

オルミエント®錠4mg
オルミエント®錠2mg

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬

処方箋医薬品^注

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Olumiant® tablets

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

1. 警告

（効能共通）

- * 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1-15.1.3参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

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

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

（関節リウマチ）

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

（効能共通）

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

（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症）

- ** 2.5 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- ** 2.6 重度の腎機能障害を有する患者 [7.3、9.2.1、16.6.1参照]
- ** 2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]
- ** 2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者 [8.3、9.1.11、11.1.3参照]
- （SARS-CoV-2による肺炎）
- 2.9 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m²未満）の患者 [7.8、9.2.2、16.6.1参照]
- 2.10 リンパ球数が200/mm³未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
有効成分	1錠中バリシチニブとして4mg	1錠中バリシチニブとして2mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、三酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

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

**4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○アトピー性皮膚炎^注

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

5.2 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.6-17.1.8参照]

5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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

〈円形脱毛症〉

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

**5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

**7.2 本剤4mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、本剤2mg 1日1回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.10、17.1.11参照]

**7.3 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.4、9.2.5、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m 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〉

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キナーゼ（JAK）阻害剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

〈アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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

7.8 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。重度の腎機能障害（15≤eGFR<30mL/分/1.73m²）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、下表を参考に投与することができる。[2.9、9.2.2-9.2.5、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.5、9.1.1、9.1.3参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.3、2.7、2.8、2.10、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.7参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の5～10倍以上に上昇した症例も報告されている。[9.3、11.1.4参照]

**8.9 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[15.1.2、15.1.3参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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

〈円形脱毛症〉

**8.13 本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

- インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.8 C型肝炎患者

臨床試験では除外されている。

9.1.9 好中球減少（好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満を除く）のある患者

好中球数が低い患者（ $1000/\text{mm}^3$ 未満）については投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.3、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

**9.1.10 リンパ球減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満、SARS-CoV-2による肺炎の場合はリンパ球数 $200/\text{mm}^3$ 未満を除く）のある患者
リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

**9.1.11 ヘモグロビン値減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はヘモグロビン値 8g/dL 未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.3、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

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

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

**9.2.1 重度の腎機能障害患者

投与しないこと。[2.6、7.3、16.6.1参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

9.2.2 透析患者又は末期腎不全（eGFRが $15\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 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（ $15 \leq \text{eGFR} < 30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ ）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、 2mg を48時間ごとに投与することができる。本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.8、16.6.1参照]

〈効能共通〉

9.2.4 中等度の腎機能障害患者

2mg 1日1回投与に減量し、慎重に投与すること。[7.3、7.8、16.6.1参照]

9.2.5 軽度の腎機能障害患者

[7.3、7.8、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験で除外されている。[8.8、11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ2.3倍及び6.3倍であった。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は4.1倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は1.8倍であった¹⁾。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [7.1、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。2mg 1日1回投与に減量するなど、用量に注意すること。	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 感染症

带状疱疹 (2.8%)、肺炎 (0.6%)、ニューモシスティス肺炎 (0.1%未満)、敗血症 (0.1%未満)、結核 (0.1%未満) 等の重篤な感染症 (日和見感染症を含む) があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.4、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 消化管穿孔 (0.1%未満)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

**11.1.3 好中球減少 (0.9%)、リンパ球減少 (1.1%)、ヘモグロビン減少 (0.1%)

好中球数:本剤投与開始後、継続して500~1000/mm³である場合は、1000/mm³を超えるまでは本剤の投与を中断すること。
リンパ球数:本剤投与開始後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者では500/mm³未満、SARS-CoV-2による肺炎患者では200/mm³未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。
ヘモグロビン値:関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者において、本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中断すること。
[2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11参照]

**11.1.4 肝機能障害、黄疸

AST (0.8%)、ALT (1.0%) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがある。[8.8、9.3参照]

11.1.5 間質性肺炎 (0.1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断 (β -Dグルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

**11.1.6 静脈血栓塞栓症 (0.2%^{注1)}、1.0%^{注2)})

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

注1) 関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及び円形脱毛症患者を対象とした臨床試験における発現割合

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験及び長期試験の併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率 (95%信頼区間) は、本剤2mg投与群で3.55 (2.07, 5.68)、4mg投与群で5.77 (3.77, 8.45) であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の

被験者数で調整した100人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率（発現率:95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で1.21（1.48:0.6, 2.9）、4mg群で3.1（3.0:1.8, 4.8）であった。円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で0.5（0.1, 1.7）、4mg群で0.7（0.2, 1.6）であった。[1.1, 1.2.1, 2.5参照]

