

オルミエント錠 4 m g
オルミエント錠 2 m g
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 4 m g

オルミエント錠 2 m g

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 予定される効能又は効果、用法及び用量.....	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、2021 年 3 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。また、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis : AD）の効能又は効果について 2021 年 3 月時点で欧州連合（EU）、オーストラリアを含む 30 以上の国又は地域で承認されている。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、2020 年 12 月 25 日に既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能又は効果として効能追加が承認された。

今回、以下に示すバリシチニブの SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）患者を対象とした日本を含む国際共同試験（医師主導治験）が実施された。

● 第 3 相プラセボ対照試験

➤ I4V-MC-K001 (ACTT-2) 試験

今般、本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、当該疾患に対するバリシチニブの有用性が示され、COVID-19 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、用法及び用量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。なお、ACTT-2 試験では対象患者として含めなかった 18 歳未満の小児 COVID-19 患者を対象とした臨床試験を別途計画中である。

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 背景及びアンメット・メディカル・ニーズ 2.5.1.2 開発の科学的根拠
品質の開発の経緯	2.3 品質に関する概括資料 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価
非臨床試験の開発の経緯	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	2.5.1.2.4 COVID-19 入院患者に対する開発計画 2.5.1.3 規制当局からの助言の経緯 2.5.1.4 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



図 1.5-1 本申請に関する開発の経緯図（評価資料）

1.5.1 予定される効能又は効果、用法及び用量

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、SARS-CoV-2 による感染症患者に対し、バリシチニブの投与による有用性が示され、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、用法及び用量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

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

用法及び用量：

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉

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。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

下線部：追加

オルミエント錠 4 m g

オルミエント錠 2 m g

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、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。2021年3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2021年3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（2021年3月調査）

国/地域	承認年月
EU*	2017年2月
オーストラリア	2018年1月
米国	2018年5月
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）

また、アトピー性皮膚炎の適応について2021年3月時点でEU、オーストラリアを含む30以上の国又は地域で承認されており、米国等の国又は地域で審査中である。国内では、2020年12月に既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能又は効果として効能追加が承認された。アトピー性皮膚炎の効能又は効果について、主要な国または地域における2021年3月時点の承認状況を表1.6-2に示す。

表 1.6-2 主な国又は地域におけるバリシチニブの承認状況（2021年3月調査）

国/地域	承認年月
EU	2020年10月
オーストラリア	2021年2月

SARS-CoV-2による感染症（COVID-19）の適応について、米国において2020年11月に緊急使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）を取得した。2021年3月時点でクウェート、レバノン、スロバキア、アラブ首長国連邦において緊急使用が承認されている。

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、並びに企業中核データシートの原文を添付する。また、COVID-19 に対する米国 Fact Sheet 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/mm³) and neutropenia (ANC <1000 cells/mm³). (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/mm³, absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm³, 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 m²) 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 m²) [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/mm³) compared to placebo. Avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with an ANC less than 1000 cells/mm³. 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/mm³ 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/mm³. 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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ at 16 weeks in patients treated with placebo, by 15,000 cells/mm³ at 16 weeks in patients treated with OLUMIANT 2 mg and by 23,000 cells/mm³ 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

Events	Weeks 0-16		
	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 embryoletality (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, embryoletality, 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). Embryoletality 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 AUC₀₋₄ 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 m²) 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 m²) [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

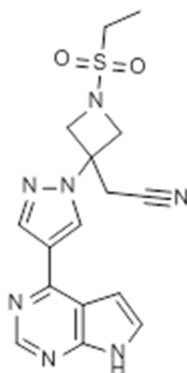
10 OVERDOSAGE

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-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile. Baricitinib has an empirical formula of C₁₆H₁₇N₇O₂S 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)].

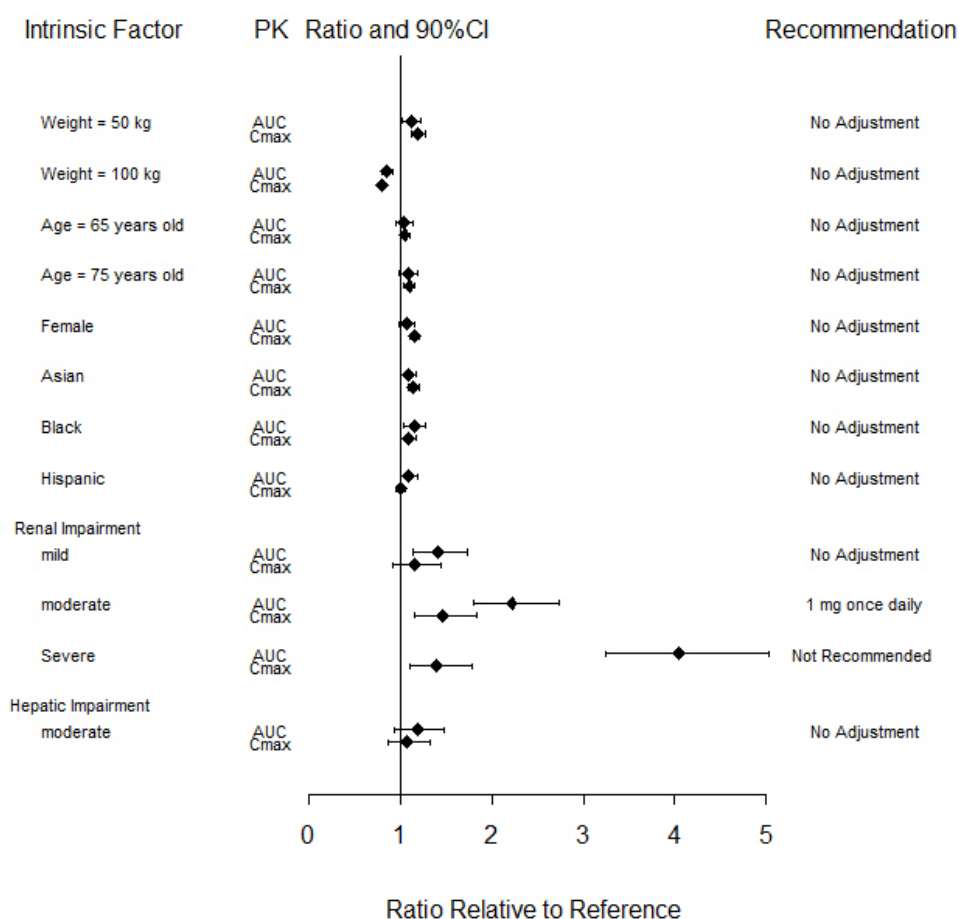
Renal Impairment

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

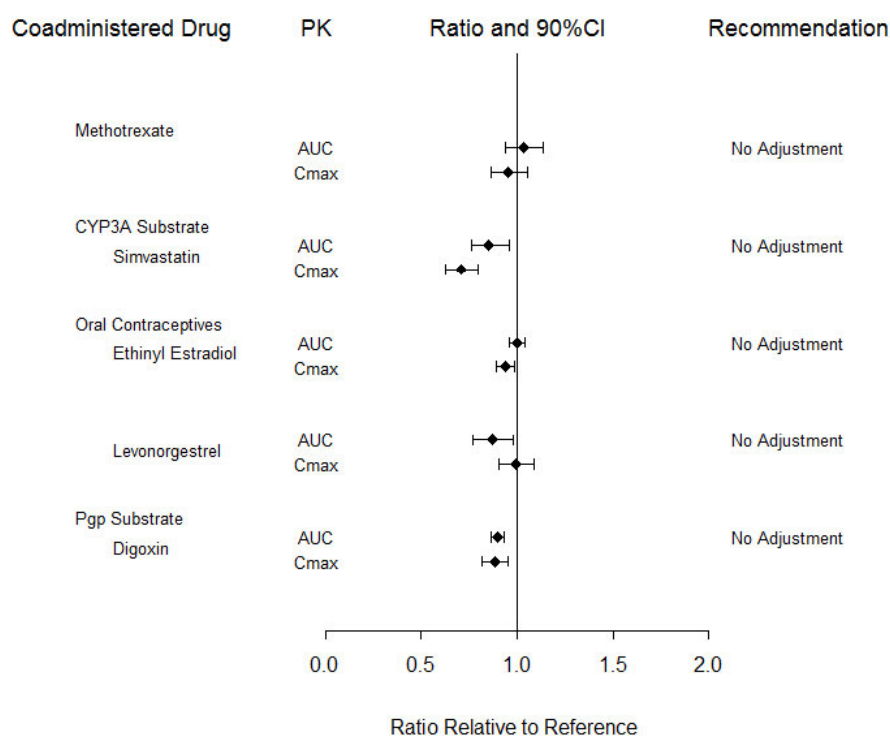
Potential for Baricitinib to Influence the PK of Other Drugs

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.

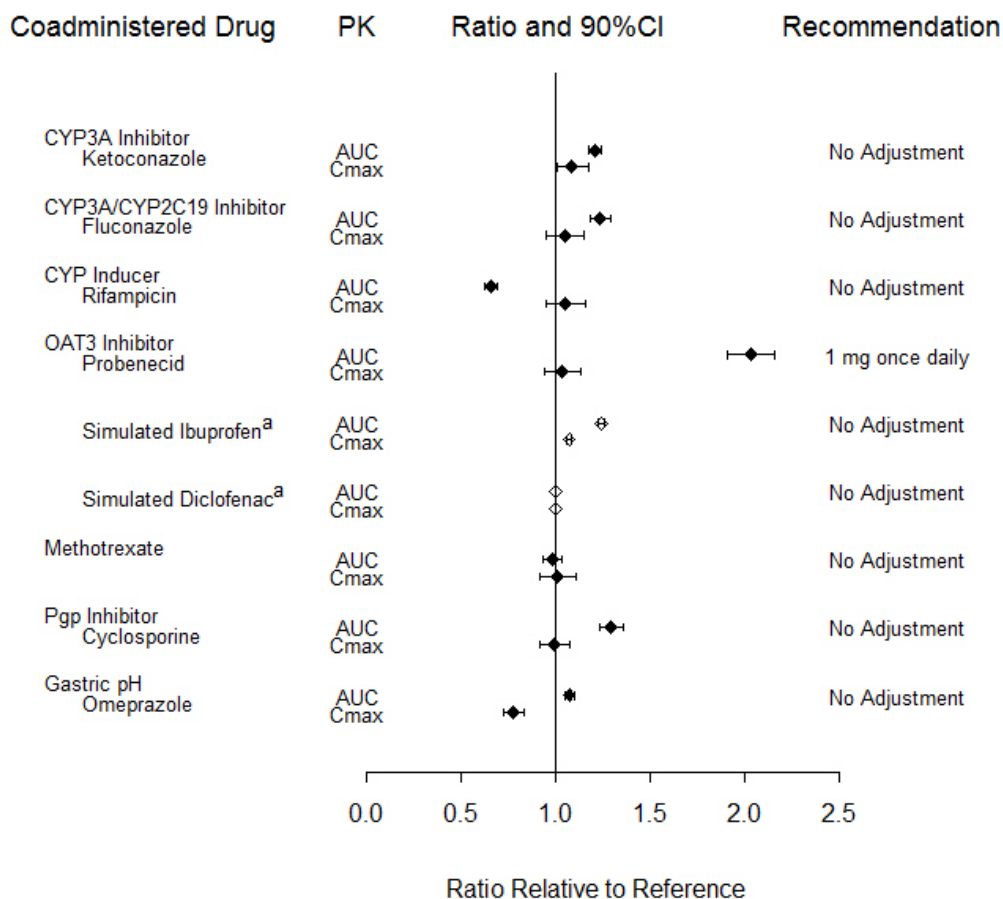
Potential for Other Drugs to Influence the PK of Baricitinib

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-∞} 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

Dose-Ranging Study	% ACR20 Responders				
	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 (Δ) 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				

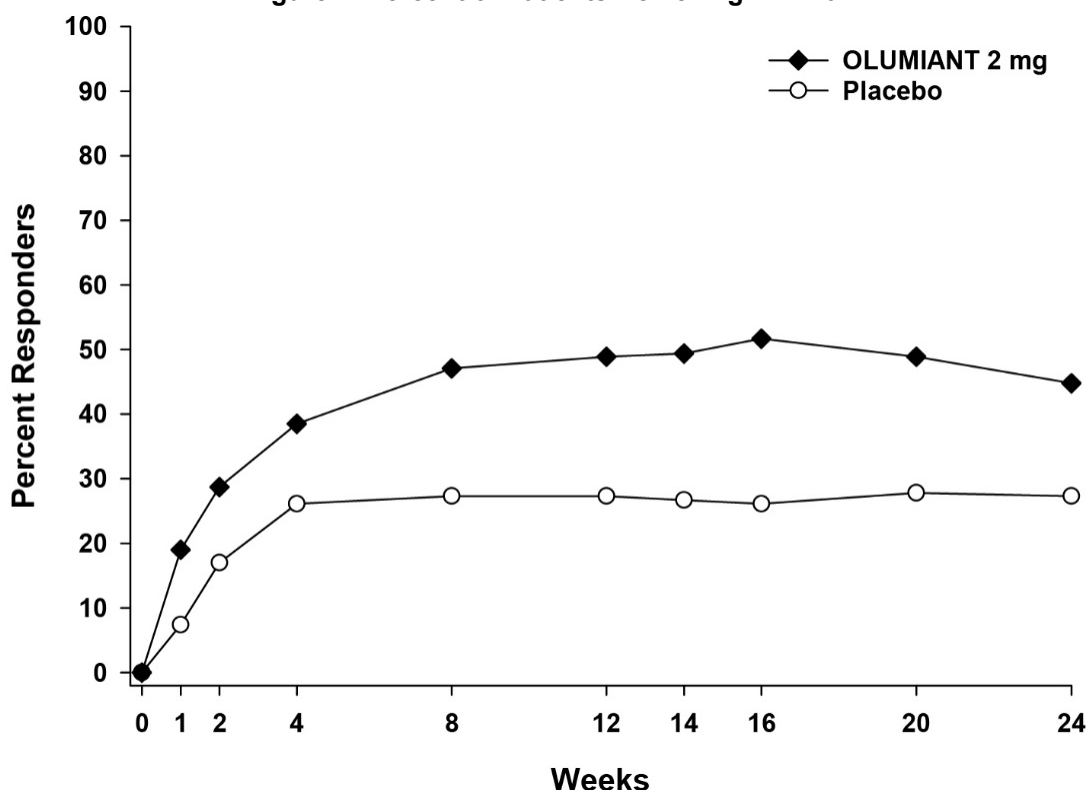
Baseline	1.50 (0.60)	1.51 (0.62)	1.78 (0.57)	1.71 (0.55)
Week 12	1.17 (0.62)	0.96 (0.69)	1.59 (0.68)	1.31 (0.72)
hsCRP (mg/L)				
Baseline	17.7 (20.4)	18.2 (21.5)	20.6 (25.3)	19.9 (22.5)
Week 12	17.2 (19.3)	8.6 (14.6)	19.9 (23.0)	13.5 (20.1)

^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

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BARICITINIB

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of baricitinib, in combination with remdesivir, for treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Baricitinib has been authorized by FDA for the emergency uses described above. Baricitinib is not FDA-approved for these uses.

Baricitinib is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of baricitinib under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

This EUA is for the unapproved use of baricitinib, in combination with remdesivir, to treat COVID-19 in hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or ECMO.

Baricitinib is administered orally.

To request baricitinib under Emergency Use Authorization (EUA): In-patient pharmacies may order directly from an Authorized Distributor of Record. A current list of Lilly's Authorized Distributors of Record is available at www.lillytrade.com or visit www.baricitinibemergencyuse.com for additional access information.

Healthcare providers must submit a report on all medication errors and **ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS** potentially related to baricitinib.

See specific reporting instructions below.

The recommended dosage of baricitinib under the EUA is:

- Adults and pediatric patients 9 years of age and older: 4 mg once daily
- Pediatric patients 2 years to less than 9 years of age: 2 mg once daily

Dosage adjustments are recommended for laboratory abnormalities, including renal impairment (see **Table 1**).

The optimal duration of treatment is unknown.

The recommended total treatment duration of baricitinib is 14 days or until hospital discharge, whichever comes first.

For information on clinical trials that are testing the use of baricitinib in COVID-19, please see www.clinicaltrials.gov.

This Fact Sheet may be updated as new data become available. The most recent version of this Fact Sheet is available at www.baricitinibemergencyuse.com for download.

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

This section provides essential information on the unapproved use of baricitinib, in combination with remdesivir, to treat suspected or laboratory confirmed COVID-19 in hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or ECMO under this EUA.

For more information, including pharmacokinetics and safety information of baricitinib, tradename Olumiant®, see the FDA-approved package insert at <http://pi.lilly.com/us/olumiant-uspi.pdf>.

