オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
に関する資料

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

日本イーライリリー株式会社

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

1.5　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 阻害剤である。2022 年 4 月時点で、海外において、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）、SARS-CoV-2 による感染症を適応として承認されている。また、SARS-CoV-2 による感染症に対しては、米国を含む複数ヵ国で緊急使用許可が認められている。日本では、「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）」、「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」及び「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）」を適応として承認されている。

起原又は発見の経緯及びこれまでの開発の経緯については、RA を対象とした初回の製造販売承認申請資料（既提出申請資料［RA］）第 1.5 項、AD を対象とした効能又は効果の変更に係る承認事項一部変更承認申請（既提出申請資料［AD］）第 1.5 項及び SARS-CoV-2 による肺炎を対象とした効能又は効果と用法及び用量の変更に係る承認事項一部変更承認申請（既提出申請資料［COVID-19］）第 1.5 項に記載のとおりである。本承認事項一部変更承認申請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　　本承認申請における開発の経緯

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
臨床開発の経緯、規制当局からの助言の経緯、臨床データパッケージ	2.5.1.3　臨床開発の経緯 2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言 2.5.1.5　本申請の臨床データパッケージ
臨床試験の概略	2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 2.5.4　有効性の概括評価 2.5.5　安全性の概括評価
本承認申請における有効性及び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

今般、得られた試験成績において、バリシチニブの円形脱毛症に対する有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。今回申請する効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

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）

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

【用法及び用量】

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈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

試験項目		[redacted]
臨床試験	評価資料	

[redacted]

図 1.5-1　　本承認申請に関する開発の経緯図

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

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

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

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。外国において、関節リウマチの他、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2 による感染症を適応として承認されている。また、SARS-CoV-2 による感染症に対しては、米国を含む複数ヵ国で緊急使用許可が認められている。

円形脱毛症に対しては、20■年■月に EU、20■年■月に米国で承認申請を行っている。2022 年 4 月時点では、トルコで承認されている。

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。

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, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), AND THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Increased risk of serious bacterial, fungal, viral and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Interrupt treatment with OLUMIANT if serious infection occurs until the infection is controlled. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative, latent TB test. (5.1)**
- **Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death with another Janus kinase inhibitor (JAK) vs. TNF blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. (5.2)**
- **Malignancies have occurred in patients treated with OLUMIANT. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)**
- **Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)**
- **Thrombosis has occurred in patients treated with OLUMIANT. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers. (5.5)**

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

Boxed Warning	12/2021
Warnings and Precautions, Mortality (5.2)	12/2021
Warnings and Precautions, Malignancy and Lymphoproliferative Disorders (5.3)	12/2021
Warnings and Precautions, Major Adverse Cardiovascular Events (5.4)	12/2021
Warnings and Precautions, Thrombosis (5.5)	12/2021

----------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 blockers. (1.1)

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

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

- The recommended dose of OLUMIANT is 2 mg once daily. (2.1)
- OLUMIANT may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other DMARDs. (2.1)
- Cytopenias: Avoid initiation or interrupt OLUMIANT in patients with anemia (hemoglobin <8 g/dL), lymphopenia (ALC <500 cells/mm^3) and neutropenia (ANC <1000 cells/mm^3). (2.2, 2.3, 5.7)
- 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. (5.6)
- Laboratory Assessment: Monitor for changes in lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, liver enzymes, and lipids. (5.7)
- Vaccinations: Avoid use with live vaccines. (5.8)
- Hypersensitivity: Serious reactions have been reported. (5.9)

----------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: 12/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, 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 Mortality
- 5.3 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders
- 5.4 Major Adverse Cardiovascular Events
- 5.5 Thrombosis
- 5.6 Gastrointestinal Perforations
- 5.7 Laboratory Abnormalities
- 5.8 Vaccinations
- 5.9 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, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, 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)]*.

MORTALITY

In a large, randomized, postmarketing safety study in rheumatoid arthritis (RA) patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor comparing another Janus kinase (JAK) inhibitor to tumor necrosis factor (TNF) blockers, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed with the JAK inhibitor *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

MALIGNANCIES

Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with OLUMIANT. In RA patients treated with another JAK inhibitor, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS

In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk. Discontinue OLUMIANT in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

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. In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of thrombosis was observed when compared with TNF blockers. Avoid OLUMIANT in patients at risk. Patients with symptoms of thrombosis should discontinue OLUMIANT and be promptly evaluated. *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

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) blockers.

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of OLUMIANT is 2 mg once daily.

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

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

2.2 General Considerations for Administration

- OLUMIANT initiation is not recommended in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) less than 500 cells/mm^3, absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm^3, or hemoglobin level less than 8 g/dL *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Avoid use of OLUMIANT in patients with active, serious infection, including localized infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

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

2.3 Dose Modifications Due to Serious Infections and Cytopenias

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

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

Table 1: Dose Adjustments for Lymphopenia

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

Table 2: Dose Adjustments for Neutropenia

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

Table 3: Dose Adjustments for Anemia

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

2.4 Dose Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment

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

2.5 Dose Modifications Due to Drug Interactions

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

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

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

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

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with OLUMIANT. Interrupt OLUMIANT if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with OLUMIANT should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient; appropriate antimicrobial therapy should be initiated, the patient should be closely monitored, and OLUMIANT should be interrupted if the patient is not responding to therapy. Do not resume OLUMIANT until the infection is controlled.

Tuberculosis

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

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

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

Viral Reactivation

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

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

5.2 Mortality

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared with TNF blockers. Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with OLUMIANT.

5.3 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Malignancies were observed in clinical studies of OLUMIANT *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. A higher rate of lymphomas was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. A higher rate of lung cancers was observed in current or past smokers treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. In this study, current or past smokers had an additional increased risk of overall malignancies.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with OLUMIANT, particularly in patients with a known malignancy (other than successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy, and patients who are current or past smokers.

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.

5.4 Major Adverse Cardiovascular Events

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), and non-fatal stroke was observed with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with OLUMIANT, particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Patients should be informed about the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur. Discontinue OLUMIANT in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke.

5.5 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. In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, higher rates of overall thrombosis, DVT, and PE were observed compared to those treated with TNF blockers.

If clinical features of DVT/PE or arterial thrombosis occur, patients should discontinue OLUMIANT and be evaluated promptly and treated appropriately. Avoid OLUMIANT in patients that may be at increased risk of thrombosis.

5.6 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.

5.7 Laboratory Abnormalities

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

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

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

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

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

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

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

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

5.8 Vaccinations

Avoid use of live vaccines with OLUMIANT.

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

5.9 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 (5.3)]*.

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

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

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

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

Laboratory Abnormalities

Neutropenia – During the 16-week treatment period, neutrophil counts below 1000 cells/mm^3 occurred in 0% of patients treated with placebo, 0.6% of patients treated with OLUMIANT 2 mg, and 0.3% of patients treated with baricitinib 4 mg. There were no neutrophil counts below 500 cells/mm^3 observed in any treatment group *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.7)]*.

Platelet Elevations – During the 16-week treatment period, increases in platelet counts above 600,000 cells/mm^3 occurred in 1.1% of patients treated with placebo, 1.1% of patients treated with OLUMIANT 2 mg, and 2.0% of patients

treated with baricitinib 4 mg. Mean platelet count increased by 3000 cells/mm^3 at 16 weeks in patients treated with placebo, by 15,000 cells/mm^3 at 16 weeks in patients treated with OLUMIANT 2 mg and by 23,000 cells/mm^3 in patients treated with baricitinib 4 mg.

Liver Enzyme Elevations – Events of increases in liver enzymes ≥3 times the ULN were observed in patients treated with OLUMIANT *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

- 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 (5.7)].

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

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

Other Adverse Reactions

Other adverse reactions are summarized in Table 4.

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

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

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

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

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

6.2 Postmarketing Experience

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

Immune System Disorders: Drug hypersensitivity (events such as rash, urticaria, and angioedema have been observed) *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong OAT3 Inhibitors

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

7.2 Other JAK Inhibitors or Biologic DMARDs

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Data

Animal Data

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

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

Data

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

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

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

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

8.6 Hepatic Impairment

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

8.7 Renal Impairment

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

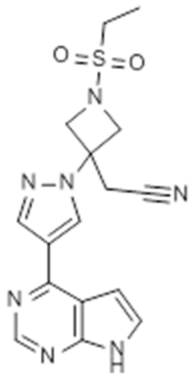
10 OVERDOSAGE

Single doses up to 40 mg and multiple doses of up to 20 mg daily for 10 days have been administered in clinical trials without dose-limiting toxicity. Pharmacokinetic data of a single dose of 40 mg in healthy volunteers indicate that more than 90% of the administered dose is expected to be eliminated within 24 hours.

In case of an overdose, it is recommended that the patient should be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate treatment.

11 DESCRIPTION

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



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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

12.2 Pharmacodynamics

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

Immunoglobulins – Mean serum IgG, IgM, and IgA values decreased by 12 weeks after starting treatment with OLUMIANT, and remained stable through at least 52 weeks. For most patients, changes in immunoglobulins occurred within the normal reference range.

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

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

12.3 Pharmacokinetics

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

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

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

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

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

Excretion – Renal elimination is the principal clearance mechanism for baricitinib through filtration and active secretion as baricitinib is identified as a substrate of OAT3, Pgp, BCRP and MATE2-K from *in vitro* studies. In a clinical pharmacology study, approximately 75% of the administered dose was eliminated in the urine, while about 20% of the dose was eliminated in the feces. Baricitinib was excreted predominately as unchanged drug in urine (69%) and feces (15%).

