オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

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
オルミエント錠１ｍｇ

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1.1　申請効能以外の開発状況 2

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。2023 年 12 月時点で本剤は、海外において、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及び円形脱毛症の適応について、それぞれ米国、欧州を含む 70 以上、70 以上、50 以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。また、SARS-CoV-2 による感染症に対して、米国を含む 10 ヵ国以上で緊急使用許可あるいは承認を取得している。若年性特発性関節炎の適応については、EU で 2023 年 9 月に承認を取得した。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」、「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）」及び「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）」を適応として、バリシチニブ 2 mg 錠及び 4 mg 錠が承認されている。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、JIA）に対するバリシチニブの開発の経緯は、主に本申請資料第 2.5 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容等の記載場所を示す。また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　起源または発見の経緯及び開発の経緯

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起源又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1	製品開発の根拠
製剤の生物学的同等性の概略	2.5.2	生物製剤学に関する概括評価
臨床試験の概略	2.5.3 2.5.4 2.5.5	臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本剤の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
品質に関する概略	2.3	品質に関する概括資料

今般、JIA 患者を対象に実施した臨床試験において、JIA に対するバリシチニブの有効性及び安全性が確認されたことから、効能追加の承認申請を行うこととした。なお、当該臨床試験では、既承認のバリシチニブ 2 mg 錠、4 mg 錠に加え、1 mg 錠及び内用懸濁液を投与した。本承認申請では、バリシチニブ 2 mg 錠及び 4 mg 錠の承認事項一部変更承認申請とともに、用量調整の際に用いる 1 mg 錠の剤形追加に係る新規承認申請を行うこととした。第 2.5.6.2.1.1 項に記載したように、小児患者における経口治療薬へのニーズ及び臨床的有用性の高さを鑑みると、バリシチニブ錠剤はアンメットメディカルニーズにこたえることができると考える。[redacted]

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

下線部：追加

【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。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

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

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

下線部：追加

1.5.1.1　申請効能以外の開発状況

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同臨床試験を実施し、用法及び用量設定のための承認申請を行う予定である。また、全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国際共同臨床試験、I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患患者を対象とした国内臨床試験及び小児円形脱毛症患者を対象とした国際共同臨床試験を実施中である。

試験項目		[redacted]
品質に関する試験		
臨床試験	臨床薬理試験	
	第 3 相試験	

[redacted]

図 1.5-1　　バリシチニブの開発の経緯図

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

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。

2023 年 12 月時点で本剤は、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症の適応について、それぞれ米国、欧州を含む 70 以上、70 以上、50 以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。また、SARS-CoV-2 による感染症に対して、米国を含む 10 ヵ国以上で緊急使用許可あるいは承認を取得している。

若年性特発性関節炎の適応については、EU で 2023 年 9 月に承認を取得した。2023 年 12 月時点で他に承認されている国はない。

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. OLUMIANT should not be given to patients with active tuberculosis. Test for latent TB before and during therapy, except for COVID-19; 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	05/2022
Indications and Usage, COVID-19 (1.2)	05/2022
Indications and Usage, Alopecia Areata (1.3)	06/2022
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.8)	05/2022
Dosage and Administration (2.4, 2.5, 2.6, 2.7)	06/2022
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)	12/2021
Warnings and Precautions (5.8)	05/2022

----------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)

Limitations 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)
- the treatment of COVID-19 in hospitalized adults requiring supplemental oxygen, non-invasive or invasive mechanical ventilation, or ECMO. (1.2)
- the treatment of adult patients with severe alopecia areata. (1.3)

Limitations of Use: Not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic immunomodulators, cyclosporine or other potent immunosuppressants. (1.3)

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

Administration Instructions:
- See the full prescribing information for recommended evaluations and immunizations prior to treatment. (2.1)
- *Rheumatoid Arthritis and Alopecia Areata:* Avoid initiation or interrupt OLUMIANT in patients with anemia (hemoglobin <8 g/dL), lymphopenia (ALC <500 cells/mm^3) or neutropenia (ANC <1000 cells/mm^3). (2.1, 2.5, 5.8)
- *COVID-19:* Avoid initiation or interrupt OLUMIANT in patients with lymphopenia (ALC <200 cells/mm^3) or neutropenia (ANC <500 cells/mm^3). (2.1, 2.5, 5.8)

Recommended Dosage:

Rheumatoid Arthritis:
- 2 mg once daily. (2.2)
- OLUMIANT may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other non-biologic DMARDs. (2.2)

COVID-19:
- 4 mg once daily for up to 14 days. (2.3)

Alopecia Areata:
- 2 mg once daily. Increase to 4 mg once daily, if the response to treatment is not adequate. (2.4)
- For patients with nearly complete or complete scalp hair loss, with or without substantial eyelash or eyebrow hair loss, consider treating with 4 mg once daily. (2.4)
- Reduce the dose to 2 mg once daily when an adequate response has been achieved. (2.4)

Dosage Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment, or Cytopenias
- See the full prescribing information for dosage modifications by indication. (2.5, 2.6, 5.8)

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

Tablets: 4 mg, 2 mg, 1 mg (3)

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

None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hypersensitivity: Serious reactions have been reported. Discontinue OLUMIANT if a serious hypersensitivity reaction occurs. (5.6)
- Gastrointestinal Perforations: Monitor patients who may be at increased risk and evaluate promptly new onset of abdominal symptoms. (5.7)
- Laboratory Abnormalities: Monitor for changes in lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, liver enzymes, and lipids. (5.8)
- Vaccinations: Avoid use with live vaccines. (5.9)

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

Adverse reactions reported in clinical trials (≥1%) are:
- Rheumatoid Arthritis: upper respiratory tract infections (URTIs), nausea, herpes simplex, and herpes zoster. (6.1)
- COVID-19: increases of liver enzymes, thrombocytosis, creatine phosphokinase increases, neutropenia, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and urinary tract infection (UTI) (6.1)
- Alopecia Areata: URTIs, headache, acne, hyperlipidemia, creatine phosphokinase increase, UTI, liver enzyme elevations, folliculitis, fatigue, lower respiratory tract infections, nausea, genital Candida infections, anemia, neutropenia, abdominal pain, herpes zoster, and weight increase (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----------

In patients taking strong Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitors (e.g., probenecid) the recommended dosage should be reduced. (2.7, 7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Hepatic Impairment: Not recommended in patients with RA or AA and severe hepatic impairment. OLUMIANT has not been studied in patients with COVID-19 and severe hepatic impairment. (2.5, 8.6)
- Renal Impairment: Not recommended in COVID-19 patients with eGFR <15 mL/min/1.73m^2, who are on dialysis, have ESRD, or acute kidney injury. OLUMIANT is not recommend in patients with RA or AA with eGFR <30 mL/min/1.73m^2. (2.6, 8.7)
- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1, 8.3)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 06/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), and THROMBOSIS

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Rheumatoid Arthritis
- 1.2 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
- 1.3 Alopecia Areata

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Evaluations and Immunization Prior to Treatment Initiation
- 2.2 Dosage Recommendations in Rheumatoid Arthritis
- 2.3 Dosage Recommendations in COVID-19
- 2.4 Dosage Recommendations in Alopecia Areata
- 2.5 Dosage Modifications Due to Infections, Cytopenias and Anemia
- 2.6 Dosage Modifications for Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment
- 2.7 Dosage Modifications Due to Drug Interactions
- 2.8 Alternative Administration for Patients Unable to Swallow Tablets

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 Hypersensitivity
- 5.7 Gastrointestinal Perforations
- 5.8 Laboratory Abnormalities
- 5.9 Vaccinations

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
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 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
- 14.1 Rheumatoid Arthritis
- 14.2 COVID-19
- 14.3 Alopecia Areata

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 (MACE), 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 with rheumatoid arthritis 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. OLUMIANT should not be given to patients with active tuberculosis. Patients, except those with COVID-19, 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.

Limitations 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.

1.2 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

OLUMIANT is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized adults requiring supplemental oxygen, non-invasive or invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

1.3 Alopecia Areata

OLUMIANT is indicated for the treatment of adult patients with severe alopecia areata.

Limitations of Use: Not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic immunomodulators, cyclosporine or other potent immunosuppressants.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Evaluations and Immunization Prior to Treatment Initiation

Prior to OLUMIANT treatment initiation, consider performing the following evaluations:

- Active and latent tuberculosis (TB) infection evaluation – OLUMIANT should not be given to patients with active tuberculosis (TB). If latent infection is positive in patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, consider treatment for TB prior to OLUMIANT use *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Viral hepatitis screening in accordance with clinical guidelines *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Complete blood count – Assess baseline values and verify whether treatment can be initiated:
  - In patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, OLUMIANT initiation is not recommended in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) <500 cells/µl, absolute neutrophil count (ANC) <1000 cells/µl, or hemoglobin level <8 g/dL.
  - In patients with COVID-19, OLUMIANT initiation is not recommended if the ALC is <200 cells/µl or if the ANC is <500 cells/µl.

  Monitor complete blood counts during treatment and modify dosage as recommended *[see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.7)]*.

- Baseline hepatic and renal function – Assess baseline values and monitor patients for laboratory changes. Modify dosage based on hepatic and renal impairment, and laboratory abnormalities *[see Dosage and Administration (2. 5) and Warnings and Precautions (5.7)]*.

In patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, update immunizations in agreement with current immunization guidelines *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

2.2 Dosage Recommendations in Rheumatoid Arthritis

The recommended dosage of OLUMIANT is 2 mg once daily orally, with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. An alternative administration for patients unable to swallow tablets may be used *[see Dosage and Administration (2.8)]*. OLUMIANT may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other non-biologic DMARDs.

2.3 Dosage Recommendations in COVID-19

The recommended dosage of OLUMIANT for adults is 4 mg once daily orally, with or without food, for 14 days or until hospital discharge, whichever occurs first. An alternative administration for patients unable to swallow tablets may be used *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

2.4 Dosage Recommendations in Alopecia Areata

The recommended dosage of OLUMIANT is 2 mg once daily orally, with or without food. Increase to 4 mg once daily if the response to treatment is not adequate.

For patients with nearly complete or complete scalp hair loss, with or without substantial eyelash or eyebrow hair loss, consider treating with 4 mg once daily, with or without food.

Once patients achieve an adequate response to treatment with 4 mg, decrease the dosage to 2 mg once daily.

2.5 Dosage Modifications Due to Infections, Cytopenias and Anemia

Rheumatoid Arthritis and Alopecia Areata

- Avoid use of OLUMIANT in patients with active, serious or opportunistic infection, including localized infections. If a patient develops a serious infection hold treatment with OLUMIANT until the infection is controlled *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Dosage modifications for patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata and cytopenias or anemia are described in Table 1.

Table 1: Dosage Modifications for Cytopenias and Anemia in Patients with Rheumatoid Arthritis or Alopecia Areata

Laboratory Analyte	Laboratory Analyte Value	Recommendation
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	≥500 cells/µL	Maintain dosage
	<500 cells/µL	Interrupt OLUMIANT until ALC ≥500 cells/µL
Absolute Neutrophil Count (ANC)	≥1000 cells/µL	Maintain dosage
	<1000 cells/µL	Interrupt OLUMIANT until ANC ≥1000 cells/µL
Hemoglobin	≥8 g/dL	Maintain dosage
	<8 g/dL	Interrupt OLUMIANT until hemoglobin ≥8 g/dL

COVID-19

- Monitor patients for signs and symptoms of new infections during treatment with OLUMIANT. The risks and benefits of treatment with OLUMIANT in COVID-19 patients with other concurrent infections should be considered *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Dosage modifications for patients with COVID-19 and cytopenias are described in Table 2.

Table 2: Dosage Modifications for Cytopenias in Patients with COVID-19

Laboratory Analyte	Laboratory Analyte Value	Recommendation
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	≥200 cells/µL	Maintain dosage
	<200 cells/µL	Interrupt OLUMIANT until ALC ≥200 cells/µL
Absolute Neutrophil Count (ANC)	≥500 cells/µL	Maintain dosage
	<500 cells/µL	Interrupt OLUMIANT until ANC ≥500 cells/µL

2.6 Dosage Modifications for Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment

Rheumatoid Arthritis

Renal Impairment

Dosage modifications for patients with rheumatoid arthritis and renal impairment are described in Table 3.

Table 3: Dosage Modifications for Patients with Rheumatoid Arthritis and Renal Impairment

Renal Impairment Stage	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)	Recommendation
Mild	60 – <90 mL/minute/1.73 m^2	2 mg once daily
Moderate	30 - <60 mL/min/1.73 m^2	1 mg once daily
Severe	<30 mL/minute/1.73 m^2	Not recommended

Hepatic Impairment

- OLUMIANT is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.
- Interrupt OLUMIANT, if increases in ALT or AST are observed and drug-induced liver injury (DILI) is suspected, until the diagnosis of DILI is excluded *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

COVID-19

Renal Impairment
- Dosage modifications for patients with COVID-19 and renal impairment are described in Table 4.

Table 4: Dosage Modifications for Patients with COVID-19 and Renal Impairment

Renal Impairment Stage	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)	Recommendation
Mild	60 - <90 mL/min/1.73m^2	4 mg once daily
Moderate	30 - <60 mL/min/1.73m^2	2 mg once daily
Severe	15 - <30 mL/min/1.73m^2	1 mg once daily
End Stage Renal Disease, Patients on Dialysis, or Acute Kidney Injury	<15 mL/min/1.73m^2	Not recommended

Hepatic Impairment
- It is not known if dosage adjustment is needed in patients with COVID-19 and severe hepatic impairment. OLUMIANT should only be used in patients with COVID-19 and severe hepatic impairment if the potential benefit outweighs the potential risk.
- Interrupt OLUMIANT, if increases in ALT or AST are observed and DILI is suspected, until the diagnosis of DILI is excluded *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Alopecia Areata
Renal Impairment
Dosage modifications for patients with alopecia areata and renal impairment are described in Table 5.

Table 5: Dosage Modifications for Patients with Alopecia Areata and Renal Impairment

Renal Impairment Stage	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)	Recommendation	
		If the recommended dosage is 2 mg once daily	If the recommended dosage is 4 mg once daily
Mild	60 – <90 mL/minute/1.73 m^2	Maintain dosage	
Moderate	30 – <60 mL/min/1.73 m^2	Reduce to 1 mg once daily	Reduce to 2 mg once daily
Severe	<30 mL/minute/1.73 m^2	Not recommended	

Hepatic Impairment
- OLUMIANT is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.
- Interrupt OLUMIANT, if increases in ALT or AST are observed and DILI is suspected, until the diagnosis of DILI is excluded *[see Warnings and Precautions (5.8)].*

2.7 Dosage Modifications Due to Drug Interactions

Rheumatoid Arthritis, COVID-19 or Alopecia Areata
The recommended dosage of OLUMIANT in patients taking strong Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitors, such as probenecid, are shown in Table 6 *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 6: Dosage Modifications when Coadministered with Strong OAT3 Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis, COVID-19 or Alopecia Areata

Concomitant Medication	Recommendation
Strong OAT3 inhibitors (e.g., probenecid)	If the recommended dosage is 4 mg once daily, reduce dosage to 2 mg once daily.
	If the recommended dosage is 2 mg once daily, reduce dosage to 1 mg once daily.
	If the recommended dosage is 1 mg once daily, consider discontinuing probenecid.

2.8 Alternative Administration for Patients Unable to Swallow Tablets

For patients who are unable to swallow whole tablets, an alternative mode of administration may be considered:

- Oral dispersion
- Gastrostomy tube (G tube)
- Nasogastric tube (NG tube) or orogastric tube (OG tube)

Intact tablets are not hazardous. Tablets may be crushed to facilitate dispersion. It is not known if powder from the crushed tablets may constitute a reproductive hazard to the preparer. If tablets are crushed, use proper control measures (e.g., ventilated enclosure) or personal protective equipment (i.e., N95 respirator). Dispersed tablets are stable in water for up to 4 hours.

Preparation Instructions for Alternative Administration:

- *Oral administration of dispersed tablets in water:* For patients who are unable to swallow whole tablets, 1-mg, 2-mg, or 4-mg baricitinib tablet(s), or any combination of tablets necessary to achieve the desired dose up to 4-mg may be placed in a container with approximately 10 mL (5 mL minimum) of room temperature water, dispersed by gently swirling the tablet(s) and immediately taken orally. The container should be rinsed with an additional 10 mL (5 mL minimum) of room temperature water and the entire contents swallowed by the patient (Table 7).

- *Administration via G tube:* For patients with a G tube, 1-mg, 2-mg, or 4-mg baricitinib tablet(s), or any combination of tablets necessary to achieve the desired dose up to 4-mg may be placed in a container with approximately 15 mL (10 mL minimum) of room temperature water and dispersed with gentle swirling. Ensure the tablet(s) are sufficiently dispersed to allow free passage through the tip of the syringe. Withdraw entire contents from the container into an appropriate syringe and immediately administer through the gastric feeding tube. Rinse container with approximately 15 mL (10 mL minimum) of room temperature water, withdraw the contents into the syringe, and administer through the tube (Table 7).

- *Administration via NG or OG tube:* For patients with a NG or OG tube, 1-mg, 2-mg, or 4-mg baricitinib tablet(s), or a combination of tablets necessary to achieve the desired dose up to 4-mg may be placed into a container with approximately 30 mL of room temperature water and dispersed with gentle swirling. Ensure the tablet(s) are sufficiently dispersed to allow free passage through the tip of the syringe. Withdraw the entire contents from the container into an appropriate syringe and immediately administer through the enteral feeding tube. To avoid clogging of small diameter tubes (smaller than 12 Fr), the syringe can be held horizontally and shaken during administration. Rinse container with a sufficient amount (minimum of 15 mL) of room temperature water, withdraw the contents into the syringe, and administer through the tube (Table 7).

Table 7: Dispersion and Rinse Volume for Alternative Administration

Administration via	Dispersion Volume	Container Rinse Volume
Oral dispersion	10 mL	10 mL
G tube	15 mL	15 mL
NG tube or OG tube	30 mL	15 mL

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

OLUMIANT is available as debossed, film-coated 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 mg tablet contains a recessed area on each face of the tablet surface, is medium pink, round, debossed with “Lilly” on one side and “4” 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 patients with rheumatoid arthritis 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.

In patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, closely monitor for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with OLUMIANT. Interrupt OLUMIANT in patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, if the 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.

In patients with COVID-19, monitor for signs and symptoms of new infections during and after treatment with OLUMIANT. There is limited information regarding the use of OLUMIANT in patients with COVID-19 and concomitant active serious infections. The risks and benefits of treatment with OLUMIANT in COVID-19 patients with other concurrent infections should be considered.

Tuberculosis

Evaluate patients for active infection prior to administration of OLUMIANT. OLUMIANT should not be given to patients with active TB.

Test patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata for latent tuberculosis. Patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata and latent tuberculosis (TB) should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating OLUMIANT. 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.

During OLUMIANT use, 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. In clinical trials in patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, 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 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)]*.

5.7 Gastrointestinal Perforations

Gastrointestinal perforations have been reported in clinical studies with OLUMIANT.

Monitor OLUMIANT-treated patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis). Evaluate promptly patients presenting with new onset abdominal symptoms for early identification of gastrointestinal perforation.

5.8 Laboratory Abnormalities

Neutropenia – Treatment with OLUMIANT was associated with an increased incidence of neutropenia (ANC less than 1000 cells/mm^3) compared to placebo.

In patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with an ANC less than 1000 cells/mm^3.

In patients with COVID-19, there is limited information regarding use of OLUMIANT in patients with ANC less than 1000 cells/mm^3. Avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with COVID-19 and an ANC less than 500 cells/mm^3.

Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on ANC *[see Dosage and Administration (2.1, 2.5) 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.

In patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with an ALC less than 500 cells/mm^3.

In patients with COVID-19, there is limited information regarding use of OLUMIANT in patients with ALC less than 200 cells/mm^3. Avoid initiation or interrupt OLUMIANT treatment in patients with COVID-19 and an ALC less than 200 cells/mm^3.

Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on ALC *[see Dosage and Administration (2.1, 2.5)]*.

Anemia – Decreases in hemoglobin levels to less than 8 g/dL were reported in OLUMIANT clinical trials. In patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata, 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 (2.1, 2.5)]*.

In patients with COVID-19, there is limited information regarding use of OLUMIANT in patients with hemoglobin less than 8 g/dL.

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 in patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Manage patients according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

5.9 Vaccinations

Avoid use of live vaccines with OLUMIANT. Update immunizations in patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata prior to initiating OLUMIANT therapy in agreement with current immunization guidelines.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Mortality *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Malignancy and Lymphoproliferative Disorders *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Major Adverse Cardiovascular Events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Thrombosis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Gastrointestinal Perforations *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Laboratory Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

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.

Adverse Reactions in Patients with Rheumatoid Arthritis

The safety of OLUMIANT was evaluated in six randomized double-blind placebo-controlled studies (three Phase 2, three Phase 3) and a long-term extension study in patients with 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 per 100 patient-years) treated with placebo, 17 patients (12.1 per 100 patient-years) with OLUMIANT 2 mg, and 40 patients (13.4 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 per 100 patient-years) with OLUMIANT 2 mg, and 92 patients (10.2 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 per 100 patient-years) treated with placebo, 139 patients (99.1 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 298 patients (100.1 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

During 0 to 52-week exposure, infections were reported by 200 patients (59.6 per 100 patients-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 500 patients (55.3 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 per 100 patient-years) treated with placebo, 5 patients (3.6 per 100 patient-years) treated with OLUMIANT 2 mg, and 11 patients (3.7 per 100 patient-years) treated with baricitinib 4 mg.

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

Malignancies

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)]*.

Thrombosis

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, 5.8)]*.

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 (5.8)]*.

- 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 (5.8)].

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 8.

Table 8: Adverse Reactions Occurring in Greater Than or Equal to 1% of OLUMIANT 2 mg and Baricitinib 4 mg Treated Patients in Placebo-Controlled Trials for Rheumatoid Arthritis

	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.

Adverse Reactions in Patients with COVID-19

The safety of OLUMIANT was evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of hospitalized adults with COVID-19 for up to 29 days, in which 1307 patients received at least one dose of OLUMIANT 4 mg once daily, and 1310 patients received placebo, for up to 14 days or until hospital discharge, whichever occurred first. In these studies, prophylaxis for venous thromboembolic event (VTEs) was recommended or required for all patients unless a major contraindication was noted.
Overall, the safety profile observed in patients with COVID-19 treated with OLUMIANT was consistent with the safety profile in patients with rheumatoid arthritis.

Overall Infections – During the first 29 days of the randomized clinical trials, infections were reported in 194 patients (14.8%) treated with OLUMIANT 4 mg and by 219 patients (16.7%) treated with placebo. The most commonly reported infection with OLUMIANT was pneumonia (3.1%).

Serious Infections – During the first 29 days of the randomized clinical trials, serious infections were reported in 98 patients (7.5%) treated with OLUMIANT 4 mg and 120 patients (9.2%) treated with placebo. The most commonly reported serious infections with OLUMIANT were COVID-19 pneumonia (2.1%) and septic shock (2.1%).

Opportunistic Infections – During the first 29 days of the randomized clinical trials, opportunistic infections were reported in 12 patients (0.9%) treated with OLUMIANT 4 mg and 14 patients (1.1%) treated with placebo. Tuberculosis was reported in 1 patient (0.1%) treated with OLUMIANT 4 mg and 0 patients treated with placebo.

Venous Thrombosis Events - During the first 29 days of the randomized clinical trials, pulmonary embolism was reported in 20 patients (1.5%) treated with OLUMIANT 4 mg and 11 patients (0.8%) treated with placebo. Deep vein thrombosis was reported in 20 patients (1.5%) treated with OLUMIANT 4 mg and 18 patients (1.4%) treated with placebo.

Adverse drug reactions in greater than or equal to 1% of patients in trials for COVID-19 are summarized in Table 9.

Table 9: Adverse Reactions That Occurred in Greater Than or Equal to 1% of Patients Treated with OLUMIANT 4 mg During the First 29 Days in Placebo-Controlled Trials for COVID-19

	Placebo N = 1310 n (%)	**OLUMIANT 4 mg N = 1307 n (%)**
ALT ≥3 x ULN[a]	201(16.0)	230 (18.1)
AST ≥3 x ULN[a]	117 (9.4)	149 (11.8)
Thrombocytosis >600,000 cells/mm^3[a]	34 (4.6)	59 (7.9)

Creatine phosphokinase (CPK) >5 x ULN[a, b]	38 (4.7)	36 (4.5)
Neutropenia <1000 cells/mm^3[a]	22 (1.8)	26 (2.2)
Deep vein thrombosis	18 (1.4)	20 (1.5)
Pulmonary embolism	11 (0.8)	20 (1.5)
Urinary tract infection	13 (1.0)	19 (1.5)

[a] As assessed by measured values within the clinical trial database. Frequencies are based on shifts from pre-treatment to post-treatment (with number at risk as the denominator), except for ALT and AST for which frequencies are based on observed elevation during treatment.

[b] Creatine phosphokinase frequencies presented in the table were available for a single trial (COVID II) in patients with COVID-19 and do not represent integrated data.

Adverse Reactions in Patients with Alopecia Areata

The safety of OLUMIANT was evaluated in two placebo-controlled trials in patients with severe alopecia areata. Patients were randomized to placebo (371 patients), OLUMIANT 2 mg (365 patients), or OLUMIANT 4 mg (540 patients). Of these, a total of 845 patients were treated with OLUMIANT for at least 1 year.

Table 10 summarizes adverse reactions that occurred at a frequency of at least 1% in patients treated with OLUMIANT 2 mg once daily or OLUMIANT 4 mg once daily and more frequently than in patients treated with placebo during the 36-week placebo-controlled period of the alopecia areata clinical trials.

Table 10: Adverse Reactions That Occurred in ≥1% of Patients Treated with OLUMIANT 2 mg or OLUMIANT 4 mg in Alopecia Areata Trials

Adverse Reaction	Weeks 0-36		
	Placebo N=371 (%)[a]	OLUMIANT 2 mg N=365 (%)[a]	OLUMIANT 4 mg N=540 (%)[a]
Upper respiratory tract infections[b] (URTI)	19.9	18.4	21.3
Headache	5.4	5.5	6.6
Acne[c]	2.2	5.8	5.9
Hyperlipidemia[d]	3.0	3.6	5.9
Blood creatine phosphokinase increased	1.3	0.8	4.3
Urinary tract infections (UTI)[e]	2.2	3.8	3.7
Liver enzyme elevations[f]	2.4	1.1	3.0
Folliculitis[g]	0.8	1.4	2.2
Fatigue	1.1	0.8	2.2
Lower respiratory tract infections (LRTI)[h]	0.8	2.2	2.0
Nausea	1.6	2.7	2.0
Genital Candida infections[i]	0.3	2.2	1.3
Anemia	0.3	0.3	1.3
Neutropenia[j]	0.8	0.3	1.3
Abdominal pain[k]	2.2	3.8	0.9
Herpes zoster	0.5	1.4	0.9
Weight increased	0.3	1.6	0.9

[a] %-study size adjusted percentages.

[b] URTI includes: acute sinusitis, influenza, laryngitis, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, upper respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection, viral sinusitis, viral pharyngitis, respiratory tract infection viral, rhinovirus infection and adenoiditis

[c] Acne includes: acne and dermatitis acneiform.

[d] Hyperlipidemia includes: hyperlipidaemia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, dyslipidaemia, lipids increased, low density lipoprotein increased, blood cholesterol increased, and blood triglycerides increased.
[e] UTI includes: cystitis, urinary tract infection, white blood cells urine positive, urinary tract infection bacterial, and pyelonephritis.
[f] Liver enzyme elevations includes: transaminases increased, aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, hepatic enzyme increased, gamma-glutamyl transferase increased, and hepatic function abnormal.
[g] Folliculitis was most commonly localized in the scalp region associated with hair regrowth
[h] LRTI includes: bronchitis, bronchiolitis, lower respiratory tract infection, pneumonia, COVID-19 pneumonia, and respiratory tract infection.
[i] Genital Candida infections includes: vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection, and genital infection fungal.
[j] Neutropenia includes: neutropenia and neutrophil count decreased.
[k] Abdominal pain includes: abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal discomfort.

In patients treated with any dose of baricitinib, adverse reactions that occurred in fewer than 1% of patients include arterial thrombosis, B cell lymphoma, lymphopenia, and fungal skin infections.

Additional adverse reactions observed after Week 52: venous thromboembolic events (VTE), including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and malignancy including non-melanoma skin cancer.

Overall, the adverse reactions observed in patients with alopecia areata treated with OLUMIANT were consistent with the adverse reactions in patients with rheumatoid arthritis.

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 reported) *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong OAT3 Inhibitors

Baricitinib exposure is increased when OLUMIANT is co-administered with strong OAT3 inhibitors (such as probenecid), hence the dosage of baricitinib should be reduced by half the recommended dose *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) 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, 1.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the findings from animal reproduction studies, OLUMIANT may cause fetal harm during pregnancy. Available data from clinical trials and postmarketing case reports with OLUMIANT exposure in pregnancy are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. There are no human data on chronic baricitinib exposure throughout pregnancy. There are risks to the mother and the fetus associated with rheumatoid arthritis in pregnancy *(see Clinical Considerations)*. Consider the risks and benefits with chronic use of OLUMIANT during pregnancy.

In animal embryo-fetal development studies, oral baricitinib administration to pregnant rats and rabbits at exposures equal to and greater than approximately 11 and 46 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 4 mg/day, 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 2 and 7 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 24 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 5 times the exposure at the MRHD *(see Data)*.

The background risks 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.

Report pregnancies to Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979).

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data suggest that increased disease activity is associated with the risk of developing adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

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 11 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 2 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 46 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 7 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 24 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 24 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 5 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 *(see Data)*. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants advise women not to breastfeed during treatment with OLUMIANT and for 4 days after the last dose (approximately 5 to 6 elimination half-lives).

Data

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Based on animal studies, OLUMIANT may cause fetal harm when administered during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Consider pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential.

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 rheumatoid arthritis clinical trials, a total of 537 patients were 65 years of age and older, including 71 patients 75 years of age and older. Of the 2558 patients treated in the COVID-19 clinical trials, a total of 791 were 65 years of age and older, including 295 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)]*.

Of the 1200 patients in the alopecia areata clinical trials, a total of 29 patients were 65 years of age or older. The number of patients aged 65 years and older was not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients.

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 geriatric 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 Dosage and Administration (2.6)]*.

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 rheumatoid arthritis or alopecia areata and severe hepatic impairment and is therefore not recommended. OLUMIANT has not been studied in patients with COVID-19 and severe hepatic impairment. OLUMIANT should only be used in patients with COVID-19 and severe hepatic impairment if the potential benefit outweighs the potential risk *[see Dosage and Administration (2.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment
Renal function was found to significantly affect baricitinib exposure.

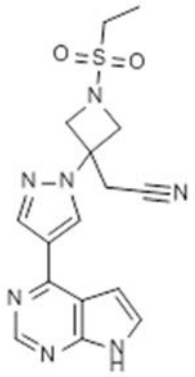
Rheumatoid Arthritis and Alopecia Areata - The recommended dosage of OLUMIANT in patients with moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate (GFR) between 30 and <60 mL/min/1.73 m^2) should be reduced by half the recommended dose. OLUMIANT is not recommended for use in patients with rheumatoid arthritis or alopecia areata and severe renal impairment (estimated GFR of less than 30 mL/min/1.73 m^2) *[see Dosage and Administration (2.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

COVID-19 - The recommended dosage of OLUMIANT in patients with moderate renal impairment (estimated GFR between 30 and <60 mL/min/1.73^2) or severe renal impairment (estimated GFR between 15 and <30 mL/min/1.73 m^2) is 2 mg once daily and 1 mg once daily, respectively. OLUMIANT is not recommended for use in patients who are on dialysis, have end-stage renal disease (ESRD), or with estimated GFR of <15 mL/min/1.73 m^2 *[see Dosage and Administration (2.6) 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 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. The 4 mg tablet is medium pink, round, debossed with “Lilly” on one side and “4” on the other.

