマチの臨床試験において報告されたものと同様であった。アトピー性皮膚炎の臨床試験において本剤群で報告された帯状疱疹は非常にまれであった。

副作用一覧表

関節リウマチ
関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、合計 3,770 例の患者に本剤が投与され、曝露は 10,217 人年であった。このうち、関節リウマチ患者 2,960 例が本剤を 1 年以上投与された。投与開始後 16 週間までの本剤の安全性をプラセボと比較評価するため、プラセボ対照試験 7 試験（4 mg 1 日 1 回投与 1,142 例、及びプラセボ投与 1,215 例）を併合した。
アトピー性皮膚炎
アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、合計 2,531 例の患者に本剤が投与され、曝露は 2,247 人年であった。このうち、アトピー性皮膚炎患者 1,106 例が本剤を 1 年以上投与された。投与開始後 16 週までの本剤の安全性をプラセボと比較評価するため、プラセボ対照試験 5 試験（4 mg 1 日 1 回投与 489 例、及びプラセボ投与 743 例）を併合した。

表 2. 副作用
Frequency estimate: Very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) , rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000)。表2の頻度は、特に明記されていない限り、関節リウマチとアトピー性皮膚炎の両方の適応症にわたる統合データに基づいている。 1つの適応症だけで頻度の顕著な違いが認められた場合、表の下に脚注を付している。

System Organ Class	**Very common**	**Common**	**Uncommon**
Infections and infestations	上気道感染	帯状疱疹[b]、単純ヘルペス、胃腸炎、尿路感染、肺炎[b]	
Blood and lymphatic system disorders		血小板増加 >600 x 10^9 cells/L[a,d]	好中球減少 <1 x 10^9 cells/L[c]
Metabolism and nutrition disorders	高コレステロール血症[a]		高トリグリセリド血症[c]
Nervous system disorders		頭痛	
Gastrointestinal disorders		嘔気[d]、腹痛	
Hepatobiliary disorders		ALT 上昇≥3 x ULN[a,d]	AST上昇≥3 x ULN[c]
Skin and subcutaneous tissue disorders		発疹、ざ瘡[c]	
Immune disorders			顔面腫脹、蕁麻疹
Respiratory, thoracic, mediastinal disorders			肺塞栓症
Vascular disorders			深部静脈血栓症
Investigations		CK上昇>5 x ULN [a,c]	体重増加

[a] 臨床検査モニタリング時の検出を含む
[b] 帯状疱疹の頻度は関節リウマチの臨床試験に基づき算出している

[c] ざ瘡、CK 上昇>5 x ULN の頻度は関節リウマチおよびアトピー性皮膚炎の臨床試験の統合データに基づいている。 関節リウマチの臨床試験でバリシチニブで治療された患者群において、これらの事象の頻度は uncommon だった

[d] 肺炎、血小板増加>600 x 10^9 cells/L、悪心、および ALT≥3xULN の頻度は、関節リウマチおよびアトピー性皮膚炎の臨床試験の統合データに基づいている。 アトピー性皮膚炎の臨床試験でバリシチニブで治療された患者では、これらの事象の頻度は uncommon だった

特定の副作用の説明

胃腸障害

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、未治療の患者では、52週目までの悪心の頻度は、メトトレキサートと本剤併用投与群（9.3%）が、メトトレキサート単独投与群（6.2%）や本剤単独投与群（4.4%）よりも高かった。悪心の頻度は投与開始後2週間が最も高かった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、16週までの悪心の頻度は本剤投与群で0.8 %であった。

16週間の関節リウマチ患者を対象とした対照試験では、本剤4 mgで治療された患者の2.1%およびプラセボを投与された患者の1.4%で腹痛が発生した。 アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験における腹痛の頻度は同様だった。通常、症状は軽度で一過性であり、感染性または炎症性の胃腸障害とは関連がなく、治療の中断には至らなかった。

感染症

関節リウマチ

対照試験において、最長 16 週間までの全感染症の発現率（曝露 100 人年あたり事象が 1 件以上発現した患者の割合）は、プラセボ群が 83 に対して、本剤投与群が 101 であった。大部分の感染症の重症度は、軽度から中等度であった。両用量を含む試験では、16 週目までに、4 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群のそれぞれ 31.9%、28.8%及び 24.1%に感染症が報告された。感染症関連の副作用について、プラセボと比較した本剤投与時の報告率は、上気道感染（14.7% vs.11.7%）、尿路感染（3.4% vs.2.7%）、胃腸炎（1.6% vs.0.8%）、単純ヘルペス（1.8% vs.0.7%）、及び帯状疱疹（1.4% vs.0.4%）であった。未治療患者では、最長 52 週間の上気道感染の発現頻度は、メトトレキサートと本剤併用投与（26.0%）が、メトトレキサート単独投与（22.9%）、又は本剤単独投与（22.0%）よりも高かった。重篤な感染症の発現率は本剤群（1.1%）とプラセボ群（1.2%）で同程度であった。本剤群で頻度の高い重篤な感染症は、帯状疱疹及び蜂巣炎であった。重篤な感染症の発現率は、長期投与期間中安定していた。臨床試験プログラムにおける重篤な感染症の全発現頻度は 100 患者年あたり 3.2 であった。

アトピー性皮膚炎

対照試験において、最長 16 週間までの全感染症の発現率（曝露 100 人年あたり事象が 1 件以上発現した患者の割合）は、プラセボ群が 118 に対して、本剤 4mg 投与群が 155 であった。大部分の感染症の重症度は、軽度から中等度であった。16 週目までに、4 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群のそれぞれ 31.5%、29.8%及び 24.2%に感染症が報告された。感染症関連の副作用について、プラセボと比較した本剤投与時の報告率は、上気道感染（17.5% vs.14.1%）、尿路感染（2.0% vs.0.8%）、胃腸炎（1.2% vs.0.5%）、単純ヘルペス（6.1% vs.2.7%）、及び帯状疱疹（0% vs.0.3%）、肺炎（0% vs.0.1%）であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、感染の頻度は、肺炎（uncommon）と帯状疱疹（very rare）を除いて、関節リウマチ患者対象とした臨床試験で観察された頻度とほぼ同等だった。抗生物質治療を必要とする皮膚感染症はプラセボ（4.4%）と比較すると本剤 4 mg（3.4%）で少なかった。重篤な感染症が報告された患者の割合は本剤 4 mg とプラセボで同じだった（0.6%）。アトピー性皮膚炎の臨床試験プログラムにおける重篤な感染症の全発現頻度は 100 患者年あたり 2.1 であった。

肝トランスアミナーゼ上昇
関節リウマチ患者を対象とした対照試験では、最長 16 週間、基準値上限（ULN）の 3 倍以上のアラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の上昇は、プラセボ投与患者ではそれぞれ 1.0%及び 0.8%で認められたのに対して、本剤投与患者はそれぞれ 1.4%及び 0.8%で認められた。

未治療患者では、本剤と肝毒性の可能性がある薬剤（メトトレキサート等）の併用によって、肝トランスアミナーゼ上昇の頻度が上昇した。最長52週間の、ULNの3倍以上のALT及びAST増加の発現頻度は、メトトレキサートと本剤併用投与群（それぞれ7.5%及び3.8%）が、メトトレキサート単独投与群（それぞれ2.9%及び0.5%）、又は本剤単独投与群（それぞれ1.9%及び1.3%）よりも高かった。

16週間のアトピー性皮膚炎患者を対象とした対照試験では、基準値上限（ULN）の3倍以上のALT及びASTの上昇は、プラセボ投与患者ではそれぞれ0.8%及び0.8%で認められたのに対して、本剤4mg投与患者はそれぞれ0.2%及び0.5%で認められた。

関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎共通で認められた肝トランスアミナーゼ上昇の大部分は無症候性であり一過性であった。ALT/AST増加のパターン及び発現率は、長期継続投与試験を含め、経時的に安定していた。

脂質増加
関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、バリシチニブ投与によって、総コレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール、及びHDLコレステロールを含む脂質パラメータが用量依存的に増加した。LDL/HDL比に変化は認められなかった。投与12週後に上昇が認められ、その後は、長期延長試験を含め、ベースラインよりも高値で安定していた。

両用量を含めた試験では、用量依存性が認められ、4 mg群、2 mg群、及びプラセボ群において、5.17 mmol/L以上への総コレステロール増加が、最長16週間、それぞれ48.8%、34.7%、及び17.8%で報告された。

LDLコレステロールの増加は、スタチン投与に反応を示し、投与前値まで減少した。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、バリシチニブ投与によって、総コレステロール、LDL コレステロール、及び HDL コレステロールを含む脂質パラメータが増加した。投与 12 週時に上昇が認められ、総コレステロールと LDL コレステロールの平均値は 52 週まで増加した。LDL/HDL 比に増加は認められなかった。最長 16 週間の対照試験では、総コレステロール、LDL コレステロール、または HDL コレステロールについて用量依存性は認められなかった。 トリグリセリドレベルの増加はなかった。

最長16週間の対照試験では、本剤4mgとプラセボとの比較において以下の発現率が認められた。

- 5.17 mmol/L以上への総コレステロール増加：
  - 関節リウマチ：それぞれ49.1%、15.8%
  - アトピー性皮膚炎：それぞれ20.7 % 、10.0 %
- 3.36 mmol/L以上へのLDLコレステロール増加：
  - 関節リウマチ：それぞれ33.6%、10.3%
  - アトピー性皮膚炎：それぞれ13.2 % 、6.3 %
- 1.55 mmol/L以上へのHDLコレステロール増加：
  - 関節リウマチ：それぞれ42.7%、13.8%
  - アトピー性皮膚炎：それぞれ25.3 % vs. 14.7 %
- 5.65 mmol/L以上へのトリグリセリド増加：
  - 関節リウマチ：それぞれ0.4%、0.5%
  - アトピー性皮膚炎：それぞれ0.7 % vs. 0.8 %

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）
関節リウマチ患者を対象とした最長 16 週間の対照試験では、CPK 値上昇の頻度は uncommon であった。本剤群の 0.8%、プラセボ群の 0.3%に、著しい増加（5×ULN 超）が認められた。基準値上限の 5 倍以上への CPK 増加には用量相関が認められ、16 週目に、4 mg 群の 1.5%、2 mg 群の 0.8%、プラセボ群の 0.6%で報告された。アトピー性皮膚炎を対象とした最長 16 週間の対照試験では、CPK 値上昇の頻度は common であり、本剤 4mg 群で 3.3%、2mg 群で 2.5%およびプラセボ群 1.9%であった。適応症共通で、大部分の症例は一過性であり、投与中止を必要としなかった。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では、横紋筋融解症が確認された症例はなかった。CPK 上昇が投与 4 週後に認められ、その後は長期延長試験を含めベースラインよりも高値で安定していた。

好中球減少症
関節リウマチ患者を対象とした対照試験及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした対照試験において、最長 16 週間、1×10^9/L 未満の好中球数減少が発現した患者は、プラセボ群 0%に対して、本剤群では 0.2%であった。好中球数減少と重篤な感染症の発現に明らかな関連は認められなかった。但し、臨床試験では、ANC が 1×10^9/L 未満になった場合に投与を中断した。好中球数減少のパターン及び発現率は、長期延長試験を含め、経時的にベースラインより低い値で安定していた。

血小板増加症
最長 16 週間の関節リウマチ患者を対象とした対照試験では、600×10^9/L を超える血小板数増加が、本剤 4 mg 群の 2.0%、及びプラセボ群の 1.1%で認められた。最長 16 週間のアトピー性皮膚炎患者を対象とした対照試験において、600×10^9/L を超える血小板数増加が、本剤 4 mg 群の 0.6%、及びプラセボ群の 0%で認められた。アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験で報告された血小板増加症の頻度は uncommon であり、関節リウマチ患者を対象とした試験での頻度より低かった。