Specific Populations

Effects of Body Weight, Gender, Race, and Age

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

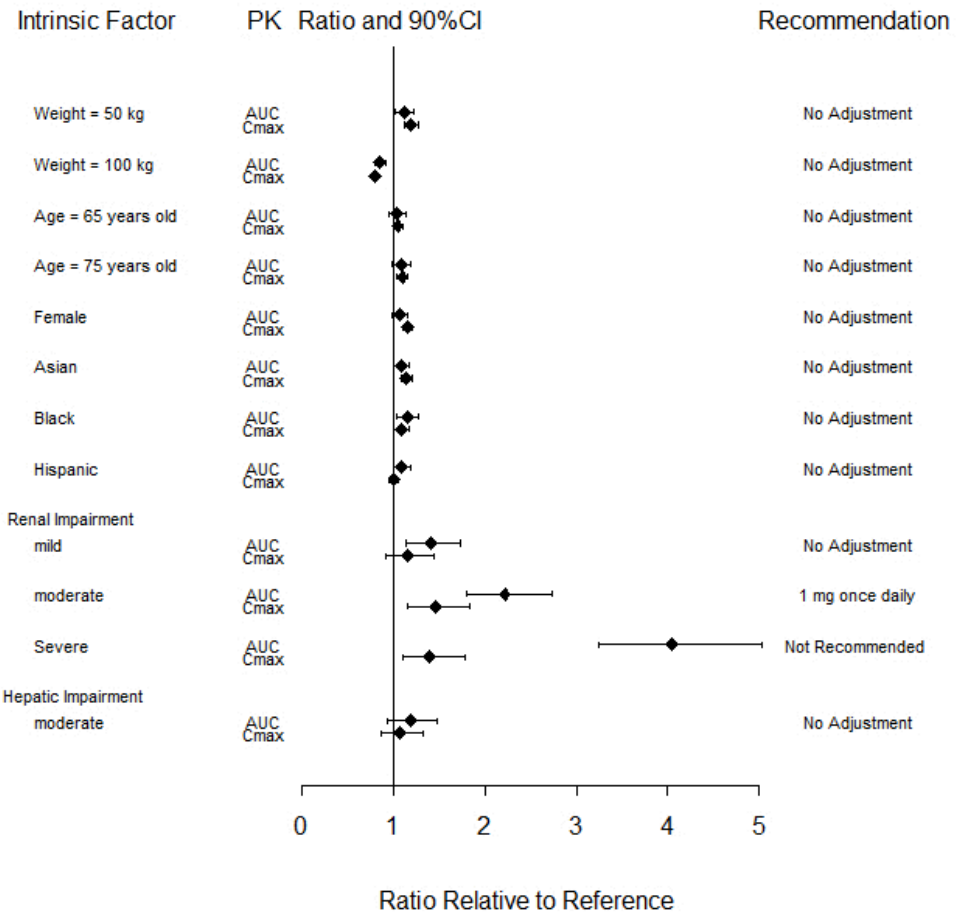
Renal Impairment

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

Hepatic Impairment

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

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



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

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

Drug Interactions

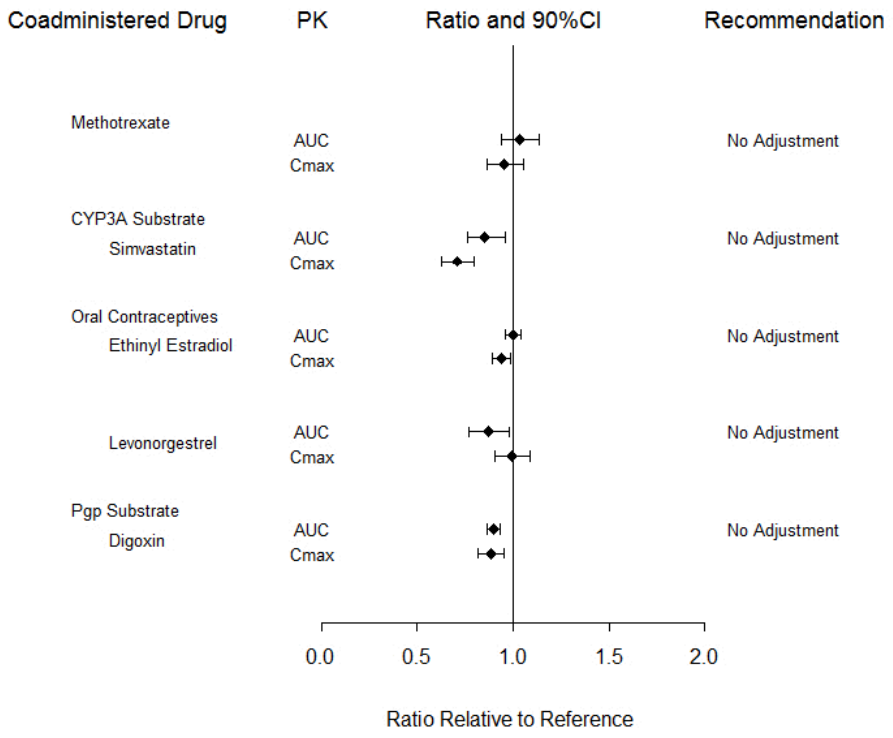
Potential for Baricitinib to Influence the PK of Other Drugs

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

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

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

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



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

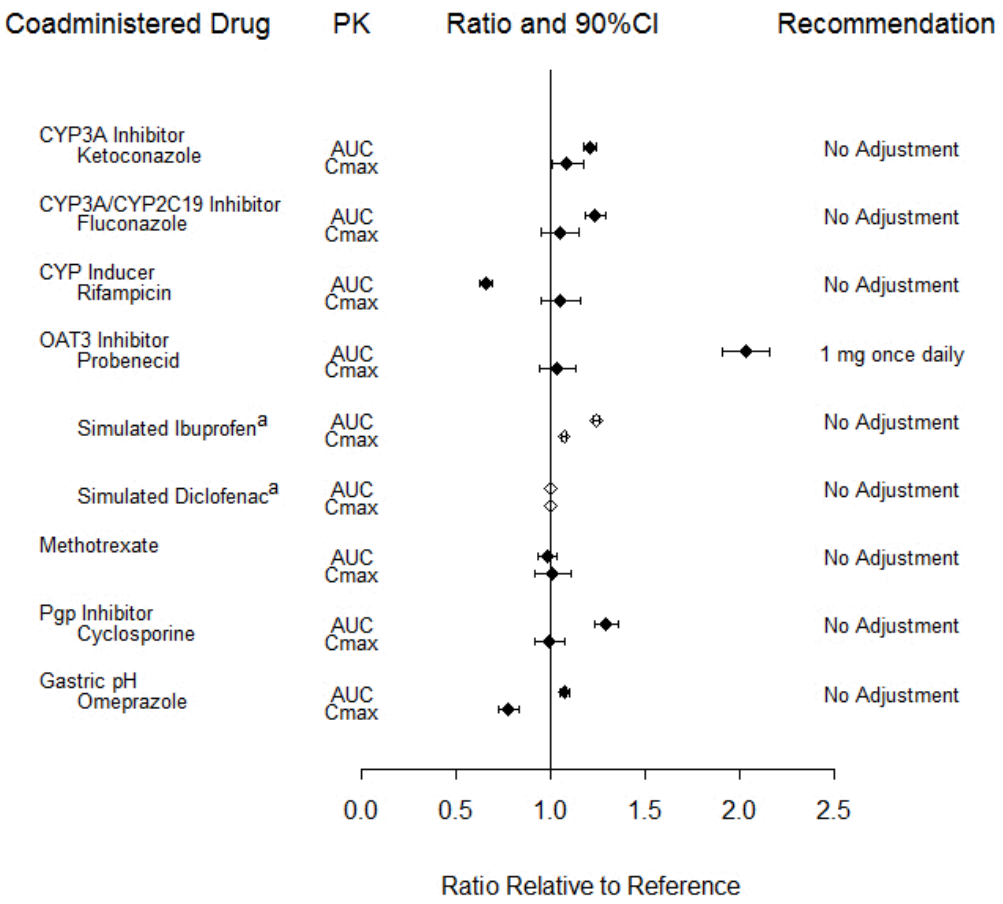
Potential for Other Drugs to Influence the PK of Baricitinib

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

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

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

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



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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

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

Dose-Ranging Studies

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

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

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

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

Confirmatory Studies

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

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

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

Clinical Response

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

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

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

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

Table 6: Clinical Response[a]

	Percent of Patients			
	cDMARD-IR		**TNFi-IR**	
	Study III		**Study IV**	
	Placebo + cDMARDs	**OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs** Δ **(95% CI)[b]**	**Placebo + cDMARDs**	**OLUMIANT 2 mg/day + cDMARDs** Δ **(95% CI)[b]**
N	**228**	**229**	**176**	**174**
ACR 20				
Week 12 %	39	66 27 (18, 35)	27	49 22 (12, 32)

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

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

[b] 95% confidence interval for the difference (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)

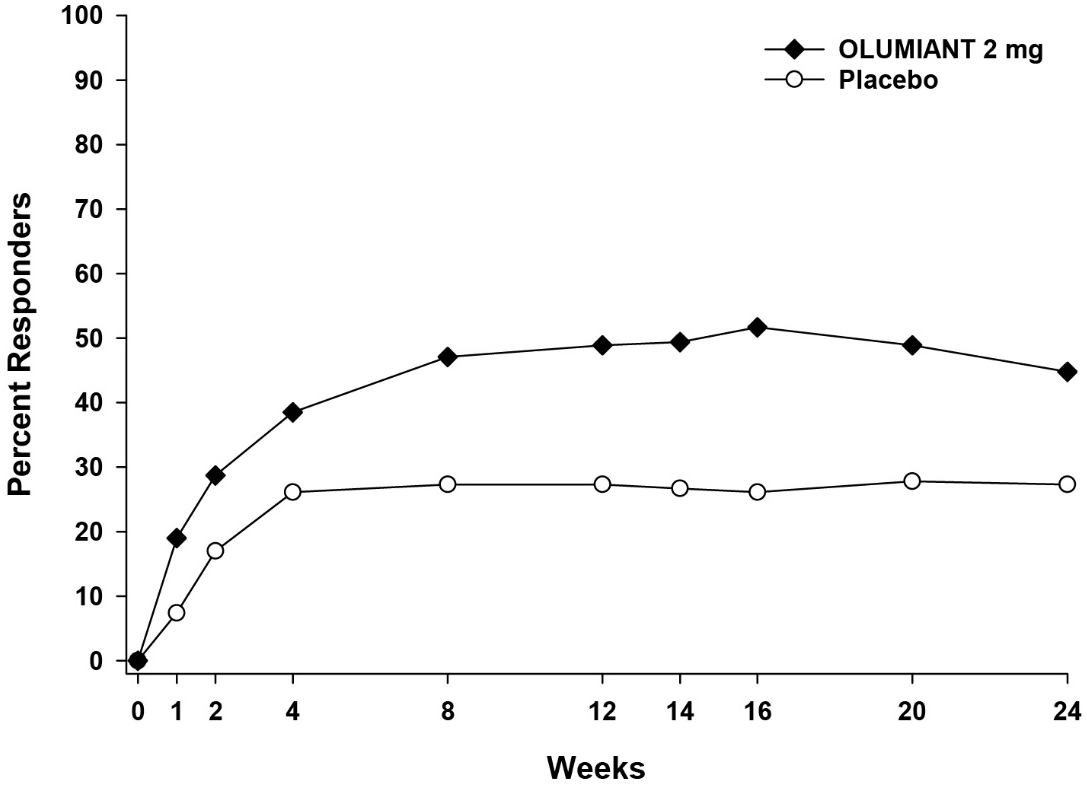
hsCRP (mg/L)				
Baseline	17.7 (20.4)	18.2 (21.5)	20.6 (25.3)	19.9 (22.5)
Week 12	17.2 (19.3)	8.6 (14.6)	19.9 (23.0)	13.5 (20.1)

[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 (5.3)]*.

Major Adverse Cardiovascular Events

Inform patients that OLUMIANT may increase their risk of major adverse cardiovascular events (MACE) including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death. Instruct all patients, especially current or past smokers or patients with other cardiovascular risk factors, to be alert for the development of signs and symptoms of cardiovascular events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

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 (5.5)]*.

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 (5.7)]*.

Lactation

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

Literature revised: 12/2021

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

www.olumiant.com

Copyright © 2018, 2021, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

OLM-0005-USPI-20211203

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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 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

Baricitinib 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. Baricitinib 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

Baricitinib 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 this medicinal product is indicated.

Posology

Rheumatoid arthritis
The recommended dose of baricitinib 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 baricitinib 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).

Baricitinib can be used with or without topical corticosteroids. The efficacy of baricitinib 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).

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).

Special populations

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

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 baricitinib in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Baricitinib 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, combination with methotrexate resulted in increased frequency of infections compared to baricitinib monotherapy.

The risks and benefits of treatment with baricitinib 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 therapy should be temporarily interrupted if the patient is not responding to standard therapy. Treatment should not be resumed until the infection resolves.

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

Haematological abnormalities

Absolute Neutrophil Count (ANC) < 1 x 10^9 cells/L and Absolute Lymphocyte Count (ALC) < 0.5 x 10^9 cells/L were reported in clinical trials. Haemoglobin < 8 g/dL was reported in rheumatoid arthritis clinical trials.