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

関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析において、本剤投与群での年齢・性別で調整して算出した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR（標準化罹患比）は0.96（95%信頼区間:0.67, 1.35）であった。既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR 1.05（95%信頼区間:1.01, 1.09）²⁾と比較し、大きな違いは認められなかった。

また投与期間別の発現状況は表の通りであった。[1.1, 8.9参照]

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

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

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

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

円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤4mg投与群で0.3（95%信頼区間:0.0, 1.0、発現割合:0.4%、2/540例）であり、本剤2mg投与群で発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤2mg投与群で0.2（95%信頼区間:0.0, 1.3、発現割合:0.3%、1/365例）であり、本剤4mg投与群で発現は認められなかった。

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

***15.1.3 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対**

象としたJAK阻害剤トファシ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^{註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^{註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} ^{註1)} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{註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）

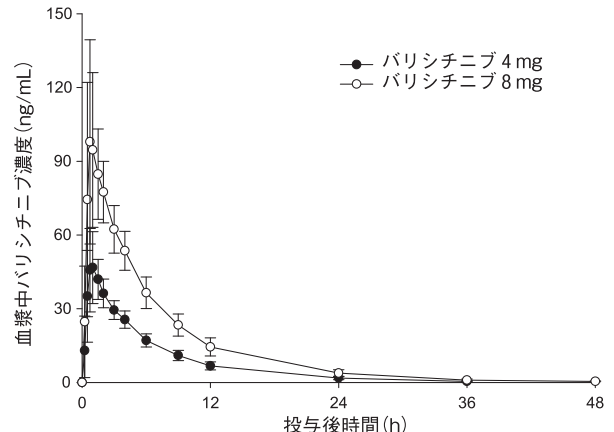


図1) 健康被験者にバリシチニブ4及び8mg^{註7)}を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

**16.1.2 反復投与

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

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4mgを単回経口投与及び4μgを単回静脈内投与^{註7)}したとき、バリシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった⁷⁾。

16.2.2 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べAUC_{0-∞}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^{註7)}を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ11%及び18%低下した⁸⁾。

16.3 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4μgを単回静脈内投与^{注7)}したときの分布容積は76Lであった⁷⁾。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約50%であった (*in vitro*)⁹⁾。

16.4 代謝

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝にCYP3A4が関与することが示された¹⁰⁾。外国人健康被験者6例に¹⁴Cで標識したバリシチニブ10mg^{注7)} (100μCi) を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約5%に相当する3種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約1%に相当する1種類の酸化代謝物が検出された¹¹⁾。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

正常な腎機能を有する被験者 (10例)、軽度 (10例) 及び中等度 (10例) の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ10mg^{注7)} を、重度の腎機能障害を有する被験者 (8例) にバリシチニブ5mg^{注7)} を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴いAUC_{0-∞}は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正したAUC_{0-∞}は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ41%、122%、305%増加し、C_{max}はそれぞれ16%、46%、40%増加した¹²⁾ (外国人データ)。[2.6、2.9、7.3、7.8、9.2.1-9.2.5参照]

16.6.2 肝機能障害患者

正常な肝機能を有する被験者8例及びChild-Pugh分類Bの中等度肝機能障害を有する被験者8例にバリシチニブ4mgを単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブのAUC_{0-∞}は2%低下し、C_{max}は8%増加した¹³⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3Aの基質であった¹⁰⁾。また、*in vitro* 試験の結果、バリシチニブはOAT3、P-gp、BCRP及びMATE2-Kトランスポーターの基質であった¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブのAUC_{0-∞}は約2倍に増加した¹⁸⁾ (外国人データ)。[7.1、10.2参照]

表2) 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響¹⁸⁾⁻²³⁾

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC _{0-∞}	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_{τ,ss}、C_{max,ss}

注4) 幾何平均値の比

16.7.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6においてIC₅₀が算出可能な程度の代謝阻害は認められず (IC₅₀>20μmol/L)、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった^{24),25)}。*In vitro* 試験の結果、バリシチニブはP-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1に対してそれぞれ50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1 (IC₅₀>100μmol/L)、OAT2 (IC₅₀=99.1μmol/L)、OAT3 (IC₅₀=8.4μmol/L)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1 (IC₅₀=6.9μmol/L)、OCT2 (IC₅₀=11.6μmol/L)、OATP1B3 (IC₅₀=49.4μmol/L)、BCRP (IC₅₀=50.3μmol/L)、MATE1 (IC₅₀=76.7μmol/L)、MATE2-K (IC₅₀=13.7μmol/L) を阻害した^{15),17),26)-29)}。

