

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

添付文書改訂のお知らせ

劇薬
処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2022 年 6 月
日本イーライリリー株式会社

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

オルミエント®錠 4mg

オルミエント®錠 2mg

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

Olumiant® tablets
バリシチニブ錠

この度、弊社製品「オルミエント®錠 4 mg、オルミエント®錠 2 mg（一般名：バリシチニブ錠）」（以下、本剤）の添付文書を改訂しましたのでお知らせ致します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

◆主な改訂内容

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）」の効能又は効果の追加に伴う改訂
2. 関節リウマチ患者を対象とした全例調査に関する承認条件解除に基づく自主改訂
3. 誤記修正による自主改訂

項目	内容	
2. 禁忌 4. 効能又は効果 5. 効能又は効果に関連する注意 6. 用法及び用量 7. 用法及び用量に関連する注意 8. 重要な基本的注意 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 11. 副作用 15. その他の注意 16. 薬物動態 17. 臨床試験 23. 主要文献	[追記] [変更]	改訂 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）」の効能又は効果の追加に伴い、各項の記載を更新しました。
21. 承認条件	[変更]	改訂 2: 関節リウマチ患者を対象とした全例調査に関する承認条件解除に伴い、該当の記載を削除しました。
15. その他の注意	[変更]	改訂 3: 文献を参照した記載が適切でなかったため、修正しました。

最新の添付文書情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/>)」に掲載しております。

◆添付文書改訂の解説

- 2. 禁忌
- 4. 効能又は効果
- 5. 効能又は効果に関連する注意
- 6. 用法及び用量
- 7. 用法及び用量に関連する注意
- 8. 重要な基本的注意
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 11. 副作用
- 15. その他の注意
- 16. 薬物動態
- 17. 臨床試験
- 21. 承認条件
- 23. 主要文献

<改訂理由(改訂 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)」の効能又は効果の追加が承認されたため、「2. 禁忌」「4. 効能又は効果」「5. 効能又は効果に関連する注意」「6. 用法及び用量」「7. 用法及び用量に関連する注意」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の記載を更新しました。また、承認申請に用いた臨床試験等の結果をもとに、「11. 副作用」「15. その他の注意」「16. 薬物動態」「17. 臨床成績」の記載を更新しました。さらに、「23. 主要文献」に臨床試験等に関する新たな資料を追記するとともに、文献番号の記載整備を行いました。

<改訂理由(改訂 2)>

関節リウマチ患者を対象とした全例調査に関する承認条件解除の事務連絡(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)(6月6日付)を厚生労働省より受領しました。それに伴い、「21. 承認条件」のうち関節リウマチに関する承認条件である 21.2 項の記載を削除しました。

<改訂理由(改訂 3)>

既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている 100 人・年あたりの発現率として記載していた改訂前の数値は、正しくは標準化罹患比(SIR)でした。審査報告書に倣い、SIR で記載をそろえるよう修正しました。

改訂後	改訂前
2.禁忌(次の患者には投与しないこと) 〈効能共通〉 2.1~2.4 省略 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉 2.5~2.10 省略	2.禁忌(次の患者には投与しないこと) 〈効能共通〉 2.1~2.4 省略 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉 2.5~2.10 省略
4.効能又は効果 既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) ○アトピー性皮膚炎^{注)} ○SARS-CoV-2 による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る) ○円形脱毛症(ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る) 注)最適使用推進ガイドライン対象	4.効能又は効果 既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) ○アトピー性皮膚炎^{注)} ○SARS-CoV-2 による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る) 注)最適使用推進ガイドライン対象
5.効能又は効果に関連する注意 5.1~5.5 省略 〈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 ヶ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。[17.1.10、17.1.11 参照] 5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。	5.効能又は効果に関連する注意 5.1~5.5 省略 該当箇所無し
6.用法及び用量 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉 通常、成人にはバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2mg に減量すること。 〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。	6.用法及び用量 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉 通常、成人にはバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2mg に減量すること。 〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。
7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 省略 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉 7.2 本剤 4mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.10、17.1.11 参照] 7.3 省略 〈関節リウマチ〉 7.4 省略 〈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	7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 省略 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉 7.2 本剤 4mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8 参照] 7.3 省略 〈関節リウマチ〉 7.4 省略 〈アトピー性皮膚炎〉 7.5 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。 7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週ま

