2026 年 6 月改訂（第 20 版）

日本標準商品分類番号
873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

バリシチニブ錠
バリシチニブ内用懸濁液

オルミエント®錠 4 mg
オルミエント®錠 2 mg
オルミエント®錠 1 mg
オルミエント®内用懸濁液 2 mg/mL

Olumiant® tablets
Olumiant® oral suspension

剤形	フィルムコーティング錠 経口液剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	4 mg 錠：1 錠中にバリシチニブとして 4 mg 含有 2 mg 錠：1 錠中にバリシチニブとして 2 mg 含有 1 mg 錠：1 錠中にバリシチニブとして 1 mg 含有 内用懸濁液 2 mg/mL：1 mL 中バリシチニブとして 2 mg 含有			
一般名	和 名：バリシチニブ（JAN） 洋 名：Baricitinib（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	4 mg 錠 2 mg 錠	2017 年 7 月 3 日	2017 年 8 月 30 日	2017 年 9 月 1 日
	1 mg 錠	2024 年 3 月 26 日	2024 年 5 月 22 日	2024 年 6 月 17 日
	内用懸濁液 2 mg/mL	2026 年 3 月 12 日	2026 年 5 月 20 日	
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本イーライリリー株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口 TEL　0120-360-605 医療関係者向けホームページ：medical.lilly.com/jp			

本 IF は 2026 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担 当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5．臨床成績」や「XII．参考資料」，「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等

の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 4
3. 製品の製剤学的特性 7
4. 適正使用に関して周知すべき特性 7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 7
6. RMPの概要 8

Ⅱ. 名称に関する項目 9
1. 販売名 9
2. 一般名 9
3. 構造式又は示性式 9
4. 分子式及び分子量 9
5. 化学名（命名法）又は本質 10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 10

Ⅲ. 有効成分に関する項目 11
1. 物理化学的性質 11
2. 有効成分の各種条件下における安定性 11
3. 有効成分の確認試験法、定量法 12

Ⅳ. 製剤に関する項目 13
1. 剤形 13
2. 製剤の組成 14
3. 添付溶解液の組成及び容量 14
4. 力価 14
5. 混入する可能性のある夾雑物 14
6. 製剤の各種条件下における安定性 14
7. 調製法及び溶解後の安定性 15
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 15
9. 溶出性 15
10. 容器・包装 15
11. 別途提供される資材類 16
12. その他 16

Ⅴ. 治療に関する項目 17
1. 効能又は効果 17
2. 効能又は効果に関連する注意 17
3. 用法及び用量 19
4. 用法及び用量に関連する注意 23
5. 臨床成績 29

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 182
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 182
2. 薬理作用 182

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 198
1. 血中濃度の推移 198
2. 薬物速度論的パラメータ 205
3. 母集団（ポピュレーション）解析 207
4. 吸収 209
5. 分布 209
6. 代謝 211
7. 排泄 212
8. トランスポーターに関する情報 213
9. 透析等による除去率 213
10. 特定の背景を有する患者 214
11. その他 215

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 216
1. 警告内容とその理由 216
2. 禁忌内容とその理由 217
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 218
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 218
5. 重要な基本的注意とその理由 218
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 221
7. 相互作用 227
8. 副作用 228
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 291
10. 過量投与 291

11. 適用上の注意 291
12. その他の注意 292

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 296
1. 薬理試験 296
2. 毒性試験 297

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 303
1. 規制区分 303
2. 有効期間 303
3. 包装状態での貯法 303
4. 取扱い上の注意 303
5. 患者向け資材 303
6. 同一成分・同効薬 303
7. 国際誕生年月日 303
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 304
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 304
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 304
11. 再審査期間 304
12. 投薬期間制限に関する情報 304
13. 各種コード 305
14. 保険給付上の注意 305

ⅩⅠ. 文献 308
1. 引用文献 308
2. その他の参考文献 312

ⅩⅡ. 参考資料 313
1. 主な外国での発売状況 313
2. 海外における臨床支援情報 316

ⅩⅢ. 備考 320
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 320
2. その他の関連資料 321

略語表

略語	略語内容
AAK1	AP2関連プロテインキナーゼ1（AP2-associated protein kinase 1）
ACR	米国リウマチ学会
ACR20	米国リウマチ学会の20%改善基準
ACR50	米国リウマチ学会の50%改善基準
ACR70	米国リウマチ学会の70%改善基準
ADSS	Atopic Dermatitis Sleep Scale
A_e	尿中排泄量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC(0-t_{last})$	0時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク
BIKE	BMP2-inducible kinase
BMI	体格指数
BSA	体表面積
bDMARD	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
CCDS	企業中核データシート
CDAI	臨床疾患活動性指標
CDLQI	小児の皮膚の状態に関するアンケート
CHAQ	小児健康調査質問票
Chk	チェックポイントキナーゼ
CHQ-PF50	小児の健康評価に関する質問票-保護者の回答フォーム50
CL/F	見かけの全身クリアランス
ClinRO	医療者評価アウトカム
CLnr/F	見かけの腎外クリアランス
CLr	腎クリアランス
CLr/F	見かけの腎クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
cMET	受容体型チロシンキナーゼ
COVID-19	SARS-CoV-2による感染症（新型コロナウイルス感染症：coronavirus disease 2019）
CRP	C反応性タンパク
csDMARD	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DAS28	28関節による疾患活動性スコア
DAS28-hsCRP	28可動関節数及び高感度C反応性タンパクレベルを用いた疾患活動性スコア
DLQI	皮膚の状態に関するアンケート
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-50	EASIスコアでベースラインからの50%以上の改善
EASI-75	EASIスコアでベースラインからの75%以上の改善
EASI-90	EASIスコアでベースラインからの90%以上の改善

略語	略語内容
ECMO	体外式膜型人工肺
eGFR	推算糸球体ろ過量
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
ESR	赤血球沈降速度
ESRD	末期腎不全
EUA	緊急使用許可
EULAR28	欧州リウマチ学会(European League Against Rheumatism:EULAR)による28関節の改善基準
FAS	Full Analysis Set:最大の解析対象集団
f_e	尿中排泄率
GAK	サイクリンG関連キナーゼ(Cyclin G-associated kinase)
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GDF	成長分化因子
GM-CSF	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HAQ-DI	健康評価質問票機能障害指数
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA
hsCRP	高感度C反応性タンパク
IC_{50}	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン
IGA	治験担当医師による総合評価
IGA(0,1)	IGAスコアが0又は1
IL	インターロイキン
Itch NRS	かゆみの点数評価スケール
ITT	無作為割付されたすべての患者
JADAS-27	27関節による若年性関節炎疾患活動性スコア
JAK	ヤヌスキナーゼ
JSpADA	Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity
LOCF	最終観測値による欠測値の補完
LSM	最小二乗平均値
MACE	心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events)
MATE	Multidrug And Toxin Extrusion
mBOCF	ベースライン観測値による欠測値の補完(修正版)
MCP	単球走化性タンパク質
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
MMRM	繰り返し測定法に関する混合効果モデル
mITT	無作為化され、少なくとも1回治験薬が投与された全被験者(修正版)
mLOCF	最終観測値による欠測値の補完(修正版)
mTSS	トータルシャープスコア(修正版)
MTX	メトトレキサート
NAK	Numb関連キナーゼ(numb-associated kinase)
NIAID順序尺度	National Institute of Allergy and Infectious Disease 順序尺度
NK	ナチュラルキラー
NRI	ノンレスポンダー補完法

略語	略語内容
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PedACR100	米国リウマチ学会の小児における100%改善基準
PedACR30	米国リウマチ学会の小児における30%改善基準
PedACR50	米国リウマチ学会の小児における50%改善基準
PedACR70	米国リウマチ学会の小児における70%改善基準
PedACR90	米国リウマチ学会の小児における90%改善基準
P-gp	P-糖タンパク質
pKa	酸解離定数
PopPK	母集団薬物動態
PRO	患者報告アウトカム
pSTAT	リン酸化STAT
PTX	ペントラキシン関連蛋白
QT/QTc	心電図QT間隔／心拍数で補正したQT間隔
rAIA	アジュバント関節炎
SALT	Severity of Alopecia Tool
$SALT_{30}$	SALTスコアのベースラインからの30%以上の改善
$SALT_{50}$	SALTスコアのベースラインからの50%以上の改善
SARS-CoV-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2
SCF	幹細胞因子
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SCORAD-75	SCORADスコアでベースラインからの75%以上の改善
SDAI	簡易疾患活動性指標
SF-36	MOS Short-Form 36-Item Health Survey
SIR	標準化罹患比
Skindex-16 AA	円形脱毛症評価のためのSkindex-16改変版
Skin pain NRS	Skin Pain Numeric Rating Scale：皮膚疼痛の点数評価スケール
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SpO_2	経皮的動脈血酸素飽和度
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
TCNI	外用カルシニューリン阻害剤
TCS	ステロイド外用剤
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
TNF	腫瘍壊死因子
TYK	チロシンキナーゼ
VAS	Visual Analog Scale
V_{ss}/F	定常状態における見かけの分布容積
V_z/F	見かけの分布容積
V_1/F	見かけの中央コンパートメントの分布容積
λ_z	消失速度定数

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オルミエント（一般名：バリシチニブ）（以下、本剤）は、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する JAK 阻害剤である。Incyte 社が開発を始め、2010 年にイーライリリー・アンド・カンパニーにその開発が移管された。本剤は、2026 年 3 月時点で 80 以上の国や地域で承認されている。

〈関節リウマチ〉

関節リウマチは消耗性の疾患で、身体機能の低下、労働能力の低下、及び日常生活における困難など、患者に多くの負担を課する。未だに、推奨される治療目標である寛解や低疾患活動性を達成できない患者、長期投与に伴う効果の消失、忍容性や副作用の問題を経験する患者が多く存在する。

関節リウマチの病態に関与する炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-6（JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達）、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）（JAK2/JAK2 を介したシグナル伝達）、及びインターフェロン（JAK1/JAK2、JAK1/TYK2 を介したシグナル伝達）などは、JAK-STAT 経路を介してシグナルを伝達する。したがって、関節リウマチに関与するサイトカインシグナル伝達経路を標的とした JAK1 及び JAK2 の阻害剤は、炎症や細胞の活性化、免疫細胞の増殖を抑制する。本剤は、JAK1 及び JAK2 に対する阻害作用が強いことから開発薬剤として選択された [1)]。

本邦では、国内外における臨床試験［第 III 相臨床試験：RA-BEAM（JADV）、RA-BEGIN（JADZ）、RA-BEACON（JADW）試験など］の結果より関節リウマチに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2016 年 3 月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2017 年 7 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能又は効果で承認された。

なお、2017 年 9 月の発売と同時に、承認条件として設定された関節リウマチ患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）を実施し、2022 年 6 月に全例調査に関する承認条件を満たしたことが確認されたため、当該承認条件が解除された。

〈アトピー性皮膚炎〉

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患で、皮膚病変、激しいかゆみ、かゆみによる睡眠障害及び皮膚疼痛、及びこれらの症状によって引きおこされる QOL の低下を伴う。特に、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者では、日常生活への影響が大きいにもかかわらず、治療選択肢が限られている。

そのような中、アトピー性皮膚炎の発症機序にかかわる多数のサイトカイン（IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、IL-31 など）の主要なシグナル伝達経路（JAK-STAT 経路）を標的とした JAK1 及び JAK2 の阻害剤である本剤がアトピー性皮膚炎の新規の治療選択肢になりうると考えられた。

本邦では、国内外における臨床試験［第 III 相臨床試験：BREEZE-AD1（JAHL）、AD2（JAHM）、AD7（JAIY）試験など］の結果より成人アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2020 年 1 月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020 年 12 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎[注)]」の効能又は効果で追加承認された。 注）最適使用推進ガイドライン対象

さらに、国内外における臨床試験［第 III 相臨床試験：BREEZE-AD-PEDS（JAIP）試験］の結果より小児アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2023 年 3 月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請並び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い、2024 年 3

月に小児アトピー性皮膚炎の用法及び用量並びに 1 mg 錠の剤形が追加承認された。
〈SARS-CoV-2 による肺炎〉
SARS-CoV-2 による感染症（以下、COVID-19）は患者の多くが軽度の呼吸器疾患を通常、下気道に発症するが、一部の患者は、肺病変を伴う過炎症状態（発熱持続、炎症マーカーの上昇、多臓器不全）を呈する、サイトカインストームを発症する。重症例では、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、及び死亡に進行する可能性がある。現在、呼吸不全のある中等症から重症の患者では治療ニーズは十分に満たされていない。そこで、JAK1 及び JAK2 の阻害剤である本剤は、抗炎症作用を有し、COVID-19 に関連した炎症亢進状態及びサイトカインストームの軽減作用が期待されることから、開発薬剤として選択された。
本邦では、国際共同試験［第 III 相臨床試験：ACTT-2（K001）試験］の結果より、レムデシビル併用下における COVID-19 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2020 年 12 月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021 年 4 月に「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）」の効能又は効果で追加承認された。
〈円形脱毛症〉
円形脱毛症は、瘢痕を伴わない脱毛斑を生じる後天性脱毛症であり、免疫特権を失った毛包を標的とした自己免疫反応による慢性の臓器特異的自己免疫疾患と考えられている。
円形脱毛症による脱毛の程度は患者によって異なり、頭髪の一部又は全体や、顔面及び身体の脱毛に及ぶ場合などさまざまである。外見上の印象を大きく左右するため、患者自身の悩みは深く、QOL にも影響する疾患にもかかわらず、治療選択肢が限られている。
円型脱毛症の発症には多数のサイトカイン（IFN-γ、IL-2、IL-7、IL-15、IL-21 など）が関与している[2)]。そこで、それらのサイトカインのシグナル伝達経路（JAK-STAT 経路）を標的とした JAK1 及び JAK2 の阻害剤である本剤が円型脱毛症の新規の経口治療薬としての選択肢になりうると考えられた。
本邦では、国内外における臨床試験［第II/III相臨床試験：BRAVE-AA1（JAHO）試験、第III相臨床試験：BRAVE-AA2（JAIR）試験］の結果より成人円形脱毛症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2021 年 7 月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 6 月に「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）」の効能又は効果で追加承認された。
さらに、小児円形脱毛症患者を対象とした国内外における臨床試験［第 III 相臨床試験：BRAVE-AA-PEDS（JAIO 試験）］の青少年コホートの結果より、12 歳以上 18 歳未満の青少年円形脱毛症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2025 年 7 月に本剤の用法・用量の設定に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2026 年 6 月に用法及び用量の変更が承認された。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
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であり、病型により病態や治療、合併症、予後などが異なるものの、関節破壊、身体機能障害及び QOL の低下などの重篤な病態に至るリスクがある。患者の 25～70%で発症から 10 年を経過しても活動性を有する関節炎が認められ、40%以上の患者では成人期を迎えた時点でも活動性を有する関節炎が認められるが、日本ではこれまで若年性特発性関節炎に対する経口の分子標的薬は承認されておらず、治療選択肢は限られていた。
若年性特発性関節炎の病因は十分に解明されていないが、関節リウマチと同様の複数の免疫学的異常が認められ[3)]、IL-6 などの炎症性サイトカイン[4)]や TNFα が病態に関与すると考えられている[3)]。そこで、これらのサイト

カインのシグナル伝達経路（JAK-STAT 経路）を標的とした JAK1 及び JAK2 の阻害剤である本剤が若年性特発性関節炎の新規の経口治療薬としての選択肢になりうると考えられた。
本邦では、国内外における臨床試験［第 III 相臨床試験：JUVE-BASIS（JAHV）、JUVE-X（JAHX）試験］の結果より多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2023 年 3 月に本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請並び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い、2024 年 3 月に「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」の効能又は効果、用法及び用量並びに 1 mg 錠の剤形が追加承認された。
〈内用懸濁液〉
錠剤を嚥下困難な患者にもバリシチニブ治療の機会を提供可能とするため、内用懸濁液を開発した。健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験［第 I 相試験：JAGU 試験］で市販用錠剤との生物学的同等性が確認されたことに基づき、2025 年 4 月に剤形追加に係る新規承認申請を行い、2026 年 3 月に内用懸濁液の剤形が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

〈関節リウマチ〉

(1) 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を適応[注)]とした JAK1/JAK2 阻害剤である。

・ オルミエントは、関節リウマチの病態において重要な役割を担っている炎症性サイトカインのうち、IL-6、GM-CSF 及びインターフェロンγなどのシグナル伝達にかかわる JAK1/JAK2 の機能を選択的に阻害した(*in vitro*)。

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) メトトレキサート(MTX)に対して効果不十分で、中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験[RA-BEAM(JADV)試験]で、オルミエント 4 mg とプラセボとの比較において、関節リウマチの症状を改善した[注)]。

1) 投与 12 週時の ACR20 改善率において、優越性が検証された(主要評価項目)。
2) 投与 12 週及び 24 週時の SDAI/CDAI 寛解率において、有効性を示した(副次評価項目)。
3) 投与 24 週及び 52 週時の mTSS において、関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した(副次評価項目)。
4) 投与 12 週及び 24 週時の患者による関節痛の評価及び HAQ-DI などを含む ACR コアセットの各スコアが低下した(副次評価項目)。
5) 投与 12 週時の患者報告アウトカム(朝の関節のこわばりの持続時間・重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛)を改善した(副次評価項目)。

(「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

〈アトピー性皮膚炎〉

(1) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を適応[注)]とした JAK1/JAK2 阻害剤である。

・ オルミエントは、アトピー性皮膚炎の病態において重要な役割を担っている炎症性サイトカインのうち、IL-4、IL-13、IL-31 などのシグナル伝達にかかわる JAK1/JAK2 の機能を選択的に阻害した(*in vitro*)。

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 外用治療で効果不十分である中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相臨床試験[BREEZE-AD7(JAIY)試験]で、プラセボとの比較において、アトピー性皮膚炎の症状を改善した[注)]。

1) 投与 16 週時の IGA スコア≦1 達成率において、優越性が検証された(オルミエント 4 mg)(主要評価項目※)。
2) 投与 16 週時の EASI-75 達成率において、優越性が検証された(オルミエント 4 mg)(主要評価項目※)。
3) Itch NRS スコア平均変化率において、投与開始翌日(2 日目)にかゆみの改善で有意差が認められた(オルミエント 4 mg)(副次評価項目)。

※ co-primary endpoint

(「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(3) 外用コルチコステロイド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る中等症から重症の 2 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相臨床試験[BREEZE-AD-PEDS(JAIP)試験]で、プラセボとの比較において、アトピー性皮膚炎の症状を改善した[注)]。

1) 投与 16 週時の IGA スコア≦1 達成率において、優越性が検証された(オルミエント高用量※)(主要評価項目)。

2) 投与 16 週時の EASI-75 達成率において、有意な改善が認められた(オルミエント高用量※)(副次評価項目)。

3) 投与 16 週時の Itch NRS スコア 4 ポイント以上改善達成率において、有意な改善が認められた(オルミエント高用量※)(副次評価項目)。

※ 2 歳以上 10 歳未満 2 mg、10 歳以上 18 歳未満 4 mg

(「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

(1) SARS-CoV-2 による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る)を適応[注)]とした、JAK1/JAK2 阻害剤である。

・ オルミエントは、SARS-CoV-2 感染によって引き起こされるサイトカイン過剰状態に対して抗炎症作用を示すと考えられている。

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした第 III 相臨床試験[ACTT-2(K001)試験]で、レムデシビルとの併用におけるプラセボとの比較において、回復までの期間及び臨床状態を改善した。

1) 無作為化後 28 日時点での回復(8 段階の NIAID 順序尺度の OS-1～3 に該当)までの期間において、オルミエント 4 mg＋レムデシビル群のプラセボ＋レムデシビル群に対する優越性が検証された(主要評価項目)。

2) 無作為化後 14 日時点での 8 段階の NIAID 順序尺度に基づく臨床状態のオッズは両群間に差を認め、オルミエント 4 mg＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して高かった(副次評価項目)。

(「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

〈円形脱毛症〉

(1) 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[注)]とした JAK1/JAK2 阻害剤である。

・ 円型脱毛症の病態においては、IFN-γ、IL-15 などのサイトカインが関与するとされており、それらのサイトカインのシグナル伝達には、JAK1/JAK2 が関与している。
オルミエントは、JAK1/JAK2 の活性を阻害した(*in vitro*)。

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 重症(SALT スコア:50～94)又は極めて重症(SALT スコア:95～100)の成人円形脱毛症患者を対象とした第 II/III 相無作為化比較試験[BRAVE-AA1(JAHO)試験(第 III 相パート)]及び第 III 相無作為化比較試験[BRAVE-AA2(JAIR)試験]で、プラセボとの比較において、円形脱毛症[注)]の症状を改善した。

1) 投与 36 週時の SALT スコア≦20 達成率において、優越性が検証された(オルミエント 4 mg、2 mg)(主要評価項目)。

2) 投与 36 週時のベースラインからの ClinRO(眉毛)スコア(0,1)達成率(2 ポイント以上改善)において、有意差が認められた(オルミエント 4 mg)(副次評価項目)。

3) 投与 36 週時のベースラインからの ClinRO(睫毛)スコア(0,1)達成率(2 ポイント以上改善)において、有意差が認められた(オルミエント 4 mg)(副次評価項目)。

(「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(3) 重症(SALT スコア:50～94)又は極めて重症(SALT スコア:95～100)の円形脱毛症を有する患者(12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30kg 以上)を対象とした第 III 相試験[BRAVE-AA-PEDS(JAIO)試験]で、プラセボと

の比較において、円形脱毛症の症状を改善した。

1) 投与 36 週時の SALT スコア≦20 達成率において、優越性が検証された(オルミエント 4 mg、2 mg)(主要評価項目)。

2) 投与 36 週時のベースラインからの ClinRO(眉毛)スコア(0,1)達成率(2 ポイント以上改善)において、有意差が認められた(オルミエント 4 mg、2 mg)(その他の副次評価項目)。

3) 投与 36 週時のベースラインからの ClinRO(睫毛)スコア(0,1)達成率(2 ポイント以上改善)において、有意差が認められた(オルミエント 4 mg)(その他の副次評価項目)。

(「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)う

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

(1) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を適応[注)]とした JAK1/JAK2 阻害剤である。

・ 若年性特発性関節炎の病態においては、JAK-STAT 経路を介してシグナル伝達を行う IL-6 などの炎症性サイトカインや TNFα が関与すると考えられている。

オルミエントは、JAK1/JAK2 の活性を阻害した(*in vitro*)。

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 1 種類以上の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬(csDMARD)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)を対象とした第Ⅲ相臨床試験[JUVE-BASIS(JAHV)試験]で、プラセボとの比較において、若年性特発性関節炎の症状を改善した[注)]。

1) 二重盲検治療中止期間中に認められた再燃までの期間において、優越性が検証された※(主要評価項目)。

2) 二重盲検治療中止期間に再燃が認められた被験者の割合において、有意差が認められた※(副次評価項目)。

※ オルミエント 2 歳以上 9 歳未満 2 mg、9 歳以上 18 歳未満 4 mg

(「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

〈共通〉

(1) 1 日 1 回、経口投与の薬剤である[注)]。 (「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照)

(2) 重大な副作用として、感染症、消化管穿孔、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

主な副作用(発現頻度 1%以上)として、LDL コレステロール上昇、悪心、腹痛、上気道感染、帯状疱疹、単純ヘルペス、尿路感染、頭痛、ざ瘡、ALT 上昇、AST 上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK 上昇が報告されている。 (「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

3. 製品の製剤学的特性

含量別に色、外形の異なる 3 種類の錠剤(くぼみのある赤白色の円形又は淡赤白色の楕円形又は微赤白色の円形のフィルムコーティング錠)に加え、錠剤の嚥下が困難な患者が服用しやすい内用懸濁液(白色の懸濁液)を有する。

内用懸濁液はオレンジ風味で、ソルビトールおよびスクラロースにより甘味を付けている[5)]。(「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材:適正使用ガイド (「ⅩⅢ. 備考」の項参照) ・患者向け資材:オルミエントを服用されている方へ (「ⅩⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン バリシチニブ～アトピー性皮膚炎～ (令和2年12月25日薬生薬審発1225第1号) 令和8年5月19日一部改正 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について(令和4年6月20日付保医発0620第2号) ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について(令和6年3月26日付保医発0326第6号) ・ヤヌスキナーゼ阻害剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について(令和6年3月26日付 保医発0326第7号) ・使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和8年5月19日付 保医発0519第4号) (「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

なお、2017 年 7 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査(全例調査)の実施により安全性評価対象症例として 4731 例のデータを集積したことから、2022 年 6 月承認条件が解除となった。(「Ⅴ. 5. (6). 2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照)

〈関節リウマチ〉

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

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・帯状疱疹 ・重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む) ・消化管穿孔 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・間質性肺炎 ・好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ・肝機能障害 ・静脈血栓塞栓症	・横紋筋融解症、ミオパチー ・悪性腫瘍 ・心血管系事象	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動　　↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画	リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告	電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査(円形脱毛症(成人)) ・特定使用成績調査(アトピー性皮膚炎(小児)) ・特定使用成績調査(多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎)	・医療従事者向け資材の作成と配布 適正使用ガイド(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、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎) ・患者向け資材の作成と配布 オルミエントを服用されている方へ(関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎) ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供
有効性に関する調査・試験の計画	
なし	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　名

オルミエント®錠 4 mg、オルミエント®錠 2 mg、オルミエント®錠 1 mg、オルミエント®内用懸濁液 2 mg/mL

(2) 洋　名

Olumiant® tablets

Olumiant® oral suspension

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和　名(命名法)

バリシチニブ(JAN)

(2) 洋　名(命名法)

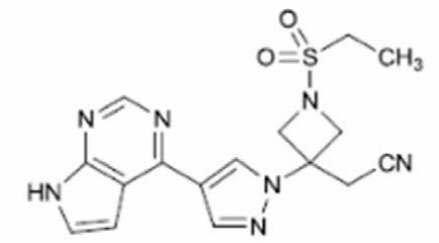
Baricitinib(JAN)

(3) ス テ ム

チロシンキナーゼ阻害剤　-tinib

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分子量: 371.42

5. 化学名（命名法）又は本質

和　名：{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

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験成分記号）：LY3009104

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日局の表示
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
アセトニトリル	溶けにくい
メタノール	溶けにくい
エタノール(99.5)	極めて溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 213℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa:4.0、12.6

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH:7.31(10 mg/mL 懸濁液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存形態	結 果
長期保存試験		25℃/60%RH、36ヵ月	ポリエチレン袋＋アルミ袋	規格内
加速試験		40℃/75%RH、6ヵ月	ポリエチレン袋＋アルミ袋	規格内
苛酷試験	温度	70℃/20%RH、21日	透明ガラスバイアル(開栓)	規格内
	温度及び湿度	70℃/75%RH、21日	透明ガラスバイアル(開栓)	規格内
	光	総照度 約300万lux･hr 総近紫外放射エネルギー 約2020 W･h/m^2	透明ガラスバイアル(開栓)	規格内

測定項目:性状、純度試験、含量など

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ラマン分光法、粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠:錠剤(フィルムコーティング錠)

内用懸濁液:経口液剤

(2) 製剤の外観及び性状

〈錠〉

販売名		オルミエント錠4 mg	オルミエント錠2 mg	オルミエント錠1 mg
外観及び性状	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			
	直径(mm)	約 8.5	長径:約 9.0 短径:約 7.5	約 6.75
	厚さ(mm)	約 3	約 3	2.5
	重量(g)	約 0.2	約 0.2	約 0.1

〈内用懸濁液〉

販売名	オルミエント内用懸濁液 2 mg/mL
性状	白色の懸濁液

(3) 識別コード

〈錠〉

販売名	オルミエント錠4 mg	オルミエント錠2 mg	オルミエント錠1 mg
識別コード	Lilly 4	Lilly 2	Lilly 1
表示部位	錠剤、PTPシート	錠剤、PTPシート	錠剤、PTPシート

〈内用懸濁液〉

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

〈錠〉

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

〈内用懸濁液〉

販売名	オルミエント内用懸濁液 2 mg/mL
有効成分	1 mL 中バリシチニブとして 2 mg
添加剤	キサンタンガム、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、D-ソルビトール液、ポリソルベート 80、スクラロース、シリコーン樹脂、メチルセルロース、ソルビン酸、プロピレングリコール、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来のバリシチニブの類縁物質が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

オルミエント錠 4 mg、2 mg 及び 1 mg

試 験		保存条件	保存形態	結 果
長期保存試験		30℃/65%RH、36ヵ月	PTP包装	規格内
加速試験		40℃/75%RH、6ヵ月	PTP包装	規格内
苛酷試験	温度	70℃/20%RH、28日	透明ガラスバイアル(開栓)	類縁物質の増加を認めた
	温度及び湿度	70℃/75%RH、28日	透明ガラスバイアル(開栓)	類縁物質の増加を認めた
	光	総照度 約240万lux･hr 総近紫外放射エネルギー 約400 W･h/m^2以上	未包装	規格内

測定項目:性状、純度試験、溶出性、含量など

オルミエント内用懸濁液

試　験	保存条件	保存形態	結　果
長期保存試験	30℃/75%RH、24ヵ月	褐色ガラス瓶	規格内
加速試験	40℃/75%RH、6ヵ月	褐色ガラス瓶	規格内
光安定性試験	総照度 120万lux･hr以上 総近紫外放射エネルギー 200 W･h/m^2以上	無色透明容器	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量など

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

〈錠〉　日本薬局方溶出試験法（パドル法）により試験を行うとき、規格に適合する。

（pH4.5 酢酸塩緩衝液 900 mL、毎分 75 回転、液体クロマトグラフィー）

〈内用懸濁液〉　該当しない

10. 容器・包装

(1)　注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

〈錠〉　該当しない

〈内用懸濁液〉　チャイルドレジスタンス容器を採用している。

(2)　包装

オルミエント錠 4 mg：28 錠　[7 錠（PTP）×4]

オルミエント錠 2 mg：28 錠　[7 錠（PTP）×4]

オルミエント錠 1 mg：28 錠　[7 錠（PTP）×4]

内用懸濁液：7.5 mL[1 瓶、アダプター1 個、専用ピペット 2 個添付]

(3)　予備容量

該当しない

(4)　容器の材質

〈錠〉

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ三フッ化塩化エチレン、アルミ箔

〈内用懸濁液〉

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン

ライナー（キャップ内側）：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇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

〇SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

〇円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

2. 効能又は効果に関連する注意

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。[17.1.11-17.1.13 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。

（解説）

〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の関節リウマチに関する臨床試験として、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）未治療（JADZ 試験）、MTX 効果不十分（JADV 試験）、MTX を含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）効果不十分（JADX 試験）、腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤効果不十分（JADW 試験）という治療歴をそれぞれ有する被験者を組み入

れた 4 種類の試験を実施した。しかしながら、現在の標準治療である MTX を含む csDMARD はリウマチの治療薬として確立した位置づけにあるのに対して、本剤の実臨床下での使用経験が不足していることから設定した。

〈アトピー性皮膚炎〉

5.2 本剤のアトピー性皮膚炎に関する臨床試験は、外用治療で効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎被験者を対象として実施しており、臨床試験の選択基準などを考慮して設定した。

5.3 本剤のアトピー性皮膚炎に関する臨床試験として、単独投与試験（JAHL 試験、JAHM 試験）、TCS 併用試験（JAIY 試験、JAIP 試験）及び長期投与試験（JAHN 試験）を実施し、単剤投与及び TCS 併用投与のいずれでも有効性が示された。しかしながら、本邦において、保湿外用薬と抗炎症外用薬の併用がアトピー性皮膚炎の標準療法とされており、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬と併用することが適切であると考えられることから設定した。

5.4 本剤を投与する場合には、基礎治療として使用されている保湿外用剤は継続して使用すること。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

5.5 本剤の COVID-19 に関する臨床試験（ACTT-2 試験）は、COVID-19 入院患者を対象として実施されており、疾患の重症度（中等症[NIAID 順序尺度 4/5]又は重症[NIAID 順序尺度 6/7]）を層別因子とした。有効性評価項目についてベースラインの NIAID 順序尺度別に評価した結果、主要評価項目である無作為化後 28 日時点での回復までの期間は、ベースラインの NIAID 順序尺度が 5 の患者では、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して回復までの期間の中央値が 1 日短く（ハザード比：1.17、95%信頼区間：0.98～1.39）、ベースラインの NIAID 順序尺度が 6 の患者では、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して回復までの期間の中央値が 8 日短かった（ハザード比：1.51、95%信頼区間：1.10～2.08）。

また、副次評価項目である無作為化後 14 日時点での 8 段階の NIAID 順序尺度に基づく臨床状態をベースラインの NIAID 順序尺度別に評価した結果、ベースラインの NIAID 順序尺度が 5～7 の患者ではいずれも、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して NIAID 順序尺度改善のオッズ比が数値的に高く、ベースラインの NIAID 順序尺度が 6 の患者では NIAID 順序尺度改善のオッズ比が最も高かった（オッズ比：2.25、95%信頼区間：1.39～3.64）。

一方、疾患重症度がより軽症であるベースラインの NIAID 順序尺度が 4 の患者では、レムデシビルにバリシチニブを追加することによるベネフィットは示されなかった。このため、8 段階の NIAID 順序尺度が 5（入院中で酸素吸入が必要）以上の患者に対して投与することが適切と考え設定した。（「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

〈円形脱毛症〉

5.6 本剤の円形脱毛症に関する臨床試験は、過去 6 ヵ月間に自然回復が認められない、広範な脱毛巣を有する重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症患者を対象として実施しており、本剤の投与対象の目安として設定した。

5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対して有効性及び安全性は検討されておらず、本剤は円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はないことから設定した。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 本剤の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する臨床試験は、1 種類以上の csDMARD 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若年性特発性関節炎患者を対象として実施しており、本剤の投与対象患者に関する使用上の注意を設定した。

5.9 本剤の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する臨床試験は、全身型若年性特発性関節炎患者を除外しており、有効性及び安全性は検討されていないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）〉

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

〈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。

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

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

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

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

〈円形脱毛症〉

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

（解説）

SARS-CoV-2 による肺炎に対する総投与期間は 14 日間又は退院日までのどちらか早い日までとすること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈関節リウマチ〉

バリシチニブの有効性を評価した複数の臨床試験から得られた結果は、プラセボ、MTX 又はアダリムマブと比較して、いずれも一貫してバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が推奨用量として適切であることを示すものであった。バリシチニブ 2 mg も複数の指標で有効性を示したが、効果発現の迅速さ、治療効果の大きさ、結果の一貫性の点で 4 mg のほうが優れていた。日本人患者における薬物動態の評価並びに有効性及び安全性の結果から、日本人患者に対してもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が至適用量であると考えられた[6~13]。一方、実施した臨床試験の結果から、有効性の頑健性はバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与には劣るものの、患者の状態に応じてバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与へ減量することも考慮可能な選択肢であると考えられた[14]。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 4 試験（JAHL 試験[15、16]、JAHM 試験[16、17]、JAIY 試験[18、19]及び JAHN 試験[20]）の結果から、一貫してバリシチニブ 2 mg 群よりも 4 mg 群が高い有効性を示した。また、バリシチニブ 2 mg 群は、試験間での一貫した効果、治療効果の大きさなどの点で 4 mg 群には劣るものの、複数の評価項目でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。一方、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群の安全性プロファイルに大きな差が認められなかった。日本人の安全性プロファイルも全体集団と同様であった。以上より、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対するバリシチニブの推奨用量は 4 mg 1 日 1 回が至適用量であると考えられ、ベネフィットとリスクを個別に評価した上で、患者の状態に応じて、2 mg 1 日 1 回投与へ減量することも考慮可能な選択肢であると考えられた。

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（JAIP 試験）[21、22]において、成人アトピー性皮膚炎患者にバリシチニブ 4 mg 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 10 歳未満の患者にバリシチニブ 2 mg、10 歳以上 18 歳未満の患者にバリシチニブ 4 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与したところ、複数の評価項目において有効性が認められた。安全性プロファイルは、成人アトピー性皮膚炎患者で確立された安全性プロファイルと一貫しており、日本人集団の安全性プロファイルも全体集団と同様であった。

JAIP 試験では年齢グループ別に投与量を調整したが、JAIP 試験の薬物動態データを用いて C_{max} 及び AUC に対する体重の影響を評価した結果、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。JAIP 試験で事後的に個体別薬物動態パラメータを推定し体重グループ別に要約したところ、体重 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児アトピー性皮膚炎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は、成人アトピー性皮膚炎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同程度であり、年齢に基づく用量設定よりも、成人アトピー性皮膚炎患者の曝露量に類似性が認められた。また、体重別の有効性は、臨床試験で用いられた年齢別の有効性と同様であった。

以上より、体重が 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児アトピー性皮膚炎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 1 日 1 回投与を設定した。

体重区分別（30 kg 未満、30 kg 以上）の有効性評価項目の成績及び有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

表　体重区分別の有効性評価項目の成績（JAIP 試験、16 週、ITT 集団、NRI、サブグループ解析）

	投与量／投与群	プラセボ群	低用量群 （本剤 0.5 mg 投与）	中用量群 （本剤 1 mg 投与）	高用量群 （本剤 2 mg 投与）
30 kg 未満	投与 16 週時における IGA スコア≦1 達成率	13.3（4/30）	20.8（5/24）	24.0（6/25）	33.3（8/24）
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	36.7（11/30）	29.2（7/24）	36.0（9/25）	41.7（10/24）
	投与量／投与群	プラセボ群	低用量群 （本剤 1 mg 投与）	中用量群 （本剤 2 mg 投与）	高用量群 （本剤 4 mg 投与）
30 kg 以上	投与 16 週時における IGA スコア≦1 達成率	17.4（16/92）	19.8（19/96）	27.7（26/94）	42.5（37/87）
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	30.4（28/92）	34.4（33/96）	40.4（38/94）	57.0（50/87）

%（例数）

表　体重区分別の有害事象の発現状況（JAIP 試験、16 週、安全性解析対象集団、サブグループ解析）

30 kg 未満	投与量／投与群	プラセボ群	低用量群（本剤 0.5 mg 投与）	中用量群（本剤 1 mg 投与）	高用量群（本剤 2 mg 投与）
	有害事象	60.0（18/30）	70.8（17/24）	60.0（15/25）	50.0（12/24）
	重篤な有害事象	3.3（1/30）	8.3（2/24）	0（0/25）	0（0/24）
30 kg 以上	投与量／投与群	プラセボ群	低用量群（本剤 1 mg 投与）	中用量群（本剤 2 mg 投与）	高用量群（本剤 4 mg 投与）
	有害事象	46.7（43/92）	45.8（44/96）	51.1（48/94）	50.6（44/87）
	重篤な有害事象	4.3（4/92）	0（0/96）	1（1/94）	0（0/87）

%（例数）

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

COVID-19 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（ACTT-2 試験）[23、24]の結果から、COVID-19 入院患者に対するバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法の有用性が示されたため設定した。なお、ACTT-2 試験の用法及び用量は、関節リウマチ患者を対象とした国内第 IIb 相用量探索試験（JADN 試験）[25、26]においてバリシチニブ 12 週間の投与により IL-6 濃度が用量依存的に低下したこと、及び、関節リウマチ患者を対象とした第 II 相並びに第 III 相臨床試験の結果に基づき選択された。

〈円形脱毛症〉

重症又は極めて重症の成人円形脱毛症患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験（JAHO 試験）[27、28]及び国際共同第 III 相臨床試験（JAIR 試験）[28、29]で、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg はいずれも、複数の有効性評価項目でプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性を示したが、バリシチニブ 4 mg 群の有効性は、主要評価項目及び重要な副次評価項目でも一貫してバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。日本人の被験者数は少なかったものの、日本人集団の結果は、全体集団と一貫した円形脱毛症症状の改善が認められた。また、用量反応性が示され、安全性プロファイルはこれまでに確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。

以上より、成人円形脱毛症患者に対して 4 mg 1 日 1 回が推奨用法・用量として適切であると考えられ、患者の状態に応じて 2 mg 1 日 1 回投与へ減量することとした。

重症又は極めて重症の小児円形脱毛症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（JAIO 試験）[30]において、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の患者を組み入れた青少年コホートでは、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はいずれも、主要評価項目を含む複数の有効性評価項目でプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性を示した。また、バリシチニブ 4 mg 群での有効性は、主要評価項目及び重要な副次評価項目のうち、主要評価時点である 36 週の評価のいずれでも一貫してバリシチニブ 2 mg 群と比較して高く、用量反応性が示された。これらの結果は、成人円形脱毛症での有効性の結果と一致した。また、JAIO 試験の青少年コホートから得られた青少年円形脱毛症患者での安全性プロファイルは、成人円形脱毛症患者で確立された安全性プロファイルと同様であった。

以上より、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児円形脱毛症患者に対するバリシチニブの推奨用量として、成人円形脱毛症患者と同様の 4 mg 1 日 1 回投与を設定し、患者の状態に応じて 2 mg 1 日 1 回投与へ減量することとした。

〈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を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（JAHV 試験）[31、32]において、関節リウマチ成人患者にバリシチニブ 4 mg 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 歳未満の患者にはバリシチニブ 2 mg、9 歳以上 18 歳未満の患者にバリシチニブ 4 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与したところ、複数の評価項目において有効性が認められた。安全性プロファイルは、関節リウマチ成人患者で確立された安全性プロファイルと同様であった。

JAHV 試験では年齢グループ別に投与量を調整したが、JAHV 試験の薬物動態データを用いて C_{max} 及び AUC に対する体重の影響を評価した結果、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。JAHV 試験で事後的に個体別薬物動態パラメータを推定し体重グループ別に要約したところ、体重 30 kg 未満及び 30 kg 以上の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎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は、関節リウマチ成人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同程度であり、年齢に基づく用量設定よりも、関節リウマチ成人患者の曝露量に類似性が認められた。また、体重別の有効性は、臨床試験で用いられた年齢別の有効性と同様であった。

以上より、体重が 30 kg 未満及び 30 kg 以上の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バリシチニブの推奨用量として、それぞれ 2 mg 及び 4 mg 1 日 1 回投与を設定した。

体重区分別（全体、30 kg 未満、30 kg 以上）の二重盲検治療中止期間に再燃が認められた被験者の割合及び有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

表　体重区分別の二重盲検治療中止期間に再燃が認められた被験者の割合

（JAHV 試験、二重盲検治療中止集団、サブグループ解析）

体重区分別	投与群	n	再燃の割合	ハザード比 （95%信頼区間）
全体	バリシチニブ群	82	17.1（14）	0.241（0.128、0.453）
	プラセボ群	81	50.6（41）	
30 kg 未満	バリシチニブ群	12	25.0（3）	0.277（0.051、1.490）
	プラセボ群	9	44.4（4）	
30 kg 以上	バリシチニブ群	70	15.7（11）	0.225（0.111、0.456）
	プラセボ群	72	51.4（37）	

%（例数）

表　体重区分別の二重盲検治療中止期間の有害事象発現状況

（JAHV 試験、二重盲検治療中止安全性解析対象集団、サブグループ解析）

体重区分別	投与群	n	有害事象	重篤な有害事象
全体	バリシチニブ群	82	54（65.9）	4（4.9）
	プラセボ群	81	38（46.9）	3（3.7）
30 kg 未満	バリシチニブ群	12	8（66.7）	0
	プラセボ群	9	5（55.6）	0
30 kg 以上	バリシチニブ群	70	46（65.7）	4（5.7）
	プラセボ群	72	33（45.8）	3（4.2）

発現例数（%）

4. 用法及び用量に関連する注意

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 2 mg 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 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.11-17.1.13 参照]

7.3 中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。[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/1.73 m^2）	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4 mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≦eGFR＜60	2 mg を 1 日 1 回投与
重度	eGFR＜30	投与しない

〈関節リウマチ、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、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。重度の腎機能障害（15≦eGFR＜30 mL/分/1.73 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、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/1.73 m^2）	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4 mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≦eGFR＜60	2 mg を 1 日 1 回投与
重度	15≦eGFR＜30	2 mg を 48 時間ごとに 1 回投与 （投与回数は最大 7 回）
	eGFR＜15	投与しない

〈円形脱毛症〉

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

〈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 30 kg 以上の場合に本剤 4 mg 1 日 1 回、体重 30 kg 未満の場合に本剤 2 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、体重 30 kg 以上の場合は本剤 2 mg 1 日 1 回、体重 30 kg 未満の場合は本剤 1 mg 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 30 kg 以上の場合は本剤を 2 mg 1 日 1 回に、体重 30 kg 未満の場合は本剤を 1 mg 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 30 kg 以上の場合は 2 mg を、体重 30 kg 未満の場合は 1 mg 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/1.73 m^2）	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	体重 30 kg 以上：4 mg を 1 日 1 回投与 体重 30 kg 未満：2 mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≦eGFR＜60	体重 30 kg 以上：2 mg を 1 日 1 回投与 体重 30 kg 未満：1 mg を 1 日 1 回投与
重度	eGFR＜30	投与しない

（解説）

〈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 本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、OAT3を阻害することにより、バリシチニブの血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。（「Ⅶ. 1（4）2）併用薬の影響（外国人データ）」の項参照）

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、円形脱毛症〉

7.2 関節リウマチ患者を対象とした長期投与試験である JADY 試験において、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、バリシチニブ4 mgの1日1回投与を15ヵ月以上継続され、低疾患活動性（CDAI≦10）（先行試験が JADV、JADX、JADW 試験）又は寛解（CDAI≦2.8）（先行試験が JADZ 試験）を維持していた患者を対象に、二重盲検下でバリシチニブ 4 mg 継続投与又はバリシチニブ 2 mg 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副次的に評価した。再割付後 24 週の時点で、先行試験が JADV、JADX 及び JADW 試験併合においては、バリシチニブ 4 mg 継続群及びバリシチニブ 2 mg 減量群における CDAI の低疾患活動性を満たした患者の割合はそれぞれ 85.3%と 76.2%で、寛解を満たした患者の割合は 44.5%と 37.6%であった。また、先行試験が JADZ 試験においては、バリシチニブ 4 mg 継続群及びバリシチニブ 2 mg 減量群における CDAI の低疾患活動性を満たした患者の割合はそれぞれ 95.2%と 91.3%で、寛解を満たした患者の割合は 66.7%と 69.6%であった。これらの結果から、バリシチニブ 2 mg 減量群においても多数の患者が再割付前に達成した低疾患活動性又は寛解を維持していたことから、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、バリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与への減量が可能な患者もいると考え、設定した。（「V. 5.（4）2）安全性試験」の項参照）

また、成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験である JAHN 試験において、投与期間 2[52～200 週（先行試験での投与開始後 68～216 週）まで]では、本試験開始時にバリシチニブ 2 又は 4 mg が投与された患者のうち、52 週時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、投与中断中ではない患者、かつ 14 日以内に

効力が高度の TCS を使用していない患者をサブスタディへ移行し、バリシチニブ 4 mg 群はプラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg 1 日 1 回、バリシチニブ 2 mg 群はプラセボ、もしくはバリシチニブ 1 又は 2 mg 1 日 1 回のいずれかに再度無作為に割付けた。なお、サブスタディで IGA スコアが 3 以上となった場合、サブスタディ移行前に投与されていた用量でバリシチニブを再投与した。

その結果、52 週時（サブスタディ移行時）に疾患をコントロールできている患者では、EASI-75 の達成率に減少傾向が認められたものの、バリシチニブ 4 mg から 2 mg に減量した場合と 4 mg を継続した場合で、同程度に効果が持続することが示唆された。また、サブスタディに移行した後にバリシチニブを減量又は中止した患者で、アトピー性皮膚炎の悪化（IGA スコア 3 以上）後、サブスタディ移行前の用量に戻すことにより大部分の患者で IGA スコアが 2 以下（サブスタディへの移行基準）となり、有効性の回復が認められた。以上の結果より、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、バリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与への減量が可能な患者もいると考え、設定した。（「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照）

表　サブスタディ移行後 16 週時及びアトピー性皮膚炎の悪化により投与期間 1 の用量に戻した後 16 週以内に各有効性評価項目を達成した患者の割合

サブスタディ移行前の投与群			バリシチニブ 4 mg			バリシチニブ 2 mg	
サブスタディ移行後の投与群			バリシチニブ 4 mg 群（継続）	バリシチニブ 2 mg 群（減量）	プラセボ群（中止）	バリシチニブ 2 mg 群（継続）	プラセボ群（中止）
全体集団	IGA スコア≦1 達成率	移行時	50.0（34/68）	49.3（34/69）	50.0（34/68）	54.0（34/63）	54.7（35/64）
		移行後 16 週	44.8（30/67）	44.1（30/68）	25.4（17/67）	40.7（22/54）	29.6（16/54）
	EASI-75 達成率	移行時	82.4（56/68）	82.6（57/69）	77.9（53/68）	82.5（52/63）	85.9（55/64）
		移行後 16 週	73.1（49/67）	47.1（32/68）	32.8（22/67）	66.7（36/54）	38.9（21/54）

アトピー性皮膚炎の悪化により投与期間 1 の用量に戻した後 16 週以内に各有効性評価項目を達成した患者の割合

用量を戻す前後の投与群		4 mg→4 mg	2 mg→4 mg	プラセボ→4 mg	2 mg→2 mg	プラセボ→2 mg
全体集団	IGA スコア≦2 達成率	64.7（11/17）	86.2（25/29）	86.5（32/37）	80.0（16/20）	90.0（27/30）
	IGA スコア≦1 達成率	17.6（ 3/17）	27.6（ 8/29）	48.6（18/37）	5.0（ 1/20）	50.0（15/30）
	EASI-75 達成率	64.7（11/17）	58.6（17/29）	75.7（28/37）	65.0（13/20）	70.0（21/30）

%（例数）、ノンレスポンダー補完法（NRI）

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

は、バリシチニブ 4 mg から 2 mg への投与量の減量を検討することが可能であると考え、設定した。

表　円形脱毛症の用量漸減及び治療中止サブスタディにおける SALT スコア 20 以下達成率（NRI）

	無作為化用量漸減 サブスタディ（JAIR 試験）		無作為化治療中止 サブスタディ（JAHO 試験）			
	移行前 4 mg 群		移行前 4 mg 群		移行前 2 mg 群	
	4 mg （継続）	2 mg （減量）	4 mg （継続）	プラセボ （中止）	2 mg （継続）	プラセボ （中止）
52 週（移行時）[a)]	97.6 (41/42)	100 (40/40)	98.7 (77/78)	100 (27/27)	96.3 (26/27)	100 (9/9)
64 週	95.2 (40/42)	77.5 (31/40)	89.7 (70/78)	51.9 (14/27)	88.9 (24/27)	55.6 (5/9)
76 週	97.6 (41/42)	75.0 (30/40)	89.7 (70/78)	37.0 (10/27)	77.8 (21/27)	22.2 (2/9)

%（例数）

a）ビデオ会議による遠隔来院により SALT スコア 20 以下が確認されサブスタディに組み入れられた患者 3 例は、解析上非達成として取り扱われた。

7.3 バリシチニブの主な排泄経路は腎臓であるため、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量が増加すると予測される。JADL 試験は健康成人と腎機能障害を有する被験者を対象に薬物動態に及ぼす影響を評価した臨床薬理試験であり、腎機能の低下に伴ってバリシチニブの曝露量が増加することが確認された。重度の腎機能障害（MDRD-eGFR＜30 mL/分/1.73 m^2）を有する被験者については、JADL 試験において正常腎機能を有する健康被験者と比較して見かけの全身クリアランス（CL/F）が約 1/4 であり、バリシチニブの曝露量増加が認められた [33)]。バリシチニブの関節リウマチに関する臨床第 II 相試験及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析によって、腎機能障害を有する関節リウマチ患者における影響を検討したところ、バリシチニブの C_{max} は腎機能の低下による影響を受けないが、AUC は腎機能の低下に伴って増大するという結果が確認された。すなわち、軽度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者の AUC は、正常な腎機能を有する関節リウマチ患者と変わらなかったが、中等度の腎機能障害（30≦MDRD-eGFR＜60 mL/分/1.73 m^2）を有する関節リウマチ患者の AUC は正常な腎機能を有する関節リウマチ患者の約 1.6 倍に増加した [34)]。重度の腎機能障害を有する患者に対するバリシチニブ投与時の有効性及び安全性は検討されていない。以上より、中等度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者では、バリシチニブの用量は 1 日 1 回 2 mg の投与が適切と考えられることから、用法及び用量に関連する注意として「中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」を設定し、重度の腎機能障害を有する患者は禁忌とした。また、バリシチニブのアトピー性皮膚炎に関する第 II 相及び第 III 相試験の併合データセットを用いて、様々な程度の腎機能を有するアトピー性皮膚炎患者にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を PopPK 解析の最終モデルから推定した結果、腎機能はアトピー性皮膚炎患者のバリシチニブの $C_{max,ss}$ に影響しなかったが、$AUC_{\tau,ss}$ に統計学的に有意な影響を及ぼし、腎機能が正常なアトピー性皮膚炎患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害を有するアトピー性皮膚炎患者の $AUC_{\tau,ss}$ の平均比は、それぞれ 1.61 及び 1.29 であった [35、36)]。同様に、成人円形脱毛症を対象とした第 II/III 相試験（JAHO 試験）のデータを用いて PopPK 解析から推定した結果、腎機能は $C_{max,ss}$ に影響しなかったが、腎機能が正常な円形脱毛症患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害を有する円形脱毛症患者の $AUC_{\tau,ss}$ の平均比は、それぞれ 1.52 及び 1.22 であった [37)]。以上より、軽度の腎機能障害を有するアトピー性皮膚炎及び円形脱毛症患者ではバリシチニブの用量調整は必要ないこと、また、中等度の腎機能障害を有するアトピー性皮膚炎及び円

形脱毛症患者では 2 mg を 1 日 1 回投与が推奨されることが示された。これらは、関節リウマチ患者で認められた腎機能障害の影響と一致していた。(「V. 5. (5)患者・病態別試験」、「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者(外国人データ)」の項参照)

〈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 本剤と抗リウマチ生物製剤や他の経口 JAK 阻害剤との併用経験はなく、併用時の安全性及び有効性についてエビデンスが確立されていないことから設定した。

〈アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

7.5 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いて、免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤との併用時の有効性及び安全性のデータは得られていないこと及び免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるため設定した。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.6 投与継続の判断時期及び判断基準を検討したところ、患者が 8 週時に臨床的に重要な評価項目に対して何らかの治療反応を達成していない場合、その後の時点で Complete response が得られそうにないことが示唆された。この結果から、治療反応は通常投与開始から 8 週までに得られ、8 週までに治療反応が認められない患者に対し投与中止を判断することが可能であると考え設定した。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

7.7 COVID-19 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験(ACTT-2 試験)[23、24]では、レムデシビル併用下における有用性が示されたが、ステロイドなど、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ため設定した。

7.8 バリシチニブの主な排泄経路は腎臓であるため、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量が増加すると予測される。COVID-19 患者での PK は他の疾患と異ならないと考えられており、PK プロファイルに基づき、バリシチニブの推奨用量を設定した。

なお、重度の腎機能障害(15≦eGFR＜30 mL/分/1.73 m^2)がある患者ではバリシチニブの AUC に約 4 倍の増加が認められ、C_{max} への影響は小さい(1.4 倍)ことが示された。重度の腎機能障害患者に 2 mg を 48 時間ごとに 1 回投与すると、正常な腎機能の患者に 4 mg 1 日 1 回投与した場合と同程度の平均 1 日曝露量が得られると予測されることから、重度の腎機能障害(15≦eGFR＜30 mL/分/1.73 m^2)がある患者に対するバリシチニブの短期間投与(投与回数は最大 7 回)については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には 2 mg の 48 時間ごとの投与が適切な用量であると考えられた。(「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者(外国人データ)」の項参照)

〈円形脱毛症〉

7.9 本剤無効例における投与継続の判断時期を検討したところ、36 週が判断時期になり得ると考えられた。円形脱毛症の症状改善に長期の時間を要する場合があることを踏まえると、36 週までに治療反応が認められない患者に対し投与中止を判断することが可能であると考え設定した。

〈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 成人アトピー性皮膚炎患者等での検討、本剤の有害事象の発現リスク等を踏まえて、小児アトピー性皮膚炎患者においても、既承認効能・効果と同様に設定した。

本剤投与に関する有害事象の発現リスクは多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者においても、

既承認効能・効果と同様であることから、既承認効能・効果と同様に設定した。

7.11 プロベネシド等の OAT3 を強力に阻害する性質を有する薬剤を併用する患者では、バリシチニブの曝露量が増大することが考えられるため設定した。

7.12 eGFR 30～60 mL/分/1.73 m^2 の腎機能障害を有する患者では、バリシチニブの曝露量が増大することが考えられるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈関節リウマチ〉

◎:評価資料 ○:参考資料

試験名	評価/参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
第I相試験					
JADH	○	外国	健康成人15例	非盲検、無作為化、4期、4シークエンス、クロスオーバー	試験製剤(遊離塩基)を標準製剤(リン酸塩)と比較した相対的バイオアベイラビリティ及び試験製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価
JAGM	○	外国	健康成人8例	非盲検、1期	絶対的バイオアベイラビリティの検討
JAGO	◎	日本	健康成人16例	非盲検、無作為化、5期、4シークエンス、クロスオーバー	市販予定錠剤の第II相試験錠剤に対する相対的バイオアベイラビリティ及び市販予定錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価
JADF	◎	外国	健康成人27例	評価者及び被験者盲検、無作為化、プラセボ対照	単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価
JADE	◎	外国	健康成人93例	評価者及び被験者盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価
JADM	◎	外国	健康成人(日本人)34例	評価者及び被験者盲検、無作為化、プラセボ対照	単回及び反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価
JADG	○	外国	健康成人男性6例	非盲検	^{14}C-バリシチニブの体内動態を検討
JADL	○	外国	健康成人、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者、末期腎疾患患者46例	非盲検	腎機能障害被験者での薬物動態を評価
JAGC	○	外国	健康成人、軽度及び中等度肝機能障害患者16例	非盲検、並行群間	肝機能障害被験者での薬物動態を評価
JADB	○	外国	関節リウマチ患者53例	非盲検	バリシチニブとMTXを併用投与したときの安全性及び薬物動態学的相互作用を評価
JAGD	○	外国	健康成人女性20例	非盲検、2期、固定シークエンス	経口避妊薬単回投与の薬物動態に対してバリシチニブの反復投与が及ぼす影響を評価
JAGF	○	外国	健康成人30例	非盲検、2期、固定シークエンス	バリシチニブの吸収に対してオメプラゾール投与後の胃pH上昇が及ぼす影響を評価
JAGG	○	外国	健康成人18例	非盲検、2期、固定シークエンス	プロベネシドによる有機アニオントランスポーター3の阻害が健康成人のバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討
JAGH	○	外国	健康成人18例	非盲検、2期、固定シークエンス	バリシチニブの薬物動態に対するシクロスポリンの影響を検討
JAGI	○	外国	健康成人40例	非盲検、2期、固定シークエンス	CYP3Aの基質であるシンバスタチンの薬物動態に対してバリシチニブの反復投与が及ぼす影響を評価

試験名	評価/参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
JAGJ	○	外国	健康成人36例	非盲検、2期、固定シークエンス	バリシチニブの薬物動態に及ぼすケトコナゾール又はフルコナゾールの影響を評価
JAGK	○	外国	健康成人18例	非盲検、2 期、固定シークエンス	バリシチニブの薬物動態に対してリファンピシンによるCYP3A誘導作用が及ぼす影響を評価
JAGL	○	外国	健康成人28例	非盲検、固定シークエンス	ジゴキシンの薬物動態に及ぼす バリシチニブの影響を検討
JADO	◎	外国	健康成人53例	Part A: 評価者及び被験者盲検、無作為化、プラセボ対照、不完全ブロック、クロスオーバー、用量漸増 Part B: バリシチニブ及びプラセボは評価者及び被験者盲検、モキシフロキサシンは非盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照3期、6シークエンス、クロスオーバー	Part A: バリシチニブ単回投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価 Part B: 心電図QT間隔に対するバリシチニブ単回投与の影響を検討
第II相試験					
JADN	◎	日本	MTXを併用している日本人活動性関節リウマチ患者145例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索
JADA	◎	外国	MTXを併用している活動性関節リウマチ患者301例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索
JADC	○	外国	DMARDで効果不十分な活動性関節リウマチ患者127例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索
第III相試験					
JADW	◎	外国/日本	TNF阻害剤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527例 （日本人20例）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	有効性、安全性及び忍容性の検討
JADX	◎	外国/日本	csDMARD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684例 （日本人21例）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	有効性、安全性及び忍容性の検討

試験名	評価/参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
JADV	◎	外国/日本	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）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、並行群間	有効性、安全性及び忍容性の検討
JADZ	◎	外国/日本	MTX未治療又はほとんど未治療、及びDMARD未治療の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）	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	有効性、安全性及び忍容性の検討
JADY	◎	外国/日本	JADA試験及び第III相試験5試験（JADW、JADX、JADV、JADZ、JAGS[a]）の計6試験を終了した関節リウマチ患者2656例 （日本人328例）[b]	長期継続投与	安全性、忍容性及び有効性の検討

a カットオフ時点で JADY 試験に移行した被験者がいなかった JAGS 試験は、承認時申請資料中では解析対象に含まれていない。

b 2016年9月1日データカットオフ

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉◎：評価資料　○：参考資料

試験名	評価/参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
第II相試験					
JAHG	◎	外国/日本	外用治療で効果不十分な中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者124例 （日本人20例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	TCS併用下の有効性、安全性及び薬物動態の検討
第III相試験					
JAHL	◎	外国/日本	外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者624例 （日本人111例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	有効性、安全性及び薬物動態の検討
JAHM	◎	外国/日本	外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者615例 （日本人112例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	有効性、安全性及び薬物動態の検討
JAIY	◎	外国/日本	外用治療で効果不十分な中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者329例 （日本人63例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	TCS併用下の有効性、安全性の検討
JAHN	◎	外国/日本	JAHL試験、JAHM試験及びJAIY試験を完了したアトピー性皮膚炎患者1373例（日本人244例） 非盲検のバリシチニブ2 mg群を追加する補遺：先行試験に参加しておらず外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者247例	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 非盲検のバリシチニブ2 mg群を追加する補遺： 非盲検	TCS併用下の有効性、安全性の検討
JAIN	○	外国/日本	外用治療に対して効果不十分、かつシクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者463例 （日本人79例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	TCS併用許容下の有効性、安全性の検討

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉◎：評価資料

試験名	評価/参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
第I相試験					
JAGU	◎	外国	健康成人42例 Part A 24例 Part B 18例	非盲検、無作為化、クロスオーバー試験	内用懸濁液と市販用錠剤の生物学的同等性の検討
第III相試験					
JAIP	◎	外国/日本	外用コルチコステロイド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る中等症から重症の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）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	有効性、安全性及び薬物動態の検討

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉◎：評価資料　〇：参考資料

試験名	評価/参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
第II相試験					
JADN	〇	日本	MTXを併用している日本人活動性関節リウマチ患者145例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索
第III相試験					
ACTT-2	◎	外国/日本	COVID-19入院患者1033例 （日本人1例）	多施設共同、アダプティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	レムデシビル併用下の有効性、安全性の検討

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈円形脱毛症（成人）〉◎：評価資料

試験名	評価／参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
第II/III相試験					
JAHO	◎	外国／日本	重症又は極めて重症の円形脱毛症患者 〈第II相パート〉 110例 （日本人12例）	アダプティブ、Operationallyシームレスデザイン、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	〈第II相パート〉 第III相パートの用量決定、用量適切性の確認 有効性、安全性及び薬物動態の検討
		外国	〈第III相パート〉 654例		〈第III相パート〉 有効性、安全性及び薬物動態の検討
第III相試験					
JAIR	◎	外国／日本	重症又は極めて重症の円形脱毛症患者 546例 （日本人41例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	有効性及び安全性の検討

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈円形脱毛症（12 歳以上 18 歳未満の青少年）〉◎：評価資料

試験名	評価／参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
第III相試験					
JAIO	◎	外国／日本	12歳以上18歳未満の重症又は極めて重症の円形脱毛症患者 257例 （日本人16例）[a]	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	有効性、安全性及び薬物動態の検討

a 6歳以上18歳未満の小児円形脱毛症患者を対象とした第Ⅲ相JAIO試験の青少年コホート

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉◎:評価資料

試験名	評価/参考	実施国	対象者	試験デザイン	試験の目的
第I相試験					
JAGU	◎	外国	健康成人42例 Part A 24例 Part B 18例	非盲検、無作為化、クロスオーバー試験	内用懸濁液と市販用錠剤の生物学的同等性の検討
第III相試験					
JAHV	◎	外国/日本	1種類以上のcsDMARD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) 220例 (日本人25例)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止試験 非盲検導入期間:対照なし 二重盲検治療中止期間:プラセボ	有効性及び安全性の検討
JAHX	◎	外国/日本	JAHV試験及びJAHU試験[a]に参加した患者199例[b] (日本人23例[b])	長期継続投与	安全性及び忍容性の検討

a 全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした試験

b JAHV試験からの移行

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験(単回、反復)

① 健康成人を対象とした国内第 I 相試験(日本人データ、JADM 試験)[38)]

日本人健康成人 34 例(男性 22 例、女性 12 例)を対象として、バリシチニブを単回及び反復経口投与した。単回投与期では、すべての被験者にプラセボ又はバリシチニブ 2、5、10 又は 14 mg[#)]を 1 日目に単回投与した。反復投与期では、17 例(男性 12 例、女性 5 例)にプラセボ又はバリシチニブ 10 又は 14 mg[#)]を 8～17 日目に 10 日間 1 日 1 回投与した。

試験期間中(両投与期)に報告された有害事象の大多数が、治験担当医師によって重症度は軽度であると判断され、処置なしで回復した。単回投与期に認められた有害事象のうち、治験担当医師によって重症度が中等度又は高度と判断されたものはなかった。反復投与期に、中等度の疲労及び高度の失神寸前の状態がバリシチニブ 10 mg 群の 1 例に発現し、いずれの有害事象も、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。1 例が、1 日目のバリシチニブ 10 mg 単回経口投与の約 1 日後に発現した軽度の口腔ヘルペス(口腔内右側のヘルペス)の有害事象のために試験を中止した。本事象は、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

単回及び反復投与期で、最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、好中球数減少であった。本事象は、バリシチニブ 14 mg 単回投与群の 7 例中 5 例(71%)、バリシチニブ 10 mg 反復投与群の 6 例中 1 例(17%)、及びバリシチニブ 14 mg 反復投与群の 6 例中 3 例(50%)で報告され、バリシチニブの高投与量群(10 又は 14 mg 群)のみで報告された。好中球数減少はいずれも治験担当医師によって重症度は軽度であると判断された。いずれも無症候性であり、本事象の発現中に感染症の発現割合が増加することはなかった。日本人健康成人に最大 14 mg まで単回及び 1 日 1 回反復経口投与したとき、バリシチニブは安全であり、忍容性は良好であった。

本試験期間中に、日本人健康成人の臨床検査値、バイタルサイン又は 12 誘導心電図にその他の臨床的に重要な変化は認められなかった。

#)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

② 健康成人を対象とした外国第Ⅰ相試験（外国人データ、JADE 試験）[39)]

健康成人 93 例（男性 61 例、女性 32 例）を対象として、バリシチニブ 2、5、10、20 mg[#)]及びプラセボを 1 日 1 回、又はバリシチニブ 5 mg を 1 日 2 回、10 日間反復経口投与した。バリシチニブ 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回投与、又はバリシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与における、より長期間の投与（最大 28 日間）についても評価した。

本試験期間中に死亡はなかった。重篤な有害事象として、バリシチニブ 20 mg 1 日 1 回投与群で複雑型片頭痛（高度、治験薬との因果関係はおそらく関連なし）が 1 件発現した。10 日間投与のコホートでは高度と判断された有害事象は発現せず、中等度と判断された有害事象は 12 件であった（バリシチニブ群 10 件、プラセボ群 2 件）。28 日間投与のコホートでは、高度と判断された有害事象はプラセボ群で頭部損傷（治験薬との因果関係なし）が 1 件発現し、中等度と判断された有害事象は 11 件であった（バリシチニブ群 10 件、プラセボ群 1 件）。

好中球絶対数の平均値は投与 8 時間後に最も減少し、投与 16 時間後までに回復した。その他の臨床検査項目、バイタルサイン、心電図の結果に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。バリシチニブ群及びプラセボ群で、好中球減少症が認められた。好中球減少症により、治験薬を休薬する必要があった被験者は、全例投与を再開し、試験を完了した。

③ 健康成人を対象とした外国第Ⅰ相試験（外国人データ、JADF 試験）[40)]

健康成人 27 例（男性 17 例、女性 10 例）を対象として、投与量を漸増してバリシチニブを単回投与した。用量漸増期では、1～10 mg[#)]の範囲のバリシチニブを 2 回、プラセボを 1 回、14 日間隔で単回投与した。10 mg 投与時の安全性及び忍容性を確認した後、食事の影響評価期として、バリシチニブ 5 mg を一晩絶食後及び高脂肪・高カロリーの朝食摂取後の計 2 回、1 週間以上の間隔をあけて単回投与し、バリシチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響を検討した。

本試験で投与されたバリシチニブの忍容性は概して良好であった。試験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

投与量増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。有害事象の発現割合は、プラセボ投与とバリシチニブ投与で同程度であった。用量漸増期及び食事の影響評価期のいずれでも、すべてのバリシチニブ投与群で好中球絶対数の平均値が減少し（投与約 8 時間後に最も減少）、治験薬投与 16～24 時間後までに投与前値に回復した。その他の臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図の結果に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

#）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2） QT/QTc 評価試験

健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（外国人データ、JADO 試験）[41)]

健康成人 53 例（男性 43 例、女性 10 例）を対象として、3 つの各投与期に臨床用量を超える用量（40 mg）[#)]のバリシチニブ、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。バリシチニブ 40 mg 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTc 間隔の変化量（最小二乗平均値）の差の両側 90%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満であり、バリシチニブ 40 mg 投与により、QTc 間隔延長に対する作用は陰性であった。

いずれの評価時点でも、QTc 間隔のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の差の両側 90%信頼区間の下限は 5 msec を超えており、分析感度が確立された。バリシチニブ 40 mg 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTc 間隔の変化量の差と血漿中バリシチニブ濃度の間に、関連性は認められなかった。

バリシチニブ 40 mg 投与による有害事象の発現割合は低く、重症度はすべて軽度であったことから、良好な忍容性が確認された。

#）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

〈関節リウマチ〉

①第 IIa 相無作為化プラセボ対照用量範囲探索並行群間試験(外国人データ、JADC 試験)[42)]

DMARD に対して効果不十分の関節リウマチ患者 127 例(男性 25 例、女性 102 例)を対象に、バリシチニブ 4、7 及び 10 mg[#)]又はプラセボを 1 日 1 回投与し、投与 12 週後及び 24 週後に有効性と安全性を評価した。

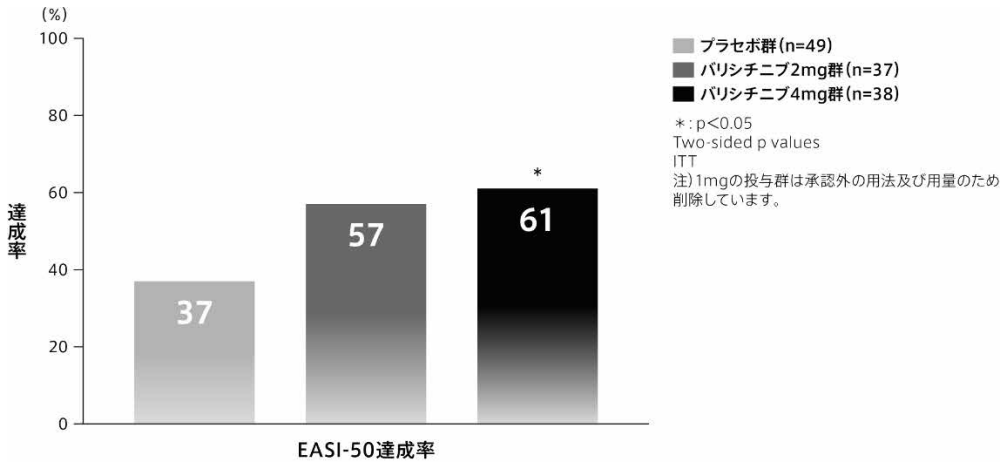
目的	・DMARDに対し効果不十分の活動性関節リウマチ患者にバリシチニブを12週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ・DMARDに対し効果不十分の活動性関節リウマチ患者での投与12週時のバリシチニブの有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	生物学的製剤(bDMARD)を含むDMARDに対して効果不十分の活動性関節リウマチ患者127例(男性25例、女性102例)
主な選択基準	・1種類以上のDMARDで十分にコントロールできない活動性関節リウマチを有している患者 ・圧痛又は疼痛関節が6ヵ所以上、腫脹関節が4ヵ所以上、並びに赤血球沈降速度(Erythrocyte Sedimentation Rate:ESR)が28 mm/h以上及び/又はC反応性タンパク(C-Reactive Protein:CRP)が7 mg/L以上
試験方法	患者127例をバリシチニブ4 mg、7 mg、10 mgの1日1回投与群及びプラセボ群に割り付け、投与12週後及び24週後に有効性と安全性を評価した。最初の12週間にプラセボ群に割り付けられた患者は、12週間の継続投与期にはバリシチニブ群(7又は10 mgの1日1回投与)に割り付けられた。 投与期間:24週間(12週間+継続投与期の12週間)
評価項目	投与12週時のACR20改善率 など
結果	＜有効性＞ Modified-Intention To Treat(mITT)集団におけるACR20改善率は、プラセボ群32%(10/31例)、バリシチニブ4 mg群52%(16/31例)、7 mg群59%(19/32例)、10 mg群53%(16/30例)であり、プラセボ群と比べてバリシチニブ7 mg群で統計学的に有意に高かった(p=0.0437)。また、Cochran-Armitage傾向検定の結果、統計学的に有意な用量依存性は認められなかった(p=0.0619)。用量依存性が統計学的に有意にならなかった原因として、バリシチニブ4 mg群が7 mg群及び10 mg群に近い有効性を示したことが挙げられる。 Per Protocol集団におけるACR20改善率は、プラセボ群32%(9/28例)、バリシチニブ4 mg群55%(16/29例)、7 mg群68%(17/25例)、10 mg群64%(14/22例)であり、プラセボ群と比べてバリシチニブ7 mg群及び10 mg群で統計学的に有意に高かった(それぞれp=0.0135及びp=0.0448)。また、Cochran-Armitage傾向検定の結果、統計学的に有意な用量依存性が認められた(p=0.0097)。 ＜安全性＞ 投与12週時までの有害事象は、プラセボ群61.3%(19/31例)、バリシチニブ4 mg群48.4%(15/31例)、バリシチニブ7 mg群62.5%(20/32例)、バリシチニブ10 mg群74.2%(23/31例)に認められた。 投与12週時から24週時までの有害事象は、バリシチニブ4 mg群41.4%(12/29例)、バリシチニブ7 mg群53.3%(16/30例)、バリシチニブ10 mg群59.3%(16/27例)に認められた。プラセボ→バリシチニブ7 mg群及びプラセボ→バリシチニブ10 mg群の有害事象は、42.9%(6/14例)及び33.3%(5/15例)に認められた。 投与24週時以降に認められた有害事象は、バリシチニブ4 mg群17.2%(5/29例)、バリシチニブ7 mg群30.0%(9/30例)、バリシチニブ10 mg群18.5%(5/27例)、プラセボ→バリシチニブ7 mg群28.6%(4/14例)、プラセボ→バリシチニブ10 mg群13.3%(2/15例)であった。 死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、投与12週時までにはバリシチニブ7 mg群に1例(びらん性食道炎及び血栓性静脈炎)、投与開始から投与24週時までに同一被験者で1件(マロリー・ワイス症候群)、投与24週以降ではプラセボ→バリシチニブ10 mg群に1例(脳血管発作)で認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ4 mg群で2例(関節リウマチ、帯状疱疹)、バリシチニブ7 mg群で2例(悪心、貧血)、バリシチニブ10 mg群で5例(関節リウマチ、口腔内潰瘍形成、癰・蜂巣炎・皮下組織膿瘍、帯状疱疹、ヘモグロビン減少)に認められた。

#)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉

②第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、JAHG 試験）[43)]

外用治療で効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 124 例を対象に、TCS 併用下、バリシチニブ 2 及び 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与し、投与 16 週後に安全性及び有効性を評価した。本試験は検証的な用量反応試験である。

目的	外用治療で効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者にバリシチニブ2及び4 mgを1日1回16週間投与したときの、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの50%以上の改善（EASI-50）を達成した患者の割合をプラセボと比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	外用治療で効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者124例、うち20例は日本人
主な選択基準	18歳以上の中等度から重度のアトピー性皮膚炎患者で、スクリーニングの2年以上前にアトピー性皮膚炎と診断され、スクリーニング及び無作為化の両時点で、アトピー性皮膚炎の重症度が以下の全ての基準に合致する患者 ・EASIスコアが12以上 ・皮膚病変の割合が体表面積（body surface area：BSA）の10%以上 以下のいずれかの治療に対して臨床的反応が不十分であった患者 ・保湿とTCS及び／又は抗菌薬及び／又は外用免疫調整剤 ・全身性ステロイド系薬剤及び／又は光線療法 ・シクロスポリン及び／又は他の免疫調整剤
試験方法	124例をバリシチニブ2 mg、4 mgの1日1回投与群及びプラセボ群に無作為に割付け、投与16週後に安全性及び有効性を評価した。なお、無作為割付前の前観察期間中、基礎治療である効力が中等度のステロイド外用剤（TCS；トリアムシノロン0.1%クリーム）を使用し、その後も試験期間を通して継続した。 投与期間：16週間
評価項目	＜主要評価項目＞ ・EASI-50達成率（EASIスコアがベースラインからの50%以上改善した患者の割合）（16週） ＜副次評価項目＞ ・EASI-75及びEASI-90達成率（EASIスコアがベースラインからの75%以上及び90%以上改善した患者の割合）など
結果	＜有効性＞ <u>主要評価項目</u> 投与16週時のEASI-50達成率は、プラセボ群37%（18/49例）、バリシチニブ2 mg群57%（21/37例）、バリシチニブ4 mg群61%（23/38例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった（p＜0.05、両側カイ2乗検定、ノンレスポンダー補完法（16週時よりも前に、何らかの理由で、試験又は治験薬投与を中止した患者を無効例と定義））。バリシチニブ2 mg群ではプラセボ群と比較して、16週時のEASI-50達成率は数値的に高かったが、有意差は認められなかった。  図　EASI-50達成率（主要評価項目：16週）

	＜安全性＞ 投与16週時までの有害事象は、プラセボ群51%（25/49例）、バリシチニブ2 mg群51%（19/37例）、バリシチニブ4 mg群74%（28/38例）に認められた。 死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群0%（0/49例）、バリシチニブ2 mg群5%（2/37例、気管支炎、蜂巣炎/ブドウ球菌感染/湿疹各1例）、バリシチニブ4 mg群3%（1/38例、大腸ポリープ）に認められた。

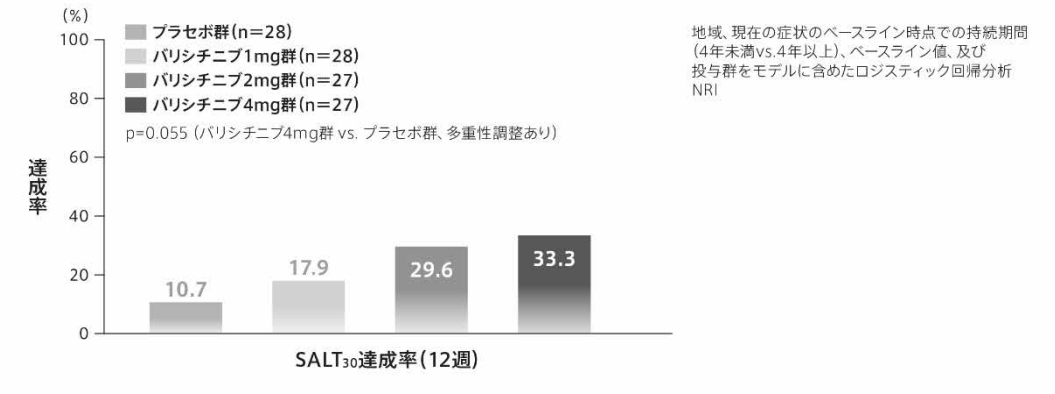
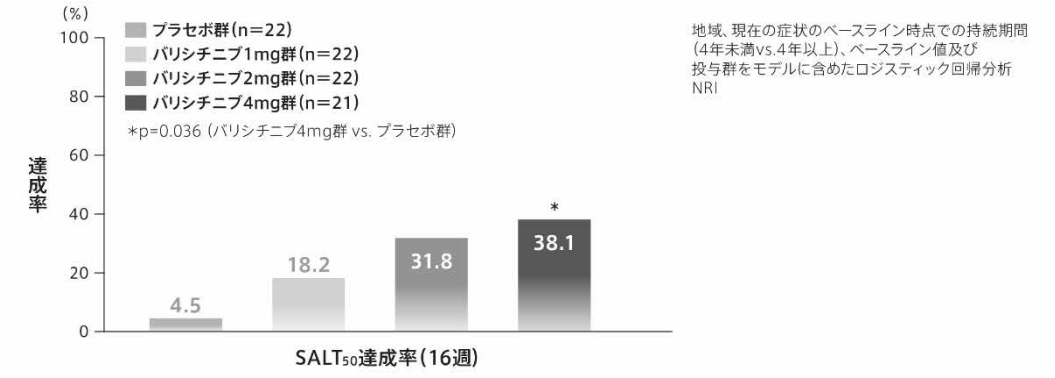
〈円形脱毛症（成人）〉

③第 II/III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、JAHO 試験、第 II 相パート）[27、44)]

重症（SALT*スコア 50～94）又は極めて重症（SALT*スコア 95～100）の円形脱毛症患者（第 II 相パート：110 例）を対象に、バリシチニブ 1、2 mg 又は 4 mg#)1 日 1 回、もしくはプラセボを投与し、第 III 相パートのバリシチニブの用量を投与 12 週時の中間解析により決定した。110 例中、日本人被験者 12 例が含まれた。

＊ 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。

目的	重症又は極めて重症の円形脱毛症患者に、バリシチニブ1、2 mg及び4 mg又はプラセボを1日1回投与し、第III相パートのバリシチニブの用量を投与12週時の中間解析により決定する など
試験デザイン	アダプティブ、Operationallyシームレスデザイン※1の多施設共同※2、無作為化、二重盲検、プラセボ対照検証試験 ※1 本試験の組み入れは2つのStageに分けられ、Stage1において、第II相パート（プラセボ、バリシチニブ1 mg、2 mg及び4 mg）、第III相パート（プラセボ、バリシチニブ2 mg及び4 mg）で、別々の無作為割付が適用された。第II相パートの中間解析に基づき、Stage2において、Stage1と同じ用量（プラセボ、バリシチニブ2 mg及び4 mg）で引き続き第III相パートの組み入れが継続された。第II相パートに組み入れられた患者を除き、第III相パートのStage1及びStage2で組み入れられた患者データが、主要解析における統計学的推定に用いられた。 ※2 第II相パート：24施設（米国、日本）
対象	重症（SALTスコア50～94）又は極めて重症（SALTスコア95～100）の円形脱毛症患者110例、うち12例は日本人
主な選択基準	・18歳以上（男性：60歳以下、女性：70歳以下） ・スクリーニング（Visit1）前に6ヵ月を超える円形脱毛症の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン（Visit1及びVisit2）の時点で、50%以上の頭部病変が認められ、過去6ヵ月間にわたって毛髪に自然な再発毛が認められない（SALTスコアで10ポイント以下の改善）。 ・現在の重症又は極めて重症の円形脱毛症の症状が持続している期間が8年を超える患者は、過去8年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪の再発毛が認められない限り、本試験の組み入れ基準に適格とならない。
試験方法	第II相パート：110例をバリシチニブ1、2又は4 mgの1日1回投与群及びプラセボ群に1:1:1:1の比で無作為に割り付け、ディシジョンポイント※以降は、バリシチニブ2又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回、経口投与した。 投与期間：36週間（二重盲検投与期間） ※全ての患者が投与12週を完了するか試験を早期中止した時点で中間解析を実施し、第III相パートで用いるバリシチニブの用量を特定した。 なお、中間解析の結果、第III相パートでバリシチニブ2及び4 mgを1日1回、経口投与が選択された。ベースライン時にバリシチニブ1 mg群に割り付けられた患者は、ディシジョンポイント以降、バリシチニブ4 mg投与に変更して試験を継続した。ベースライン時にプラセボ群、バリシチニブ2 mg群及びバリシチニブ4 mg群に割り付けた患者は、群を変更せず試験を継続した。 第III相パート：「V.5. (4) 1)有効性検証試験⑫」参照
評価項目	用量選択のための中間解析 ・$SALT_{30}$達成率（12週）§ § 投与12週時にSALTスコアのベースラインからの30%以上の改善を達成した患者の割合 ・$SALT_{50}$達成率（16週）§ など § 16週完了していた患者に対する、投与16週時のSALTスコアのベースラインからの50%以上の改善を達成した患者の割合

結果	＜有効性＞ ◆SALT$_{30}$達成率（12週）§ バリシチニブ1 mg群、2 mg群、4 mg群及びプラセボ群におけるSALT$_{30}$達成率（12週）は以下のとおりであり、また、新たな安全性所見は認められなかったことから、第III相パートで継続してバリシチニブ2 mg及び4 mgを用いることが決定された。 § 投与12週時にSALTスコアのベースラインからの30%以上の改善を達成した患者の割合  図　SALT$_{30}$達成率（12週）（NRI、中間解析対象集団） NRI：離散変数及びヘルスアウトカム変数のNRI解析では、臨床効果の基準を満たさない患者、試験又はプラセボ及びバリシチニブ投与を中止したすべての患者を無効例と定義した。 ◆SALT$_{50}$達成率（16週）§ SALT$_{50}$達成率（16週）は、バリシチニブ2 mg群及び4 mg群でバリシチニブ1 mg群及びプラセボ群と比べて高く、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた[p=0.036（4 mg群）、ロジスティック回帰分析]。 § 16週完了していた患者に対する、投与16週時のSALTスコアのベースラインからの50%以上の改善を達成した患者の割合  図　SALT$_{50}$達成率（16週）（NRI、中間解析対象集団） NRI：離散変数及びヘルスアウトカム変数のNRI解析では、臨床効果の基準を満たさない患者、試験又はプラセボ及びバリシチニブ投与を中止したすべての患者を無効例と定義した。 ＜安全性（52週*）＞ 投与52週時までの有害事象は、プラセボ群60.7%（17/28例）、バリシチニブ1 mg群53.6%（15/28例）、バリシチニブ2 mg群70.4%（19/27例）、バリシチニブ4 mg群77.8%（21/27例）に認められた。 死亡、又は重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ4 mg群の1例（自殺念慮）に認められた。 ＊ 全ての患者が投与36週を完了するか試験を早期中止した時点で得られた52週までの安全性データ。なお、プラセボ群及びバリシチニブ1 mg群の安全性には、バリシチニブの用量変更後（プラセボ群は36週以降、バリシチニブ1 mg群はディシジョンポイント以降）の有害事象は含めていない。

#）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

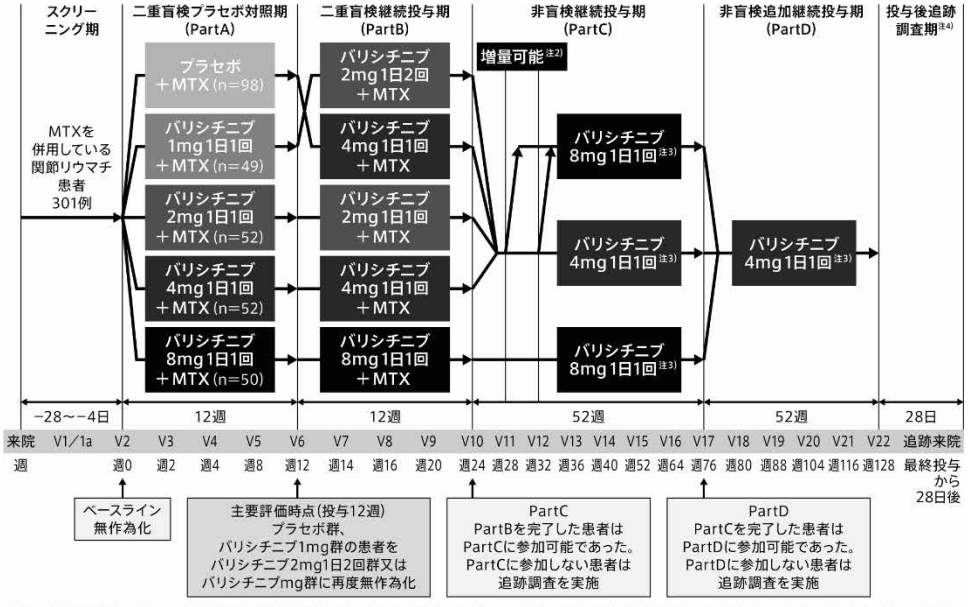
(4) 検証的試験

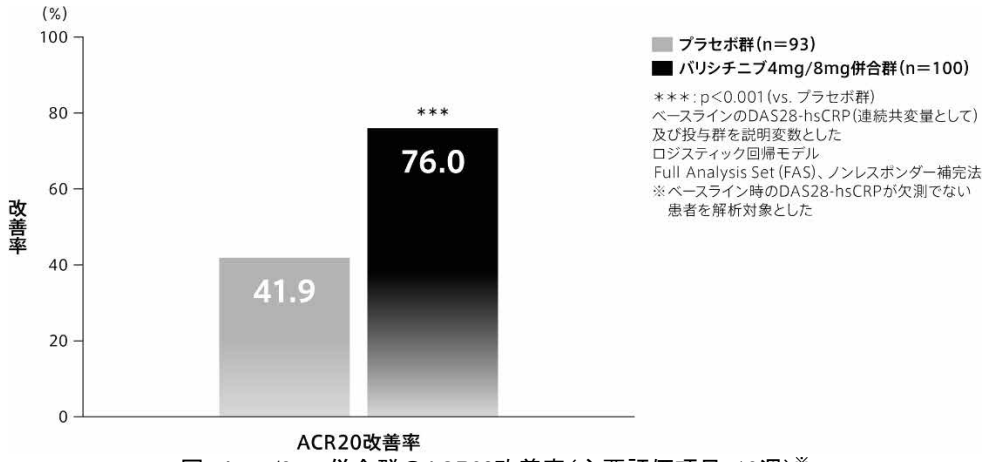
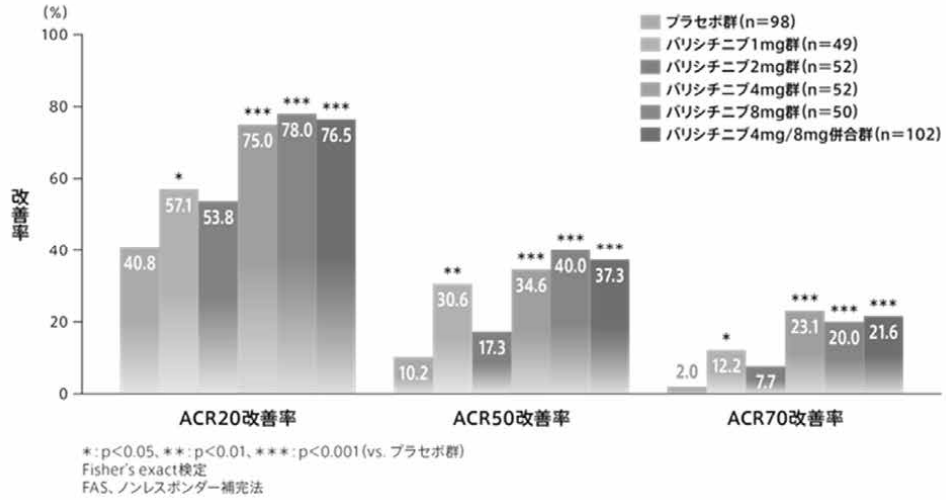
1) 有効性検証試験

〈関節リウマチ〉

① 第 IIb 相無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定並行群間試験(外国人データ、JADA 試験)[45、46)]

MTX を併用している中等度から重度の関節リウマチ患者 301 例(男性 52 例、女性 249 例)を対象として、バリシチニブ 1、2、4、8 mg[#1)]投与時の有効性、安全性を評価した。

目的	バリシチニブを4 mg又は8 mg投与した患者群の、投与12週時にACR20を達成した患者の割合(ACR20改善率)をプラセボ群と比較し、バリシチニブの有効性を評価する。
対象	MTXを併用している中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者301例(男性52例、女性249例)
主な選択基準	・成人発症型の関節リウマチ(診断日から6ヵ月以上、かつスクリーニング時15年を超えない)と診断されている ・圧痛関節数が8/68以上、腫脹関節数が8/66以上 ・MTXを12週間以上使用しており、ベースライン前8週間以上、安定用量(10～25 mg/週)[#2)]で投与 ・CRP値＞基準値上限(0.3 mg/dL)の1.2倍あるいは赤血球沈降速度(ESR)＞28 mm/時
主な除外基準	・ベースライン前にNSAID(非ステロイド性抗炎症薬)の使用開始が4週間未満。既にNSAIDを使用している場合、ベースライン前4週間以上薬剤を安定用量で使用し、Part A及びBを通じて安定用量の使用を継続しなければならない ・過去にbDMARDの使用経験がある ・ベースライン前8週間以内に安定用量のMTX、ヒドロキシクロロキンやスルファサラジン以外のDMARD(金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、その他の免疫抑制剤など)を使用 ・ベースライン前12週間以内にレフルノミドを使用
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験  注2) 28関節数に基づき、圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも6以上であり、かつ臨床評価及び治験担当医師の判断に基づく。増量基準に合致した場合、最適な投与量に増量した。 注3) PartC、Dでは、医師の裁量によりMTXの用量調整を可能とした。ただし、MTX以外の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)の追加投与は不可とした。 注4) 128週時の来院後、第Ⅲ相継続投与試験〔RA-BEYOND(JADY)試験〕に移行しない場合のみ、追跡調査を行った。 図 試験デザイン
投与方法	Part A(12週間:二重盲検プラセボ対照期):バリシチニブ1、2、4及び8 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。 Part B(12週間:二重盲検継続投与期) :バリシチニブ2 mgを1日2回経口投与(1日投与量4 mg)、又はバリシチニブ2、4もしくは8 mgを1日1回経口投与した。 Part C(52週間:非盲検継続投与期)※ :バリシチニブ4又は8 mgを、1日1回経口投与した。 Part D(52週間:非盲検追加継続投与期)※:バリシチニブ4 mgを、1日1回経口投与した。 ※Part C及びPart D参加前に試験継続意思を確認した

評価項目	＜主要評価項目＞ ・ACR20改善率におけるバリシチニブ4 mg/8 mg併合群とプラセボ群の比較（12週） ＜副次評価項目＞ ・ACR20/50/70改善率におけるバリシチニブ各群とプラセボ群の比較（12週） など
解析計画	主目的の解析として、投与12週時のACR20改善率について、ベースラインのDAS28-hsCRP（連続共変量として）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を用いた片側有意水準0.10のWald検定により、バリシチニブ4 mg 1日1回群とバリシチニブ8 mg 1日1回群を併合した投与群（以下、バリシチニブ4 mg/8 mg併合群）とプラセボ群を比較した。PartA完了前に試験中止となった患者は、ノンレスポンダーとした（ノンレスポンダー補完法）。また、副次目的の解析として、投与12週時のACR20/50/70改善率については、各投与群でのACR20/50改善率の推定及びバリシチニブ群とプラセボ群の比較に、ベイズ用量反応モデルを用いた。 なお、本試験における解析では、多重性調整を行っていない。
結果	＜有効性＞ ◆ACR改善率（主要評価項目/副次評価項目） 主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、バリシチニブ4 mg/8 mg併合群では76.0%（76/100例）と、プラセボ群の41.9%（39/93例）に比べ統計学的に有意に高かった（p＜0.001、ロジスティック回帰分析）。  図　4 mg/8 mg併合群のACR20改善率（主要評価項目：12週）※ 副次評価項目である投与12週時のACR20/50/70の改善率は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（いずれもp＜0.001、Fisher's exact検定）。  図　ACR20/50/70改善率（12週）〔主要評価項目：ACR20改善率（バリシチニブ4 mg/8 mg併合群とプラセボ群の比較）、上図の結果に関しては、前記以外全て副次評価項目〕

＜安全性＞
投与12週時までの有害事象は、プラセボ群45.9%（45/98例）、バリシチニブ1 mg群40.8%（20/49例）、バリシチニブ2 mg群46.2%（24/52例）、バリシチニブ4 mg群42.3%（22/52例）及びバリシチニブ8 mg群52.0%（26/50例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。
投与12週時までに死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群3.1%（3/98例、貧血、高血糖、血尿各1例）、バリシチニブ2 mg群5.8%（3/52例、肺炎、裂傷、喘息/気管支炎各1例）、バリシチニブ8 mg群2.0%（1/50例、汎血球減少症）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2.0%（2/98例、上強膜炎、筋肉痛各1例）、バリシチニブ2 mg群1.9%（1/52例、アレルギー性鼻炎）、バリシチニブ4 mg群1.9%（1/52例、糸球体ろ過率減少）及びバリシチニブ8 mg群2.0%（1/50例、汎血球減少症）に発現した。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与12週時まで）

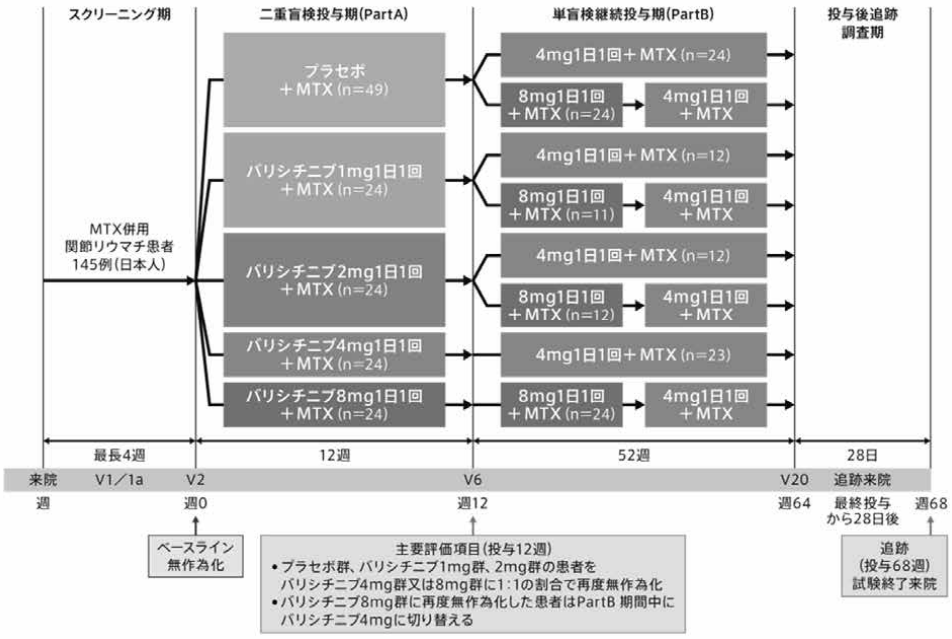
	プラセボ群（n=98）	バリシチニブ1 mg群（n=49）	バリシチニブ2 mg群（n=52）	バリシチニブ4 mg群（n=52）	バリシチニブ8 mg群（n=50）
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象					
尿路感染	3（3.1）	2（4.1）	2（3.8）	2（3.8）	2（4.0）
高コレステロール血症	2（2.0）	2（4.1）	2（3.8）	0（0）	2（4.0）
血中コレステロール増加	2（2.0）	2（4.1）	1（1.9）	2（3.8）	2（4.0）
頭痛	2（2.0）	2（4.1）	1（1.9）	1（1.9）	2（4.0）
末梢性浮腫	0（0）	2（4.1）	1（1.9）	0（0）	0（0）
血中CPK増加	1（1.0）	2（4.1）	0（0）	2（3.8）	1（2.0）
消化不良	0（0）	2（4.1）	0（0）	0（0）	0（0）
気管支炎	3（3.1）	1（2.0）	2（3.8）	2（3.8）	1（2.0）
咽頭炎	0（0）	1（2.0）	1（1.9）	3（5.8）	0（0）
ウイルス感染	0（0）	0（0）	2（3.8）	1（1.9）	0（0）
白内障	0（0）	0（0）	2（3.8）	0（0）	0（0）
関節痛	0（0）	0（0）	1（1.9）	2（3.8）	0（0）
上気道感染	2（2.0）	0（0）	1（1.9）	1（1.9）	1（2.0）
ヘモグロビン減少	2（2.0）	0（0）	1（1.9）	1（1.9）	1（2.0）
ALT増加	3（3.1）	0（0）	1（1.9）	0（0）	1（2.0）
鼻咽頭炎	2（2.0）	0（0）	0（0）	2（3.8）	1（2.0）
糸球体ろ過率減少	1（1.0）	0（0）	0（0）	2（3.8）	1（2.0）
貧血	1（1.0）	0（0）	0（0）	2（3.8）	0（0）
低比重リポ蛋白増加	2（2.0）	0（0）	0（0）	1（1.9）	1（2.0）
白血球数減少	3（3.1）	0（0）	0（0）	1（1.9）	0（0）
高脂血症	2（2.0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（4.0）
白血球減少症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（4.0）
AST増加	3（3.1）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.0）
血中尿素増加	2（2.0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.0）
甲状腺機能低下症	2（2.0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
挫傷	2（2.0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
転倒	2（2.0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
足骨折	2（2.0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

例数（%）

#1）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。
#2）MTXについては、電子添文で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

② 国内第 IIb 相無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定並行群間試験（JADN 試験）[25、26)]

MTX を併用している日本人関節リウマチ患者 145 例（男性 27 例、女性 118 例）を対象に、バリシチニブ 1、2、4、8 mg[#)]、又はプラセボを 1 日 1 回経口投与し、有効性及び安全性を評価した。

目的	MTXを併用している日本人関節リウマチ患者を対象とし、バリシチニブを4 mg又は8 mg投与した患者群の投与12週時のACR20改善率をプラセボ群と比較し、バリシチニブの有効性を評価する。
対象	MTXを併用している中等度から重度の活動性を有する日本人関節リウマチ患者145例（男性27例、女性118例）
主な選択基準	・成人発症型の関節リウマチ（診断日から6ヵ月以上、かつスクリーニング時15年を超えない）と診断されている ・圧痛関節数が6/68以上、腫脹関節数が6/66以上 ・MTXを12週間以上使用しており、ベースライン前8週間以上、安定用量（6～16 mg/週）で投与 ・コルチコステロイド≦10 mg/日（プレドニゾン換算） ・CRP（hsCRP）値＞0.5 mg/dL又は赤血球沈降速度（ESR）＞28 mm/h
主な除外基準	・ベースライン前にNSAIDの使用開始が4週間未満。既にNSAIDを使用している場合、ベースライン前4週間以上薬剤を安定用量で使用し、試験期間を通じて安定用量の使用を継続しなければならない ・過去にbDMARDの使用経験がある ・ベースライン前8週間以内に安定用量のMTXやスルファサラジン以外のDMARD（金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、その他の免疫抑制剤など）を使用
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験  図 試験デザイン
投与方法	Part A（12週間：二重盲検投与期）：バリシチニブ1、2、4、8 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。 Part B（52週間：単盲検継続投与期）：バリシチニブ4又は8 mgを1日1回経口投与した。（Part Aでプラセボ、バリシチニブ1又は2 mg群に割り付けられた患者は、Part Bでは4又は8 mg群に無作為に割り付け、Part Bでバリシチニブ8 mg群に割り付けられた患者は、先行する海外第II相試験の結果を受けて、試験途中から盲検下でバリシチニブ4 mgの1日1回投与に切り替えた。）
評価項目	＜主要評価項目＞ ・ACR20改善率におけるバリシチニブ4 mg/8 mg併合群とプラセボ群の比較（12週） ＜副次評価項目＞ ・ACR20/50/70改善率におけるバリシチニブ各群とプラセボ群の比較（12週） ・バリシチニブ各群のACR20/50/70改善率（64週） など

解析計画	主目的の解析として、投与12週時のACR20改善率について、ベースラインのDAS28-hsCRP（連続共変量として）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を用いた片側有意水準0.10のWald検定により、バリシチニブ4 mg 1日1回群とバリシチニブ8 mg 1日1回群を併合した投与群（以下、バリシチニブ4 mg/8 mg併合群）とプラセボ群を比較した。Part A完了前に試験中止となった患者は、ノンレスポンダーとした（ノンレスポンダー補完法）。また、副次目的の解析として、投与12週時のACR20/50/70改善率については、ベイズの用量反応モデルを用いて各投与群でのACR20/50改善率を推定し、バリシチニブ群とプラセボ群を比較した。 なお、本試験における解析では、多重性調整を行っていない。
結果	＜有効性＞ ◆ACR改善率（主要評価項目/副次評価項目） 主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、バリシチニブ4 mg/8 mg併合群では77.1%（37/48例）と、プラセボ群の30.6%（15/49例）に比べ統計学的に有意に高かった（p＜0.001、ロジスティック回帰分析）。