血小板数増加と血栓性の有害事象の関連は認められなかった。血小板数増加のパターン及び発現率は、長期延長試験を含め、経時的にベースラインより高い値で安定していた。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。報告によって、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的モニタリングが可能となる。医療従事者は、付録Vに記載されている国内報告システムを介して、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験では、40 mg までの単回投与、及び 20 mg/日までの 10 日間の反復投与において、用量制限毒性は認められていない。有害事象はこれよりも低い用量の投与時と同程度であり、特定の毒性は認められなかった。健康被験者に 40 mg を単回投与したときの薬物動態データから、投与量の 90%超が 24 時間以内に排泄されると予測される。過量投与の場合は、副作用の徴候及び症状に関する患者のモニタリングが推奨される。副作用が発現した患者に対して、適切な処置を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：選択的免疫抑制剤、ATC コード：L04AA37

作用機序

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1及びJAK2の選択的かつ可逆的な阻害剤である。Isolated enzyme assayにおいて、バリシチニブはJAK1、JAK2、チロシンキナーゼ2、及びJAK3の活性を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ5.9、5.7、53、及び400 nM超であった。

ヤヌスキナーゼ（JAK）は、造血、炎症及び免疫機能に関与する多数のサイトカイン及び増殖因子に対する細胞表面受容体からの細胞内シグナルを伝達する酵素である。細胞内シグナル伝達経路において、JAKはシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化及び活性化し、細胞内の遺伝子発現を活性化する。バリシチニブは、JAK1及びJAK2の酵素活性を部分的に阻害することによって、これらのシグナル伝達経路を調節し、その結果、STATのリン酸化及び活性化を低下させる。

薬力学的作用

IL-6誘発性STAT3リン酸化の阻害
バリシチニブの投与により、健康被験者の全血中のIL-6誘発性STAT3リン酸化が用量依存的に阻害された。阻害作用は投与2時間後に最大に達し、24時間後までにほぼベースライン値に戻った。

免疫グロブリン
本剤投与開始12週後までに、血清IgG、IgM、及びIgAの平均値が低下し、ベースラインよりも低値で安定した状態が104週間以上続いた。大部分の患者では、免疫グロブリンの変化は正常基準範囲内であった。

リンパ球
リンパ球絶対数の平均値が、本剤投与開始1週間後までに増加し、24週後までにベースライン値に回復し、その後104週間以上、安定した状態が継続した。大部分の被験者では、リンパ球数の変化は基準範囲内であった。

C-反応性蛋白
関節リウマチ患者において、早ければ本剤投与開始1週間後に、血清C-反応性蛋白（CRP）低下が認められ、投与中持続した。

クレアチニン
関節リウマチ患者において、バリシチニブを2週間投与後、血清クレアチニン値が、プラセボと比較して、平均3.8 µmol/L上昇し、その後104週間安定した状態が続いた。これは、バリシチニブが腎尿細管におけるクレアチニン分泌を阻害したためと考えられる。したがって、血清クレアチニンに基づく推算糸球体ろ過量が、実際の腎機能喪失や腎有害事象発現を伴わずに、わずかに低下する可能性がある。
同様の傾向がアトピー性皮膚炎においても認められている。アトピー性皮膚炎では、バリシチニブ投与4週後、シスタチンC（糸球体濾過率の推定にも使用）が0.1 mg / L減少しており、バリシチニブとの関連性が認められた。その後、16週目までそれ以上の減少は認められなかった。

In vitro皮膚モデル
炎症性サイトカイン（すなわち、IL-4、IL-13、IL-31）で処理したin vitroヒト皮膚モデルでは、バリシチニブは表皮角化細胞のSTAT3リン酸化レベルを減少させ、皮膚のバリア機能やアトピー性皮膚炎の病態に関与するタンパク質であるフィラグリンの発現を増加させた。
ワクチン試験

不活化肺炎球菌ワクチン又は破傷風ワクチンを接種した関節リウマチ患者106例を対象に、バリシチニブ2 mg又は4 mgを安定して投与し、非生ワクチンに対する液性応答に及ぼすバリシチニブの影響を検討した。これらの患者の大部分（n=94）は、メトトレキサートを併用投与されていた。集団全体では、肺炎球菌ワクチン接種後に、患者の68.0%（95% CI：58.4%、76.2%）に十分なIgG免疫応答が得られた。患者の43.1%（95% CI：34.0%、52.8%）に、破傷風ワクチン接種に対する十分なIgG免疫応答が得られた。

臨床的有効性

関節リウマチ
本剤1日1回投与の有効性及び安全性を、ACR/EULAR 2010基準に基づいて診断された中等度から重度の活動性関節リウマチ患者を対象とした4つの第III相、無作為化、二重盲検、多施設共同試験で評価した（表3参照）。年齢18歳超の患者が参加に適格であった。ベースライン時に6カ所以上の圧痛関節と6カ所以上の腫脹関節が認められることを要件とした。これらの試験を完了したすべての患者は、最長4年間投与を継続する長期試験への登録に適格であった。

MTXの投与歴がない患者を対象としたRA-BEGIN試験は、他のDMARDが効果不十分又は忍容性がない患者からなる対象集団を支持するものである（4.1項）。

表3. 臨床試験の要約

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 Activity 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

臨床効果
すべての試験において、プラセボ、MTX、又はアダリムマブに比べて、本剤を4 mg 1日1回投与した患者では、12週時のACR20、ACR50及びACR70改善率が統計学的に有意に高かった（表4参照）。効果発現までの時間は、評価指標全体にわたって早期であり、1週目に顕著に高い効果が認められた。改善率の持続性が認められ、ACR20/50/70改善が長期試験を含めて2年間以上持続した。

本剤 4 mg の単独投与又は cDMARD との併用投与によって、圧痛関節数及び腫脹関節数、患者及び医師による全般評価、HAQ-DI、疼痛評価及び CRP を含む ACR の個々の要素すべてにおいて、プラセボ、又は MTX 単独投与と比較して、有意な改善が認められた。
RA-BEAM 試験では、本剤投与によって、投与 12、24、及び 52 週時における、患者及び医師による全般的評価、HAQ-DI、疼痛評価及び CRP が、アダリムマブと比較して、有意に改善した。

MTX を対照薬としなかったプラセボ対照試験では、バリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に無作為化された被験者 501 例が基礎療法として MTX を投与され、303 例が MTX 以外の従来の DMARD を投与された（約半数が MTX 併用、半数が MTX 非併用）。これらの被験者にお

いて、併用される頻度が高い DMARD は、MTX（79%）、ヒドロキシクロロキン（19%）、レフルノミド（11%）及びスルファサラジン（9%）であった。バリシチニブと併用した DMARD の種類によって定義した部分集団において、有効性及び安全性に関して重大な差は認められなかった。

寛解及び疾患活動性低下
12 週目及び 24 週目の SDAI が 3.3 以下及び CDAI が 2.8 以下により定義される、寛解を達成した患者の割合は、プラセボ又は MTX に比べて、本剤 4 mg 投与例の方が統計学的に有意に高かった（表 4）。

4 試験すべてにおいて、12 週及び 24 週時に低疾患活動性又は寛解（DAS28-ESR、又は DAS28-hsCRP が 3.2 以下、及び DAS28-ESR、又は DAS28-hsCRP が 2.6 未満）を達成した被験者の割合は、プラセボ又は MTX と比較して、本剤 4 mg 投与例が有意に高かった。

プラセボよりも高い寛解率が 4 週目の早期から認められた。長期試験のデータを含め、寛解及び低疾患活動性の割合は 2 年以上維持された。

表 4：改善、寛解、及び身体機能

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

放射線学的効果
関節の構造的損傷の進行に対する本剤の効果を、RA-BEGIN、RA-BEAM 及び RA-BUILD 試験において放射線画像によって評価し、modified Total Sharp Score（mTSS）およびその構成要素であるびらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを用いて評価した。

本剤 4 mg 投与によって、関節の構造的損傷の進行が統計学的に有意に抑制された（表 5）。びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析結果は、全体スコアと一致していた。24 週及び 52 週の時点で放射線画像によって進行が認められない（mTSS の変化が 0 以下）患者の割合は、プラセボと比較して、本剤 4 mg が有意に高かった。

表5. 放射線画像の変化

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.
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ vs. placebo (vs. MTX for study RA-BEGIN)

身体機能反応及び健康関連アウトカム
本剤 4 mg の単独投与又は cDMARD との併用投与によって、12、24、及び 52 週の時点で HAQ-DI によって測定した身体機能は、すべての対照薬（プラセボ、MTX、アダリムマブ）と比較して、有意に改善した。12 週の時点で臨床的に有意な改善（HAQ-DI 0.30 以上）を達成した患者の割合も、プラセボ又は MTX よりも本剤の方が高かった（表 4）。1 週目の早期に改善が認められ、RA-BEGIN 試験及び RA-BEAM 試験では、この改善が最長 52 週間持続した。

本剤 4 mg の単独投与、又は cDMARD との併用投与によって、12 週目に 0～100 の視覚的アナログ尺度で測定した疼痛が、すべての対照薬（プラセボ、MTX、アダリムマブ）と比較して、有意に改善した。1 週目の早期に統計学的に有意な疼痛軽減が認められ、RA-BEGIN 試験及び RA-BEAM 試験では、この改善が最長 52 週間持続した。

RA-BEAM 試験及び RA-BUILD 試験では、12 週間の電子的患者日誌を用いて評価した、朝の関節のこわばりの平均持続時間及び重症度は、プラセボ又はアダリムマブと比較して、本剤 4 mg 投与において有意な改善が認められた。

すべての試験において、本剤投与患者について、Short Form（36）Health Survey（SF-36）Physical Component Score で測定される患者報告 QOL 及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Score（FACIT-F）で測定される疲労の改善が報告された。

オルミエント 4 mg vs. 2 mg
4 mg と 2 mg の用量間の有効性の差は、bDMARD-IR 集団で最も顕著であり（RA-BEACON 試験）、プラセボと比較して、本剤 4 mg では、24 週目の腫脹関節数、圧痛関節数、及び ESR の ACR 構成要素に統計学的に有意な改善が認められたが、本剤 2 mg とプラセボの比較では、これらは認められなかった。さらに、RA-BEACON 試験及び RA-BUILD 試験のいずれにおいても、2 mg 群と比較して、4 mg 群の方が有効性の発現が速く、効果量が概して大きかった。

長期延長試験では、RA-BEAM 試験、RA-BUILD 試験及び RA-BEACON 試験で、本剤 4 mg/日を 15 カ月間以上投与後に低疾患活動性の持続又は寛解（CDAI が 10 以下）を達成した患者を、二重盲検法によって 4 mg/日を継続する群、又は 2 mg/日に減量する群に 1:1 の比で無作為化した。大部分の患者が CDAI スコアに基づく低疾患活動性又は寛解を維持した。

- 12 週時点：4 mg 継続群 234/251 例（93%）、2 mg に減量群 207/251 例（82%）（p≤0.001）
- 24 週時点：4 mg 継続群 163/191 例（85%）、2 mg に減量群 144/189 例（76%）（p≤0.05）
- 48 週時点：4 mg 継続群 57/73 例（78%）、2 mg に減量群 51/86 例（59%）（p≤0.05）

減量後に低疾患活動性又は寛解状態が認められなくなった患者の大多数は、投与量を 4 mg に戻した後に疾患コントロールを回復させることができた。

アトピー性皮膚炎

単剤療法または外用コルチコステロイド（TCS）との併用療法としてのバリシチニブの有効性と安全性は、3つの16週間の第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（BREEZE-AD1、AD2、およびAD7）で評価された。この試験では、治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment:IGA）スコアが3以上、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが16以上、体表面積（BSA）に占める病変の割合が10%以上であった中等症から重度のアトピー性皮膚炎患者1,568人を対象とした。被験者は18歳以上であり、外用コルチコステロイドに対して効果不十分又は不耐であった。被験者はレスキュー治療（局所療法または全身療法を含む）が認められ、その時点でnon responderとした。 BREEZE-AD7試験のベースラインでは、すべての被験者が外用コルチコステロイドを併用しており、外用カルシニューリン阻害剤の使用を許されていた。これらの試験を完了したすべての被験者は、最長2年間の継続治療のための長期延長試験（BREEZE-AD 3）に登録することができた。