改訂後	改訂前
では得られる。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〉 7.7~7.8 省略 <u>〈円形脱毛症〉</u> <u>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。</u>	合は、投与中止を考慮すること。 〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 7.7~7.8 省略 該当箇所無し
8.重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1~8.12 省略 <u>〈円形脱毛症〉</u> <u>8.13 本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。</u>	8.重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1~8.12 省略 該当箇所無し
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症(関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合は重篤な感染症、SARS-CoV-2 による肺炎の場合は SARS-CoV-2 による肺炎を除く)の患者又は感染症が疑われる患者 [1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1 参照] 9.1.2~9.1.9 省略 9.1.10 リンパ球減少(関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はリンパ球数 500/mm³ 未満、SARS-CoV-2 による肺炎の場合はリンパ球数 200/mm³ 未満を除く)のある患者 リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.9 参照] 9.1.11 ヘモグロビン値減少(関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はヘモグロビン値 8g/dL 未満を除く)のある患者 ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.3、11.1.3 参照]	9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症(関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合は重篤な感染症、SARS-CoV-2 による肺炎の場合は SARS-CoV-2 による肺炎を除く)の患者又は感染症が疑われる患者 [1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1 参照] 9.1.2~9.1.9 省略 9.1.10 リンパ球減少(関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合はリンパ球数 500/mm³ 未満、SARS-CoV-2 による肺炎の場合はリンパ球数 200/mm³ 未満を除く)のある患者 リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.9 参照] 9.1.11 ヘモグロビン値減少(関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎の場合はヘモグロビン値 8g/dL 未満を除く)のある患者 ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.3、11.1.3 参照]
9.2 腎機能障害患者 腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。 <u>〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉</u> 9.2.1 省略 〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 9.2.2~9.2.3 省略 〈効能共通〉 9.2.4~9.2.5 省略	9.2 腎機能障害患者 腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉 9.2.1 省略 〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 9.2.2~9.2.3 省略 〈効能共通〉 9.2.4~9.2.5 省略
11.1 重大な副作用 11.1.1 感染症 带状疱疹(2.8%)、肺炎(0.6%)、ニューモシスティス肺炎(0.1%未満)、敗血症(0.1%未満)、結核(0.1%未満)等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。	11.1 重大な副作用 11.1.1 感染症 带状疱疹(3.2%)、肺炎(0.8%)、ニューモシスティス肺炎(0.1%未満)、敗血症(0.1%未満)、結核(0.1%未満)等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。