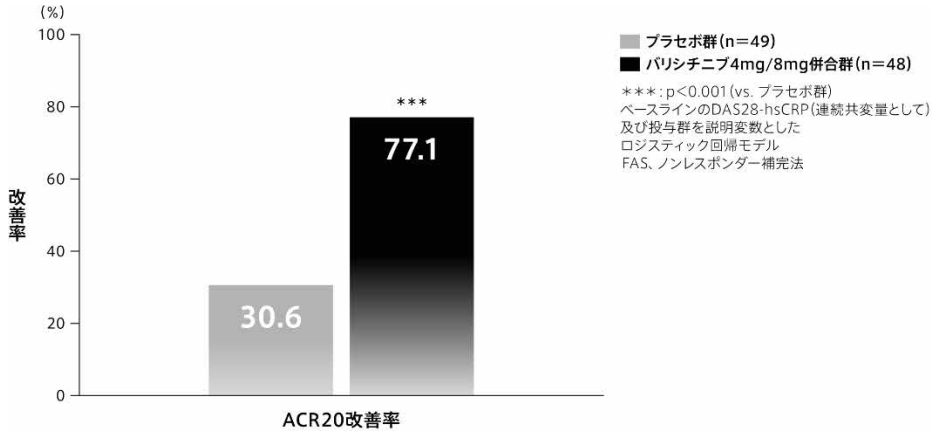


図　4 mg/8 mg併合群のACR20改善率（主要評価項目：12週）

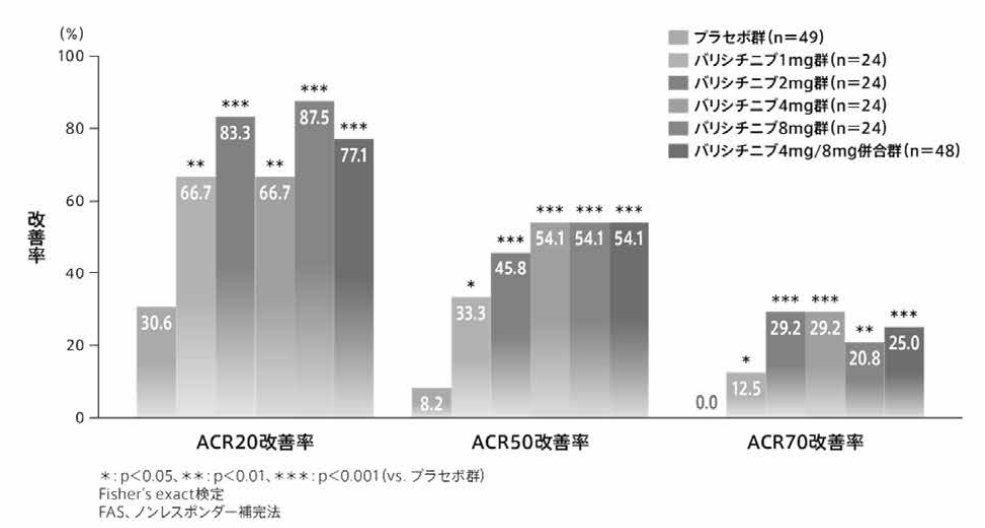


図　ACR20/50/70改善率（12週）〔主要評価項目：ACR20改善率（バリシチニブ4 mg/8 mg併合群とプラセボ群の比較）、上図の結果に関しては、前記以外全て副次評価項目〕

副次評価項目である投与64週時のACR20改善率は、バリシチニブ4 mg併合群で66.2%（47/71例）、ACR50改善率は53.5%（38/71例）、ACR70改善率は36.6%（26/71例）であった。

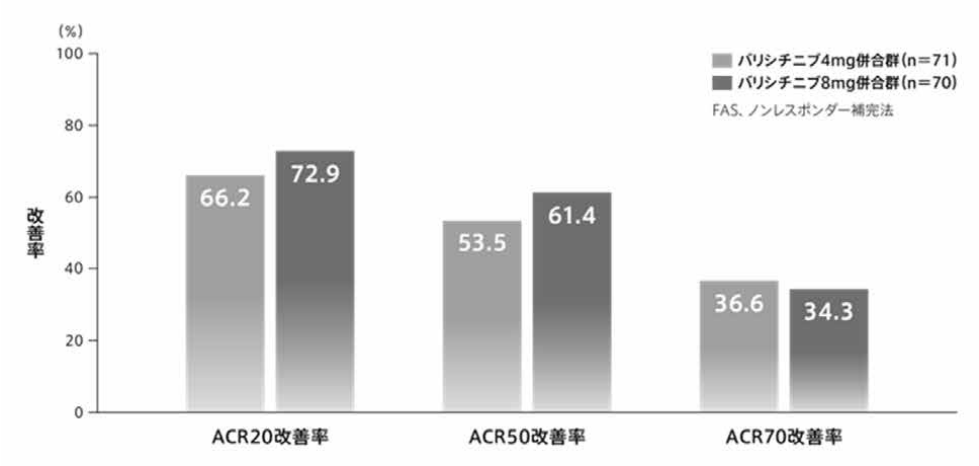


図　ACR20/50/70改善率（副次評価項目：64週）[注1)注2)]

注1）バリシチニブ4 mg併合群：プラセボ→4 mg群、1 mg→4 mg群、2 mg→4 mg群、4 mg→4 mg群の併合群
注2）バリシチニブ8 mg併合群：プラセボ→8 mg群、1 mg→8 mg群、2 mg→8 mg群、8 mg→8 mg群の併合群

＜安全性＞
投与12週時までの有害事象は、プラセボ群53.1%（26/49例）、バリシチニブ1 mg群45.8%（11/24例）、バリシチニブ2 mg群50.0%（12/24例）、バリシチニブ4 mg群54.2%（13/24例）、バリシチニブ8 mg群75.0%（18/24例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。投与12～64週時までの有害事象は、バリシチニブ4 mg群91.5%（65/71例）、バリシチニブ8 mg群98.6%（69/70例）に認められた。主な事象は、バリシチニブ4 mg群では鼻咽頭炎31.0%（22/71例）、血中CPK増加11.3%（8/71例）、肝機能異常9.9%（7/71例）、バリシチニブ8 mg群では鼻咽頭炎22.9%（16/70例）、血中CPK増加15.7%（11/70例）、高脂血症12.9%（9/70例）であった。
死亡は認められなかった。投与12週時までの重篤な有害事象は、プラセボ群2.0%（1/49例、胆嚢炎）、バリシチニブ2 mg群4.2%（1/24例、急性膵炎）、バリシチニブ8 mg群4.2%（1/24例、白内障）に認められた。投与12～64週時までの重篤な有害事象は、バリシチニブ4 mg群11.3%（8/71例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、大腸ポリープ、帯状疱疹、急性膵炎／鎖骨骨折／転倒、胃腸炎、直腸癌、深部静脈血栓各1例）、バリシチニブ8 mg群17.1%（12/70例、白内障2例、メニエール病、転倒／前腕骨折、帯状疱疹、転倒／尺骨骨折／血中CPK増加／脳出血、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、狭心症、心筋梗塞、大腸ポリープ、帯状疱疹／第7脳神経麻痺、間質性肺疾患各1例）に認められた。投与12週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2.0%（1/49例、頻尿）、バリシチニブ1 mg群4.2%（1/24例、単純ヘルペス）に認められた。投与12～64週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ4 mg群21.1%（15/71例、帯状疱疹5例、口腔ヘルペス、リンパ球減少症各2例、腹痛、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ヘルペスウイルス感染、リンパ球数減少、直腸癌、深部静脈血栓各1例）、バリシチニブ8 mg群17.1%（12/70例、帯状疱疹6例、リンパ球減少症、口腔ヘルペス、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肝機能異常、陰部ヘルペス、間質性肺疾患各1例）に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与12週時まで）

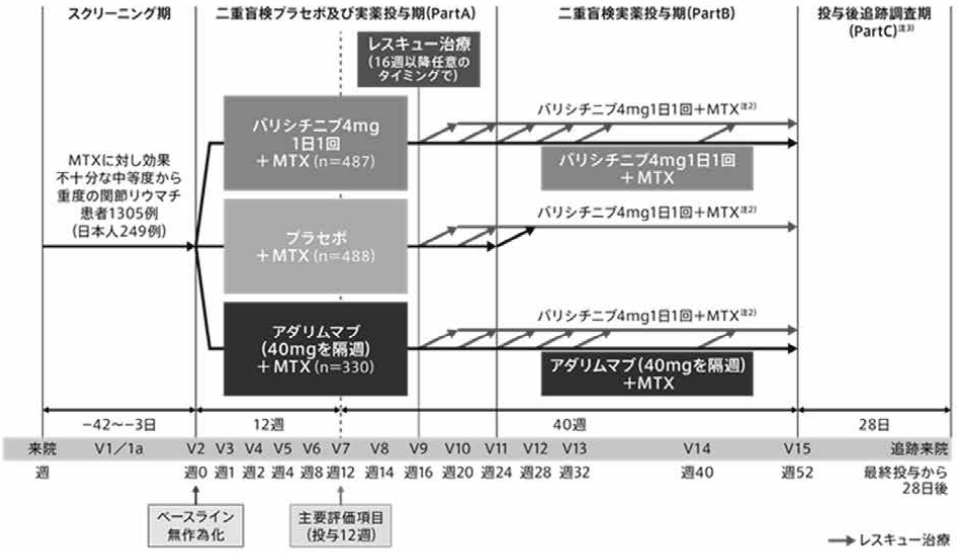
	プラセボ群 （n=49）	バリシチニブ 1 mg群 （n=24）	バリシチニブ 2 mg群 （n=24）	バリシチニブ 4 mg群 （n=24）	バリシチニブ 8 mg群 （n=24）
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象					
鼻咽頭炎	6（12.2）	2（8.3）	2（8.3）	2（8.3）	2（8.3）
咽頭炎	1（2.0）	1（4.2）	1（4.2）	0（0）	2（8.3）
肝機能検査異常	0（0）	1（4.2）	0（0）	2（8.3）	2（8.3）
発熱	2（4.1）	1（4.2）	0（0）	0（0）	0（0）
肝機能異常	0（0）	0（0）	3（12.5）	0（0）	3（12.5）
膀胱炎	2（4.1）	0（0）	1（4.2）	0（0）	0（0）
血中CPK増加	2（4.1）	0（0）	0（0）	2（8.3）	3（12.5）
悪心	0（0）	0（0）	0（0）	2（8.3）	0（0）
百日咳	0（0）	0（0）	0（0）	2（8.3）	0（0）
高コレステロール血症	0（0）	0（0）	0（0）	1（4.2）	3（12.5）
白血球減少症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（8.3）
細胞マーカー増加 *a	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（8.3）

例数（%）
*a 使用した細胞マーカーはKL6

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

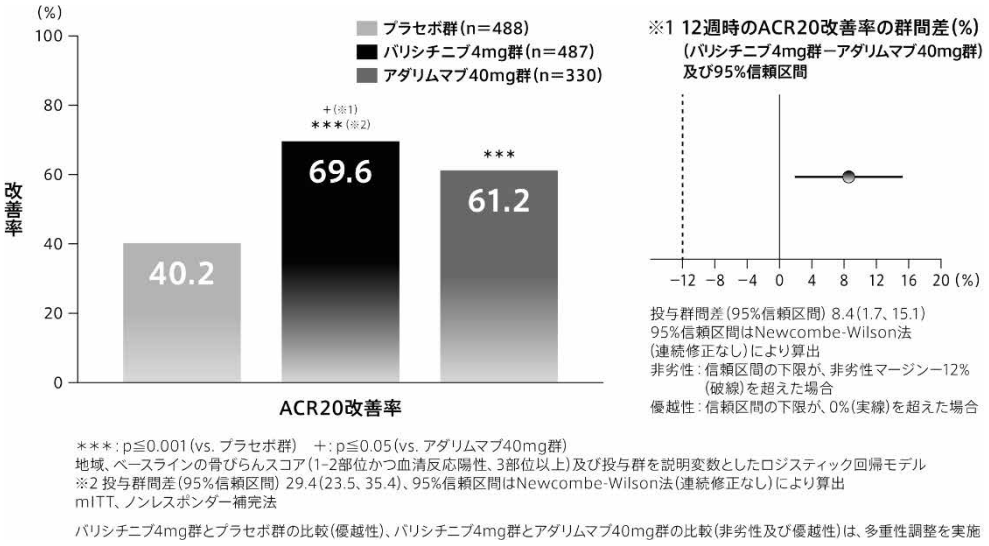
③ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ/実薬対照試験（国際共同試験、RA-BEAM［JADV］試験）[6、7)]

MTX に対して効果不十分な中等度から重度の関節リウマチ患者 1305 例（男性 297 例、女性 1008 例）を対象に、バリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回、又はプラセボもしくはアダリムマブ（40 mg を隔週）を投与した。1305 例中、日本人被験者 249 例（男性 61 例、女性 188 例）が含まれた。

目的	投与12週時のACR20改善率をプラセボ群と比較して、バリシチニブの優越性を検証する。
対象	MTXに対して効果不十分で、生物学的製剤の使用経験がない中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者1305例（男性297例、女性1008例）、うち日本人249例（男性61例、女性188例）
主な選択基準	・成人発症型の関節リウマチと診断されている ・圧痛関節数が6/68以上、腫脹関節数が6/66以上 ・MTXを12週間以上使用しており、ベースライン前8週間以上、安定用量（7.5～25 mg/週）[#)]で投与 ・CRP（hsCRP）値≧0.6 mg/dL
主な除外基準	・コルチコステロイド＞10 mg/日（プレドニゾン換算） ・ベースライン前にNSAIDの使用開始が4週間未満。既にNSAIDを使用している場合、ベースライン前4週間以上薬剤を安定用量で使用し、試験期間を通じて安定用量の使用を継続しなければならない ・3剤（MTX、ヒドロキシクロロキン、及びスルファサラジン）を同時に併用されている、あるいはcsDMARDを3種類併用されている ・ベースライン前4週間以内にMTX、ヒドロキシクロロキンやスルファサラジン以外のDMARD（金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、その他の免疫抑制剤など）を使用 ・レフルノミドを使用
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ/実薬対照、並行群間比較試験  注2）有効性（ノンレスポンダーの補完法）に関する解析では、バリシチニブ又はアダリムマブに割り付けられ、投与16週以降にレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析した。プラセボに割り付けられ、投与16週以降にレスキュー治療を受けた患者は、レスキュー治療開始以降から投与24週時までノンレスポンダーとして解析した。安全性解析では、バリシチニブ又はアダリムマブに割り付けられ、投与16週以降にレスキュー治療を開始した患者については、その後の評価時点にレスキュー治療開始時又は開始前の最終観測値を補完した。プラセボに割り付けられ、投与16週以降にレスキュー治療を受けた患者は、レスキュー治療開始時又は開始前の最終観測値で、以降の時点の欠測値を投与24週時まで補完した。 注3）52週時の来院後、第III相継続投与試験（RA-BEYOND（JADY）試験）に移行しない場合のみ、PartCに移行した。 図　試験デザイン
投与方法	MTX併用下、バリシチニブ4 mgを1日1回経口投与、アダリムマブ40 mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを投与した。 腎機能障害患者（eGFRが60 mL/分/1.73 m^2未満）に対しては、バリシチニブ2 mgを1日1回経口投与した。 ノンレスポンダー（圧痛関節数と腫脹関節数の両方が投与14週及び16週時の双方においてベースラインと比べて20%以上改善しなかった場合）は、投与16週時からレスキュー治療（バリシチニブ4 mg1日1回投与）[※]を開始してもよいこととした。 ※　バリシチニブ4 mg群に割り付けられた患者にはバリシチニブ4 mg（腎機能障害患者は2 mg）を継続して投与し、必要に応じて併用薬を投与した。

評価項目	＜主要評価項目＞ ・ACR20改善率（12週・バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性） ＜主な副次評価項目＞ ・ACR改善率（12週・バリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の比較） ・DAS28-hsCRPスコアのベースラインからの変化量におけるバリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の比較（12週） 以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較 ・ACRコアセット（HAQ-DI）のベースラインからの変化量（12週） ・mTSSのベースラインからの変化量（24週） ・DAS28-hsCRPスコアのベースラインからの変化量（12週） ・SDAI寛解率（12週） ・患者報告アウトカム（朝の関節のこわばりの持続時間・重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛）（12週） ＜その他の副次評価項目＞ 以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較 ・ACR50/70改善率（12週） ・ACR20/50/70改善率（24週） ・ACRコアセット（HAQ-DI）のベースラインからの変化量（24週） ・ACRコアセット（圧痛関節数、腫脹関節数、患者による関節痛の評価、患者・医師による疾患活動性の総合評価、hsCRP値、HAQ-DI、ESR）のベースラインからの変化量（12・24週） ・身体機能改善率（HAQ-DIのベースラインからの変化≧0.22）（12・24週） ・mTSSのベースラインからの変化量（16・52週） ・骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量（16・24・52週） ・mTSSの進行がみられなかった患者の割合（16・24・52週） ・DAS28-hsCRP、CDAI低疾患活動性達成率/寛解率（12・24週） ・SDAI寛解率（24週） ・SDAI低疾患活動性達成率（12・24週） など ＜探索的評価項目＞ 上記の項目における投与12週時のACR20改善率とDAS28-hsCRPスコアのベースラインからの変化量、及びmTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量、mTSSの進行がみられなかった患者の割合以外の、52週時までのバリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の比較
解析計画	主目的の解析として、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を用いて、バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の投与12週時のACR20改善率を比較し、優越性を検証した。 また主な副次評価目的の解析のひとつとして、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を用いて、バリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の投与12週時のACR20改善率を比較した。投与群間差の95%信頼区間を、連続性の修正を考慮しないNewcombe-Wilson法により算出し、95%信頼区間の下限が−12%を超えた場合、ACR20改善率に関して、バリシチニブ4 mg群がアダリムマブ40 mg群に対し非劣性であるとした。また95%信頼区間の下限が0%を超えた場合、ACR20改善率に関して、バリシチニブ4 mg群がアダリムマブ40 mg群に対し優越性があるとした。一部の副次評価項目については、探索的にバリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の比較を行った。なお、全体集団の統計解析に加え、日本人部分集団についてのサブグループ解析も、事前に計画した。 主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%に制御するため、グラフィカルアプローチによる多重性調整を行った。

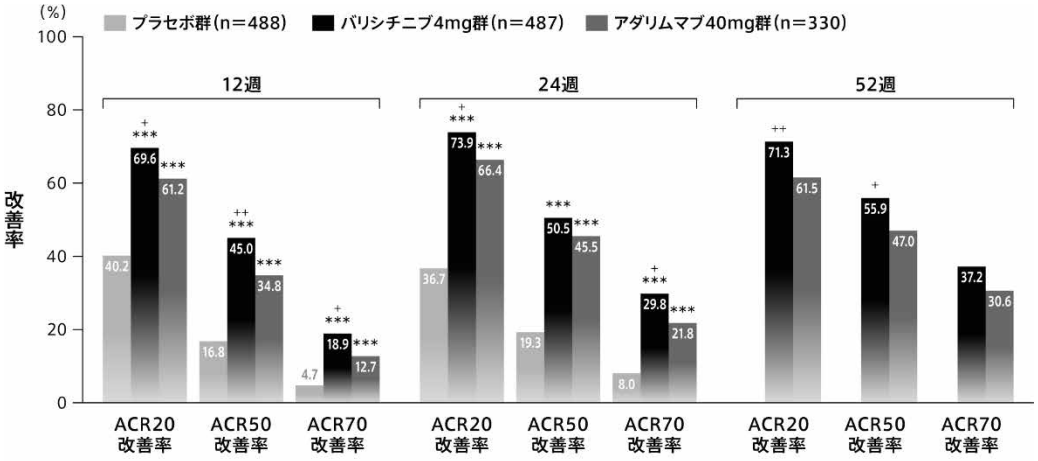
結果	＜有効性＞ ◆ACR改善率（主要評価項目/副次評価項目/探索的評価項目） 主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、バリシチニブ4 mg群では69.6%（339/487例）とプラセボ群の40.2%（196/488例）に比べ統計学的に有意に高く、優越性が検証された（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 また、副次評価項目であるバリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の投与群間差の95%信頼区間は8.4（1.7、15.1）と95%信頼区間の下限が0%を超えたことから、ACR20改善率に関して、バリシチニブ4 mg群のアダリムマブ40 mg群に対する優越性が示された（p=0.014、ロジスティック回帰分析）。 ※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較（優越性）、バリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の比較（非劣性及び優越性）は、多重性調整を実施



***：p≦0.001（vs. プラセボ群）　+：p≦0.05（vs. アダリムマブ40mg群）
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
※2 投与群間差（95%信頼区間）29.4（23.5、35.4）、95%信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）により算出
mITT、ノンレスポンダー補完法

バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較（優越性）、バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較（非劣性及び優越性）は、多重性調整を実施

図　ACR20改善率（12週）（全体集団）
（主要評価項目：バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性、
副次評価項目：バリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の比較）

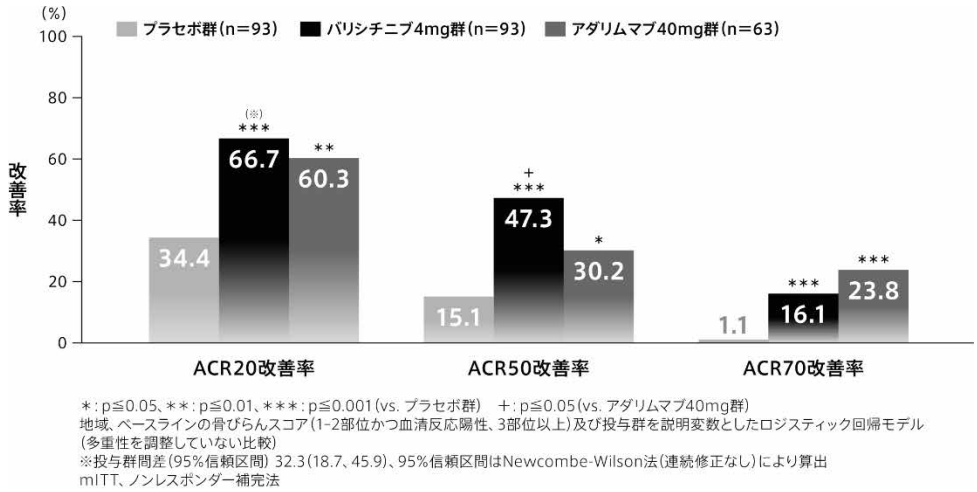


***：p≦0.001（vs. プラセボ群）　+：p≦0.05、++：p≦0.01（vs. アダリムマブ40mg群）
地域、ベースラインの骨びらんスコア（1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
mITT、ノンレスポンダー補完法

投与12週時のACR20改善率における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較（優越性）、バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較（非劣性及び優越性）は、多重性調整を実施
投与12週時のACR20改善率における、バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較は副次評価項目、その他の時点は探索的評価項目

図　ACR20/50/70改善率（12・24・52週）（全体集団）
〔主要評価項目：ACR20改善率（12週・バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性）、
上図の結果に関しては、前記以外副次評価項目/探索的評価項目〕

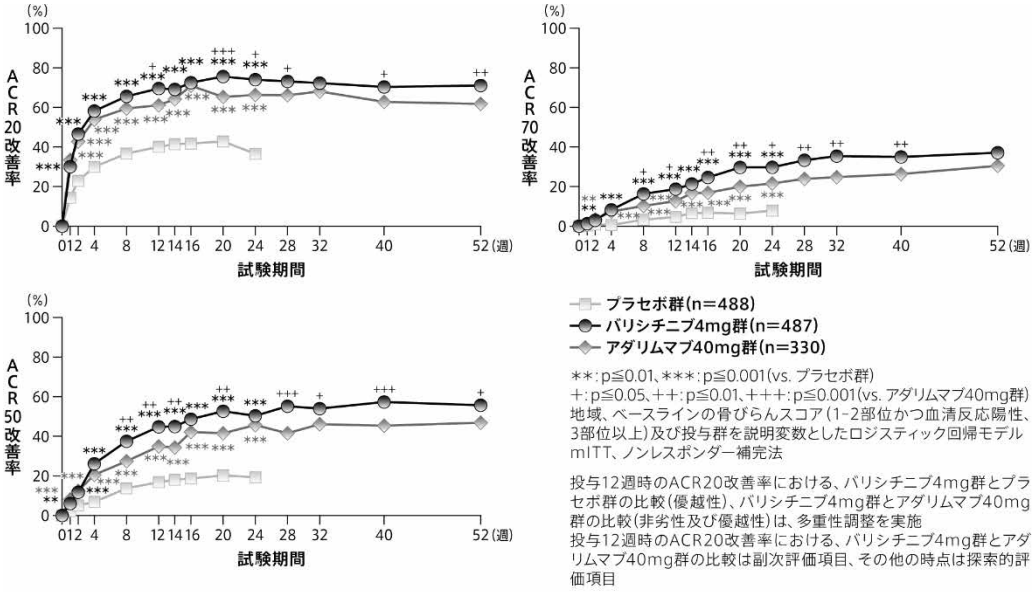
サブグループ解析である日本人部分集団における投与12週時のACR20改善率は、バリシチニブ4 mg群では66.7%（62/93例）とプラセボ群の34.4%（32/93例）に比べ統計学的に有意に高かった（p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。



＊：p≦0.05、＊＊：p≦0.01、＊＊＊：p≦0.001（vs. プラセボ群）　＋：p≦0.05（vs. アダリムマブ40mg群）
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（多重性を調整していない比較）
※投与群間差（95%信頼区間）32.3（18.7、45.9）、95%信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）により算出
mITT、ノンレスポンダー補完法

図　サブグループ解析：ACR20/50/70改善率（12週）（日本人部分集団）

主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目である投与52週時までのACR20/50/70改善率の推移は以下のとおりであった。



＊＊：p≦0.01、＊＊＊：p≦0.001（vs. プラセボ群）
＋：p≦0.05、＋＋：p≦0.01、＋＋＋：p≦0.001（vs. アダリムマブ40mg群）
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
mITT、ノンレスポンダー補完法

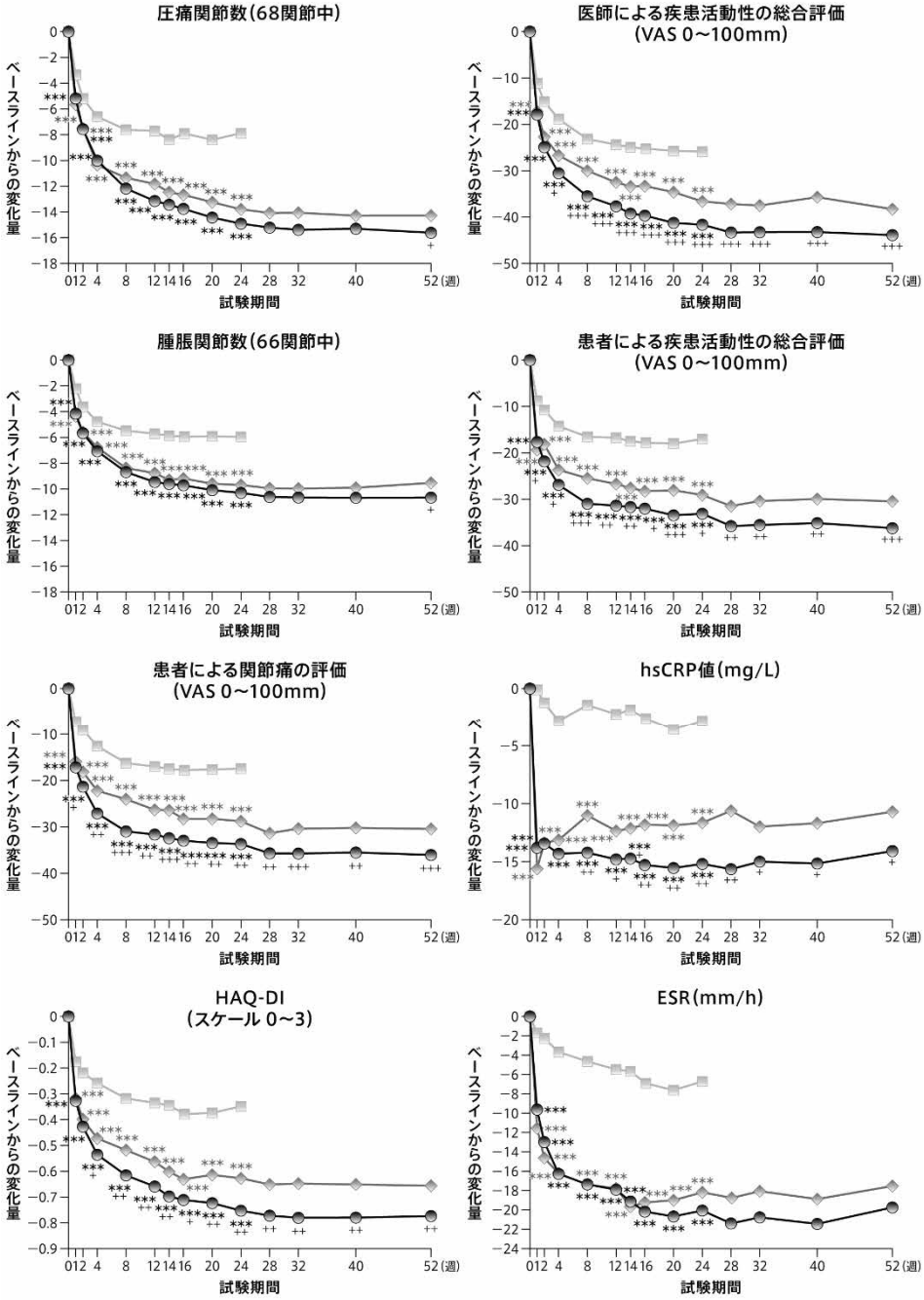
投与12週時のACR20改善率における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較（優越性）、バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較（非劣性及び優越性）は、多重性調整を実施
投与12週時のACR20改善率における、バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較は副次評価項目、その他の時点は探索的評価項目

図　ACR20/50/70改善率（12・24・52週）（全体集団）
〔副次評価項目/探索的評価項目、ただし、ACR20改善率（12週・バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性）は主要評価項目〕

◆ACRコアセット（副次評価項目/探索的評価項目）

投与12週及び24週時のACRコアセットの各項目のスコアは、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に減少した（p≦0.001、共分散分析、多重性を調整していない比較）。

※投与12週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量における、バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施



最小二乗平均値

＊＊＊：p≦0.001（vs. プラセボ群）　＋：p≦0.05、＋＋：p≦0.01、＋＋＋：p≦0.001（vs. アダリムマブ40mg群）

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（多重性を調整していない比較）

mITT、Modified Last Observation Carried Forward（mLOCF）

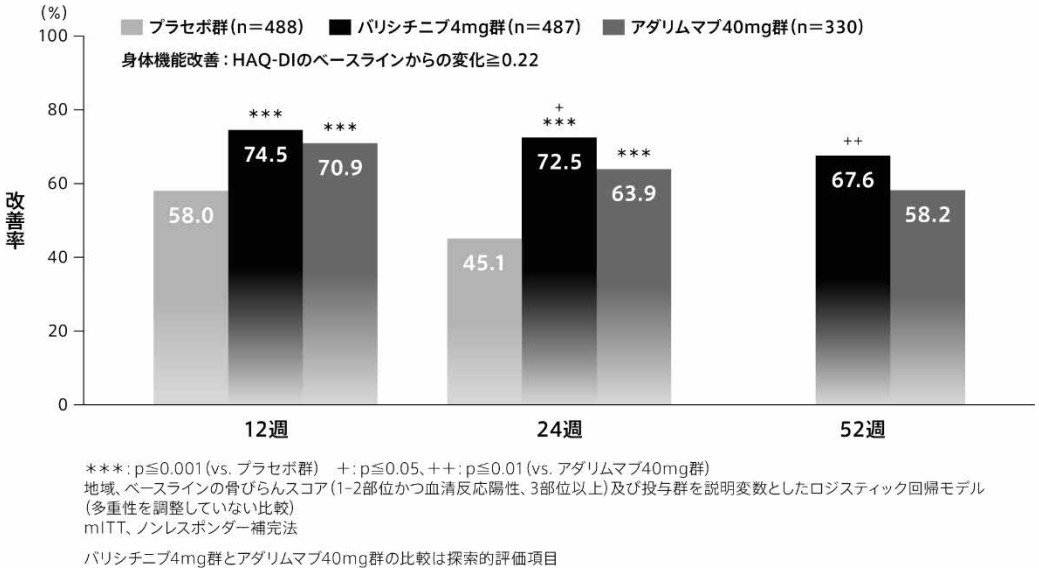
投与12週時のHAQ-DIのベースラインからの変化量における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較は探索的評価項目

図　ACRコアセットのベースラインからの変化量
（副次評価項目/探索的評価項目：12・24・52週）（全体集団）

◆身体機能障害の評価（副次評価項目/探索的評価項目）

身体機能改善（HAQ-DIのベースラインからの変化が0.22以上）率は、バリシチニブ4 mg群では投与12週時74.5%（363/487例）、24週時72.5%（353/487例）、52週時67.6%（329/487例）と、プラセボ群（投与12週及び24週時、p≦0.001）に比べ統計学的に有意に高かった（ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。



***：p≦0.001（vs. プラセボ群）　＋：p≦0.05、＋＋：p≦0.01（vs. アダリムマブ40mg群）
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（多重性を調整していない比較）
mITT、ノンレスポンダー補完法

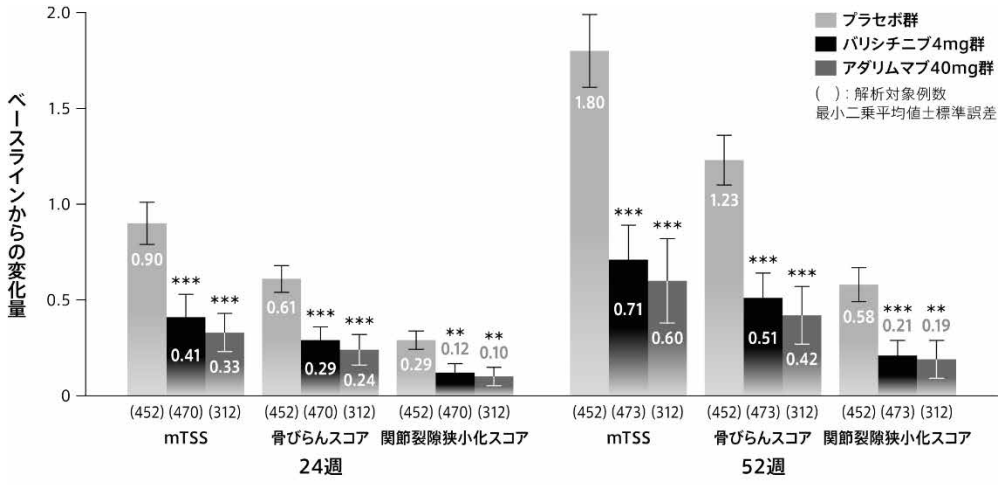
バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較は探索的評価項目

図　身体機能改善率（HAQ-DIのベースラインからの変化≧0.22）
（副次評価項目/探索的評価項目：12・24・52週）（全体集団）

◆関節の構造的損傷の評価（副次評価項目）

mTSSのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、バリシチニブ4 mg群では投与24週時0.41及び52週時0.71と、プラセボ群に比べ関節の構造的損傷の進行を統計学的に有意に抑制した（いずれもp≦0.001、共分散分析）。

※投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量における、バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施



：p≦0.01、*：p≦0.001（vs. プラセボ群）
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
mITT、線形外挿法

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施
プラセボ群の52週時のデータは24週時のデータにて補完

図　mTSS（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを含む）の
ベースラインからの変化量（副次評価項目：24・52週）（全体集団）

mTSSの進行が認められなかった（ベースラインからの変化量が0以下）患者の割合は、バリシチニブ4 mg群では投与24週時81.3%（382/470例）及び52週時79.1%（374/473例）とプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（24週時：p≦0.001、52週時：p≦0.01、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。

表　mTSSの進行がみられなかった患者の割合（副次評価項目：24・52週）（全体集団）
（mTSSのベースラインからの変化量≦0）

	プラセボ群	バリシチニブ4 mg群	アダリムマブ40 mg群
24週時	70.4% （318/452例）	81.3%＊＊＊ （382/470例）	82.7%＊＊＊ （258/312例）
52週時	70.4% （318/452例）	79.1%＊＊ （374/473例）	81.1%＊＊ （253/312例）

：p≦0.01、*：p≦0.001（vs.プラセボ群）
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（多重性を調整していない比較）
mITT、線形外挿法
プラセボ群の52週時のデータは24週時のデータにて補完

◆疾患活動性スコア（副次評価項目/探索的評価項目）
①DAS28-hsCRP
投与12週時のDAS28-hsCRPのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、バリシチニブ4 mg群では－2.19とプラセボ群に比べ統計学的に有意に大きかった（p≦0.001、共分散分析）。
※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群、バリシチニブ4 mg群とアダリムマブ40 mg群の比較は、多重性調整を実施

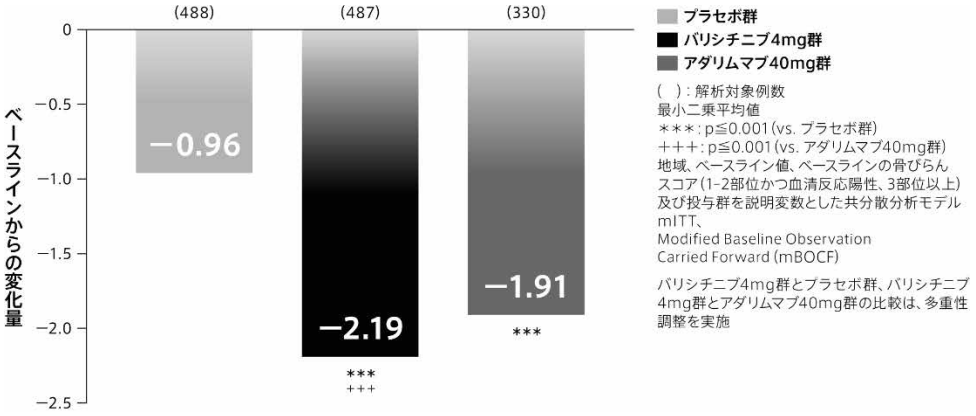
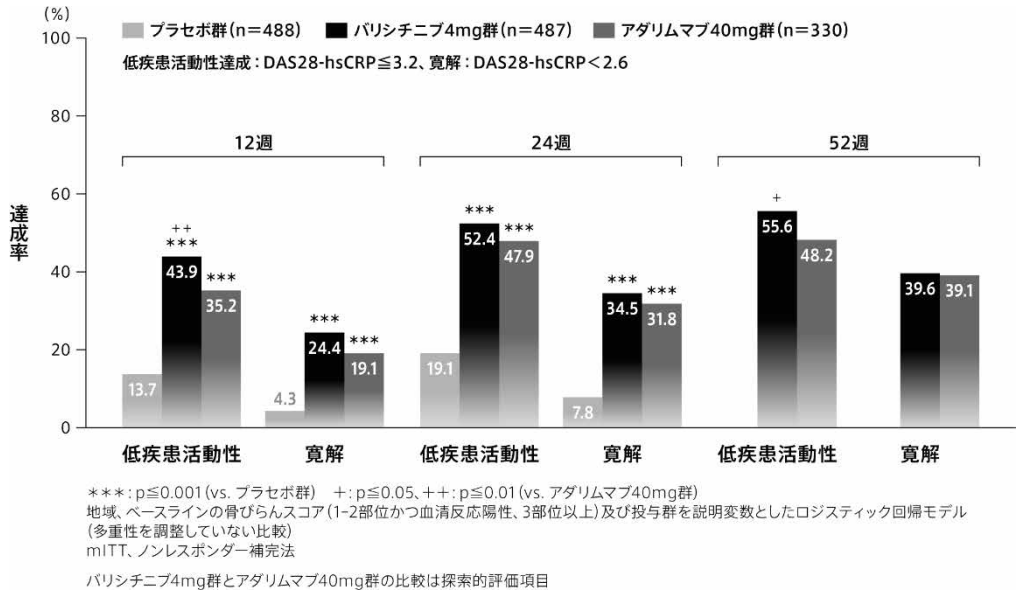


図　DAS28-hsCRPのベースラインからの変化量（副次評価項目：12週）（全体集団）

投与12週及び24週時の低疾患活動性達成率及び寛解率は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった(いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較)。



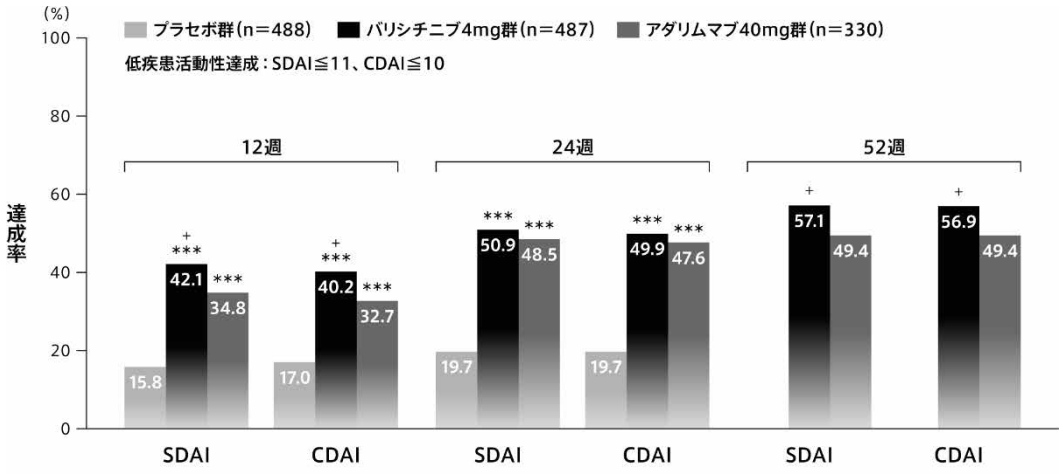
＊＊＊:p≦0.001(vs. プラセボ群)　＋:p≦0.05、＋＋:p≦0.01(vs. アダリムマブ40mg群)
地域、ベースラインの骨びらんスコア(1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上)及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
(多重性を調整していない比較)
mITT、ノンレスポンダー補完法

バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較は探索的評価項目

図　DAS28-hsCRP低疾患活動性達成率/寛解率
(副次評価項目/探索的評価項目:12・24・52週)(全体集団)

②SDAI/CDAI低疾患活動性達成率

投与12週及び24週時のSDAI低疾患活動性達成率及びCDAI低疾患活動性達成率は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった(いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較)。



＊＊＊:p≦0.001(vs. プラセボ群)　＋:p≦0.05(vs. アダリムマブ40mg群)
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
(多重性を調整していない比較)
mITT、ノンレスポンダー補完法

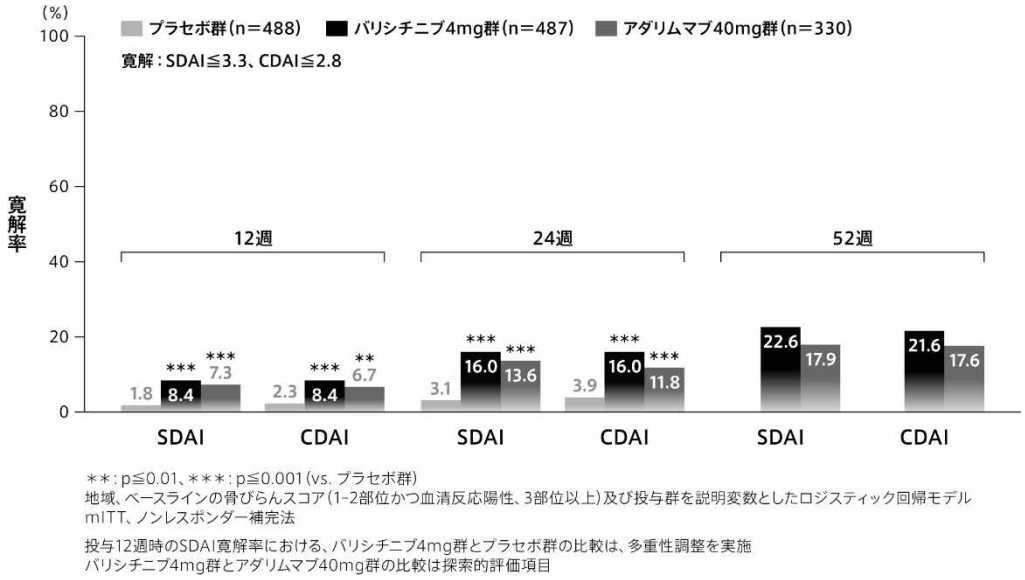
バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較は探索的評価項目

図　SDAI/CDAI低疾患活動性達成率(副次評価項目/探索的評価項目:12・24・52週)(全体集団)

③SDAI/CDAI寛解率

投与12週及び24週時のSDAI寛解率及びCDAI寛解率は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※投与12週時のSDAI寛解率における、バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施



：p≦0.01、*：p≦0.001（vs. プラセボ群）
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
mITT、ノンレスポンダー補完法

投与12週時のSDAI寛解率における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施
バリシチニブ4mg群とアダリムマブ40mg群の比較は探索的評価項目

図　SDAI/CDAI寛解率（副次評価項目/探索的評価項目：12・24・52週）（全体集団）

◆患者報告アウトカム（副次評価項目/探索的評価項目）

①朝の関節のこわばりの持続時間

投与12週時の朝の関節のこわばりの持続時間（評価時点の直前7日間の平均値）は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に短縮した（p≦0.001、Wilcoxonの順位和検定）。

※投与12週時のバリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

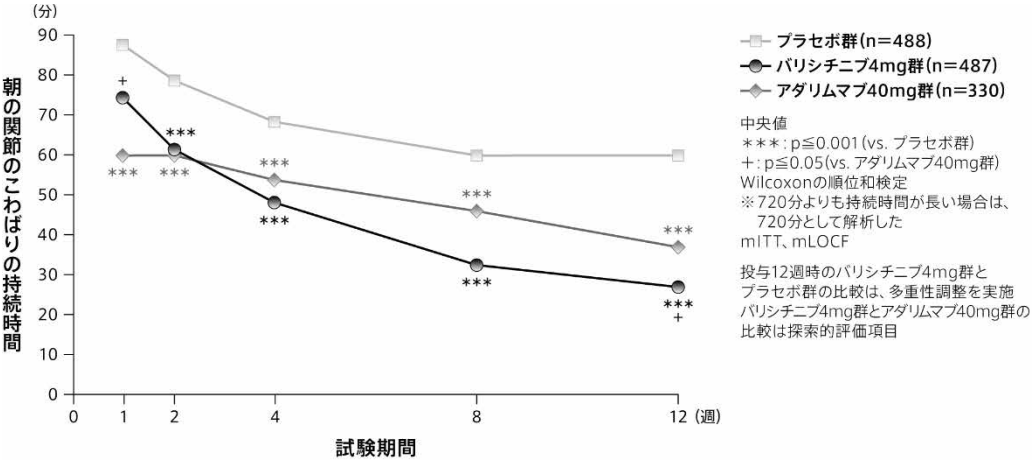


図　朝の関節のこわばりの持続時間※（副次評価項目/探索的評価項目：12週）（7日間の平均値）（全体集団）

②朝の関節のこわばりの重症度
投与12週時の朝の関節のこわばりの重症度（評価時点の直前7日間の平均値）は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に変化した（p≦0.001、共分散分析）。
※投与12週時のバリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

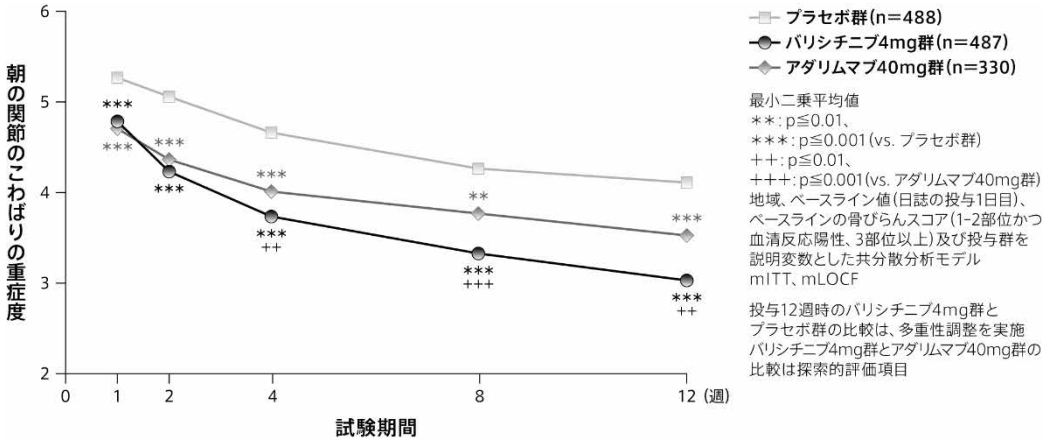


図　朝の関節のこわばりの重症度（副次評価項目/探索的評価項目：12週）
（NRS 0～10、7日間の平均値）（全体集団）

③最もひどい疲労
投与12週時の最もひどい疲労（評価時点の直前7日間の平均値）は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に変化した（p≦0.001、共分散分析）。
※投与12週時のバリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

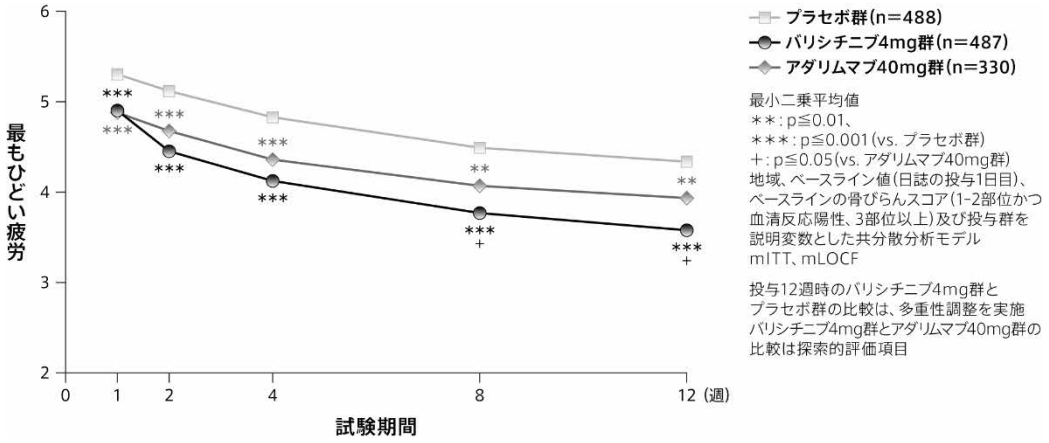


図　最もひどい疲労（副次評価項目/探索的評価項目：12週）
（NRS 0～10、7日間の平均値）（全体集団）

④最も強い疼痛

投与12週時の最も強い疼痛（評価時点の直前7日間の平均値）は、バリシチニブ4 mg群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に変化した（p≦0.001、共分散分析）。

※投与12週時のバリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

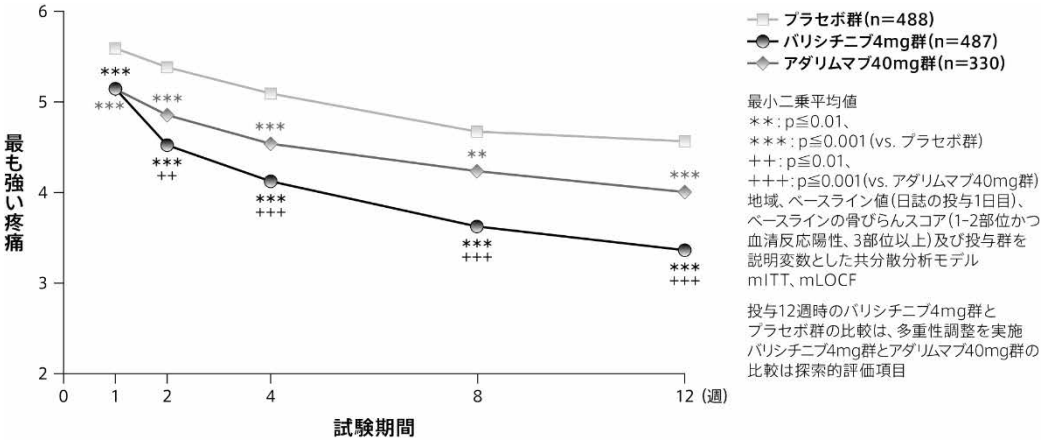


図　最も強い疼痛（副次評価項目/探索的評価項目：12週）（NRS 0～10、7日間の平均値）（全体集団）

日本人部分集団における有効性評価指標は以下のとおりである。

表 サブグループ解析：ACR20/50/70改善率（12週）（日本人部分集団）

	バリシチニブ4 mg群	アダリムマブ40 mg群	プラセボ群
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40mg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）

表 サブグループ解析：mTSSのベースラインからの変化量（24週）（日本人部分集団）

	バリシチニブ4 mg群	アダリムマブ40 mg群	プラセボ群
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1)]	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1)]	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2)]	−0.95 (−1.52, −0.38)	−1.27 (−1.91, −0.63)	—

平均値±標準偏差（例数）
注1) 線形外挿法
注2) 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

＜安全性＞
・全体集団
投与24週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前（以下24週時）までの有害事象は、プラセボ群60.5%（295/488例）、バリシチニブ4 mg群71.3%（347/487例）、アダリムマブ40 mg群67.9%（224/330例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。投与52週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前（以下52週時）までの有害事象は、バリシチニブ4 mg群78.9%（384/487例）、アダリムマブ40 mg群76.7%（253/330例）に認められ、主な事象は、バリシチニブ4 mg群では鼻咽頭炎12.1%（59/487例）、尿路感染6.8%（33/487例）、気管支炎6.4%（31/487例）、アダリムマブ40 mg群では鼻咽頭炎14.5%（48/330例）、尿路感染及び咽頭炎各5.5%（18/330例）、上気道感染及び高血圧各4.8%（16/330例）であった。
死亡は、プラセボ群2例（急性心筋梗塞、肺炎各1例）、バリシチニブ4 mg群2例（肺炎、循環虚脱各1例）、アダリムマブ40 mg群1例（急性呼吸不全）に認められたが、プラセボ群の肺炎を除き、治験薬との因果関係は否定された。
投与24週時までの重篤な有害事象は、プラセボ群4.5%（22/488例）、バリシチニブ4 mg群4.7%（23/487例）、アダリムマブ40 mg群1.8%（6/330例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。投与52週時までの重篤な有害事象は、バリシチニブ4 mg群7.8%（38/487例）、アダリムマブ40 mg群3.9%（13/330例）に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、蜂巣炎〔バリシチニブ4 mg群0.6%（3/487例）〕、貧血、帯状疱疹、尿路感染〔バリシチニブ4 mg群各0.4%（2/487例）〕及び心筋梗塞〔バリシチニブ4 mg群0.4%（2/487例）、アダリムマブ40 mg群0.3%（1/330例）〕であった。
投与24週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群3.5%（17/488例）、バリシチニブ4 mg群5.1%（25/487例）、アダリムマブ40 mg群2.1%（7/330例）に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、帯状疱疹〔プラセボ群0.4%（2/488例）、バリシチニブ4 mg群1.2%（6/487例）、アダリムマブ40 mg群1.2%（4/330例）〕、ALT増加〔バリシチニブ4 mg群0.4%（2/487例）〕及び関節リウマチ〔プラセボ群0.4%（2/488例）〕であった。投与52週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ4 mg群7.4%（36/487例）、アダリムマブ40 mg群4.5%（15/330例）に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、帯状疱疹〔バリシチニブ4 mg群1.8%（9/487例）、アダリムマブ40 mg群1.5%（5/330例）〕、ALT増加及び間質性肺炎〔バリシチニブ4 mg群各0.4%（2/487例）〕であった。

表　本試験で認められた主な有害事象
（投与24週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前まで）（全体集団）

	プラセボ群 （n=488）	バリシチニブ4 mg群 （n=487）	アダリムマブ40 mg群 （n=330）
いずれかの群で3%以上に認められた有害事象			
鼻咽頭炎	35（7.2）	37（7.6）	34（10.3）
尿路感染	17（3.5）	21（4.3）	13（3.9）
気管支炎	15（3.1）	19（3.9）	8（2.4）
貧血	15（3.1）	18（3.7）	4（1.2）
上気道感染	14（2.9）	15（3.1）	13（3.9）
高コレステロール血症	7（1.4）	15（3.1）	2（0.6）
頭痛	12（2.5）	14（2.9）	13（3.9）
咽頭炎	14（2.9）	12（2.5）	12（3.6）
高血圧	13（2.7）	9（1.8）	11（3.3）
背部痛	9（1.8）	9（1.8）	10（3.0）
関節リウマチ	15（3.1）	5（1.0）	4（1.2）
いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象			
蜂巣炎	0（0）	2（0.4）	0（0）
貧血	0（0）	2（0.4）	0（0）
帯状疱疹	0（0）	2（0.4）	0（0）
胆管結石	2（0.4）	0（0）	0（0）
胃腸炎	2（0.4）	0（0）	0（0）

例数（%）

・サブグループ解析：日本人部分集団
投与24週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前（以下24週時）までの日本人部分集団における有害事象は、プラセボ群71.0%（66/93例）、バリシチニブ4 mg群86.0%（80/93例）、アダリムマブ40 mg群82.5%（52/63例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。投与52週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前（以下52週時）までの有害事象は、バリシチニブ4 mg群94.6%（88/93例）、アダリムマブ40 mg群93.7%（59/63例）に認められた。
死亡は認められなかった。投与24週時までの重篤な有害事象は、プラセボ群3.2%（3/93例、大腸ポリープ、腎盂腎炎及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、卵巣癌各1例）、バリシチニブ4 mg群3.2%（3/93例、帯状疱疹、大腿骨頚部骨折及び尺骨骨折、間質性肺疾患各1例）、アダリムマブ40 mg群1.6%（1/63例、低血圧）に認められた。投与52週時までの重篤な有害事象は、バリシチニブ4 mg群5.4%（5/93例、好中球減少症、帯状疱疹、大腿骨頚部骨折及び尺骨骨折、大腿骨骨折、間質性肺疾患各1例）、アダリムマブ40 mg群4.8%（3/63例、心筋梗塞、黄斑線維症及び網膜剥離、低血圧各1例）に認められた。
投与24週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群4.3%（4/93例、リンパ球数減少、関節リウマチ、卵巣癌、皮膚壊死各1例）、バリシチニブ4 mg群6.5%（6/93例、帯状疱疹4例、B型肝炎DNA測定陽性、間質性肺疾患各1例）、アダリムマブ40 mg群3.2%（2/63例、帯状疱疹、リンパ増殖性障害各1例）に認められた。投与52週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ4 mg群9.7%（9/93例、帯状疱疹5例、間質性肺疾患2例、好中球減少症、B型肝炎DNA測定陽性各1例）、アダリムマブ40 mg群7.9%（5/63例、帯状疱疹2例、リンパ増殖性障害、クラミジア性肺炎、心筋梗塞各1例）に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象
（投与24週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前まで）（日本人部分集団）

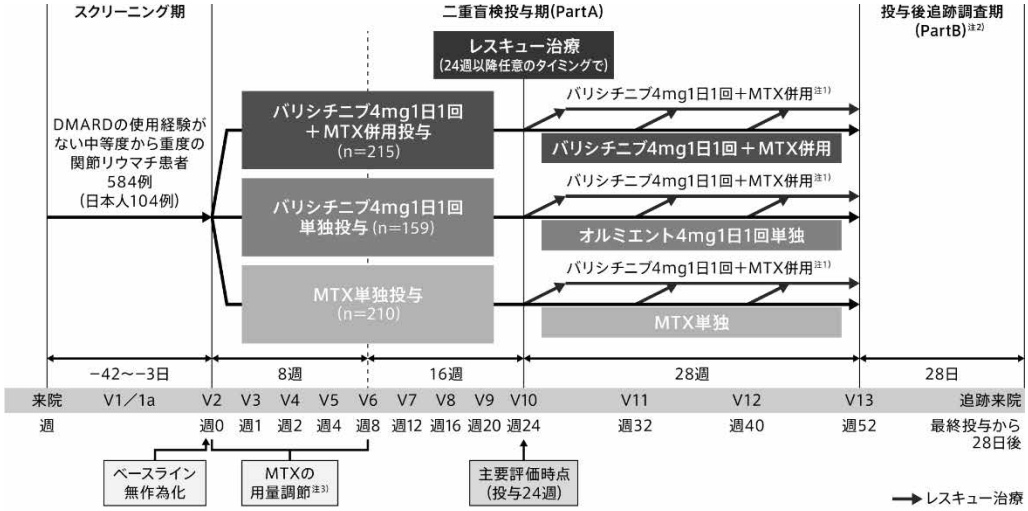
	プラセボ群 （n=93）	バリシチニブ4 mg群 （n=93）	アダリムマブ40 mg群 （n=63）
いずれかの群で3%以上に認められた有害事象			
鼻咽頭炎	14（15.1）	16（17.2）	14（22.2）
肝機能異常	0（0）	6（6.5）	6（9.5）
便秘	0（0）	5（5.4）	2（3.2）
ALT増加	0（0）	4（4.3）	3（4.8）
血中CPK増加	1（1.1）	4（4.3）	1（1.6）
帯状疱疹	0（0）	4（4.3）	1（1.6）
気管支炎	4（4.3）	4（4.3）	0（0）
咽頭炎	4（4.3）	4（4.3）	0（0）
高脂血症	1（1.1）	3（3.2）	2（3.2）
リンパ球数減少	4（4.3）	3（3.2）	1（1.6）
湿疹	3（3.2）	3（3.2）	1（1.6）
口内炎	3（3.2）	3（3.2）	1（1.6）
齲歯	0（0）	3（3.2）	1（1.6）
熱傷	2（2.2）	3（3.2）	0（0）
挫傷	1（1.1）	3（3.2）	0（0）
胃食道逆流性疾患	0（0）	3（3.2）	0（0）
高血圧	4（4.3）	2（2.2）	3（4.8）
悪心	1（1.1）	2（2.2）	3（4.8）
AST増加	0（0）	2（2.2）	2（3.2）
発疹	2（2.2）	1（1.1）	2（3.2）
トランスアミナーゼ上昇	0（0）	1（1.1）	2（3.2）
皮下出血	0（0）	1（1.1）	2（3.2）
上気道感染	3（3.2）	1（1.1）	1（1.6）
背部痛	0（0）	0（0）	3（4.8）
関節リウマチ	2（2.2）	0（0）	2（3.2）
鉄欠乏性貧血	1（1.1）	0（0）	2（3.2）
そう痒症	0（0）	0（0）	2（3.2）
リンパ球減少症	5（5.4）	0（0）	0（0）
歯髄炎	3（3.2）	0（0）	0（0）

例数（%）

#）MTX については、電子添文で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

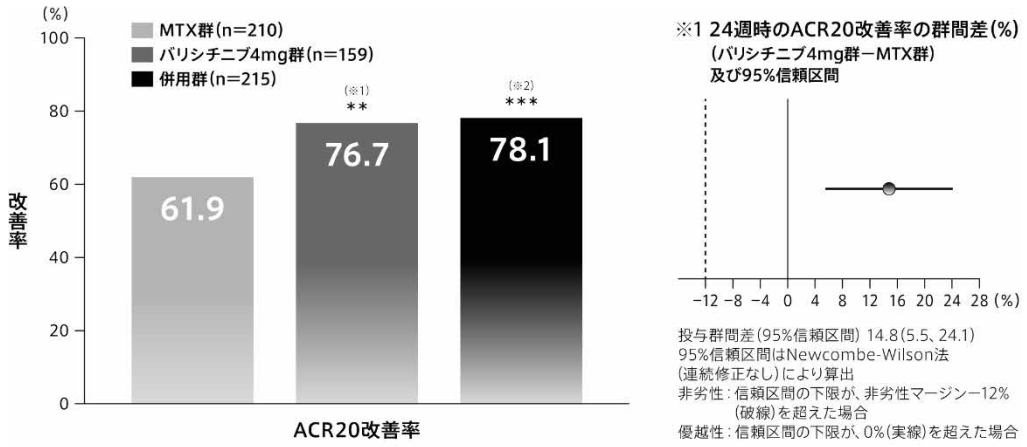
④ 第 III 相無作為化二重盲検実薬対照試験（国際共同試験、RA-BEGIN[JADZ]試験）[8、9)]

MTX 未治療（又はほとんど未治療）[#1)]の関節リウマチ患者 584 例（男性 159 例、女性 425 例）を対象に、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回を単独又は MTX と併用投与、もしくは MTX を単独投与した。584 例中、日本人被験者 104 例（男性 31 例、女性 73 例）が含まれた。

目的	投与24週時のACR20改善率に基づき、バリシチニブ4 mg単独投与のMTX単独投与に対する非劣性を検証する。
対象	MTX未治療（又はほとんど未治療）で、他のcsDMARD又は生物学的製剤の使用経験がない中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者584例（男性159例、女性425例）、うち日本人104例（男性31例、女性73例）
主な選択基準	・リウマチ因子及び/又は抗環状シトルリン化ペプチド（抗-CCP）抗体検査で陽性 ・圧痛関節数が6/68以上、腫脹関節数が6/66以上 ・MTX未治療又はほとんど未治療[3週間までのMTX治療（週1回投与）] ・CRP（hsCRP）値≧基準値上限の1.2倍
主な除外基準	・NSAIDの使用開始が試験参加前に2週間未満又はベースライン前に6週間未満、もしくは一定でない用量のNSAIDを投与されている ・コルチコステロイド＞10 mg/日（プレドニゾン換算） ・MTX以外のcsDMARD（金製剤、シクロスポリン、レフルノミド、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、その他の免疫調整剤など）及びbDMARDを投与されたことがある
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験  注1）投与24週以降にレスキュー治療を受けた患者は、有効性（ノンレスポンダーの補完法）に関する解析では、レスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析し、有効性（mLOCF法）及び安全性に関する解析では、その後の評価時点にレスキュー治療開始時又は開始前の最終観測値を補完した。関節の構造的損傷の進行（mTSS）の解析では、投与24週以降のいずれかの時点でレスキュー治療を開始した患者については、レスキュー治療開始時点の直近のX線画像データ及びベースラインデータを用いて時間について補正し、欠測値を補完した。 注2）52週時の来院後、第III相継続投与試験〔RA-BEYOND（JADY）試験〕に移行しない場合のみ、PartBに移行した。 注3）高用量は10mg/週で開始し、最大20mg/週まで増量。低用量は7.5mg/週で開始し、最大12.5mg/週まで増量。日本において登録された患者は低用量を投与した。 図　試験デザイン
投与方法	バリシチニブ4 mgを1日1回もしくはMTX※を1週間に1回それぞれ単独又は併用して52週間経口投与した。腎機能障害患者（eGFRが60 mL/分/1.73 m^2未満）に対しては、バリシチニブ2 mgを1日1回経口投与した。ノンレスポンダー（圧痛関節数及び腫脹関節数の両方がベースラインと比べて20%以上改善しなかった場合）は、投与24週時からレスキュー治療（盲検下でバリシチニブ4 mg（腎機能障害患者は2 mg）とMTXの併用投与）の開始を可能とした。 ※ 高用量は10 mg/週で開始し、最大20 mg/週まで増量。低用量は7.5 mg/週で開始し、最大12.5 mg/週まで増量。本邦において登録された患者は低用量を投与した。[#2)]

評価項目	＜主要評価項目＞ ・ACR20改善率（24週・バリシチニブ4 mg群のMTX群に対する非劣性） ＜主な副次評価項目＞ ・ACR20改善率（24週・バリシチニブ4 mg群のMTX群に対する優越性） ・ACR20改善率（24週・併用群とMTX群の比較） 以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群又は併用群とMTX群の比較 ・ACRコアセット（HAQ-DI）のベースラインからの変化量（24週） ・mTSSのベースラインからの変化量（24週） ・DAS28-hsCRPスコアのベースラインからの変化量（24週） ・SDAI寛解率（24週） ＜その他の副次評価項目＞ 以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群又は併用群とMTX群の比較 ・ACR50/70改善率（24週） ・ACR20/50/70改善率（52週） ・ACRコアセット（HAQ-DI）のベースラインからの変化量（52週） ・ACRコアセット（圧痛関節数、腫脹関節数、hsCRP値、ESR、患者による関節痛の評価、患者・医師による疾患活動性の総合評価）のベースラインからの変化量（12・24・52週） ・身体機能改善率（HAQ-DIのベースラインからの変化≧0.22）（24・52週） ・mTSSのベースラインからの変化量（12・52週） ・骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量（12・24・52週） ・mTSSの進行がみられなかった患者の割合（24・52週） ・DAS28-hsCRP、CDAI低疾患活動性達成率/寛解率（24・52週） ・SDAI寛解率（52週） ・SDAI低疾患活動性達成率（24・52週） など
解析計画	主目的の解析として、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を用いて、バリシチニブ4 mg単独投与とMTX単独投与の投与24週時のACR20改善率を比較し、非劣性を検証した。群間差の95%信頼区間を、連続性の修正を考慮しないNewcombe-Wilson法により算出し、95%信頼区間の下限が－12%を超えるとき、ACR20改善率に関して、バリシチニブ4 mg単独投与がMTX単独投与に対し非劣性であるとした。また主な副次評価項目として95%信頼区間の下限が0%を超えた場合、ACR20改善率に関して、バリシチニブ4 mg単独投与がMTX単独投与に対し優越性があるとした。 また主な副次評価目的の解析のひとつとして、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を用いて、バリシチニブ4 mg＋MTX併用投与とMTX単独投与の投与24週時のACR20改善率を比較した。 主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%に制御するため、グラフィカルアプローチによる多重性調整を行った。

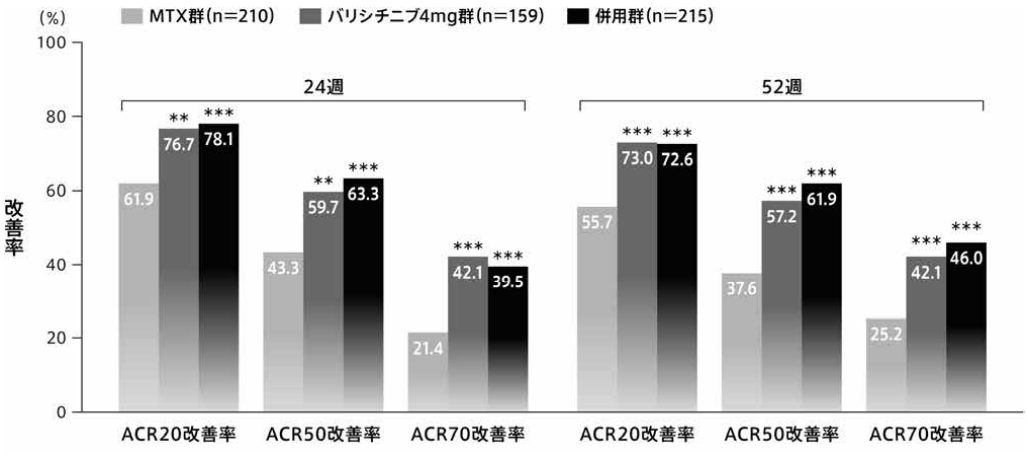
結果	＜有効性＞ ◆ACR改善率（主要評価項目/副次評価項目） 主要評価項目である投与24週時のACR20改善率におけるバリシチニブ4 mg群とMTX群の投与群間差（95%信頼区間）は14.8（5.5、24.1）と群間差の95%信頼区間の下限が−12%を超え、バリシチニブ4 mg群のMTX群に対する非劣性が検証された。 また、バリシチニブ4 mg群とMTX群の群間差の95%信頼区間の下限が0%を超えたことから、ACR20改善率に関して、バリシチニブ4 mg群のMTX群に対する優越性が副次評価項目として示された（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 ※バリシチニブ4 m群とMTX群の比較（非劣性及び優越性）、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施



：p≦0.01、*：p≦0.001(vs. MTX群)
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
※2 投与群間差(95%信頼区間) 16.2(7.7、24.8)、95%信頼区間はNewcombe-Wilson法(連続修正なし)により算出
mITT、ノンレスポンダー補完法

バリシチニブ4mg群とMTX群の比較(非劣性及び優越性)、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施

図　ACR20改善率（24週）（主要評価項目：バリシチニブ4 mg群のMTX群に対する非劣性、副次評価項目：バリシチニブ4 mg群のMTX群に対する優越性、併用群とMTX群の比較）



：p≦0.01、*：p≦0.001(vs. MTX群)
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
mITT、ノンレスポンダー補完法

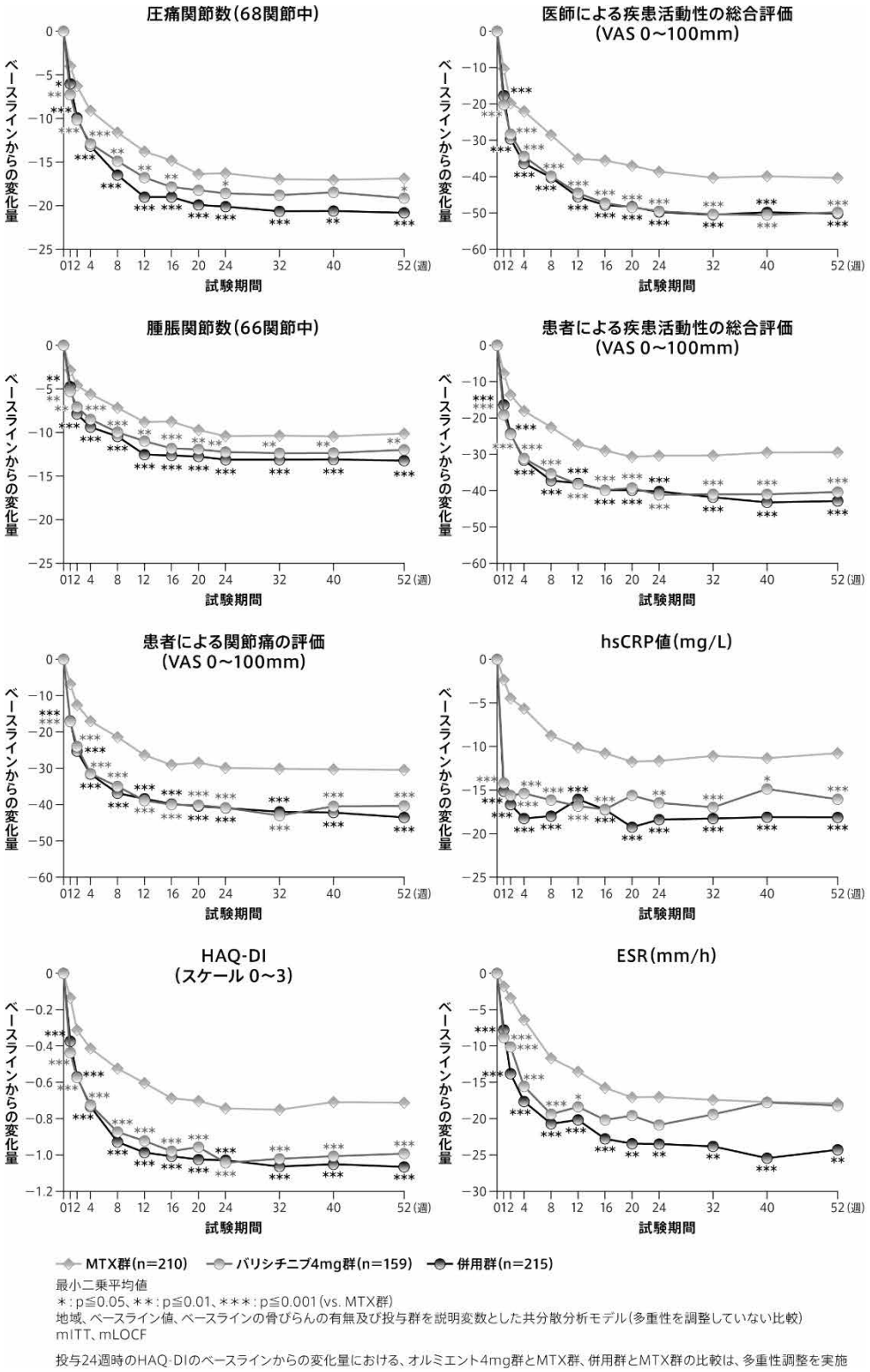
投与24週時のACR20改善率における、オルミエント4mg群とMTX群の比較(非劣性及び優越性)、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施

図　ACR20/50/70改善率（24・52週）〔主要評価項目：ACR20改善率（24週・バリシチニブ4 mg群のMTX群に対する非劣性）、上図の結果に関しては、前記以外全て副次評価項目〕

◆ACRコアセット（副次評価項目）

投与12週時のACRコアセットの各項目のスコアは、バリシチニブ4 mg群及び併用群ではMTX群に比べ統計学的に有意に減少した（p≦0.05、共分散分析）。

※投与24週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量における、バリシチニブ4 mg群とMTX群、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施



最小二乗平均値

＊：p≦0.05、＊＊：p≦0.01、＊＊＊：p≦0.001（vs. MTX群）

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（多重性を調整していない比較）

mITT、mLOCF

投与24週時のHAQ-DIのベースラインからの変化量における、オルミエント4mg群とMTX群、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施

図　ACRコアセットのベースラインからの変化量（副次評価項目：12・24・52週）

◆身体機能障害の評価（副次評価項目）

投与24週及び52週時の身体機能改善（HAQ-DIのベースラインからの変化が0.22以上）率は、バリシチニブ4 mg群では81.1%（129/159例）及び67.9%（108/159例）、併用群では78.6%（169/215例）及び72.1%（155/215例）と、MTX群に比べ統計学的に有意に高かった（52週時の併用群：p≦0.001、その他：p≦0.05、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）

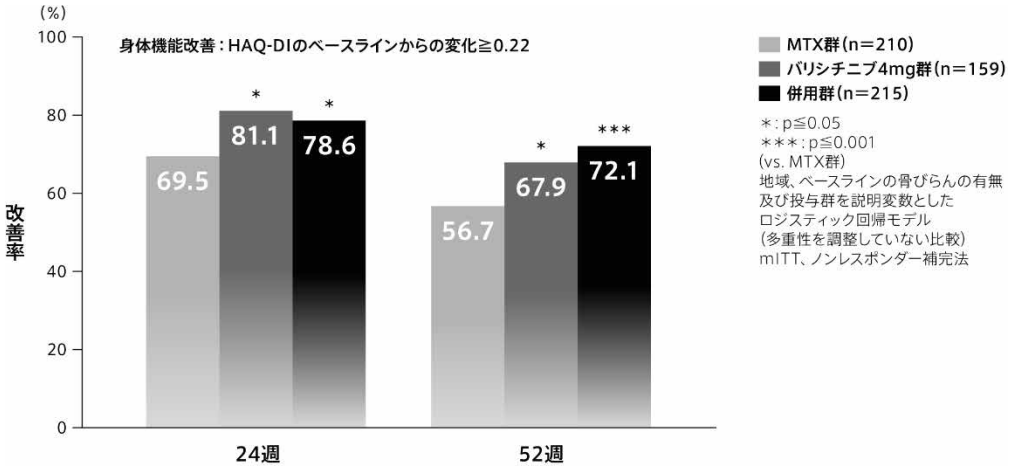


図　身体機能改善率（HAQ-DIのベースラインからの変化≧0.22）（副次評価項目：24・52週）

◆関節の構造的損傷の評価（副次評価項目）

mTSSのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、併用群では投与24週時0.29及び52週時0.40と、MTX群に比べ関節の構造的損傷の進行を統計学的に有意に抑制した（24週時：p≦0.05、52週時：p≦0.01、共分散分析）。

※投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量における、バリシチニブ4 mg群とMTX群、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施

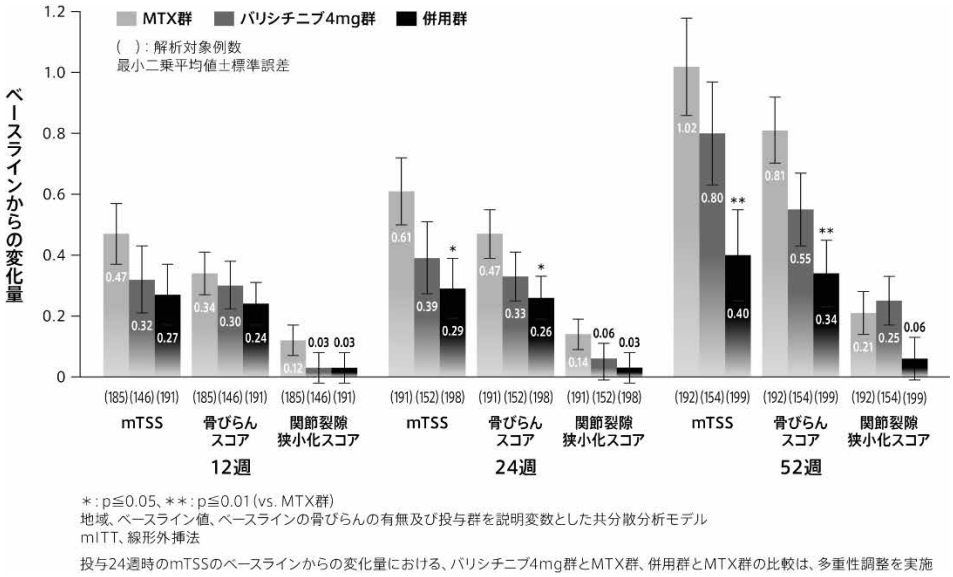


図　mTSS（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを含む）のベースラインからの変化量（副次評価項目：12・24・52週）

mTSS の進行が認められなかった（ベースラインからの変化量が 0 以下）患者の割合は、併用群では投与 24 週時 80.8%（160/198 例）及び 52 週時 79.9%（159/199 例）と、MTX 群に比べ統計学的に有意に高かった（p≦0.01、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。

表　mTSSの進行がみられなかった患者の割合（副次評価項目：24・52週）
（mTSSのベースラインからの変化量≦0）

	MTX群	バリシチニブ4 mg群	併用群
24週時	68.1% （130/191例）	75.7% （115/152例）	80.8%** （160/198例）
52週時	66.1% （127/192例）	68.8% （106/154例）	79.9%** （159/199例）

**：p≦0.01（vs. MTX群）
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（多重性を調整していない比較）
mITT、線形外挿法

◆疾患活動性スコア（副次評価項目）
①DAS28-hsCRP
投与24週時のDAS28-hsCRPのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、バリシチニブ4 mg群では－2.75、併用群では－2.84とMTX群に比べ統計学的に有意に大きかった（p≦0.001、共分散分析）。
※バリシチニブ4 mg群とMTX群、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施

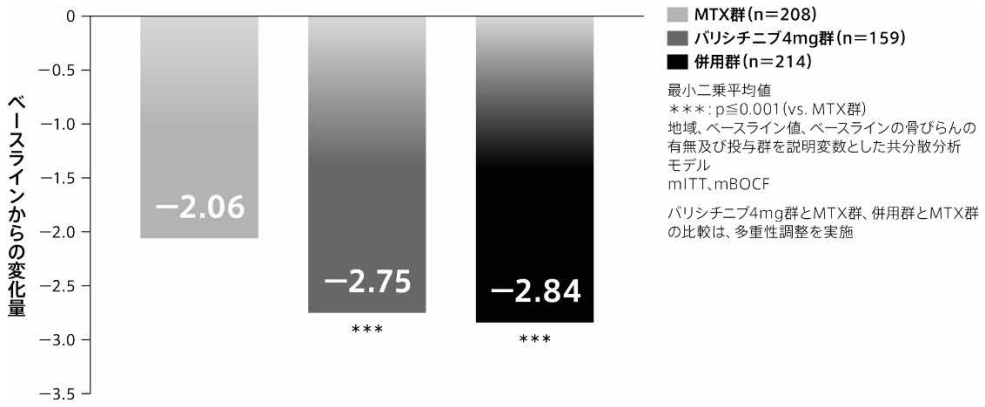


図　DAS28-hsCRPのベースラインからの変化量（副次評価項目：24週）

投与24週及び52週時の低疾患活動性達成率及び寛解率はともに、バリシチニブ4 mg群及び併用群ではMTX群に比べ統計学的に有意に高かった（いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。

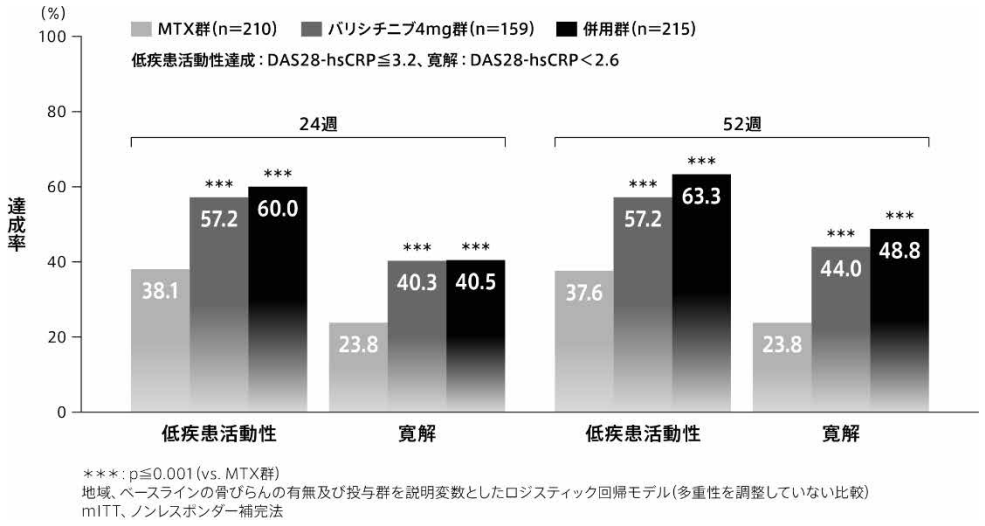


図　DAS28-hsCRP低疾患活動性達成率/寛解率（副次評価項目：24・52週）

②SDAI/CDAI低疾患活動性達成率
投与24週及び52週時のSDAI低疾患活動性達成率及びCDAI低疾患活動性達成率はともに、バリシチニブ4 mg群及び併用群ではMTX群に比べ統計学的に有意に高かった（いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。

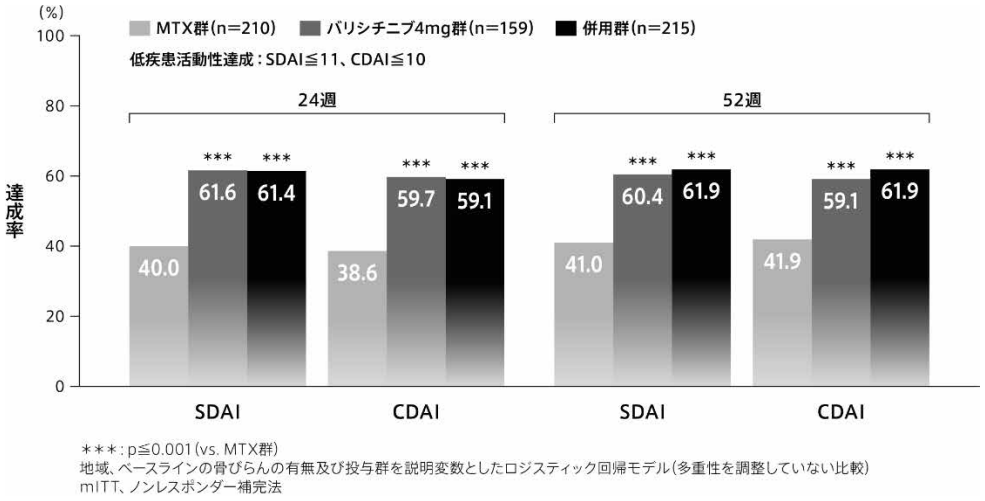


図　SDAI/CDAI低疾患活動性達成率（副次評価項目：24・52週）

③SDAI/CDAI寛解率

投与24週及び52週時のSDAI寛解率及びCDAI寛解率はともに、バリシチニブ4 mg群及び併用群ではMTX群に比べ統計学的に有意に高かった（投与24週時のSDAI寛解率：それぞれp≦0.01及びp≦0.001、投与24週時のCDAI寛解率：ともにp≦0.01、投与52週時のSDAI寛解率：p≦0.01及びp≦0.001、投与52週時のCDAI寛解率：それぞれp≦0.05及びp≦0.01、ロジスティック回帰分析）。

※投与24週時のSDAI寛解率における、バリシチニブ4 mg群とMTX群、併用群とMTX群の比較は、多重性調整を実施

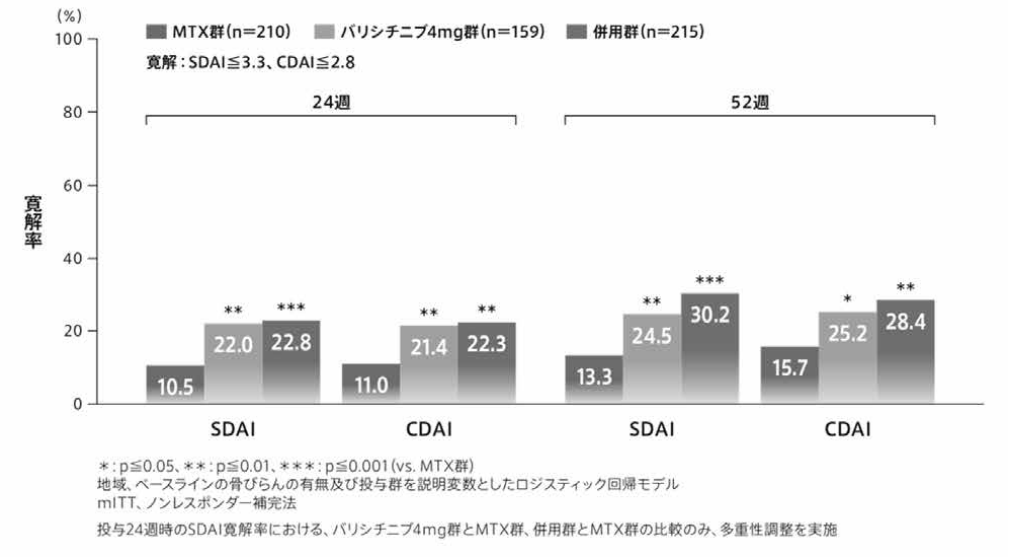


図　SDAI/CDAI寛解率（副次評価項目：24・52週）

日本人部分集団における有効性評価指標は以下のとおりである。

表　サブグループ解析：ACR20/50/70改善率（24週）（日本人部分集団）

	バリシチニブ4 mg 単独群	バリシチニブ4 mg /MTX併用群	MTX単独群
ACR20改善率[注1)]	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2)]	3.0 (−19.2, 25.1)	2.4 (−18.3, 23.0)	—
ACR50改善率[注1)]	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
ACR70改善率[注1)]	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

% （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）

表　サブグループ解析：mTSSのベースラインからの変化量（24週）（日本人部分集団）

	バリシチニブ4 mg 単独群	バリシチニブ4 mg /MTX併用群	MTX単独群
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1)]	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1)]	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2)]	0.02 (−0.70, 0.74)	−0.62 (−1.27, 0.03)	—

平均値±標準偏差（例数）

注1) 線形外挿法

注2) 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

＜安全性＞
投与52週時又は併用投与への変更前までの有害事象は、MTX群71.9%（151/210例）、バリシチニブ4 mg群71.1%（113/159例）、併用群77.7%（167/215例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。死亡は、MTX群3例（溺死、肺塞栓症、肺線維症各1例）に認められ、肺塞栓症の1例は治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、MTX群9.5%（20/210例）、バリシチニブ4 mg群7.5%（12/159例）、併用群7.9%（17/215例）に認められ、いずれかの群で2例以上に認めた事象は、帯状疱疹〔MTX群1.0%（2/210例）、バリシチニブ4 mg群0.6%（1/159例）〕、転倒〔MTX群1.0%（2/210例）〕及び脊椎圧迫骨折〔MTX群1.0%（2/210例）〕であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、MTX群5.2%（11/210例）、バリシチニブ4 mg群6.9%（11/159例）、併用群10.7%（23/215例）に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、帯状疱疹〔MTX群1.0%（2/210例）、バリシチニブ4 mg群2.5%（4/159例）、併用群1.9%（4/215例）〕、肝機能異常〔バリシチニブ4 mg群0.6%（1/159例）、併用群0.9%（2/215例）〕及び血中CPK増加〔併用群0.9%（2/215例）〕であった。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与52週時又は併用投与への変更前まで）

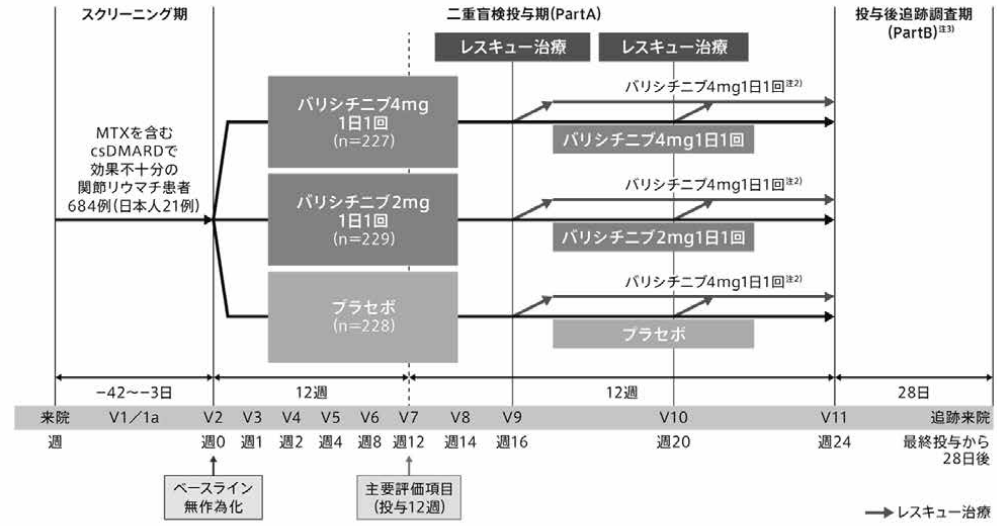
	MTX群 （n=210）	バリシチニブ4 mg 群 （n=159）	併用群 （n=215）
いずれかの群で3%以上に認められた有害事象			
鼻咽頭炎	17（8.1）	16（10.1）	21（9.8）
上気道感染	15（7.1）	12（7.5）	16（7.4）
胃腸炎	4（1.9）	10（6.3）	6（2.8）
悪心	13（6.2）	7（4.4）	20（9.3）
インフルエンザ	4（1.9）	7（4.4）	11（5.1）
尿路感染	8（3.8）	6（3.8）	14（6.5）
うつ病	4（1.9）	6（3.8）	2（0.9）
気管支炎	4（1.9）	5（3.1）	9（4.2）
咳嗽	13（6.2）	5（3.1）	6（2.8）
頭痛	3（1.4）	5（3.1）	6（2.8）
嘔吐	6（2.9）	5（3.1）	5（2.3）
血中CPK増加	2（1.0）	4（2.5）	10（4.7）
疲労	5（2.4）	4（2.5）	8（3.7）
背部痛	5（2.4）	3（1.9）	9（4.2）
消化不良	1（0.5）	3（1.9）	8（3.7）
下痢	12（5.7）	3（1.9）	5（2.3）
関節リウマチ	7（3.3）	3（1.9）	1（0.5）
高血圧	7（3.3）	2（1.3）	13（6.0）
脂質異常症	2（1.0）	2（1.3）	8（3.7）
咽頭炎	4（1.9）	2（1.3）	7（3.3）
便秘	3（1.4）	2（1.3）	7（3.3）
筋痙縮	1（0.5）	2（1.3）	7（3.3）
ALT増加	5（2.4）	1（0.6）	13（6.0）
肝機能異常	5（2.4）	1（0.6）	8（3.7）
副鼻腔炎	5（2.4）	1（0.6）	7（3.3）
鼻炎	7（3.3）	1（0.6）	2（0.9）
AST増加	3（1.4）	0（0）	7（3.3）
外陰部腟カンジダ症*a	1（0.7）	0（0）	6（3.8）

例数（%）
*a 女性特有の事象のため、母数を調整した（MTX群148例、バリシチニブ4 mg群121例、併用群156例）

#1）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。
#2）MTX については、電子添文で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

⑤ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（国際共同試験、RA-BUILD［JADX］試験）[10、11)]

csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者 684 例（男性 124 例、女性 560 例）を対象に、バリシチニブ 2 又は 4 mg 1 日 1 回、もしくはプラセボを投与した。684 例中、日本人被験者 21 例（男性 7 例、女性 14 例）が含まれた。

目的	投与12週時のACR20改善率をプラセボ群と比較して、バリシチニブ4 mg 1日1回投与の優越性を検証する。
対象	csDMARDに対し効果不十分又は忍容性がなく、かつbDMARDの使用経験がない中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者684例（男性124例、女性560例）、日本人21例（男性7例、女性14例）を含む
主な選択基準	・成人発症型の関節リウマチと診断されている ・圧痛関節数が6/68以上、腫脹関節数が6/66以上 ・少なくとも1種類のcsDMARDが効果不十分又は忍容性なし ・CRP（hsCRP）値≧基準値上限の1.2倍 ・csDMARDを12週間以上使用しており、ベースライン前8週間以上、継続的に一定量（MTXを使用していた患者の場合は7.5～25 mg/週）[#)]で投与
主な除外基準	・NSAIDの使用開始が試験参加前に2週間未満又はベースライン前に6週間未満、もしくは一定でない用量のNSAIDを投与されている ・コルチコステロイド＞10 mg/日（プレドニゾン換算） ・MTX以外のcsDMARD（金製剤、シクロスポリン、レフルノミド、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、その他の免疫調整剤など）及びbDMARDを投与されたことがある
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験  注2) 投与16週以降にレスキュー治療を受けた患者は、有効性（ACR20、50、70改善率）に関する解析では、レスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析し、関節の構造的損傷の進行（mTSS）の解析では、レスキュー治療開始時点の直近のX線画像データ及びベースラインデータを用いて時間について補正し、欠測値を補完した。安全性解析では、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療開始までを集計した。 注3) 24週時の来院後、第Ⅲ相継続投与試験（RA-BEYOND（JADY）試験）に移行しない場合のみ、PartBに移行した。 図　試験デザイン
投与方法	csDMARD併用下、バリシチニブ（4 mg又は2 mg）又はプラセボを1日1回経口投与した。 腎機能障害患者（eGFRが60 mL/分/1.73 m^2未満）に対しては、バリシチニブ2 mgを1日1回経口投与した。 ノンレスポンダー（圧痛関節数と腫脹関節数の両方が投与14週及び16週時の双方においてベースラインと比べて20%以上改善しなかった場合）は、投与16週時からレスキュー治療（バリシチニブ4 mg1日1回投与）※を開始してもよいこととした。 ※ バリシチニブ4 mg群に割り付けられた患者にはバリシチニブ4 mg（腎機能障害患者は2 mg）を継続して投与し、必要に応じて併用薬を投与した。

評価項目	＜主要評価項目＞ ・ACR20改善率（12週・バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性） ＜主な副次評価項目＞ ・ACR20改善率（12週・バリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較） ＜その他の副次評価項目＞ 以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群又はバリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較 ・ACR50/70改善率（12週） ・ACR20/50/70改善率（24週） ＜探索的評価項目＞ 以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群又はバリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較 ・mTSS（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを含む）のベースラインからの変化量（24週） ・mTSSの進行がみられなかった患者の割合（24週） など
解析計画	主目的の解析として、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を用いて、投与12週時のACR20改善率におけるバリシチニブ4 mg群又は2 mg群のプラセボ群に対する優越性を検討した。 主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%に制御するため、Gatekeeping法による多重性調整を行った。
結果	＜有効性＞ ◆ACR改善率（主要評価項目/副次評価項目） 主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、バリシチニブ4 mg群では61.7%（140/227例）と、プラセボ群の39.5%（90/228例）に比べ統計学的に有意に高く、優越性が検証された（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 また、副次評価項目であるバリシチニブ2 mg群の投与12週時のACR20改善率は65.9%（151/229例）とプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 ※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群、バリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

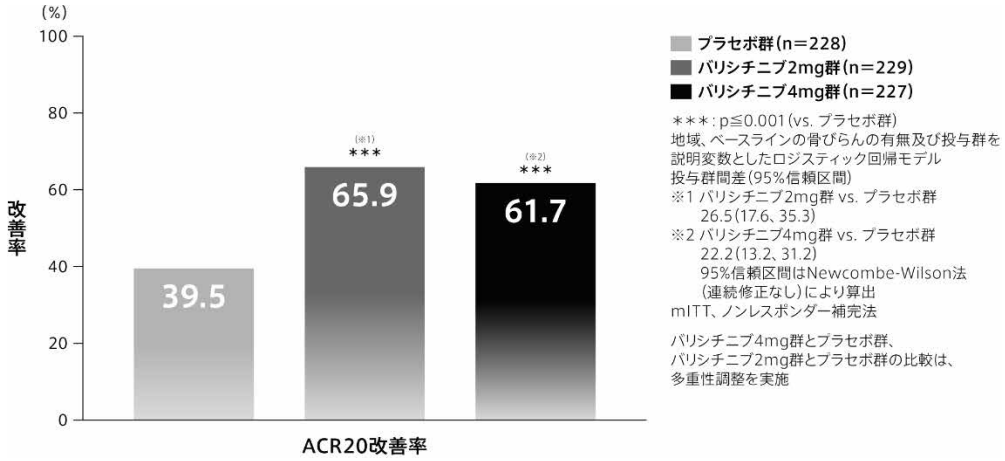
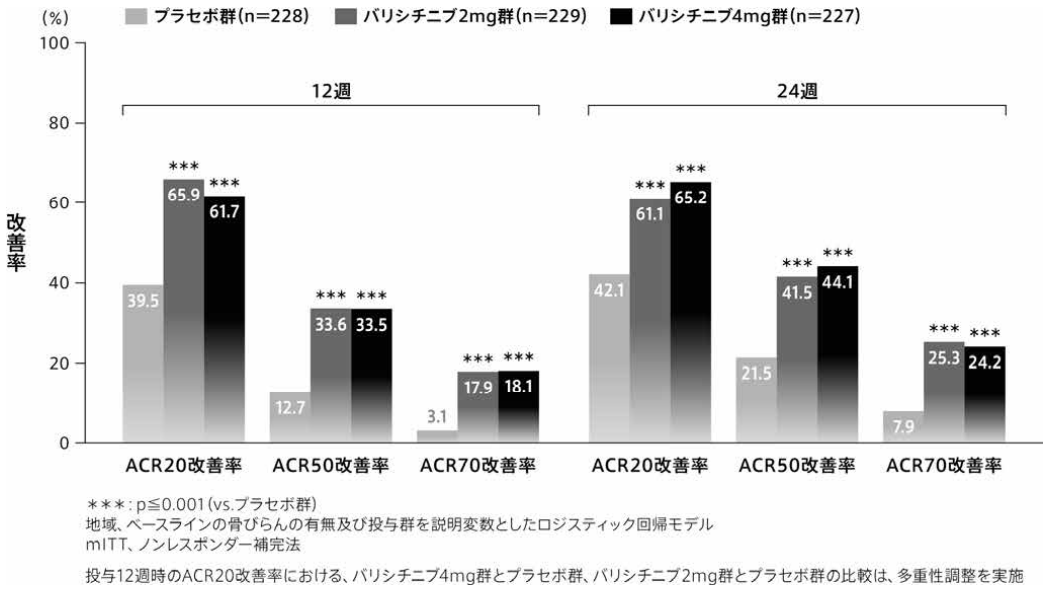


図　ACR20改善率（12週）
（主要評価項目：バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性、
副次評価項目：バリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較）