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

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC _{0-∞}	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)
レボノルゲステレル (CYP3A基質)	150μg 単回	10mg 1日1回	0.869 (0.770, 0.980)	0.995 (0.907, 1.09)
ジゴキシン (P-gp基質)	0.25mg 1日1回	10mg 1日1回	0.900 ^{注5)} (0.866, 0.935)	0.882 ^{注5)} (0.819, 0.950)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5~25mg 週1回	10mg 1日1回	1.03 ^{注5),注6)} (0.941, 1.13)	0.95 ^{注5),注6)} (0.86, 1.05)

注5) AUC_{τ,ss}、C_{max,ss}

注6) 幾何平均値の比

注7) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(開節リウマチ)

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

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

表1) 投与12週時のACR20、50、70改善率 (mITT集団)

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率 ^{注1)}	69.6 (339/487)	61.2 (202/330)	40.2 (196/488)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) ^{注2)} p値 ^{注3),注4)}	29.4 (23.5, 35.4) p=0.001	21.0 (14.2, 27.9)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間) ^{注2)}	8.4 (1.7, 15.1) ^{注5)}	—	—
	ACR50改善率 ^{注1)}	45.0 (219/487)	34.8 (115/330)	16.8 (82/488)
	ACR70改善率 ^{注1)}	18.9 (92/487)	12.7 (42/330)	4.7 (23/488)
日本人部分集団	ACR20改善率 ^{注1)}	66.7 (62/93)	60.3 (38/63)	34.4 (32/93)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) ^{注2)}	32.3 (18.7, 45.9)	25.9 (10.4, 41.4)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間) ^{注2)}	6.3 (-9.1, 21.8)	—	—
	ACR50改善率 ^{注1)}	47.3 (44/93)	30.2 (19/63)	15.1 (14/93)
	ACR70改善率 ^{注1)}	16.1 (15/93)	23.8 (15/63)	1.1 (1/93)

% (例数)

注1) ノンレスポンス補完法

注2) Newcombe-Wilson法 (連続修正なし)

注3) 地域、ベースラインの骨びらんスコア (1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上) 及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注4) Graphical approachにより多重性を調整

注5) 4mg本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア (modified Total Sharp Score、mTSS) で評価した結果、プラセボ投与群に比べ、本剤投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた^{33),34)}。

表2) 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量 (mITT集団)

	本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団			
ベースライン	42.46±50.11 (473)	44.35±51.02 (312)	44.64±50.05 (452)
投与24週時 ^{注6)}	42.88±50.21 (470)	44.64±51.12 (312)	45.48±50.07 (452)
ベースラインからの変化量 ^{注6)}	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) ^{注7)}	-0.49 (-0.73, -0.25)	-0.56 (-0.83, -0.29)	—
p値 ^{注7),注8)}	p=0.001		
日本人部分集団			
ベースライン	44.66±51.60 (91)	31.17±31.84 (61)	42.98±54.02 (90)
投与24週時 ^{注6)}	45.01±51.45 (91)	31.28±31.89 (61)	44.29±53.67 (90)
ベースラインからの変化量 ^{注6)}	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) ^{注7)}	-0.95 (-1.52, -0.38)	-1.27 (-1.91, -0.63)	—

平均値±標準偏差 (例数)

注6) 線形外挿法

注7) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア (1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上) 及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

注8) Graphical approachにより多重性を調整

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

表3) 投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

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

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

抗リウマチ薬の使用経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者584例 (日本人104例を含む) を対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施した。本剤単独投与群には本剤4mgを1日1回、本剤+MTX併用投与群には本剤4mgを1日1回及びMTXを1週間に1回、MTX単独投与群にはMTXを1週間に1回経口投与した。本剤単独投与群における24週時のACR20改善率 (主要評価項目) は、MTX単独投与群に比べて高く、非劣性が検証された^{35),36)}。

表4) 投与24週時のACR20、50、70改善率 (mITT集団)

	本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団			
ACR20改善率 ^{注9)}	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
MTX単独群との差 (95%信頼区間) ^{注10)}	14.8 (5.5, 24.1) ^{注13)}	16.2 (7.7, 24.8)	—
p値 ^{注11),注12)}		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) ノンレスポンス補完法