改訂後					改訂前				
[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 省略 11.1.3 好中球減少(0.9%)、リンパ球減少(1.1%)、ヘモグロビン減少(0.1%) 好中球数:本剤投与開始後、継続して 500～1000/mm³ である場合は、1000/mm³ を超えるまでは本剤の投与を中断すること。 リンパ球数:本剤投与開始後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者では 500/mm³ 未満、SARS-CoV-2 による肺炎患者では 200/mm³ 未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。 ヘモグロビン値:関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者において、本剤投与開始後、8g/dL 未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中断すること。 [2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11 参照] 11.1.4 肝機能障害、黄疸 AST(0.8%)、ALT(1.0%)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがある。[8.8、9.3 参照] 11.1.5 省略 11.1.6 静脈血栓塞栓症(0.2%^{注1)}、1.0%^{注2)}) 肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[8.12、9.1.6 参照] 注 1)関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及び円形脱毛症患者を対象とした臨床試験における発現割合 注 2)SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした臨床試験における発現割合					[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 省略 11.1.3 好中球減少(0.8%)、リンパ球減少(1.3%)、ヘモグロビン減少(0.1%) 好中球数:本剤投与開始後、継続して 500～1000/mm³ である場合は、1000/mm³ を超えるまでは本剤の投与を中断すること。 リンパ球数:本剤投与開始後、関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎患者では 500/mm³ 未満、SARS-CoV-2 による肺炎患者では 200/mm³ 未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。 ヘモグロビン値:関節リウマチ又はアトピー性皮膚炎患者において、本剤投与開始後、8g/dL 未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中断すること。 [2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11 参照] 11.1.4 肝機能障害、黄疸 AST(0.9%)、ALT(1.1%)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがある。[8.8、9.3 参照] 11.1.5 省略 11.1.6 静脈血栓塞栓症(0.3%^{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)関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験における発現割合 注 2)SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした臨床試験における発現割合				
11.2 その他の副作用					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	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			胃腸障害		悪心、腹痛		
感染症及び寄生虫症		上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)、带状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状			感染症及び寄生虫症	上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)	带状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状		

改訂後					改訂前				
		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		
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			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		その他			体重増加	
15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験及び長期試験の併合解析において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤 2mg 投与群で 3.55(2.07, 5.68)、4mg 投与群で 5.77(3.77, 8.45)であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の被験者数で調整した 100 人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率(発現率:95%信頼区間)は、本剤 2mg 投与群で 1.21(1.48:0.6, 2.9)、4mg 群で 3.1(3.0:1.8, 4.8)であった。<u>円形脱毛症患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 2 試験の 36 週時以降のデータを含む併合解析において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤 2mg 投与群で 0.5(0.1, 1.7)、4mg 群で 0.7(0.2, 1.6)であった。[1.1、1.2.1、2.5 参照]</u> 15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験の 24 週時以降の長期試験を含む併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.41(95%信頼区間:0.05, 1.47、発現割合:0.4%、2/479 例)、4mg 投与群で 0.87(95%信頼区間:0.24, 2.22、発現割合:0.8%、4/479 例)であった。関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 9 試験の併合解析において、<u>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</u>					15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験及び長期試験の併合解析において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤 2mg 投与群で 3.55(2.07, 5.68)、4mg 投与群で 5.77(3.77, 8.45)であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の被験者数で調整した 100 人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率(発現率:95%信頼区間)は、本剤 2mg 投与群で 1.21(1.48:0.6, 2.9)、4mg 群で 3.1(3.0:1.8, 4.8)であった。[1.1、1.2.1、2.5 参照] 15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 4 試験の 24 週時以降の長期試験を含む併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.41(95%信頼区間:0.05, 1.47、発現割合:0.4%、2/479 例)、4mg 投与群で 0.87(95%信頼区間:0.24, 2.22、発現割合:0.8%、4/479 例)であった。関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 9 試験の併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は本剤投与群で、0.73(95%信頼区間:0.51, 1.00、発現割合:1.1%、38/3492 例)であった。悪性腫瘍の発現率は、既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている 100 人・年あたりの発現率である 1.05(95%信頼区間:1.01, 1.09)を超えるものではなかった。また投与期間別の発現状況は				