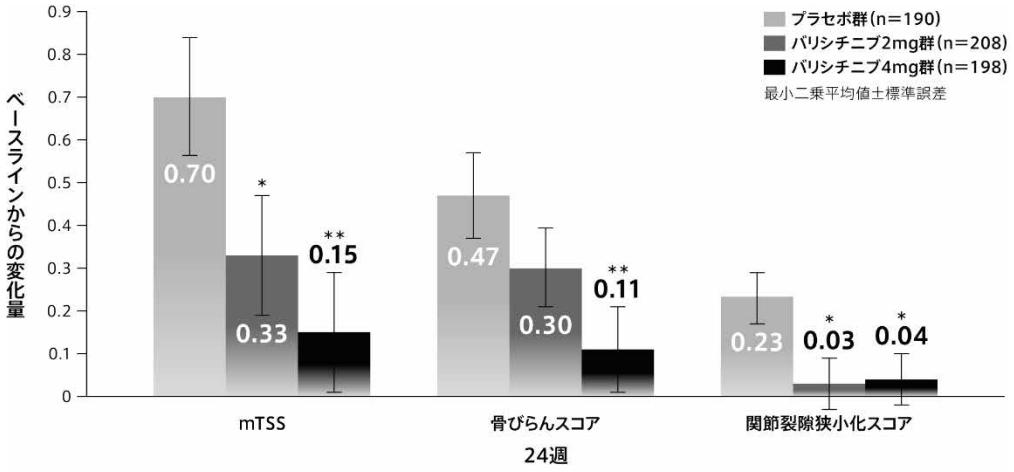
***：p≦0.001(vs.プラセボ群)
地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
mITT、ノンレスポンダー補完法

投与12週時のACR20改善率における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群、バリシチニブ2mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

図　ACR20/50/70改善率（12週・24週））
〔主要評価項目：ACR20改善率（12週・バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性）、
上図の結果に関しては、前記以外全て副次評価項目〕

◆関節の構造的損傷の評価（探索的評価項目）

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、バリシチニブ2 mg群及び4 mg群では0.33及び0.15と、プラセボ群に比べ関節の構造的損傷の進行を統計学的に有意に抑制した（2 mg：p≦0.05、4 mg：p≦0.01、共分散分析、多重性を調整していない比較）。



*：p≦0.05、**：p≦0.01(vs. プラセボ群)
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(多重性を調整していない比較)
mITT、線形外挿法

図　mTSS（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを含む）の
ベースラインからの変化量（探索的評価項目：24週）

投与24週時のmTSSの進行が認められなかった(ベースラインからの変化量が0以下)患者の割合は、プラセボ群74.2%(141/190例)、バリシチニブ2 mg群71.6%(149/208例)、バリシチニブ4 mg群80.3%(159/198例)であった。

表 mTSSの進行がみられなかった患者の割合(探索的評価項目:24週)
(mTSSのベースラインからの変化量≦0)

	プラセボ群	バリシチニブ2 mg群	バリシチニブ4 mg群
24週時	74.2% (141/190例)	71.6% (149/208例)	80.3% (159/198例)

mITT、線形外挿法

日本人部分集団における有効性評価指標は以下のとおりである。

表 サブグループ解析:ACR20/50/70改善率(12週)(日本人部分集団)

	バリシチニブ2 mg群	バリシチニブ4 mg群	プラセボ群
ACR20改善率[注1)]	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2)]	33.3 (−12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
ACR50改善率[注1)]	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
ACR70改善率[注1)]	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

% (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)

表 サブグループ解析:mTSSのベースラインからの変化量(24週)(日本人部分集団)

	バリシチニブ2 mg群	バリシチニブ4 mg群	プラセボ群
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1)]	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1)]	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2)]	0.06 (−1.69, 1.80)	0.75 (−0.53, 2.03)	—

平均値±標準偏差(例数)
注1) 線形外挿法
注2) 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

＜安全性＞
投与24週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前までの有害事象は、プラセボ群70.6%(161/228例)、バリシチニブ2 mg群67.2%(154/229例)、バリシチニブ4 mg群71.4%(162/227例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。
死亡は、プラセボ群2例(くも膜下出血、肺炎/腎不全/皮下気腫各1例)のみに認められ、肺炎/腎不全/皮下気腫各1例は治験薬との因果関係が否定された。
重篤な有害事象は、プラセボ群4.8%(11/228例、心筋梗塞、貧血/腸憩室/胃腸出血、気管支炎、尿路感染、ブドウ球菌性創感染/転倒/膝蓋骨骨折、心室性頻脈/上肢骨折/転倒、背部痛、滑液嚢腫、くも膜下出血、うつ病/自殺念慮、肺炎/腎不全/皮下気腫各1例)、バリシチニブ2 mg群2.6%(6/229例、心房細動、胃腸炎、片頭痛、心的外傷後ストレス障害、急性呼吸窮迫症候群/急性呼吸不全/肺炎、乾癬各1例)、バリシチニブ4 mg群5.3%(12/227例、狭心症、急性胆嚢炎/敗血症、播種性結核/消化不良、ウイルス感染/下気道感染/細菌感染、動物咬傷、脛骨骨折、筋力低下/筋肉痛/筋炎、アレルギー性気管支炎、間質性肺疾患、胸水/肺炎、肺塞栓症/脊椎痛、そう痒性皮疹各1例)に認められた。
治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群3.9%(9/228例)、バリシチニブ2 mg群5.2%(12/229例)、バリシチニブ4 mg群6.2%(14/227例)に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、帯状疱疹〔バリシチニブ2 mg群1.7%(4/229例)、バリシチニブ4 mg群1.3%(3/227例)〕であった。

表　本試験で認められた主な有害事象
（投与24週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前まで）

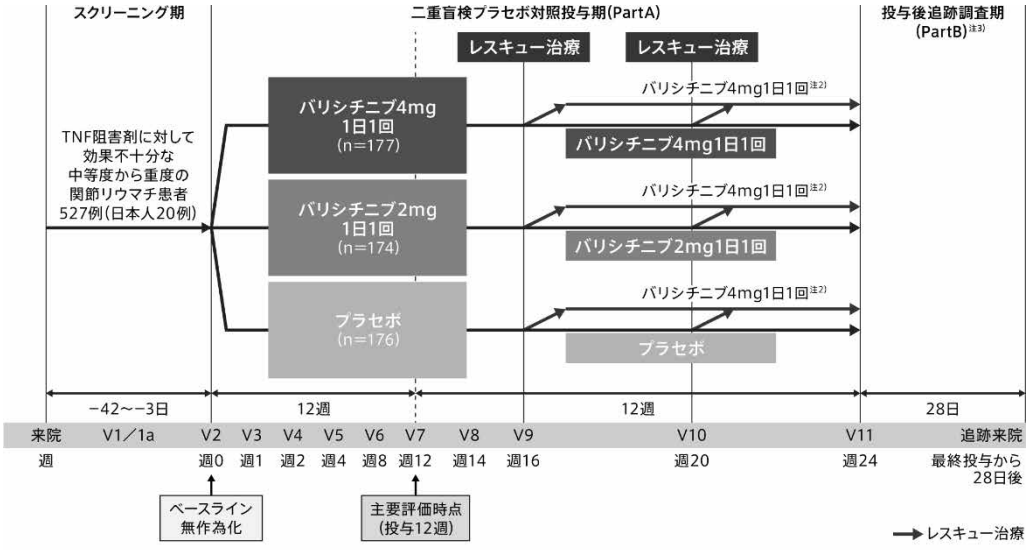
	プラセボ群 （n=228）	バリシチニブ2 mg群 （n=229）	バリシチニブ4 mg群 （n=227）
いずれかの群で3%以上に認められた有害事象			
頭痛	8（3.5）	15（6.6）	9（4.0）
上気道感染	18（7.9）	14（6.1）	24（10.6）
尿路感染	5（2.2）	12（5.2）	9（4.0）
鼻咽頭炎	18（7.9）	10（4.4）	18（7.9）
高血圧	2（0.9）	10（4.4）	6（2.6）
下痢	10（4.4）	10（4.4）	4（1.8）
咳嗽	3（1.3）	9（3.9）	9（4.0）
背部痛	11（4.8）	9（3.9）	5（2.2）
血中CPK増加	0（0）	8（3.5）	15（6.6）
悪心	8（3.5）	7（3.1）	5（2.2）
便秘	3（1.3）	7（3.1）	5（2.2）
嘔吐	4（1.8）	7（3.1）	4（1.8）
咽頭炎	3（1.3）	6（2.6）	8（3.5）
気管支炎	12（5.3）	6（2.6）	7（3.1）
貧血	7（3.1）	6（2.6）	4（1.8）
高コレステロール血症	2（0.9）	5（2.2）	9（4.0）
胃腸炎	1（0.4）	5（2.2）	9（4.0）
口腔咽頭痛	2（0.9）	4（1.7）	9（4.0）
浮動性めまい	4（1.8）	3（1.3）	7（3.1）
うつ病	8（3.5）	0（0）	1（0.4）

例数（%）

#）MTX については、電子添文で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

⑥ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（国際共同試験、RA-BEACON[JADW]試験）[12、13)]

TNF 阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者 527 例（男性 96 例、女性 431 例）を対象に、バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回投与した。527 例中、日本人被験者 20 例（男性 3 例、女性 17 例）が含まれた。

目的	投与12週時のACR20改善率をプラセボ群と比較して、バリシチニブ4 mg 1日1回投与の優越性を検証する。
対象	TNF阻害剤に対して効果不十分又は忍容性がなく、基礎治療としてcsDMARDを服用している中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者527例（男性96例、女性431例）、うち日本人20例（男性3例、女性17例）
主な選択基準	・成人発症型の関節リウマチと診断されている ・圧痛関節数が6/68以上、腫脹関節数が6/66以上 ・CRP（hsCRP）値≧基準値上限 ・少なくとも1種類のTNF阻害剤の承認用量の投与を少なくとも3ヵ月間受けており、効果不十分又は忍容性なし ・少なくとも1種類のcsDMARDを使用
主な除外基準	・NSAIDの使用開始が試験参加前に2週間未満又はベースライン前に6週間未満、もしくは一定でない用量のNSAIDを投与されている ・コルチコステロイド＞10 mg/日（プレドニゾン換算） ・3剤（MTX、ヒドロキシクロロキン、及びスルファサラジン）を同時に併用されている、あるいはcsDMARDを3種類併用されている ・無作為化予定日の28日前以内にbDMARD、又は無作為化予定日の前6ヵ月以内にリツキシマブを使用
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験  注2) 投与16週以降にレスキュー治療を受けた患者は、有効性（ACR20、50、70改善率）に関する解析では、レスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析した。安全性解析では、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療開始までを集計した。 注3) 24週時の来院後、第Ⅲ相継続投与試験〔RA-BEYOND（JADY）試験〕に移行しない場合のみ、PartBに移行した。 図　試験デザイン
投与方法	csDMARD併用下、バリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回24週間経口投与した。[#)] 腎機能障害患者（eGFRが60 mL/分/1.73 m^2未満）に対しては、バリシチニブ2 mgを1日1回経口投与した。 ノンレスポンダー（圧痛関節数と腫脹関節数の両方が投与14週及び16週時の双方においてベースラインと比べて20%以上改善しなかった場合）は、投与16週時からレスキュー治療（バリシチニブ4 mg 1日1回投与）※を開始してもよいこととした。 ※ バリシチニブ4 mg群に割り付けられた患者にはバリシチニブ4 mg（腎機能障害患者は2 mg）を継続して投与し、必要に応じて併用薬を投与した。
評価項目	＜主要評価項目＞ ACR20改善率（12週・バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性） ＜主な副次評価項目＞ ・ACR20改善率（12週・バリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較）

	以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群又はバリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較 ・HAQ-DIのベースラインからの変化量（12週） ・DAS28-hsCRPスコアのベースラインからの変化量（12週） ・SDAI寛解率（12週） ＜その他の副次評価項目＞ 以下の項目におけるバリシチニブ4 mg群又はバリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較 ・ACR50/70改善率（12週） ・ACR20/50/70改善率（24週） ・DAS28-hsCRP、CDAI低疾患活動性達成率/寛解率（12・24週） ・SDAI低疾患活動性達成率（12・24週） ・SDAI寛解率（24週） ・患者報告アウトカム（最も強い疼痛、最もひどい疲労、朝の関節のこわばりの持続時間）のベースラインからの変化量（24週） など
解析計画	主目的の解析として、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を用いて、投与12週時のACR20改善率におけるバリシチニブ4 mg群又は2 mg群とプラセボ群に対する優越性を検討した。 主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%に制御するため、Gatekeeping法による多重性調整を行った。
結果	＜有効性＞ ◆ACR改善率（主要評価項目/副次評価項目） 主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、バリシチニブ4 mg群では55.4%（98/177例）とプラセボ群の27.3%（48/176例）に比べ統計学的に有意に高いことが示され、優越性が検証された（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 ※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較は、多重性調整を実施

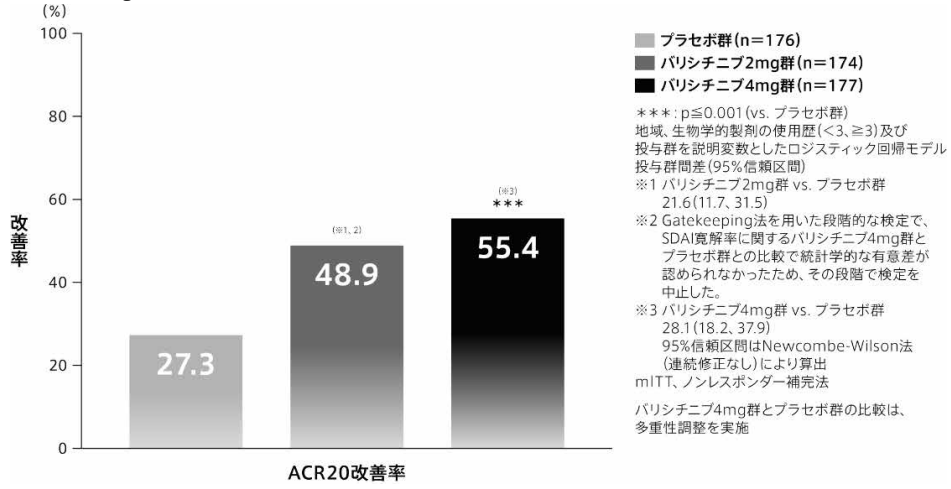


図　ACR20改善率（12週）
（主要評価項目：バリシチニブ4 mg群のプラセボ群に対する優越性、
副次評価項目：バリシチニブ2 mg群とプラセボ群の比較）

日本人部分集団における有効性評価指標は以下のとおりである。

表　サブグループ解析：ACR20/50/70改善率（12週）（日本人部分集団）

	バリシチニブ2 mg群	バリシチニブ4 mg群	プラセボ群
ACR20改善率[注1)]	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2)]	0.0 (−56.6, 56.6)	25.0 (−25.0, 75.0)	—
ACR50改善率[注1)]	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
ACR70改善率[注1)]	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

% （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）

＜安全性＞
投与24週時又はバリシチニブ4 mg投与への変更前までの有害事象は、プラセボ群63.6%（112/176例）、バリシチニブ2 mg群70.7%（123/174例）、バリシチニブ4 mg群77.4%（137/177例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。
死亡は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（脳底動脈血栓症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.4%（13/176 例）、バリシチニブ 2 mg 群 4.0%（7/174 例）、バリシチニブ 4 mg 群 10.2%（18/177 例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4.5%（8/176 例）、バリシチニブ 2 mg 群 5.2%（9/174 例）、バリシチニブ 4 mg 群 8.5%（15/177 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、帯状疱疹〔プラセボ群 1.1%（2/176 例）、バリシチニブ 2 mg 群 1.1%（2/174 例）、バリシチニブ 4 mg 群 1.7%（3/177 例）〕であった。

表　本試験で認められた主な有害事象
（投与 24 週時又はバリシチニブ 4 mg 投与への変更前まで）

	プラセボ群 （n=176）	バリシチニブ2 mg群 （n=174）	バリシチニブ4 mg群 （n=177）
いずれかの群で3%以上に認められた有害事象			
頭痛	11（6.3）	17（9.8）	13（7.3）
上気道感染	8（4.5）	16（9.2）	10（5.6）
鼻咽頭炎	7（4.0）	12（6.9）	9（5.1）
下痢	12（6.8）	10（5.7）	7（4.0）
背部痛	6（3.4）	8（4.6）	6（3.4）
副鼻腔炎	1（0.6）	8（4.6）	4（2.3）
尿路感染	6（3.4）	7（4.0）	10（5.6）
悪心	5（2.8）	7（4.0）	10（5.6）
高血圧	6（3.4）	7（4.0）	9（5.1）
上腹部痛	1（0.6）	7（4.0）	4（2.3）
発熱	1（0.6）	7（4.0）	3（1.7）
気管支炎	6（3.4）	6（3.4）	10（5.6）
疲労	5（2.8）	6（3.4）	3（1.7）
関節リウマチ	10（5.7）	5（2.9）	9（5.1）
インフルエンザ	2（1.1）	4（2.3）	8（4.5）
胃腸炎	3（1.7）	4（2.3）	7（4.0）
血中CPK増加	1（0.6）	4（2.3）	6（3.4）
関節痛	8（4.5）	3（1.7）	5（2.8）
帯状疱疹	2（1.1）	2（1.1）	7（4.0）
咳嗽	6（3.4）	2（1.1）	5（2.8）
高コレステロール血症	2（1.1）	1（0.6）	7（4.0）
いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象			
関節リウマチ	3（1.7）	0（0）	2（1.1）
冠動脈疾患	0（0）	0（0）	2（1.1）
尿路感染	0（0）	0（0）	2（1.1）
蜂巣炎	2（1.1）	0（0）	0（0）
高血圧	2（1.1）	0（0）	0（0）

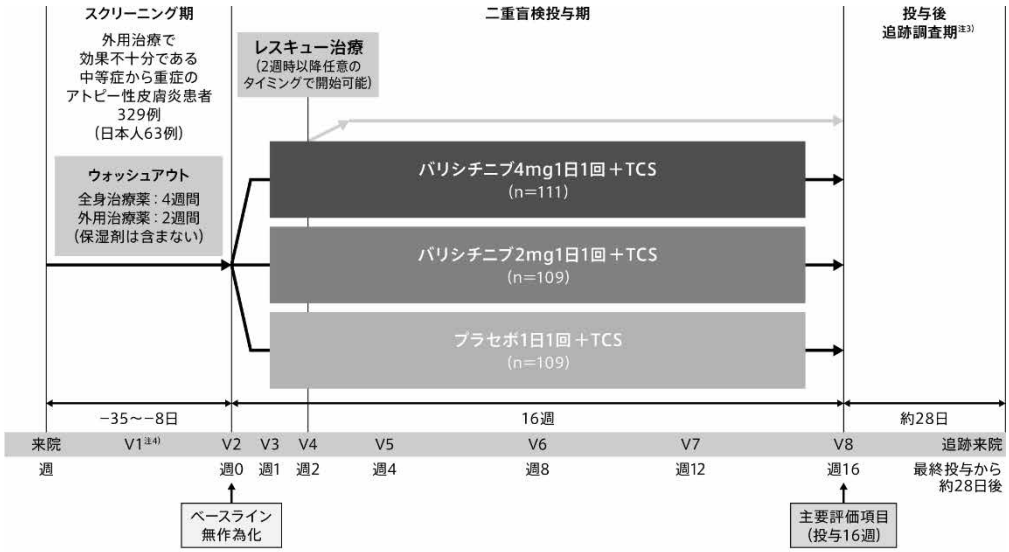
例数（%）

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

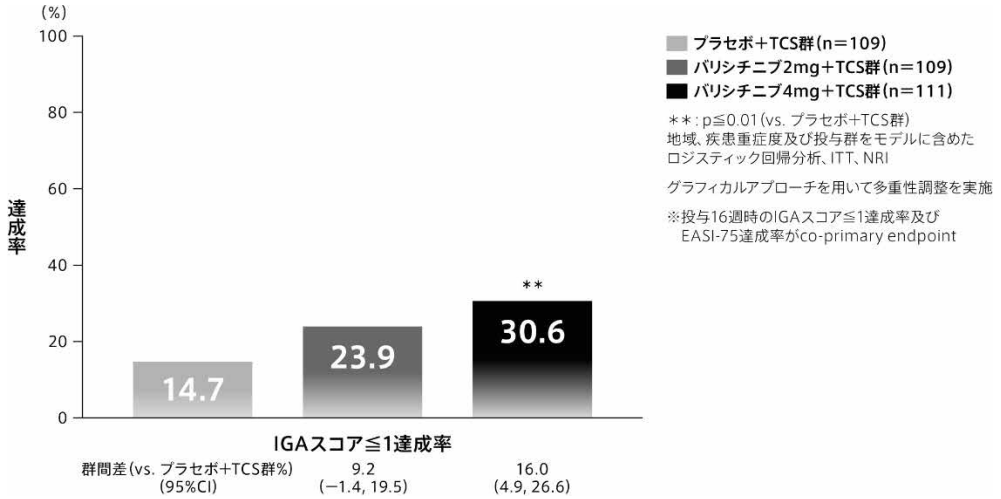
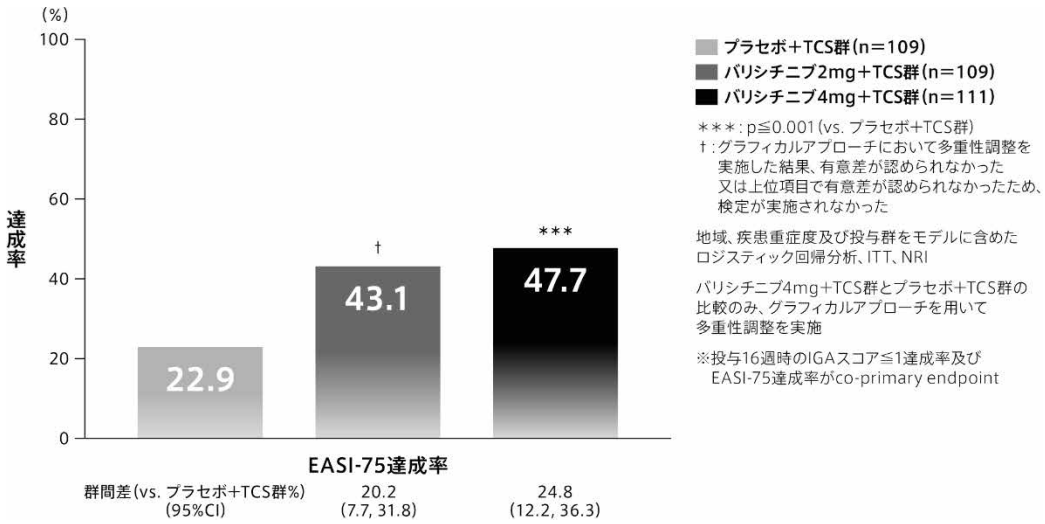
〈アトピー性皮膚炎（成人）〉

⑦ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BREEZE-AD7［JAIY］試験）[18、19]

効力が中等度以上の外用コルチコステロイドに対して効果不十分であった中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 329 例を対象に、TCS 併用下、バリシチニブ 2 又は 4 mg 1 日 1 回[#]、もしくはプラセボを投与した。329 例中、日本人被験者 63 例が含まれた。

目的	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、TCS併用下でのバリシチニブ2 mg及び4 mg 1日1回投与の有効性をTCS併用下のプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。
対象	外用治療で効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者329例、うち日本人63例
主な選択基準	・同意取得時に18歳以上 ・スクリーニングの12ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づきアトピー性皮膚炎と診断されている ・スクリーニング（Visit 1）及び無作為割付（Visit 2）の両時点で、以下のすべてを満たす中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 – Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが16以上 –治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment:IGA）スコアが3以上 –皮膚病変の割合がBSAの10%以上 ・既存の外用治療に対して効果不十分（効力が中等度以上のTCSを少なくとも4週間以上又は製品の処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間を使用後に良好な疾患コントロールを達成できなかった、又はスクリーニング前6ヵ月以内のシクロスポリン、メトトレキサート※、アザチオプリン※、及びミコフェノール酸モフェチル※などのアトピー性皮膚炎患者に対する全身治療で効果が得られなかった）の記録がある ※本邦では、効能又は効果として「アトピー性皮膚炎」は未承認
主な除外基準	・アトピー性皮膚炎に対する治験薬の治療効果の評価に影響を与える可能性がある皮膚症状（乾癬、エリテマトーデスなど）を併発している ・外用又は全身性の抗生物質による治療を要する活動性の皮膚感染症を有する、もしくは当該感染症の治療中である ・以下に該当するヘルペス性状湿疹の既往がある –スクリーニング前12ヵ月以内の発症 –過去に2回以上の発症
試験デザイン	多施設共同※、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験 ※ 68施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ドイツ、イタリア、日本、韓国、ポーランド、スペイン、台湾）  注3）治験薬最終投与から約28日後に、BREEZE-AD3（JAHN）試験に移行しない場合のみ、追跡調査期へ移行した。 注4）V1に結核感染の評価のためにPPD検査を実施した患者を、V1（PPD接種）後48〜72時間に再来院させ、PPD検査結果を判読した。 PPD＝精製ツベルクリン、V＝Visit 図　試験デザイン

投与方法	前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期にウォッシュアウト[全身治療薬:4週間、外用治療薬:2週間(保湿剤は含まない)]を行い、その後、トリアムシノロン0.1%クリーム(又は効力が同等のTCS)及びヒドロコルチゾン2.5%軟膏(又は効力が同等のTCS)との併用下でバリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回16週間経口投与した。また、16週間の治験薬投与後、4週間の追跡調査期を設けた。バリシチニブ4 mgに割り付けられた患者のうち、腎機能障害(eGFRが40～＜60 mL/分/1.73 m^2と定義)のある患者には、バリシチニブ2 mgを投与した。なお、アトピー性皮膚炎の症状が悪化し、許容されない症状がみられた場合は、追加の外用治療薬(効力が高度又は極めて強力なTCS)及び全身性治療薬(例:コルチコステロイド、シクロスポリン及びメトトレキサート※)を用いたレスキュー治療を、2週時以降に開始可能とした。 ※本邦では、効能又は効果として「アトピー性皮膚炎」は未承認
評価項目	有効性 ＜主要評価項目:検証項目＞ ・IGAスコア≦1達成率(16週)※ ・EASI-75達成率(16週)※ ※投与16週時のIGAスコア≦1達成率及びEASI-75達成率がco-primary endpoint ＜主な副次評価項目＞ ・EASI-90達成率(16週) ・EASIスコアのベースラインからの変化率(16週) ・ベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率(1・2・4・16週)※ ・SCORAD-75達成率(16週) ・ADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量(1・16週) ・Skin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量(16週) ※ベースラインのItch NRSスコアが4以上であった患者に基づく解析 ＜その他の副次評価項目＞ ・Itch NRSスコアのベースラインからの変化率(2・7日・4・16週) ・EASI-50達成率(16週) ・DLQIスコアのベースラインからの変化量(16週)　など 安全性 ・有害事象(投与16週間及び追跡調査期間)
解析計画	治療効果に関する検定は、特段の記載(例:グラフィカルアプローチなど)がない限り、いずれも両側有意水準を5%として実施した。 地域、疾患重症度及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行い、割合、割合差及び割合差の95%CIを示した。経時的な連続変数の評価では、混合効果モデル(MMRM)を使用した。本モデルには、投与群、地域、ベースラインの重症度、期間、投与群－期間の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコア－期間の交互作用を連続型の固定効果として含めた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値(LSM)のType III検定を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。 本試験では無作為割付されたすべての患者(ITT)を対象に解析を行い、欠測値に関して、離散変数のノンレスポンダー補完法(NRI)解析では、試験又は治験薬投与を中止した患者は中止時以降、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療以降、無効例として解析した。連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなしMMRM解析を行った。さらに、全体集団の統計解析に加え、日本人部分集団についてのサブグループ解析も、事前に計画した。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、グラフによる多重検定法(グラフィカルアプローチ)を用いて多重性を調整した解析を行った。主要評価項目はco-primary評価項目であり、ある用量において、IGAスコア≦1達成率及びEASI-75達成率がともに統計学的に有意である場合に、その用量における優越性が検証されたとした。本試験では、感染症(結核、帯状疱疹、日和見感染を含む)などを注目すべき有害事象として事前に規定した。

結果	＜有効性＞ ◆IGAスコア≦1達成率（16週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与16週時のIGAスコア≦1達成率は、プラセボ＋TCS群で14.7%（16/109例）、バリシチニブ2 mg＋TCS群では23.9%（26/109例）、バリシチニブ4 mg＋TCS群で30.6%（34/111例）であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ4 mg＋TCS群で優越性が検証された（p≦0.01、ロジスティック回帰分析）。プラセボ＋TCS群と比べてバリシチニブ2 mg＋TCS群では優越性が検証されなかった（ロジスティック回帰分析）。 ※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　IGAスコア≦1達成率（主要評価項目：16週[検証項目※]） ◆EASI-75達成率（16週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与16週時のEASI-75達成率は、プラセボ＋TCS群で22.9%（25/109例）、バリシチニブ2 mg＋TCS群で43.1%（47/109例）、バリシチニブ4 mg＋TCS群で47.7%（53/111例）であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ4 mg＋TCS群で優越性が検証された（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。なお、多重性調整の結果、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ2 mg＋TCS群で優越性が検証されなかった（ロジスティック回帰分析）。 ※バリシチニブ4 mg＋TCS群とプラセボ＋TCS群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　EASI-75達成率（主要評価項目：16週[検証項目※]）

◆EASI-90達成率(16週)(副次評価項目)

投与16週時のEASI-90達成率は、プラセボ＋TCS群で13.8%(15/109例)、バリシチニブ2 mg＋TCS群で16.5%(18/109例)、バリシチニブ4 mg＋TCS群で24.3%(27/111例)であった。

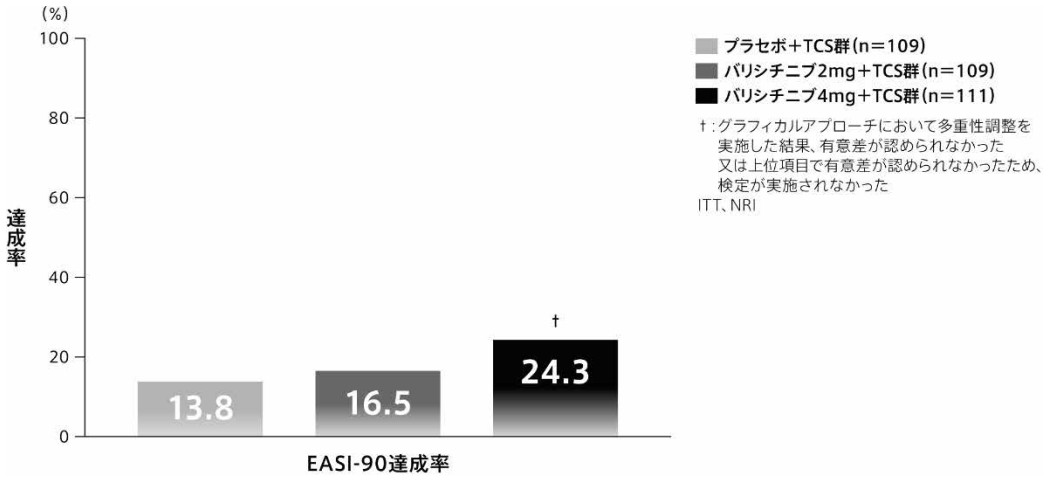


図　EASI-90達成率(副次評価項目:16週)

◆EASI-50達成率(16週)(副次評価項目)

投与16週時のEASI-50達成率は、プラセボ＋TCS群で41.3%(45/109例)、バリシチニブ2 mg＋TCS群で64.2%(70/109例)、バリシチニブ4 mg＋TCS群で70.3%(78/111例)であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ＋TCS群で有意に高かった(いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較)。

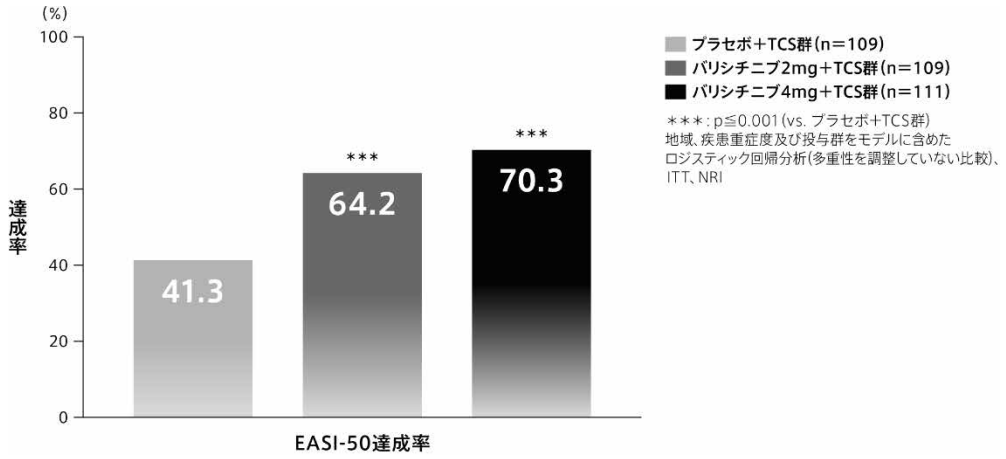


図　EASI-50達成率(副次評価項目:16週)

◆EASIスコア（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ＋TCS群で－45.1%、バリシチニブ2 mg＋TCS群で－58.2%、バリシチニブ4 mg＋TCS群で－67.2%であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ4 mg＋TCS群で有意に低下した（p≦0.001、MMRM）。

※バリシチニブ4 mg＋TCS群とプラセボ＋TCS群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

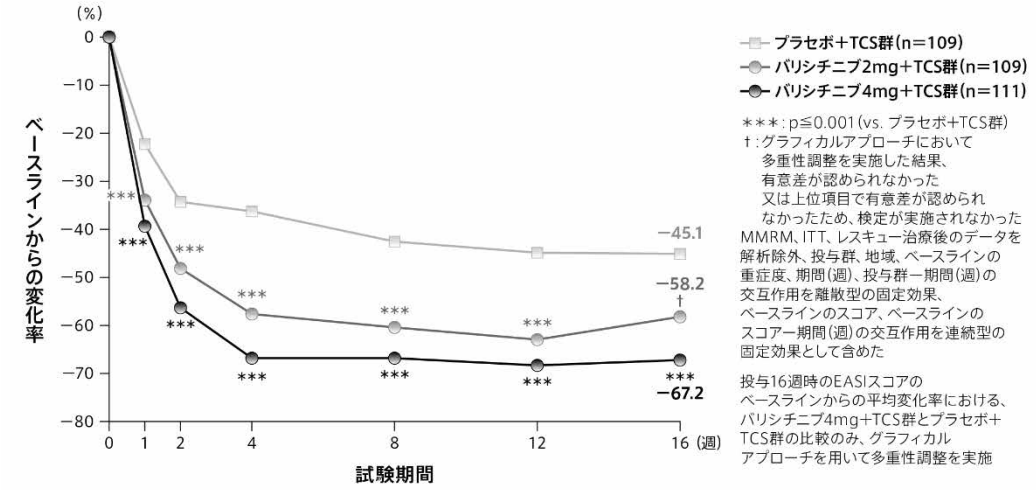


図　EASIスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：16週時）

◆Itch NRSスコア（2・7日・4・16週）（副次評価項目）

投与開始翌日（2日目）のItch NRSスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ＋TCS群で－4.8%、バリシチニブ2 mg＋TCS群で－12.9%、バリシチニブ4 mg＋TCS群で－18.0%であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ＋TCS群で有意に低下した（p≦0.05、p≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

また、投与7日目のItch NRSスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ＋TCS群で－18.1%、バリシチニブ2 mg＋TCS群で－32.9%、バリシチニブ4 mg＋TCS群で－37.8%であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ＋TCS群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

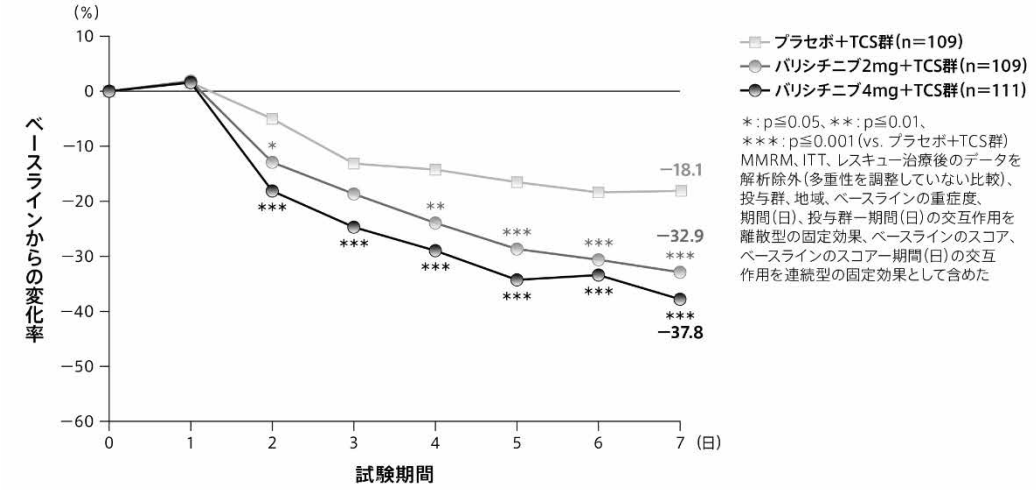


図　Itch NRSスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：2・7日目）

投与16週時のItch NRSスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ＋TCS群で－27.0%、バリシチニブ2 mg＋TCS群で－43.4%、バリシチニブ4 mg＋TCS群で－51.2%であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ＋TCS群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

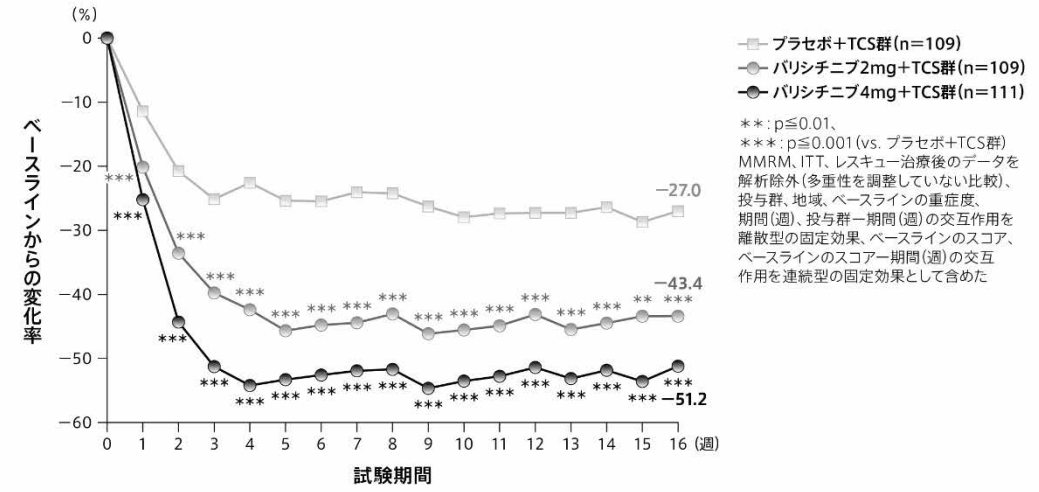


図 Itch NRSスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：1・4・16週時）

◆ベースラインからのItch NRSスコア 4ポイント以上改善達成率（1・2・4・16週）（副次評価項目）

投与16週時のベースラインからのItch NRSスコア 4ポイント以上改善達成率は、プラセボ＋TCS群で20.2%（21/104例）、バリシチニブ2 mg＋TCS群で38.1%（37/97例）、バリシチニブ4 mg＋TCS群で44.0%（44/100例）であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ4 mg＋TCS群で有意に高かった（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※バリシチニブ4 mg＋TCS群とプラセボ＋TCS群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

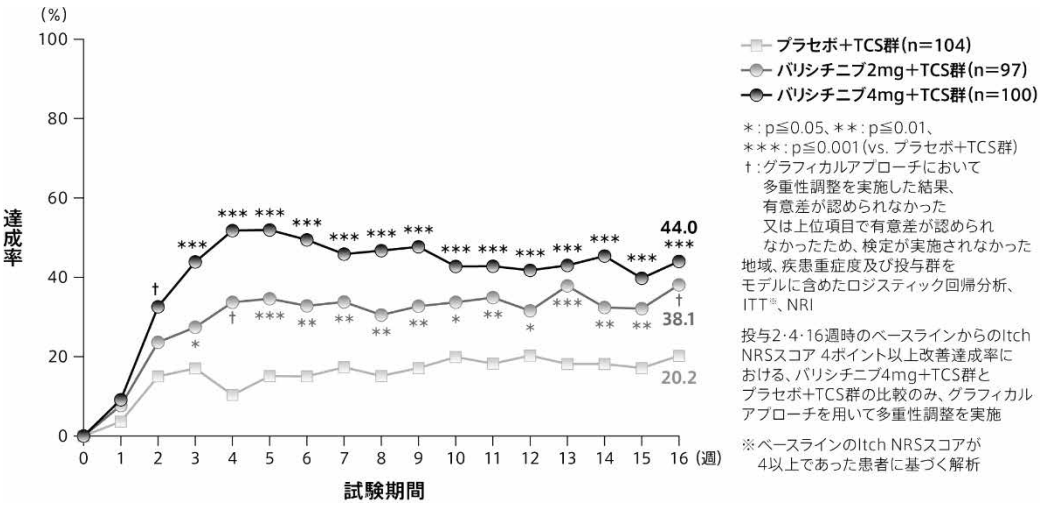
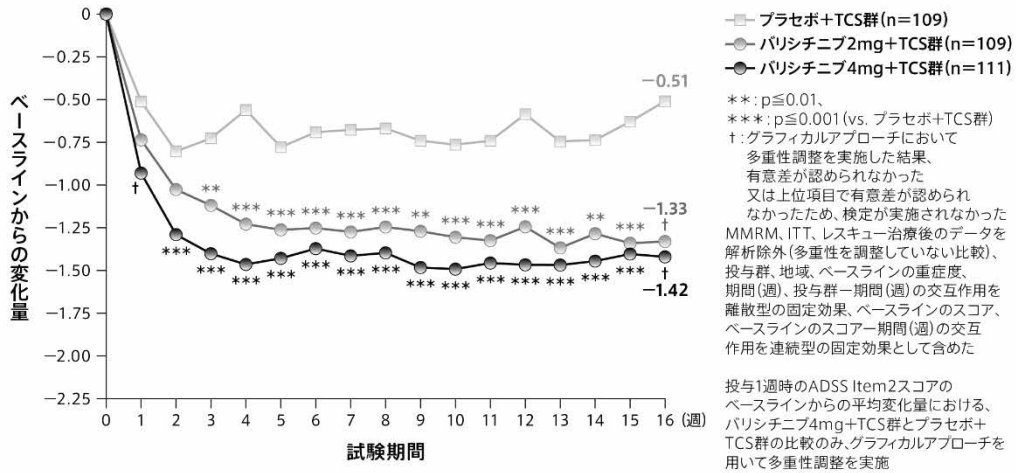


図　ベースラインからのItch NRSスコア 4ポイント以上改善達成率（副次評価項目：1・2・4・16週時）

◆ADSS Item 2スコア(1・16週)(副次評価項目)【参考情報】

投与16週時のADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ＋TCS群で－0.51、バリシチニブ2 mg＋TCS群で－1.33、バリシチニブ4 mg＋TCS群で－1.42であった。



ADSS(Atopic Dermatitis Sleep Scale) Item 2=夜間の覚醒回数をカウント

図　ADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量(副次評価項目:1・16週時)【参考情報】

◆Skin Pain NRSスコア(16週)(副次評価項目)【参考情報】

投与16週時のSkin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ＋TCS群で－2.1、バリシチニブ2 mg＋TCS群で－3.2、バリシチニブ4 mg＋TCS群で－3.7であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ4 mg＋TCS群で有意に低下した(p≦0.001、MMRM)。

※バリシチニブ4 mg＋TCS群とプラセボ＋TCS群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

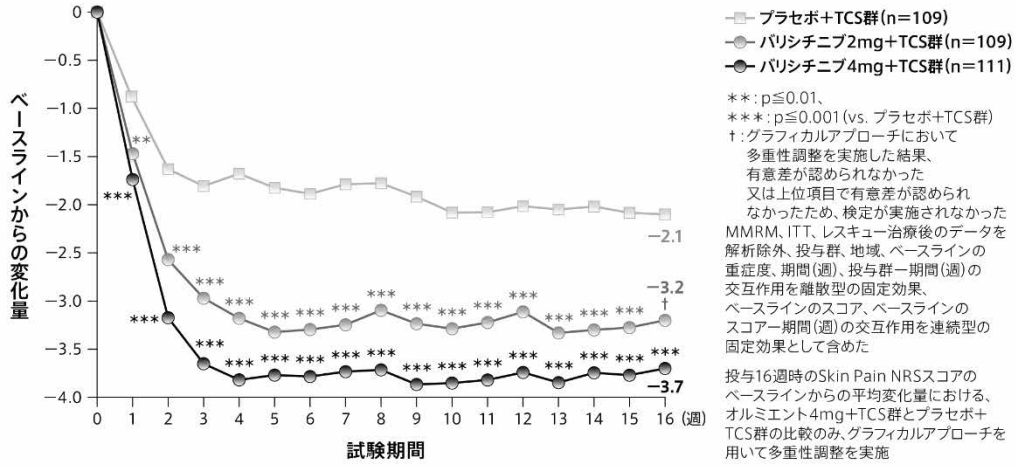


図　Skin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目:16週時)【参考情報】

◆SCORAD−75達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のSCORAD−75達成率は、プラセボ＋TCS群で7.3%（8/109例）、バリシチニブ2 mg＋TCS群で11.0%（12/109例）、バリシチニブ4 mg＋TCS群で18.0%（20/111例）であった。

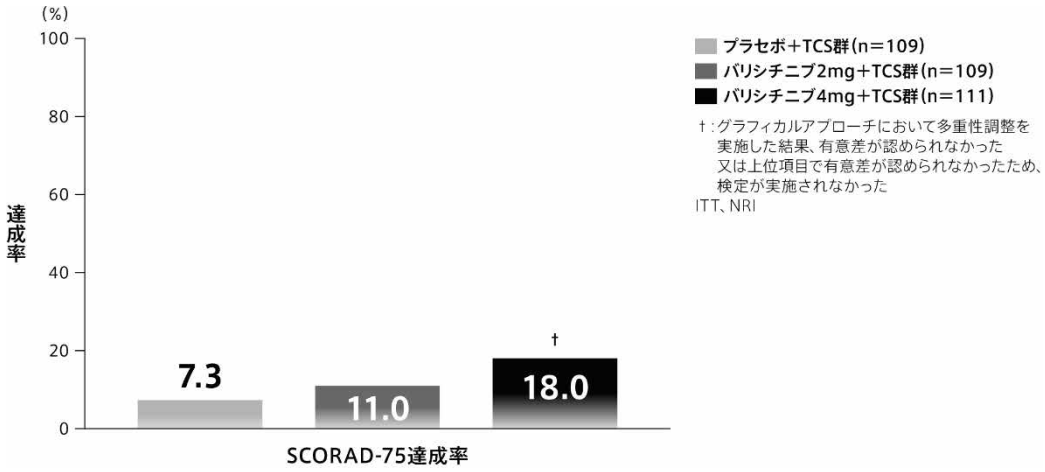


図 SCORAD−75達成率（副次評価項目：16週）

◆DLQIスコア（16週）（副次評価項目）【参考情報】

投与16週時のDLQIスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ＋TCS群で−5.6、バリシチニブ2 mg＋TCS群で−7.5、バリシチニブ4 mg＋TCS群で−8.9であり、プラセボ＋TCS群と比較してバリシチニブ＋TCS群で有意に低下した（p≦0.05、p≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

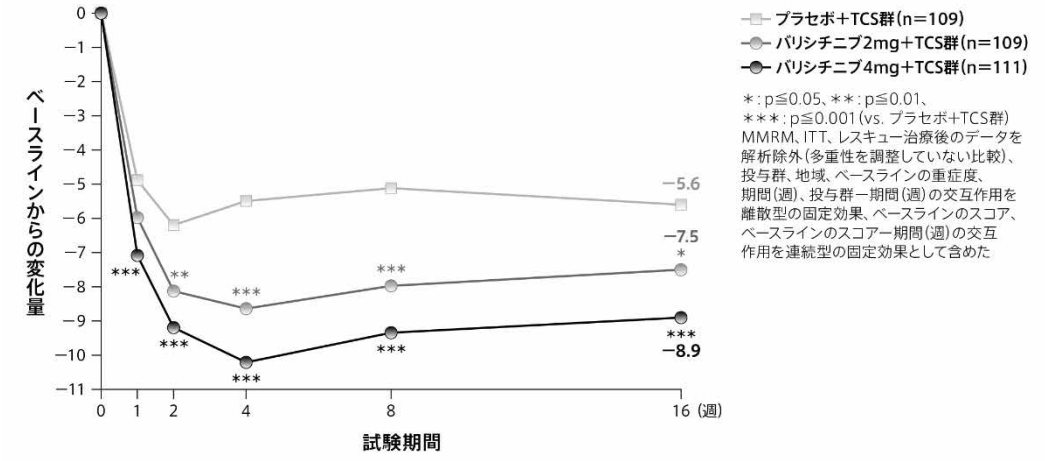


図　DLQIスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目：16週時）【参考情報】

＜安全性＞
投与16週時及び追跡調査期までの有害事象は、プラセボ＋TCS群38.0%（41/108例）、バリシチニブ2 mg＋TCS群56.0%（61/109例）、バリシチニブ4 mg＋TCS群57.7%（64/111例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ＋TCS群3.7%（4/108例）、バリシチニブ2 mg＋TCS群1.8%（2/109例、皮膚裂傷、アトピー性皮膚炎各1例）、バリシチニブ4 mg＋TCS群3.6%（4/111例、喘息、肺塞栓症、白内障、背部痛各1例）に認められ、その事象は下表のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ＋TCS群0.9%（1/108例、術後膿瘍）、バリシチニブ4 mg＋TCS群4.5%（5/111例、中毒性皮疹2例、喘息、肺塞栓症、腹痛各1例）に認められ、バリシチニブ2 mg＋TCS群では認められなかった。
なお、事前に規定した注目すべき有害事象について、感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）の発現割合は、プラセボ＋TCS群24.1%（26/108例）、バリシチニブ2 mg＋TCS群37.6%（41/109例）、バリシチニブ4 mg＋TCS群33.3%（37/111例）であり、重篤な感染症がプラセボ＋TCS群で2例、帯状疱疹がプラセボ＋TCS群で1例、バリシチニブ2 mg＋TCS群で2例、日和見感染がプラセボ＋TCS群で1例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与16週及び追跡調査期まで）

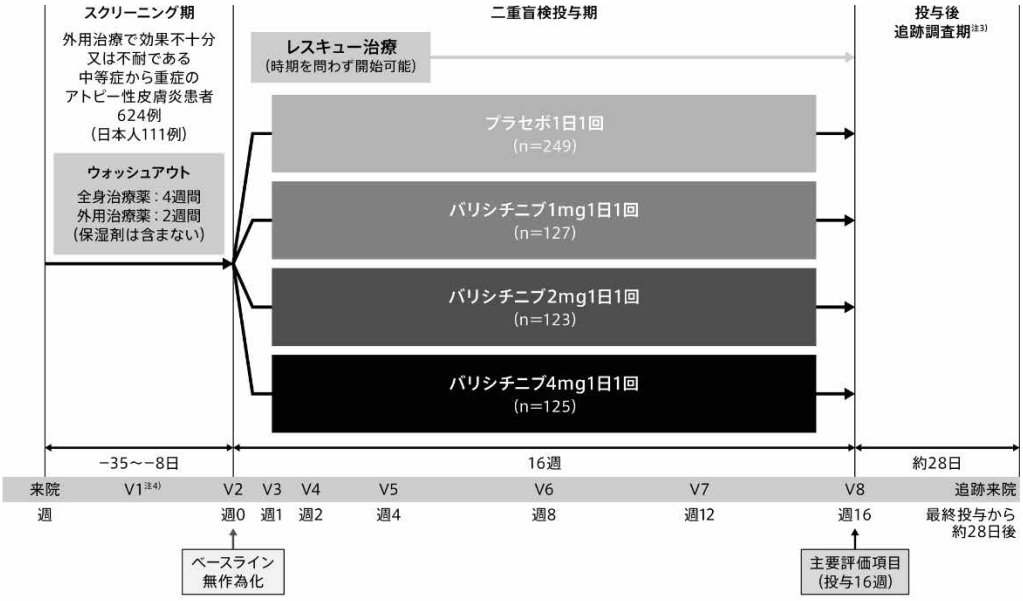
	プラセボ＋TCS群（n=108）	バリシチニブ2 mg＋TCS群（n=109）	バリシチニブ4 mg＋TCS群（n=111）
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
上咽頭炎	13（12.0）	12（11.0）	17（15.3）
毛包炎	0（0）	4（3.7）	6（5.4）
口腔ヘルペス	0（0）	4（3.7）	4（3.6）
単純ヘルペス	3（2.8）	1（0.9）	3（2.7）
上気道感染	2（1.9）	8（7.3）	3（2.7）
膣感染*a	0（0）	1（2.6）	0（0）
ざ瘡	1（0.9）	1（0.9）	4（3.6）
下痢	1（0.9）	1（0.9）	3（2.7）
口腔咽頭痛	3（2.8）	2（1.8）	2（1.8）
アレルギー性鼻炎	3（2.8）	0（0）	0（0）
背部痛	1（0.9）	0（0）	4（3.6）
発熱	3（2.8）	0（0）	1（0.9）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0（0）	3（2.8）	0（0）
希発月経*a	0（0）	0（0）	1（2.8）
重篤な有害事象			
喘息	0（0）	0（0）	1（0.9）
肺塞栓症	0（0）	0（0）	1（0.9）
白内障	0（0）	0（0）	1（0.9）
背部痛	0（0）	0（0）	1（0.9）
椎間板突出	1（0.9）	0（0）	0（0）
腹痛	1（0.9）	0（0）	0（0）
トキソプラズマ性眼感染	1（0.9）	0（0）	0（0）
術後膿瘍	1（0.9）	0（0）	0（0）
皮膚裂傷	0（0）	1（0.9）	0（0）
アトピー性皮膚炎	0（0）	1（0.9）	0（0）

例数（%）
*a 女性特異的な事象に対する分母：プラセボ＋TCS群（n=38）、バリシチニブ2 mg＋TCS群（n=39）、バリシチニブ4 mg＋TCS群（n=36）

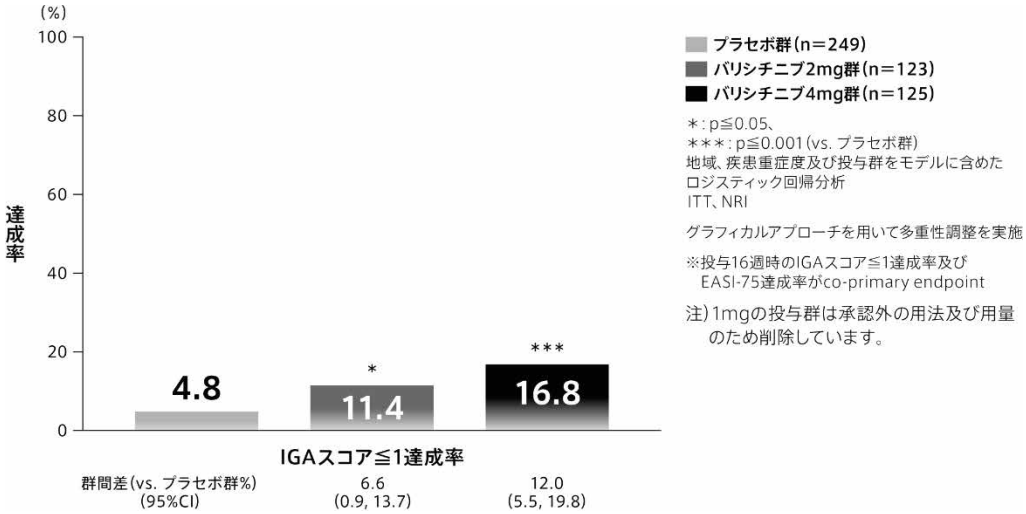
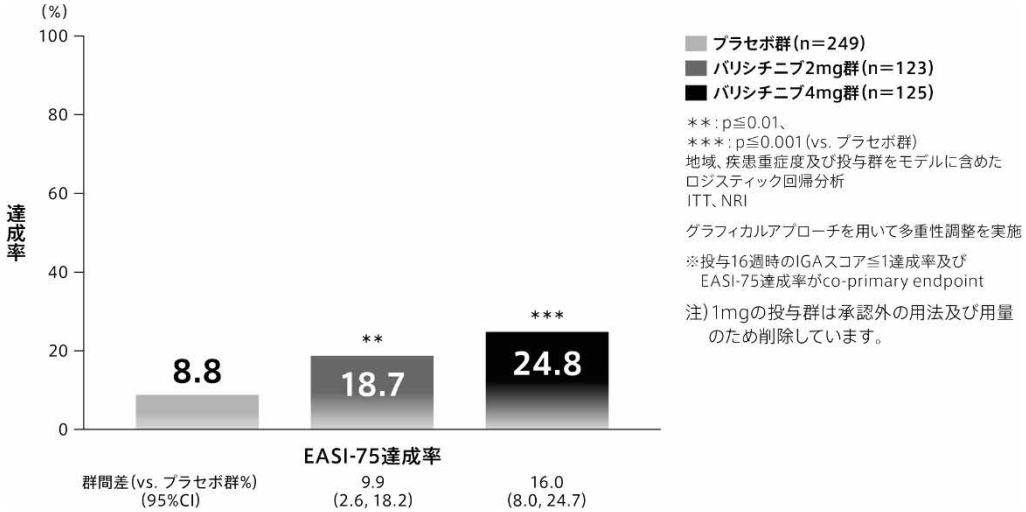
#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑧ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BREEZE-AD1［JAHL］試験）[15、16]

効力が中等度以上の外用コルチコステロイドに対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 624 例を対象に、単剤でバリシチニブ 1、2 又は 4 mg[#] 1 日 1 回、もしくはプラセボを投与した。624 例中、日本人被験者 111 例が含まれた。

目的	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、バリシチニブ1 mg、2 mg及び4 mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。
対象	外用治療で効果不十分又は不耐である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者624例、うち日本人111例
主な選択基準	・同意取得時に18歳以上 ・スクリーニングの12ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づきアトピー性皮膚炎と診断されている ・スクリーニング（Visit 1）及び無作為割付（Visit 2）の両時点で、以下のすべてを満たす中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 － EASIスコアが16以上 － IGAスコアが3以上 －皮膚病変の割合がBSAの10%以上 ・既存の外用治療に対して効果不十分又は不耐［効力が中等度以上のステロイド外用剤（TCS）を少なくとも4週間以上又は製品の処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間を使用後に良好な疾患コントロールを達成できなかった、又はスクリーニング前6ヵ月以内のシクロスポリン、メトトレキサート※、アザチオプリン※、及びミコフェノール酸モフェチル※などのアトピー性皮膚炎に対する全身治療で効果が得られなかった、又は治験担当医師が再治療によるベネフィットを上回ると判断する、臨床的に重要なTCSの副作用（皮膚萎縮、アレルギー反応、全身的影響など）の既往がある］の記録がある ※本邦では、効能又は効果として「アトピー性皮膚炎」は未承認
主な除外基準	・アトピー性皮膚炎に対する治験薬の治療効果の評価に影響を与える可能性がある皮膚症状（乾癬、エリテマトーデスなど）を併発している ・外用又は全身性の抗生物質による治療を要する活動性の皮膚感染症を有する、もしくは当該感染症の治療中である ・以下に該当するヘルペス性状湿疹の既往がある －スクリーニング前12ヵ月以内の発症 －過去に2回以上の発症
試験デザイン	多施設共同※、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験 ※ 84施設（チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリア、メキシコ、ロシア、インド、日本、台湾）  注3）治験薬最終投与から約28日後に、BREEZE-AD3（JAHN）試験に移行しない場合のみ、追跡調査期へ移行した。 注4）V1に結核感染の評価のためにPPD検査を実施した患者を、V1（PPD接種）後48～72時間に再来院させ、PPD検査結果を判読した。 PPD＝精製ツベルクリン、V＝Visit 図　試験デザイン

投与方法	前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期にウォッシュアウト[全身治療薬:4週間、外用治療薬:2週間(保湿剤は含まない)]を行い、その後、プラセボ、もしくはバリシチニブ1 mg、2 mg、4 mgを16週間1日1回経口投与した。また、16週間の治験薬投与後、4週間の追跡調査期を設けた。バリシチニブ4 mgに割り付けられた患者のうち、腎機能障害(eGFRが40～＜60 mL/分/1.73 m^2と定義)のある患者には、バリシチニブ2 mgを投与した。なお、治験薬投与期間中は時期を問わずレスキュー治療の実施を許容し、一次レスキュー治療薬をTCS(トリアムシノロン0.1%クリーム、ヒドロコルチゾン2.5%軟膏、又は同程度の効力のもの)とした。
評価項目	有効性 ＜主要評価項目:検証項目＞ ・IGAスコア≦1達成率(16週)※1、※2 ・EASI-75達成率(16週)※1 ※1 投与16週時のIGAスコア≦1達成率及びEASI-75達成率がco-primary endpoint ※2 IGAが0又は1かつベースラインからの2ポイント以上の改善を達成した患者の割合 ＜主な副次評価項目＞ ・EASI-90達成率(16週) ・EASIスコアのベースラインからの変化率(16週) ・ベースラインからのItch NRSスコア 4ポイント以上改善達成率(1・2・4・16週)※3 ・SCORAD-75達成率(16週) ・ADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量(1・16週) ・Skin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量(16週) ※3 ベースラインのItch NRSスコアが4以上であった患者に基づく解析 ＜その他の副次評価項目＞ ・Itch NRSスコアのベースラインからの変化率(7日・16週) ・EASI-50達成率(16週) ・DLQIスコアのベースラインからの変化量(16週) など 安全性 ・有害事象(投与16週間及び追跡調査期間)
解析計画	治療効果に関する検定は、特段の記載(例:グラフィカルアプローチなど)がない限り、いずれも両側有意水準を5%として実施した。 地域、疾患重症度及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行い、割合、割合差及び割合差の95%CIを示した。経時的な連続変数の評価では、MMRMを使用した。本モデルには、投与群、地域、ベースラインの重症度、期間、投与群－期間の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコア－期間の交互作用を連続型の固定効果として含めた。投与群間の統計学的比較には、LSMのType III検定を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。 本試験ではITTを対象に解析を行い、欠測値に関して、離散変数のNRI解析では、試験又は治験薬投与を中止した患者は中止時以降、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療以降、無効例として解析した。連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなしMMRM解析を行った。さらに、全体集団の統計解析に加え、日本人部分集団についてのサブグループ解析も、事前に計画した。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、グラフによる多重検定法(グラフィカルアプローチ)を用いて多重性を調整した解析を行った。主要評価項目はco-primary 評価項目であり、ある用量において、IGAスコア≦1達成率及びEASI-75達成率がともに統計学的に有意である場合に、その用量における優越性が検証されたとした。本試験では、感染症(結核、帯状疱疹、日和見感染を含む)などを注目すべき有害事象として事前に規定した。

結果	＜有効性＞ ◆IGAスコア≦1達成率（16週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与16週時のIGAスコア≦1達成率は、プラセボ群で4.8%（12/249例）、バリシチニブ2 mg群で11.4%（14/123例）、バリシチニブ4 mg群で16.8%（21/125例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ2 mg群及びバリシチニブ4 mg群で優越性が検証された（p≦0.05、p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 ※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　IGAスコア≦1達成率（主要評価項目：16週[検証項目※]） ◆EASI-75達成率（16週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与16週時のEASI-75達成率は、プラセボ群で8.8%（22/249例）、バリシチニブ2 mg群で18.7%（23/123例）、バリシチニブ4 mg群で24.8%（31/125例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ2 mg群及びバリシチニブ4 mg群で優越性が検証された（p≦0.01、p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 ※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　EASI-75達成率（主要評価項目：16週[検証項目※]）

◆EASI-90達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASI-90達成率は、プラセボ群で4.8%（12/249例）、バリシチニブ2 mg群で10.6%（13/123例）、バリシチニブ4 mg群で16.0%（20/125例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

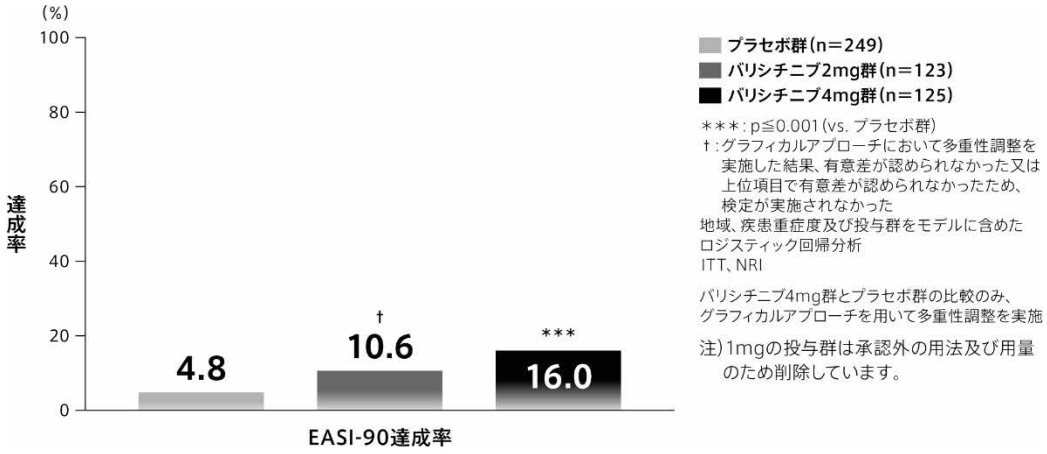


図　EASI-90達成率（副次評価項目：16週）

◆EASI-50達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASI-50達成率は、プラセボ群で15.3%（38/249例）、バリシチニブ2 mg群で30.1%（37/123例）、バリシチニブ4 mg群で41.6%（52/125例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった（いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。

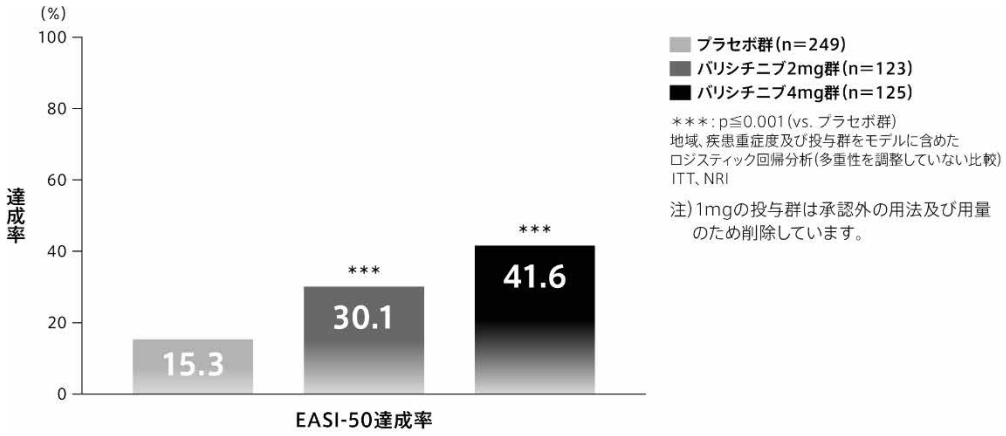


図　EASI-50達成率（副次評価項目：16週）

◆EASIスコア（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－34.8%、バリシチニブ2 mg群で－51.9%、バリシチニブ4 mg群で－59.4%であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に低下した（p≦0.001、MMRM）。

※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

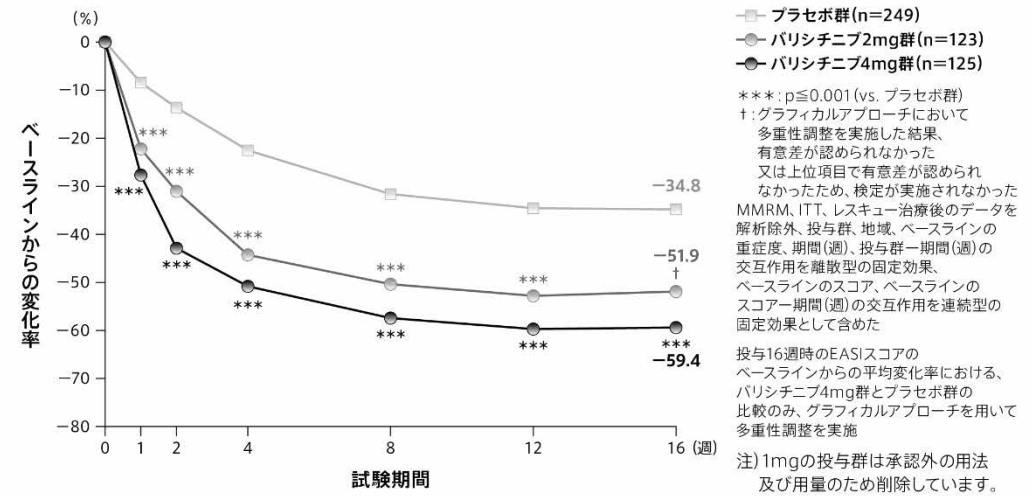


図　EASIスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：16週時）

◆Itch NRSスコア（7日・16週）（副次評価項目）

投与7日目のItch NRSスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－0.6%、バリシチニブ2 mg群で－16.0%、バリシチニブ4 mg群で－25.7%であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

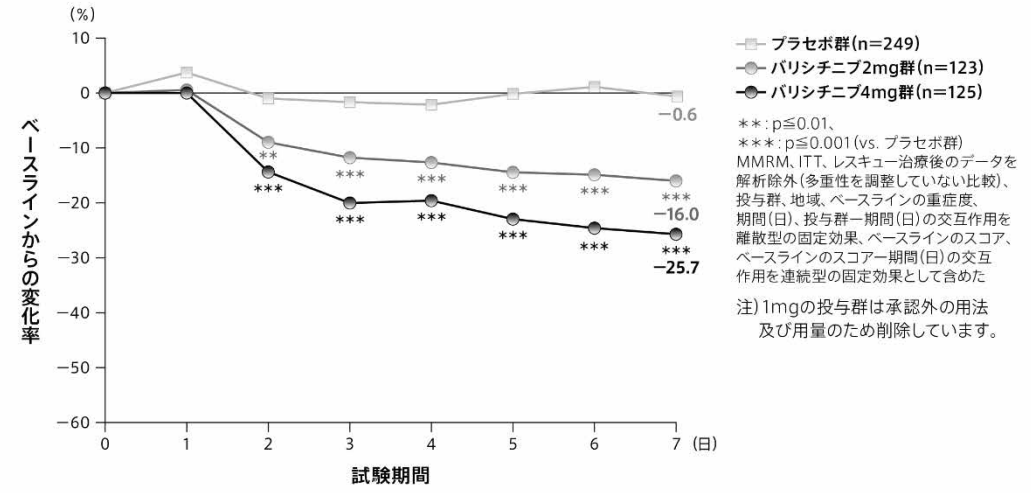


図　Itch NRSスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：7日目）

投与16週時のItch NRSスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－12.0%、バリシチニブ2 mg群で－29.4%、バリシチニブ4 mg群で－36.6%であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（p≦0.05、p≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

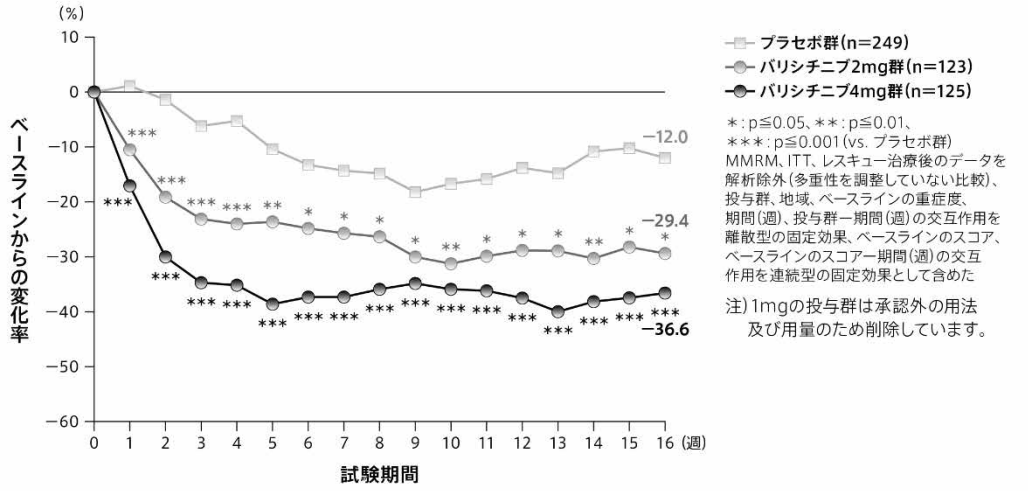


図　Itch NRSスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：1・16週時）

◆ベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率（1・2・4・16週）（副次評価項目）

投与16週時のベースラインからのItch NRSスコアが4ポイント以上改善達成率は、プラセボ群で7.2%（16/222例）、バリシチニブ2 mg群で12.0%（12/100例）、バリシチニブ4 mg群で21.5%（23/107例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

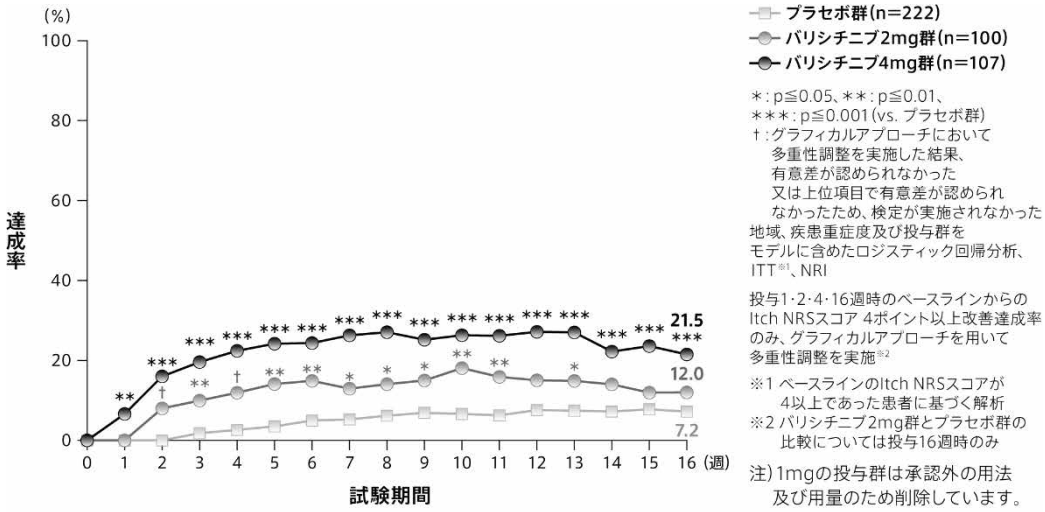
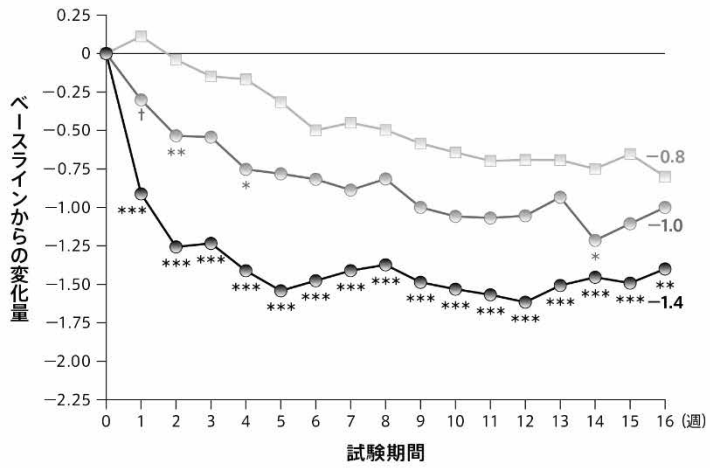


図　ベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率（副次評価項目：1・2・4・16週時）

◆ADSS Item 2スコア(1・16週)(副次評価項目)【参考情報】

投与16週時のADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で−0.8、バリシチニブ2 mg群で−1.0、バリシチニブ4 mg群で−1.4であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に低下した(p≦0.01、MMRM)。

※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施



プラセボ群(n=249)
バリシチニブ2mg群(n=123)
バリシチニブ4mg群(n=125)

＊:p≦0.05、＊＊:p≦0.01、
＊＊＊:p≦0.001(vs. プラセボ群)
†:グラフィカルアプローチにおいて
多重性調整を実施した結果、
有意差が認められなかった
又は上位項目で有意差が認められ
なかったため、検定が実施されなかった

MMRM、ITT、レスキュー治療後のデータを解析除外、投与群、地域、ベースラインの重症度、期間(週)、投与群ー期間(週)の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコアー期間(週)の交互作用を連続型の固定効果として含めた

投与1・16週時のADSS Item 2スコアのベースラインからの平均変化量における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

注)1mgの投与群は承認外の用法及び用量のため削除しています。

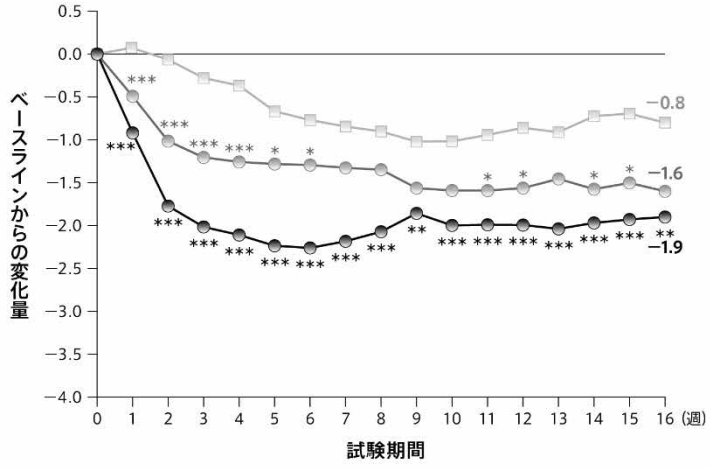
ADSS(Atopic Dermatitis Sleep Scale) Item 2=夜間の覚醒回数をカウント

図　ADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量(副次評価項目:1・16週時)【参考情報】

◆Skin Pain NRSスコア(16週)(副次評価項目)【参考情報】

投与16週時のSkin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で−0.8、バリシチニブ2 mg群で−1.6、バリシチニブ4 mg群で−1.9であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に低下した(p≦0.01、MMRM)。

※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施



プラセボ群(n=249)
バリシチニブ2mg群(n=123)
バリシチニブ4mg群(n=125)

＊:p≦0.05、＊＊:p≦0.01、
＊＊＊:p≦0.001(vs. プラセボ群)

MMRM、ITT、レスキュー治療後のデータを解析除外、投与群、地域、ベースラインの重症度、期間(週)、投与群ー期間(週)の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコアー期間(週)の交互作用を連続型の固定効果として含めた

投与16週時のSkin Pain NRSスコアのベースラインからの平均変化量における、バリシチニブ4mg群とプラセボ群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

注)1mgの投与群は承認外の用法及び用量のため削除しています。

図　Skin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目:16週時)【参考情報】

◆SCORAD-75達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のSCORAD-75達成率は、プラセボ群で1.2%（3/249例）、バリシチニブ2 mg群で7.3%（9/123例）、バリシチニブ4 mg群で10.4%（13/125例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった（p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※バリシチニブ4 mg群とプラセボ群の比較のみ、グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

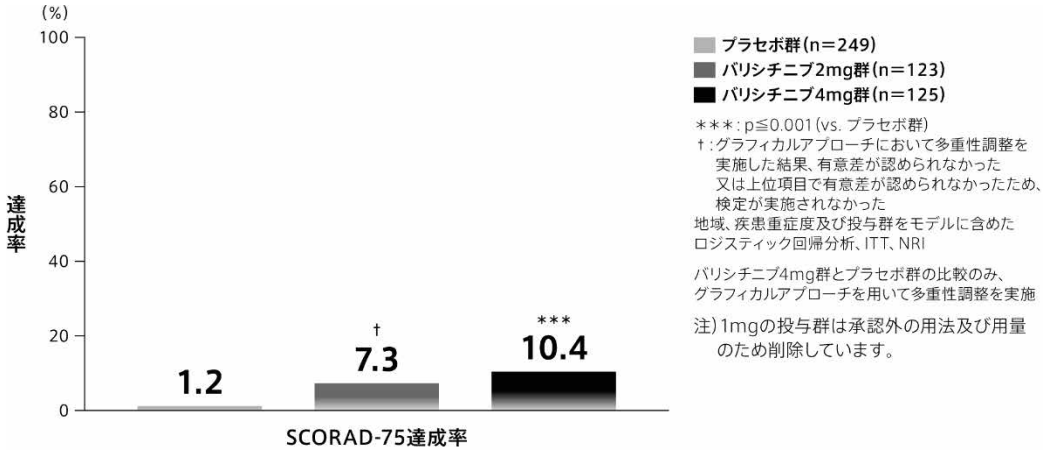


図 SCORAD-75達成率（副次評価項目：16週）

◆DLQIスコア（16週）（副次評価項目）【参考情報】

投与16週時のDLQIスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－2.5、バリシチニブ2 mg群で－4.3、バリシチニブ4 mg群で－6.8であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（p≦0.05、p≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

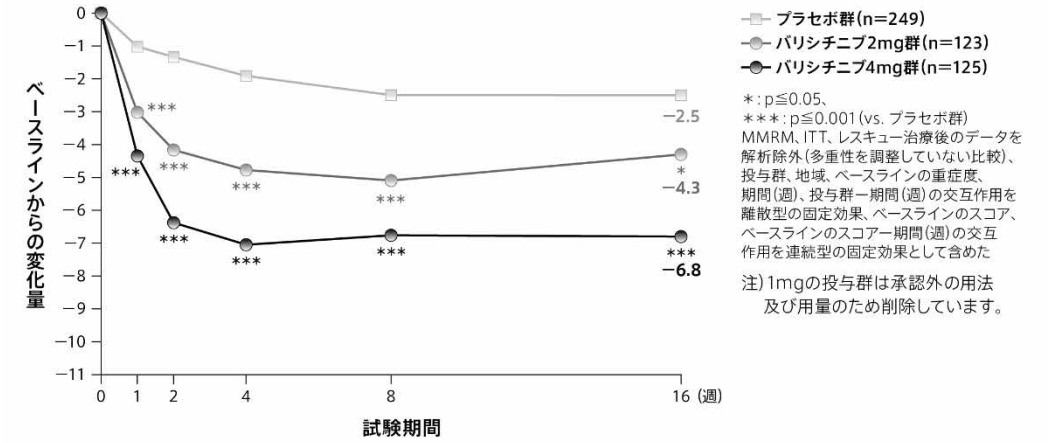


図　DLQIスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目：16週時）【参考情報】

＜安全性＞

投与16週及び追跡調査期までの有害事象は、プラセボ群54.2%（135/249例）、バリシチニブ2 mg群57.7%（71/123例）、バリシチニブ4 mg群58.4%（73/125例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群2.4%（6/249例）、バリシチニブ4 mg群1.6%（2/125例、アルコール中毒、アトピー性皮膚炎各1例）に認められ、その事象は下表のとおりであり、バリシチニブ2 mg群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群1.6%（4/249例、肺炎、乳癌、乳頭様甲状腺癌、浮動性めまい各1例、バリシチニブ2 mg群0.8%（1/123例、上咽頭炎）、バリシチニブ4 mg群0.8%（1/125例、血尿）に認められた。

なお、事前に規定した注目すべき有害事象について、感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）の発現割合は、プラセボ群29.3%（73/249例）、バリシチニブ2 mg群31.7%（39/123例）、バリシチニブ4 mg群34.4%（43/125例）であり、帯状疱疹がバリシチニブ2 mg群で1例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与16週及び追跡調査期まで）

	プラセボ群 （n=249）	バリシチニブ2 mg群 （n=123）	バリシチニブ4 mg群 （n=125）
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
上咽頭炎	26（10.4）	12（9.8）	12（9.6）
頭痛	16（6.4）	14（11.4）	10（8.0）
下痢	7（2.8）	0（0）	4（3.2）
上気道感染	6（2.4）	3（2.4）	4（3.2）
単純ヘルペス	2（0.8）	1（0.8）	4（3.2）
ざ瘡	3（1.2）	3（2.4）	2（1.6）
尿路感染	4（1.6）	2（1.6）	4（3.2）
インフルエンザ	4（1.6）	4（3.3）	2（1.6）
上腹部痛	1（0.4）	2（1.6）	3（2.4）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（0.8）	1（0.8）	4（3.2）
咽頭炎	1（0.4）	4（3.3）	1（0.8）
腹痛	1（0.4）	3（2.4）	0（0）
疲労	1（0.4）	1（0.8）	3（2.4）
発熱	0（0）	3（2.4）	1（0.8）
胃腸炎	1（0.4）	0（0）	3（2.4）
カポジ水痘様発疹	0（0）	1（0.8）	3（2.4）
鼻炎	2（0.8）	0（0）	3（2.4）
咳嗽	2（0.8）	0（0）	4（3.2）
膣感染*a	0（0）	1（2.4）	0（0）
月経困難症*a	1（1.0）	1（2.4）	0（0）
不正子宮出血*a	0（0）	0（0）	1（2.4）
重篤な有害事象			
アルコール中毒	0（0）	0（0）	1（0.8）
鎖骨骨折	1（0.4）	0（0）	0（0）
肋骨骨折	1（0.4）	0（0）	0（0）
アトピー性皮膚炎	2（0.8）	0（0）	1（0.8）
乳癌	1（0.4）	0（0）	0（0）
乳頭様甲状腺癌	1（0.4）	0（0）	0（0）
自殺企図	1（0.4）	0（0）	0（0）

例数（%）

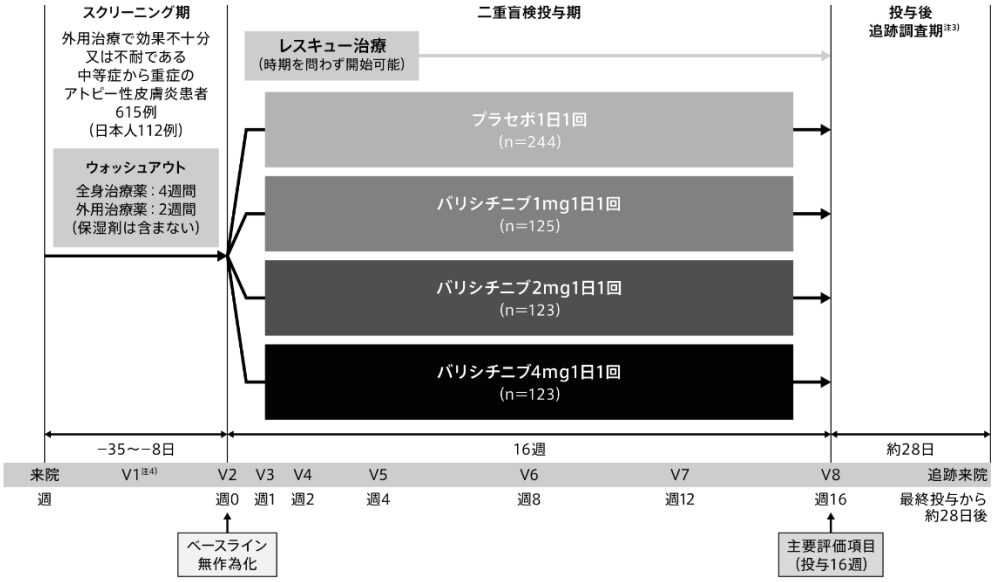
*a 女性特異的な事象に対する分母：プラセボ群（n=101）、バリシチニブ2 mg群（n=41）、バリシチニブ4 mg群（n=42）

注）1 mgの投与群は承認外の用法及び用量のため削除した。

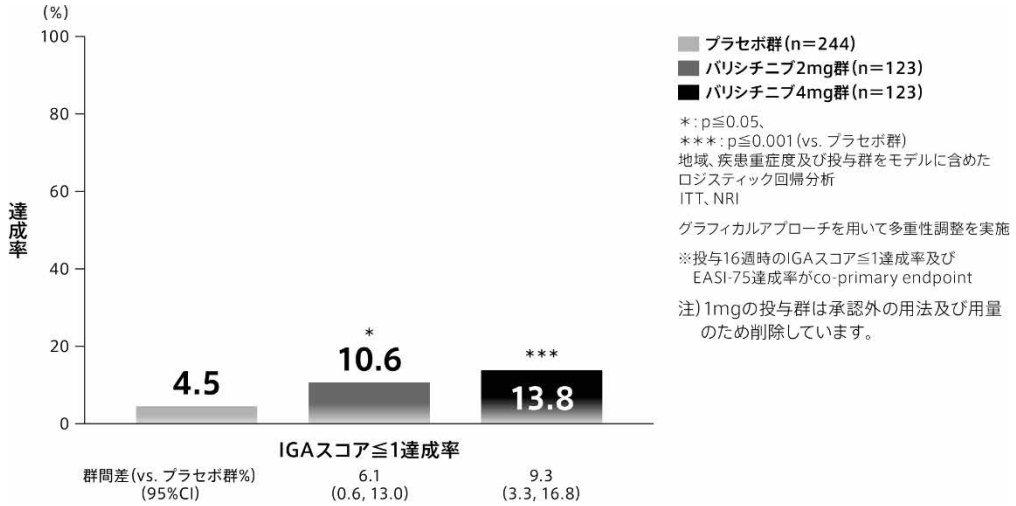
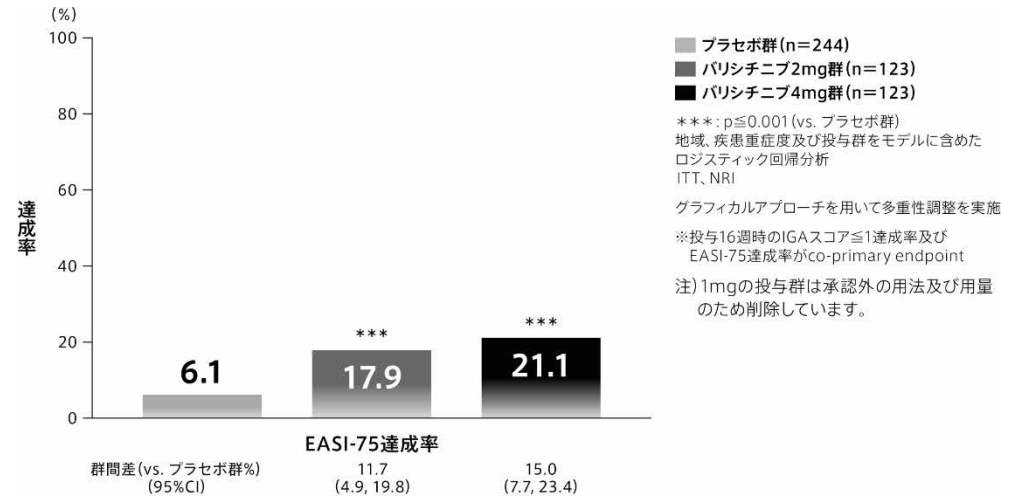
#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑨ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BREEZE-AD2[JAHM]試験）[16、17)]

効力が中等度以上の外用コルチコステロイドに対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 615 例を対象に、単剤でバリシチニブ 1、2 又は 4 mg[#)] 1 日 1 回、もしくはプラセボを投与した。615 例中、日本人被験者 112 例が含まれた。

目的	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、バリシチニブ1 mg、2 mg及び4 mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。
対象	外用治療で効果不十分又は不耐である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者615例、うち日本人112例
主な選択基準	・同意取得時に18歳以上 ・スクリーニングの12ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づきアトピー性皮膚炎と診断されている ・スクリーニング（Visit 1）及び無作為割付（Visit 2）の両時点で、以下のすべてを満たす中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 － EASIスコアが16以上 － IGAスコアが3以上 －皮膚病変の割合がBSAの10%以上 ・既存の外用治療に対して効果不十分又は不耐[効力が中等度以上のステロイド外用剤（TCS）を少なくとも4週間以上又は製品の処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間を使用後に良好な疾患コントロールを達成できなかった、又はスクリーニング前6ヵ月以内のシクロスポリン、メトトレキサート※、アザチオプリン※、及びミコフェノール酸モフェチル※などのアトピー性皮膚炎に対する全身治療で効果が得られなかった、又は治験担当医師が再治療によるベネフィットを上回ると判断する、臨床的に重要なTCSの副作用（皮膚萎縮、アレルギー反応、全身的影響など）の既往がある]の記録がある ※ 本邦では、効能又は効果として「アトピー性皮膚炎」は未承認
主な除外基準	・アトピー性皮膚炎に対する治験薬の治療効果の評価に影響を与える可能性がある皮膚症状（乾癬、エリテマトーデスなど）を併発している ・外用又は全身性の抗生物質による治療を要する活動性の皮膚感染症を有する、もしくは当該感染症の治療中である ・以下に該当するヘルペス性状湿疹の既往がある －スクリーニング前12ヵ月以内の発症 －過去に2回以上の発症
試験デザイン	多施設共同※、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験 ※80施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ハンガリー、イスラエル、日本、韓国、ポーランド、スペイン、スイス）  注3）治験薬最終投与から約28日後に、BREEZE-AD3(JAHN)試験に移行しない場合のみ、追跡調査期へ移行した。 注4）V1に結核感染の評価のためにPPD検査を実施した患者を、V1（PPD接種）後48〜72時間に再来院させ、PPD検査結果を判読した。 PPD＝精製ツベルクリン、V＝Visit 図 試験デザイン

投与方法	前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期にウォッシュアウト[全身治療薬:4週間、外用治療薬:2週間(保湿剤は含まない)]を行い、その後、プラセボ、バリシチニブ1 mg、2 mg、4 mgを16週間1日1回経口投与した。また、16週間の治験薬投与後、4週間の追跡調査期を設けた。バリシチニブ4 mgに割り付けられた患者のうち、腎機能障害(eGFRが40～＜60 mL/分/1.73 m^2と定義)のある患者には、バリシチニブ2 mgを投与した。なお、治験薬投与期間中は時期を問わずレスキュー治療の実施を許容し、一次レスキュー治療薬をTCS(トリアムシノロン0.1%クリーム、ヒドロコルチゾン2.5%軟膏、又は同程度の効力のもの)とした。
評価項目	有効性 ＜主要評価項目:検証項目＞ ・IGAスコア≦1達成率(16週)※1、※2 ・EASI-75達成率(16週)※1 ※1 投与16週時のIGAスコア≦1達成率及びEASI-75達成率がco-primary endpoint ※2 IGAが0又は1かつベースラインからの2ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 ＜主な副次評価項目＞ ・EASI-90達成率(16週) ・EASIスコアのベースラインからの変化率(16週) ・ベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率(1・2・4・16週)※3 ・SCORAD-75達成率(16週) ・ADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量(1・16週) ・Skin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量(16週) ※3 ベースラインのItch NRSスコアが4以上であった患者に基づく解析 ＜その他の副次評価項目＞ ・Itch NRSスコアのベースラインからの変化率(7日・16週) ・EASI-50達成率(16週) ・DLQIスコアのベースラインからの変化量(16週) など 安全性 ・有害事象(投与16週間及び追跡調査期間)
解析計画	治療効果に関する検定は、特段の記載(例:グラフィカルアプローチなど)がない限り、いずれも両側有意水準を5%として実施した。 地域、疾患重症度及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行い、割合、割合差及び割合差の95%CIを示した。経時的な連続変数の評価では、MMRMを使用した。本モデルには、投与群、地域、ベースラインの重症度、期間、投与群－期間の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコア－期間の交互作用を連続型の固定効果として含めた。投与群間の統計学的比較には、LSMのType III検定を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。 本試験ではITTを対象に解析を行い、欠測値に関して、離散変数のNRI解析では、試験又は治験薬投与を中止した患者は中止時以降、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療以降、無効例として解析した。連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなしMMRM解析を行った。さらに、全体集団の統計解析に加え、日本人部分集団についてのサブグループ解析も、事前に計画した。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、グラフによる多重検定法(グラフィカルアプローチ)を用いて多重性を調整した解析を行った。主要評価項目はco-primary評価項目であり、ある用量において、IGAスコア≦1達成率及びEASI-75達成率がともに統計学的に有意である場合に、その用量における優越性が検証されたとした。本試験では、感染症(結核、帯状疱疹、日和見感染を含む)などを注目すべき有害事象として事前に規定した。

結果	＜有効性＞ ◆IGAスコア≦1達成率（16週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与16週時のIGAスコア≦1達成率は、プラセボ群で4.5%（11/244例）、バリシチニブ2 mg群で10.6%（13/123例）、バリシチニブ4 mg群で13.8%（17/123例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ2 mg群及びバリシチニブ4 mg群で優越性が検証された（p≦0.05、p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 ※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　IGAスコア≦1達成率（主要評価項目：16週[検証項目※]） ◆EASI-75達成率（16週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与16週時のEASI-75達成率は、プラセボ群で6.1%（15/244例）、バリシチニブ2 mg群で17.9%（22/123例）、バリシチニブ4 mg群で21.1%（26/123例）、であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ2 mg及びバリシチニブ4 mg群で優越性が検証された（いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析）。 ※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　EASI-75達成率（主要評価項目：16週[検証項目※]）

◆EASI-90達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASI-90達成率は、プラセボ群で2.5%（6/244例）、バリシチニブ2 mg群で8.9%（11/123例）、バリシチニブ4 mg群で13.0%（16/123例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった（p≦0.01、p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

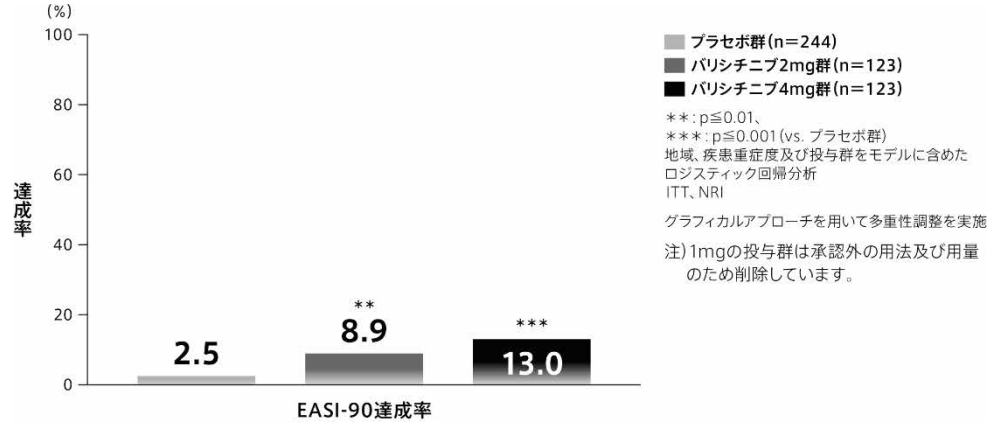


図　EASI-90達成率（副次評価項目：16週）

◆EASI-50達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASI-50達成率は、プラセボ群で12.3%（30/244例）、バリシチニブ2 mg群で27.6%（34/123例）、バリシチニブ4 mg群で29.3%（36/123例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった（いずれもp≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。

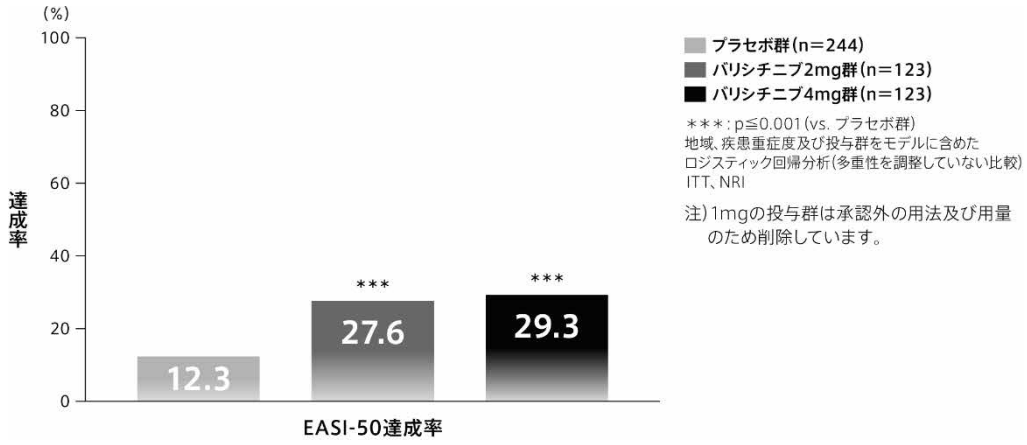


図　EASI-50達成率（副次評価項目：16週）

◆EASIスコア（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASIスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群－28.9%、バリシチニブ2 mg群で－54.8%、バリシチニブ4 mg群で－54.9%であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

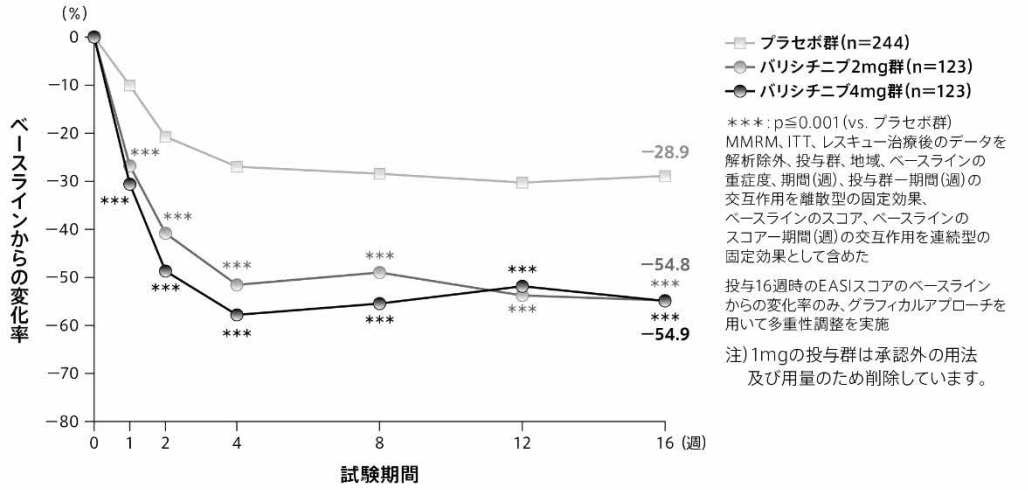


図　EASIスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：16週時）

◆Itch NRSスコア（7日・16週）（副次評価項目）

投与7日目のItch NRSスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で2.2%、バリシチニブ2 mg群で－14.2%、バリシチニブ4 mg群で－18.4%であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

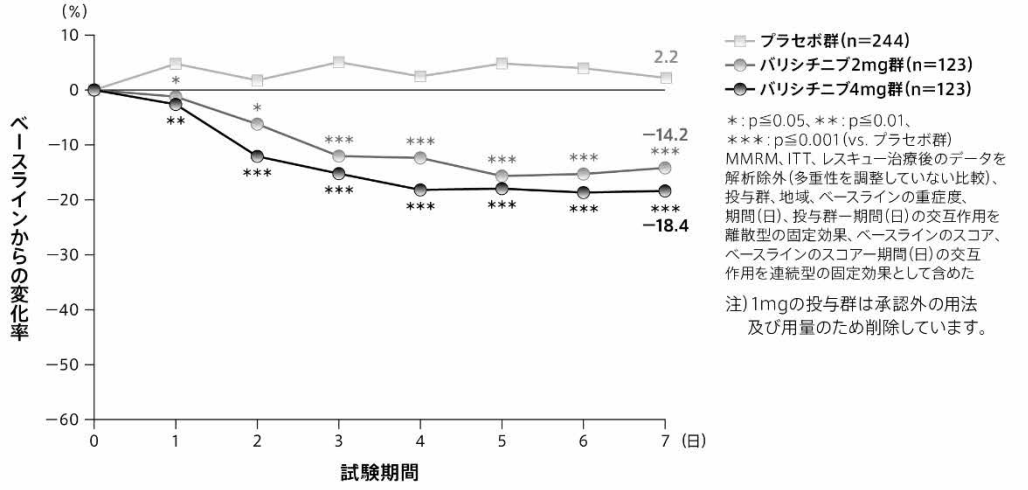


図　Itch NRSスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：7日目）

投与16週時のItch NRSスコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－16.6%、バリシチニブ2 mg群で－47.2%、バリシチニブ4 mg群で－46.9%であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