Treatment should not be initiated, or should be temporarily interrupted, in patients with an ANC < 1 x 10^9 cells/L, ALC < 0.5 x 10^9 cells/L or haemoglobin < 8 g/dL observed during routine patient management (see section 4.2).

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

Viral reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster, herpes simplex), were reported in clinical studies (see section 4.8). In rheumatoid arthritis clinical studies, herpes zoster was reported more commonly in patients ≥ 65 years of age who had previously been treated with both biologic and conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). If a patient develops herpes zoster, 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 baricitinib. 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 baricitinib therapy is not recommended. Prior to initiating treatment, 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 (see section 4.8). Elevations in low density lipoprotein (LDL) cholesterol decreased to pre-treatment levels in response to statin therapy. Lipid parameters should be assessed approximately 12 weeks following initiation of therapy and thereafter patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia.

Hepatic transaminase elevations

Dose dependent increases in blood alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) activity were reported in patients treated with baricitinib (see section 4.8).

Increases in ALT and AST to ≥ 5 and ≥ 10 x upper limit of normal (ULN) were reported in clinical trials. In rheumatoid arthritis clinical studies, 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, treatment 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

Cases of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in patients receiving baricitinib (see section 4.8). Baricitinib 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, treatment should be discontinued and patients should be evaluated promptly, followed by appropriate treatment.

Laboratory monitoring

Table 1. Laboratory measures and monitoring guidance

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

Immunosuppressive medicinal products

Combination with biological DMARDs, biological 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 hypersensitivity associated with baricitinib administration have been reported. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, treatment should be discontinued immediately.

Diverticulitis

Cases of diverticulitis and gastrointestinal perforation have been reported in clinical trials and from postmarketing sources (see section 4.8). Baricitinib should be used with caution in patients with diverticular disease and especially in patients chronically treated with concomitant medicinal products 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, that is to say essentially "sodium-free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Immunosuppressive medicinal products
Combination with biological DMARDs, biological 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, 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 doses.

Baricitinib 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 baricitinib 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 baricitinib should not be used during breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue 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

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

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most commonly reported adverse reactions with baricitinib are increased LDL cholesterol (25.1%), upper respiratory tract infections (16.7%), headache (4.9%), herpes simplex (3.7%), and urinary tract infections (2.7%). Serious pneumonia and serious herpes zoster occurred uncommonly in patients with rheumatoid arthritis.

Tabulated list of adverse reactions

Frequency estimate: Very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000). The frequencies in Table 2 are based on integrated data from clinical trials and/or postmarketing setting 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.

Table 2. Adverse reactions

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]
Immune disorders			Swelling of the face, Urticaria
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia[a]		Hypertriglyceridaemia[a]
Nervous system disorders		Headache	
Vascular disorders			Deep Vein Thrombosis
Respiratory, thoracic, mediastinal disorders			Pulmonary embolism
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]	
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] In rheumatoid arthritis clinical trials, the frequency of acne and creatine phosphokinase increased > 5 x ULN was uncommon.
[d] In atopic dermatitis clinical trials, the frequency of pneumonia, thrombocytosis > 600 x 10^9 cells/L, nausea, and ALT ≥3 x ULN 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 baricitinib (9.3 %) compared to methotrexate alone (6.2 %) or baricitinib alone (4.4 %). In the integrated data from rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials, nausea was most frequent during the first 2 weeks of treatment.

Cases of abdominal pain were usually mild, transient, not associated with infectious or inflammatory gastrointestinal disorders, and did not lead to treatment interruption.

Infections
In the integrated data from rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials, most infections were mild to moderate in severity. Frequency of herpes zoster was common in rheumatoid arthritis, and very rare in atopic dermatitis. In atopic dermatitis clinical trials, there were fewer skin infections requiring antibiotic treatment with baricitinib than with placebo.

The incidence of serious infections with baricitinib was similar to placebo. The incidence 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 in rheumatoid arthritis, and 2.1 in atopic dermatitis. Serious pneumonia and serious herpes zoster occurred uncommonly in patients with rheumatoid arthritis.

Hepatic transaminase elevations
Dose dependent increases in blood ALT and AST activity were reported in studies extended over week 16. Elevations in mean ALT/AST remained stable over time. Most cases of hepatic transaminase elevations ≥ 3 x ULN were asymptomatic and transient.

In patients with rheumatoid arthritis, the combination of baricitinib with potentially hepatotoxic medicinal products, such as methotrexate, resulted in increased frequency of these elevations.

Lipid elevations
In the integrated data from rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials, baricitinib treatment was associated with dose-dependent increases in lipid parameters including total cholesterol, LDL cholesterol, and high density lipoprotein (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 rheumatoid arthritis. Total and LDL cholesterol increased through week 52 in patients with atopic dermatitis. In rheumatoid arthritis clinical trials, baricitinib treatment was associated with dose-dependent increases in triglycerides. There was no increase in triglycerides levels in atopic dermatitis clinical trials.

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

Creatine phosphokinase (CPK)
Baricitinib treatment was associated with dose-dependent increases in CPK. Elevations of mean CPK were observed at 4 weeks and remained stable at a higher value than baseline thereafter. Across indications, most cases of CPK elevations ≥ 5 x ULN were transient and did not require treatment discontinuation.

In clinical trials, there were no confirmed cases of rhabdomyolysis.

Neutropaenia
Mean neutrophil counts decreased at 4 weeks and remained stable at a lower value than baseline over time. There was no clear relationship between neutropaenia and the occurrence of serious infections. However, in clinical studies, treatment was interrupted in response to ANC < 1 x 10^9 cells/L.

Thrombocytosis
Increases in mean platelet counts were observed and remained stable at a higher value than baseline over time.

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. 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: Immunosuppressants, 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, 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, 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 and were maintained throughout dosing.

Creatinine
In clinical trials, baricitinib induced a mean increase in serum creatinine levels of 3.8 µmol/L after two weeks of treatment, which remained stable thereafter. 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 reactions. 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 rheumatoid arthritis 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 % (95 % CI: 58.4 %, 76.2 %) of the patients. In 43.1 % (95 % CI: 34 %, 52.8 %) of the patients, a satisfactory IgG immune response to tetanus vaccination was achieved.

Clinical efficacy

Rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of baricitinib once daily were assessed in 4 Phase III randomised, double-blind, multicentre studies in adult patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis diagnosed according to the ACR/EULAR 2010 criteria (Table 3). 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.

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)	• Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX	• Primary endpoint: ACR20 at week 24 • Physical function (HAQ-DI) • Radiographic progression (mTSS) • Low disease activity and Remission (SDAI)
RA-BEAM (52 weeks)	MTX-IR[2] (1305)	• Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo All patients on background MTX	• Primary endpoint:ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Radiographic progression (mTSS) • Low disease activity and Remission (SDAI) • Morning Joint Stiffness
RA-BUILD (24 weeks)	cDMARD-IR[3] (684)	• Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo On background cDMARDs[5] if on stable cDMARD at study entry	• Primary endpoint: ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Low disease activity and remission (SDAI) • Radiographic progression (mTSS) • Morning Joint Stiffness
RA-BEACON (24 weeks)	TNF-IR[4] (527)	• Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo On background cDMARDs[5]	• Primary endpoint: ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Low disease activity and Remission (SDAI)

Abbreviations: QD = Once daily; Q2W = Once every 2 weeks; SC = Subcutaneously;
ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index;
HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score
[1] Patients who had received less than 3 doses of Methotrexate (MTX); naïve to other conventional or biologic DMARDs
[2] Patients who had an inadequate response to MTX (+/- other cDMARDs); biologic-naïve
[3] Patients who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 cDMARDs; biologic- naïve
[4] Patients who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 bDMARDs; including at least one TNF inhibitor
[5] Most common concomitant cDMARDs included MTX, hydroxychloroquine, leflunomide and sulfasalazine

Clinical response
In all studies, patients treated with baricitinib 4 mg once daily had statistically significantly higher ACR20, ACR50 and ACR70 response at 12 weeks compared to placebo, MTX or adalimumab (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 baricitinib 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,MTX or adalimumab.

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 baricitinib 4 mg compared to placebo or MTX achieved remission (SDAI ≤ 3.3 and CDAI ≤ 2.8) or low disease activity or

remission (DAS28-ESR or DAS28-hsCRP ≤ 3.2 and DAS28-ESR or DAS28-hsCRP < 2.6), at weeks 12 and 24 (Table 4).

Greater rates of remission compared to placebo were observed as early as week 4. 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	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 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 %						
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; BARI = baricitinib; MTX = methotrexate; PBO = Placebo

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

† p ≤ 0.05; †† p ≤ 0.01; ††† p ≤ 0.001 vs. adalimumab

Radiographic response
The effect of baricitinib 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 baricitinib 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 baricitinib 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	BARI4 mg	BARI4 mg + MTX	PBO[a]	BARI4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI2 mg	BARI4 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***			
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; BARI = baricitinib; MTX = methotrexate; PBO = Placebo
[a] Placebo data at week 52 derived using linear extrapolation
[b] No progression defined as mTSS change ≤ 0.
* p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001 vs. placebo (vs. MTX for study RA-BEGIN)

Physical function response and health-related outcomes
Treatment with baricitinib 4 mg, alone or in combination with cDMARDs, resulted in a significant improvement in physical function (HAQ-DI) and pain (0-100 visual analogue scale) compared to all comparators (placebo, MTX, adalimumab). Improvements were 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 baricitinib 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.

In all studies, baricitinib-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).

Baricitinib 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 baricitinib 4 mg compared to placebo at week 24 but not for baricitinib 2 mg compared to placebo. In addition, for both study RA-BEACON and RA-BUILD, onset of efficacy was faster and the effect size was generally larger for the 4 mg dose groups compared to 2 mg.

In a long-term extension study, patients from Studies RA-BEAM, RA-BUILD and RA-BEACON who achieved sustained low disease activity or remission (CDAI ≤ 10) after at least 15 months of treatment with baricitinib 4 mg once daily were re-randomised 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 ≤ 0.001)
- At week 24: 163/191 (85 %) continuing 4 mg vs. 144/189 (76 %) reduced to 2 mg (p ≤ 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 atopic dermatitis with failure, intolerance, or contraindication to oral ciclosporin treatment.