Contraindications

There are no known contraindications for baricitinib.

Dosing

Patient Selection

- Evaluate baseline eGFR, liver enzymes, and complete blood count to determine treatment suitability and dose. Monitor closely patients with abnormal baseline and post-baseline laboratory values. See **Table 1** for dosage adjustments for patients with laboratory abnormalities.
- Baricitinib is not recommended for:
 - Patients who are on dialysis, have end-stage renal disease (ESRD, eGFR <15 mL/min/1.73 m²), or have acute kidney injury
 - Patients with known active tuberculosis
- There is currently limited information on the use of baricitinib in combination with systemic corticosteroids for treating patients with COVID-19. However, use of baricitinib in patients receiving systemic corticosteroids is not precluded.

Adult Patients

- The recommended dosage in adults with eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² is 4 mg once daily for 14 days of total treatment or until hospital discharge, whichever is first. See **Table 1** for dosage adjustments for patients with laboratory abnormalities.
- Dosage adjustments in patients with renal or hepatic impairment are recommended (see Renal Impairment, Hepatic Impairment).
- Dosage adjustments due to drug interactions are recommended (see Drug Interactions).
- In hospitalized patients with COVID-19, prophylaxis for venous thromboembolism (VTE) is recommended unless contraindicated (see **Warnings**).

Pediatric Patients

Limited data informing baricitinib dosing in pediatric patients comes from ongoing clinical trials for other uses. Based on the available information, treatment for COVID-19 for pediatric patients under this EUA is as follows:

- The recommended dosage for patients 9 years of age and older is 4 mg once daily for 14 days of total treatment or until hospital discharge, whichever is first.

- The recommended dosage for patients ages 2 years through less than 9 years of age is 2 mg once daily for 14 days of total treatment or until hospital discharge, whichever is first.
- Baricitinib is not authorized for patients younger than 2 years of age.
- Dosage adjustments in patients with renal or hepatic impairment are recommended (see Renal Impairment, Hepatic Impairment).

Table 1: Dosage Adjustments for Patients with Abnormal Laboratory Values^{a,b}

Laboratory Analyte	Laboratory Analyte Value	Recommendation
eGFR	≥60 mL/min/1.73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> •Adults and pediatric patients 9 years of age and older: No dosage adjustment •Pediatric patients 2 years to less than 9 years of age: 2 mg once daily
	30 to <60 mL/min/1.73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> •Adults and pediatric patients 9 years of age and older: 2 mg once daily •Pediatric patients 2 years to less than 9 years of age: 1 mg once daily
	15 to <30 mL/min/1.73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> •Adults and pediatric patients 9 years of age and older: 1 mg once daily •Pediatric patients 2 years to less than 9 years of age: Not recommended
	<15 mL/min/1.73 m ²	Not recommended
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	≥200 cells/μL	Maintain dose
	<200 cells/μL	Consider interruption until ALC is ≥200 cells/μL
Absolute Neutrophil Count (ANC)	≥500 cells/μL	Maintain dose
	<500 cells/μL	Consider interruption until ANC is ≥500 cells/μL
Aminotransferases	If increases in ALT or AST are observed and drug-induced liver injury (DILI) is suspected	Interrupt baricitinib until the diagnosis of DILI is excluded

^a Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count, ALT = alanine transaminase, ANC = absolute neutrophil count, AST = aspartate transaminase, DILI = drug induced liver injury, eGFR = estimated glomerular filtration rate, hrs = hours.

^b If a laboratory abnormality is likely due to the underlying disease state, consider the risks and benefits of continuing baricitinib at the same or a reduced dose.

Pregnancy

Baricitinib should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the mother and the fetus. Consistent with the mechanism of action, embryo-fetal toxicities including skeletal anomalies and reduced fertility have been observed in animals dosed in excess of the maximum human exposure. The limited human data on use of baricitinib in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage.

See also Section 8.1 Pregnancy in the FDA approved full prescribing information for more information.

Renal Impairment

There are limited data for baricitinib in patients with severe renal impairment.

- Baricitinib is not recommended for patients who are on dialysis, have ESRD, or have acute kidney injury.
- See **Table 1** for treatment modifications for patients with laboratory abnormalities.
 - Baricitinib should only be used in adults and pediatric patients 9 years of age and older with eGFR 15 to <30 mL/min/1.73 m² if the potential benefit outweighs the potential risk.
 - Baricitinib is not recommended for pediatric patients ages 2 years through less than 9 years of age with eGFR <30 mL/min/1.73 m².

Hepatic Impairment

Baricitinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment. Baricitinib should only be used in patients with severe hepatic impairment if the potential benefit outweighs the potential risk. It is not known if dosage adjustment is needed in patients with severe hepatic impairment.

See **Table 1** for dosage adjustments for patients with abnormal laboratory values.

Administration

Baricitinib tablets are given orally once daily with or without food.

Alternate Administration

For patients who are unable to swallow whole tablets, alternate administration may be considered:

- Oral dispersion
- Gastrostomy tube (G tube)
- Nasogastric tube (NG tube)

Preparation for Alternate Administration

- *Oral administration of dispersed tablets in water:*
For patients who are unable to swallow whole tablets, 1-mg and/or 2-mg baricitinib tablet(s), or any combination of tablets necessary to achieve the desired dose up to 4-mg may be placed in a container with approximately 10 mL (5 mL minimum) of room temperature water, dispersed by gently swirling the tablet(s) and immediately taken orally. The container should be rinsed with an additional 10 mL (5 mL minimum) of room temperature water and the entire contents swallowed by the patient (see **Table 2**).
- *Administration via gastrostomy feeding tube:*
For patients with a gastrostomy feeding tube, 1-mg and/or 2-mg baricitinib tablet(s), or any combination of tablets necessary to achieve the desired dose up to 4-mg may be placed in a container with approximately 15 mL (10 mL minimum) of room temperature water and dispersed with gentle swirling. Ensure the tablet(s) are sufficiently dispersed to allow free passage through the tip of the syringe. Withdraw entire contents from the container into an appropriate syringe and immediately administer through the gastric feeding tube. Rinse container with approximately 15 mL (10 mL minimum) of room temperature water, withdraw the contents into the syringe, and administer through the tube (see **Table 2**).

- **Administration via nasogastric feeding tube:**
For patients with an enteral feeding tube, 1-mg and/or 2-mg baricitinib tablet(s), or a combination of tablets necessary to achieve the desired dose may be placed into a container with approximately 30 mL of room temperature water and dispersed with gentle swirling. Ensure the tablet(s) are sufficiently dispersed to allow free passage through the tip of the syringe. Withdraw the entire contents from the container into an appropriate syringe and immediately administer through the enteral feeding tube. To avoid clogging of small diameter tubes (smaller than 12 Fr), the syringe can be held horizontally and shaken during administration. Rinse container with a sufficient amount (minimum of 15 mL) of room temperature water, withdraw the contents into the syringe, and administer through the tube (see **Table 2**).

Intact tablets are not hazardous. Tablets may be crushed to facilitate dispersion. It is not known if powder from the crushed tablets may constitute a reproductive hazard to the preparer. Use proper control measures (e.g. ventilated enclosure) or personal protective equipment (i.e. N95 respirator).

Dispersed tablets are stable in water for up to 4 hours.

Table 2: Minimum Dispersion and Rinse Volume for Alternate Administration

Administration via	Dispersion Volume	Container Rinse Volume
Oral dispersion	10 mL	10 mL
Gastrostomy tube (G tube)	15 mL	15 mL
Nasogastric tube (NG tube)	30 mL	15 mL

Drug Interactions

Strong OAT3 Inhibitors: Baricitinib exposure is increased when baricitinib is co-administered with strong OAT3 inhibitors (such as probenecid). In patients taking strong OAT3 inhibitors, such as probenecid, reduce the recommended dose as follows:

- If the recommended dose is 4 mg once daily, reduce dose to 2 mg once daily.
- If the recommended dose is 2 mg once daily, reduce dose to 1 mg once daily.
- If the recommended dose is 1 mg once daily, consider discontinuing probenecid.

Other JAK Inhibitors or biologic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs):

Baricitinib has not been studied in combination with other JAK inhibitors or with biologic DMARDs (biologic treatments targeting cytokines, B-cells, or T-cells).

Warnings

Serious Infections

Serious infections have occurred in patients receiving baricitinib:

- Avoid the use of baricitinib with known active tuberculosis.
- Consider if the potential benefits outweigh the potential risks of baricitinib treatment in patients with active serious infections other than COVID-19 or chronic / recurrent infections.

Thrombosis

In hospitalized patients with COVID-19, prophylaxis for VTE is recommended unless contraindicated. If clinical features of deep vein thrombosis/pulmonary embolism occur, patients should be evaluated promptly and treated appropriately.

Abnormal Laboratory Values

Evaluate at baseline and thereafter according to local patient management practice. Monitor closely when treating patients with abnormal baseline and post-baseline laboratory values.

See **Table 1** for dosage adjustments for patients with abnormal renal, hematological and hepatic laboratory values. Manage patients according to routine clinical guidelines.

Vaccinations

Avoid use of live vaccines with baricitinib.

Hypersensitivity

If a serious hypersensitivity occurs, discontinue baricitinib while evaluating the potential causes of the reaction.

See **Warnings and Precautions** in the FDA approved full prescribing information for additional information on risks associated with longer-term treatment with baricitinib.

Serious Side Effects

Serious venous thrombosis, including pulmonary embolism, and serious infections have been observed in COVID-19 patients treated with baricitinib and are known adverse drug reactions of baricitinib.

Scientific Evidence Supporting This EUA

ACTT-2 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2) Study in Hospitalized Adults Diagnosed with COVID-19 Infection

A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (ACTT-2, NCT04401579) of hospitalized adults with confirmed SARS-CoV-2 infection compared treatment with baricitinib, a JAK inhibitor, plus remdesivir, an anti-viral (combination group; n=515) with placebo plus remdesivir (placebo group; n=518). Patients had to have laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as well as at least one of the following to be enrolled in the trial: radiographic infiltrates by imaging, SpO₂ ≤94% on room air, a requirement for supplemental oxygen, or a requirement for mechanical ventilation. Patients treated with the combination received the following regimen:

- Baricitinib 4 mg once daily (orally) for 14 days or until hospital discharge
- Remdesivir 200 mg on Day 1 and 100 mg once daily (via intravenous infusion) on subsequent days for a total treatment duration of 10 days or until hospital discharge

For the overall population (N=1033 patients) at randomization, mean age was 55 years (with 30% of patients aged 65 or older); 63% of patients were male, 51% were Hispanic or Latino, 48% were White, 15% were Black or African American, and 10% were Asian; 14% did not require supplemental oxygen, 55% required supplemental oxygen, 21% required noninvasive ventilation or high-flow oxygen, and 11% required invasive

mechanical ventilation or ECMO. The most common comorbidities were obesity (56%), hypertension (52%), and type 2 diabetes (37%). Demographics and disease characteristics were balanced across the combination group and the placebo group.

The primary endpoint, for the intent to treat population, was time to recovery within 29 days after randomization. Recovery was defined as being discharged from the hospital without limitations on activities, being discharged from the hospital with limitations on activities and/or requiring home oxygen or hospitalized but not requiring supplemental oxygen and no longer requiring medical care. The key secondary endpoint was clinical status on Day 15 assessed on an 8-point ordinal scale (OS) consisting of the following categories:

1. Not hospitalized, no limitations on activities [OS-1];
2. Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen [OS-2];
3. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care [OS-3];
4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise) [OS 4];
5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen [OS 5];
6. Hospitalized, on noninvasive ventilation or high-flow oxygen devices [OS 6];
7. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO [OS 7]; and
8. Death [OS 8]

For the overall population, the median time to recovery (defined as discharged from hospital or hospitalized but not requiring supplemental oxygen or ongoing medical care) was 7 days for baricitinib + remdesivir compared to 8 days for placebo + remdesivir [hazard ratio: 1.15 (95% CI 1.00, 1.31); p=0.047].

Patients assigned to baricitinib + remdesivir were more likely to have a better clinical status (according to an 8-point ordinal scale) at Day 15 compared to patients assigned to placebo + remdesivir [odds ratio: 1.26 (95% CI 1.01, 1.57); p=0.044].

The proportion of patients who died or progressed to noninvasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation by Day 29 was lower in baricitinib + remdesivir (23%) compared to placebo + remdesivir (28%) [odds ratio: 0.74 (95% CI 0.56, 0.99); p=0.039]. Patients who required noninvasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation (including ECMO) at baseline needed to worsen by at least 1 point on an 8-point ordinal scale to progress.

The proportion of patients who died by Day 29 was 4.7% (24/515) for baricitinib + remdesivir vs. 7.1% (37/518) for placebo + remdesivir [Kaplan Meier estimated difference in Day 29 probability of mortality: -2.6% (95% CI -5.8%, 0.5%)].

Data on deaths, serious adverse events (SAEs), AEs leading to discontinuation, infections and VTEs are summarized in Table 3.

Table 3: Comparisons and Confidence Intervals for Adverse Events in the As-Treated Population^{a,b}

Patients with at least 1:	PBO + RDV (N = 509) n (%)	BARI + RDV (N = 507) n (%)	Risk Difference % (95% CI)
AE	242 (48)	210 (41)	-6 (-12, 0)
Grade 3-4 AE	238 (47)	207 (41)	-6 (-12, 0)
SAE	103 (20)	77 (15)	-5 (-10, 0)
SAE with fatal outcome	31 (6)	19 (4)	-2 (-5, 0)
AE leading to discontinuation of study drug	59 (12)	34 (7)	-5 (-8, -1)
Infections	50 (10)	32 (6)	-4 (-7, 0)
VTE	16 (3)	21 (4)	1 (-1, 3)
Pulmonary Embolism	2 (0.4)	5 (1)	0.6 (-0.4, 1.6)

^a Abbreviations: AE = adverse event; BARI + RDV = baricitinib plus remdesivir; NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Disease; N = number of patients in the As-Treated Population; n = number of patients reporting at least 1 event; PBO + RDV = placebo plus remdesivir; SAE = serious adverse event; VTE = venous thromboembolic events.

^b Patients are counted once for each category regardless of the number of events.

How Supplied/Storage and Handling

How Supplied

Baricitinib 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.

Under this EUA, baricitinib is supplied in 30 count bottles as follows:

- OLUMIANT (baricitinib) 1 mg (NDC 0002-4732-30)
- OLUMIANT (baricitinib) 2 mg (NDC 0002-4182-30)

Storage and Handling

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F).

Keep out of reach of children.

Important Information for Patients, Parents and Caregivers

See Fact Sheets for Patients, Parents and Caregivers.

INSTRUCTIONS FOR HEALTHCARE PROVIDERS

As the healthcare provider, you must communicate to your patient or parent/caregiver, as age appropriate, information consistent with the “Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers” (and provide a copy of the Fact Sheet) prior to the patient receiving baricitinib, including:

- FDA has authorized the emergency use of baricitinib, in combination with remdesivir, to treat suspected or laboratory-confirmed COVID-19 in hospitalized adults and pediatric patients 2 years or older requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). This is not an FDA-approved use of baricitinib.
- The patient or parent/caregiver has the option to accept or refuse baricitinib.
- The significant known and potential risks and benefits of baricitinib, and the extent to which such potential risks and benefits are unknown.

- Information on available alternative treatments and the risks and benefits of those alternatives, including clinical trials.

If providing this information will delay the administration of baricitinib to a degree that would endanger the lives of patients, the information must be provided to the patients as soon as practicable after baricitinib is administered.

For information on clinical trials that are testing the use of baricitinib for COVID-19, please see www.clinicaltrials.gov.

MANDATORY REQUIREMENTS FOR BARICITINIB ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

In order to mitigate the risks of using this approved product for an unapproved use under EUA and to optimize the potential benefit of baricitinib, the following items are required. Use of baricitinib under this EUA is limited to the following (all requirements **must** be met):

1. Treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or ECMO.
2. As the healthcare provider, communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers” prior to the patient receiving baricitinib. Healthcare providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient’s medical record that the patient/caregiver has been:
 - a. Given the “Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers”,
 - b. Informed of alternatives to receiving authorized baricitinib, and
 - c. Informed that baricitinib is an approved drug that is authorized for the unapproved use under this Emergency Use Authorization.
3. Patients must have an eGFR, aminotransferases, and CBC with differential determined prior to first administration of baricitinib.
4. The prescribing healthcare provider and/or the provider’s designee are/is responsible for mandatory reporting of all medication errors and all serious adverse events* potentially related to baricitinib treatment within 7 calendar days from the onset of the event. The reports should include unique identifiers and the words “Baricitinib treatment under Emergency Use Authorization (EUA)” in the description section of the report.
 - Submit adverse event reports to FDA MedWatch using one of the following methods:
 - Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm, or
 - By using a postage-paid Form FDA 3500 (available at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM163919.pdf>) and returning by mail (MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), or by fax (1-800-FDA-0178), or
 - Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form
 - Submitted reports should include in the field name, “Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error” the statement “**Baricitinib treatment under Emergency Use Authorization (EUA).**”

*Serious Adverse Events are defined as:

- death;
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

5. The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee are/is to provide mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors following receipt of baricitinib.