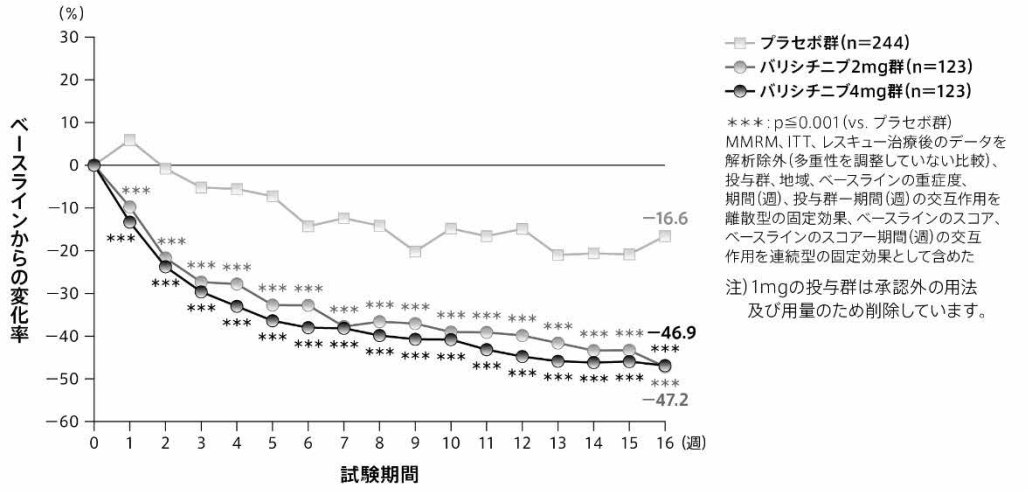


図 Itch NRSスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目：1・16週）

◆ベースラインからのItch NRSスコア 4ポイント以上改善達成率（1・2・4・16週）（副次評価項目）

投与16週時のベースラインからのItch NRSスコア　4ポイント以上改善達成率は、プラセボ群で4.7%（10/213例）、バリシチニブ2 mg群で15.1%（16/106例）、バリシチニブ4 mg群で18.7%（20/107例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった（p≦0.01、p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

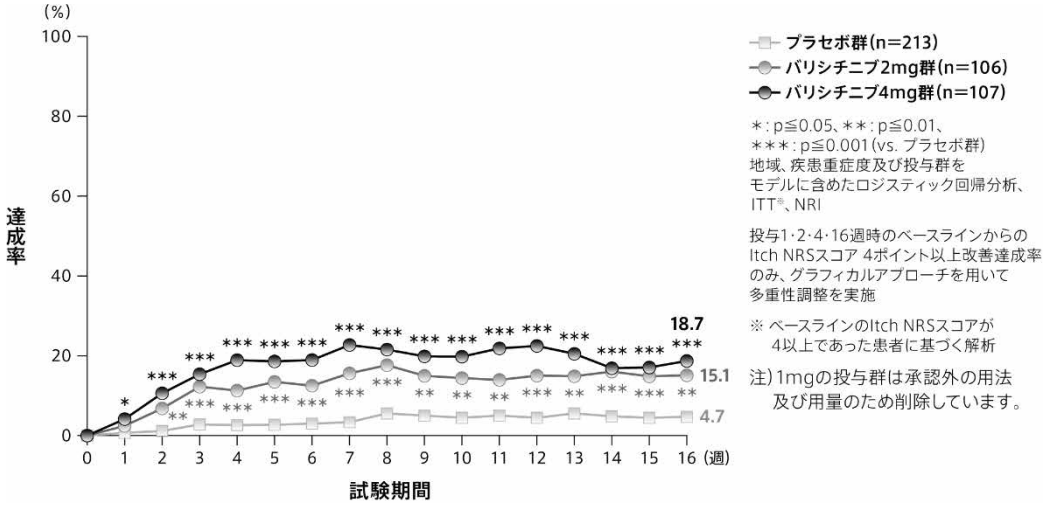
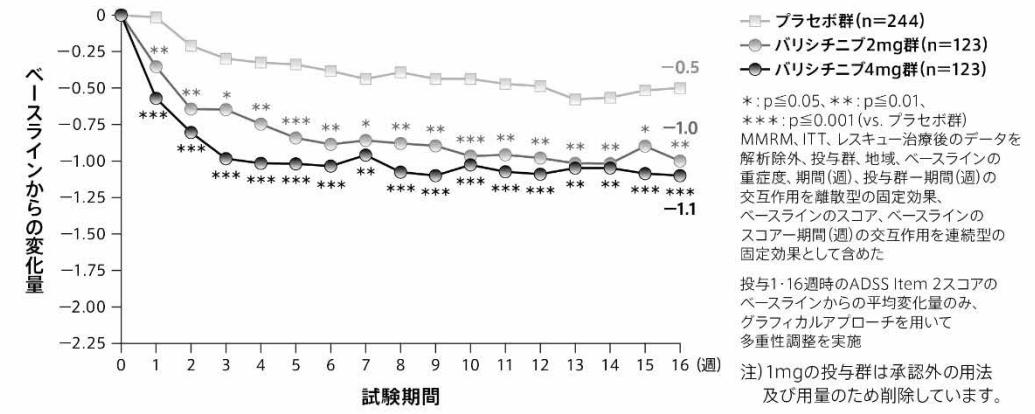


図　ベースラインからのItch NRSスコア 4ポイント以上改善達成率（副次評価項目：1・2・4・16週時）

◆ADSS Item 2スコア（1・16週）（副次評価項目）【参考情報】

投与16週時のADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で−0.5、バリシチニブ2 mg群で−1.0、バリシチニブ4 mg群で−1.1であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（p≦0.01、p≦0.001、MMRM）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施



ADSS（Atopic Dermatitis Sleep Scale）Item 2＝夜間の覚醒回数をカウント

図　ADSS Item 2スコアのベースラインからの変化量
（副次評価項目：1・16週時）【参考情報】

◆Skin Pain NRSスコア（16週）（副次評価項目）【参考情報】

投与16週時のSkin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で−0.9、バリシチニブ2 mg群で−2.6、バリシチニブ4 mg群で−2.5であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

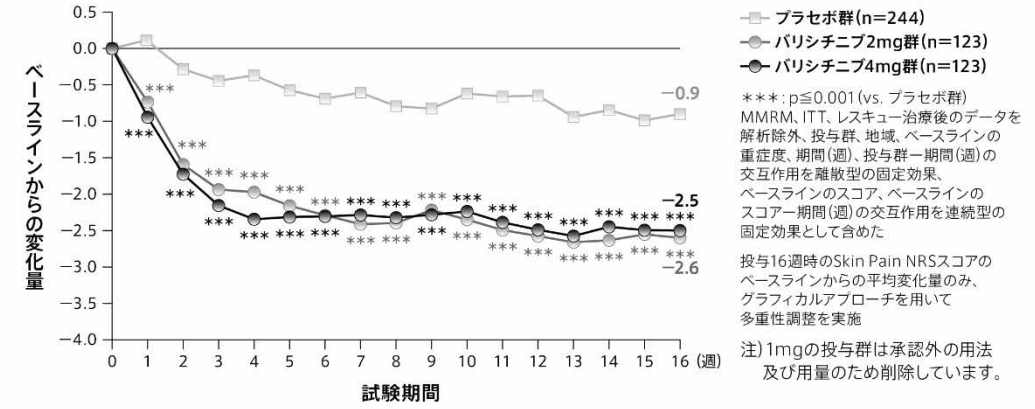


図　Skin Pain NRSスコアのベースラインからの変化量
（副次評価項目：16週時）【参考情報】

◆SCORAD-75達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のSCORAD-75達成率は、プラセボ群で1.6%（4/244例）、バリシチニブ2 mg群で7.3%（9/123例）、バリシチニブ4 mg群で11.4%（14/123例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった（p≦0.01、p≦0.001、ロジスティック回帰分析）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

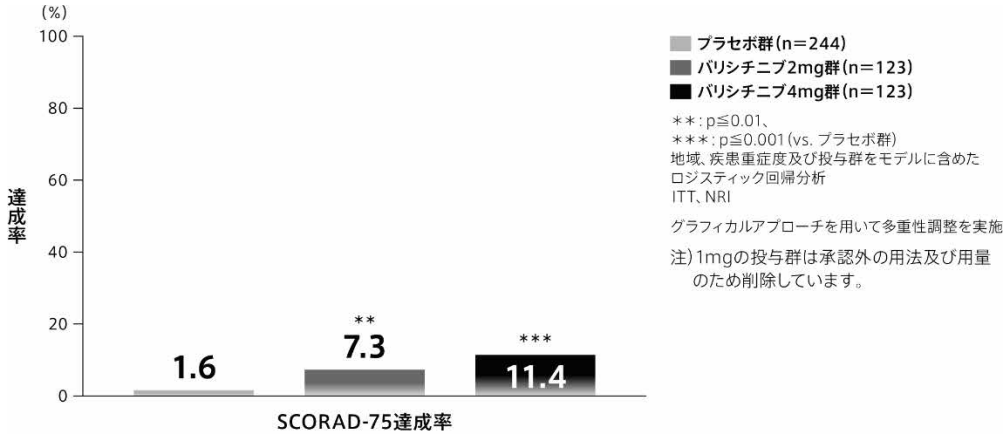


図　SCORAD-75達成率（副次評価項目：16週）

◆DLQIスコア（16週）（副次評価項目）【参考情報】

投与16週時のDLQIスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で－3.4、バリシチニブ2 mg群で－7.4、バリシチニブ4 mg群で－7.6であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に低下した（いずれもp≦0.001、MMRM、多重性を調整していない比較）。

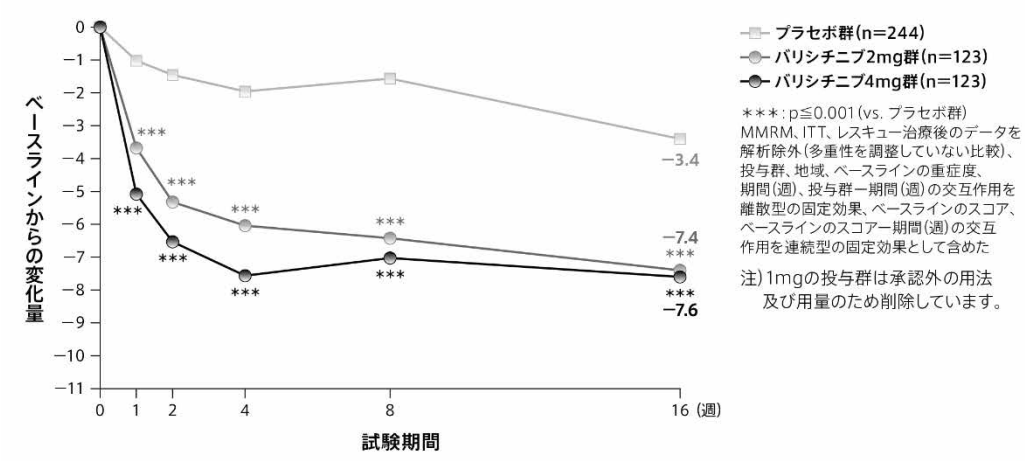


図　DLQIスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目：16週時）【参考情報】

＜安全性＞
投与16週時及び追跡調査期までの有害事象は、プラセボ群56.1%（137/244例）、バリシチニブ2 mg群57.7%（71/123例）、バリシチニブ4 mg群53.7%（66/123例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験においては死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群3.7%（9/244例）、バリシチニブ2 mg群2.4%（3/123例、うつ病、パニック発作、アトピー性皮膚炎各1例）、バリシチニブ4 mg群0.8%（1/123例、扁桃炎）に認められ、その事象は下表のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群0.8%（2/244例、全身性剥脱性皮膚炎、浮動性めまい各1例）、バリシチニブ2 mg群2.4%（3/123例、アレルギー性結膜炎、体重増加、パニック発作各1例）、バリシチニブ4 mg群1.6%（2/123例、上気道感染、皮膚潰瘍各1例）に認められた。
なお、事前に規定した注目すべき有害事象について、感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）の発現割合は、プラセボ群31.6%（77/244例）、バリシチニブ2 mg群36.6%（45/123例）、バリシチニブ4 mg群33.3%（41/123例）であり、重篤な感染症がプラセボ群で2例、バリシチニブ4 mg群で1例、帯状疱疹がプラセボ群で1例、バリシチニブ2 mg群で1例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与16週及び追跡調査期まで）

	プラセボ群 (n=244)	バリシチニブ 2 mg群 (n=123)	バリシチニブ 4 mg群 (n=123)
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
上咽頭炎	30(12.3)	16(13.0)	10(8.1)
上気道感染	5(2.0)	5(4.1)	4(3.3)
単純ヘルペス	2(0.8)	7(5.7)	3(2.4)
毛包炎	7(2.9)	2(1.6)	2(1.6)
咽頭炎	5(2.0)	2(1.6)	2(1.6)
口腔ヘルペス	6(2.5)	0(0)	1(0.8)
細菌重複感染	1(0.4)	3(2.4)	0(0)
上腹部痛	7(2.9)	4(3.3)	4(3.3)
腹痛	3(1.2)	1(0.8)	3(2.4)
下痢	4(1.6)	3(2.4)	3(2.4)
悪心	5(2.0)	2(1.6)	1(0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.4)	1(0.8)	7(5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0)	0(0)	3(2.4)
頭痛	5(2.0)	9(7.3)	11(8.9)
浮動性めまい	7(2.9)	1(0.8)	1(0.8)
そう痒症	5(2.0)	0(0)	1(0.8)
発熱	8(3.3)	1(0.8)	1(0.8)
高血圧	6(2.5)	2(1.6)	1(0.8)
月経困難症*a	2(2.2)	0(0)	0(0)
重篤な有害事象			
扁桃炎	0(0)	0(0)	1(0.8)
ヘルペス性状湿疹	2(0.8)	0(0)	0(0)
網膜剥離	1(0.4)	0(0)	0(0)
椎間板突出	1(0.4)	0(0)	0(0)
うつ病	0(0)	1(0.8)	0(0)
パニック発作	0(0)	1(0.8)	0(0)
アトピー性皮膚炎	3(1.2)	1(0.8)	0(0)
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.4)	0(0)	0(0)
高血圧	1(0.4)	0(0)	0(0)

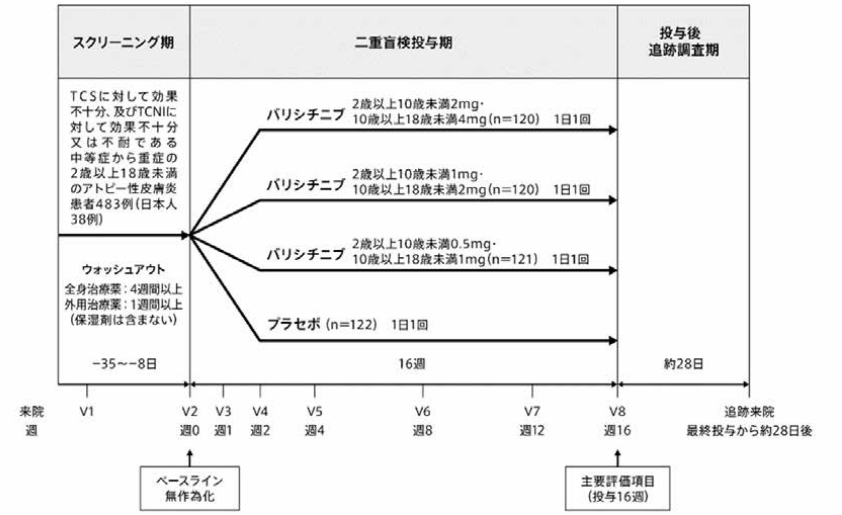
例数(%)
*a 女性特異的な事象に対する分母：プラセボ群（n=90）、バリシチニブ2 mg群（n=58）、バリシチニブ4 mg群（n=41）
注）1 mgの投与群は承認外の用法及び用量のため削除した。

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

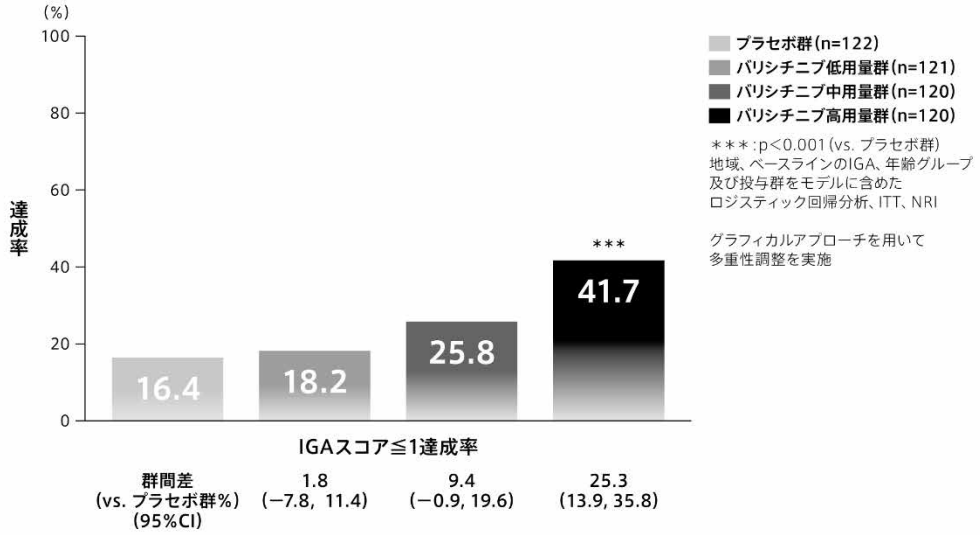
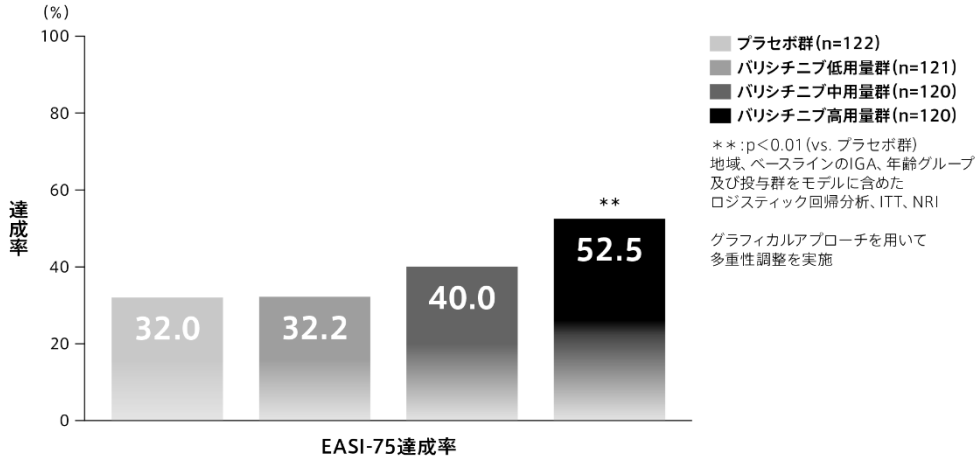
〈アトピー性皮膚炎（小児）〉

⑩ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BREEZE-AD-PEDS［JAIP］試験）[21、22]

外用コルチコステロイド対して効果不十分、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の 2 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 483 例を対象に、バリシチニブ低用量、中用量又は高用量を 1 日 1 回[#]、もしくはプラセボを投与した。483 例中、日本人被験者 38 例が含まれた。

目的	中等症から重症の2歳以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象に、バリシチニブの各用量の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。
対象	TCSに対して効果不十分、及びTCNIに対して効果不十分又は不耐である中等症から重症の2歳以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者483例、うち日本人38例
主な選択基準	・2歳以上18歳未満 ・米国皮膚科学会の定義によりアトピー性皮膚炎患者と診断されている ・以下のすべてを満たす中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 – Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが16以上 –治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment:IGA）スコアが3以上 –皮膚病変の割合がBSAの10%以上 ・TCSに対して効果不十分かつTCNIに対して効果不十分又は不耐性である
主な除外基準	・アトピー性皮膚炎に対する治験薬の治療効果の評価に影響を与える可能性がある皮膚症状（乾癬、エリテマトーデスなど）を併発している又は過去に有していた ・皮膚感染のために頻繁な入院及び/又は静脈内投与剤の使用を要する紅皮性、難治性又は症状のコントロールが不良な皮膚疾患を有する、又はその既往がある ・全身性コルチコステロイドの使用を要するか、そうでなければ試験参加を妨げる又は積極的かつ頻繁なモニタリングを要する可能性がある重篤な合併症（症状のコントロールが不良な慢性喘息など）を有する ・治験実施計画書の規定でB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの検査結果が陽性となった ・以下に該当するカポジ水痘様発疹症の既往がある –スクリーニング前12ヵ月以内の発症 –過去に2回以上の発症
試験デザイン	【非盲検薬物動態導入期】 年齢グループ（2歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満）ごとに規定した用量のバリシチニブを1日1回2週間経口投与した。非盲検薬物動態導入期を完了した患者は二重盲検投与期には参加せず、長期継続投与期間へ移行することを可能とした。 【二重盲検投与期】 多施設共同※、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験 ※ 78施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、チェコ、ハンガリー、イスラエル、日本、ポーランド、ロシア、台湾、英国、ブラジル、フランス、ドイツ、インド、メキシコ、スペイン）  図 試験デザイン

<table>
<tr><td>投与方法</td><td>前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期にウォッシュアウト[全身治療薬:4週間以上、治験担当医師の判断によりTCSの代わりに限定的に使用するTCNI及び外用PDE-4阻害剤を除く外用治療薬:1週間以上(保湿剤は含まない)]を行い、治験依頼者が提供する効力が低度又は中等度のTCSに切り替えた。その後、プラセボ、もしくはバリシチニブを16週間1日1回経口投与した。バリシチニブは、錠剤(1 mg錠、2 mg錠、4 mg錠)又は内用懸濁液(2 mg/mL)、あるいは製剤に対応するプラセボを投与した。
<table>
<tr><td>2歳以上10歳未満</td><td>バリシチニブ内用懸濁液(2 mg/mL)</td></tr>
<tr><td>10歳以上18歳未満</td><td>バリシチニブ錠剤(1 mg錠、2 mg錠、4 mg錠)</td></tr>
</table>
バリシチニブの用量は高用量を基準として、その1/2を中用量、1/4を低用量とした。
<table>
<tr><td></td><td>低用量</td><td>中用量</td><td>高用量</td></tr>
<tr><td>2歳以上10歳未満</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>10歳以上18歳未満</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td></tr>
</table>
16週間の治験薬投与後、4週間の追跡調査期を設けた。二重盲検投与期間中は、効力が低度又は中等度のTCS、TCNI、外用PDE-4阻害剤、抗ヒスタミン薬の併用、並びに効力が高度又は極めて強力なTCSの一次レスキュー治療薬としての使用が許容された。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性
＜主要評価項目:検証項目＞
・IGAスコア≦1達成率(16週)※1
※1 IGAが0又は1かつベースラインからの2ポイント以上の改善を達成した患者の割合
＜主な副次評価項目＞
・EASI-75達成率(16週)
・EASI-90達成率(16週)
・EASIスコアのベースラインからの変化量(16週)
・ベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率(1・2・4・16週)※2
※2 10歳以上かつベースラインのItch NRSスコアが4以上であった患者に基づく解析
・SCORAD-75達成率(16週)
＜その他の副次評価項目＞
・EASI-50達成率(16週)
・ADSS Item 1スコアのベースラインからの変化量(16週) など
安全性
・有害事象(投与16週間及び追跡調査期間)</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>治療効果に関する検定は、特段の記載がない限り、いずれも両側有意水準を5%として実施した。
地域、ベースラインのIGA、年齢グループ及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行い、割合、割合差及び割合差の95%CIを算出した。経時的な連続変数の評価では、混合効果モデル(MMRM)を使用した。本モデルには、地域、ベースラインのIGA、年齢グループ、投与群、期間、投与群－年齢グループの交互作用、投与群－期間を離散型の固定効果、ベースラインスコア、ベースラインスコア－期間の交互作用を連続型の固定効果として含めた。被験者間及び被験者内の誤差をモデル化するために無構造の共分散構造を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値(LSM)のType III平方和を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを算出した。
本試験では無作為割付されたすべての患者(ITT)を対象に解析を行い、欠測値に関して、離散変数のノンレスポンダー補完法(NRI)解析では、試験又は治験薬投与を中止した患者は中止時以降、レスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療以降、無効例として解析した。連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなしてMMRM解析を行った。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、グラフによる多重検定法(グラフィカルアプローチ)を用いて多重性を調整した解析を行った。
本試験では、感染症(結核、帯状疱疹、日和見感染を含む)などを注目すべき有害事象として事前に規定した。</td></tr>
</table>

結果	＜有効性＞ ◆IGAスコア≦1達成率（16週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与16週時のIGAスコア≦1達成率は、プラセボ群で16.4%（20/122例）、バリシチニブ低用量群で18.2%（22/121例）、バリシチニブ中用量群で25.8%（31/120例）、バリシチニブ高用量群で41.7%（50/120例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で優越性が検証された（p＜0.0001、ロジスティック回帰分析）。プラセボ群と比較してバリシチニブ中用量群及び低用量群では優越性が検証されなかった。 ※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　IGAスコア≦1達成率（主要評価項目：16週［検証項目］） ◆EASI-75達成率（16週）（副次評価項目） 投与16週時のEASI-75達成率は、プラセボ群で32.0%（39/122例）、バリシチニブ低用量群で32.2%（39/121例）、バリシチニブ中用量群で40.0%（48/120例）、バリシチニブ高用量群で52.5%（63/120例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意に高かった（p＜0.01、ロジスティック回帰分析）。 ※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施  図　EASI-75達成率（副次評価項目：16週）

◆EASI-90達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASI-90達成率は、プラセボ群で12.3%（15/122例）、バリシチニブ低用量群で11.6%（14/121例）、バリシチニブ中用量群で21.7%（26/120例）、バリシチニブ高用量群で30.0%（36/120例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意に高かった（p＜0.01、ロジスティック回帰分析）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

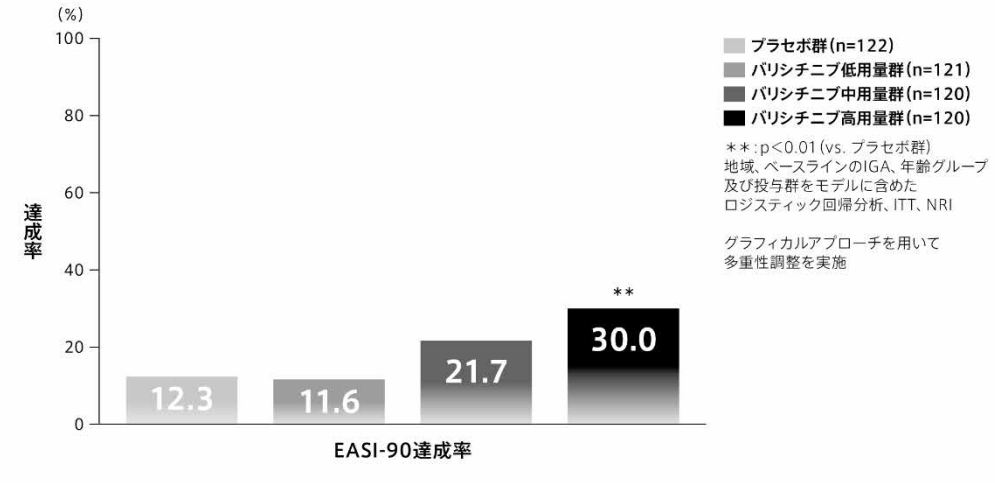


図　EASI-90達成率（副次評価項目：16週）

◆EASIスコア（16週）（副次評価項目）

投与16週時のEASIスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で−14.16%、バリシチニブ低用量群で−15.67%、バリシチニブ中用量群で−15.83%、バリシチニブ高用量群で−16.88%であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意な改善が認められた（p＜0.05、MMRM）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

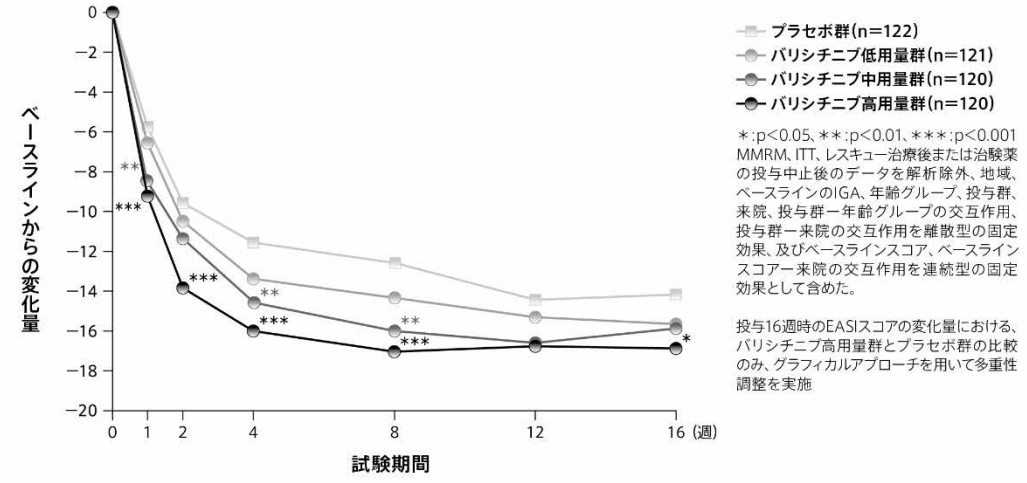


図　EASIスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目：16週時）

◆ベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率（1・2・4・16週）（副次評価項目）

投与4週時のベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率は、10歳以上18歳未満の患者において、プラセボ群で7.3%（4/55例）、バリシチニブ低用量群で9.5%（6/63例）、バリシチニブ中用量群で21.0%（13/62例）、バリシチニブ高用量群で32.3%（20/62例）であった。

投与16週時のベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率は、10歳以上18歳未満の患者において、プラセボ群で16.4%（9/55例）、バリシチニブ低用量群で17.5%（11/63例）、バリシチニブ中用量群で25.8%（16/62例）、バリシチニブ高用量群で35.5%（22/62例）であり、投与4及び16週時にプラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意に高かった（p＜0.01、p＜0.05、ロジスティック回帰分析）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

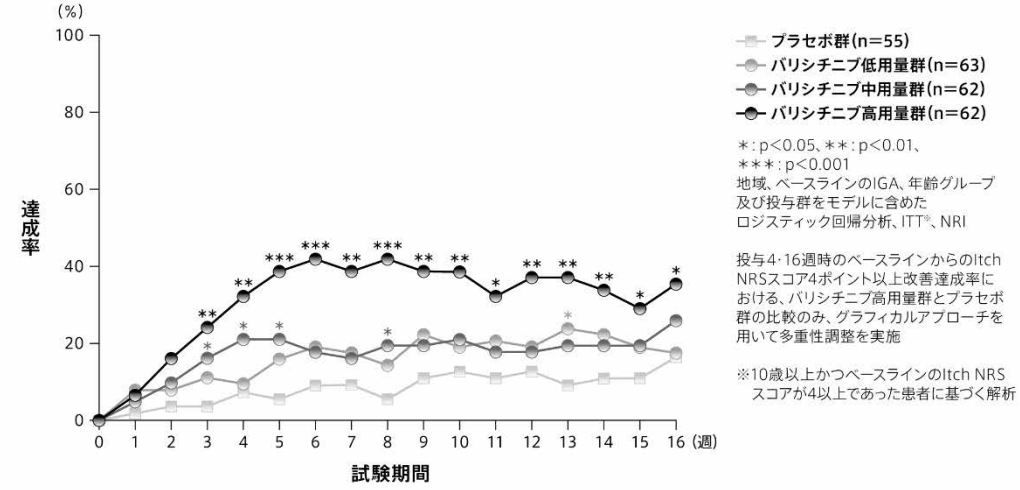


図　ベースラインからのItch NRSスコア4ポイント以上改善達成率（副次評価項目：1・2・4・16週時）

◆SCORAD−75達成率（16週）（副次評価項目）

投与16週時のSCORAD−75達成率は、プラセボ群で9.8%（12/122例）、バリシチニブ低用量群で7.4%（9/121例）、バリシチニブ中用量群で15.8%（19/120例）、バリシチニブ高用量群で20.0%（24/120例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意に高かった（p＜0.05、ロジスティック回帰分析）。

※グラフィカルアプローチを用いて多重性調整を実施

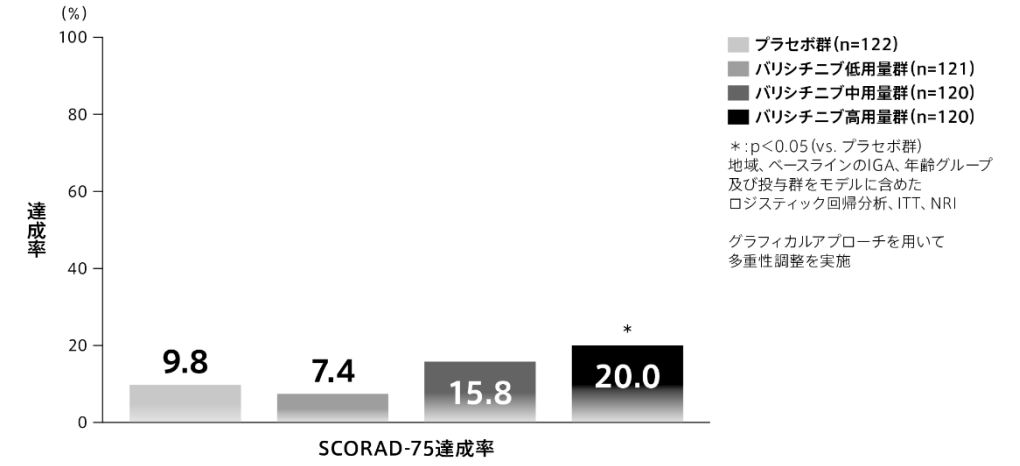


図 SCORAD−75達成率（副次評価項目：16週）

◆EASI-50達成率（16週）（副次評価項目）【参考情報】

投与16週時のEASI-50達成率は、プラセボ群で55.7%（68/122例）、バリシチニブ低用量群で59.5%（72/121例）、バリシチニブ中用量群で60.8%（73/120例）、バリシチニブ高用量群で71.7%（86/120例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意に高かった（p＜0.05、ロジスティック回帰分析、多重性を調整していない比較）。

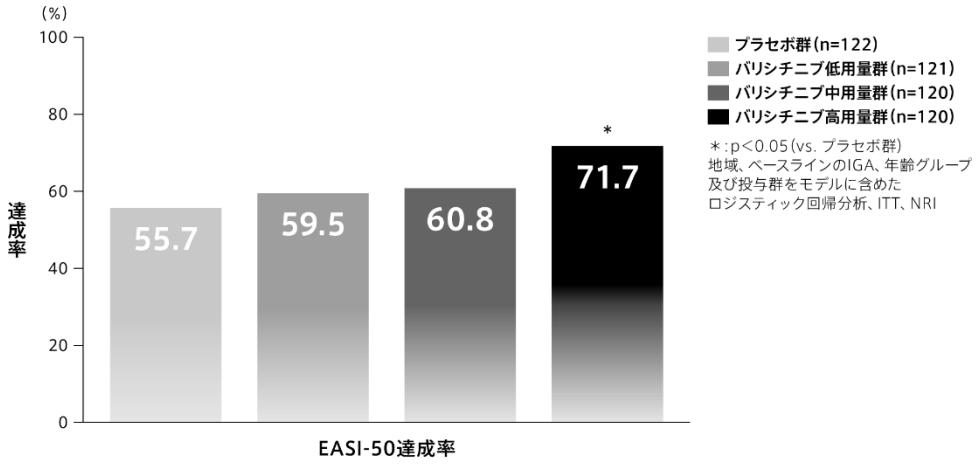
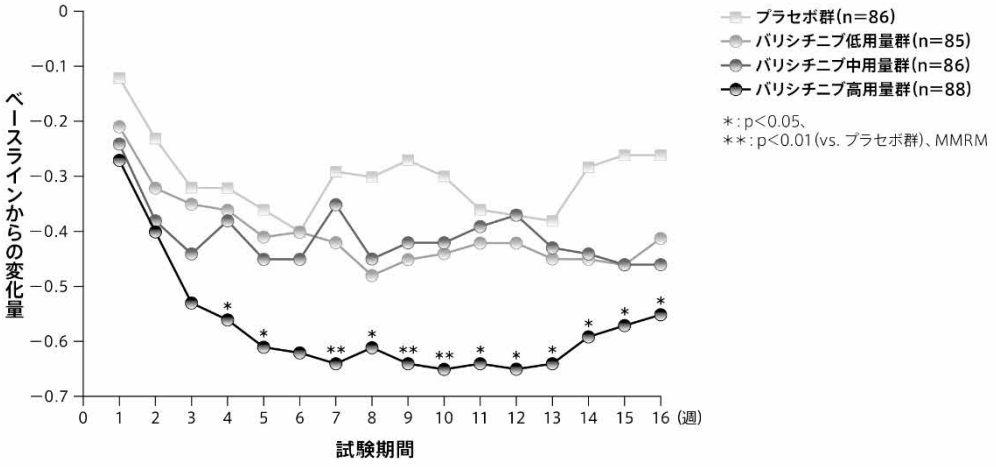


図　EASI-50達成率（副次評価項目：16週）

◆ADSS Item 1スコア（16週）（副次評価項目）【参考情報】

投与16週時のADSS Item 1スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、10歳以上18歳未満の患者において、プラセボ群で－0.26、バリシチニブ低用量群で－0.41、バリシチニブ中用量群で－0.46、バリシチニブ高用量群で－0.55であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ高用量群で有意に低下した（p＜0.05、MMRM、多重性を調整していない比較）。



ADSS（Atopic Dermatitis Sleep Scale） Item 1＝入眠困難

図　ADSS Item 1スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目：16週時）【参考情報】

＜安全性＞
投与16週及び追跡調査期までの有害事象は、プラセボ群50.0%（61/122例）、バリシチニブ低用量群50.0%（60/120例）、バリシチニブ中用量群52.5%（63/120例）、バリシチニブ高用量群50.8%（61/120例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群4.1%（5/122例）、バリシチニブ低用量群1.7%（2/120例、気管支痙攣、アトピー性皮膚炎各1例）、バリシチニブ中用量群0.8%（1/120例、中枢神経系に起因する回転性めまい1例）、バリシチニブ高用量群0.8%（1/120例、角膜膿瘍及び眼部単純ヘルペス1例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群1.6%（2/122例）、バリシチニブ低用量群0.8%（1/120例、帯状疱疹1例）、バリシチニブ高用量群0.8%（1/120例、扁平苔癬1例）に認められ、バリシチニブ中用量群では認められなかった。
なお、事前に規定した注目すべき有害事象について、感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）の発現割合は、プラセボ群28.7%（35/122例）、バリシチニブ低用量群30.0%（36/120例）、バリシチニブ中用量群26.7%（32/120例）、バリシチニブ高用量群25.8%（31/120例）であり、帯状疱疹はプラセボ群で1例、バリシチニブ低用量群で1例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与16週及び追跡調査期まで）

	プラセボ群 （n=122）	バリシチニブ 低用量群 （n=120）	バリシチニブ 中用量群 （n=120）	バリシチニブ 高用量群 （n=120）
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象				
頭痛	10（8.2）	7（5.8）	11（9.2）	6（5.0）
腹痛	3（2.5）	3（2.5）	5（4.2）	6（5.0）
上咽頭炎	6（4.9）	4（3.3）	5（4.2）	5（4.2）
ざ瘡	5（4.1）	3（2.5）	4（3.3）	6（5.0）
COVID-19	4（3.3）	5（4.2）	5（4.2）	3（2.5）
上気道感染	1（0.8）	3（2.5）	4（3.3）	5（4.2）
気管支炎	1（0.8）	6（5.0）	1（0.8）	3（2.5）
上腹部痛	1（0.8）	2（1.7）	2（1.7）	4（3.3）
下痢	2（1.6）	1（0.8）	2（1.7）	5（4.2）
咽頭炎	1（0.8）	3（2.5）	3（2.5）	1（0.8）
関節痛	0（0）	4（3.3）	2（1.7）	0（0）
発熱	1（0.8）	3（2.5）	1（0.8）	2（1.7）
喘息	4（3.3）	1（0.8）	3（2.5）	1（0.8）
咳嗽	3（2.5）	1（0.8）	2（1.7）	2（1.7）
胃腸炎	0（0）	0（0）	2（1.7）	3（2.5）
鼻炎	2（1.6）	3（2.5）	0（0）	2（1.7）
嘔吐	3（2.5）	2（1.7）	2（1.7）	1（0.8）
リンパ節症	0（0）	3（2.5）	1（0.8）	0（0）
食欲減退	0（0）	0（0）	0（0）	3（2.5）
浮動性めまい	2（1.6）	3（2.5）	0（0）	0（0）
膿痂疹	4（3.3）	1（0.8）	2（1.7）	0（0）
アトピー性皮膚炎	4（3.3）	2（1.7）	0（0）	0（0）
月経困難症*a	2（3.1）	0（0）	2（3.2）	0（0）
インフルエンザ	3（2.5）	0（0）	1（0.8）	1（0.8）
伝染性軟属腫	3（2.5）	0（0）	0（0）	2（1.7）
尿路感染	6（4.9）	2（1.7）	0（0）	0（0）

例数（%）
*a 女性特異的な事象に対する分母：プラセボ群（n=64）、バリシチニブ低用量群（n=62）、バリシチニブ中用量群（n=63）、バリシチニブ高用量群（n=53）

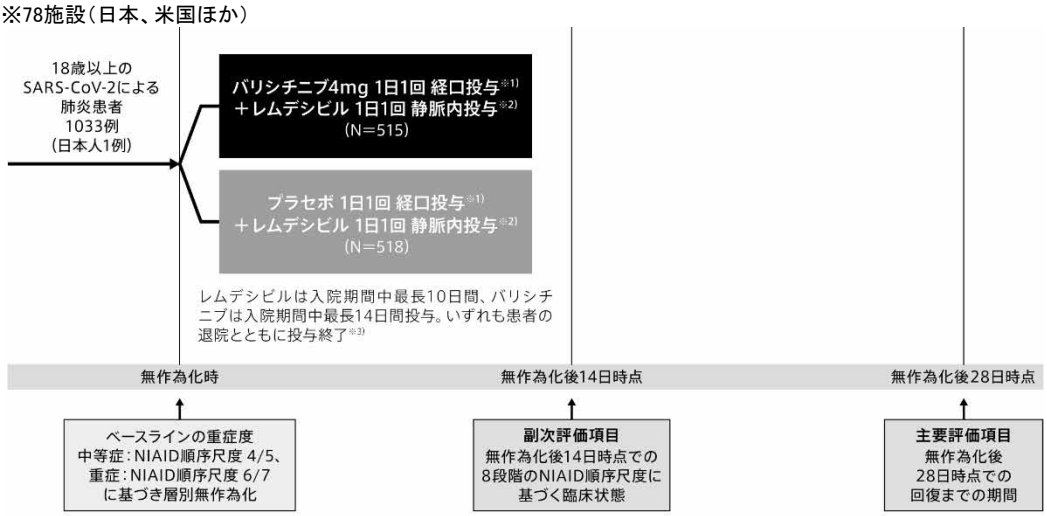
#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

⑪ 第 III アダプティブ無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、ACTT-2 試験）[23、24]

18 歳以上の COVID-19 と診断された入院患者 1033 例を対象に、レムデシビルを（10 日間又は退院まで投与）併用下、バリシチニブ 4 mg 又はプラセボを 14 日間又は退院まで 1 日 1 回投与した。1033 例中、日本人被験者 1 例が含まれた。

目的	18歳以上のCOVID-19と診断された入院患者を対象に、バリシチニブ＋レムデシビル群とプラセボ＋レムデシビル群の比較によって有効性及び安全性を評価する。
対象	18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者[#1)]1033例*、うち日本人1例 バリシチニブ＋レムデシビル群※ 515例、プラセボ＋レムデシビル群※ 518例 *ITT集団（As-Treated集団は1016例） ※ベースラインの重症度（中等症：NIAID順序尺度 4/5、重症：NIAID順序尺度 6/7）[*a)]に基づき層別無作為化を行った患者の特性は、年齢（平均値±標準偏差）は55.4±15.7歳、女性が36.9%、男性が63.1%で、ベースラインの疾患の重症度は中等症が68.3%、重症が31.7%であった。
主な選択基準	・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COVID-19と診断されている。 ・以下のいずれかを1つ以上有する。 -肺炎画像所見（胸部X線、CT検査など） -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。
主な除外基準	・ AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 ・ eGFRが30 mL/分未満、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 ・ 本試験以外に、COVID-19に対する緊急使用許可などでレムデシビルの3回以上（負荷用量を含む）の投与歴がある。 ・ 罹患中のCOVID-19に対する回復期血漿投与又は静脈内免疫グロブリンを使用 ・ スクリーニング前の1週間に、小分子チロシンキナーゼ阻害剤（バリシチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブなど）を使用 ・ スクリーニング前の4週間に、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体[TNF阻害剤、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬（トシリズマブ又はサリルマブ）など]、又はT細胞標的療法（アバタセプトなど）を使用 ・ スクリーニング前の3ヵ月間に、B細胞標的療法（リツキシマブやB細胞を含む多細胞標的療法など）を使用 ・ スクリーニング前の4週間に他の免疫抑制剤の投与を受け、バリシチニブによる免疫抑制のリスクがCOVID-19のリスクを上回ると治験担当医師が判断した場合 ・ スクリーニング前の4週間に、14日以上連続で、20 mg/日（プレドニゾロン換算）以上の副腎皮質ステロイドを使用

試験デザイン	多施設共同※、アダプティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験 ※78施設（日本、米国ほか）  ※1）経口投与。本剤又はプラセボを経口投与できない場合には粉砕し、懸濁して経鼻胃管チューブにより投与。 ※2）無作為化時に200mg、その後は100mgを1日1回静脈内投与した。なお、試験組み入れ前に緊急使用許可等によりレムデシビルの負荷用量を投与されていた患者では100mg 1日1回から開始した。 ※3）患者の入院期間中、毎日評価を実施した。患者が退院した場合、無作為化後14日時点、21日時点及び28日時点に規定来院を設定した。無作為化後14日時点及び28日時点は可能な限り来院し、臨床検査、口腔咽頭スワブ、探索的目的用の採血（血清のみ）及び臨床転帰の評価を行った。感染症の予防又はその他の理由で患者の来院が制限された場合、電話による来院を実施し、臨床転帰の評価のみを行った。 図　試験デザイン *a) 8 段階の順序尺度：NIAID 順序尺度 NIAID 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
投与方法	＜レムデシビル＞#3) バリシチニブ＋レムデシビル群又はプラセボ＋レムデシビル群のいずれも、レムデシビルは投与初日に200 mgを、翌日以降は100 mgを1日1回静脈内投与※した。投与期間は入院期間中、最長で10日間とし、退院時には中止した。 ※試験組み入れ前に緊急使用許可などによりレムデシビルの負荷用量を投与されていた患者では100 mg 1日1回から開始する。緊急使用許可などによる試験組み入れ前のレムデシビルの投与は併用薬として記録し、投与回数に含め、組み入れ前の投与と試験期間中の投与をあわせて最大10回とした。 ＜バリシチニブ＞ バリシチニブ＋レムデシビル群は、バリシチニブ4 mg（2 mg錠を2錠）※を1日1回、経口投与、又は経口投与できない場合には、粉砕し、懸濁して経鼻胃管チューブにより投与した。投与期間は入院期間中、最長で14日間とし、退院時には中止した。 ※eGFR＜60 mL/分の患者は2 mg 1日1回投与 ＜併用薬＞ 静脈血栓塞栓症の予防を実施するため、抗凝固薬の併用投与が推奨された。 なお、活動性の出血事象又はヘパリン誘発性血栓症の既往などの禁忌がない限り、すべての患者に静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、バリシチニブ＋レムデシビル群94.3%、プラセボ＋レムデシビル群94.5%の患者においてヘパリン（低分子ヘパリン※を含む）が併用されていた。 ※本邦では、低分子ヘパリンは効能又は効果として「血栓塞栓症予防」は未承認 ＜併用禁止薬＞ ・COVID-19の治療を目的とした治験薬又は市販薬剤の適応外使用※ ・生物学的製剤※※ -COVID-19に対する、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体［TNF阻害剤、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬（トシリズマブ又はサリルマブ）］など）

<table>
<tr><td></td><td>−T細胞標的療法（アバタセプトなど）
−B細胞標的療法（リツキシマブやB細胞を含む多細胞標的療法など）
−バリシチニブを除くJAK阻害剤
−インターフェロン
−血漿療法
−免疫グロブリン療法
・プロベネシドなどの強力なOAT3阻害剤
・COVID−19の治療を目的とした副腎皮質ステロイド
ただし、その他の適応（喘息増悪、急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喉頭浮腫、副腎機能不全、ショックなど）に対しては使用可能
※　COVID−19に対する標準治療として各国のガイドライン又はポリシーが書面で定められている場合を除く
※※各国の標準治療として書面で定められている場合を除く</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性
＜主要評価項目：バリシチニブ＋レムデシビル群のプラセボ＋レムデシビル群に対する回復までの期間の優越性の検証＞
・無作為化後28日時点での回復※までの期間
※回復は、患者が8段階のNIAID順序尺度の1～3*a)のいずれかを達成した最初の日と定義
＜副次評価項目＞
・無作為化後14日時点での8段階のNIAID順序尺度*a)で評価した臨床状態
（バリシチニブ＋レムデシビル群とプラセボ＋レムデシビル群の比較）
※NIAID順序尺度*a)を用いて評価した
・入院（入院期間）
・無作為化後14日時点及び28日時点での全死亡率
（バリシチニブ＋レムデシビル群とプラセボ＋レムデシビル群の比較）、など
安全性
・グレード3/4の有害事象の発現割合*b)
・死亡に至った有害事象
・投与中止に至った有害事象、など
*b) 有害事象として収集した事象：スクリーニング時にすでに発現していた症状はベースラインとし、有害事象とはしなかったが、ベースラインから重症度がグレード3又は4に悪化した場合には、有害事象として報告した。
また、対象とする疾患の重篤性を考慮すると、患者は多くの症状及びバイタルサインや臨床検査値異常を示すと考えられるため、グレード3又は4の事象、及びグレード2以上の治験薬（バリシチニブ4 mg又はプラセボ）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有害事象として収集した。
重症度の分類
有害事象の重症度は、Division of AIDS（DAIDS）Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1.［July 2017］を用いて決定した。有害事象に関連したすべての死亡をDAIDS Tableに従ってグレード5とした。
<table>
<tr><td>グレード2</td><td>中等度</td></tr>
<tr><td>グレード3</td><td>高度</td></tr>
<tr><td>グレード4</td><td>生命を脅かす可能性のある事象</td></tr>
<tr><td>グレード5</td><td>有害事象に関連するすべての死亡はグレード5に分類</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>有効性評価項目の解析をITT集団（無作為化されたすべての患者）及びAs−Treated集団（無作為化されたすべての患者のうち、バリシチニブ又はプラセボを投与された患者）を用いて実施し、ITT集団を用いた解析を主要な解析とした。安全性評価項目の解析をAs−Treated集団を用いて実施した。
＜主要統計解析計画書（statistical analysis plan）＞
主要評価項目である回復までの期間について、バリシチニブ＋レムデシビル群のプラセボ＋レムデシビル群に対する優越性を検証した。ベースラインの疾患の重症度（中等症又は重症）※c)を層別因子とした層別log−rank検定を実施した。患者が無作為化後28日以前に回復せずに死亡した場合は、回復までの期間の解析では28日で打ち切りとした。なお、早期有効中止を目的とした1回の中間解析が計画され、中間解析及び最終解析は、それぞれ239件及び723件の回復例が確認された時点で実施されることとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御にはO'Brien−Fleming型のα消費関数が用いられ、中間解析及び最終解析における有意水準（両側）は、それぞれ0.0007及び0.05とされた。
副次評価項目である無作為化後14日時点での8段階のNIAID順序尺度*a)に基づく臨床状態については、治療群とベースラインの疾患の重症度※c)をモデルに含めた比例オッズモデルを用いて解析した。患者がNIAID順序尺度*a)を報告せず退院後、無作為化後14日目までに再度入院した場合、OS 7を補完した。患者が現在又は過去にOS 1又は2と評価されずに退院した場合、退院時のカテゴリーはOS 2で補完した。患者が入院中に試験を中止、又は入院中に試験を完了した場合には、最後の評価時のカテゴリーを最終評価とした。</td></tr>
</table>

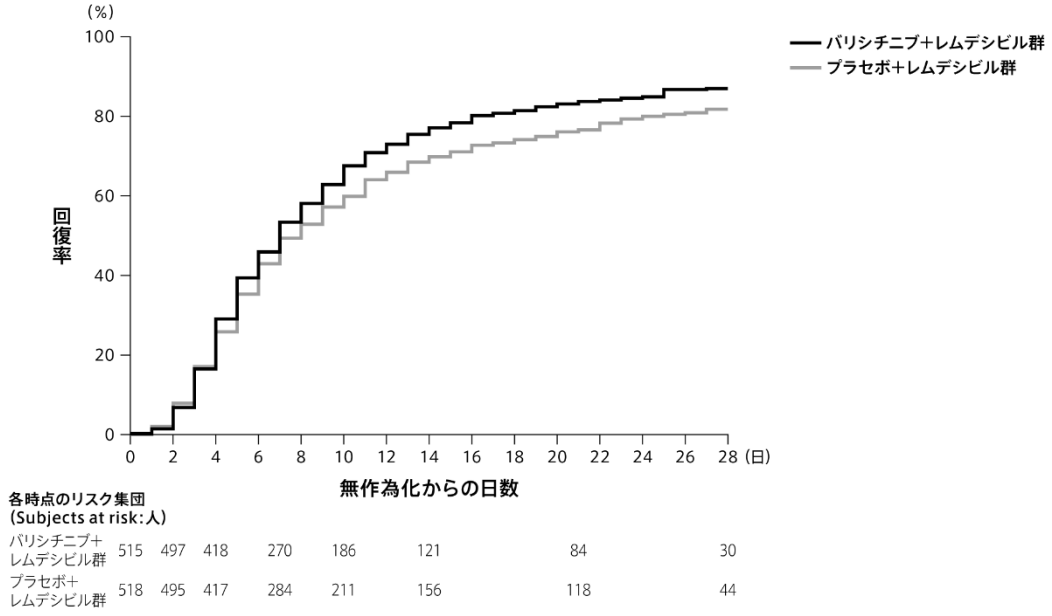
	有意水準を両側5%として検定を実施した。信頼区間について、主要評価項目の解析では、信頼水準は本試験の群逐次デザインを考慮した。副次評価項目の解析では95%信頼区間を示した。ハザード比及びオッズ比の推定値にはWald信頼区間を用いた。 全体集団の統計解析に加え、ベースラインのNIAID順序尺度[*a)]のカテゴリーによるサブグループ解析も事前に計画した。 ※c) 無作為化時に層別化に使用した重症度を解析に用いた。
結果	＜有効性＞ ◆無作為化後28日時点での回復※までの期間（主要評価項目：ITT集団） 主要評価項目である無作為化後28日時点での回復までの期間の中央値[95%CI]は、バリシチニブ＋レムデシビル群で7 [6, 8]日、プラセボ＋レムデシビル群で8 [7, 9]日であり、プラセボ＋レムデシビル群に対するバリシチニブ＋レムデシビル群の優越性が検証された（ハザード比[95%CI]：1.15 [1.00, 1.31]、疾患重症度〔中等症、重症〕を層別因子とした層別log-rank検定、p〔両側〕=0.047、有意水準〔両側〕 0.05、下図参照）。 ※回復は、患者が8段階のNIAID順序尺度の1～3[*a)]のいずれかを達成した最初の日と定義  図　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：無作為化されたすべての患者） また、主要評価項目である無作為化後28日時点での回復までの期間をベースラインのNIAID順序尺度別に評価した結果、ベースラインのNIAID順序尺度5[*a)]の患者では、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して回復までの期間の中央値が1日短かった（ハザード比[95%CI]：1.17 [0.98, 1.39]）。 また、ベースラインのNIAID順序尺度6[*a)]の患者では、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して回復までの期間の中央値が8日短かった（ハザード比[95%CI]：1.51 [1.10, 2.08]）。

表　サブグループ解析：無作為化後28日時点でのベースラインのNIAID順序尺度別の回復※までの期間（実際の疾患の重症度に基づく）（ITT集団：無作為化されたすべての患者）

ベースラインにおけるNIAID順序尺度*a)	投与群（症例数）	回復した患者数	回復までの期間 中央値（日）	95%CI	ハザード比* （95%CI）
OS-7	バリシチニブ＋レムデシビル群（n=54）	22	NE	25.0, NE	1.08 (0.59, 1.97)
	プラセボ＋レムデシビル群（n=57）	21	NE	26.0, NE	
OS-6	バリシチニブ＋レムデシビル群（n=103）	82	10.0	9.0, 13.0	1.51 (1.10, 2.08)
	プラセボ＋レムデシビル群（n=113）	73	18.0	13.0, 21.0	
OS-5	バリシチニブ＋レムデシビル群（n=288）	262	5.0	5.0, 6.0	1.17 (0.98, 1.39)
	プラセボ＋レムデシビル群（n=276）	243	6.0	5.0, 6.0	
OS-4#1)#2)	バリシチニブ＋レムデシビル群（n=70）	67	5.0	4.0, 6.0	0.88 (0.62, 1.23)
	プラセボ＋レムデシビル群（n=72）	69	4.0	4.0, 6.0	

NE：推定されていない
※回復は、患者が8段階のNIAID順序尺度の1～3*a)のいずれかを達成した最初の日と定義
＊ 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

◆無作為化後14日時点での8段階のNIAID順序尺度*a)で評価した臨床状態（ITT集団）

副次評価項目は無作為化後14日時点での8段階の順序尺度※で評価した臨床状態とし、14日時点の臨床状態において、臨床状態のオッズは両群間に差を認め、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して高かった。
※NIAID順序尺度*a)を用いて評価した

表　無作為化後14日時点での8段階のNIAID順序尺度*a)で評価した臨床状態※の比例オッズモデルを用いたオッズ比（副次評価項目：ITT集団）

	オッズ比＊（95%CI）	p値
バリシチニブ＋レムデシビル群(n=515)	1.26（1.01, 1.57）	0.044
プラセボ＋レムデシビル群(n=518)		

※NIAID順序尺度*a)を用いて評価した
*重症度（中等症、重症）を共変量とした比例オッズモデル

無作為化後14日時点でのNIAID順序尺度[*a)]の分布を下表に示した。

表　サブグループ解析：無作為化後14日時点でのNIAID順序尺度[*a)]の分布
（ITT集団）

NIAID順序尺度スケール	バリシチニブ＋レムデシビル群 (n=515)	プラセボ＋レムデシビル群 (n=518)
OS-1：入院しておらず活動も制限されない	177（34.4）	165（31.9）
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を必要としない	177（34.4）	163（31.5）
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	8（1.6）	3（0.6）
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）	31（6.0）	18（3.5）
OS-5：入院中で酸素吸入が必要	43（8.3）	50（9.7）
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	20（3.9）	19（3.7）
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	48（9.3）	83（16.0）
OS-8：死亡	11（2.1）	17（3.3）

例数（%）

また、副次評価項目である無作為化後14日時点での8段階のNIAID順序尺度で評価した臨床状態を、ベースラインのNIAID順序尺度別に、NIAID順序尺度改善のオッズ比について評価した。表に各オッズ比を示した。
ベースラインのNIAID順序尺度6の患者では、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して、NIAID順序尺度改善のオッズが高かった（オッズ比[95%CI]：2.25 [1.39, 3.64]）。

表　サブグループ解析：無作為化後14日時点でのベースラインの重症度別の臨床状態※の比例オッズモデルを用いたオッズ比（実際の疾患の重症度に基づく）（ITT集団：無作為化されたすべての患者）

ベースラインにおけるNIAID順序尺度[*a)]	投与群（症例数）	オッズ比*	
		値	95%CI
OS-4[#1)#2)]	バリシチニブ＋レムデシビル群(n=70)	0.58	0.31, 1.10
	プラセボ＋レムデシビル群(n=72)		
OS-5	バリシチニブ＋レムデシビル群(n=288)	1.19	0.88, 1.62
	プラセボ＋レムデシビル群(n=276)		
OS-6	バリシチニブ＋レムデシビル群(n=103)	2.25	1.39, 3.64
	プラセボ＋レムデシビル群(n=113)		
OS-7	バリシチニブ＋レムデシビル群(n=54)	1.67	0.82, 3.42
	プラセボ＋レムデシビル群(n=57)		

※NIAID順序尺度[*a)]を用いて評価した
*重症度（中等症、重症）を共変量とした比例オッズモデル

ベースラインのNIAID順序尺度が5～7[*a)]の患者では、バリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群と比較して改善が認められた患者が多く、また悪化した患者は少なかった。特にベースラインのNIAID順序尺度が6及び7[*a)]の患者では、悪化した患者は少なかった。

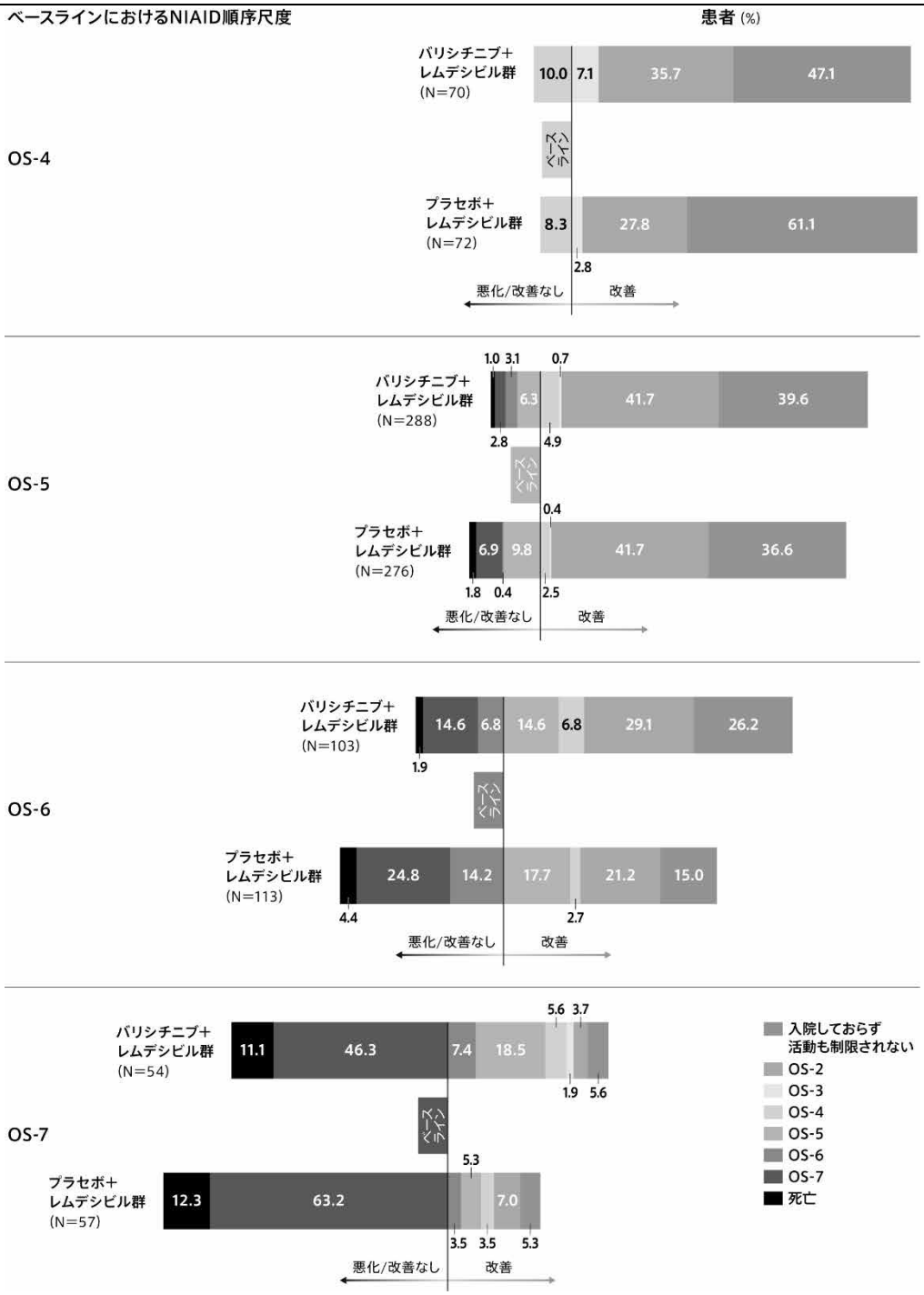


図　サブグループ解析：無作為化後14日時点でのベースラインの重症度別の
臨床状態のShift Bar Plot（ITT集団：無作為化されたすべての患者）

◆入院期間(副次評価項目)

入院日数の中央値は、死亡した患者を補完して含めた集団ではバリシチニブ＋レムデシビル群及びプラセボ＋レムデシビル群ともに8日であり、死亡しなかった患者集団でも両投与群ともに8日であった。
また、ベースラインのNIAID順序尺度5の患者では、バリシチニブ＋レムデシビル群及びプラセボ＋レムデシビル群で入院日数の中央値はそれぞれ6日及び7日であった。ベースラインのNIAID順序尺度6の患者では、入院日数の中央値は、死亡した患者を補完して含めた集団ではバリシチニブ＋レムデシビル群で11日、プラセボ＋レムデシビル群で17日であり、死亡しなかった患者集団ではそれぞれ11日及び14日であった。

表　サブグループ解析:ベースラインの重症度別の入院日数(ITT集団:無作為化されたすべての患者)

ベースラインにおけるNIAID順序尺度*a)		項目	バリシチニブ＋レムデシビル群	プラセボ＋レムデシビル群
OS-4#1)#2)	入院日数(死亡した患者を含む)a	N	70	72
		中央値(Q1、Q3)	6(5、10)	5(4、9.5)
	入院日数(死亡した患者を除外)	N	70	72
		中央値(Q1、Q3)	6(5、10)	5(4、9.5)
OS-5	入院日数(死亡した患者を含む)a	N	288	276
		中央値(Q1、Q3)	6(5、10)	7(5、12)
	入院日数(死亡した患者を除外)	N	283	264
		中央値(Q1、Q3)	6(4、10)	7(5、10)
OS-6	入院日数(死亡した患者を含む)a	N	103	113
		中央値(Q1、Q3)	11(8、23)	17(9、28)
	入院日数(死亡した患者を除外)	N	96	100
		中央値(Q1、Q3)	11(8、18.5)	14(8、24.5)
OS-7	入院日数(死亡した患者を含む)a	N	54	57
		中央値(Q1、Q3)	28(17、28)	28(21、28)
	入院日数(死亡した患者を除外)	N	42	45
		中央値(Q1、Q3)	26(16、28)	27(13、28)

N:解析対象症例数、Q1:第 1 四分位数、Q3:第 3 四分位数
a 死亡した患者は入院日数 28 日として記録

◆無作為化後14日時点及び28日時点までの全死亡率(副次評価項目)

本試験には投与群間の死亡率の差を検出する検出力がなかったが、以下に全体及びベースラインのNIAID順序尺度別に死亡率を示した。
無作為化後14日時点での死亡率のKaplan-Meier推定値は、バリシチニブ＋レムデシビル群で1.6%、プラセボ＋レムデシビル群で3.0%であった(ハザード比[95%CI]:0.55 [0.23, 1.29])。
無作為化後28日時点での死亡率のKaplan-Meier推定値は、バリシチニブ＋レムデシビル群で5.1%、プラセボ＋レムデシビル群で7.8%であった(ハザード比[95%CI]:0.65 [0.39, 1.09])。
無作為化後28日時点までに死亡した患者の割合は、バリシチニブ＋レムデシビル群で4.7%(24/515例)、プラセボ＋レムデシビル群で7.1%(37/518例)であり、無作為化後28日時点までの死亡リスクはバリシチニブ＋レムデシビル群でプラセボ＋レムデシビル群より数値的に低かった(ハザード比[95%CI]:0.65 [0.39, 1.09、p=0.102*])。なお、バリシチニブ+レムデシビル群において、1例治験薬(バリシチニブ4 mg)投与前の死亡が認められた。以下に各群における死亡率を示す。
*p値は重症度(中等症、重症)を層別因子とした層別log-rank検定で算定した。

表　無作為化後14日時点及び28日時点までの死亡率(ITT集団:無作為化されたすべての患者)

	バリシチニブ＋レムデシビル群 (n=515)	プラセボ＋レムデシビル群 (n=518)
・無作為化後14日時点までの死亡率		
14日時点のハザード比(95%CI)	0.55 (0.23, 1.29)、p=0.161*	
14日時点の死亡者数	8	15
Kaplan-Meier法による14日時点の死亡率推定値　% (95%CI)	1.6 (0.8, 3.2)	3.0 (1.8, 5.0)
・無作為化後28日時点までの死亡率		
28日時点のハザード比(95%CI)	0.65 (0.39, 1.09)、p=0.102*	
28日時点の死亡者数	24	37
Kaplan-Meier法による28日時点の死亡率推定値　% (95%CI)	5.1 (3.5, 7.6)	7.8 (5.7, 10.6)

ハザード比は層別Coxモデルで推定された。
*p値は重症度(中等症、重症)を層別因子とした層別log-rank検定で算定した。

表　サブグループ解析:無作為化時に層別化に使用されたベースラインの重症度別の死亡率(ITT集団)

ベースラインのNIAID順序尺度	OS 4[#1)#2)]		OS 5	
	バリシチニブ＋レムデシビル群 (n=70)	プラセボ＋レムデシビル群 (n=72)	バリシチニブ＋レムデシビル群 (n=288)	プラセボ＋レムデシビル群 (n=276)
・無作為化後14日時点までの死亡率				
14日時点のハザード比(95%CI)	1.00 (1.00, 1.00)		0.73 (0.16, 3.26)	
14日時点の死亡者数	0	0	3	4
Kaplan-Meier法による14日時点の死亡率推定値　% (95%CI)	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)	1.1 (0.4, 3.4)	1.5 (0.6, 3.9)
・無作為化後28日時点までの死亡率				
28日時点のハザード比(95%CI)	1.00 (1.00, 1.00)		0.40 (0.14, 1.14)	
28日時点の死亡者数	0	0	5	12
Kaplan-Meier法による28日時点の死亡率推定値　% (95%CI)	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)	1.9 (0.8, 4.4)	4.7 (2.7, 8.1)

NE:推定されていない、ハザード比はCoxの比例ハザードモデルで推定された。

ベースラインのNIAID順序尺度	OS 6		OS 7	
	バリシチニブ＋レムデシビル群 (n=103)	プラセボ＋レムデシビル群 (n=113)	バリシチニブ＋レムデシビル群 (n=54)	プラセボ＋レムデシビル群 (n=57)
・無作為化後14日時点までの死亡率				
14日時点のハザード比(95% CI)	0.21 (0.02, 1.80)		0.69 (0.19, 2.44)	
14日時点の死亡者数	1	5	4	6
Kaplan-Meier法による14日時点の死亡率推定値　% (95% CI)	1.0 (0.1, 6.7)	4.6 (2.0, 10.8)	7.6 (2.9, 19.1)	11.3 (5.3, 23.5)
・無作為化後28日時点までの死亡率				
28日時点のハザード比(95% CI)	0.55 (0.22, 1.38)		1.00 (0.45, 2.22)	
28日時点の死亡者数	7	13	12	12
Kaplan-Meier法による28日時点の死亡率推定値　% (95% CI)	7.5 (3.6, 15.2)	12.9 (7.7, 21.3)	23.1 (13.8, 37.1)	22.6 (13.5, 36.4)

ハザード比はCoxの比例ハザードモデルで推定された。

＜安全性＞
本試験では、スクリーニング時にすでに発現していた症状はベースラインとし、有害事象とはしなかったが、ベースラインから重症度がグレード3又は4に悪化した場合には、有害事象として報告した。また、グレード3又は4の事象、及び治験薬(バリシチニブ4 mg又はプラセボ)との関連があると判断されたグレード2以上の薬剤関連過敏症反応及び試験期間中に報告された静脈血栓塞栓症関連事象のみを有害事象として収集した。無作為化後28日目までの有害事象の解析はAs-Treated集団を用いた。
有害事象は、プラセボ＋レムデシビル群48%(242/509例)、バリシチニブ＋レムデシビル群41%(210/507例)であった。
各群におけるグレード3又は4の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、静脈血栓塞栓症関連事象の発現頻度は以下のとおりであった。

表　各群における有害事象の発現割合*c)

	バリシチニブ+レムデシビル群	プラセボ+レムデシビル群
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)

%(例数)

*c) 同一患者に同一有害事象が複数回発現した場合は1例として集計した。

いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象及びいずれかの投与群で5例以上に認められた重篤な有害事象を下表に示した。

表　いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象(As-Treated集団)

有害事象	バリシチニブ+レムデシビル群 (n=507)	プラセボ+レムデシビル群 (n=509)
糸球体濾過率減少	49 (9.7)	42 (8.3)
ヘモグロビン減少	30 (5.9)	30 (5.9)
高血糖	25 (4.9)	40 (7.9)
貧血	25 (4.9)	33 (6.5)
呼吸不全	24 (4.7)	39 (7.7)
リンパ球数減少	24 (4.7)	35 (6.9)
血中ブドウ糖増加	22 (4.3)	27 (5.3)
急性腎障害	20 (3.9)	36 (7.1)
急性呼吸不全	16 (3.2)	15 (2.9)
呼吸窮迫	13 (2.6)	15 (2.9)
肺炎	12 (2.4)	21 (4.1)
深部静脈血栓症	12 (2.4)	10 (2.0)
リンパ球減少症	11 (2.2)	24 (4.7)
高血圧	11 (2.2)	6 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.8)	18 (3.5)
低血圧	9 (1.8)	18 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.2)	12 (2.4)
敗血症	4 (0.8)	11 (2.2)

例数(%)、MedDRA version 23.0

表 いずれかの投与群で5例以上に認められた重篤な有害事象(As-Treated集団)

有害事象	バリシチニブ +レムデシビル群 (n=507)	プラセボ +レムデシビル群 (n=509)
呼吸不全	24 (4.7)	37 (7.3)
急性呼吸不全	16 (3.2)	9 (1.8)
急性腎障害	5 (1.0)	11 (2.2)
低血圧	5 (1.0)	5 (1.0)
肺塞栓症	5 (1.0)	1 (0.2)
急性呼吸窮迫症候群	4 (0.8)	9 (1.8)
敗血症性ショック	4 (0.8)	8 (1.6)
呼吸窮迫	4 (0.8)	6 (1.2)
肺炎	2 (0.4)	8 (1.6)
多臓器機能不全症候群	1 (0.2)	6 (1.2)
腎不全	0 (0)	5 (1.0)

例数(%)、MedDRA version 23.0

死亡に至った有害事象は、バリシチニブ＋レムデシビル群が4%(19/507例)プラセボ＋レムデシビル群が6%(31/509例)であった。このうち治験薬(バリシチニブ4 mg又はプラセボ)との関連ありと判断された死亡に至った有害事象はなかった。以下に死亡に至った有害事象を示す。

表　死亡に至った有害事象(As-Treated集団)

全死亡の有害事象	バリシチニブ ＋レムデシビル群 (n=507)	プラセボ ＋レムデシビル群 (n=509)
呼吸不全	5 (1.0)	7 (1.4)
急性呼吸不全	3 (0.6)	5 (1.0)
敗血症性ショック	2 (0.4)	1 (0.2)
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	0 (0)
呼吸停止	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸窮迫	1 (0.2)	1 (0.2)
心停止	1 (0.2)	2 (0.4)
心肺停止	1 (0.2)	1 (0.2)
無脈性電気活動	1 (0.2)	0 (0)
洞性頻脈	1 (0.2)	0 (0)
胃腸出血	1 (0.2)	0 (0)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0)	4 (0.8)
多臓器機能不全症候群	0 (0)	3 (0.6)
肺塞栓症	0 (0)	1 (0.2)
左室不全	0 (0)	1 (0.2)
硬膜下血腫	0 (0)	1 (0.2)
脳症	0 (0)	1 (0.2)
ショック	0 (0)	1 (0.2)

例数 (%)、MedDRA version 23.0

いずれかの投与群で2例以上に認められた投与中止に至った有害事象を以下に示す。

表　いずれかの投与群で2例以上に認められた投与中止に至った有害事象(As-Treated集団)

有害事象	バリシチニブ ＋レムデシビル群 (n=507)	プラセボ ＋レムデシビル群 (n=509)
急性腎障害	7 (1.4)	18 (3.5)
深部静脈血栓症	6 (1.2)	6 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	3 (0.6)
呼吸不全	2 (0.4)	3 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)
肺塞栓症	2 (0.4)	0 (0)
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	3 (0.6)
肺炎	1 (0.2)	2 (0.4)
腎不全	0 (0)	3 (0.6)

例数 (%)、MedDRA version 23.0

静脈血栓塞栓症関連事象は、バリシチニブ＋レムデシビル群は4%（21/507例）、プラセボ＋レムデシビル群は3%（16/509例）であった。以下に静脈血栓塞栓症関連事象を示す。

表　静脈血栓塞栓症関連事象（As-Treated集団）

	バリシチニブ＋レムデシビル群（n=507）	プラセボ＋レムデシビル群（n=509）
静脈血栓塞栓症関連事象	21（4.1）	16（3.1）
死亡に至った静脈血栓塞栓症関連事象	0（0）	1（0.2）
重篤な静脈血栓塞栓症	7（1.4）	4（0.8）
治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症	10（2.0）	9（1.8）
深部静脈血栓症	12（2.4）	10（2.0）
肺塞栓症	5（1.0）	2（0.4）
血栓症	2（0.4）	2（0.4）
脳血管発作	1（0.2）	1（0.2）
静脈塞栓症	1（0.2）	1（0.2）
末梢動脈閉塞	1（0.2）	0（0）
腋窩静脈血栓症	0（0）	1（0.2）
腕頭静脈血栓症	0（0）	1（0.2）

例数（%）、MedDRA version 23.0

重篤な静脈血栓塞栓症関連事象は、バリシチニブ＋レムデシビル群で肺塞栓症（5例）、深部静脈血栓症及び脳血管発作（各1例）、プラセボ＋レムデシビル群で深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血管発作、及び静脈血栓症（各1例）であり、うち、バリシチニブ＋レムデシビル群の肺塞栓症の4例については治験薬との因果関係が否定されなかった。
治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症関連事象は、バリシチニブ＋レムデシビル群で深部静脈血栓症（6例）、肺塞栓症（2例）、静脈塞栓症及び脳血管発作（各1例）、プラセボ＋レムデシビル群で深部静脈血栓症（6例）、静脈塞栓症、腋窩静脈血栓症及び血栓症（各1例）であり、うちバリシチニブ＋レムデシビル群の肺塞栓症の2例、深部静脈血栓症の1例、プラセボ＋レムデシビル群の深部静脈血栓症の5例、腋窩静脈血栓症及び血栓症の各1例については治験薬との因果関係が否定されなかった。
なお、本試験では、活動性の出血事象又はヘパリン誘発性血栓症の既往などの禁忌がない限り、すべての患者に静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、バリシチニブ＋レムデシビル群94.3%、プラセボ＋レムデシビル群94.5%の患者においてヘパリン（低分子ヘパリン※を含む）が併用されていた。

MedDRA器官別大分類の「感染症および寄生虫症」は、バリシチニブ＋レムデシビル群40/507例（7.9%）、プラセボ＋レムデシビル群60/509例（11.8%）で認められた。5例以上に認められた事象は、バリシチニブ＋レムデシビル群で肺炎12例、敗血症性ショック7例、尿路感染6例、プラセボ＋レムデシビル群で肺炎21例、敗血症11例、敗血症性ショック10例、細菌性肺炎9例、菌血症5例であった。

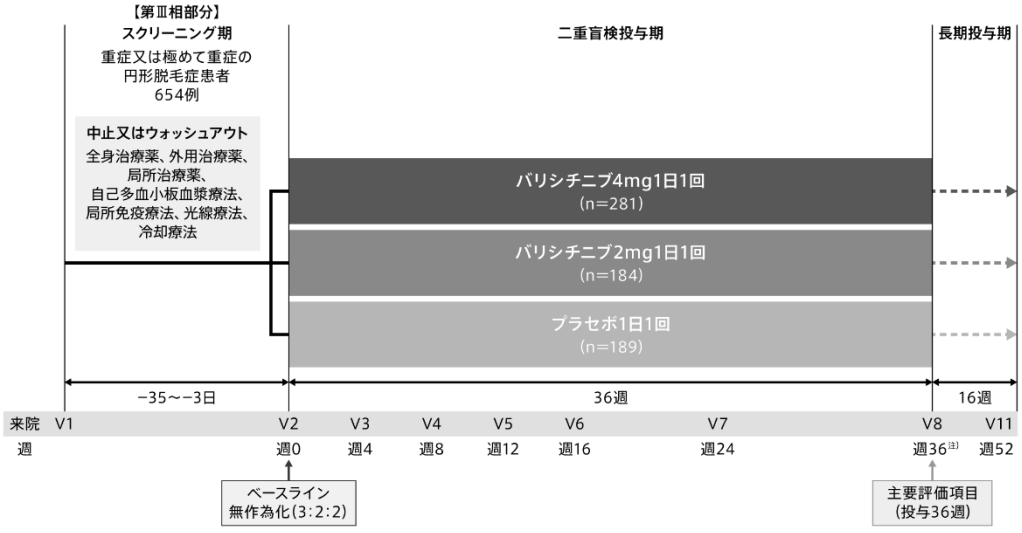
※本邦では、低分子ヘパリンは効能又は効果として「血栓塞栓症予防」は未承認

#1）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照
#2）効能又は効果に関連する注意に、〈SARS-CoV-2 による肺炎〉「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。」と設定されている。
#3）レムデシビルについては、電子添文で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

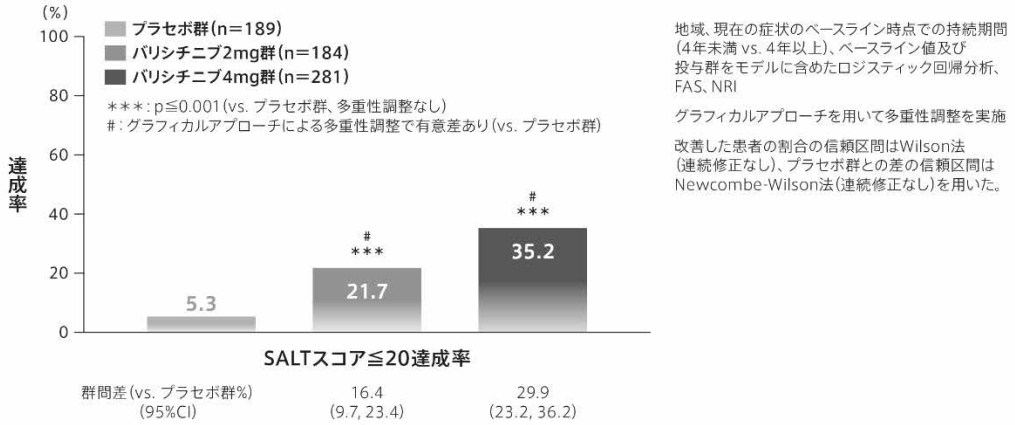
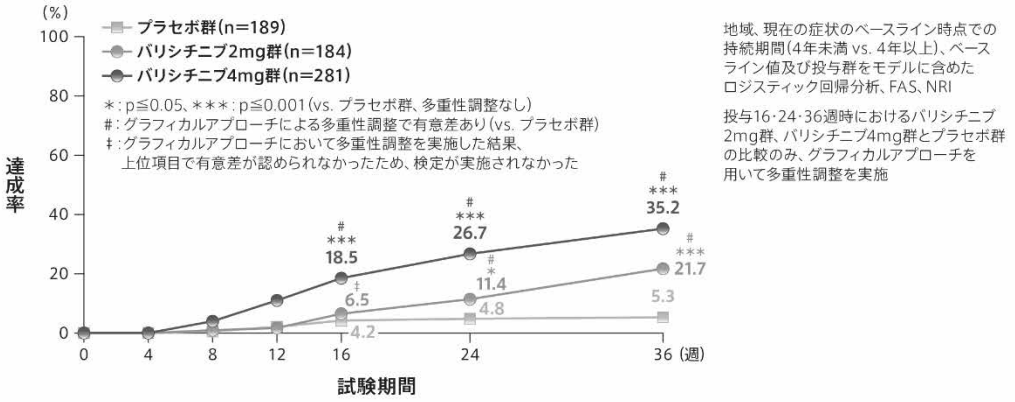
〈円形脱毛症（成人）〉

⑫ 第 II/III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BRAVE-AA1[JAHO]試験）（第 III 相パート）[27、28)]

重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症患者 654 例を対象に、バリシチニブ 2 mg 又は 4 mg[#)] 1 日 1 回、もしくはプラセボを投与した。第 III 相パートの 654 例には、日本人被験者は含まない。

目的	重症又は極めて重症の円形脱毛症患者を対象に、バリシチニブ2 mg及び4 mg1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。
対象	重症（SALTスコア：50～94）又は極めて重症（SALTスコア：95～100）の円形脱毛症患者654例（第Ⅲ相パート）
主な選択基準	・18歳以上（男性：60歳以下、女性：70歳以下） ・スクリーニング（Visit1）前に6ヵ月を超える円形脱毛症の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン（Visit1及びVisit2）の時点で、50%以上の頭部病変が認められ、過去6ヵ月間にわたって毛髪に自然な再発毛が認められない（SALTスコアで10ポイント以下の改善）。 ・現在の重症又は極めて重症の円形脱毛症の症状が持続している期間が8年を超える患者は、過去8年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪の再発毛が認められない限り、本試験の組み入れ基準に適格とならない。
主な除外基準	・ 主にびまん性の円形脱毛症（脱毛が広範囲に拡がっていることによって特徴付けられる）を有する患者 ・ 以下に示すような他の形態の脱毛症を有した患者 – 男性型脱毛症（Hamilton-Norwood分類でグレード4以上の男性型、又は女性型） – 抜毛症 – 休止期脱毛症 – 化学療法による脱毛 – 本試験で円形脱毛症の効果の評価を妨げると考えられる、その他の併存疾患（例、頭部白癬、尋常性乾癬、エリテマトーデス、第2期梅毒）を有する患者
試験デザイン	アダプティブ、Operationallyシームレスデザイン※1の多施設共同※2、無作為化、二重盲検、プラセボ対照検証試験 ※1 本試験の組み入れは2つのStageに分けられ、Stage1において、第II相パート（プラセボ、バリシチニブ1 mg、2 mg及び4 mg）、第III相パート（プラセボ、バリシチニブ2 mg及び4 mg）で、別々の無作為割付が適用された。第II相パートの中間解析に基づき、Stage2において、Stage1と同じ用量（プラセボ、バリシチニブ2 mg及び4 mg）で引き続き第III相パートの組み入れが継続された。第II相パートに組み入れられた患者を除き、第III相パートのStage1及びStage2で組み入れられた患者データが、主要解析における統計学的推定に用いられた。 ※2 第III相パート：70施設（米国、メキシコ、韓国）  注）ベースライン時にバリシチニブ群に無作為割付された患者は、同用量でバリシチニブを継続した ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、36週時にSALTスコア≦20を達成した患者は、プラセボ群を継続した ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、36週時にSALTスコア≦20を達成できなかった患者は、バリシチニブ2mg群又は4mg群に1：1の比で無作為に再割付された V=Visit 図 試験デザイン

投与方法	前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口JAK阻害剤及びフィナステリド［又はその他の5α還元酵素阻害薬］、ミノキシジル※）は8週間。ただし、生物学的製剤は5半減期、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アプレミラスト及びヒドロキシクロロキンは4週間。外用治療薬（外用コルチコステロイド）は1週間。ただし、外用JAK阻害剤は4週間、外用ミノキシジル※は8週間。局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）、自己多血小板血漿療法は8週間。局所免疫療法、光線療法、冷却療法は4週間。〕を行った。なお、バリシチニブ4 mgに割り付けられた患者のうち、腎機能障害（40≦eGFR＜60 mL/分/1.73 m^2と定義）のある患者には、バリシチニブ2 mgを投与した。 ※ フィナステリド（又はその他の5α還元酵素阻害薬）もしくはミノキシジル（外用又は経口）は、12ヵ月以上一定用量で使用しており、かつ36週まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。 ［二重盲検投与期間（36週間）］ バリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回36週間経口投与した。 ［長期投与期間（36～52週間）］ バリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回16週間経口投与した。
評価項目	有効性 ＜主要評価項目：検証項目＞ ・SALTスコア≦20達成率（36週） ＜重要な副次評価項目＞ ・SALTスコア≦20達成率（16・24週） ・SALTスコア≦10達成率（24・36週） ・SALTスコアのベースラインからの平均変化率（36週） ・PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（36週）※1 ・ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（36週）※2 ・ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（36週）※2　など ※1 ベースラインのPRO（頭髪）スコアが3以上であった患者に基づく解析、PRO（頭髪）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合 ※2 ベースラインのClinRO（眉毛/睫毛）スコアが2以上であった患者に基づく解析、ClinRO（眉毛/睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合 安全性 ・有害事象（投与36※3週間） ※3 データカットオフ日：2021年2月2日
解析計画	第Ⅲ相パートの主要評価項目及び重要な副次評価項目の有効性の解析は、FASを対象として実施した。両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、グラフによる多重検定法（グラフィカルアプローチ）を用いて多重性を調整した解析を行った。有効性の二値変数の主要解析には、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4年未満 vs. 4年以上）、ベースライン値及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比のp値及び95%CIを用いた。有効性の連続変数の主要解析では、地域、ベースライン時点での症状の持続期間（4年未満 vs. 4年以上）、投与群及びベースライン値をモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値（LSM）のType Ⅲ検定を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。主要評価項目及び重要な副次評価項目以外のプラセボ群との比較については、SALTスコアのベースラインからの平均変化率（12・16・24週）、ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（16・24週）、ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（16・24週）、PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（12・24週）について実施した。 欠測値に関して、二値変数では、non responder imputation（NRI）を用い、臨床効果の基準を満たさない患者、又はいずれかの時期に何らかの理由で本試験又はバリシチニブもしくはプラセボ投与を中止した患者を、無効例として解析した。連続変数は、最も直近の非欠測ベースライン後評価を用いて欠測値をmodified last observation carried forward（mLOCF）法で補完した。 本試験では、特に指定しない限り、全ての安全性データを安全性解析対象集団を対象として投与群ごとに記述的に要約した。感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む）などを注目すべき有害事象として事前に規定した。 第Ⅲ相パートで投与36週時でデータベースを固定し、承認申請作業を開始するために、中間解析を実施した。これは、第Ⅲ相集団全体に関しては中間解析とされるが、主要評価項目に関する唯一の最終解析であるため、この中間解析に対する第1種の過誤確率の調整は実施しなかった。

結果	＜有効性＞ ◆SALTスコア≦20達成率（36週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与36週時のSALTスコア≦20達成率は、プラセボ群で5.3%（10/189例）、バリシチニブ2 mg群で21.7%（40/184例）、バリシチニブ4 mg群で35.2%（99/281例）であり、プラセボ群と比べてバリシチニブ2 mg群及びバリシチニブ4 mg群で優越性が検証された[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.03（2 mg群）、0.025（4 mg群）]。  図　SALTスコア≦20達成率〔主要評価項目（検証項目）：36週〕 ◆SALTスコア≦20達成率〔36週：主要評価項目（検証項目）、16・24週：副次評価項目〕 投与24週時のSALTスコア≦20達成率は、プラセボ群で4.8%（9/189例）、バリシチニブ2 mg群で11.4%（21/184例）、バリシチニブ4 mg群で26.7%（75/281例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった[p≦0.05、p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.045（2 mg群）、0.014（4 mg群）]。  図　SALTスコア≦20達成率〔主要評価項目（検証項目）：36週、副次評価項目：16・24週〕

◆PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率§（36週）（副次評価項目）

投与36週時のPRO（頭髪）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で5.0%（9/181例）、バリシチニブ2 mg群で16.0%（28/175例）、バリシチニブ4 mg群で33.1%（91/275例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.045（2 mg群）、0.046（4 mg群）]。

§PRO（頭髪）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

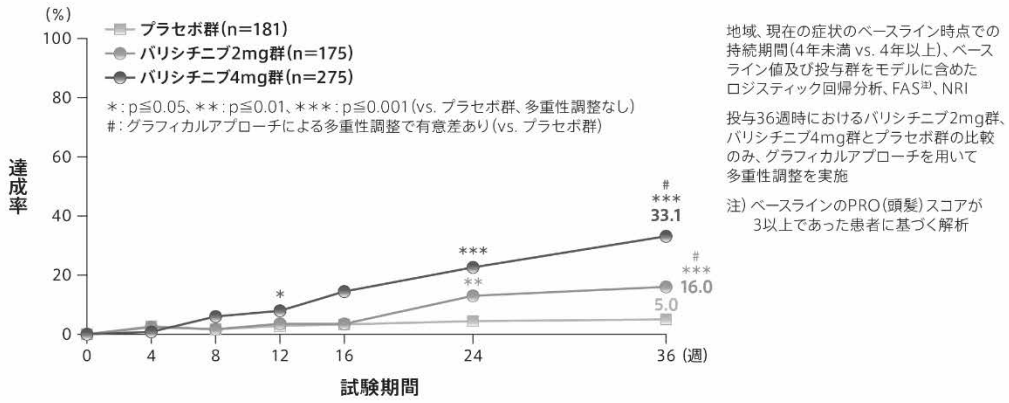


図　PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（副次評価項目：36週）

◆ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率§（36週）（副次評価項目）

投与36週時のClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で3.2%（4/124例）、バリシチニブ2 mg群で19.1%（26/136例）、バリシチニブ4 mg群で31.4%（59/188例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.005（2 mg群）、0.011（4 mg群）]。

§ClinRO（眉毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

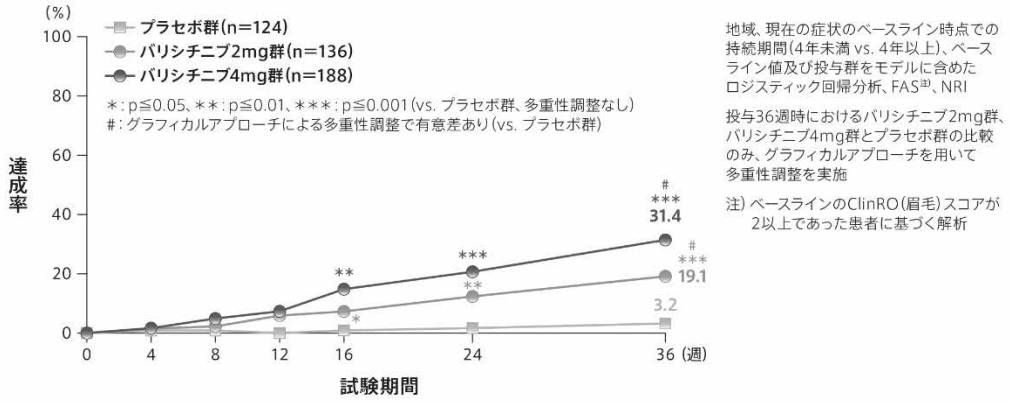


図　ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（副次評価項目：36週）

◆ClinRO（瞼毛）スコア（0,1）達成率§（36週）（副次評価項目）

投与36週時のClinRO（瞼毛）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で3.1%（3/96例）、バリシチニブ2 mg群で13.5%（15/111例）、バリシチニブ4 mg群で33.5%（56/167例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.011（4 mg群）]。

§ ClinRO（瞼毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

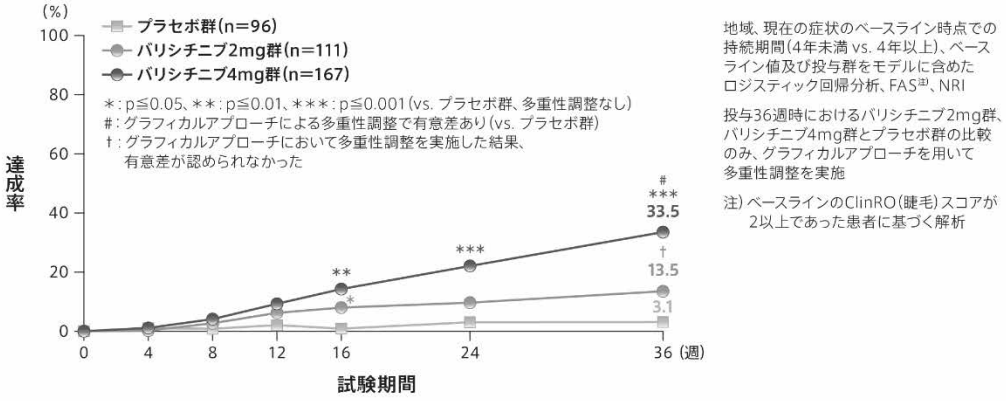


図　ClinRO（瞼毛）スコア（0,1）達成率（副次評価項目：36週）

＜安全性※：有害事象（全体集団）＞

投与 36 週までの有害事象は、プラセボ群 51.3%（97/189 例）、バリシチニブ 2 mg 群 50.8%（93/183 例）、バリシチニブ 4 mg 群 59.6%（167/280 例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 1.6%（3/189 例）、バリシチニブ 2 mg 群 2.2%（4/183 例、急性心筋梗塞、無力症、足関節部骨折、足骨折、手骨折各 1 例）、バリシチニブ 4 mg 群 2.1%（6/280 例、心室性頻脈、食中毒、胸痛、顔面骨骨折、ギラン・バレー症候群、稽留流産*a 各 1 例）に認められ、その事象は下表のとおりであった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.1%（2/189 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇各 1 例）、バリシチニブ 2 mg 群 1.6%（3/183 例、トランスアミナーゼ上昇、無力症、不安各 1 例）、バリシチニブ 4 mg 群 1.8%（5/280 例、貧血、心室性頻脈、体重増加、滑液包炎、ギラン・バレー症候群各 1 例）に認められた。

なお、事前に規定した注目すべき有害事象である感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む）の発現割合は、プラセボ群 28.0%（53/189 例）、バリシチニブ 2 mg 群 25.1%（46/183 例）、バリシチニブ 4 mg 群 31.4%（88/280 例）であった。同様に、帯状疱疹（帯状疱疹、眼帯状疱疹、水痘などを含む）がプラセボ群で 1 例、バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、単純ヘルペス（単純ヘルペス感染症、口腔ヘルペス、性器ヘルペスなどを含む）がプラセボ群で 4 例、バリシチニブ 4 mg 群で 5 例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象及び重篤な有害事象（投与 36 週まで）

	プラセボ群 （n=189）	バリシチニブ 2 mg群 （n=183）	バリシチニブ 4 mg群 （n=280）
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
上咽頭炎	12（6.3）	12（6.6）	21（7.5）
上気道感染	10（5.3）	9（4.9）	21（7.5）
ざ瘡	1（0.5）	10（5.5）	16（5.7）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3（1.6）	3（1.6）	16（5.7）
頭痛	9（4.8）	8（4.4）	14（5.0）
インフルエンザ	3（1.6）	2（1.1）	10（3.6）
尿路感染	3（1.6）	2（1.1）	7（2.5）
ウイルス性上気道感染	3（1.6）	2（1.1）	7（2.5）
疲労	2（1.1）	1（0.5）	6（2.1）
毛包炎	1（0.5）	3（1.6）	6（2.1）
高血圧	6（3.2）	1（0.5）	6（2.1）
背部痛	4（2.1）	2（1.1）	4（1.4）
下痢	4（2.1）	1（0.5）	4（1.4）
悪心	4（2.1）	4（2.2）	4（1.4）
そう痒症	4（2.1）	0（0）	4（1.4）
外陰部膣カンジダ症*a	0（0）	4（3.7）	1（0.6）
うつ病	4（2.1）	1（0.5）	1（0.4）
重篤な有害事象			
心室性頻脈	0（0）	0（0）	1（0.4）
急性心筋梗塞	0（0）	1（0.5）	0（0）
食中毒	0（0）	0（0）	1（0.4）
胸痛	0（0）	0（0）	1（0.4）
無力症	0（0）	1（0.5）	0（0）
顔面骨骨折	0（0）	0（0）	1（0.4）
足関節部骨折	0（0）	1（0.5）	0（0）
足骨折	0（0）	1（0.5）	0（0）
手骨折	0（0）	1（0.5）	0（0）
上腕骨骨折	1（0.5）	0（0）	0（0）
ギラン・バレー症候群	0（0）	0（0）	1（0.4）
稽留流産*a	0（0）	0（0）	1（0.6）
横紋筋融解症	1（0.5）	0（0）	0（0）
腎結石症	1（0.5）	0（0）	0（0）

例数（%）

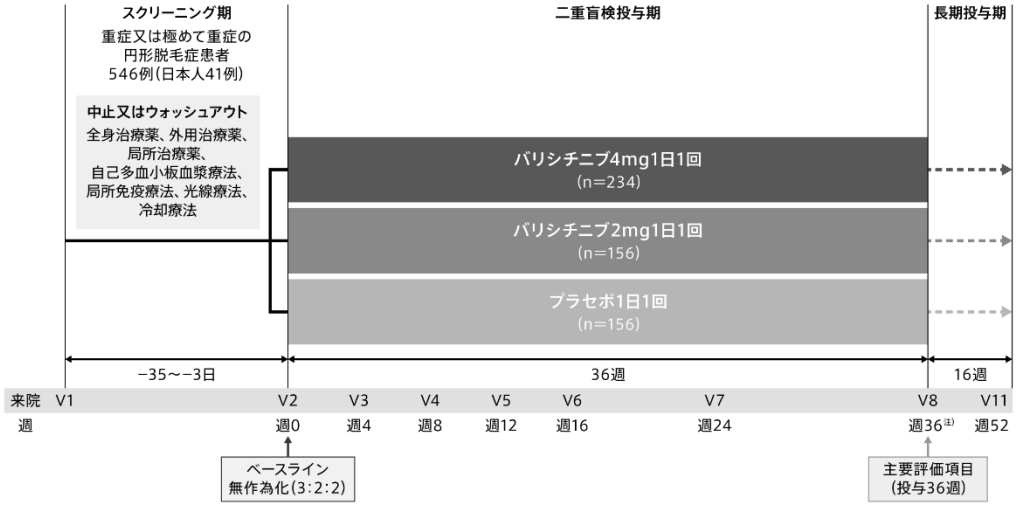
＊a 女性特異的な事象に対する分母で算出：プラセボ群（n＝109）、バリシチニブ2 mg群（n＝108）、バリシチニブ4 mg群（n＝164）

※データカットオフ日：2021年2月2日（第Ⅲ相パート）

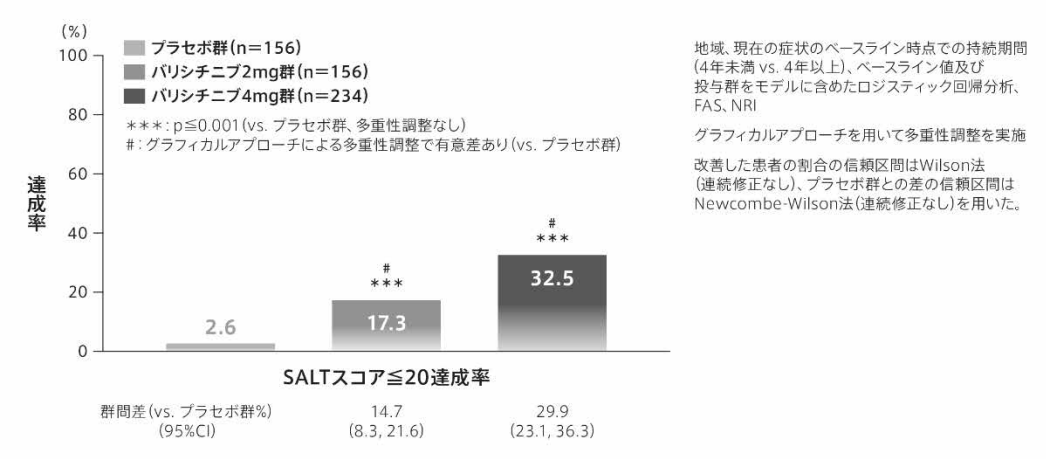
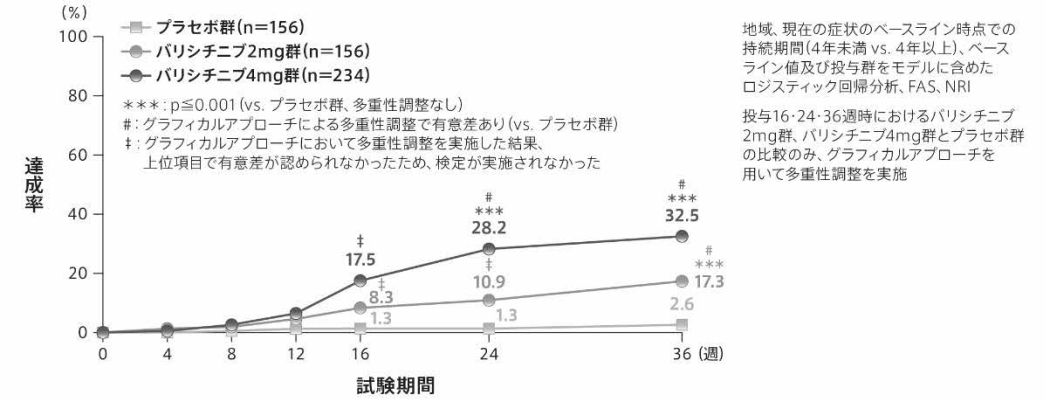
#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑬ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BRAVE-AA2[JAIR]試験）[28、29)]