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足及び足のX線スコア (mTSS) で評価した結果、MTX単独投与群に比べ、本剤+MTX併用投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた^{35),36)}。

表5) 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量 (mITT集団)

	本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団			
ベースライン	13.32±27.03 (154)	11.40±20.16 (199)	11.82±22.19 (192)
投与24週時 ^{注14)}	13.26±26.44 (152)	11.77±20.30 (198)	12.45±22.38 (191)
ベースラインからの変化量 ^{注14)}	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
MTX群との差 (95%信頼区間) ^{注15)}	-0.22 (-0.52, 0.08)	-0.32 (-0.60, -0.04)	—
p値 ^{注15),注16)}	p=0.158	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%)、アラニアミノトランスフェラーゼ増加10例 (4.7%) であった。

表6) 投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの有害事象

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

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

MTXを含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬 (cDMARD) に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者684例 (日本人21例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤 (4又は2mg) を1日1回経口投与した。12週時のACR20改善率 (主要評価項目) は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた^{37),38)}。

表7) 投与12週時のACR20、50、70改善率 (mITT集団)

	本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団			
ACR20改善率 ^{注17)}	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) ^{注18)}	26.5 (17.6, 35.3)	22.2 (13.2, 31.2)	—
p値 ^{注19),注20)}	p=0.001	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) ノンレスポンス補完法

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足及び足のX線スコア (mTSS) を評価した結果は以下の通りであった^{37),38)}。[7.2参照]

表8) 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量 (mITT集団)

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

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

腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者527例 (日本人20例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤 (4又は2mg) を1日1回経口投与した。本剤4mg投与群における12週時のACR20改善率 (主要評価項目) は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた^{39),40)}。[7.2参照]

表10) 投与12週時のACR20、50、70改善率 (mITT集団)

	本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
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)
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) ノンレスポンス補完法

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
有害事象	70.7% (123/174)	77.4% (137/177)	63.6% (112/176)
重篤な有害事象	4.0% (7/174)	10.2% (18/177)	7.4% (13/176)
投与中止に至った有害事象	5.2% (9/174)	8.5% (15/177)	4.5% (8/176)

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

継続投与試験として、本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤4mgの1日1回投与を15ヶ月以上継続され、低疾患活動性 (Clinical disease activity index (CDAI) ≤10) 又は寛解 (CDAI ≤2.8) を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤4mg継続投与又は本剤2mgへの減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった⁴¹⁾。[7.2参照]

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

表12) 再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解達成率^{注27)}

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

% (例数)、ノンレスポンス補完法

注27) 2016年1月1日データカットオフ

(アトピー性皮膚炎)

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

日本の分類でミディアム〜ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分であった中等症から重症^{注28)}のアトピー性皮膚炎患者329例 (日本人63例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、プラセボ又は本剤 (4又は2mg) を1日1回経口投与した^{注29)}。本剤4mg投与群における16週時に治験担当医師による総合評価 (Investigator's Global Assessment: IGA^{注30)}) スコアが0又は1、かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善 (IGA (0,1)) を達成した被験者の割合及び16週時にEczema Area and Severity Index (EASI) スコアでベースラインからの75%以上の改善 (EASI-75) を達成した被験者の割合 (いずれも主要評価項目) は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた⁴²⁾。[5.2, 7.2参照]

注28) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注29) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注30) vIGA-ADTM scale (International Eczema Council 2017)

表13) 投与16週時の有効性成績 (ITT集団)

	本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
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)、ノンレスポンス補完法

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 (JAH) 試験]

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症^{注37)}のアトピー性皮膚炎患者624例(日本人111例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤(4、2又は1mg)を1日1回経口投与した^{注38)}。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合(いずれも主要評価項目)は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた⁴³⁾。[5.2、7.2参照]

注37) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注38) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表15) 投与16週時の有効性成績 (ITT集団)

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

注39) % (例数)、ノンレスポンス補完法

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

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

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

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

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

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

表16) 投与16週時までの有害事象

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

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

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症^{注45)}のアトピー性皮膚炎患者615例(日本人112例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤(4、2又は1mg)を1日1回経口投与した^{注46)}。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA(0,1)を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合(いずれも主要評価項目)は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた⁴⁴⁾。[5.2、7.2参照]

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

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

表17) 投与16週時の有効性成績 (ITT集団)

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

注47) % (例数)、ノンレスポンス補完法

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

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

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

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

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

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

表18) 投与16週時までの有害事象

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

(SARS-CoV-2による肺炎)