6. **OTHER REPORTING REQUIREMENTS**

Report adverse events or medication errors to Lilly at:

1-855-LillyC19 (1-855-545-5921)

In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:

Eli Lilly and Company, Global Patient Safety

Fax: 1-317-277-0853

E-mail: mailindata_gsmtindy@lilly.com

APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES

There is no adequate, approved and available alternative to baricitinib, in combination with remdesivir, for treatment of suspected or laboratory confirmed COVID-19 in hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or ECMO. Additional information on COVID-19 treatments can be found at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. The healthcare provider should visit <https://clinicaltrials.gov/> to determine whether the patient may be eligible for enrollment in a clinical trial.

AUTHORITY FOR ISSUANCE OF THE EUA

The Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS) has declared a public health emergency that justifies the emergency use of baricitinib to treat COVID-19 caused by SARS-CoV-2. In response, the Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the unapproved use of baricitinib, in combination with remdesivir, for the treatment of suspected or laboratory confirmed COVID-19 in hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or ECMO.¹ As a healthcare provider, you must comply with the mandatory requirements of the EUA (see "MANDATORY REQUIREMENTS FOR BARICITINIB ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION" above).

FDA issued this EUA, requested by Eli Lilly and Company based on the submitted data.

¹ The health care provider should visit clinicaltrials.gov to determine whether there is an active clinical trial for the product in this disease/condition and whether enrollment of the patient(s) in a clinical trial is more appropriate than product use under this EUA.

Although limited scientific information is available, based on the totality of the scientific evidence available to date, it is reasonable to believe that baricitinib may be effective for treatment of COVID-19 in certain patients as specified in this Fact Sheet. You may be contacted and asked to provide information to help with the assessment of the use of the product during this emergency.

This EUA for baricitinib will end when the Secretary determines that the circumstances justifying the EUA no longer exist or when there is a change in the approval status of the product such that an EUA is no longer needed.

CONTACT INFORMATION

If you have questions, please contact:
1-855-LillyC19 (1-855-545-5921)
For additional information visit:
www.baricitinibemergencyuse.com

END FACT SHEET

Literature issued November 2020

Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA
Copyright © 2020, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

BAR-0001-EUA HCP-20201119

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) $< 1 \times 10^9$ cells/L and Absolute Lymphocyte Count (ALC) $< 0.5 \times 10^9$ 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 $< 1 \times 10^9$ cells/L, ALC $< 0.5 \times 10^9$ 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

Dose dependent increases in blood alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) activity were reported in patients treated with baricitinib compared to placebo (see section 4.8). Increases in ALT and 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 $ANC < 1 \times 10^9$ 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 $ALC < 0.5 \times 10^9$ 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.

Diverticulitis

Events of diverticulitis and gastrointestinal perforation have been reported in clinical trials and from postmarketing sources. Baricitinib should be used with caution in patients with diverticular disease and especially in patients chronically treated with concomitant medications associated with an increased risk of diverticulitis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and opioids. Patients presenting with new onset abdominal signs and symptoms should be evaluated promptly for early identification of diverticulitis or gastrointestinal perforation.

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 ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ 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	Diverticulitis
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 10⁹ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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, dose dependent increases in blood ALT and AST activity were also reported in studies extended over week 16. 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 ($> 5 \times \text{ULN}$) 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 $\geq 5 \times \text{ULN}$ 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 1×10^9 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 $\text{ANC} < 1 \times 10^9$ 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 600×10^9 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 600×10^9 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 $\mu\text{mol/L}$ 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>All patients on background MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>On background cDMARDs⁵ if on stable cDMARD at study entry</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>On background cDMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 \leq 3.3 and CDAI \leq 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 \leq 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 .

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ 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 ($\text{CDAI} \leq 10$) after at least 15 months of treatment with Olumiant 4 mg once daily were re-randomized 1:1 in a double-blind manner to continue 4 mg once daily or reduce dose to 2 mg once daily. The majority of patients maintained low disease activity or remission based on CDAI score:

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

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

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)

Study	Monotherapy						TCS Combination		
	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.

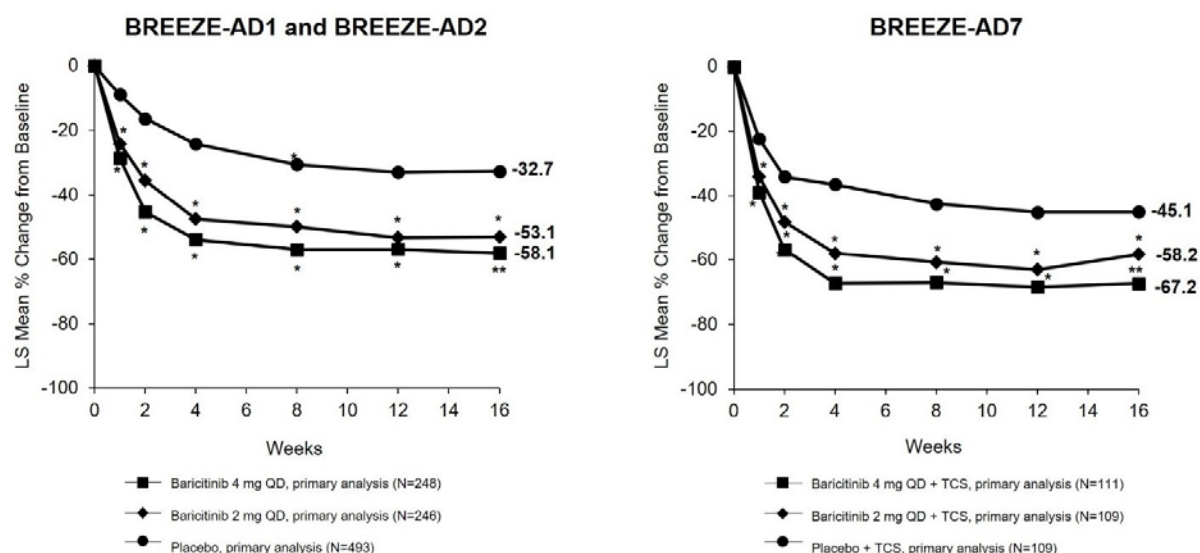
^a Full analysis set (FAS) including all randomised patients.

^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

Study	Monotherapy						TCS Combination		
	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		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
Treatment group			
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. C_{max} 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 \geq 65 years or \geq 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
- have had diverticulitis (a type of inflammation of the large intestine) or ulcers in stomach or intestines (see section 4)

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)
- severe abdominal pain especially accompanied with fever, nausea and vomiting.

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
- medicines that may increase your risk of diverticulitis such as a non-steroidal anti-inflammatory medicines (usually used to treat painful and/or inflammatory conditions of muscle or joints) and/or opioids (used to treat severe pain), and/or corticosteroids (usually used to treat inflammatory conditions) (see section 4)

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 blood 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)
- diverticulitis (painful inflammation of small pockets in the lining of your intestine)

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

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.

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ 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

Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

This leaflet was last revised in

Other sources of information

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

QR code to be included + www.olumiant.eu

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

**Information for Patients about OLUMIANT®
(baricitinib)**

This document contains important information you should be aware of before and during treatment with Olumiant.

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

Your name:

Doctor's name (who prescribed Olumiant):

Doctor's phone number:

Pregnancy

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

Infections:

Olumiant may make an existing infection worse or increase the chance of you getting a new infection 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

Annex IV

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing
authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for baricitinib, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

The MAH was asked to analyse the frequency of Adverse Events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) in baricitinib CT depending on the dose (≤ 2 mg/d or ≥ 4 mg/d) in shorter (up to 16 weeks) and longer (over 16 weeks) clinical trials in RA and jointly in clinical trials for various indications. In the Extended 2-mg vs 4-mg analysis set submitted, the Exposure Adjusted Incidence Rate (EAIR) for any hepatic Standardized MedDRA Query (SMQ) event was higher in the 4-mg group (5.1) than in the 2-mg group (3.1). Based on “Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19 August 2020)”, and in light of the data submitted, the PRAC was of the opinion that the effect of baricitinib on blood ALT and AST activity appears to be dose related and recommended an update of section 4.4 of the SmPC to modify the wording on “Hepatic transaminase elevations” to indicate that this effect is dose-dependent and update of section 4.8 of the SmPC “Hepatic transaminase elevations” accordingly. The PRAC concluded that the product information of products containing baricitinib should be amended accordingly.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for baricitinib the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing baricitinib is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

Baricitinib: Core Data Sheet

INN name: baricitinib

オルミエント錠 4 m g

オルミエント錠 2 m g

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 同種同効品一覽表..... 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。

本剤の申請効能・効果である SARS-Cov-2 による肺炎に対して日本において使用が推奨されている医薬品として、重症感染症の効能・効果を有するデキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム及び SARS-CoV-2 による感染症の効能・効果を有するレムデシビルが承認されている。本剤の薬理作用を踏まえ、本項ではデキサメタゾン及びデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムを同種同効薬に選択した。

これらの医薬品に関する情報を、本剤の案と共に表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	オルミエント錠 4 mg オルミエント錠 2 mg	デカドロンエリキシル 0.01%	デカドロン錠 0.5mg デカドロン錠 4mg	デカドロン注射液 1.65mg デカドロン注射液 3.3mg デカドロン注射液 6.6mg
一般名	バリシチニブ	デキサメタゾン	デキサメタゾン	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
会社名	日本イーライリリー株式会社	日医工株式会社	日医工株式会社	アスペンジャパン株式会社
効能又は効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> <p>○アトピー性皮膚炎</p> <p>○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）</p>	<p>○慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症、下垂体抑制試験</p> <p>○関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛</p> <p>○エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症</p> <p>○ネフローゼ及びネフローゼ症候群</p> <p>○うつ血性心不全</p> <p>○気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病</p> <p>○重症感染症（化学療法と併用する）</p>	<p>○慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症、下垂体抑制試験</p> <p>○関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛</p> <p>○エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症</p> <p>○ネフローゼ及びネフローゼ症候群</p> <p>○うつ血性心不全</p> <p>○気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病</p> <p>○重症感染症（化学療法と併用する）</p>	<p>○内分泌疾患</p> <p>慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）〔筋肉内注射〕</p> <p>急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射〕</p> <p>副腎性器症候群〔*筋肉内注射〕</p> <p>亜急性甲状腺炎〔*筋肉内注射〕</p> <p>甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕</p> <p>甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症〔*筋肉内注射〕</p> <p>特発性低血糖症〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕</p> <p>○リウマチ性疾患、結合組織炎及び関節炎</p> <p>関節リウマチ〔筋肉内注射、関節腔内注射〕</p> <p>若年性関節リウマチ（スチル病を含む）〔筋肉内注射、関節腔内注射〕</p> <p>リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射〕</p>

	<p>○ 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血</p> <p>○ 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎</p> <p>○ 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）</p> <p>○ 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）</p> <p>○ サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）</p> <p>○ 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓のう炎（抗結核剤と併用する）</p> <p>○ 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄網膜炎</p> <p>○ 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移</p> <p>○ 特発性低血糖症</p> <p>○ 原因不明の発熱</p> <p>○ 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲</p> <p>○ 蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）</p>	<p>○ 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血</p> <p>○ 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎</p> <p>○ 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）</p> <p>○ 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）</p> <p>○ サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）</p> <p>○ 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓のう炎（抗結核剤と併用する）</p> <p>○ 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄網膜炎</p> <p>○ 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移</p> <p>○ 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）</p> <p>○ 特発性低血糖症</p> <p>○ 原因不明の発熱</p> <p>○ 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮</p>	<p>リウマチ性多発筋痛〔筋肉内注射〕</p> <p>強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）〔筋肉内注射〕</p> <p>強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎〔関節腔内注射〕</p> <p>関節周囲炎（非感染性のものに限る）〔軟組織内注射、腱鞘内注射、滑液嚢内注入〕</p> <p>腱炎（非感染性のものに限る）〔軟組織内注射、腱鞘内注射〕</p> <p>腱鞘炎（非感染性のものに限る）〔腱鞘内注射〕</p> <p>腱周囲炎（非感染性のものに限る）〔軟組織内注射、腱鞘内注射、滑液嚢内注入〕</p> <p>滑液包炎（非感染性のものに限る）〔滑液嚢内注入〕</p> <p>変形性関節症（炎症症状がはっきり認められる場合）〔関節腔内注射〕</p> <p>非感染性慢性関節炎〔関節腔内注射〕</p> <p>痛風性関節炎〔関節腔内注射〕</p> <p>○ 膠原病</p> <p>エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）〔* 静脈内注射、* 点滴静脈内注射、筋肉内注射〕</p> <p>全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）〔* 静脈内注射、* 点滴静脈内注射、筋肉内注射〕</p> <p>多発性筋炎（皮膚筋炎）〔* 静脈内注射、* 点滴静脈内注射、筋肉内注射〕</p> <p>強皮症〔* 筋肉内注射〕</p> <p>○ 腎疾患</p> <p>ネフローゼ及びネフローゼ症候群〔* 静脈内注射、* 点滴静脈内注射、* 筋肉内注射〕</p> <p>○ 心疾患</p> <p>うっ血性心不全〔* 静脈内注射、* 点滴静脈内注射、* 筋肉内注射〕</p> <p>○ アレルギー性疾患</p> <p>気管支喘息〔静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射（但し、筋肉内注射以外の投与法では不適當な場合に限る）、ネブライザー〕</p> <p>喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）〔* 筋肉内注射、ネブライザー〕</p> <p>喘息発作重積状態〔静脈内注射、点滴静脈内注射〕</p> <p>薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）〔* 静</p>
--	---	--	--

	<p>○ 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）</p> <p>○ 卵管整形術後の癒着防止</p> <p>○ 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結</p> <p>○ ★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）</p> <p>（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Sencar-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色剥離疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状剥離疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ</p> <p>○ 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法</p>	<p>質機能不全患者に対する外科的侵襲</p> <p>○ 蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）</p> <p>○ 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）</p> <p>○ 卵管整形術後の癒着防止</p> <p>○ 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結</p> <p>○ ★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）</p> <p>（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Sencar-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色剥離疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状剥離疹を含む）、</p>	<p>脈内注射、＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>血清病〔静脈内注射、点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>アナフィラキシーショック〔静脈内注射、点滴静脈内注射]</p> <p>○血液疾患</p> <p>紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血球を含む）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>上記疾患のうち髄膜白血病〔脊髄腔内注入]</p> <p>再生不良性貧血〔静脈内注射、点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>凝固因子の障害による出血性素因〔静脈内注射、点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>顆粒球減少症（本態性、続発性）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>○消化器疾患</p> <p>潰瘍性大腸炎〔＊静脈内注射、＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>限局性腸炎〔＊静脈内注射、＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）〔＊静脈内注射、＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>○肝疾患</p> <p>劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）〔静脈内注射、＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射]</p> <p>肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）〔＊筋肉内注射]</p> <p>○肺疾患</p> <p>びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）〔＊静脈内注射、点滴静脈内注射、ネブライザー]</p> <p>○重症感染症</p> <p>重症感染症（化学療法と併用する）〔静脈内注射、点</p>
--	--	---	--

		<p>(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)、眼科領域の術後炎症</p> <p>○ 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法</p> <p>○ 難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)</p> <p>○ 嗅覚障害、急性・慢性(反復性)唾液腺炎</p> <p>★: 外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること</p>	<p>潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ</p> <p>○ 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)、眼科領域の術後炎症</p> <p>○ 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法</p> <p>○ 難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)</p> <p>○ 嗅覚障害、急性・慢性(反復性)唾液腺炎</p> <p>★: 外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること</p>	<p>滴静脈内注射、*筋肉内注射]</p> <p>○結核性疾患</p> <p>結核性髄膜炎(抗結核剤と併用する)[脊髄腔内注入]</p> <p>結核性胸膜炎(抗結核剤と併用する)[胸腔内注入]</p> <p>○神経疾患</p> <p>脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]</p> <p>末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]</p> <p>重症筋無力症[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]</p> <p>多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]</p> <p>小舞蹈病[*筋肉内注射]</p> <p>顔面神経麻痺[*筋肉内注射]</p> <p>脊髄蜘蛛膜炎[*筋肉内注射]</p> <p>○悪性腫瘍</p> <p>悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]</p> <p>好酸性肉芽腫[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]</p> <p>乳癌の再発転移[*筋肉内注射]</p> <p>○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>多発性骨髄腫[点滴静脈内注射]</p> <p>○抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)[静脈内注射、点滴静脈内注射]</p> <p>○外科疾患</p> <p>副腎摘除[静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射]</p> <p>臓器・組織移植[*筋肉内注射]</p> <p>侵襲後肺水腫[静脈内注射、ネブライザー]</p>
--	--	---	--	---