第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（BREEZE−AD4）では、シクロスポリンの経口治療が効果不十分、不耐、または禁忌に該当する中等症から重度のAD患者463人を対象に、52週間にわたって外用コルチコステロイドとの併用におけるバリシチニブの有効性を評価した。

ベースライン特性
プラセボ対照第 III 相試験（BREEZE-AD1、-AD2、-AD7、および-AD4）では、各治療群の合計として、37%が女性、64%が白人、31%がアジア人、0.6%が黒人であり、 平均年齢は 35.6 歳であった。 これらの臨床試験では、患者の 42%から 51%がベースライン IGA が 4（重症のアトピー性皮膚炎）であり、患者の 54%から 79%がアトピー性皮膚炎の全身治療の経験があった。 ベースラインの平均 EASI スコアは 29.6 から 33.5 の範囲であり、ベースラインの週平均 Itch Numerical Rating Scale（NRS）は 6.5 から 7.1 の範囲であり、ベースラインの平均 Dermatology Life Quality Index（DLQI）は 13.6 から 14.9 の範囲であり、ベースラインの平均 Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の合計スコアは 10.9 から 12.1 の範囲だった。

臨床効果

16 週間の単剤療法（BREEZE-AD1、-AD2）および TCS の併用（BREEZE-AD7）試験

バリシチニブ 4mg に無作為化され割り付けられた群では、16 週目に IGA 0 または 1 の変化（主要アウトカム）、EASI-75、または Itch NRS で 4 ポイント以上の改善を達成した患者の割合がプラセボ群と比較し有意に高かった（表 6）。図 1 は、EASI のベースラインから 16 週目までの平均変化率を示している。

バリシチニブ 4mg に無作為化され割り付けられた群では、Itch NRS で 4 ポイント以上の改善を達成した患者の割合がプラセボ群と比較し有意に高かった（BREEZE-AD1 および AD2 試験において本剤投与開始後 1 週以内、BREEZE-AD7 の本剤投与開始後 2 週目以内; $p<0.002$）。
サブグループ（体重、年齢、性別、人種、疾患の重症度、および免疫抑制剤を含む前治療）における有効性は、試験対象集団全体の結果と一致していた。

表 6. 投与 16 週時の有効性成績 (FAS[a])

	Monotherapy						**TCS Combination**		
Study	**BREEZE- AD1**			**BREEZE-AD2**			**BREEZE- AD7**		
Treatment Group	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 or 1, % responders[b, c]	4.8	11.4**	16.8**	4.5	10.6**	13.8**	14.7	23.9	30.6**
EASI-75, % responders[c]	8.8	18.7**	24.8**	6.1	17.9**	21.1**	22.9	43.1*	47.7**
Itch NRS (≥ 4 point improvement), % responders[c, d]	7.2	12.0	21.5**	4.7	15.1**	18.7**	20.2	38.1*	44.0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.

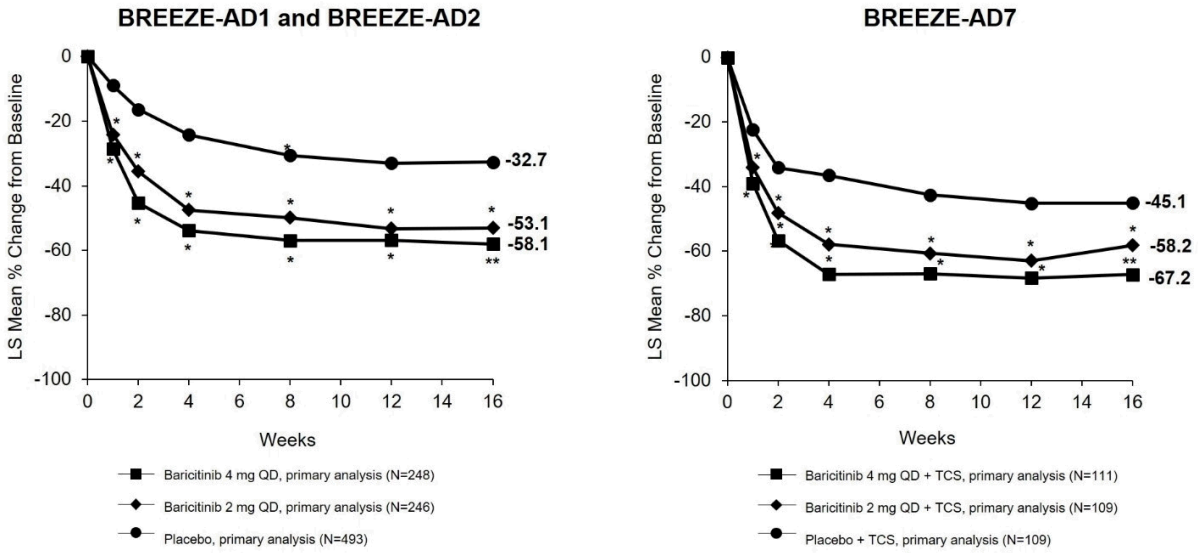
[a] Full analysis set (FAS) including all randomised patients.

[b] Responder was defined as a patient with IGA 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥ 2 points on 0-4 IGA scale.

[c] Non-Responder Imputation: Patients who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.

[d] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with itch NRS ≥ 4 at baseline).

図 1. EASI のベースラインからの平均変化率 (FAS)[a]



LS = Least squares; * statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.
[a] Full analysis set (FAS) including all patients randomised. Data collected after rescue therapy or after permanent study drug discontinuation were considered missing. LS means are from Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.

効果の持続

効果の持続を評価するため、BREEZE-AD1 (N = 541)、BREEZE-AD2 (n = 540) 及び BREEZE-AD7 (N = 292) で本剤を 16 週間投与した被験者 1,373 例を、長期継続試験の BREEZE-AD3 に組み入れた。BREEZE−AD1 および BREEZE-AD2 の患者では最大 68 週間の総投与期間、BREEZE-AD7 では最大 32 週間の総投与期間のデータが得られた。バリシチニブを開始した後に、少なくとも効果 (IGA 0、1 又は 2) を有した患者において、効果の継続が認められた。

アトピー性皮膚炎におけるクオリティ・オブ・ライフ(QOL)/患者報告アウトカム
単剤試験（BREEZE-AD1 および BREEZE-AD2）と TCS 併用試験（BREEZE-AD7）の両方で、バリシチニブ 4 mg は、16 週時点でプラセボと比較し、itch NRS、睡眠（ADSS）、皮膚疼痛（skin pain NRS）、QOL（DLQI）および不安とうつ病の症状（HADS）を含む患者からの報告アウトカムを有意に改善した。 なおデータの多重性は調整されていない（表 7 を参照）。

表 7. 16 週時点のバリシチニブ単剤および TCS 併用における QOL/患者報告アウトカム(FAS)[a]の結果

	Monotherapy						TCS Combination		
Study	**BREEZE-AD1**			**BREEZE-AD2**			**BREEZE-AD7**		
Treatment group	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Item 2 ≥ 2-point improvement, % responders[c,d]	12.8	11.4	32.7*	8.0	19.6	24.4*	30.6	61.5*	66.7*
Change in Skin Pain NRS, mean(SE)[b]	-0.84 (0.24)	-1.58 (0.29)	-1.93** (0.26)	-0.86 (0.26)	-2.61** (0.30)	-2.49** (0.28)	-2.06 (0.23)	-3.22* (0.22)	-3.73* (0.23)
Change in DLQI, mean(SE)[b]	-2.46 (0.57)	-4.30* (0.68)	-6.76* (0.60)	-3.35 (0.62)	-7.44* (0.71)	-7.56* (0.66)	-5.58 (0.61)	-7.50* (0.58)	-8.89* (0.58)
Change in HADS, mean(SE)[b]	-1.22 (0.48)	-3.22* (0.58)	-3.56* (0.52)	-1.25 (0.57)	-2.82 (0.66)	-3.71* (0.62)	-3.18 (0.56)	-4.75* (0.54)	-5.12* (0.54)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo
* statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.

[a] Full analysis set (FAS) including all randomised patients.
[b] Results shown are LS mean change from baseline (SE). Data collected after rescue therapy or after permanent study drug discontinuation were considered missing. LS means are from Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.
[c] ADSS Item 2: Number of night time awakenings due to itch.
[d] Nonresponder imputation: patients who received rescue treatment or with missing data were considered as nonresponders. Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with ADSS Item 2 ≥ 2 at baseline).

シクロスポリン治療の経験または禁忌に該当する患者における臨床効果（BREEZE-AD4 試験）

登録された被験者 463 人のうち、シクロスポリン経口治療が効果不十分（n = 173）もしくは不耐（n = 75）、又は禁忌（n = 126）の患者が含まれていた。 主要評価項目は、16 週目に EASI-75 を達成した患者の割合だった。16 週目に主要評価項目と特に重要な副次評価項目を表 8 に示した。

表 8: BREEZE-AD4 における TCS[a] 併用下でのバリシチニブ投与 16 週時の有効性成績 (FAS)[b]

Study	**BREEZE- AD4**		
Treatment group	PBO[a]	BARI 2 mg[a]	BARI 4 mg[a]
N	93	185	92
EASI-75, % responders[c]	17.2	27.6	31.5**
IGA 0 or 1, % responders[c, e]	9.7	15.1	21.7*
Itch NRS (≥ 4 point improvement), % responders[c, f]	8.2	22.9*	38.2**
Change in DLQI mean (SE)[d]	-4.95 (0.752)	-6.57 (0.494)	-7.95* (0.705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo
* statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.

[a] All patients were on concomitant topical corticosteroids therapy and patients were permitted to use topical calcineurin inhibitors.
[b] Full analysis set (FAS) includes all randomised patients.
[c] Non-Responder Imputation: Patients who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.
[d] Data collected after rescue therapy or after permanent study drug discontinuation were considered missing. LS means are from Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.
[e] Responder was defined as a patient with IGA 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥ 2 points on 0-4 IGA scale.
[f] Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with itch NRS ≥ 4 at baseline).

小児

欧州医薬品庁は、慢性特発性関節炎およびアトピー性皮膚炎の小児集団のうち 1 つ以上の部分集団を対象とする、本剤の試験結果の提出義務を保留としている（小児への投与に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

バリシチニブ経口投与後は、治療用量範囲で用量に比例して全身曝露量が増加した。バリシチニブの PK は、反復投与により変化しなかった。

吸収

バリシチニブ経口投与後は、速やかに吸収され、t_{max} 中央値は約 1 時間（範囲：0.5～3.0 時間）、絶対バイオアベイラビリティは約 79%（CV=3.94%）であった。食事の摂取によって、曝露量が最大 14%減少、C_{max} が最大 18%減少、t_{max} が 0.5 時間遅延した。食事との同時投与は、曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

分布

静脈内投与後の平均分布容積は 76 L であり、バリシチニブの組織への分布が示された。バリシチニブの血漿蛋白結合率は約 50%であった。

生体内分解

バリシチニブの代謝にはCYP3A4が関与し、投与量の10%未満が代謝される。血漿中に定量可能な代謝物はなかった。臨床薬理試験では、バリシチニブは主に未変化体として尿中（69%）及び糞中（15%）に排泄され、同定された少量の酸化代謝物は4種類（尿中3種類、糞中1種類）のみであり、これは投与量のそれぞれ約5%及び1%であった。*In vitro*において、バリシチニブはCYP3A4、OAT3、Pgp、BCRP、MATE2-Kの基質であり、OCT1の臨床的に意味のある阻害薬であると考えられる（4.5項参照）。バリシチニブは、臨床的に意味のある濃度では、OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、MATE1、及びMATE2-Kの阻害剤ではない。

排泄

腎排泄は、糸球体ろ過によるバリシチニブのクリアランス、及びOAT3、Pgp、BCRP、MATE2-Kを介した能動分泌の主な機序である。臨床薬理試験では、投与量の約75%が尿中に排泄され、投与量の約20%が糞中に排泄された。関節リウマチ患者における見かけのクリアランス（CL/F）及び半減期の平均値は、それぞれ9.42 L/時（CV=34.3%）及び12.5時間（CV=27.4%）であった。関節リウマチ患者における定常状態のC_{max}及びAUCは、健康被験者に比べて、それぞれ1.4倍及び2.0倍高かった。
アトピー性皮膚炎患者における見かけの平均クリアランス(CL/F)及び半減期は、それぞれ11.2 L/hr（CV = 33.0%）及び12.9時間（CV = 36.0%）であった。Cmax及び定常状態のAUCは、アトピー性皮膚炎患者は関節リウマチ患者の0.8倍であった。