Each tablet contains 1, 2, or 4 mg of baricitinib and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, ferric oxide, lecithin (soya), magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, 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
Rheumatoid Arthritis and Alopecia Areata: The total body clearance of baricitinib is 8.9 L/h in patients with rheumatoid arthritis and 11 L/h in patients with alopecia areata. Elimination half-life in patients with rheumatoid arthritis and alopecia areata is approximately 12 to 16 hours.

COVID-19: The total body clearance and half-life of baricitinib is 14.2 L/h and 10.8 hours, respectively, in patients with COVID-19 who are intubated and have baricitinib administered via NG or OG tube.

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.

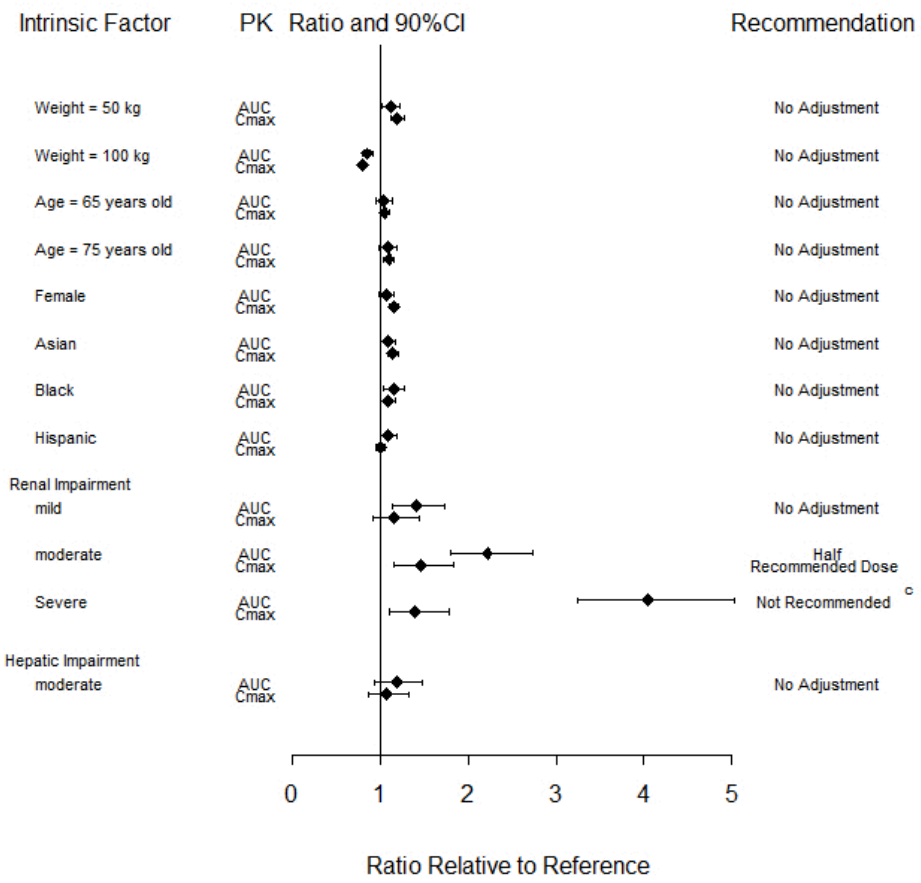
Excretion – Renal elimination is the principal clearance mechanism for baricitinib through filtration and active secretion as baricitinib is identified as a substrate of OAT3, Pgp, BCRP and MATE2-K from *in vitro* studies. In a clinical pharmacology study, approximately 75% of the administered dose was 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, in patients with rheumatoid arthritis *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Patients with 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)]*.

Patients with 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.

[c] The recommended dose for patients with COVID-19 and severe renal impairment (eGFR 15 - <30 mL/min/1.73m^2) is 1 mg once daily. OLUMIANT is not recommended for use in patients with COVID-19 who are on dialysis, have end-stage renal disease (ESRD), or acute kidney injury (eGFR <15 mL/min/1.73m^2). *[see Dosage and Administration (2.6)]*

Drug Interactions

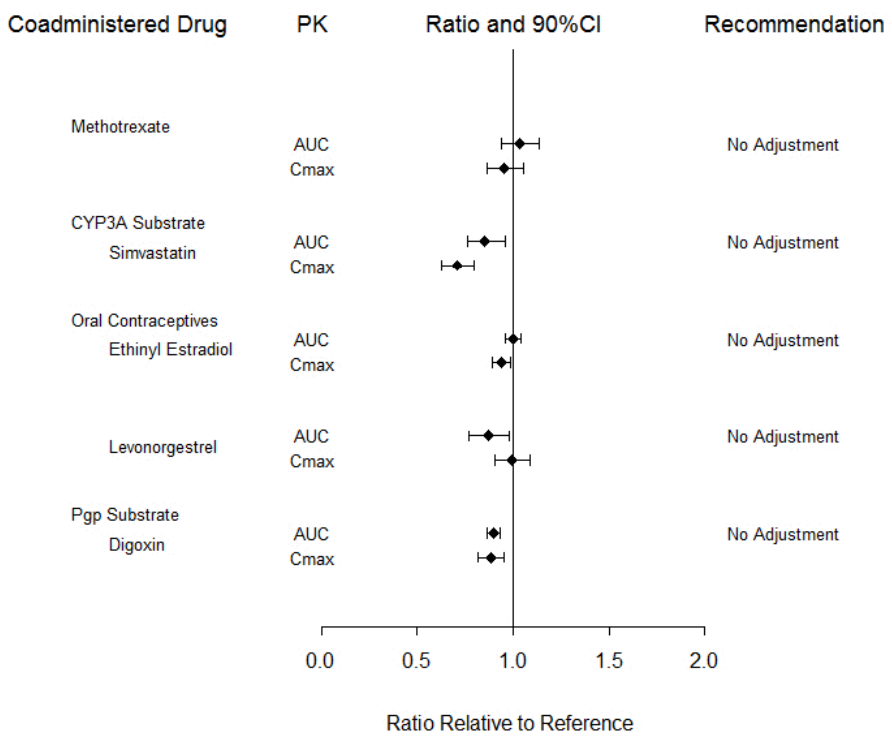
Potential for Baricitinib to Influence the PK of Other Drugs

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]



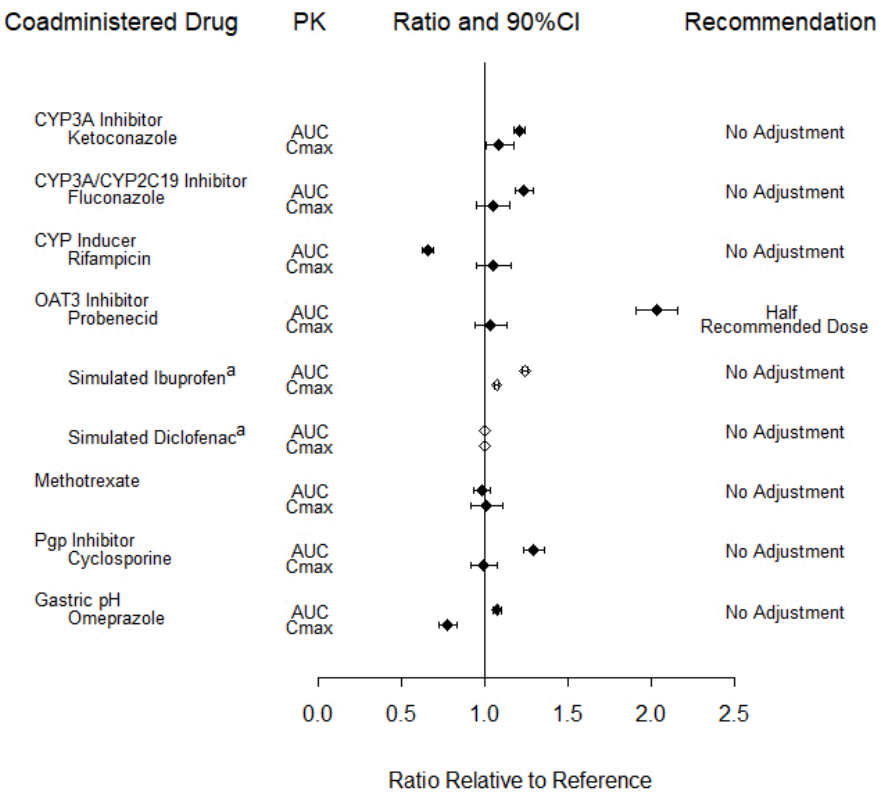
[a] Reference group is administration of concomitant drug alone.

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 (2.2, 2.3) 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 7 and 30 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 62 and 93 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 13 and 26 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 6 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 62 and 93 times the MRHD in males and females, respectively, on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Rheumatoid Arthritis

The OLUMIANT clinical development program included two dose-ranging trials and four confirmatory phase 3 trials in patients with rheumatoid arthritis (RA). Although other doses have been studied, the recommended dosage of OLUMIANT is 2 mg once daily.

Dose-Ranging Studies

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

The results from the dose-ranging studies are shown in Table 11. In dose-ranging Study RA-1, 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 RA-2, 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 11: Proportion of Patients with ACR20 Response at Week 12 in Dose-Ranging RA Studies

	% ACR20 Responders				
Dose-Ranging Study	**Placebo**	**Baricitinib 1 mg daily**	**Baricitinib 2 mg daily**	**Baricitinib 4 mg daily**	**Baricitinib 8 mg daily**
RA-1 (N=301)	41	57	54	75	78
RA-2 (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 RA-3 and RA-4) evaluated OLUMIANT 2 mg and baricitinib 4 mg.

Study RA-3 (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 RA-4 (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 RA-3 and RA-4 are shown in Table 8.

Patients treated with OLUMIANT had higher rates of ACR response and DAS28-CRP <2.6 versus placebo-treated patients at Week 12 (Studies RA-3 and RA-4) (Table 12).

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

In Study RA-4, 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 12: Clinical Response in RA Studies RA-3 and RA-4[a]

	Percent of Patients			
	cDMARD-IR		TNFi-IR	
	Study RA-3		Study RA-4	
	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 RA-3, Study RA-4).

The effects of OLUMIANT treatment on the components of the ACR response criteria for Studies RA-3 and RA-4 are shown in Table 13.

Table 13: Components of ACR Response at Week 12 in RA Studies RA-3 and RA-4[a]

	cDMARD-IR		TNFi-IR	
	Study RA-3		Study RA-4	
	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)

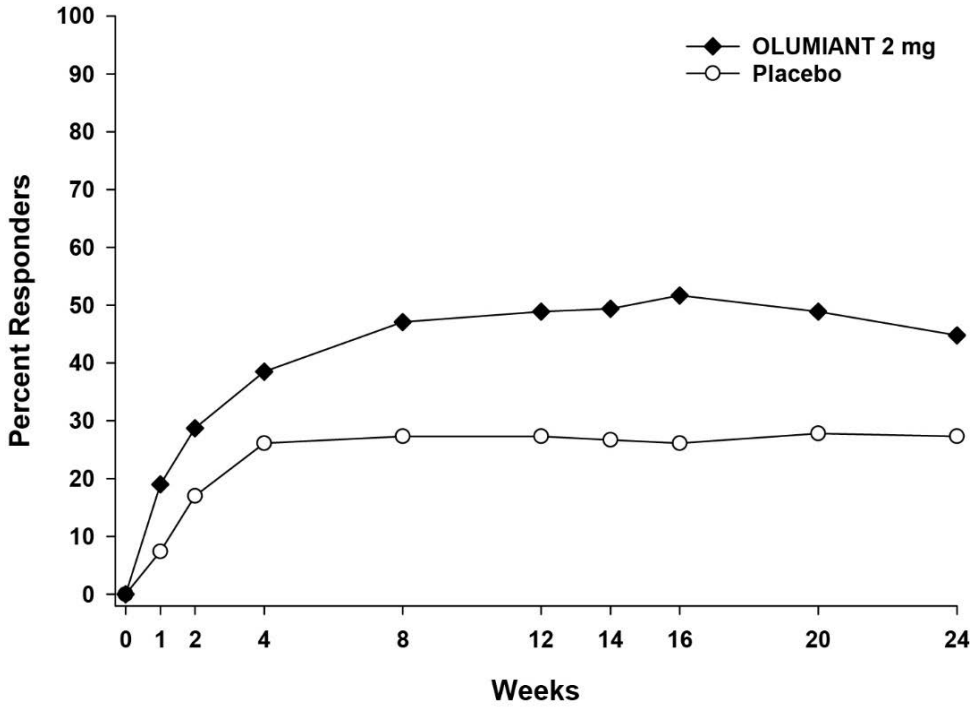
Pain[b]				
Baseline	57 (23)	60 (21)	65 (19)	62 (22)
Week 12	43 (24)	34 (25)	55 (25)	46 (28)
Patient Global Assessment[b]				
Baseline	60 (21)	62 (20)	66 (19)	67 (19)
Week 12	44 (23)	36 (25)	56 (25)	46 (26)
Physician Global Assessment[b]				
Baseline	62 (17)	64 (17)	67 (19)	67 (17)
Week 12	41 (24)	33 (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 RA Patients Achieving ACR20 in Study RA-4



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 RA-3 and -0.23 (-0.35, -0.12) in Study RA-4.

Other Health Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36). In Studies RA-3 and RA-4, 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.

14.2 COVID-19

The efficacy and safety of baricitinib were assessed in 2 Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials:

- COVID I (NCT04401579), which evaluated the combination of baricitinib 4 mg + remdesivir compared to placebo + remdesivir.
- COVID II (NCT04421027), which evaluated baricitinib 4 mg compared to placebo. Patients could remain on background therapy, as defined per local guidelines. An additional exploratory sub-study in patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO at baseline was also conducted under this protocol and analyzed separately.

COVID I

A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (NCT04401579) of hospitalized adults with confirmed SARS-CoV-2 infection compared treatment with baricitinib plus remdesivir (n = 515) with placebo plus remdesivir (n = 518). Patients had to have laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as well as at least one of the following to be enrolled in the trial: radiographic infiltrates by imaging, SpO_2 ≤94% on room air, a requirement for supplemental oxygen, or a requirement for mechanical ventilation or ECMO. Patients treated with the combination received the following regimen:

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

In this study prophylaxis for venous thromboembolic event (VTEs) was recommended for all patients unless a major contraindication was noted.

For the overall population (N = 1033 patients) at randomization, mean age was 55 years (with 30% of patients aged 65 or older); 63% of patients were male, 51% were Hispanic or Latino, 48% were White, 15% were Black or African American, and 10% were Asian; 14% did not require supplemental oxygen, 55% required supplemental oxygen, 21% required non-invasive ventilation or high-flow oxygen, and 11% required invasive mechanical ventilation or ECMO. The most common comorbidities were obesity (56%), hypertension (52%), and type 2 diabetes (37%). Demographics and disease characteristics were balanced across the combination group and the placebo group.

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

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

For the overall population, the median time to recovery (defined as discharged from hospital or hospitalized but not requiring supplemental oxygen or ongoing medical care) was 7 days for baricitinib + remdesivir compared to 8 days for placebo + remdesivir [hazard ratio: 1.16 (95% CI 1.01, 1.33); p = 0.035].

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

The proportion of patients who died or progressed to non-invasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation by Day 29 was lower in baricitinib + remdesivir (23%) compared to placebo + remdesivir (28%) [odds ratio:

0.74 (95% CI 0.56, 0.99); p = 0.039]. Patients who required non-invasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation (including ECMO) at baseline needed to worsen by at least 1 point on an 8-point ordinal scale to progress.

The proportion of patients who died by Day 29 was 4.7% (24/515) for baricitinib + remdesivir compared to 7.1% (37/518) for placebo + remdesivir [Kaplan Meier estimated difference in Day 29 probability of mortality: -2.6% (95% CI: -5.8%, 0.5%); hazard ratio = 0.65 (95% CI: 0.39, 1.09)].

COVID II

A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (NCT04421027) of hospitalized adults with confirmed SARS-CoV-2 infection compared treatment with baricitinib 4mg once daily (n = 764) with placebo (n = 761) for 14 days or hospital discharge, whichever came first. Patients could remain on background standard of care, as defined per local guidelines, including antimalarials, antivirals, corticosteroids, and/or azithromycin. In this study prophylaxis for venous thromboembolic event (VTE) was required for all patients unless contraindicated.

The most frequently used therapies at baseline were:

- corticosteroids (79% of patients, mostly dexamethasone)
- remdesivir (19% of patients)

Patients had to have laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, at least one instance of elevation in at least one inflammatory marker above the upper limit of normal according to local laboratory ranges (CRP, D-dimer, LDH, ferritin), and at least one of the following to be enrolled in the trial: radiographic infiltrates by imaging, SpO_2 <94% on room air, evidence of active COVID infection (with clinical symptoms including any of the following: fever, vomiting, diarrhea, dry cough, tachypnea defined as respiratory rate >24 breaths/min) or requirement for supplemental oxygen.

For the overall population (N = 1525 patients) at randomization, mean age was 58 years (with 33% of patients aged 65 or older); 63% of patients were male, 60% were White, 5% were Black or African American, 11% were Asian; 12% did not require supplemental oxygen (OS 4), 63% required supplemental oxygen (OS 5), 24% required non-invasive ventilation or high-flow oxygen (OS 6). The most common comorbidities were hypertension (48%), obesity (33%), and type 2 diabetes (29%). Demographics and disease characteristics were balanced across the baricitinib and placebo groups.

The primary endpoint was the proportion of patients who died or progressed to non-invasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation within the first 28-days of the study. Patients who required non-invasive ventilation/high-flow oxygen at baseline needed to worsen by at least 1 point on an 8-point OS to progress (refer to the description of COVID I for the definition of the 8-point OS). A key secondary endpoint was all-cause mortality by Day 28.

The estimated proportion of patients who died or progressed to non-invasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation was lower in patients treated with baricitinib (27.8%) compared to placebo (30.5%), but this effect was not statistically significant [odds ratio: 0.85 (95% CI 0.67, 1.08); p = 0.180].

The proportion of patients who died by Day 28 was 8.1% (62/764) for baricitinib compared to 13.3% (101/761) for placebo [estimated difference in Day 28 probability of mortality = -4.9% (95% CI: -8.0%, -1.9%); hazard ratio = 0.56 (95% CI: 0.41, 0.77)].

COVID II Exploratory Sub-Study

In a separate group of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO at baseline and enrolled in an addendum to COVID II, a pre-specified exploratory analysis showed that the proportion who died by Day 28 was 39.2% (20/51) for baricitinib compared to 58.0% (29/50) for placebo [estimated difference in Day 28 risk of mortality = -18.8% (95% CI: -36.3%, 0.6%); hazard ratio = 0.54 (95% CI: 0.31, 0.96)].

14.3 Alopecia Areata

Two randomized, double-blind, placebo-controlled trials [Trials AA-1 (NCT03570749) and AA-2 (NCT03899259)] enrolled a total of 1200 patients, with alopecia areata (AA), who had at least 50% scalp hair loss as measured by the Severity of Alopecia Tool (SALT) for more than 6 months. The trials enrolled males 18 to 60 years of age and females 18 to 70 years of age. Among the patients enrolled, 61% were female, 2% were 65 years of age or older, and 52% were White, 36% were Asian, and 8% were Black. At baseline, 53% of patients had at least 95% scalp hair loss, 34% had their current episode lasting at least 4 years, 69% had significant gaps in eyebrow hair or no notable eyebrow hair, and 58% had significant gaps in eyelashes or no notable eyelashes.

In the Phase 3 portion of Trial AA-1 and in Trial AA-2, patients received OLUMIANT 2 mg, OLUMIANT 4 mg, or placebo once daily.

Both trials assessed the proportion of patients who achieved at least 80% scalp hair coverage (SALT score of ≤20) at Week 36 as the primary endpoint. Other outcomes at Week 36 included the proportion of patients who achieved at least 90% scalp hair coverage (SALT score of ≤10), patients with Scalp Hair Assessment PRO™ score of 0 or 1 with at least 2-point reduction on the 5-point scale, and assessments of eyebrow and eyelash hair loss.

Clinical Response

The results of the OLUMIANT trials (AA-1 and AA-2) are provided in Table 14 and Figure 5.

Table 14: Clinical Response at Week 36 in Patients with Severe AA

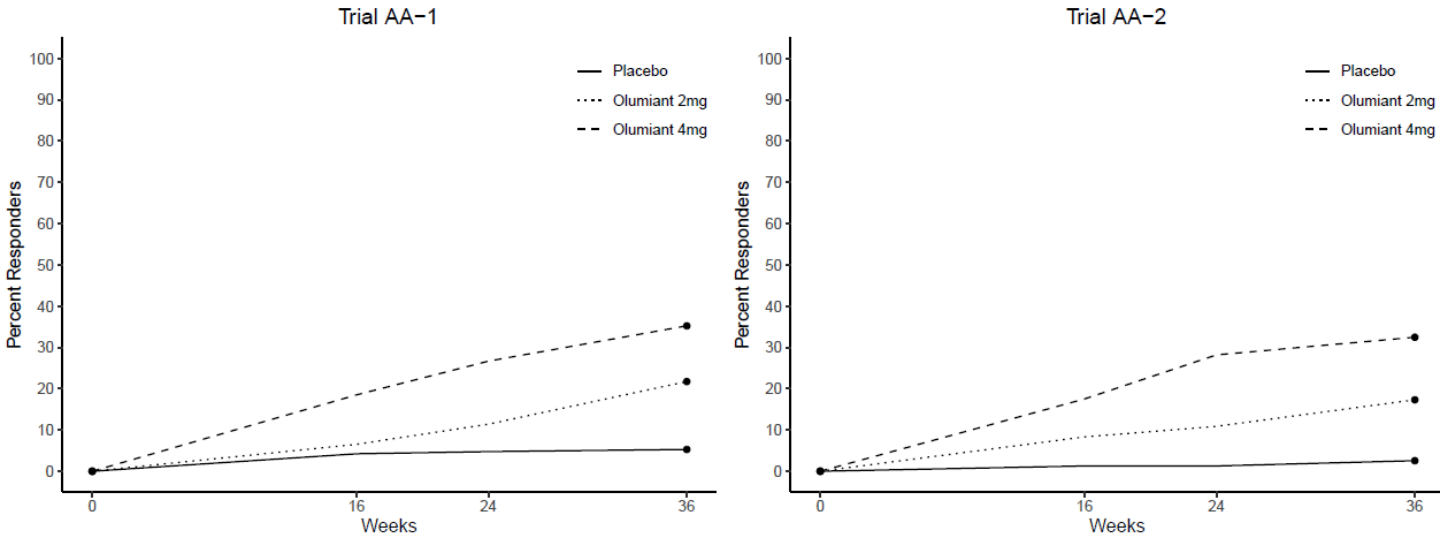
	Trial AA-1			Trial AA-2		
	Placebo	**OLUMIANT 2 mg/day**	**OLUMIANT 4 mg/day**	**Placebo**	**OLUMIANT 2 mg/day**	**OLUMIANT 4 mg/day**
Number of subjects with at least 50% scalp hair loss at baseline						
N	**189**	**184**	**281**	**156**	**156**	**234**
SALT ≤ 20	5%	22%	35%	3%	17%	32%
Difference from Placebo		16%	30%		15%	30%
(95% CI)		(10, 23)	(23, 36)		(8, 22)	(23, 36)
SALT ≤ 10	4%	13%	26%	1%	11%	24%
Difference from Placebo		9%	22%		10%	23%
(95% CI)		(3, 15)	(16, 28)		(5, 16)[a]	(17, 29)
Number of subjects reporting Scalp Hair Assessment PRO™ score ≥3 at baseline						
N	**181**	**175**	**275**	**151**	**149**	**215**
Scalp Hair Assessment PRO score of 0 or 1[b]	5%	16%	33%	4%	16%	34%
Difference from Placebo		11%	28%		12%	30%
(95% CI)		(5, 18)	(21, 34)		(5, 19)	(23, 37)

[a] Not statistically significant under the multiplicity control plan

[b] Patients evaluated scalp hair coverage on a 5-point scale where 0 = No missing hair (0% of scalp hair missing; full head of hair), 1 = A limited area of scalp hair loss (1% to 20%), 2 = moderate scalp hair loss (21% to 49%), 3 = a large area of scalp hair loss (50% to 94%), and 4 = nearly all or all scalp hair loss (95% to 100%).

Among patients with substantial eyebrow and eyelash hair loss at baseline, an improvement in eyebrow and eyelash coverage was observed on OLUMIANT 4 mg once daily dosage at Week 36.

Figure 5: Percent of Patients Achieving SALT ≤20



Analyses by age, gender, race, and body weight did not identify differences in response to 36-weeks of treatment with OLUMIANT among these subgroups. SALT ≤20 response rates were higher in all dose groups in patients with baseline SALT 50 to 94 versus SALT 95 to 100. See Table 15.

Table 15: SALT ≤20 at Week 36 by Baseline SALT Severity in AA

	Trials AA-1 and AA-2		
	Placebo	**OLUMIANT 2 mg/day**	**OLUMIANT 4 mg/day**
50 % to 94% Scalp Hair Loss			
N	166	147	248
SALT ≤20	8%	33%	48%
95 % to 100% Scalp Hair Loss			
N	178	193	267
SALT ≤20	1%	10%	21%

In AA-2, patients who achieved adequate response (SALT ≤20) to OLUMIANT 4 mg once daily at 52 weeks of treatment entered a randomized down-titration period and received OLUMIANT 2 mg once daily or remained on OLUMIANT 4 mg once daily. After an additional 24 weeks of treatment (76 weeks total), 75% (30/40) of patients randomized to OLUMIANT 2 mg once daily maintained response and 98% (41/42) of patients who remained on OLUMIANT 4 mg once daily maintained response.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

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

OLUMIANT Tablets	1 mg	2 mg	4 mg
Color	Very Light Pink	Light Pink	Medium Pink
Shape	Round	Oblong	Round
Identification	Lilly 1	Lilly 2	Lilly 4
NDC Codes			
Bottle of 30	0002-4732-30	0002-4182-30	0002-4479-30

16.2 Storage and Handling
Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F 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).

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 and that periodic skin examinations should be performed while using OLUMIANT. 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 seek immediate medical attention if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hypersensitivity Reactions
Advise patients to discontinue OLUMIANT and seek immediate medical attention if they develop any signs and symptoms of serious allergic reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Gastrointestinal Perforations
Inform patients that gastrointestinal perforations have been reported in clinical trials with OLUMIANT. Instruct patients to seek medical care immediately if they experience new onset of abdominal pain, fever, chills, nausea, or vomiting *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

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 (5.8)]*.

Live Vaccines
Instruct patients to inform the healthcare practitioner that they are taking OLUMIANT prior to a potential vaccination since the use of live vaccine is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Pregnancy
Advise pregnant females and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to inform their healthcare provider if they are pregnant or intend to become pregnant during treatment with OLUMIANT. Inform patients to report their pregnancy to Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation
Advise a woman not to breastfeed during treatment with OLUMIANT and for four days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Literature revised: 06/2022

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA
www.olumiant.com
Copyright © 2018, 2022, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

OLM-0007-USPI-20220613

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 1 mg film-coated tablets
Olumiant 2 mg film-coated tablets
Olumiant 4 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Olumiant 1 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 1 mg baricitinib.

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 1 mg film-coated tablets

Very light pink, 6.75 mm round tablets, debossed with “Lilly” on one side and “1” on the other.

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 (DMARDs). 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 and paediatric patients 2 years of age and older who are candidates for systemic therapy.

Alopecia areata

Baricitinib is indicated for the treatment of severe alopecia areata in adult patients (see section 5.1).

Juvenile idiopathic arthritis

Baricitinib is indicated for the treatment of active juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older who have had an inadequate response or intolerance to one or more prior conventional synthetic or biologic DMARDs:

- Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (polyarticular rheumatoid factor positive [RF+] or negative [RF-], extended oligoarticular),
- Enthesitis-related arthritis, and
- Juvenile psoriatic arthritis.

Baricitinib may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.

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 recommended for patients at higher risk of venous thromboembolism (VTE), major adverse cardiovascular events (MACE) and malignancy, for patients aged ≥ 65 years and for patients with a history of chronic or recurrent infections (see section 4.4). A dose of 4 mg once daily may be considered for patients who do not achieve adequate control of disease activity with 2 mg once daily dose. 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).

Atopic dermatitis

Adults
The recommended dose of baricitinib is 4 mg once daily. A dose of 2 mg once daily is recommended for patients at higher risk of VTE, MACE and malignancy, for patients aged ≥ 65 years and for patients with a history of chronic or recurrent infections (see section 4.4). A dose of 4 mg once daily may be considered for patients who do not achieve adequate control of disease activity with 2 mg once daily dose. 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.

Children and adolescents (2 years of age and older)
The recommended dose of baricitinib is 4 mg once daily for patients weighing 30 kg or more. For patients weighing 10 kg to less than 30 kg, the recommended dose is 2 mg once daily. A reduction to half the dose should be considered for patients who have achieved sustained control of disease activity with the recommended dose and are eligible for dose tapering.

Baricitinib can be used with or without topical corticosteroids. 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.

Alopecia areata

The recommended dose of baricitinib is 4 mg once daily. A dose of 2 mg once daily is recommended for patients at higher risk of VTE, MACE and malignancy, for patients aged ≥ 65 years and for patients with a history of chronic or recurrent infections (see section 4.4). A dose of 4 mg once daily may be considered for patients who do not achieve adequate control of disease activity with 2 mg once daily dose. 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).

Once a stable response has been achieved, it is recommended to continue treatment for at least several months, in order to avoid relapse. The benefit-risk of treatment should be re-assessed at regular intervals on an individual basis.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who show no evidence of therapeutic benefit after 36 weeks of treatment.

Juvenile idiopathic arthritis (from 2 to less than 18 years of age)

The recommended dose of baricitinib is 4 mg once daily for patients weighing 30 kg or more. For patients weighing 10 kg to less than 30 kg, the recommended dose is 2 mg once daily.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who show no evidence of therapeutic benefit after 12 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).

Dose reduction

In patients taking strong Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitors such as probenecid, or with creatinine clearance between 30 and 60 mL/min the recommended dose should be reduced by half for paediatric patients and the recommended dose is 2 mg for adult patients (see section 4.5).

Special populations

Renal impairment
The recommended dose is 2 mg once daily in adult patients with creatinine clearance between 30 and 60 mL/min. In paediatric patients with creatinine clearance between 30 and 60 mL/min, the

recommended dose of baricitinib should be reduced by half. 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 aged ≥ 75 years is very limited.

Paediatric population (less than 2 years)
The safety and efficacy of baricitinib in children less than 2 years have not yet been established. No data are available. See section 4.2 above for information on posology in children aged 2 years and older.

The safety and efficacy of baricitinib in children less than 18 years of age with alopecia areata 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.

Alternative administration for children
For paediatric patients who are unable to swallow whole tablets, it may be considered to disperse the tablets in water. Only water should be used to disperse the tablet. Only the number of tablets needed for the dose should be dispersed.

If for any reason the entire suspension is not administered, do not disperse and administer another tablet but wait until the next scheduled dose.

For instructions on dispersion of the medicinal product before administration, see section 6.6.

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

Baricitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available in patients:
- 65 years of age and older;
- patients with history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors (such as current or past long-time smokers);
- patients with malignancy risk factors (e.g. current malignancy or history of malignancy)

Use of JAK inhibitors in patients 65 years of age and older

Considering the increased risk of MACE, malignancies, serious infections, and all-cause mortality in patients 65 years of age and older, as observed in a large randomised study of tofacitinib (another

JAK inhibitor), baricitinib should only be used in these patients if no suitable treatment alternatives are available.

Infections

Serious and sometimes fatal infections have been reported in patients receiving other JAK inhibitors.

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 should be carefully considered prior to initiating baricitinib 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.

As there is a higher incidence of infections in the elderly and in the diabetic populations in general, caution should be used when treating the elderly and patients with diabetes. In patients over 65 years of age, baricitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available.