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

Clinical response
*16-week monotherapy (BREEZE-AD1, -AD2) and TCS combination (*BREEZE-AD7*) studies*

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

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

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

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

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

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

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

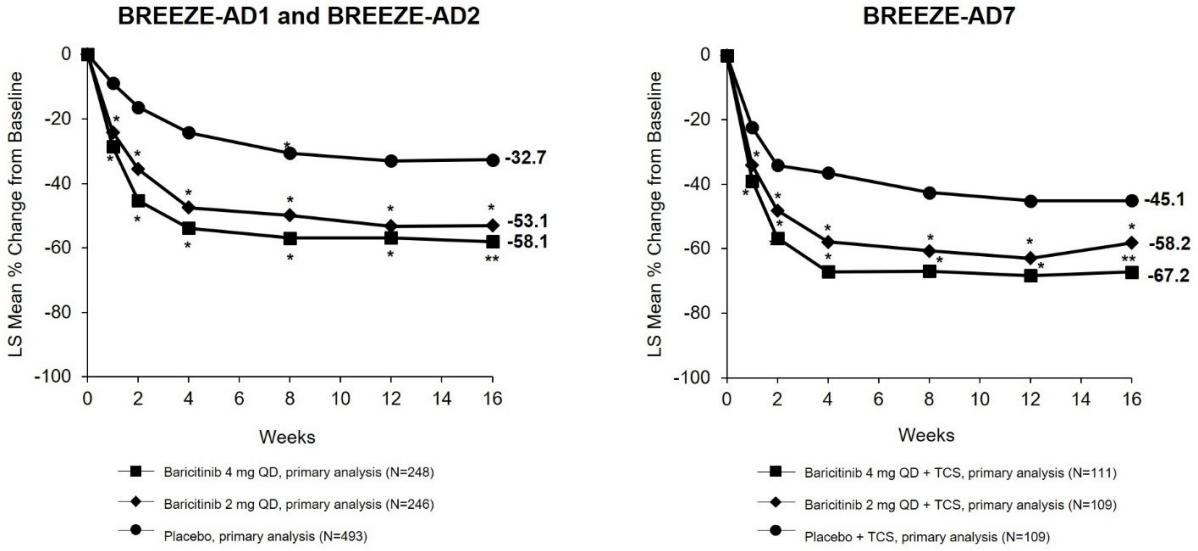
[a] Full analysis set (FAS) including all randomised patients.

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

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

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

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



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

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

Maintenance of response

To evaluate maintenance of response, 1 373 subjects treated with baricitinib for 16 weeks in BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) and BREEZE-AD7 (N = 292) were eligible to enrol in a long term extension study BREEZE-AD3. Data are available up to 68 weeks of cumulative treatment for patients from BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2, and up to 32 weeks of cumulative

treatment for patients from BREEZE-AD7. Continued response was observed in patients with at least some response (IGA 0, 1 or 2) after initiating baricitinib.

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

Table 7. Quality of life/patient-reported outcomes results of baricitinib monotherapy and baricitinib in combination with TCS at week 16 (FAS) [a]

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

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo
* statistically significant vs placebo without adjustment for multiplicity; ** statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.
[a] Full analysis set (FAS) including all randomised patients.
[b] Results shown are LS mean change from baseline (SE). Data collected after rescue therapy or after permanent medicinal product discontinuation were considered missing. LS means are from Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.
[c] ADSS Item 2: Number of night time awakenings due to itch.
[d] Nonresponder imputation: patients who received rescue treatment or with missing data were considered as nonresponders. Results shown in subset of patients eligible for assessment (patients with ADSS Item 2 ≥ 2 at baseline).

Clinical response in patients with experience with or a contra-indication to ciclosporin treatment (BREEZE-AD4 study)

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

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

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

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

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

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

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

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

[d] Data collected after rescue therapy or after permanent medicinal product 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 baricitinib 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 ≥ 65 years or ≥ 75 years has no effect on baricitinib exposure (C_{max} and AUC).

Paediatric population

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

Other intrinsic factors

Body weight, sex, race, and ethnicity did not have a clinically relevant effect on the PK of baricitinib. The mean effects of intrinsic factors on PK parameters (AUC and C_{max}) were generally within the

inter-subject PK variability of baricitinib. Therefore, no dose adjustment is needed based on these patient factors.

5.3 Preclinical safety data

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

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

In rat and rabbit reproductive toxicology studies, baricitinib was shown to reduce foetal growth/weight and produce skeletal malformations (at exposures of approximately 10 and 39 times the human exposure, respectively). No adverse foetal effects were observed at exposures 2 times the human exposure based on AUC.

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet cores

cellulose, microcrystalline
croscarmellose sodium
magnesium stearate
mannitol

Film coating

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

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

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

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

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Olumiant 2 mg film-coated tablets

EU/1/16/1170/001
EU/1/16/1170/002
EU/1/16/1170/003
EU/1/16/1170/004
EU/1/16/1170/005
EU/1/16/1170/006
EU/1/16/1170/007
EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg film-coated tablets

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 February 2017
Date of latest renewal:

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 baricitinib 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 baricitinib.

The MAH shall ensure that, in each Member State where baricitinib is marketed, all healthcare professionals who are expected to prescribe baricitinib 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 baricitinib increases the potential risk of infections. Patients should be instructed to seek immediate medical attention, if signs or symptoms suggesting infection appear.
- That baricitinib 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 baricitinib.
- Prescribers should screen the patients for viral hepatitis before commencing baricitinibtreatment. Active tuberculosis should also be ruled out.
- That baricitinib use is associated with hyperlipidaemia; prescribers should monitor the patient's lipid parameters and manage the hyperlipidaemia, if detected.
- That cases of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in patients receiving baricitinib. Baricitinib 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 baricitinibis 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, baricitinib 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 baricitinib 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 baricitinib 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 baricitinib 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

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
Do not give this medicine to 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 any other medicine such as:
- 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
- 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, that is to say 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 and 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.

Serious side effects

Infection such as shingles and pneumonia, 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)
- pneumonia: persistent cough, fever, shortness of breath, and tiredness (this was uncommon in atopic dermatitis)

Serious pneumonia and serious herpes zoster were uncommon.

Other side effects

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

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- cold sores (herpes simplex)
- infection causing a sick stomach or diarrhoea (gastroenteritis)
- urinary infection
- high number of platelets (cells involved in blood clotting), shown by blood test (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 (may affect up to 1 in 100 people)
- low number of white bloods cells (neutrophils), shown by blood test
- high levels of blood fat (triglycerides), shown by blood test
- high levels of liver enzymes, 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, (see section 2 "Olumiant contains 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, 9 x 7.5 mm oblong tablets, with "Lilly" on one side and "2" on the other.

Olumiant 4 mg film-coated tablets are medium pink, 8.5 mm 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

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

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

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

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 package 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

Baricitinib: Core Data Sheet

INN name: baricitinib

2頁目から最終頁までは非公表のため削除

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

1.7　同種同効品一覧表

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤である。本剤は、円形脱毛症（AA）に対して新規の作用機序を有し、重症の AA に対する新規経口治療薬となりうると考える。

経口治療薬としては、日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版に記載されている経口ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、セファランチン、グリチルリチン・グリシン・メチオニン配合錠がある。経口ステロイド薬は重症の AA に対して短期的には有効であるが，原則固定期には使用しないとされている。また、抗ヒスタミン薬、セファランチン及びグリチルリチン・グリシン・メチオニン配合錠は、単発型及び多発型の症例に併用療法の 1 つとして治療を行ってもよいとされているが、重症の AA に対しては整容的に満足できる程度に毛髪が回復するエビデンスが得られていない。そのため、重症の AA に対し長期的に有効である既存の経口治療薬はない。

従って、現時点で同種同効品は存在しない。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）..... 1
1.8.1　添付文書（案）..... 1
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠..... 13
1.8.2.1　効能・効果（案）..... 13
1.8.2.2　設定根拠..... 13
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠..... 14
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠..... 15
1.8.3.1　用法・用量（案）..... 15
1.8.3.2　設定根拠..... 16
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠..... 17
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 19

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

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

最新の添付文書を参照すること

**20xx 年XX月改訂（第 XX 版、効能変更）
*2021 年 10 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号
873999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
バリシチニブ錠

貯法:室温保存
有効期間:3 年

オルミエント®錠4mg
オルミエント®錠2mg
Olumiant® tablets

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

1. 警告

〈効能共通〉

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

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

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致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、円形脱毛症〉

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

**2.6 重度の腎機能障害を有する患者［7.3、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、三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

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

**4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

〇関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

〇アトピー性皮膚炎注)

〇SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

〇円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

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]

〈円形脱毛症〉

**5.6 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められ、過去 6 ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。[17.1.10、17.1.11 参照]

**5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈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、円形脱毛症〉

**7.2 本剤 4mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.10、17.1.11 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/1.73m²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mg を 1 日 1 回投与
重度	eGFR<30	投与しない

〈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、円形脱毛症〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈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≦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/1.73m²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mg を 1 日 1 回投与
重度	15≦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

〈円形脱毛症〉

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

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、15.1.3 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]

〈円形脱毛症〉

**8.13 本剤が疾病を完治させる薬剤でない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。

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、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症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]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者
感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.5、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、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症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、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症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、円形脱毛症〉

****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（2.8%）、肺炎（0.6%）、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**（0.9%）、**リンパ球減少**（1.1%）、**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、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者では 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、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者において、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（0.8%）、ALT（1.0%）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**（0.2%[注1)]、1.0%[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、アトピー性皮膚炎及び円形脱毛症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、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)、帯状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状湿疹、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む)、尿路感染		
精神神経系		頭痛		
** 皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡		発疹、顔面腫脹、蕁麻疹
臨床検査	LDL コレステロール上昇	ALT 上昇、AST 上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK 上昇		
その他			体重増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈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。円形脱毛症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 2 試験の 36 週時以降のデータを含む併合解析において、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 0.5（0.1，1.7）、4mg 群で 0.7（0.2，1.6）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、本剤投与群での年齢・性別で調整して算出した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の SIR（標準化罹患比）は 0.96（95%信頼区間:0.67，1.35）であった。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悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の SIR 1.05（95%信頼区間:1.01，1.09）[2)]と比較し、大きな違いは認められなかった。

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。

円形脱毛症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 2 試験の 36 週時以降のデータを含む併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤 4mg 投与群で 0.3（95%信頼区間:0.0，1.0、発現割合:0.4%、2/540 例）であり、本剤 2mg 投与群で発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.2（95%信頼区間:0.0，1.3、発現割合:0.3%、1/365 例）であり、本剤 4mg 投与群で発現は認められなかった。

円形脱毛症患者を対象とした臨床試験 2 試験の併合解析において、本剤投与群での 100 人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.2（95%信頼区間:0.0，0.5、発現割合:0.2%、3/1244 例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.1（95%信頼区間:0.0，0.4、発現割合:0.2%、2/1244 例）であった。[1.1、8.9 参照]

*15.1.3 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events:MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91,1.94）及び 1.48（1.04,2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.9 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者 16 例にバリシチニブ 4 及び 8mg[注 7)] を空腹時単回投与したときのバリシチニブの血漿中濃度は投与後約 1 時間でピークに達した。消失半減期は約 6～7 時間であった[31]。

表 1）健康被験者にバリシチニブ 4 及び 8mg[注 7)] を単回投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ

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

幾何平均値（変動係数%）
注 1）中央値（範囲）
注 2）幾何平均値（範囲）

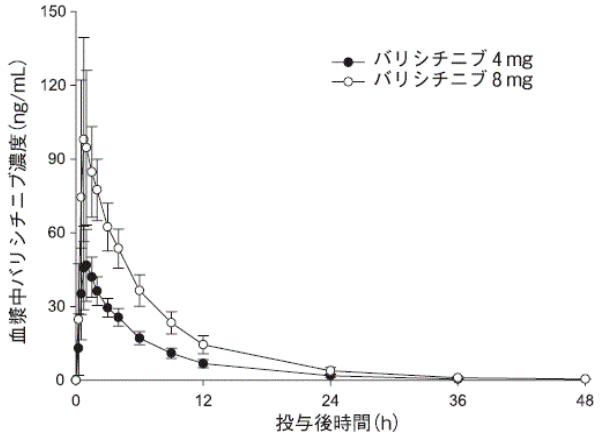


図1) 健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7)]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