				<p>副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲〔＊筋肉内注射〕</p> <p>外科的ショック及び外科的ショック様状態〔静脈内注射〕</p> <p>脳浮腫〔静脈内注射〕</p> <p>輸血による副作用〔静脈内注射〕</p> <p>気管支痙攣（術中）〔静脈内注射〕</p> <p>蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）〔＊筋肉内注射〕</p> <p>手術後の腹膜癒着防止〔腹腔内注入〕</p> <p>○整形外科疾患</p> <p>椎間板ヘルニアにおける神経根炎（根性坐骨神経痛を含む）〔硬膜外注射〕</p> <p>脊髄浮腫〔静脈内注射、硬膜外注射〕</p> <p>○産婦人科疾患</p> <p>卵管整形術後の癒着防止〔＊筋肉内注射〕</p> <p>○泌尿器科疾患</p> <p>前立腺癌（他の療法が無効な場合）〔＊筋肉内注射〕</p> <p>陰茎硬結〔＊筋肉内注射、局所皮内注射〕</p> <p>○皮膚科疾患</p> <p>★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと。局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする）〔＊筋肉内注射、局所皮内注射〕</p> <p>★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）〔＊筋肉内注射、局所皮内注射〕</p> <p>蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）〔＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射〕</p> <p>★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕〔＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射〕</p>
--	--	--	--	---

			<p>上記疾患のうち★尋常性乾癬〔局所皮内注射〕</p> <p>★掌蹠膿疱症（重症例に限る）〔＊筋肉内注射〕</p> <p>★扁平苔癬（重症例に限る）〔＊筋肉内注射、局所皮内注射〕</p> <p>成年性浮腫性硬化症〔＊筋肉内注射〕</p> <p>紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）〔＊筋肉内注射〕</p> <p>粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕〔＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射〕</p> <p>★円形脱毛症（悪性型に限る）〔局所皮内注射〕</p> <p>天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Sencar-Usher症候群、増殖性天疱瘡）〔＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射〕</p> <p>デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）〔＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射〕</p> <p>帯状疱疹（重症例に限る）〔＊筋肉内注射〕</p> <p>★紅皮症（ヘブラ紅色秕糠疹を含む）〔＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射〕</p> <p>★早期ケロイド及びケロイド防止〔局所皮内注射〕</p> <p>新生児スクレレーマ〔＊筋肉内注射〕</p> <p>○眼科疾患</p> <p>内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）〔＊静脈内注射、＊筋肉内注射、結膜下注射、球後注射、点眼〕</p> <p>外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）〔＊静脈内注射、＊筋肉内注射、結膜下注射、球後注射〕</p> <p>眼科領域の術後炎症〔＊静脈内注射、＊筋肉内注射、結膜下注射、点眼〕</p> <p>○耳鼻咽喉科疾患</p> <p>急性・慢性中耳炎〔＊静脈内注射、＊点滴静脈内注</p>
--	--	--	---

			<p>射、＊筋肉内注射、中耳腔内注入]</p> <p>滲出性中耳炎・耳管狭窄症 [＊静脈内注射、＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射、中耳腔内注入、耳管内注入]</p> <p>メニエル病及びメニエル症候群 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射]</p> <p>急性感音性難聴 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射]</p> <p>血管運動（神経）性鼻炎 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]</p> <p>アレルギー性鼻炎 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]</p> <p>花粉症（枯草熱） [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]</p> <p>副鼻腔炎・鼻茸 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、鼻茸内注射]</p> <p>進行性壊疽性鼻炎 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、喉頭・気管注入]</p> <p>喉頭炎・喉頭浮腫 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、喉頭・気管注入]</p> <p>喉頭ポリープ・結節 [＊静脈内注射、＊点滴静脈内注射、＊筋肉内注射、ネブライザー、喉頭・気管注入]</p> <p>食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用后）及び食道拡張術後 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、食道注入]</p> <p>耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、軟組織内注射、局所皮内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、鼻甲介内注射、喉頭・気管注入、中耳腔内注入、食道注入]</p> <p>○歯科・口腔外科疾患 難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの） [軟組織内注射]</p> <p>＊印：下記の場合にのみ用いること</p> <p>1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射 経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時</p> <p>2) 筋肉内注射 経口投与不能時</p>
--	--	--	---

				★印：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること
添付文書改訂日	承認申請中	2020 年 7 月改訂	2020 年 7 月改訂	2020 年 7 月改訂

貯法：室温保存
有効期間：5年

承認番号	22000AMX01400000
販売開始	1961年 4月

副腎皮質ホルモン製剤

処方箋医薬品^{注)}

デキサメタゾン エリキシル

デカドロンエリキシル0.01% DECADRON Elixir

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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 次の薬剤を使用中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）、リルピピリン塩酸塩、リルピピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン、リルピピリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタピン、リルピピリン塩酸塩・ドルテグラビルナトリウム、ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 [10.1 参照]
3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	デカドロンエリキシル0.01%
有効成分	1mL中 デキサメタゾン 0.1mg
添加剤	グリセリン、エタノール（95）、安息香酸、サッカリンナトリウム水和物、赤色2号、香料

3.2 製剤の性状

販売名	デカドロンエリキシル0.01%
剤形・性状	エリキシル剤 赤色澄明の液で、ペパーミント及びチェリー様のにおいを有し、強い甘味がある。
pH	3.0～3.4
4. 効能又は効果
○慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症、下垂体抑制試験
○関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
○エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
○ネフローゼ及びネフローゼ症候群
○うつ血性心不全
○気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
○重症感染症（化学療法と併用する）
○溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血
○限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
○重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
○劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
○サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

- 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓炎（抗結核剤と併用する）
○脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎
○悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状肉腫）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
○特発性低血糖症
○原因不明の発熱
○副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
○蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
○強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
○卵管整形術後の癒着防止
○前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
○*湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周囲の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、*痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、*乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、積留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱症、ライター症候群〕、*掌蹼膿疱症（重症例に限る）、*扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、*円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、*紅皮症（ヘブラ紅色乾癬を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状乾癬を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
○内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
○急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
○難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）
○嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
★：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

6. 用法及び用量

デキサメタゾンとして、通常成人1日0.5～8mgを1～4回に分割経口投与する。小児には1日0.15～4mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。
- 8.1.1 投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
- 8.1.2 投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- 8.1.3 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- 8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。[11.1.1 参照]
- 8.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。[11.1.1 参照]
- 8.3.1 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 8.3.2 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
- 8.3.3 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 8.4 連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。[9.1.1、11.1.6 参照]

〈強皮症〉

- 8.5 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]
- (2) 消化性潰瘍の患者
粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。[11.1.3 参照]
- (3) 精神病の患者
中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。[11.1.4 参照]
- (4) 結核性疾患の患者
免疫抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]
- (5) 単純疱疹性角膜炎の患者
免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

- (6) 後嚢白内障の患者
水晶体線維に影響し、後嚢白内障が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.6 参照]

- (7) 緑内障の患者
眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.6 参照]

- (8) 高血圧症の患者
ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。

- (9) 電解質異常のある患者
ナトリウム・水貯留作用により、電解質異常が増悪するおそれがある。

- (10) 血栓症の患者
血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。[11.1.7 参照]

- (11) 最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒を遅延するおそれがある。

- (12) 急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。

- (13) コントロール不良の糖尿病の患者

糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。

- 9.1.2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者を除く）

免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

- 9.1.3 糖尿病の患者

糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。[11.1.2 参照]

- 9.1.4 骨粗鬆症の患者

骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。[11.1.5 参照]

- 9.1.5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

- 9.1.6 脂肪肝の患者

脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

- 9.1.7 脂肪塞栓症の患者

脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増悪するおそれがある。

- 9.1.8 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪することがある。

- 9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。[11.1.1 参照]

- 9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 腎不全の患者

症状が増悪するおそれがある。

- 9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 肝硬変の患者

慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

- 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

デキサメタゾン0.8mgをマウスの妊娠8日から14日までの各日にそれぞれ1回投与した試験、及び0.08mgを妊娠9日から13日の各日を投与初日としそれぞれ4日間連続投与した試験において、口蓋裂の発生が認められている¹⁾。

- 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

- 9.7 小児等

- 9.7.1 観察を十分に行うこと。小児等の発育抑制があらわれることがある。

- 9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

- 9.7.3 低出生体重児で、脳性麻痺、一過性の肥大型心筋症が起こることが報告されている。

- 9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素系チトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。また、CYP3A4の誘導作用をもつ。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム ノックピン シアナミド シアナミド [2.2 参照]	急性ジスルフィラム・シアナミド-アルコール反応（顔面潮紅、血圧降下、胸部圧迫感、心悸亢進、頻脈、悪心、嘔吐、頭痛、失神、めまい、痙攣、呼吸困難、視力低下等）があらわれることがある。	本剤はエタノールを含有しているため、ジスルフィラム・シアナミド-アルコール反応を起こすことがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿） ミニリンメルト [2.2 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明
* リルピピリン塩酸塩 エジュラント リルピピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン オデフシイ リルピピリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩・エムトリシタビン コムブレラ リルピピリン塩酸塩・ドルテグラビル ナトリウム ジャルカ ダクラタスビル塩酸塩 ダクルインザ アスナプレビル スンバプラ ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 ジメンシー [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。

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
* 主にCYP3A4で代謝される薬剤 イマチニブ エブレレノン エレトリプタン ドネベジル等	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。
* カスポファンギン	カスポファンギンの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起きると考えられる。
CYP3A4を誘導する薬剤 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン等	本剤の作用が減弱することが報告されている。	これらの薬剤はチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン	本剤の作用が減弱することが報告されている。	フェニトインがチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
	併用により、フェニトインの血中濃度が上昇又は低下するとの報告がある。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル	本剤のAUCの上昇あるいはこれらの薬剤のAUCが低下するおそれがある。	チトクロームP450に対して競合する可能性がある。また、本剤がチトクロームP450を誘導することより、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。
* アプレピタント	本剤の作用が増強されるおそれがある。	アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール	副腎皮質ホルモン剤の作用が増強されるとの報告がある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
* メフロキン	併用により本剤又はメフロキンの血中濃度が増強されるおそれがある。	メフロキンはCYP3Aにより代謝されることが示唆されており、相互に影響を受ける可能性が考えられる。
シクロスポリン	副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある。	シクロスポリンの代謝を阻害する。
サリチル酸誘導体 アスピリン	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血液凝固促進作用がある。
* 糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
血圧降下剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） トリクロルメチアジド フロセミド	併用により、低カリウム血症があらわれることがある。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
* カルシウム受容体作動薬 エボカルセト エテルカルセチド シナカルセト	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
エフェドリン	副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するとの報告がある。	機序不明
* サリドマイド	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
	海外において、多発性骨髄腫における本剤との併用により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）が発現したとの報告がある。	機序不明

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 誘発感染症、感染症の増悪（いずれも頻度不明）
B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。
[8.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.9 参照]
- 11.1.2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（いずれも頻度不明）
[9.1.3 参照]
- 11.1.3 消化性潰瘍、消化管穿孔、肺炎（いずれも頻度不明）
[9.1.1 参照]
- 11.1.4 精神変調、うつ状態、痙攣（いずれも頻度不明）
[9.1.1 参照]
- 11.1.5 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折（いずれも頻度不明）
[9.1.4 参照]
- 11.1.6 緑内障、後嚢白内障（いずれも頻度不明）
[8.4、9.1.1 参照]
- 11.1.7 血栓塞栓症（頻度不明）
[9.1.1 参照]
- 11.2 その他の副作用

	頻度不明
内分泌	月経異常
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、空素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下いっ血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
過敏症	発疹
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、しゃっくり

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。
- 12.2 副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチンを接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

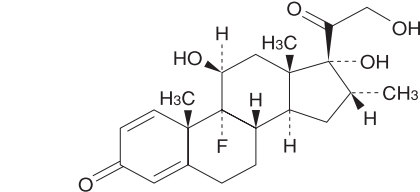
18. 薬効薬理

18.1 作用機序

合成副腎皮質ホルモンで、天然の糖質コルチコイドと同じ機序により、起炎物質の生合成抑制と炎症細胞の遊走抑制により抗炎症作用を現す。細胞質あるいは核内に存在する受容体に結合すると、核内に移行して特定の遺伝子の転写を開始あるいは阻害する。転写が開始されて合成される代表的なタンパク質はリポコルチン-1であるが、これはホスホリパーゼA2を阻害して結果的にプロスタグランジン類、トロンボキサン類、ロイコトリエン類などの起炎物質の産生を低下させる²⁾、³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デキサメタゾン（Dexamethasone）
化学名：9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione
分子式：C₂₂H₂₉FO₅
分子量：392.46
性 状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール、エタノール（95）又はアセトンにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
結晶多形が認められる。
化学構造式：



融 点：約245℃（分解）

20. 取扱い上の注意

20.1 開封後は密栓して保管すること。

22. 包装

250mL [1瓶（褐色）]

23. 主要文献

- 1) 藤野博 他：先天異常, 1965；5（4）：235
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016；C3170-C3177
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016；C4149-C4154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



貯法：室温保存
有効期間：3年

	0.5mg	4 mg
承認番号	22000AMX00571000	22600AMX00512000
販売開始	1959年 7月	2014年 6月

副腎皮質ホルモン製剤

処方箋医薬品^{注)}

デキサメタゾン錠

デカドロン錠0.5mg
デカドロン錠4mg
DECADRON Tablets

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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 次の薬剤を使用中の患者：デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）、リルピピリン塩酸塩、リルピピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、リルピピリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン、リルピピリン塩酸塩・ドルテグラビルナトリウム、ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	デカドロン錠0.5mg	デカドロン錠4mg
有効成分	1錠中 デキサメタゾン 0.5mg	1錠中 デキサメタゾン 4mg
添加剤	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		デカドロン錠0.5mg	デカドロン錠4mg
剤 形		割線入りの五角形の素錠	
色 調		白色	淡赤色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		6.3	7.4
厚さ (mm)		2.4	2.8
質量 (mg)		93.5	150
本体コード		n 535	n 545 4
包装コード		㊞535	㊞545

4. 効能又は効果

- 慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医源性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症、下垂体抑制試験
- 関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
- エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
- ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- うつ血性心不全

- 気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
- 重症感染症（化学療法と併用する）
- 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血
- 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
- 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
- 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
- サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
- 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓炎（抗結核剤と併用する）
- 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄細網膜炎
- 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状肉肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
- 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）
- 特発性低血糖症
- 原因不明の発熱
- 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
- 蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
- 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
- 卵管整形術後の癒着防止
- 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
- *湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、*痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、*乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、積留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱症、ライター症候群〕、*掌跖膿疱症（重症例に限る）、*扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA血管炎（重症例に限る）、ウェーバー・クリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性皮膚炎、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、*円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡）、デュエリング

- 疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色秕糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状秕糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
- 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
 - 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
 - 難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）
 - 嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
- ★：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

6. 用法及び用量

〈抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）〉

通常、成人にはデキサメタゾンとして1日4～20mgを1～2回に分割経口投与する。

ただし、1日最大20mgまでとする¹⁾。

〈上記以外の効能共通〉

デキサメタゾンとして、通常成人1日0.5～8mgを1～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。
- 8.1.1 投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
- 8.1.2 投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- 8.1.3 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- 8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。[11.1.1 参照]
- 8.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。[11.1.1 参照]
- 8.3.1 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 8.3.2 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
- 8.3.3 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
- 8.4 連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。[9.1.1、11.1.6 参照]
- 〈抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）〉
- 8.5 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対しては、本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。また、適応患者の選択にあたっては各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照して十分注意すること。
- 〈強皮症〉
- 8.6 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

(2) 消化性潰瘍の患者

粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。[11.1.3 参照]

(3) 精神病の患者

中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。[11.1.4 参照]

(4) 結核性疾患の患者

免疫抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

(5) 単純疱疹性角膜炎の患者

免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

(6) 後嚢白内障の患者

水晶体線維に影響し、後嚢白内障が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.6 参照]

(7) 緑内障の患者

眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.6 参照]

(8) 高血圧症の患者

ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。

(9) 電解質異常のある患者

ナトリウム・水貯留作用により、電解質異常が増悪するおそれがある。

(10) 血栓症の患者

血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。[11.1.7 参照]