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, Absolute Lymphocyte Count (ALC) < 0.5 x 10^9 cells/L, and haemoglobin < 8 g/dL were reported in clinical trials.

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

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

Viral reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster, herpes simplex), were reported in clinical studies (see section 4.8). 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 synthetic conventional 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, and particularly paediatric 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 paediatric and adult 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 in adults. In both paediatric and adult patients, 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

Immunomodulatory medicinal products may increase the risk of malignancies including lymphoma. Lymphoma and other malignancies have been reported in patients receiving JAK inhibitors, including baricitinib.

In a large randomized active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a higher rate of malignancies, particularly lung cancer, lymphoma and non-melanoma skin cancer (NMSC) was observed with tofacitinib compared to TNF inhibitors.

In patients over 65 years of age, patients who are current or past long-time smokers, or with other malignancy risk factors (e.g. current malignancy or history of malignancy) baricitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available.

Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

Venous thromboembolism

In a retrospective observational study of baricitinib in rheumatoid arthritis patients, a higher rate of venous thromboembolic events (VTE) was observed compared to patients treated with TNF inhibitors (see section 4.8).

In a large randomized active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a dose dependent higher rate of VTE including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) was observed with tofacitinib compared to TNF inhibitors.

In patients with cardiovascular or malignancy risk factors (see also section 4.4 “Major adverse cardiovascular events (MACE)” and “Malignancy”) baricitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available.

In patients with known VTE risk factors other than cardiovascular or malignancy risk factors, baricitinib should be used with caution. VTE risk factors other than cardiovascular or malignancy risk factors include previous VTE, patients undergoing major surgery, immobilisation, use of combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy, and inherited coagulation disorder.

Patients should be re-evaluated periodically during baricitinib treatment to assess for changes in VTE risk.

Promptly evaluate patients with signs and symptoms of VTE and discontinue baricitinib in patients with suspected VTE, regardless of dose or indication.

Major adverse cardiovascular events (MACE)

In a retrospective observational study of baricitinib in rheumatoid arthritis patients, a higher rate of MACE was observed compared to patients treated with TNF inhibitors.

In a large randomized active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional 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 tofacitinib (another JAK inhibitor) compared with TNF inhibitors.

Therefore, in patients over 65 years of age, patients who are current or past long-time smokers, and patients with history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors, baricitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available.

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 and juvenile idiopathic arthritis, data concerning use of baricitinib with potent immunosuppressive medicinal products other than methotrexate (e.g., azathioprine, tacrolimus, ciclosporin) are limited. Caution should be exercised when using such combinations (see section 4.5).

In atopic dermatitis and alopecia areata, 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 and juvenile idiopathic 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 and alopecia areata, 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, in patients taking OAT3 inhibitors with a strong inhibition potential, such as probenecid, the recommended dose of baricitinib should be reduced by half (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 the safety profile

The most commonly reported adverse reactions with baricitinib are increased LDL cholesterol (26.0 %), upper respiratory tract infections (16.9 %), headache (5.2 %), herpes simplex (3.2 %), and urinary tract infections (2.9 %). 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 in adults and/or postmarketing setting across rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, and alopecia areata indications unless stated otherwise; where notable

differences in frequency between indications are observed, 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] Folliculitis[g]	
Blood and lymphatic system disorders		Thrombocytosis > 600 x 10^9 cells/L[a, d]	Neutropaenia < 1 x 10^9 cells/L[a]
Immune system disorders			Swelling of the face, Urticaria
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia[a]		Hypertriglyceridaemia[a]
Nervous system disorders		Headache	
Vascular disorders			Deep vein thrombosis[b]
Respiratory, thoracic, mediastinal disorders			Pulmonary embolism[f]
Gastrointestinal disorders		Nausea[d] Abdominal pain[d]	Diverticulitis
Hepatobiliary disorders		ALT increased ≥ 3 x ULN[a, d]	AST increased ≥ 3 x ULN[a, e]
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 and deep vein thrombosis 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 nausea, and ALT ≥3 x ULN was uncommon. In alopecia areata clinical trials, the frequency of abdominal pain was uncommon. In atopic dermatitis and alopecia areata clinical trials, the frequency of pneumonia and thrombocytosis > 600 x 10^9 cells/L was uncommon.
[e] In alopecia areata clinical trials, the frequency of AST ≥ 3 x ULN was common.
[f] Frequency for pulmonary embolism is based on rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials.
[g] Folliculitis was observed in alopecia areata clinical trials. It was usually localized in the scalp region associated with hair regrowth.

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, atopic dermatitis and alopecia areata 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, atopic dermatitis and alopecia areata clinical trials, most infections were mild to moderate in severity. In studies which included both doses, infections were reported in 31.0 %, 25.7 % and 26.7 % of patients in the 4 mg, 2 mg and placebo groups, respectively. In rheumatoid arthritis clinical studies, combination with methotrexate resulted in increased frequency of infections compared to baricitinib monotherapy. Frequency of herpes zoster was common in rheumatoid arthritis, very rare in atopic dermatitis and uncommon in alopecia areata. In atopic dermatitis clinical trials, there were less 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, 2.1 in atopic dermatitis and 0.8 in alopecia areata. 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 $\geq$ 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, atopic dermatitis and alopecia areata 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. Mean total and LDL cholesterol increased through week 52 in patients with atopic dermatitis and alopecia areata. 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 and alopecia areata 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. Mean CPK was increased at week 4 and remained 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
Dose-dependent increases in mean platelet counts were observed and remained stable at a higher value than baseline over time.

Paediatric population

Juvenile idiopathic arthritis
A total of 220 patients from 2 to less than 18 years of age were exposed to any dose of baricitinib in the juvenile idiopathic arthritis clinical trial programme, representing 326 patient years' exposure.

In paediatric patients treated with baricitinib in the placebo-controlled double-blind randomised withdrawal period of the juvenile idiopathic arthritis clinical trial (n=82), headache was very common (11 %), neutropenia < 1 000 cells/mm^3 was common (2.4 %, one patient) and pulmonary embolism was common (1.2 %, one patient).

Paediatric atopic dermatitis
The safety assessment in children and adolescents is based on the safety data of the phase III trial BREEZE-AD-PEDS in which 466 patients between 2 and 18 years of age received any dose of baricitinib. Overall, the safety profile in these patients was comparable to that observed in the adult population. Neutropaenia (< 1 x 10^9 cells/L) was more common (1.7%) compared to adults.

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 to adult patients 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 alopecia areata, mean serum creatinine continued to increase up to week 52. In atopic dermatitis and alopecia areata, baricitinib was associated with a decrease in cystatin C (also used to estimate glomerular filtration rate) at week 4, with no further decreases thereafter.

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 7 years additional 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. Data from the long-term extension study up to 6 years follow-up indicate durable low disease activity/remission rates.

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

Radiographic response

The effect of 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: 451/498 (91 %) continuing 4 mg vs. 405/498 (81 %) reduced to 2 mg (p ≤ 0.001)
- At week 24: 434/498 (87 %) continuing 4 mg vs. 372/498 (75 %) reduced to 2 mg (p ≤ 0.001)
- At week 48: 400/498 (80 %) continuing 4 mg vs. 343/498 (69 %) reduced to 2 mg (p ≤ 0.001)
- At week 96: 347/494 (70 %) continuing 4 mg vs. 297/496 (60 %) reduced to 2 mg (p ≤ 0.001)

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.

Adults with 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 medicinal products. 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.

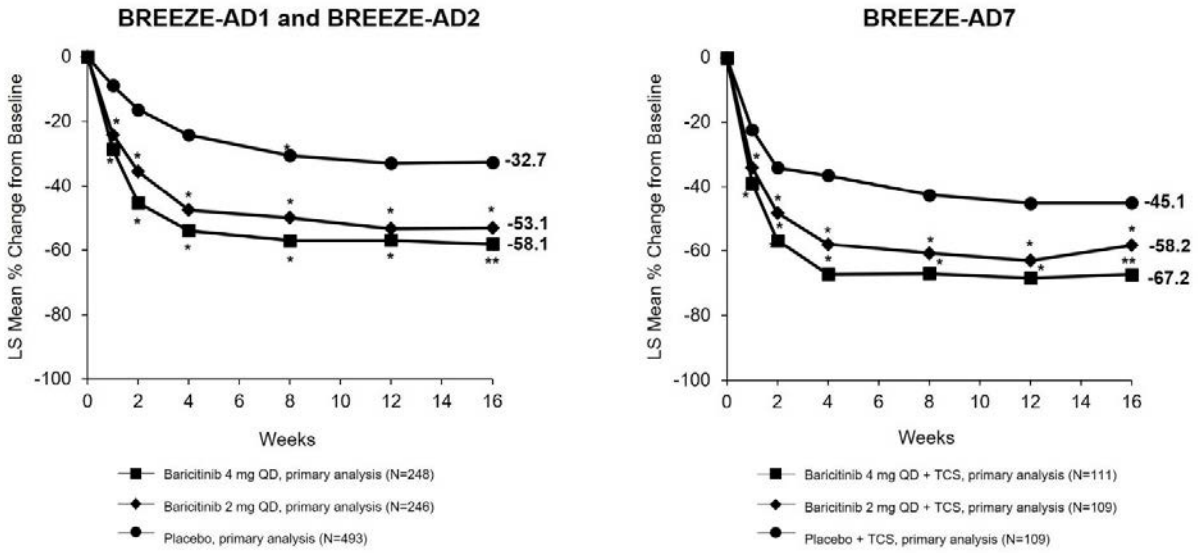
[a] Full analysis set (FAS) including all randomised patients.

[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).

Alopecia areata

The efficacy and safety of baricitinib once daily were assessed in one adaptive Phase II/III study (BRAVE-AA1) and one Phase III study (BRAVE-AA2). The Phase III portion of BRAVE-AA1 study and the Phase III BRAVE-AA2 study were randomised, double blind, placebo-controlled, 36-week studies with extension phases up to 200 weeks. In both phase III studies, patients were randomised to placebo, 2 mg or 4 mg baricitinib in a 2:2:3 ratio. Eligible patients were adults between 18 years and 60 years of age for male patients, and between 18 years and 70 years of age for female patients, with a current episode of more than 6 months of severe alopecia areata (hair loss encompassing ≥ 50 % of the scalp). Patients with a current episode of more than 8 years were not eligible unless episodes of regrowth had been observed on the affected areas of the scalp over the past 8 years. The only permitted concomitant alopecia areata therapies were finasteride (or other 5 alpha reductase inhibitors), oral or topical minoxidil and bimatoprost ophthalmic solution for eyelashes, if at a stable dose at study entry.

Both studies assessed as primary outcome the proportion of subjects who achieved a SALT (Severity of Alopecia Tool) score of ≤ 20 (80 % or more scalp coverage with hair) at week 36. Additionally, both studies evaluated clinician assessment of eyebrow and eyelash hair loss using a 4-point scale (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Baseline characteristics

The Phase III portion of BRAVE-AA1 study and the Phase III BRAVE-AA2 study included 1 200 adult patients. Across all treatment groups, the mean age was 37.5 years, 61 % of patients were female. The mean duration of alopecia areata from onset and the mean duration of current episode of hair loss were 12.2 and 3.9 years, respectively. The median SALT score across the studies was 96 (this equals 96 % scalp hair loss), and approximately 44 % of patients were reported as alopecia universalis. Across the studies, 69 % of patients had significant or complete eyebrow hair loss at baseline and

58 % had significant or complete eyelash hair loss, as measured by ClinRO Measures for eyebrow and eyelash scores of 2 or 3. Approximately 90 % of patients had received at least one treatment for alopecia areata at some point before entering the studies, and 50 % at least one systemic immunosuppressant. The use of authorised concomitant alopecia areata treatments was reported by only 4.3 % of patients during the studies.

Clinical response

In both studies, a significantly greater proportion of patients randomised to baricitinib 4 mg once daily achieved a SALT ≤ 20 at week 36 compared to placebo, starting as early as week 8 in study BRAVE-AA1 and week 12 in study BRAVE-AA2. Consistent efficacy was seen across most of the secondary endpoints (Table 9). Figure 2 shows the proportion of patients achieving SALT ≤ 20 up to week 36.

Treatment effects in subgroups (gender, age, weight, eGFR, race, geographic region, disease severity, current alopecia areata episode duration) were consistent with the results in the overall study population at week 36.

Table 9. Efficacy of baricitinib through week 36 for pooled studies (Pooled Week 36 Efficacy Population[a])

	BRAVE-AA1 (phase III part of a phase II/III study) and BRAVE-AA2 (phase III study) Pooled Data*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT ≤ 20 at week 36	4.1 %	19.7 %**	34.0 %**
SALT ≤ 20 at week 24	3.2 %	11.2 %	27.4 %**
ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss of 0 or 1 at week 36 with a ≥ 2 point improvement from baseline[b]	3.8 %	15.8 %	33.0 %**
ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss of 0 or 1 at week 36 with a ≥ 2 point improvement from baseline[b]	4.3 %	12.0 %	33.9 %**
Change in Skindex-16 adapted for alopecia areata emotions domain, mean (SE)[c]	-11.33 (1.768)	-19.89 (1.788)	-23.81 (1.488)
Change in Skindex-16 adapted for alopecia areata functioning domain, mean (SE)[c]	-9.26 (1.605)	-13.68 (1.623)	-16.93 (1.349)

ClinRO = clinician-reported outcome; SE = standard error

[a] Pooled Week 36 Efficacy Population: All patients enrolled in the Phase III portion of Study BRAVE-AA1 and in Study BRAVE-AA2.

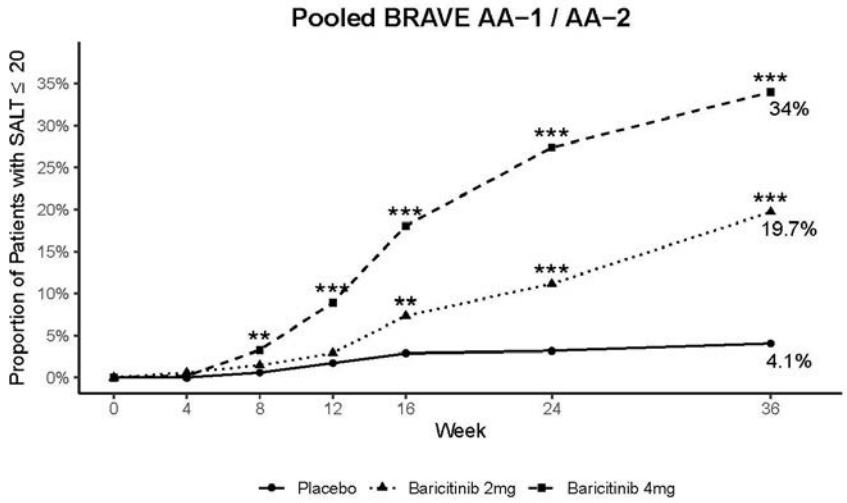
* The results of the pooled analysis are in line with those of the individual studies

** Statistically significant with adjustment for multiplicity in the graphical testing scheme within each individual study.

[b] Patients with ClinRO Measure for Eyebrow Hair loss score of ≥ 2 at baseline: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Patients with ClinRO Measure for Eyelash Hair loss score of ≥ 2 at baseline: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Both ClinRO

Measures use a 4-point response scale ranging from 0 indicating no hair loss to 3 indicating no notable eyebrow/eyelashes hair.
[c] Sample sizes for analysis on Skindex-16 adapted for alopecia areata at week 36 are n= 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Figure 2: Proportion of patients with SALT ≤ 20 through week 36



**p-value for baricitinib versus placebo ≤ 0.01; ***p-value for baricitinib versus placebo ≤ 0.001.

Efficacy up to week 52

The proportion of patients treated with baricitinib achieving a SALT ≤ 20 continued to increase after week 36, reaching 39.0 % of patients on baricitinib 4 mg at week 52. The results for the baseline disease severity and episode duration subpopulations at week 52 were consistent with those observed at week 36 and with the results in the overall study population.

Dose tapering substudy

In the study BRAVE-AA2, patients who had received baricitinib 4 mg once daily since the initial randomization and achieved SALT ≤ 20 at week 52 were re-randomised in a double-blind manner to continue 4 mg once daily or reduce dose to 2 mg once daily. The results show that 96 % of the patients who remained on baricitinib 4 mg and 74 % of the patients who were re-randomised to baricitinib 2 mg maintained their response at week 76.

Juvenile idiopathic arthritis
The baricitinib clinical development programme for juvenile idiopathic arthritis consisted of one completed pivotal Phase III study (JUVE-BASIS) and one ongoing long-term open label safety extension study (JUVE-X).

JUVE-BASIS was a double-blind randomised withdrawal (DBW), up to 44-week placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of baricitinib when administered once daily to patients from 2 years to less than 18 years of age with juvenile idiopathic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to treatment with at least 1 conventional synthetic or biologic DMARD. This included patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (rheumatoid factor positive or rheumatoid factor negative), extended oligoarticular course juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis, and juvenile psoriatic arthritis as defined by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria. Patients who participated in JUVE-BASIS were eligible for enrollment into study JUVE-X.

In JUVE-BASIS, patients received open-label once daily baricitinib for approximately 12 weeks from baseline. Patients 2 to less than 9 years received 2 mg daily and patients 9 to less than 18 years

received 4 mg daily, to attain an equivalent exposure to a 4 mg dose in adults. At week 12, treatment response (based on PedACR30 criteria) was reviewed for each patient. Patients who achieved at least a PedACR30 response were randomised (1:1 ratio) to receive placebo or to remain on the same baricitinib dose in the 32-week double-blind, placebo-controlled phase. Patients who did not achieve PedACR30 were given the option of enrolling to JUVE-X.

The primary efficacy endpoint of JUVE-BASIS was time to disease flare from the initiation of the DBW period to the end of the DBW period.

Baseline characteristics

A total of 220 patients enrolled JUVE-BASIS. Of these, 163 (74.4 %) patients were eligible to be randomised into the DBW period to either baricitinib (n=82) or placebo (n=81). There were 144 patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, 16 with extended oligoarticular course juvenile idiopathic arthritis, 50 with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis and 10 with juvenile psoriatic arthritis.

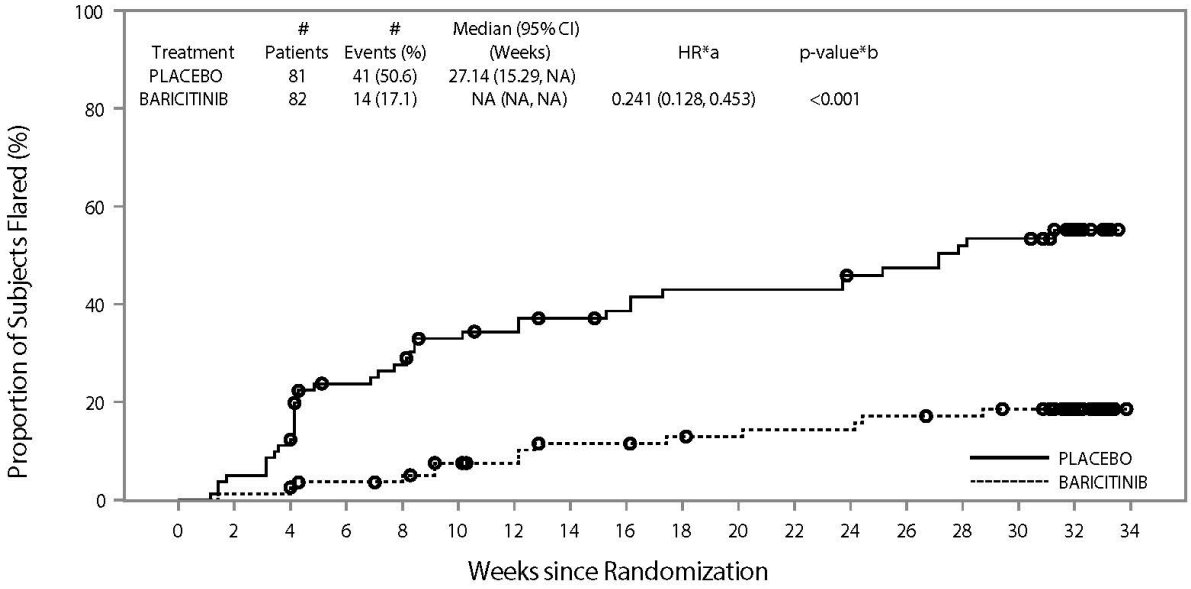
In JUVE-BASIS, the mean age was 13 years (standard deviation 3.4) and 69.1 % were female. Patient numbers per age group were as follows: 2 to <6 years: n=6; 6 to <9 years: n=9; 9 to <12 years: n=30; and 12 to <18 years: n=175 .

The average time reported by all patients in the study since juvenile idiopathic arthritis diagnosis was 4 years. Use of concomitant therapies was similar across treatment groups in the DBW period (most common concomitant csDMARDs included MTX, sulfasalazine and leflunomide). A total of 127 (57.7 %) patients were on MTX at baseline.

Clinical response

In JUVE-BASIS, the group of baricitinib treated patients had a significantly longer time to disease flare compared to those receiving placebo (Figure 3). In addition, more patients treated with baricitinib achieved a PedACR value of 30/50/70/90/100 throughout the DBW period, as compared to placebo.

Figure 3. Time to disease flare during the DBW period



No. of Subjects at Risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLACEBO	81 (4)	77 (6)	70 (9)	58 (3)	55 (4)	49 (1)	47 (2)	44 (1)	42 (3)	39 (0)	39 (0)	39 (2)	36 (1)	35 (3)	32 (1)	31 (1)	18 (0)	0
BARICITINIB	82 (1)	81 (1)	79 (1)	77 (1)	75 (2)	71 (0)	69 (3)	65 (0)	65 (1)	63 (0)	62 (1)	61 (0)	61 (2)	59 (0)	58 (1)	56 (0)	38 (0)	2 (0)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NA = not applicable; No. = number
*a HR - stratified by juvenile idiopathic arthritis categories (polyarticular and extended oligoarticular versus enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis).
*b P-value is from logrank test stratified by juvenile idiopathic arthritis categories (polyarticular and extended oligoarticular versus enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis).

Time to disease flare and PedACR score results were overall consistent across juvenile idiopathic arthritis subtypes and background characteristics (including age, geography, weight, prior use of biologic, concomitant use of MTX or corticosteroids), and were consistent with those for the overall study population.

Paediatric atopic dermatitis

The efficacy and safety of baricitinib in combination with TCS were assessed in a single Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, 16 week study (BREEZE-AD-PEDS). The study included 483 patients with moderate to severe atopic dermatitis defined by IGA score ≥ 3, an EASI score ≥ 16, and a BSA involvement of ≥ 10 %. Eligible patients were 2 to less than 18 years of age and had previous inadequate response or were intolerant to topical medications and were candidates for systemic therapy. All patients were prescribed concomitant low or medium potency topical corticosteroids and patients were permitted to use topical calcineurin inhibitors during the study. Patients were randomised to placebo or baricitinib low, medium or high dose tested (resulting in equivalent exposure to 1 mg, 2 mg or 4 mg in adult AD patients, respectively) in a 1:1:1:1 ratio. The study includes an ongoing long-term extension for up to 4 years.

Baseline characteristics

Across all treatment groups, 76 % were Caucasian, 15% were Asian and 3 % were Black, 50 % were female and mean age was 12 years with 72 % at least 10 years of age and 28 % less than 10 years of age. Patients 6 years and younger comprised 14% of the population (6 years [N=28], 5 years [N=11], 4 years [N=16], 3 years [N=8], 2 years [N=5]). In this study, 38 % of patients had a baseline IGA of 4 (severe atopic dermatitis), and 42 % of patients had received prior systemic treatment for atopic

dermatitis. The baseline EASI score ranged from 12.2 to 70.8, the baseline weekly averaged Itch Numeric Rating Scale (NRS) in patients at least 10 years of age was 5.5 (SD = 2.6).

Clinical response

A statistically significant larger proportion of patients randomised to the baricitinib 4 mg equivalent dose 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 10). Figure 4 shows the time course of achieving IGA 0 or 1.

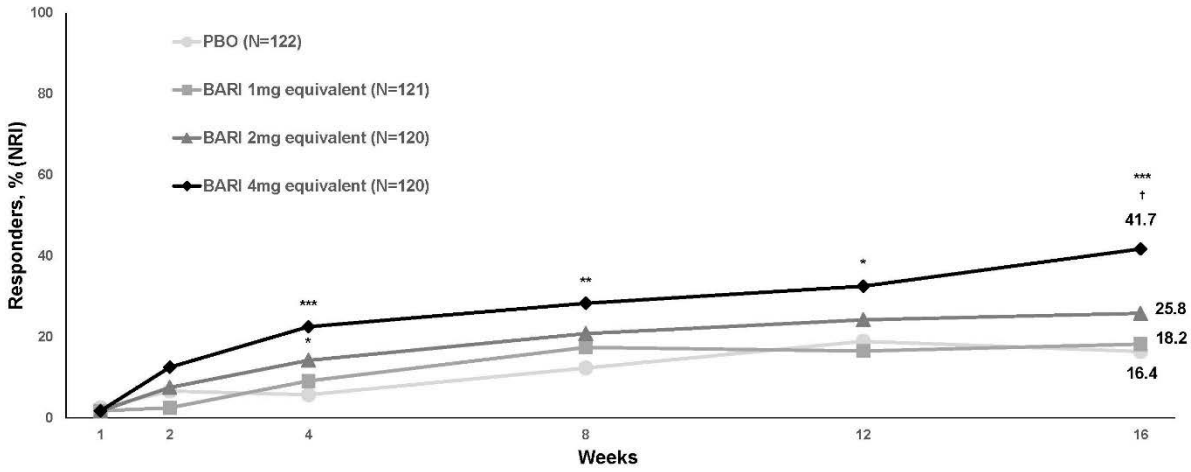
Treatment effects in subgroups (weight, age, gender, race, disease severity, and previous treatment, including immunosuppressants) were consistent with the results in the overall study population.

Table 10. Efficacy of baricitinib in paediatric patients at week 16[a]

Study	**BREEZE-AD-PEDS**	
Treatment group	**PBO**	**BARI 4 mg equivalent**
N	122	120
IGA 0 or 1, % responders[b,c]	16.4	41.7**
EASI75, % responders[c]	32.0	52.5**
Itch NRS (≥4 point improvement), % responders [c,d]	16.4	35.5**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo
** Statistically significant vs placebo with adjustment for multiplicity.
[a] Intent to Treat (ITT) population (all randomized 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 aged ≥ 10 years with Itch NRS ≥ 4 at baseline, BARI 4 mg equivalent N=62; Placebo, N = 55).

Figure 4. Time course for achieving IGA 0 or 1 with ≥ 2 points improvement in paediatric patients through week 16



BARI=baricitinib; NRI=non-responder imputation; PBO=placebo* p< 0.05; ** p< 0.01; *** p< 0.001 vs. PBO (nominal p-value; logistic regression analysis); † Statistically significant with multiplicity adjustment

A significantly greater proportion of patients randomised to the baricitinib 4 mg equivalent dose achieved a ≥ 4-point improvement in the Itch NRS compared to placebo as early as week 4 (adjusted for multiplicity).

The need for concomitant TCS use was reduced as demonstrated by a median reduction in gram quantity of TCS use for the baricitinib 4 mg equivalent dose versus placebo over 16 weeks and a greater median number of TCS-free days for the baricitinib 4 mg equivalent dose (25 days) versus placebo (11 days) over 16 weeks.

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, atopic dermatitis and alopecia areata (see section 4.2 for information on paediatric use).

The efficacy of baricitinib up to 12 mg/day has been evaluated in 71 patients with CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, n=10), CANDLE-related conditions (CANDLE-RC, n=9), SAVI (Stimulator of interferon gene-Associated Vasculopathy with onset during Infancy, n=8), Juvenile DermatoMyositis (JDM, n=5), and Aicardi-Goutières syndrome (AGS, n=39). Total patient-years of exposure (PYE) was 251. Due to methodological insufficiencies no definite conclusion could be drawn on the efficacy of baricitinib in these patients. Although safety patterns showed similarities with the adult indications, frequencies of adverse events were generally higher. Three deaths were observed, in the AGS population; it is unclear whether these deaths were related to treatment with baricitinib.

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.

Mean apparent clearance (CL/F) and half-life in patients with alopecia areata was 11.0 L/hr (CV = 36.0 %) and 15.8 hrs (CV = 35.0 %), respectively. C_{max} and AUC at steady state in patients with alopecia areata are 0.9-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

Pharmacokinetics in paediatric patients with juvenile idiopathic arthritis
The half-life in paediatric patients from 2 to less than18 years was 8 to 9 hours.

Exposure in paediatric patients weighing <30 kg and ≥ 30 kg: In patients < 30 kg with a mean age and range of 8.1 (2.0-16.0) years, the mean and CV% for AUC and Cmax was 381 h*ng/mL (76%) and 62.1 ng/mL (39%), respectively. In patients ≥ 30 kg with mean age and range of 14.1 (9.0 – 17.0), the mean and CV% for AUC and Cmax was 438 h*ng/mL (68%) and 60.7 ng/mL (30%), respectively.

Exposure in paediatric patients weighing 10 to <20 kg and 20 to <30 kg: In patients 10 to < 20 kg with a mean age and range of 5.1 (2.0-8.0) years, the mean and CV% for AUC and Cmax was 458 h*ng/mL (81%) and 77.6 ng/mL (38%), respectively . In patients 20 to < 30 kg with mean age and range of 10.3 (6.0 – 16.0), the mean and CV% for AUC and Cmax was 327 h*ng/mL (66%) and 51.2 ng/mL (22%), respectively.

Pharmacokinetics in paediatric patients with atopic dermatitis
The mean half-life in paediatric patients from 2 to less than 18 years was 13 to 18 hours.

Exposure in paediatric patients weighing < 30 kg and ≥ 30 kg: In patients < 30 kg with a mean age and range of 6.4 (2.0-11.1) years, the mean and CV% for AUC and Cmax was 404 h*ng/mL (78%) and 60.4 ng/mL (28%), respectively. In patients ≥ 30 kg with mean age and range of 13.5 (6.2 – 17.9), the mean and CV% for AUC and Cmax was 529 h*ng/mL (102%) and 57.0 ng/mL (42%), respectively.

Exposure in paediatric patients weighing 10 to < 20 kg and 20 to <30 kg: In patients 10 to < 20 kg with a mean age and range of 4.8 (2.0-6.9) years, the mean and CV% for AUC and Cmax was 467 h*ng/mL (80%) and 73.4 ng/mL (21%), respectively . In patients 20 to < 30 kg with mean age and range of 7.5 (4.8 – 11.1), the mean and CV% for AUC and Cmax was 363 h*ng/mL (72%) and 52.0 ng/mL (21%), respectively

Other intrinsic factors

Body weight, age, sex, race, and ethnicity did not have a clinically relevant effect on the PK of baricitinib in adult patients. 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

Olumiant 1 mg film-coated tablets

Polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene - aluminium blisters in cartons of 14 or 28 film-coated tablets.

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

Olumiant 2 mg and 4 mg film-coated tablets

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 and other handling

For paediatric patients who are unable to swallow whole tablets, it may be considered to disperse the tablets in water. Only water should be used to disperse the tablet. Only the number of tablets needed for the dose should be dispersed.

- Place whole tablet in a container with 5-10 mL of water at room temperature and gently swirl to disperse. It may take up to 10 minutes for the tablet to disperse into a cloudy pale pink suspension. Some settling may occur.
- After the tablet is dispersed, gently swirl again and administer the entire suspension immediately.
- Rinse the container with 5-10 mL of water at room temperature and administer the entire contents immediately.