**16.1.2 反復投与

第II相試験及び第III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。日本人関節リウマチ患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ[幾何平均値(変動係数%)]は、$C_{max,ss}$が58.1ng/mL（20.8%）、$C_{min,ss}$が3.55ng/mL（73.1%）、$AUC_{\tau,ss}$が414ng・h/mL（29.8%）、消失半減期が10.9時間（14.9%）と推定された[4]。日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ[幾何平均値（変動係数%）]は、$C_{max,ss}$が47.2ng/mL（15.5%）、$C_{min,ss}$が3.54ng/mL（79.1%）、$AUC_{\tau,ss}$が368ng・h/mL（30.6%）、消失半減期が11.4時間（21.1%）と推定された[5]。日本人円形脱毛症患者に本剤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52.2ng/mL(15.7%)、$C_{min,ss}$が2.63ng/mL(76.7%)、$AUC_{\tau,ss}$が356ng･h/mL(29.7%)、消失半減期が12.9時間（24.5%）と推定された[6]。

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[7]。

16.2.2 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ14%及び11%低下した[3]。

外国人健康被験者15例にバリシチニブ8mg[注7)]を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ11%及び18%低下した[8]。

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[7]。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*）[9]。

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[10]。外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7)]（100μCi）を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約5%に相当する3種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約1%に相当する1種類の酸化代謝物が検出された[11]。

16.5 排泄

外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7)]（100μCi）を単回投与したとき、バリシチニブは75%（未変化体69%）が尿中に、20%（未変化体15%）が糞中に排泄された[11]。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤40mgを単回投与したところ、投与量の90%以上は24時間以内に排泄されることが示唆された。[9.8参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

正常な腎機能を有する被験者（10例）、軽度（10例）及び中等度（10例）の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ10mg[注7)]を、重度の腎機能障害を有する被験者（8例）にバリシチニブ5mg[注7)]を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い$AUC_{0-\infty}$は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した$AUC_{0-\infty}$は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ41%、122%、305%増加し、C_{max}はそれぞれ16%、46%、40%増加した[12]（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$AUC_{0-\infty}$は2%低下し、C_{max}は8%増加した[13]（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[10]。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[14)-17)]。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブの$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した[18]（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[18)-23)]

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
ケトコナゾール (CYP3A阻害)	400mg 1日1回	10mg 単回	1.21 (1.17, 1.24)	1.08 (1.01, 1.17)
フルコナゾール (CYP3A/CYP2C19/CYP2C9阻害)	200mg 1日1回	10mg 単回	1.23 (1.18, 1.29)	1.05 (0.950, 1.15)
リファンピシン (CYP3A誘導)	600mg 1日1回	10mg 単回	0.655 (0.622, 0.690)	1.05 (0.947, 1.16)
シクロスポリン (P-gp/BCRP阻害)	600mg 単回	4mg 単回	1.29 (1.23, 1.36)	0.990 (0.913, 1.07)
プロベネシド (OAT3阻害)	1000mg 1日2回	4mg 単回	2.03 (1.91, 2.16)	1.03 (0.940, 1.13)
オメプラゾール (胃内pH上昇)	40mg 1日1回	10mg 単回	1.07 (1.05, 1.10)	0.774 (0.722, 0.831)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	0.981[注3),注4)] (0.933, 1.032)	1.008[注3),注4)] (0.917, 1.108)

注3) $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$

注4) 幾何平均値の比

16.7.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、バリシチニブはCYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6においてIC_{50}が算出可能な程度の代謝阻害は認められず（IC_{50}＞20μmol/L）、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった[24),25)]。*In vitro*試験の結果、バリシチニブはP-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1に対してそれぞれ50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1（IC_{50}＞100μmol/L）、OAT2（IC_{50}=99.1μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9μmol/L）、OCT2（IC_{50}=11.6μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7μmol/L）を阻害した[15),17),26)-29)]。

表 3）バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[23),30)-32)]

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間） 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
シンバスタチン（CYP3A 基質）	40mg 単回	10mg 1 日 1 回	0.853（0.759, 0.958）	0.706（0.627, 0.796）
エチニルエストラジオール（CYP3A 基質）	30μg 単回	10mg 1 日 1 回	1.00（0.959, 1.04）	0.939（0.894, 0.986）
レボノルゲストレル（CYP3A 基質）	150μg 単回	10mg 1 日 1 回	0.869（0.770, 0.980）	0.995（0.907, 1.09）
ジゴキシン（P-gp 基質）	0.25mg 1 日 1 回	10mg 1 日 1 回	0.900[注 5)]（0.866, 0.935）	0.882[注 5)]（0.819, 0.950）
メトトレキサート（複数のトランスポーターの基質）	7.5～25mg 週 1 回	10mg 1 日 1 回	1.03[注 5),注 6)]（0.941, 1.13）	0.95[注 5),注 6)]（0.86, 1.05）

注 5）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$
注 6）幾何平均値の比
注 7）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2mg に減量すること。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

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

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 1305 例（日本人 249 例を含む）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。MTX 併用下、本剤 4mg を 1 日 1 回経口投与、アダリムマブ 40mg を 2 週間に 1 回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤投与群における 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33),34)]。

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[33),34)]。

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[35),36)]。

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[35),36)]。

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[37),38)]。
表 7）投与 12 週時の ACR20、50、70 改善率（mITT 集団）

		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群
全体集団	ACR20 改善率[注 17)]	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注 18)] p 値[注 19),注 20)]	26.5 (17.6, 35.3) p=0.001	22.2 (13.2, 31.2) p=0.001	—
	ACR50 改善率[注 17)]	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR70 改善率[注 17)]	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
日本人部分集団	ACR20 改善率[注 17)]	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注 18)]	33.3 (-12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
	ACR50 改善率[注 17)]	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
	ACR70 改善率[注 17)]	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

%（例数）
注 17）ノンレスポンダー補完法
注 18）Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）
注 19）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注 20）Gatekeeping 法により多重性を調整

また、24 週時の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（mTSS）を評価した結果は以下の通りであった[37),38)]。［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[39),40)]。
［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）ノンレスポンダー補完法
注 24）Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）
注 25）地域、生物製剤の使用歴（<3、≧3）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注 26）Gatekeeping 法により多重性を調整

また、投与 24 週時又は本剤 4mg 投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤 2mg 群では上咽頭炎 5 例（2.9%）、上気道感染、悪心各 4 例（2.3%）、本剤 4mg 群では帯状疱疹 7 例（4.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道感染、上咽頭炎各 4 例（2.3%）であった。
表 11）投与 24 週時又は本剤 4mg 投与への変更前までの有害事象

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

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

継続投与試験として、本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤 4mg の 1 日 1 回投与を 15 ヵ月以上継続され、低疾患活動性（Clinical disease activity index（CDAI）≦10）又は寛解（CDAI≦2.8）を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤 4mg 継続投与又は本剤 2mg への減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後 24 週時の CDAI に基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった[41]。［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]

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

%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注 27）2016 年 1 月 1 日データカットオフ

〈アトピー性皮膚炎〉

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

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分であった中等症から重症[注 28]のアトピー性皮膚炎患者 329 例（日本人 63 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、プラセボ又は本剤（4 又は 2mg）を 1 日 1 回経口投与した[注 29]。本剤 4mg 投与群における 16 週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment:IGA[注 30]）スコアが 0 又は 1、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善（IGA（0,1））を達成した被験者の割合及び 16 週時に Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[42]。［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-AD™ scale（International Eczema Council 2017）

表 13）投与 16 週時の有効性成績（ITT 集団）

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

注 31）%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注 32）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注 33）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した p 値

注 34）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）、投与群及びベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注 35）ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上であった症例に基づく解析

注 36）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）、投与群及びベースラインの Itch NRS を説明変数としたロジスティック回帰モデル

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

表 14）投与 16 週時までの有害事象

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

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

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注 37]のアトピー性皮膚炎患者 624 例（日本人 111 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2 又は 1mg）を 1 日 1 回経口投与した[注 38]。本剤 4 及び 2mg 投与群における 16 週時に IGA（0,1）を達成した被験者の割合及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[43]。［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）、ノンレスポンダー補完法

注 40）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注 41）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した p 値

注 42）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）、投与群及びベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注 43）ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上であった症例に基づく解析

注 44）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）、投与群及びベースラインの Itch NRS を説明変数としたロジスティック回帰モデル

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

表 16）投与 16 週時までの有害事象

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

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

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注 45]のアトピー性皮膚炎患者 615 例（日本人 112 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2 又は 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[44]。［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）、ノンレスポンダー補完法

注 48）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注 49）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した p 値

注 50）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）、投与群及びベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注 51）ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上であった症例に基づく解析
注 52）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）、投与群及びベースラインの Itch NRS を説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与 16 週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤 2mg 群では単純ヘルペス 4 例（3.3%）、上咽頭炎 3 例（2.4%）、本剤 4mg 群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 4 例（3.3%）、頭痛 3 例（2.4%）であった。
表 18）投与 16 週時までの有害事象

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

〈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[45),46)]。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験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	・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 ・肺炎画像所見(胸部 X 線、CT 検査等) ・SpO_2 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	・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/mm^3 未満 ・リンパ球数が 200/mm^3 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）。

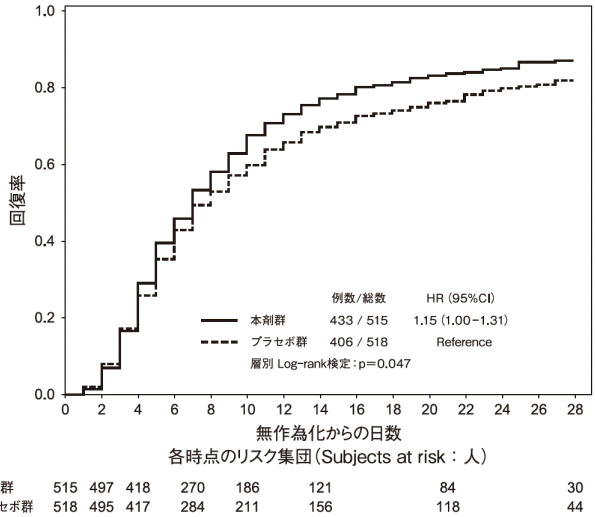


図 1）無作為化後 28 日時点での回復までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）
副次評価項目である無作為化後 14 日時点での 8 段階の順序尺度に基づく臨床状態の比例オッズ比［95%CI］は 1.26［1.01, 1.57］であった。
また、ベースラインにおける 8 段階の順序尺度別の主要評価項目、副次評価項目の結果は下表のとおりであった。［5.5、9.1.9、9.1.10 参照］

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:入院している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 以上の本剤投与と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

〈円形脱毛症〉

**17.1.10 国際共同第 II/III 相試験［BRAVE-AA1（JAH0）試験］（第 III 相パート）

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］[注59] スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症を有する患者[注60] 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。

第 III 相パートでは 654 例（日本人を含まない）を対象に、プラセボ又は本剤（4 又は 2mg）を 1 日 1 回経口投与した。36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した患者の割合（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[47),48)]。［5.6、7.2 参照］

注 59）National Alopecia Areata Foundation のワーキンググループが開発した頭髪の脱毛範囲を評価するツール。SALT スコア 100 は全頭の脱毛、SALT スコア 0 は脱毛なしを示す。

注 60）頭部の脱毛巣が頭部全体の 50%以上（SALT スコア 50 以上）かつ過去 6 ヵ月以内に毛髪に自然再生が認められない患者が対象とされた。ただし、罹病期間 8 年以上かつ過去 8 年間に頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていない患者は除外された。