(11) 最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒を遅延するおそれがある。

(12) 急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。

(13) コントロール不良の糖尿病の患者

糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。

9.1.2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者を除く）

免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.3 糖尿病の患者

糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.4 骨粗鬆症の患者

骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

9.1.6 脂肪肝の患者

脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9.1.7 脂肪塞栓症の患者

脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増悪するおそれがある。

9.1.8 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪することがある。

9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。[11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

デキサメタゾン0.8mgをマウスの妊娠8日から14日までの各日にそれぞれ1回投与した試験、及び0.08mgを妊娠9日から13日の各

日を投与初日としそれぞれ4日間連続投与した試験において、口蓋裂の発生が認められている²⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。小児等の発育抑制があらわれることがある。

9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

9.7.3 低出生体重児で、脳性麻痺、一過性の肥大型心筋症が起こることが報告されている。

9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。また、CYP3A4の誘導作用をもつ。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿） ミニリンメルト [2.2 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明
* リルビピリン塩酸塩 エジュラント リルビピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン オデフシ リルビピリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン コムプレラ リルビピリン塩酸塩・ドルテグラビル ナトリウム ジャルカ ダクラタスビル塩酸塩 ダクルインザ アスナプレビル スンベプラ ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル ベクラブビル塩酸塩 ジメンシー [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。

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
* 主にCYP3A4で代謝される薬剤 イマチニブ エプレレノン エレトリプタン ドネペジル等	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。
* カスポファンギン	カスポファンギンの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起きると考えられる。
CYP3A4を誘導する薬剤 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン等	本剤の作用が減弱することが報告されている。	これらの薬剤はチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	本剤の作用が減弱することが報告されている。	フェニトインがチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
	併用により、フェニトインの血中濃度が上昇又は低下するとの報告がある。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル	本剤のAUCの上昇あるいはこれらの薬剤のAUCが低下するおそれがある。	チトクロームP450に対して競合する可能性がある。また、本剤がチトクロームP450を誘導することにより、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。
* アプレピタント	本剤の作用が増強されるおそれがある。	アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール	副腎皮質ホルモン剤の作用が増強されるとの報告がある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
* メフロキン	併用により本剤又はメフロキンの血中濃度が変動するおそれがある。	メフロキンはCYP3Aにより代謝されることが示唆されており、相互に影響を受ける可能性が考えられる。
シクロスポリン	副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある。	シクロスポリンの代謝を阻害する。
サリチル酸誘導体 アスピリン	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血液凝固促進作用がある。
* 糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
血圧降下剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） トリクロルメチアジド フロセミド	併用により、低カリウム血症があらわれることがある。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
* カルシウム受容体作動薬 エボカルセト エテルカルセチド シナカルセト	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
エフェドリン	副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*サリドマイド	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
	海外において、多発性骨髄腫における本剤との併用により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）が発現したとの報告がある。	機序不明

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 誘発感染症、感染症の増悪（いずれも頻度不明）
B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。
[8.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.9 参照]

11.1.2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（いずれも頻度不明）
[9.1.3 参照]

11.1.3 消化性潰瘍、消化管穿孔、肺炎（いずれも頻度不明）
[9.1.1 参照]

11.1.4 精神変調、うつ状態、痙攣（いずれも頻度不明）
[9.1.1 参照]

11.1.5 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折（いずれも頻度不明）
[9.1.4 参照]

11.1.6 緑内障、後嚢白内障（いずれも頻度不明）
[8.4、9.1.1 参照]

11.1.7 血栓塞栓症（頻度不明）
[9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
内分泌	月経異常
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下いっ血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
過敏症	発疹
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、しゃっくり

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。

12.2 副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチンを接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

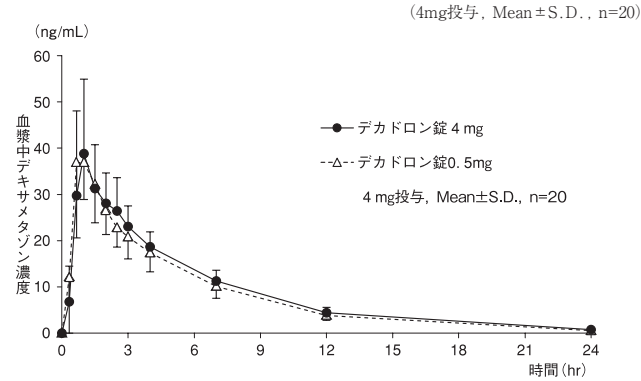
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

デカドロン錠4mg 1錠及びデカドロン錠0.5mg 8錠（デキサメタゾンとして4mg）をクロスオーバー法により健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中デキサメタゾン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

	判定パラメーター		参考パラメーター	
	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
デカドロン錠 4mg	213.0±38.1	46.6±10.4	1.22±0.59	4.26±0.56
デカドロン錠 0.5mg	198.9±40.7	43.6±11.6	1.06±0.58	4.06±0.44



18. 薬効薬理

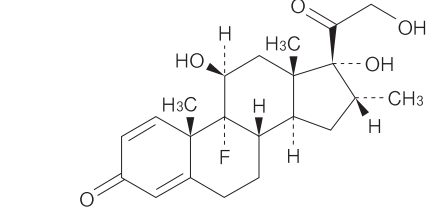
18.1 作用機序

合成副腎皮質ホルモンで、天然の糖質コルチコイドと同じ機序により、起炎物質の生合成抑制と炎症細胞の遊走抑制により抗炎症作用を現す。細胞質あるいは核内に存在する受容体に結合すると、核内に移行して特定の遺伝子の転写を開始あるいは阻害する。転写が開始されて合成される代表的なタンパク質はリポコルチン-1であるが、これはホスホリパーゼA₂を阻害して結果的にプロスタグランジン類、トロンボキサン類、ロイコトリエン類などの起炎物質の産生を低下させる⁴⁾、⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デキサメタゾン（Dexamethasone）
化学名：9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione
分子式：C₂₂H₂₉FO₅
分子量：392.46
性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール、エタノール（95）又はアセトンにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約245℃（分解）

22. 包装

〈デカドロン錠0.5mg〉
100錠 [10錠×10：PTP]
500錠 [10錠×50：PTP]
〈デカドロン錠4mg〉
100錠 [10錠×10：PTP；乾燥剤入り]
500錠 [10錠×50：PTP；乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 抗がん剤報告書：デキサメタゾン（薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成17年1月21日）
- 2) 藤野博 他：先天異常. 1965；5（4）：235
- 3) 神谷有久理 他：診療と新薬. 2014；51（3）：244-250
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016；C3170-C3177
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016；C4149-C4154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



	1.65mg	3.3mg	6.6mg
承認番号	22100AMX01399	22100AMX01400	22100AMX01401
販売開始	1963年10月	1970年6月	1959年11月

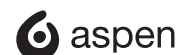
副腎皮質ホルモン剤
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液

デカドロン®注射液 1.65mg
デカドロン®注射液 3.3mg
デカドロン®注射液 6.6mg

DECADRON® Phosphate Injection

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



1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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 感染症のある関節腔内、滑液嚢内、腱鞘内又は腱周囲〔免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- 2.3 動揺関節の関節腔内〔関節症状が増悪するおそれがある。〕
- 2.4 次の薬剤を投与中の患者：
- デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）
- 〈本剤全身投与の患者〉
- ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル
- 〈本剤全身投与の患者（ただし単回投与の場合を除く）〉
- リルピピリン塩酸塩、リルピピリン塩酸塩・テノホビル アラナフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン、ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩
- [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

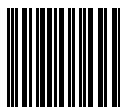
販売名	デカドロン注射液 1.65mg	デカドロン注射液 3.3mg	デカドロン注射液 6.6mg
有効成分	1アンプル（0.5mL）中 デキサメタゾン 1.65mg （デキサメタゾンリン酸 エステルナトリウムと して2.2mg）	1アンプル（1mL）中 デキサメタゾン 3.3mg （デキサメタゾンリン酸 エステルナトリウムと して4.4mg）	1バイアル（2mL）中 デキサメタゾン 6.6mg （デキサメタゾンリン酸 エステルナトリウムと して8.8mg）
添加剤 （1mL中）	亜硫酸水素ナトリウム0.5mg、クレアチニン8mg、パラオキシ安息香酸プロピル0.2mg、パラオキシ安息香酸メチル1.5mg、クエン酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム		

3.2 製剤の性状

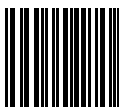
販売名	デカドロン注射液 1.65mg	デカドロン注射液 3.3mg	デカドロン注射液 6.6mg
剤形	アンプル		バイアル
pH	7.0～8.5		
浸透圧比	0.7～0.9（生理食塩液に対する比）		
性状	無色澄明の水性注射剤		

4. 効能・効果

- 内分泌疾患
慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）〔筋肉内注射〕
急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射〕
副腎性器症候群〔*筋肉内注射〕
亜急性甲状腺炎〔*筋肉内注射〕
甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症〔*筋肉内注射〕
特発性低血糖症〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
- リウマチ性疾患、結合織炎及び関節炎
関節リウマチ〔筋肉内注射、関節腔内注射〕
若年性関節リウマチ（スチル病を含む）〔筋肉内注射、関節腔内注射〕
リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射〕
リウマチ性多発筋痛〔筋肉内注射〕
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）〔筋肉内注射〕
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎〔関節腔内注射〕
関節周囲炎（非感染性のものに限る）〔軟組織内注射、腱鞘内注射、滑液嚢内注入〕
腱炎（非感染性のものに限る）〔軟組織内注射、腱鞘内注射〕
腱鞘炎（非感染性のものに限る）〔腱鞘内注射〕
腱周囲炎（非感染性のものに限る）〔軟組織内注射、腱鞘内注射、滑液嚢内注入〕
滑液包炎（非感染性のものに限る）〔滑液嚢内注入〕
変形性関節症（炎症症状がはっきり認められる場合）〔関節腔内注射〕
非感染性慢性関節炎〔関節腔内注射〕
痛風性関節炎〔関節腔内注射〕
- 膠原病
エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射〕
全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射〕
多発性筋炎（皮膚筋炎）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射〕
強皮症〔*筋肉内注射〕
- 腎疾患
ネフローゼ及びネフローゼ症候群〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
- 心疾患
うっ血性心不全〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕



- アレルギー性疾患
 - 気管支喘息〔静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射（但し、筋肉内注射以外の投与方法では不適当な場合に限る）、ネブライザー〕
 - 喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）〔*筋肉内注射、ネブライザー〕
 - 喘息発作重積状態〔静脈内注射、点滴静脈内注射〕
 - 薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 血清病〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - アナフィラキシーショック〔静脈内注射、点滴静脈内注射〕
- 血液疾患
 - 紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 上記疾患のうち髄膜白血病〔脊髄腔内注入〕
 - 再生不良性貧血〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 凝固因子の障害による出血性素因〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 顆粒球減少症（本態性、続発性）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
- 消化器疾患
 - 潰瘍性大腸炎〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 限局性腸炎〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
- 肝疾患
 - 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）〔静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）〔*筋肉内注射〕
- 肺疾患
 - びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）〔*静脈内注射、点滴静脈内注射、ネブライザー〕
- 重症感染症
 - 重症感染症（化学療法と併用する）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
- 結核性疾患
 - 結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）〔脊髄腔内注入〕
 - 結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）〔胸腔内注入〕
- 神経疾患
 - 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入〕
 - 末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）〔*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入〕
 - 重症筋無力症〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入〕
 - 多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入〕
 - 小舞蹈病〔*筋肉内注射〕
 - 顔面神経麻痺〔*筋肉内注射〕
 - 脊髄蜘蛛膜炎〔*筋肉内注射〕
- 悪性腫瘍
 - 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状肉腫）及び類似疾患（近縁疾患）〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入〕
 - 好酸性肉芽腫〔静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 乳癌の再発転移〔*筋肉内注射〕
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
 - 多発性骨髄腫〔点滴静脈内注射〕
- 抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）
 - 〔静脈内注射、点滴静脈内注射〕
- 外科疾患
 - 副腎摘除〔静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射〕
 - 臓器・組織移植〔*筋肉内注射〕
 - 侵襲後肺水腫〔静脈内注射、ネブライザー〕
 - 副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲〔*筋肉内注射〕
 - 外科的ショック及び外科的ショック様状態〔静脈内注射〕
 - 脳浮腫〔静脈内注射〕
 - 輸血による副作用〔静脈内注射〕
 - 気管支痙攣（術中）〔静脈内注射〕
 - 蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）〔*筋肉内注射〕
 - 手術後の腹膜炎着防止〔腹腔内注入〕
- 整形外科疾患
 - 椎間板ヘルニアにおける神経根炎（根性坐骨神経痛を含む）〔硬膜外注射〕
 - 脊髄浮腫〔静脈内注射、硬膜外注射〕
- 産婦人科疾患
 - 卵管整形術後の癒着防止〔*筋肉内注射〕
- 泌尿器科疾患
 - 前立腺癌（他の療法が無効な場合）〔*筋肉内注射〕
 - 陰茎硬結〔*筋肉内注射、局所皮内注射〕
- 皮膚科疾患
 - *湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと。局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする）〔*筋肉内注射、局所皮内注射〕
 - *痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）〔*筋肉内注射、局所皮内注射〕
 - 蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）〔*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - *乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕〔*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 上記疾患のうち*尋常性乾癬〔局所皮内注射〕
 - *掌蹠膿疱症（重症例に限る）〔*筋肉内注射〕
 - *扁平苔癬（重症例に限る）〔*筋肉内注射、局所皮内注射〕
 - 成年性浮腫性硬化症〔*筋肉内注射〕
 - 紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）〔*筋肉内注射〕
 - 粘膜皮膚眼症候群（開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍）〔*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - *円形脱毛症（悪性型に限る）〔局所皮内注射〕
 - 天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡）〔*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - デュリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）〔*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - 帯状疱疹（重症例に限る）〔*筋肉内注射〕
 - *紅皮症（ヘブラ紅色靴擦疹を含む）〔*点滴静脈内注射、*筋肉内注射〕
 - *早期ケロイド及びケロイド防止〔局所皮内注射〕
 - 新生児スクレレーマ〔*筋肉内注射〕
- 眼科疾患
 - 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）〔*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜下注射、球後注射、点眼〕
 - 外眼及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹



彩毛様体炎) [*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜下注射、球後注射]

眼科領域の術後炎症 [*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜下注射、点眼]

○耳鼻咽喉科疾患

急性・慢性中耳炎 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射、中耳腔内注入]

滲出性中耳炎・耳管狭窄症 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射、中耳腔内注入、耳管内注入]

メニエル病及びメニエル症候群 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射]

急性感音性難聴 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射]

血管運動 (神経) 性鼻炎 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]

アレルギー性鼻炎 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]

花粉症 (枯草熱) [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]

副鼻腔炎・鼻茸 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、鼻茸内注射]

進行性壊疽性鼻炎 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、喉頭・気管注入]

喉頭炎・喉頭浮腫 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、喉頭・気管注入]

喉頭ポリープ・結節 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射、ネブライザー、喉頭・気管注入]

食道の炎症 (腐蝕性食道炎、直達鏡使用後) 及び食道拡張術後 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、食道注入]

耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、軟組織内注射、局所皮内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、鼻甲介内注射、喉頭・気管注入、中耳腔内注入、食道注入]

○歯科・口腔外科疾患

難治性口内炎及び舌炎 (局所療法で治癒しないもの) [軟組織内注射]

*印：下記の場合にのみ用いること

1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射

経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時

2) 筋肉内注射

経口投与不能時

★印：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

6. 用法・用量

通常、成人に対する用法・用量は下表の通りである。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
静脈内注射	1回1.65～6.6mg、3～6時間毎
点滴静脈内注射	1回1.65～8.3mg、1日1～2回
筋肉内注射	1回1.65～6.6mg、3～6時間毎
関節腔内注射	1回0.66～4.1mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
軟組織内注射	1回1.65～5.0mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
腱鞘内注射	1回0.66～2.1mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
滑液嚢内注入	1回0.66～4.1mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
硬膜外注射	1回1.65～8.3mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
脊髄腔内注入	1回0.83～4.1mg、週1～3回
胸腔内注入	1回0.83～4.1mg、週1～3回
腹腔内注入	1回1.65mg
局所皮内注射	1回0.04～0.08mg宛0.83mgまで、週1回
結膜下注射	1回0.33～2.1mg、 その際の液量は0.2～0.5mLとする