重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症患者 546 例を対象に、バリシチニブ 2 mg、4 mg[#)]又はプラセボを 1 日 1 回投与した。546 例中、日本人被験者 41 例が含まれた。

目的	重症又は極めて重症の円形脱毛症患者を対象に、バリシチニブ2 mg及び4 mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。
対象	重症（SALTスコア：50～94）又は極めて重症（SALTスコア：95～100）の円形脱毛症患者546例（うち日本人41例）
主な選択基準	・18歳以上（男性：60歳以下、女性：70歳以下） ・スクリーニング（Visit1）前に6ヵ月を超える円形脱毛症の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン（Visit1及びVisit2）の時点で、50%以上の頭部病変が認められ、過去6ヵ月間にわたって毛髪に自然な再発毛が認められない（SALTスコアで10ポイント以下の改善）。 ・現在の重症又は極めて重症の円形脱毛症の症状が持続している期間が8年を超える患者は、過去8年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪の再発毛が認められない限り、本試験の組み入れ基準に適格とならない。
主な除外基準	・主にびまん性の円形脱毛症（脱毛が広範囲に拡がっていることによって特徴付けられる）を有する患者 ・以下に示すような他の形態の脱毛症を有した患者 － 男性型脱毛症（Hamilton-Norwood分類でグレード4以上の男性型、又は女性型） － 抜毛症 － 休止期脱毛症 － 化学療法による脱毛 － 本試験で円形脱毛症の効果の評価を妨げると考えられる、その他の併存疾患（例、頭部白癬、尋常性乾癬、エリテマトーデス、第2期梅毒）を有する患者
試験デザイン	多施設共同※、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験 ※84施設（米国、日本、中国、台湾、韓国、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン、イスラエル）  注）ベースライン時にバリシチニブ群に無作為割付された患者は、同用量でバリシチニブを継続した ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、36週時にSALTスコア≦20を達成した患者は、プラセボ群を継続した ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、36週時にSALTスコア≦20を達成できなかった患者は、バリシチニブ2mg群又は4mg群に1：1の比で無作為に再割付された V=Visit 図　試験デザイン
投与方法	前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口JAK阻害剤及びフィナステリド［又はその他の5α還元酵素阻害薬］、ミノキシジル※）は8週間。ただし、生物学的製剤は5半減期、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アプレミラスト及びヒドロキシクロロキンは4週間。外用治療薬（外用コルチコステロイド）は1週間。ただし、外用JAK阻害剤は4週間、外用ミノキシジル※は8週間。局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）、自己多血小板血漿療法は8週間。局所免疫療法、光線療法、冷却療法は4週間。〕を行った。なお、バリシチニブ4 mgに割り付けられた患者のうち、腎機能障害（40≦eGFR＜60 mL/

	分/1.73 m^2と定義）のある患者には、バリシチニブ2 mgを投与した。 ※ フィナステリド[又はその他の5α還元酵素阻害薬]もしくはミノキシジル（外用又は経口）は、12ヵ月以上一定用量で使用しており、かつ36週まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。 [二重盲検投与期間（36週間）] バリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回36週間経口投与した。 [長期投与期間（36～52週間）] バリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回16週間経口投与した。
評価項目	有効性 ＜主要評価項目：検証項目＞ ・SALTスコア≦20達成率（36週） ＜重要な副次評価項目＞ ・SALTスコア≦20達成率（16・24週） ・SALTスコア≦10達成率（24・36週） ・SALTスコアのベースラインからの平均変化率（36週） ・PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（36週）※1 ・ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（36週）※2 ・ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（36週）※2 など ※1 ベースラインのPRO（頭髪）スコアが3以上であった患者に基づく解析、PRO（頭髪）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合 ※2 ベースラインのClinRO（眉毛/睫毛）スコアが2以上であった患者に基づく解析、ClinRO（眉毛/睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合 安全性 ・有害事象（投与36※3 週間） ※3 データカットオフ日：2021年1月24日
解析計画	主要評価項目及び重要な副次評価項目の有効性の解析は、FASを対象として実施した。 両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、グラフによる多重検定法（グラフィカルアプローチ）を用いて多重性を調整した解析を行った 有効性の二値変数の主要解析には、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4年未満 vs. 4年以上）、ベースライン値及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比のp値及び95%CIを用いた。有効性の連続変数の主要解析では、地域、ベースライン時点での症状の持続期間（4年未満 vs. 4年以上）、投与群及びベースライン値をモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値（LSM）のType Ⅲ検定を用い、LSMの差、標準誤差、p値、95%CIを示した。主要評価項目及び重要な副次評価項目以外のプラセボ群との比較については、SALTスコアのベースラインからの平均変化率（12・16・24週）、ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（16・24週）、ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（16・24週）、PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（12・24週）について実施した。 欠測値に関して、二値変数では、non responder imputation（NRI）を用い、いずれかの時期に何らかの理由で本試験又はバリシチニブもしくはプラセボ投与を中止した患者を、無効例として解析した。連続変数は、最も直近の非欠測ベースライン後評価を用いて欠測値をmodified last observation carried forward（mLOCF）法で補完した。 本試験では、特に指定しない限り、全ての安全性データを安全性解析対象集団を対象として投与群ごとに記述的に要約した。感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）などを注目すべき有害事象として事前に規定した。

結果	＜有効性＞ ◆SALTスコア≦20達成率（36週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与36週時のSALTスコア≦20達成率は、プラセボ群で2.6%（4/156例）、バリシチニブ2 mg群で17.3%（27/156例）、バリシチニブ4 mg群で32.5%（76/234例）であり、プラセボ群と比べてバリシチニブ2 mg群及びバリシチニブ4 mg群で優越性が検証された[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.0475（2 mg群）、0.025（4 mg群）]。  図　SALTスコア≦20達成率〔主要評価項目（検証項目）：36週〕 ◆SALTスコア≦20達成率〔36週：主要評価項目（検証項目）、16・24週：副次評価項目〕 投与24週時のSALTスコア≦20達成率は、プラセボ群で1.3%（2/156例）、バリシチニブ2 mg群で10.9%（17/156例）、バリシチニブ4 mg群で28.2%（66/234例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.002（4 mg群）]。  図　SALTスコア≦20達成率〔主要評価項目（検証項目）：36週、副次評価項目：16・24週〕

◆PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率§（36週）（副次評価項目）

投与36週時のPRO（頭髪）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で4.0%（6/151例）、バリシチニブ2 mg群で16.1%（24/149例）、バリシチニブ4 mg群で34.4%（74/215例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった[p≦0.01、p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.050（2 mg群）、0.016（4 mg群）]。

§ PRO（頭髪）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

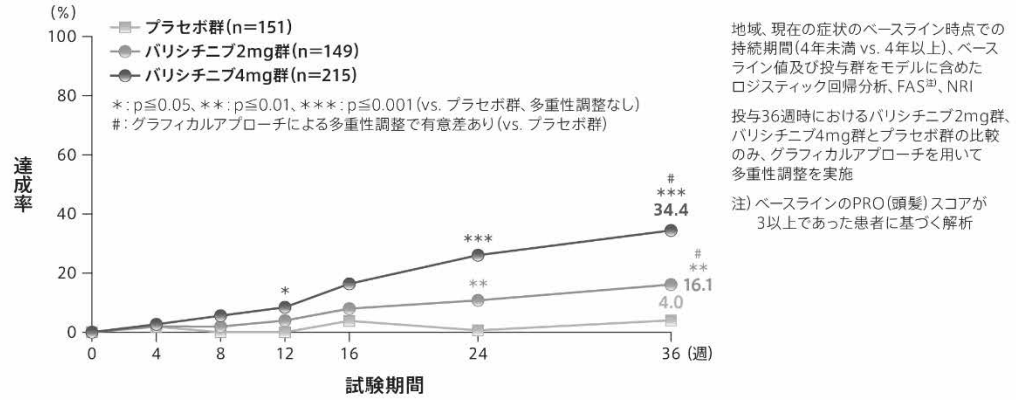


図　PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（副次評価項目：36週）

◆ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率§（36週）（副次評価項目）

投与36週時のClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で4.5%（5/112例）、バリシチニブ2 mg群で11.5%（12/104例）、バリシチニブ4 mg群で34.8%（56/161例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.016（4 mg群）]。

§ ClinRO（眉毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

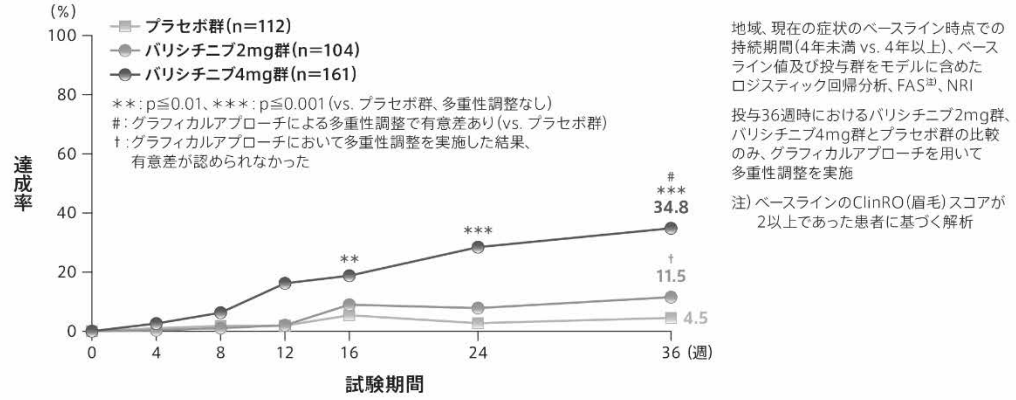


図　ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（副次評価項目：36週）

◆ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率§（36週）（副次評価項目）

投与36週時のClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で5.6%（5/90例）、バリシチニブ2 mg群で10.1%（9/89例）、バリシチニブ4 mg群で34.3%（48/140例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった[p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整なし。多重性調整済有意水準：0.016（4 mg群）]。

§ ClinRO（睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

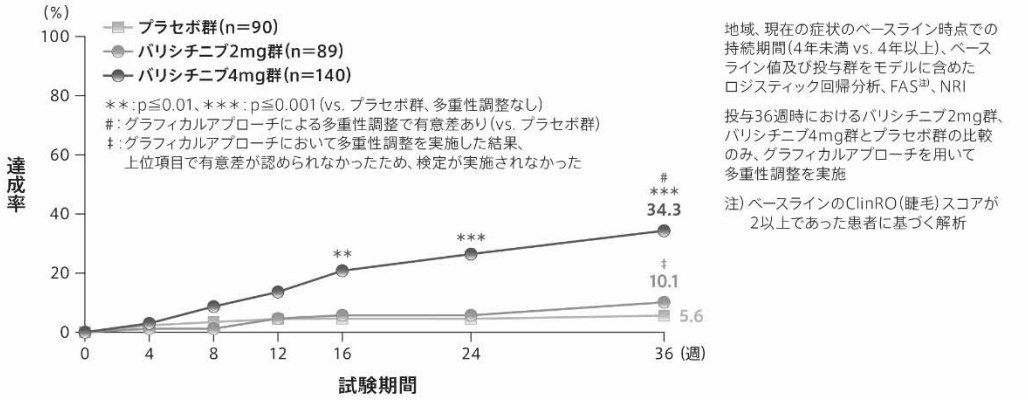


図　ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（副次評価項目：36週）

＜安全性※：有害事象（全体集団）＞

投与36週までの有害事象は、プラセボ群63.0%（97/154例）、バリシチニブ2 mg群68.4%（106/155例）、バリシチニブ4 mg群66.1%（154/233例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群1.9%（3/154例）、バリシチニブ2 mg群2.6%（4/155例、急性胆嚢炎、腎盂腎炎、COVID-19肺炎、足関節部骨折、うっ血性心不全各1例）、バリシチニブ4 mg群3.4%（8/233例、鼠径ヘルニア、急性胆嚢炎、腎盂腎炎、腰椎骨折、SARS-CoV-2検査陽性、B細胞性リンパ腫、医療機器位置異常、高血圧各1例）に認められ、その事象は下表のとおりであった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2.6%（4/154例、前立腺癌*a、便秘、頭痛、うつ病各1例）、バリシチニブ2 mg群2.6%（4/155例、体重増加、うっ血性心不全、下気道感染、背部痛各1例）、バリシチニブ4 mg群2.6%（6/233例、白血球減少症、リンパ球減少症、非心臓性胸痛、急性胆嚢炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、B細胞性リンパ腫各1例）に認められた。

なお、事前に規定した注目すべき有害事象である、感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む）の発現割合は、プラセボ群29.2%（45/154例）、バリシチニブ2 mg群37.4%（58/155例）、バリシチニブ4 mg群29.6%（69/233例）であり、重篤な感染症がバリシチニブ2 mg群で2例、バリシチニブ4 mg群で1例、帯状疱疹（帯状疱疹、眼帯状疱疹、水痘などを含む）がプラセボ群で1例、バリシチニブ2 mg群で3例、バリシチニブ4 mg群で3例、単純ヘルペス（単純ヘルペス感染症、口腔ヘルペス、性器ヘルペスなどを含む）がプラセボ群で8例、バリシチニブ2 mg群で6例、バリシチニブ4 mg群で2例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象及び重篤な有害事象（投与36週まで）

	プラセボ群 （n=154）	バリシチニブ 2 mg群 （n=155）	バリシチニブ 4 mg群 （n=233）
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
頭痛	10（6.5）	12（7.7）	21（9.0）
上咽頭炎	7（4.5）	2（1.3）	15（6.4）
上気道感染	11（7.1）	12（7.7）	15（6.4）
ざ瘡	3（1.9）	9（5.8）	11（4.7）
尿路感染	2（1.3）	12（7.7）	11（4.7）
咳嗽	4（2.6）	2（1.3）	10（4.3）
そう痒症	4（2.6）	1（0.6）	9（3.9）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（1.3）	0（0）	7（3.0）
脂質異常症	2（1.3）	0（0）	7（3.0）
高血圧	3（1.9）	1（0.6）	7（3.0）
消化不良	1（0.6）	2（1.3）	6（2.6）
背部痛	5（3.2）	3（1.9）	5（2.1）
下痢	4（2.6）	1（0.6）	5（2.1）
疲労	2（1.3）	2（1.3）	5（2.1）
毛包炎	1（0.6）	2（1.3）	5（2.1）
悪心	2（1.3）	4（2.6）	5（2.1）
口腔咽頭痛	2（1.3）	4（2.6）	5（2.1）
インフルエンザ	4（2.6）	2（1.3）	4（1.7）
関節痛	3（1.9）	4（2.6）	3（1.3）
不規則月経*b	0（0）	0（0）	3（2.1）
外陰部膣カンジダ症*b	0（0）	2（2.0）	3（2.1）
胃腸炎	4（2.6）	4（2.6）	2（0.9）
口腔ヘルペス	6（3.9）	3（1.9）	2（0.9）
鼻漏	0（0）	4（2.6）	1（0.4）
ウイルス性上気道感染	3（1.9）	5（3.2）	1（0.4）
重篤な有害事象			
鼠径ヘルニア	0（0）	0（0）	1（0.4）
絞扼性臍ヘルニア	1（0.6）	0（0）	0（0）
急性胆嚢炎	1（0.6）	1（0.6）	1（0.4）
腎盂腎炎	0（0）	1（0.6）	1（0.4）
COVID-19肺炎	0（0）	1（0.6）	0（0）
腰椎骨折	0（0）	0（0）	1（0.4）
足関節部骨折	0（0）	1（0.6）	0（0）
SARS-CoV-2検査陽性	0（0）	0（0）	1（0.4）
B細胞性リンパ腫	0（0）	0（0）	1（0.4）
前立腺癌*a	1（1.8）	0（0）	0（0）
医療機器位置異常	0（0）	0（0）	1（0.4）
高血圧	0（0）	0（0）	1（0.4）
うっ血性心不全	0（0）	1（0.6）	0（0）

例数（%）

＊a 男性特異的な事象に対する分母で算出：プラセボ群（n＝57）、バリシチニブ2 mg群（n＝53）、バリシチニブ4 mg群（n＝89）

＊b 女性特異的な事象に対する分母で算出：プラセボ群（n＝97）、バリシチニブ2 mg 群（n＝102）、バリシチニブ4 mg群（n＝144）

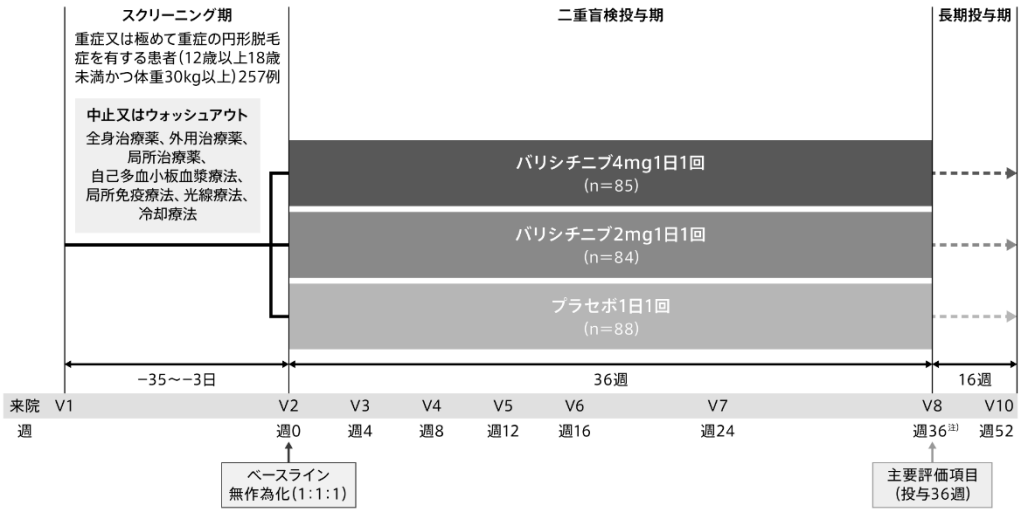
※データカットオフ日：2021年1月24日

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

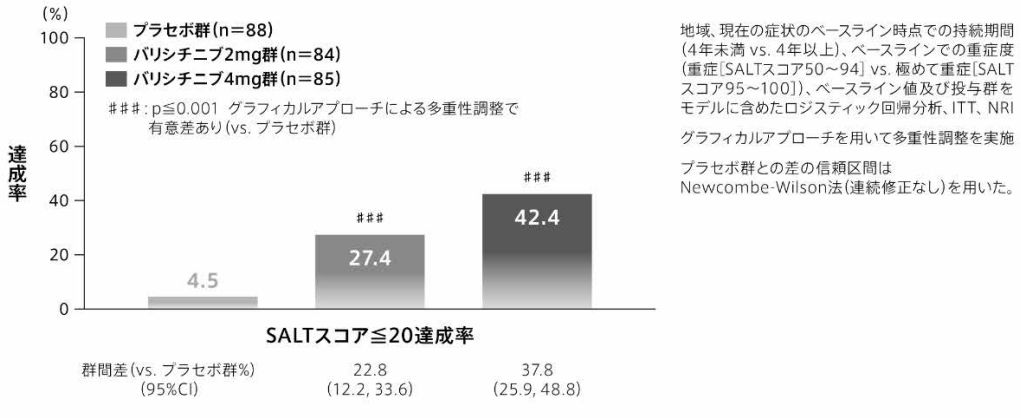
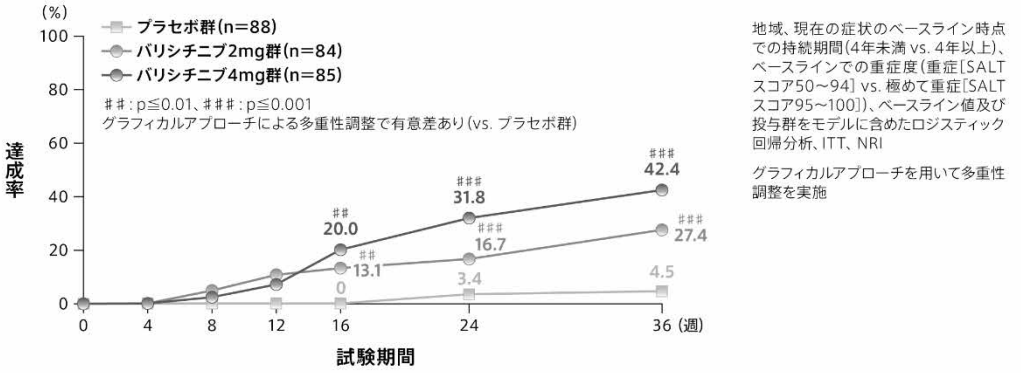
〈円形脱毛症 （12 歳以上 18 歳未満の青少年）〉

⑭ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BRAVE-AA-PEDS[JAIO]試験）[30)]

重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30kg 以上の円形脱毛症患者 257 例を対象に、バリシチニブ 2 mg、4 mg[#)] 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。257 例中、日本人被験者 16 例が含まれた。

目的	重症又は極めて重症の小児円形脱毛症患者を対象に、バリシチニブ2 mg及び4 mg1日1回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価する。
対象	重症（SALTスコア：50～94）又は極めて重症（SALTスコア：95～100）の12歳以上18歳未満かつ体重30kg以上の円形脱毛症患者257例（うち日本人16例） （6歳以上18歳未満の小児円形脱毛症患者を対象とした第Ⅲ相JAIO試験の青少年コホート）
選択基準	・6歳以上18歳未満で、年齢に対する体重が5パーセンタイル以上（12歳以上18歳未満の患者は体重が30kg以上） ・円形脱毛症と診断されてから少なくとも1年以上経過している。 ・スクリーニング（Visit1）前に現在の円形脱毛症の症状が6ヵ月以上持続しており50%以上の頭部病変が認められ、スクリーニング及びベースライン（Visit1及びVisit2）の時点でSALTスコアが50以上で、過去6ヵ月間にわたって毛髪に自然な再発毛が認められない（SALTスコアで10ポイント以下の改善）。 ・利用可能な1種類以上の円形脱毛症治療（外用薬又はその他）の使用歴及び無効歴がある。 ・円形脱毛症に関連する心理カウンセリングの利用歴がある。 ・治験責任医師又は治験分担医師、親、又は被験者から報告された、被験者の難治性円形脱毛症による心理的影響の記録がある。 ・現在の重症又は極めて重症の円形脱毛症の症状が持続している期間が8年を超える患者は、過去8年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪の再発毛が認められない限り、本試験の組み入れ基準に適格とならない。
主な除外基準	・主にびまん性の円形脱毛症（脱毛が広範囲に拡がっていることによって特徴付けられる）を有する患者 ・以下に示すような他の形態の脱毛症を有した患者 － 抜毛症 － 休止期脱毛症 － 化学療法による脱毛 － 本試験で円形脱毛症の効果の評価を妨げると考えられる、その他の併存疾患（例、頭部白癬、尋常性乾癬、エリテマトーデス、第2期梅毒）を有する患者
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験 ※75施設（オーストラリア、カナダ、フランス、ハンガリー、日本、ポーランド、韓国、スペイン、台湾、米国）  注）ベースライン時にバリシチニブ群に無作為割付された患者は、同用量でバリシチニブを継続した ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、36週時にSALTスコア≦20を達成した患者は、プラセボ群を継続した ベースライン時にプラセボ群に無作為割付され、36週時にSALTスコア≦20を達成できなかった患者は、バリシチニブ2mg群又は4mg群に無作為に再割付された V=Visit 図 試験デザイン

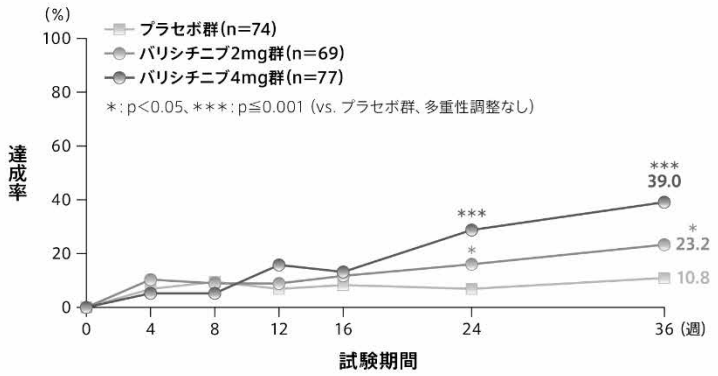
投与方法	前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド※1、経口JAK阻害剤※2及びフィナステリド［又はその他の5α還元酵素阻害薬］、ミノキシジル※3）は8週間。ただし、生物学的製剤は5半減期、HMG-CoA還元酵素阻害薬は4週間、プロベネシド※4は3日間。外用治療薬（外用コルチコステロイド※1）は1週間。ただし、外用JAK阻害剤は4週間、外用ミノキシジル※3は8週間。局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）、自己多血小板血漿療法、局所免疫療法、光線療法、冷却療法は8週間］を行った。 ※1 経鼻内、点眼、又は吸入ステロイドの使用は許容される。 ※2 試験の除外基準により、円形脱毛症に対し経口JAK阻害剤による治療歴があるが、効果不十分であった患者は本試験に参加できない。 ※3 ミノキシジル（外用又は経口）は、12ヵ月間安定した用量で使用しており、かつ36週まで安定した用量で継続することが予測される場合、許容される。 ※4 治験薬投与開始時に服用しているプロベネシドは試験期間を通して中止できない（プロベネシドはバリシチニブの曝露量を増加させる可能性がある）。 ［二重盲検投与期間（36週間）］ バリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回36週間経口投与した。 ［長期投与期間（36～52週間）］ バリシチニブ2 mg又は4 mg、もしくはプラセボを1日1回16週間経口投与した。
評価項目	有効性 ＜主要評価項目：検証項目＞ ・SALTスコア≦20達成率（36週） ＜重要な副次評価項目＞ ・SALTスコア≦20達成率（16・24週） ・$SALT_{50}$達成率（12週） ・$SALT_{90}$達成率（36週） ・SALTスコア≦10達成率（24・36週） ＜その他の副次評価項目＞ ・PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（16・24・36週）※1 ・ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（16・24・36週）※2 ・ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（16・24・36週）※2　など ※1 ベースラインのPRO（頭髪）スコアが3以上であった患者に基づく解析、PRO（頭髪）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合 ※2 ベースラインのClinRO（眉毛/睫毛）スコアが2以上であった患者に基づく解析、ClinRO（眉毛/睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合 安全性 ・有害事象（投与36※3週間） ※3 データカットオフ日：2024年9月10日
解析計画	主要評価項目及び重要な副次評価項目の有効性の解析は、ITTを対象として実施した。 両側有意水準5%で全体的なfamily-wiseの第1種の過誤確率をコントロールするために、青少年コホートの主要評価項目及び重要な副次評価項目について、グラフによる多重検定法（グラフィカルアプローチ）を用いて多重性を調整した解析を行った。その他の副次評価項目の検定は両側有意水準5%で実施した。 有効性の二値変数の主要解析には、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4年未満 vs. 4年以上）、ベースラインでの重症度（重症［SALTスコア50～94］ vs 極めて重症［SALTスコア95～100］）、ベースライン値及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比のp値及び95%CIを用いた。 欠測値に関して、二値変数では、non responder imputation（NRI）を用い、臨床効果の基準を満たさない患者、又はいずれかの時期に何らかの理由で本試験又はバリシチニブもしくはプラセボ投与を中止した患者を、無効例として解析した。 本試験では、特に指定しない限り、全ての安全性データを安全性解析対象集団を対象として投与群ごとに記述的に要約した。感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む）などを注目すべき有害事象として事前に規定した。

結果	＜有効性＞ ◆SALTスコア≦20達成率（36週）（主要評価項目：検証項目） 主要評価項目である投与36週時のSALTスコア≦20達成率は、プラセボ群で4.5%（4/88例）、バリシチニブ2 mg群で27.4%（23/84例）、バリシチニブ4 mg群で42.4%（36/85例）であり、プラセボ群と比べてバリシチニブ2 mg群及びバリシチニブ4 mg群で優越性が検証された（p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整あり）。  図　SALTスコア≦20達成率〔主要評価項目（検証項目）：36週〕 ◆SALTスコア≦20達成率〔36週：主要評価項目（検証項目）、16・24週：重要な副次評価項目〕 投与24週時のSALTスコア≦20達成率は、プラセボ群で3.4%（3/88例）、バリシチニブ2 mg群で16.7%（14/84例）、バリシチニブ4 mg群で31.8%（27/85例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった（p≦0.001、ロジスティック回帰分析、多重性調整あり）。 投与16週時のSALTスコア≦20達成率は、プラセボ群で0%（0/88例）、バリシチニブ2 mg群で13.1%（11/84例）、バリシチニブ4 mg群で20.0%（17/85例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった（p≦0.01、ロジスティック回帰分析、多重性調整あり）。  図　SALTスコア≦20達成率〔主要評価項目（検証項目）：36週、重要な副次評価項目：16・24週〕

◆PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率§（36週）（その他の副次評価項目）

投与36週時のPRO（頭髪）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で10.8%（8/74例）、バリシチニブ2 mg群で23.2%（16/69例）、バリシチニブ4 mg群で39.0%（30/77例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった[p＜0.05（多重性調整なし）、p≦0.001（多重性調整なし）、ロジスティック回帰分析]。

§ PRO（頭髪）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合



地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4年未満 vs. 4年以上）、ベースラインでの重症度（重症[SALTスコア50～94] vs. 極めて重症[SALTスコア95～100]）、ベースライン値及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析、ITT注)、NRI

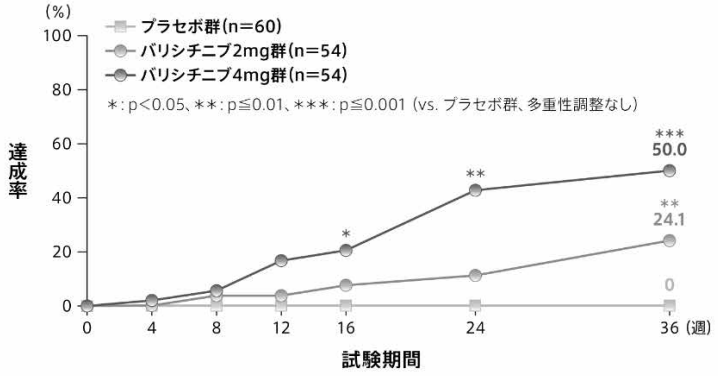
注）ベースラインのPRO（頭髪）スコアが3以上であった患者に基づく解析

図　PRO（頭髪）スコア（0,1）達成率（その他の副次評価項目：36週）

◆ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率§（36週）（その他の副次評価項目）

投与36週時のClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で0%（0/60例）、バリシチニブ2 mg群で24.1%（13/54例）、バリシチニブ4 mg群で50.0%（27/54例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で有意に高かった[p≦0.01（多重性調整なし）、p≦0.001（多重性調整なし）、ロジスティック回帰分析]。

§ ClinRO（眉毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合



地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4年未満 vs. 4年以上）、ベースラインでの重症度（重症[SALTスコア50～94] vs. 極めて重症[SALTスコア95～100]）、ベースライン値及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析、ITT注)、NRI

注）ベースラインのClinRO（眉毛）スコアが2以上であった患者に基づく解析

図　ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（その他の副次評価項目：36週）

◆ClinRO（瞼毛）スコア（0,1）達成率§（36週）（その他の副次評価項目）

投与36週時のClinRO（瞼毛）スコア（0,1）達成率は、プラセボ群で14.0%（7/50例）、バリシチニブ2 mg群で25.5%（12/47例）、バリシチニブ4 mg群で42.9%（21/49例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ4 mg群で有意に高かった[p≦0.01（多重性調整なし）、ロジスティック回帰分析]。

§ ClinRO（瞼毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

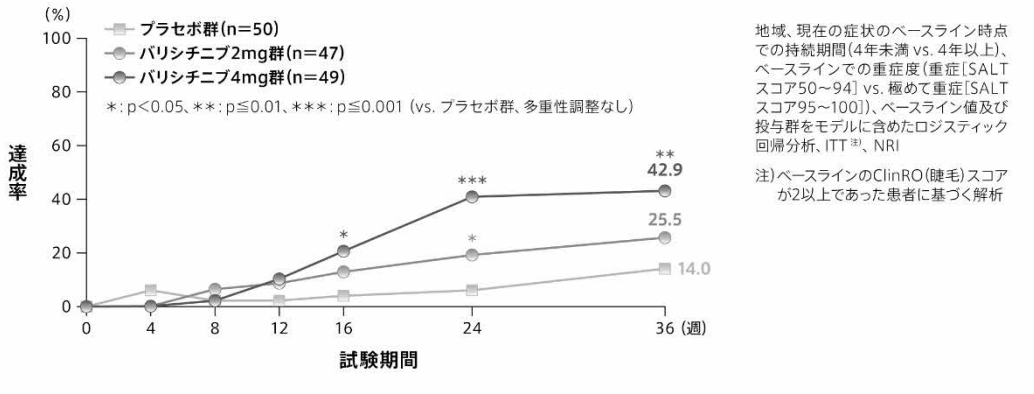


図　ClinRO（瞼毛）スコア（0,1）達成率（その他の副次評価項目：36週）

＜安全性※：有害事象（全体集団）＞

投与36週までの有害事象は、プラセボ群53.4%（47/88例）、バリシチニブ2 mg群60.2%（50/83例）、バリシチニブ4 mg群70.6%（60/85例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群3.4%（3/88例、虫垂炎、てんかん、自然気胸各1例）、バリシチニブ2 mg群0%（0/83例）、バリシチニブ4 mg群2.4%（2/85例、靭帯捻挫、うつ病各1例）に認められ、その事象は下表のとおりであった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2.3%（2/88例、高トランスアミナーゼ血症、筋肉痛各1例）、バリシチニブ2 mg群0%（0/83例）、バリシチニブ4 mg群1.2%（1/85例、感情の平板化1例）に認められた。

なお、事前に規定した注目すべき有害事象である感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む）の発現割合は、プラセボ群31.8%（28/88例）、バリシチニブ2 mg群41.0%（34/83例）、バリシチニブ4 mg群40.0%（34/85例）であり、重篤な感染症がプラセボ群で1例に認められた。帯状疱疹（帯状疱疹、眼帯状疱疹、水痘などを含む）はバリシチニブ2 mg群で1例、単純ヘルペス（単純ヘルペス感染症、口腔ヘルペス、性器ヘルペスなどを含む）はプラセボ群で1例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象及び重篤な有害事象（投与36週まで）

	プラセボ群 （n=88）	バリシチニブ 2 mg群 （n=83）	バリシチニブ 4 mg群 （n=85）
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
ざ瘡	4 (4.5)	7 (8.4)	8 (9.4)
上気道感染	6 (6.8)	7 (8.4)	7 (8.2)
頭痛	5 (5.7)	4 (4.8)	7 (8.2)
上咽頭炎	9 (10.2)	7 (8.4)	6 (7.1)
鼻炎	3 (3.4)	1 (1.2)	6 (7.1)
インフルエンザ	3 (3.4)	10 (12.0)	5 (5.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.3)	0	5 (5.9)
好酸球増加症	1 (1.1)	1 (1.2)	4 (4.7)
悪心	2 (2.3)	0	4 (4.7)
腹痛	3 (3.4)	1 (1.2)	3 (3.5)
COVID-19	0	4 (4.8)	3 (3.5)
胃腸炎	3 (3.4)	0	3 (3.5)
靭帯捻挫	0	0	3 (3.5)
好中球減少症	0	1 (1.2)	3 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.4)
不安	0	0	2 (2.4)
血中コレステロール増加	0	0	2 (2.4)
インフルエンザ様疾患	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)
咽頭炎	1 (1.1)	0	2 (2.4)
癜風	0	0	2 (2.4)
無力症	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)
挫傷	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)
咳嗽	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)
下痢	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)
月経困難症*a	0	0	1 (2.4)
毛包炎	1 (1.1)	0	1 (1.2)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.2)	1 (1.2)
副鼻腔炎	2 (2.3)	3 (3.6)	1 (1.2)
尿路感染	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)
上腹部痛	2 (2.3)	3 (3.6)	0
関節痛	0	3 (3.6)	0
背部痛	1 (1.1)	2 (2.4)	0
湿疹	2 (2.3)	0	0
疲労	0	2 (2.4)	0
手皮膚炎	2 (2.3)	0	0
不規則月経*a	1 (2.1)	0	0
口腔咽頭痛	5 (5.7)	0	0
発熱	3 (3.4)	0	0
皮膚乳頭腫	0	2 (2.4)	0
重篤な有害事象			
靭帯捻挫	0	0	1 (1.2)
うつ病	0	0	1 (1.2)
虫垂炎	1 (1.1)	0	0
てんかん	1 (1.1)	0	0
自然気胸	1 (1.1)	0	0

例数（%）

＊a 女性特異的な事象に対する分母で算出：プラセボ群（n＝47）、バリシチニブ2 mg群（n＝38）、バリシチニブ4 mg群（n＝41）

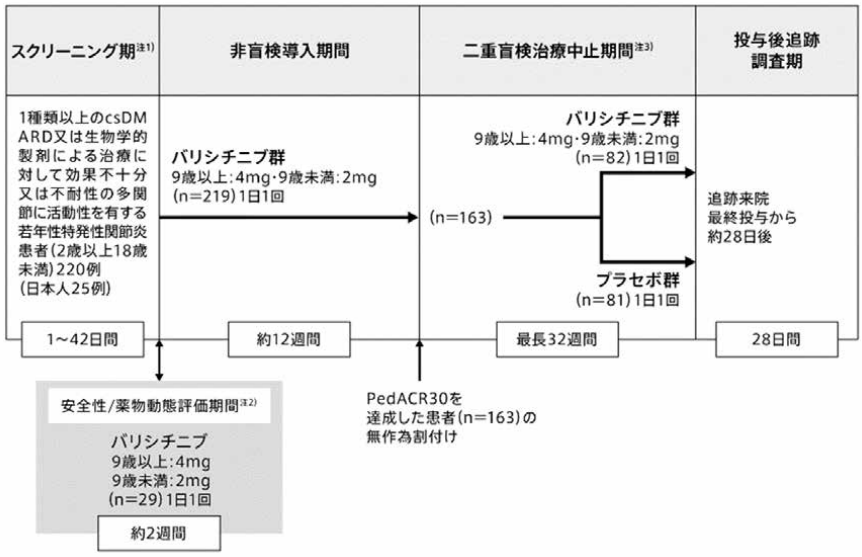
※データカットオフ日：2024年9月10日

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

⑮ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照治療中止試験（国際共同試験、JUVE-BASIS[JAHV]試験）[31、32]

1 種類以上の csDMARD 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）220 例（男性 68 例、女性 152 例）を対象に、バリシチニブ（9 歳以上：4 mg、9 歳未満：2 mg）[#)]を 1 日 1 回投与した。220 例中、日本人被験者 25 例（男性 8 例、女性 17 例）が含まれた。

<table>
<tr><td>目的</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に、バリシチニブの有効性をプラセボと比較検証する。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>1種類以上のcsDMARD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）220例（男性68例、女性152例）、うち日本人25例（男性8例、女性17例）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・2歳以上18歳未満
・16歳未満で発症し国際リウマチ学会の定義により若年性特発性関節炎の以下の病型のいずれかと診断されている
<table>
<tr><td>病型</td><td>選択基準</td></tr>
<tr><td>リウマトイド因子陽性又は陰性多関節炎</td><td>スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも5関節以上の関節に進展している場合</td></tr>
<tr><td>進展型少関節炎</td><td>スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも5関節以上の関節に進展している場合</td></tr>
<tr><td>付着部炎関連関節炎</td><td>以下のいずれかに当てはまる場合
スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも3関節以上の関節に進展している場合
少なくとも1関節以上の仙腸関節に病変があり、かつ21-circle numeric rating scaleの評価による医師の総合評価が3以上の場合</td></tr>
<tr><td>乾癬性関節炎</td><td>スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも3関節以上の関節に進展している場合</td></tr>
</table>
・1種類以上のcsDMARD又は生物学的製剤による12週間以上の治療に対して効果不十分又は不耐性</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・全身型若年性特発性関節炎を有する
・持続型少関節炎を有する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止試験


注1）年齢別に段階的に参加
注2）1つの年齢グループの薬物動態及び安全性プロファイルが確認された時点で、当該年齢グループの以降の被験者を非盲検導入期間に直接組み入れることを可能とした。
注3）再燃が認められた患者は試験を中止し、JAHX試験に直接移行することを可能とした。
図　試験デザイン</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>投与方法</td><td>バリシチニブは、年齢グループごとに設定された用量（9歳以上：4 mg、9歳未満：2 mg）で1日1回経口投与した。バリシチニブは、錠剤（1 mg錠、2 mg錠、4 mg錠）又は内用懸濁液（2 mg/mL）、あるいは製剤に対応するプラセボを投与した。
<table><tr><td>6歳未満</td><td>バリシチニブ内用懸濁液</td></tr><tr><td>6歳以上12歳未満</td><td>バリシチニブ錠剤又はバリシチニブ内用懸濁液</td></tr><tr><td>12歳以上</td><td>バリシチニブ錠剤</td></tr></table>腎機能障害患者又は腎機能未発達患者（eGFRが60 mL/分/1.73 m^2未満）に対しては、バリシチニブの用量を50%減量することとした。

安全性/薬物動態評価期間（約2週間）：　バリシチニブを1日1回経口投与した。
非盲検導入期間（約12週間）：　バリシチニブを1日1回経口投与した。
二重盲検治療中止期間（最長32週間）：　バリシチニブは非盲検導入期間と同用量を継続し、再燃がみられるまで投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜主要評価項目＞
・二重盲検治療中止期間に再燃※1が認められるまでの期間
※1　若年性特発性関節炎に関するPedACRコアセット6項目のうち、3項目以上が30%以上悪化し、30%以上の改善が1項目以下
＜副次評価項目＞
[全体集団（二重盲検治療中止期間）]
・二重盲検治療中止期間に再燃が認められた被験者の割合
[全体集団（非盲検導入期間及び二重盲検治療中止期間）]
・PedACR30/50/70/90/100達成率
・PedACRコアセット6項目におけるベースラインからの変化量
・JADAS-27のベースラインからの変化量
・非活動性を達成した被験者の割合
・低疾患活動性※2を達成した被験者の割合
※2　医師による疾患活動性の総合評価が3.5以下、保護者による全身状態総合評価が2.5以下、腫脹関節数が1関節以下の3点をすべて満たす
・CHQ-PF50の身体的健康スコア及び心理社会的健康スコアのベースラインからの変化量
・CHQ-PF50の保護者の時間的負担スコア及び保護者の感情的負担スコアのベースラインからの変化量
・CHAQの疼痛重症度VASのベースラインからの変化量
[サブグループ解析：乾癬性関節炎患者]
・PASIスコアのベースラインからの変化量
[サブグループ解析：付着部炎関連関節炎患者又は乾癬性関節炎患者]
・SPARCCスコアのベースラインからの変化量
・JSpADAスコアのベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>治療効果に関する検定は、特段の記載がない限り両側有意水準5%として実施した。
主要評価項目は二重盲検治療中止集団を対象に解析し、二重盲検治療中止期間中に疾患が再燃することなく二重盲検治療中止期間を中止又は完了した被験者のデータは打ち切りとして扱った。再燃までの期間の生存曲線はKaplan-Meier法を用いて推定し、投与群間の比較は若年性特発性関節炎患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎vs.付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎）を層別因子とした層別log-rank検定により実施した。また、同様の層別因子と生物学的製剤による前治療の有無及び治験薬投与前ESR分類（上昇あり[＞20 mm/時間]、上昇なし）で調整したCox比例ハザードモデルを用いて治療群間のハザード比を推定した。
有効性及びヘルスアウトカムに関する副次評価項目は非盲検導入期間の解析対象集団を対象に解析し、記述統計量を用いて要約した。投与群間の比較は、二重盲検治療中止集団を対象に解析した。
連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、最大値及び中央値を用いて要約した。投与群間の比較は、投与群、若年性特発性関節炎患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎vs.付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎）、生物学的製剤による前治療の有無、治験薬投与前ESR分類（上昇あり[＞20 mm/時間]、上昇なし）、及びベースラインスコアをモデルに含む共分散分析（ANCOVA）を用いて評価し、投与群間の最小二乗平均値の差とその95%信頼区間を示した。
カテゴリ変数は、頻度及び割合により要約した。投与群間の比較は、投与群、若年性特発性関節炎患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎vs.付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎）、生物学的製剤による前治療の有無、及び治験薬投与前ESR分類（上昇あり[＞20 mm/時間]、上昇なし）をモデルに含むロジスティック回帰分析を用いて評価し、オッズ比とその95%CIを示した。
欠測値に関して、連続変数は、特段の記載がない限りLOCF法を用いて解析した。カテゴリ変数のノンレスポンダー補完法解析では、試験を中止したすべての被験者を、その中止時点以降、無効例と定義した。なお、PedACR30/50/70/90/100は、PedACRコアセットがすべて欠測だった場合、その来院日のレスポンス</td></tr>
</table>

は無効とみなした。PedACRコアセットが少なくとも1つ観測されていた来院日では、PedACRコアセットの欠測をLOCF法を用いて補完した上でレスポンスの有無を判断し、欠測を補完してもレスポンスの有無を判断できない場合、その来院日のレスポンスは無効とみなした。再燃に関しては、PedACRコアセットがすべて欠測だった場合、その来院日には再燃なしとみなした。PedACRコアセットが少なくとも1つ観測されていた来院日では、PedACRコアセットの欠測をLOCF法を用いて補完した上で再燃の有無を判断し、欠測を補完しても再燃の有無を判断できない場合、その来院日には再燃なしとみなした。
本試験では、感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）などを注目すべき有害事象として事前に規定した。

解析対象集団は以下のとおりとした。

解析	集団	説明
有効性解析対象集団	安全性／薬物動態集団	安全性／薬物動態評価期間に治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
	非盲検導入集団1	安全性／薬物動態評価期間を経ずに直接非盲検導入期間に組み入れられ、薬物動態評価に基づき年齢グループごとに規定した固定用量の治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
	非盲検導入集団2	非盲検導入期間に治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
	安全性／薬物動態及び非盲検導入集団	安全性／薬物動態評価及び非盲検導入期間に組み入れられたすべての被験者
	二重盲検治療中止集団	二重盲検治療中止期間に無作為割り付けされたすべての被験者
安全性解析対象集団	二重盲検治療中止安全性解析対象集団	二重盲検治療中止期間に無作為割り付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
	全体の安全性解析対象集団	治験薬（バリシチニブ）を1回以上投与されたすべての被験者

結果

＜有効性＞

◆二重盲検治療中止期間に再燃が認められるまでの期間（主要評価項目）

主要評価項目である二重盲検治療中止期間に再燃が認められるまでの期間の中央値は、プラセボ群で27.14週、バリシチニブ群では再燃した被験者の割合が50%に到達しなかったため算出されなかった。再燃までの期間は、プラセボ群に対するバリシチニブ群の優越性が検証された（p＜0.001、層別log-rank検定※1、ハザード比※2[95%信頼区間]：0.24[0.13, 0.45]）。

※1 若年性特発性関節炎患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎vs.付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎）を層別因子とした。

※2 若年性特発性関節炎患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎vs.付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎）を層別因子とし、生物学的製剤による前治療の有無及び治験薬投与前ESR分類で調整した。

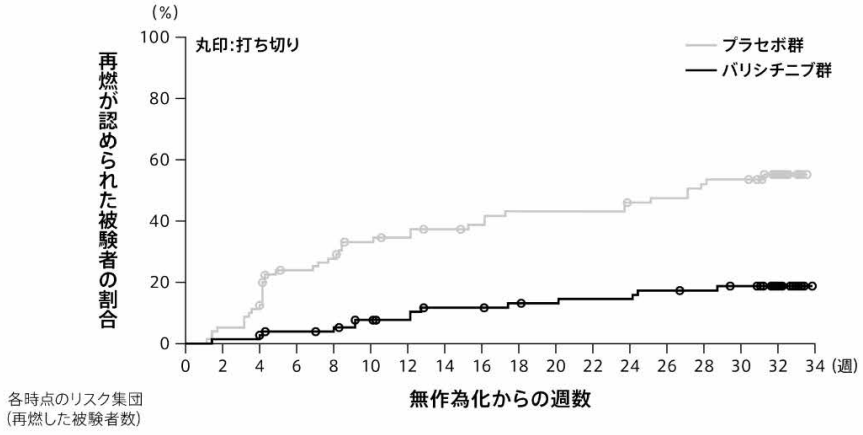


図　二重盲検治療中止期間に再燃が認められるまでの期間のKaplan-Meier曲線
（主要評価項目）（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆二重盲検治療中止期間に再燃が認められた被験者の割合（副次評価項目）

副次評価項目である二重盲検治療中止期間に再燃が認められた被験者の割合は、バリシチニブ群では17.1%（14/82例）と、プラセボ群の50.6%（41/81例）と比べて統計学的に有意に低かった（p＜0.001、ロジスティック回帰分析、オッズ比[95%信頼区間]：0.19[0.09, 0.41]）。

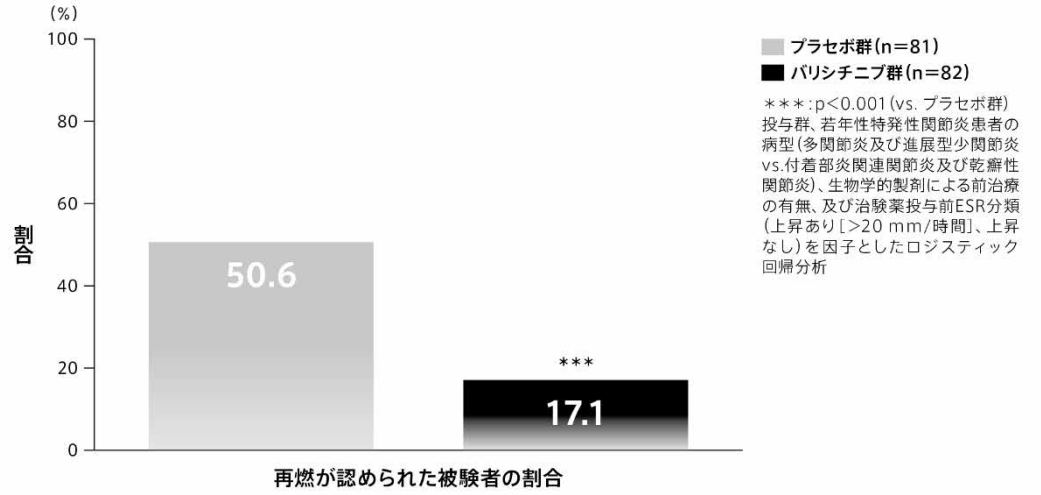


図　二重盲検治療中止期間に再燃が認められた被験者の割合
（副次評価項目：44週）（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆PedACR30/50/70/90/100達成率（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期間）のPedACR30達成率は、76.3%（167/219例）であった。

※非盲検導入期間にPedACR30を達成した被験者は二重盲検治療中止期間に移行した。

表　非盲検導入期間にPedACRを達成した被験者の割合
（副次評価項目：12週）（非盲検導入集団2、全体集団）

バリシチニブ群（n=219）				
PedACR30	PedACR50	PedACR70	PedACR90	PedACR100
76.3%（167）	63.5%（139）	46.1%（101）	20.1%（44）	10.5%（23）

%（例数）、ノンレスポンダー補完法

投与44週時（二重盲検治療中止期間）にPedACRを達成した被験者の割合は、以下のとおりであった。

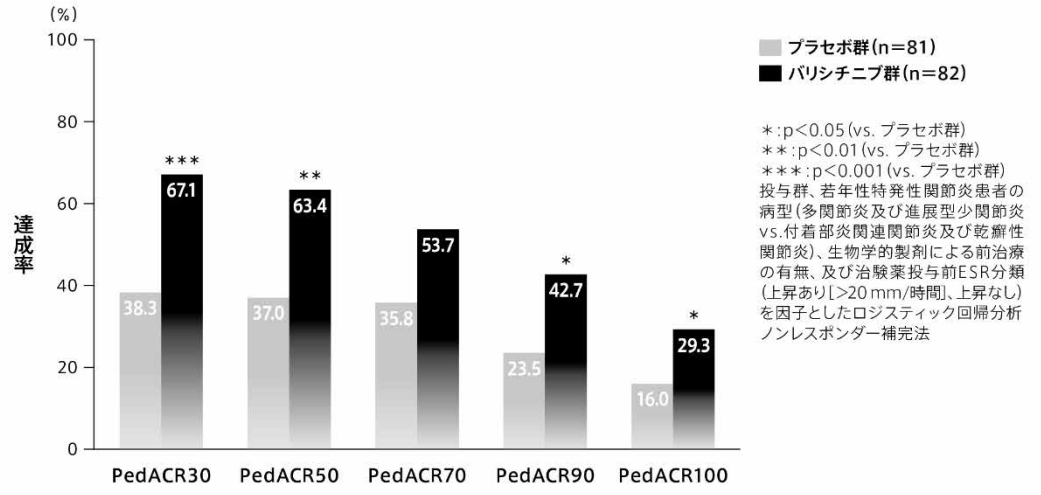


図　二重盲検治療中止期間にPedACRを達成した被験者の割合
（副次評価項目：44週）（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆PedACRコアセット6項目におけるベースラインからの変化量（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期）のPedACRコアセットにおけるベースラインからの変化量は、活動性を有する関節数（p＜0.001）、可動域制限のある関節数（p＜0.001）、医師による疾患活動性の総合評価（p＜0.001）、保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価（p＜0.001）、CHAQを評価指標とする身体機能（p＜0.001）、ESR（p＜0.001）のすべての項目において、統計学的に有意な差が認められた（それぞれ、ANCOVA）。

表　PedACRコアセットのベースラインからの変化量（副次評価項目：12週時）
（非盲検導入集団2、全体集団）

	バリシチニブ群		
PedACRコアセット	ベースライン[注1)]	ベースラインからの変化量[注2)]	p値[注3)]
活動性を有する関節数	12.79±11.05（219）	−8.02±0.42（217）	＜0.001
可動域制限のある関節数	8.82±9.58（219）	−4.36±0.38（217）	＜0.001
医師による疾患活動性の総合評価	6.51±1.85（219）	−3.72±0.16（217）	＜0.001
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	53.60±25.06（217）	−24.42±1.63（215）	＜0.001
CHAQを評価指標とする身体機能評価	1.15±0.72（217）	−0.46±0.04（215）	＜0.001
ESR	27.27±24.57（216）	−8.39±1.13（214）	＜0.001

LOCF
注1）平均値±標準偏差（例数）
注2）最小二乗平均値±標準誤差（例数）
注3）ベースライン値と投与群を共変量とするANCOVA

投与44週時（二重盲検治療中止期間）のPedACRコアセットにおけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、バリシチニブ群では活動性を有する関節数（p＜0.001）、可動域制限のある関節数（p＜0.001）、医師による疾患活動性の総合評価（p=0.002）、保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価（p=0.015）、CHAQを評価指標とする身体機能（p=0.004）の項目において、プラセボ群に比べ統計学的に有意な差が認められた（それぞれ、ANCOVA）。

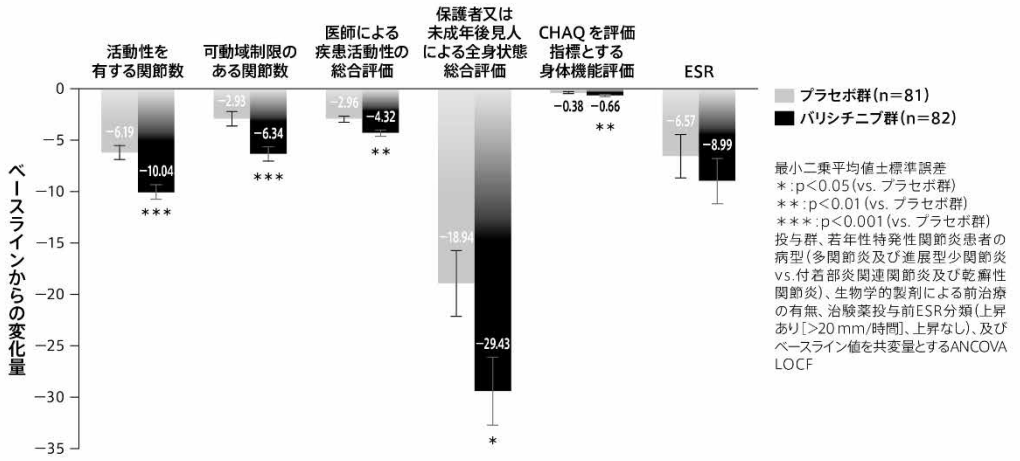


図　PedACRコアセットのベースラインからの変化量（副次評価項目：44週）
（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆JADAS-27のベースラインからの変化量（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期間）のJADAS-27のベースラインからの変化量は、統計学的に有意な差を認めた（p＜0.001、ANCOVA）。

表　JADAS-27のベースラインからの変化量（副次評価項目：12週）（非盲検導入集団2、全体集団）

バリシチニブ群（n=219）		
ベースライン[注1)]	ベースラインからの変化量[注2)]	p値[注3)]
21.71±8.79（214）	−12.37±0.50（212）	＜0.001

LOCF

注1）平均値±標準偏差（例数）

注2）最小二乗平均値±標準誤差（例数）

注3）ベースライン値と投与群を共変量とするANCOVA

投与44週時（二重盲検治療中止期間）のJADAS-27のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意な差を認めた（p＝0.001、ANCOVA）。

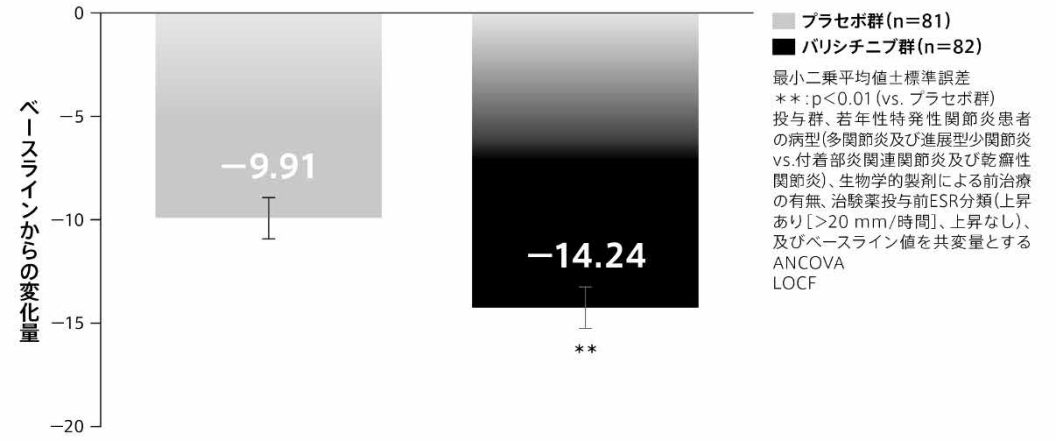


図　JADAS-27のベースラインからの変化量（副次評価項目：44週）
（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆非活動性を達成した被験者の割合（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期間）の非活動性を達成した被験者の割合は、バリシチニブ群で7.3%（16/219例）であった。投与44週時（二重盲検治療中止期間）の非活動性を達成した被験者の割合は、以下のとおりであった。

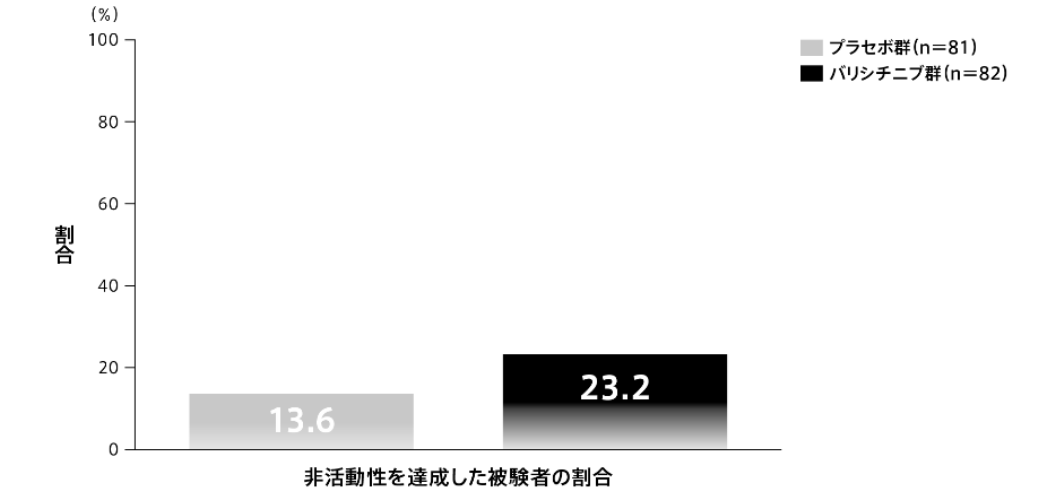


図　非活動性を達成した被験者の割合（副次評価項目：44週）
（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆低疾患活動性を達成した被験者の割合（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期間）の低疾患活動性を達成した被験者の割合は、バリシチニブ群で28.8%（63/219例）であった。投与44週時（二重盲検治療中止期間）の低疾患活動性を達成した被験者の割合は、以下のとおりであった。

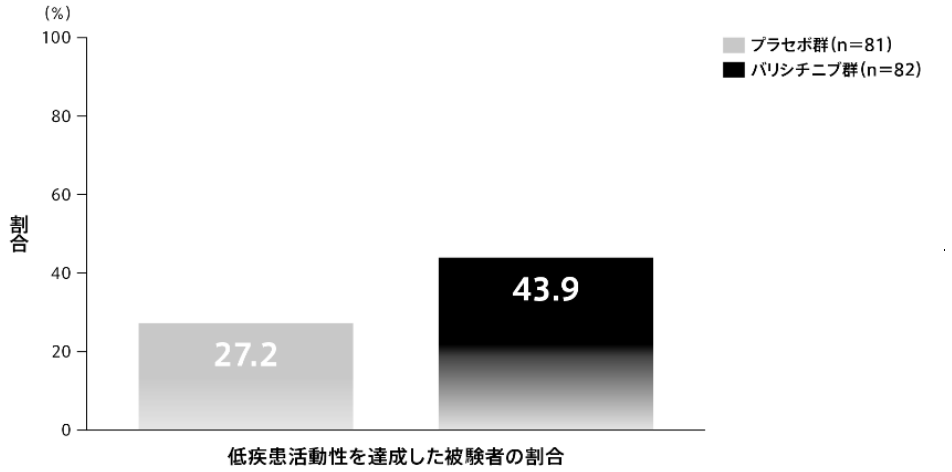


図　低疾患活動性を達成した被験者の割合（副次評価項目：44週）
（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆CHQ-PF50の身体的健康スコア及び心理社会的健康スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期間）のCHQ-PF50の身体的健康スコア及び心理社会的健康スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、バリシチニブ群でそれぞれ13.07±0.86（213例）及び5.45±0.55（213例）であった。投与44週時（二重盲検治療中止期間）のCHQ-PF50の身体的健康スコア及び心理社会的健康スコアのベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

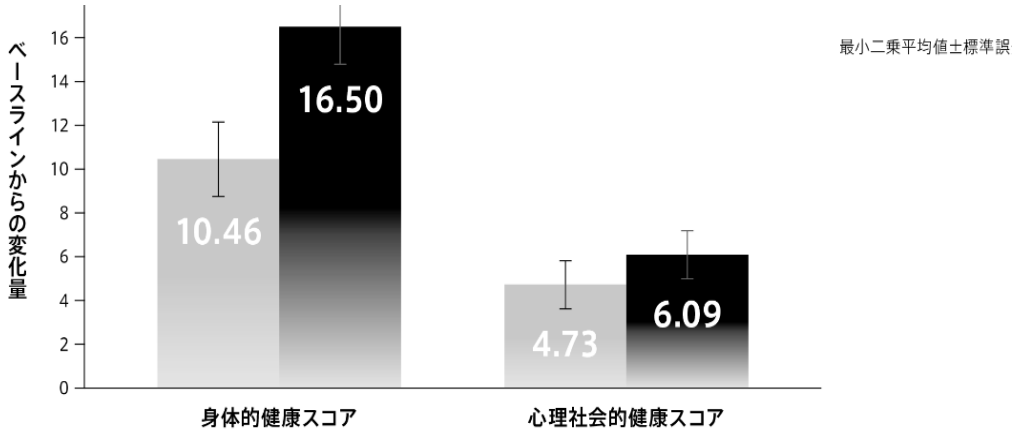


図　CHQ-PF50の身体的健康スコア及び心理社会的健康スコアのベースラインからの変化量
（副次評価項目：44週）（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆CHQ-PF50の保護者の時間的負担スコア及び保護者の感情的負担スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期間）のCHQ-PF50の保護者の時間的負担スコア及び保護者の感情的負担スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、バリシチニブ群でそれぞれ12.31±1.63（213例）及び18.94±1.71（213例）であった。投与44週時（二重盲検治療中止期間）のCHQ-PF50の保護者の時間的負担スコア及び保護者の感情的負担スコアのベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

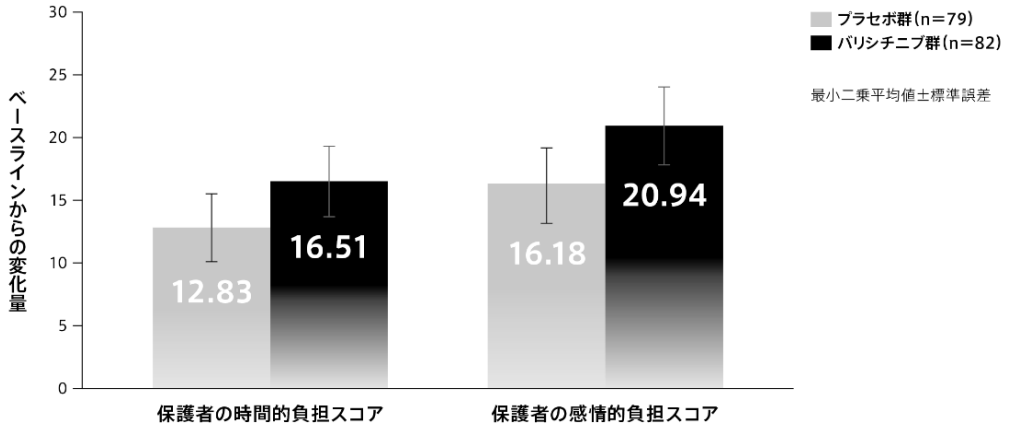


図　CHQ-PF50の保護者の時間的負担スコア及び保護者の感情的負担スコアの
ベースラインからの変化量（副次評価項目：44週）（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆CHAQの疼痛重症度VASのベースラインからの変化量（副次評価項目）

副次評価項目である投与12週時（非盲検導入期間）のCHAQの疼痛重症度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、バリシチニブ群で−25.15±1.64（215例）であった。投与44週時（二重盲検治療中止期間）のCHAQの疼痛重症度VASのベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

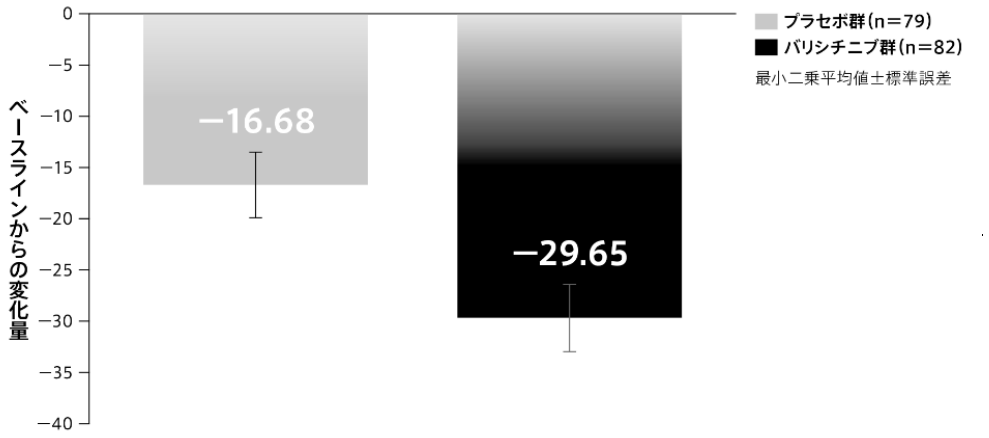


図　CHAQの疼痛重症度VASのベースラインからの変化量（副次評価項目：44週）
（二重盲検治療中止集団、全体集団）

◆PASIスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目／サブグループ解析)
サブグループ解析である乾癬性関節炎患者における投与12週時(非盲検導入期間)のPASIスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、バリシチニブ群で−0.65±0.27(10例)であった。投与44週時(二重盲検治療中止期間)のPASIスコアのベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

表 サブグループ解析:PASIスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目:44週)
(二重盲検治療中止期間、乾癬性関節炎患者)

プラセボ群	バリシチニブ群
−0.79±0.35(3)	−1.14±0.29(4)

最小二乗平均値±標準誤差(例数)

◆SPARCCスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目／サブグループ解析)
サブグループ解析である付着部炎関連関節炎患者又は乾癬性関節炎患者における投与12週時(非盲検導入期間)のSPARCCスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、バリシチニブ群で−1.02±0.25(58例)であった。投与44週時(二重盲検治療中止期間)のSPARCCスコアのベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

表 サブグループ解析:SPARCCスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目:44週)
(二重盲検治療中止期間、付着部炎関連関節炎患者又は乾癬性関節炎患者)

プラセボ群	バリシチニブ群
−1.95±0.24(22)	−1.51±0.28(19)

最小二乗平均値±標準誤差(例数)

◆JSpADAスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目／サブグループ解析)
サブグループ解析である付着部炎関連関節炎患者又は乾癬性関節炎患者における投与12週時(非盲検導入期間)のJSpADAスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、バリシチニブ群で−1.21±0.17(53例)であった。投与44週時(二重盲検治療中止期間)のJSpADAスコアのベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

表 サブグループ解析:JSpADAスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目:44週)
(二重盲検治療中止期間、付着部炎関連関節炎患者又は乾癬性関節炎患者)

プラセボ群	バリシチニブ群
−1.47±0.30(18)	−2.56±0.35(15)

最小二乗平均値±標準誤差(例数)

＜安全性＞
投与12週時(安全性/薬物動態評価期間及び非盲検導入期間)までの有害事象は、バリシチニブ群57.3%(126/220例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。重篤な有害事象はバリシチニブ群2.7%(6/220例、関節痛、関節破壊、関節滲出液、若年性特発性関節炎、筋骨格系胸痛、食欲減退が各1例)に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象はバリシチニブ群0.9%(2/220例、肝損傷及び頭痛が各1例)であった。頭痛を発現した症例は、後に入院に至った持続性の軽度の頭痛により二重盲検治療中止期間に治験薬の投与を中止したが、該当事象は発現時の安全性/薬物動態評価期間及び非盲検導入期間の事象として集計された。
投与 12 週以降投与 44 週時(二重盲検治療中止期間)までの有害事象は、プラセボ群 46.9%(38/81 例)、バリシチニブ群 65.9%(54/82 例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。重篤な有害事象は、プラセボ群 3.7%(3/81 例、気管支痙攣、若年性特発性関節炎、自殺企図が各 1 例)、バリシチニブ群 4.9%(4/82 例、COVID-19、胃腸炎、頭痛、肺塞栓症が各 1 例)に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.5%(2/81 例、気管支痙攣、自殺企図が各 1 例)、バリシチニブ群 1.2%(1/82 例、肺塞栓症)に認められた。バリシチニブ群で報告された重篤な有害事象かつ投与中止に至った有害事象のうち、肺塞栓症は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
本試験において、死亡はいずれの評価期間、投与群においても認められなかった。
なお、事前に規定した注目すべき有害事象のうち、感染症(結核、帯状疱疹、日和見感染を含む)の発現割合は、安全性/薬物動態評価期間及び非盲検導入期間においてバリシチニブ群 25.0%(55/220 例)に認められた。このうち帯状疱疹が 1 例に認められた。重篤例は認められなかった。また、二重盲検治療中止期間における発現割合はプラセボ群 18.5%(15/81 例)、バリシチニブ群 37.8%(31/82 例)であり、重篤例はプラセボ群には認められず、バリシチニブ群 2.4%(2 例、COVID-19、胃腸炎が各 1 例)に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与12週及び投与12週以降投与44週時まで）

	投与 12 週まで（安全性/薬物動態評価期間及び非盲検導入期間）	投与 12 週以降投与 44 週時まで（二重盲検治療中止期間）	
	バリシチニブ群 (n=220)	プラセボ群 (n=81)	バリシチニブ群 (n=82)
いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象			
上気道感染	11(5.0)	1(1.2)	9(11.0)
上咽頭炎	19(8.6)	3(3.7)	6(7.3)
中耳炎	1(0.5)	1(1.2)	2(2.4)
尿路感染	3(1.4)	1(1.2)	2(2.4)
気管支炎	1(0.5)	0(0.0)	2(2.4)
気道感染	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)
歯感染	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)
咽頭炎	1(0.5)	2(2.5)	1(1.2)
鼻炎	1(0.5)	2(2.5)	1(1.2)
膿痂疹	1(0.5)	2(2.5)	0(0.0)
口腔咽頭痛	3(1.4)	1(1.2)	5(6.1)
咳嗽	4(1.8)	4(4.9)	4(4.9)
鼻漏	2(0.9)	2(2.5)	1(1.2)
血中尿素増加	3(1.4)	1(1.2)	3(3.7)
低比重リポ蛋白増加	2(0.9)	1(1.2)	2(2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)
血中尿酸増加	4(1.8)	0(0.0)	2(2.4)
好酸球数増加	1(0.5)	0(0.0)	2(2.4)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.9)	0(0.0)	2(2.4)
C 反応性蛋白増加	5(2.3)	0(0.0)	1(1.2)
関節痛	12(5.5)	3(3.7)	6(7.3)
関節腫脹	1(0.5)	2(2.5)	1(1.2)
若年性特発性関節炎	1(0.5)	2(2.5)	0(0.0)
上腹部痛	6(2.7)	0(0.0)	4(4.9)
腹痛	5(2.3)	2(2.5)	3(3.7)
悪心	11(5.0)	0(0.0)	3(3.7)
下痢	5(2.3)	1(1.2)	2(2.4)
嘔吐	10(4.5)	0(0.0)	1(1.2)
頭痛	14(6.4)	3(3.7)	9(11.0)
発疹	1(0.5)	0(0.0)	2(2.4)
節足動物咬傷	1(0.5)	2(2.5)	0(0.0)
発熱	4(1.8)	3(3.7)	3(3.7)
貧血	6(2.7)	1(1.2)	0(0.0)
月経困難症*a	3(2.0)	1(1.7)	2(3.6)

例数(%)

*a 女性特異的な事象に対する分母：バリシチニブ群（安全性/薬物動態評価及び非盲検導入期間、n=152）、バリシチニブ群（二重盲検治療中止期間、n=56）、プラセボ群（二重盲検治療中止期間、n=59）

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 安全性試験

〈関節リウマチ〉

① 第 III 相長期投与試験（国際共同試験、RA-BEYOND［JADY］試験）（中間報告）[14)]

第 II 相試験の JADA 試験、第 III 相試験 4 試験及び JAGS[a] 試験を完了した被験者を対象として長期投与試験を継続して実施中である。本試験の主要目的はバリシチニブの最長 4 年間にわたる長期投与時の安全性及び忍容性を評価することである。

a カットオフ時点でJADY試験に移行した被験者がいなかったJAGS試験は、承認時申請資料中では解析対象に含まれていない。

<table>
<tr><td>目的</td><td>関節リウマチ患者を対象とした過去のバリシチニブの臨床試験を完了した患者を対象に、バリシチニブの長期安全性及び忍容性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同長期継続投与試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>関節リウマチ患者を対象とした過去のバリシチニブの臨床試験を完了した患者2656例（バリシチニブ2 mg群297例、バリシチニブ4 mg群2242例）、うち日本人328例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>JADV、JADZ、JADX、JADW、JADA、又はJAGS試験の最終来院を完了した患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・バリシチニブ又は本治験薬の成分に対する過敏症が判明している患者
・以前のバリシチニブの試験のいずれかの時点で、治験薬の投与を中止した患者
・以前のバリシチニブの試験の最終来院時に治験薬の投与を中断し、かつ患者の治験参加にあたり許容できないリスクが生じると治験担当医師が判断する患者
・その他の症状により試験の性質、範囲、生じ得る結果を理解できない、又は治験実施計画書に従い完了することができないと治験担当医師が判断する患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>スクリーニング期：先行試験の最終来院時
Part A：本試験の組み入れから最長48ヵ月の投与期
Part B：治験薬最終投与後約28日間の追跡調査期

以下のとおり、バリシチニブ4 mg又は2 mgを1日1回経口投与した。
<table>
<tr><th>先行試験</th><th>先行試験での用量</th><th>本試験開始時の用量</th></tr>
<tr><td rowspan="3">JADZ</td><td>MTX単独投与</td><td rowspan="3">バリシチニブ4 mg</td></tr>
<tr><td>バリシチニブ4 mg単独投与</td></tr>
<tr><td>バリシチニブ4 mg＋MTX</td></tr>
<tr><td rowspan="2">JADV</td><td>バリシチニブ4 mg</td><td rowspan="2">バリシチニブ4 mg</td></tr>
<tr><td>アダリムマブ40 mg
隔週皮下投与</td></tr>
<tr><td rowspan="3">JADX</td><td>プラセボ</td><td>バリシチニブ4 mg</td></tr>
<tr><td>バリシチニブ2 mg</td><td>バリシチニブ2 mg</td></tr>
<tr><td>バリシチニブ4 mg</td><td>バリシチニブ4 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">JADW</td><td>プラセボ</td><td>バリシチニブ4 mg</td></tr>
<tr><td>バリシチニブ2 mg</td><td>バリシチニブ2 mg</td></tr>
<tr><td>バリシチニブ4 mg</td><td>バリシチニブ4 mg</td></tr>
<tr><td>JADA</td><td>バリシチニブ4 mg</td><td>バリシチニブ4 mg</td></tr>
<tr><td>JAGS</td><td>バリシチニブ4 mg</td><td>バリシチニブ4 mg</td></tr>
</table>
先行試験又は本試験でレスキュー治療を受けておらず、バリシチニブ4 mgを1日1回15ヵ月以上投与され、低疾患活動性又は寛解が持続している（CDAIに基づき、本試験で12週間以上）被験者について、二重盲検下でバリシチニブ4 mgの1日1回投与の継続又はバリシチニブ2 mgの1日1回投与への減量のいずれかに再割付し、バリシチニブ4 mgの1日1回投与により十分にコントロールできている状態が、低用量であるバリシチニブ2 mgの1日1回投与により維持できるかを検討した。</td></tr>
</table>

評価項目	＜安全性＞ ・有害事象 ・重篤な有害事象　など ＜有効性＞ CDAI
結果 （中間報告）	＜安全性＞ 全バリシチニブ投与例（4 mg投与に変更後を含む）の有害事象は、77.6%（2062/2656例）に認められ、主な事象は、下表のとおりであった。 死亡は、18例（心肺停止3例、心停止、凝血異常、肺塞栓症、急性心筋梗塞、心不全、播種性結核、膵腺癌、呼吸不全、肺炎、肺扁平上皮癌、死亡、腹部感染、急性呼吸不全、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、肺の悪性新生物各1例）に認められ、このうち播種性結核、膵腺癌、肺扁平上皮癌、腹部感染、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、肺の悪性新生物の6例は治験薬との因果関係が否定されなかった。 重篤な有害事象は、14.8%（394/2656例）に認められ、主な事象は、下表のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5.6%（150/2656例）に認められた。 副作用は、33.7%（894/2656例）に認められた。 表　本試験で認められた主な有害事象（安全性解析集団） 例数（%） 注）2016年9月1日データカットオフ 日本人部分集団における有害事象は、88.7%（291/328例）に認められ、主な事象は、下表のとおりであった。 死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、12.8%（42/328例）に認められ、2例以上認められた事象は、帯状疱疹2.4%（8/328例）並びに感染性腸炎及び肺炎各0.6%（2/328例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、6.1%（20/328例）に認められた。 副作用は、58.2%（191/328例）に認められた。

	バリシチニブ群 （n=2656）
3%以上に認められた有害事象	
気管支炎	227（8.5）
尿路感染	213（8.0）
鼻咽頭炎	212（8.0）
上気道感染	182（6.9）
帯状疱疹	135（5.1）
背部痛	128（4.8）
関節リウマチ	124（4.7）
高血圧	114（4.3）
血中CPK増加	109（4.1）
インフルエンザ	104（3.9）
関節痛	103（3.5）
副鼻腔炎	96（3.6）
咽頭炎	95（3.6）
咳嗽	82（3.1）
高コレステロール血症	80（3.0）
変性性関節症	80（3.0）

表　本試験で認められた主な有害事象（日本人部分集団）

	バリシチニブ群 （n=328）
3%以上に認められた有害事象	
鼻咽頭炎	79（24.1）
帯状疱疹	29（8.8）
血中CPK増加	20（6.1）
挫傷	20（6.1）
上気道の炎症	19（5.8）
インフルエンザ	18（5.5）
高血圧	16（4.9）
便秘	15（4.6）
肝機能異常	15（4.6）
咽頭炎	15（4.6）
気管支炎	14（4.3）
脂質異常症	12（3.7）
脂肪肝	12（3.7）
歯周炎	12（3.7）
発疹	12（3.7）
抜歯	12（3.7）
貧血	11（3.4）
胃腸炎	11（3.4）
高脂血症	11（3.4）
慢性胃炎	10（3.0）
上部消化管内視鏡検査	10（3.0）
頭痛	10（3.0）
リンパ球減少症	10（3.0）
リンパ球数減少	10（3.0）

例数（%）
注）2016 年 9 月 1 日データカットオフ

＜有効性＞
低疾患活動性（JADV、JADX、JADW及びJAGS試験からの被験者でCDAI≦10）又は寛解（JADZ試験からの被験者でCDAI≦2.8）が持続している（JADY試験で3ヵ月以上）被験者は、二重盲検下で継続してバリシチニブ4 mg 1日1回投与又はバリシチニブ2 mg 1日1回投与に1：1の割合で再割付された。JADA試験からの被験者は、この再割付の対象としなかった。
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下表のとおりであった。

表　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)]

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）	
		バリシチニブ 2 mg群	バリシチニブ 4 mg継続投与群	バリシチニブ 2 mg群	バリシチニブ 4 mg継続投与群
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）2016年1月1日データカットオフ

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉

② 第 III 相長期投与試験（国際共同試験、BREEZE-AD3［JAHN］試験）（中間報告、52 週時）[20)]

先行試験である JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験を完了したアトピー性皮膚炎患者を対象に長期投与試験を継続して実施中である。本試験の主要目的はバリシチニブの長期投与時の安全性及び有効性を評価することである（TCS 併用許容あり）。

目的	アトピー性皮膚炎患者を対象とした過去のバリシチニブの臨床試験からJAHN試験移行時にresponder及びpartial responderと判定された被験者でのバリシチニブの長期安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検長期継続投与試験
対象	アトピー性皮膚炎患者を対象とした過去のバリシチニブの臨床試験を完了した患者 52週時：1373例（プラセボ群86例、バリシチニブ1 mg[#)]群45例、バリシチニブ2 mg群512例、バリシチニブ4 mg群730例）、うち日本人244例
主な選択基準	JAHL、JAHM及びJAIY試験の最終来院（16週時）を完了し、試験参加時にresponder又はpartial responderの患者
主な除外基準	・アトピー性皮膚炎に対する治験薬の治療効果の評価に影響を与える可能性がある皮膚症状（乾癬、エリテマトーデスなど）を併発している ・外用又は全身性の抗生物質による治療を要する活動性の皮膚感染症を有する、もしくは当該感染症の治療中である ・以下に該当するヘルペス性状湿疹の既往がある −スクリーニング前12ヵ月以内の発症 −過去に2回以上の発症
試験方法	・スクリーニング及びベースライン期：先行試験の最終来院時（最長8週間） 先行試験での治療に対する効果判定として、被験者を以下のいずれかに分類した。 -Responder：IGAスコア1が0又は1、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない -Partial responder：IGAスコア2、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない -Nonresponder：IGAスコアが3又は4、もしくは先行試験でレスキュー治療を受けた ・投与期間：最長200週（先行試験での投与開始後最長216週まで） 投与期間1：0～52週（先行試験での投与開始後16～68週まで） 投与期間2：52～200週（先行試験での投与開始後68～216週まで） ・追跡調査期間：4週間 [投与期間1] Responder又はpartial responder と判定された被験者では、先行試験で無作為割付された治験薬の投与を継続した。治験薬投与中にIGAスコアが3以上となった場合はレスキュー治療を行った。 先行試験の完了時点でプラセボ、もしくはバリシチニブ1又は2 mgの投与を受けており、nonresponderと判定された被験者は、バリシチニブ2又は4 mg 1日1回のいずれかに無作為に割付けた。バリシチニブ4 mgの投与を受けており、nonresponderと判定された被験者では、同用量で投与を継続した。 [投与期間2] 本試験開始時にバリシチニブ2又は4 mgが投与された被験者のうち、52週時のIGAスコアが0、1又は2であり、投与中断中ではない被験者、かつ14日以内に効力が高度のTCSを使用していない被験者はサブスタディへ移行した。バリシチニブ4 mg投与中でサブスタディに参加する被験者は、プラセボ投与群、バリシチニブ2 mg投与群、バリシチニブ4 mg投与群のいずれかに1：1：1の割合で再無作為割付された。バリシチニブ2 mg投与中でサブスタディに参加する被験者は、プラセボ投与群、バリシチニブ1 mg投与群、バリシチニブ2 mg投与群のいずれかに再無作為割付された。サブスタディでIGAスコアが3以上となった場合、サブスタディ移行前に投与されていた用量でバリシチニブを再投与した。サブスタディへの移行に適格でない被験者では再無作為割付を行わず、本試験開始時の投与を継続した。サブスタディへの移行の有無にかかわらず、TCSの使用を可とした。

評価項目	＜安全性＞ ・有害事象 ・重篤な有害事象　など ＜有効性＞ ・主要評価項目：IGA（0,1）達成率（16・36・52週） ・副次評価項目：EASI-75達成率（16・36・52週）　など
結果 （中間報告）	＜安全性＞ 投与52週時の有害事象の発現割合は、プラセボ群45.3%（39/86例）、バリシチニブ2 mgへの再割付群62.8%（189/301例）、バリシチニブ2 mg群61.0%（463/759例）、バリシチニブ4 mgへの再割付群66.7%（268/402例）、バリシチニブ4 mg群64.1%（468/730例）に認められ、主な事象は、下表のとおりであった。死亡は、1例（胃腸出血）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群4.7%（4/86例）、バリシチニブ2 mgへの再割付群5.3%（16/301例）、バリシチニブ2 mg群4.1%（31/759例）、バリシチニブ4 mgへの再割付群3.7%（15/402例）、バリシチニブ4 mg群4.8%（35/730例）であった。 治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群0%（0/86例）、バリシチニブ2 mgへの再割付群1.7%（5/301例）、バリシチニブ2 mg群2.4%（18/759例）、バリシチニブ4 mg群3.2%（13/402例）、バリシチニブ4 mgへの再割付群3.3%（24/730例）であった。

表　本試験で認められた主な有害事象（安全性解析集団、投与52週）

	プラセボ群（n=86）	バリシチニブ2 mgへの再割付群（n=301）	バリシチニブ2 mg群（n=759）	バリシチニブ4 mgへの再割付群（n=402）	バリシチニブ4 mg群（n=730）
2%以上に認められた有害事象					
アレルギー性結膜炎	2（2.3）	1（0.3）	5（0.7）	10（2.5）	16（2.2）
下痢	2（2.3）	5（1.7）	12（1.6）	11（2.7）	13（1.8）
胃炎	2（2.3）	2（0.7）	5（0.7）	1（0.2）	3（0.4）
発熱	0（0）	3（1.0）	12（1.6）	8（2.0）	15（2.1）
気管支炎	1（1.2）	0（0）	6（0.8）	13（3.2）	24（3.3）
結膜炎	1（1.2）	7（2.3）	10（1.3）	6（1.5）	9（1.2）
毛包炎	1（1.2）	10（3.3）	15（2.0）	9（2.2）	12（1.6）
胃腸炎	0（0）	6（2.0）	13（1.7）	11（2.7）	16（2.2）
単純ヘルペス	2（2.3）	10（3.3）	18（2.4）	17（4.2）	31（4.2）
帯状疱疹	1（1.2）	2（0.7）	10（1.3）	13（3.2）	18（2.5）
膿痂疹	0（0）	6（2.0）	8（1.1）	4（1.0）	6（0.8）
インフルエンザ	2（2.3）	12（4.0）	30（4.0）	13（3.2）	20（2.7）
上咽頭炎	8（9.3）	47（15.6）	96（12.6）	68（16.9）	114（15.6）
口腔ヘルペス	2（2.3）	13（4.3）	32（4.2）	19（4.7）	36（4.9）
咽頭炎	3（3.5）	7（2.3）	18（2.4）	8（2.0）	14（1.9）
副鼻腔炎	0（0）	0（0）	7（0.9）	9（2.2）	14（1.9）
上気道感染	1（1.2）	18（6.0）	36（4.7）	21（5.2）	39（5.3）
尿路感染	0（0）	3（1.0）	16（2.1）	1（0.2）	4（0.5）
膣感染[a]	10（2.4）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0（0）	5（1.7）	8（1.1）	8（2.0）	17（2.3）
頭痛	6（7.0）	21（7.0）	44（5.8）	8（2.0）	19（2.6）
子宮出血[a]	10（2.4）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
ざ瘡	0（0）	8（2.7）	12（1.6）	11（2.7）	18（2.5）
子宮頚管拡張および子宮内掻爬[a]	10（2.4）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

例数（%）、2019年12月13日データカットオフ

a 女性特有の事象のため、母数を調整した（プラセボ群41例、バリシチニブ2 mgへの再割付群121例、バリシチニブ2 mg群316例、バリシチニブ4 mgへの再割付群131例、バリシチニブ4 mg群237例）

＜有効性＞

◆IGA(0,1)達成割合(16・36・52週:主要評価項目)

先行試験(JAHL試験及びJAHM試験)でIGAスコアが0, 1又は2を達成し、かつ、レスキュー治療を受けていない患者集団(Responder又はpartial responder)でIGA(0,1)の達成割合及びEASI-75の達成割合は以下のとおりであった。

表 IGA(0,1)達成割合(mITT集団)(主要評価項目:16・36・52週)

本試験評価時点(先行試験から通算したバリシチニブ投与期間)		プラセボ群	バリシチニブ 2 mg群	バリシチニブ 4 mg群
全体集団	試験開始時(16週間)	34.6 (18/52)	46.3 (25/54)	45.7 (32/70)
	16週時(32週間)	36.5 (19/52)	59.3 (32/54)	48.6 (34/70)
	36週時(52週間)	23.1 (12/52)	63.0 (34/54)	37.1 (26/70)
	52週時(68週間)	28.8 (15/52)	50.0 (27/54)	40.0 (28/70)

%(例数)、ノンレスポンダー補完法

◆EASI-75達成割合(副次評価項目:16・36・52週)

表 EASI-75達成割合(mITT集団)(副次評価項目:16・36・52週)

本試験評価時点(先行試験から通算したバリシチニブ投与期間)		プラセボ群	バリシチニブ 2 mg群	バリシチニブ 4 mg群
全体集団	試験開始時(16週間)	57.7 (30/52)	74.1 (40/54)	70.0 (49/70)
	16週時(32週間)	42.3 (22/52)	70.4 (38/54)	64.3 (45/70)
	36週時(52週間)	44.2 (23/52)	74.1 (40/54)	51.4 (36/70)
	52週時(68週間)	38.5 (20/52)	64.8 (35/54)	51.4 (36/70)

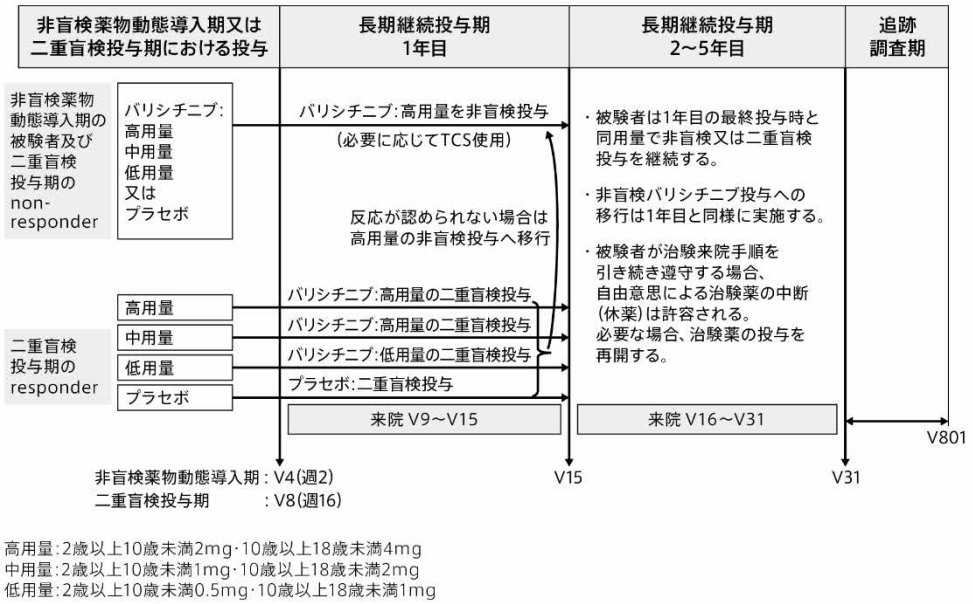
%(例数)、ノンレスポンダー補完法

#)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉

③ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BREEZE-AD-PEDS［JAIP］試験長期継続投与期間）（中間報告、52 週時）[21、22)]

JAIP 試験非盲検薬物動態導入期間（2 週）又は二重盲検プラセボ対照投与期間(16 週)を完了した小児アトピー性皮膚炎患者を対象として、長期継続投与期間を実施中である。

目的	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑩の項」参照
対象	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑩の項」参照
主な選択基準	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑩の項」参照
主な除外基準	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑩の項」参照
試験デザイン	
試験方法#)	JAIP試験における非盲検薬物動態導入期（2週）又は二重盲検投与期（16週）を完了した患者は、最長5年間の長期継続投与期間へ移行することを可能とした。 ・非盲検薬物動態導入期に参加した患者は、非盲検薬物動態導入期と同一用量を非盲検下で投与した。 ・二重盲検投与期間中に外用治療又は全身性治療によるレスキュー治療を必要とせず投与16週時に治験担当医師による総合評価（IGA）0、1又は2を達成した患者は、二重盲検投与期と同一用量を二重盲検のまま投与した。 ・二重盲検投与期間中にIGAが3又は4、もしくは効力が高度又は極めて強力なTCS又は全身性治療によるレスキュー治療を必要とした患者は、年齢グループごとに規定した高用量のバリシチニブを非盲検下で投与した。 ・二重盲検を維持継続投与している患者も、IGAが3又は4に悪化した場合には、年齢グループごとに規定した高用量のバリシチニブを非盲検下の投与に切り替えた。 二重盲検投与期間の試験方法については、「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑩の項」参照。
評価項目	＜安全性＞ ・有害事象 ・重篤な有害事象　など ＜有効性＞ ・IGA（0,1）達成率（16・20・24・28・40・52週） ・EASI-75達成率（16・20・24・28・40・52週）　など

結果
（中間報告）

＜安全性＞

投与 52 週時の有害事象の発現割合は、全バリシチニブ群 77.5%（362/467 例）、プラセボ群 61.8%（76/123 例）、バリシチニブ低用量群 63.3%（76/120 例）、バリシチニブ中用量群 57.5%（69/120 例）、バリシチニブ高用量群 65.0%（78/120 例）に認められ、主な事象は、下表のとおりであった。

投与 52 週時までに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、全バリシチニブ群 6.6%（31/467 例）、プラセボ群 5.7（7/123 例）、バリシチニブ低用量群 1.7%（2/120 例）、バリシチニブ中用量群 2.5%（3/120 例）、バリシチニブ高用量群 3.3%（4/120 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全バリシチニブ群 2.8%（13/467 例）、プラセボ群 1.6%（2/123 例）、バリシチニブ低用量群 1.7%（2/120 例）、バリシチニブ高用量群 1.7%（2/120 例）で、バリシチニブ中用量群では認められなかった。

表　本試験で認められた主な有害事象（安全性解析対象集団、投与52週）

	プラセボ群[注1)]（n=123）	バリシチニブ低用量群（n=120）	バリシチニブ中用量群（n=120）	バリシチニブ高用量群（n=120）	全バリシチニブ群[注2)]（n=467）
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象					
COVID-19	6 (4.9)	8 (6.7)	12 (10.0)	14 (11.7)	88 (18.8)
上咽頭炎	9 (7.3)	9 (7.5)	7 (5.8)	9 (7.5)	66 (14.1)
ざ瘡	6 (4.9)	6 (5.0)	5 (4.2)	12 (10.0)	51 (10.9)
頭痛	10 (8.1)	7 (5.8)	12 (10.0)	12 (10.0)	46 (9.9)
上気道感染	4 (3.3)	5 (4.2)	7 (5.8)	7 (5.8)	43 (9.2)
発熱	2 (1.6)	5 (4.2)	6 (5.0)	4 (3.3)	34 (7.3)
腹痛	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (5.8)	8 (6.7)	26 (5.6)
インフルエンザ	4 (3.3)	0(0)	2 (1.7)	6 (5.0)	23 (4.9)
咽頭炎	1 (0.8)	5 (4.2)	6 (5.0)	3 (2.5)	22 (4.7)
気管支炎	5 (4.1)	8 (6.7)	1 (0.8)	4 (3.3)	20 (4.3)
喘息	4 (3.3)	1 (0.8)	5 (4.2)	4 (3.3)	19 (4.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	18 (3.9)
咳嗽	4 (3.3)	2 (1.7)	3 (2.5)	5 (4.2)	16 (3.4)
下痢	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	6 (5.0)	16 (3.4)
嘔吐	3 (2.4)	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.8)	16 (3.4)
胃腸炎	2 (1.6)	0(0)	3 (2.5)	4 (3.3)	15 (3.2)
単純ヘルペス	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	15 (3.2)
膿痂疹	5 (4.1)	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.7)	15 (3.2)
鼻炎	1 (0.8)	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.3)	14 (3.0)
上腹部痛	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.7)	4 (3.3)	12 (2.6)
関節痛	0(0)	4 (3.3)	2 (1.7)	0(0)	12 (2.6)
毛包炎	2 (1.6)	1 (0.8)	0(0)	3 (2.5)	12 (2.6)
口腔ヘルペス	2 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	11 (2.4)
皮膚感染	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	11 (2.4)
扁桃炎	2 (1.6)	2 (1.7)	0(0)	0(0)	10 (2.1)
浮動性めまい	2 (1.6)	3 (2.5)	0(0)	1 (0.8)	9 (1.9)
靱帯捻挫	2 (1.6)	0(0)	2 (1.7)	3 (2.5)	9 (1.9)
悪心	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	9 (1.9)
好中球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	9 (1.9)
口腔咽頭痛	0(0)	0(0)	3 (2.5)	3 (2.5)	9 (1.9)
蕁麻疹	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.5)	0(0)	9 (1.9)
リンパ節症	0(0)	4 (3.3)	1 (0.8)	0(0)	8 (1.7)
アトピー性皮膚炎	4 (3.3)	2 (1.7)	0(0)	1 (0.8)	7 (1.5)
尿路感染	7 (5.7)	4 (3.3)	0(0)	0(0)	7 (1.5)
月経困難症*a	3 (4.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	0(0)	6 (2.5)
食欲減退	0(0)	0(0)	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (0.9)
伝染性軟属腫	3 (2.4)	1 (0.8)	0(0)	2 (1.7)	4 (0.9)
癜風	3 (2.4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

例数（%）、データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした

注1）JAIP試験治験実施計画書最大延長登録補遺に従って組み入れられた被験者1例を含む

注2）試験期間中のいずれかの時点でバリシチニブの投与を少なくとも1回以上受けたすべての患者集団（非盲検薬物動態導入期の患者を含む）

＊a　女性特異的な事象に対する分母：プラセボ群（n=65）、バリシチニブ低用量群（n=62）、バリシチニブ中用量群（n=63）、バリシチニブ高用量群（n=53）、全バリシチニブ群（n=236）

＜有効性＞
16週時（二重盲検投与期完了時）にIGAスコアが0、1又は2を達成し、かつ、レスキュー治療を受けていない患者集団（responder又はpartial responder）のうち、52週時に二重盲検プラセボ対照投与を継続している患者の、IGA（0,1）の達成率及びEASI-75の達成率は以下のとおりであった。

◆IGA（0,1）達成率(ITT集団、長期継続投与、16・20・24・28・40・52週時)

表　IGA（0,1）達成率(ITT集団)（16・20・24・28・40・52週）

	プラセボ群	バリシチニブ低用量群	バリシチニブ中用量群	バリシチニブ高用量群
投与16週時	35.1 (20/57)	33.8 (22/65)	48.4 (31/64)	63.0 (51/81)
投与20週時	43.9 (25/57)	44.6 (29/65)	43.8 (28/64)	50.6 (41/81)
投与24週時	49.1 (28/57)	44.6 (29/65)	46.9 (30/64)	56.8 (46/81)
投与28週時	47.4 (27/57)	38.5 (25/65)	39.1 (25/64)	54.3 (44/81)
投与40週時	38.6 (22/57)	36.9 (24/65)	31.3 (20/64)	50.6 (41/81)
投与52週時	40.4 (23/57)	38.5 (25/65)	35.9 (23/64)	46.9 (38/81)

%（例数）、ノンレスポンダー補完法

◆EASI-75達成率(ITT集団、長期継続投与、16・20・24・28・40・52週時)

表　EASI-75達成率（ITT集団）（16・20・24・28・40・52週）

	プラセボ群	バリシチニブ低用量群	バリシチニブ中用量群	バリシチニブ高用量群
投与16週時	56.1 (32/57)	56.9 (37/65)	73.4 (47/64)	76.5 (62/81)
投与20週時	61.4 (35/57)	52.3 (34/65)	59.4 (38/64)	69.1 (56/81)
投与24週時	57.9 (33/57)	52.3 (34/65)	62.5 (40/64)	65.4 (53/81)
投与28週時	66.7 (38/57)	52.3 (34/65)	59.4 (38/64)	69.1 (56/81)
投与40週時	49.1 (28/57)	47.7 (31/65)	53.1 (34/64)	58.0 (47/81)
投与52週時	54.4 (31/57)	49.2 (32/65)	50.0 (32/64)	56.8 (46/81)

%（例数）、ノンレスポンダー補完法

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈円形脱毛症（成人）〉

④ 無作為化比較試験：BRAVE-AA1（第Ⅲ相パート）/BRAVE-AA2 試験併合解析（国際共同試験、BRAVE-AA1[JAHO]試験、BRAVE-AA2[JAIR]試験）（52 週）[47)]