The tablet dispersed in water is stable for up to 4 hours at room temperature.
If for any reason the entire suspension is not administered, do not disperse and administer another tablet but wait until the next scheduled dose.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Olumiant 1 mg film-coated tablets

EU/1/16/1170/017
EU/1/16/1170/018
EU/1/16/1170/019

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: 12 November 2021

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:

- Indication and posology statements provided to reinforce in whom baricitinib should be used
- That baricitinib increases the potential risk of infections. Patients should be instructed to seek immediate medical attention, if signs or symptoms suggesting infection appear. As there is a higher incidence of infections in the elderly and in the diabetic populations in general, caution should be used when treating the elderly and patients with diabetes. Baricitinib should only be used in patients 65 years of age and older if no suitable treatment alternatives are available.
- 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.
- Prior to initiating treatment it is recommended that all patients, particularly paediatric patients, be brought up to date with all immunisations in agreement with local current immunisation guidelines
- Prescribers should screen the patients for viral hepatitis before commencing baricitinib treatment. 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.
- Baricitinib increases the risk of venous thrombosis and pulmonary embolism.. Baricitinib should be used with caution in patients with known risk factors for DVT/PE other than cardiovascular or malignancy risk factors. Patients should be instructed to seek immediate medical attention if signs or symptoms of DVT/PE appear.
- That there is a potentially increased risk of MACE in patients with certain risk factors using JAK inhibitor treatment, including baricitinib. In patients 65 years of age and older , patients who are current or past long term smokers, and patients with other cardiovascular risk factors, baricitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available.
- That Lymphoma and other malignancies have been reported in patients receiving JAK inhibitors, including baricitinib. In patients over 65 years of age, patients who are current or past long term smokers, or with other malignancy risk factors (e.g. current malignancy or history of malignancy) baricitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available.
- That baricitinib is contraindicated in pregnancy as pre-clinical data showed reduced foetal growth and malformations. Physicians should advise women of child bearing potential to use contraception during treatment and for a week after its ending. If a planned pregnancy is considered, 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 which can become serious if not treated.
- 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.
- Patients should seek immediate medical attention if signs and symptoms of myocardial infarction or stroke occur.
- That baricitinib should not be taken while pregnant and that women should inform their doctor should they become (or wish to become) pregnant.
- 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.

- That baricitinib may cause non-melanoma skin cancer and that the patients should talk to their doctor if new skin lesions appear during or after therapy or if existing lesions change appearance, tell your doctor.
- 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 1 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 1 mg film-coated tablets
baricitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 1 mg baricitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
28 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/1/16/1170/017 (14 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/018 (28 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/019 (28 x 1 film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Olumiant 1 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 FOR 1 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 1 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

PERFORATED UNIT DOSE BLISTERS FOR 1 MG FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Olumiant 1 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 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 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

PERFORATED UNIT DOSE BLISTERS 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 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

PERFORATED UNIT DOSE BLISTERS 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 1 mg film-coated tablets
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 children from the age of 2 years, adolescents and 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.

Alopecia areata
Olumiant is used to treat adults with severe alopecia areata, an autoimmune disease characterized by inflammatory, nonscarring hair loss on the scalp, face and sometimes on other areas of the body that can be recurrent and progressive.

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 hair to regrow on scalp, face and other areas of the body impacted by the disease.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis
Olumiant is used for the treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis, an inflammatory disease of the joints, in children 2 years of age and older.

Olumiant is also used for the treatment of active enthesitis-related arthritis, an inflammatory disease of the joints and the places where tendons join the bone, in children 2 years of age and older.

Olumiant is also used for the treatment of active juvenile psoriatic arthritis, a condition that is an inflammatory disease of the joints often accompanied by psoriasis, in children 2 years of age and older.

Olumiant can be used alone or together with methotrexate.

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:
- are older than 65. Patients aged 65 years and older may be at increased risk of infections, heart problems including heart attack and some types of cancer. Your doctor will discuss with you if Olumiant is appropriate for 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. If you have diabetes or are older than 65 you may have an increased chance of getting infections
- 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 or have had cancer, smoke or have smoked in the past, because your doctor will discuss with you if Olumiant is appropriate for you
- have poor liver function
- have, or have had, heart problems, because your doctor will discuss with you if Olumiant is appropriate for you
- have previously had blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism), or have an increased risk for developing this (for example: if you had recent major surgery, if you use hormonal contraceptives\hormonal replacement therapy, or if a

coagulation defect is identified in you or your close relatives). Your doctor will discuss with you if Olumiant is appropriate for you. Tell your doctor if you get sudden shortness of breath or difficulty breathing, chest pain or pain in upper back, swelling of the leg or arm, leg pain or tenderness, or redness or discoloration in the leg or arm 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)
- Non-melanoma skin cancer has been observed in patients taking Olumiant. Your doctor may recommend that you have regular skin examinations while taking Olumiant. If new skin lesions appear during or after therapy or if existing lesions change appearance, tell your doctor.

If you notice any of the following serious side effects, you need to tell a doctor straight away:
- 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.
- severe chest pain or tightness (that may spread to arms, jaw, neck, back)
- shortness of breath
- cold sweat
- one-sided weakness in arm and/or leg
- slurred speech

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
If possible, children and adolescents should be up to date with all vaccinations before using Olumiant.

Do not give this medicine to children younger than 2 years of age.

Do not give this medicine to children and adolescents with alopecia areata under 18 years old, because there is no information on use in this disease.

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 for adults is 2 mg once a day and for children and adolescents the dose should be reduced by half.
- 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.

Adults with rheumatoid arthritis, atopic dermatitis and alopecia areata
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 65 years old or if you have an increased risk of infections, of blood clots, major cardiovascular events or cancer.

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.

Use in children and adolescents
The recommended dose is 4 mg once a day for patients ≥ 30 kg. For patients 10 kg to < 30 kg the recommended dose is 2 mg once a day.

If you have reduced kidney function, the recommended dose of Olumiant should be reduced by half.

For paediatric patients who are unable to swallow whole tablets, the tablets may be dispersed in water:
- Place whole tablet in a container with 5-10 mL of water at room temperature and gently swirl to disperse (break apart) tablet. It may take up to 10 minutes for the tablet to disperse into a cloudy pale pink suspension. Some settling may occur.
- After the tablet is dispersed, gently swirl again and then swallow mixture immediately
- Rinse the container with 5-10 mL of water at room temperature by swirling, and swallow the mixture immediately to ensure full dose is delivered.

Only water should be used to disperse the tablet.
After the tablet is dispersed in water it can be used for up to 4 hours if kept at room temperature.
If a tablet is dispersed in water and only part of the dispersed dose is taken, wait until the next day to take the next scheduled dose.

Method of administration
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 and uncommon in alopecia areata)
- pneumonia: persistent cough, fever, shortness of breath, and tiredness (this was uncommon in atopic dermatitis and alopecia areata)

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 and alopecia areata)
- headache
- feeling sick in the stomach (nausea; this was uncommon in atopic dermatitis)
- stomach pain (this was uncommon in alopecia areata)
- 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)
- inflammation (swelling) of the hair follicles particularly in the scalp region associated with hair regrowth (observed in alopecia areata)

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 (this was common in alopecia areata)
- 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)

Children and adolescents
- **Polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis:** In a study of children 2 years of age and older with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis, headache was very common, low number of white blood cells and blood clots in the lungs were common (1 out of 82 children each).
- **Paediatric atopic dermatitis:** In a study of children 2 years of age and older with atopic dermatitis, side effects were consistent with those seen in adult patients with the exception of low number of white bloods cells (neutrophils), which was more common compared to adults.

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 1, 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 1 mg film-coated tablets are very light pink, 6.75 mm round tablets, with “Lilly” on one side and “1” on the other.

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 1 mg is available in blister packs of 14 and 28 tablets in calendar blisters and 28 x 1 tablets in perforated unit dose blisters. 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
Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, The Netherlands.

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

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

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

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

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

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.	**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

Your name: _____ **Doctor's name** (who prescribed Olumiant): _____ **Doctor's phone number:** _____	new infection or increase the chance of viral reactivation. If you have diabetes or are older than 65 you may have an increased chance of getting infections. The infection can become serious if not treated. 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. **Non-melanoma skin cancer:** Non-melanoma skin cancer has been observed in patients taking Olumiant. If new skin lesions appear during or after therapy or if existing lesions change appearance, tell your doctor. **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 or arm • Warmth or redness in one leg or arm • Shortness of breath which is unexpected • Rapid breathing • Chest pain **Heart attack or stroke:** Inform your doctor immediately if you experience any of the following: • Severe chest pain or tightness (that may spread to arms, jaw, neck, back) • Shortness of breath • Cold sweat • One-sided weakness in arm and/or leg • Slurred speech

Baricitinib: Core Data Sheet

[redacted]

INN name: baricitinib

[redacted]

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
オルミエント錠１ｍｇ

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

最新の添付文書を参照すること

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	オルミエント錠 4mg オルミエント錠 2mg オルミエント錠 1mg	オレンシア点滴静注用 250mg
一般名	バリシチニブ	アバタセプト（遺伝子組換え）
会社名	日本イーライリリー株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
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 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る） ○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
添付文書改訂日	-	2023 年 6 月改訂

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL</td><td>エンブレル皮下注用 10mg
エンブレル皮下注用 25mg</td><td>アクテムラ点滴静注用 80mg
アクテムラ点滴静注用 200mg
アクテムラ点滴静注用 400mg</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td><td>エタネルセプト（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>アッヴィ合同会社</td><td>ファイザー株式会社</td><td>中外製薬株式会社</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○化膿性汗腺炎
○壊疽性膿皮症
既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
○強直性脊椎炎
○腸管型ベーチェット病
○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎
○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
（参考）

</td><td>既存治療で効果不十分な下記疾患
○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</td><td>○既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病
○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群
○ SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）</td></tr>
<tr><td>添付文書改訂日</td><td>2023 年 6 月改訂</td><td>2022 年 6 月改訂</td><td>2023 年 9 月改訂</td></tr>
</table>

2023年6月改訂（第3版、再審査結果）
＊2022年7月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

承認番号	22200AMX00863000
販売開始	2010年9月

T細胞選択的共刺激調節剤

アバタセプト（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]

オレンシア® 点滴静注用250mg

ORENCIA® FOR I.V. INFUSION

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤を投与された患者に，重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2, 8.2.1, 8.3, 9.1.1，9.1.3，11.1.1，15.1.6 参照]

1.2 本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.1 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1，8.2.1，9.1.1，9.1.3，11.1.1 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	成分		1バイアル中の分量
オレンシア点滴静注用250mg	有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）	250mg
	添加剤	マルトース水和物	500mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.2mg
		その他，等張化剤及びpH調節剤を含有する。	
	調製専用シリンジ		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	オレンシア点滴静注用250mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	7.2～7.8［25mg/mL日局注射用水］
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.8［25mg/mL日局注射用水］

4．効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 過去の治療において，少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても，効果不十分な場合に投与すること。［1.2 参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.2 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること。

6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常，成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2週，4週に投与し，以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg未満	500mg	2バイアル
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル
100kgを超える	1g	4バイアル

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常，アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後，2週，4週に投与し，以後4週間の間隔で投与を行うこと。

ただし，体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg，体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤と抗TNF製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性は確立していないので，併用を避けること。［8.1 参照］

8．重要な基本的注意

8.1 抗TNF製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には，感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。［7.1 参照］

8.2 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において，感染症に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。

8.2.1 本剤投与中は，十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。［1.1，2.2，9.1.1，9.1.3，11.1.1 参照］

8.2.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え，インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。また，本剤投与中も，胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し，患者に対し，結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳，発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお，結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。［9.1.2 参照］

8.2.3 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。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.4 参照]

8.3 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において，悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。また，臨床試験において，悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤に起因するか明らかではないが，悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1，15.1.6 参照]

8.4 本剤投与中及び投与中止後３ヵ月間は，生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので，生ワクチン接種を行わないこと。また，一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は，予防接種の効果を低下させる可能性がある。[9.7.1 参照]

8.5 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者（感染症の再発を繰り返す患者，慢性，潜在性の感染又は局所感染がある患者等）

感染症の発現や増悪に十分注意すること。[1.1，2.2，8.2.1，11.1.1 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可能性が否定できない。[8.2.2 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，原則として抗結核薬を投与した上で，本剤を投与すること。[8.2.2 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などの検査により，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

感染症を誘発するおそれがある。[1.1，2.2，8.2.1，11.1.1 参照]

9.1.4 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）

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い，Ｂ型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお，臨床試験では，ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。[8.2.3 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。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.3 参照]

9.1.6 慢性閉塞性肺疾患のある患者

慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）において本剤の胎盤通過性が認められている。また，動物実験では最高投与量（マウスで 300mg/kg，ラット及びウサギで 200mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが，投与量 200mg/kg（ヒトに 10mg/kg 投与した場合の全身曝露量（AUC）の 11 倍の AUC）でラット雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8.4 参照]

9.7.2 低出生体重児，新生児，乳児及び５歳未満の幼児に投与した国内臨床試験成績は得られていない。[17.1.5 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与し，適宜減量も考慮すること。一般に生理機能が低下している。

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 重篤な感染症

敗血症（0.1%），肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（0.9%），蜂巣炎（0.4%），局所感染（0.1% 未満），尿路感染（0.3%），気管支炎（1.2%），憩室炎（0.1% 未満），急性腎盂腎炎（0.1% 未満）等の重篤な感染症があらわれることがあり，致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは，免疫抑制療法を併用している患者において認められている。[1.1，2.2，8.2.1，9.1.1，9.1.3 参照]

11.1.2 重篤な過敏症

ショック，アナフィラキシー（0.1% 未満）及び低血圧，蕁麻疹，呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（0.4%）

発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部レントゲン検査，胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。[9.1.5 参照]

11.2 その他の副作用

	1% 以上	0.1 ～ 1% 未満	0.1% 未満	頻度不明
血液・リンパ系		白血球増加，リンパ球減少，白血球減少，血小板減少，好中球減少，好酸球増加，貧血，鉄欠乏性貧血		赤芽球癆
精神・神経系		頭痛，浮動性めまい，睡眠障害（不眠症を含む），末梢性ニューロパチー	錯感覚，うつ病，味覚異常，片頭痛，脳梗塞，脳炎	不安
眼		結膜炎，眼乾燥，角膜炎，結膜出血	麦粒腫，眼瞼炎，眼痛，細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい，中耳炎	耳鳴，耳不快感	
循環器		血圧上昇，血圧低下，高血圧，動悸	徐脈，潮紅，頻脈，低血圧，ほてり，上室性期外収縮	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む），上気道の炎症，下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽，鼻炎，副鼻腔炎，鼻漏，口腔咽頭痛，アレルギー性鼻炎	気管支痙攣，咽頭膿瘍，高炭酸ガス血症，鼻閉	咽頭絞扼感

	1% 以上	0.1 ～ 1% 未満	0.1% 未満	頻度不明
消化器	口内炎	悪心，下痢，胃炎，腹痛，便秘，嘔吐，胃腸炎，齲歯，歯周炎，胃潰瘍，胃ポリープ，腹部不快感，腸炎，感染性腸炎，歯肉炎，逆流性食道炎	消化不良，アフタ性口内炎，歯感染，歯周病，舌炎，口唇炎，胃腸出血，歯痛，口腔内潰瘍形成	
皮膚	発疹（湿疹，痒疹，紅斑を含む）	爪真菌症，白癬感染，爪囲炎，蕁麻疹，乾癬	脱毛症，ざ瘡，皮膚嚢腫，毛包炎，膿皮症，皮下組織膿瘍，発汗障害，白血球破砕性血管炎，爪の障害	感染性皮膚潰瘍，皮膚乾燥，挫傷発生の増加傾向，多汗症
筋・骨格系		筋痙縮，背部痛	関節痛，骨髄炎，細菌性関節炎	四肢痛
生殖器				無月経，月経過多
泌尿器		尿中白血球陽性，膀胱炎，尿中赤血球陽性，尿中血陽性，BUN 増加，尿中ブドウ糖陽性，血中クレアチニン増加，尿中蛋白陽性，腎盂腎炎	膿尿，頻尿，血尿，排尿困難	
代謝		血中カリウム減少，血中ブドウ糖増加，高コレステロール血症	高脂血症，血中コレステロール増加，糖尿病，血中カリウム増加	
肝臓		ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，脂肪肝，血中アルカリホスファターゼ増加，胆嚢ポリープ	胆石症，血中ビリルビン増加，胆管炎	
投与部位			注射部位反応（そう痒感，紅斑，疼痛，丘疹，発疹等）	
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染，口腔ヘルペス，真菌感染，インフルエンザ	単純ヘルペス，創傷感染，水痘	インフルエンザ様疾患，パルボウイルス感染
その他		異常感，倦怠感，発熱，季節性アレルギー，末梢性浮腫，低体温	無力症，体重増加，胸痛，体重減少，総蛋白減少，胸部不快感，食欲不振	疲労

注）発現頻度は使用成績調査及び皮下注製剤の臨床試験を含む

12．臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は添加剤としてマルトースを含有している。グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え，実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には，マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため，本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製しないこと。シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した溶液は廃棄すること。

14.1.2 溶解方法

本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18 ～ 21G の注射針を用いて，本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解してアバタセプト（遺伝子組換え）25mg/mL の濃度とする。

(1) 本剤のバイアルのフリップオフキャップを外し，ゴム栓表面をエタノール綿で清拭する。

(2) 注射針をゴム栓の中央に刺入し，1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。

(3) 内容物を泡立てないように注意し，バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず，長時間振り混ぜないこと。

(4) 完全に溶解した後，泡立ちがある場合にはバイアル内に針で通気して泡を消散させる。溶解後の液は，無色から微黄色の澄明な液である（微粒子，変色，異物を認めたものは使用しないこと）。

14.1.3 希釈方法

(1) 溶解後速やかに総液量約 100mL となるように以下の方法で日局生理食塩液で希釈する。

・あらかじめ日局生理食塩液 100mL の点滴バッグ又はボトルから，注入する溶解液と同じ容量分を抜き取っておく。

・本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18 ～ 21G の注射針を用いて，必要量の溶解液をバイアルから採取し，点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し，緩やかに混和する。バイアル中の残液は廃棄すること。

(2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。

(3) 希釈後は速やかに使用すること。なお，希釈後やむをえず保存する場合は，2 ～ 25℃で保存し，24 時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液の全量を 30 分かけて点滴静注する。

14.2.2 本剤は，無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低い 0.2 ～ 1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.3 本剤は，独立したラインにより投与するものとし，他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は，国内では 37.7 ヵ月（長期試験の投与期間 1.0 ～ 45.1 ヵ月の中央値）まで，海外では 42.9 ヵ月（長期試験の投与期間 1.9 ～ 71.9 ヵ月の中央値）までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤単剤投与での使用経験は限られている。

15.1.3 本剤投与後，本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最長 8 年間，本剤による治療を行った関節リウマチ患者 3,985 例について本剤に対する抗体の発現を評価したところ，投与期間中の抗体陽性率は 3,877 例中 187 例（4.8%），投与中断又は中止した患者における最終投与後 43 日以降の抗体陽性率は 1,888 例中 103 例（5.5%）であった。また，評価が可能であった 48 例中 22 例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では，投与期間中の抗体陽性率が 231 例中 7 例（3.0%），投与中断（最長約 3 年）又は中止例を含めた全体の陽性率が 231 例中 33 例（14.3%）であり，評価が可能であった 25 例中 8 例に中和抗体活性が認められている。なお，抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

15.1.4 海外において，JC ウイルスの発現は確認されていないものの本剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。

15.1.5 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について，安全性は確立していない。

15.1.6 海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において，悪性腫瘍の発現率は，本薬を投与（中央値12ヵ月）した2,111例のうち29例（1.4%）で，プラセボを投与した1,099例のうち12例（1.1%）と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において，本薬を投与した6,028例（16,671人・年）における悪性腫瘍の発現率は，100人・年当たり1.35であり，7年間ほぼ一定であった。このうち，黒色腫以外の皮膚癌が0.64，固形癌が0.62及び悪性血液疾患が0.10であった。主な固形癌は肺癌（0.14/100人・年）であり，主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.06/100人・年）であり，7年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける，悪性腫瘍全体の発現率，主な癌種別（黒色腫以外の皮膚癌，固形癌及び悪性血液疾患）の発現率，個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお，これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた[1)]。［1.1，8.3参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスのがん原性試験（投与量20，65及び200mg/kgで週1回，雄：84週間・雌：88週間，皮下投与）において，リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には，マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

関節リウマチ患者に本剤2～16mg/kgを30分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す。アバタセプトの薬物動態は線形性を示し，半減期（$t_{1/2}$）は約10日であった[2)]。

表1　関節リウマチ患者にアバタセプトを単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Cmax[a] (μg/mL)	AUC[a,b] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$[c] (日)	CL[c] (mL/h/kg)	Vss[c] (L/kg)
2 (n=6)	36 (24)	4509 (36)	8.8 (3.2)	0.46 (0.15)	0.11 (0.02)
8 (n=7)	161 (14)	21330 (23)	9.5 (2.6)	0.38 (0.09)	0.10 (0.02)
16 (n=6)	318 (43)	46065 (44)	10.3 (4.5)	0.37 (0.16)	0.12 (0.06)

a　幾何平均値（変動係数%）
b　0時間から無限大時間までの血清中濃度曲線下面積
c　算術平均値（標準偏差）

初回投与後2及び4週の負荷投与により，アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し，以後4週間隔の投与開始3回目までに定常状態に到達した[2)]。また，関節リウマチ患者から得られた血清中濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を実施した[3)]。本剤を承認された用法及び用量で反復点滴静注したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す。定常状態における各患者（216例）のトラフ濃度（Cmin）推定値の平均値±標準偏差は24 ± 10μg/mLであった。アバタセプトの薬物動態に対する年齢及び性別の影響はみられなかったが，クリアランスの変動要因として体重及び糸球体ろ過率（GFR）が選択された。体重別固定用量により用量を調整した場合，臨床上重要な体重の影響は認められていない。

表2　臨床用量で関節リウマチ患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の算術平均値±標準偏差			
CL (mL/h/kg)	AUC (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
0.30 ± 0.08	48475 ± 12631	236 ± 43	24 ± 10

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に，本剤を承認された用法及び用量で反復点滴静注したとき，初回投与後2及び4週の負荷投与により，アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し，以後4週間隔の投与開始2回目までに定常状態に到達した[4)]。また，日本人を含む関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者から得られた血清中濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を実施した[5)]。本剤を承認された用法及び用量で反復点滴静注したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（20例）を表3に示す。定常状態におけるCmin推定値の幾何平均値（変動係数%）は14.4μg/mL（33.7%）であった。

表3　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の幾何平均値（変動係数%）			
CL (mL/h/kg)	AUC (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
0.346（26.3）	28837（23.6）	168（17.9）	14.4（33.7）

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 国内第Ⅱ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（6～8mg/週），プラセボ対照二重盲検比較試験における6ヵ月後のACR改善基準20%における有効率（ACR20）を表1に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[6)]。

表1　ACR20（国内第Ⅱ相試験）

	本剤投与群[b]		プラセボ群
	10mg/kg	2mg/kg	
ACR20[a]（%）	77.0	62.7	21.2
改善例数/有効性評価例数	47/61	42/67	14/66
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	55.8 [41.4，70.3]	41.5 [26.3，56.7]	－
p値	p<0.001[c]	p<0.001[c]	－

a　ACRコアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し，かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。
b　本剤の承認用量は，10mg/kgに相当する体重別固定用量（体重60kg未満：500mg，体重60kg以上100kg以下：750mg，体重100kgを超える：1g）である。
c　カイ二乗検定（連続修正あり）

副作用発現頻度は，10mg/kg投与群で49.2%（30/61例），2mg/kg投与群で59.7%（40/67例）であった。主な副作用は，10mg/kg群で鼻咽頭炎14.8%（9/61例），上気道の炎症6.6%（4/61例），頭痛，口内炎，浮動性めまい，湿疹，体重減少 各3.3%（2/61例），2mg/kg群で鼻咽頭炎20.9%（14/67例），頭痛6.0%（4/67例），膀胱炎，血圧上昇，上気道の炎症 各4.5%（3/67例），口内炎，浮動性めまい，異常感，足部白癬，咳嗽，咽喉頭疼痛，舌炎，潮紅，高血圧 各3.0%（2/67例）であった。

17.1.2 国内第Ⅳ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（6mg/週以上），プラセボ対照二重盲検比較試験における4ヵ月後のACR20を表2に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[7)]。

表2　ACR20（国内第Ⅳ相試験）

	本剤投与群	プラセボ群
ACR20[a]（%）	75.4	27.7
改善例数/有効性評価例数	153/203	56/202
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値[b]	47.6 [38.6，56.7] p<0.001	－

a　ノンレスポンダー補完法
b　カイ二乗検定（連続修正あり）

6ヵ月後の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表3に示す。本剤投与群におけるmTSSのベースラインからの変化量は，プラセボ群に比較して有意に低かった（p=0.017）。

表3　6ヵ月時におけるmTSSのベースラインからの変化量（ITT集団，線形外挿法）（国内第Ⅳ相試験）

	本剤投与群	プラセボ群
ベースライン	11.34 ± 19.87 (203)	10.73 ± 14.37 (202)
6ヵ月時	12.23 ± 20.42 (201)	12.02 ± 15.08 (199)
ベースラインからの変化量	0.84 ± 3.48 (201)	1.26 ± 3.61 (199)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] p 値 [a,b]	-0.42 [-1.12，0.27] p=0.017	-

平均値±標準偏差（例数）

a　ベースラインからの変化量の順位をVan der Waerdenの正規化変換した値を目的変数とし，投与群，ベースライン値の順位を説明変数とした共分散分析モデル

b　有意水準両側5%

本剤投与群における副作用発現頻度は，42.9%（87/203例）であった。主な副作用は，鼻咽頭炎，肝機能異常 各7.4%（15/203例），口内炎6.9%（14/203例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（メトトレキサートに効果不十分な患者）

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，本剤を承認された用量で投与した，メトトレキサート併用下（15mg/ 週以上），プラセボ対照二重盲検比較試験（AIM試験）における6ヵ月後のACR20を表4に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[8]。

表4　ACR20（海外第Ⅲ相試験）

	AIM試験	
	本剤投与群	プラセボ群
ACR20[a]（%）	67.9	39.7
改善例数 / 有効性評価例数	288/424	85/214
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	28.2 [19.8，36.7]	-
p 値	p<0.001[b]	-

a　ACRコアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し，かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

b　カイ二乗検定（連続修正あり）

本剤投与群における副作用発現頻度は，49.4%（214/433例）であった。主な副作用は，頭痛9.5%（41/433例），悪心6.7%（29/433例），浮動性めまい4.4%（19/433例），上気道感染4.2%（18/433例），鼻咽頭炎3.5%（15/433例），疲労3.2%（14/433例），下痢，傾眠 各2.8%（12/433例），インフルエンザ2.5%（11/433例），尿路感染，発疹 各2.3%（10/433例），高血圧 2.1%（9/433例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（抗TNF製剤に効果不十分な患者）

抗TNF製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，本剤を承認された用量で投与した，DMARD併用下，プラセボ対照二重盲検比較試験（ATTAIN試験）における6ヵ月後のACR20を表5に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[9]。

表5　ACR20（海外第Ⅲ相試験）

	ATTAIN試験	
	本剤投与群	プラセボ群
ACR20[a]（%）	50.4	19.5
改善例数 / 有効性評価例数	129/256	26/133
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	30.8 [20.6，41.1]	-
p 値	p<0.001[b]	-

a　ACRコアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し，かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

b　投与開始前の抗TNF製剤の使用状況を共変量としたCochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤投与群における副作用発現頻度は，41.5%（107/258例）であった。主な副作用は，頭痛8.1%(21/258例)，浮動性めまい，悪心 各3.5%(9/258例)，上気道感染，気管支炎，鼻咽頭炎 各2.3%（6/258例）であった。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

メトトレキサート又は生物製剤に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（4 ～ 17歳）を対象[注1)]に，本剤を承認された用量で投与した非盲検試験における投与16週後のACR改善基準30%による有効率（ACR Pedi 30）は90.0%（18/20例）であった[4]。

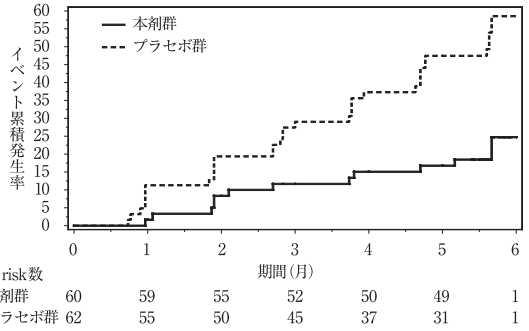
副作用発現頻度は，30.0%（6/20例）であった。副作用の内訳は，胃腸炎，鼻咽頭炎，口腔カンジダ症，口腔ヘルペス，便秘，悪心，口内炎，低体温 各5.0%（1/20例）であった。

注1）患者20例のベースライン時の年齢内訳は，5歳：1例，6 ～ 12歳未満：10例，12歳以上：9例

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（6 ～ 17歳）を対象に，本剤を10mg/kg（ただし，体重100kg超は1gの固定用量）[注2)]で投与した非盲検導入期における投与16週後のACR Pedi 30は64.7%（123/190例）であった。

また，非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30に達した患者を対象とした二重盲検期において，プラセボ群(62例)に対する本剤投与群(60例)の再燃リスクのハザード比は0.31（95% 信頼区間:0.16，0.59）であり，本剤投与群はプラセボ群に比べて再燃までの期間が統計学的に有意に長かった（p=0.0002，log-rank検定）[10]。



二重盲検期における再燃までの期間のKaplan-Meier曲線

非盲検導入期（投与開始後16週まで）における副作用発現頻度は，27.4%（52/190例）であった。主な副作用は，頭痛5.3%（10/190例），浮動性めまい2.6%(5/190例)，悪心，副鼻腔炎 各2.1%(4/190例)であった。また，二重盲検期における本剤投与群の副作用発現頻度は，15.0%（9/60例）であった。副作用の内訳は，副鼻腔炎，上気道感染，鼻炎，細菌尿，インフルエンザ，外耳炎，癜風，頭痛，低血圧，悪心，腹痛，アフタ性口内炎，糜糠疹，皮膚病変，白血球尿 各1.7%(1/60例)であった。

注2）本剤の承認用量は，10mg/kg（ただし，体重75kg以上100kg以下は750mg，100kg超は1gの固定用量）である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面のCD80/CD86に結合することでCD28を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果，関節リウマチの発症に関与するT細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し，さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ，炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

18.2 T細胞活性化抑制作用

アバタセプトは*in vitro*において抗原特異的なナイーブT細胞及びメモリーT細胞の増殖を減弱させ，IL-2，TNF-α及びIFN-γなどの炎症性サイトカインの産生を抑制した[11]。また，コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて，病態の進行，抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した[12]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：アバタセプト（遺伝子組換え）
Abatacept（Genetical Recombination）

本　質：アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で，1 ～ 125番目はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原－4，及び126 ～ 358番目はヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなり，131，137，140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは358個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約92,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

1バイアル（調製専用シリンジ1個添付）

23．主要文献

1）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
2）社内資料：日本人関節リウマチ患者における単回及び反復投与試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.2.2）
3）社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析報告書（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.2.3.3.3）
4）社内資料：メトトレキサート又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の若年性特発性関節炎患者を対象としたアバタセプト点滴静脈内投与時の有効性，安全性，薬物動態及び免疫原性を検討する多施設共同非盲検第3相試験(2018年2月23日承認, CTD 2.7.6.2)
5）社内資料：日本人若年性特発性関節炎患者における母集団薬物動態解析報告書（2018 年 2 月 23 日承認，CTD 2.7.2.3.2）
6）社内資料：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした abatacept2 用量の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験（第 II 相臨床試験）(2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.2.5)
7）Matsubara T，et al．：RMD Open．2018；4：e000813
8）Kremer JM，et al．：Ann Intern Med．2006；144（12）：865-876
9）Genovese MC，et al．：N Engl J Med．2005；353（11）：1114-1123
10）Ruperto N，et al．：Lancet．2008；372：383-391
11）社内資料：CD4 陽性 T 細胞に対するアバタセプトの作用（*in vitro*）（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.1.3.2）
12）社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用（*in vivo*）（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.1.3.4）

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町 1-2-1
（TEL）0120-093-507

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒 541-8564　大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号
電話 0120-626-190