改訂後	改訂前																																										
除く)の SIR(標準化罹患比)は 0.96(95%信頼区間:0.67, 1.35)であった。既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の SIR 1.05(95%信頼区間:1.01, 1.09)と比較し、大きな違いは認められなかった。また投与期間別の発現状況は表の通りであった。[1.1、8.9 参照] 表 1)投与期間別の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率(関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析) <table><tr><th>投与期間 (評価対象例数・曝露期間)</th><th>%(例数)</th><th>発現率(/100 人・年) (95%信頼区間)</th></tr><tr><td>全体(3492 例・5233.3 人・年)</td><td>1.1% (38)</td><td>0.73 (0.51, 1.00)</td></tr><tr><td>0～24 週(3492 例・1530.7 人・年)</td><td>0.2% (7)</td><td>0.46 (0.18, 0.94)</td></tr><tr><td>24 ～ 48 週 (3114 例・1289.2 人・年)</td><td>0.3% (10)</td><td>0.78 (0.37, 1.43)</td></tr><tr><td>48 ～ 72 週 (2583 例・1051.9 人・年)</td><td>0.5% (12)</td><td>1.14 (0.59, 1.99)</td></tr><tr><td>72～96 週(1940 例・716.0 人・年)</td><td>0.3% (5)</td><td>0.70 (0.23, 1.63)</td></tr><tr><td>96 週～ (1167 例・645.4 人・年)</td><td>0.3% (4)</td><td>0.62 (0.17, 1.59)</td></tr></table> アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時以降の長期試験を含む併合解析において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現は認められなかった。また、各試験の被験者数で調整した 100 人・年あたりの非黒色腫皮膚癌の調整済み発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.14(発現率:0.18、95%信頼区間:0.0、1.0、調整済み発現割合:0.1%、1/584 例)、4mg 投与群で 0(0/497 例)であった。 アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 8 試験の併合解析において、本剤群での 100 人・年あたり悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.21(95%信頼区間:0.1、0.5、発現割合:0.2%、6/2562 例)であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.24(95%信頼区間:0.1、0.5、発現割合:0.3%、7/2562 例)であった。 円形脱毛症患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 2 試験の 36 週時以降のデータを含む併合解析において、100 人・年あたりの悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、本剤 4mg 投与群で 0.3(95%信頼区間:0.0、1.0、発現割合:0.4%、2/540 例)であり、本剤 2mg 投与群で発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.2(95%信頼区間:0.0、1.3、発現割合:0.3%、1/365 例)であり、本剤 4mg 投与群で発現は認められなかった。 円形脱毛症患者を対象とした臨床試験 2 試験の併合	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)	表の通りであった。[1.1、8.9 参照] 表 1)投与期間別の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率(関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析) <table><tr><th>投与期間 (評価対象例数・曝露期間)</th><th>%(例数)</th><th>発現率(/100 人・年) (95%信頼区間)</th></tr><tr><td>全体(3492 例・5233.3 人・年)</td><td>1.1% (38)</td><td>0.73 (0.51, 1.00)</td></tr><tr><td>0～24 週(3492 例・1530.7 人・年)</td><td>0.2% (7)</td><td>0.46 (0.18, 0.94)</td></tr><tr><td>24 ～ 48 週 (3114 例・1289.2 人・年)</td><td>0.3% (10)</td><td>0.78 (0.37, 1.43)</td></tr><tr><td>48 ～ 72 週 (2583 例・1051.9 人・年)</td><td>0.5% (12)</td><td>1.14 (0.59, 1.99)</td></tr><tr><td>72～96 週(1940 例・716.0 人・年)</td><td>0.3% (5)</td><td>0.70 (0.23, 1.63)</td></tr><tr><td>96 週～ (1167 例・645.4 人・年)</td><td>0.3% (4)</td><td>0.62 (0.17, 1.59)</td></tr></table> アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び 4mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時以降の長期試験を含む併合解析において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現は認められなかった。また、各試験の被験者数で調整した 100 人・年あたりの非黒色腫皮膚癌の調整済み発現率は、本剤 2mg 投与群で 0.14(発現率:0.18、95%信頼区間:0.0、1.0、調整済み発現割合:0.1%、1/584 例)、4mg 投与群で 0(0/497 例)であった。 アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 8 試験の併合解析において、本剤群での 100 人・年あたり悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.21(95%信頼区間:0.1、0.5、発現割合:0.2%、6/2562 例)であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.24(95%信頼区間:0.1、0.5、発現割合:0.3%、7/2562 例)であった。[1.1、8.9 参照] 15.1.3 省略	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)
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)																																									
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)																																									