JAHO 試験（第Ⅲ相パート）及び JAIR 試験の安全性及び有効性の持続を評価するために、併合解析を行った。

目的	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑫の項」及び「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑬の項」参照
対象	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑫の項」及び「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑬の項」参照
主な選択基準	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑫の項」及び「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑬の項」参照
主な除外基準	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑫の項」及び「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑬の項」参照
試験デザイン	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑫の項」及び「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑬の項」参照
投与方法	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑫の項」及び「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑬の項」参照
解析項目	＜安全性＞ ・有害事象（投与52週間） など ＜有効性＞ ・SALTスコア≦20達成率（52週） ・ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（52週）※ ・ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（52週）※ など ※ ベースラインのClinRO（眉毛/睫毛）スコアが2以上であった患者に基づく解析、ClinRO（眉毛/睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合
解析計画	本併合解析では、JAHO試験及びJAIR試験に組み入れられ、プラセボ群又はバリシチニブ群（2 mg又は4 mg）に無作為割付されて治験薬を1回以上投与され、治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止しなかったすべての患者を安全性解析対象とした。感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む）などを注目すべき有害事象として事前に規定した。 また、有効性評価では、JAHO試験（第Ⅲ相パート）及びJAIR試験に組み入れられ、ベースラインでバリシチニブ2 mg又は4 mgに無作為化された患者のうち、投与52週の来院を完了した患者又は投与52週の来院までに試験を中止した患者（Pooled Week 52 Efficacy Population）を有効性評価の対象とした。正式な統計的な検定は実施せず、解析項目について投与群ごとに記述統計量の要約を示した。二値変数の欠測値はNRIを、連続変数の欠測値はmLOCF法を用いて補完した。
結果	＜安全性：有害事象（全体集団）＞ 投与52週までの有害事象は、バリシチニブ2 mg群67.4%（246/365例）、バリシチニブ4 mg群73.9%（399/540例）、全バリシチニブ群70.1%（872/1244例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。 重篤な有害事象は、バリシチニブ2 mg群2.5%（9/365例[1件以上重篤な有害事象がある患者]、足関節部骨折2例、足骨折、手骨折、橈骨骨折、COVID-19肺炎、腎盂腎炎、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、無力症、急性胆嚢炎各1例）、バリシチニブ4 mg群4.6%（25/540例、顔面骨骨折2例、足関節部骨折、鎖骨骨折、腰椎骨折、熱傷、虫垂炎、COVID-19、腎盂腎炎、憩室炎、帯状疱疹、大動脈弁閉鎖不全症、心室性頻脈、食中毒、鼠径ヘルニア、胸痛、嚢胞、急性胆嚢炎、急性肝炎、B細胞性リンパ腫、子宮平滑筋腫*a、坐骨神経痛、ギラン・バレー症候群、稽留流産*a、緑内障、医療機器位置異常、高血圧各1例）、全バリシチニブ群4.3%（54/1244例[1件以上重篤な有害事象がある患者]、足関節部骨折4例、虫垂炎、COVID-19、COVID-19肺炎各3例、顔面骨骨折、足骨折、靭帯捻挫、腎盂腎炎、急性胆嚢炎、坐骨神経痛各2例、吻合部潰瘍、鎖骨骨折、手骨折、腰椎骨折、橈骨骨折、熱傷、憩室炎、帯状疱疹、水痘、急性心筋梗塞、大動脈弁閉鎖不全症、うっ血性心不全、心室性頻脈、鼓腸、食中毒、胃狭窄、鼠径ヘルニア、胃閉塞、無力症、胸痛、嚢胞、薬剤離脱症候群、急性肝炎、B細胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、子宮平滑筋腫*a、ギラン・バレー症候群、稽留流産*a、自然流産*a、緑内障、医療機器位置異常、うつ病、膣異形成*a、胃切除、高血圧各1例）に認められた。 投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ2 mg群2.5%（9/365例、肝酵素上昇、体重増加、トランスアミナーゼ上昇、不安、うつ病、うっ血性心不全、無力症、下気道感染、背部痛各1例）、バリシチニブ4 mg群3.5%（19/540例、肝酵素上昇、体重増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、B細胞性リンパ腫、乳癌、自殺念慮、心室性頻脈、非心臓性胸痛、急性胆嚢炎、急性肝炎、COVID-19、滑液包炎、甲状腺腫瘤、ギラン・バレー症候群、表在性血栓性静脈炎各1例）、全バリシチニブ群2.7%（33/1244例、肝酵素上昇、体重増加各3例、トランスアミナーゼ上昇2例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、B細胞性リンパ腫、乳癌、慢性リンパ性白血病、不安、うつ病、自殺念慮、うっ血性心不全、心室性

頻脈、無力症、非心臓性胸痛、急性胆嚢炎、急性肝炎、COVID-19、下気道感染、背部痛、滑液包炎、甲状腺腫瘤、ギラン・バレー症候群、表在性血栓性静脈炎各1例)に認められた。
なお、事前に規定した注目すべき有害事象である感染症(結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む)の発現割合は、バリシチニブ2 mg群41.1%(150/365例)、バリシチニブ4 mg群42.0%(227/540例)、全バリシチニブ群40.9%(509/1244例)であった。同様に、帯状疱疹(帯状疱疹、眼帯状疱疹、水痘などを含む)がバリシチニブ2 mg群で9例、バリシチニブ4 mg群で11例、全バリシチニブ群で30例、単純ヘルペス(単純ヘルペス感染症、口腔ヘルペス、性器ヘルペスなどを含む)がバリシチニブ2 mg群で11例、バリシチニブ4 mg群で15例、全バリシチニブ群で35例に認められた。

表　本併合解析で認められた主な有害事象(投与52週まで)

	バリシチニブ 2 mg 群 (n=365)	バリシチニブ 4 mg 群 (n=540)	全バリシチニブ群 (n=1244)
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
上気道感染	37(10.1)	52(9.6)	113(9.1)
頭痛	27(7.4)	48(8.9)	95(7.6)
上咽頭炎	22(6.0)	45(8.3)	79(6.4)
ざ瘡	24(6.6)	35(6.5)	77(6.2)
尿路感染	21(5.8)	27(5.0)	69(5.5)
COVID－19	7(1.9)	20(3.7)	57(4.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(0.8)	34(6.3)	53(4.3)
悪心	12(3.3)	13(2.4)	39(3.1)
関節痛	14(3.8)	15(2.8)	38(3.1)
背部痛	8(2.2)	19(3.5)	32(2.6)
毛包炎	6(1.6)	16(3.0)	32(2.6)
高血圧	3(0.8)	17(3.1)	31(2.5)
帯状疱疹	9(2.5)	11(2.0)	30(2.4)
インフルエンザ	7(1.9)	18(3.3)	29(2.3)
そう痒症	5(1.4)	17(3.1)	29(2.3)
咳嗽	7(1.9)	13(2.4)	26(2.1)
口腔ヘルペス	7(1.9)	13(2.4)	25(2.0)
接触皮膚炎	8(2.2)	11(2.0)	24(1.9)
疲労	4(1.1)	16(3.0)	24(1.9)
副鼻腔炎	7(1.9)	11(2.0)	21(1.7)
ウイルス性上気道感染	8(2.2)	10(1.9)	21(1.7)
湿疹	8(2.2)	7(1.3)	20(1.6)
胃腸炎	8(2.2)	6(1.1)	19(1.5)
下痢	4(1.1)	12(2.2)	18(1.4)
脂質異常症	0	14(2.6)	18(1.4)
外陰部膣カンジダ症*a	6(2.6)	6(1.8)	16(2.1)

例数(%)
＊a 女性特異的な事象に対する分母で算出:バリシチニブ2 mg群(n＝233)、バリシチニブ4 mg群(n＝333)、全バリシチニブ群(n＝770)

＜有効性＞

◆SALTスコア≦20達成率（52週）

投与52週時のSALTスコア≦20達成率は、バリシチニブ2 mg群で22.6%（77/340例）、バリシチニブ4 mg群で39.0%（201/515例）であった。

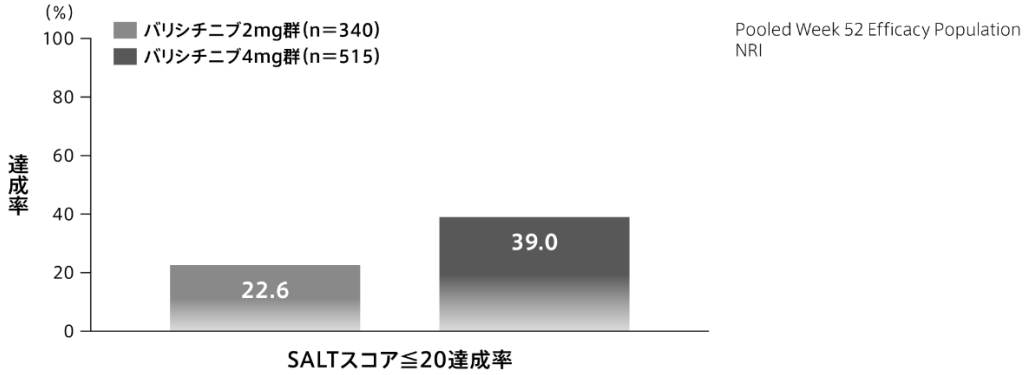


図　SALTスコア≦20達成率（52週）

◆ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率§（52週）

投与52週時のClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率は、バリシチニブ2 mg群で22.9%（55/240例）、バリシチニブ4 mg群で44.1%（154/349例）であった。

§ ClinRO（眉毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

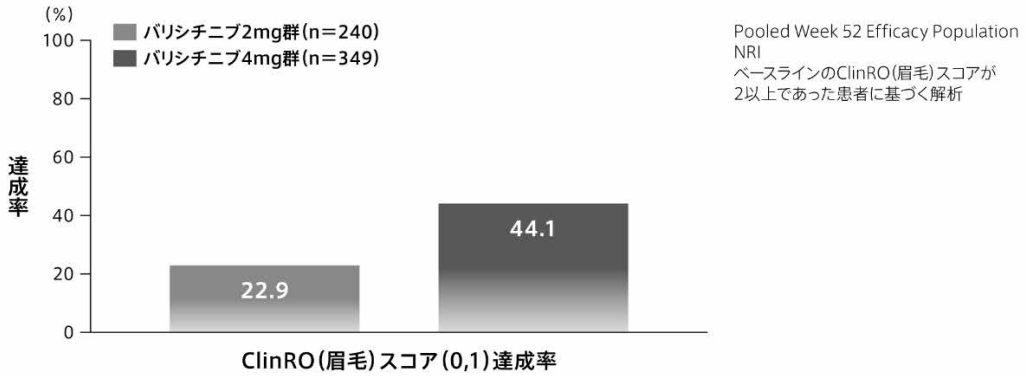
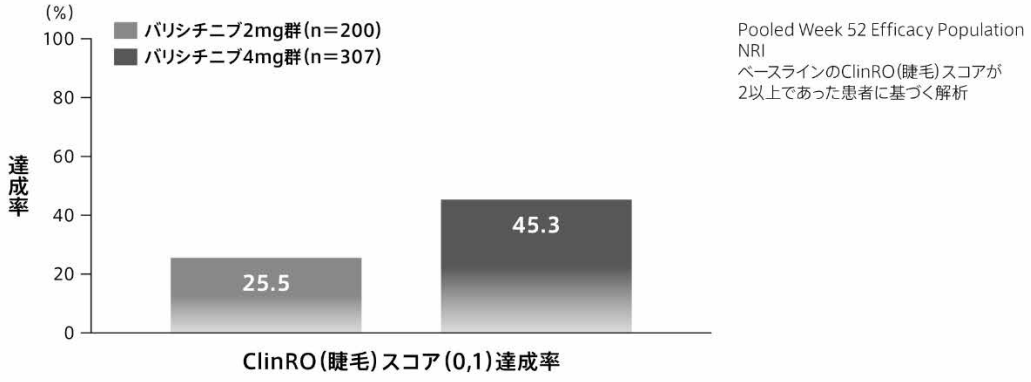


図　ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（52週）

	◆ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率§（52週） 投与52週時のClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率は、バリシチニブ2 mg群で25.5%（51/200例）、バリシチニブ4 mg群で45.3%（139/307例）であった。 § ClinRO（睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合  図　ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（52週）

〈円形脱毛症（12 歳以上 18 歳未満の青少年）〉

⑤ 第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BRAVE-AA-PEDS[JAIO]試験長期投与期間）（中間報告、投与 52 週時）[30)]

JAIO 試験の二重盲検投与期間（36 週）を完了した 12 歳以上 18 歳未満の青少年円形脱毛症患者を対象として、長期投与期間を実施中である。

目的	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑭の項」参照
対象	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑭の項」参照
主な選択基準	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑭の項」参照
主な除外基準	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑭の項」参照
試験デザイン	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑭の項」参照
投与方法	「V. 5. (4) 1)有効性検証試験⑭の項」参照
評価項目	＜安全性＞ ・有害事象（投与52※1週間） ＜有効性＞ ・SALTスコア≦20達成率（52週） ・ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（52週）※2 ・ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（52週）※2 など ※1 データカットオフ日：2025年4月5日 ※2 ベースラインのClinRO（眉毛/睫毛）スコアが2以上であった患者に基づく解析、ClinRO（眉毛/睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合
解析計画	安全性の解析は、JAIO試験の青少年コホート・プラセボ対象パートの、治験薬を1回以上投与され、投与後の初回来院日に「追跡不能」のため治験を中止しなかったすべての被験者（安全性解析対象集団）を対象に、有害事象、注目すべき有害事象、重篤な有害事象などの安全性データを、二重盲検投与期間の開始時の割付群に従って、記述統計量を用いて要約した。 有効性の解析は、ITTを対象として実施した。
結果 （中間報告）	＜安全性※1：有害事象（全体集団）＞ 投与52週までの有害事象は、バリシチニブ2 mg群62.7%（52/83例）、バリシチニブ4 mg群82.4%（70/85例）、全バリシチニブ群62.7%（156/249例）に認められ、主な有害事象は下表のとおりであった。本試験において死亡は認められなかった。 重篤な有害事象は、バリシチニブ2 mg群1.2%（1/83例、粘液型脂肪肉腫1例）、バリシチニブ4 mg群4.7%（4/85例、うつ病、靭帯捻挫、上肢骨折、肺炎各1例）、全バリシチニブ群3.6%（9/249例、うつ病、大うつ病、自殺企図、靭帯捻挫、上肢骨折、上腹部痛、肺炎、粘液型脂肪肉腫、てんかん各1例）に認められた。 投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ2 mg群1.2%（1/83例、粘液型脂肪肉腫1例）、バリシチニブ4 mg群3.5%（3/85例、感情の平板化、好中球減少症、無力症各1例）、全バリシチニブ群2.0%（5/249例、感情の平板化、自殺企図、好中球減少症、無力症、粘液型脂肪肉腫各1例）に認められた。 なお、事前に規定した注目すべき有害事象である感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染などを含む）の発現割合は、バリシチニブ2 mg群44.6%（37/83例）、バリシチニブ4 mg群50.6%（43/85例）、全バリシチニブ群37.8%（94/249例であった。帯状疱疹（帯状疱疹、眼帯状疱疹、水痘などを含む）はバリシチニブ2 mg群で1例、バリシチニブ4 mg群で1例、全バリシチニブ群で2例、単純ヘルペス（単純ヘルペス感染症、口腔ヘルペス、性器ヘルペスなどを含む）はバリシチニブ4 mg群で1例、全バリシチニブ群で1例に認められた。

表　本試験で認められた主な有害事象（投与52週まで）

	バリシチニブ 2 mg 群 (n=83)	バリシチニブ 4 mg 群 (n=85)	全バリシチニブ群※2 (n=249)
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象			
ざ瘡	8(9.6)	11(12.9)	30(12.0)
上気道感染	9(10.8)	10(11.8)	24(9.6)
インフルエンザ	10(12.0)	6(7.1)	21(8.4)
上咽頭炎	9(10.8)	8(9.4)	21(8.4)
頭痛	4(4.8)	10(11.8)	17(6.8)
COVID－19	5(6.0)	4(4.7)	12(4.8)
胃腸炎	1(1.2)	4(4.7)	8(3.2)
鼻炎	1(1.2)	7(8.2)	8(3.2)
腹痛	1(1.2)	4(4.7)	6(2.4)
好中球減少症	1(1.2)	4(4.7)	6(2.4)
副鼻腔炎	4(4.8)	2(2.4)	6(2.4)
尿路感染	3(3.6)	2(2.4)	6(2.4)
無力症	2(2.4)	1(1.2)	5(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5(5.9)	5(2.0)
好酸球増加症	1(1.2)	4(4.7)	5(2.0)
インフルエンザ様疾患	1(1.2)	3(3.5)	5(2.0)
悪心	0	4(4.7)	5(2.0)
上腹部痛	3(3.6)	0	4(1.6)
関節痛	4(4.8)	0	4(1.6)
咳嗽	1(1.2)	2(2.4)	4(1.6)
月経困難症*a	0	2(4.9)	4(3.3)
靱帯捻挫	0	4(4.7)	4(1.6)
肺炎	1(1.2)	2(2.4)	4(1.6)
脂漏性皮膚炎	2(2.4)	2(2.4)	4(1.6)
嘔吐	2(2.4)	1(1.2)	4(1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2(2.4)	3(1.2)
挫傷	2(2.4)	1(1.2)	3(1.2)
アトピー性皮膚炎	2(2.4)	0	3(1.2)
下痢	2(2.4)	1(1.2)	3(1.2)
毛包炎	1(1.2)	2(2.4)	3(1.2)
咽頭炎	1(1.2)	2(2.4)	3(1.2)
皮膚乳頭腫	2(2.4)	0	3(1.2)
不安	0	2(2.4)	2(0.8)
背部痛	2(2.4)	0	2(0.8)
血中コレステロール増加	0	2(2.4)	2(0.8)
疲労	2(2.4)	0	2(0.8)
伝染性単核症	0	2(2.4)	2(0.8)
口腔咽頭痛	0	2(2.4)	2(0.8)
発熱	0	2(2.4)	2(0.8)
癜風	0	2(2.4)	2(0.8)
ウイルス性上気道感染	0	2(2.4)	2(0.8)
白血球数減少	0	2(2.4)	2(0.8)
無月経*a	0	1(2.4)	1(0.8)
精索嚢胞*b	0	1(2.3)	1(0.8)

例数(%)

＊a 女性特異的な事象に対する分母で算出：バリシチニブ2 mg群(n＝38)、バリシチニブ4 mg群(n＝41)、全バリシチニブ群(n＝122)

＊b 男性特異的な事象に対する分母で算出：バリシチニブ2 mg群(n＝45)、バリシチニブ4 mg群(n＝44)、全バリシチニブ群(n＝127)

※1 データカットオフ日：2025年4月5日

※2 全バリシチニブ群：試験期間中に投与量を問わずバリシチニブを1回以上投与された患者におけるバリシチニブの安全性を評価した

＜有効性＞

◆SALTスコア≦20達成率（52週）

投与52週時のSALTスコア≦20達成率は、バリシチニブ2 mg群で31.0%（26/84例）、バリシチニブ4 mg群で54.1%（46/85例）であった。

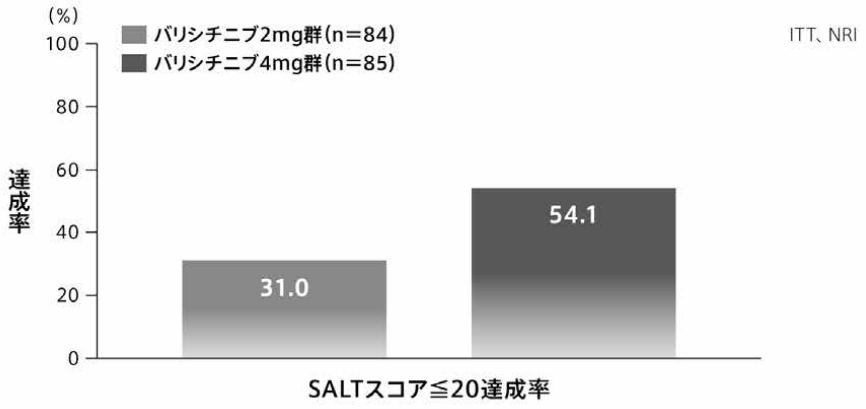


図　SALTスコア≦20達成率（52週）

◆ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（52週）§

投与52週時のClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率は、バリシチニブ2 mg群で27.8%（15/54例）、バリシチニブ4 mg群で64.8%（35/54例）であった。

§ ClinRO（眉毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合

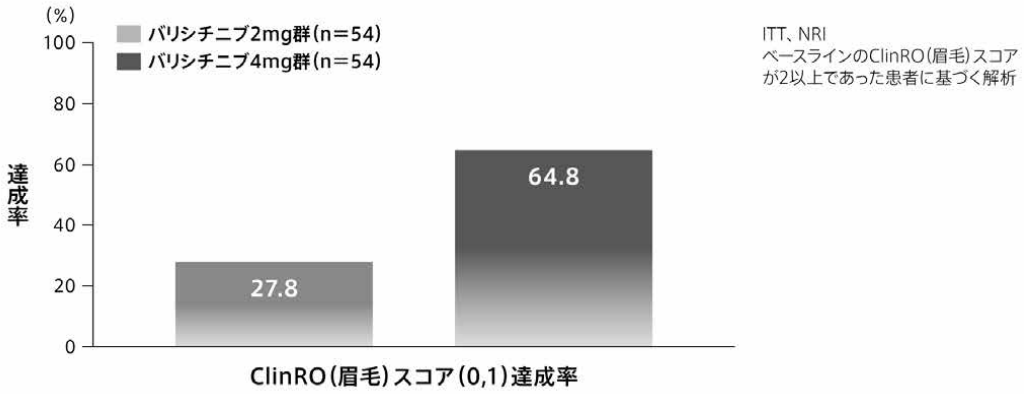
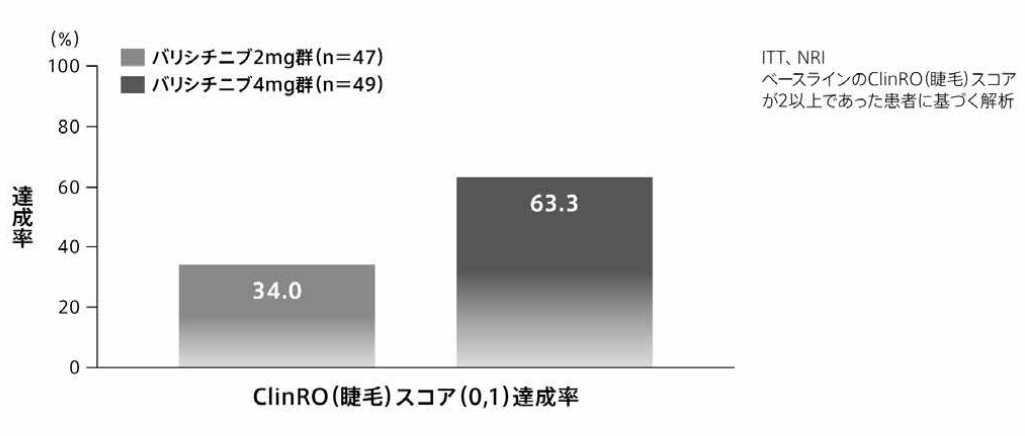


図　ClinRO（眉毛）スコア（0,1）達成率（52週）

	◆ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（52週）§ 投与52週時のClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率は、バリシチニブ2 mg群で34.0%（16/47例）、バリシチニブ4 mg群で63.3%（31/49例）であった。 § ClinRO（睫毛）スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、スコアが0又は1であった患者の割合  図　ClinRO（睫毛）スコア（0,1）達成率（52週）

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

⑥ 第 III 相長期投与試験（国際共同試験、JUVE-X［JAHX］試験）[48)]

第 III 相試験である JAHV 試験又は全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした JAHU 試験に参加した被験者を対象として長期投与試験を継続して実施中である。本試験の主要目的はバリシチニブの長期投与時の安全性及び忍容性を評価することである。

目的	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎又は全身型若年性特発性関節炎患者を対象に、バリシチニブの長期安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同長期継続投与試験
解析対象	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過去のバリシチニブの臨床試験に参加した患者199例、うち日本人23例
主な選択基準	JAHV試験又はJAHU試験を完了した、もしくは早期中止した患者
主な除外基準	先行試験で治験薬投与が永続的に中止となった患者 先行試験の最終来院で治験薬投与を一時的に中断しており、かつ治験責任医師又は治験分担医師が、患者の状態は今回の治験参加に許容不能なリスクをもたらすと判断する患者
試験方法	非盲検期：最大264週間 追跡調査期間：28日間 バリシチニブは、年齢グループごとに設定された初回用量（9歳以上：4 mg、2歳以上9歳未満：2 mg、2歳未満：1.5 mg※）#)で1日1回経口投与した。バリシチニブは、錠剤（1 mg錠、2 mg錠、4 mg錠）又は内用懸濁液（2 mg/mL）を投与した。 **6歳未満**：バリシチニブ内用懸濁液 **6歳以上12歳未満**：バリシチニブ錠剤又はバリシチニブ内用懸濁液 **12歳以上**：バリシチニブ錠剤 治験期間中に次の年齢グループに変わる場合、年齢グループごとの用量は調整された。 ※JAHU試験から移行した患者のみ
評価項目	＜安全性＞ ・有害事象 ・重篤な有害事象　など ＜有効性＞ ・再燃※が認められるまでの期間　など ※ 若年性特発性関節炎に関するPedACRコアセット6項目のうち、3項目以上が30%以上悪化し、30%以上の改善が1項目以下
解析計画	安全性について、JAHX試験で治験薬を1回以上投与され、ベースライン後の初回来院日に「追跡不能」のため治験を中止しなかったすべての被験者（安全性解析対象集団）を対象に、有害事象、注目すべき有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインなどの安全性データを、記述統計量を用いて要約した。 有効性について、先行試験の非盲検導入期間終了時にPedACR30を達成していて、二重盲検治療中止期間に無作為割り付けされた被験者（プラセボ群78例、バリシチニブ群77例）を対象とし、再燃までの期間の生存曲線を、Kaplan-Meier法を用いて推定した。先行試験で二重盲検治療中止期間に参加した被験者は、二重盲検治療中止期間の開始からの再燃を算出した。二重盲検治療中止期間に参加しなかった被験者では、治験薬の初回投与を受けた来院日からの再燃を算出した。 再燃までの期間に関して、再燃の定義に用いるPedACRコアセットの欠測値を最終観測値の代入法で補完した上で再燃の有無を判断した。PedACRコアセットの欠測値を補完しても再燃の有無を判断できない場合、再燃なしとみなした。

結果 （中間報告）	＜安全性＞ 有害事象は76.9%（153/199例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2.5%（5/199例）であった。

表　本試験で認められた主な有害事象（安全性解析対象集団）

	バリシチニブ群（n=199）
2%以上に認められた有害事象	
COVID-19	41 (20.6)
上咽頭炎	20 (10.1)
上気道感染	15 (7.5)
咽頭炎	5 (2.5)
鼻炎	5 (2.5)
気管支炎	4 (2.0)
帯状疱疹	4 (2.0)
扁桃炎	4 (2.0)
尿路感染	4 (2.0)

例数（%）、データカットオフ：2022年中間解析時点

＜有効性＞
再燃が認められるまでの期間（JAHV試験の無作為化からの期間）の中央値は、二重盲検治療中止期間にプラセボ群であった患者で28.0週、二重盲検治療中止期間にバリシチニブ群であった患者では再燃が認められた割合が50%に到達しなかったため算出されなかった。

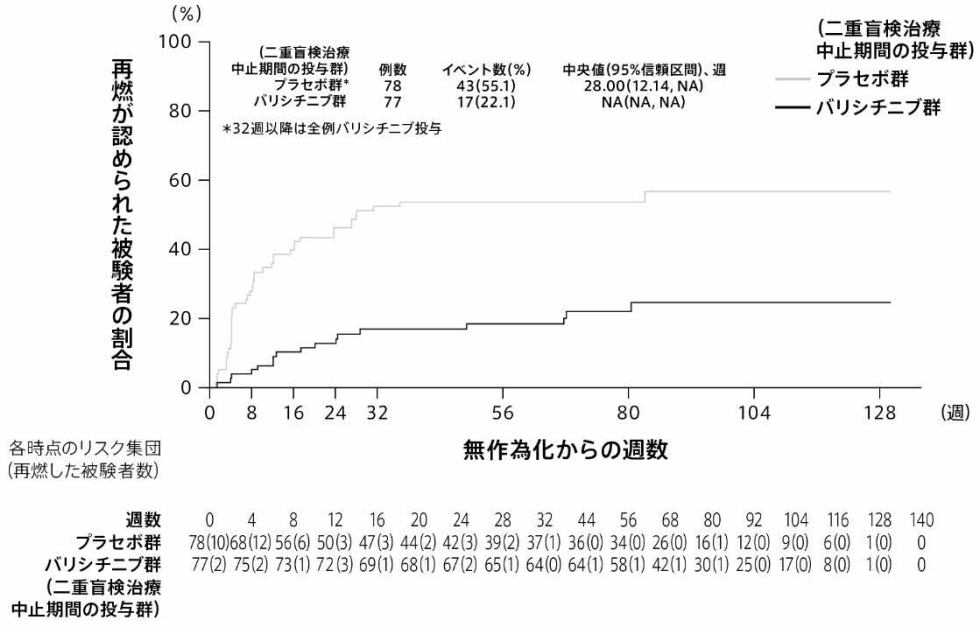


図　再燃が認められるまでの期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）

#）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を比較する非盲検試験(外国人データ、JADL 試験)[33)]

Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)の推定糸球体ろ過量(eGFR)による重症度分類に基づき、腎機能障害が軽度(MDRD-eGFR:60～＜90 mL/分/1.73 m^2)、中等度(MDRD-eGFR:30～＜60 mL/分/1.73 m^2)及び重度(MDRD-eGFR:15～＜30 mL/分/1.73 m^2)の被験者、並びに血液透析を要する末期腎不全(End Stage Renal Disease:ESRD)と判断された被験者を対象に腎機能障害の影響を評価した。

主要目的	・バリシチニブ10 mg(2×5 mgカプセル)又は5 mg#)を単回経口投与したとき、様々な重症度(軽度、中等度、重度又は血液透析)の腎機能障害を有する被験者でのバリシチニブの薬物動態及び薬力学を健康成人被験者と比較する ・血液透析による体循環からのバリシチニブのクリアランスを評価する(該当被験者のみ) ・様々な重症度の腎機能障害を有する被験者及び健康成人被験者を対象に、バリシチニブ 10 mg(2×5 mgカプセル)又は5 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	正常な腎機能を有する被験者10例(男性6例、女性4例)、軽度、中等度又は重度の腎機能障害(MDRD-eGFR分類に基づいて組み入れた)を有する被験者28例(軽度:男性5例、女性5例、中等度:男性3例、女性7例、重度:男性2例、女性6例)及びESRDを有し透析を受けている被験者8例(男性6例、女性2例)
主な選択基準	試験前に腎機能が1ヵ月以上安定している(血清クレアチニンの変化が25%未満)、又はESRDを有し透析を受けている18～79歳の男性及び女性
試験方法	軽度、中等度、重度及びESRDコホートを試験群とし、健康コホートを標準群とした。経口投与にはバリシチニブ5 mgカプセルを用いた。 投与量及び投与方法は以下のとおりとした。 ・健康、軽度及び中等度コホート:Day1にバリシチニブ10 mg(2×5 mgカプセル)を単回経口投与 ・重度コホート:Day1にバリシチニブ5 mgを単回経口投与 ・ESRDコホート:ウォッシュアウト期間をはさみ、Day1の血液透析約3時間前及びDay15の血液透析約3時間後にバリシチニブ5 mgを単回経口投与 ・被験者は、少なくとも8時間の絶食絶飲後(水は適宜許容)バリシチニブを投与された。
評価項目	・有害事象、臨床検査(血液及び尿パラメータ)、バイタルサイン、心電図及び医師の診察 ・正常な腎機能を有する被験者、軽度、中等度又は重度の腎機能障害(MDRD-eGFR分類に基づいて組み入れた)を有する被験者及びESRDを有し透析を受けている被験者での見かけのクリアランス(CL/F)、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$)及び最高血漿中濃度(C_{max}) ・血液透析時の動静脈血漿中濃度の差及びクリアランスに及ぼす影響 ・すべてのコホートでの腎クリアランス(CLr)、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})、消失速度定数(λz)、消失半減期($t_{1/2}$)、見かけの分布容積(V_z/F)、尿中排泄量(A_e)及び尿中排泄率(f_e)、並びにESRDコホートでの透析液中の回収量(A_D)及び透析クリアランス(CL_d)など
結果	腎機能障害コホートの被験者及び健康コホートの被験者に空腹時にバリシチニブを単回経口投与したとき、バリシチニブは速やかに吸収され、概して投与後2時間以内にC_{max}に到達した。その後、血漿中バリシチニブ濃度は多相性に低下した。終末相での$t_{1/2}$(平均値)は腎機能障害の重症度の悪化に伴い徐々に延長し、健康コホートでは8.4時間、重度コホート及びESRDコホートでは約19時間であった。健康コホートに対する各腎機能障害コホートのバリシチニブのAUCの幾何平均値の比は、影響なしと判断される80%～125%の範囲の上限を超えていた。$AUC_{0-\infty}$の健康コホートに対する幾何平均値の比は、軽度コホートで141%、中等度コホートで222%、高度コホートで405%、ESRDコホート(Day15の血液透析後の治験薬投与)で318%であった。バリシチニブ投与後のバリシチニブ(未変化体)の尿中排泄率は健康コホートでは67.5%、重度コホートでは27.2%であり、腎機能障害の重症度の悪化に伴い低下した(ESRDコホートの尿中排泄率は算出していない)。ESRDコホートでは、透析液中のバリシチニブの回収量に基づき、4時間の血液透析により投与量の約17%が取り除かれていた。 ＜安全性＞ 有害事象の発現割合は、健康コホートで10.0%(1/10例)、軽度コホートで30.0%(3/10例)、中等度コホートで10.0%(1/10例)、重度コホートで12.5%(1/8例)、ESRDコホートで25.0%(2/8例)であった。重症度が高度の有害事象がESRDコホートで1件発現し(腎不全)、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。当該事象により被験者は死亡した。その他に重篤な有害事象は報告されなかった。

#)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響を比較する非盲検試験（外国人データ、JAGC 試験）[49)]

バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であるが、ヒト組換え CYP を用いた *in vitro* 試験での予備的検討の結果、バリシチニブはCYP3A4により代謝される可能性が示唆された。臨床薬理試験（JAGC 試験）で、中等度の肝機能障害（Child-Pugh B に基づく重症度分類）を有する被験者のバリシチニブの薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較した。

主要目的	肝機能正常被験者と比較して、肝機能障害被験者（Child-Pugh分類による）にバリシチニブ 4 mgを単回経口投与したときのバリシチニブの薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間試験
対象	中等度肝機能障害被験者8例（男性7例、女性1例）、及び肝機能正常被験者8例（男性7例、女性1例）
主な選択基準	年齢が18～70歳、体格指数（BMI）が18.5～40.0 kg/m^2の男性及び女性 グループ1は肝機能正常被験者、グループ2は中等度の肝機能障害被験者（Child-Pugh分類による）とした。
試験方法	バリシチニブ4 mgを単回経口投与した。 被験者は、少なくとも8時間の絶食後にバリシチニブを投与された。
評価項目	＜安全性＞ 安全性及び忍容性は、バイタルサイン、医師の診察、臨床検査値、12誘導心電図、及び有害事象によって評価した。 ＜生体試料分析＞ 血漿中及び尿中のバリシチニブは、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ バリシチニブの薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。主要パラメータは、0時間から無限時間まで外挿した$AUC_{0-\infty}$、及び最高血漿中濃度（C_{max}）とした。また、0時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC(0-t_{last})$）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、及び見かけの分布容積（V_z/F）、尿中排泄量（A_e）、及び腎クリアランス（CLr）も算出した。
結果	$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比べて、中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ約20%及び8%高かったが、いずれのパラメータについてもグループ間で顕著な差は認められなかった。バリシチニブの腎クリアランスは、肝機能正常被験者と比べて、中等度の肝機能障害被験者で約19%低かった。腎機能で補正した場合、肝機能正常被験者と中等度の肝機能障害被験者との$AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比はほぼ1であり、最小二乗幾何平均値の比の90%信頼区間には1が含まれた。バリシチニブのt_{max}は、中等度の肝機能障害被験者と肝機能正常被験者との差の中央値の90%信頼区間は0を含み、グループ間で統計学的有意差がないことが示された。$t_{1/2}$もグループ間で同様であった。 ＜安全性＞ 有害事象は、肝機能正常被験者で25.0%（2/8例）、中等度の肝機能障害被験者で50.0%（4/8例）に認められた。2例以上で報告された有害事象は浮動性めまいと頭痛で、いずれの有害事象も重症度は軽度であった。試験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者は認められなかった。

3) 小児患者を対象とした第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BREEZE-AD-PEDS［JAIP］試験）[21、22)]

外用コルチコステロイド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の 2 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 483 例を対象に、バリシチニブ低用量、中用量又は高用量を 1 日 1 回、もしくはプラセボを投与した。483 例中、日本人被験者 38 例が含まれた。

試験結果は「V. 5. (4) 1）有効性検証試験⑩の項」参照。

4) 小児患者を対象とした第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、BRAVE-AA-PEDS[JAIO]試験）[30)]

重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30kg 以上の円形脱毛症患者 257 例を対象に、バリシチニブ 2 mg、4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。257 例中、日本人被験者 16 例が含まれた。

試験結果は「V. 5. (4) 1）有効性検証試験⑭の項」参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜特定使用成績調査(関節リウマチ)、実施中＞

目的:バリシチニブが投与される関節リウマチ患者全例を対象とし、日常診療下での使用実態下における安全性及び有効性について確認すること。

調査対象	バリシチニブが投与される関節リウマチ患者全例
目標症例数	3000 例(安全性解析対象として 2850 例)
調査方法	全例調査方式
調査期間	4 年間(登録期間:1 年間、観察期間:3 年間)
調査項目	・24週投与時における重篤な感染症の発現状況 ・長期投与時における、重篤な感染症、主要心血管イベント、悪性腫瘍及び死亡の発現状況 ・24 週投与時の有効性(DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI)
重点調査項目	帯状疱疹、重篤な感染症(結核を含む)、好中球数減少及び好中球減少症、リンパ球数減少及びリンパ球減少症、ヘモグロビン値減少及び貧血、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、脂質増加及び高脂血症、間質性肺炎、悪性腫瘍(リンパ腫を含む)、心血管系事象、横紋筋融解症及びミオパチー、静脈血栓塞栓症

＜製造販売後データベース調査(重篤な感染症)(関節リウマチ)、実施中＞

目的:バリシチニブ処方後の重篤な感染症の発現率と、生物学的製剤処方後の重篤な感染症の発現率を比較することで、使用実態下におけるバリシチニブ使用と重篤な感染症の発現との関連を評価する。

調査デザイン	コホートデザイン
調査対象	関節リウマチ患者(曝露群:バリシチニブ使用患者、対照群:バリシチニブ以外の生物学的製剤使用の関節リウマチ患者)
調査方法	MDV データベースを用い、製造販売後データベース調査(重篤な感染症)を実施
調査項目	感染症に該当する ICD-10 コード、治療薬処方、入院などの診療及び処置・検査項目を組み合わせ、バリデーション研究を踏まえて検討したアウトカム定義を用いる。

＜製造販売後データベース調査(悪性腫瘍)(関節リウマチ)、実施中＞

目的:バリシチニブ処方後の悪性腫瘍の発現率と、生物学的製剤処方後の悪性腫瘍の発現率を比較することで、使用実態下におけるバリシチニブ使用と悪性腫瘍の発現との関連を評価する。

調査デザイン	コホートデザイン
調査対象	関節リウマチ患者(曝露群:バリシチニブ使用患者、対照群:バリシチニブ以外の生物学的製剤使用の関節リウマチ患者)
調査方法	MDV データベースを用い、製造販売後データベース調査(悪性腫瘍)を実施
調査項目	悪性腫瘍に該当する ICD-10 コード、治療薬処方、入院などの診療及び処置(手術含む)や検査項目を組み合わせ、バリデーション研究を踏まえて検討したアウトカム定義を用いる。

＜製造販売後臨床試験（RA-BEYOND［JADY］試験）（関節リウマチ）＞

目的：関節リウマチ患者を対象とした過去のバリシチニブの臨床試験を完了した患者を対象に、バリシチニブの長期安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	JADY 試験は多施設共同長期継続投与試験として開始し、承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。
対象	先行試験（JADA、JADZ、JADV、JADX、JADW 又は JAGS 試験）を完了した関節リウマチ患者（約 2400～3500 例）
実施期間	2013 年 6 月～2020 年 11 月
試験項目	＜安全性＞ 有害事象、注目すべき有害事象、バイタルサイン及び身体特性、臨床検査値　など ＜有効性＞ ACR20、ACR50 及び ACR70 指標、DAS28-ESR 及び DAS28-hsCRP、EULAR28、HAQ-DI, SDAI 及び CDAI など
試験結果	＜安全性＞ 製造販売後臨床試験移行後、本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 268 例であり、副作用は 59.33%（159 例）に認められた。バリシチニブ 4 又は 2 mg 1 日 1 回が投与された患者（2876 例）のうち、32.2%に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が認められた。また、有害事象による試験中止は 17.1%に認められた。JADY 試験及び先行試験を含む統合安全性データセットを含む安全性最新報告の知見は、既知のバリシチニブの安全性プロファイルと一致していた。 ＜有効性＞ JADY 試験開始時に達成された有効性は、徴候及び症状の改善、疾患活動性コントロール、身体機能改善において、JADY 試験の大多数の患者で 1 年以上維持された。患者の生活の質及び朝のこわばりの改善は、先行試験のベースラインから5年目まで一貫して観察された。大多数の患者は、先行試験の開始から 5 年目まで、X 線像上の進行に検出可能な最小変化量が認められないままであった。バリシチニブ 4 mg による低疾患活動性／寛解が持続していた患者の関節リウマチのコントロールの維持は、4 mg 群と 2 mg 群の両方で 96 週目まで達成された。

＜特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎（成人））、実施中＞

目的：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象とし、主要目的としてバリシチニブを投与した時の安全性プロファイルを確認し、副次目的としてその有効性を確認する。

調査対象	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者 500 例
調査方法	中央登録方式
実施期間	3 年 4 ヵ月（登録期間：1 年 9 ヵ月、観察期間：68 週間）
重点調査項目	重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）
調査項目	・患者背景 ・既往歴・合併症 ・アトピー性皮膚炎治療歴 ・バリシチニブの投与状況 ・併用薬／療法 ・有害事象 ・臨床検査 ・有効性指標（EASI、BSA、PRO、医師による改善の総合評価など）

＜製造販売後臨床試験（JAIN 試験）（アトピー性皮膚炎（成人））、実施中＞

目的：シクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格の中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象としたバリシチニブと外用コルチコステロイドの併用投与の安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	JAIN 試験は多施設共同試験として開始し、承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。
対象	シクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格の中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者（約 463 例、うち日本人 79 例を含む）
実施期間	2018 年 6 月～適応追加の承認取得後 6 ヵ月間（予定）
試験項目	＜安全性＞ 有害事象、注目すべき有害事象、バイタルサイン及び身体所見、臨床検査値　など ＜有効性＞ IGA、EASI、SCORAD75、Itch NRS、ADSS、Skin pain NRS など

＜製造販売後臨床試験（JAHN 試験）（アトピー性皮膚炎（成人））＞

目的：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、バリシチニブの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	JAHN 試験は多施設共同長期投与試験として開始し、承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。
対象	先行試験（JAHL、JAHM、JAIY 試験）を完了した、アトピー性皮膚炎患者（約 1647 例、うち日本人 244 例を含む）
実施期間	2017 年 10 月～適応追加の承認取得後 6 ヵ月間（予定）
試験項目	＜安全性＞ 有害事象、注目すべき有害事象、バイタルサイン及び身体所見、臨床検査値など ＜有効性＞ IGA、EASI、Itch NRS など

＜一般使用成績調査（SARS-CoV-2 による肺炎）、実施中＞

目的：SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）患者を対象とし、主要目的としてバリシチニブを投与したときの安全性プロファイルを確認し、副次目的としてその有効性を確認する。

調査対象	SARS-CoV-2 による肺炎患者
調査方式	連続登録方式
調査期間など	患者登録予定期間：11 ヵ月 調査実施予定期間：12 ヵ月 目標登録症例数：250 例（観察期間：1 ヵ月） 節目となる予定の時期：安全性定期報告時、調査終了時

＜製造販売後臨床試験（JAHO 試験）（円形脱毛症（成人））、実施中＞

目的：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てバリシチニブの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	第 II/III 相多施設共同投与試験として開始し、バリシチニブ承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。
対象	重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者（約 764 例、うち日本人 12 例を含む）
実施期間	2018 年 9 月～適応追加の承認取得後 6 ヵ月間（予定）
試験項目	＜安全性＞ 有害事象、予期せぬ重篤な副作用の疑い、注目すべき有害事象、バイタルサイン及び身体所見、臨床検査値など ＜有効性＞ SALT スコア、眉毛の脱毛・睫毛の脱毛及び爪の外観に関する医療者評価アウトカム（ClinRO）、円形脱毛症の患者報告アウトカム（PRO）、Skindex-16AA、SF-36、EQ-5D-5L、HADS など

＜製造販売後臨床試験（JAIR 試験）（円形脱毛症（成人））、実施中＞

目的：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てバリシチニブの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	第 III 相多施設共同投与試験として開始し、バリシチニブ承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。
対象	重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者（約 546 例、うち日本人 41 例を含む）
実施期間	2019 年 7 月～適応追加の承認取得後 6 ヵ月間（予定）
試験項目	＜安全性＞ 有害事象、予期せぬ重篤な副作用の疑い、注目すべき有害事象、バイタルサイン及び身体所見、臨床検査値など ＜有効性＞ SALT スコア、眉毛の脱毛・睫毛の脱毛及び爪の外観に関する医療者評価アウトカム（ClinRO）、円形脱毛症の患者報告アウトカム（PRO）、Skindex-16AA、SF-36、EQ-5D-5L、HADS など

＜特定使用成績調査（円形脱毛症（成人））、実施中＞

目的：日本の日常診療下で脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の円形脱毛症患者を対象とし、バリシチニブを投与した際の重篤感染症を含む重篤な有害事象の発現状況に注目して安全性情報を要約する。

調査対象	脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の円形脱毛症患者
調査方法	連続登録方式
実施期間	最長 24 ヵ月（観察可能な期間が 24 ヵ月未満の患者については、最長 12 ヵ月）
予定症例数	170 例（安全性解析対象症例として）（うち、約 60 例が 24 ヵ月の観察期間となる見込み）
調査項目	・患者背景（体重、年齢、病型、重症度、頭部以外の脱毛有無、罹病期間、前治療歴、既往歴・合併症など） ・バリシチニブの投与状況、併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

＜特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎（小児））、実施中＞

目的：日本の日常診療下で 2～17 歳の小児アトピー性皮膚炎患者がバリシチニブを最長 52 週間投与したときの、重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現割合及び発現率を示す。

調査対象	バリシチニブが投与される 2～17 歳の小児アトピー性皮膚炎患者 78 例
調査方法	中央登録方式
実施期間	3 年 2 ヵ月（登録期間：1 年 9 ヵ月、観察期間：最長 52 週）
重点調査項目	重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）を含む、重篤な有害事象
調査項目	・患者背景（既往歴、合併症、胸部 X 線又は CT、結核検査、β-D-グルカン検査、及び HBV/HCV 検査の有無並びに結果、AD 治療歴等） ・バリシチニブの投与状況 ・併用薬／併用療法 ・体重及び臨床検査データ ・有害事象 ・有効性評価

＜特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）、実施中＞

目的：日本の日常診療下でバリシチニブが最長 52 週間投与された多関節に活動性を有する全若年性特発性関節炎患者における、重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現割合及び発現率を示す。

調査対象	バリシチニブが投与される多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 30 例
調査方法	全例調査方式
調査期間	3.5 年（調査票回収症例組み入れ期間：2 年、観察期間：最長 52 週）
調査項目	・患者背景（ベースライン検査等等） ・バリシチニブ投与情報、併用薬／併用療法 ・臨床検査データ ・有害事象 ・有効性情報
重点調査項目	重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）を含む、重篤な有害事象

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈関節リウマチ〉

2017 年 9 月の発売と同時に、承認条件として設定された関節リウマチ患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）を実施し、2022 年 6 月に全例調査に関する承認条件を満たしたことが確認されたため、以下の承認条件が解除された。

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

＜特定使用成績調査（関節リウマチ）＞

目的：バリシチニブが投与される関節リウマチ患者全例を対象とし、日常診療下での使用実態下における安全性及び有効性について確認すること。

調査対象	バリシチニブが投与される関節リウマチ患者全例
目標症例数	3000 例（安全性解析対象として 2850 例）
調査方法	全例調査方式
調査期間	4 年間（登録期間：1 年間、観察期間：3 年間）
調査項目	・24週投与時における重篤な感染症の発現状況 ・長期投与時における、重篤な感染症、主要心血管イベント、悪性腫瘍及び死亡の発現状況 ・24 週投与時の有効性（DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI）
重点調査項目	帯状疱疹、重篤な感染症（結核を含む）、好中球数減少及び好中球減少症、リンパ球数減少及びリンパ球減少症、ヘモグロビン値減少及び貧血、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、脂質増加及び高脂血症、間質性肺炎、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、心血管系事象、横紋筋融解症及びミオパチー、静脈血栓塞栓症

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

JAK 阻害剤:トファシチニブクエン酸塩、ルキソリチニブリン酸塩、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、ウパダシチニブ水和物、デルゴシチニブ、フィルゴチニブマレイン酸塩、アブロシチニブ、リトレシチニブトシル酸塩

注意:関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序

受容体結合後、ヤヌスキナーゼ(JAK)を介在して細胞内シグナル伝達を行うサイトカインは、造血、炎症、免疫機能に関与している(図上)[50]。

バリシチニブは JAK1 及び JAK2 活性を阻害し、シグナル伝達兼転写活性化因子(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(図下)[1]。

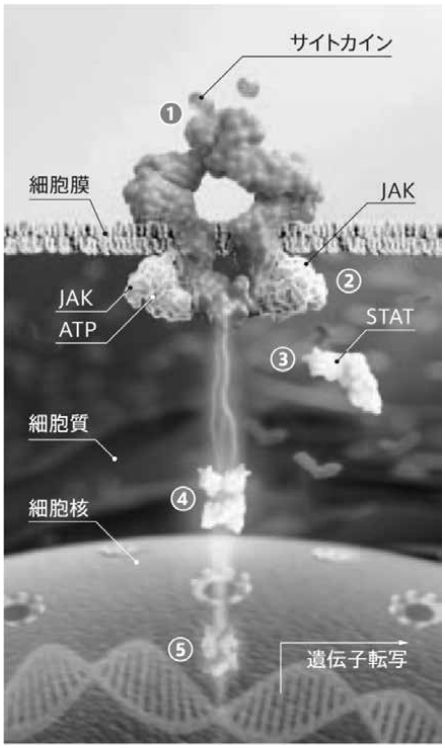


図 JAK-STAT シグナル伝達経路[50、51]

JAK-STAT シグナル伝達の経路は以下のとおりである。
①サイトカインが受容体に結合
②JAK に ATP が結合し、もう一方の JAK をリン酸化し活性化。受容体の細胞内ドメインをリン酸化する
③リン酸化された受容体の細胞内ドメインに STAT が会合する。STAT がリン酸化され活性化する
④STAT が二量体を形成
⑤二量体を形成した STAT は核内に移行し、サイトカインに関連する遺伝子群の転写が亢進

JAK には JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 の 4 種類のサブタイプがあることが知られている。各サイトカイン受容体に会合している JAK の種類は、サイトカインによって異なる。例えば、IL-13、IL-31 や IFN-γ、TSLP の受容体には JAK1 と JAK2、もしくは JAK1 と TYK2 の組み合わせ、IL-2、IL-4、IL-7、IL-15、IL-21 の受容体は JAK1 と JAK3、IL-5 や GM-CSF 受容体には JAK2 が会合している。

バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 の ATP 結合部位に可逆的に結合し、シグナル伝達を阻害する。

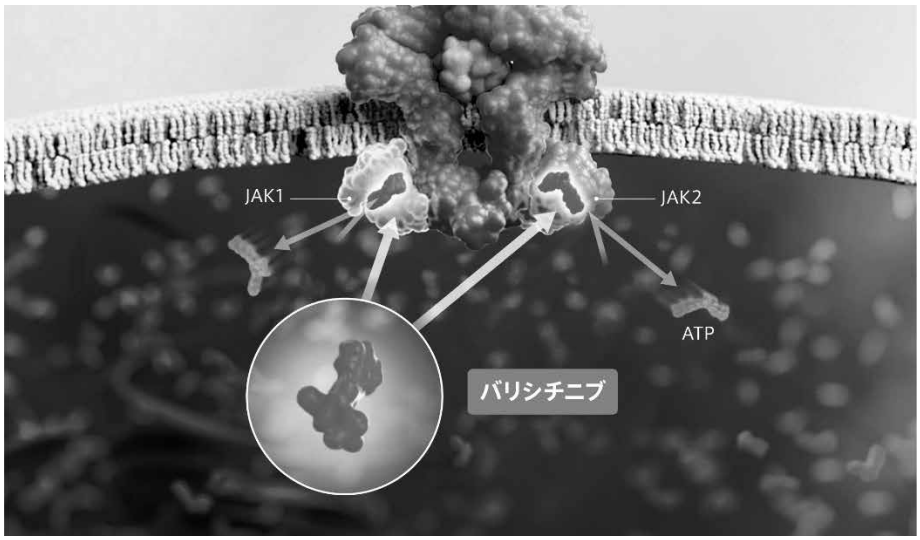


図　バリシチニブの作用機序 [1)]

〈関節リウマチ〉

JAK-STAT シグナル伝達経路に関連する関節リウマチの病態形成にかかわる主なサイトカイン [50、51)]

サイトカイン		活性化する JAK サブタイプ
炎症性サイトカイン	IFN-γ	JAK1/JAK2
	IL-6	JAK1/JAK2/TYK2
	1 型 IFN（IFN-α、IFN-β）	JAK1/TYK2
	GM-CSF	JAK2

IFN：インターフェロン

〈アトピー性皮膚炎〉

JAK-STAT シグナル伝達経路に関連するアトピー性皮膚炎の病態形成にかかわる主なサイトカイン [50、51)]

サイトカイン		活性化する JAK サブタイプ
瘙痒誘発性サイトカイン	IL-31	JAK1/JAK2
	TSLP	
その他の主なアトピー性皮膚炎関連サイトカイン	IL-4	JAK1/JAK3
	IL-5	JAK2
	IL-13	JAK1/JAK2/TYK2
	IL-22	

TSLP：Thymic Stromal Lymphopoietin

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

COVID-19 患者は、SARS-CoV-2 への感染及びそれに伴うサイトカイン活性化を原因とした死亡リスクが高いことが知られている。バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤であるが[52]、JAK1 及び JAK2 活性阻害による抗炎症作用が作用機序として示唆されており、COVID-19 患者での炎症マーカーの調整不良を回復させると考えられている[53~55]。

中等症から重症の COVID-19 患者を対象にバリシチニブの血液中バイオマーカーの影響を検討したところ、バリシチニブは SARS-CoV-2 による感染症で増幅された、IL-6、IFN-γ、MCP-3、CXCL10、IL-10、MCP-2、CCL19、PTX3、IL-27 などのバイオマーカー値を減少させ、一方、SARS-CoV-2 による感染症で減少した CCL17、GDF2、SCF などのマーカーを増加することが報告されている[53]。

また、バリシチニブは NAK ファミリー（AAK1、BIKE、及び GAK）を介した SARS-CoV-2 の受容体介在性エンドサイトーシスを阻害する可能性が示唆されている[54]。

〈円形脱毛症〉

JAK-STAT シグナル伝達経路に関連する円形脱毛症の病態形成にかかわる主なサイトカイン[56]

サイトカイン		活性化する JAK サブタイプ
炎症性サイトカイン	IFN-γ	JAK1/JAK2
	IL-2	JAK1/JAK3
	IL-7	
	IL-15	
	IL-21	

IFN：インターフェロン

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

若年性特発性関節炎では、関節リウマチにおいてもみられる複数の免疫学的異常が認められ[3]、JAK-STAT 経路を介してシグナル伝達を行う IL-6[4]や TNFα が、若年性特発性関節炎の病態と関連していると考えられている[3]。

2） JAK 阻害活性 [1、52)]

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＞400 nM である（*in vitro*）。

3） IL-6 により誘導される STAT3 リン酸化の阻害作用 [57、58)]

バリシチニブを投与した健康成人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。STAT3 リン酸化レベルの推移は以下のとおりであった。

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作用が認められた（*in vitro*）。

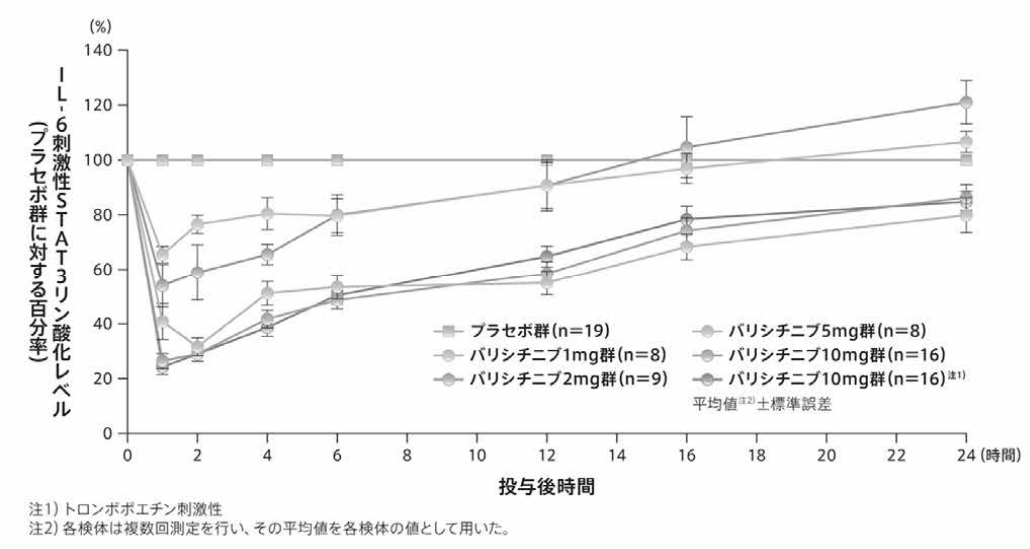


図　IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化レベルの推移（単回投与後）[58)]

対象：健康成人27例
試験デザイン：単施設、無作為化、評価者及び被験者盲検、プラセボ対照、単回投与、第I相試験
方法　：バリシチニブ1 mg、2 mg、5 mg、10 mgもしくはプラセボを単回投与した健康成人から採取した全血を用い、IL-6又はトロンボポエチンで刺激したときのSTAT3のリン酸化を評価した。

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) JAK 活性に対する阻害作用(*in vitro*)[52)]

バリシチニブは JAK1 及び JAK2 の両キナーゼに対して選択的で、細胞内環境を反映する ATP 濃度(1 mM)における JAK1 に対するバリシチニブの IC_{50} 値は 5.9 nM、JAK2 に対する IC_{50} 値は 5.7 nM であった。その他の各種ヒト JAK ファミリーに対する IC_{50} 値は以下のとおりであった。

表 各種ヒト JAK ファミリーに対するバリシチニブの酵素阻害活性[52)]

酵素	IC_{50}の平均値±標準偏差(nM)	試験回数
JAK1	5.9 ± 0.9	4
JAK2	5.7 ± 1.7	6
JAK3	＞400	2
TYK2	53	2
cMET	＞10,000*	1
Chk2	＞1,000*	1

＊ 検討した最高濃度 (ATP濃度は1 mM)

TYK:チロシンキナーゼ、cMET:受容体型チロシンキナーゼ、Chk2:チェックポイントキナーゼ2

方法: ヒトJAKファミリーのJAK1、JAK2、JAK3及びTYK2に対するバリシチニブの阻害作用を、触媒ドメインを含んだ各ファミリーの切断型を用いた酵素アッセイにより検討した。蛍光発生ペプチドのリン酸化を測定し、バリシチニブの酵素阻害活性を50%阻害濃度(IC_{50})で表した。

2) サイトカイン刺激免疫細胞における JAK/STAT 阻害作用（*in vitro*）[52)]

ヒトリンパ球における IL-2（JAK1/JAK3）、IL-23（JAK2/TYK2）、IL-12（JAK2/TYK2）、IL-6（JAK1/JAK2/TYK2）刺激による STAT リン酸化及びサイトカイン産生に対するバリシチニブの IC_{50} 値は以下のとおりであった。

表 サイトカインで刺激した免疫細胞におけるバリシチニブの効力 [52)]

サイトカイン	細胞の種類	測定パラメータ	バリシチニブのIC_{50}（平均値±標準偏差）	試験回数
IL-2	T細胞	JAK2/STAT3/STAT5 リン酸化	約3～30 nM	2
		細胞増殖	29 ± 15 nM	25
IL-23	T細胞	STAT3リン酸化	20 nM	2
		IL-17産生	57 nM	2
		IL-22産生	41 nM	2
IL-12	T細胞	STAT3リン酸化	60 nM	2
		IFNγ産生	5.8 ± 1.2 μM	4
IL-6	末梢血単核細胞	STAT3リン酸化	44 nM	2
		MCP-1産生	40 ± 8 nM	15

IL：インターロイキン、IFN：インターフェロン、MCP-1：単球走化性タンパク質-1

方法：

・IL-2

健康成人のヒト末梢血単核球（PBMC）から分取したT細胞をphytohemagglutinin（PHA）で処理して細胞表面に IL-2受容体を発現させた後、IL-2で刺激し、JAK2、STAT3、STAT5のリン酸化及び細胞増殖に対するバリシチニブの作用を検討した。

・IL-23

ヒトPBMCから分取したT細胞をPHAで処理し、細胞表面にIL-23受容体を発現させた後、IL-23で15分間刺激して、STAT3リン酸化を測定し、バリシチニブのIL-23刺激によるSTATリン酸化に対する作用を検討した。

・IL-12

PHAにより細胞表面上にIL-12受容体を発現させたT細胞をIL-12で刺激してSTAT3のリン酸化及びIFNγ産生を測定し（それぞれ15分間及び24時間の刺激）、IL-12刺激によるSTAT3リン酸化に対するバリシチニブの作用を検討した。

・IL-6

ヒトPBMCをバリシチニブであらかじめ処理し、IL-6で24時間刺激して、培養上清中の単球走化性タンパク質-1（MCP-1）量をELISAで測定し、IL-6刺激によるMCP-1産生を薬力学的指標としてIL-6シグナル伝達をバリシチニブが抑制するか否かを検討した。

3) サイトカイン刺激ヒト末梢血単核球におけるバリシチニブ及びトファシチニブによるシグナル伝達阻害作用(*in vitro*)[52)]

フローサイトメトリー法を用いて、ヒト末梢血単核球におけるサイトカイン刺激による STAT リン酸化に対するバリシチニブ及びトファシチニブの阻害作用を比較した。

表 サイトカイン刺激したヒト末梢血単核球におけるバリシチニブ及びトファシチニブによるシグナル伝達阻害作用(IC_{50}(nM))[52)]

サイトカイン	pSTAT	B細胞		$CD4^+$T細胞		$CD8^+$T細胞		NK細胞		単球	
		Bari	Tofa	Bari	Tofa	Bari	Tofa	Bari	Tofa	Bari	Tofa
IL-4	pSTAT5	27	11	NDS		NDS		NDS		NDS	
IL-4	pSTAT6	135	61**	50	18***	27	10***	17	6***	50	39*
IL-15	pSTAT5	NDS		37	14***	64	24***	73	24***	NDS	
IL-21	pSTAT3	86	28***	63	22***	65	22***	61	21***	NDS	
IL-21	pSTAT5	NDS		20	7***	NDS		NDS		NDS	
IL-6	pSTAT3	NDS		44	41	NDS		NDS		51	42
IL-10	pSTAT3	82	76	59	48	63	57	71	61	165	121*
IFNγ	pSTAT1	17	20	NDS		NDS		NDS		46	54***
IFNγ	pSTAT5	NDS		NDS		NDS		NDS		6	7
IFNα	pSTAT1	246	195	77	59*	117	91	137	110**	139	99*
IFNα	pSTAT3	27	19*	25	19*	26	20	25	18	17	12*
IFNα	pSTAT5	25	18	21	15*	26	18*	NDS		13	9**
G-CSF	pSTAT3	NDS		NDS		NDS		NDS		69	103**
IL-3	pSTAT5	79	160	NDS		NDS		NDS		154	221***
IL-2	pSTAT5	NDS		23	9***	24	9**	43	15***	NDS	
GM-CSF	pSTAT5	NDS		NDS		NDS		NDS		116	163**

n=6

幾何平均値

*:p＜0.01、**:p＜0.001、***:p＜0.0001、対応のあるt検定(各サイトカイン刺激ごとにBonferroni補正)

Bari:バリシチニブ、Tofa:トファシチニブ

G-CSF:顆粒球コロニー刺激因子、GM-CSF:顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子、

IFN:インターフェロン、IL:インターロイキン、NDS:シグナルが検出されなかった、

NK:ナチュラルキラー、pSTAT:リン酸化STAT

IL-4、IL-15及びIL-21のシグナル伝達はJAK1/3、IL-6及びIFNγのシグナル伝達はJAK1/2、IL-10及びIFNγのシグナル伝達はJAK1/TYK2、G-CSFのシグナル伝達はJAK2/TYK2、IL-2はJAK1/3、IL-3及びGM-CSFはJAK2/2複合体をそれぞれ介する。

方法:健康成人(6例)から白血球リッチな分画を採取し、バリシチニブ又はトファシチニブクエン酸塩(いずれも2.44～10,000 nM)とともに1時間インキュベートした後、IL-2、IL-3、IL-4、IL-6、IL-10、IL-15、IL-21、IFNγ、G-CSF、GM-CSF又はIFNα(いずれも30 ng/mL)で37℃、15分間刺激した。フローサイトメトリー法により、B細胞、$CD4^+$T細胞、$CD8^+$T細胞、NK細胞及び単球におけるバリシチニブ又はトファシチニブのSTATリン酸化抑制作用のIC_{50}値を算出した。

4) マウス遅延型過敏症モデルにおける作用（*in vivo*）[1、52)]

抗原特異的メモリーT 細胞は活性化されハプテン刺激部位に遊走することにより炎症反応をもたらすが、遅延型過敏反応はこの抗原特異的メモリーT 細胞を介する反応である。このタイプの細胞免疫に対するバリシチニブの作用を検討したところ、バリシチニブは溶媒投与群と比較して耳介腫脹を 48%有意に抑制した（p＜0.00001、両側 Student t 検定）。

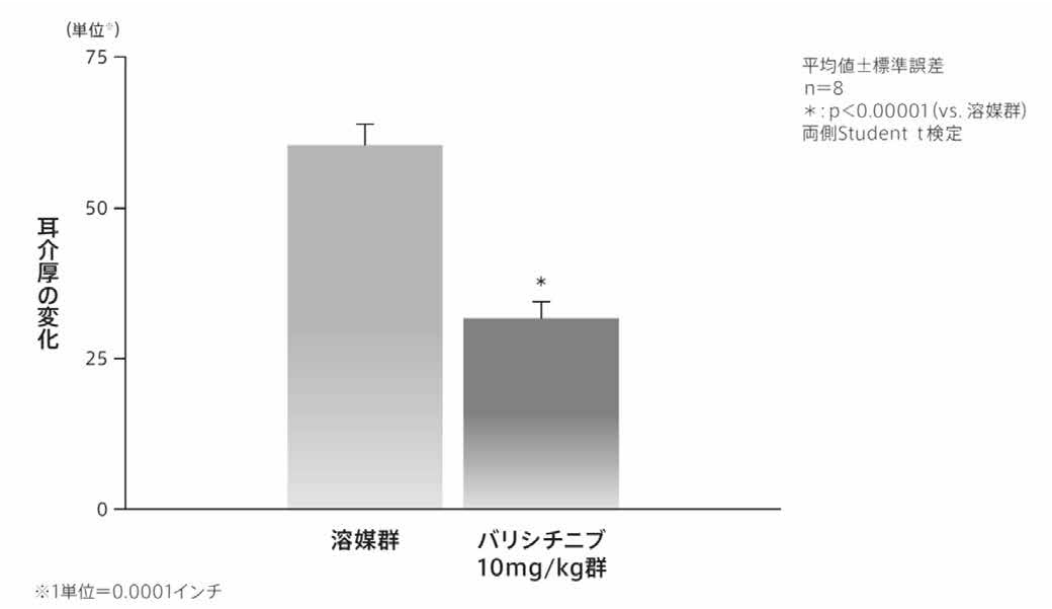


図 バリシチニブによる遅延型過敏反応の抑制作用 [1、52)]

方法： マウスの腹部にハプテン（ジニトロフルオロベンゼン）を塗布して感作した後、耳介塗布により遅延型過敏反応を誘発した。バリシチニブ（10 mg/kg）又は溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）をハプテンによる感作前（試験0日）からハプテン耳介塗布の翌日（試験6日）まで1日1又は2回投与し、試験6日に耳介厚を測定した。

5) マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける作用（*in vivo*）[1、52)]

マウスコラーゲン誘発関節炎（CIA）モデルにバリシチニブ（1、3 及び 10 mg/kg）を 1 日 2 回 15 日間経口投与したとき、バリシチニブ投与により足蹠の炎症の重症度が有意に低下したが（A：3 及び 10 mg/kg の用量で p＜0.0001、両側 Student t 検定）、血清中の抗コラーゲン抗体価の抑制は認められなかった（B：p＞0.05、両側 Student t 検定）。

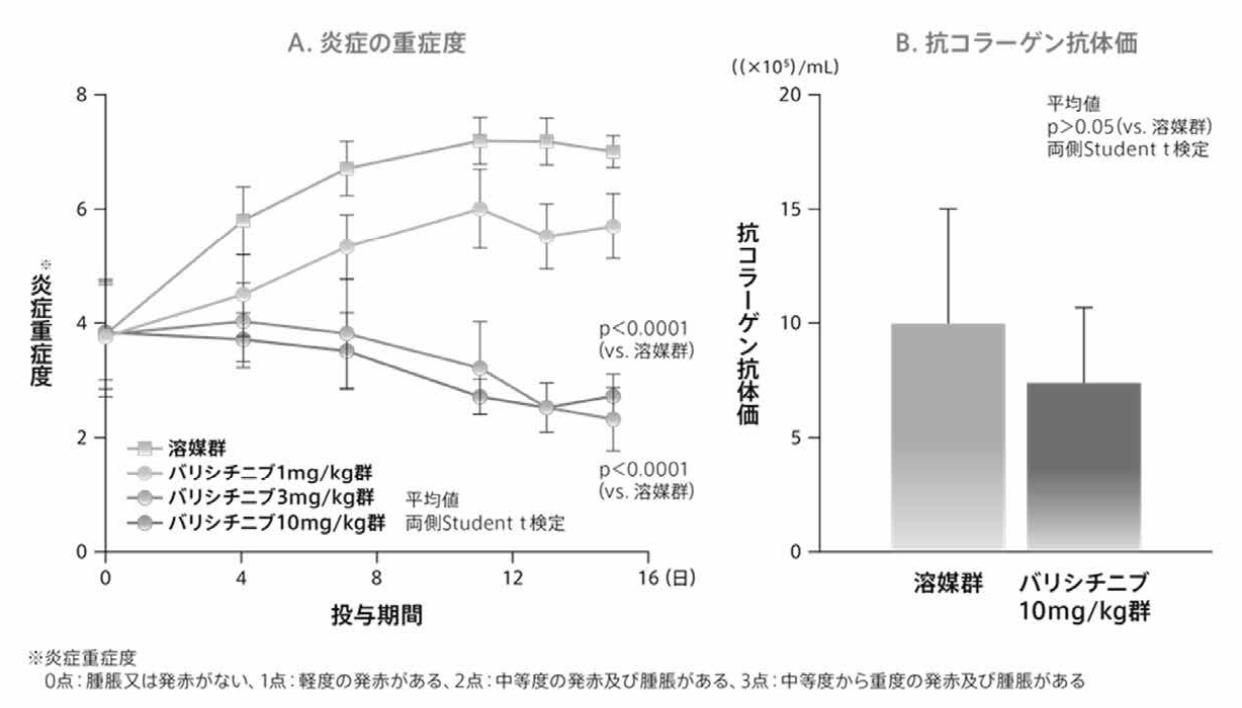


図　CIA マウスにおける炎症の重症度及び抗コラーゲン抗体価に及ぼすバリシチニブの影響 [1、52)]

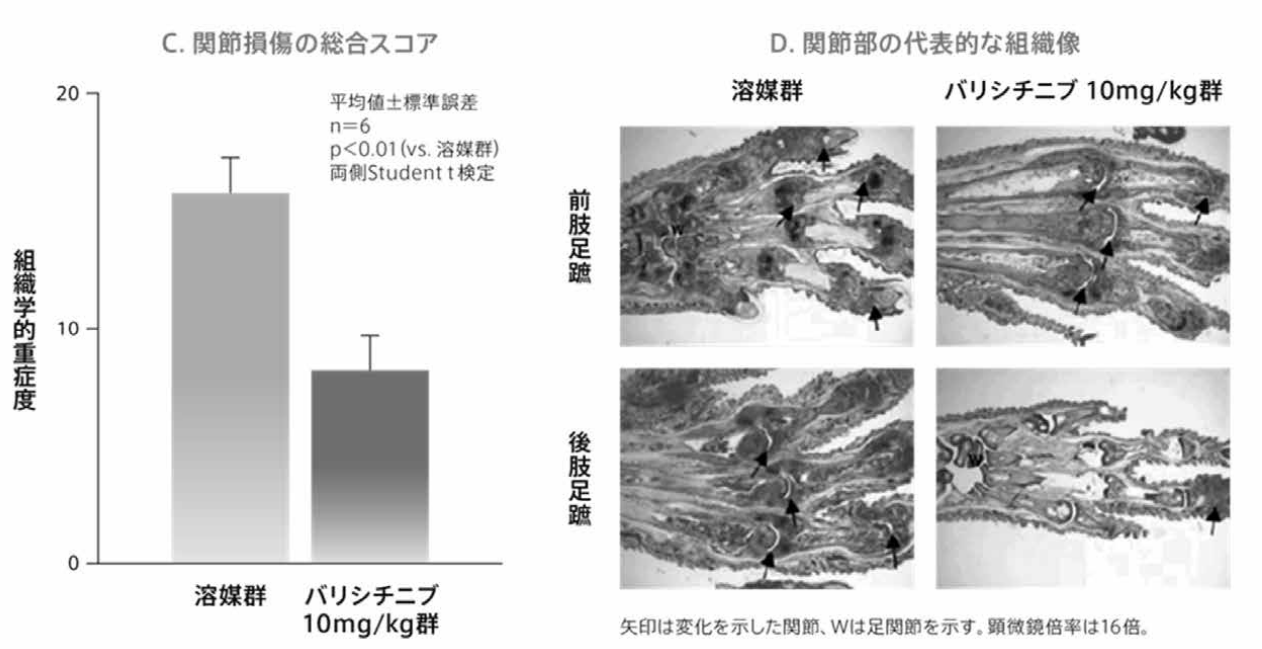


図　CIA マウスにおける炎症の重症度及び組織学的変化に及ぼすバリシチニブの影響 [1、52)]

方法：マウスの尾根部皮内にフロイント完全アジュバントと混合したウシII型コラーゲン100 μLを投与し、初回免疫の21日後にフロイント不完全アジュバントと混合したコラーゲン溶液50 μLを接種して関節炎を誘発させた。1つ以上の足蹠に関節炎を発症したマウスに溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）又はバリシチニブ（1、3及び10 mg/kg）を1日2回15日間経口投与した（8例/群）。

A　各足蹠の炎症の重症度を0～3のスコアで点数化し（各動物で最高12点）、足蹠の関節炎を評価した。

B　血清中の抗II型コラーゲン抗体価をELISAにより測定した。

C　足蹠における関節炎、パンヌス形成、骨損傷及び軟骨損傷について組織学的評価を行い、関節損傷の総合スコアを算出した（各動物で最高20点）。

6) アジュバント関節炎ラットにおける作用（*in vivo*）[52)]

アジュバント関節炎（rAIA）ラットにバリシチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、バリシチニブは炎症スコア※及び組織学的炎症※※の抑制は以下のとおりであった。

表　rAIA ラットにおけるバリシチニブ経口投与による作用 [52)]

用量 (mg/kg)	投与頻度	AUC*a (μM・h)	炎症スコアの抑制（%） （vs.溶媒群）	組織学的炎症の抑制（%） （vs. 溶媒群）
0.3	1日2回	0.20	14	32
1	1日1回	0.67	25.3	27
1	1日2回	1.34	44.5	55*
3	1日1回	2.01	39.2	65*
3	1日2回	4.02	44.5	57*
10	1日1回	6.70	61.7	82*

*a　AUCはラット1ヵ月反復投与毒性試験で用いた2 mg/kg/日の用量で得られたトキシコキネティクスに基づき、AUCが低用量で線形であると仮定して算出した。

*　p＜0.05、Student t検定

※炎症スコア

0点：正常、1点：指趾の発赤及び軽微な腫脹、2点：指趾/足蹠の中等度腫脹、3点：指趾/足蹠の重度の腫脹

※※足蹠炎症の組織学的重症度

スコア	組織学的重症度	足根関節屈曲部の厚さ （μm）
0	正常	5670～7560
1	炎症性細胞浸潤（minimum）	
2	炎症性細胞浸潤（mild）	
3	浮腫を伴う細胞浸潤（moderate）	6993～7560
4	浮腫（marked）を伴う細胞浸潤（marked）	7623～8190
5	浮腫（severe）及び限局性又は多巣性の微小膿瘍を伴う細胞浸潤（severe）、関節周囲組織の拡張	8253～8820
6	浮腫（severe）及び多数の微小膿瘍を伴う細胞浸潤（very severe）、関節周囲組織の拡張	8883～9450
7	浮腫（severe）を伴う細胞浸潤（very severe）、関節周囲組織の拡張	＞9450

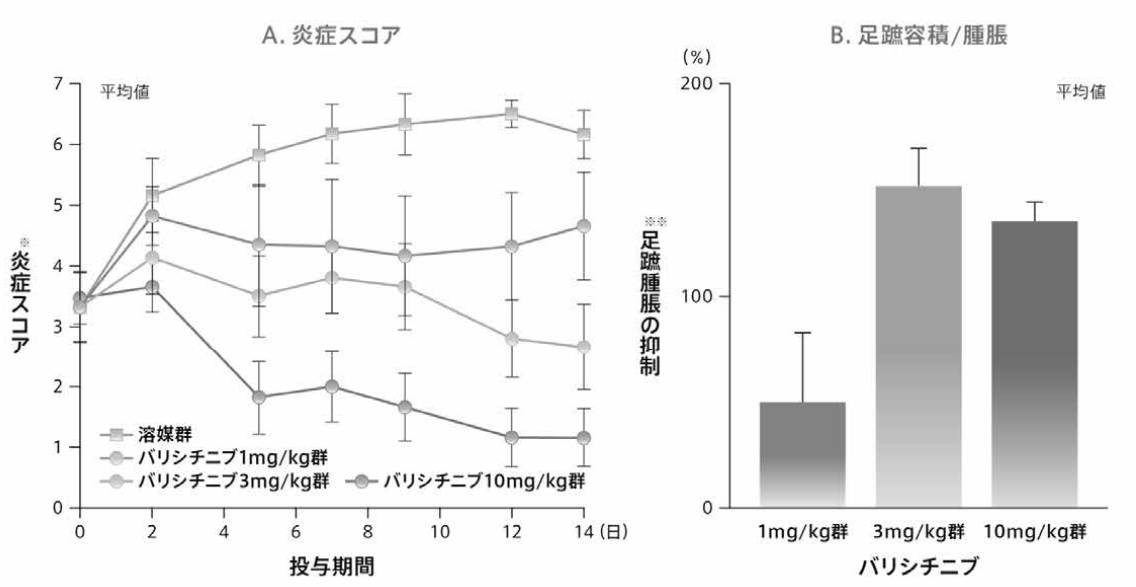
方法：*Mycobacterium butyricum*（10 mg/mL）をフロイント不完全アジュバント中に乳濁させた液（100 μL）をラット尾根部に接種し、14日後にバリシチニブ（0.3、1、3及び10 mg/kg）を1日1回又は1日2回14日間反復投与した。

rAIA ラットにバリシチニブを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与開始 2 日目から用量依存的な炎症スコアの抑制が認められ[1 mg/kg 群 24%(p＜0.05)、3 mg/kg 群 57%(p＜0.01)、10 mg/kg 群 81%(p＜0.01)、両側 Student t 検定]、その後の推移は以下のとおりであった(A)[1、52)]。

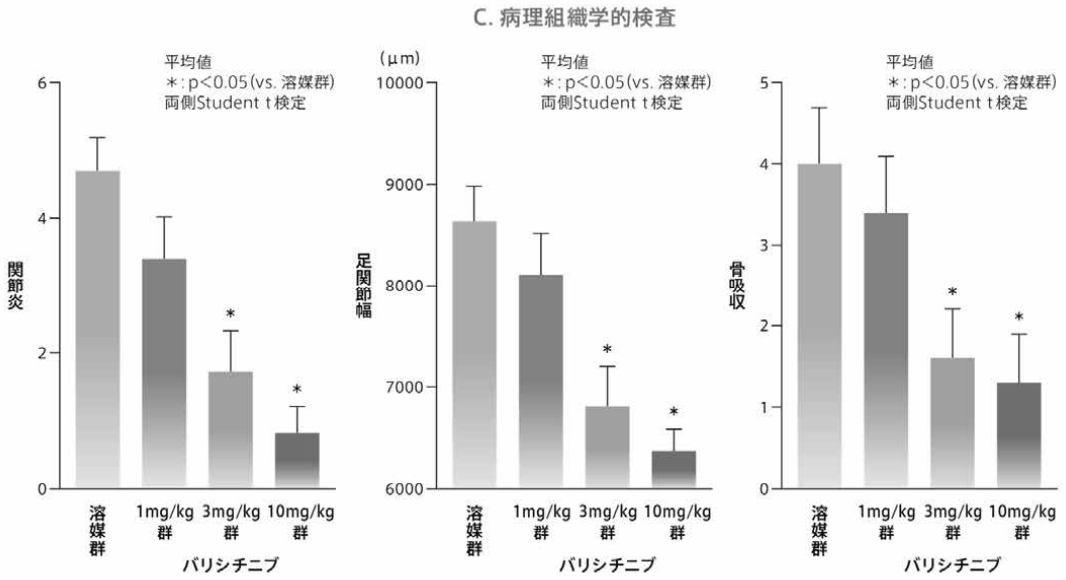
14 日間の投与終了後にプレチスモグラフィーを用いて足蹠容積を測定した結果、溶媒群の足蹠腫脹の抑制率はバリシチニブ 1 mg/kg 群では 50%、3 及び 10 mg/kg 群では 100%以上であった(B)[1、52)]。

足関節及び足蹠組織切片の組織学的検討を行った結果、関節炎(C 左)、足関節幅(C 中央)及び骨吸収(C 右)の改善が認められた(p＜0.05、両側 Student t 検定)[1、52)]。

バリシチニブを投与したラットから得られた足関節のマイクロ CT 画像から、バリシチニブ(10 mg/kg/日)が骨破壊(白矢印)を妨げたことが示された(D)[1、52)]。



※炎症スコア
0点：正常、1点：指趾の発赤及び軽微な腫脹、2点：指趾/足蹠の中等度腫脹、3点：指趾/足蹠の重度の腫脹
※※足蹠腫脹の抑制
投与開始日(投与前)から最終投与日の足蹠容積を差し引き、溶媒群に対するバリシチニブ群の阻害率(%)を算出。



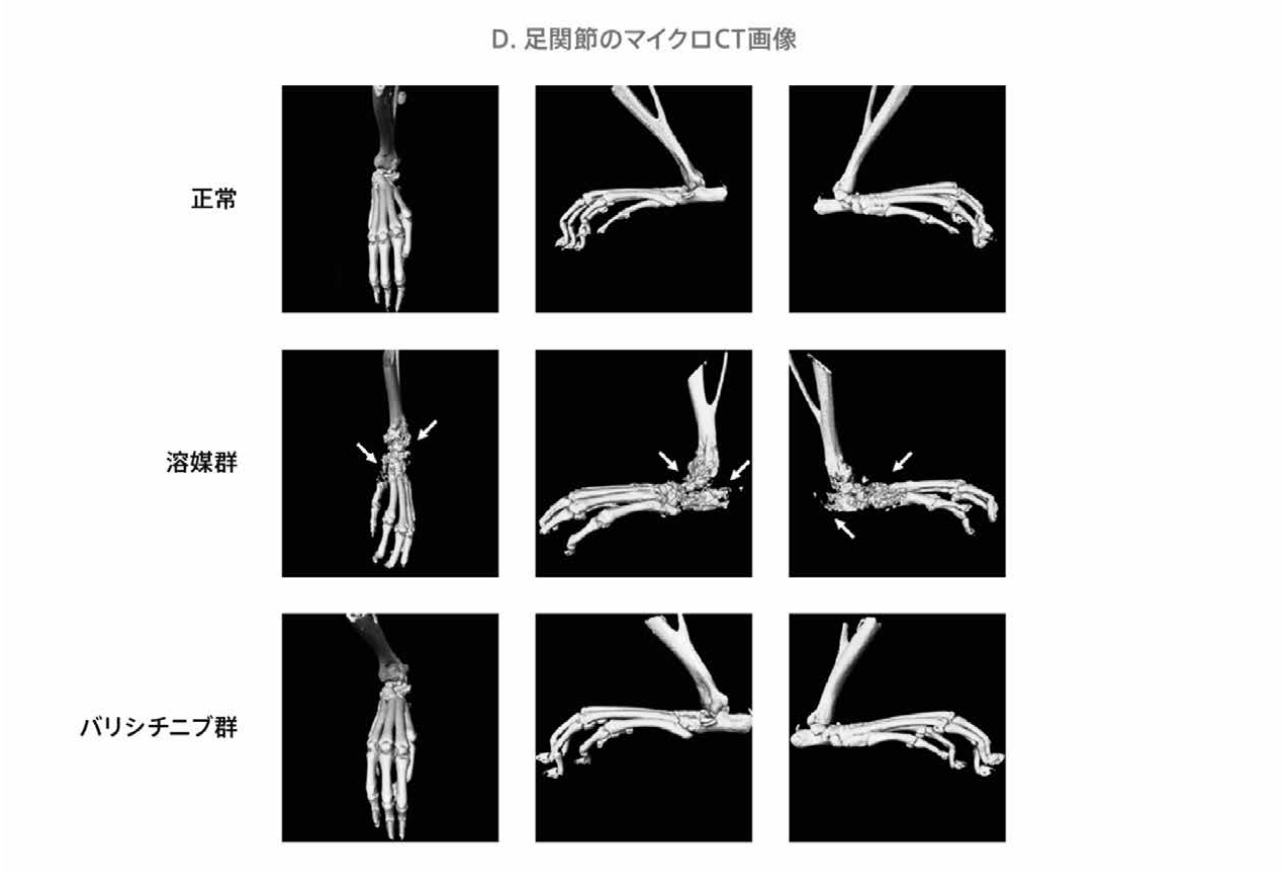


図 rAIA ラットにおけるバリシチニブ反復投与時の抗炎症作用 [1、52)]

方法：*Mycobacterium butyricum*（10 mg/mL）をフロイント不完全アジュバント中に乳濁させた液（100 μL）をラット尾根部に接種し、14日後にバリシチニブ（1、3及び10 mg/kg）を1日1回又は1日2回14日間反復投与した。

A　各足蹠の炎症の重症度を0～3のスコアで点数化し（各動物で最高12点）、足蹠の関節炎を評価した。

B　14日間の投与終了後にプレチスモグラフィーを用いて足蹠容積を測定した。

C　屠殺時に関節の病理組織学的検査を実施し、関節の炎症を評価した（スコア0～7）。

D　別途設定した溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）又はバリシチニブ10 mg/kgを投与したrAIAラットから得たホルマリン固定後の関節標本について、マイクロCTを使用した関節のX線撮影による画像解析を行った。

7）アジュバント関節炎ラットにおける STAT リン酸化の抑制作用（*in vivo*）[1、52)]

関節炎を発症した rAIA ラットにバリシチニブの 1、3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した試験において、溶媒群と比較して、3 及び 10 mg/kg 群の投与 4 時間後では全血中 STAT3 リン酸化がそれぞれ 13%及び 84%抑制されたが、投与 24 時間後では、いずれの用量においても STAT3 リン酸化の抑制は認められなかった。この結果より、検討したバリシチニブの用量では rAIA ラットにおける STAT3 リン酸化の抑制は可逆的であることが示唆された[1、52)]。

表 rAIA ラットにおけるバリシチニブ反復経口投与時の全血中リン酸化 STAT3 の抑制作用[1、52)]

用量（mg/kg）	投与1時間後の抑制率（%）	投与4時間後の抑制率（%）	投与24時間後の抑制率（%）
1	55 ± 6	0.1 ± 37	0
3	100	13 ± 37	0
10	100	84 ± 18	0

平均値±標準偏差、n=3

方法：*Mycobacterium butyricum*（10 mg/mL）をフロイント不完全アジュバント中に乳濁させた液（100 μL）をラット尾根部に接種し、14日後にバリシチニブ（1、3及び10 mg/kg）を1日1回又はバリシチニブ（0.3、1及び3 mg/kg）を1日2回14日間反復投与した。最終投与（試験14日）の1及び4時間後に全血を採取し、IL-6刺激によるリン酸化STAT3を定量した。

8）アジュバント関節炎ラットにおけるリンパ節由来サイトカイン mRNA レベル抑制作用（*in vivo*）[52)]

溶媒又はバリシチニブを反復経口投与したとき、サイトカイン mRNA は、溶媒群では無処置群と比較して増加し、バリシチニブ群では溶媒群と比較してサイトカイン mRNA が 55%～83%低下した。バリシチニブ群のサイトカイン mRNA 抑制率は、IL-17A と IL-22 を除いて統計学的な有意差が認められた（Student t 検定）。

表　rAIA ラットにおけるリンパ節由来サイトカイン mRNA レベルの上昇に及ぼす
バリシチニブ（10 mg/kg）の影響[52)]

	無処置群の中央値に対する発現			抑制率*a（%）	試験14日の溶媒群に対するp値（Student t検定）
	無処置群	溶媒群	バリシチニブ群（試験14日）		
IFNγ	1.01 ± 0.07106	6.978 ± 2.190	3.095 ± 0.4889	−65%	0.035
IL-12A	1.02 ± 0.07875	4.385 ± 1.064	1.839 ± 0.1078	−76%	0.004
IL-17A	1.023 ± 0.2328	244.7 ± 59.71	109.7 ± 42.16	−55%	0.582
IL-21	1.126 ± 0.2908	4.494 ± 1.110	1.959 ± 0.2540	−75%	0.037
IL-22	15.43 ± 14.45	330.1 ± 153.7	69.30 ± 43.55	−83%	0.067

*a 試験14日における溶媒群に対するバリシチニブ群の抑制率（%）で示した（背景値として無処置群の値をそれぞれから差し引いた値を使用）。
値は無処置群の中央値に対する発現（倍数）の平均値±標準誤差、n=4

方法：溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）又はバリシチニブ（10 mg/kg）を1日1回14日間反復投与後に鼠蹊部リンパ節を得て、PCR法を用いて、IFNγ、IL-12A、IL-17、IL-21及びIL-22のmRNAレベルを、各サイトカイン転写産物のCt値（PCR増幅産物量が閾値に達したときのサイクル数）を標準曲線と比較することにより定量した。

9)ヒト皮膚モデルにおけるバリシチニブの作用(*in vitro*)[59)]

ヒト皮膚モデルにおいて、バリシチニブはサイトカイン(IL-4、IL-13 及び IL-31)によるアトピー性皮膚炎様の病理学的変化を抑制した。バリシチニブは皮膚のバリア機能やアトピー性皮膚炎の病態に関与するフィラグリンの発現を増強した。バリシチニブは表皮角化細胞の STAT3 リン酸化レベルを低下した。

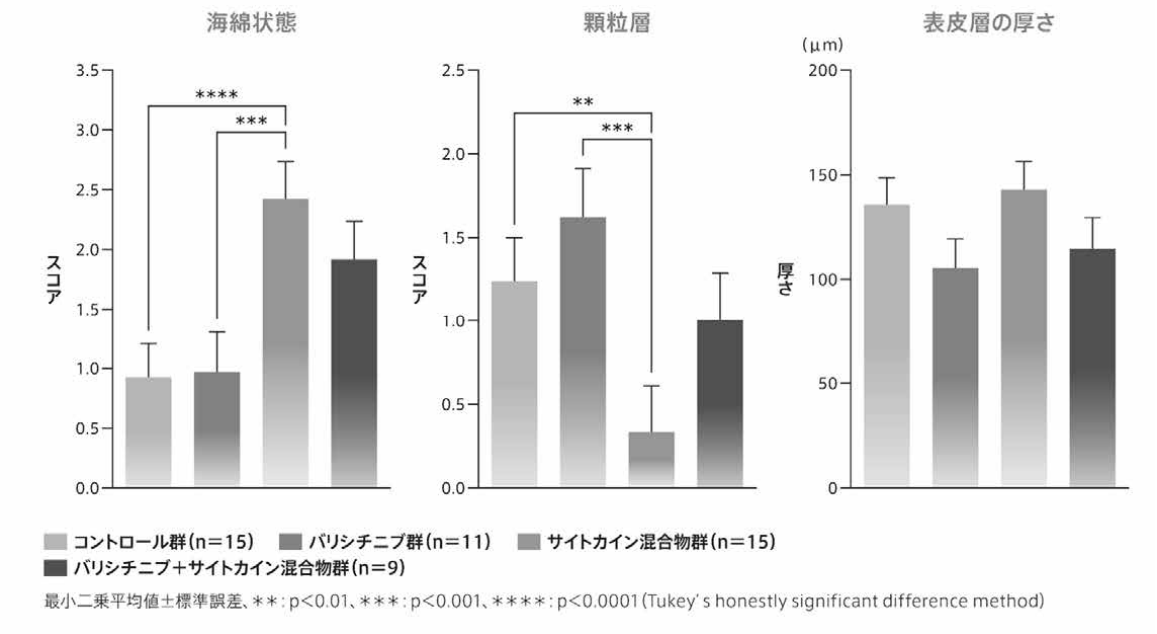


図　アトピー性皮膚炎モデルの病理組織学的所見に及ぼすバリシチニブの作用[59)]

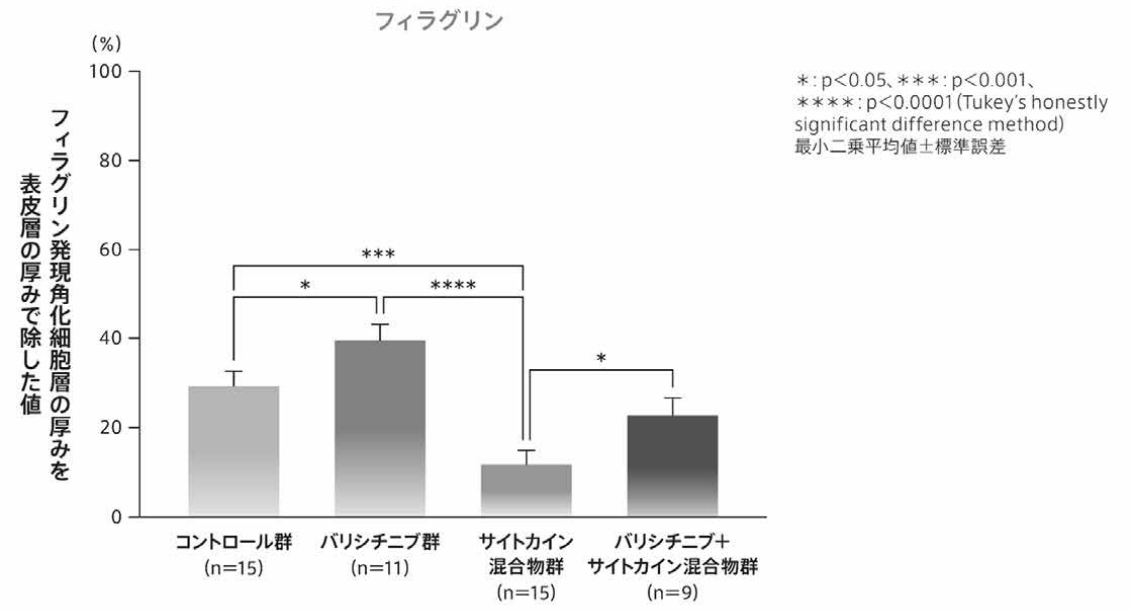


図　アトピー性皮膚炎モデルのフィラグリン発現に及ぼすバリシチニブの作用[59)]

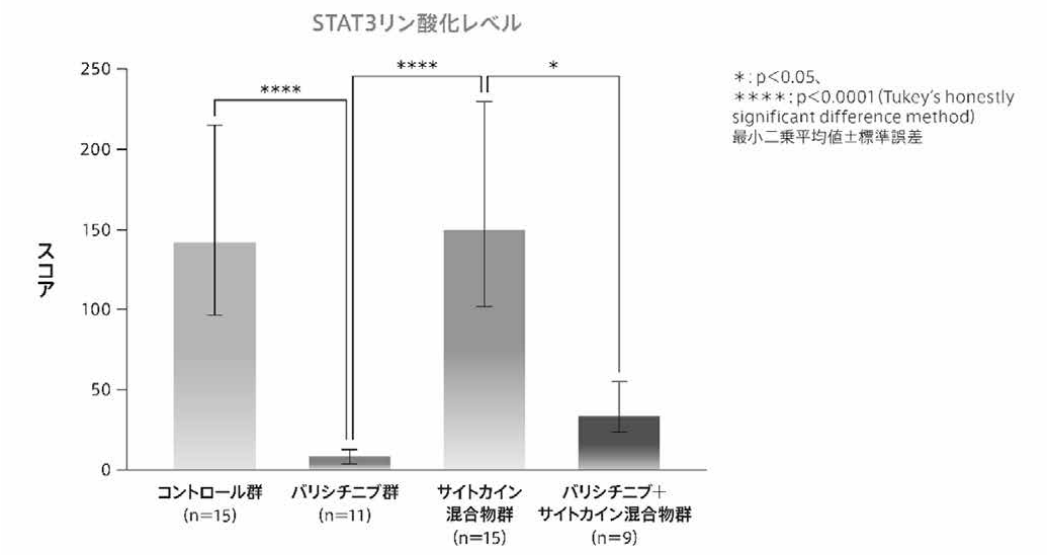


図　アトピー性皮膚炎モデルの STAT3 リン酸化レベルに及ぼすバリシチニブの作用 [59)]

方法　ヒト新生児包皮由来角化細胞と線維芽細胞を混合し、培養液中で角化細胞が多層性の表皮を形成するまで増殖させた。数日後、角化細胞と線維芽細胞の集合体を空気と液体の境界に約11日間さらすことにより、表皮の層化と最終分化を促し、ヒトの皮膚に類似した顆粒層と角質層を形成させた。その後、培養液、サイトカイン混合物（IL-4、IL-13及びIL-31）を含む培養液、バリシチニブ（150 nM）を含む培養液、又はサイトカイン混合物（IL-4、IL-13及びIL-31）とバリシチニブ（150 nM）を共に含む培養液中で、さらに3日間培養した。皮膚様試料（4 mmのパンチバイオプシー）を採取し、10%ホルマリン固定後、病理組織学的評価並びにフィラグリン発現及びSTAT3リン酸化レベルを定量化した。

10）ヒト角化細胞の STAT3 リン酸化に対する阻害作用（外国人データ）[43)]

アトピー性皮膚炎患者の病変部の STAT3 リン酸化レベルと炎症の程度には関連性が認められる。アトピー性皮膚炎患者にバリシチニブを投与すると 4 及び 16 週間後に表皮角化細胞の STAT3 リン酸化レベルが低下した。

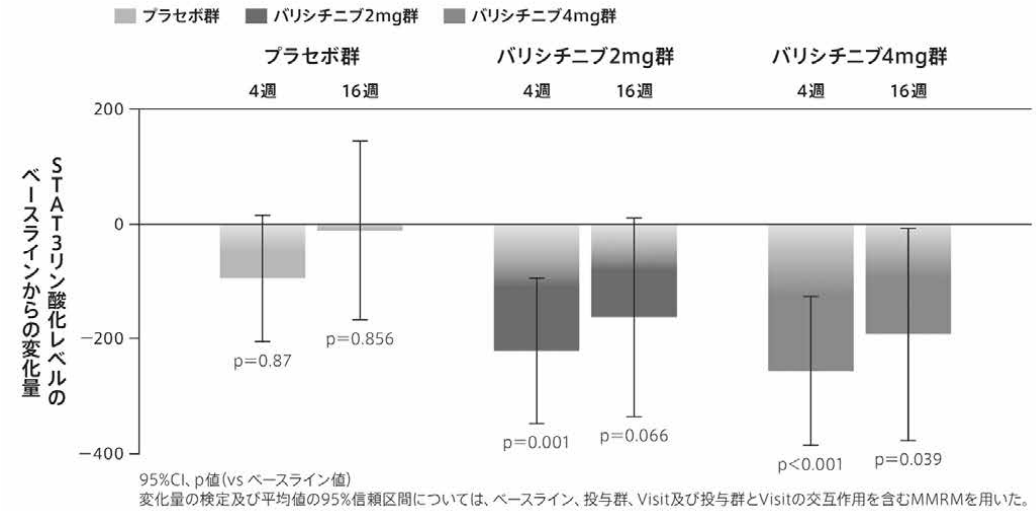


図　アトピー性皮膚炎病変部の表皮角化細胞における
STAT3 リン酸化レベルのベースラインからの変化量 [43)]

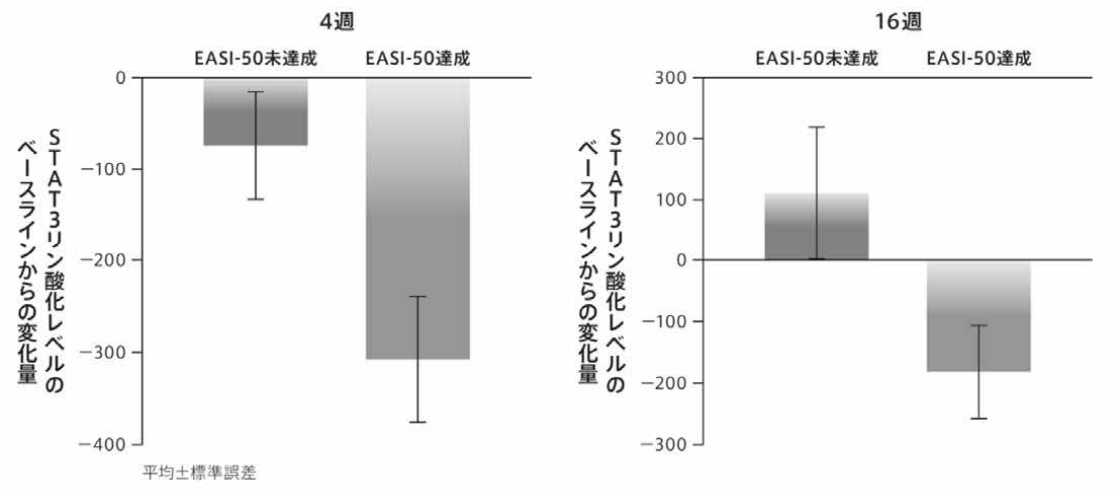


図　EASI-50 達成有無別アトピー性皮膚炎病変部の表皮角化細胞における
STAT3 リン酸化レベルのベースラインからの変化量 [43)]

対　　象: 中等症から重症の外国人アトピー性皮膚炎患者124例
試験デザイン: 無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
方　　法: 無作為割付前の4週間ステロイド外用剤（TCS）を使用して標準化した後、プラセボ（TCSのみ）もしくはバリシチニブ2又は4 mg（TCS併用）に割り付け、ベースライン時及びバリシチニブ投与4週時に生検により得た皮膚病変部を用いて、STAT3リン酸化レベルに対するバリシチニブの作用を評価した。
安　全　性: 有害事象の発現率は、プラセボ群51%（25/49例）、バリシチニブ2 mg群51%（19/37例）、バリシチニブ4 mg群74%（28/38例）であった。試験期間中に死亡は報告されなかった。重篤な有害事象の発現率は、バリシチニブ2 mg群5%（2/37例）、バリシチニブ4 mg群3%（1/38例）であり、プラセボ群では認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群10%（5/49例）、バリシチニブ2 mg群3%（1/37例）、バリシチニブ4 mg群13%（5/38例）であった。

(3)　作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(錠剤)(健康成人)[60)]

日本人健康成人 16 例にバリシチニブ 4 及び 8 mg [注)]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。バリシチニブ 4 mg を単回投与したときの C_{max} の幾何平均値(変動係数%)は 50.7 ng/mL(25%)であり、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値(変動係数%)は 297 ng・h/mL(17%)であった。

表 健康成人にバリシチニブ 4 及び 8 mg [注)]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 [60)]

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} *a (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ *b (h)
4 mg	16	50.7 (25)	0.88 (0.50–2.00)	297 (17)	6.39 (5.19–7.94)
8 mg	16	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%)
*a 中央値(範囲)
*b 幾何平均値(範囲)