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
球後注射	1回0.83～4.1mg、 その際の液量は0.5～1.0mLとする
点眼	1回0.21～0.83mg/mL溶液1～2滴、1日3～8回
ネブライザー	1回0.08～1.65mg、1日1～3回
鼻腔内注入	1回0.08～1.65mg、1日1～3回
副鼻腔内注入	1回0.08～1.65mg、1日1～3回
鼻甲介内注射	1回0.66～4.1mg
鼻茸内注射	1回0.66～4.1mg
喉頭・気管注入	1回0.08～1.65mg、1日1～3回
中耳腔内注入	1回0.08～1.65mg、1日1～3回
耳管内注入	1回0.08～1.65mg、1日1～3回
食道注入	1回0.83～1.65mg

〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
点滴静脈内注射	ピンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩との併用において、デキサメタゾンの投与量及び投与法は、通常1日量デキサメタゾンを33mgとし、21日から28日を1クールとして、第1日目から第4日目、第9日目から第12日目、第17日目から第20日目に、投与する。 なお、投与量及び投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる。

〈抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンなど) 投与に伴う消化器症状 (悪心・嘔吐)〉

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
静脈内注射 点滴静脈内注射	通常、成人には1日3.3～16.5mgを、1日1回又は2回に分割して投与する。 ただし、1日最大16.5mgまでとする。

7. 用法・用量に関連する注意

悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。

8.1.1 投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
8.1.2 投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

8.1.3 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

8.1.4 眼科用に用いる場合には原則として2週間以上の長期投与は避けること。

8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。[11.1.2参照]

8.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
[11.1.2参照]

8.3.1 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

8.3.2 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

- 8.3.3 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
- 8.4 連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査することが望ましい。[9.1.1、11.1.7参照]〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
- 8.5 本療法は、中心静脈カテーテルを留置して行う必要がある。本療法を行う際には、感染症の合併に注意すること。
- 8.6 本療法を行う多発性骨髄腫の患者のうち、高齢者、特に全身状態不良例では感染症の合併に注意すること。
- 〈強皮症〉
- 8.7 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]
- (2) 消化性潰瘍の患者
粘膜防御能の低下により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。[11.1.4参照]
- (3) 精神病の患者
中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。[11.1.5参照]
- (4) 結核性疾患の患者
免疫抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]
- (5) 単純疱疹性角膜炎の患者
免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]
- (6) 後嚢白内障の患者
水晶体線維に影響し、後嚢白内障が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.7参照]
- (7) 緑内障の患者
眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.7参照]
- (8) 高血圧症の患者
ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。
- (9) 電解質異常のある患者
ナトリウム・水貯留作用により、電解質異常が増悪するおそれがある。
- (10) 血栓症の患者
血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。[11.1.8参照]
- (11) 最近行った内臓の手術創のある患者
創傷治癒を遅延するおそれがある。
- (12) 急性心筋梗塞を起こした患者
心破裂を起こしたとの報告がある。
- (13) コントロール不良の糖尿病の患者
糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 ウイルス性結膜・角膜疾患、結核性眼疾患、真菌性眼疾患及び急性化膿性眼疾患の患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、眼科的投与は避けること。免疫抑制作用により、これらの症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.3 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者を除く）
免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.4 糖尿病の患者

糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.5 骨粗鬆症の患者

骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.6 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期の延長がみられ、副作用が起りやすい。

9.1.7 脂肪肝の患者

脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9.1.8 脂肪塞栓症の患者

脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増悪するおそれがある。

9.1.9 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪することがある。

9.1.10 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。[11.1.2参照]

9.1.11 薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者

副腎皮質ホルモン剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させたとの報告がある。[11.1.9参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起りやすい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物実験で催奇形作用が報告されている。

本剤（デキサメタゾンとして1日0.15mg）をマウスの妊娠11日から14日まで4日間にわたり筋肉内注射した試験において、口蓋裂の発生が認められている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

- 9.7.1 観察を十分に行うこと。小児等の発育抑制があらわれることがある。

- 9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

- 9.7.3 筋肉内又は皮内投与はなるべく避けること。小児等では、特に投与部位の組織の萎縮（陥没）を起こしやすい。

- 9.7.4 低出生体重児で、脳性麻痺、一過性の肥大型心筋症が起ることが報告されている。

9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。また、CYP3A4の誘導作用をもつ。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.4参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明
〈本剤全身投与の患者〉 ダクラタスビル塩酸塩 ダクルインザ アスナプレビル スンベプラ 〈本剤全身投与の患者（ただし単回投与の場合を除く）〉 リルビリン塩酸塩 エジュラント リルビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタピン オデフシィ ドルテグラビルナトリウム・リルビリン塩酸塩 ジャルカ [2.4参照]	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。

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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱することが報告されている。	これらの薬剤がチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン	本剤の作用が減弱することが報告されている。	フェニトインがチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
	併用により、フェニトインの血中濃度が上昇又は低下するとの報告がある。	機序不明
サリチル酸誘導体 アスピリン等	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血液凝固促進作用がある。
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
血圧降下剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） トリクロルメチアジド フロセミド	併用により、低カリウム血症があらわれることがある。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある。	シクロスポリンの代謝を阻害する。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール	副腎皮質ホルモン剤の作用が増強されるとの報告がある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルリトナビル等	本剤のAUCの上昇あるいはこれらの薬剤のAUCが低下するおそれがある。	チトクロームP450に対して競合する可能性がある。また、本剤がチトクロームP450を誘導することより、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。
エフェドリン	副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するとの報告がある。	機序不明
サリドマイド	海外において、多発性骨髄腫における本剤との併用により、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）が発現したとの報告がある。	機序不明

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 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
失神、意識喪失、呼吸困難、顔面蒼白、血圧低下等の症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

11.1.2 誘発感染症（頻度不明）、感染症の増悪（頻度不明）[9.1.1参照]
誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.1、9.1.3、9.1.10参照]

11.1.3 続発性副腎皮質機能不全（頻度不明）、糖尿病（頻度不明）[9.1.4参照]

11.1.4 消化性潰瘍（頻度不明）、消化管穿孔（頻度不明）、膵炎（頻度不明）[9.1.1参照]

11.1.5 精神変調（頻度不明）、うつ状態（頻度不明）、痙攣（頻度不明）[9.1.1参照]

11.1.6 骨粗鬆症（頻度不明）、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死（頻度不明）、ミオパシー（頻度不明）、脊椎圧迫骨折（頻度不明）、長骨の病的骨折（頻度不明）[9.1.5参照]

11.1.7 緑内障（頻度不明）、後嚢白内障（頻度不明）
[8.4、9.1.1参照]

11.1.8 血栓塞栓症（頻度不明）[9.1.1参照]

11.1.9 喘息発作（頻度不明）[9.1.11参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
内分泌	月経異常
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
投与部位	〈関節腔内投与〉 関節の不安定化 ^{〔注1〕} 、疼痛・腫脹・圧痛の増悪 〈筋肉内又は皮内投与〉 組織の萎縮による陥没（局所）
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス

	頻度不明
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、しゃっくり、刺激感（ピリピリした痛み、しびれ、ひきつり感等） ^{注2)}

注1) これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので、投与後は患者をしばらく安静にさせること。

注2) 静脈内投与した際に、発現したとの報告がある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。

12.2 副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈静脈内投与〉

14.1.1 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するため、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。

〈筋肉内投与〉

14.1.2 下記の点に注意すること。

- ・筋肉内投与は、やむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。
- ・同一部位への反復注射は行わないこと。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ・注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチンを接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人10例にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デキサメタゾンとして20mg）を静注した場合、速やかに水解されて遊離型デキサメタゾンに変換され、血漿中遊離型デキサメタゾン濃度は、投与後約5分で最高値（ $58.1 \pm 6.2 \mu\text{g/dL}$ ）を示し、半減期は 4.74 ± 0.43 時間であった²⁾。

16.5 排泄

健康成人10例にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デキサメタゾンとして20mg）を静注した場合、主として尿中に排泄され、静注後24時間までの遊離型デキサメタゾン排泄率は $5.98 \pm 0.93\%$ を示した²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デキサメタゾンはグルココルチコイドに属し、すぐれた糖質代謝作用を有し、抗炎症・抗リウマチ・抗アレルギー作用を発揮する一方、鉱質代謝作用が比較的弱いことが認められている（ラット及びマウス）^{3,4)}。
コルチコイド活性に関する動物実験から抗炎症作用（抗肉芽腫作用）、胸腺退縮作用、肝グリコーゲン沈着作用が明らかにされている（ラット）^{4,5)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（Dexamethasone sodium phosphate）

化学名

9-Fluoro-11 β , 17, 21-trihydroxy-16 α -methyl-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione 21- (disodium phosphate)

分子式

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_8\text{P}$

分子量

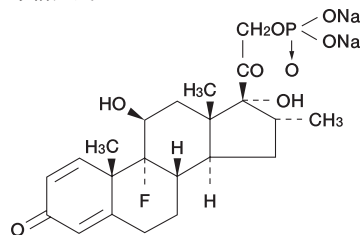
516.40

性状

白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかにエタノール臭がある。

水に溶けやすく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン又はクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性である。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

デキサメタゾン水性注射剤は光にあたると徐々に分解するので注意すること。

22. 包装

〈デカドロン注射液1.65mg〉

0.5mL：10アンプル、50アンプル

〈デカドロン注射液3.3mg〉

1mL：10アンプル、50アンプル

〈デカドロン注射液6.6mg〉

2mL：10バイアル、50バイアル

23. 主要文献

- 1) Pinsky, L. et al. : Science. 1965 ; 147 : 402-403
- 2) 中村毅：臨床薬理. 1981 ; 12 (1) : 1-16
- 3) Thompson, J. et al. : J Exp Med. 1970 ; 131 (3) : 429-442
- 4) 梅原千治ほか：ステロイドホルモンV 南江堂1967
- 5) Bonta, I. L. et al. : Research Release Report No.2 1960

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アスペンジャパン株式会社

〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号

カスタマーセンター

TEL：0120-161-576

FAX：0120-788-654

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アスペンジャパン株式会社

東京都千代田区九段北一丁目8番10号

オルミエント錠 4 m g

オルミエント錠 2 m g

1.8 添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	1
1.8.1 添付文書（案）	1
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	12
1.8.2.1 効能・効果（案）	12
1.8.2.2 設定根拠	12
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	13
1.8.3.1 用法・用量（案）	13
1.8.3.2 設定根拠	14
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠	14
1.8.3.4 参考文献	15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	16

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。

**20XX-XX改訂（第X版、効能変更）
 *2020年12月改訂（第3版、効能変更）
 貯 法:室温保存
 有効期間:3年

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
 バリシチニブ錠

日本標準商品分類番号
 87 3999

オルミエント®錠4mg オルミエント®錠2mg

（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

Olumiant® tablets

	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、2.5、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、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

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

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

〈関節リウマチ〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2.2 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
 * 2.3 好中球数が500/mm³未満の患者 [8.3、9.1.9、11.1.3参照]
 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉

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

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

* 2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]

* 2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者 [8.3、9.1.11、11.1.3参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

** 2.9 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m²未満）の患者 [7.8、9.2.2、16.6.1参照]



** 2.10 リンパ球数が200/mm³未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]

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

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○アトピー性皮膚炎^注

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

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。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

**5.5 酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。[17.1.9参照]

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉

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。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、総投与期間は14日間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉

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

7.3 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.4、9.2.5、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 \geq 60	4mgを1日1回投与
中等度	30 \leq eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

〈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。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

**7.7 SARS-CoV-2による肺炎に対するレムデシビル以外の薬剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

**7.8 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。重度の腎機能障害（15 \leq eGFR<30mL/分/1.73m²）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、下表を参考に投与することができる。[2.9、9.2.2-9.2.5、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 \geq 60	4mgを1日1回投与
中等度	30 \leq eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	15 \leq eGFR<30	2mgを48時間ごとに1回投与(投与回数は最大7回)
	eGFR<15	投与しない

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、2.5、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、2.2、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。[2.3、2.7、2.8、2.10、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。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

****8.12** 本剤投与時には、やむを得ない場合を除き、抗凝固薬の投与等による血栓塞栓予防を行うこと。[11.1.6参照]

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（関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合は重篤な感染症、SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.5、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、2.2、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、2.2、8.2、11.1.1参照]

- ・胸部画像検査で陈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、2.5、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。[2.3、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

****9.1.10** リンパ球減少（関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合はリンパ球数500/mm³未満、SARS-CoV-2による肺炎の場合はリンパ球数200/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。[2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

****9.1.11** ヘモグロビン値減少（関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合はヘモグロビン値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。[2.8、8.3、11.1.3参照]

9.2 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。

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉

9.2.1 重度の腎機能障害患者

投与しないこと。[2.6、7.3、16.6.1参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

****9.2.2** 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m²未満）の患者

投与しないこと。[2.9、7.8、16.6.1参照]

****9.2.3** 重度の腎機能障害患者（透析患者又は末期腎不全の患者を除く）

重度の腎機能障害（15≤eGFR<30mL/分/1.73m²）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、2mgを48時間ごとに投与することができる。本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.8、16.6.1参照]

〈効能共通〉

****9.2.4** 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。[7.3、7.8、16.6.1参照]

****9.2.5** 軽度の腎機能障害患者

[7.3、7.8、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、11.1.4参照]

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⁾。[2.4、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 [7.1、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、2.5、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、関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎患者では500/mm³未満、SARS-CoV-2による肺炎患者では200/mm³未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。
ヘモグロビン値:関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎患者において、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断すること。

[2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11参照]

****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、9.3参照]

***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%^{注1)}、4%^{注2)})

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[8.12、9.1.6参照]

注1) 関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験における発現割合

注2) SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした臨床試験における発現割合

***11.2 その他の副作用**

副作用分類	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。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

****14.2 薬剤投与時の注意**

本剤の経口投与が困難な場合、懸濁させた上で経口、胃瘻、経鼻又は経口胃管での投与を考慮できる。

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、2.5参照]

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（毛虫虫症並びに細菌、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-∞} (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）

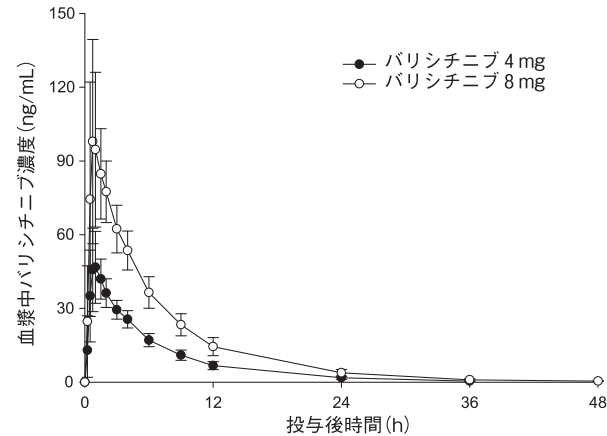


図1) 健康被験者にバリシチニブ4及び8mg^{注7)}を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

*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_{τ,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_{τ,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-∞}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-∞}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¹⁴C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¹⁴C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-∞}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-∞}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）。[2.6、2.9、7.3、7.8、9.2.1-9.2.5参照]

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-∞}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ドの併用によりバリシチニブのAUC_{0-∞}は約2倍に増加した¹⁶⁾（外国人データ）。[7.1、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-∞}	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	0.98 ^{注3)} , ^{注4)} (0.933, 1.032)	1.008 ^{注3)} , ^{注4)} (0.917, 1.108)

注3) AUC_{τ,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IC₅₀が算出可能な程度の代謝阻害は認められず（IC₅₀>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（IC₅₀>100μmol/L）、OAT2（IC₅₀=99.1μmol/L）、OAT3（IC₅₀=8.4μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC₅₀=6.9μmol/L）、OCT2（IC₅₀=11.6μmol/L）、OATP1B3（IC₅₀=49.4μmol/L）、BCRP（IC₅₀=50.3μmol/L）、MATE1（IC₅₀=76.7μmol/L）、MATE2-K（IC₅₀=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-∞}	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_{τ,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)
	ACR20改善率 ^{注17)}	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
日 本 人 部 分 集 団	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nder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)}。[7.2参照]

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)}。[7.2参照]

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nder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ヶ月以上継続され、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⁾。[7.2参照]

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)}

		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nder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、7.2参照]

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-ADTM 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nder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、7.2参照]

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nder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1mg）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、7.2参照]

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nder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)

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

****17.1.9 国際共同第III相試験【ACTT-2試験】**

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者1033例（日本人1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^{43),44)}。レムデシビル併用下、プラセボ又は本剤4mgを1日1回最長14日間経口投与した。レムデシビルは投与初日に200mg、2～10日目は100mgを1日1回静脈内投与した。なお、退院した場合には治療薬及びレムデシビルの投与を中止することとした。

また、本試験では静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、本剤群94.3%、プラセボ群94.5%の患者においてヘパリン（低分子ヘパリンを含む）が併用投与されていた。