改訂後	改訂前
解析において、本剤投与群での 100 人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.2（95%信頼区間:0.0, 0.5、発現割合:0.2%、3/1244 例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.1（95%信頼区間:0.0, 0.4、発現割合:0.2%、2/1244 例）であった。 [1.1、8.9 参照] 15.1.3 省略	
16.1 血中濃度 16.1.1 省略 16.1.2 反復投与 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータを<u>用いて</u>母集団薬物動態解析を実施した。日本人関節リウマチ患者に本剤 4mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ[幾何平均値(変動係数%)]は、$C_{max,ss}$ が 58.1ng/mL (20.8%)、$C_{min,ss}$ が 3.55ng/mL (73.1%)、$AUC_{T,ss}$ が 414ng・h/mL (29.8%)、消失半減期が 10.9 時間(14.9%)と推定された。日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤 4mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ[幾何平均値(変動係数%)]は、$C_{max,ss}$ が 47.2ng/mL (15.5%)、$C_{min,ss}$ が 3.54ng/mL (79.1%)、$AUC_{T,ss}$ が 368ng・h/mL (30.6%)、消失半減期が 11.4 時間(21.1%)と推定された。<u>日本人円形脱毛症患者に本剤 4mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ[幾何平均値(変動係数%)]は、$C_{max,ss}$ が 52.2ng/mL (15.7%)、$C_{min,ss}$ が 2.63ng/mL (76.7%)、$AUC_{T,ss}$ が 356ng・h/mL (29.7%)、消失半減期が 12.9 時間(24.5%)と推定された。</u>	16.1 血中濃度 16.1.1 省略 16.1.2 反復投与 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータを<u>併合して</u>母集団薬物動態解析を実施した。日本人関節リウマチ患者に本剤 4mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ[幾何平均値(変動係数%)]は、$C_{max,ss}$ が 58.1ng/mL (20.8%)、$C_{min,ss}$ が 3.55ng/mL (73.1%)、$AUC_{T,ss}$ が 414ng・h/mL (29.8%)、消失半減期が 10.9 時間(14.9%)と推定された。日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤 4mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ[幾何平均値(変動係数%)]は、$C_{max,ss}$ が 47.2ng/mL (15.5%)、$C_{min,ss}$ が 3.54ng/mL (79.1%)、$AUC_{T,ss}$ が 368ng・h/mL (30.6%)、消失半減期が 11.4 時間(21.1%)と推定された。
17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈関節リウマチ〉 17.1.1~17.1.5 省略 〈アトピー性皮膚炎〉 17.1.6~17.1.8 省略 〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 17.1.9 省略 〈円形脱毛症〉 17.1.10 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験[BRAVE-AA1 (JAHO) 試験](第Ⅲ相パート) <u>重症(Severity of Alopecia Tool[SALT]^{注59)}スコア 50~94)又は極めて重症(SALT スコア 95~100)の円形脱毛症を有する患者^{注60)}を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。</u> <u>第Ⅲ相パートでは 654 例(日本人を含まない)を対象に、プラセボ又は本剤(4 又は 2mg)を 1 日 1 回経口投与した。36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した患者の割合(主要評価項目)は、本剤 4 及び 2mg 投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。[5.6、7.2 参照]</u> <u>注59)National Alopecia Areata Foundation のワーキンググループが開発した頭髮の脱毛範囲を評価する</u>	17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈関節リウマチ〉 17.1.1~17.1.5 省略 〈アトピー性皮膚炎〉 17.1.6~17.1.8 省略 〈SARS-CoV-2 による肺炎〉 17.1.9 省略 該当箇所無し