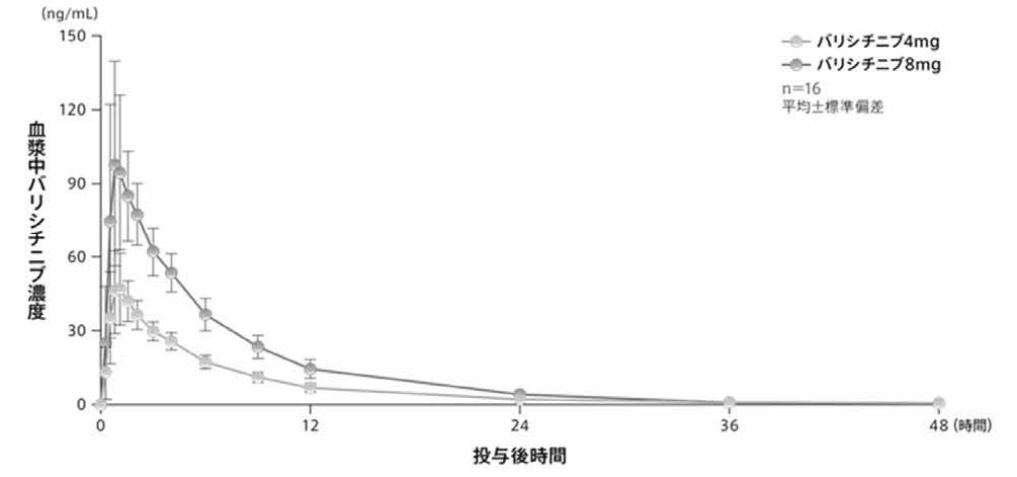


図 健康成人にバリシチニブ 4 及び 8 mg [注)]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移(平均±標準偏差)[60)]

注)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 反復投与[34、37、61～64)]

関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験 3 試験及び第 III 相試験 4 試験の計 7 試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。日本人関節リウマチ患者にバリシチニブ 4 mg 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 58.1 ng/mL(21%)、$C_{min,ss}$ が 3.55 ng/mL(73%)、$AUC_{\tau,ss}$ が 414 ng·h/mL(30%)、消失半減期が 10.9 時間(15%)と推定された[34)]。

成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験 2 試験の計 3 試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。日本人成人アトピー性皮膚炎患者にバリシチニブ 4 mg 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 47.2 ng/mL(16%)、$C_{min,ss}$ が 3.54 ng/mL(79%)、$AUC_{\tau,ss}$ が 368 ng·h/mL(31%)、消失半減期が 11.4 時間(21%)と推定された[61)]。

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相試験(JAIP 試験)で母集団薬物動態解析を実施した。日本人小児アトピー性皮膚炎患者に体重 30 kg 以上の場合はバリシチニブ 4 mg を、体重 30 kg 未満の場合は 2 mg 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 52.6 ng/mL(32%)及び 51.1 ng/mL(20%)、$AUC_{\tau,ss}$ がそれぞれ 333 ng・h/mL(51%)及び 228 ng・h/mL(30%)、消失半減期がそれぞれ 13.4 時間(48%)、10.5 時間(50%)と推定された[62)]。

成人円形脱毛症患者を対象とした第 II/III 相試験(JAHO 試験)で母集団薬物動態解析を実施した。日本人成人円形脱毛症患者にバリシチニブ 4 mg 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 52.2 ng/mL(16%)、$C_{min,ss}$ が 2.63 ng/mL(77%)、$AUC_{\tau,ss}$ が 356 ng・h/mL(30%)、消失半減期が 12.9 時間(24%)と推定された[37)]。

小児円形脱毛症患者を対象とした第 III 相試験(JAIO 試験)で母集団薬物動態解析を実施した。12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の日本人円形脱毛症患者にバリシチニブ 4 mg 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 55.2 ng/mL(25.5%)、$AUC_{\tau,ss}$ が 202 ng・h/mL(11.9%)、消失半減期が 7.43 時間(30%)と推定された[63)]。

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第 III 相試験(JAHV 試験)で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 30 kg 以上の場合はバリシチニブ 4 mg を、体重 30 kg 未満の場合は 2 mg 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 54.3 ng/mL(21%)及び 58.9 ng/mL(33%)、$AUC_{\tau,ss}$ がそれぞれ 295 ng・h/mL(15%)及び 302 ng・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[64)]。

3） 生物学的同等性試験（錠剤、内用懸濁液）（外国人データ）[65)]

外国人健康成人 24 例に、クロスオーバー法によりバリシチニブ内用懸濁液 4 mg（2 mL）又はバリシチニブ錠 4 mg を空腹時単回経口投与したときのバリシチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。バリシチニブ錠に対する内用懸濁液の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 95%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内であったことから、内用懸濁液は錠剤と生物学的に同等であることが示された。

表 健康成人にバリシチニブ内用懸濁液 4mg 又はバリシチニブ錠 4mg を
空腹時単回経口投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ（外国人データ）[65)]

	群	n	最小二乗幾何平均値 （変動係数%）	最小二乗幾何平均値の比 （95%信頼区間） 内用懸濁液/錠剤
AUC（0–t_{last}） （ng・h/mL）	錠4 mg	24	316 (18)	—
	内用懸濁液4 mg	24	314 (19)	0.996 (0.963, 1.03)
$AUC_{0-\infty}$ （ng・h/mL）	錠 4 mg	24	319 (17)	—
	内用懸濁液 4 mg	24	319 (19)	0.999 (0.966, 1.03)
C_{max} （ng/mL）	錠 4 mg	24	47.8 (25)	—
	内用懸濁液 4 mg	24	49.8 (21)	1.04 (0.946, 1.15)
t_{max}[a)] （h）	錠 4 mg	24	0.88 (0.50–3.00)	—
	内用懸濁液 4 mg	24	1.50 (0.50–4.00)	0.417 (0, 0.750)[b)]

a）中央値（範囲）
b）中央値の差（95%信頼区間）

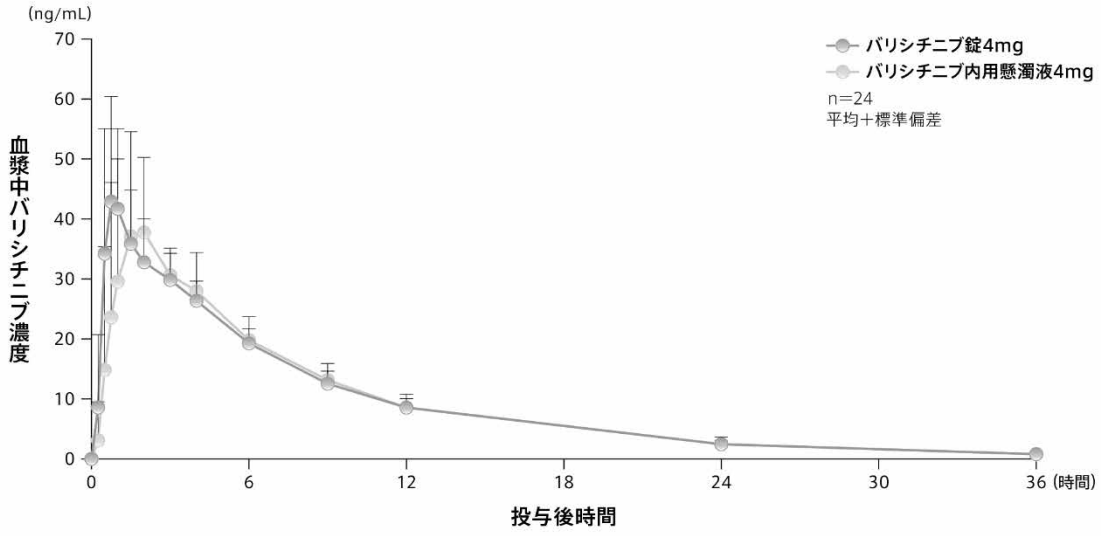


図 健康成人にバリシチニブ内用懸濁液 4 mg 又はバリシチニブ錠 4 mg を
空腹時単回経口投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均＋標準偏差）[65)]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(外国人データを含む)

① 錠[60、66)]

日本人健康成人16例にバリシチニブ錠4 mg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} はそれぞれ約14%及び約11%低下した。

表 バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響(バリシチニブ錠4 mg投与時)(日本人データ)[60)]

	群	n	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 低脂肪食摂取後/空腹時
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	空腹時	16	297	0.856 (0.825, 0.889)
	低脂肪食摂取後	16	254	
$AUC(0-t_{last})$ (ng・h/mL)	空腹時	16	294	0.852 (0.821, 0.885)
	低脂肪食摂取後	16	251	
C_{max} (ng/mL)	空腹時	16	50.7	0.889 (0.816, 0.969)
	低脂肪食摂取後	16	45.1	

対 象:日本人健康成人16例
投与方法:バリシチニブ錠4 mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。

外国人健康成人15例にバリシチニブ錠8 mg[注)]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。

表 バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響(バリシチニブ錠8 mg投与時)(外国人データ)[66)]

	n	最小二乗幾何平均値		最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 高脂肪・高カロリー食摂取後/空腹時
		高脂肪・高カロリー食摂取後	空腹時	
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	15	561	631	0.888 (0.827, 0.953)
$AUC(0-t_{last})$ (ng・h/mL)	15	533	624	0.888 (0.828, 0.953)
C_{max} (ng/mL)	15	75.0	91.7	0.820 (0.727, 0.925)

対 象:外国人健康成人15例
投与方法:バリシチニブ錠8 mg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。

注)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項参照。

② 内用懸濁液[65)]

外国人健康成人 18 例にバリシチニブ内用懸濁液 4 mg（2 mL）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 $AUC_{0-\infty}$は同程度であったが、C_{max} は 32.5%低下した。

表　バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響（バリシチニブ内用懸濁液 4 mg 投与時）（外国人データ）[65)]

	群	n	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）高脂肪・高カロリー食摂取後/空腹時
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	空腹時	17	288	0.978（0.941, 1.02）
	高脂肪・高カロリー食摂取後	18	282	
$AUC(0-t_{last})$（ng・h/mL）	空腹時	17	279	0.973（0.936, 1.01）
	高脂肪・高カロリー食摂取後	17	271	
C_{max}（ng/mL）	空腹時	17	48.1	0.675（0.617, 0.740）
	高脂肪・高カロリー食摂取後	18	32.5	

対　象：外国人健康成人 18 例
投与方法：バリシチニブ内用懸濁液 4 mg 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。

2) 併用薬の影響（外国人データ）

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 [67]。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 [68～71]。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と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 [72]。

表　併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響 [72～77]

併用薬	併用薬 投与量	バリシチニブ 投与量[注)]	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）	400 mg 1日1回	10 mg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）	200 mg 1日1回	10 mg単回	1.23 （1.18, 1.29）	1.05 （0.950, 1.15）
リファンピシン （CYP3A誘導）	600 mg 1日1回	10 mg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）	600 mg 単回	4 mg単回	1.29 （1.23, 1.36）	0.990 （0.913, 1.07）
プロベネシド （OAT3阻害）	1000 mg 1日2回	4 mg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）	40 mg 1日1回	10 mg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）	7.5～25 mg 週1回	10 mg 1日1回	0.981[*a、*b] （0.933, 1.032）	1.008[*a、*b] （0.917, 1.108）

*a　$AUC_{\tau, ss}$、$C_{max, ss}$

*b　幾何平均値の比

※ケトコナゾールの経口剤は国内未発売

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

② バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

表　バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 77～80)

併用薬	併用薬 投与量	バリシチニブ 投与量注)	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）	40 mg単回	10 mg 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）	30 μg単回	10 mg 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）	150 μg単回	10 mg 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）	0.25 mg 1日1回	10 mg 1日1回	0.900*a （0.866, 0.935）	0.882*a （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）	7.5～25 mg 週1回	10 mg 1日1回	1.03*a、*b （0.941, 1.13）	0.95)*a、*b （0.86, 1.05）

*a　$AUC_{\tau, ss}$、$C_{max, ss}$
*b　幾何平均値の比

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

バリシチニブの薬物動態及び薬力学の試験横断的な検討のため、関節リウマチの承認申請時にノンコンパートメント解析又は母集団薬物動態解析法を用いた 3 つの解析（Meta-PK Analysis、Phase 1/2a PopPK Analysis 及び Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis）を、アトピー性皮膚炎（成人）の承認申請時に母集団薬物動態解析法を用いた 1 つの解析を実施した。円形脱毛症（成人）の承認申請時には、関節リウマチ及び成人アトピー性皮膚炎患者で構築した PopPK モデルと同一の 0 次吸収及び 1 次消失を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いた。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の承認申請時には、関節リウマチ及び成人アトピー性皮膚炎患者で構築した PopPK モデルと同一の 0 次吸収を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いた解析を実施した。小児患者集団での薬物動態に及ぼす体重の影響を考慮するため、アロメトリックスケーリングを適用し、クリアランスに関するパラメータではアロメトリック指数を 0.75 に、中心及び末梢コンパートメントの分布容積ではアロメトリック指数を 1 と仮定したモデルを用いた。円形脱毛症（12 歳以上 18 歳未満の青少年）の承認申請時には、小児アトピー性皮膚炎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で構築した PopPK モデルと同一の 0 次吸収を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いた解析を実施した。青少年患者集団での薬物動態に及ぼす体重の影響を考慮するため、アロメトリックスケーリングを適用し、クリアランスに関するパラメータではアロメトリック指数を 0.75 に、中心及び末梢コンパートメントの分布容積ではアロメトリック指数を 1 と仮定したモデルを用いた。

Meta-PK Analysis は、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 7 試験の血漿中濃度－時間データから構成され、解析にはノンコンパートメント解析を用いた。Meta-PK Analysis には、第 III 相試験の用量（バリシチニブ 2 又は 4 mg）が投与され、かつ併用薬が投与されていない、バリシチニブ単剤投与時のデータが得られている試験を選択した。Phase 1/2a PopPK Analysis において初期の母集団薬物動態モデルを構築した。本解析から得られたパラメータ推定値及び有意な影響を及ぼす要因の影響を、第 II 相及び第 III 相試験の各試験の母集団薬物動態モデル及び Primary Phase 2/3 PopPK Analysis の母集団薬物動態モデルに組み入れた。Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis は、第 II 相及び第 III 相試験の併合データを用いており、多様なベースライン特性を有する関節リウマチ患者における広範囲の用量での検討が可能であったことから、本データセットを用いることによりバリシチニブの薬物動態及び薬力学特性をより確かなものとした。Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis には、第 II 相試験 3 試験の 541 例（JADC、JADA 及び JADN 試験）、及び第 III 相試験 4 試験の 1862 例（JADV、JADZ、JADW 及び JADX 試験）の関節リウマチ患者のデータが含まれた。アトピー性皮膚炎（成人）の承認申請時の母集団薬物動態解析には第 II 相試験 1 試験（JAHG 試験）及び第 III 相試験 2 試験（JAHL 及び JAHM 試験）の 819 例の成人アトピー性皮膚炎患者のデータが含まれた。円形脱毛症（成人）の承認申請時の母集団薬物動態解析には第 II/III 相試験（JAHO 試験）の 546 例の成人円形脱毛症患者のデータが含まれた。アトピー性皮膚炎（小児）の承認申請時の母集団薬物動態解析には第 III 相試験（JAIP 試験）の 393 例の小児アトピー性皮膚炎患者のデータが含まれた。多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の承認申請時の母集団薬物動態解析には第 III 相試験（JAHV 試験）の 217 例の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者のデータが含まれた。

円形脱毛症（12 歳以上 18 歳未満の青少年）の承認申請時の母集団薬物動態解析には第 III 相試験（JAIO 試験）の 168 例の青少年円形脱毛症患者のデータが含まれた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [35、81～86)]

健康成人及び関節リウマチ患者にバリシチニブ 2 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）の算術平均値（変動係数%）は、健康成人で 17.3 L/h（24%）及び関節リウマチ患者で 9.42 L/h（CLr/F：6.86 L/h、CLnr/F：2.56 L/h）であり、被験者間変動は 34.3%と中程度のばらつきであった（Phase 1/2a PopPK Analysis 及び Phase 2/3 PopPK Analysis）。関節リウマチ患者の CL/F は、健康成人と比較して約 46%低かった（Primary Phase 2/3 PopPK 及び Phase 1/2a PopPK Analysis）[81)]。

成人アトピー性皮膚炎患者におけるバリシチニブの CL/F は 11.2 L/h（33%）であり、関節リウマチ患者と比較して約 19%高かった。バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であり、成人アトピー性皮膚炎患者の見かけの腎クリアランス（CLr/F）（8.02 L/h）が、関節リウマチ患者（6.86 L/h）と比較して高かったことも CL/F に差を生じた要因の一つと考えられた [35)]。成人アトピー性皮膚炎患者で CLr が高かった理由として、PopPK 解析データセットのベースラインの eGFR の中央値が成人アトピー性皮膚炎患者で 108 mL/分/1.73 m^2、関節リウマチ患者で 90.8 mL/分/1.73 m^2 と、成人アトピー性皮膚炎患者で高かったことが影響したと考えられた [82)]。

小児アトピー性皮膚炎患者におけるバリシチニブの CL/F は体重 30 kg 以上で 10.4 L/h（62%）、30 kg 未満で 6.70 L/h（59%）であった [83)]。

成人円形脱毛症患者におけるバリシチニブの CL/F は 11.0 L/h（36%）であり、成人アトピー性皮膚炎患者と類似しており、関節リウマチ患者と比較して約 17%高かった [84)]。また、成人円形脱毛症患者の CLr/F は 7.81 L/h であった [84)]。

青少年円形脱毛症患者におけるバリシチニブの CL/F は 13.6 L/h（30%）であった [85)]。

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バリシチニブの CL/F は体重 30 kg 以上で 10.2 L/h（45%）、30 kg 未満で 6.30 L/h（61%）であった [86)]。

(5) 分布容積 [34、35、83～87)]

関節リウマチ患者にバリシチニブを経口投与したときの定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）の算術平均値は 108 L（19%）であった（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）[34)]。また、成人アトピー性皮膚炎患者における V_{ss}/F は 126 L（17%）であり [35)]、小児アトピー性皮膚炎患者におけるバリシチニブの V_{ss}/F は体重 30 kg 以上で 120 L（28%）、30 kg 未満で 47.1 L（25%）であった [83)]。成人円形脱毛症患者にバリシチニブを経

口投与したときの見かけの分布容積(V/F)は 127 L(19%)で、成人アトピー性皮膚炎患者と同様であり、関節リウマチ患者と比較して約 18%高かった[84)]。青少年円形脱毛症患者における V/F は 102 L(28%)であった[85)]。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バリシチニブの V_{ss}/F は体重 30 kg 以上で 86.8 L(29%)、30 kg 未満で 41.9 L(40%)であった[86)]。

外国人健康成人 8 例にバリシチニブ 4 μg を単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積(V_{ss})の幾何平均値(変動係数%)は 75.7 L(21%)であり、バリシチニブが組織内に分布することが示された[87)]。

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法[34、35、63、83～86)]

関節リウマチ患者を対象にした第 II 相及び第 III 相試験の併合データを用い、2-コンパートメントモデルに当てはめて NONMEM プログラムにより母集団薬物動態解析を行った[34)]。成人アトピー性皮膚炎患者、小児アトピー性皮膚炎患者、成人円形脱毛症患者、青少年円形脱毛症患者、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者においても同一の構造モデルを用いて解析した[35、63、83～86)]。

(2) パラメータ変動要因[34、36、83～86)]

関節リウマチ患者を対象とした解析では eGFR に基づく腎機能障害の程度(クリアランスに対して)[注)]、体重(クリアランス及び分布容積に対して)、性別(分布容積に対して)及び病状の指標であるベースライン時の赤血球沈降速度(bESR)(クリアランスに対して)が有意な影響を及ぼす要因として特定された[34)]。

体重は V_1/F 及び CLr/F いずれの薬物動態パラメータに対しても統計学的に有意な影響を及ぼす要因として特定されたが、その影響の程度は小さかった。体重はバリシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、用量調整は必要ないと判断した。性別は中央コンパートメントの分布容積に対する統計学的に有意な影響を及ぼす要因として特定されたが、その影響は小さかった。

bESR(関節リウマチの疾患進行度の指標)は、CLr/F に対する統計学的に有意な影響を及ぼす要因として特定された。bESR の影響は軽微であり、バリシチニブの曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。bESR が 20 mm/h(10 パーセンタイル)又は 80 mm/h(90 パーセンタイル)と 40 mm/h(中央値)の場合のバリシチニブの薬物動態に大きな違いは認められなかった[34)]。

成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした解析では関節リウマチ患者を対象とした解析とおおむね一致し、eGFR に基づく腎機能障害の程度(クリアランスに対して)及び体重(分布容積に対して)が有意な影響を及ぼす要因として特定された。しかし、いずれもその影響の程度は小さかった[36)]。

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした解析では、PK に影響を及ぼす要因として eGFR に基づく腎機能障害の程度(クリアランスに対して)及び体重(クリアランス及び分布容積に対して)を組み込んだモデルにより対象患者の PK が適切に表された。解析の結果、小児アトピー性皮膚炎患者の CL/F 及び V/F は体重が軽い患者ほど低いことが示された[83)]。

成人円形脱毛症患者では関節リウマチ患者及び成人アトピー性皮膚炎患者で認められた腎機能障害の影響と一致していた。体重及び性別は V_1/F の有意な共変量として特定されたが、臨床的に意義のある影響ではないと考えられ、これらの要因による影響の程度が小さいと考えられた[84]。

青少年円形脱毛症患者を対象とした解析では、PK に影響を及ぼす要因として eGFR に基づく腎機能障害の程度（クリアランスに対して）及び体重（クリアランス及び分布容積に対して）を組み込んだモデルにより対象患者の PK が適切に表された[85]。用いたモデルでバリシチニブの PK に影響する内在因子は、CL/F 及び V/F に対する体重の影響並びに CL/F に対する腎機能の影響であった[85]。

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解析では、PK に影響を及ぼす要因として eGFR に基づく腎機能障害の程度（クリアランスに対して）及び体重（クリアランス及び分布容積に対して）を組み込んだモデルにより対象患者の PK が適切に表された。解析の結果、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者の CL/F 及び V/F は体重が軽い患者ほど低いことが示された[86]。

注）腎機能障害患者における薬物動態パラメータについては、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

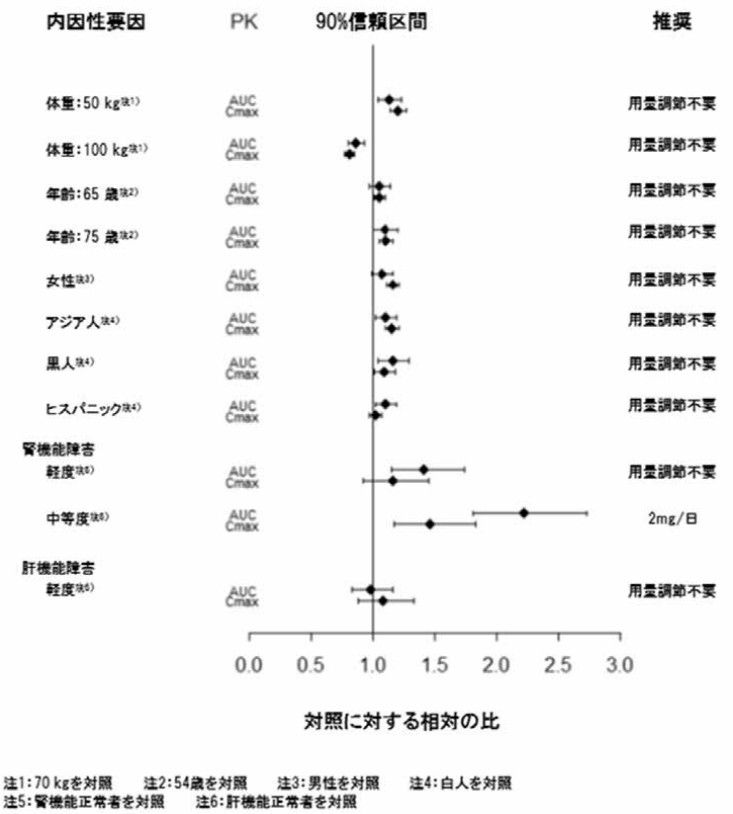


図　関節リウマチ患者におけるバリシチニブの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼす内因性要因の検討[34]

4. 吸収

バイオアベイラビリティ [87)]

外国人健康成人 8 例にバリシチニブ 4 mg を単回経口投与及び ^{13}C 標識体 4 μg([$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ 4 μg)を単回静脈内投与[注)]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 78.9%(90%信頼区間:76.9, 81.0)であった。

表 バリシチニブ 4 mg 単回経口投与及び ^{13}C 標識体 4 μg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL/mg)	$t_{1/2}$(h)	t_{max}(h)	F(%)
バリシチニブ4 mg(経口)	35.2±7.7	55.7±13.7	8.6	1.0 [0.5, 2.0]	78.9
^{13}C 標識体 4 μg(静脈内)	0.061±0.0087	70.9±18.6	4.1	1.5 [1.3, 1.5]	NA

平均値±標準偏差、$t_{1/2}$:幾何平均値、t_{max}:中央値[範囲]、NA:該当なし

注)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

5. 分布

(1) 血液ー脳関門通過性

雌雄の有色(Long-Evans)ラット及び雄の非有色(Sprague-Dawley)ラットに ^{14}C-バリシチニブ 25 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー法(QWBA)を用いて検討した[88)]。有色ラットの脳内放射能濃度はいずれの評価時点においても定量下限未満(定量下限=0.180 μg eq./g)であった。非有色ラットでは、投与 2 時間後に脳で低濃度の放射能が検出されたものの(大脳:0.189 μg eq./g、髄質:0.231 μg eq./g)、これ以外は 168 時間までのすべての時点で定量下限未満であった。非有色ラットの脳で検出された低濃度の放射能は、血管系に由来するものであり、バリシチニブが血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられた。

(2) 血液ー胎盤関門通過性

^{14}C-バリシチニブ 25 mg/kg(200 μCi/kg)を妊娠ラットに投与したとき、^{14}C-バリシチニブ由来放射能は母動物及び胎児組織に広く分布し、^{14}C-バリシチニブは胎盤を通過後胎児の組織に移行することが確認された[88)]。

(3) 乳汁への移行性

^{14}C-バリシチニブ 25 mg/kg を授乳ラットに投与したとき、乳汁中に放射能が検出され、投与 4 時間後に最高濃度に達した[88)]。乳汁中の放射能は $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を指標とした場合の血漿中濃度と比較して、それぞれ約 39 倍及び 18 倍高かった。乳汁中及び血漿中放射能の消失半減期は同程度(それぞれ 2.72 及び 2.61 時間)であった。これらの結果から、^{14}C-バリシチニブは授乳ラットの乳汁中に分泌されることが確認された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球中への移行（マウス、ラット、イヌ）[88)]

^{14}C-バリシチニブをマウス（50 mg/kg）、ラット（25 mg/kg）又はイヌ（0.5 mg/kg）に単回経口投与したとき、放射能の血球中への特異的な移行は認められなかった。放射能の血液/血漿分配比（B/P 比）の平均値は、マウスで 0.671～0.844 と低く、ラットで 0.898～1.16、イヌで 0.968～1.14 であった。

(6) 血漿蛋白結合率 [89)]

In vitro 試験の結果、バリシチニブのタンパク結合は低～中程度であり、血漿中及び血清中のタンパク結合率は 1～10 μM で、それぞれ 49～50%及び 53～57%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[67、90)]

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[67)]。外国人健康成人 6 例に ^{14}C で標識したバリシチニブ 10 mg[注)](100 μCi)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[90)]。

バリシチニブの推定代謝経路を図に示す。

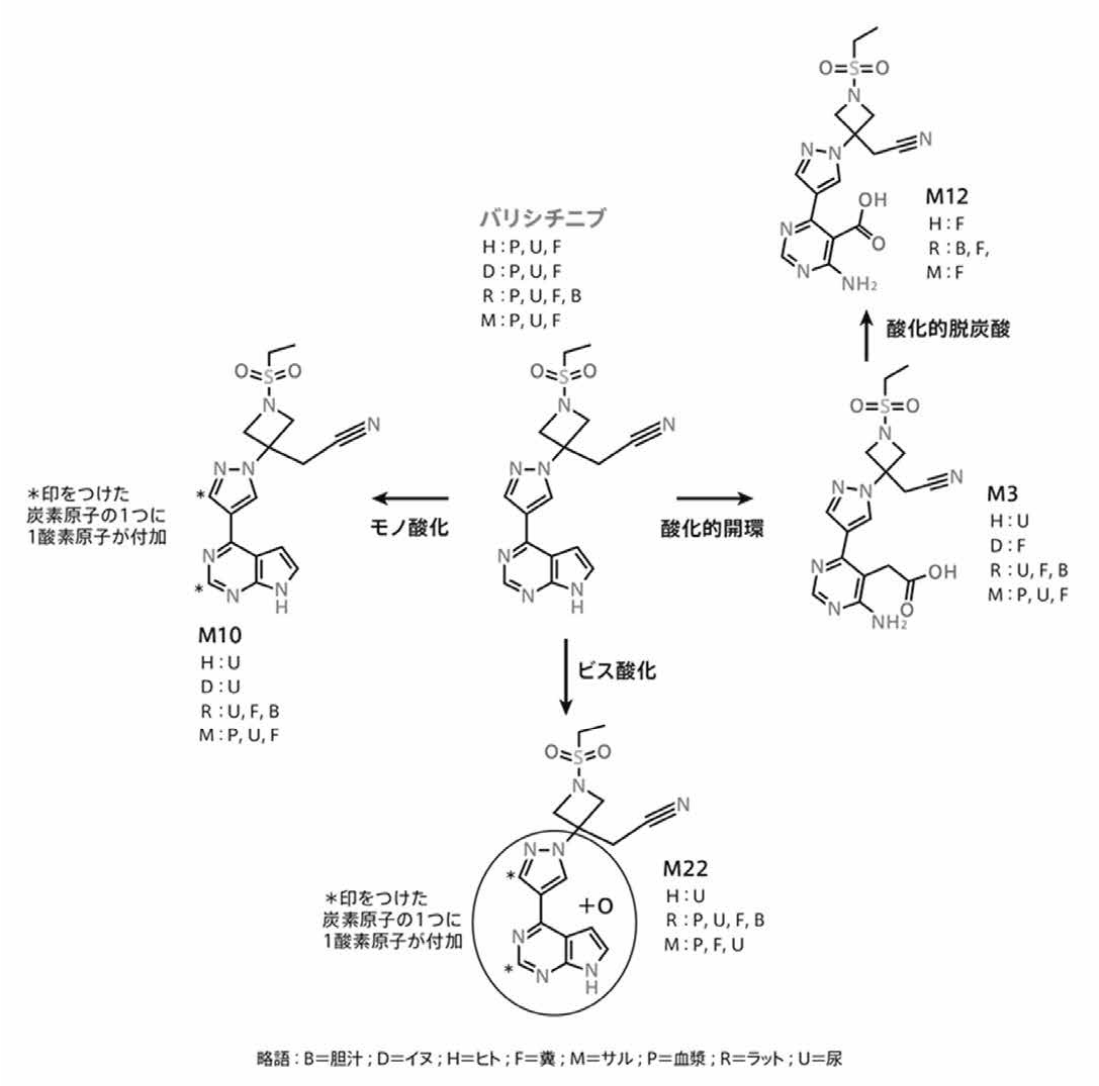


図　バリシチニブの推定代謝経路(ヒト及び非臨床試験の動物での結果から推定)[67、90)]

注)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

バリシチニブ 1 μM を、それぞれの遺伝子をコードする complementary deoxyribonucleic acid(cDNA)を導入したミクロソームを用いて調製したヒト組換え CYP(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4)と共にインキュベーションした。インキュベーション後のバリシチニブ濃度を LC/MS/MS 法を用いて測定し、バリシチニブの残存率(%)を算出したところ、バリシチニブは CYP3A4 のみで代謝され、60 分間インキュベーション後の、初期濃度に対するバリシチニブの残存率は 86%であった。バリシチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 では代謝されなかった[67)]。

In vitro 試験の結果、バリシチニブは CYP3A、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 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}＞20 μmol/L)、また CYP3A、CYP1A2、CYP2B6 を 50 μmol/L まで誘導しなかった[91、92)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合[87)]

単回経口投与及び反復経口投与により、バリシチニブは速やかに吸収され、バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 78.9%であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄[90)]

バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であった。

外国人健康成人 6 例に ^{14}C で標識したバリシチニブ 10 mg[注)](100 μCi)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。

尿中に M22(投与量の 3.2%)、M3(投与量の 0.9%)及び M10(投与量の 1%)の 3 種類の微量代謝物が検出された。糞中には、M12(投与量の 0.9%)の 1 種類の微量代謝物が検出された。(「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の図参照)

また、健康成人を対象とした薬物動態試験において、バリシチニブ 40 mg 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。

なお、関節リウマチ患者の $t_{1/2}$(算術平均値:12.5 時間)は、健康成人(算術平均値:10.0 時間)と比較して約 25%長かった[90)]。

8. トランスポーターに関する情報 [68～72、93～96)]

バリシチニブが臨床的に重要な薬物トランスポーターの基質となる可能性を評価した *in vitro* 試験の結果から、バリシチニブが OAT3、Pgp、BCRP 及び MATE2-K の基質であることが示された [68～71)]。*In vitro* 試験の結果から、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 50 μmol/L、100 μmol/L まで阻害しなかった。また、バリシチニブは OAT1（IC_{50}＞100 μmol/L）、OAT2（IC_{50}=99.1 μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4 μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9 μmol /L）、OCT2（IC_{50}=11.6 μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4 μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3 μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7 μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7 μmol/L）を阻害した [69、71、93～96)]。

さらに臨床試験において、プロベネシド（強い OAT3 阻害剤）併用投与時のバリシチニブの $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増加し、*in vitro* 試験での結果と一貫した結果が得られた [72)]。CLr 及び CL/F の幾何平均値はそれぞれ 69%及び 51%低下し、$t_{1/2}$の幾何平均値は約 5 時間延長した。プロベネシドのような強い阻害能を有する OAT3 阻害剤を併用投与する際には、バリシチニブの用量を 4 mg 1 日 1 回投与から 2 mg 1 日 1 回投与に減量するなど用量に注意することが推奨される。

9. 透析等による除去率 [33)]

腹膜透析：該当資料なし

血液透析（外国人データ）：バリシチニブの腎排泄及び見かけのクリアランスは、腎機能障害の重症度の悪化に伴い低下する。外国人の血液透析を要する ESRD 被験者 8 例（男性 6 例、女性 2 例）に、2 週間のウォッシュアウト期間をはさみ、Day1 の血液透析約 3 時間前及び Day15 の血液透析約 3 時間後にバリシチニブ 5 mg を単回投与したところ[注)]、4 時間の血液透析により投与量の約 17%のバリシチニブが除去された。

直接血液灌流：該当資料なし

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者(外国人データ)[33)]

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 10 mg [注)]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 5 mg [注)]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。

バリシチニブの主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量が増加するため、投与量の調節が必要である。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

表 バリシチニブの血漿中薬物動態パラメータ及び健康コホートに対する幾何平均値の比 [33)]

	腎機能 (MDRD-eGFR分類)	投与量 (mg)	n	平均値±標準偏差 (幾何平均値)	投与量で標準化した幾何平均値の比(90%信頼区間)[*a、*b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	正常	10	10	579 ± 121(568)	
	軽度	10	10	828 ± 208(802)	1.41(1.15, 1.74)
	中等度	10	10	1330 ± 472(1260)	2.22(1.81, 2.73)
	重度	5	8	1170 ± 241(1150)	4.05(3.25, 5.03)
C_{max} (ng/mL)	正常	10	10	85.8 ± 20.2(82.8)	
	軽度	10	10	102 ± 39.4(95.8)	1.16(0.92, 1.45)
	中等度	10	10	123 ± 21.6(121)	1.46(1.17, 1.83)
	重度	5	8	60.9 ± 18.8(58.3)	1.40(1.11, 1.78)

*a 統計学的比較の前に投与量で標準化

*b 正常以外の群/正常

軽度: MDRD-eGFR:60～＜90 mL/分/1.73 m^2、中等度:MDRD-eGFR:30～＜60 mL/分/1.73 m^2、重度: MDRD-eGFR:15～＜30 mL/分/1.73 m^2

対象: MDRD-eGFR分類による腎機能障害が軽度、中等度及び重度の被験者28例(軽度10例、中等度10例、重度8例)、腎機能正常被験者10例

投与方法: 腎機能正常者、軽度及び中等度の腎機能障害被験者にバリシチニブ10 mgを、重度の腎機能障害被験者にバリシチニブ5 mgを単回投与した。

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 肝機能障害患者(外国人データ)[49)]

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 4 mg 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腎機能で補正した $AUC_{0-\infty}$は 2%低下し、C_{max} は 8%増加した。(「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

表 肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者の薬物動態パラメータ
(バリシチニブ 4 mg 単回投与時)[49)]

	最小二乗幾何平均値		最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 中等度肝機能障害被験者/肝機能正常被験者
	肝機能正常被験者 (n=8)	中等度肝機能障害被験者 (n=8)	
$AUC_{0-\infty}$(ng・h/mL)	295	350	1.19 (0.945, 1.49)
C_{max}(ng/mL)	35.3	38.2	1.08 (0.877, 1.33)
腎機能で補正した $AUC_{0-\infty}$(ng・h/mL)	324	318	0.981 (0.831, 1.16)

対　象:Child-Pugh 分類 B の中等度肝機能障害被験者 8 例、肝機能正常被験者 8 例
投与方法:バリシチニブ 4 mg を単回投与した。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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注)に十分説明し、患者注)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注)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]

注）小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者

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。

（解説）

〈効能共通〉

1.1　バリシチニブは、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、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ため、感染症（帯状疱疹、重篤な感染症、結核及びその他の日和見感染を含む）のリスクを伴う。国内外臨床試験では、最も多く発現した有害事象は感染症および寄生虫症（器官別大分類）であり、重篤な感染症も報告されており、十分な注意が必要であることから設定した。

1.2.1　国内外臨床試験では、感染症（日和見感染症を含む）として、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）が認められた。感染症は、国内外臨床試験に

おいて最も多く発現した有害事象であり、重篤な感染症も報告されているため設定した。

1.2.2 臨床試験では活動性結核患者もしくは潜在性結核を罹患し、かつ適切な治療を受けた記録がない患者は除外された。しかしながら、関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験でバリシチニブ 4 mg 群に 7 例、結核が発現し、100 人・年あたりの結核の発現率は 0.17 であった。他の TNF 阻害剤投与時の結核の高い発病率をふまえ、本剤使用に際しても TNF 阻害剤と同様に結核感染の有無を確認する必要があるため設定した。

1.3 関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2 による肺炎、重症の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。

〈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 本剤の投与にあたっては、患者に対する治療の選択に際して、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があり、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬などの使用を十分勘案する旨、注意喚起した。

2. 禁忌内容とその理由

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 /mm^3 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 /mm^3 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 8 g/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 15 mL/分/1.73 m^2 未満）の患者［7.8、9.2.2、16.6.1 参照］

2.10 リンパ球数が 200 /mm^3 未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3 参照］

（解説）

〈効能共通〉

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があることから設定した。

2.3 好中球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため設定した。

2.4 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。

〈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 本剤投与後に、重篤な感染症（敗血症など）の症状が悪化する可能性があることから設定した。

2.6 本剤の主な排泄経路は腎臓であるため、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量が増加することが知られている。重度の腎機能障害を有する患者では、副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

2.7 リンパ球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため設定した。

2.8 安全性についての十分なデータが蓄積されていないものの、ヘモグロビン値減少が報告されているため設定した。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

2.9 本剤の主な排泄経路は腎排泄であり、透析患者又は末期腎不全の患者では、バリシチニブの血中濃度が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから企業中核シート（CCDS）を元に設定した。また、重度の腎機能障害（15≦eGFR＜30 mL/分/1.73 m^2）がある患者に対する本剤の短期間投与については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、2 mg の 48 時間ごとの投与に減量し、慎重に投与すること。

2.10 リンパ球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあり、安全性についての十分なデータが蓄積されていないため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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[注)]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[注)]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[注)]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[注)]に対して説明し、患者[注)]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[注)]に対して説明し、患者[注)]が理解したことを確認したうえで投与すること。

注)小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者

(解説)

〈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。感染症がコントロールできるようになるまでは投与しないこと。

8.2 結核の既感染者では本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性があることから設定した。

8.3 血液増殖促進因子であるエリスロポエチン、G-CSF、GM-CSF、トロンボポエチンは JAK-STAT 経路を介してシグナルを伝達する[97)]。これらのシグナル伝達経路の過剰抑制は、赤血球や白血球の産生能力を損なう

可能性がある[98、99]。本剤は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、免疫機能及び造血に関与する各種サイトカインのシグナル伝達を阻害する。そのため、本剤投与により貧血が発現したり、好中球やリンパ球が一定レベル以上に低下した場合は感染症の発現リスクが上昇する可能性がある。

好中球減少やリンパ球減少により感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため設定した。また、安全性についての十分なデータが蓄積されていないものの、国内外臨床試験において、ヘモグロビン値減少が報告されていることから慎重に投与を行う必要がある。本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うこと。

なお、好中球数が 500 /mm^3 未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。好中球数が低い患者（1000 /mm^3 未満）については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。本剤投与開始後、好中球数が継続して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。関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症又は多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者ではリンパ球数が500 /mm^3 未満、SARS-CoV-2 による肺炎患者では 200 /mm^3 未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症又は多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者ではリンパ球数が 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。

関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症又は多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者において、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症又は多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者においてヘモグロビン値が 8 g/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。

8.4 国内外臨床試験において、ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹など）が報告されている。帯状疱疹の徴候や症状の発現が認められた場合には本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。

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。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。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は、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。なお、活動性 B 型肝炎もしくは C 型肝炎の患者は臨床試験では除外された。

8.6 本剤投与中の生ワクチンなどの投与の経験がなく、接種に対する応答が不明なため、注意すること。必要な予防接種は、本剤投与開始前の接種を検討すること。また、本剤投与中の生ワクチンの接種は、感染症のリスクを否定できないため、行わないこと。

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などの脂質検査値異常が報告されているため、注意すること。

8.8 トランスアミナーゼ値が上昇することがあり、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ため設定した。薬物性肝障害が疑われる場合には本剤の投与を中断すること。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、重度の肝機能障害を有する患者に対しては本剤の投与経験がないため、本剤の投与を控えること。

8.9 悪性リンパ腫、固形癌などの悪性腫瘍の発現が報告されているため設定した。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。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.10 アトピー性皮膚炎に投与する場合、本剤投与中も標準療法である保湿外用剤などを併用する必要があることを患者に説明し、患者が理解した上で投与するよう注意喚起として設定した。

8.11 国内外で実施された臨床試験において、重篤な皮膚感染症が報告されていることから、アトピー性皮膚炎患者に対する注意喚起として設定した。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

8.12 COVID-19 においては静脈血栓塞栓症の発現リスクが高まることが知られており[100]、第 III 相試験では、活動性の出血事象又はヘパリン誘発性血栓症の既往などの禁忌がない限り、すべての患者に静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、バリシチニブ＋レムデシビル群の 94.3%、プラセボ＋レムデシビル群の 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。本剤投与により肺塞栓症及び静脈血栓塞栓症の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。

※本邦では、低分子ヘパリンは効能又は効果として「血栓塞栓症予防」は未承認

〈円形脱毛症〉

8.13 円形脱毛症に投与する場合、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に説明し、患者が理解した上で投与するよう注意喚起として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

⑴合併症・既往歴等のある患者

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 /mm^3 未満を除く)のある患者

好中球数が低い患者(1000 /mm^3 未満)については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 /mm^3 未満、SARS-CoV-2 による肺炎の場合はリンパ球数 200 /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、17.1.10 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 8 g/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]

(解説)

9.1.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、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。本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与しないこと。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。

また、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又は円形脱毛症の患者では、発熱、倦怠感など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。

COVID-19 患者では、重複感染症に注意し慎重に投与すること。

9.1.2 結核の既往歴を有する患者及び結核感染が疑われる患者では、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ため、必要に応じ本剤投与前に抗結核薬を投与すること。

9.1.3 本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、易感染性の状態にある患者は感染症を発現するリスクがより増加する可能性があることから設定した。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症発現や増悪に注意すること。

9.1.4 消化管穿孔があらわれるおそれがあるため、設定した。腸管憩室のある患者では、憩室炎が悪化して穿孔に至るおそれがあるため、十分に注意すること。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 など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。

9.1.5 間質性肺炎の発現が報告されているため設定した。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などを実施し、本剤の投与を中止すること。また、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定など）も考慮に入れ、適切な処置を行うこと。

9.1.6 肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現が報告されているため設定した。一般に、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患を有する患者では血液凝固能が亢進した状態にあり、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられている[101]。臨床試験において静脈血栓塞栓症を発現した患者は、肥満、手術歴、可動性低下の静脈血栓塞栓症のリスク因子を有していた。これらのリスク因子を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。下肢の腫脹・疼痛・色調変化、突然の呼吸困難、胸痛など、静脈血栓塞栓症を疑う症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。静脈血栓塞栓症との因果関係は明らかではないが、本剤投与開始後に血小板数の増加が報告されている[102]。

また、COVID-19 においては静脈血栓塞栓症の発現リスクが高まることが知られており[100]、やむを得ない場合を除き、抗凝固薬の投与などによる血栓塞栓予防を行うことが推奨されている。

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。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。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は、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。

9.1.8 C 型肝炎の患者は臨床試験で除外されており、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。

9.1.9 好中球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため、注意すること。本剤投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を行うこと。

好中球数が低い患者（1000 /mm^3 未満）については投与を開始しないことが望ましく、好中球数 500 /mm^3 未満の患者へは投与しないこと。

COVID-19 患者を対象とした第 III 相試験では、好中球数 1000 /mm^3 未満の患者は除外されていた。

9.1.10 リンパ球数減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため、注意すること。本剤投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を行うこと。

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では、リンパ球数が 500 /mm^3 未満の患者へは投与しないこと。また、SARS-CoV-2 による肺炎の場合はリンパ球数 200 /mm^3 未満の患者へは投与しないこと。

COVID-19 患者を対象とした第 III 相試験では、リンパ数 200 /mm^3 未満の患者は除外されていた。

9.1.11 安全性についての十分なデータが蓄積されていないものの、国内外で実施された臨床試験において、ヘモグロビン値減少が報告されているため、注意すること。本剤投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を行うこと。

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では、ヘモグロビン値 8 g/dL 未満の患者へは投与しないこと。

COVID-19 患者を対象とした第 III 相試験では情報は限られている。

(2)腎機能障害患者

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 15 mL/分/1.73 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≦eGFR＜30 mL/分/1.73 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、2 mg 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

2 mg 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 30 kg 以上の場合は 2 mg 1 日 1 回に、体重 30 kg 未満の場合は 1 mg 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]

(解説)

9.2 本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量が増加すると予測される。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者(外国人データ)」の項参照)

〈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〉

9.2.1 重度の腎機能障害を有する患者には本剤を投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

9.2.2 eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者は臨床試験で除外されていた。透析患者及び末期腎不全(eGFR が 15 mL/分/1.73 m^2 未満)の患者には投与しないよう注意を喚起した。

9.2.3 重度の腎機能障害(15≦eGFR＜30 mL/分/1.73 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、2 mg を 48 時間ごとの投与に減量し、慎重に投与すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。COVID-19 患者での PK は他の疾患と異ならないと考えられており、PK プロファイル

に基づき、本剤の推奨用量を設定した。

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）、SARS-CoV-2 による肺炎、円形脱毛症〉

9.2.4 中等度の腎機能障害を有する患者では、本剤の用量は 2 mg を 1 日 1 回に減量し、慎重に投与すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。

〈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を有する患者では、体重 30 kg 以上の場合は 2 mg 1 日 1 回に、体重 30 kg 未満の場合は 1 mg 1 日 1 回に減量し、慎重に投与すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。

〈効能共通〉

9.2.6 軽度の腎機能障害を有する患者では本剤の用量を調節する必要はないが、腎機能が正常な患者に比べバリシチニブの曝露量が増加するため、慎重に投与すること。

(3)肝機能障害患者

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]

（解説）

トランスアミナーゼ値が上昇することがあり、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。なお、重度の肝機能障害患者は臨床試験で除外されており、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。

(4)生殖能を有する者

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]

（解説）

動物実験では催奇形性が報告されているため設定した。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 回の月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。（「Ⅸ. 2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5)妊婦

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 [103)]。[2.4、9.4 参照]

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

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り、動物試験では催奇形性、並びに胎児の発達及び出生児の体重への影響が認められた[103]。本剤を投与した場合に胎児に悪影響を与えるおそれがあるため、妊婦又は妊娠の可能性のある女性には本剤を投与しないこと。（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6)授乳婦

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。

（解説）

ヒトでのバリシチニブ及びその代謝物の母乳中への移行性についての試験は実施していないため不明であるが、授乳中のラットにバリシチニブを経口投与した試験では、バリシチニブの乳汁中への分泌が確認された。したがって、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7)小児等

9.7 小児等

〈関節リウマチ、SARS-CoV-2 による肺炎〉

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 錠剤は、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。

〈円形脱毛症〉

9.7.4 12 歳未満又は体重 30 kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

〈関節リウマチ、SARS-CoV-2 による肺炎〉

9.7.1 小児等における臨床試験は実施しておらず、十分な安全性データがないため設定した。

〈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 歳未満の幼児における臨床試験は実施しておらず、十分な安全性データがないため設定した。

9.7.3 錠剤は、服用可能と判断された患者のみ投与することが適切であることから、注意喚起のため設定した。

(8)高齢者

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]

(解説)

本剤の関節リウマチ患者を対象とした長期継続試験を含む国内外臨床試験 10 試験※の併合解析において、重篤な有害事象は 65 歳未満の患者の 26.2%(3138 例中 821 例)、65 歳以上 75 歳未満の患者の 45.4%(551 例中 250 例)、75 歳以上 85 歳未満の患者の 56.3%(80 例中 45 例)、85 歳以上の患者では 100%(1 例中 1 例)に発現した(最終データ固定の結果)。

※長期継続試験を含む国内外臨床試験 10 試験(JADA 試験、JADB 試験、JADC 試験、JADN 試験、JADV 試験、JADW 試験、JADX 試験、JADZ 試験、JAGS 試験及び JADY 試験)の併合解析

また、本剤のアトピー性皮膚炎患者(成人)を対象とした長期継続試験を含む国内外臨床試験 5 試験※の併合解析において、重篤な有害事象は 65 歳未満の患者の 4.7%(1602 例中 75 例)、65 歳以上 74 歳までの患者の 7.7%(39 例中 3 例)、75 歳以上 84 歳までの患者の 20.0%(5 例中 1 例)に発現した。85 歳以上の患者には投与されなかった(データカットオフ日:JAHN 試験　2019 年 7 月 2 日)。

※無作為割付けされた本剤 2 及び 4 mg 群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験 5 試験(JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験及び JAHN 試験)の併合解析。なお、JAHN 試験の Open-label addendum で本剤 2 mg を投与された被験者のデータも含む

また、本剤の円形脱毛症患者(成人)を対象とした長期投与期間を含む国内外臨床試験 2 試験※の併合解析において、重篤な有害事象は 65 歳未満の患者の 4.2%(1214 例中 51 例)、65 歳以上の患者の 10.0%(30 例中 3 例)に発現した(データカットオフ日:JAHO 試験　2021 年 8 月 23 日、JAIR 試験　2021 年 8 月 30 日)。

※無作為割付けされた本剤 2 及び 4 mg 群並びにプラセボ群を有する二重盲検比較試験 2 試験(JAHO 試験及び JAIR 試験)の併合解析。同意取得時に 18 歳以上であり、男性は 60 歳以下、女性は 70 歳以下の患者を対象とした。試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えにより本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者のデータを併合し、最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間及び JAHO 試験の第Ⅱ相パートで本剤 1 mg に無作為割付された被験者のデータも含む

本剤は主として腎臓から排泄される。高齢者では腎機能が低下していることが多いため、注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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2 mg 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。

(解説)

本剤の主たる排泄経路は腎であり、本剤は P-糖タンパク質(P-gp)、乳癌耐性タンパク(BCRP)、有機アニオントランスポーター(OAT)3、及び multidrug and toxin extrusion(MATE)タンパク 2-K(MATE2-K)トランスポーターの基質である。OAT3を阻害することにより、バリシチニブの血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。(「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響(外国人データ)」の項参照)

8. 副作用

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。

(解説)

副作用の各事象の発現頻度は、関節リウマチ患者、アトピー性皮膚炎患者、円形脱毛症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を対象とした第 III 相試験を併合した集計に基づき算出した。また、その他の副作用は、第 III 相試験を併合した集計及び本剤の CCDS などに基づき記載した。なお、静脈血栓塞栓症については、SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした第 III 相試験における発現割合も記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹(2.5%)、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(1.1%)、**リンパ球減少**(1.0%)、**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又は円形脱毛症患者において、本剤投与開始後、8 g/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

(解説)

11.1.1 臨床試験において、重篤な感染症の報告例が認められている。「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.1 及び 1.2」の項及び「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項を参照すること。

表　治験担当医師によりバリシチニブとの因果関係を否定されなかった感染症（帯状疱疹）症例

〔日本人症例：関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（JADY）〕

事象名（MedDRA基本語）		帯状疱疹
患者背景	性別	女性
	年齢	60代
	原疾患	関節リウマチ
	既往歴/合併症	高血圧、高コレステロール血症、白内障、骨粗鬆症 （水痘ワクチン接種はしておらず、水疱瘡、帯状疱疹の既往歴はなし）
	併用薬	メチルプレドニゾロン、ケトプロフェン、ロスバスタチン、アムロジピン、アルファカルシドール、牛車腎気丸
経過・処置	投与開始日	先行試験（JADW試験）で治験薬投与開始（バリシチニブ4 mg）。 白血球数7500 /μL（基準値：4100～12300）、好中球76.5%（基準値：40.9～77.0）、リンパ球15.8%（基準値：15.5～46.6）。
	268日後	来院。1週間前より右大腿部から足関節部にピリピリとした痛み及びしびれを認めた。 水疱などの皮膚症状は認められなかった。
	269日後	（被験者によると、夜より右大腿部に発疹が発現。）
	270日後	治験薬最終投与日。 他院にて入院。 デルマトームL2～L4領域にかけて浸潤性紅斑、帯状疱疹と診断。 治験薬、MTX及び葉酸の投与を中止するよう指示。 帯状疱疹に対してプレガバリンが処方。 白血球数7990 /μL（基準値：4000～7000）、好中球73.6%（基準値：40～65.0）、リンパ球18.5%（基準値：25.0～40.0）、CRP 0.07 mg/dL（基準値：0.0～0.3）。
	277日後	入院中、3回転倒。下肢脱力の原因精査として、腰椎X線、MRI、頭部MRI検査、胸椎MRI検査を施行。第12胸椎の圧迫骨折を認めた。右下肢脱力については、頭部、腹部など精査を施行するも問題なく、帯状疱疹後の末梢神経麻痺に伴うものと診断された。
	336日後	実施医療機関に来院。本人の希望もあり、治験中止の判断。中止時検査を実施。 原疾患に対し、メチルプレドニゾロン投与中であるため、追加のステロイドの投与は行わず、リハビリで改善を待つこととした。
	日付不明	MTX及び葉酸の投与を再開。
	368日後	他院を退院。リハビリも終了。
	371日後	実施医療機関に来院。右下肢の帯状疱疹後末梢神経障害は残存するも、歩行状態は安定し、独歩も可能。事象発現前のADLに近い状態に回復。総合的に判断して、帯状疱疹の転帰は回復と判断。プレガバリンを減量（50 mg/日）、予防的処方とし、今後は外来フォローとした。

11.1.2 臨床試験において、重篤な憩室穿孔の報告例が認められている。「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.4」の項を参照すること。

表 治験担当医師によりバリシチニブとの因果関係を否定されなかった憩室穿孔症例

〔日本人症例:関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験(JADY)〕

事象名 (MedDRA基本語)		憩室穿孔、腹膜炎
患者背景	性別	女性
	年齢	50代
	原疾患	関節リウマチ
	既往歴/合併症	高血圧、骨粗鬆症、疣贅
	併用薬	MTX、プレドニゾロン、メロキシカム
		先行試験(JADW試験)で治験薬投与開始(プラセボ)。毎日排便があり、事象発現前に暴飲暴食はなかった。また、治験開始時における憩室症の有無は不明であった。
	投与開始日	JADY試験にて治験薬投与開始(バリシチニブ4 mg)。
	240日後	治験薬最終投与日。 体温39.0℃まで上昇、下痢7～8回/日、嘔吐1回、腹痛症状なし。
	241日後	下痢のため来院(体温37.0℃)。 来院時の血圧99/70 mmHg、心拍数127、体温37.1℃。白血球数164(基準値:35～85)、CRP 32.97 mg/dL(基準値:0.0～0.29)。腹部X線では、腸管ガスが多く、腹部CTの結果、S状結腸壁周囲にガス像が認められた。 血圧96/70、心拍数123、体温39.5℃まで上昇。 検査の結果では、腹膜炎のため緊急手術となった。 S状結腸穿孔性腹膜炎にて開腹洗浄ドレナージ(1000 mL)、ハルトマンを行った。 術後にICUに入室。1回目のエンドトキシン吸着療法を施行。 イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム(0.5 g、1日2回)投与開始。血圧は、100～120/60前後にて経過。 細胞診所見(術中腹水):好中球を主体とする強い炎症像。 判定:術中腹水Class II 病理組織検査(切除後S状結腸) 所見:腸管壁は浮腫状に肥厚。切断部に小さな穴が認められる。顕微鏡下では、漿膜にはフィブリン析出、出血とともに高度の好中球浸潤を認める。漿膜下組織にも高度の好中球浸潤、出血が拡がっている。腸管壁には憩室を散見。汎発性腹膜炎の像である。憩室と穿孔部との交通は確認できないが、憩室穿孔の可能性が最も考えられる。 悪性所見なし。
	242日後	2回目のエンドトキシン吸着療法を施行。 血圧120～140/80前後、心拍数80前後、体温36.5℃で安定し始めた。白血球数90、CRP 29.76 mg/dL。
	244日後	白血球数100、CRP 14.86 mg/dL。 気管挿管チューブを抜去し、酸素マスク(9 L、40%)へ変更。SpO2は100%。
	245日後	ストーマパウチ内に排ガスがあった。創部痛は自制内。酸素カヌラ(2 L)に変更。SpO_2低下はなかった。血圧140～160/80～100、心拍数90～110、体温37.4℃前後、白血球数109、CRP 10.26 mg/dL。
	246日後	ICUより一般病棟に転棟し、経口摂取を開始。
	252日後	白血球数97、CRP 3.67 mg/dL。
	253日後	イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム投与終了。プレドニゾロン(20 mg)の静脈内投与を経口投与(15 mg)に変更。
	255日後	MTX(4 mg)投与を再開。
	258日後	抜糸。酸化マグネシウムの頓用使用にて排便コントロールを行った。
	266日後	白血球数118、CRP 0.36 mg/dL。
	267日後	プレドニゾロンの用量を12.5 mgに減量。
	273日後	経過良好にて退院。転帰は回復と判断された。 病理組織診断:Sigmoid colon、Peritonitis with perforation

11.1.3 臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少の報告例が認められているので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を行い、各疾患の基準に基づき本剤の投与を中断すること。なお、SARS-CoV-2 による肺炎患者では、第 III 相試験(ACTT-2 試験)[23、24]において、好中球数 500 /mm^3 未満、リンパ球数 200 /mm^3 未満は投与中断の基準と定められており、これらの患者に本剤を使用した情報は限られている。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項及び「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.9-9.1.11」の項を参照すること。

11.1.4 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.8」の項及び「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者 9.3」の項を参照すること。

11.1.5 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.5」の項を参照すること。

表 治験担当医師によりバリシチニブとの因果関係を否定されなかった間質性肺炎症例

〔日本人症例:関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験(JADV)〕

事象名(MedDRA基本語)		間質性肺炎
患者背景	性別	女性
	年齢	60代
	原疾患	関節リウマチ
	既往歴/合併症	乳癌、子宮平滑筋腫、痔核、高血圧、シェーグレン症候群
	併用薬	MTX、セレコキシブ、葉酸、ファモチジン、アムロジピン
経過・処置	投与開始14日前	胸部X線検査では、明らかな浸潤影は認められなかった。治験開始前にKL-6の検査は未実施。 併用薬は関節リウマチに対するMTX及びセレコキシブ、予防投与として葉酸及びファモチジン。
	投与開始日	治験薬投与開始(バリシチニブ4 mg)。
	85日後	治験薬最終投与日。
	86日後	深夜から38.5℃超の発熱あり。
	87日後	来院。 胸部X線で明らかな浸潤影は認められず、検査の結果インフルエンザウイルスは陰性。KL-6の測定結果は688 U/mL(基準値:0～499.9)。レボフロキサシン、サリチルアミド、葛根湯加川芎辛夷が処方され、帰宅。治験薬及びMTXの投与は中止するように指示。
	90日後	頻回の咳嗽及び労作時の呼吸困難のため、来院。胸部X線検査の所見から、左下肺野に軽度の粒状影が疑われた。 治療薬をレボフロキサシンからアジスロマイシンに変更し、コデインリン酸塩を追加。葉酸の投与を中止。
	91日後	CT所見で両肺に地図状のすりガラス状陰影が認められ、感染というよりもアレルギー性と思われる特徴であったことから、薬剤性肺障害の可能性が考えられた。 乳酸脱水素酵素(LDH)351 IU/L(基準値:119～229)、KL-6 593 U/mL、CRP 9.224 mg/dL(基準値:0.200未満)、プロカルシトニン0.05 ng/mL(基準値:0.00～0.50)、β-D-グルカン6 pg/mL未満(基準値は不明)、サイトメガロウイルス抗原陰性、SaO_2 88.1%(基準値:95.0～98.0)。 他院に入院。ステロイド(詳細不明)投与を開始。セレコキシブ投与を中止。
	日付不明	喀痰検査で細菌は検出されず、β-D-グルカン、サイトメガロウイルス抗原及びプロカルシトニンがすべて陰性であったことから、感染によるものであることが否定されたため、間質性肺炎(薬剤誘発性の可能性)と診断。
	96日後	LDH 220 IU/L、KL-6 630 U/mL、CRP 0.627 mg/dL。
	107日後	改善傾向にあったため退院。
	119日後	ステロイドは徐々に減量、退院時に処方された経口薬は、エソメプラゾールマグネシウム、アレンドロン酸ナトリウム、フェキソフェナジン塩酸塩、酸化マグネシウム及びプレドニゾロン。
	142日後	著明な改善が得られ、ステロイド療法を終了。

	146日後	他院にて、CTの結果、間質性肺炎の病巣は消失していたが、右中葉及び左舌区に粒状影が認められた。非定型抗酸菌症が疑われたため、気管支鏡検査が予定された。
	155日後	他院にて、気管支鏡検査の結果、抗酸菌は検出されなかったが、非定型抗酸菌症を完全に否定することはできず、少なくとも活動性は低いと判断された。肺胞洗浄液の培養検査では、抗酸菌は陰性であった。
	162日後	関節リウマチに対して、NSAID（詳細不明）投与開始。
	177日後	関節リウマチに対して、サラゾスルファピリジンの投与を開始。
	240日後	右肺中葉や左肺の舌区及び下葉に粒状影、すりガラス状陰影又は浸潤影が軽度に認められたが、陰影は改善傾向にあった。
	321日後	胸部X線で、明らかな浸潤影又は悪化は認められなかった。PCR法などのニューモシスチス肺炎に関する検査は実施されなかった。

11.1.6 肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現が報告されている。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意 8.12」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の項を参照すること。

(2) その他の副作用

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	

（解説）

臨床検査の基準は以下のとおりである。

LDL コレステロール上昇：140 mg/dL 以上

ALT 上昇及び AST 上昇：基準値上限の 3 倍以上

血小板増加症：60 万/mm^3 以下から 60 万/mm^3 以上の変化

トリグリセリド上昇：500 mg/dL 以上

CK（CPK）上昇：基準値上限の 5 倍以上

◆副作用頻度一覧表等

表　国内外臨床試験においてみられた副作用の発現例数及び割合（全体集団）

〈関節リウマチ〉

長期継続試験を含む国内外臨床試験 10 試験[注1)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された関節リウマチ患者 3770 例（日本人 514 例を含む）中 2135 例（56.6%）に副作用がみられた（総曝露期間 15114 人・年、投与期間の中央値 1682.5 日、最長投与期間 3405 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉

長期継続試験を含む国内外臨床試験 8 試験[注2)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された成人アトピー性皮膚炎患者 2636 例（日本人 352 例を含む）中 821 例（31.1%）に副作用がみられた（総曝露期間 4628.4 人・年、投与期間の中央値 587.5 日、最長投与期間 1422 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉

長期継続期間を含む国内外臨床試験[注3)]の解析において 1 回以上バリシチニブが投与された小児アトピー性皮膚炎患者 467 例（日本人 35 例を含む）中 119 例（25.5%）に副作用がみられた（総曝露期間 750.66 人・年、投与期間の中央値 87 週、最長投与期間 185 週）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈円形脱毛症（成人）〉

長期継続期間を含む国内外臨床試験 2 試験[注4)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された成人円形脱毛症患者 1303 例（日本人 53 例を含む）中 394 例（30.2%）に副作用がみられた（総曝露期間 2217.9 人・年、投与期間の中央値 591.0 日、最長投与期間 1322 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈円形脱毛症（12 歳以上 18 歳未満の青少年）〉

長期継続期間を含む国内外臨床試験[注5)]の解析において 1 回以上バリシチニブが投与された青少年円形脱毛症患者 249 例（日本人 16 例を含む）中 71 例（28.5%）に副作用がみられた（総曝露期間 294.8 人・年、投与期間の中央値 70.86 週、最長投与期間 108.1 週）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

長期継続試験を含む国内外臨床試験 2 試験[注6)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 220 例（日本人 25 例を含む）中 75 例（34.1%）に副作用がみられた（総曝露期間 325.7 人・年、投与期間の中央値 546.0 日、最長投与期間 1010 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

注1） JADA／JADY試験、JADB試験、JADC試験、JADN試験、JADV／JADY試験、JADW／JADY試験、JADX／JADY試験、JADZ／JADY試験、JAGS／JADY試験
注2） JAHG試験、JAHL／JAHN試験、JAHM／JAHN試験、JAIN試験、JAIW／JAIX試験、JAIY／JAHN試験
注3） JAIP試験
注4） JAHO試験、JAIR試験
注5） JAIO試験
注6） JAHV試験、JAHX試験

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
評価対象例数	3770	2636	467	1303	249	220
副作用発現例数	2135 (56.6)	821 (31.1)	119 (25.5)	394 (30.2)	71 (28.5)	75 (34.1)
感染症および寄生虫症	**1326 (35.2)**	**496 (18.8)**	**54 (11.6)**	**181 (13.9)**	**24 (9.6)**	**28 (12.7)**
帯状疱疹	306 (8.1)	73 (2.8)	4 (0.9)	29 (2.2)	2 (0.8)	4 (1.8)
上咽頭炎	241 (6.4)	124 (4.7)	6 (1.3)	21 (1.6)	5 (2.0)	3 (1.4)
上気道感染	228 (6.0)	67 (2.5)	3 (0.6)	44 (3.4)	5 (2.0)	3 (1.4)
気管支炎	217 (5.8)	12 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.2)	0	1 (0.5)
尿路感染	181 (4.8)	29 (1.1)	1 (0.2)	19 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
肺炎	116 (3.1)	3 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.9)
咽頭炎	94 (2.5)	11 (0.4)	3 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.4)	0
インフルエンザ	81 (2.1)	19 (0.7)	0	3 (0.2)	4 (1.6)	0
副鼻腔炎	63 (1.7)	11 (0.4)	0	3 (0.2)	1 (0.4)	0
胃腸炎	54 (1.4)	15 (0.6)	0	8 (0.6)	1 (0.4)	0
口腔ヘルペス	51 (1.4)	58 (2.2)	5 (1.1)	11 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)
気道感染	44 (1.2)	6 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)
膀胱炎	43 (1.1)	5 (0.2)	0	0	0	0
蜂巣炎	41 (1.1)	16 (0.6)	0	1 (0.1)	0	0
単純ヘルペス	36 (1.0)	56 (2.1)	7 (1.5)	3 (0.2)	0	0
結膜炎	28 (0.7)	14 (0.5)	0	1 (0.1)	0	0
扁桃炎	26 (0.7)	6 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0
歯肉炎	20 (0.5)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
下気道感染	17 (0.5)	0	0	4 (0.3)	0	0
爪囲炎	17 (0.5)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
歯膿瘍	16 (0.4)	0	0	0	0	0
毛包炎	15 (0.4)	31 (1.2)	2 (0.4)	21 (1.6)	3 (1.2)	2 (0.9)
急性副鼻腔炎	14 (0.4)	0	0	0	0	0
鼻炎	14 (0.4)	12 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (1.6)	1 (0.5)
歯感染	14 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0
耳感染	13 (0.3)	9 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)
咽頭扁桃炎	13 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0
せつ	12 (0.3)	6 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
歯周炎	12 (0.3)	1 (0.0)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	12 (0.3)	1 (0.0)	0	6 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	11 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚感染	11 (0.3)	12 (0.5)	2 (0.4)	0	0	0
中耳炎	10 (0.3)	8 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)
敗血症	10 (0.3)	0	0	0	0	0
足部白癬	10 (0.3)	6 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	0	0
憩室炎	9 (0.2)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
喉頭炎	9 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
気管炎	9 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
ウイルス感染	9 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
外陰部腟カンジダ症 *a	9 (0.3)	2 (0.1)	0	4 (0.5)	0	0
感染性腸炎	8 (0.2)	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	8 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
皮下組織膿瘍	8 (0.2)	6 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	6 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0
陰部ヘルペス	6 (0.2)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
眼帯状疱疹	6 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	6 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0
急性腎盂腎炎	6 (0.2)	0	0	0	0	0
白癬感染	6 (0.2)	3 (0.1)	0	0	0	0
四肢膿瘍	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0
細菌性関節炎	5 (0.1)	0	0	0	0	0
異型肺炎	5 (0.1)	0	0	0	0	0
体部白癬	5 (0.1)	0	0	0	0	0
播種性結核	5 (0.1)	0	0	0	0	0
限局性感染	5 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	5 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎盂腎炎	5 (0.1)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	5 (0.1)	0	0	0	0	0
腟感染 *a	5 (0.2)	1 (0.0)	0	2 (0.2)	0	0
外陰腟真菌感染 *a	5 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
丹毒	4 (0.1)	9 (0.3)	0	0	0	0
真菌感染	4 (0.1)	0	0	0	0	0
麦粒腫	4 (0.1)	7 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.2)	0	0
感染性皮膚潰瘍	4 (0.1)	0	0	0	0	0
爪感染	4 (0.1)	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	4 (0.1)	0	0	0	0	0
急性中耳炎	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
術後創感染	4 (0.1)	0	0	0	0	0
歯髄炎	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
結核	4 (0.1)	0	0	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	4 (0.1)	0	0	0	0	0
虫垂炎	3 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
菌血症	3 (0.1)	0	0	0	0	0
細菌感染	3 (0.1)	8 (0.3)	0	0	0	0
細菌尿	3 (0.1)	0	0	0	0	0
バルトリン腺炎 *a	3 (0.1)	0	0	0	0	0
感染性滑液包炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	3 (0.1)	0	0	0	0	0
消化器カンジダ症	3 (0.1)	0	0	0	0	0
肛径部膿瘍	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
ヘルペスウイルス感染	3 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
爪真菌症	3 (0.1)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
骨髄炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
外耳炎	3 (0.1)	14 (0.5)	0	2 (0.2)	0	0
百日咳	3 (0.1)	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
軟部組織感染	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
気管気管支炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
創傷感染	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
急性B型肝炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	2 (0.1)	0	0	0	0	0
無症候性細菌尿	2 (0.1)	3 (0.1)	0	0	0	0
骨結核	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
慢性扁桃炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
細菌性膀胱炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	2 (0.1)	0	0	0	0	0
心内膜炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
H1N1 インフルエンザ	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ヘルペス眼感染	2 (0.1)	4 (0.2)	0	0	0	0
膿痂疹	2 (0.1)	10 (0.4)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	2 (0.1)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
感染性胸水	2 (0.1)	0	0	0	0	0
椎間板炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
迷路炎	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
鼻ヘルペス	2 (0.1)	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス	2 (0.1)	5 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0
耳下腺炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
細菌性肺炎	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
処置後感染	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
RSウイルス感染	2 (0.1)	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
ブドウ球菌感染	2 (0.1)	5 (0.2)	0	0	0	0
細菌性扁桃炎	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
尿路性敗血症	2 (0.1)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
水痘	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
ウイルス性咽頭炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	2 (0.1)	0	0	0	0	0
外陰部膿瘍 *a	2 (0.1)	0	0	0	0	0
外陰腟炎 *a	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.4)	0	0	0
膿創	2 (0.1)	0	0	0	0	0
腹部感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腹壁膿瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膿瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アデノイド咽頭炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肛門直腸感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性関節炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
アスペルギルス感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性腟症 *a	1 (0.0)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
細菌性外陰腟炎 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性水疱	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乳房膿瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染性滑液包炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
COVID－19	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	8 (0.6)	0	3 (1.4)
カンジダ感染	1 (0.0)	0	0	0	0	1 (0.5)
よう	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
クラミジア感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性胆管炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
角膜膿瘍	1 (0.0)	0	1 (0.2)	0	0	0
コロナウイルス感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性クループ	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大腸菌性膀胱炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
涙嚢炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
歯瘻	1 (0.0)	0	0	0	0	0
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ヘルペス性状湿疹	1 (0.0)	32 (1.2)	2 (0.4)	0	0	0
蓄膿	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ウイルス性脳炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性心内膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性腸炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
精巣上体炎 *b	1 (0.1)	0	0	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0
大腸菌性敗血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肺外結核	1 (0.0)	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
真菌性爪囲炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性消化管感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
陰部単純ヘルペス	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血腫感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
手足口病	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
E型肝炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ヒストプラスマ症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
潜在性感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性動脈瘤	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性腱鞘炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腎感染	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大腸感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リンパ節感染	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
細菌性髄膜脳炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ムンプス	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
精巣炎 *b	1 (0.1)	0	0	0	0	0
慢性中耳炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
耳管炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
パラコクシジオイデス感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
耳下腺膿瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
歯冠周囲炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
シュードモナス感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腰筋膿瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
肺結核	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膿疱	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
腎盂炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膿皮症	1 (0.0)	3 (0.1)	0	0	0	0
直腸膿瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
根管感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
卵管炎 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
卵管卵巣炎 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
唾液腺炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (0.0)	10 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膿性痰	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ストーマ部感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
糞線虫症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
横隔膜下膿瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
全身性感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
精巣膿瘍 *b	1 (0.1)	0	0	0	0	0
化膿性血栓静脈炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
股部白癬	1 (0.0)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0
手白癬	1 (0.0)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
尿道炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.4)	0
外陰部炎 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
伝染性軟属腫	0	6 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	3 (0.1)	2 (0.4)	0	0	0
感染	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
扁桃周囲炎	0	2 (0.1)	0	0	0	0
細菌重複感染	0	3 (0.1)	0	0	0	0
角膜感染	0	1 (0.0)	0	0	0	0
感染性湿疹	0	2 (0.1)	0	0	0	0
類丹毒	0	1 (0.0)	0	0	0	0
紅色陰癬	0	1 (0.0)	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
真菌性性器感染	0	2 (0.1)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	2 (0.4)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.0)	0	0	0	0
梅毒	0	1 (0.0)	0	0	0	0
カンジダ性亀頭炎 *b	0	0	0	1 (0.2)	0	0
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.0)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0
細気管支炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
頭部白癬	0	0	0	1 (0.1)	0	0
癜風	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
膿痂疹性湿疹	0	0	1 (0.2)	0	0	0
シラミ寄生	0	0	1 (0.2)	0	0	0
蠕虫感染	0	0	1 (0.2)	0	0	0
レンサ球菌性扁桃炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
軟部組織膿傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)
バルトリン腺膿傷 *a	0	0	0	0	0	1 (0.7)
帯状疱疹再燃	0	0	0	0	0	1 (0.5)
細菌性眼感染	0	2 (0.1)	0	0	0	0
乳房蜂巣炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
COVID－19肺炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
細菌性耳感染	0	1 (0.0)	0	0	0	0
骨折感染	0	1 (0.0)	0	0	0	0
性器カンジダ症	0	1 (0.0)	0	0	0	0
咬傷感染	0	1 (0.0)	0	0	0	0
伝染性単核症	0	1 (0.0)	0	0	0	0
軟骨膜炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
重複感染	0	1 (0.0)	0	0	0	0
ガードネレラ菌性膣炎 *a	0	1 (0.0)	0	0	0	0
子宮頚管炎 *a	0	0	0	1 (0.1)	0	0
骨盤内炎症性疾患 *a	0	0	0	1 (0.1)	0	0
無症候性COVID－19	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ライム病	0	0	0	1 (0.1)	0	0
マラセチア感染	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ウレアプラズマ感染	0	0	0	1 (0.1)	0	0
臨床検査	**600 (15.9)**	**141 (5.3)**	**20 (4.3)**	**129 (9.9)**	**9 (3.6)**	**20 (9.1)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	216 (5.7)	47 (1.8)	11 (2.4)	44 (3.4)	2 (0.8)	3 (1.4)
リンパ球数減少	86 (2.3)	4 (0.2)	0	5 (0.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82 (2.2)	32 (1.2)	1 (0.2)	13 (1.0)	2 (0.8)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63 (1.7)	22 (0.8)	2 (0.4)	11 (0.8)	0	1 (0.5)
血中コレステロール増加	43 (1.1)	11 (0.4)	0	20 (1.5)	2 (0.8)	5 (2.3)

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
白血球数減少	42 (1.1)	1 (0.0)	0	4 (0.3)	2 (0.8)	0
低比重リポ蛋白増加	31 (0.8)	6 (0.2)	0	11 (0.8)	0	6 (2.7)
糸球体濾過率減少	30 (0.8)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
好中球数減少	28 (0.7)	8 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.5)
肝酵素上昇	26 (0.7)	9 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	21 (0.6)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	16 (0.4)	8 (0.3)	0	6 (0.5)	0	1 (0.5)
体重増加	15 (0.4)	16 (0.6)	0	21 (1.6)	0	2 (0.9)
ヘモグロビン減少	13 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	12 (0.3)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	11 (0.3)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	11 (0.3)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
血中トリグリセリド増加	10 (0.3)	7 (0.3)	1 (0.2)	6 (0.5)	0	4 (1.8)
細胞マーカー増加	10 (0.3)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (0.2)	4 (0.2)	0	0	0	0
単球数減少	9 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0	0
血小板数増加	9 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	8 (0.2)	4 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
血中免疫グロブリンG減少	6 (0.2)	0	0	0	0	0
血圧上昇	6 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
好中球数増加	6 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0
血中尿酸増加	5 (0.1)	6 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.9)
尿中血陽性	5 (0.1)	0	0	0	0	0
B型肝炎DNA測定陽性	5 (0.1)	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	5 (0.1)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	5 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
血中カルシウム増加	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.1)	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	4 (0.1)	0	0	0	0	0
脂質増加	4 (0.1)	2 (0.1)	0	3 (0.2)	0	1 (0.5)
血小板数減少	4 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
白血球数増加	4 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
アポリポ蛋白B増加	3 (0.1)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
B型肝炎DNA増加	3 (0.1)	0	0	0	0	0
中間比重リポ蛋白増加	3 (0.1)	0	0	0	0	0
平均赤血球容積増加	3 (0.1)	0	0	4 (0.3)	0	0
尿潜血陽性	3 (0.1)	0	0	0	0	0
アポリポ蛋白A－I増加	2 (0.1)	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.1)	3 (0.1)	0	3 (0.2)	0	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	2 (0.1)	1 (0.0)	0	2 (0.2)	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヘマトクリット減少	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
肝酵素異常	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
脂質異常	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
筋酵素上昇	2 (0.1)	0	0	0	0	0
体重減少	2 (0.1)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アポリポ蛋白増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン	1 (0.0)	0	0	0	0	0
生検	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血中β－Dーグルカン増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	4 (1.8)
血中尿酸	1 (0.0)	0	0	0	0	0
体温上昇	1 (0.0)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
心電図ST－T部分異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
心電図変化	1 (0.0)	0	0	0	0	0
内視鏡的逆行性胆道膵管撮影	1 (0.0)	0	0	0	0	0
上部消化管内視鏡検査	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.9)
ヒト上皮成長因子受容体減少	1 (0.0)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0
総鉄結合能減少	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リンパ球数	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リンパ球数異常	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
リンパ球百分率減少	1 (0.0)	0	0	0	0	0
核磁気共鳴画像異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
骨髄球存在	1 (0.0)	0	0	0	0	0
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.0)	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
便潜血陽性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
骨盤腹腔鏡検査異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血小板形態異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大型血小板比率増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
尿中蛋白陽性	1 (0.0)	1 (0.0)	0	6 (0.5)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.0)	0	0	0	0	0
バーセル陽性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血沈亢進	1 (0.0)	0	0	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
腎機能検査異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
網状赤血球数増加	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ロタウイルス検査陽性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
尿検査異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ	1 (0.0)	0	0	0	0	0
白血球数異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0	2 (0.1)	0	0	0	0
血中免疫グロブリンE増加	0	4 (0.2)	0	3 (0.2)	0	0
アミラーゼ増加	0	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.0)	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
シスタチンC増加	0	1 (0.0)	0	0	0	0
腸通過時間延長	0	1 (0.0)	0	0	0	0
眼圧上昇	0	1 (0.0)	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	1 (0.0)	0	0	0	0
尿沈渣	0	0	0	1 (0.1)	0	0
SARS－CoV－2検査陽性	0	0	1 (0.2)	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心拍数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
エストラジオール増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)
抗核抗体陽性	0	1 (0.0)	0	0	0	0
血中コレステロール	0	1 (0.0)	0	0	0	0
血中トリグリセリド	0	1 (0.0)	0	0	0	0
肝機能検査値低下	0	1 (0.0)	0	0	0	0
平均赤血球ヘモグロビン	0	1 (0.0)	0	0	0	0
平均赤血球容積異常	0	1 (0.0)	0	0	0	0
平均赤血球容積減少	0	1 (0.0)	0	0	0	0
尿中血	0	0	0	2 (0.2)	0	0
心電図異常T波	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.1)	0	0
胃腸障害	**372 (9.9)**	**120 (4.6)**	**15 (3.2)**	**44 (3.4)**	**8 (3.2)**	**11 (5.0)**
悪心	66 (1.8)	21 (0.8)	2 (0.4)	17 (1.3)	4 (1.6)	1 (0.5)
下痢	50 (1.3)	30 (1.1)	3 (0.6)	4 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.5)
口内炎	31 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0
上腹部痛	27 (0.7)	18 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.8)	1 (0.5)

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
消化不良	27 (0.7)	7 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.9)
腹痛	25 (0.7)	11 (0.4)	6 (1.3)	3 (0.2)	3 (1.2)	3 (1.4)
嘔吐	23 (0.6)	6 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.2)	0	3 (1.4)
便秘	22 (0.6)	6 (0.2)	0	3 (0.2)	0	0
胃炎	22 (0.6)	7 (0.3)	0	0	0	0
腹部不快感	20 (0.5)	3 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	13 (0.3)	6 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	10 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0	0
歯痛	10 (0.3)	0	0	0	0	0
腹部膨満	9 (0.2)	3 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0
腸炎	9 (0.2)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	8 (0.2)	3 (0.1)	0	0	0	0
慢性胃炎	7 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	0
鼓腸	6 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.5)
齲歯	5 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
びらん性胃炎	5 (0.1)	0	0	0	0	0
大腸炎	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
口内乾燥	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
上部消化管出血	4 (0.1)	0	0	0	0	0
酸消化性障害	3 (0.1)	0	0	0	0	0
憩室	3 (0.1)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	3 (0.1)	0	0	0	0	0
小腸炎	3 (0.1)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	3 (0.1)	0	0	0	0	0
胃酸過多	3 (0.1)	0	0	0	0	0
歯周病	3 (0.1)	0	0	0	0	0
憩室穿孔	2 (0.1)	0	0	0	0	0
嚥下障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	2 (0.1)	0	0	0	0	0
門脈圧亢進性胃障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腹壁血腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
歯嚢胞	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
腸憩室	1 (0.0)	0	0	0	0	0
十二指腸炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
エナメル質異常	1 (0.0)	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.0)	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
おくび	1 (0.0)	0	0	0	0	0
白色便	1 (0.0)	0	0	0	0	0
軟便	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
食中毒	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
胃出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
胃腸出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
吐血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.0)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.0)	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.0)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
弛緩歯	1 (0.0)	0	0	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
口腔内痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
レッチング	1 (0.0)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.0)	0	0	0	0	0
舌苔	1 (0.0)	0	0	0	0	0
舌変色	1 (0.0)	0	0	0	0	0
舌不快感	1 (0.0)	0	0	0	0	0
舌紅斑	1 (0.0)	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	3 (0.1)	0	0	0	0
痔瘻	0	1 (0.0)	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
胃障害	0	2 (0.1)	0	0	0	0
口唇腫脹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
嚥下痛	0	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.5)
膵不全	0	1 (0.0)	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.2)	0	0	0
裂肛	0	1 (0.0)	0	0	0	0
歯肉痛	0	1 (0.0)	0	0	0	0
痔核	0	1 (0.0)	0	0	0	0
肛門湿疹	0	0	0	1 (0.1)	0	0
機能性胃腸障害	0	0	0	1 (0.1)	0	0
代謝および栄養障害	**367 (9.7)**	**54 (2.0)**	**7 (1.5)**	**43 (3.3)**	**0**	**7 (3.2)**
高コレステロール血症	135 (3.6)	17 (0.6)	2 (0.4)	14 (1.1)	0	5 (2.3)
高脂血症	109 (2.9)	12 (0.5)	2 (0.4)	7 (0.5)	0	0
脂質異常症	78 (2.1)	5 (0.2)	0	8 (0.6)	0	1 (0.5)

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
高トリグリセリド血症	13 (0.3)	9 (0.3)	1 (0.2)	11 (0.8)	0	1 (0.5)
高尿酸血症	12 (0.3)	4 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.5)	0	0
食欲減退	11 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)
低カリウム血症	6 (0.2)	0	0	0	0	0
食欲亢進	5 (0.1)	3 (0.1)	0	0	0	0
体液貯留	3 (0.1)	0	0	0	0	0
脱水	2 (0.1)	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
高カリウム血症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
肥満	2 (0.1)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.0)	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.0)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
高蛋白血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
低蛋白血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脂質代謝障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
2型糖尿病	1 (0.0)	0	0	0	0	0
体重変動	1 (0.0)	0	0	0	0	0
痛風	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
耐糖能障害	0	1 (0.0)	0	0	0	0
過食	0	1 (0.0)	0	0	0	0
低血糖	0	1 (0.0)	0	0	0	0
アルコール不耐性	0	0	0	1 (0.1)	0	0
グルテン過敏症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	**326 (8.6)**	**59 (2.2)**	**13 (2.8)**	**36 (2.8)**	**12 (4.8)**	**10 (4.5)**
リンパ球減少症	124 (3.3)	16 (0.6)	5 (1.1)	4 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.5)
貧血	76 (2.0)	5 (0.2)	0	7 (0.5)	0	3 (1.4)
白血球減少症	60 (1.6)	9 (0.3)	1 (0.2)	9 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.5)
好中球減少症	48 (1.3)	14 (0.5)	7 (1.5)	19 (1.5)	5 (2.0)	4 (1.8)
血小板増加症	27 (0.7)	5 (0.2)	0	0	2 (0.8)	0
単球減少症	12 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0	0
血小板減少症	9 (0.2)	0	0	3 (0.2)	1 (0.4)	0
好酸球増加症	8 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	0	4 (1.6)	0
鉄欠乏性貧血	6 (0.2)	3 (0.1)	0	0	0	0
リンパ球増加症	6 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0
大球性貧血	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
汎血球減少症	4 (0.1)	0	0	0	0	0
リンパ節症	3 (0.1)	10 (0.4)	0	0	0	0
白血球増加症	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
赤血球大小不同症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.0)	0	0	0	0	0
楕円赤血球症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
赤血球減少症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
欠乏性貧血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
顆粒球減少症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
高グロブリン血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大赤血球症	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
好中球増加症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
正球性貧血	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
脾臓障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.0)	0	0	0	0
出血性素因	0	1 (0.0)	0	0	0	0
脾腫	0	1 (0.0)	0	0	0	0
リンパ節炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**200 (5.3)**	**61 (2.3)**	**5 (1.1)**	**19 (1.5)**	**0**	**6 (2.7)**
咳嗽	37 (1.0)	13 (0.5)	0	9 (0.7)	0	0
上気道の炎症	34 (0.9)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	29 (0.8)	17 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.3)	0	3 (1.4)
肺塞栓症	14 (0.4)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	11 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0
喘息	10 (0.3)	6 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
呼吸困難	8 (0.2)	4 (0.2)	0	0	0	0
鼻出血	6 (0.2)	5 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
副鼻腔うっ血	6 (0.2)	0	0	0	0	0
鼻閉	4 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
胸水	4 (0.1)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	4 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
肺腫瘤	4 (0.1)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
急性呼吸不全	3 (0.1)	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.1)	0	0	0	0	0
肺臓炎	3 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
呼吸不全	3 (0.1)	0	0	0	0	0
急性肺水腫	2 (0.1)	0	0	0	0	0
気管支拡張症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	2 (0.1)	0	0	0	0	0
カタル	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0
咳喘息	2 (0.1)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
発声障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0
器質化肺炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
気道うっ血	2 (0.1)	0	0	0	0	0
喘鳴	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
アレルギー性気管支炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アレルギー性呼吸器疾患	1 (0.0)	0	0	0	0	0
無気肺	1 (0.0)	0	0	0	0	0
気管支障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.0)	0	0	0	0	0
喀血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
喉頭嚢腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肺障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
鼻部障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (0.0)	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胸膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
気胸	1 (0.0)	0	0	0	0	0
自然気胸	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ラ音	1 (0.0)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.0)	2 (0.1)	0	4 (0.3)	0	1 (0.5)
咽喉刺激感	0	2 (0.1)	0	0	0	0
しゃっくり	0	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0
肺陰影	0	1 (0.0)	0	0	0	0
鼻乾燥	0	1 (0.0)	0	0	0	0
鼻の炎症	0	1 (0.0)	0	0	0	0
咽頭粘膜疹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.0)	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	1 (0.0)	0	0	0	0
神経系障害	**160 (4.2)**	**70 (2.7)**	**24 (5.1)**	**32 (2.5)**	**9 (3.6)**	**10 (4.5)**
頭痛	66 (1.8)	47 (1.8)	17 (3.6)	22 (1.7)	7 (2.8)	7 (3.2)
浮動性めまい	18 (0.5)	4 (0.2)	4 (0.9)	4 (0.3)	1 (0.4)	0
ヘルペス後神経痛	15 (0.4)	1 (0.0)	0	0	0	0
片頭痛	6 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.5)
感覚鈍麻	5 (0.1)	0	0	0	0	0
錯感覚	5 (0.1)	3 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0
傾眠	4 (0.1)	5 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.4)	0
脳虚血	3 (0.1)	0	0	0	0	0
顔面麻痺	3 (0.1)	0	0	0	0	0
振戦	3 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
平衡障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0
手根管症候群	2 (0.1)	0	0	0	0	0
味覚不全	2 (0.1)	0	0	0	0	0
嗅覚減退	2 (0.1)	0	0	0	0	0
虚血性脳梗塞	2 (0.1)	0	0	0	0	0
記憶障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
三叉神経痛	2 (0.1)	0	0	0	0	0
灼熱感	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
脳微小出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脳血栓症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大脳静脈血栓症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脳血管不全	1 (0.0)	0	0	0	0	0
頚部神経炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肘部管症候群	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	1 (0.0)	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脳症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
顔面神経障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
出血性卒中	1 (0.0)	0	0	0	0	0
知覚過敏	1 (0.0)	0	0	0	0	0
味覚減退	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
白質脳症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
代謝性脳症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脊髄症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
神経痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
眼振	1 (0.0)	0	0	0	0	0
パーキンソン病	1 (0.0)	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	1 (0.0)	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.0)	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.0)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.0)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
味覚消失	0	2 (0.1)	0	0	0	0
健忘	0	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.5)
筋緊張亢進	0	1 (0.0)	0	0	0	0
嗜眠	0	1 (0.0)	0	0	0	0
痙攣発作	0	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.5)
失神	0	1 (0.0)	2 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (0.5)
異常感覚	0	0	0	1 (0.1)	0	0
姿勢時振戦	0	0	0	1 (0.1)	0	0
脳浮腫	0	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**156 (4.1)**	**124 (4.7)**	**32 (6.9)**	**75 (5.8)**	**27 (10.8)**	**7 (3.2)**
発疹	30 (0.8)	6 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0
ざ瘡	21 (0.6)	26 (1.0)	24 (5.1)	52 (4.0)	23 (9.2)	3 (1.4)
脱毛症	20 (0.5)	4 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
そう痒症	12 (0.3)	6 (0.2)	0	5 (0.4)	0	1 (0.5)
湿疹	9 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.3)	0	1 (0.5)
皮膚病変	8 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
蕁麻疹	8 (0.2)	6 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚炎	5 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (0.1)	6 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
乾癬	4 (0.1)	0	0	0	0	0
斑状出血	3 (0.1)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	3 (0.1)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
嚢胞性ざ瘡	2 (0.1)	0	0	0	0	0
光線角化症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
水疱	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
多汗症	2 (0.1)	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0
掌蹠膿疱症	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚萎縮	2 (0.1)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.0)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.0)	18 (0.7)	0	3 (0.2)	0	0
薬疹	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
異汗性湿疹	1 (0.0)	3 (0.1)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.0)	0	0	2 (0.2)	0	0
紅斑	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚肉芽腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
皮下出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
男性型多毛症 *a	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
嵌入爪	1 (0.0)	0	0	0	0	0
爪床出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
寝汗	1 (0.0)	3 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0
爪甲脱落症	1 (0.0)	0	0	0	0	1 (0.5)
丘疹	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
類乾癬	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ポードレンジ	1 (0.0)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.0)	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.0)	0	0	0	0	0
酒さ	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.0)	4 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.8)	0
皮膚変色	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.0)	3 (0.1)	0	0	0	0
毛細血管拡張症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乾皮症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
毛髪成長異常	0	3 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
中毒性皮疹	0	3 (0.1)	0	0	0	0
血管浮腫	0	2 (0.1)	0	0	0	0
びまん性脱毛症	0	2 (0.1)	0	0	0	0
皮膚灼熱感	0	2 (0.1)	0	0	0	0
痘瘡状ざ瘡	0	1 (0.0)	0	0	0	0
円形脱毛症	0	2 (0.1)	0	0	0	0
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.0)	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
結節性紅斑	0	1 (0.0)	0	0	0	0
間擦疹	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ばら色粃糠疹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
多形日光疹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
痂皮	0	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚線条	0	1 (0.0)	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.1)	0	0
多毛症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.4)	0
接触皮膚炎	0	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	1 (0.5)
汗腺炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚障害	0	1 (0.0)	0	0	0	0
手皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
爪変色	0	0	0	1 (0.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**129 (3.4)**	**46 (1.7)**	**4 (0.9)**	**6 (0.5)**	**8 (3.2)**	**3 (1.4)**
発熱	41 (1.1)	9 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.5)
疲労	15 (0.4)	12 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)
無力症	14 (0.4)	8 (0.3)	0	0	3 (1.2)	2 (0.9)
末梢性浮腫	11 (0.3)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	9 (0.2)	3 (0.1)	0	0	2 (0.8)	0
胸痛	7 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
倦怠感	6 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
末梢腫脹	6 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
悪寒	3 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
顔面浮腫	3 (0.1)	0	0	0	0	0
浮腫	3 (0.1)	0	0	0	0	0
疼痛	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
顔面腫脹	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
石灰沈着症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.0)	2 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0
死亡	1 (0.0)	0	0	0	0	0
薬物不耐性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
運動耐性低下	1 (0.0)	0	0	0	0	0
異常感	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肉芽腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
異常高熱	1 (0.0)	0	0	0	0	0
疾患	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
炎症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位紅斑	1 (0.0)	0	0	0	0	0
医薬品副作用	0	1 (0.0)	0	0	0	0
限局性浮腫	0	1 (0.0)	0	0	0	0
腫脹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
小結節	0	1 (0.0)	0	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	**116 (3.1)**	**27 (1.0)**	**2 (0.4)**	**12 (0.9)**	**3 (1.2)**	**12 (5.5)**
関節リウマチ	21 (0.6)	0	0	0	0	0
関節痛	13 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	4 (1.8)
筋痙縮	11 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
背部痛	10 (0.3)	3 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0
関節炎	8 (0.2)	0	0	0	0	0
筋肉痛	7 (0.2)	6 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.4)	0
四肢痛	6 (0.2)	6 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
頚部痛	5 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
変形性関節症	4 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
骨減少症	4 (0.1)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	4 (0.1)	0	0	0	0	0
関節腫脹	3 (0.1)	0	0	0	0	0
側腹部痛	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
筋力低下	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
ミオパチー	2 (0.1)	0	0	0	0	0
筋炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
腱鞘炎	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
滑液包炎	1 (0.0)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腱付着部症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
瘻孔	1 (0.0)	0	0	0	0	0
足変形	1 (0.0)	0	0	0	0	0
筋肉内血腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
椎間板変性症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
関節滲出液	1 (0.0)	0	0	0	0	0
筋障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
骨壊死	1 (0.0)	0	0	0	0	0
顎痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
骨膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リウマトイド結節	1 (0.0)	0	0	0	0	0
側弯症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群	1 (0.0)	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
滑膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腱炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
若年性特発性関節炎	0	0	0	0	0	7 (3.2)
線維筋痛	0	1 (0.0)	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	1 (0.1)	0	0
骨痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
肝胆道系障害	**98 (2.6)**	**9 (0.3)**	**1 (0.2)**	**9 (0.7)**	**0**	**3 (1.4)**
肝機能異常	60 (1.6)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
脂肪肝	12 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0
胆石症	7 (0.2)	0	0	0	0	0
肝損傷	5 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
薬物性肝障害	4 (0.1)	0	0	0	0	0
肝不全	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
肝障害	3 (0.1)	0	0	0	0	0
胆管炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.1)	0	0	2 (0.2)	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胆道仙痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胆道閉塞	1 (0.0)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
肝細胞損傷	1 (0.0)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	3 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0
急性肝炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肝細胞融解	0	0	0	0	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**98 (2.6)**	**22 (0.8)**	**0**	**2 (0.2)**	**0**	**1 (0.5)**
皮膚乳頭腫	7 (0.2)	11 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)
リンパ増殖性障害	5 (0.1)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
胃癌	4 (0.1)	0	0	0	0	0
浸潤性乳管癌	4 (0.1)	0	0	0	0	0
乳癌	3 (0.1)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う乳癌	3 (0.1)	0	0	0	0	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	3 (0.1)	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	3 (0.1)	0	0	0	0	0
肛門性器疣贅	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
膀胱癌	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ボーエン病	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
子宮頚部癌 *a	2 (0.1)	0	0	0	0	0
大腸腺腫	2 (0.1)	0	0	0	0	0
大顆粒性リンパ球増多症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	2 (0.1)	0	0	0	0	0
新生物	2 (0.1)	0	0	0	0	0
卵巣癌 *a	2 (0.1)	0	0	0	0	0
前立腺癌 *b	2 (0.3)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
結腸腺癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膵腺癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
副腎腺腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚良性新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
唾液腺の良性新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脳新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
結腸新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
結腸直腸癌第 4 期	1 (0.0)	0	0	0	0	0
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胆嚢腺扁平上皮癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胆嚢癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胃新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腱鞘の巨細胞腫瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
良性毛包腫瘍	1 (0.0)	0	0	0	0	0
肝新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
組織球症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
感染性新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乳管内増殖性病変	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ケラトアカントーマ	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
肺腺癌	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
肺腺癌第 4 期	1 (0.0)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リンパ性白血病	1 (0.0)	0	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
悪性神経膠腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
悪性胸水	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腹膜転移	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ミュラー管混合腫瘍 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚の新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
非角化型上咽頭癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
卵巣癌第 4 期 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膵癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う膵癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
悪性心嚢液貯留	1 (0.0)	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腎細胞癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腎新生物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (0.0)	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫 *a	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	0	1 (0.0)	0	0	0	0
真珠腫	0	1 (0.0)	0	0	0	0
アクロコルドン	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肝腺腫	0	1 (0.0)	0	0	0	0
ホジキン病	0	1 (0.0)	0	0	0	0
卵巣腺腫 *a	0	1 (0.0)	0	0	0	0
精巣癌 *b	0	1 (0.0)	0	0	0	0
血管障害	**90 (2.4)**	**19 (0.7)**	**0**	**6 (0.5)**	**0**	**0**
高血圧	57 (1.5)	8 (0.3)	0	3 (0.2)	0	0
深部静脈血栓症	16 (0.4)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
高血圧クリーゼ	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
血腫	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
起立性低血圧	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
血栓症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
大動脈硬化症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
潮紅	1 (0.0)	0	0	0	0	0
蒼白	1 (0.0)	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.0)	0	0	0	0	0
末梢静脈疾患	1 (0.0)	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リウマチ性血管炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
静脈瘤	1 (0.0)	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	3 (0.1)	0	0	0	0
ほてり	0	2 (0.1)	0	0	0	0
低血圧	0	1 (0.0)	0	0	0	0
血管炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
表在性静脈血栓症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腎および尿路障害	**62 (1.6)**	**12 (0.5)**	**1 (0.2)**	**9 (0.7)**	**0**	**0**
腎機能障害	14 (0.4)	2 (0.1)	0	0	0	0
腎不全	9 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
慢性腎臓病	8 (0.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
急性腎障害	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0
血尿	5 (0.1)	1 (0.0)	0	7 (0.5)	0	0
腎結石症	5 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
排尿困難	4 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
白血球尿	3 (0.1)	0	0	0	0	0
蛋白尿	3 (0.1)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
尿路結石	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
高窒素血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
膀胱壁肥厚	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膜性糸球体腎炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
尿路出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乏尿	1 (0.0)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
腎仙痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
腎障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腎損傷	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腎静脈血栓症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
ケトン尿	0	1 (0.0)	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
心臓障害	**50 (1.3)**	**10 (0.4)**	**1 (0.2)**	**3 (0.2)**	**0**	**0**
狭心症	8 (0.2)	0	0	0	0	0
心房細動	8 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0
動悸	7 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0
不安定狭心症	5 (0.1)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	5 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	4 (0.1)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	3 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
心不全	2 (0.1)	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	2 (0.1)	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.0)	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
慢性心不全	1 (0.0)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.0)	0	0	0	0	0
心拡大	1 (0.0)	0	0	0	0	0
心筋症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.0)	0	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.0)	0	0	0	0	0
右室不全	1 (0.0)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.0)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.0)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.0)	0	0	0	0	0
心筋炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.0)	0	0	0	0
眼障害	**43 (1.1)**	**25 (0.9)**	**5 (1.1)**	**5 (0.4)**	**0**	**1 (0.5)**
ドライアイ	5 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
白内障	4 (0.1)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
眼瞼炎	3 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
緑内障	3 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
霰粒腫	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.1)	0	0
結膜充血	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
眼脂	2 (0.1)	0	0	0	0	0
眼潰瘍	2 (0.1)	0	0	0	0	0
虹彩炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
高眼圧症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	2 (0.1)	0	0	0	0	0
霧視	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0
眼精疲労	1 (0.0)	0	0	0	0	0
結膜嚢胞	1 (0.0)	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
結膜蒼白	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.0)	6 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
上強膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.0)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.0)	4 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
角膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
眼毒性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
網膜裂孔	1 (0.0)	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.0)	0	0	0	0	0
斜視	1 (0.0)	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
眼球乾燥症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	0	2 (0.1)	0	0	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
非感染性結膜炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
眼窩周囲腫脹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
眼瞼腫脹	0	1 (0.0)	0	0	0	0
耳および迷路障害	**31 (0.8)**	**10 (0.4)**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**	**0**	**0**
回転性めまい	11 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
耳痛	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
耳鳴	3 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
感音性難聴	2 (0.1)	0	0	0	0	0
難聴	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
片耳難聴	1 (0.0)	0	0	0	0	0
耳管開放	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
耳管狭窄	1 (0.0)	0	0	0	0	0
外耳の炎症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
聴力低下	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
中耳滲出液	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乗物酔い	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
突発性難聴	1 (0.0)	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (0.0)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
耳部腫脹	0	2 (0.1)	0	0	0	0
中耳の炎症	0	1 (0.0)	0	0	0	0
耳介軟骨炎	0	1 (0.0)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**26 (0.7)**	**2 (0.1)**	**1 (0.2)**	**2 (0.2)**	**0**	**3 (1.4)**
偶発的過量投与	3 (0.1)	0	0	0	0	0
過量投与	3 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
節足動物咬傷	2 (0.1)	0	0	0	0	0
転倒	2 (0.1)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	2 (0.1)	0	0	0	0	0
脛骨骨折	2 (0.1)	0	0	0	0	0
創傷	2 (0.1)	0	0	0	0	0
第１度熱傷	1 (0.0)	0	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.0)	0	0	0	0	0
脳振盪	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.0)	0	0	0	0	0
体内異物	1 (0.0)	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.0)	0	0	0	0	0
注射に伴う反応	1 (0.0)	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.0)	0	0	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (0.0)	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (0.0)	0	0	0	0	0
処置後瘻孔	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮下血腫	1 (0.0)	0	0	0	0	0
各種物質毒性	1 (0.0)	0	0	0	0	0
創合併症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
手骨折	0	1 (0.0)	0	0	0	0
肉離れ	0	0	0	1 (0.1)	0	0
橈骨骨折	0	0	0	1 (0.1)	0	0
引っかき傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0
製品適用過誤	0	0	0	0	0	1 (0.5)
手首関節骨折	0	0	0	0	0	1 (0.5)
血管グラフト血栓症	0	1 (0.0)	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
精神障害	**25 (0.7)**	**18 (0.7)**	**1 (0.2)**	**6 (0.5)**	**3 (1.2)**	**2 (0.9)**
うつ病	8 (0.2)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
不眠症	6 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.5)
不安	3 (0.1)	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
悪夢	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.0)	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
失見当識	1 (0.0)	0	0	0	0	0
情動障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
大うつ病	1 (0.0)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.0)	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
熱恐怖症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
行動障害	0	1 (0.0)	0	0	0	0
多幸気分	0	1 (0.0)	0	0	0	0
中期不眠症	0	1 (0.0)	0	0	0	0
自殺念慮	0	1 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	1 (0.1)	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	1 (0.4)	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (0.4)	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (0.4)	0
生殖系および乳房障害	**24 (0.6)**	**4 (0.2)**	**2 (0.4)**	**8 (0.6)**	**1 (0.4)**	**0**
月経過多 *a	3 (0.1)	0	0	0	0	0
無月経 *a	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
不規則月経 *a	2 (0.1)	0	0	4 (0.5)	0	0
不正子宮出血 *a	2 (0.1)	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症 *a	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
腺筋症 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
バルトリン嚢腫 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症 *a	1 (0.1)	0	0	0	0	0
乳房過形成	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	1 (0.0)	0	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 *a	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
子宮頚管ポリープ *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
子宮内膜増殖症 *a	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
子宮内膜症 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
性器出血	1 (0.0)	0	0	0	0	0
希発月経 *a	1 (0.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
卵巣嚢胞 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
前立腺腫大 *b	1 (0.1)	0	0	0	0	0
精巣腫脹 *b	1 (0.1)	0	0	0	0	0
子宮出血 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
膣出血 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
膣潰瘍 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎 *b	0	1 (0.1)	0	0	0	0
前立腺石灰化 *b	0	1 (0.1)	0	0	0	0
月経障害 *a	0	0	1 (0.4)	0	0	0
多嚢胞性卵巣 *a	0	1 (0.1)	0	0	0	0
子宮頚外反 *a	0	0	0	1 (0.1)	0	0
子宮ポリープ *a	0	0	0	1 (0.1)	0	0
乳房痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
月経困難症*a	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外科および内科処置	**24 (0.6)**	**4 (0.2)**	**0**	**1 (0.1)**	**0**	**1 (0.5)**
抜歯	4 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0
白内障手術	2 (0.1)	0	0	0	0	0
鎮痛療法	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乳房温存手術	1 (0.0)	0	0	0	0	0
癌手術	1 (0.0)	0	0	0	0	0
胆嚢切除	1 (0.0)	0	0	0	0	0
結腸切除	1 (0.0)	0	0	0	0	0
冠動脈形成	1 (0.0)	0	0	0	0	0
冠動脈ステント挿入	1 (0.0)	0	0	0	0	0
冠動脈血行再建	1 (0.0)	0	0	0	0	0
嚢胞ドレナージ	1 (0.0)	0	0	0	0	0
歯科インプラント埋込み	1 (0.0)	0	0	0	0	0
関節注入	1 (0.0)	0	0	0	0	0
リンパ節切除	1 (0.0)	0	0	0	0	0
腫瘤切除	1 (0.0)	0	0	0	0	0
筋腫核出術 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
酸素療法	1 (0.0)	0	0	0	0	0
乳頭腫切除	1 (0.0)	0	0	0	0	0
卵管摘除 *a	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚嚢胞切除	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0	0	0
植皮	1 (0.0)	0	0	0	0	0
皮膚新生物切除	1 (0.0)	0	0	0	0	0
甲状腺結節除去	1 (0.0)	0	0	0	0	0
椎体形成術	1 (0.0)	0	0	0	0	0
手根管除圧	0	1 (0.0)	0	0	0	0
凍結療法	0	2 (0.1)	0	0	0	0
瀉血	0	0	0	1 (0.1)	0	0
滑膜切除	0	0	0	0	0	1 (0.5)
内分泌障害	**11 (0.3)**	**0**	**0**	**1 (0.1)**	**0**	**1 (0.5)**
甲状腺腫	4 (0.1)	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	2 (0.1)	0	0	0	0	0
副腎肥大	1 (0.0)	0	0	0	0	0