本試験の主な選択・除外基準は下表の通りであった。

表19) ACTT-2試験の主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none">・SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中・PCR法又は同等の臨床検査でSARS-CoV-2感染と診断されている・以下のいずれか1つ以上を有する<ul style="list-style-type: none">・肺炎画像所見(胸部X線、CT検査等)・SpO₂が94%以下・酸素吸入を要する・人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺(ECMO)を要する
除外基準	<ul style="list-style-type: none">・AST又はALTが基準範囲上限の5倍超・eGFRが30mL/min未満、血液透析又は血液ろ過を受けている・好中球数が1000/mm³未満・リンパ球数が200/mm³未満・妊婦又は授乳婦

主要評価項目は、無作為化後28日時点での回復（8段階の順序尺度^{注53)}）のOS-1～3に該当）までの期間とされた。回復までの期間の中央値 [95%CI] は、本剤群で7 [6, 8] 日、プラセボ群で8 [7, 9] 日であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比 [95%CI] :1.15 [1.00～1.31]、層別Log-rank検定、p [両側] =0.047、有意水準 [両側] 0.05、図1参照）。

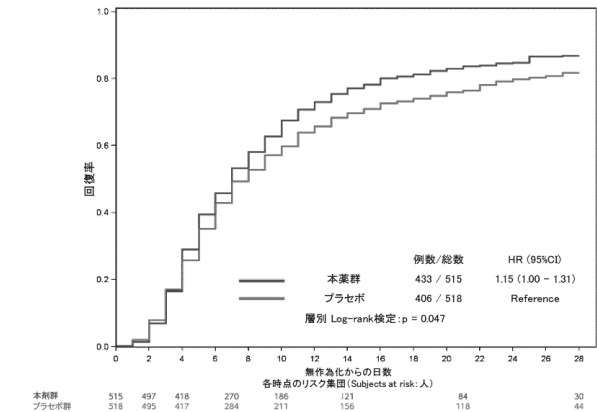


図1) 無作為化後28日時点での回復までの期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）
副次評価項目である無作為化後14日時点での8段階の順序尺度に基づく臨床状態の比例オッズ比 [95%CI] は1.26 [1.01, 1.57] であった。
また、ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目、副次評価項目の結果は下表のとおりであった。[5.5、9.1.9、9.1.10参照]

表20) ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目及び副次評価項目の結果

		ベースラインにおけるOS-4 ^{注54)}		ベースラインにおけるOS-5 ^{注54)}	
		本剤群 70例	プラセボ群 72例	本剤群 288例	プラセボ群 276例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	67例	69例	262例	243例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	5 [4, 6]	4 [4, 6]	5 [5, 6]	6 [5, 6]
	ハザード比 ^{注55)} [95%CI]	0.88 [0.62, 1.23]		1.17 [0.98, 1.39]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比 ^{注56)} [95%CI]		0.58 [0.31, 1.10]		1.19 [0.88, 1.62]	
		ベースラインにおけるOS-6 ^{注54)}		ベースラインにおけるOS-7 ^{注54)}	
		本剤群 103例	プラセボ群 113例	本剤群 54例	プラセボ群 57例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	82例	73例	22例	21例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	10 [9, 13]	18 [13, 21]	NE [25, NE]	NE [26, NE]
	ハザード比 ^{注55)} [95%CI]	1.51 [1.10, 2.08]		1.08 [0.59, 1.97]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比 ^{注56)} [95%CI]		2.25 [1.39, 3.64]		1.67 [0.82, 3.42]	

NE:Not Estimated

注53) 順序尺度 [OS-1:入院しておらず活動も制限されない、OS-2:入院していないが活動が制限される及び/又は在宅での酸素補充が必要、OS-3:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要としない、OS-4:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要とする（SARS-CoV-2感染症関連又はそれ以外）、OS-5:入院中で酸素吸入が必要、OS-6:入院中で非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用している、OS-7:入院中で侵襲的人工呼吸又はECMOによる管理を行っている、OS-8:死亡]

注54) ベースラインにおける実際の順序尺度に基づく結果

注55) 重症度（中等症、重症）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、重症度別及び順序尺度別の結果はCox比例ハザードモデル

注56) 重症度（中等症、重症）を共変量とした比例オッズモデル

ACTT-2試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与に関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集している^{注57)}。各群における有害事象の発現状況は以下の通りであった。本剤群で報告された主な副作用は、AST上昇（1.4%）、リンパ球数減少（1.2%）、肺塞栓症（0.8%）、ALT上昇（0.8%）、トランスアミナーゼ上昇（0.4%）、悪心（0.4%）であった。

表21) 各群における有害事象の発現割合^{注58)}

	本剤群	プラセボ群
グレード3又は4の有害事象	41% (207/507)	47% (238/509)
死亡に至った有害事象	4% (19/507)	6% (31/509)
重篤な有害事象	15% (77/507)	20% (103/509)
投与中止に至った有害事象	7% (34/507)	12% (59/509)
静脈血栓塞栓症 肺塞栓症	4% (21/507) 1% (5/507)	3% (16/509) 0.4% (2/509)

注57) グレードの評価はDivision of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1. [July 2017] に準じている。

注58) % (例数)、同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合は1例として集計

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⁴⁹⁾。パリチニブは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⁴⁹⁾。

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IC₅₀はそれぞれ、5.9、5.7、53及び>400nMである (*in vitro*)⁴⁶⁾。

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*)⁴⁷⁾。

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

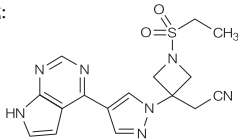
分 子 式: C₁₆H₁₇N₇O₂S

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

- 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)
- 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)
- 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)
- *44) 社内資料:アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.2.3.1.5.1)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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 2.7.2.2.3.1.4)
- 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 2.7.2.2.3.1.1)
- 社内資料:リファンピシンの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.3.1.2)
- 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 2.7.2.2.3.1.3)
- 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 2.7.2.2.3.1.6)
- 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 2.7.2.2.3.2.4, 2.7.2.2.3.1.7)
- 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)

- 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)
- 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)
- 社内資料:OAT2を阻害する可能性の評価(*in vitro*)
- 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)
- 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)
- 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 2.7.2.2.3.2.1)
- 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 2.7.2.2.3.2.2)
- 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 2.7.2.2.3.2.3)
- 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)
- Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
- 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)
- Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517
- 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, CTD 2.7.6.3.5)
- Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
- 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)
- Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
- 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)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.6.5)
- *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)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.6.3)
- *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)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.6.4)
- **43) 社内資料(NIAID ACTT-2試験)
- *44) Kalil AC, et al.:N. Engl. J. Med. 2021; 384(9):795-807
- Higashi Y.; Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
- Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
- 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

1.8.2 効能・効果 (案) 及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果 (案)

既存治療で効果不十分な下記疾患
 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
SARS-CoV-2 による肺炎 (ただし、酸素吸入を要する患者に限る)

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。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

5.5 酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺 (ECMO) 導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。

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、SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) 患者を対象とした第 3 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である I4V-MC-K001 (ACTT-2) 試験より得られた有効性及び安全性成績に基づき設定した。ACTT-2 試験は、COVID-19 入院患者を対象に、レムデシビル投与 (プラセボ併用、PBO+RDV) に対するバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法 (BARI+RDV) の安全性及び有効性を評価した国際共同第 3 相試験である。

ACTT-2 試験の結果、主要評価項目である Day 29 時点での回復までの期間の中央値は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して短く、回復のハザードが 15%増加した (ハザード比：1.15、95%信頼区間：1.00～1.31、 $p=0.047$)。また、主要副次評価項目である Day 15 時点での National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale (NIAID-OS) 改善のオッズは、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して高かった (オッズ比：1.26、95%信頼区間：1.01～1.57、 $p=0.044$)。

安全性の観点では、ACTT-2 試験の結果はバリシチニブの既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは特定されなかった。全体として、TEAE、TE-SAE、死亡に至った TE-SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも低かった。

有効性評価項目についてベースラインの NIAID-OS 別に評価した結果、主要評価項目である回復までの期間は、ベースラインの NIAID-OS が 5 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して回復までの期間が 1 日短く（ハザード比：1.17、95%信頼区間：0.98～1.39）、ベースラインの NIAID-OS が 6 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して回復までの期間が 8 日短かった（ハザード比：1.51、95%信頼区間：1.10～2.08）。また、Day 15 時点での NIAID-OS をベースラインの NIAID-OS 別に評価した結果、ベースラインの NIAID-OS が 5～7 の被験者ではいずれも、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して NIAID-OS 改善のオッズが数値的に高く、ベースラインの NIAID-OS が 6 の被験者では NIAID-OS 改善のオッズが最も高かった（オッズ比：2.25、95%信頼区間：1.39～3.64）。ベースラインの NIAID-OS が 5～7 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して改善が認められた被験者が多く、悪化した被験者は少なかった。特にベースラインの NIAID-OS が 6 及び 7 の被験者で悪化した被験者が少なかった。一方、疾患重症度がより軽症であるベースラインの NIAID-OS が 4 の被験者では、レムデシビルにバリシチニブを追加することによるベネフィットは示されなかった。以上より、ベースラインの NIAID-OS が 5～7 に相当する COVID-19 入院患者に対するバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法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、効能又は効果に関連する注意において、「酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。」を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉

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。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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、アトピー性皮膚炎〉

7.2 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。

7.3 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

〈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。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

7.7 SARS-CoV-2 による肺炎に対するレムデシビル以外の薬剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.8 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。重度の腎機能障害 ($15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$) がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、下表を参考に投与することができる。

腎機能障害 の程度	推算糸球体ろ過量 ($\text{eGFR: mL/分/1.73 m}^2$)	投与量
正常又は軽度	$\text{eGFR} \geq 60$	4mg を 1 日 1 回投与
中等度	$30 \leq \text{eGFR} < 60$	2mg を 1 日 1 回投与
重度	$15 \leq \text{eGFR} < 30$	2mg を 48 時間ごとに 1 回投与 (投与回数は最大 7 回)
	$\text{eGFR} < 15$	投与しない

下線部：変更

1.8.3.2 設定根拠

本申請用法及び用量 (案) は、SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) 患者を対象とした第 3 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である ACTT-2 試験より得られた有効性及び安全性成績に基づき設定した。ACTT-2 試験では、COVID-19 入院患者を対象に、レムデシビル投与 (プラセボ併用、PBO+RDV) に対するバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法 (BARI+RDV) の安全性及び有効性を評価した。ACTT-2 試験でのバリシチニブの用法・用量は JADN 試験等の結果をもとに検討された。JADN 試験は MTX に効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4、及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した国内第 2b 相用量探索試験である。JADN 試験の結果、バリシチニブ 12 週間の投与により IL-6 濃度が用量依存的に低下したこと (Stebbing et al. 2020)、及び、RA 患者を対象とした第 2 相並びに第 3 相試験の結果に基づき、ACTT-2 試験での用量は 4 mg 1 日 1 回投与が選択された。

第 1.8.2.2 項で述べたように、ACTT-2 試験において COVID-19 入院患者に対するバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法の有用性が示されたため、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

腎機能障害患者の用法及び用量

バリシチニブは大部分が腎臓より排泄されることが知られており、バリシチニブの曝露量は腎機能の低下に伴い増加する。成人 RA 及び AD 患者、健康被験者及び様々な程度の腎機能障害患者での PK はこれまでに詳細に検討されており、このメカニズムから、COVID-19 患者での PK は他の疾患と異ならないと考えられる。PK プロファイルに基づき、バリシチニブの推奨用量は以下のように設定した。

- eGFR が 60 mL/min/1.73m² 以上の成人患者：用量調節は不要
- 中等度腎機能障害 (eGFR が 30～60 mL/min/1.73m²) を有する成人患者：2 mg を 1 日 1 回投与

重度腎機能障害 (eGFR が 15～30 mL/min/1.73m² 未満) ではバリシチニブの AUC に約 4 倍の増加が認められ、C_{max} への影響は小さい (1.4 倍) ことが示された。重度腎機能障害患者に 2 mg を 48 時間ごとに投与すると、正常な腎機能の患者に 4 mg 1 日 1 回投与した場合と同程度の平均 1 日曝露量が得られると予測されることから、以下の患者に対するバリシチニブの短期間投与については、潜在的なベネフィットが潜在的リスクを上回る場合には 2 mg の 48 時間ごとの投与が適切な用量であると考えられる。

- 重度の腎機能障害 (eGFR が 15～30 mL/min/1.73m² 未満) を有する成人患者

1.8.3.4 参考文献

Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. EMBO Mol Med. 2020 Aug 7;12(8):e12697.

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
<p>1. 警告 〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>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、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2 参照]</p> <p>1.2 感染症</p> <p>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、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照]</p> <p>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、2.5、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]</p> <p>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〉</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>1.3 関節リウマチ、アトピー性皮膚炎および SARS-CoV-2 による肺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。</p> <p>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。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕〔1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照〕 2.3 好中球数が 500/mm³ 未満の患者〔8.3、9.1.9、11.1.3 参照〕 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕</p> <p>〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉 2.5 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕〔1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照〕 2.6 重度の腎機能障害を有する患者〔7.3、9.2.1、16.6.1 参照〕 2.7 リンパ球数が 500/mm³ 未満の患者〔8.3、9.1.10、11.1.3 参照〕 2.8 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者〔8.3、9.1.11、11.1.3 参照〕</p> <p>〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 2.9 透析患者又は末期腎不全（eGFR が 15 mL/min/1.73m² 未満）の患者〔7.8、9.2.2、16.6.1 参照〕 2.10 リンパ球数が 200/mm³ 未満の患者〔8.3、9.1.9、9.1.10、11.1.3 参照〕</p>	<p>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。</p> <p>2.2 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。</p> <p>2.3 好中球数が 500/mm³ 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。</p> <p>2.4 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。</p> <p>2.5 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。</p> <p>2.6 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。</p> <p>2.7 リンパ球数が 500/mm³ 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。</p> <p>2.8 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。</p> <p>2.9 本剤の主な排泄経路は腎排泄であり、透析患者、末期腎障害又は急性腎障害患者では、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 CCDS を元に設定した。</p> <p>2.10 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 US Fact sheet を元に設定した。</p>
<p>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、2.5、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、2.2、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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。〔2.3、2.7、2.8、2.10、9.1.9-9.1.11、11.1.3 参照〕</p> <p>8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（带状疱疹等）が報告されている。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带状疱疹であったこと、播種性带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〕</p> <p>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〕</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>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〕</p> <p>〈アトピー性皮膚炎〉</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>〈SARS-CoV-2 による肺炎〉</p> <p>8.12 <u>本剤投与時には、やむを得ない場合を除き、抗凝固薬の投与等による血栓塞栓予防を行うこと。</u>〔11.1.6 参照〕</p>	<p>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。</p> <p>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（带状疱疹等）が報告されていることから設定した。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>8.12 SARS-CoV-2 による肺炎患者は静脈血栓塞栓症のリスクが高いことが知られており、本剤投与によりリスクを上昇させる可能性があるため、CCDS を元に設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 <u>感染症（関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合は重篤な感染症、SARS-CoV-2 による肺炎の場合は SARS-CoV-2 による肺炎を除く）の患者又は感染症が疑われる患者</u></p>	<p>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。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]</p> <p>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</p> <p>(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、2.2、8.2、11.1.1参照]</p> <p>(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、2.2、8.2、11.1.1参照]</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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、2.5、8.1、11.1.1参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>9.1.8 C型肝炎患者 臨床試験では除外されている。</p> <p>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。[2.3、8.3、11.1.3、17.1.9参照]</p> <p>9.1.10 リンパ球減少（関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合はリンパ球数 500/mm³未満、SARS-CoV-2による肺炎の場合はリンパ球数 200/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。 [2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.9参照]</p> <p>9.1.11 ヘモグロビン値減少（関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合はヘモグロビン値 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。 [2.8、8.3、11.1.3参照]</p>	<p>9.1.2 結核の既感染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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9.2 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。 <u>〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉</u></p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害患者 投与しないこと。〔2.6、7.3、16.6.1 参照〕 <u>〈SARS-CoV-2 による肺炎〉</u></p> <p>9.2.2 透析患者又は末期腎不全（eGFR が 15 mL/min/1.73m² 未満）の患者 投与しないこと。〔2.9、7.8、16.6.1 参照〕</p> <p>9.2.3 重度の腎機能障害患者（透析患者又は末期腎不全の患者を除く） 重度の腎機能障害（$15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、2mg を 48 時間ごとに投与することができる。本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。 〔2.9、7.8、16.6.1 参照〕 <u>〈効能共通〉</u></p> <p>9.2.4 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。〔7.3、7.8、16.6.1 参照〕</p> <p>9.2.5 軽度の腎機能障害患者 〔7.3、7.8、16.6.1 参照〕</p>	<p>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。</p>
<p>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、11.1.4 参照〕</p>	<p>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。</p>
<p>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〕</p> <p>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⁾。〔2.4、9.4 参照〕</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠						
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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プロベネシド [7.1、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。2mg1 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>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロベネシド [7.1、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。2mg1 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。	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
プロベネシド [7.1、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。2mg1 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、2.5、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、関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎患者では 500/mm ³ 未満、SARS-CoV-2 による肺炎患者では 200/mm ³ 未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。 ヘモグロビン値:関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎患者において、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断すること。 〔2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11 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、9.3 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	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。						