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

26.2 プロモーション提携

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目8番2号

®：登録商標

712000/R42

＊＊2023年6月改訂（第4版）
＊2021年9月改訂（第3版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL
HUMIRA® SYRINGE
ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL
HUMIRA® PEN

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
873999

	承認番号	販売開始
20mg/0.2mL	23000AMX00187000	2018年6月
40mg/0.4mL	22800AMX00410000	2016年11月
80mg/0.8mL	22800AMX00411000	2016年11月
40mgペン	22900AMX00636000	2018年6月
80mgペン	22900AMX00995000	2018年6月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照］

1.4 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。［5.1、5.3-5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。［5.2、5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチ〉

1.6 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。［5.1参照］

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。［5.5参照］

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。［5.13参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.5参照］

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.3、9.1.4、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.4参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ヒュミラ皮下注				
		20mg	40mg		80mg	
		シリンジ 0.2mL	シリンジ 0.4mL	ペン 0.4mL	シリンジ 0.8mL	ペン 0.8mL
有効成分・含量※		アダリムマブ（遺伝子組換え）				
		20mg	40mg		80mg	
添加剤※	D-マンニトール	8.4mg	16.8mg		33.6mg	
	ポリソルベート80	0.2mg	0.4mg		0.8mg	

※シリンジ又はペン1本中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ヒュミラ皮下注〈全製品共通〉
剤　　形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）
性　　状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH	4.9～5.5
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○化膿性汗腺炎
○壊疽性膿皮症
既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
○強直性脊椎炎
○腸管型ベーチェット病
○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎
○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ0.2mL	40mgシリンジ0.4mL 40mgペン0.4mL	80mgシリンジ0.8mL 80mgペン0.8mL
関節リウマチ	－	○	○
化膿性汗腺炎	－	○	○
壊疽性膿皮症	－	○	○
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬	－	○	○
強直性脊椎炎	－	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	－
腸管型ベーチェット病	－	○	○
クローン病	－	○	○
潰瘍性大腸炎	○※	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	－	○	○

※：小児のみ

5．効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。［1.4、1.6参照］

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。［1.5参照］

5.3 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.6-17.1.8参照］

〈壊疽性膿皮症〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.9参照］

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.5 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。［1.4、1.5、1.7参照］

5.6 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

〈強直性脊椎炎〉

5.7 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

〈腸管型ベーチェット病〉

5.9 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

〈クローン病〉

5.10 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。［1.4、1.5参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

＊5.11 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、成人においては、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。成人患者を対象とした国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。［1.4、1.5、17.1.21参照］

＊5.12 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5.13 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4、1.5、1.8参照］

＊6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

〈壊疽性膿皮症〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回、皮下注射する。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。
〈強直性脊椎炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈腸管型ベーチェット病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈クローン病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。
〈潰瘍性大腸炎〉
成人：
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射することもできる。
小児：
体重40kg以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与1週間後及び2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。
体重25kg以上40kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後及び2週間後に40mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回、皮下注射する。
体重15kg以上25kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に40mgを、初回投与1週間後及び2週間後に20mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを2週に1回、皮下注射する。
〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。
〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.3 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。
〈関節リウマチ〉
7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈化膿性汗腺炎〉
7.5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。［17.1.6参照］
〈壊疽性膿皮症〉
7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。26週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈強直性脊椎炎〉
7.7 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
7.8 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.9 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈腸管型ベーチェット病〉
7.10 12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
〈クローン病〉
7.11 本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.12 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照］
8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。［1.1、15.1.5参照］
8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤

投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照］

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、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。［9.1.3、11.1.8参照］

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。［9.5.2、9.7.1参照］

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。［11.1.3、15.1.3参照］

8.8 本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。

8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

＊**8.10** 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、化膿性汗腺炎13.3%、壊疽性膿皮症0%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬30.0%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎3.7%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。

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（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

［1.1、1.2.1、2.1、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X線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、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

(2) 結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

・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 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）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。［8.4、11.1.8参照］

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.4参照］

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.5 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。［11.1.6参照］

9.1.6 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。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.7参照］

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。［8.5参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。［16.8.1参照］

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。［8.5参照］

〈若年性特発性関節炎〉

＊**9.7.2** 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈潰瘍性大腸炎〉

＊**9.7.3** 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

＊**9.7.4** 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下している。

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
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.3%）、肺炎（2.6%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。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、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 結核（0.3%）

結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 ループス様症候群（0.1%）

[8.7、15.1.3参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.4参照]

11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。[2.3参照]

11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。[9.1.5参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頚髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害
＊血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（14.7%）	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	-
＊感覚器	-	結膜炎、眼の異常感	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器	-	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
＊呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（50.0%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫
＊消化器	-	下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス	イレウス、胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、鼠径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊皮膚	発疹、そう痒症、湿疹	白癬感染、紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡	皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性瘢痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応
筋骨格系	-	背部痛、関節痛	骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、単径部腫瘤、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊柱管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頚部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、腎部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頚部腫瘤、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系	-	-	甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器	-	血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、腟分泌物、尿pH上昇、陰嚢水瘤、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、腟腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘤、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊投与部位	注射部位反応[注)]（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）(23.7%)	-	-	-

注）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

14.1.2 皮膚病変のある部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。

15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3参照]

15.1.4 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた[1)～10)]。[1.1、8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

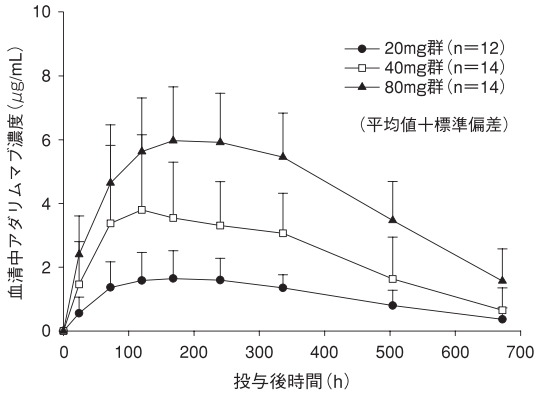
16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

16.1.1 単回投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg、40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた（日本人データ）。



	20mg群	40mg群	80mg群
C_{max} (μg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
T_{max} (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (μg・h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
$AUC_{0\text{-}672h}$ (μg・h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

（平均値±標準偏差）

健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのC_{max}及びT_{max}は、それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった（メトトレキサート非併用時）。20mg、40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した（日本人データ）。

〈化膿性汗腺炎〉

16.1.3 反復投与

化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13～14μg/mLであった（日本人データ）。

〈壊疽性膿皮症〉

16.1.4 反復投与

壊疽性膿皮症患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約18～23μg/mLであった（日本人データ）。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

16.1.5 反復投与

乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった（日本人データ）。

〈強直性脊椎炎〉

16.1.6 反復投与

強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約12μg/mL、メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった（日本人データ）。

〈若年性特発性関節炎〉

16.1.7 反復投与

若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった（日本人データ）。

〈腸管型ベーチェット病〉

16.1.8 反復投与

腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった（日本人データ）。

〈クローン病〉

16.1.9 反復投与

クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12μg/mL、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7μg/mLであった。

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者（ベースライントラフ濃度：約3μg/mL）にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9μg/mLであった（日本人データ）。

〈潰瘍性大腸炎〉

＊16.1.10 反復投与

(1) 成人

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9μg/mLであった（日本人データ）。

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目及び6週目に40mg、8週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約14～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ0.6mg/kg（体重換算用量、最大40mg）を毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約15～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

16.1.11 反復投与

非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8μg/mLであった（日本人データ）。

16.3 分布

関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった（外国人データ）。

16.4 代謝

アダリムマブは、ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。

16.5 排泄

サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

16.8 その他

16.8.1 乳汁中移行

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与6日後に最高値（31ng/mL）を示した[11]（外国人データ）。［9.6参照］

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 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後のACR20%改善基準（ACR20）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[12]。

表1：24週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	13.8%（12/87例）	44.0%§（40/91例）	50.6%§（44/87例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例（20.4%）、鼻咽頭炎42例（15.8%）、抗核抗体陽性33例（12.5%）、注射部位そう痒感19例（7.2%）等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止）

過去にメトトレキサート（以下、「MTX」）又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者334例を対象とし、基礎治療薬としてMTXを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコアmodified Total Sharp Score（以下、「mTSS」）で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された[13]。

表2：mTSS変化量

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時の変化量（平均値）	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また、26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表3：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ACR20	56.4%（92/163例）	75.4%§（129/171例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（15.2%）、肝機能異常14例（8.2%）、ALT増加13例（7.6%）、AST増加11例（6.4%）、注射部位反応、発疹各10例（5.8%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[14]。

表4：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19.1%（21/110例）	46.0%§（52/113例）	53.4%§（55/103例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例（20.0%）、鼻炎75例（17.3%）、発疹68例（15.7%）、注射部位反応46例（10.6%）、そう痒症41例（9.4%）等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者）

過去にMTXの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[1]。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時の変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対MTX併用　プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22.3%）、頭痛56例（20.4%）、悪心46例（16.8%）、関節炎増悪41例（15.0%）、上気道感染23例（8.4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30.6%）、頭痛53例（19.8%）、上気道感染50例（18.7%）、悪心45例（16.8%）、関節炎増悪21例（7.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分の患者）

MTX効果不十分の関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[2]。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分な患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時の変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例(19.6%)、注射部位疼痛74例（17.7%）、鼻炎71例（16.9%）、副鼻腔炎64例（15.3%）、頭痛55例（13.1%）、悪心45例（10.7%）、下痢43例（10.3%）、発疹42例（10.0%）、尿路感染38例（9.1%）等であった。

〈化膿性汗腺炎〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注]とした非盲検試験における投与12週後にHidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される）を達成した被験者の割合は86.7%（13/15例）であった。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66.7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66.7%（4/6例）で維持されていた。[5.3、7.5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、インフルエンザ6例（40.0%）、上咽頭炎5例（33.3%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	26.0%（40/154例）	41.8%§（64/153例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9.2%）、頭痛14例（9.2%）、鼻咽頭炎9例（5.9%）、上気道感染5例（3.3%）、尿路感染5例（3.3%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表8：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	27.6%（45/163例）	58.9%§（96/163例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12.9%）、鼻咽頭炎9例（5.5%）、下痢9例（5.5%）、上気道感染8例（4.9%）等であった。

[注]6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）、等の条件を満たす患者。

〈壊疽性膿皮症〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが1以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者22例を対象[注]とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に160mg、初回投与2週後に80mg、初回投与4週後以降は40mgを週1回皮下投与した。投与26週後にPGAR100（Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100, 標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖）を達成した割合は54.5%§（12/22例）であった[16]。[5.4参照]

安全性評価対象22例における主な有害事象は、上咽頭炎4例（18.2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症、壊疽性膿皮症各3例（13.6%）等であった。

注)経口ステロイドはプレドニゾロン換算10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

§p<0.001　閾値有効率を20%と仮定し、1標本χ^2検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準5%）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）169例を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[17]。

表9：16週後のPASI75反応率

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3%（2/46例）	57.9%§（22/38例）	62.8%§（27/43例）	81.0%§（34/42例）

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36.6%）、血中トリグリセリド増加24例（19.5%）、血中CK増加17例（13.8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13.0%）等であった。

17.1.11 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者10例を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70.0%（7/10例）であった[18]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30.0%）等であった。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験（関節症性乾癬）（参考）

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）313例を対象とした24週間投与プラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTXを併用）。本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた[19]。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14.2%（23/162例）	57.6%§（87/151例）

§p<0.001　対プラセボ群

また、24週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、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった。

表11：24週後のmTSS変化量

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19.0	22.6
24週時の変化量（平均値）	1.6±7.50	1.0±8.62§

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12.6%）、鼻咽頭炎15例（9.9%）、注射部位反応10例（6.6%）、頭痛9例（6.0%）、高血圧8例（5.3%）等であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者41例を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率（ASAS（Assessment of Spondylo Arthritis international Society）20）は、40mg隔週投与で73.2%（30/41例）を示した[20]。

主な有害事象は、感染症19例（46.3%）、肝機能障害11例（26.8%）、注射部位反応6例（14.6%）等であった。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS20に達した割合が有意に優れていた[3]。

表12：12週後のASAS20反応率

	プラセボ	40mg隔週
ASAS20	20.6%（22/107例）	58.2%§（121/208例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12.5%）、頭痛20例（9.6%）等であった。

〈若年性特発性関節炎〉

17.1.15 国内第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者25例を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例90.0%（18/20例）、非併用例100%（5/5例）、全体では92.0%（23/25例）を示した[21]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28.0%）、発疹、発熱各4例（16.0%）等であった。

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者171例を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用群94.1%（80/85例）、非併用群74.4%（64/86例）、全体では84.2%（144/171例）を示した。

また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった[22]。

表13：48週までの疾患再燃率

	プラセボ	本剤	プラセボ+MTX	本剤+MTX
疾患再燃率	71.4%（20/28例）	43.3%§（13/30例）	64.9%（24/37例）	36.8%§（14/38例）

§p<0.05　対プラセボ群

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18.7%）、注射部位反応27例（15.8%）、注射部位灼熱感17例（9.9%）、頭痛16例（9.4%）、上気道感染15例（8.8%）等であった。

48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各12例（17.6%）、上気道感染11例（16.2%）、注射部位反応10例（14.7%）、挫傷9例（13.2%）等であった。

〈腸管型ベーチェット病〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者20例を対象注)とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合）は、45.0%（9/20例）を示した[23]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15.0%）であった。

注)厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型、不全型又は疑いと診断され、回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた。

〈クローン病〉

17.1.18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 導入療法

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）90例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表14：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	13.0%（3/23例）	33.3%（11/33例）

安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6.0%）等であった。

(2) 維持療法

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表15：52週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9.1%（2/22例）	38.1%（8/21例）

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56.0%）、鼻漏4例（16.0%）、クローン病、齲歯各3例（12.0%）等であった。

17.1.19 国内第Ⅲ相試験

増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者28例を対象とした非盲検試験において、本剤増量投与によるCR-50（CDAI値が50以上減少）は8週後で75%（21/28例）であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46.4%）、クローン病、発疹各4例（14.3%）等であった。

17.1.20 海外試験

(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[9]。

表16：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	12.2%（9/74例）	35.5%§（27/76例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱感30例（13.3%）、悪心17例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6.2%）、注射部位疼痛13例（5.8%）等であった。

(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す。

4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[25]。

表17：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	7.2%（12/166例）	21.4%§（34/159例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5.0%）等であった。

(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[4]。

表18：26週後及び56週後の寛解率

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17.1%（29/170例）	39.5%§（68/172例）
	56週	11.8%（20/170例）	36.0%§（62/172例）

§p<0.001　対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6.0%）、悪心45例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19.6%）、鼻咽頭炎29例（11.2%）、関節痛27例（10.4%）等であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.21 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3、抗TNF製剤未治療）273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8週後における改善率[注)]（副次評価項目）は、プラセボ群35%（34/96例）、160mg（初回）/80mg（2週後）群で50%（45/90例）であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[26]。［5.11参照］

注)Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少。

表19：8週後及び52週後の寛解率

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率[a]（主要評価項目）	8週	11.5%（11/96例）	10.0%（9/90例）
	52週[b]	7.3%（7/96例）	20.0%（18/90例）

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

b：8週時以降、効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ、移行例は非寛解とされた。

安全性評価対象177例における主な有害事象（52週後）は、感染症76例（42.9%）、注射部位反応18例（10.2%）等であった。

17.1.22 海外第Ⅲ相試験（成人）

(1) 導入療法

抗TNF製剤未治療で、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576例）における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[27]。

表20：8週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.2%（12/130例）	18.5%§（24/130例）

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例（5.8%）、疲労9例（4.0%）、頭痛7例（3.1%）、鼻咽頭炎6例（2.7%）であった。

(2) 導入及び維持療法

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者518例（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[28]。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

表21：8週後及び52週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.3%（23/246例）	16.5%§（41/248例）
寛解率[a]（52週）	8.5%（21/246例）	17.3%§（43/248例）

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例（22.6%）、鼻咽頭炎45例（17.5%）、頭痛22例（8.6%）、腹痛、関節痛各20例（7.8%）等であった。

＊17.1.23 第Ⅲ相試験（成人、維持期高用量）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の潰瘍性大腸炎患者[注)]を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852例）及び国内で実施されたサブ試験（100例）における52週後の寛解率[a)]を下表に示す。投与8週以降に本剤40mgを週1回投与したときの52週後の寛解率は、40mgを隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計学的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた[29]。

表22：52週後の寛解率

	40mg隔週	40mg週1回
外国人集団	29.0%（42/145例）	39.5%（60/152例）
統合集団	30.1%（49/163例）	41.1%§（72/175例）

§ p<0.05　対40mg隔週投与群

導入期（8週まで）952例における主な有害事象は、頭痛71例（7.5%）、潰瘍性大腸炎63例（6.6%）であった。維持期（8週以降52週まで）846例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎170例（20.1%）、上咽頭炎104例（12.3%）、関節痛54例（6.4%）、上気道感染50例（5.9%）、頭痛47例（5.6%）であった。

注)抗TNF製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：投与8週時にMayoスコアによる改善（Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少、更に直腸出血サブスコアが1以下あるいは1以上の減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

＊17.1.24 第Ⅲ相試験（小児）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者注)を対象とした二重盲検比較試験を実施した。海外で実施された主試験（93例）及び国内で実施されたサブ試験（7例）における8週後及び52週後の寛解率a)を下表に示す。主試験の外国人集団及びサブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団において、高用量群b)と標準用量群c)を併合した群、高用量群における8週後及び52週後の寛解率は、閾値有効率と比べて有意に高かった[30]。

表23：8週後及び52週後の寛解率

		併合（高用量b＋標準用量c）	高用量b	標準用量c
外国人集団	寛解率a（8週）	53.2%§（41/77例）	59.6%§（28/47例）	43.3%（13/30例）
	寛解率a（52週）	37.1%§（23/62例）	45.2%§（14/31例）	29.0%（9/31例）
統合集団	寛解率a（8週）	51.8%§（43/83例）	58.8%§（30/51例）	40.6%（13/32例）
	寛解率a（52週）	35.8%§（24/67例）	44.1%§（15/34例）	27.3%（9/33例）

§：統計学的有意（多重性調整後）　閾値有効率（8週後：19.83%、52週後：18.37%）

高用量群b)の導入期（8週まで）51例における主な有害事象は、頭痛5例（9.8%）、貧血3例（5.9%）、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各2例（3.9%）であった。高用量群b)の維持期（8週以降52週まで）で最初の疾患再燃までの35例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各4例（11.4%）、頭痛、咽頭炎各2例（5.7%）、貧血1例（2.9%）であった。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：8週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。52週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアによる改善（ベースラインから2ポイント以上かつ30%以上減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

b：導入期：投与0及び1週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）週1回。

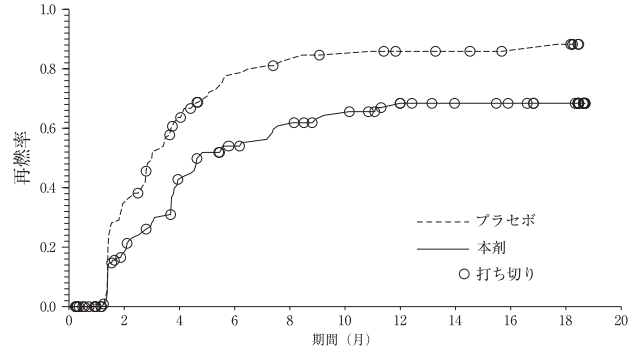
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）

17.1.25 活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例（うち日本人16例）を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間（月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表25：投与6週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（233例）	再燃までの期間の中央値（月）	4.8	3.0
	ハザード比［95%信頼区間］b)	0.56［0.40、0.76］	
	p値b)	<0.001	
日本人部分集団（16例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.4	2.8
	ハザード比［95%信頼区間］c)	1.20［0.41、3.54］	

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

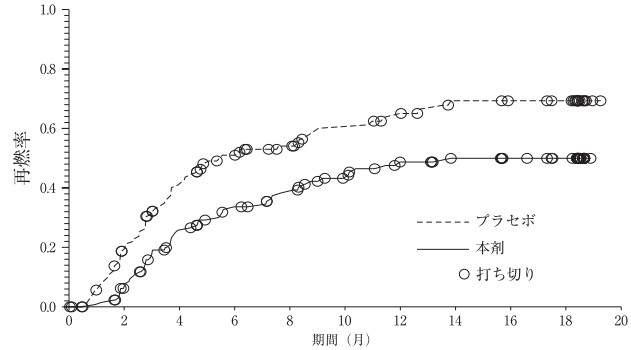
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった。

17.1.26 非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間（月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表26：投与2週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（258例）	再燃までの期間の中央値（月）	推定不能	5.6
	ハザード比［95%信頼区間］b)	0.52［0.37、0.74］	
	p値b)	<0.001	
日本人部分集団（32例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.9	2.1
	ハザード比［95%信頼区間］c)	0.45［0.20、1.03］	

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例（21.4%）、鼻咽頭炎23例（17.6%）、頭痛17例（13.0%）、疲労14例（10.7%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNFαに選択的に結合し、以下の作用を示した（*in vitro*）。

・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した。
・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：1.26～1.47×10^{-9}mol/L）。
・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：1.4～3.5×10^{-11}mol/L）。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[31]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）
（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］
分子量：約148,000
本質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

22．包装

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）

23．主要文献

文献請求番号

1）Breedveld FC，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 26-37 HUR-0005
2）Keystone EC，et al.: Arthritis Rheum．2004; 50: 1400-1411 HUR-0004
3）van der Heijde D，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 2136-2146 HUR-0008
4）Colombel JF，et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65 HUR-0011
5）Weinblatt ME，et al.: Arthritis Rheum．2003; 48: 35-45 HUR-0002
6）Furst DE，et al.: J．Rheumatol．2003; 30: 2563-2571 HUR-0003
7）Gladman DD，et al.: Ann．Rheum．Dis．2007; 66: 163-168 HUR-0006
8）Gladman DD，et al.: Arthritis Rheum．2007; 56: 476-488 HUR-0007
9）Hanauer SB，et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333 HUR-0009
10）Sandborn WJ，et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239 HUR-0010
11）Ben-Horin S，et al.: Clin．Gastroenterol．Hepatol．2010; 8: 475-476 HUR-1559
12）Miyasaka N．The CHANGE Study Investigators: Mod．Rheumatol．2008; 18: 252-262 HUR-0013
13）Takeuchi T，et al.: Ann．Rheum．Dis．2014; 73: 536-543 HUR-1588
14）van de Putte LBA，et al.: Ann．Rheum．Dis．2004; 63: 508-516 HUR-0001
15）Kimball AB，et al.: N．Engl．J．Med．2016; 375: 422-434 HUR-1284
16）社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
17）Asahina A，et al.: J．Dermatol．2010; 37: 299-310 HUR-0259
18）Morita A，et al.: J．Dermatol．2018; 45: 1371-1380 HUR-1623
19）Mease PJ，et al.: Arthritis Rheum．2005; 52: 3279-3289 HUR-0148
20）Kobayashi S，et al.: Mod Rheumatol．2012; 22: 589-597 HUR-1594
21）Imagawa T，et al.: Clin．Rheumatol．2012; 31: 1713-1721 HUR-1595
22）Lovell DJ，et al.: N．Engl．J．Med．2008; 359: 810-820 HUR-0050
23）Tanida S，et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol．2015; 13: 940-948 HUR-1175
24）Watanabe M，et al.: J．Crohns Colitis 2012; 6: 160-173 HUR-0443
25）Sandborn WJ，et al.: Ann．Intern．Med．2007; 146: 829-838 HUR-0055
26）Suzuki Y，et al.: J Gastroenterol．2014; 49: 283-294 HUR-1074
27）Reinisch W，et al.: Gut 2011; 60: 780-787 HUR-0477
28）Sandborn WJ，et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265 HUR-0479
29）社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
30）社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.3、2.7.4.2）
31）Salfeld J，et al.: Arthritis Rheum．1998; 41: S57 HUR-0016

**24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874

**26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

＊2022年6月改訂（第2版）
2019年5月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：10mg 42ヵ月
　　25mg 48ヵ月
注　　意：20.取扱い上の注意参照

完全ヒト型可溶性TNFα/LTαレセプター製剤
エタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品注）

エンブレル® 皮下注用10mg
エンブレル® 皮下注用25mg
ENBREL® 10mg for S.C. Injection
ENBREL® 25mg for S.C. Injection

日本標準商品分類番号
873999

	10mg	25mg
承認番号	22100AMX01835	21700AMY00005
販売開始	2009年12月	2005年3月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の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まわると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1-2.3、2.5、8.1-8.3、8.7、8.8、9.1.1-9.1.5、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.6、15.1.8-15.1.10参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、2.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]

1.3 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[2.5、9.1.5、11.1.5参照]

1.4 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

〈関節リウマチ〉

1.5 本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

1.6 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者［敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。］[1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6参照]

2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[1.1、1.2.2、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.5 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］[1.1、1.3、9.1.5、11.1.5参照]

2.6 うっ血性心不全の患者［11.1.12、15.1.7参照]

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	エンブレル皮下注用10mg	エンブレル皮下注用25mg
有効成分・含量（1バイアル中）	エタネルセプト（遺伝子組換え）10mg	エタネルセプト（遺伝子組換え）25mg
添加剤（1バイアル中）	D-マンニトール 40mg 精製白糖 10mg トロメタモール 0.32mg トロメタモール塩酸塩 1.16mg	

3.2 製剤の性状

販売名	エンブレル皮下注用10mg	エンブレル皮下注用25mg
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）	
pH	7.1～7.7［10mg／mL日局注射用水］	7.1～7.7［25mg／mL日局注射用水］
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1［10mg／mL日局注射用水］	約1［25mg／mL日局注射用水］

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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、非ステロイド性抗炎症剤及び他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。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.2 メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。

6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

7.2 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対し、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、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.2参照］

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レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照］

8.3 本剤を含む抗TNF製剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［1.1、9.1.4参照］

8.4 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。［9.5.2、15.1.3参照］

8.5 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。［11.1.7、15.1.2参照］

8.6 本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。［14.2.1参照］

8.7 患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）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。このような患者には、速やかに血液検査等を実施すること。［1.1、1.2、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、9.1.6、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.6参照］

8.8 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。［1.1、1.2、15.1.8-15.1.10参照］

8.9 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。自己投与を適用する場合は、使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

8.10 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

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（敗血症又はそのリスクを有する患者、重篤な感染症及び活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者［1.1、1.2.1、2.1-2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.1、11.1.2、15.1.6参照］

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［1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.2参照］

(1) 結核の既感染者では、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的に行う（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）など、結核症状の発現に十分注意すること。結核を活動化させるおそれがある。

(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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

・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

感染症を誘発するおそれがある。［1.1、1.2、2.1-2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.1、11.1.2参照］

9.1.4 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）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。［1.1、8.1、8.3、8.7参照］

9.1.5 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［1.1、1.3、2.5、11.1.5参照］

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。［8.7、11.1.4参照］

9.1.7 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。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.6参照］

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児への生ワクチン接種時などには感染に注意すること。本剤は胎盤通過性があり、出生児の血清から本剤が検出されたとの報告があり、感染症発現のリスクが否定できない。［8.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

4歳未満の幼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

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

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
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序不明。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.2%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む、1.5%）、真菌感染症（0.2%）等の日和見感染症（2.5%）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、2.2、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、15.1.6参照]

11.1.2 結核（0.1%未満）

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.3 重篤なアレルギー反応（0.5%）

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及びじん麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 重篤な血液障害（0.8%）

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。[8.7、9.1.6参照]

11.1.5 脱髄疾患（頻度不明）

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.3、2.5、9.1.5参照]

11.1.6 間質性肺炎（0.7%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

11.1.7 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.1%未満）

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。[8.5、15.1.2参照]

11.1.8 肝機能障害（3.1%）

AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.9 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.1%未満）、**多形紅斑**（0.1%未満）

11.1.10 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明）

11.1.11 急性腎障害（0.1%）、**ネフローゼ症候群**（0.1%未満）

11.1.12 心不全（0.1%未満）[2.6、15.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	胸水、喘息、喀痰、嗄声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞	
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）、そう痒症	じん麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿痂疹、皮膚乾燥、爪感染、爪の異常、胼胝、光線過敏症、膿疱性乾癬、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器		胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齲歯、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎(口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、膵炎	
投与部位	注射部位反応[a)]（紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等）			
泌尿器		尿路感染（膀胱炎等）、腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿	蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠	錯感覚（ピリピリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇、LDH上昇		
循環器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、IgA血管炎等）	
血液		白血球増加、貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	
眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼乾燥、眼のちらつき、眼痛、強膜炎、眼の異常感	
筋・骨格系		化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）	関節痛、筋痛、ループス様症候群、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症	
抵抗機構		帯状疱疹、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍	創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス	
生殖器			月経不順、乳腺炎	
その他	発熱	倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少	

a）注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の使用成績調査結果を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日局注射用水1mLをゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から10分程度の時間を要する。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること（なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約15～30分前に室温に戻しておくこと）。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。[8.6参照]

14.2.2 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では52週間（長期試験の投与期間3～112週の中央値）まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（≧1:40）、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。[8.5、11.1.7参照]

15.1.3 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。[8.4参照]

15.1.4 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.5 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

15.1.6 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%（10/33例）、本剤0.15mg/kg群で30%（9/30例）、0.45mg/kg群で48%（14/29例）、1.5mg/kg群で53%（26/49例）であった[1]。[1.1、1.2.1、2.1、8.7、9.1.1、11.1.1参照]

15.1.7 海外でうっ血性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7ヵ月、5.7ヵ月であった）。最初の試験では、本剤25mg週2回群（308例）及び本剤25mg週3回群（308例）のいずれも、プラセボ群（309例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。

投与後24週の心不全の悪化は、本剤25mg週2回群が89例（29%）、25mg週3回群が83例（27%）、プラセボ群が62例（20%）であった。また最終死亡例数は、本剤25mg週2回群が55例（18%）、25mg週3回群61例（20%）、プラセボ群が44例（14%）であった。2番目の試験では、1123例が本剤25mg週1回群、本剤25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった[2]。なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある[3]。[2.6、11.1.12参照]

15.1.8 米国におけるDMARD無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での5年間の安全性報告において、本剤を投与した783例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が26例、非黒色腫皮膚癌が15例報告されている。[1.1、8.8参照]

15.1.9 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌は除く）

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表1に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとにNational Cancer Institute SEER（Surveillance, Epidemiology, and End Results）データベース（SEER1992～1999年；2002年4月版）から推定した値を用いた。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数23.594例に対し26例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数0.914例に対し5例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数0.259例、0.010例に対して0例であった（外国人データ）。[1.1、8.8参照]

表1　悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群[a,b]			エンブレル投与群[b]		
	全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍		全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	予測例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

a）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。
b）メトトレキサート併用例を含む。

15.1.10 非黒色腫皮膚癌

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表2に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。

なお参照データは、非黒色腫皮膚癌がNational Cancer Institute SEERデータベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry（Harris et al, 2001）のデータを使用した。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数41.745例に対し、15例（皮膚扁平上皮癌4例、基底細胞癌11例）であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数0.573例に対し、0例であった（外国人データ）。[1.1、8.8参照]

表2　非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群[a,b]			エンブレル投与群[b]		
	全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍		全例の追跡期間（人・年）	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	予測例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌合計	41	0	0.573	2618	15	41.745

a）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。
b）メトトレキサート併用例を含む。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人における成績

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト10mg、25mg及び50mgを単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