改訂後					改訂前
ツール。SALT スコア 100 は全頭の脱毛、SALT スコア 0 は脱毛なしを示す。 注 60) 頭部の脱毛巣が頭部全体の 50%以上 (SALT スコア 50 以上)かつ過去 6 ヶ月以内に毛髪に自然再生が認められない患者が対象とされた。ただし、罹病期間 8 年以上かつ過去 8 年間に頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていない患者は除外された。 表 22) 投与 36 週時の有効性成績 (第 III 相パート、FAS 集団)					
全 体 集 団		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群	
	SALT スコア 20 以下の達成割 合 ^{注 61)} %(例数) (95%信頼区間) ^{注 62)}	21.7(40/1 84) (16.4, 28.2)	35.2(99/2 81) (29.9, 41.0)	5.3(10/18 9) (2.9, 9.5)	
	プラセボ群と の差 (95% 信 頼 区 間) ^{注 62)} p 値 ^{注 63), 注 64)}	16.4 (9.7, 23.4) p<0.001	29.9 (23.2, 36.2) p<0.001	=	
	ClinRO による 眉毛脱毛のス コアが 0 又は 1 であった患者の 割 合 ^{注 61), 注 65)} %(例数) (95%信頼区間) ^{注 62)}	19.1(26/1 36) (13.4, 26.5)	31.4(59/1 88) (25.2, 38.3)	3.2(4/124) (1.3, 8.0)	
	プラセボ群と の差 (95% 信 頼 区 間) ^{注 62)}	15.9 (8.4, 23.6)	28.2 (20.3, 35.4)	=	
	ClinRO による 睫毛脱毛のス コアが 0 又は 1 であった患者の 割 合 ^{注 61), 注 66)} %(例数) (95%信頼区間) ^{注 62)}	13.5(15/11 1) (8.4, 21.1)	33.5(56/1 67) (26.8, 41.0)	3.1(3/96) (1.1, 8.8)	
	プラセボ群と の差 (95% 信 頼 区 間) ^{注 62)}	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)	=	
	注 61) ノンレスポンス補完法 注 62) 改善した患者の割合の信頼区間は Wilson 法 (連続修正なし)、プラセボ群との差の信頼区間は Newcombe-Wilson 法 (連続修正なし) を用いた。 注 63) 有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。				

改訂後					改訂前				
注 64) 地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間(<4 年、≥ 4 年)、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル 注 65) ClinRO (医療者評価アウトカム) による眉毛脱毛のスコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者 (ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛のスコアが 2 以上であった) の割合 注 66) ClinRO による睫毛脱毛のスコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者 (ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛のスコアが 2 以上であった) の割合 第 III 相パートの投与 36 週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤 2mg 群ではざ瘡 7 例 (3.8%)、上咽頭炎 4 例 (2.2%)、上気道感染 3 例 (1.6%)、本剤 4mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 13 例 (4.6%)、ざ瘡 11 例 (3.9%)、上気道感染 8 例 (2.9%) であった。 表 23) 投与 36 週時までの有害事象 (第 III 相パート)									
全体集団		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群					
	有害事象	50.8% (93/183)	59.6% (167/280)	51.3% (97/189)					
	重篤な有害事象	2.2% (4/183)	2.1% (6/280)	1.6% (3/189)					
	投与中止に至った有害事象	1.6% (3/183)	1.8% (5/280)	1.1% (2/189)					
17.1.11 国際共同第 III 相試験 [BRAVE-AA2 (JAIR) 試験]									
重症 (SALT 注 59) スコア 50~94) 又は極めて重症 (SALT スコア 95~100) の円形脱毛症を有する患者注 60) 546 例 (日本人 41 例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤 (4 又は 2mg) を 1 日 1 回経口投与した。36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 (主要評価項目) は、本剤 4 及び 2mg 投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。[5.6、7.2 参照] 表 24) 投与 36 週時の有効性成績 (FAS 集団)									
全体集団		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群					
	SALT スコア 20 以下の達成割合注 61) % (例数) (95% 信頼区間)注 62)	17.3(27/156) (12.2, 24.0)	32.5(76/234) (26.8, 38.7)	2.6(4/156) (1.0, 6.4)					
	プラセボ群との差 (95% 信頼区間)注 62)	14.7 (8.3, 21.6) p<0.001	29.9 (23.1, 36.3) p<0.001	=					