使用上の注意（案）	設定根拠																																			
<p>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]</p> <p>11. 1. 6 静脈血栓塞栓症（0. 3%^{注1)}、4%^{注2)}） 肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。 [8. 12、9. 1. 6 参照]</p> <p>注 1) 関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験における発現割合 注 2) SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした臨床試験における発現割合</p> <p>11. 2 その他の副作用</p> <table><tr><th>副作用分類</th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0. 1～1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、腹痛</td><td></td><td></td></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>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）</td><td>带状疱疹、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</td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>ざ瘡</td><td>発疹、顔面腫脹、蕁麻疹</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>LDL コレステロール上昇</td><td>ALT 上昇、AST 上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK 上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>体重増加</td><td></td></tr></table>	副作用分類	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）	带状疱疹、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		<p>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。</p> <p>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。</p>
副作用分類	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）	带状疱疹、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																																	
<p>14. 適用上の注意</p> <p>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。</p> <p><u>〈SARS-CoV-2 による肺炎〉</u></p> <p>14. 2 薬剤投与時の注意 <u>本剤の経口投与が困難な場合、懸濁させた上で経口、胃瘻、経鼻又は経口胃管での投与を考慮できる。</u></p>	<p>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。</p> <p>14. 2 SARS-CoV-2 による感染症の患者は錠剤の摂取が困難な場合があるため、CCDS を元に設定した。</p>																																			
<p>15. その他の注意</p> <p>15. 1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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</p>	<p>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。</p>																																			

使用上の注意（案）	設定根拠																					
<p>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、2.5 参照]</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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)</p> <table><tr><th>投与期間 (評価対象例数・曝露期間)</th><th>%(例数)</th><th>発現率(/100 人・年) (95%信頼区間)</th></tr><tr><td>全体(3492 例・5233.3 人・年)</td><td>1.1% (38)</td><td>0.73 (0.51, 1.00)</td></tr><tr><td>0～24 週(3492 例・1530.7 人・年)</td><td>0.2% (7)</td><td>0.46 (0.18, 0.94)</td></tr><tr><td>24～48 週(3114 例・1289.2 人・年)</td><td>0.3% (10)</td><td>0.78 (0.37, 1.43)</td></tr><tr><td>48～72 週(2583 例・1051.9 人・年)</td><td>0.5% (12)</td><td>1.14 (0.59, 1.99)</td></tr><tr><td>72～96 週(1940 例・716.0 人・年)</td><td>0.3% (5)</td><td>0.70 (0.23, 1.63)</td></tr><tr><td>96 週～ (1167 例・645.4 人・年)</td><td>0.3% (4)</td><td>0.62 (0.17, 1.59)</td></tr></table> <p>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。</p> <p>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,</p>	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)	<p>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。</p>
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)																				

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>0.5、発現割合:0.3%、7/2562 例）であった。 [1.1、8.9 参照]</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>

オルミエント錠 4 m g

オルミエント錠 2 m g

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）

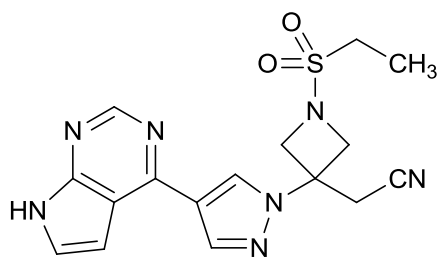
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（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

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIIFAQY LQCCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
 KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGMADCA CAQOEPPERNE 100
 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIAARRHPYFY 150
 APPELLFFAKR YKAAPTECCQ AADKAACLLP KLDELRDDEGK ASSAKQRLKC 200
 ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPAEFAE VSKLVTDLTGK VHTCCCHGDL 250
 LECADDRADL AKYICENQDS TSSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
 DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA 350
 KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEPEQNLIKQ NCELFEQLGE 400
 YKFNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVSGKCKKH PEAKRMPCAE 450
 DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
 EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTAIV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
 FAAPVEKCKC ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGLTPLGP ASSLPQSFL 600
 KCLEQVRKIQ GDGAALQEKL CATYKLCHPE ELVLLGHSLG IPWAPLSSCP 650
 SQALQLAGCL SQLHSGFLY QGLLQALEGI SPELGPTLDT LQLDVADFAT 700
 TIWQMEELG MAPALQPTQG AMPAFASAFQ RRAGGVLVAS HLQSFLEVS 750
 RVLRLHAQP 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

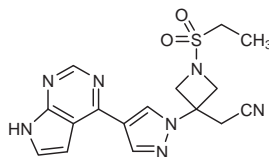
{1-(ethanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}ethanenitrile

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-(etanosulfonyl)-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}etanonitrilo

C₁₆H₁₇N₇O₂S**bevenopranum**

bevenopran

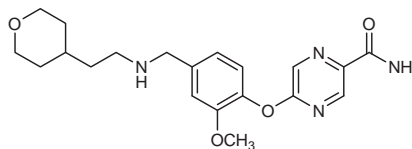
5-[2-methoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)ethyl]amino)methyl}phenoxy]pyrazine-2-carboxamide

bévéno pran

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

C₂₀H₂₆N₄O₄

オルミエント錠 4 m g

オルミエント錠 2 m g

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

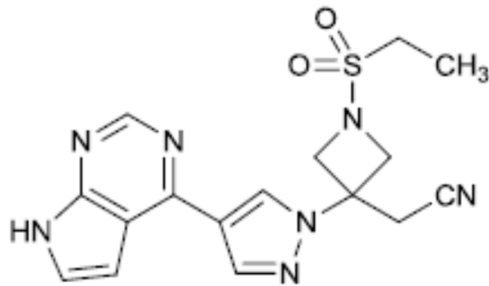
日本イーライリリー株式会社

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）

化学名・別名	化学名：{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile 別名：バリシチニブ及びその製剤					
構造式						
効能・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					
用法・用量	通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。					
劇薬等の指定	劇薬、処方箋医薬品					
市販名及び有効成分・分量	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）					
毒性	単回投与毒性試験					
			概略の致死量 (mg/kg)		経口	
			マウス		> 1200	
		ラット		> 600		
		イヌ		> 40		
毒性	反復投与毒性試験					
	動物種	期間	経路	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	特記すべき所見
	ラット	1 か月間	経口	0、2、10、40	10	10 mg/kg 以上：体重減少（雄）、骨髓細胞充実性の低下 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
6 か月間		経口	0、0.5、5、25、100/60 ^a	5	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髓細胞充実性の低下	

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

化学名・別名																						
構造式																						
効能・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 <u>SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）</u> <div>下線部：追加</div>																					
用法・用量	<u>〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉</u> 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。 <u>〈SARS-CoV-2 による肺炎〉</u> 通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。 <div>下線部：追加</div>																					
劇薬等の指定																						
市販名及び有効成分・分量																						
毒性																						
副作用	SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、レムデシビル併用下にて本剤 2mg 又は 4mg を投与した安全性評価対象 507 例中、26 例（5.1%）に Grade3 以上の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用発現割合 26 例/507 例 = 5.1% <table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>7</td><td>（1.4%）</td></tr><tr><td>リンパ球数減少</td><td>6</td><td>（1.2%）</td></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>4</td><td>（0.8%）</td></tr><tr><td>肺塞栓症</td><td>4</td><td>（0.8%）</td></tr><tr><td>トランスアミナーゼ上昇</td><td>2</td><td>（0.4%）</td></tr><tr><td>悪心等</td><td>2</td><td>（0.4%）</td></tr></table>	副作用の種類	例数	（発現割合）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	（1.4%）	リンパ球数減少	6	（1.2%）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	（0.8%）	肺塞栓症	4	（0.8%）	トランスアミナーゼ上昇	2	（0.4%）	悪心等	2	（0.4%）
副作用の種類	例数	（発現割合）																				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	（1.4%）																				
リンパ球数減少	6	（1.2%）																				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	（0.8%）																				
肺塞栓症	4	（0.8%）																				
トランスアミナーゼ上昇	2	（0.4%）																				
悪心等	2	（0.4%）																				
会社																						

オルミエント錠 4 m g

オルミエント錠 2 m g

1.12 添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	N/A	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価資料	-

3.2.A その他

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

3.2.R 各極の要求資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

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
	該当なし							

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

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
	該当なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析及びバリデーション報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2.2 吸収

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2.3 分布

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2.4 代謝

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2.5 排泄

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

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
	該当なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

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
	該当なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

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
4.2.3.5.4.1	9000868: A Dose Range-Finding Juvenile Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats Given LY3009104 by Oral Gavage from Postnatal Day (PND) 10 to 35	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.5.4.2	9000909: A Neurobehavioral, Immunology, and Fertility Toxicity Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats Given LY3009104 by Oral Gavage from Postnatal Day (PND) 10 to 90 with an 8-Week Recovery Period	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

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	Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome.	Arabi YM et al.	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(6):757-767.	参考文献	-
4.3.2	Nonclinical juvenile toxicity testing.	Beck MJ et al.	-	-	-	Hood RD, editor. Developmental reproductive toxicology: a practical approach, 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2006:pp: 263-327.	参考文献	-

4.3.3	Bone status in an animal model of chronic sub-optimal nutrition: a morphometric, densitometric and mechanical study.	Boyer PM et al.	-	-	-	Br J Nutr. 2005;93(5):663-669.	参考文献	-
4.3.4	Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients.	Bronte V et al.	-	-	-	[published online August 18, 2020]. J Clin Invest. https://doi.org/10.1172/JCI141772	参考文献	-
4.3.5	The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat.	de Zwart L et al.	-	-	-	Repro Tox. 2008;26:220-230.	参考文献	-
4.3.6	Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.	Huang C et al.	-	-	-	Lancet. 2020;395(10223):497-506.	参考文献	-
4.3.7	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDL and SAVI patients.	Kim H et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2018;104(2):364-373.	参考文献	-
4.3.8	Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients.	Lee N et al.	-	-	-	J Clin Virol. 2004;31(4):304-309.	参考文献	-
4.3.9	Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations.	McInnes et al.	-	-	-	Arthritis Res Ther. 2019;21(1):183.	参考文献	-
4.3.10	Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China.	Ruan Q et al.	-	-	-	Intensive Care Med. 2020;46(5):846-848.	参考文献	-
4.3.11	JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies.	Sanchez GAM et al.	-	-	-	J Clin Invest. 2018;128(7):3041-3052.	参考文献	-

4.3.12	Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19	Sims JT et al.	-	-	-	[published online September 10, 2020]. J Allergy Clin Immunol. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.031	参考文献	-
4.3.13	Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients.	Stebbing J et al.	-	-	-	EMBO Mol Med. 2020;12(8):e12697.	参考文献	-
4.3.14	Etiologic factors in femoral head osteonecrosis in growing rats.	Suehiro M et al.	-	-	-	J Orthop Sci. 2000;5(1): 52-56.	参考文献	-
4.3.15	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.	Zhou F	-	-	-	Lancet. 2020;395(10229):1054-1062.	参考文献	-
4.3.16	Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research.	Aerssens J et al.	-	-	-	Endocrinology. 1998;139(2):663-670.	参考文献	-
4.3.17	Animal Models for Evaluation of Bone Implants and Devices: Comparative Bone Structure and Common Model Uses.	Wancket LM	-	-	-	Vet Pathol. 2015;52(5):842-850.	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

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

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
	該当なし							

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
	該当なし							

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

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
	該当なし							

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

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
	該当なし							

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

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
	該当なし							

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

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
	該当なし							

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

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
	該当なし							

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	I4V-MC-K001 (ACTT-2) Clinical Study Report: A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Study of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults ACTT-2: Baricitinib/Remdesivir vs Remdesivir	-	2020年5月8日～20 20年7月31日	日本、米国 他	国内外	-	評価資料	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

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	Request for an Emergency Use Authorization version 3	-	(20■年■月)	-	国外	-	-	無
5.3.5.3.2	PBPKモデリング報告書: Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Baricitinib for Dose Selection in Patients with Rheumatoid Arthritis <18 Years Old	-	(20■年■月)	-	国外	-	-	無

5.3.5.4 その他の試験報告書

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
5.3.5.4.1	I4V-JE-JADN Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2 Study of LY3009104 in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	-	2011年11月24日～ 2013年12月20日	日本	国内	-	参考資料	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_PSUR- PBRER_07_Global_Blinded_(■-■-20■_to_■-■- 20■)	-	20■年■月■日～2 0■年■月■日	-	国外	-	-	無
5.3.6.2	OLM_PSR_05(■-■- 20■_to_■-■-20■)	-	20■年■月■日～2 0■年■月■日	-	国内	-	-	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-K001 (ACTT-2)試験	-	-	-	国内外	-	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-K001 (ACTT-2)試験	-	-	-	国内外	-	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-K001 (ACTT-2)試験	-	-	-	国内外	-	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-K001 (ACTT-2)試験	-	-	-	国内外	-	評価資料	無

5.3.7.5 臨床検査値変動図

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
	該当なし							

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	Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.	Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al.	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 15;197(6):757-67.	参考文献	-
5.4.2	SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years - United States, February 12-July 31, 2020.	Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al.				MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 18;69(37):1324-9.	参考文献	-
5.4.3	Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19.	Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 2020 Nov 3;141772.	参考文献	-
5.4.4	Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19.	da Silva SJR, Silva CTAD, Guarines KM, et al.	-	-	-	ACS Infect Dis. 2020 Sep 11;6(9):2319-36.	参考文献	-

5.4.5	COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies.	Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al.	-	-	-	Semin Thromb Hemost. 2020 Oct;46(7):763-71.	参考文献	-
5.4.6	Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis.	Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2012 Jul;71(7):1128-33.	参考文献	-
5.4.7	COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study.	Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al.	-	-	-	Lancet Child Adolesc Health. 2020 Sep;4(9):653-61.	参考文献	-
5.4.8	Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report.	Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436.	参考文献	-
5.4.9	Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.	Huang C, Wang Y, Li X, et al.	-	-	-	Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.	参考文献	-
5.4.10	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDL and SAVI Patients.	Kim H, Brooks KM, Tang CC, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2018 Aug;104(2):364-73.	参考文献	-
5.4.11	Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality among Hospitalized Adults Identified through the U.S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET).	Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al.	-	-	-	Clin Infect Dis. 2020 Jul 16;ciaa1012.	参考文献	-
5.4.12	Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020.	Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al.	-	-	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 14;69(32):1081-8.	参考文献	-

5.4.13	Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.	Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al.	-	-	-	J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):304-9.	参考文献	-
5.4.14	Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations.	McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al.	-	-	-	Arthritis Res Ther. 2019 Aug 2;21(1):183.	参考文献	-
5.4.15	Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis.	Porfidia A, Valeriani E, Pola R, et al.	-	-	-	Thromb Res. 2020 Aug 12;196:67-74.	参考文献	-
5.4.16	Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China.	Ruan Q, Yang K, Wang W, et al.	-	-	-	Intensive Care Med. 2020 May;46(5):846-8.	参考文献	-
5.4.17	JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies.	Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 2018 Jul 2;128(7):3041-52.	参考文献	-
5.4.18	Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units.	Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al.	-	-	-	JAMA Pediatr. 2020 Sep 1;174(9):868-73.	参考文献	-
5.4.19	Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19.	Sims JT, Krishnan V, Chang CY, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2020 Sep 10:S0091-6749(20)31242-2.	参考文献	-
5.4.20	Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment.	Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al.	-	-	-	J Rheumatol. 2019 Jan;46(1):7-18.	参考文献	-
5.4.21	Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients.	Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al.	-	-	-	EMBO Mol Med. 2020 Aug 7;12(8):e12697.	参考文献	-

5.4.22	Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics.	Steinman JB, Lum FM, Ho PP, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Oct 6;117(40):24620-6.	参考文献	-
5.4.23	Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy.	Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ, et al.	-	-	-	Arthritis Res Ther. 2019 Apr 18;21(1):102.	参考文献	-
5.4.24	Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use.	Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL.	-	-	-	Rheum Dis Clin North Am. 2016 Feb;42(1):157-76, ix-x.	参考文献	-
5.4.25	Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York.	Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al.	-	-	-	JAMA Pediatr. 2020 Oct 1;174(10):e202430.	参考文献	-
5.4.26	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.	Zhou F, Yu T, Du R, et al.	-	-	-	Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.	参考文献	-