腎機能障害

腎機能はバリシチニブ曝露量に著しい影響を及ぼすことが示された。正常な腎機能を有する患者に対する、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者の平均AUC比は、それぞれ1.41（90% CI：1.15～1.74）及び2.22（90% CI：1.81～2.73）であった。正常な腎機能を有する患者に対する、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者の平均C_{max}比は、それぞれ1.16（90% CI：0.92～1.45）及び1.46（90% CI：1.17～1.83）であった。推奨用量については4.2項を参照のこと。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者において、バリシチニブPKの臨床的に重要な影響は認められなかった。重度の肝機能障害患者におけるバリシチニブの使用は検討されていない。

高齢者

年齢65歳以上、又は75歳以上は、バリシチニブ曝露量（C_{max}及びAUC）に影響を及ぼさない。

小児

小児集団におけるバリシチニブの安全性、有効性、及び薬物動態は確立されていない（4.2項参照）。

その他の内因性因子

体重、性別、人種、及び民族は、バリシチニブのPKに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。PKパラメータ（AUC及びC_{max}）への内因性因子の平均的影響は、バリシチニブの

PK の個体間変動の範囲内であった。したがって、これらの患者因子に基づく用量調節は不要である。

5.3 非臨床安全性データ

標準的な安全性薬理試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験から得られた非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

マウス、ラット及びイヌにおいて、リンパ球、好酸球及び好塩基球の減少、並びに免疫系器官/組織におけるリンパ球枯渇が認められた。ヒト曝露量の約 7 倍の曝露量でイヌに毛包虫症（疥癬）に関連した日和見感染が認められた。ヒト曝露量の約 6～36 倍の曝露量でマウス、ラット及びイヌに赤血球パラメータの減少が認められた。イヌの一部に胸骨成長板の変性が認められたが、その発現率は低く、対照動物でも認められたものの、重症度に用量との関連性がみられた。現時点では、同所見が臨床的に関連があるか否かはは不明である。

ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験において、バリシチニブによる胎児の成長/体重の減少、及び骨格奇形の発現が示された（ヒト曝露量のそれぞれ約 10 倍及び 39 倍の曝露量で）。AUC に基づくヒト曝露量の 2 倍の曝露量では胎児への有害作用は認められなかった。

雌雄ラットを用いた受胎能試験において、バリシチニブによって全般的な受胎能が低下した（受精率及び受胎率の低下）。雌ラットでは、黄体数及び着床数の減少、着床前死亡率の増加、及び/又は子宮内胚生存に対する有害作用が認められた。雄ラットの精子形成（病理組織学的評価による）又は精液/精子に関する評価項目への影響が認められなかったことから、全般的な受胎能の低下は、雌への影響の結果である可能性が高い。

授乳ラットの乳汁中にバリシチニブが検出された。出生前及び出生後の発生試験では、ヒト曝露量の 4 倍及び 21 倍の曝露量で、それぞれ出生児の体重減少及び出生後生存率の低下が認められた。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

<u>錠剤コア</u>

- 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
- マンニトール

<u>フィルムコーティング</u>

- 三二酸化鉄（E172）
- 大豆レシチン（E322）
- マクロゴール
- ポリビニールアルコール
- タルク
- 酸化チタン（E171）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管上の特別な注意

本医薬品は特別な保管条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容物

ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ三フッ化塩化エチレン及びアルミニウムからなるブリスター包装。フィルムコーティング錠 14 錠、28 錠、35 錠、56 錠、84 錠、又は 98 錠が 1 箱に入っている。

ポリ塩化ビニル/アルミニウム/配向ポリアミド及びアルミニウムからなるミシン目入りのブリスター包装。フィルムコーティング錠 28 錠×1 又は 84 錠が 1 箱に入っている。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄上の特別な注意

廃棄に関する特別な要件はない。

7. 医薬品販売承認取得者

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

8. 販売承認番号

<u>オルミエント 2 mg フィルムコーティング錠</u>
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

<u>オルミエント 4 mg フィルムコーティング錠</u>

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. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2017 年 2 月 13 日

10. 本文書の改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu に掲載されている。

Baricitinib: Core Data Sheet

[redacted]

INN name: baricitinib

[redacted]

2ページ目から最終頁まで削除

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

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤である。

アトピー性皮膚炎（AD）の治療において、薬物療法の基本はステロイド外用剤（TCS）やタクロリムス外用剤（TCNI）等の抗炎症外用剤による外用治療である。しかし、中等症から重症の AD 患者で、TCNI 併用の有無にかかわらず TCS での治療だけでは皮膚の炎症をコントロールすることができない場合には、全身治療が必要となる。現在、全身治療を必要とする中等症から重症の AD 患者には、経口剤であるシクロスポリンと、注射剤であるデュピルマブが使用されている。シクロスポリンは不可逆的な腎毒性、高血圧及び造血系の障害に至る可能性があるため、最重症例に対して短期間投与することのみが推奨されている。デュピルマブの治療対象は中等症から重症の AD 患者であるが、当該薬剤は IL-4/13 受容体に対するモノクローナル抗体の注射剤である。これらの他にステロイド経口剤が使用されることがあるが、ステロイド経口剤で長期間コントロールすることは副作用の点で一般的に推奨されないことから、投与する場合でもその投与は短期間に留めるべきとされている。

本剤は、経口の JAK 阻害剤であり、AD に対する経口の全身治療薬としては新規の作用機序を有し、長期使用可能な新規の治療選択肢になりうると考える。既存の治療薬とは作用機序や投与経路が異なる薬剤であることから、現時点で同種同効品は存在しない。

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　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....12
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....12
1.8.2.2　設定根拠.....12
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....13
1.8.3.1　用法及び用量（案）.....13
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠.....14
1.8.3.2.1　国際共同第 II 相試験（JAHG 試験）.....14
1.8.3.2.2　国際共同第 III 相単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）.....14
1.8.3.2.3　国際共同第 III 相 TCS 併用試験（JAIY 試験）.....15
1.8.3.2.4　国際共同長期継続投与試験（JAHN 試験）.....15
1.8.3.2.5　日本人の有効性の結果.....15
1.8.3.2.6　日本人の有効性の結果に対する考察.....16
1.8.3.2.7　バリシチニブ 2 及び 4 mg の安全性の結果.....16
1.8.3.2.8　結論.....16
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠.....17
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....18

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。

**2020年12月改訂（第3版、効能変更）
*2019年9月改訂
貯　　法:室温保存
有効期間:3年

日本標準商品分類番号
87 3999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
バリシチニブ錠

オルミエント®錠4mg
オルミエント®錠2mg

Olumiant® tablets

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	4mg	2mg
承認番号	22900AMX00582	22900AMX00583
販売開始	2017年9月	

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致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。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致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。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

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

〈関節リウマチ〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照］
2.4 重度の腎機能障害を有する患者［7.2、9.2.1、16.6.1参照］
** 2.5 好中球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照］
** 2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］
** 2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
有効成分	1錠中バリシチニブとして4mg	1錠中バリシチニブとして2mg
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
性状・剤形	くぼみのある赤白色の円形のフィルムコーティング錠	くぼみのある淡赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
寸法・重量	直径:約8.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g	長径:約9.0mm 短径:約7.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g
識別コード	Lilly 4 (刻印)	Lilly 2 (刻印)

**4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
〇関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
〇アトピー性皮膚炎注)
注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 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。

〈アトピー性皮膚炎〉

**5.2 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.6-17.1.8参照]
**5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
**5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

7.2 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1参照]

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

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

〈関節リウマチ〉

7.4 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経口ヤヌスキナーゼ（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。

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。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。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.3参照]

8.2 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。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は十分に注意すること。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。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン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、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 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。[11.1.1参照]

8.5 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。[9.1.7参照]

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。[9.3、11.1.4参照]

8.9 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。[15.1.2参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

8.10 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.11 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 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）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 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。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

- 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
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 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
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 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。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 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。[11.1.2参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.7 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）

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。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。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.8 C型肝炎患者

臨床試験では除外されている。

9.1.9 好中球減少（好中球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

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。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

投与しないこと。腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、16.6.1参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害患者

2mg 1日1回投与に減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

9.2.3 軽度の腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

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は臨床試験で除外されている。[8.8参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

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)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [7.3、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。2mg 1日1回投与に減量するなど、用量に注意すること。	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 感染症

帯状疱疹（3.2%）、肺炎（0.8%）、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。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、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。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.4、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

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。[9.1.4参照]

11.1.3 好中球減少（0.8%）、**リンパ球減少**（1.3%）、**ヘモグロビン減少**（0.1%）

好中球数:本剤投与開始後、継続して500～1000/mm³である場合は、1000/mm³を超えるまでは本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中止すること。

ヘモグロビン値:本剤投与開始後、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。

[2.5-2.7、8.3参照]

**11.1.4 肝機能障害、黄疸

AST（0.9%）、ALT（1.1%）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。[8.8参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%未満）

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。[9.1.5参照]

*‡11.1.6 **静脈血栓塞栓症**（0.3%）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.6参照]

**11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心、腹痛		
感染症及び寄生虫症	上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、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、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む)、尿路感染		
精神神経系		頭痛		
皮膚及び皮下組織障害			ざ瘡	発疹、顔面腫脹、蕁麻疹
臨床検査	LDLコレステロール上昇	ALT上昇、AST上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK上昇		
その他			体重増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg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2mg投与群で3.55（2.07，5.68）、4mg投与群で5.77（3.77，8.45）であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の被験者数で調整した100人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率（発現率:95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で1.21（1.48:0.6，2.9）、4mg群で3.1（3.0:1.8，4.8）であった。[1.1、1.2.1、2.2参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg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2mg投与群で0.41（95%信頼区間:0.05，1.47、発現割合:0.4%、2/479例）、4mg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。[1.1、8.9参照]

表1）投与期間別の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析）

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)

アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現は認められなかった。また、各試験の被験者数で調整した100人・年あたりの非黒色腫皮膚癌の調整済み発現率は、本剤2mg投与群で0.14（発現率:0.18、95%信頼区間:0.0，1.0、調整済み発現割合:0.1%、1/584例）、4mg投与群で0（0/497例）であった。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期試験を含む臨床試験8試験の併合解析において、本剤群での100人・年あたり悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.21（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.2%、6/2562例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.24（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.3%、7/2562例）であった。[1.1、8.9参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4及び8mg[注7)]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8mg[注7)]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)
4mg	16例	50.7 (25)	0.88 (0.50-2.00)	297 (17)	6.39 (5.19-7.94)
8mg	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）

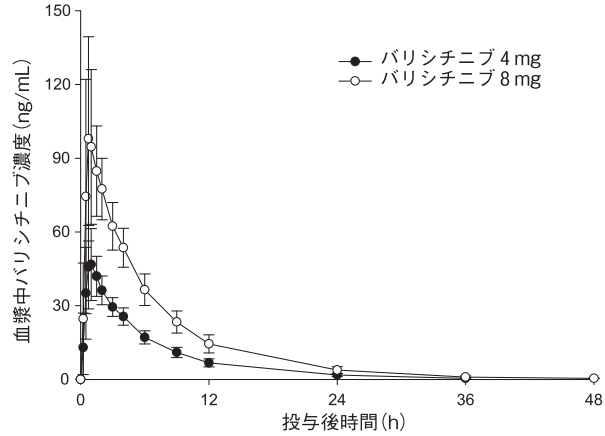


図1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7)]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

**16.1.2 反復投与

第II相試験及び第III相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。日本人関節リウマチ患者に本剤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（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が58.1ng/mL（20.8%）、$C_{min,ss}$が3.55ng/mL（73.1%）、$AUC_{\tau,ss}$が414ng・h/mL（29.8%）、消失半減期が10.9時間（14.9%）と推定された[3)]。日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤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（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が47.2ng/mL（15.5%）、$C_{min,ss}$が3.54ng/mL（79.1%）、$AUC_{\tau,ss}$が368ng・h/mL（30.6%）、消失半減期が11.4時間（21.1%）と推定された[4)]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4mgを単回経口投与及び4μgを単回静脈内投与[注7)]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[5)]。