改訂後					改訂前				
	p 値 ^{注 63), 注 64)}								
	ClinRO による 眉毛脱毛のスコアが 0 又は 1 であった患者の割合 ^{注 61), 注 65)} %(例数) (95%信頼区間) ^{注 62)}	11.5(12/104) (6.7, 19.1)	34.8(56/161) (27.9, 42.4)	4.5(5/112) (1.9, 10.0)					
	プラセボ群との差 (95% 信頼区間) ^{注 62)}	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)	＝					
	ClinRO による 睫毛脱毛のスコアが 0 又は 1 であった患者の割合 ^{注 61), 注 66)} %(例数) (95%信頼区間) ^{注 62)}	10.1(9/89) (5.4, 18.1)	34.3(48/140) (26.9, 42.5)	5.6(5/90) (2.4, 12.4)					
	プラセボ群との差 (95% 信頼区間) ^{注 62)}	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)	＝					
投与 36 週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤 2mg 群ではざ瘡 7 例(4.5%)、悪心 4 例(2.6%)、頭痛 4 例(2.6%)、尿路感染 3 例(1.9%)、上気道感染 3 例(1.9%)、体重増加 3 例(1.9%)、本剤 4mg 群では、上気道感染 5 例(2.1%)、上咽頭炎 4 例(1.7%)、ざ瘡 4 例(1.7%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例(1.7%)、頭痛 4 例(1.7%)であった。 表 25) 投与 36 週時までの有害事象									
		本剤 2mg 群	本剤 4mg 群	プラセボ群					
全体集団	有害事象	68.4% (106/155)	66.1% (154/233)	63.0% (97/154)					
	重篤な有害事象	2.6% (4/155)	3.4% (8/233)	1.9% (3/154)					
	投与中止に至った有害事象	2.6% (4/155)	2.6% (6/233)	2.6% (4/154)					
21.承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。					21.承認条件 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 〈関節リウマチ〉 21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデ				

改訂後	改訂前
	一タを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
23.主要文献 1) 省略 2) <u>Smitten AL, et al.: Arthritis Res. Ther. 2008; 10(2): R45</u> 3)~5) 省略 6)社内資料: 円形脱毛症患者を対象とした母集団薬物動態解析(第 II/III 相試験) 7)~46) 省略 47)社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 II/III 相試験(BRAVE-AA1(JAHO)試験) 48) <u>King B, et al.: N. Engl. J. Med. 2022; 386(18): 1687-1699</u> 49)社内資料: 重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験(BRAVE-AA2(JAIR)試験) 50)~52) 省略	23.主要文献 1)~47) 省略

◆その他

本改訂内容は医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)No.310 号(2022 年 8 月 3 日公開予定)にも掲載される予定です。

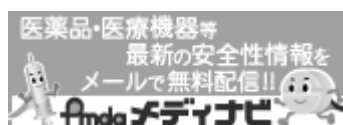
すでにお手元にある製品のご使用に際しては、ここにご案内申し上げます改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

また、ここでお知らせした内容は弊社医薬情報ホームページ(<https://www.lillymedical.jp>)でもご覧になれます。

◆PMDA メディナビについて

PMDA による医薬品医療機器情報配信サービス『PMDA メディナビ』にご登録いただきますと、医薬品・医療機器等の重要な安全性情報をメールにて直ちに入手いただけます。

登録・お問い合わせ先:PMDA メディナビ <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>



Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1 通話料は無料です。携帯電話からもご利用いただけます

※2 祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®:登録商標

OLM-N014(R0)

2022 年 6 月作成

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号