17.1.9 国際共同第III相試験 [ACTT-2試験]

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者1033例(日本人1例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した⁴⁵⁾、⁴⁶⁾。レムデシビル併用下、プラセボ又は本剤4mgを1日1回最長14日間経口投与した。レムデシビルは投与初日に200mg、2～10日目は100mgを1日1回静脈内投与した。なお、退院した場合には治験薬及びレムデシビルの投与を中止することとした。

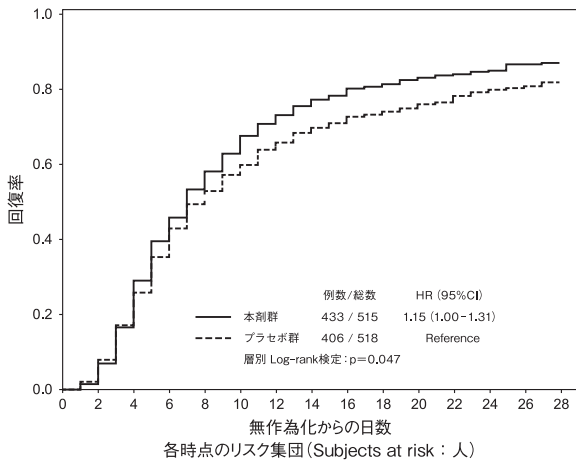
また、本試験では静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、本剤群94.3%、プラセボ群94.5%の患者においてヘパリン(低分子ヘパリンを含む)が併用投与されていた。

本試験の主な選択・除外基準は下表の通りであった。

表19) ACTT-2試験の主な選択・除外基準

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

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



各時点のリスク集団 (Subjects at risk : 人)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
本剤群	515	497	418	270	186	121	84	30							
プラセボ群	518	495	417	284	211	156	118	44							

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

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

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

NE:Not Estimated

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

注54) ベースラインにおける実際の順序尺度に基づく結果

注55) 重症度 (中等症、重症) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

注56) 重症度 (中等症、重症) を共変量とした比例オッズモデル

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

表21) 各群における有害事象の発現割合^{注58)}

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

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

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

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

重症 (Severity of Alopecia Tool [SALT] ^{注59)} スコア50~94) 又は極めて重症 (SALTスコア95~100) の円形脱毛症を有する患者^{注60)} を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

第III相パートでは654例 (日本人を含まない) を対象に、プラセボ又は本剤 (4又は2mg) を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した患者の割合 (主要評価項目) は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた^{47)、48)}。[5.6、7.2参照]

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

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

表22) 投与36週時の有効性成績 (第III相パート、FAS集団)

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

注61) ノンレスポンス補完法

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

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

注64) 地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間 (<4年、≥4年)、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注65) ClinRO (医療者評価アウトカム) による眉毛脱毛のスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者 (ベースラインでClinROによる眉毛脱毛のスコアが2以上であった) の割合

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

第III相パートの投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群ではざ瘡7例 (3.8%)、上咽頭炎4例 (2.2%)、上気道感染3例 (1.6%)、本剤4mg群では血中クリアチンホスホキナーゼ増加13例 (4.6%)、ざ瘡11例 (3.9%)、上気道感染8例 (2.9%) であった。

表23) 投与36週時までの有害事象 (第III相パート)

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

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

重症 (SALT^{注59)} スコア50~94) 又は極めて重症 (SALTスコア95~100) の円形脱毛症を有する患者^{注60)} 546例 (日本人41例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤 (4又は2mg) を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した被験者の割合 (主要評価項目) は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた^{48), 49)}。[5.6、7.2参照]

表24) 投与36週時の有効性成績 (FAS集団)

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

投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では嘔吐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%)、さ瘡4例 (1.7%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例 (1.7%)、頭痛4例 (1.7%) であった。

表25) 投与36週時までの有害事象

	本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
有害事象	68.4% (106/155)	66.1% (154/233)	63.0% (97/154)
重篤な有害事象	2.6% (4/155)	3.4% (8/233)	1.9% (3/154)
投与中止に至った有害事象	2.6% (4/155)	2.6% (6/233)	2.6% (4/154)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際にJAKが介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中でJAK自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) がリン酸化される。リン酸化されたSTATは核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する⁵⁰⁾。バリシチニブはJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する⁵¹⁾。

18.2 JAK阻害活性

バリシチニブはJAK1/JAK2の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験でJAK1、JAK2、TYK2及びJAK3活性を阻害し、その阻害作用のIC₅₀はそれぞれ、5.9、5.7、53及び>400nMである (*in vitro*)⁵¹⁾。