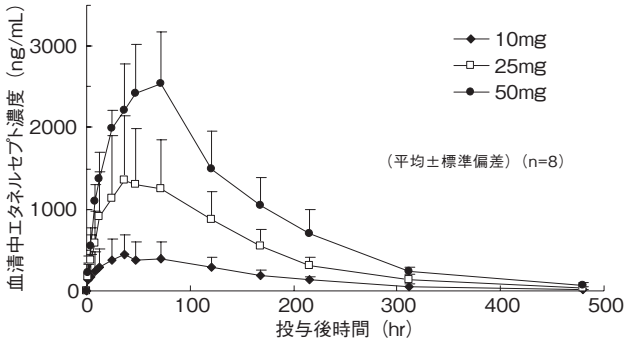


図1　エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表1　薬物動態パラメータ（n＝8）

	$AUC_{0\text{-}480}$（μg・hr/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	CL/F（mL/hr）	$t_{1/2}$（hr）
10mg S.C.	76.5 ±33.4	78.6 ±33.7	474 ±230	43.5 ±19.2	153.1 ±73.5	87.6 ±18.1
25mg S.C.	222.3 ±91.9	227.3 ±91.9	1415 ±761	52.5 ±16.9	134.5 ±78.1	86.3 ±22.5
50mg S.C.	412.0 ±95.7	419.6 ±98.7	2668 ±684	49.5 ±16.3	125.0 ±28.6	77.9 ±10.3

平均値±標準偏差

8名の健康成人男子に、50mgを単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した[4]。

(2) 外国人における成績

米国の健康成人に、エタネルセプト10mg、25mg又は50mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表2の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった[5,6]。

表2　薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0\text{-}480}$（μg・hr/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	CL/F（mL/hr）	$t_{1/2}$（hr）
10mg S.C.	6	79.0 ±24.4	81.7 ±24.6	425 ±205	66 ±22	132 ±41	92 ±8
25mg S.C.	26	241.7 ±76.0	245.2 ±76.6	1650 ±660	49 ±17	113.8 ±42	72.1 ±13.6
50mg S.C.	28	460 ±179	502 ±196	3440 ±1920	48 ±21	118 ±52	78.0 ±17.4

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

〈関節リウマチ患者〉

(1) 週2回投与

日本人関節リウマチ患者99名に10mg又は25mgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）は、投与開始1ヵ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持していた（表3）。また、52週間投与したときの血清中濃度も12週間投与時と同様であり、長期投与による薬物動態への影響はみられなかった。

(2) 週1回投与

日本人関節リウマチ患者に50mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときと同様であり、また、25mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときとほぼ同様であった[7]。

〈若年性特発性関節炎患者〉

日本人若年性特発性関節炎患者13名に0.2mg/kg、21名に0.4mg/kgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）は、投与開始2週間後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった（表3）。0.2mg/kg又は0.4mg/kg投与における日本人若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度のトラフ値の範囲は、それぞれ関節リウマチ患者の10mg及び25mg投与とほぼ同様であった。0.2mg/kg週2回投与におけるトラフ濃度は0.4mg/kg週2回投与のほぼ1/2であった。

表3　エタネルセプト反復投与における関節リウマチ患者及び若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）

	試験（投与量）	血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）（ng/mL）			
		2週評価日	4週評価日	8週評価日	12週評価日
関節リウマチ患者	202-JA（10mg）	-	950±476（48）	1017±572（45）	982±415（45）
	202-JA（25mg）	-	2221±1124（48）	2447±993（47）	2590±1000（47）
若年性特発性関節炎患者	208-JA（0.2mg/kg）	1299±449（13）	1005±723（12）	1057±481（12）	1183±442（11）
	204（0.4mg/kg）	2941±875（21）	2217±1169（21）	2871±1052（20）	3269±1265（21）

（平均値±標準偏差（n））

16.4 代謝

エタネルセプトがTNFに結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。

16.5 排泄

エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

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 国内第Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数147例）における12週評価日の「ACR改善基準による有効率（ACR20）[a]」を、表1に示す。本剤投与群におけるACR20は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表1　12週評価日のACR20（週2回投与）

投与量（×2/週）	プラセボ	10mg	25mg
ACR20[a] [改善基準に達した症例数/総症例数]	6.3% [3/48]	64.0% [32/50]	65.3% [32/49]

a）ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用の発現率は、本剤10mg群69.2%（36/52例）、本剤25mg群60.8%（31/51例）及びプラセボ群54.0%（27/50例）であった。主な副作用は、本剤10mg群で注射部位反応15.4%（8/52例）、鼻咽頭炎13.5%（7/52例）、皮膚炎7.7%（4/52例）、本剤25mg群で注射部位反応15.7%（8/51例）、鼻咽頭炎11.8%（6/51例）、注射部位紅斑9.8%（5/51例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（25mg週2回投与と50mg週1回投与の比較）

本剤の25mg週2回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mgを週2回4週間投与に続き、50mg週1回8週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験（有効性解析対象症例数41例）における4週評価日（25mg週2回投与終了時）及び12週評価日（50mg週1回投与終了時）の28関節疾患活動性スコア（DAS28）（平均値）は、それぞれ3.26及び3.13（両群の差：-0.10）であった。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤25mg週2回群2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群12.2%（5/41例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤25mg週2回群で発疹2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群で腹痛、口内乾燥、胃潰瘍、耳下腺腫大、末梢性浮腫、光線性皮膚症各2.4%（各1/41例）であった。感染症の発現率は、本剤25mg週2回群2.4%（1/42例）、本剤50mg週1回群17.1%（7/41例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、本剤25mg週2回群では認められず、本剤50mg週1回群で2.4%（1/41例）に認められた。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（10mg週2回投与と25mg週1回投与の比較）

DMARD無効の関節リウマチ患者を対象として、本剤の10mg週2回投与及び25mg週1回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数95例）における12週評価日のDAS28のベースラインからの変化量（平均値）は、10mg週2回投与群及び25mg週1回投与群それぞれにおいて2.07及び2.25（両群の差：-0.18）であった。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg週2回群17.0%（8/47例）、本剤25mg週1回群22.9%（11/48例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg週2回群で肝障害、発疹各4.3%（各2/47例）、本剤25mg週1回群でALT増加、AST増加各8.3%（各4/48例）であった。感染症の発現率は、本剤10mg週2回群21.3%（10/47例）、本剤25mg週1回群8.3%（4/48例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg週2回群10.6%（5/47例）、本剤25mg週1回群16.7%（8/48例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数542例、有効性評価解析対象症例数550例）におけるベースラインから52週評価日までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表2に示す。本剤投与群は、メトトレキサート群（MTX群）に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg投与群のACR20は、24週評価日でそれぞれ77.0%、77.5%、52週評価日でそれぞれ75.9%、78.6%であり、MTX群では24週評価日で56.3%、52週評価日で62.5%であった。本剤投与群は、MTX群に比較しいずれも有意に高かった[8]。

表2　52週評価日のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート[b]	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	171	190	181
mTSSのベースラインからの平均変化量 ［標準誤差］	9.82 ［1.16］	5.19[a] ［0.93］	3.33[a] ［0.73］
中央値	4.00	1.00	0.50

a）p<0.0001対メトトレキサート群、共分散分析モデルを使用
b）1週間に6～8mgを2～3回に分割して投与。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群41.7%（80/192例）、本剤25mg群41.2%（75/182例）及びMTX群43.8%（77/176例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg群でALT増加4.7%（9/192例）、AST増加4.2%（8/192例）、口内炎3.6%（7/192例）、本剤25mg群でALT増加5.5%（10/182例）、AST増加4.4%（8/182例）、発疹3.8%（7/182例）であった。感染症の発現率は、本剤10mg群37.0%（71/192例）、本剤25mg群38.5%（70/182例）及びMTX群36.4%（64/176例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、本剤10mg群20.8%（40/192例）、本剤25mg群20.3%（37/182例）及びMTX群1.7%（3/176例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

〈若年性特発性関節炎患者〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数22例）において、本剤0.4mg/kg（25mgを上限）を週2回12週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。12週評価日の「ACR改善基準による有効率（JRA30%DOI）[a]」は90.9%（20/22例）であった（表3）。

表3　12週評価日のJRA30%DOI

投与量（×2/週）	204試験 0.4mg/kg
JRA30%DOI[a] ［改善基準に達した症例数/総症例数］	90.9% ［20/22］

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

副作用の発現率は100%（22/22例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎86.4%（19/22例）、注射部位反応77.3%（17/22例）、胃腸炎50.0%（11/22例）、インフルエンザ、便秘各40.9%（各9/22例）であった。

17.1.6 国内第Ⅱ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数13例）において、本剤0.2mg/kg（12.5mgを上限）を週2回12週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。12週評価日のJRA30%DOI[a]は92.3%（12/13例）であった（表4）。

表4　12週評価日のJRA30%DOI

投与量（×2/週）	208-JA試験 0.2mg/kg
JRA30%DOI[a] ［改善基準に達した症例数/総症例数］	92.3% ［12/13］

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

副作用の発現率は、92.3%（12/13例）であった。主な副作用は、注射部位反応61.5%（8/13例）、鼻咽頭炎53.8%（7/13例）、頭痛23.1%（3/13例）であった。

〈関節リウマチ〉

17.1.7 海外第Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数180例）において、投与開始85日後のACR20を表5に示す。

有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m²群のACR20は他群と比較して有意に高かった[9]。

表5　投与開始85日後のACR20

体表面積あたり 投与量（×2/週）	プラセボ	0.25mg/m²	2mg/m²	16mg/m²
症例数	44	46	46	44
ACR20[a]	14%	33%	46%	75%

a）ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用の発現率は、本剤0.25mg/m²群21.7%（10/46例）、本剤2mg/m²群26.1%（12/46例）、本剤16mg/m²群72.7%（32/44例）及びプラセボ群18.2%（8/44例）であった。主な副作用は、本剤0.25mg/m²群で嘔気8.7%（4/46例）、投与部位反応4.3%（2/46例）、本剤2mg/m²群で投与部位反応13.0%（6/46例）、浮動性めまい2%（2/46例）、本剤16mg/m²群で投与部位反応52.3%（23/44例）、浮動性めまい、発疹、そう痒症、注射部位過敏各4.5%（各2/44例）であった。

（注：本邦で本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射である。）

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数229例）において、投与開始2週、3ヵ月及び6ヵ月後のACR20を表6に示す。本剤投与群のACR20は2週、3ヵ月及び6ヵ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2週間後から効果の発現が認められた[10]。

表6　投与開始2週、3ヵ月、6ヵ月後のACR20

投与量（×2/週）		プラセボ	10mg	25mg
症例数		79	73	77
ACR20[a]	2週	1%	18%	31%
	3ヵ月	23%	47%	62%
	6ヵ月	11%	53%	60%

a）ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群28.9%（22/76例）、本剤25mg群25.6%（20/78例）及びプラセボ群11.3%（9/80例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、本剤10mg群で頭痛5.3%（4/76例）、鼻炎3.9%（3/76例）、発疹、脱毛症、咳嗽増加、下痢、嘔気各2.6%（各2/76例）、本剤25mg群で頭痛5.1%（4/78例）、発疹、そう痒症各3.8%（各3/78例）、脱毛症、咳嗽増加各2.6%（各2/78例）であった。感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg群56.6%（43/76例）、本剤25mg群57.7%（45/78例）及びプラセボ群37.5%（30/80例）であった。投与部位反応は、本剤10mg群で43.4%（33/76例）、本剤25mg群で47.4%（37/78例）及びプラセボ群で12.5%（10/80例）に認められた。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（25mg週2回投与と50mg週1回投与の比較）

本剤の25mg週2回投与及び50mg週1回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数420例）における8週評価日のACR20は、本剤50mg週1回群において50%（107/214例）、25mg週2回群において49%（75/153例）であり、有効性における非劣性が検証された。

8週までの副作用の発現率は、本剤50mg週1回群38.3%（82/214例）、本剤25mg週2回群41.8%（64/153例）及びプラセボ群32.1%（17/53例）であった。8週までに発現した主な副作用は、本剤50mg週1回群で注射部位反応17.8%（38/214例）、発疹5.1%（11/214例）、頭痛3.7%（8/214例）、本剤25mg週2回群で注射部位反応17.0%（26/153例）、悪心7.8%（12/153例）、頭痛6.5%（10/153例）であった。16週までの副作用の発現率は、本剤50mg週1回群43.5%（93/214例）、本剤25mg週2回群47.7%（73/153例）であった。主な副作用は、本剤50mg週1回群で注射部位反応18.2%（39/214例）、発疹6.1%（13/214例）、頭痛4.7%（10/214例）、本剤25mg週2回群で注射部位反応18.3%（28/153例）、悪心8.5%（13/153例）、頭痛7.2%（11/153例）であった。

17.1.10 海外第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の早期関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数616例、有効性評価解析対象症例数632例）におけるベースラインから1年後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）を用いて評価した結果を表7に示す。本剤25mg群は、メトトレキサート群（MTX群）及び本剤10mg群に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg群のACR20は、それぞれ55%、69%であり、MTX群では64%であった[11]。

表7　1年後のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート[c]	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	213	199	204
mTSSのベースラインからの平均変化量 [標準誤差]	1.74 [0.30]	1.44 [0.30]	0.77[a,b] [0.18]
中央値	0.48	0.00	0.00

a）p<0.001対メトトレキサート群、罹病期間で層別したvan Elteren検定
b）p<0.05対10mg投与群、罹病期間で層別したvan Elteren検定
c）1週間に20mgまで。

副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、本剤10mg群52.9%（110/208例）、本剤25mg群57.0%（118/207例）及びMTX群68.2%（148/217例）であった。主な副作用（感染症及び投与部位反応を除く）は、本剤10mg群で頭痛13.9%（29/208例）、悪心9.6%（20/208例）、下痢7.7%（16/208例）、本剤25mg群で頭痛10.6%（22/207例）、悪心9.2%（19/207例）、浮動性めまい7.7%（16/207例）であった。感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤10mg群75%（156/208例）、本剤25mg群79.7%（165/207例）及びMTX群80.6%（175/217例）であった。投与部位反応は、本剤10mg群30.8%（64/208例）、本剤25mg群38.2%（79/207例）及びMTX群8.3%（18/217例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

〈若年性特発性関節炎患者〉

17.1.11 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（4～17歳）を対象にエタネルセプトの有効性を検討した。

パート1：

オープン試験における12週評価日のJRA30%DOI[a]を、表8に示す。

表8　12週評価日のJRA30%DOI

投与量（×2/週）	0.4mg/kg
JRA30%DOI[a] [改善基準に達した症例数/総症例数]	74% [51/69]

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

パート2：

パート1でレスポンダーと判定された被験者（JRA30%DOIの基準を満たした被験者51例）を対象に、エタネルセプト0.4mg/kgの週2回皮下投与をプラセボ投与（最大210日間）に切り替えたときのJRA30%DOI[a]を、表9に示す。本剤投与群ではプラセボ群に比較し効果の持続性が認められた[12]。

表9　投与後210日までのJRA30%DOI

投与量（×2/週）	プラセボ	0.4mg/kg
JRA30%DOI[a] [改善基準に達した症例数/総症例数]	35% [9/26]	80% [20/25]

a）JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：
1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

パート1で副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、39.1%（27/69例）であった。主な副作用は、頭痛13.0%（9/69例）、鼻炎11.6%（8/69例）、嘔吐7.2%（5/69例）であった。投与部位反応の発現率は37.7%（26/69例）であった。また、感染症（因果関係を問わない）の発現率は、62.3%（43/69例）であった。パート2で副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、本剤群28.0%（7/25例）、プラセボ群19.2%（5/26例）であった。本剤群でみられた主な副作用は、頭痛、鼻炎各12.0%（各3/25例）であった。投与部位反応の発現率は、本剤群4.0%（1/25例）、プラセボ群3.8%（1/26例）であった。また、感染症（因果関係を問わない）の発現率は、本剤群60.0%（15/25例）、プラセボ群30.8%（8/26例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エタネルセプトは、ヒトTNF可溶性レセプター部分が、過剰に産生されたTNF α及びLT αを、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤とTNF α及びLT αとの結合は可逆的であり、いったん捕捉したTNF α及びLT αは再び遊離される。

エタネルセプトはU937細胞表面のTNF受容体に対するTNFの結合を阻害した（解離定数（Ki）＝1×10^{-10}M）。

18.2 関節炎抑制作用

18.2.1 ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5μg/joint以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

18.2.2 マウスⅡ型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対して、1μg/body以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150μg/bodyの腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50μg/bodyの腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗Ⅱ型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10μg/bodyの腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

18.3 TNFファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトはTNF α及びLT αのいずれに対しても結合親和性を有するが、LT βに対する結合親和性は持たない。

18.4 TNFの細胞傷害に対する抑制作用

L929細胞のTNF誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは10ng/mL以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した（*in vitro*）。

18.5 IL-1 α併用TNF誘発致死に対する抑制作用

マウスのIL-1 α（30μg/body）併用TNF（3μg/body）誘発致死に対して、エタネルセプトは30μg/body以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した（*in vivo*）。

18.6 細胞傷害活性

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった（*in vitro*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エタネルセプト（遺伝子組換え）[Etanercept（genetical recombination）]

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor(human)fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1(human γ 1-chain Fc fragment), dimer

分子量：約150,000

本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒトIgG1のFc領域と分子量75kDa（p75）のヒト腫瘍壊死因子Ⅱ型受容体（TNFR-Ⅱ）の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。

総アミノ酸数：934個

20．取扱い上の注意

凍結を避けること。

22．包装

〈エンブレル皮下注用10mg〉

4バイアル

〈エンブレル皮下注用25mg〉

4バイアル

23．主要文献

1）Fisher CJ, et al.：N Engl J Med. 1996；334（26）：1697-1702
2）Mann DL, et al.：Circulation. 2004；109（13）：1594-1602
3）Chung ES, et al.：Circulation. 2003；107（25）：3133-3140
4）Kawai S, et al.：J Clin Pharmacol. 2006；46（4）：418-423
5）Korth-Bradley J, et al.：Ann. Pharmacother. 2000；34（2）：161-164
6）社内資料：生物学的同等性試験結果：20021643 試験
7）Takeuchi T, et al.：Mod Rheumatol. 2015；25（2）：173-186
8）Takeuchi T, et al.：Mod Rheumatol. 2013；23（4）：623-633
9）Moreland LW, et al.：N Engl J Med. 1997；337（3）：141-147
10）Moreland LW, et al.：Ann Intern Med. 1999；130（6）：478-486
11）Genovese MC, et al.：Arthritis Rheum. 2002；46（6）：1443-1450
12）Lovell DJ, et al.：N Engl J Med. 2000；342（6）：763-769

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

Ⓡ登録商標
011

＊＊2023年9月改訂（第4版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2023年4月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：30箇月

日本標準商品分類番号
876399

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体トシリズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

	80mg	200mg	400mg
承認番号	22000AMX01593	21900AMX01337	22000AMX01594
販売開始	2008年6月	2005年6月	2008年6月

アクテムラ®点滴静注用80mg
アクテムラ®点滴静注用200mg
アクテムラ®点滴静注用400mg
ACTEMRA® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

〈効能共通〉

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。［2.3、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

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。

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。［5.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.5、9.1.3、11.1.2参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

2.3 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］［1.1、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アクテムラ点滴静注用80mg	アクテムラ点滴静注用200mg	アクテムラ点滴静注用400mg
有効成分	1バイアル（4mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）注）80mg	1バイアル（10mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）注）200mg	1バイアル（20mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）注）400mg
添加剤	1バイアル（4mL）中精製白糖　200mg、ポリソルベート80　2mg、リン酸水素ナトリウム水和物　適量、リン酸二水素ナトリウム水和物　適量	1バイアル（10mL）中精製白糖　500mg、ポリソルベート80　5mg、リン酸水素ナトリウム水和物　適量、リン酸二水素ナトリウム水和物　適量	1バイアル（20mL）中精製白糖　1000mg、ポリソルベート80　10mg、リン酸水素ナトリウム水和物　適量、リン酸二水素ナトリウム水和物　適量

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

＊3.2 製剤の性状

販売名	アクテムラ点滴静注用80mg	アクテムラ点滴静注用200mg	アクテムラ点滴静注用400mg
剤形	注射剤（バイアル）		
性状	無色～微黄色の液		
pH	6.3～6.7		
浸透圧比	0.5～0.8（生理食塩液に対する比）		

＊＊4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

5．効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。［1.4参照］

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人スチル病〉

5.2 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、投与を中止し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

＊＊5.4 本剤の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5.5 酸素投与、人工呼吸器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。

5.6 海外医師主導臨床試験は室内気 SpO_2が92%未満又は酸素投与中でCRP値7.5mg/dL以上のSARS-CoV-2による肺炎患者を対象として実施され、副腎皮質ステロイド薬併用下で本剤の有効性が確認されている[1)]。当該試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＊＊6. 用法及び用量

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注する。

〈全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病及びキャッスルマン病〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注する。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

通常、成人には、副腎皮質ステロイド薬との併用において、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを点滴静注する。症状が改善しない場合には、初回投与終了から8時間以上の間隔をあけて、トシリズマブ（遺伝子組換え）として8mg/kgを1回追加投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。

7.2 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人スチル病〉

7.3 症状改善が不十分であり、かつC反応性タンパク（CRP）を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。

〈キャッスルマン病〉

7.4 投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.5 海外医師主導臨床試験では副腎皮質ステロイド薬を併用していない患者において本剤投与により全死亡割合が高くなる傾向が認められた[1)]。

7.6 バリシチニブとの併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。［11.1.1参照］

8.2 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

8.3 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。［9.1.2参照］

8.4 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。［1.1、2.3、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

8.5 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部X線検査に加え、インターフェロン－γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。［2.1、9.1.3、11.1.2参照］

8.6 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

8.8 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。［9.1.8、11.1.6参照］

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

8.10 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、SARS-CoV-2による肺炎を除く適応疾患の臨床症状（発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。［1.1、2.3、8.4、9.1.1、11.1.2参照］

8.11 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

〈全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病及びキャッスルマン病〉

8.12 本剤を休薬・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。

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（SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く、その他の効能の場合は重篤な感染症は除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者

〈効能共通〉

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。感染症が悪化するおそれがある。［1.1、2.3、8.4、8.10、11.1.2参照］

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群、SARS-CoV-2による肺炎〉

治療上の有益性と危険性を考慮し、治療方針を十分に検討すること。

9.1.2 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）

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。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。［8.3参照］

9.1.3 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）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可能性が否定できない。［2.1、8.5、11.1.2参照］

(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、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。［2.1、8.5、11.1.2参照］

・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

9.1.4 易感染性の状態にある患者

投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

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。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.3参照]

9.1.6 腸管憩室のある患者

[11.1.4参照]

9.1.7 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.8 心疾患を合併している患者

定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。臨床試験において心障害が認められている。[8.9、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[10.2、11.1.7、15.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。カニクイザルにおいて本薬は胎盤関門を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 抗リウマチ薬(DMARD) [9.3、11.1.7、15.1.2参照]	肝機能障害があらわれることがある。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック(0.1%)、**アナフィラキシー**(0.1%)

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(3.3%)、帯状疱疹(2.0%)、感染性胃腸炎(0.7%)、蜂巣炎(1.4%)、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症(0.4%)、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、2.3、8.4、8.5、8.10、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎（0.5%）

関節リウマチ患者では、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.4 腸管穿孔（0.2%）

本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.5 無顆粒球症（0.1%未満）、**白血球減少**（4.5%）、**好中球減少**（1.6%）、**血小板減少**（2.1%）

[9.1.7参照]

11.1.6 心不全（0.2%）

[8.9、9.1.8参照]

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3、10.2、15.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染	
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(10.7%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症
代謝	コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT上昇、AST上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加
血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	ＴＡＴ増加
消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎	口渇
		歯周病、齲歯、歯痛	
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚嚢腫	
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頚部痛、若年性関節炎増悪	
泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG増加、頻尿	尿中白血球陽性
生殖器		腟感染、性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	膿瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリンG減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性[注1)]、体重増加、抗核抗体陽性[注1)]	リウマチ因子陽性、発汗障害

注1）関節リウマチ第Ⅲ相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例（4.6%）、陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例（11.1%）、陽性化18例（8.3%）である。

注2）副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。

14.1.2 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.1.3 希釈方法

本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25kg以下の場合は50mL、25kgを超える場合は100～250mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。

<<体重あたりの換算式>>

$$\text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）} \times 8\ (\text{mg/kg})^{注)}}{20\ (\text{mg/mL})}$$

注）悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群患者で体重30kg未満の場合は12mg/kgとする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。

14.2.2 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601例中18例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例中1例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128例中11例（8.6%）［以上、効能追加時］、キャッスルマン病：35例中1例（2.9%）［承認時］）。

15.1.2 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALTあるいはAST上昇の発現頻度は、DMARD併用療法：本剤8mg/kg+DMARD群103/1582例（6.5%）、プラセボ+DMARD群18/1170例（1.5%）、単剤療法：本剤8mg/kg群6/288例（2.1%）、MTX単剤群14/284例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。［9.3、10.2、11.1.7参照］

15.1.3 国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.4 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤8mg/kg投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100kgを超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800mgとされている。

15.1.5 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。

15.1.6 海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群では1.60/100人・年（95%信頼区間：1.04-2.37、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：2,644例、延べ投与：1,560人・年）、比較対照薬投与群（メトトレキサートあるいはDMARD）では1.48/100人・年（95%信頼区間：0.74-2.65、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：1,454例、延べ投与：743人・年）であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年（投与期間の中央値：4.6年、被験者数：4,009人、延べ投与：14,994人・年）であった[2)]（外国人データ）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている[3)]。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。

15.2.2 本薬はヒトとカニクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.3 ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから[4)-6)]、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった[7)]。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある[8),9)]。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない[10)]。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈健康成人〉

16.1.1 単回投与

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1)]を単回投与した（1時間点滴静注）。C_{max}は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴ってCL_{total}は減少し、$t_{1/2}$及びMRTが延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた[11)]。

表1　単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
0.15	2.4±0.6	11±6	17±16	3.8±2.3	25±22	63.4±16.6
0.50	8.5±1.2	285±73	33± 4	1.3±0.2	47± 5	58.4± 7.1
1.0	19.5±2.7	1009±222	49± 5	0.8±0.1	69± 8	57.3±10.9
2.0	37.6±8.8	2532±569	74± 9	0.6±0.2	107±16	65.9± 8.3

（例数：5、平均値±SD）

注1）本剤の承認用量は、1回8mg/kg（ただし、体重30kg未満の悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群は1回12mg/kg）である。

〈関節リウマチ〉

16.1.2 単回投与

関節リウマチ患者31例を対象に、8mg/kgを単回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度を図1に示した。このときの薬物動態パラメータはAUC_{last}= 19852±5749μg・hr/mL（平均値±SD、以下同様）、$t_{1/2}$= 133±25.7hr、CL_{total}=0.4±0.1mL/hr/kg及び$V_{d,ss}$= 78.5±16.8mL/kgであった[12)]。

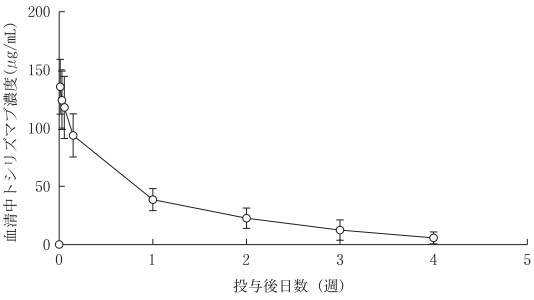


図1　関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移（平均値±SD）

16.1.3 反復投与

(1) 第Ⅰ/Ⅱ相試験（用量相関性の検討）

関節リウマチ患者15例（1群5例）を対象に、2、4あるいは8mg/kg[注1)]を2週間隔にて投与した（2時間点滴静注）。CL_{total}は投与量の増加にともなって減少し、$t_{1/2}$は延長したことから非線形性の体内動態が認められた[13)]。

表2　関節リウマチ患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	投与量 (mg/kg)	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
1	2	43.6±10.1	3440± 823	74±18	0.5±0.2	107±25	55.0±13.0
	4	49.0±12.6	4663±2185	97±50	0.9±0.5	138±68	102±24.0
	8	82.5±32.4	10661±4070	160±34	0.6±0.2	227± 46	137±31.6
3	2	27.9±12.3	3014±1070	87±18	0.5±0.1	140±26	70.7±13.5
	4	49.5±10.1	6035±3200	140±71	0.7±0.5	204±105	98.5±14.6
	8	129.9±48.1	19939±8900	242±71	0.3±0.1	343±105	90.9±29.9

（例数：4-5、平均値±SD）

(2) 第Ⅲ相試験

関節リウマチ患者157例を対象に、8mg/kgを4週間隔で13回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度は初回投与以降上昇し、血清中トシリズマブ投与直前値は3回目投与4週間後（初回投与12週後、平均値±SD以下同様）で9.8±7.5μg/mL、6回目投与4週間後（初回投与24週間後）で12.3±8.6μg/mLであり、初回投与20週後以降ほぼ一定の値で推移した[14)]。

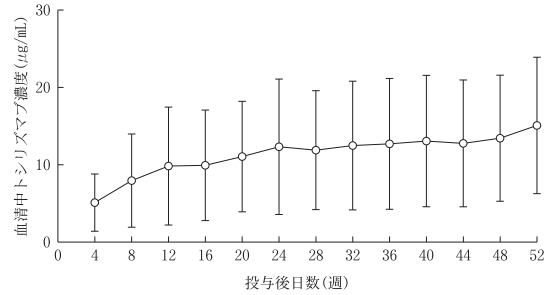


図2　関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）推移（平均値±SD）

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

16.1.4 反復投与

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例（3-19歳、中央値12歳）を対象に、8mg/kgを4週間隔で3回投与した（1時間点滴静注）。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表3に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた[15)]。

表3　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
3-7未満	107.8±15.0	12970±2511	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7-15未満	158.6±34.4	20878±5328	99±12	0.3±0.0	150± 9	48.0± 7.0
15以上	158.1±36.2	25954±6157	143±43	0.3±0.1	200±49	60.5±12.2
全例	145.0±37.5	25275±6722	123±41	0.3±0.1	178±46	58.3±13.9

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（3-7歳未満：C_{1hr}及びAUC_{last}：n=5、7-15歳未満：C_{1hr}及びAUC_{last}：n=7、その他のパラメータ：n=4、15歳以上：n=7）

〈全身型若年性特発性関節炎〉

16.1.5 反復投与

全身型若年性特発性関節炎患者（2-19歳、中央値8歳）を対象に、8mg/kgを2週間隔で3回反復投与し（1時間点滴静注）、その後有効性の認められた被験者を対象に6回（合計9回、初回投与後18週間）投与を行った。

初回投与後及び3回目投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表4に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

血清中トシリズマブ濃度推移は初回投与8週から14週の範囲で定常状態となったと考えられ、血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）は57.4μg/mL（初回投与18週後、例数：13）であった。

低体重、低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において、血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなることがあった[16)]。

表4　全身型若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	投与回数	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
2-7未満	1	142.8±31.6	17677±5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7±51.2	23706±9704	100±38	0.3±0.1	155±60	45.4±7.6
7-15未満	1	176.7±48.5	24701±7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8±70.2	35333±11668	127±26	0.2±0.2	188±49	43.0±17.5
15以上	1	166.0±31.8	23653±3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0±40.0	33336±8115	139±30	0.2±0.0	249±21	43.6±11.2

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（2-7歳未満：n=19-23、7-15歳未満：n=25-28、15歳以上：n=4-5）

〈キャッスルマン病〉

16.1.6 反復投与

キャッスルマン病患者28例を対象に、8mg/kgを2週間隔で8回反復投与した（1時間点滴静注）。

血清中トシリズマブ濃度は8回目投与直前値で36.6±17.5μg/mLであり、初回投与以降上昇していた。初回投与後6回目投与まで$t_{1/2}$及びMRTは延長したが、投与6回目以降はほぼ一定の値を示した[17)]。

表5　キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13092±3254	99.7±17.1	0.6±0.2	145±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423±7410	139±37.4	0.2±0.1	205±54.2	46.8± 8.8

（例数：26-28、平均値±SD）

〈成人スチル病〉

16.1.7 反復投与

成人発症スチル病患者に、8mg/kgを2週間隔で反復投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度は初回投与後10週投与直前値で56.0±27.6μg/mLを示し、10週以降はほぼ一定の値を示した[18]。

表6　成人発症スチル病患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度

時点	2週	4週	6週	8週	10週	12週
C_{min} (μg/mL)	15.4±8.2 (n=13)	15.7±19.4 (n=13)	29.3±29.6 (n=11)	40.8±25.6 (n=10)	56.0±27.6 (n=9)	57.2±28.1 (n=9)

（平均値±SD）

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

16.1.8 反復投与

キメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群43例（日本人1例）を対象に、体重30kg以上の場合は8mg/kg、30kg未満の場合は12mg/kgを投与した（1時間点滴静注）。初回投与時の血清中トシリズマブ濃度のC_{max}は43.2～210μg/mL（日本人：122μg/mL）であった[19]。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

16.1.9 1回又は2回投与

SARS-CoV-2による肺炎患者を対象に、標準治療併用下においてトシリズマブ8mg/kgを1-2回点滴静注した（1回投与につき1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表7に示した[20]。

表7　SARS-CoV-2による肺炎患者における薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (L/hr)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (L)
8mg/kg 1回投与	160± 27.1	18700± 6090	140± 59.6	0.0285± 0.00833	195± 64.8	5.22± 1.17
8mg/kg 2回投与	254± 54.3	42400± 18000	177± 101	N.A.	264± 124[注2]	N.A.