16.2.2 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4mg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8mg[注7)]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[6)]。

16.3 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4μgを単回静脈内投与[注7)]したときの分布容積は76Lであった[5)]。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*）[7)]。

16.4 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[8)]。外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7)]（100μCi）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[9)]。

16.5 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10mg[注7)]（100μCi）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[9)]。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40mg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。[9.8参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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10mg[注7)]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5mg[注7)]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[10]（外国人データ）。[2.4、7.2、9.2.1-9.2.3参照]

16.6.2 肝機能障害患者

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4mg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[11]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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[8]。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[12)-15)]。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[16]（外国人データ）。[7.3、10.2参照]

表2）併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響[16)-21)]

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)	400mg 1日1回	10mg 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)	200mg 1日1回	10mg 単回	1.23 (1.18, 1.29)	1.05 (0.950, 1.15)
リファンピシン (CYP3A誘導)	600mg 1日1回	10mg 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)	600mg 単回	4mg 単回	1.29 (1.23, 1.36)	0.990 (0.913, 1.07)
プロベネシド (OAT3阻害)	1000mg 1日2回	4mg 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)	40mg 1日1回	10mg 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)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	0.981[注3),注4)] (0.933, 1.032)	1.008[注3),注4)] (0.917, 1.108)

注3）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$

注4）幾何平均値の比

16.7.2 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}＞20μmol/L）、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった[22),23)]。*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50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1（IC_{50}＞100μmol/L）、OAT2（IC_{50}=99.1μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9μmol/L）、OCT2（IC_{50}=11.6μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7μmol/L）を阻害した[13),15),24)-27)]。

表3）バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[21),28)-30)]

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)	40mg 単回	10mg 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)	30μg 単回	10mg 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)	150μg 単回	10mg 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)	0.25mg 1日1回	10mg 1日1回	0.900[注5)] (0.866, 0.935)	0.882[注5)] (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)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	1.03[注5),注6)] (0.941, 1.13)	0.95[注5),注6)] (0.86, 1.05)

注5）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$

注6）幾何平均値の比

注7）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4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEAM（JADV）試験］

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者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4mgを1日1回経口投与、アダリムマブ40mg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[31),32)]。

表1）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg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)[注5)]	—	—
	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）

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

注5）4mg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%

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[31),32)]。

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4mg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6)]	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6)]	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7)] p値[注7),注8)]	-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6)]	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6)]	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7)]	-0.95 (-1.52, -0.38)	-1.27 (-1.91, -0.63)	—

平均値±標準偏差（例数）

注6）線形外挿法

注7）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8）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は本剤4mgにおいて、上咽頭炎9例（1.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（1.6%）であった。

表3）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	有害事象	71.3% (347/487)	67.9% (224/330)	60.5% (295/488)
	重篤な有害事象	4.7% (23/487)	1.8% (6/330)	4.5% (22/488)
	投与中止に至った有害事象	5.1% (25/487)	2.1% (7/330)	3.5% (17/488)

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEGIN（JADZ）試験］

抗リウマチ薬の使用経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者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4mgを1日1回、本剤+MTX併用投与群には本剤4mg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[33),34)]。

表4）投与24週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ACR20改善率[注9)]	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10)] p値[注11),注12)]	14.8 (5.5, 24.1)[注13)]	16.2 (7.7, 24.8) p=0.001	—
	ACR50改善率[注9)]	59.7 (95/159)	63.3 (136/215)	43.3 (91/210)
	ACR70改善率[注9)]	42.1 (67/159)	39.5 (85/215)	21.4 (45/210)
日本人部分集団	ACR20改善率[注9)]	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10)]	3.0 (-19.2, 25.1)	2.4 (-18.3, 23.0)	—
	ACR50改善率[注9)]	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
	ACR70改善率[注9)]	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

%（例数）

注9）ノンレスポンダー補完法

注10）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）

注11）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12）Graphical approachにより多重性を調整

注13）4mg単独群とMTX単独群の比較の非劣性マージン-12%

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[33),34)]。

表5）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4mg 単独群	本剤4mg /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14)]	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14)]	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15)] p値[注15),注16)]	-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14)]	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14)]	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15)]	0.02 (-0.70, 0.74)	-0.62 (-1.27, 0.03)	—

平均値±標準偏差（例数）

注14）線形外挿法

注15）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16）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤4mg単独群では上咽頭炎6例（3.8%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（2.5%）、本剤4mg/MTX併用群では悪心11例（5.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加10例（4.7%）であった。

表6）投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	有害事象	71.1% (113/159)	77.7% (167/215)	71.9% (151/210)
	重篤な有害事象	7.5% (12/159)	7.9% (17/215)	9.5% (20/210)
	投与中止に 至った有害事象	6.9% (11/159)	10.7% (23/215)	5.2% (11/210)

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BUILD（JADX）試験］

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中等度から重度の活動性関節リウマチ患者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2mg）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2mg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[35),36)]。

表7）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注17)]	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18)] p値[注19),注20)]	26.5 (17.6, 35.3) p=0.001	22.2 (13.2, 31.2) p=0.001	—
	ACR50改善率[注17)]	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR70改善率[注17)]	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
日本人部分集団	ACR20改善率[注17)]	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18)]	33.3 (-12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
	ACR50改善率[注17)]	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
	ACR70改善率[注17)]	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

%（例数）

注17）ノンレスポンダー補完法

注18）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）

注19）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20）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[35),36)]。［7.1参照］

表8）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2mg群	本剤4mg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21)]	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21)]	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22)]	-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21)]	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21)]	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22)]	0.06 (-1.69, 1.80)	0.75 (-0.53, 2.03)	—

平均値±標準偏差（例数）

注21）線形外挿法

注22）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

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上気道感染6例（2.6%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（1.7%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加10例（4.4%）、上気道感染8例（3.5%）であった。

表9）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	67.2% (154/229)	71.4% (162/227)	70.6% (161/228)
	重篤な有害事象	2.6% (6/229)	5.3% (12/227)	4.8% (11/228)
	投与中止に 至った有害事象	5.2% (12/229)	6.2% (14/227)	3.9% (9/228)

17.1.4 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEACON（JADW）試験］

腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者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2mg）を1日1回経口投与した。本剤4mg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[37),38)]。［7.1参照］

表10）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注23]	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24] p値[注25),注26]	21.6 (11.7, 31.5)	28.1 (18.2, 37.9) p=0.001	—
	ACR50改善率[注23]	20.1 (35/174)	28.2 (50/177)	8.0 (14/176)
	ACR70改善率[注23]	12.6 (22/174)	11.3 (20/177)	2.3 (4/176)
日本人部分集団	ACR20改善率[注23]	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24]	0.0 (-56.6, 56.6)	25.0 (-25.0, 75.0)	—
	ACR50改善率[注23]	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
	ACR70改善率[注23]	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

%（例数）
注23）ノンレスポンダー補完法
注24）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注25）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26）Gatekeeping法により多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（2.9%）、上気道感染、悪心各4例（2.3%）、本剤4mg群では帯状疱疹7例（4.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道感染、上咽頭炎各4例（2.3%）であった。

表11）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	70.7% (123/174)	77.4% (137/177)	63.6% (112/176)
	重篤な有害事象	4.0% (7/174)	10.2% (18/177)	7.4% (13/176)
	投与中止に至った有害事象	5.2% (9/174)	8.5% (15/177)	4.5% (8/176)

17.1.5 国際共同第III相継続投与試験［RA-BEYOND（JADY）試験］

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4mg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4mg継続投与又は本剤2mg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[39]。[7.1参照]

主な副作用は、帯状疱疹68例（2.6%）、上咽頭炎49例（1.8%）であった[注27]。

表12）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27]

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2mg群	本剤4mg群	本剤2mg群	本剤4mg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27）2016年1月1日データカットオフ

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.6 国際共同第III相試験［BREEZE-AD7（JAIY）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分であった中等症から重症[注28]のアトピー性皮膚炎患者329例（日本人63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。ステロイド外用薬併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した[注29]。本剤4mg投与群における16週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment: IGA[注30]）スコアが0又は1、かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善（IGA（0,1））を達成した被験者の割合及び16週時にEczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）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[40]。[5.2、7.1参照]

注28）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注29）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。
注30）vIGA-AD™ scale（International Eczema Council 2017）

表13）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注31]	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注32] 調整p値[注33]	9.2 (-1.4, 19.5) p=0.083	16.0 (4.9, 26.6) p=0.005	—
	EASI-75達成割合[注31]	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注34] 調整p値[注33]	20.2 (7.7, 31.8) —	24.8 (12.2, 36.3) p=0.005	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注31),注35]	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注36]	18.0 (5.4, 29.9)	23.8 (11.0, 35.6)	—

注31）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注32）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）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33）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
注34）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注35）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析
注36）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（4.6%）、上気道感染3例（2.8%）、本剤4mg群では上咽頭炎4例（3.6%）、口腔ヘルペス3例（2.7%）であった。

表14）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	56.0% (61/109)	57.7% (64/111)	38.0% (41/108)
	重篤な有害事象	1.8% (2/109)	3.6% (4/111)	3.7% (4/108)
	投与中止に至った有害事象	0.0% (0/109)	4.5% (5/111)	0.9% (1/108)

17.1.7 国際共同第III相試験［BREEZE-AD1（JAHL）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注37]のアトピー性皮膚炎患者624例（日本人111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。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1mg）を1日1回経口投与した[注38]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）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[41]。[5.2、7.1参照]

注37）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注38）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表15）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注39]	11.4 (14/123)	16.8 (21/125)	4.8 (12/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注40] 調整p値[注41]	6.6 (0.9, 13.7) p=0.026	12.0 (5.5, 19.8) p<0.001	—
	EASI-75達成割合[注39]	18.7 (23/123)	24.8 (31/125)	8.8 (22/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注42] 調整p値[注41]	9.9 (2.6, 18.2) p=0.026	16.0 (8.0, 24.7) p<0.001	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注39),注43]	12.0 (12/100)	21.5 (23/107)	7.2 (16/222)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) [注44]	4.8 (-1.7, 13.1)	14.3 (6.4, 23.4)	—

注39）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注40）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）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41）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
注42）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注43）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析
注44）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では頭痛4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では単純ヘルペス、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛各3例（2.4%）であった。

表16）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	58.4% (73/125)	54.2% (135/249)
	重篤な有害事象	0.0% (0/123)	1.6% (2/125)	2.4% (6/249)
	投与中止に至った有害事象	0.8% (1/123)	0.8% (1/125)	1.6% (4/249)

**17.1.8 国際共同第III相試験［BREEZE-AD2（JAHM）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注45)]のアトピー性皮膚炎患者615例（日本人112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。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1 mg）を1日1回経口投与した[注46)]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）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[42)]。［5.2、7.1参照］

注45）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注46）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表17）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注47)]	10.6 (13/123)	13.8 (17/123)	4.5 (11/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注48)] 調整p値[注49)]	6.1 (0.6, 13.0) p=0.041	9.3 (3.3, 16.8) p=0.002	—
	EASI-75達成割合[注47)]	17.9 (22/123)	21.1 (26/123)	6.1 (15/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注50)] 調整p値[注49)]	11.7 (4.9, 19.8) p=0.041	15.0 (7.7, 23.4) p=0.002	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注47),注51)]	15.1 (16/106)	18.7 (20/107)	4.7 (10/213)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注52)]	10.4 (3.7, 18.7)	14.0 (6.7, 22.7)	—

注47）%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注48）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）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49）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値

注50）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注51）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析

注52）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では単純ヘルペス4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（3.3%）、頭痛3例（2.4%）であった。

表18）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	53.7% (66/123)	56.1% (137/244)
	重篤な有害事象	2.4% (3/123)	0.8% (1/123)	3.7% (9/244)
	投与中止に至った有害事象	2.4% (3/123)	1.6% (2/123)	0.8% (2/244)