表 22）投与 36 週時の有効性成績（第 III 相パート、FAS 集団）

		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群
全体集団	SALT スコア 20 以下の達成割合[注61)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	21.7(40/184) (16.4, 28.2)	35.2(99/281) (29.9, 41.0)	5.3(10/189) (2.9, 9.5)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)] p 値[注63),注64)]	16.4 (9.7, 23.4) p<0.001	29.9 (23.2, 36.2) p<0.001	—
	ClinRO による眉毛脱毛のスコアが 0 又は 1 であった患者の割合[注61),注65)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	19.1(26/136) (13.4, 26.5)	31.4(59/188) (25.2, 38.3)	3.2(4/124) (1.3, 8.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)]	15.9 (8.4, 23.6)	28.2 (20.3, 35.4)	—
	ClinRO による睫毛脱毛のスコアが 0 又は 1 であった患者の割合[注61),注66)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	13.5(15/111) (8.4, 21.1)	33.5(56/167) (26.8, 41.0)	3.1(3/96) (1.1, 8.8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)]	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)	—

注 61）ノンレスポンダー補完法

注 62）改善した患者の割合の信頼区間は Wilson 法（連続修正なし）、プラセボ群との差の信頼区間は Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）を用いた。

注 63）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。

注 64）地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（＜4 年, ≧4 年）、ベースライン値、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 65）ClinRO（医療者評価アウトカム）による眉毛脱毛のスコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛のスコアが 2 以上であった）の割合

注 66）ClinRO による睫毛脱毛のスコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛のスコアが 2 以上であった）の割合

第 III 相パートの投与 36 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 群ではざ瘡 7 例(3.8%)、上咽頭炎 4 例(2.2%)、上気道感染 3 例(1.6%)、本剤 4mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 13 例（4.6%）、ざ瘡 11 例（3.9%）、上気道感染 8 例（2.9%）であった。

表 23）投与 36 週時までの有害事象（第 III 相パート）

		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群
全体集団	有害事象	50.8% (93/183)	59.6% (167/280)	51.3% (97/189)
	重篤な有害事象	2.2% (4/183)	2.1% (6/280)	1.6% (3/189)
	投与中止に至った有害事象	1.6% (3/183)	1.8% (5/280)	1.1% (2/189)

**17.1.11 国際共同第 III 相試験［BRAVE-AA2（JAIR）試験］

重症（SALT[注59] スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症を有する患者[注60] 546 例（日本人 41 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。プラセボ又は本剤（4 又は 2mg）を 1 日 1 回経口投与した。36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（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[48),49)]。［5.6、7.2 参照］

表 24）投与 36 週時の有効性成績（FAS 集団）

		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群
全体集団	SALT スコア 20 以下の達成割合[注61)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	17.3(27/156) (12.2, 24.0)	32.5(76/234) (26.8, 38.7)	2.6(4/156) (1.0, 6.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)] p 値[注63),注64)]	14.7 (8.3, 21.6) p<0.001	29.9 (23.1, 36.3) p<0.001	—
	ClinRO による眉毛脱毛のスコアが 0 又は 1 であった患者の割合[注61),注65)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	11.5(12/104) (6.7, 19.1)	34.8(56/161) (27.9, 42.4)	4.5(5/112) (1.9, 10.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)]	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)	—
	ClinRO による睫毛脱毛のスコアが 0 又は 1 であった患者の割合[注61),注66)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	10.1(9/89) (5.4, 18.1)	34.3(48/140) (26.9, 42.5)	5.6(5/90) (2.4, 12.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)]	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)	—

投与 36 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 群ではざ瘡 7 例（4.5%）、悪心 4 例（2.6%）、頭痛 4 例（2.6%）、尿路感染 3 例（1.9%）、上気道感染 3 例（1.9%）、体重増加 3 例（1.9%）、本剤 4mg 群では、上気道感染 5 例（2.1%）、上咽頭炎 4 例（1.7%）、ざ瘡 4 例（1.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例（1.7%）、頭痛 4 例（1.7%）であった。

表 25）投与 36 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	68.4% (106/155)	66.1% (154/233)	63.0% (97/154)
	重篤な有害事象	2.6% (4/155)	3.4% (8/233)	1.9% (3/154)
	投与中止に至った有害事象	2.6% (4/155)	2.6% (6/233)	2.6% (4/154)

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[50)]。バリシチニブは JAK1 及び JAK2 活性を阻害し、STAT のリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する[51)]。

18.2 JAK 阻害活性

バリシチニブは JAK1/JAK2 の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験で JAK1、JAK2、TYK2 及び JAK3 活性を阻害し、その阻害作用の IC_{50} はそれぞれ、5.9、5.7、53 及び＞400nM である（*in vitro*）[51)]。

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*）[52)]。

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〕

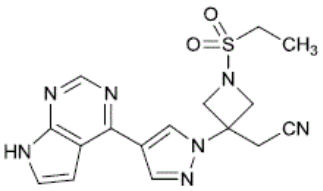
化　学　名:{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

分　子　式:$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分　子　量:371.42

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

化学構造式:



融　　点:約 213℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

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

22. 包装

〈オルミエント錠 4mg〉

30 錠 [5 錠 (PTP) ×6]

〈オルミエント錠 2mg〉

30 錠 [5 錠 (PTP) ×6]

23. 主要文献

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

**2)Smitten AL, et al.: Arthritis Res. Ther. 2008; 10(2): R45

3)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)

4)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)

5)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)

**6)社内資料: 円形脱毛症患者を対象とした母集団薬物動態解析(第 II/III 相試験)

7)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)

8)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)

9)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)

10)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)

11)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)

12)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)

13)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)

14)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)

15)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)

16)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)

17)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)

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

19)社内資料: ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.1)

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

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

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

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

24)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)

25)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)

26)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)

27)社内資料: OAT2 を阻害する可能性の評価(*in vitro*)

28)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)

29)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)

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

31)社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.2)

32)社内資料: ジゴキシンとの薬物相互作用試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.3)

33)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)

34)Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662

35)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)

36)Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517

37)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)

38)Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95

39)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)

40)Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252

41)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)

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に外用コルチコステロイドと併用した多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験(BREEZE-AD7(JAIY)試験)(2020 年 12 月 25 日承認, CTD 2.7.6.5)

43)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)

44)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)

*45)社内資料: NIAID ACTT-2 試験(2021 年 4 月 23 日承認, CTD 2.5.4, 2.5.5)

46)Kalil AC, et al.: N. Engl. J. Med. 2021; 384(9): 795-807

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

**48)King B, et al.: N. Engl. J. Med. 2022; (doi: 10.1056/NEJMoa2110343)

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

50)Higashi Y,: Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166

51)Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307

52)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　医薬情報問合せ窓口

〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)

www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

1.8.2　効能・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）
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

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

下線部：追加

1.8.2.2　設定根拠

本申請の効能又は効果（案）は、重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者を対象とした第 II / III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である I4V-MC-JAHO（JAHO）試験及び第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である I4V-MC-JAIR（JAIR）試験より得られたバリシチニブの有効性及び安全性の成績に基づき設定した。

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で、バリシチニブは、AA 患者の Week 36 での頭髪の再生について、医療者による評価項目（SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合）及び患者報告アウトカム（PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合）の両方で、プラセボと比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある有効性を示した。また、バリシチニブ投与により、Week 52 にかけて頭髪再生の継続的な改善が認められた。バリシチニブ 4 mg投与は、重要な副次評価項目である眉毛及び睫毛の毛髪再生で、プラセボ群に対し、統計学的に有意で臨床的に意味のある改善を示した。また、QOL の観点においても改善が認められた。ほとんどの有効性評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられた。

AA 患者を対象とした JAIR 試験及び JAHO 試験で認められた有害事象の発現率は、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者及びアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象とした臨床試験で認められた結果と比較して全体的に低い傾向であり、AA 患者での安全性プロファイルはこれまでに確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。安全性の懸念は新たに特定されず、許容可能なものであった。また、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。

以上より、脱毛面積が広範囲であって、一定期間、毛髪の自然再生が認められない難治の AA 患者に対するバリシチニブ投与による治療は有用であると考えられたため、第 1.8.2.1 項の効能又は効果（案）を設定した。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

バリシチニブの投与にあたっては、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で投与対象患者を選択することが適正使用の観点で重要であることから、AA に対する効能又は効果に関連する注意（案）として「本剤投与開始時に、頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められ、過去 6 ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。」を設定した。

また、円形脱毛症以外の脱毛症に対して有効性及び安全性は検討されておらず、バリシチニブは円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。したがって、AA に対する効能又は効果に関連する注意（案）として「円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。」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、円形脱毛症〉
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。
〈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 4 mg 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、円形脱毛症〉
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、円形脱毛症〉
7.5 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
〈アトピー性皮膚炎〉
7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週までには得られる。8 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。
〈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、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。重度の腎機能障害（15≦eGFR＜30 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 (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	15≦eGFR<30	2 mg 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

〈円形脱毛症〉
7.9 本剤による治療反応は、通常投与開始から 36 週までには得られる。36 週までに治療反応

が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

下線部：追加

1.8.3.2 設定根拠

本申請の用法・用量（案）は、重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者を対象とした JAHO 試験及び JAIR 試験より得られたバリシチニブの試験結果に基づき設定した。

有効性について

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験で、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg は、AA 患者の Week 36 での頭髪の再生について、医療者による評価項目（SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合）及び患者報告アウトカム（PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合）の両方で、プラセボと比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある有効性を示した。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 投与は Week 24 以降でプラセボ投与と比較して統計学的に有意な改善が認められ、主要評価時点より早い時点での効果の発現が示された。また、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与により、Week 52 にかけて AA 患者での頭髪再生の継続的な改善が認められ、効果の持続が示された。

さらに、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験で、バリシチニブ 4 mg 投与は、医師及び患者にとって臨床的に重要な指標である、眉毛及び睫毛の毛髪再生（重要な副次評価項目）で、プラセボ群に対し、統計学的に有意で、臨床的に意味のある改善を示した。

全体として、バリシチニブ 4 mg 投与での有効性はいずれの主要評価項目及び重要な副次評価項目でも一貫してバリシチニブ 2 mg 投与と比較して高く、用量反応性が示された。

曝露量－反応関係について

曝露量－反応解析の結果、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与時の有効性の指標とした Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に、明確な曝露依存性が認められた。

安全性について

AA 患者を対象とした JAIR 試験及び JAHO 試験で認められた有害事象の発現率は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で認められた結果と比較して全体的に低い傾向であり、AA 患者での安全性プロファイルはこれまでに確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。新たに安全性の懸念は特定されず、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の安全性プロファイルは許容可能なものであった。

日本人の結果について

JAIR 試験及び JAHO 試験第 II 相部分では、日本人の被験者数は少かったものの、日本人集団の結果は、全体集団と一貫して、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群を上回る AA 症状の改善が認められた。JAIR 試験では、バリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して高い治療効果が認められた。また、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。

結論

バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg はいずれも、複数の有効性評価項目でプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性を示した。特に、バリシチニブ 4 mg は、複数の評価項目において、バリシチニブ 2 mg よりも高い有効性を示し、効果の発現も早かった。曝露量 - 反応関係及び安全性の結果も踏まえ、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与は、重症の AA 患者に対して臨床的意義のある AA 症状の改善をもたらす可能性が最も高く、推奨用法・用量として適切であると考える。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量することとし、特に以下の患者ではバリシチニブ 4 mg 投与時に期待される曝露量を得る目的でバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与とすることに注意を要する。