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（1回投与：n=37-41、2回投与：n=6-7）

注2）2回投与分の血清中トシリズマブ濃度から求めた。

16.5 排泄

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1]を1時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された[11]。

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 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート8mg/週+トシリズマブプラセボ（プラセボ群）及びメトトレキサートプラセボ+トシリズマブ8mg/kg/4週（本剤投与群）を24週間投与した二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった[21]。

・症状の緩和

最終観察時のACR基準[#1]20%改善頻度は、プラセボ群25.0%に対し、本剤投与群で80.3%と有意に高かった（P<0.001）。

#1：アメリカリウマチ学会（ACR）の臨床的改善の評価基準

表1　ACR基準20%改善頻度

	プラセボ[注1]	トシリズマブ	P値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注1）メトトレキサート8mg/週投与

・日常生活動作（ADL）の改善

投与前から最終観察時までの日常生活動作（ADL）の改善をMHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.01に対し、本剤投与群で0.32と有意に改善した（P<0.001）。なお、MCID（minimum clinically important differences）として定義される0.22を超えて改善を示した症例は、プラセボ群34.4%に対し、本剤投与群で67.2%であり、本剤投与群で有意に多かった（P<0.001）。

副作用発現頻度は、61例中50例（82.0%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加22例（36.1%）、LDL増加17例（27.9%）、血中トリグリセリド増加10例（16.4%）、鼻咽頭炎7例（11.5%）、口内炎5例（8.2%）、LDH増加4例（6.6%）、HDL増加4例（6.6%）、高脂血症4例（6.6%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相無作為割付群間比較試験

DMARDあるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ8mg/kg/4週投与又は既存治療（DMARDあるいは免疫抑制剤の治療）を52週間継続する無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった[22]。

・関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果を下表に示す。Totalスコアにおいて、既存治療で6.12悪化したのに対して、本剤投与群は2.34であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（P=0.001）。

表2　投与52週後のModified Sharp法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P値
例数	143	157	
骨びらん	3.21（1.0）	0.85（0.0）	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91（1.0）	1.49（0.0）	0.024
Total	6.12（2.5）	2.34（0.5）	0.001

（　）内は中央値

副作用発現頻度は，157例中139例（88.5%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加60例（38.2%）、鼻咽頭炎47例（29.9%）、LDL増加41例（26.1%）、血中トリグリセリド増加20例（12.7%）、ALT増加17例（10.8%）、AST増加14例（8.9%）、下痢11例（7.0%）、γ-GTP増加11例（7.0%）、好中球数減少10例（6.4%）、白血球数減少10例（6.4%）、発疹9例（5.7%）、爪囲炎9例（5.7%）であった。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例を対象に、トシリズマブ8mg/kgを4週間隔で3回投与した。最終観察時のJIA基準[#2]30%、50%、70%改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9%であり、原疾患の著明な改善が認められた[23]。

#2：Giannini等[24]により提唱された若年性特発性関節炎（JIA）に対する薬効評価であり標準的な評価基準

副作用発現頻度は、19例中13例（68.4%）であった。副作用は、上気道感染5例（26.3%）、鼻咽頭炎4例（21.1%）、下痢2例（10.5%）、扁桃炎、上気道の炎症、口唇炎、悪心、口内炎、湿疹、発疹、蕁麻疹、尿中血陽性、リンパ球数減少がそれぞれ1例（5.3%）であった。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

全身型若年性特発性関節炎患者56例を対象としてトシリズマブ8mg/kgを2週間隔で3回反復投与するオープン期間にて、JIA基準[#2]30%以上の改善を示し、かつCRPが0.5mg/dL未満に改善した解析対象患者43例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群20例あるいはプラセボ群23例として2週間隔で6回投与し、JIA基準30%以上の改善、かつCRPが1.5mg/dL未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は80.0%であり、プラセボ群（17.4%）に比べて有意に高かった（P<0.001）。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった（P<0.001）[25]。

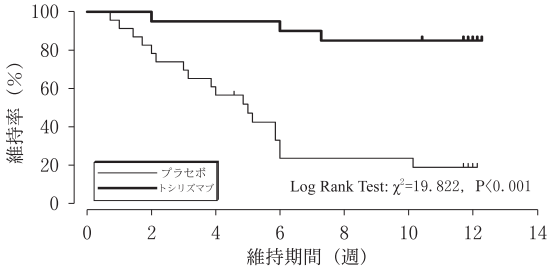


図　効果維持率の推移（Kaplan-Meier曲線）

副作用発現頻度は、56例中53例（94.6%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎15例（26.8%）、ALT増加13例（23.2%）、上気道感染が11例（19.6%）、AST増加8例（14.3%）、血中コレステロール増加8例（14.3%）、咽頭炎7例（12.5%）、胃腸炎6例（10.7%）、嘔吐6例（10.7%）、リンパ球数減少6例（10.7%）であった。

〈キャッスルマン病〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

(1) 第一段階

キャッスルマン病患者7例を対象として同一患者内での漸増法にて2、4、8mg/kg[注2)]と増量し（各用量ともに2週間隔にて3回反復投与）、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP等の炎症マーカーは、2、4mg/kgでは各投与1週後で低下したものの2週後には再び上昇した症例もみられた。8mg/kgではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した[26)]。

注2）キャッスルマン病の承認用量は、1回8mg/kgである。

(2) 第二段階

キャッスルマン病患者28例を対象として8mg/kgを2週間隔で8回反復投与した。その結果、炎症マーカー（CRP、フィブリノーゲン、ESR）、全身倦怠感（Visual Analog Scaleによる評価）、貧血状態（Hb）、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した[26)]。

表3　有効性評価項目の推移（第二段階）

項　目	投与前	投与6週後	投与16週後
CRP（mg/dL）	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノーゲン（mg/dL）	639±188	356±149**	317±138**
ESR（mm/hr）	114±34	63±36**	48±40**
全身倦怠感（0-100mm）	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
Hb（g/dL）	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン（g/dL）	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、対応のある t検定（例数：24-28、平均値±SD）

(3) 継続投与試験

第一段階、第二段階において検討されたキャッスルマン病患者のうち33例を対象として、原則8mg/kgを2週間隔で長期継続投与（最長1568日、平均1191日）した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

なお、治療効果の維持が不十分であった7例では、投与間隔の短縮（最短1週間隔まで）により炎症マーカーの改善が認められた[27)]。

副作用発現頻度は、35例中33例（94.3%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（80.0%）、発疹11例（31.4%）、瘙痒症10例（28.6%）、好中球数減少9例（25.7%）、口腔咽頭痛8例（22.9%）、下痢7例（20.0%）、背部痛7例（20.0%）、倦怠感7例（20.0%）、血中トロンビン異常7例（20.0%）、血中トリグリセリド増加7例（20.0%）であった。

〈成人スチル病〉

17.1.6 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

(1) 二重盲検期間（12週間）

副腎皮質ステロイドに対して効果不十分な成人発症スチル病患者26例を対象としてトシリズマブ8mg/kg又はプラセボを2週間隔で投与した。4週時のACR基準50%改善頻度はトシリズマブ投与群で61.5%（8/13例）、プラセボ群で30.8%（4/13例）であった（P＝0.238、Fisherの正確検定）。また、12週時のステロイド20%減量達成率（ACR基準50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量をベースラインから20%以上減量できた被験者の割合）はトシリズマブ投与群61.5%（8/13例）、プラセボ群23.1%（3/13例）であった[28)]。

(2) 非盲検期間（40週間）

二重盲検期間終了後、非盲検下で全例にトシリズマブ8mg/kgを原則2週間隔で投与した。非盲検期間終了時のステロイド5mg/日以下達成率（ACR基準50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量が5mg/日以下の被験者の割合）はトシリズマブ投与群で45.5%（5/11例）、プラセボからトシリズマブに切り替えた群で 81.8%（9/11例）であった。二重盲検期間開始時及び非盲検期間終了時の副腎皮質ステロイド投与量（平均値±標準偏差、例数）は、トシリズマブ群では23.0±16.2mg/日（13例）及び6.4±5.1mg/日（11例）、プラセボからトシリズマブに切り替えた群では32.5±20.4mg/日（13例）及び3.3±2.4mg/日（11例）であり、それぞれ減少した[28)]。

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例27例中23例（85.2%）であった。主な副作用は、上気道感染13例（48.1%）、白癬5例（18.5%）、発疹3例（11.1%）、脂質異常症3例（11.1%）、胃腸炎3例（11.1%）、歯周病3例（11.1%）、肝機能異常3例（11.1%）等であった。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

17.1.7 国際共同第Ⅱ相試験

3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた75例のうち、重症度が高いサイトカイン放出症候群（CRS）を発症した28例（日本人1例）に、体重30kg未満の患者にはトシリズマブ12mg/kg、体重30kg以上の患者にはトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大3回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された28例全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS回復判断時点までの期間の中央値［95%信頼区間（CI）］は、5.0（4.0、7.0）日（最小値～最大値：2～29日）であった。CRSの回復は、24時間以上平熱が持続し、昇圧薬服用の必要がないと判断した期間が24時間以上持続した時点と定義した。

28例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]22例（78.6%）、発熱、AST増加、好中球数減少、低カリウム血症各8例（28.6%）、ALT増加、急性腎障害、低酸素症、高血圧各7例（25.0%）、貧血、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、高血糖、低カルシウム血症、頭痛、低血圧各6例（21.4%）等であった[29)]。

17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験

18歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫成人患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた111例のうち、重症度が高いCRSを発症した16例にトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）[#4]を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大2回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された16例のうち、15例（93.8%）が回復、1例が疾患進行による死亡のための評価打ち切りであった。トシリズマブ投与からCRS回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、6.0（3.0、7.0）日（最小値～最大値：2～14日）であった。

16例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]、低血圧各9例（56.3%）、血小板数減少8例（50.0%）、急性腎障害、貧血各6例（37.5%）、下痢、白血球数減少各5例（31.3%）、血中クレアチニン増加、高血糖、低リン酸血症、全身性浮腫、末梢性浮腫、血中フィブリノゲン減少、好中球数減少各4例（25.0%）等であった[29)]。

#3：有害事象のCRSは、再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の国際共同第Ⅱ相試験の1例を除き、トシリズマブ初回投与日前に発現したCRSが継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及びトシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象であった。

#4：トシリズマブの用量について、体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを投与することと規定されていたが、試験に組み入れられた患者はいずれも体重30kg以上の患者であり、1回8mg/kgが投与された。

＊＊17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して、エプコリタマブ（遺伝子組換え）を投与する非盲検非対照試験を実施した。用量漸増パート又は用量拡大パートにおいてエプコリタマブの投与を受けた66例中、CRSは57例に発現し、うち18例にトシリズマブ[#5]を投与（副腎皮質ステロイド等との併用も可）した。その結果、トシリズマブが投与された有効性解析対象の15例全例

（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS[#6]回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、2.0（2.0、3.0）日（最小値～最大値：1.0～7.0日）であった。

トシリズマブの投与回数の内訳は、1回が10例（66.7%）、2回が3例（20.0%）、4回以上が2例（13.3%）であった。

安全性解析対象症例15例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS12例（80.0%）[#7]、好中球数減少6例（40.0%）、AST増加4例（26.7%）、リンパ球数減少4例（26.7%）、低カリウム血症4例（26.7%）、注射部位紅斑3例（20.0%）、ALT増加3例（20.0%）、血小板数減少3例（20.0%）、白血球数減少3例（20.0%）等であった[30]。

#5：トシリズマブの用法・用量について、①CRS管理ガイダンス（Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-38）（1回8mg/kg（最大800mg）、8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する（24時間で最大2回まで））及び②腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに係る承認された用法・用量（体重30kg未満の患者には1回12mg/kg、体重30kg以上の患者には1回8mg/kgを投与）を参考に決定され、実際の投与量は7.3～8.5mg/kgであった。

#6：トシリズマブ投与に至った初回のCRS

#7：トシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に認められた事象及びトシリズマブの投与を行ったCRSが回復した後の次回以降のエプコリタマブの投与後に認められた事象を除くと、CRSが発現した症例は2例であった。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

17.1.10 国内試験

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者を対象として標準治療併用下においてトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）を最大2回投与する（初回投与後8-24時間後に症状の悪化又は改善が認められない場合に1回追加投与可能）国内単群試験を実施した。本試験の主な選択・除外基準は表4のとおりであった。

表4　主な選択・除外基準

選択基準	・いずれかの検体（呼吸器、血液、尿、便、その他の体液等）でPCR陽性が確認され、胸部X線又はCTスキャンにより確認されたSARS-CoV-2による肺炎で入院した患者 ・SpO_2が93%以下又はPaO_2/FiO_2が300mmHg未満
除外基準	・AST又はALTが基準値上限の10倍超 ・好中球数が1,000/μL未満 ・血小板数が50,000/μL未満 ・妊婦又は授乳婦

主要評価項目であった投与開始28日時点の7カテゴリ順序尺度[#8]を用いて評価した臨床状態の結果は表5のとおりであった。

表5　7カテゴリ順序尺度を用いて評価した臨床状態

7カテゴリ順序尺度	48例	
	ベースライン（1日目）	28日目
1	0	35（72.9）
2	4（8.3）	3（6.3）
3	29（60.4）	2（4.2）
4	8（16.7）	0
5	6（12.5）	3（6.3）
6	1（2.1）	0
7	0	5（10.4）

例数（%）

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例48例中15例（31.3%）であった。主な副作用は、AST増加6例（12.5%）、ALT増加6例（12.5%）等であった[31]。

#8：7カテゴリ順序尺度（1：退院又は退院待機状態、2：ICU以外の病棟に入院中で酸素投与が不要、3：ICU以外の病棟に入院中で酸素投与が必要、4：ICU又はICU以外の病棟に入院中で非侵襲的換気又は高流量酸素が必要、5：ICUに入院中で挿管及び人工呼吸器が必要、6：ICUに入院中でECMOが必要あるいは人工呼吸器及び臓器補助の追加が必要、7：死亡）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は*in vitro*において、可溶性及び膜結合性 IL-6レセプターに結合してそれらを介したIL-6の生物活性の発現を抑制した[32]。また、本薬は、カニクイザルに投与されたヒトIL-6の活性発現を抑制した[33]。

18.2 関節炎抑制・改善作用

本薬は、カニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した[34),35]。

18.3 IL-6トランスジェニックマウスでの病態発現抑制作用

抗マウスIL-6レセプター抗体は、IL-6トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた[36]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トシリズマブ（遺伝子組換え）
（Tocilizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（$C_{1033}H_{1606}N_{278}O_{337}S_6$）
重鎖（$C_{2181}H_{3398}N_{582}O_{672}S_{15}$：主成分）

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸447、448（主成分）又は449個の重鎖2分子からなる糖蛋白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

22．包装

〈アクテムラ点滴静注用80mg〉
4mL×1バイアル

〈アクテムラ点滴静注用200mg〉
10mL×1バイアル

〈アクテムラ点滴静注用400mg〉
20mL×1バイアル

＊＊23．主要文献

1）RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021;397:1637-45.
2）社内資料：海外臨床試験（点滴静注用製剤）における悪性腫瘍発現頻度
3）Hirota H, et al. Cell. 1999;97:189-98.
4）Abdel-Razzak Z, et al. Mol Pharmacol. 1993;44:707-15.
5）Muntané-Relat J, et al. Hepatology. 1995;22:1143-53.
6）Pascussi JM, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000;274:707-13.
7）肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.1）
8）Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002;87:277-80.
9）Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:821-6.
10）寺尾公男，他．臨床薬理．2007;38（Suppl）:S236.
11）健康成人を対象とした単回投与試験（MRA001JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.3）
12）関節リウマチ患者を対象とした薬物相互作用試験（MRA220JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.5）
13）関節リウマチ患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA002JP）における薬物動態の非線形性に関する考察（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.1）
14）関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相無作為割付比較試験（MRA012JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.4）
15）社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
16）社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
17）社内資料：キャッスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試験での薬物動態
18）社内資料：成人発症スチル病患者での血清中トシリズマブ濃度推移
19）社内資料：サイトカイン放出症候群患者における薬物動態（チサゲンレクルユーセル）
20）社内資料：SARS-CoV-2による肺炎患者における薬物動態
21）Nishimoto N, et al. Mod Rheumatol. 2009;19:12-9.
22）Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2007;66:1162-7.
23）多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験（MRA318JP試験）（2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.3.2.1）

24）Giannini EH，et al．Arthritis Rheum．1997;40:1202-9．
25）Yokota S，et al．Lancet．2008;371:998-1006．
26）社内資料：キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相試験
（MRA005JP試験）
27）社内資料：キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相継続投与試験
（MRA006JP試験）
28）社内資料：成人発症スチル病患者に対する第Ⅲ相試験（医師主導）
29）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（チサゲンレクルユーセル）
30）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（エプコリタマブ）
31）社内資料：SARS-CoV-2による肺炎患者に対する第Ⅲ相試験
（JA42434試験）
32）Mihara M，et al．Int Immunopharmacol．2005;5:1731-40．
33）Shinkura H，et al．Anticancer Res．1998;18:1217-21．
34）Mihara M，et al．Clin Immunol．2001;98:319-26．
35）Uchiyama Y，et al．Biol Pharm Bull．2008;31:1159-63．
36）Katsume A，et al．Cytokine．2002;20:304-11．

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

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..... 16
1.8.2.1　効能・効果（案）..... 16
1.8.2.2　設定根拠..... 16
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠..... 18
1.8.3.1　用法・用量（案）..... 18
1.8.3.2　設定根拠..... 20
1.8.3.3　参考文献..... 21
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 22

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 及びオルミエント錠 1 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

**202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更、用量変更）
*2022 年 11 月改訂（第 7 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
オルミエント®錠 1mg

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

Olumiant® tablets

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	1mg
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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

2.3 好中球数が 500/mm³ 未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3 参照］

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

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

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

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

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

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

〈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	オルミエント錠 1mg
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	1 錠中バリシチニブとして 1mg
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	オルミエント錠 1mg
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	くぼみのある微赤白色の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	直径：約 6.75mm 厚さ：2.5mm 重量：約 0.1g
識別コード	Lilly 4 (刻印)	Lilly 2 (刻印)	Lilly 1 (刻印)

**4. 効能又は効果

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

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。［17.1.6-17.1.9参照］

5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈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。［17.1.10参照］

〈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。［17.1.11、17.1.12参照］

5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**5.8 過去の治療において、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。

**5.9 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎に対する有効性及び安全性は確立していないため、投与しないこと。

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、円形脱毛症〉

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

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

・30kg以上:通常、4mgとし、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

・30kg未満:通常、2mgとし、患者の状態に応じて1mgに減量すること。

〈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

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

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

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、円形脱毛症〉

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

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

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量（eGFR:mL/分/1.73m²）	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

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**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、9.2.2-9.2.4、9.2.6、16.6.1参照］

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量（eGFR:mL/分/1.73m²）	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。

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

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

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

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量（eGFR:mL/分/1.73m²）	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	体重30kg以上:4mgを1日1回投与 体重30kg未満:2mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	体重30kg以上:2mgを1日1回投与 体重30kg未満:1mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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、17.1.10 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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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、17.1.10 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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、円形脱毛症〉

**9.2.1 重度の腎機能障害患者

投与しないこと。[2.6、7.3、7.12、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]

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

**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]

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**9.2.5 中等度の腎機能障害患者

体重 30kg 以上の場合は 2mg 1 日 1 回に、体重 30kg 未満の場合は 1mg 1 日 1 回に減量し、慎重に投与すること。[7.12、16.6.1 参照]

〈効能共通〉

**9.2.6 軽度の腎機能障害患者

[7.3、7.8、7.12、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

〈関節リウマチ、SARS-CoV-2 による肺炎、円形脱毛症〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

**9.7.3 本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

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

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（2.6%）、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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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（0.7%）、ALT（0.9%）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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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

〈効能共通〉

14.1 薬剤交付時の注意

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[3)]。
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）

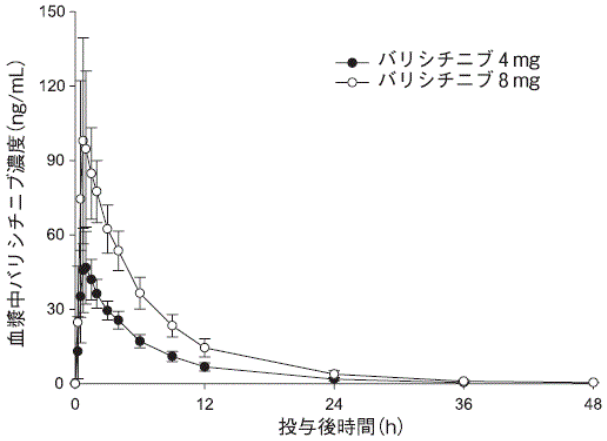


図 1）健康被験者にバリシチニブ 4 及び 8mg[注7)] を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

**16.1.2 反復投与
〈関節リウマチ〉
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（21%）、$C_{min,ss}$ が 3.55ng/mL（73%）、$AUC_{\tau,ss}$ が 414ng・h/mL（30%）、消失半減期が 10.9 時間（15%）と推定された[4)]。
〈アトピー性皮膚炎〉
（1）成人
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（16%）、$C_{min,ss}$ が 3.54ng/mL（79%）、$AUC_{\tau,ss}$ が 368ng・h/mL（31%）、消失半減期が 11.4 時間（21%）と推定された[5)]。
（2）小児
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。日本人アトピー性皮膚炎小児患者に体重 30kg 以上の場合はバリシチニブ 4mg を、体重 30kg 未満の場合は 2mg 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、$C_{max,ss}$ がそれぞれ 52.6ng/mL（32%）及び 51.1ng/mL（20%）、$AUC_{\tau,ss}$ がそれぞれ 333ng・h/mL（51%）及び 228ng・h/mL（30%）、消失半減期がそれぞれ 13.4 時間（48%）及び 10.5 時間（50%）と推定された[6)]。
〈円形脱毛症〉
第 II/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（16%）、$C_{min,ss}$ が 2.63ng/mL（77%）、$AUC_{\tau,ss}$ が 356ng・h/mL（30%）、消失半減期が 12.9 時間（24%）と推定された[7)]。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
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。多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者に体重 30kg 以上の場合はバリシチニブ 4mg を、体重 30kg 未満の場合は 2mg 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、$C_{max,ss}$ がそれぞれ 54.3ng/mL（21%）及び 58.9ng/mL（33%）、$AUC_{\tau,ss}$ がそれぞれ 295ng・h/mL（15%）及び 302ng・h/mL（81%）、消失半減期がそれぞれ 6.31 時間（34%）及び 8.97 時間（51%）と推定された[8)]。

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[9)]。
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[10]。

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[9]。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*）[11]。

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[12]。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[13]。

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[13]。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[14]（外国人データ）。[2.6、2.9、7.3、7.8、7.12、9.2.1-9.2.6 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[15]（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[12]。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[16)-19)]。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[20]（外国人データ）。[7.1、7.11、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[20)-25)]

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[26),27)]。*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[17),19),28)-31)]。

表 3）バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[25),32)-34)]

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、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2 による肺炎及び円形脱毛症には通常 4mg、アトピー性皮膚炎（小児）及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎には通常、体重 30kg 以上の患者には 4mg、30kg 未満の患者には 2mg 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[35),36)]。

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	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)	—

集団	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[35),36)]。
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[37),38)]。
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[37),38)]。
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	有害事象	71.1% (113/159)	77.7% (167/215)	71.9% (151/210)

集団	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[39),40)]。

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[39),40)]。［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[41),42)]。［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[43)]。［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	低疾患活動性	寛解

による患者集団(先行試験)		(RA-BEAM (JADV)試験、RA-BUILD (JADX)試験、RA-BEACON (JADW)試験)		(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（成人）〉

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[44)]。[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[45)]。[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[46)]。[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)

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉

17.1.9 国際共同第 III 相試験［BREEZE-AD-PEDS（JAIP）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、及び外用カルシニューリン阻害剤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 53)]の 2 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 483 例（日本人 38 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、バリシチニブ高用量（10 歳以上 18 歳未満は 4mg、2 歳以上 10 歳未満は 2mg）[注 54)]又はバリシチニブ中用量（10 歳以上 18 歳未満は 2mg、2 歳以上 10 歳未満は 1mg）[注 54)]をステロイド外用薬併用下、1 日 1 回経口投与した[注 55)]。バリシチニブ高用量投与群における 16 週時に IGA（0,1）を達成した被験者の割合（主要評価項目）及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、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[47)]。［5.2 参照］

注 53）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 54）本剤の承認された用法・用量は、通常、体重 30kg 以上の患者には 4mg、30kg 未満の患者には 2mg である。
注 55）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 19）投与 16 週時の有効性成績（ITT 集団）

		バリシチニブ中用量群	バリシチニブ高用量群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注 56)]	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注 57)] 調整 p 値[注 58)]	9.4 (-0.9, 19.6) p=0.118	25.3 (13.9, 35.8) p<0.001	—
	EASI-75 達成割合[注 56)]	40.0 (48/120)	52.5 (63/120)	32.0 (39/122)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注 57)]	8.0 (-4.0, 19.8)	20.5 (8.1, 32.1)	—
	Itch NRS 4 点以上改善達成割合[注 56),注 59)]	25.8 (16/62)	35.5 (22/62)	16.4 (9/55)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注 57)]	9.4 (-5.6, 22.7)	19.1 (3.1, 33.6)	—

注 56）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注 57）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）、年齢グループ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 58）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 59）10 歳以上 18 歳未満かつベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上であった症例に基づく解析

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、バリシチニブ高用量投与群ではざ瘡 5 例（4.2%）、頭痛 3 例(2.5%)、バリシチニブ中用量投与群では頭痛 5 例(4.2%)、ざ瘡 3 例（2.5%）であった。

表 20）投与 16 週時までの有害事象

		バリシチニブ中用量群	バリシチニブ高用量群	プラセボ群
全体集団	有害事象	52.5% (63/120)	50.8% (61/120)	50.0% (61/122)
	重篤な有害事象	0.8% (1/120)	0.8% (1/120)	4.1% (5/122)
	投与中止に至った有害事象	0.0% (0/120)	0.8% (1/120)	1.6% (2/122)

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

17.1.10 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[48),49)]。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 21）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 60)]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）。

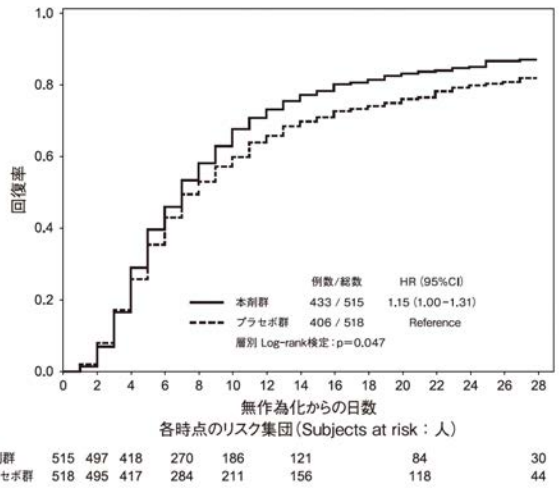


図 1）無作為化後 28 日時点での回復までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

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 22）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61)		ベースラインにおける OS-5 注61)	
		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62)[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63)[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61)		ベースラインにおける OS-7 注61)	
		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62)[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63)[95%CI]		2.25 [1.39, 3.64]		1.67 [0.82, 3.42]	

NE:Not Estimated

注 60）順序尺度[OS-1:入院しておらず活動も制限されない、OS-2:入院していないが活動が制限される及び/又は在宅での酸素補充が必要、OS-3:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要としない、OS-4:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要とする（SARS-CoV-2 感染症関連又はそれ以外）、OS-5:入院中で酸素吸入が必要、OS-6:入院中で非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用している、OS-7:入院中で侵襲的人工呼吸又は ECMO による管理を行っている、OS-8:死亡]

注 61）ベースラインにおける実際の順序尺度に基づく結果

注 62）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 63）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64)。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 23）各群における有害事象の発現割合注65)

	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 64）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 65）%（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〉

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

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］注66) 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67) 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[50),51)]。[5.6、7.2 参照]

注 66）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 67）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 24）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68)%(例数)(95%信頼区間)注69)	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69) p 値注70),注71)	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68),注72)%(例数)(95%信頼区間)注69)	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69)	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68),注73)%(例数)(95%信頼区間)注69)	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69]	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)	—

注 68）ノンレスポンダー補完法
注 69）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 70）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 71）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 72）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 73）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 25）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)

17.1.12 国際共同第 III 相試験［BRAVE-AA2（JAIR）試験］
重症（SALT[注66]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67] 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[51),52)]。［5.6、7.2 参照］
表 26）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68]%(例数) (95%信頼区間)[注69]	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69] p 値[注70),注71)]	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68),注72)]%(例数) (95%信頼区間)[注69]	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69]	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68),注73)]%(例数) (95%信頼区間)[注69]	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69]	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 27）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)

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
****17.1.13 国際共同第 III 相試験［JUVE-BASIS（JAHV）試験］**

1 種類以上の cDMARD 又は生物製剤による治療に対して効果不十分又は不耐であった多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、治療中止試験を実施した。非盲検導入期間:219 例（日本人 25 例を含む）が組み入れられ、バリシチニブ（9 歳以上:4mg、9 歳未満:2mg）[注74]を 1 日 1 回約 12 週間経口投与した。米国リウマチ学会の小児における 30%改善基準（PedACR30）を達成した被験者は、76.3%（167 例）であった[53)]。

二重盲検治療中止期間:非盲検導入期間の 12 週時点に PedACR30 を達成した被験者 163 例（日本人 14 例を含む）をプラセボ群又はバリシチニブ群に 1:1 の比で無作為に割り付け、二重盲検中止期間に再燃がみられるまで最長 32 週間投与した。なお、バリシチニブ群は非盲検導入期間と同じ量を継続した。再燃までの期間は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に長かった（p＜0.001、ハザード比:0.241［95%CI:0.13, 0.45］）。
注 74）本剤の承認された用法・用量は、通常、体重 30kg 以上の患者には 4mg、30kg 未満の患者には 2mg である。

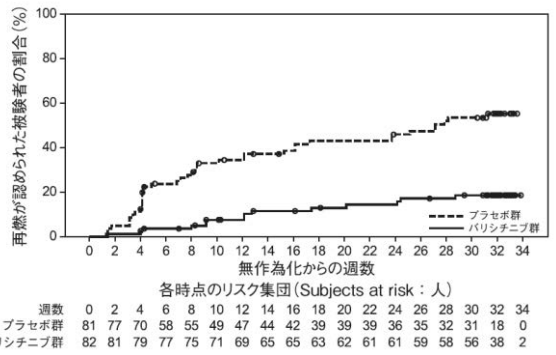


図 2）無作為化後、二重盲検期間に再燃が認められるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

また、44 週までに再燃が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 50.6%（41/81 例）、バリシチニブ群で 17.1%（14/82 例）であった。