18. 薬効薬理

18.1 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[43)]。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[44)]。

18.2 JAK阻害活性

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＞400nMである（*in vitro*）[44)]。

18.3 IL-6 により誘導されるSTAT3 リン酸化の阻害作用

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（*in vitro*）[45)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:バリシチニブ（Baricitinib）［JAN］

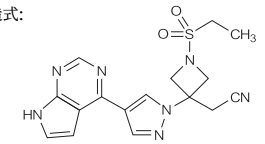
化　学　名:{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

分　子　式:$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分　子　量:371.42

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。

化学構造式:



融　　点:約213℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オルミエント錠4mg〉

30錠［5錠（PTP）×6］

〈オルミエント錠2mg〉

30錠［5錠（PTP）×6］

23. 主要文献

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

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(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.2, 2.7.1.2.3.1)

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)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.3.1.9.4.1)

**4）社内資料:アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)

5）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(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.2.1)

6）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(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.3.2)

7）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)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.1)

8）社内資料:代謝に関連するヒトCYP分子種の同定(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.1)

9）社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.3.1.6)

10）社内資料:腎機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.1)

11）社内資料:肝機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.2)

12）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*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)

13）社内資料:BCRPの基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2, 2.7.2.2.1.4.3)

14）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*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)

15）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*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)

16）社内資料:プロベネシドとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.4)

17）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(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.1)

18）社内資料:リファンピシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.2)

19）社内資料:シクロスポリンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.3)

20）社内資料:オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.6)

21）社内資料:メトトレキサートとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.4, 2.7.2.2.2.3.1.7)

22）社内資料:CYPの阻害についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.1)

23）社内資料:CYPの誘導についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.2)

24）社内資料:OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3を阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)

25）社内資料:OAT2を阻害する可能性の評価(*in vitro*)

26）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*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)

27）社内資料:BCRPを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)

28）社内資料:シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.1)

29) 社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.2)
30) 社内資料:ジゴキシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.3)
31) 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)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.6)
32) Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
33) 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)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.7)
34) Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517
35) 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)(2017年7月3日承認, CTD2.7.6.3.5)
36) Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
37) 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)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.4)
38) Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
39) 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)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.8)
**40) 社内資料:中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に外用コルチコステロイドと併用した多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD7(JAIY)試験)
**41) 社内資料:中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD1(JAHL)試験)
**42) 社内資料:中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD2(JAHM)試験)
43) Higashi Y,: Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
44) Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
45) Shi JG, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2014; 54(12): 1354-1361

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 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5丁目1番28号

®:登録商標

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
アトピー性皮膚炎

下線部：追加

5.効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉
5.1 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。
〈アトピー性皮膚炎〉
5.2 ステロイド外用剤（topical corticosteroid: TCS）やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。
5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

下線部：追加

1.8.2.2 設定根拠

本申請により追加する効能又は効果は、全身療法の適応となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である 5 試験［I4V-MC-JAHG（JAHG）試験、I4V-MC-JAHL （JAHL）試験、I4V-MC-JAHM （JAHM）試験、I4V-MC-JAIY（JAIY）試験及び I4V-MC-JAIN（JAIN）試験（参考資料）］及び長期継続投与試験として実施された多施設共同、二重盲検試験［I4V-MC-JAHN（JAHN）試験］より得られたバリシチニブの有効性及び安全性成績に基づき設定した。

- JAHG 試験：16 週間のバリシチニブと TCS との併用療法を評価した国際共同第 II 相試験
- JAHL 試験及び JAHM 試験：16 週間のバリシチニブの単剤療法を評価した国際共同第 III 相試験
- JAIY 試験：16 週間のバリシチニブと TCS との併用療法を評価した国際共同第 III 相試験
- （参考資料）JAIN 試験：最長 200 週間のバリシチニブと TCS との併用療法を評価した国際共同第 III 相試験（実施中）
- JAHN 試験：TCS の使用を許容した、2 年間の国際共同長期継続投与試験（実施中）

評価資料である国際共同第 III 相試験 4 試験（JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験及び JAHN 試験）の結果、中等症から重症の AD 患者で、主要評価項目を始めとして、皮膚の炎症、かゆみ、かゆみによる睡眠障害及び皮膚疼痛の改善に基づくバリシチニブの治療効果が示された。さらに、患者報告アウトカムでも、バリシチニブの迅速かつ持続的な治療効果が認められたことにより、バリシチニブ投与は AD 患者の Quality of life に臨床的意義のある良好な改善をもたらすことが示された。また、16 週時に認められた効果は、52 週時まで維持された。日本人の有効性については第 1.8.3.2.5 項及び第 1.8.3.2.6 項に示した。

安全性の面では、国際共同第 III 相試験 4 試験の結果、AD 患者に対する安全性プロファイルは、関節リウマチ（Rheumatoid arthritis: RA）患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルとおおむね同様であった。総じて、認められた有害事象は一過性であり、回復例が多かった。静脈血栓塞栓関連事象、主要な心血管系イベント、悪性腫瘍、帯状疱疹など注目すべき有害事象の発現割合は概して低く、長期安全性についても、プラセボ対照期間と比較して新たな安全性の懸念は特定されなかった。また日本人に特異的な安全性の懸念もなかった。

以上より、中等症から重症の AD 患者に対するバリシチニブ投与による治療は有用であると考えられたため、第 1.8.2.1 項の効能又は効果（案）を設定した。

なお、AD 患者を対象とした臨床試験において設定した選択基準等を考慮して、効能又は効果に関連する使用上の注意に、「ステロイド外用剤（topical corticosteroid: TCS）やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。」を設定した。また、本邦においては保湿外用薬と抗炎症外用薬の併用が AD の標準療法とされていることを踏まえると、本剤は、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬と併用することが適切であると考えられることから、「原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。」を設定した。さらに、AD では、皮膚バリア機能と保湿因子が低下しているため、角質層内の水分含有量は低下し、特徴的なドライスキンとなる。そのため非特異的刺激による皮膚のかゆみを生じやすく、また，種々のアレルゲンの侵入が容易になり、皮膚炎を惹起しやすいと考えられている。保湿外用剤（保湿剤・保護剤）の使用は、AD で低下している角質層の水分含有量を改善し、皮膚バリア機能を回復・維持することで、アレルゲンの侵入予防と皮膚炎の再燃予防、痒みの抑制につながるため、AD 治療において非常に重要であり、臨床試験において、全ての患者は試験期間をとおして、本剤と併用して保湿外用剤を連日使用することを設定していたことから、「本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。」を設定した。

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（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。

（変更なし）

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

7.2　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。

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73 m^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

7.3 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。
〈関節リウマチ〉
7.4 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経口ヤヌスキナーゼ（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。
〈アトピー性皮膚炎〉
7.5 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週までには得られる。8 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

下線部：変更

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

本申請用法及び用量（案）は、全身療法の適応となる中等症から重症の AD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である 4 試験（JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）及び長期継続投与試験として実施された多施設共同、二重盲検試験（JAHN 試験）より得られたバリシチニブの有効性及び安全性成績に基づき設定した。

1.8.3.2.1　国際共同第 II 相試験（JAHG 試験）

TCS 併用下でのバリシチニブ 1 日 1 回 2 mg と 4 mg の 16 週間投与の有効性を評価した。主要評価項目とした 16 週時に Eczema Area and Severity Index （EASI）スコアでベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）を達成した被験者の割合及び副次評価項目では、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 4 mg 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 2 mg 群では、16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合で、有意ではなかったものの、数値上の改善が認められ、副次評価項目では有意な改善も認められたため、第 III 相試験ではバリシチニブの用法用量をバリシチニブ 1 日 1 回 1 mg（JAIY 試験を除く）、2 mg、及び 4 mg を設定した。

1.8.3.2.2　国際共同第 III 相単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）

主要評価項目とした 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合は、いずれの試験でも、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群で統計学的に有意に高かった。バリシチニブ 1 mg 群では、JAHL 試験では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、上記主要評価項目においてプラセボ群に対する有意な改善は認められたが、JAHM 試験では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、EASI-75 を達成した被験者の割合のみプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

いずれの試験でもバリシチニブ 4 mg 群では、すべての主要評価項目及び主な副次評価項目でプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、バリシチニブ 2 及び 1 mg 群ではプラセボ群に対する有意な改善が認められなかった評価項目もあった。

1.8.3.2.3 国際共同第 III 相 TCS 併用試験（JAIY 試験）

主要評価項目とした 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。バリシチニブ 2 mg 群では、EASI-75 を達成した被験者の割合は、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたが、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められなかった。

1.8.3.2.4 国際共同長期継続投与試験（JAHN 試験）

JAHN 試験で responder 又は partial responder と判定された被験者、すなわち、JAHN 試験移行時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、かつ、先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）でレスキュー治療を受けていない被験者（responder/partial responder）を対象に、バリシチニブの有効性の持続期間を検討した結果、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、IGA (0,1)、EASI-75 のいずれの評価項目でも、52 週間の総投与期間中、臨床的に意義のある有効性が維持されたことが示された。なお、TCS 併用試験である JAIY 試験からの移行例においても、JAHL 試験及び JAHM 試験からの移行例の結果と概ね同様の傾向がみられた。

用量漸減投与及び投与中止のサブスタディの結果

JAHN 試験のサブスタディでは、バリシチニブの用量を維持したときの再燃、バリシチニブの用量を漸減して投与したときの治療効果、及びバリシチニブの投与中止後の再燃のリスクを検討した。用量を維持した被験者では再燃率は低かった。

バリシチニブ 4 mg から 2 mg に用量を漸減した被験者では、AD の主要な評価尺度のうち、EASI-75 などの 2 値データ解析の結果では、ある程度治療効果の減弱がみられたものの、総じて用量漸減後も治療効果が継続して得られたことが示された。

バリシチニブ投与からプラセボ投与へ切り替えた被験者では、切り替え後 4 週以内に治療効果の減弱が認められ、16 週まで引き続き効果の減弱がみられた。サブスタディ中に再燃し、バリシチニブ再投与を受けた被験者の大部分では、再投与後に再び治療効果が認められた。

1.8.3.2.5 日本人の有効性の結果

国際共同第 III 相単剤試験（JAHL 及び JAHM 試験）では、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合について、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の割合はプラセボ群よりも高かった。プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群とも IGA(0, 1)を達成した被験者はいなかった。16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合については、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群で EASI-75 を達成した被験者はいなかった。

国際共同第 III 相 TCS 併用試験（JAIY 試験）では、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合について、バリシチニブ 2 mg 群の割合はプラセボ群よりも高く、バリシチニブ 4 mg 群の割合はプラセボ群とほぼ変わらなかった。16 週時

に EASI-75 を達成した被験者の割合については、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の割合はプラセボ群よりも高かった。

1.8.3.2.6　日本人の有効性の結果に対する考察

国際共同第 III 相試験（JAHL、JAHM 及び JAIY 試験）において、主要評価項目として設定した 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合で、全体集団と日本人集団で一部異なる傾向が認められた。

この要因としては、JAHL 及び JAHM 試験で全体集団と比較して日本人集団でより重症な AD の被験者が含まれていたことや、JAIY 試験の日本人集団において AD の重症度に投与群間で差があったこと等が考えられた。2 値データの解析では、同程度の改善を示したとしても重症度が高い集団は重症度が低い集団よりも IGA (0,1)や EASI-75 といった評価指標を達成しづらい状況が想定され、JAHL 及び JAHM 試験で日本人集団の反応性が全体的に低かったことや JAIY 試験の日本人バリシチニブ 4 mg 群の IGA (0,1)や EASI-75 を達成した被験者の割合がプラセボ群と同様となったことにつながった可能性が考えられた。なお、JAIN 試験では、全体集団と同様に日本人集団でも、バリシチニブ 4 mg 群は、主要評価項目である 16 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合で改善を示した。

また、JAHL 及び JAHM 試験では 16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合が日本人集団で全体集団より高く、結果としてレスキュー治療を受けずに 16 週までに到達した日本人被験者が 10 例未満の少数となったことで偶発的に全体集団と異なる傾向が認められた可能性も考えられた。