- eGFR 30～60 mL/min/1.73 m^2 の腎機能障害を有する患者
- プロベネシド等の、Organic Anion Transporter 3 を強力に阻害する性質を有する薬剤を併用する患者

以上より、重症の AA に対するバリシチニブの用法・用量として第 1.8.3.1 項の用法及び用量（案）を設定した。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

AD と同様、AA に対する用法及び用量に関連する注意（案）として「免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。」を設定した。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を併用し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。また、AA 患者を対象とした臨床試験でこれらの薬剤との併用時の有効性及び安全性のデータは得られていない。

また、RA 及び AD と同様、AA に対する用法及び用量に関連する注意（案）として「中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」及び「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。」を設定した。腎機能の低下もしくはプロベネシド等の Organic Anion Transporter 3 を強力に阻害する性質を有する薬剤の併用により、バリシチニブの曝露量が増加する。

JAIR 試験において、ベースライン時からバリシチニブ 4mg を投与され、投与 52 週時に SALT スコア 20 以下であった被験者に対し、無作為化用量漸減のサブスタディを設定した。バリシチニブ 2 mg へ減量後に治療効果の消失が認められた被験者のバリシチニブ 4mg の再投与後の治療効果のデータは得られていないものの、バリシチニブ 2 mg へ減量された集団では、概ね移行時と同程度の成績が維持された。したがって、バリシチニブ投与で AA 症状が改善し、治療効果が

得られた場合は、4mg から 2mg への投与量の減量を検討することが可能であると考えられ、RA 及び AD と同様、AA に対する用法及び用量に関連する注意（案）として「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。」を設定した。

また、バリシチニブ無効例における投与継続の判断時期及び判断基準を検討するために感度特異度分析を実施した結果、Week 36 での $SALT_{20}$（SALT スコアのベースラインからの 20%以上の改善）は、バリシチニブ無効例における投与継続の判断時期及び判断基準になり得ると考えられた。したがって、AA 症状の改善に長期の時間を要する場合があることを踏まえると、バリシチニブ無効例における投与継続の判断時期に関しては 36 週が妥当であると考え、AA に対する用法及び用量に関連する注意（案）として「本剤による治療反応は、通常投与開始から 36 週までには得られる。36 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。」を設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 〈効能共通〉 1.1　本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1-15.1.3参照］ 1.2　感染症 1.2.1　重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致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。	1.1 本剤はJAK阻害作用を有しており、免疫応答に影響を与える等のリスクの可能性があるため、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療が開始されるよう、他の関節リウマチ治療薬の添付文書を参考に注意喚起を設定した。 1.2 本剤はJAK阻害作用を有しており、免疫応答に影響を与える等のリスクの可能性があるため、他の関節リウマチ治療薬の添付文書を参考に、特に重篤な感染症及び結核に対する注意喚起を設定した。 1.3 関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2による肺炎及び円形脱毛症の診断及び治療に精通する医師のもとで本剤が使用されるよう注意喚起を設定した。 1.4 本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定したことから、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案する旨、注意喚起した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈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、円形脱毛症〉 2.5 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照］ 2.6 重度の腎機能障害を有する患者［7.3、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］	2.1 一般に過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。 2.2 本剤投与後に、結核の症状が悪化する可能性を考慮し禁忌とした。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。
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	8.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。 8.2 結核の既感染患者では本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性があることから設定した。 8.3 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれるおそれがある

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	ことから、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認する旨を設定した。
8.4 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］	8.4 国内外で実施された臨床試験において、ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されていることから設定した。
8.5 抗リウマチ生物製剤による 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］	8.5 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定した。
8.6 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。	8.6 本剤投与中の生ワクチン等の投与の経験がなく、感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中の生ワクチン接種は行わない旨を設定した。
8.7 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。	8.7 国内外で実施された臨床試験において、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常が報告されていること、並びに CCDS に基づき設定した。
8.8 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］	8.8 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。
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、15.1.3 参照］	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。
〈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。	8.10 アトピー性皮膚炎患者に関する注意喚起として設定した。
8.11 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。	8.11 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。
〈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］	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。
〈円形脱毛症〉	
8.13 本剤が疾病を完治させる薬剤でない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。	8.13 円形脱毛症患者に関する注意喚起として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者**	

使用上の注意（案）	設定根拠
9.1.1　感染症（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症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］	9.1.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。
9.1.2　結核の既感染者（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］ ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者	9.1.2 結核の既感染患者では本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性があること、結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には本剤投与前に抗結核薬の投与を検討する必要があることから設定した。
9.1.3　易感染性の状態にある患者 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］	9.1.3 易感染性の状態にある患者では、感染症を発現するリスクが高いことから設定した。
9.1.4　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］	9.1.4 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、消化管穿孔のリスクファクターとなる腸管憩室のある患者を慎重投与に設定した。
9.1.5　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］	9.1.5 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。
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］	9.1.6 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓の発現が報告されているため設定した。
9.1.7　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］	9.1.7 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定した。
9.1.8　C 型肝炎患者 臨床試験では除外されている。	9.1.8 C 型肝炎患者は臨床試験で除外されており使用経験がないことから設定した。
9.1.9　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］	9.1.9 本剤投与により、好中球数減少がさらに悪化するおそれがあることから設定した。
9.1.10 リンパ球減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症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］	9.1.10 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。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.1.11 ヘモグロビン値減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症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］	9.1.11 本剤投与により、ヘモグロビン値減少がさらに悪化するおそれがあることから設定した。
9.2 腎機能障害患者 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、円形脱毛症〉** **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］	9.2 腎機能障害を有する患者では本剤投与により血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。
9.3 肝機能障害患者 副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験で除外されている。［8.8、11.1.4 参照］	9.3 重度の肝機能障害を有する患者への投与経験はなく十分な安全性データがないため設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも 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。	9.4-9.6 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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.7 高齢者
用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。［16.5 参照］</td><td>9.7 高齢者において、重篤な有害事象の発現率の上昇が認められており、また高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いため設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</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。2mg 1 日 1 回投与に減量するなど、用量に注意すること。</td><td>OAT3 を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table></td><td>10.2 本剤の主たる排泄経路は腎であり、OAT3 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>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（2.8%）、肺炎（0.6%）、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（0.9%）、リンパ球減少（1.1%）、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、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者では 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、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者において、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（0.8%）、ALT（1.0%）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）</td><td>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</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	るが重篤な有害事象であるため、他のJAK阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。
11.1.6 静脈血栓塞栓症（0.2%[注1)]、1.0%[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］	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。
注1）関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及び円形脱毛症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、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む）、帯状疱疹、単純ヘルペス（ヘルペス性状湿疹、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む）、尿路感染 精神神経系：頭痛 皮膚及び皮下組織障害：ざ瘡／発疹、顔面腫脹、蕁麻疹 臨床検査：LDLコレステロール上昇／ALT上昇、AST上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK上昇 その他：体重増加	**11.2 その他の副作用** 本剤の関節リウマチ患者、アトピー性皮膚炎患者及び円形脱毛症を対象とした第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。
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	14.1 PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが一般に報告されていることから設定した。
〈SARS-CoV-2による肺炎〉 **14.2 薬剤投与時の注意**	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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>
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。円形脱毛症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 2 試験の 36 週時以降のデータを含む併合解析において、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 0.5（0.1，1.7）、4mg 群で 0.7（0.2，1.6）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、本剤投与群での年齢・性別で調整して算出した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の SIR（標準化罹患比）は 0.96（95%信頼区間:0.67，1.35）であった。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悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の SIR 1.05（95%信頼区間:1.01，1.09）と比較し、大きな違いは認められなかった。
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）
<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>
</table>
</td><td>15.1.1 他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤投与時の重篤な感染症の発現状況を記載した。

15.1.2 他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

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。

円形脱毛症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 2 試験の 36 週時以降のデータを含む併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤 4mg 投与群で 0.3（95%信頼区間:0.0，1.0、発現割合:0.4%、2/540 例）であり、本剤 2mg 投与群で発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.2（95%信頼区間:0.0，1.3、発現割合:0.3%、1/365 例）であり、本剤 4mg 投与群で発現は認められなかった。

円形脱毛症患者を対象とした臨床試験 2 試験の併合解析において、本剤投与群での 100 人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.2（95%信頼区間:0.0，0.5、発現割合:0.2%、3/1244 例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.1（95%信頼区間:0.0，0.4、発現割合:0.2%、2/1244 例）であった。［1.1、8.9 参照］

15.1.3 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events:MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91,1.94）及び 1.48（1.04,2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。［1.1、8.9 参照］

15.1.3 JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩及び本剤の最新の知見を情報提供するため、15.1.3 を追記するとともに、関連する項に新たな参照先として追加した。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2 他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤が JAK 阻害作用を有することに起因する免疫系及び造血系へ及ぼす影響について記載した。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生審査発 1215 第 1 号
平成 27 年 12 月 15 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

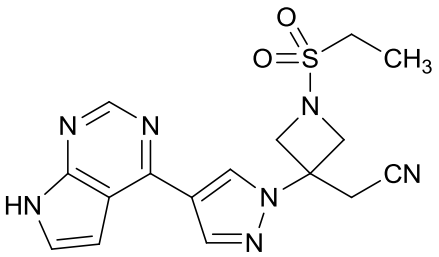
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

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

登録番号　26-4-B6

JAN（日本名）：バリシチニブ

JAN（英　名）：Baricitinib



$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

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

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

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

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

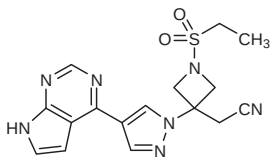
baricitinibum

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

baricitinib　　{1-(éthanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}éthanenitrile

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

$C_{16}H_{17}N_7O_2S$



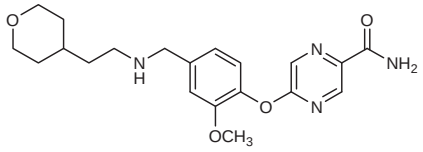
bevenopranum

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

bévénopran　　5-[2-méthoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)éthyl]amino}méthyl)phénoxy]pyrazine-2-carboxamide

bevenoprán　　5-[2-metoxi-4-({[2-(oxan-4-il)etil]amino}metil)fenoxi]pirazina-2-carboxamida

$C_{20}H_{26}N_4O_4$



オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

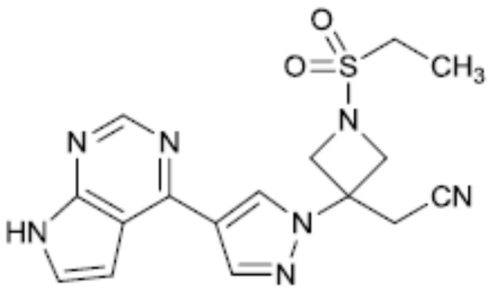
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile
別名：バリシチニブ及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>既存治療で効果不十分な下記疾患
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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：バリシチニブ
製剤：オルミエント錠 4 mg（1 錠中バリシチニブ 4 mg 含有）
オルミエント錠 2 mg（1 錠中バリシチニブ 2 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
<table>
<tr><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>経口</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>＞1200</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>＞600</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>＞40</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>期間</th><th>経路</th><th>用量 (mg/kg)</th><th>NOAEL (mg/kg)</th><th>特記すべき所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 カ月間</td><td>経口</td><td>0、2、10、40</td><td>10</td><td>10 mg/kg 以上：体重減少（雄）、骨髄細胞充実性の低下
40 mg/kg：リンパ球枯渇（脾臓及び胸腺）、リンパ節組織球増加
用量依存的な総白血球数、白血球サブタイプ及び網状赤血球数の減少</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