18.3 IL-6 により誘導されるSTAT3 リン酸化の阻害作用

バリシチニブを投与した健康被験者の全血を用いたアッセイにおいて、IL-6により誘導されるSTAT3 リン酸化を用量依存的に阻害した。その阻害作用はバリシチニブ投与2時間後に最大になり、STAT3 リン酸化レベルは24時間後にほぼベースラインに戻った。IL-6 (JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達) 又はトロンボポエチン (JAK2/JAK2 を介したシグナル伝達) のどちらかで刺激した場合にも同様の阻害効果が認められた (*in vitro*)⁵²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:バリシチニブ (Baricitinib) [JAN]

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

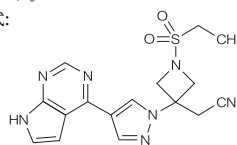
分子式:C₁₆H₁₇N₇O₂S

分子量:371.42

性状:白色の粉末である。

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

化学構造式:



融点:約213°C

**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)
30錠 [5錠 (PTP) ×6]
(オルミエント錠2mg)
30錠 [5錠 (PTP) ×6]

23. 主要文献

- 社内資料: バリシチニブの生殖発生毒性試験(2017年7月3日承認, CTD 2.6.6)
- Smitten AL, et al.: Arthritis Res. Ther. 2008; 10(2): R45
- 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 2.7.2.2.1.2, 2.7.1.2.3.1)
- 社内資料: 関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.3.1.9.4.1)
- 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.2.3.1.5.1)
- 社内資料: 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)
- 社内資料: 相対的バイオアベイラビリティを検討した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.2.1)
- 社内資料: 外国人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.3.2)
- 社内資料: 蛋白結合(*in vitro*); ラット、イヌ及びヒト血清及び血漿 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.1)
- 社内資料: 代謝に関連するヒトCYP分子種の同定(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.1)
- 社内資料: 放射性標識体投与時の薬物動態試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.5, 2.7.2.3.1.6)
- 社内資料: 腎機能障害被験者における薬物動態試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1)
- 社内資料: 肝機能障害被験者における薬物動態試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2)
- 社内資料: P-gpの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
- 社内資料: BCRPの基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2, 2.7.2.2.1.4.3)
- 社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
- 社内資料: MATE1及びMATE2-Kの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
- 社内資料: プロベネシドとの薬物相互作用試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.4)
- 社内資料: ネ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)
- 社内資料: リファンピシンの薬物相互作用試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.2)
- 社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.3)
- 社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.6)
- 社内資料: メトトレキサートとの薬物相互作用試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.4, 2.7.2.2.2.3.1.7)
- 社内資料: CYPの阻害についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.1)
- 社内資料: CYPの誘導についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.2)
- 社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3を阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
- 社内資料: OAT2を阻害する可能性の評価(*in vitro*)
- 社内資料: OATP1B3の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
- 社内資料: BCRPを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
- 社内資料: シンバスタチンとの薬物相互作用試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.1)
- 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.2)

- 32) 社内資料: ジゴキシンの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.3.2.3)
- 33) 社内資料: MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEAM(JADV)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.6)
- 34) Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
- 35) 社内資料: 抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEGIN(JADZ)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.7)
- 36) Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517
- 37) 社内資料: MTXを含むcDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BUILD(JADX)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.5)
- 38) Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
- 39) 社内資料: TNF阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEACON(JADW)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.4)
- 40) Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
- 41) 社内資料: 関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの長期安全性及び有効性を検討する多施設共同第III相試験(RA-BEYOND(JADY)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.8)
- 42) 社内資料: 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に外用コルチコステロイドと併用した多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD7(JAIY)試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.6.5)
- 43) 社内資料: 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD1(JAHL)試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.6.3)
- 44) 社内資料: 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD2(JAHM)試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.6.4)
- *45) 社内資料: NIAID ACTT-2試験(2021年4月23日承認, CTD 2.5.4, 2.5.5)
- 46) Kalil AC, et al.: N. Engl. J. Med. 2021; 384(9): 795-807
- **47) 社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第II/III相試験(BRAVE-AA1(JAHO)試験)
- **48) King B, et al.: N. Engl. J. Med. 2022; 386(18): 1687-1699
- **49) 社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BRAVE-AA2(JAIR)試験)
- 50) Higashi Y.; Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
- 51) Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
- 52) Shi JG, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2014; 54(12): 1354-1361

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号