こうした状況においては、IGA (0,1)や EASI-75 といった 2 値データの解析に加えて、mixed-effect model of repeated measures（MMRM）を用いた解析結果に注目して評価することも有用と考え評価したところ、EASI スコアのベースラインからの変化率等で全体集団と日本人集団のバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の経時推移は類似していた。

以上より、全体集団で認められた有効性は日本人集団でも期待できるものと考える。

1.8.3.2.7　バリシチニブ 2 及び 4 mg の安全性の結果

バリシチニブ 4 mg 群では、いくつかの事象又は安全性の評価項目でバリシチニブ 2 mg と比較して発現割合に差が認められたものの、有害事象の重症度や注目すべき有害事象の発現状況に大きな差はなかった。全体として、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の安全性プロファイルに大きな差はなく、確認された差は、添付文書を含む医薬品リスク管理計画を通じて管理可能であると考える。この傾向は、日本人集団においても同様であった。

1.8.3.2.8　結論

得られた国際共同第 III 相試験 4 試験の結果から、一貫してバリシチニブ 2 mg 群よりも 4 mg 群が高い有効性を示した。また、バリシチニブ 2 mg 群は、試験間での一貫した効果、治療効果の大きさ等の点で 4 mg 群には劣るものの、複数の評価項目でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められている。また、4 mg の投与により疾患をコントロールできている患者で 2 mg に用量を漸減した場合、総じて用量漸減後も治療効果が継続して得られたことが示され

た。バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の安全性プロファイルに大きな差が認められなかった。以上より、中等症から重症の AD に対するバリシチニブの推奨用量は 4 mg が適切であり、ベネフィットとリスクを個別に評価した上で、患者の状態に応じて、2 mg に減量できる可能性があると考え、用法・用量として第 1.8.3.1 項の用法及び用量（案）を設定した。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

AD 患者を対象とした臨床試験において、免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用時の有効性及び安全性のデータは得られていないこと及び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ため、用法及び用量に関連する注意に「7.5 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。」を AD に対する注意として設定した。

また、投与継続の判断時期及び判断基準を検討するため、投与後早期に本剤に対して Partial response が欠如していた場合に、その後本剤に対する Complete response を達成できないことを予測することができるかどうか、予測因子に関する解析を実施した。予測解析により、患者が 8 週時に臨床的に重要な評価項目に対して何らかの治療反応を達成していない場合、その後の時点で Complete response が得られそうにないことが示唆された。したがって、患者と医師は、本剤が 8 週頃に治療反応を示しているか否かを評価し、医師は治療反応が認められない患者に対し投与中止を判断することが可能であると考え、「本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週までには得られる。8 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。」を設定した。

RA 患者と同様に、腎機能の低下によりバリシチニブの曝露量が増加するため、中等度の腎機能障害を有する患者では、バリシチニブ 2 mg 投与が推奨される。よって、「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。」の注意は、AD に対する注意としても必要と考えた。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 〈効能共通〉 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致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。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照］ 1.2 感染症 1.2.1 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致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。［1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照］ 1.2.2 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照］ 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。 〈関節リウマチ〉 1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。	1.1 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。 1.2 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。 1.3 関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師のもとで本剤が使用されるよう注意喚起を設定した。 1.4 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
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 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。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照］ 2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］ 2.4 重度の腎機能障害を有する患者［7.2、9.2.1、16.6.1参照］ 2.5 好中球数が 500/mm^3 未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照］ 2.6 リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］ 2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］ 2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	2.1 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。 2.2 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。 2.3 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。 2.4 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。 2.5 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。 2.6 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。 2.7 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。 2.8 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。
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 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。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。［1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.3参照］ 8.2 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。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は十分に注意すること。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。［1.1、1.2.2、2.3、9.1.2参照］ 8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン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、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。［2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照］ 8.4 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	8.1 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。 8.2 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。 8.3 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、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認する旨を設定した。 8.4 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。 8.5 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。 8.6 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。 8.7 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。 8.8 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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。［11.1.1 参照］ 8.5 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。［9.1.7 参照］ 8.6 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。 8.7 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。 8.8 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。［9.3、11.1.4 参照］ 8.9 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。［15.1.2 参照］ 〈アトピー性皮膚炎〉 8.10 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。 8.11 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。	8.9 本剤との関連は明らかではないが、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されているため設定した。 8.10 アトピー性皮膚炎患者に関する注意喚起として設定した。 8.11 国内外で実施された臨床試験において、重篤な皮膚感染症が報告されていることから、アトピー性皮膚炎患者に対する注意喚起として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者** ［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照］ **9.1.2 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）又は結核感染が疑われる患者** (1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。［1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照］ (2) 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。［1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照］ ・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 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・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	9.1.1　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。 9.1.2　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、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。 9.1.3　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。 9.1.4　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、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。 9.1.5　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、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。

使用上の注意（案）	設定根拠
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 **9.1.3 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。［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照］ **9.1.4 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。［11.1.2 参照］ **9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者** 定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。［11.1.5 参照］ **9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者** ［11.1.6 参照］ **9.1.7 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）** 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。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。なお、活動性 B 型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。［8.5 参照］ **9.1.8 C 型肝炎患者** 臨床試験では除外されている。 **9.1.9 好中球減少（好中球数 500/mm³ 未満を除く）のある患者** 好中球数が低い患者（1000/mm³ 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。好中球減少が更に悪化するおそれがある。［2.5、8.3 参照］ **9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数 500/mm³ 未満を除く）のある患者** リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。［2.6、8.3 参照］ **9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値 8g/dL 未満を除く）のある患者** ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。［2.7、8.3 参照］	**9.1.6**　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。 **9.1.7**　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。 **9.1.8**　C 型肝炎患者は臨床試験で除外されており使用経験がないことから設定した。 **9.1.9**　本剤投与により、好中球数減少がさらに悪化するおそれがあることから設定した。 **9.1.10**　本剤投与により、リンパ球数減少がさらに悪化するおそれがあることから設定した。 **9.1.11**　本剤投与により、ヘモグロビン値減少がさらに悪化するおそれがあることから設定した。
9.2 腎機能障害患者 **9.2.1 重度の腎機能障害患者** 投与しないこと。腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.4、7.2、16.6.1 参照］ **9.2.2 中等度の腎機能障害患者** 2mg 1 日 1 回投与に減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、16.6.1 参照］ **9.2.3 軽度の腎機能障害患者** 腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、16.6.1 参照］	**9.2**　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。
9.3 肝機能障害患者 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は臨床試験で除外されている。［8.8 参照］	**9.3**　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。
9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終	**9.4-9.6**　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

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。［9.5 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
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。［2.8、9.4 参照］
9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、十分な安全性データがないため設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。［16.5 参照］</td><td>9.8 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。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 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［7.3、16.7.1 参照］</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。2 mg 1 日 1 回投与に減量するなど、用量に注意すること。</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>10.2 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>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
11. 副作用 次の副作用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。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1感染症** 帯状疱疹（3.2%）、肺炎（0.8%）、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。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、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。［1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.4、9.1.1-9.1.3参照］ **11.1.2消化管穿孔**（0.1%未満） 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。［9.1.4参照］ **11.1.3 好中球減少**（0.8%）、**リンパ球減少**（1.3%）、**ヘモグロビン減少**（0.1%） 好中球数:本剤投与開始後、継続して500～1000/mm^3である場合は、1000/mm^3を超えるまでは本剤の投与を中断すること。 リンパ球数:本剤投与開始後、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。 ヘモグロビン値:本剤投与開始後、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。 ［2.5-2.7、8.3参照］ **11.1.4肝機能障害、黄疸** AST（0.9%）、ALT（1.1%）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。［8.8参照］ **11.1.5 間質性肺炎**（0.1%未満） 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。［9.1.5参照］ **11.1.6 静脈血栓塞栓症**（0.3%） 肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。［9.1.6参照］	**11.1 重大な副作用** 11.1.1　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。 11.1.2　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。 11.1.3　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。 11.1.4　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。 11.1.5　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阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。 11.1.6　本剤投与により、肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれるおそれがあることから設定した。
11.2　その他の副作用 10%以上：上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃 1～10%未満：悪心、腹痛／帯状疱疹、単純ヘルペス（ヘルペス性状湿疹、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む）、尿路感染 0.1～1%未満： 頻度不明： 胃腸障害：悪心、腹痛 感染症及び寄生虫症：上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃／帯状疱疹、単純ヘルペス（ヘルペス性状湿疹、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む）、尿路感染	**11.2 その他の副作用** 本剤の関節リウマチ患者及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相臨床試験を併合した集計及び本剤のCCDSの記述等に基づき、その他の副作用を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠

	炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)			
精神神経系		頭痛		
皮膚及び皮下組織障害			ざ瘡	発疹、顔面腫脹、蕁麻疹
臨床検査	LDL コレステロール上昇	ALT 上昇、AST 上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK 上昇		
その他			体重増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

14.1 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 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 2mg 投与群で 3.55（2.07，5.68）、4mg 投与群で 5.77（3.77，8.45）であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の被験者数で調整した 100 人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率（発現率:95%信頼区間）は、本剤 2mg 投与群で 1.21（1.48:0.6，2.9）、4mg 群で 3.1（3.0:1.8，4.8）であった。［1.1、1.2.1、2.2 参照］

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 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 2mg 投与群で 0.41（95%信頼区間:0.05，1.47、発現割合:0.4%、2/479 例）、4mg 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。［1.1、8.9 参照］

表 1）投与期間別の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率(関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析)

15.1.1　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。

15.1.2　他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠

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）

アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時以降の長期試験を含む併合解析において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現は認められなかった。また、各試験の被験者数で調整した 100 人・年あたりの非黒色腫皮膚癌の調整済み発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.14（発現率:0.18、95%信頼区間:0.0，1.0、調整済み発現割合:0.1%、1/584 例）、4mg 投与群で 0（0/497 例）であった。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 8 試験の併合解析において、本剤群での 100 人・年あたり悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.21（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.2%、6/2562 例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.24（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.3%、7/2562 例）であった。［1.1、8.9 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

15.2 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

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

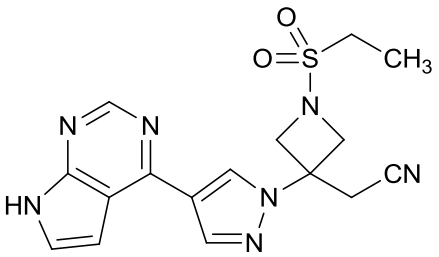
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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

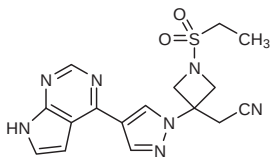
baricitinibum

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

$C_{16}H_{17}N_7O_2S$



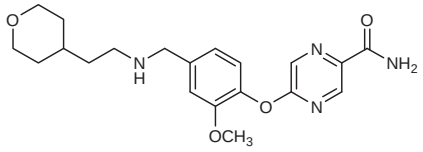
bevenopranum

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

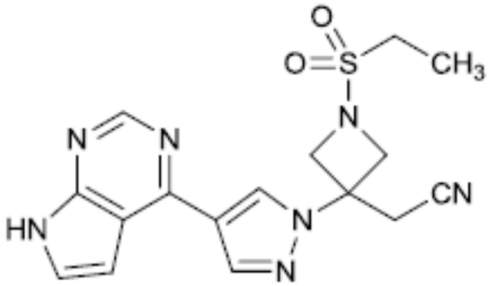
日本イーライリリー株式会社

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（現行）

<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>劇薬、処方箋医薬品</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 カ月間</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 カ月間</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カ月間	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カ月間	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カ月間	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

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></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下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
アトピー性皮膚炎
下線部：追加</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></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></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）において、本剤 2mg 又は 4mg を投与した安全性評価対象 1733 例中、494 例（28.5%）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 494 例/1733 例 = 28.5%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr>
<tr><td>上咽頭炎</td><td>94</td><td>（5.4%）</td></tr>
<tr><td>単純ヘルペス</td><td>36</td><td>（2.1%）</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>36</td><td>（2.1%）</td></tr>
<tr><td>口腔ヘルペス</td><td>35</td><td>（2.0%）</td></tr>
<tr><td>帯状疱疹</td><td>31</td><td>（1.8%）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>29</td><td>（1.7%）</td></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>25</td><td>（1.4%）</td></tr>
<tr><td>等</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