臨床試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性皮膚炎（成人）	アトピー性皮膚炎（小児）	円形脱毛症（成人）	円形脱毛症（青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
バセドウ病	1 (0.0)	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
甲状腺炎	1 (0.0)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
免疫系障害	**10 (0.3)**	**2 (0.1)**	**0**	**2 (0.2)**	**0**	**0**
過敏症	3 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.0)	0	0	0	0	0
アトピー	1 (0.0)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
免疫不全症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0
続発性免疫不全症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
免疫反応	0	0	0	1 (0.1)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**5 (0.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
5型高脂血症	2 (0.1)	0	0	0	0	0
あざ	1 (0.0)	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤 *b	1 (0.1)	0	0	0	0	0
2a型高脂血症	1 (0.0)	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	**2 (0.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
自然流産 *a	2 (0.1)	0	0	0	0	0

〈関節リウマチ〉
MedDRA/J version 23.1
（最終データ固定の結果）
総曝露期間：15114人・年
投与期間の中央値：1682.5日
最長投与期間：3405日
*a 女性に特有の事象のため分母を調整した（女性2983例、第I相～第III相試験）
*b 男性に特有の事象のため分母を調整した（男性787例、第I相～第III相試験）

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉
MedDRA/J version 24.1
データカットオフ日：2021年11月3日（JAHN）、2021年12月15日（JAIN）、2021年12月21日（JAIX）
総曝露期間：4628.4人・年
投与期間の中央値：587.5日
最長投与期間：1422日
*a 女性特有の事象のため母数を調整した（女性1038例、第II/III相試験）
*b 男性特有の事象のため母数を調整した（男性1598例、第II/III相試験）

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉
MedDRA/J version 25.1
データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした
総曝露期間：750.66人・年
投与期間の中央値：87週
最長投与期間：185週
*a 女性特有の事象のため母数を調整した（女性236例、第III相試験）

〈円形脱毛症（成人）〉
MedDRA/J version 25.0
データカットオフ日：2022年5月24日（JAHO）、2022年5月10日（JAIR）
総曝露期間：2217.9人・年
投与期間の中央値：591.0日
最長投与期間：1322日
*a 女性特有の事象のため母数を調整した（女性804例、第II/III相試験）
*b 男性特有の事象のため母数を調整した（男性499例、第II/III相試験）

〈円形脱毛症（12歳以上18歳未満の青少年）〉
MedDRA/J version 28.0
データカットオフ日：2025年4月15日
総曝露期間：294.8人・年
投与期間の中央値：70.86週
最長投与期間：108.1週
*a　女性特有の事象のため母数を調整した（女性122例、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〉
MedDRA/J version 24.1
データカットオフ：2022年中間解析時点
総曝露期間：325.7人・年
投与期間の中央値：546.0.日
最長投与期間：1010日
*a　女性特有の事象のため母数を調整した（女性152例、第Ⅲ相試験）

表　国内外臨床試験においてみられた副作用の発現例数及び割合（日本人集団）

〈関節リウマチ〉

長期継続試験を含む国内外臨床試験 10 試験[注 1)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された日本人の関節リウマチ患者 514 例中 428 例（83.3%）に副作用がみられた（総曝露期間 1862 人・年、投与期間の中央値 1296.0 日、最長投与期間 2596 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉

長期継続試験を含む国内外臨床試験 8 試験[注 2)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された日本人の成人アトピー性皮膚炎患者 352 例中 125 例（35.5%）に副作用がみられた（総曝露期間 828.2 人・年、投与期間の中央値 1058.0 日、最長投与期間 1394 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉

長期継続期間を含む国内外臨床試験[注 3)]の解析において 1 回以上バリシチニブが投与された日本人の小児アトピー性皮膚炎患者 35 例中 9 例（25.7%）に副作用がみられた（総曝露期間 67.02 人・年、投与期間の中央値 105 週、最長投与期間 144 週）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈円形脱毛症（成人）〉

長期継続期間を含む国内外臨床試験 2 試験[注 4)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された日本人の成人円形脱毛症患者 53 例中 28 例（52.8%）に副作用がみられた（総曝露期間 109.9 人・年、投与期間の中央値 834.0 日、最長投与期間 1273 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈円形脱毛症（12 歳以上 18 歳未満の青少年）〉

長期継続期間を含む国内外臨床試験[注 5)]の解析において 1 回以上バリシチニブが投与された日本人の青少年円形脱毛症患者 16 例中 10 例（62.5%）に副作用がみられた（総曝露期間 19.0 人・年、投与期間の中央値 58.71 週、最長投与期間 87.9 週）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

長期継続試験を含む国内外臨床試験 2 試験[注 6)]の併合解析において 1 回以上バリシチニブが投与された日本人の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 25 例中 5 例（20.0%）に副作用がみられた（総曝露期間 38.0 人・年、投与期間の中央値 537.0 日、最長投与期間 991 日）。副作用の発現例数及び割合は下表のとおりであった。

注 1）JADA／JADY 試験、JADB 試験、JADC 試験、JADN 試験、JADV／JADY 試験、JADW／JADY 試験、JADX／JADY 試験、JADZ／JADY 試験、JAGS／JADY 試験
注 2）JAHG 試験、JAHL／JAHN 試験、JAHM／JAHN 試験、JAIN 試験、JAIY／JAHN 試験験
注 3）JAIP 試験
注 4）JAHO 試験、JAIR 試験
注 5）JAIO 試験
注 6）JAHV 試験、JAHX 試験

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
評価対象例数	514	352	35	53	16	25
副作用発現例数	428 (83.3)	125 (35.5)	9 (25.7)	28 (52.8)	10 (62.5)	5 (20.0)
感染症および寄生虫症	**319 (62.1)**	**84 (23.9)**	**7 (20.0)**	**13 (24.5)**	**5 (31.3)**	**0**
上咽頭炎	139 (27.0)	20 (5.7)	0	3 (5.7)	2 (12.5)	0
帯状疱疹	100 (19.5)	18 (5.1)	2 (5.7)	3 (5.7)	0	0
インフルエンザ	38 (7.4)	3 (0.9)	0	0	3 (18.8)	0
気管支炎	33 (6.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
咽頭炎	30 (5.8)	2 (0.6)	0	0	0	0
上気道感染	29 (5.6)	3 (0.9)	1 (2.9)	0	1 (6.3)	0
口腔ヘルペス	22 (4.3)	10 (2.8)	0	1 (1.9)	0	0
肺炎	20 (3.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
膀胱炎	17 (3.3)	0	0	0	0	0
胃腸炎	17 (3.3)	0	0	1 (1.9)	0	0
単純ヘルペス	11 (2.1)	15 (4.3)	0	3 (5.7)	0	0
歯肉炎	10 (1.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
感染性腸炎	8 (1.6)	0	0	0	0	0
足部白癬	8 (1.6)	3 (0.9)	1 (2.9)	0	0	0
扁桃炎	8 (1.6)	3 (0.9)	0	0	0	0
結膜炎	7 (1.4)	2 (0.6)	0	0	0	0
歯周炎	7 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
副鼻腔炎	7 (1.4)	0	0	0	0	0
爪囲炎	6 (1.2)	0	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	5 (1.0)	0	0	0	0	0
毛包炎	5 (1.0)	14 (4.0)	0	0	0	0
白癬感染	5 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	4 (0.8)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	4 (0.8)	0	0	0	0	0
尿路感染	4 (0.8)	3 (0.9)	0	0	0	0
蜂巣炎	3 (0.6)	5 (1.4)	0	0	0	0
陰部ヘルペス	3 (0.6)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (0.6)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	3 (0.6)	0	0	0	0	0
虫垂炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
細菌性膀胱炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
憩室炎	2 (0.4)	0	0	1 (1.9)	0	0
ヘリコバクター性胃炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	2 (0.4)	0	0	0	0	0
麦粒腫	2 (0.4)	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0	0
喉頭炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.4)	2 (0.6)	0	0	0	0
骨髄炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
中耳炎	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
百日咳	2 (0.4)	0	0	0	0	0
歯髄炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 *a	2 (0.5)	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アデノイド咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アスペルギルス感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
菌血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
細菌性外陰腟炎 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
細菌尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0
バルトリン腺炎 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
体部白癬	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
クラミジア感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
感染性胆管炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
歯瘻	1 (0.2)	0	0	0	0	0
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ウイルス性脳炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
細菌性腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
真菌性爪囲炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.2)	3 (0.9)	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
手足口病	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ヘルペス眼感染	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0
感染性胸水	1 (0.2)	0	0	0	0	0
感染性腱鞘炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
迷路炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
大腸感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.2)	7 (2.0)	0	0	0	0
慢性中耳炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
歯冠周囲炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
根管感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
敗血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2)	2 (0.6)	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
細菌性扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
細菌感染	0	6 (1.7)	0	0	0	0
丹毒	0	3 (0.9)	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	3 (0.9)	0	1 (1.9)	0	0
角膜感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
耳感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
類丹毒	0	1 (0.3)	0	0	0	0
感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
扁桃周囲炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腰筋膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚細菌感染	0	3 (0.9)	0	0	0	0
股部白癬	0	1 (0.3)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	2 (5.7)	0	0	0
ヘルペス性状湿疹	0	6 (1.7)	1 (2.9)	0	0	0
膿痂疹	0	2 (0.6)	0	0	0	0
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.3)	0	0	0	0
COVID－19肺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
細菌性耳感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
性器カンジダ症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
COVID－19	0	0	0	1 (1.9)	0	0
臨床検査	**141 (27.4)**	**21 (6.0)**	**0**	**9 (17.0)**	**2 (12.5)**	**0**

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	52 (10.1)	4 (1.1)	0	1 (1.9)	0	0
リンパ球数減少	34 (6.6)	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0	0
細胞マーカー増加	10 (1.9)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.8)	4 (1.1)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	9 (1.8)	1 (0.3)	0	3 (5.7)	1 (6.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.6)	6 (1.7)	0	1 (1.9)	0	0
肝機能検査異常	8 (1.6)	0	0	0	0	0
白血球数減少	8 (1.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	7 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	6 (1.2)	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	4 (0.8)	0	0	0	0	0
B型肝炎DNA測定陽性	4 (0.8)	0	0	0	0	0
体重増加	4 (0.8)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.6)	0	0	0	0	0
好中球数減少	3 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
脂質異常	2 (0.4)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中β－D－グルカン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心電図ST－T部分異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
上部消化管内視鏡検査	1 (0.2)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肝酵素異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0
B型肝炎DNA増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0
骨髄球存在	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血小板数増加	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	1 (6.3)	0
腎機能検査異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0	0	3 (5.7)	0	0
血中尿酸増加	0	2 (0.6)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
血中免疫グロブリンE増加	0	2 (0.6)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
赤血球数減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**96 (18.7)**	**6 (1.7)**	**0**	**4 (7.5)**	**0**	**0**
高脂血症	35 (6.8)	0	0	1 (1.9)	0	0
高コレステロール血症	27 (5.3)	2 (0.6)	0	2 (3.8)	0	0

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
脂質異常症	26 (5.1)	2 (0.6)	0	1 (1.9)	0	0
高尿酸血症	3 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0	0
肥満	2 (0.4)	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.2)	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0	0	1 (1.9)	0	0
低アルブミン血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
低蛋白血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高血糖	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胃腸障害	**95 (18.5)**	**7 (2.0)**	**1 (2.9)**	**4 (7.5)**	**1 (6.3)**	**0**
口内炎	23 (4.5)	0	1 (2.9)	0	0	0
悪心	14 (2.7)	1 (0.3)	0	2 (3.8)	1 (6.3)	0
便秘	11 (2.1)	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0	0
腹部不快感	10 (1.9)	2 (0.6)	0	1 (1.9)	0	0
下痢	6 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
齲歯	5 (1.0)	0	0	0	0	0
腸炎	5 (1.0)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (1.0)	0	0	0	0	0
消化不良	4 (0.8)	0	0	0	0	0
上腹部痛	3 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
慢性胃炎	3 (0.6)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	3 (0.6)	0	0	0	0	0
胃炎	3 (0.6)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (0.4)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	0	0	0	0	0
歯周病	2 (0.4)	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
憩室穿孔	1 (0.2)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
おくび	1 (0.2)	0	0	0	0	0
軟便	1 (0.2)	0	0	0	0	0
食中毒	1 (0.2)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胃酸過多	1 (0.2)	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.2)	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
歯嚢胞	0	1 (0.3)	0	0	0	0

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
痔核	0	1 (0.3)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**75 (14.6)**	**5 (1.4)**	**1 (2.9)**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
リンパ球減少症	40 (7.8)	0	1 (2.9)	0	0	0
貧血	15 (2.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
白血球減少症	14 (2.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
好中球減少症	6 (1.2)	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0	0
鉄欠乏性貧血	4 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
リンパ節症	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
リンパ球増加症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
血小板増加症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
大球性貧血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.2)	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
リンパ節炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**69 (13.4)**	**3 (0.9)**	**0**	**0**	**0**	**0**
上気道の炎症	32 (6.2)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	11 (2.1)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	9 (1.8)	0	0	0	0	0
咳嗽	5 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
咳喘息	2 (0.4)	0	0	0	0	0
器質化肺炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
喘息	1 (0.2)	0	0	0	0	0
無気肺	1 (0.2)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胸膜炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
自然気胸	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.2)	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肺陰影	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	**59 (11.5)**	**3 (0.9)**	**0**	**2 (3.8)**	**0**	**1 (4.0)**
肝機能異常	46 (8.9)	3 (0.9)	0	1 (1.9)	0	1 (4.0)
脂肪肝	7 (1.4)	0	0	0	0	0
胆管炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
胆石症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
肝障害	2 (0.4)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
肝損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (1.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**38 (7.4)**	**18 (5.1)**	**2 (5.7)**	**2 (3.8)**	**1 (6.3)**	**1 (4.0)**
発疹	9 (1.8)	0	0	0	0	0
ざ瘡	6 (1.2)	6 (1.7)	1 (2.9)	1 (1.9)	1 (6.3)	1 (4.0)
湿疹	6 (1.2)	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0	0
蕁麻疹	3 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
嚢胞性ざ瘡	2 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0
掌蹠膿疱症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
光線角化症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
脱毛症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0
皮下出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
丘疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	4 (1.1)	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	2 (0.6)	0	0	0	0
血管浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚腫瘤	0	1 (0.3)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**33 (6.4)**	**6 (1.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
リンパ増殖性障害	5 (1.0)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う乳癌	3 (0.6)	0	0	0	0	0
胃癌	3 (0.6)	0	0	0	0	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	2 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	2 (0.4)	5 (1.4)	0	0	0	0
膀胱癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ボーエン病	1 (0.2)	0	0	0	0	0
乳癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
子宮頚部癌 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大腸腺腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
結腸新生物	1 (0.2)	0	0	0	0	0
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	1 (0.2)	0	0	0	0	0

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
組織球症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
大顆粒性リンパ球増多症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
卵巣癌 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
膵癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う膵癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
前立腺癌 *b	1 (0.8)	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腎細胞癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0
真珠腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
ホジキン病	0	1 (0.3)	0	0	0	0
神経系障害	**28 (5.4)**	**6 (1.7)**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (6.3)**	**0**
ヘルペス後神経痛	9 (1.8)	0	0	0	0	0
頭痛	6 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (0.6)	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
脳微小出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
脳血栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肘部管症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0	0	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.2)	0	0	1 (1.9)	0	0
脊髄症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
神経痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
パーキンソン病	1 (0.2)	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	1 (0.2)	0	0	0	0	0
三叉神経痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
健忘	0	1 (0.3)	0	0	0	0
傾眠	0	1 (0.3)	0	0	1 (6.3)	0
味覚障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	1 (1.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**20 (3.9)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (8.0)**
背部痛	4 (0.8)	0	0	0	0	0
関節リウマチ	4 (0.8)	0	0	0	0	0
変形性関節症	3 (0.6)	0	0	0	0	0
筋痙縮	2 (0.4)	0	0	0	0	0

臨床試験(日本人集団) 副作用の種類	発現例数(%)					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症 (成人)	円形脱毛症 (青少年)	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
関節炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
滑液包炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腱付着部症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
足変形	1 (0.2)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
骨膜炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
若年性特発性関節炎	0	0	0	0	0	2 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**17 (3.3)**	**4 (1.1)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**0**
発熱	7 (1.4)	0	0	0	1 (6.3)	0
倦怠感	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
浮腫	2 (0.4)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0	0	0
胸痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0
疲労	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
肉芽腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
心臓障害	**11 (2.1)**	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
心室性期外収縮	4 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
狭心症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.4)	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	0	0	0
不安定狭心症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0
慢性心不全	1 (0.2)	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血管障害	**11 (2.1)**	**2 (0.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**
高血圧	8 (1.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0
眼障害	**9 (1.8)**	**2 (0.6)**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
ドライアイ	3 (0.6)	0	0	0	0	0
眼精疲労	1 (0.2)	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.2)	0	0	0	0	0
霰粒腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (1.9)	0	0
眼脂	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高眼圧症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0

臨床試験(日本人集団) 副作用の種類	発現例数(%)					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎(成人)	アトピー性 皮膚炎(小児)	円形脱毛症 (成人)	円形脱毛症 (青少年)	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
網膜静脈閉塞	1 (0.2)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼瞼炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	**9 (1.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
腎機能障害	5 (1.0)	0	0	0	0	0
腎結石症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
急性腎障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腎損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	**9 (1.8)**	**2 (0.6)**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.0)**
抜歯	3 (0.6)	0	0	0	0	0
癌手術	1 (0.2)	0	0	0	0	0
白内障手術	1 (0.2)	0	0	0	0	0
結腸切除	1 (0.2)	0	0	0	0	0
リンパ節切除	1 (0.2)	0	0	0	0	0
筋腫核出術 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
酸素療法	1 (0.2)	0	0	0	0	0
乳頭腫切除	1 (0.2)	0	0	0	0	0
皮膚嚢胞切除	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
植皮	1 (0.2)	0	0	0	0	0
滑膜切除	0	0	0	0	0	1 (4.0)
凍結療法	0	1 (0.3)	0	0	0	0
耳および迷路障害	**7 (1.4)**	**2 (0.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**
感音性難聴	2 (0.4)	0	0	0	0	0
耳管開放	1 (0.2)	0	0	0	0	0
耳管狭窄	1 (0.2)	0	0	0	0	0
突発性難聴	1 (0.2)	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.2)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
乗物酔い	0	1 (0.3)	0	0	0	0
内分泌障害	**5 (1.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
甲状腺腫	3 (0.6)	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**4 (0.8)**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
偶発的過量投与	2 (0.4)	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0
過量投与	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	0	1 (1.9)	0	0
生殖系および乳房障害	**4 (0.8)**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
腺筋症 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
子宮頚管ポリープ *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0

臨床試験（日本人集団） 副作用の種類	発現例数（%）					
	関節リウマチ	アトピー性 皮膚炎（成人）	アトピー性 皮膚炎（小児）	円形脱毛症 （成人）	円形脱毛症 （青少年）	多関節に活動性を 有する若年性 特発性関節炎
子宮内膜増殖症 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
子宮内膜症 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
子宮出血 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症 *a	1 (0.3)	0	0	0	0	0
不規則月経 *a	0	0	0	1 (2.8)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**3 (0.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
あざ	1 (0.2)	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤 *b	1 (0.8)	0	0	0	0	0
2a型高脂血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
免疫系障害	**2 (0.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.2)	0	0	0	0	0
続発性免疫不全症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
精神障害	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
不眠症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
行動障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0

〈関節リウマチ〉
MedDRA/J version 23.1
（最終データ固定の結果）
総曝露期間：1862人・年
投与期間の中央値：1296.0日
最長投与期間：2596日
*a 女性に特有の事象のため分母を調整した（女性392例、第I相～第III相試験）
*b 男性に特有の事象のため分母を調整した（男性122例、第I相～第III相試験）

〈アトピー性皮膚炎（成人）〉
MedDRA/J version 24.1
データカットオフ日：2021年11月3日 （JAHN）、2021年12月15日 （JAIN）、2021年12月21日 （JAIX）
総曝露期間：828.2人・年
投与期間の中央値：1058.0日
最長投与期間：1394日
*a 女性特有の事象のため母数を調整した（女性89例、第II/III相試験）
*b 男性特有の事象のため母数を調整した（男性263例、第II/III相試験）

〈アトピー性皮膚炎（小児）〉
MedDRA/J version 25.1
データカットオフは最後の被験者が投与52週に達した時点とした
総曝露期間：67.02人・年
投与期間の中央値 ： 105週
最長投与期間：144週

〈円形脱毛症（成人）〉
MedDRA/J version 25.0
データカットオフ日：2022年5月24日 （JAHO）、2022年5月10日 （JAIR）
総曝露期間：109.9人・年
投与期間の中央値：834.0日
最長投与期間：1273日
*a 女性特有の事象のため母数を調整した（女性36例、第II/III相試験）
*b 男性特有の事象のため母数を調整した（男性17例、第II/III相試験）

〈円形脱毛症（12歳以上18歳未満の青少年）〉
MedDRA/J version 26.1
データカットオフ日：2024年9月10日
総曝露期間：19.0人・年
投与期間の中央値：58.71週
最長投与期間：87.9週

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
MedDRA/J version 24.1
データカットオフ：2022年中間解析時点
総曝露期間：38.0人・年
投与期間の中央値：537.0日
最長投与期間：991日

表　関節リウマチ患者を対象とした国内外第 II/III 相試験 4 試験[注)]において試験開始から 16 週までにみられた副作用の発現例数及び割合（全体集団）

注）JADA 試験(12 週)、JADN 試験(12 週)、JADW 試験、JADX 試験

第 II/III 相試験（全体集団）副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
評価対象例数	551	479	479
副作用発現例数（%）	121 (22.0)	122 (25.5)	148 (30.9)
血液およびリンパ系障害	**6 (1.1)**	**11 (2.3)**	**6 (1.3)**
好中球減少症	0	0	2 (0.4)
貧血	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ球減少症	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
単球減少症	0	0	1 (0.2)
血小板増加症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.2)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.2)	0
リンパ球増加症	0	2 (0.4)	0
好中球増加症	1 (0.2)	0	0
心臓障害	**0**	**2 (0.4)**	**0**
徐脈	0	1 (0.2)	0
頻脈	0	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	**2 (0.4)**	**3 (0.6)**	**2 (0.4)**
難聴	0	0	1 (0.2)
乗物酔い	0	0	1 (0.2)
中耳滲出液	1 (0.2)	0	0
回転性めまい	1 (0.2)	3 (0.6)	0
眼障害	**3 (0.5)**	**2 (0.4)**	**0**
白内障	0	1 (0.2)	0
結膜障害	1 (0.2)	0	0
結膜出血	1 (0.2)	0	0
眼脂	0	1 (0.2)	0
緑内障	0	1 (0.2)	0
霧視	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	**24 (4.4)**	**29 (6.1)**	**30 (6.3)**
悪心	8 (1.5)	7 (1.5)	6 (1.3)
下痢	7 (1.3)	7 (1.5)	5 (1.0)
腹痛	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)
上腹部痛	0	4 (0.8)	3 (0.6)
便秘	4 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.6)
消化不良	0	1 (0.2)	3 (0.6)

第 II/III 相試験（全体集団）副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
口内乾燥	1 (0.2)	0	2 (0.4)
放屁	0	0	2 (0.4)
腹部膨満	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
腸炎	0	0	1 (0.2)
消化管運動障害	0	0	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.2)
口内炎	0	3 (0.6)	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
腹部不快感	2 (0.4)	2 (0.4)	0
アフタ性口内炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
慢性胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
白色便	0	1 (0.2)	0
胃出血	0	1 (0.2)	0
胃炎	1 (0.2)	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	0	0
吐血	0	1 (0.2)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	0
舌潰瘍	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (2.2)**	**8 (1.7)**	**6 (1.3)**
疲労	4 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)
倦怠感	1 (0.2)	0	2 (0.4)
無力症	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
悪寒	1 (0.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.2)	0
小結節	1 (0.2)	0	0
発熱	2 (0.4)	3 (0.6)	0
肝胆道系障害	**2 (0.4)**	**2 (0.4)**	**1 (0.2)**
肝機能異常	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
胆嚢炎	1 (0.2)	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**1 (0.2)**
過敏症	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	**41 (7.4)**	**49 (10.2)**	**54 (11.3)**
上気道感染	8 (1.5)	7 (1.5)	10 (2.1)

第 II/III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
帯状疱疹	1 (0.2)	5 (1.0)	9 (1.9)
鼻咽頭炎	8 (1.5)	7 (1.5)	9 (1.9)
気管支炎	7 (1.3)	6 (1.3)	3 (0.6)
咽頭炎	0	6 (1.3)	3 (0.6)
気道感染	1 (0.2)	0	3 (0.6)
副鼻腔炎	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
尿路感染	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)
無症候性細菌尿	0	0	2 (0.4)
真菌感染	0	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
百日咳	0	0	2 (0.4)
ウイルス感染	0	0	2 (0.4)
四肢膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.2)
細菌感染	0	0	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)
膀胱炎	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
毛包炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
インフルエンザ	1 (0.2)	0	1 (0.2)
大葉性肺炎	0	0	1 (0.2)
下気道感染	0	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	0	2 (0.4)	1 (0.2)
外陰部膿瘍 *b	0	0	1 (0.3)
創傷感染	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	1 (0.2)	0
憩室炎	0	1 (0.2)	0
麦粒腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0
椎間板炎	0	1 (0.2)	0
肺感染	0	1 (0.2)	0
爪感染	0	1 (0.2)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0	0
鼻炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0
副鼻腔気管支炎	0	1 (0.2)	0
扁桃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
歯感染	1 (0.2)	0	0
細菌性上気道感染	0	1 (0.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2)	0
外陰部腟カンジダ症 *b	0	1 (0.3)	0
外陰腟真菌感染 *b	1 (0.2)	0	0
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (0.2)**
過量投与	0	0	1 (0.2)
臨床検査	**16 (2.9)**	**19 (4.0)**	**42 (8.8)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)	5 (1.0)	16 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	2 (0.4)	8 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	0	3 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	0	3 (0.6)
リンパ球数減少	0	2 (0.4)	3 (0.6)
好中球数減少	0	0	3 (0.6)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
糸球体濾過率減少	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
肝機能検査異常	0	1 (0.2)	2 (0.4)
白血球数減少	2 (0.4)	0	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.2)
血中カルシウム増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.2)
脂質異常	0	0	1 (0.2)
血小板数増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
赤血球数減少	0	1 (0.2)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
体重減少	2 (0.4)	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中尿素増加	2 (0.4)	0	0
免疫グロブリン減少	1 (0.2)	0	0
好中球数増加	0	1 (0.2)	0
網状赤血球数増加	0	1 (0.2)	0

第 II/III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
代謝および栄養障害	**9 (1.6)**	**14 (2.9)**	**21 (4.4)**
高コレステロール血症	4 (0.7)	3 (0.6)	10 (2.1)
高脂血症	0	2 (0.4)	5 (1.0)
食欲減退	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
脂質異常症	0	5 (1.0)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0	1 (0.2)
高尿酸血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
食欲亢進	0	1 (0.2)	1 (0.2)
中心性肥満	1 (0.2)	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**9 (1.6)**	**1 (0.2)**	**5 (1.0)**
関節痛	1 (0.2)	0	2 (0.4)
背部痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)
関節リウマチ	2 (0.4)	0	1 (0.2)
骨痛	1 (0.2)	0	0
関節滲出液	1 (0.2)	0	0
筋痙縮	2 (0.4)	0	0
ミオパチー	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**
化膿性肉芽腫	0	0	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	**16 (2.9)**	**14 (2.9)**	**13 (2.7)**
頭痛	9 (1.6)	11 (2.3)	8 (1.7)
浮動性めまい	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)
平衡障害	0	0	1 (0.2)
手根管症候群	0	0	1 (0.2)
神経痛	0	0	1 (0.2)
味覚異常	0	1 (0.2)	0
嗜眠	1 (0.2)	0	0
錯感覚	4 (0.7)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.2)	0
傾眠	1 (0.2)	1 (0.2)	0
くも膜下出血	1 (0.2)	0	0
精神障害	**3 (0.5)**	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**
不眠症	0	0	1 (0.2)
悪夢	0	0	1 (0.2)
不安	1 (0.2)	0	0

第 II/III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
錯乱状態	1 (0.2)	0	0
うつ病	0	1 (0.2)	0
情動障害	1 (0.2)	0	0
易刺激性	1 (0.2)	0	0
気分変化	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	**1 (0.2)**	**3 (0.6)**	**3 (0.6)**
急性腎不全	0	0	1 (0.2)
排尿困難	0	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球尿	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血尿	0	1 (0.2)	0
頻尿	1 (0.2)	0	0
腎機能障害	0	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**
無月経 *b	1 (0.2)	0	2 (0.5)
不正子宮出血 *b	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (1.1)**	**6 (1.3)**	**5 (1.0)**
アレルギー性呼吸器疾患	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	2 (0.4)	1 (0.2)
胸水	0	0	1 (0.2)
上気道の炎症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
喘鳴	0	0	1 (0.2)
咳嗽	3 (0.5)	1 (0.2)	0
呼吸困難	2 (0.4)	0	0
喀血	1 (0.2)	0	0
肺嚢胞	1 (0.2)	0	0
肺高血圧症	0	1 (0.2)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2)	0
鼻漏	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**10 (1.8)**	**6 (1.3)**	**16 (3.3)**
脱毛症	3 (0.5)	0	6 (1.3)
ざ瘡	0	0	3 (0.6)
発疹	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)
皮膚萎縮	0	0	2 (0.4)
皮膚病変	0	0	2 (0.4)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.2)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.2)
水疱	1 (0.2)	1 (0.2)	0
皮膚炎	1 (0.2)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.2)	0	0
紅斑	0	1 (0.2)	0

第 II/III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
嵌入爪	0	1 (0.2)	0
爪床出血	0	1 (0.2)	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0
そう痒症	2 (0.4)	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	1 (0.2)	0	0
乾癬	0	1 (0.2)	0

MedDRA version 18.0

*a 男性に特有の事象のため分母を調整した
（男性：プラセボ93例、2 mg 93例、4 mg 88例、第II/III相試験）
*b 女性に特有の事象のため分母を調整した
（女性：プラセボ458例、2 mg386例、4 mg 391例、第II/III相試験）

表　アトピー性皮膚炎患者（成人）を対象とした国内外第 II/III 相試験[注)]において試験開始から 16 週までにみられた副作用の発現例数及び割合（全体集団）

注）JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験、JAIN 試験、JAIY 試験

第 II/III 相試験（全体集団）副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
評価対象例数	743	576	489
副作用発現例数（%）	106 (14.3)	122 (21.2)	112 (22.9)
感染症および寄生虫症	**55 (7.4)**	**61 (10.6)**	**49 (10.0)**
上咽頭炎	14 (1.9)	14 (2.4)	15 (3.1)
単純ヘルペス	6 (0.8)	7 (1.2)	8 (1.6)
上気道感染	5 (0.7)	7 (1.2)	7 (1.4)
口腔ヘルペス	3 (0.4)	4 (0.7)	4 (0.8)
鼻炎	2 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.8)
毛包炎	3 (0.4)	5 (0.9)	3 (0.6)
尿路感染	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.6)
インフルエンザ	0	1 (0.2)	2 (0.4)
カポジ水痘様発疹	0	0	2 (0.4)
細菌感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘルペス性状湿疹	2 (0.3)	0	1 (0.2)
丹毒	3 (0.4)	0	1 (0.2)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
中耳炎	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	0	1 (0.2)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.2)
皮膚感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0	2 (0.3)	1 (0.2)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.2)
足部白癬	0	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.1)	0	0
気管支炎	0	1 (0.2)	0
よう	0	1 (0.2)	0
蜂巣炎	3 (0.4)	1 (0.2)	0
膀胱炎	0	2 (0.3)	0
耳感染	0	3 (0.5)	0
トキソプラズマ性眼感染	1 (0.1)	0	0
せつ	0	1 (0.2)	0
胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0
帯状疱疹	3 (0.4)	6 (1.0)	0
膿痂疹	1 (0.1)	1 (0.2)	0
喉頭炎	1 (0.1)	0	0

第 II/III 相試験（全体集団）副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
咽頭炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0
肺炎	1 (0.1)	0	0
膿皮症	0	1 (0.2)	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.2)	0
気道感染	1 (0.1)	2 (0.3)	0
副鼻腔炎	2 (0.3)	1 (0.2)	0
重複感染	1 (0.1)	0	0
梅毒	0	1 (0.2)	0
腟感染[*b]	0	1 (0.5)	0
ウイルス性上気道感染	3 (0.4)	0	0
臨床検査	**10 (1.3)**	**12 (2.1)**	**24 (4.9)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.4)	4 (0.7)	8 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (0.8)
体重増加	0	2 (0.3)	3 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.3)	2 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (0.1)	3 (0.5)	2 (0.4)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	2 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.1)	0	2 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.2)
血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.3)	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ球数異常	0	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.1)	0	1 (0.2)
赤血球数減少	0	0	1 (0.2)
白血球数減少	0	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0	0
血圧低下	1 (0.1)	0	0
血中尿酸増加	0	1 (0.2)	0
腸通過時間延長	0	1 (0.2)	0
脂質増加	1 (0.1)	0	0
好中球数減少	0	1 (0.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0	0
胃腸障害	**18 (2.4)**	**23 (4.0)**	**23 (4.7)**
下痢	7 (0.9)	3 (0.5)	9 (1.8)
上腹部痛	2 (0.3)	4 (0.7)	8 (1.6)
腹痛	1 (0.1)	4 (0.7)	2 (0.4)
消化不良	0	1 (0.2)	2 (0.4)

第 II/III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
腹部不快感	0	0	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
排便回数増加	0	0	1 (0.2)
胃炎	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	1 (0.1)	5 (0.9)	1 (0.2)
嘔吐	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.1)	0	0
便秘	1 (0.1)	2 (0.3)	0
口内乾燥	0	1 (0.2)	0
嚥下障害	1 (0.1)	0	0
軟便	1 (0.1)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.3)	0
歯痛	1 (0.1)	0	0
神経系障害	**10 (1.3)**	**14 (2.4)**	**14 (2.9)**
頭痛	5 (0.7)	7 (1.2)	12 (2.5)
浮動性めまい	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
錯感覚	0	0	1 (0.2)
傾眠	3 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚消失	0	1 (0.2)	0
嗜眠	0	1 (0.2)	0
片頭痛	0	2 (0.3)	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.2)	0
味覚障害	1 (0.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**13 (1.7)**	**16 (2.8)**	**13 (2.7)**
ざ瘡	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
アトピー性皮膚炎	3 (0.4)	4 (0.7)	2 (0.4)
そう痒症	0	0	2 (0.4)
中毒性皮疹	0	1 (0.2)	2 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.2)
毛髪成長異常	1 (0.1)	0	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2)
皮膚灼熱感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
日光皮膚炎	0	0	1 (0.2)
痘瘡状ざ瘡	0	1 (0.2)	0
脱毛症	0	1 (0.2)	0
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.2)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.1)	0	0
びまん性脱毛症	0	1 (0.2)	0
湿疹	2 (0.3)	0	0
紅斑	1 (0.1)	0	0
多汗症	1 (0.1)	0	0
間擦疹	0	1 (0.2)	0
寝汗	1 (0.1)	0	0

第 II/III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
多形日光疹	0	1 (0.2)	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.2)	0
皮膚腫瘤	0	1 (0.2)	0
角層下膿疱性皮膚症	1 (0.1)	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	**8 (1.1)**	**4 (0.7)**	**8 (1.6)**
リンパ球減少症	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.6)
リンパ節症	2 (0.3)	0	2 (0.4)
好中球減少症	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
好酸球増加症	0	0	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.1)	0	1 (0.2)
血小板増加症	0	0	1 (0.2)
大球性貧血	0	1 (0.2)	0
出血性素因	0	1 (0.2)	0
リンパ節炎	1 (0.1)	0	0
正球性貧血	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (1.2)**	**8 (1.4)**	**5 (1.0)**
疲労	3 (0.4)	4 (0.7)	3 (0.6)
胸部不快感	0	0	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0	1 (0.2)
無力症	1 (0.1)	2 (0.3)	0
倦怠感	0	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	1 (0.1)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.1)	0	0
末梢腫脹	2 (0.3)	0	0
発熱	0	1 (0.2)	0
眼障害	**1 (0.1)**	**3 (0.5)**	**4 (0.8)**
眼そう痒症	0	0	2 (0.4)
非感染性結膜炎	0	0	1 (0.2)
霧視	0	0	1 (0.2)
結膜充血	0	1 (0.2)	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)	0
ドライアイ	1 (0.1)	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (0.3)**	**8 (1.4)**	**4 (0.8)**
咳嗽	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.4)
鼻閉	0	0	1 (0.2)
肺塞栓症	0	0	1 (0.2)
喘鳴	0	0	1 (0.2)
喘息	0	1 (0.2)	0
鼻出血	0	1 (0.2)	0
しゃっくり	0	1 (0.2)	0
口腔咽頭痛	0	3 (0.5)	0
鼻漏	1 (0.1)	0	0

第 II/III 相試験(全体集団) 副作用の種類	発現例数(%)		
	プラセボ	2 mg	4 mg
咽喉刺激感	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	**3 (0.4)**	**5 (0.9)**	**3 (0.6)**
高脂血症	0	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高尿酸血症	0	0	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.1)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.1)	0	0
高コレステロール血症	0	2 (0.3)	0
高カリウム血症	1 (0.1)	0	0
過食	0	1 (0.2)	0
低血糖	0	1 (0.2)	0
血管障害	**1 (0.1)**	**0**	**3 (0.6)**
ほてり	0	0	2 (0.4)
低血圧	0	0	1 (0.2)
高血圧	1 (0.1)	0	0
心臓障害	**1 (0.1)**	**0**	**1 (0.2)**
動悸	0	0	1 (0.2)
洞性頻脈	1 (0.1)	0	0
耳および迷路障害	**4 (0.5)**	**0**	**1 (0.2)**
耳部腫脹	0	0	1 (0.2)
耳不快感	2 (0.3)	0	0
外耳の炎症	1 (0.1)	0	0
回転性めまい	1 (0.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**2 (0.3)**	**4 (0.7)**	**1 (0.2)**
筋痙縮	0	0	1 (0.2)
側腹部痛	0	1 (0.2)	0
筋骨格痛	1 (0.1)	0	0
筋肉痛	0	1 (0.2)	0
頚部痛	0	1 (0.2)	0
四肢痛	1 (0.1)	1 (0.2)	0
精神障害	**1 (0.1)**	**5 (0.9)**	**1 (0.2)**
抑うつ気分	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不眠症	1 (0.1)	2 (0.3)	0
中期不眠症	0	1 (0.2)	0
睡眠障害	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1 (0.2)**
血尿	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**
高ビリルビン血症	0	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**2 (0.3)**	**1 (0.2)**	**0**
ボーエン病	1 (0.1)	0	0
真珠腫	0	1 (0.2)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1)	0	0

MedDRA version 22.1

*a 男性に特有の事象のため分母を調整した
(男性:プラセボ445例、2 mg 371例、4 mg 319例、第II/III相試験)

*b 女性に特有の事象のため分母を調整した
(女性:プラセボ298例、2 mg205例、4 mg 170例、第II/III相試験)

表　アトピー性皮膚炎患者(小児)を対象とした国内外第 III 相試験(JAIP 試験)において試験開始から16 週までにみられた副作用の発現例数及び割合（全体集団）

第 III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）			
	プラセボ	低用量	中用量	高用量
評価対象例数	122	120	120	120
副作用発現例数（%）	14 (11.5)	12 (10.0)	11 (9.2)	22 (18.3)
感染症および寄生虫症	**7 (5.7)**	**7 (5.8)**	**2 (1.7)**	**6 (5.0)**
角膜膿瘍	0	0	0	1 (0.8)
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	1 (0.8)
麦粒腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
眼部単純ヘルペス	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
膿疱性皮疹	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
皮膚感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
上咽頭炎	1 (0.8)	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.8)	0
伝染性軟属腫	1 (0.8)	0	0	0
鼻炎	0	1 (0.8)	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.8)	0
細気管支炎	0	1 (0.8)	0	0
膿痂疹性湿疹	1 (0.8)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (0.8)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.8)	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.8)	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.8)	0	0
扁桃炎	1 (0.8)	0	0	0
尿路感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	**2 (1.6)**	**2 (1.7)**	**3 (2.5)**	**6 (5.0)**
腹痛	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
下痢	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.7)
悪心	0	0	0	1 (0.8)
口唇上皮剥脱	0	0	0	1 (0.8)
上腹部痛	0	1 (0.8)	0	0
嘔吐	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
口内炎	0	1 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.6)**	**3 (2.5)**	**4 (3.3)**	**5 (4.2)**
ざ瘡	2 (1.6)	2 (1.7)	3 (2.5)	5 (4.2)
多汗症	0	1 (0.8)	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	0
神経系障害	**1 (0.8)**	**3 (2.5)**	**6 (5.0)**	**5 (4.2)**
頭痛	0	2 (1.7)	5 (4.2)	3 (2.5)
失神	0	0	0	2 (1.7)
浮動性めまい	0	1 (0.8)	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**3 (2.5)**
好中球減少症	0	0	0	2 (1.7)

第 III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）			
	プラセボ	低用量	中用量	高用量
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.8)
リンパ球減少症	0	1 (0.8)	0	0
白血球減少症	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**3 (2.5)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (1.7)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.8)
糸球体濾過率減少	1 (0.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**1 (0.8)**
喘息	1 (0.8)	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.8)**	**2 (1.7)**	**0**	**1 (0.8)**
疲労	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
発熱	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
眼障害	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
ドライアイ	0	1 (0.8)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**
食欲減退	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
肋軟骨炎	1 (0.8)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (0.8)	0	0
精神障害	**1 (0.8)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
不眠症	0	0	1 (0.8)	0
自殺企図	1 (0.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
月経障害 *a	0	0	1 (1.6)	0

MedDRA version 25.0

*a 女性に特有の事象のため分母を調整した

（女性：プラセボ64例、低用量62例、中用量63例、高用量53例、第III相試験）

表　COVID-19 患者を対象とした国内外第 III 相試験（ACTT-2 試験）においてみられた副作用[*a]の発現例数及び割合（As-Treated 集団）[*b]

第III相試験（As-Treated集団） 副作用[*a]の種類	発現例数（%）	
	バリシチニブ＋レムデシビル群	プラセボ＋レムデシビル群
評価対象例数	507	509
副作用発現例数（%）	26 (5.1)	31 (6.1)
臨床検査	**18 (3.6)**	**16 (3.1)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.4)	3 (0.6)
リンパ球数減少	6 (1.2)	5 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	3 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	4 (0.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0
血小板数減少	1 (0.2)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	0	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (0.8)**	**0**
肺塞栓症	4 (0.8)	0
胃腸障害	**2 (0.4)**	**2 (0.4)**
悪心	2 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	0	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
発熱	1 (0.2)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**
椎間板炎	1 (0.2)	0
肺膿瘍	0	1 (0.2)
肺炎	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
急性腎障害	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	**1 (0.2)**	**10 (2.0)**
深部静脈血栓症	1 (0.2)	6 (1.2)
腋窩静脈血栓症	0	1 (0.2)
腕頭静脈血栓症	0	1 (0.2)
末梢性虚血	0	1 (0.2)
血栓症	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (0.4)**
リンパ球減少症	0	1 (0.2)
好中球減少症	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	**0**	**1 (0.2)**
肝炎	0	1 (0.2)
免疫系障害	**0**	**1 (0.2)**
過敏症	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.2)**
発疹	0	1 (0.2)

MedDRA version 23.0

*a:本試験ではスクリーニング時にすでに発現していた症状はベースラインとし、有害事象とはしなかったが、ベースラインから重症度がグレード 3 又は 4 に悪化した場合には、有害事象として報告した。
また、対象とする疾患の重篤性を考慮すると、患者は多くの症状及びバイタルサインや臨床検査値異常を示すと考えられるため、グレード 3 又は 4 の事象、グレード 2 以上の治験薬（バリシチニブ 4 mg 又はプラセボ）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有害事象として収集した。治験担当医師により治験薬と関連があると判断された重篤又は非重篤の有害事象を示した。（「Ⅴ. 5. (4) 1) ⑪ 第 III 相アダプティブ無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（国際共同試験、ACTT-2 試験）」の項参照）

*b:無作為化されたすべての患者のうち、バリシチニブ又はプラセボを投与された患者

表　円形脱毛症患者（成人）を対象とした国内外第 II/III 相試験（JAHO 試験）及び第 III 相試験（JAIR 試験）において試験開始から 36 週までにみられた副作用の発現例数及び割合（全体集団）

第 II/III・III 相試験（全体集団）副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
評価対象例数	371	365	540
副作用発現例数（%）	42 (11.3)	77 (21.1)	130 (24.1)
感染症および寄生虫症	**18 (4.9)**	**40 (11.0)**	**42 (7.8)**
上気道感染	6 (1.6)	7 (1.9)	13 (2.4)
上咽頭炎	2 (0.5)	5 (1.4)	8 (1.5)
毛包炎	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (1.1)
口腔ヘルペス	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (0.7)
帯状疱疹	2 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
インフルエンザ	0	0	3 (0.6)
咽頭炎	0	1 (0.3)	2 (0.4)
副鼻腔炎	0	1 (0.3)	2 (0.4)
尿路感染	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.4)
外陰部腟カンジダ症 *b	0	2 (0.9)	1 (0.3)
細気管支炎	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)
下気道感染	0	2 (0.5)	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.2)
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
陰部ヘルペス	1 (0.3)	0	0
歯肉炎	0	1 (0.3)	0
単純ヘルペス	0	1 (0.3)	0
麦粒腫	0	1 (0.3)	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	0
外耳炎	0	1 (0.3)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (0.3)	0
腹膜炎	1 (0.3)	0	0
肺炎	1 (0.3)	2 (0.5)	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0
頭部白癬	0	1 (0.3)	0
癜風	0	1 (0.3)	0
歯感染	0	1 (0.3)	0
腟感染 *b	0	1 (0.4)	0
外陰腟真菌感染 *b	1 (0.5)	0	0
臨床検査	**5 (1.3)**	**13 (3.6)**	**39 (7.2)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.8)	1 (0.3)	17 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (0.7)
血中コレステロール増加	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.3)	3 (0.6)
肝酵素上昇	0	0	3 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	2 (0.4)

第 II/III・III 相試験（全体集団）副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
血中尿酸増加	0	0	2 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0	2 (0.4)
好中球数減少	0	0	2 (0.4)
体重増加	0	5 (1.4)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.2)
コロナウイルス検査陽性	0	0	1 (0.2)
脂質増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.2)
尿沈渣	1 (0.3)	0	1 (0.2)
白血球数減少	0	0	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	**5 (1.3)**	**18 (4.9)**	**24 (4.4)**
ざ瘡	2 (0.5)	15 (4.1)	18 (3.3)
寝汗	0	0	2 (0.4)
男性型多毛症 *b	0	0	1 (0.3)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
湿疹	0	1 (0.3)	1 (0.2)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.2)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.2)
そう痒症	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.3)	0	0
多汗症	0	2 (0.5)	0
神経系障害	**3 (0.8)**	**4 (1.1)**	**14 (2.6)**
頭痛	3 (0.8)	4 (1.1)	9 (1.7)
浮動性めまい	0	0	1 (0.2)
錯感覚	0	0	1 (0.2)
姿勢時振戦	0	0	1 (0.2)
傾眠	0	0	1 (0.2)
振戦	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	**6 (1.6)**	**11 (3.0)**	**12 (2.2)**
悪心	2 (0.5)	6 (1.6)	6 (1.1)
腹部膨満	0	0	3 (0.6)
消化不良	0	0	2 (0.4)
嘔吐	2 (0.5)	0	2 (0.4)
腹痛	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
便秘	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腹部不快感	0	2 (0.5)	0
慢性胃炎	1 (0.3)	0	0
セリアック病	1 (0.3)	0	0

第 II/III・III 相試験(全体集団) 副作用の種類	発現例数(%)		
	プラセボ	2 mg	4 mg
下痢	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃潰瘍	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	**4 (1.1)**	**1 (0.3)**	**10 (1.9)**
好中球減少症	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.9)
白血球減少症	1 (0.3)	0	3 (0.6)
貧血	1 (0.3)	0	2 (0.4)
血小板減少症	0	0	1 (0.2)
リンパ球増加症	1 (0.3)	0	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	0	0
好中球増加症	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	**7 (1.9)**	**3 (0.8)**	**9 (1.7)**
脂質異常症	1 (0.3)	0	4 (0.7)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)
アルコール不耐性	0	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高血糖	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (0.8)**	**5 (1.4)**	**4 (0.7)**
咳嗽	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.6)
喘息	0	0	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (0.5)	0
鼻漏	0	2 (0.5)	0
肝胆道系障害	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**3 (0.6)**
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.2)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	**2 (0.5)**	**0**	**3 (0.6)**
不規則月経 *b	0	0	3 (0.9)
子宮出血 *b	1 (0.5)	0	0
膣分泌物 *b	1 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (1.1)**	**0**	**2 (0.4)**
疲労	2 (0.5)	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.2)
無力症	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0
精神障害	**0**	**0**	**2 (0.4)**
うつ病	0	0	1 (0.2)
自殺念慮	0	0	1 (0.2)
血管障害	**0**	**1 (0.3)**	**2 (0.4)**
高血圧	0	1 (0.3)	2 (0.4)
心臓障害	**1 (0.3)**	**0**	**1 (0.2)**
動悸	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (0.2)**
耳鳴	0	0	1 (0.2)
眼障害	**1 (0.3)**	**0**	**1 (0.2)**
眼そう痒症	0	0	1 (0.2)
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (0.2)**
肉離れ	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**
変形性関節症	0	0	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0
筋骨格痛	0	1 (0.3)	0
筋筋膜炎	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	**0**	**1 (0.3)**	**0**
季節性アレルギー	0	1 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**0**	**1 (0.3)**	**0**
アクロコルドン	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**0**
蛋白尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	0
外科および内科処置	**0**	**1 (0.3)**	**0**
瀉血	0	1 (0.3)	0

MedDRA/J version 23.1

*a 男性に特有の事象のため分母を調整した
(男性:プラセボ149例、2 mg 132例、4 mg 207例)

*b 女性に特有の事象のため分母を調整した
(女性:プラセボ222例、2 mg233例、4 mg 333例)

表　円形脱毛症患者（12 歳以上 18 歳未満の青少年）を対象とした国際共同第 III 相試験（JAIO 試験）において試験開始から 36 週までにみられた副作用の発現例数及び割合（全体集団）

第 III 相試験（全体集団）副作用の種類	発現例数（%）		
	プラセボ	2 mg	4 mg
評価対象例数	88	83	85
副作用発現例数（%）	16 (18.2)	17 (20.5)	29 (34.1)
感染症および寄生虫症	**7 (8.0)**	**7 (8.4)**	**9 (10.6)**
上気道感染	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)
上咽頭炎	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)
鼻炎	1 (1.1)	0	4 (4.7)
インフルエンザ	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)
咽頭炎	0	0	1 (1.2)
毛包炎	1 (1.1)	0	1 (1.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.1)	0	1 (1.2)
副鼻腔炎	0	1 (1.2)	0
尿路感染	0	1 (1.2)	0
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (1.2)
虫垂炎	1 (1.1)	0	0
帯状疱疹	0	1 (1.2)	0
股部白癬	0	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	**5 (5.7)**	**7 (8.4)**	**7 (8.2)**
ざ瘡	3 (3.4)	6 (7.2)	5 (5.9)
口囲皮膚炎	0	0	1 (1.2)
発疹	0	0	1 (1.2)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.2)	1 (1.2)
湿疹	1 (1.1)	0	0
慢性蕁麻疹	1 (1.1)	0	0
臨床検査	**0**	**1 (1.2)**	**5 (5.9)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.4)
血中コレステロール増加	0	0	2 (2.4)
好中球数減少	0	1 (1.2)	0
血液およびリンパ系障害	**1 (1.1)**	**1 (1.2)**	**8 (9.4)**
好酸球増加症	1 (1.1)	0	4 (4.7)
好中球減少症	0	1 (1.2)	2 (2.4)
白血球減少症	0	0	1 (1.2)
リンパ球増加症	0	0	1 (1.2)
リンパ球減少症	0	0	1 (1.2)
血小板減少症	0	0	1 (1.2)
血小板増加症	0	0	1 (1.2)
胃腸障害	**4 (4.5)**	**2 (2.4)**	**5 (5.9)**
悪心	2 (2.3)	0	3 (3.5)
腹痛	2 (2.3)	0	2 (2.4)
下痢	0	1 (1.2)	1 (1.2)
消化不良	0	0	1 (1.2)
上腹部痛	0	2 (2.4)	0
神経系障害	**2 (2.3)**	**3 (3.6)**	**3 (3.5)**
頭痛	2 (2.3)	2 (2.4)	3 (3.5)
浮動性めまい	0	0	1 (1.2)
傾眠	0	1 (1.2)	0
精神障害	**0**	**0**	**2 (2.4)**
感情の平板化	0	0	1 (1.2)
神経過敏	0	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (2.3)**	**3 (3.6)**	**2 (2.4)**
インフルエンザ様疾患	1 (1.1)	0	1 (1.2)
無力症	0	1 (1.2)	1 (1.2)
疲労	0	1 (1.2)	0
発熱	1 (1.1)	0	0
乾燥症	0	1 (1.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (2.3)**	**0**	**0**
口腔咽頭痛	2 (2.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (1.2)**	**2 (2.4)**
骨痛	0	0	1 (1.2)
筋肉痛	0	0	1 (1.2)
関節痛	0	1 (1.2)	0
肝胆道系障害	**1 (1.1)**	**0**	**0**
高トランスアミナーゼ血症	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J version 27.0

表　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国内外第 III 相試験(JAHV 試験)において二重盲検治療中止期間にみられた副作用の発現例数及び割合（全体集団）

第 III 相試験（全体集団） 副作用の種類	発現例数（%）	
	プラセボ	バリシチニブ
評価対象例数	81	82
副作用発現例数（%）	11 (13.6)	16 (19.5)
感染症および寄生虫症	**3 (3.7)**	**6 (7.3)**
上気道感染	0	1 (1.2)
中耳炎	0	1 (1.2)
尿路感染	0	1 (1.2)
気道感染	0	1 (1.2)
カンジダ感染	0	1 (1.2)
肺炎	0	1 (1.2)
咽頭炎	1 (1.2)	0
陰部ヘルペス	1 (1.2)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.2)	0
臨床検査	**2 (2.5)**	**6 (7.3)**
血中尿素増加	1 (1.2)	2 (2.4)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.2)	2 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.2)
血中尿酸増加	0	1 (1.2)
血中コレステロール増加	1 (1.2)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	1 (1.2)	1 (1.2)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (1.2)
好中球数減少	0	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**3 (3.7)**
口腔咽頭痛	0	2 (2.4)
肺塞栓症	0	1 (1.2)
胃腸障害	**0**	**3 (3.7)**
上腹部痛	0	1 (1.2)
腹痛	0	1 (1.2)
下痢	0	1 (1.2)
鼓腸	0	1 (1.2)
神経系障害	**1 (1.2)**	**3 (3.7)**
頭痛	1 (1.2)	2 (2.4)
痙攣発作	0	1 (1.2)
記憶障害	1 (1.2)	0
血液およびリンパ系障害	**1 (1.2)**	**3 (3.7)**
白血球増加症	0	1 (1.2)
リンパ球減少症	0	1 (1.2)
好中球減少症	0	1 (1.2)
貧血	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	**2 (2.5)**	**2 (2.4)**
ざ瘡	0	1 (1.2)
そう痒症	0	1 (1.2)
湿疹	1 (1.2)	0
爪甲剥離症	1 (1.2)	0
乾癬	1 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (1.2)**
手首関節骨折	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.2)**	**1 (1.2)**
無力症	0	1 (1.2)
発熱	1 (1.2)	0
代謝および栄養障害	**2 (2.5)**	**1 (1.2)**
脂質異常症	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0
食欲亢進	1 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**2 (2.5)**	**0**
関節痛	1 (1.2)	0
若年性特発性関節炎	1 (1.2)	0
生殖系および乳房障害	**1 (1.2)**	**0**
不規則月経 *a	1 (1.7)	0
精神障害	**1 (1.2)**	**0**
気分変化	1 (1.2)	0

MedDRA version 24.1

*a 女性に特有の事象のため分母を調整した
（女性：プラセボ59例、バリシチニブ56例、第III相試験）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞

臨床試験において、バリシチニブ最大 40 mg を単回投与又は 1 日 20 mg を 10 日間反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。また、健康成人を対象とした薬物動態試験において、バリシチニブ 40 mg 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[39、41]。

過量投与の場合、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈効能共通・錠〉

14.1.1 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。

〈効能共通・内用懸濁液〉

14.1.2 本剤を希釈しないこと。本剤は瓶包装品のまま交付すること。また、患者（小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対し、本剤に添付されている使用説明書を渡し、服用方法を指導すること。

14.1.3 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通・内用懸濁液〉

14.2.1 内服用にのみ使用させること。

〈SARS-CoV-2 による肺炎・製剤共通〉

14.2.2 錠剤の経口投与が困難な場合、錠剤を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。内用懸濁液の経口投与が困難な場合も、同様の経路での投与を考慮できる。

（解説）

〈効能共通〉

14.1 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが一般に報告されていることから設定した。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

14.2 COVID-19 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。国際共同第 III 相試験（ACTT-2）においても、粉砕、懸濁して経鼻胃管チューブを介して経口投与する方法が実施されていた。

懸濁投与を実施の際には、下記の調剤時の注意と投与方法、及び「ⅩⅢ. 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報」を参考に実施すること。

＜調剤時の注意＞

錠剤の状態では有害性はない。懸濁しやすくするために錠剤を粉砕する場合は、内容物に曝露するリスク

があるため、換気付き装置や防護具など適切な対処を行うこと。

粉砕されたバリシチニブによる生殖に関する有害な影響は明らかではないが、粉末の反復曝露により受胎能又は胎児に悪影響を及ぼす可能性があることが示唆されている。また、粉砕されたバリシチニブの長期又は反復曝露により、生殖器又は特定の標的器官（骨髄、リンパ系）の毒性が生じる可能性もある[104、105]。

＜投与方法・錠剤＞

コップや経口用シリンジなどの容器に本剤 1 錠あたり下表に示す量の水を加え、振とうして懸濁させ速やかに投与すること。その後、下表に示す量の水を加え、容器中に残った薬剤を投与すること。

表　懸濁及び容器中の薬剤を洗い流すために必要な水量

懸濁後の投与方法	懸濁に必要な水量	容器中の薬剤を洗い流すために必要な水量
経口投与	10 mL （最少 5 mL）	10 mL （最少 5 mL）
胃瘻	15 mL （最少 10 mL）	15 mL （最少 10 mL）
経鼻又は経口胃管	30 mL	15 mL

＜投与方法・内用懸濁液＞

チューブを下表に示す量の水で予備洗浄を行うこと。処方された用量の本剤内用懸濁液をアダプターとピペットを用いて容器に取り、下表に示す量の水で分散させ、振とうして速やかに投与すること。その後、下表に示す量の水を加え、容器中に残った薬剤を投与すること[106]。

表　予備洗浄及び分散、容器中の薬剤を洗い流すために必要な水量

チューブサイズ	チューブの予備洗浄に必要な水量	分散に必要な水量	容器中の薬剤を洗い流すために必要な水量
5-6.5 Fr[*a]	10 mL	6 mL	6 mL
6.5-24 Fr[*b]	20 mL	15 mL	15 mL

＊a　チューブ長 40cm 及び 90cm に基づく

＊b　チューブ長 35cm、109cm 及び 122cm に基づく

12. その他の注意

（1）　臨床使用に基づく情報

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 2 mg 投与群及び 4 mg 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 2 mg 投与群で 3.55（2.07, 5.68）、4 mg 投与群で 5.77（3.77, 8.45）であった。

アトピー性皮膚炎成人患者を対象とした本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 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 2 mg 投与群で 1.21（1.48:0.6, 2.9）、4 mg 群で 3.1（3.0:1.8, 4.8）であった。

アトピー性皮膚炎小児患者を対象とした本剤中用量（10 歳以上 18 歳未満は 2 mg、2 歳以上 10 歳未満は 1 mg）群、及び高用量（10 歳以上 18 歳未満は 4 mg、2 歳以上 10 歳未満は 2 mg）群がある二重盲検比較試験の 52 週時カットオフデータにおいて、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤中用量群で 1.0（0.0, 5.4）、高用量群で 1.7（0.2, 6.0）であった。

円形脱毛症成人患者を対象とした本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 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 2 mg 投与群で 0.5(0.1, 1.7)、4 mg 群で 0.7(0.2, 1.6)であった。
12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の円形脱毛症患者を対象とした本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験の 52 週時カットオフデータ(プラセボ対照パート組入れ完了後に安全性データの集積を目的として組み入れたバリシチニブ安全性パート 166 例を含む)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 2 mg 投与群で 0.6(0.0, 3.2)、4 mg 投与群で 1.0(0.1, 3.5)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を対象とした二重盲検治療中止試験と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、本剤群(9 歳以上:4 mg、9 歳未満:2 mg)で 1.5(0.5, 3.6)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 2 mg 投与群及び 4 mg 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 2 mg 投与群で 0.41(95%信頼区間:0.05, 1.47、発現割合:0.4%、2/479 例)、4 mg 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)[107]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)

アトピー性皮膚炎成人患者を対象とした本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 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 2 mg 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)、4 mg 投与群で 0 (0/497 例)であった。
アトピー性皮膚炎成人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。

アトピー性皮膚炎小児患者を対象とした本剤中用量(10 歳以上 18 歳未満は 2 mg、2 歳以上 10 歳未満は 1 mg)群、及び高用量(10 歳以上 18 歳未満は 4 mg、2 歳以上 10 歳未満は 2 mg)群がある二重盲検比較試験の 52 週時カットオフデータにおいて、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を含む)の発現は認められなかった。
円形脱毛症成人患者を対象とした本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 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 4 mg 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 2 mg 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 2 mg 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 4 mg 投与群で発現は認められなかった。
円形脱毛症成人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。
12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の円形脱毛症患者を対象とした本剤 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験の 52 週時カットオフデータ(プラセボ対照パート組入れ完了後に安全性データの集積を目的として組み入れたバリシチニブ安全性パート 166 例を含む)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 2 mg 投与群で 0.6(95%信頼区間:0.0, 3.2、発現割合:0.6%、1/166 例)であり、本剤 4 mg 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は認められなかった。
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重盲検治療中止試験と長期試験の併合解析において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を含む)の発現は認められなかった。[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]

(解説)

15.1.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照すること。

他の併合解析の結果を以下に示す。関節リウマチ患者を対象とした、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時まで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、プラセボ投与群では 4.3(2.30, 7.40)であったのに対し、バリシチニブ 4 mg 投与群では 3.8 (1.88, 6.74)であった。

関節リウマチ患者を対象とした、プラセボ投与群とバリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験の 16 週時まで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、プラセボ投与群では 4.7(1.88, 9.62)、バリシチニブ 2 mg 投与群で 3.6(1.18, 8.50)、4 mg 投与群で 5.1(2.05, 10.48)であった。

関節リウマチ患者を対象とした、国内外臨床試験(第 I 相～第 III 相試験、長期継続試験を含む臨床試験 10 試験の併合解析)における 100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、バリシチニブが投与された全体集団で 2.8 であった(データカットオフ日:2018 年 2 月 13 日)。なお、アトピー性皮膚炎成人患者を対象とした、国内外臨床試験(第 II 相及び第 III 相試験)における 100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、バリシチニブが投与された全体集団で 2.4 であった(データカットオフ日:2019 年 7 月 2 日)。円形

脱毛症成人患者を対象とした、国内外臨床試験 2 試験[長期継続試験を含む臨床試験 2 試験（JAHO 試験、JAIR 試験）の併合解析]における 100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、バリシチニブが投与された全体集団で 0.8 であった（データカットオフ日：2021 年 8 月 23 日（JAHO）、2021 年 8 月 30 日（JAIR））。

15.1.2 本剤との因果関係は明らかではないが、悪性リンパ腫、固形癌などの悪性腫瘍の発現が報告されている。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。

15.1.3 トファシチニブクエン酸塩において、1 つ以上の心血管リスク因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象に実施された海外市販後安全性試験の結果に基づき、2021 年 10 月新たに心血管系事象及び悪性腫瘍が重大な副作用としてトファシチニブクエン酸塩の電子添文に追記されたことから、同じ JAK 阻害剤である本剤においても JAK 阻害剤に関する情報として記載した。また、本剤との因果関係は明らかではないが、心筋梗塞、脳卒中などの心血管系事象の発現が本剤でも報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

非臨床試験成績に基づき、本剤投与に際して提供が必要と考えられる本剤の安全性に関連する情報を記載した。

ラットでは最長 6 ヵ月間、イヌでは最長 9 ヵ月間の反復投与毒性試験でバリシチニブの一般毒性を評価した。これらの試験では、バリシチニブの薬理作用（JAK1/JAK2 阻害）に関連する免疫系及び造血系への影響がみられた。免疫系への影響として、循環血中のリンパ球や好酸球の減少並びに骨髄及びリンパ組織におけるリンパ球枯渇がみられた。造血系への影響として、循環血中の赤血球数の減少並びにヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少がみられた。これらの変化は、休薬期間終了時までに部分的又は完全に回復した。

イヌでは、免疫抑制に起因する二次的な作用として、毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染がみられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験 [108)]

試験項目	動物	投与経路	例数	投与量、濃度	試験結果（特記所見）
心血管系	イヌ	経口	雌雄各4	0、0.15、0.45、3.0 mg/kg	無影響量：0.45 mg/kg 3.0 mg/kg： 心拍数の軽度増加（1～18時間後：5～12%） ・収縮期圧、拡張期圧及び平均動脈圧低下（2～3時間後：≦8%） ・脈圧低下（2～3時間後：≦10%、7～18時間後：5～7%）
中枢神経系	ラット	経口	雌雄各10	0、2、10、100 mg/kg	無影響量：10 mg/kg 100 mg/kg： ・皮膚/粘膜の暗色化、軽度な眼瞼下垂、瞳孔反射の欠如、体温低下傾向、流涙、自発運動総カウント数及び移動カウント数の減少（1時間後）
呼吸器系	ラット	経口	雄8	0、2、10、100 mg/kg	無影響量：10 mg/kg 100 mg/kg： ・呼吸数減少（31～120分後：≦22%） ・分時換気量低下（0～120分後、≦24%）
心血管系（イオンチャネル）	HEK293細胞（hERGチャネル発現）	*in vitro*	n=3～4	30、100、300 μM	IC_{50}=161.5 μM

(3) その他の薬理試験 [109)]

試験の種類	投与経路	濃度	n	試験結果
ニコチン酸受容体結合試験	*in vitro*	0.1 μM、10 μM	1	バリシチニブはニコチン酸受容体に対する結合を示さなかった。
競合的結合試験	*in vitro*	0.1 μM～1 μM	1	バリシチニブは、各種受容体、トランスポーター、イオンチャネルに対して結合阻害作用を示さなかった。
キナーゼ特異性試験	*in vitro*	0.2 μM	1	バリシチニブは、JAK2及びJAK3の活性を阻害し、他の28のキナーゼを阻害しなかった。
キナーゼプロファイリング試験	*in vitro*	5 nM～5 μM	1～3	バリシチニブのJAK1、JAK2とTYK2に対するIC_{50}は27～65nMであり、阻害作用を示した。CaMK2dとCaMK2gに対するIC_{50}値はそれぞれ0.17 μM及び0.15 μMであった。その他のヒトCaMKに対する作用はごく軽微（IC_{50}＞0. 5 μM）もしくは、活性を示さなかった（IC_{50}＞5 μM）。

0.1 及び 10 μM、0.1 及び 1 μM、0.2 μM のバリシチニブを用いて、各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対するバリシチニブの影響を 3 つの *in vitro* 試験において検討した。1 試験において、バリシチニブ 0.2 μM により JAK2 及び JAK3 活性がそれぞれ 102%及び 67%抑制されたが、これらは 0.2 μM でのみ得られた結果であり、正確な IC_{50} 値は得られなかった。その他のキナーゼは 0.2 μM で影響は認められなかった。

また、バリシチニブ（5 nM～5 μM）存在下で各種キナーゼに対する阻害作用及び選択性を検討する *in vitro* 試験を行った。バリシチニブはヒト末梢血単核細胞溶解液及び THP-1 溶解液中の JAK1 及び JAK2 を強力に抑制し、検討した他の酵素に対しては活性を示さなかった。これらの試験から、バリシチニブは JAK1 及び JAK2 に選択的な阻害剤であることが示された。各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対するバリシチニブの影響は認められなかったことから、バリシチニブの自己免疫疾患治療薬としての作用機序は、JAK1 及び JAK2 阻害作用により説明できると考えられる。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [110)]

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験におけるバリシチニブの忍容性は以下のとおりであった。一般状態の変化として、皮膚の発赤及び瞬膜突出がみられた。

動物種	経口投与時の概略の致死量（mg/kg）
マウス	＞1200
ラット	＞600
イヌ	＞40

(2) 反復投与毒性試験 [110)]

反復投与毒性試験において、主にリンパ球及び好酸球に影響がみられた。

- イヌでは、リンパ球及び好酸球が減少し、それに伴う免疫抑制の臨床徴候として、毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染が認められた。
- ラットでは、末梢リンパ球が減少し、それに一致して、脾臓、胸腺及び骨髄におけるリンパ球全般の枯渇がみられた。
- ラット及びイヌにおける血液学的パラメータ、リンパ系器官及び骨髄に対するバリシチニブの免疫抑制作用と考えられる変化には回復性が認められた。
- 腎尿細管毒性及び心筋症の悪化が、ラットの 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、高用量[100/60 mg/kg（雌のみ試験中に 100 から 60 mg/kg に減量）]で認められた。
- 肝毒性が、イヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験において、高用量[3 及び 9/6 mg/kg（試験中に 9 から 6 mg/kg に減量）]で認められた。

動物種	期間	経路	用量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
ラット	1ヵ月間	経口	0、2、10、40	10	・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
	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）、肝門脈領域における細胞浸潤/炎症、胆管過形成 ・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みられ、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みられた。

*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みられたため、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。

(3) 遺伝毒性試験 [110)]

In vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験を Aroclor で誘導したラット肝 S9 mix による代謝活性化系の存在下又は非存在下でそれぞれ実施した。

In vivo 試験として、ラットを用いる骨髄小核試実施した。一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験でバリシチニブは遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験 [110)]

1) rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験

rasH2 マウスに、バリシチニブを雄には 0、15、40 及び 300 mg/kg、雌には 0、10、30 及び 150 mg/kg の用量で、6 ヵ月間連日経口投与し、バリシチニブのがん原性を評価した（各群 25 例）。バリシチニブ投与による生存率の変化及び腫瘍の発現頻度の上昇は認められなかった。非腫瘍性の所見としては、骨髄の変化（細胞充実性の低下及び脂肪細胞の増加）及び血液学的検査値の変化がみられたが、いずれも毒性変化ではないと考えられた。したがって、rasH2 マウスにおけるバリシチニブの腫瘍に関する無影響量及び非腫瘍性所見に関する無毒性量は、雄では 300 mg/kg、雌では 150 mg/kg と考えられた。

2) ラットを用いた 2 年間がん原性試験

ラットに、バリシチニブを雄には 0、1、3 及び 8 mg/kg、雌には 0、3、8 及び 25 mg/kg の用量で、2 年間連日経口投与し、バリシチニブのがん原性を評価した（各群 60 例）。当試験におけるバリシチニブの忍容性は良好で、バリシチニブ投与群の生存率はおおむね用量依存的に増加した。バリシチニブ投与による腫瘍の発現頻度の上昇はいずれの用量においても認められなかったことから、バリシチニブは雄で 8 mg/kg、雌で 25 mg/kg までの用量においてがん原性を示さないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [110)]

バリシチニブを、雄ラットには 0、5、15 及び 50 mg/kg の用量で、雌ラットには 0、5、25 及び 100 mg/kg の用量で、それぞれ連日経口投与した（各群 20 例）。

50 mg/kg 群の雄で一般状態の毒性変化がみられ、5、15 及び 50 mg/kg で体重の低下及び体重増加量の減少が認められたことから、雄動物の一般毒性に関する無毒性量は 5 mg/kg 未満と考えられた。50 mg/kg で雄の受精率及び受胎率が低下したが、精子の運動能、濃度及び形態には変化が認められなかったことから、雄の生殖能に関する無毒性量は 15 mg/kg と考えられた。100 mg/kg 群の雌で一般状態の毒性変化並びに体重の低下及び体重増加量の減少がみられたことから、雌動物の一般毒性に関する無毒性量は 25 mg/kg と考えられた。25 及び 100 mg/kg で受精率及び受胎率の低下、黄体数及び着床数の減少、着床前胚死亡率の増加及び子宮内胚生存に対する有害作用がみられたことから、雌の受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は 5 mg/kg と考えられた。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 [110)]

バリシチニブを 0、2、10 及び 40 mg/kg の用量で、妊娠したラットの器官形成期（妊娠 6～17 日）に連日経口投与し、母動物並びに胚・胎児に及ぼす影響を評価した（各群 25 例、母動物は妊娠 20 日に安楽殺）。

40 mg/kg 群における体重増加量の軽度な減少並びに 10 mg/kg 以上でみられた発赤及び 40 mg/kg 群でみられた流涙に基づき、10 mg/kg が母動物の一般毒性に関する無毒性量と考えられた。10 mg/kg 以上で胎児骨格奇形（四肢骨弯曲及び肋骨異常）の発現頻度が増加し、40 mg/kg では胎児体重低下及び骨格変異（肋骨弯曲及び第 7 頸肋）の発現頻度が増加したことから、バリシチニブを妊娠したラットに経口投与したときの胚・胎児発生に関する無毒性量は 2 mg/kg と考えられた。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 [110)]

バリシチニブを 0、3、10 及び 30 mg/kg の用量で、妊娠したウサギに妊娠 7 日から 20 日まで連日経口投与し、母動物並びに胚・胎児に及ぼす影響を評価した（各群 23 例、母動物を妊娠 29 日に安楽殺）。

30 mg/kg 群でみられた死亡に基づき、10 mg/kg が母動物の一般毒性に関する無毒性量と考えられた。また、30 mg/kg で胚・胎児死亡、胎児体重の低下及び骨格奇形が認められたことから、バリシチニブを妊娠したウサギに経口投与したときの胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量は 10 mg/kg と考えられた。

4) ラットを用いた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 [110)]

妊娠 6 日から分娩後 20 日まで、ラットの F_0 雌動物に溶媒もしくはバリシチニブを 2、5 又は 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与し、母動物の妊娠期間及び授乳期間にバリシチニブに曝露したときの母動物の妊娠維持、分娩及び授乳並びに F_1 児の成長、生存及び発達に対する有害作用を検討した（各群 30 例）。F_1 世代の生殖能及び行動能（F_2 世代の出産まで）についても評価した。

体重、体重増加量及び摂餌量に毒性変化はみられなかったことから、母動物の一般毒性に関する無毒性量は、検討した最高用量の 25 mg/kg と考えられた。25 mg/kg 群では、生後生存率の低下及び F_1 世代全体（離乳前及び離乳後）を通して体重低下（小型の出生児の増加を伴う）及び体重増加量の減少が認められ、この群では前肢異常回転の発現頻度増加もみられた。この用量では、前肢・後肢の握力にバリシチニブ投与に関連した影響も認められた。5 mg/kg で持続的な離乳前体重の低下及び体重増加量の減少がみられたことから、F_1 発達に関する無毒性量は 2 mg/kg と考えられた。いずれの用量においても、F_1 生殖パラメータや F_2 出生児生存率における毒性変化は認められなかったことから、F_1 生殖毒性及び F_2 新生児毒性に関する無毒性量は 25 mg/kg と考えられた。

5）幼若ラットを用いた毒性試験[111)]

ラットに生後 10 日から 90 日までバリシチニブを 0、1、5 又は 25 mg/kg/日の用量を 1 日 1 回経口投与した毒性試験を実施したところ、全般的な成長、免疫系及び骨への影響が認められた。

全般的な成長への影響として、対照群との比較で、体重低下及び体重増加量の減少が認められた。免疫系に関しては、5 mg/kg/日以上の用量で、末梢及び組織リンパ球数の減少、リンパ系器官重量減少並びに胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ系細胞充実性低下がみられ、それらに関連して T 細胞依存的抗体反応の低下がみられた。これらの所見は 8 週間の休薬期間後に回復した。

バリシチニブに関連した骨の毒性変化が高用量（25 mg/kg/日）群のラットのみで認められた。骨（大腿骨頭部及び頚部）の変性／萎縮が対照群の少数例にもみられたが、その発現頻度及び重症度は対照群に比べ 25 mg/kg/日群で高かった。

病理組織学的検査において、対照群との比較で、二次骨化中心の正常な成熟の促進が大腿骨近位部及び上腕骨近位部に認められた。同所見は、成長板の早期閉鎖及びその他の機能的変化とは関連しない変化であった。また、病理組織学的検査では線維状骨（脛骨及び上腕骨骨幹部）、皮質骨（脛骨）及び骨梁骨（上腕骨遠位部）の限局的な増加が観察された。以上の所見は、特定の解剖学的部位に局在しており、重症度は主に軽微から軽度で、明らかな機能的変化は認められず、正常な成熟過程のわずかな促進を示すものであり、関連する変性性変化も認められず、対照群の少数例においても頻度高く認められたことから、毒性変化ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験[110)]

1）眼刺激性

摘出ウシ角膜を用いた *in vitro* 試験において、バリシチニブは非刺激性物質に分類された。

2）皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験において、バリシチニブは皮膚刺激性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性[110)]

1）光毒性

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、バリシチニブは光毒性を示さなかった。

2）免疫毒性

免疫系に対するバリシチニブの影響を、通常の血液学的検査、病理組織学的検査に加え、末梢血イムノフェノタイピング検査並びに脾臓及び胸腺の免疫組織化学的検査により評価した。ラットを用いた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では F_1 出生児を対象に両検査を、イヌを用いた 6 ヵ月間及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験ではイムノフェノタイピング検査を実施した。

ラット及びイヌにおいて、バリシチニブの JAK 阻害作用に起因すると考えられるリンパ球の減少がみられたが、リンパ球の減少はサブタイプに選択的ではなく、休薬期間中に正常値まで回復した。イヌではリン

パ球に加え好酸球数も減少し、これに関連する免疫系の変化として毛包虫症が 6 ヵ月間及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験で認められ、毛包虫症はおおむね回復性を示さず、安楽殺又は死亡に至る個体もあった。日和見感染はラット及びマウスでは認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: オルミエント錠 4 mg、オルミエント錠 2 mg、オルミエント錠 1 mg、オルミエント内用懸濁液 2 mg/mL

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：バリシチニブ

劇薬

2. 有効期間

〈錠〉 3 年

〈内用懸濁液〉 2 年

3. 包装状態での貯法

〈錠〉 室温保存

〈内用懸濁液〉 室温保存

4. 取扱い上の注意

〈内用懸濁液〉

外箱に入れた状態で立てて保存すること。開栓後は 45 日以内に使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

く す り の し お り: あり

その他患者向け資材: オルミエントを服用されている方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材、「Ⅰ. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

（日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト：medical.lilly.com/jp へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2017 年 2 月 13 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オルミエント錠4 mg	2017年7月3日	22900AMX00582	2017年8月30日	2017年9月1日
オルミエント錠2 mg	2017年7月3日	22900AMX00583	2017年8月30日	2017年9月1日
オルミエント錠1 mg	2024年3月26日	30600AMX00135000	2024年5月22日	2024年6月17日
オルミエント 内用懸濁液2 mg/mL	2026年3月12日	30800AMX00100000	2026年5月20日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加: 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎:2020 年 12 月 25 日

SARS-CoV-2 による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る):2021 年 4 月 23 日

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):2022 年 6 月 20 日

既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎:2024 年 3 月 26 日

用法・用量追加: 〈アトピー性皮膚炎(小児)〉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。

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

・30 kg 未満:通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。:2024 年 3 月 26 日

用法・用量変更: 〈円形脱毛症〉通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。:2026 年 6 月 19 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

関節リウマチ＜8 年間:2017 年 7 月 3 日～2025 年 7 月 2 日＞

アトピー性皮膚炎(成人)＜関節リウマチの再審査期間の残余期間:2020 年 12 月 25 日～2025 年 7 月 2 日＞

SARS-CoV-2 による肺炎＜関節リウマチの再審査期間の残余期間:2021 年 4 月 23 日～2025 年 7 月 2 日＞

円形脱毛症＜4 年間:2022 年 6 月 20 日～2026 年 6 月 19 日＞

アトピー性皮膚炎(小児)＜4 年間:2024 年 3 月 26 日～2028 年 3 月 25 日＞

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎＜4 年間:2024 年 3 月 26 日～2028 年 3 月 25 日＞

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
オルミエント錠4 mg	3999043F2026	3999043F2026	1257373010101	622573701
オルミエント錠2 mg	3999043F1020	3999043F1020	1257380010101	622573801
オルミエント錠1 mg	3999043F3022	3999043F3022	1296488010101	622964801
オルミエント内用懸濁液2 mg/mL	3999043S1028	3999043S1028	1301328010101	623013201

14. 保険給付上の注意

〈アトピー性皮膚炎〉

(1) オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 1 mg 及び同内用懸濁液 2 mg/mL については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、国内臨床試験の結果等から本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) アトピー性皮膚炎

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 6 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、3 年以上の小児科診療の臨床研修及び 3 年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む 6 年以上の臨床経験を有していること。

2) 本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載）

ア 2 歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の 6 か月以上行っている。

イ 2 歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。

3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値

ア IGA スコア

イ 全身又は頭頸部の EASI スコア

ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合（%）

（令和 6 年 3 月 26 日付 保医発 0326 第 7 号：ヤヌスキナーゼ阻害剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について）
（令和 6 年 5 月 21 日付 保医発 0521 第 1 号：使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）
（令和 8 年 5 月 19 日付 保医発 0519 第 4 号：使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）

〈関節リウマチ〉、〈SARS-CoV-2 による肺炎〉、〈円形脱毛症〉、〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

① 本製剤を「関節リウマチ」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

② 本製剤を「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）」に用いる場合は、用法及び用量において、レムデシビルとの併用により投与することとされているので、使用に当たっては十分留意すること。レムデシビルの保険診療上の取扱いについては、「疑義解釈資料の送付について（その 10）」（令和 2 年 5 月 8 日付け厚生労働省保健局医療課事務連絡）を参照すること。

③ 本製剤を「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）」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「本剤投与開始時に、頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められ、過去 6 ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に、頭部全体に占める脱毛部位の割合及び毛髪の自然再生が認められていない期間を記載すること。

④ 本製剤を「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）」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

⑤ 本製剤を「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）」に用いる場合は、用法及び用量に関連する注意において、「本剤による治療反応は、通常投与開始から 36 週までには得られる。36 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

⑥ 本製剤を「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（令和 4 年 6 月 20 日付 保医発 0620 第 2 号：医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について）
（令和 6 年 3 月 26 日付 保医発 0326 第 6 号医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について）
（令和 6 年 5 月 21 日付 保医発 0521 第 1 号：使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）
（令和 8 年 5 月 19 日付 保医発 0519 第 4 号：使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）

〈オルミエント内用懸濁液 2 mg/mL〉

① 本製剤は、既に薬価収載後1年以上経過している「オルミエント錠 1 mg、同錠 2 mg 及び同錠 4 mg」（以下「既収載品」という。）と有効成分が同一であり、今般、既収載品において小児における用法・用量が追加されたことに伴い、小児等が服用しやすい内用懸濁液剤として承認された剤形追加医薬品であることから、掲示事項等告示第 10 第 2 号（一）に規定する新医薬品に係る投薬期間制限（14 日間を限度とする。）は適用されないものであること。

② 本製剤は患者には小分けせずに瓶のまま渡すものであることから、薬剤料は瓶単位で算定すること。

（令和 8 年 5 月 19 日付 保医発 0519 第 4 号：使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について）

XI. 文献

1. 引用文献

		PMID	文献請求番号
1)	Fridman JS, et al.: J Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307	(20363976)	(AIM00331)
2)	Divito, S.J. et al.: Nat Med. 2014; 20(9): 989-990	(25198048)	(AIM00855)
3)	Ravelli A, et al.: Lancet. 2007; 369(9563): 767-778	(17336654)	(AIM00911)
4)	Rawlings JS, et al.: J Cell Sci. 2004; 117(8): 1281-1283	(15020666)	(AIM00912)
5)	社内資料:BARICITINIB CMC Core Labeling Content		
6)	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)		
7)	Taylor PC, et al.: N Engl J Med. 2017; 376(7): 652-662	(28199814)	(AIM00548)
8)	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)		
9)	Fleischmann R, et al.: Arthritis Rheumatol. 2017; 69(3): 506-517	(27723271)	(AIM00549)
10)	社内資料:MTX を含む csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験(RA-BUILD(JADX)試験) (2017 年 7 月 3 日承認, CTD2.7.6.3.5)		
11)	Dougados M, et al.: Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 88-95	(27689735)	(AIM00550)
12)	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)		
13)	Genovese MC, et al.: N Engl J Med. 2016; 374(13): 1243-1252	(27028914)	(AIM00485)
14)	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)		
15)	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)		
16)	Simpson EL, et al.: Br J Dermatol. 2020; 183(2): 242-255	(31995838)	(AIM00808)
17)	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)		
18)	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)		
19)	Reich K, et al.: JAMA Dermatol. 2020; 156(12): 1333-1343	(33001140)	(AIM00834)
20)	社内資料:アトピー性皮膚炎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評価する多施設共同二重盲検第 III 相試験(BREEZE-AD3(JAHN)試験)(2020 年 12 月 25 日承認, CTD 2.7.6.6)		

21) 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）（2024 年 3 月 26 日承認, CTD 2.7.6.3）
22) Torrelo A, et al.：Br. J. Dermatol. 2023; 189（1）: 23-32 （36999560） （AIM00909）
23) 社内資料：NIAID ACTT-2 試験（2021 年 4 月 23 日承認, CTD 2.5.4, 2.5.5）
24) Kalil AC, et al.：N Engl J Med. 2021; 384（9）: 795-807 （33306283） （AIM00833）
25) 社内資料：MTX を併用している中等度から重度の日本人関節リウマチ患者を対象とした並行用量反応試験（JADN 試験）（2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.3.1）
26) Tanaka Y, et al.：J Rheumatol. 2016; 43（3）: 504-511 （26834213） （AIM00486）
27) 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）
28) King B, et al.：N Engl J Med. 2022; 386(18): 1687-1699 （35334197） （AIM00858）
29) 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）
30) 社内資料：6 歳以上 18 歳未満の小児円形脱毛症患者を対象としたバリシチニブの有効性、安全性、及び薬物動態を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照第 III 相試験(BRAVE-AA-PEDS(JAIO)試験)（2026 年 6 月 19 日承認, CTD2.5.4.2.2.1.1）
31) 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）（2024 年 3 月 26 日承認, CTD 2.7.6.3）
32) Ramanan AV, et al.：Lancet. 2023; 402（10401）: 555-570 （37423231） （AIM00918）
33) 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）
34) 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）
35) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者での薬物動態（2020 年 12 月 25 日承認, CTD 2.7.2.1.2）
36) 社内資料：バリシチニブの PK に影響を及ぼす内因性要因
37) 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 2.5.3, 2.7.2）
38) 社内資料：日本人の健康成人を対象とした忍容性試験（JADM 試験）(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.2.6）
39) 社内資料：外国人の健康成人を対象とした忍容性試験（JADE 試験）(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.2.5）
40) 社内資料：外国人の健康成人を対象とした忍容性試験（JADF 試験）(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.2.4）
41) 社内資料：外国人の健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（JADO 試験）(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.2.19）
42) 社内資料：DMARD に対して効果不十分の関節リウマチ患者を対象とした用量反応探索試験（JADC 試験）(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.3.3）

43) 社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者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 II 相試験（JAHG）試験）（2020 年 12 月 25 日承認, CTD 2.7.6.2）

44) King B, et al.：J Am Acad Dermatol. 2021; 85(4): 847-853 (34090959) (AIM00852)

45) 社内資料：MTX を併用している中等度から重度の関節リウマチ患者を対象とした並行用量反応試験（JADA 試験）（2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.3.2）

46) Keystone EC, et al.：Ann Rheum Dis. 2015; 74（2）: 333-340 (25431052) (AIM00487)

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並行群間第 III 相試験（国際共同試験、BRAVE-AA1（JAHO）試験第 III 相パート/BRAVE-AA2（JAIR）試験）（2022 年 6 月 20 日承認, CTD 2.7.3.5, 2.7.4.2）

48) 社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎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（JUVE-X（JAHX）試験）（2024 年 3 月 26 日承認, CTD 2.7.6.4）

49) 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）

50) Higashi Y, : Folia Pharmacol Jpn. 2014; 144(4): 160-166 (25312284) (AIM00330)

51) O'Shea JJ, et al.：Nat Rev Rheumatol. 2013; 9（3）: 173-182 (23419429) (AIM00552)

52) 社内資料：バリシチニブの効力を裏付ける薬理試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2)

53) Sims JT, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(1):107-111 (32920092) (AIM00840)

54) Stebbing J, et al.：EMBO Mol Med. 2020; 12（8）:e12697 (32473600) (AIM00832)

55) Bronte V, et al.：J Clin Invest. 2020; 130(12): 6409-6416 (32809969) (AIM00841)

56) Zheng C, et al. :Dermatol Clin. 2021; 39(3):407-415. (34053594) (AIM00853)

57) Shi JG, et al.：J Clin Pharmacol. 2014; 54（12）: 1354-1361 (24965573) (AIM00332)

58) 社内資料：IL-6 により誘導される STAT3 リン酸化の阻害作用(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.2.4)

59) 社内資料：ヒト皮膚モデルにおけるバリシチニブの作用(2020 年 12 月 25 日承認, CTD 2.6.2.2.1.1)

60) 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 2.7.1.2.3.1, 2.7.2.2.2.1.2)

61) 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)

62) 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）（2024 年 3 月 26 日承認, CTD 2.7.2.2.1）

63) 社内資料：6 歳以上 18 歳未満の小児円形脱毛症患者を対象とした母集団薬物動態解析(第 III 相試験)(2026 年 6 月 19 日承認, CTD 2.7.2.2.1)

64) 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）（2024 年 3 月 26 日承認, CTD 2.7.2.2.1）

65) 社内資料：生物学的同等性試験及び食事の影響試験（JAGU 試験）(2026 年 3 月 12 日承認, CTD 2.5.2.2)

66) 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)

67) 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)
68) 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)
69) 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)
70) 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)
71) 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)
72) 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)
73) 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)
74) 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)
75) 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)
76) 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)
77) 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)
78) 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)
79) 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)
80) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.3)
81) 社内資料：外国人の健康成人を対象とした薬物動態試験（JADG 試験）(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.2.7)
82) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者の PK 特性(2020 年 12 月 25 日承認, CTD 2.7.2.3.1.5)
83) 社内資料：アトピー性皮膚炎小児患者での薬物動態（2024 年 3 月 26 日承認, CTD 2.7.2.1.2)
84) 社内資料：円形脱毛症患者での薬物動態（2022 年 6 月 20 日承認, CTD 2.7.2)
85) 社内資料：青少年円形脱毛症患者での薬物動態（2026 年 6 月 19 日承認, CTD 2.5.3.2, 2.7.2.1.2)
86) 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での薬物動態（2024 年 3 月 26 日承認, CTD 2.7.2.1.2)
87) 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)
88) 社内資料：バリシチニブの非臨床薬物動態試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.4)
89) 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)
90) 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)
91) 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)

92) 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)
93) 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)
94) 社内資料：OAT2 を阻害する可能性の評価（*in vitro*）
95) 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)
96) 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)
97) Levine RL, et al.：Nat Rev Cancer. 2007; 7(9): 673-683 (17721432) (AIM00826)
98) O'Shea JJ, et al.：Ann Rheum Dis. 2013; 72(Suppl 2): ii111-115 (23532440) (AIM00827)
99) Borie DC, et al.：Transplantation. 2005; 80(12): 1756-1764 (16378072) (AIM00828)
100) Porfidia A, et al.：Thromb Res. 2020; 196: 67-74 (32853978) (AIM00838)
101) Holmqvist ME, et al.：JAMA. 2012; 308(13): 1350-1356 (23032551) (AIM00585)
102) 社内資料：血小板(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.4.2.1.5.5.5)
103) 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)
104) 社内資料：Baricitinib SAFETY DATA SHEET
105) U. S. Food and Drug Administration (FDA). Fact Sheet for Healthcare Providers. Emergency Use Authorization (EUA) of Baricitinib. 2022.
106) 社内資料：オルミエントの薬剤投与時の注意（承認時評価資料）
107) Smitten AL, et al.: Arthritis Res Ther. 2008; 10(2): R45 (18433475) (AIM00553)
108) 社内資料：バリシチニブの安全性薬理試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.4)
109) 社内資料：バリシチニブの副次的薬理試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.3)
110) 社内資料：バリシチニブの毒性試験(2017 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.6)
111) 社内資料：バリシチニブの幼若ラットを用いた毒性試験(2021 年 4 月 23 日承認, CTD 2.6.6.1)
112) 一般社団法人日本小児総合医療施設協議会・編, "乳幼児・小児服薬介助ハンドブック第 2 版", じほう, 2019
113) Saito et al, Ther. Innov. Reg. Sci. 2019; 53(4): 455-471 (30157669) (AIM00910)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】
〇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
〇SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）
〇円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象
【用法及び用量】
〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）〉
通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
〈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。
・30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
・30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。
〈SARS-CoV-2 による肺炎〉
通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。
〈円形脱毛症〉
通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

外国における発売状況（2026 年 3 月時点）

国名	米国
販売名	Olumiant
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2018年
剤形	フィルムコーティング錠
含量	オルミエント錠4 mg：バリシチニブとして4 mg オルミエント錠2 mg：バリシチニブとして2 mg オルミエント錠1 mg：バリシチニブとして1 mg
効能又は効果	一剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤で効果不十分な中等度から重度の活動性成人関節リウマチの治療。 酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する入院患者のCOVID-19の治療。 成人の重症の円形脱毛症の治療。
用法及び用量	＜成人関節リウマチ＞ 推奨用量は2 mg 1日1回投与である。 本剤は単剤又はMTX及び他の生物製剤でないDMARDとの併用で使用できる。 本剤は経口で食事の有無にかかわらず投与できる。 錠剤の服用が難しい患者に対しては代替の投与方法も考慮できる。

	＜COVID-19＞ 推奨用量は4 mg 1日1回である。 総投与期間は14日間又は退院日までのどちらか早い日までである。 本剤は経口で食事の有無に関わらず投与できる。 錠剤の服用が難しい患者に対しては代替の投与方法も考慮できる。 ＜成人円形脱毛症＞ 推奨用量は2 mg 1日1回である。 治療効果が不十分の場合は4 mg 1日1回へ増量する。 睫毛や眉毛の脱毛の有無に関わらず、ほぼ完全に頭髪脱毛が見られる患者に対しては、4 mg 1日1回を検討する。 治療効果が得られた場合は2 mg 1日1回へ減量する。 本剤は経口で食事の有無に関わらず投与できる。

国名	欧州
販売名	Olumiant
会社名	Eli Lilly Nederland B.V.
発売年	2017年
剤形	フィルムコーティング錠
含量	オルミエント錠1 mg：バリシチニブとして1 mg オルミエント錠2 mg：バリシチニブとして2 mg オルミエント錠4 mg：バリシチニブとして4 mg
効能又は効果	**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.
用法及び用量	**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.

米国 Emergency Use Authorization（EUA：緊急使用許可）に関する効能又は効果及び用法及び用量の記載は以下のとおりである。

米国における EUA の認可状況（2026 年 3 月時点）[105)]

国名	米国
販売名	Olumiant
会社名	Eli Lilly and Company
EUA認可年月	2020年11月
効能又は効果	酸素補充を要する、又は非侵襲的／侵襲的人工呼吸管理、もしくはECMO導入を要する、2歳以上の小児のCOVID-19入院患者に関する未承認使用。
用法及び用量	9歳以上の小児には4 mg 1日1回投与、2歳以上9歳未満の小児には2 mg 1日1回投与を推奨する。推奨総投与期間は14日間又は退院までのどちらか早い日までである。

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦の電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 [103)]。[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。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA（米国添付文書）では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/×の表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	D（2021年4月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

なお、FDA（米国添付文書）における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022年6月）	**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-t} values.

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈関節リウマチ、SARS-CoV-2 による肺炎〉

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 錠剤は、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。

〈円形脱毛症〉

9.7.4 12 歳未満又は体重 30 kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022年6月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of OLUMIANT in pediatric patients have not been established.
欧州のSPC （2023年10月）	**4.2 Posology and method of administration** Posology *Atopic dermatitis* *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. *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. Special populations *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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

〈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〉

錠剤の服用が可能な患者にのみ投与を検討すること。一般的に、誤嚥等の可能性を考慮した場合、6 歳以上ではおおむね錠剤の服用が可能とされている[112、113]。

錠剤を分割・粉砕した際の有効性および安定性に関するデータはない。また、錠剤を粉砕・分割した際に錠剤内部の粉末が発生する。この粉末を繰り返し吸い込むと、人体に有害な影響が出る可能性があるため[104]、錠剤を粉砕しないこと。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

〈錠剤〉

以下は、錠剤の経口投与が困難な場合、錠剤を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する際に参照するデータである。

（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下に示す各試験はバリシチニブ錠 2 mg を代表サンプルとして用いた。バリシチニブ錠 4 mg については、以下に示す結果と同様であると考えられる。

1) 通過性試験

バリシチニブ錠 2 mg をそのまま水（成り行き温度）に入れ、錠剤が十分に懸濁することが目視で確認できるまで 5～10 分かけて振とうした。懸濁液をシリンジを用いて経管投与チューブ*に注入した。水（成り行き温度）でシリンジを洗浄した後に洗浄液を経管投与チューブ*に注入し、通過性を確認した。

＊ 経管投与チューブは、シリコン製チューブ、ポリウレタン製チューブ及びポリ塩化ビニル製チューブを用いた。

チューブ径	チューブ長	懸濁に用いた水の量	洗浄に用いた水の量	結果
8 Fr (2.7 mm)	約90～109 cm	30 mL	15 mL	一部を除き通過した**
10 Fr (3.3 mm)	約90～109 cm	30 mL	15 mL	通過した
12 Fr (4.0 mm)	約61 cm	15 mL	15 mL	通過した
20 Fr (6.7 mm)	約61 cm	15 mL	15 mL	通過した
24 Fr (8.0 mm)	約61 cm	15 mL	15 mL	通過した

**小さい径のチューブでは閉塞する可能性があるため、シリンジは水平に保ち、振とうしながら注入させるなど注意が必要である。

2）懸濁時の安定性

①錠剤を粉砕後、水に懸濁したときの安定性

バリシチニブ錠 2 mg を粉砕し、10 mL の水（成り行き温度）に入れ、懸濁した際の安定性は、以下のとおりであった。

保存条件	保存期間	試験項目	結果
成り行き温度	3、24、48時間	含量	規格内

②錠剤を水に懸濁したときの安定性

バリシチニブ錠 2 mg をそのまま 10 mL の水（成り行き温度）に入れ、懸濁した際の安定性は、以下のとおりであった。

保存条件	保存期間	試験項目	結果
成り行き温度	4時間	含量	規格内

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー　医療関係者向けウェブサイト：medical.lilly.com/jp

最新の電子添文、インタビューフォームの他、電子添文改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載