毒性

動物種	期間	経路	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	特記すべき所見
ラット	6ヵ月間	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髄細胞充実性の低下
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。

<table>
<tr><td>副作用</td><td>
＜関節リウマチ＞
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><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></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>

＜アトピー性皮膚炎＞
アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内外臨床試験（第 III 相試験）において、本剤 2mg 又は 4mg を投与した安全性評価対象 1733 例中、494 例（28.5%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率 494 例/1733 例 = 28.5%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr>
<tr><td>上咽頭炎</td><td>94</td><td>（5.4%）</td></tr>
<tr><td>単純ヘルペス</td><td>36</td><td>（2.1%）</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>36</td><td>（2.1%）</td></tr>
<tr><td>口腔ヘルペス</td><td>35</td><td>（2.0%）</td></tr>
<tr><td>帯状疱疹</td><td>31</td><td>（1.8%）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>29</td><td>（1.7%）</td></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>25</td><td>（1.4%）</td></tr>
<tr><td>等</td><td></td><td></td></tr>
</table>

＜SARS-CoV-2 による肺炎＞
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―ゼ上昇</td><td>2</td><td>（0.4%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>2</td><td>（0.4%）</td></tr>
<tr><td>等</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

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 SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る） 円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る） 下線部：追加
用法・用量	〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉 通常、成人にはバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2mg に減量すること。 〈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
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	円形脱毛症患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び国際共同第 II / III 相試験の第 III 相部分において、本剤 2mg 又は 4mg を投与した安全性評価対象 1138 例中、270 例（23.7%）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。 副作用発現割合 270 例/1138 例 = 23.7% 副作用の種類　例数　（発現割合） ざ瘡　41　(3.6%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　29　(2.5%) 上気道感染　24　(2.1%) 上咽頭炎　16　(1.4%) 頭痛　16　(1.4%) 等
会社	

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege.	Christoph T et al.	－	－	－	Br J Dermatol. 2000;142(5):862-873.	参考文献	－
4.3.2	Alopecia areata.	Gilhar A et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2012;366(16):1515-1525.	参考文献	－
4.3.3	Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth.	Harel S et al.	－	－	－	Sci Adv. 2015;1(9):e1500973.	参考文献	－
4.3.4	Overview of alopecia areata.	Hordinsky MK.	－	－	－	J Investig Dermatol Symp Proc. 2013;16(1):S13-S15.	参考文献	－
4.3.5	The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review.	Islam N et al.	－	－	－	Autoimmun Rev. 2015;14(2):81-89.	参考文献	－
4.3.6	Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib.	Jabbari A et al.	－	－	－	EBioMedicine. 2015;2(4):351-355.	参考文献	－
4.3.7	Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients.	Liu LY et al.	－	－	－	J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):22-28.	参考文献	－
4.3.8	Alopecia areata: more than skin deep.	MacLean KJ, et al.	－	－	－	Practitioner. 2013;257(1764):29-32, 3. Review.	参考文献	－
4.3.9	Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-tosevere alopecia areata.	Mackay-Wiggan J et al.	－	－	－	JCI Insight. 2016;1(15):e89790.	参考文献	－

4.3.10	A 'hairy' privilege.	Paus R et al.	－	－	－	Trends Immunol. 2005;26(1):32-40.	参考文献	－
4.3.11	Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis.	Strazzulla LC et al.	－	－	－	J Am Acad Dermatol. 2018;78:1-12.	参考文献	－
4.3.12	Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing.	Suárez-Fariñas M et al.	－	－	－	J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1277-1287.	参考文献	－
4.3.13	Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition.	Xing L et al.	－	－	－	Nat Med. 2014;20(9):1043-1049.	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

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	ポピュレーションPK試験報告書：Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Study: I4V-MC-JAHO	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書I4V-MC-JAHO PHASE 2: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Operationally Seamless, Adaptive Phase 2/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Severe or Very Severe Alopecia Areata		2018年9月～実施中 (20[redacted]年[redacted]月)	日本、米国	国内外	社内報	評価資料	有

5.3.5.1.2	治験総括報告書I4V-MC-JAHO: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Operationally Seamless, Adaptive Phase 2/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Severe or Very Severe Alopecia Areata		2018年9月～実施中 中間報告書 (20■年■月) 中間報告書補遺 （20■年■月）	米国、韓国、メキシコ	国外	社内報	評価資料	有
5.3.5.1.3	治験総括報告書I4V-MC-JAIR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Severe or Very Severe Alopecia Areata		2019年7月～実施中 中間報告書 （20■年■月） 中間報告書補遺 （20■年■月）	日本、米国、中国、他	国内外	社内報	評価資料	有

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	有効性併合解析計画書： Integrated Efficacy Analysis Plan for Baricitinib (LY3009104) Alopecia Areata		Version ■ （20■年■月） Version ■ （20■年■月）	日本イーライリリー株式会社	国内	社内報	—	有
5.3.5.3.2	安全性併合解析結果: Safety Data from the Integrated Database		（20■年■月） 補遺 （20■年■月）	日本イーライリリー株式会社	国内	社内報	参考資料	有

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	BARICITINIB (LY3009104) PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2) Reporting Period: ■■■■■■■■ 20■ through ■■■■■■■■ 20■		20■年■月～20■年■月 （20■年■月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.6.2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 調査単位期間　令和■年■月 ■■ 日～令和■年■月 ■■日		20■年■月～20■年■月 （20■年■月）	日本イーライリリー株式会社	国内	社内報	参考資料	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験Ph2	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.2	症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.3	症例一覧表 I4V-MC-JAIR試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験Ph2	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAIR試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験Ph2	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAIR試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験Ph2	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHO試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAIR試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis.	Alkhalifah A, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol, 2010;62: 177-188.	参考文献	-
5.4.2	Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests.	Bretz F, et al.	-	-	-	Biom J. 2011;53(6):894-913.	参考文献	-

5.4.3	The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege.	Christoph T, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2000;142(5):862-873.	参考文献	-
5.4.4	Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata.	Colón EA, et al.	-	-	-	Compr Psychiatry. 1991;32(3):245-251.	参考文献	-
5.4.5	Alopecia areata.	Gilhar A, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2012;366(16):1515-1525.	参考文献	-
5.4.6	Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history.	Goh C, et al.	-	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(9):1055-1060.	参考文献	-
5.4.7	Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth.	Harel S, et al.	-	-	-	Sci Adv. 2015;1(9):e1500973.	参考文献	-
5.4.8	Overview of alopecia areata.	Hordinsky MK.	-	-	-	J Investig Dermatol Symp Proc. 2013;16(1):S13-S15.	参考文献	-
5.4.9	Alopecia areata: an evidence-based treatment update.	Hordinsky M, et al.	-	-	-	Am J Clin Dermatol. 2014;15(3):231-246.	参考文献	-
5.4.10	Alopecia areata update.	Hordinsky M, et al.	-	-	-	Semin Cutan Med Surg. 2015;34(2):72-75.	参考文献	-

5.4.11	The psychological impact of alopecia.	Hunt N, et al.	-	-	-	BMJ. 2005;331 (7522):951-953.	参考文献	-
5.4.12	The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review.	Islam N, et al.	-	-	-	Autoimmun Rev. 2015;14(2):81-89.	参考文献	-
5.4.13	Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib.	Jabbari A, et al.	-	-	-	EBioMedicine. 2015;2(4):351-355.	参考文献	-
5.4.14	An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis.	Jabbari A, et al.	-	-	-	J Invest Dermatol. 2018;138 (7):1539-1545.	参考文献	-
5.4.15	Quality of life in patients with alopecia areata: a hospital-based cross-sectional study.	Janković S, et al.	-	-	-	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(5):840-846.	参考文献	-
5.4.16	The global burden of disease associated with alopecia areata.	Karimkhani C, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2015;172 (5):1424-1426.	参考文献	-
5.4.17	A comparative study on the prevalence of depression and suicidal ideation in dermatology patients suffering from psoriasis, acne, alopecia areata and vitiligo.	Layegh P, et al.	-	-	-	Iran J Dermatol. 2010;13: 106-111.	参考文献	-
5.4.18	Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients.	Liu LY, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):22-28.	参考文献	-
5.4.19	Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): a systematic review.	Liu LY, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2016;75(4):806-812.e3.	参考文献	-

5.4.20	Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata.	Mackay-Wiggan J, et al.	-	-	-	JCI Insight. 2016;1(15):e89790.	参考文献	-
5.4.21	Alopecia areata: more than skin deep.	MacLean KJ, et al.	-	-	-	Practitioner. 2013;257(1764):29-32, 3. Review.	参考文献	-
5.4.22	Alopecia areata: an evaluation of 736 patients.	Muller SA, et al.	-	-	-	Arch Dermatol. 1963;88:290-7.	参考文献	-
5.4.23	Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation.	Olsen A, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 1999;40(2 Pt 1):242-246.	参考文献	-
5.4.24	Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation.	Olsen EA, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):440-447.	参考文献	-
5.4.25	Investigative guidelines for alopecia areata.	Olsen EA.	-	-	-	Dermatol Ther. 2011;24(3):311-319.	参考文献	-
5.4.26	A ‘hairy’ privilege.	Paus R, et al..	-	-	-	Trends Immunol. 2005;26(1):32-40.	参考文献	-
5.4.27	Alopecia areata.	Pratt CH, et al.	-	-	-	Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17011.	参考文献	-
5.4.28	Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis.	Rencz F, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2016;175(3):561-571.	参考文献	-

5.4.29	Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey.	Safavi K.	-	-	-	Arch Dermatol. 1992 May;128(5):702.	参考文献	-
5.4.30	Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies.	Strazzulla LC, et al.	-	-	-	J Am Acad Dermatol. 2018 Jan;78(1):15-24.	参考文献	-
5.4.31	Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing.	Suárez-Fariñas M, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1277-1287.	参考文献	-
5.4.32	The pattern and profile of alopecia areata in Singapore--a study of 219 Asians.	Tan E, et al.	-	-	-	Int J Dermatol. 2002;41(11):748-753.	参考文献	-
5.4.33	Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review.	Villasante Fricke AC, et al.	-	-	-	Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:397-403.	参考文献	-
5.4.34	Alopecia areata.	Wasserman D, et al.	-	-	-	Int J Dermatol. 2007;46(2):121-131.	参考文献	-
5.4.35	The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials.	Wyrwich KW, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2020a;183(4):702-709.	参考文献	-
5.4.36	Development of the Scalp Hair Assessment PRO™ measure for alopecia areata.	Wyrwich KW, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2020b;183(6):1065-1072.	参考文献	-

5.4.37	Development of clinician-reported outcome (ClinRO) and patient-reported outcome (PRO) measures for eyebrow, eyelash and nail assessment in alopecia areata.	Wyrwich KW, et al.	-	-	-	Am J Clin Dermatol. 2020c;21(5):725-732.	参考文献	-
5.4.38	Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition.	Xing L, et al.	-	-	-	Nat Med. 2014;20(9):1043-1049.	参考文献	-
5.4.39	Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids.	Alabdulkareem AS, et al.	-	-	-	Int J Dermatol. 1998;37(8):622-624.	参考文献	-
5.4.40	Partial response of severe alopecia areata to cyclosporine A.	Ferrando J, et al.	-	-	-	Dermatology. 1999;199(1):67-69.	参考文献	-

提出すべき資料がない項目リスト