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	申請電子データの提出有無
4.2.1.1.1	5.3.2.3 Skin Model Report: Oluminant (Baricitinib) Atopic Dermatitis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	-

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	申請電子データの提出有無
4.3.1	The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis.	L. Bao, et al.	-	-	-	JAKSTAT. 2013;2:e24137.	参考文献	−
4.3.2	Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation.	M. Boguniewicz, et al.	-	-	-	Immunol Rev. 2011;242:233-46.	参考文献	−
4.3.3	The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies.	P. M. Brunner, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2017;139:S65-S76.	参考文献	−
4.3.4	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;184:5298-307.	参考文献	−
4.3.5	TSLP Down-Regulates S100A7 and ß-defensin 2 via the JAK2/STAT3-dependent mechanism.	H. Lee, et al.	-	-	-	J Invest Dermatol. 2016;136:2427-35.	参考文献	−
4.3.6	The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation.	Y. Mitamura, et al.	-	-	-	Allergy. 2018;73:1881-91.	参考文献	−
4.3.7	Advances in atopic dermatitis in 2015.	T. Nomura, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1548-55.	参考文献	−
4.3.8	Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis.	J. P. Thyssen, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2014;134:792-9.	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	申請電子データの提出有無
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

5.3.1.4 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	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	バリデーション報告書 8232103：Final Report Addendum No. 5	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

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	申請電子データの提出有無
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 Studies: I4V-MC-JAHG, I4V-MC-JAHL, and I4V-MC-JAHM	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

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

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	申請電子データの提出有無
5.3.4.2.1	治験総括報告書補遺 I4V-MC-JAHG試験：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書 I4V-MC-JAHG試験：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	[redacted]	2016年2月～2017年3月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.2	治験総括報告書 I4V-MC-JAHL試験：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	[redacted]	2017年11月～2018年12月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.3	治験総括報告書 I4V-MC-JAHM試験：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	[redacted]	2017年11月～2018年12月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.4	治験総括報告書 I4V-MC-JAIY試験：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	[redacted]	2018年11月～2019年8月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.5.1	治験総括報告書 I4V-MC-JAHN試験：A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis	[redacted]	2018年3月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.5.2	治験総括報告書補遺（52週時） I4V-MC-JAHN試験：A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis	[redacted]	2018年3月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.6	治験総括報告書 I4V-MC-JAIN試験：A Phase 3, Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine	[redacted]	2018年5月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	参考資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.1.1	解析結果報告書：Appendix to the Summary of Clinical Efficacy	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
5.3.5.3.1.2	Patient-Reported Outcomes Evidence Dossier to Support the Use of an Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS) in Atopic Dermatitis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.5.3.1.3	Patient-Reported Outcomes Evidence Dossier to Support the Use of a Skin Pain Numeric Rating Scale in Atopic Dermatitis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.5.3.2	解析結果報告書：Appendix to the Summary of Clinical Safety	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
5.3.5.3.3	解析結果報告書：Appendix for Integrated Summary of Safety Information	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

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	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	BARICITINIB (LY3009104) PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2) Reporting Period: [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.6.1.1	Baricitinib(LY3009104)PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2) Reporting Period: [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.6.2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 調査単位期間　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日～平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	日本イーライリリー株式会社	国内	社内報	参考資料	無
5.3.6.2.1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 調査単位期間　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日～令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	日本イーライリリー株式会社	国内	社内報	参考資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 I4V-MC-JAHG試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.2	症例一覧表 I4V-MC-JAHL試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.3	症例一覧表 I4V-MC-JAHM試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.4	症例一覧表 I4V-MC-JAIY試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.5.1	症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.5.2	症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHG試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHL試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHM試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAIY試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.5.1	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.5.2	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHG試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHL試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHM試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAIY試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.5.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.5.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHG試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHL試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHM試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAIY試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.5.1	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.5.2	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHN試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

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	申請電子データの提出有無
5.4.1	Providing guidance for patients with moderate-to-severe psoriasis who are candidates for biologic therapy: role of the nurse practitioner and physician assistant.	L.M. Aldredge and M.S. Young	-	-	-	J Dermatol Nurses Assoc. 2016;8(1):14-26.	参考文献	-
5.4.2	Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: first clinical and biomarker results from the BioDay registry.	L.F.M. Ariëns, et al.	-	-	-	Allergy. 2019. doi: 10.1111/all.14080.	参考文献	-
5.4.3	The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis.	L. Bao, et al.	-	-	-	JAKSTAT. 2013;2(3):e24137.	参考文献	-
5.4.4	Atopic Dermatitis.	T. Bieber	-	-	-	Ann Dermatol. 2010;22(2):125-137.	参考文献	-
5.4.5	Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe.	T. Bieber and B. Straeter	-	-	-	Allergy. 2015;70(1):6-11.	参考文献	-
5.4.6	Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies.	M. Boguniewicz, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1519-1531.	参考文献	-
5.4.7	Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation.	M. Boguniewicz and D.Y. Leung	-	-	-	Immunol Rev. 2011;242(1):233-246.	参考文献	-
5.4.8	Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests.	F. Bretz, et al.	-	-	-	Biom J. 2011;53(6):894-913.	参考文献	-
5.4.9	The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad spectrum and targeted therapies.	P.M. Brunner, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2017b; 139(4 Suppl):S65-S76.	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	申請電子データの提出有無
5.4.10	Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder.	P.M. Brunner, et al.	-	-	-	J Invest Dermatol. 2017a;137:18–25.	参考文献	-
5.4.11	Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ).	M. de Bruin-Weller, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2018;178(5):1083-1101.	参考文献	-
5.4.12	Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study	M. Deleuran, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.074.	参考文献	-
5.4.13	Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions.	T.L. Diepgen, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2016;174(2):319-329.	参考文献	-
5.4.14	Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis.	L.F. Eichenfield, et al.	-	-	-	Am J Clin Dermatol. 2019;20(3):443-456.	参考文献	-
5.4.15	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies.	L.F. Eichenfield, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-132.	参考文献	-
5.4.16	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 May 1;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	申請電子データの提出有無
5.4.17	Current status of atopic dermatitis in Japan.	M. Furue, et al.	-	-	-	Asia Pac Allergy. 2011;1(2):64-72.	参考文献	-
5.4.18	The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions.	R.J. Hay, et al.	-	-	-	J Invest Dermatol. 2014;134(6):1527-1534.	参考文献	-
5.4.19	Management of itch in atopic dermatitis.	J. Hong, et al.	-	-	-	Semin Cutan Med Surg. 2011;30(2):71-86.	参考文献	-
5.4.20	Frequency and management of sleep disturbance in adults with atopic dermatitis: a systematic review.	C. Jeon, et al.	-	-	-	Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(3):349-364.	参考文献	-
5.4.21	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018.	加藤ら	-	-	-	日皮会誌. 2018;128:2431-2502.	参考文献	-
5.4.22	Financial burden of emergency department visits for atopic dermatitis in the United States.	L. Kwa and J.I. Silverberg	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):443-447.	参考文献	-
5.4.23	What is meant by a "flare" in atopic dermatitis? A systematic review and proposal.	S.M. Langan, et al.	-	-	-	Arch Dermatol. 2006;142(9):1190-1196.	参考文献	-
5.4.24	Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth.	A. Langenbruch, et al.	-	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(6):719-726.	参考文献	-
5.4.25	Mechanistic correlations between two itch biomarkers, cytokine interleukin-31 and neuropeptide β-endorphin, via STAT3/calcium axis in atopic dermatitis.	C.H. Lee, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2012;167(4):794-803.	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	申請電子データの提出有無
5.4.26	TSLP down-regulates S100A7 and ß-defensin 2 via the JAK2/STAT3-dependent mechanism.	H. Lee, et al.	-	-	-	J Invest Dermatol. 2016;136(12):2427-2435.	参考文献	-
5.4.27	Cicatrizing blepharoconjunctivitis occurring during dupilumab treatment and a proposed algorithm for its management.	R.M. Levine, et al.	-	-	-	JAMA Dermatol. 2018;154(12):1485-1486.	参考文献	-
5.4.28	The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation.	Y. Mitamura, et al.	-	-	-	Allergy. 2018;73(9):1881-1891.	参考文献	-
5.4.29	Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults.	T. Muto, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2003;148(1):117-121.	参考文献	-
5.4.30	Advances in atopic dermatitis in 2015.	T. Nomura and K. Kabashima	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2016;138(6):1548-1555.	参考文献	-
5.4.31	ネオーラル®内用液10%, ネオーラル®10mgカプセル, ネオーラル®25mgカプセル, ネオーラル®50mgカプセル 添付文書（第22版）.	ノバルティスファーマ株式会社	-	-	-	2018 Jul.	参考文献	-
5.4.32	Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis.	A.T.M. Rønnstad, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):448-456.	参考文献	-
5.4.33	Epidemiology of adult atopic dermatitis.	R. Sacotte and J.I. Silverberg	-	-	-	Clin Dermatol. 2018;36(5):595-605.	参考文献	-
5.4.34	Management of atopic dermatitis in Japan.	H. Saeki	-	-	-	J Nippon Med Sch. 2017;84(1):2-11.	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	申請電子データの提出有無
5.4.35	デュピクセント®皮下注300mgシリンジ添付文書（第3版）.	サノフィ株式会社	-	-	-	2019 May.	参考文献	-
5.4.36	Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis.	J. Schmitt, et al.	-	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(5):606-619.	参考文献	-
5.4.37	EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference.	M.E. Schram, et al.	-	-	-	Allergy. 2012;67(1):99-106.	参考文献	-
5.4.38	Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults.	J.I. Silverberg, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2019;181(3):554-565.	参考文献	-
5.4.39	Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study.	J.I. Silverberg, et al.	-	-	-	Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-347.	参考文献	-
5.4.40	Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization.	J.I. Silverberg and E.L. Simpson	-	-	-	Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:476-486.	参考文献	-
5.4.41	Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults.	E.L. Simpson, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):491-498.	参考文献	-
5.4.42	Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis.	E.L. Simpson, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2016b;375(24):2335-2348.	参考文献	-
5.4.43	The unfavorable effects of concomitant asthma and sleeplessness due to the atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) on quality of life in subjects allergic to house-dust mites.	I. Terreehorst, et al.	-	-	-	Allergy. 2002;57(10):919-925.	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	申請電子データの提出有無
5.4.44	Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment.	S.F. Thomsen	-	-	-	ISRN Allergy. 2014:354250.	参考文献	-
5.4.45	Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide.	J.P. Thyssen, et al.	-	-	-	Allergy. 2018;73(1):214-220.	参考文献	-
5.4.46	Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis.	J.P. Thyssen and S. Kezic	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):792-799.	参考文献	-
5.4.47	Pain severity and use of analgesic medication in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study	J.P. Thyssen, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2019. doi: 10.1111/bjd.18557.	参考文献	-
5.4.48	Burden of skin pain in atopic dermatitis.	P.P. Vakharia, et al.	-	-	-	Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(6):548-552.	参考文献	-
5.4.49	Is eczema really on the increase worldwide?	H. Williams, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2008;121(4):947-954.	参考文献	-
5.4.50	Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II.	A. Wollenberg, et al.	-	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850-878.	参考文献	-
5.4.51	Burden of sleep and fatigue in US adults with atopic dermatitis.	S.H. Yu, et al.	-	-	-	Dermatitis. 2016;27(2):50-58.	参考文献	-
5.4.52	A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis.	S.H. Yu, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):733-740.	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	申請電子データの提出有無
5.4.53	Association between atopic dermatitis and depression in US adults.	S.H. Yu and J.I. Silverberg	-	-	-	J Invest Dermatol. 2015;135: 3183-3186.	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

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
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
4.2.3 毒性試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）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
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK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
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.4 その他の試験報告書
5.3.7.5 臨床検査値変動図