投与 12 週時（非盲検導入期間）までの有害事象、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、頭痛 4 例（1.8%）、貧血 3 例（1.4%）であった。

投与 12 週以降 44 週時（二重盲検治療中止期間）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、バリシチニブ群では口腔咽頭痛 2 例（2.4%）、血中尿素増加 2 例（2.4%）、低比重リポ蛋白増加 2 例（2.4%）、頭痛 2 例（2.4%）であった。
表 28）投与 12 週時及び投与 12 週以降 44 週時までの有害事象

		非盲検導入期間[注75]	二重盲検治療中止期間	
		バリシチニブ群	バリシチニブ群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.3% (126/220)	65.9% (54/82)	46.9% (38/81)
	重篤な有害事象	2.7% (6/220)	4.9% (4/82)	3.7% (3/81)
	投与中止に至った有害事象	0.9% (2/220)	1.2% (1/82)	2.5% (2/81)

注 75）安全性/PK 評価に組み入れられた 29 例を含む。

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[54]。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[55]。

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*）[55]。

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*）[56]。

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〕

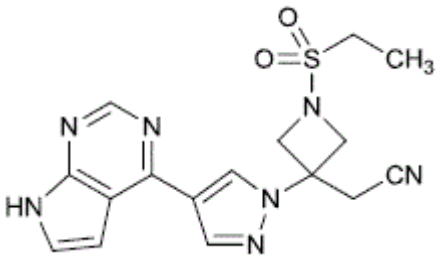
化　　学　　名：{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**22. 包装

〈オルミエント錠 4mg〉
28 錠［7 錠（PTP）×4］
30 錠［5 錠（PTP）×6］

〈オルミエント錠 2mg〉
28 錠［7 錠（PTP）×4］
30 錠［5 錠（PTP）×6］

〈オルミエント錠 1mg〉
28 錠［7 錠（PTP）×4］

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：アトピー性皮膚炎小児患者を対象とした母集団薬物動態解析(第 III 相試験)
**7) 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)(2022 年 6 月 20 日承認，CTD 2.7.2.1.2)
**8) 社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第 III 相試験)
9) 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)
10) 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)
11) 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)
12) 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)
13) 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)
14) 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)
15) 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)
16) 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)
17) 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)
18) 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)
19) 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)
20) 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)
21) 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)
22) 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)
23) 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)
24) 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)
25) 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 2.7.2.2.2.3.3.2.4，2.7.2.2.2.3.1.7)
26) 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)
27) 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)
28) 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)
29) 社内資料：OAT2 を阻害する可能性の評価(*in vitro*)
30) 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)
31) 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)
32) 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 2.7.2.2.2.3.3.2.1)
33) 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)
34) 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)
35) 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)
36) Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
37) 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)

38) Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517
39) 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)
40) Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
41) 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)
42) Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
43) 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)
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)
45) 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)
46) 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)
**47) 社内資料:中等症から重症のアトピー性皮膚炎小児患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験(BREEZE-AD-PEDS(JAIP)試験)
48) 社内資料: NIAID ACTT-2 試験(2021 年 4 月 23 日承認, CTD 2.5.4, 2.5.5)
49) Kalil AC, et al.: N. Engl. J. Med. 2021; 384(9): 795-807
**50) 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)(2022 年 6 月 20 日承認, CTD 2.7.6.2)
51) King B, et al.: N. Engl. J. Med. 2022; 386(18): 1687-1699
**52) 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)(2022 年 6 月 20 日承認, CTD 2.7.6.3)
**53) 社内資料: 多関節に活動性を有する若年性特発性関節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(JUVE-BASIS(JAHV)試験)
54) Higashi Y,: Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
55) Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
56) 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
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

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。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
5.8 過去の治療において、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。
5.9 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎に対する有効性及び安全性は確立していないため、投与しないこと。

下線部：追加

1.8.2.2 設定根拠

若年性特発性関節炎は、16 歳未満で発症し、6 週間以上持続する原因不明の関節炎と定義されており、国際リウマチ学会（ILAR）では以下の 7 病型に分類している（Petty et al. 2004）。

- 全身型
- リウマトイド因子（RF）陽性多関節炎
- RF 陰性多関節炎
- 持続型又は進展型少関節炎
- 付着部炎関連関節炎（ERA）
- 乾癬性関節炎（JPsA）
- 未分類関節炎

今回、上記の病型のうち RF 陽性又は陰性多関節炎、進展型少関節炎、ERA、JPsA を対象として（以下、臨床試験対象病型をまとめて「JIA」と記載）、以下に示す日本を含む国際共同試験を実施した。

- 第 III 相プラセボ対照試験：I4V-MC-JAHV（JAHV）試験
- 長期継続試験：I4V-MC-JAHX（JAHX）試験

JAHV 試験は、1 種類以上の従来型 DMARD 又は生物学的製剤による治療に対して効果不十分又は不耐性の JIA 患者を対象とし、バリシチニブ経口投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同、プラセボ対照無作為化、二重盲検、治療中止試験であった。本試験は、安全性／PK 評価期間（2 週間）、非盲検導入（OLLI）期間（12 週間）、二重盲検治療中止（DBW）期間（最長 32 週間）で構成され、 OLLI 期間の Week 12 に米国リウマチ学会の小児における 30%改善基準（PedACR30）を達成した被験者は DBW 期間に移行した。DBW 期間では、被験者をプラセボ投与又はバリシチニブ継続投与に 1：1 の割合で無作為割付し、治験薬を 1 日 1 回 32 週間投与した。用法・用量は、安全性／PK 評価期間において、小児被験者にバリシチニブを投与したときの曝露量が成人関節リウマチ（RA）患者にバリシチニブ 4mg を投与したときの曝露量に相当するかを年齢グループごとに検討した結果に基づき、OLLI 期間及び DBW 期間の投与量を以下のとおり設定した。JAHX 試験でも同じ投与量とした。

年齢	バリシチニブ投与量（投与頻度）[a]
12 歳以上 18 歳未満	4 mg（1 日 1 回）
9 歳以上 12 歳未満	
6 歳以上 9 歳未満	2 mg（1 日 1 回）
2 歳以上 6 歳未満	

a ベースライン時に腎機能障害又は腎機能未発達（eGFR が 60 mL/分/1.73 m2 未満と定義）が認められた被験者は、バリシチニブの用量を 50%減量することとした。

JAHV 試験の主要評価項目は、DBW 期間の開始から DBW 期間終了時点までに認められた再燃までの期間であり、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に長く（p<0.001、HR：0.241［95% CI：0.13、0.45］）、臨床的に意味のある有効性を示した。また、主な副次的評価項目である DBW 期間に再燃が認められた被験者の割合はプラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に低く、PedACR の結果においてバリシチニブによる疾患活動性の低下が認められた。日本人集団の被験者数は限られていたものの、JAHV 試験の日本人集団では、ほとんどの有効性評価項目で全体集団と同様に、プラセボ群に対するバリシチニブ群の有効性が示された。

JAHX 試験は、JIA 患者を対象として長期安全性及び忍容性を評価する多施設共同、長期継続投与試験である。JAHV 試験又は全身型若年性特発性関節炎を有する被験者を対象とした I4V-MC-JAHU 試験（本申請には含まず）に参加した患者が JAHX 試験に組み入れられる。 JAHX 試験のうち JAHV 試験から移行した被験者では、バリシチニブを継続した場合、再燃が認められた被験者の割合が低く保たれ、PedACR では改善の維持も認められるなど、効果が持続していることが示された。

JAHV 試験及び JAHX 試験において、JIA 患者に対するバリシチニブの安全性プロファイルは、RA 患者、アトピー性皮膚炎（AD）患者、及び円形脱毛症（AA）患者を対象とした臨床試験で確立された安全性プロファイルと同様であった。総じて、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。発

現割合の高かった有害事象（TEAE）は、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者で認められた事象と同様であり、長期投与で TEAE の発現率に増加は認められなかった。また、注目すべき有害事象の発現状況から、新たな安全性の懸念は特定されなかった。成長及び骨格の発達のデータを評価したところ、被験者の身長、体重、及び BMI の増加が認められたほか、z スコアのベースラインからの変化量は、大部分の被験者で身長及び体重の増加が標準成長データと同じか上回っていること、並びに BMI の増加が標準成長データを上回っていることを示した。画像検査での骨年齢は実年齢とおおむね一致しており、膝関節の画像検査で異常は報告されなかった。バリシチニブ投与の成長への影響は JAHX 試験で引き続き注意深く評価する必要があるものの、現時点でバリシチニブ投与の成長への影響は認められなかった。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、JIA 患者を対象とした臨床試験で安全性の懸念は新たに特定されず、バリシチニブの安全性プロファイルは許容可能なものであった。

JAHV 試験及び JAHX 試験成績より、バリシチニブの JIA に対する有効性及び安全性が確認できたことから、効能及び効果を設定した。

JAHV 試験及び JAHX 試験は 1 種類以上の従来型 DMARD 又は生物学的製剤による治療に対して効果不十分又は不耐性の JIA 患者を対象とし、また、全身型若年性特発性関節炎患者は当該試験から除外されていた。したがって、バリシチニブの投与対象患者に関する使用上の注意を設定した。

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（成人）、円形脱毛症〉
通常、成人にはバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2mg に減量すること。
〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。
・30kg 以上：通常、4mg とし、患者の状態に応じて 2mg に減量すること。
・30kg 未満：通常、2mg とし、患者の状態に応じて 1mg に減量すること。
〈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~~関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2 による肺炎、円形脱毛症〉
7.1 プロベネシドとの併用時には本剤を 2mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。
〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、円形脱毛症〉
7.2 本剤 4mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。
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。

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

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

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

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

7.12 中等度の腎機能障害のある患者には、体重 30kg 以上の場合は 2mg を、体重 30kg 未満の場合は 1mg を 1 日 1 回経口投与する。

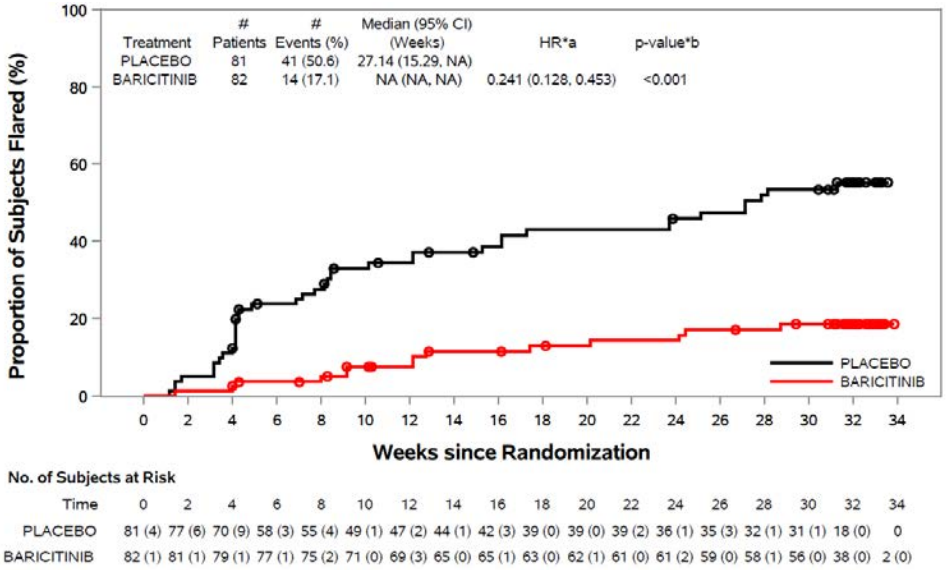
腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	体重 30kg 以上：4mg を 1 日 1 回投与 体重 30kg 未満：2mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≦eGFR<60	体重 30kg 以上：2mg を 1 日 1 回投与 体重 30kg 未満：1mg を 1 日 1 回投与
重度	eGFR<30	投与しない

取消線部：削除、下線部：追加

1.8.3.2　設定根拠

前述したように、JAHV 試験では、小児被験者にバリシチニブを投与したときの曝露量が成人関節リウマチ患者にバリシチニブ 4mg を投与したときの曝露量に相当する用量として、2 歳以上 9 歳未満ではバリシチニブ 2mg を、9 歳以上 18 歳未満ではバリシチニブ 4mg をそれぞれ 1 日 1 回投与した。OLLI 期間には 219 例（日本人 25 例）が組み入れられ、DBW 期間にはバリシチニブ群 82 例（日本人 9 例）、プラセボ群 81 例（日本人 5 例）が組み入れられた。

主要評価項目である再燃までの期間は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に長かった（p<0.001、HR：0.241［95% CI：0.13、0.45］）。



略語：CI = 信頼区間; DBW = 二重盲検治療中止; ERA = 付着部炎関連関節炎; HR = ハザード比; JIA = 若年性特発性関節炎; JPsA = 乾癬性関節炎; NA = 非該当;
注：DBW 期間に試験を中止した被験者のデータ、及び疾患が再燃することなく DBW 期間を完了した被験者のデータは、試験中止日又は試験完了日に打ち切りとして扱い、丸印で示した。
注：再燃した被験者数は、No. of Subjects at risk の括弧内の数で示した。
a JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子として、ハザード比を調整した。
b JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子とした層別ログランク検定により p 値を算出した。
Source: CSR Figure JAHV 5.1

図 1.8.3.2-1　DBW 期間中に認められた再燃までの期間（DBW Population、全体）（JAHV 試験）

主な副次的評価項目である 44 週時点までに再燃が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 50.6%（41 例）、バリシチニブ群で 17.1%（14 例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で統計学的に有意に低かった（p<0.001、オッズ比：0.19［95% CI：0.09, 0.41］）。また、JAHV 試験及び JAHX 試験の PedACR の結果で、バリシチニブによる疾患活動性の低下が認められた。このように、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果で、統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が示された。

バリシチニブの安全性プロファイルは、成人の適応症で確立された安全性プロファイルと一貫していた。安全性の懸念は新たに特定されず、安全性プロファイルは許容可能なものであった。

JAHV 試験並びに JAHX 試験では、2 歳以上 9 歳未満の被験者にはバリシチニブを 2 mg、9 歳以上 18 歳未満の被験者にはバリシチニブ 4 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与し、そのときに得られた血

漿中バリシチニブ濃度を解析した。JAHV 試験及び JAHX 試験では年齢グループ別に投与量を調整したが、体重は、特に 2 歳以上の小児では単独でクリアランスの変化を説明し得る共変量として広く受け入れられており（Holford. et al. 2013）、小児患者の体格差に依存した曝露量変動の調節に用いられることが多い。したがって、JAHV 試験の PK データを用いて C_{max} 及び AUC に対する体重の影響を改めて評価した。その結果、用量調整のカットオフ値として、体重 30 kg が妥当であることが示された（図 2.7.2.2-2）。JAHV 試験で事後的に個体別 PK パラメータを推定し、体重のカットオフ値を 30 kg としたときの推定曝露量を体重グループ別に要約し、成人 RA 患者のそれと比較した（表 2.7.2.2-3）。その結果、体重 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児 JIA 患者にそれぞれバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を 1 日 1 回投与したときの推定曝露量（AUC 及び C_{max}）は、成人 RA 患者にバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量とおおむね同程度であり、年齢に基づく用量で投与したときよりも、成人 RA 患者の曝露量により類似していた。有効性を年齢及び体重グループ別で比較したところ、主要評価項目の結果に大きな違いは認められず（表 2.7.3.3-10）、体重別の有効性は、臨床試験で用いられた年齢別と同様の有効性が示されていると考えられた。また、ベースライン時の体重（30 kg 未満、30 kg 以上）について安全性を評価したところ、体重が 30 kg 未満の被験者数が少なかったためデータの解釈には限界があるが、体重別部分集団間で有害事象の発現状況は同様であった（表 2.7.4.5-2）。

以上、有効性、安全性及び母集団 PK 解析の結果より、体重が 30 kg 未満及び 30 kg 以上の JIA 患者に対するバリシチニブの推奨用量として、それぞれ 2 mg 及び 4 mg の 1 日 1 回投与を設定した。なお、以下の患者ではバリシチニブの曝露量を増大させることが考えられるため、体重が 30kg 未満は 1mg の 1 日 1 回投与、30kg 以上は 2mg の 1 日 1 回投与とすることを用法及び用量並びに用法及び用量に関する注意において設定した。

- 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

また、RA 等の既承認効能・効果では、添付文書の用法・用量に関連する注意として、本剤の通常用量での投与において治療効果が認められた際には、半量への減量を検討する旨が注意喚起されていることから、pJIA 患者においても同様に注意喚起することが適切と考えた。

1.8.3.3　参考文献

Holford N, Heo Y, Anderson B. A Pharmacokinetic Standard for Babies and Adults. J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-2952.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390-392.

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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉 1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。	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、円形脱毛症及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の診断及び治療に精通する医師のもとで本剤が使用されるよう注意喚起を設定した。 1.4 本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、円形脱毛症〉** 2.5 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照］ 2.6 重度の腎機能障害を有する患者［7.3、7.12、9.2.1、16.6.1 参照］ 2.7 リンパ球数が 500/mm³ 未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3 参照］ 2.8 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3 参照］ **〈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** **9.1.1　感染症（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎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、17.1.10 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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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	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。

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、17.1.10 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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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。	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。
〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、円形脱毛症〉 **9.2.1 重度の腎機能障害患者** 投与しないこと。［2.6、7.3、7.12、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］	
〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2 による肺炎、円形脱毛症〉 **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］	
〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉 **9.2.5 中等度の腎機能障害患者** 体重 30kg 以上の場合は 2mg 1 日 1 回に、体重 30kg 未満の場合は 1mg 1 日 1 回に減量し、慎重に投与すること。［7.12、16.6.1 参照］	
〈効能共通〉 **9.2.6 軽度の腎機能障害患者** ［7.3、7.8、7.12、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］	9.3 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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
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。［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
〈関節リウマチ、SARS-CoV-2による肺炎、円形脱毛症〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈アトピー性皮膚炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.3 本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。
</td><td>
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。

9.7　小児等に対する臨床試験の実施状況を各効能毎に記載するため設定した。

9.7.3 本剤は錠剤であり、錠剤が服用可能と判断された患者にのみ投与することが適切であることから設定した。
</td></tr>
<tr><td>
9.8　高齢者
用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。［16.5参照］
</td><td>
9.8　高齢者において、重篤な有害事象の発現率の上昇が認められており、また高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いため設定した。
</td></tr>
<tr><td>
10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</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、7.11、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。関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(成人)、SARS-CoV-2による肺炎及び円形脱毛症患者では2mg 1日1回投与、アトピー性皮膚炎(小児)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では体重に応じて規定された投与量を半量に減量するなど、用量に注意すること。</td><td>OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>
10.2 本剤の主たる排泄経路は腎であり、OAT3を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 感染症** 帯状疱疹（2.6%）、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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者又は円形脱毛症において、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（0.7%）、ALT（0.9%）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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者及び円形脱毛症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	**11.1 重大な副作用** 11.1.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。 11.1.2 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。 11.1.3 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン値減少があらわれるおそれがあることから設定した。 11.1.4 本剤投与により、肝機能障害があらわれるおそれがあることから設定した。 11.1.5 本剤との関連は明らかではないが、間質性肺炎は関節リウマチ患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象であるため、他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に設定した。 11.1.6 本剤投与により、肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれるおそれがあることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 **〈効能共通〉** **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。	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。 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。
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	15.1.1 他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤投与時の重篤な感染症の発現状況を記載した。 15.1.2 他の JAK 阻害薬の添付文書の記載を参考に、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠

（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）

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

使用上の注意（案）	設定根拠
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
オルミエント錠１ｍｇ

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

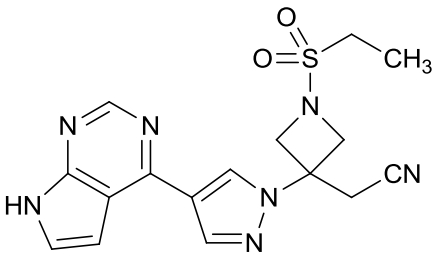
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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

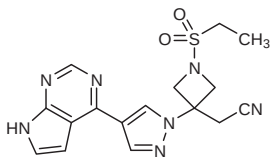
baricitinibum

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

$C_{16}H_{17}N_7O_2S$



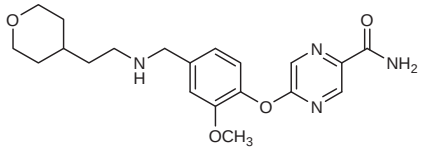
bevenopranum

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
オルミエント錠１ｍｇ

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

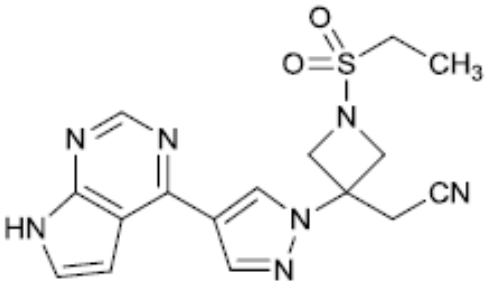
日本イーライリリー株式会社

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）
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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。</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 ヵ月間</td><td>経口</td><td>0、2、10、40</td><td>10</td><td>10 mg/kg 以上：体重減少（雄）、骨髄細胞充実性の低下
40 mg/kg：リンパ球枯渇（脾臓及び胸腺）、リンパ節組織球増加
用量依存的な総白血球数、白血球サブタイプ及び網状赤血球数の減少</td></tr>
</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。

副作用

＜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%

副作用の種類	例数	（発現割合）
鼻咽頭炎	127	（3.7%）
帯状疱疹	114	（3.3%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	99	（2.9%）
気管支炎	88	（2.6%）
上気道感染	84	（2.5%）
等		

＜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%

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

＜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%

副作用の種類	例数	（発現割合）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	（1.4%）
リンパ球数減少	6	（1.2%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	（0.8%）
肺塞栓症	4	（0.8%）
トランスアミナ―ゼ上昇	2	（0.4%）
悪心	2	（0.4%）
等		

＜円形脱毛症＞
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	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>既存治療で効果不十分な下記疾患
　関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
　アトピー性皮膚炎
　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）
下線部：追加</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。
・30kg 以上：通常、4mg とし、患者の状態に応じて 2mg に減量すること。
・30kg 未満：通常、2mg とし、患者の状態に応じて 1mg に減量すること。
下線部：追加</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：バリシチニブ
製剤：オルミエント錠 4 mg（1 錠中バリシチニブ 4 mg 含有）
オルミエント錠 2 mg（1 錠中バリシチニブ 2 mg 含有）
オルミエント錠 1 mg（1 錠中バリシチニブ 1 mg 含有）
下線部：追加</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした二つの国際共同第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 220 例中、75 例（34.1%）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 75 例/220 例 = 34.1%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr>
<tr><td>若年性特発性関節炎</td><td>7</td><td>（3.2%）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>7</td><td>（3.2%）</td></tr>
<tr><td>低比重リポタンパク増加</td><td>6</td><td>（2.7%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	血中コレステロール増加 高コレステロール血症 等	5 5	（2.3%） （2.3%）
会社			

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.S	Drug Substance	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価	－

3.2.P　製剤

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

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価	－
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価	－
3.2.A.3	Novel Excipients	N/A	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	N/A	評価	－

3.2.R　各極の要求資料

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

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

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

4.2.1.2　副次的薬理試験

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

4.2.1.3　安全性薬理試験

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

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

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

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

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

4.2.2.2　吸収

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

4.2.2.3　分布

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

4.2.2.4　代謝

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

4.2.2.5　排泄

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

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

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

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

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

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

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

4.2.3.2 反復投与毒性試験

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

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

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

4.2.3.3.2 In Vivo試験

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

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

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

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

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

4.2.3.4.3 その他の試験

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

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

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

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

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

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

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

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

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

4.2.3.6 局所刺激性試験

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

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

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

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

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

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

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

4.2.3.7.4 依存性試験

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

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

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

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

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

4.2.3.7.7 その他の試験

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

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間(報告書承認年月)	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis.	De Benedetti F et al.	-	-	-	Curr Opin Rheumatol. 1997;9(5):428-433.	参考文献	無

4.3.2	Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050.	Fridman JS et al.	−	−	−	J Immunol. 2010;184 (9):5298-5307.	参考文献	無
4.3.3	Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis.	Lepore L et al.	−	−	−	Clin Exp Rheumatol. 1994;12(5):561-565.	参考文献	無
4.3.4	Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes.	Mangge H et al.	−	−	−	Arthritis Rheum. 1995;38(2):211-220.	参考文献	無
4.3.5	The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention.	O'Shea et al.	−	−	−	Ann Rev Med. 2015;66: 311-328.	参考文献	無
4.3.6	Juvenile idiopathic arthritis.	Ravelli A et al.	−	−	−	Lancet. 2007;369 (9563):767-778.	参考文献	無
4.3.7	The JAK/STAT signaling pathway.	Rawlings JS et al.	−	−	−	J Cell Sci. 2004;117 (8):1281-1283.	参考文献	無
4.3.8	Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis.	Rooney M et al.	−	−	−	Br J Rheumatol. 1995;34(5):454-460.	参考文献	無
4.3.9	Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis.	Rooney M et al.	−	−	−	Rheumatology (Oxford). 2000;39(4):432-438.	参考文献	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	−	−	−	−	−	−	−

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

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

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.2.1	治験総括報告書I4V-MC-JAGU：A Bioequivalence and Food Effect Study in Healthy Subjects Comparing Baricitinib Suspension and Commercial Tablet Formulations	－	2017年6月－2017年11月（20[redacted]年[redacted]月）	シンガポール	国外	社内報	評価資料	無

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

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

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	バリデーション報告書8232103-2：Validation of a Method for the Determination of LY3009104 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.2	バリデーション報告書 ELL-W6-652 (R2)：VALIDATION OF AN HPLC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF BARICITINIB (LY3009104) IN HUMAN WHOLE BLOOD COLLECTED WITH A VOLUMETRIC ABSORPTIVE MICROSAMPLING DEVICE (MITRA®VAMS)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

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

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

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

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

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

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

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

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

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

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

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

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

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

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
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-JAHV	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

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

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

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

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書I4V-MC-JAHV試験：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)	－	2018年12月～2022年1月 (20[redacted]年[redacted]月)	日本、英国、他	国内外	社内報	評価資料	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

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

5.3.5.2.1	治験総括報告書I4V-MC-JAHX試験：A Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients from 1 Year to <18 Years of Age with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)	－	2019年4月～実施中 (20[redacted]年[redacted]月)	日本、英国、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	併合解析計画書：JIA Integrated Safety Analysis Plan v2	－	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	有
5.3.5.3.2	安全性解析結果：LY3009104 JIA Mod 2.7.4.7 ClinSum Safety Appendices [redacted]20[redacted]	－	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.5.3.3	安全性解析結果：Appendix to the Summary of Clinical Safety in Japan Subgroup	－	(20[redacted]年[redacted]月)	日本イーライリリー株式会社	国内	社内報	参考資料	無

5.3.5.4 その他の試験報告書

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

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	BARICITINIB (LY3009104) PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2) Reporting Period: [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]	－	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月 (20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	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[redacted]年[redacted]月[redacted]日～令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月 (20[redacted]年[redacted]月)	日本イーライリリー株式会社	国内	社内報	参考資料	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 I4V-MC-JAGU試験	－	－	－	国外	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-JAGU試験	－	－	－	国外	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-JAHV試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHX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-JAGU試験	－	－	－	国外	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-JAHV試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4V-MC-JAHX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-JAGU試験	－	－	－	国外	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-JAHV試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I4V-MC-JAHX試験	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

5.3.7.5 臨床検査値変動図

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

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features.	Beukelman T, et al.	-	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-482	参考文献	－

5.4.2	Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a Phase 3, randomised, doubleblind withdrawal trial.	Brunner HI, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1110-1117.	参考文献	-
5.4.3	When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis?	Chatzidionysiou K, et al.	-	-	-	J Intern Med. 2011; 269(6): 614-625.	参考文献	-
5.4.4	Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis.	De Benedetti F, et al.	-	-	-	Curr Opin Rheumatol. 1997;9(5):428-433.	参考文献	-
5.4.5	Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050.	Fridman JS, et al.	-	-	-	J Immunol. 2010;184(9):5298-5307.	参考文献	-
5.4.6	Incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the elective pediatric orthopaedic patient.	Georgopoulos G, et al.	-	-	-	J Pediatr Orthop. 2016;36(1):101-109.	参考文献	-
5.4.7	The humanistic and economic burden of juvenile idiopathic arthritis in the era of biologic medication.	Gidman W, et al.	-	-	-	Curr Rheumatol Rep. 2015; 17:31.	参考文献	-
5.4.8	Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target.	Hinze C, et al.	-	-	-	Nat Rev Rheumatol. 2015; 11(5): 290-300.	参考文献	-
5.4.9	Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis.	Lepore L, et al.	-	-	-	Clin Exp Rheumatol. 1994;12(5):561-565.	参考文献	-
5.4.10	Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.	Lovell DJ, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2000;342(11):763-769.	参考文献	-

5.4.11	Update on treatment of arthritis in children: new treatments, new goals.	Lovell DJ.	-	-	-	Bull NYU Hosp Jt Dis. 2006; 64(1-2): 72-76.	参考文献	－
5.4.12	Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes.	Mangge H, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 1995;38(2):211-220.	参考文献	－
5.4.13	2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritic, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis.	Onel KB, et al.	-	-	-	Arthritis Rheumatol. 2022;74(4):553-569.	参考文献	－
5.4.14	The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention.	O'Shea JJ, et al.	-	-	-	Ann Rev Med. 2015;66: 311-328.	参考文献	－
5.4.15	International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001.	Petty RE, et al.	-	-	-	J Rheumatol. 2004;31: 390-392	参考文献	－
5.4.16	Juvenile idiopathic arthritis.	Prakken B, et al.	-	-	-	Lancet. 2011;377 :2138-2149.	参考文献	－
5.4.17	Juvenile idiopathic arthritis.	Ravelli A, et al.	-	-	-	Lancet. 2007;369 (9563):767-778.	参考文献	－
5.4.18	Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis. 1st ed.	Ravelli A.	-	-	-	Adis Cham. 2016	参考文献	－
5.4.19	Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force.	Ravelli A, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2018;77(6):819-828.	参考文献	－
5.4.20	The JAK/STAT signaling pathway.	Rawlings JS, et al.	-	-	-	J Cell Sci. 2004;117 (8):1281-1283.	参考文献	－

5.4.21	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications.	Ringold S, et al.	-	-	-	Arthritis & Rheumatism. 2013;65(3):2499-2512	参考文献	-
5.4.22	2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis.	Ringold S, et al.	-	-	-	Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):846-863.	参考文献	-
5.4.23	Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis.	Rooney M, et al.	-	-	-	Br J Rheumatol. 1995;34(5):454-460.	参考文献	-
5.4.24	Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis.	Rooney M, et al.	-	-	-	Rheumatology (Oxford). 2000;39(4):432-438.	参考文献	-
5.4.25	Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.	Ruperto N, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2010;62(6):1792-1802.	参考文献	-
5.4.26	Age-Appropriate Pediatric Dosage Forms in Japan: Insights into End-User Perceptions From an Observational Cross-Sectional Survey Assessing the Acceptability of Oral Formulation.	Saito J, et al.	-	-	-	Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2019;53(4):455-471.	参考文献	-
5.4.27	Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis.	Selvaag AM, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2016;75(1):190-195.	参考文献	-

5.4.28	The Risk of Hypersensitivity Associated with Biologic Use among Medicare Patients with Rheumatoid Arthritis.	Yun H, Xie F, et al.	-	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(10):1526-1534.	参考文献	－
5.4.29	Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches.	Zaripova LN, et al.	-	-	-	Pediatr Rheumatol. 2021;19(1):135.	参考文献	－
5.4.30	若年性特発性関節炎 －病型分類からみたJIAの正しい理解－	秋岡親司	-	-	-	日本臨床免疫学会会誌. 2016;39(6):513-521.	参考文献	－
5.4.31	成人期移行直前のJIAの臨床像とその特性	武井修治	-	-	-	平成27年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業） 「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業の在り方に関する研究」分担研究報告書. 2015	参考文献	－