オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.1.1 製剤開発の概観 3
2.7.1.1.1.1 臨床試験製剤 3
2.7.1.1.1.1.1 第 I/IIa 用カプセル剤 4
2.7.1.1.1.1.2 第 IIb 相用カプセル剤 4
2.7.1.1.1.1.3 第 II 相用錠剤 4
2.7.1.1.1.1.4 市販予定錠剤 5
2.7.1.1.1.1.5 ^{14}C 試験用製剤（ボトル入り製剤） 5
2.7.1.1.1.1.6 [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ静注用液剤 5
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の概要 6
2.7.1.1.3 分析方法の概観 6
2.7.1.1.3.1 臨床開発中に用いられたバリシチニブ分析法 6
2.7.1.1.3.1.1 分析法のバリデーションの概要 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 相対的バイオアベイラビリティ 10
2.7.1.2.1.1 JADH 試験：健康被験者を対象とした試験製剤（遊離塩基）の標準製剤（リン酸塩）に対する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 10
2.7.1.2.1.2 JAGO 試験：日本人健康被験者を対象とした市販予定錠剤の第 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 12
2.7.1.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ 13
2.7.1.2.2.1 JAGM 試験：健康被験者を対象に静脈内トレーサ法を用いたバリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティの検討 13
2.7.1.2.3 バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響 15
2.7.1.2.3.1 JAGO 試験：日本人健康被験者を対象とした市販予定錠剤の第 II 相試験用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 15
2.7.1.2.3.2 JADH 試験：健康被験者を対象に試験製剤（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 17
2.7.1.2.3.3 JADF 試験：健康被験者にバリシチニブを経口投与したときの安全性、忍容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、単回投与、用量漸増第 I 相試験 18
2.7.1.2.4 胃内 pH の上昇がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響 20
2.7.1.2.4.1 JAGF 試験：健康被験者におけるオメプラゾール投与後の胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響の評価 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.1.3.1 相対的バイオアベイラビリティ 22
2.7.1.3.2 絶対的バイオアベイラビリティ 22
2.7.1.3.3 薬物動態に及ぼす食事の影響 22
2.7.1.3.4 胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響 23

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語及び定義一覧

AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
$AUC(0\text{-}t_{last})$	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（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$	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（area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
CV	変動係数（coefficient of variation）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル（methyl tert-butyl ether）
pK_a	酸解離定数（acid dissociation constant）
PopPK	Population Pharmacokinetic
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）

2.7.1.1 背景及び概観

バリシチニブは、中等度から重度の活動性関節リウマチ患者に対する治療薬として開発されてきた。初期の第 I 相試験及び第 II 相試験の前半では、バリシチニブリン酸塩のカプセル剤を使用した。その後、バリシチニブ遊離塩基の錠剤（第 II 相用錠剤）を開発し、第 II 相試験の後半で使用した。最終的には 2 つの含量（2 及び 4 mg）のバリシチニブ遊離塩基の錠剤を市販予定製剤として開発し（以下、市販予定錠剤）、関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験で使用した。

バリシチニブの開発過程で健康被験者を対象とした生物薬剤学試験 5 試験（日本人を対象とした試験 1 試験及び外国人を対象とした試験 4 試験）を実施し、バリシチニブの相対的バイオアベイラビリティ（原薬、剤形及び粒子径）、絶対的バイオアベイラビリティ、並びに食事及び胃内 pH の上昇がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。これらの試験で使用した製剤の一覧及び試験の詳細を、それぞれ表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.2-1 に示す。すべての第 III 相試験及び主要な安定性試験では市販予定錠剤を使用した。なお、試験名の記載は、最後の 4 文字のみの簡略化した試験名で記載した（例：Study I4V-MC-JAGH：「JAGH 試験」）。

バリシチニブの生物薬剤学試験から得た結果を以下に示す。

- Biopharmaceutics Classification System に基づくと、バリシチニブ原薬（遊離塩基）の溶解度は高く、Caco-2 細胞モデルを用いた in vitro での膜透過性は低度から中程度であった（第 3.2.P.2.1.1.2.項）。バリシチニブの酸解離定数（pK_a）は 4.0 及び 12.6 であった。
- 相対的バイオアベイラビリティ試験（JADH 試験）の結果、原薬（リン酸塩と遊離塩基）、剤形（カプセル剤と錠剤）及び検討した範囲の粒子径の違いはバリシチニブの曝露量に影響を与えなかった。
- 相対的バイオアベイラビリティ試験（JAGO 試験）の結果から、8 mg 第 II 相用錠剤 1 錠と 4 mg 市販予定錠剤 2 錠、及び 4 mg 第 II 相用錠剤と 4 mg 市販予定錠剤の薬物動態が同様であることが示された。
- 溶出試験の結果、市販予定錠剤 2 mg 錠と 4 mg 錠は同等であった。また、第 III 相試験で使用された市販予定錠剤のデータを含む母集団薬物動態解析［primary Phase2/3 Population Pharmacokinetic (PopPK) Analysis］の結果、2 mg と 4 mg の間の用量比例性が示された（第 2.7.2.3.1.8 項）。
- バリシチニブ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（JAGM 試験）。
- 低脂肪食摂取後に 4 mg 市販予定錠剤を投与したときのバリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、空腹時と比較してそれぞれ約 14%及び 11%低下したが、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、低脂肪食摂取による曝露量への影響はないと考えられた（JAGO 試験）。高脂肪・高カロリー食摂取後にバリシチニブを投与したときも、同様の結果が得られた（JADH 試験、JADF 試験）。

- プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール投与による胃内 pH の上昇は、市販予定錠剤投与後のバリシチニブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた（JAGF 試験）。

2.7.1.1.1 製剤開発の概観

バリシチニブの市販予定錠剤及びその製造工程の開発は、安定的に生産することが可能かつ製剤の有効期間中一貫した製剤特性を有する製剤を製造することを目的として、確立された科学的根拠に基づく体系的実験手法を用いて行った。

臨床開発の過程で、原薬をリン酸塩から遊離塩基に変更し、剤形をカプセル剤から錠剤に変更した。第 III 相試験開始前に市販予定錠剤を開発し、関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験で使用した。

各相の試験に適した複数の製剤を開発し、臨床試験で使用した。各製剤の詳細を後述する。各試験で使用した製剤の含量範囲は 1～10 mg であった。臨床試験で使用した製剤の概要を第 2.7.1.1.1.1 項に示す。臨床試験製剤及び市販予定製剤の開発概観を第 3.2.P.2. 項に示す。

2.7.1.1.1.1 臨床試験製剤

初期の臨床試験（初期の第 I 相試験及び第 II 相試験の前半）で使用するため、原薬としてバリシチニブリン酸塩を含有するカプセル剤（第 I/IIa 相用カプセル剤及び第 IIb 相用カプセル剤）を開発した。カプセル剤は、ゼラチンカプセルに原薬及び添加剤が充填された製剤であった。

第 II 相試験の後半及び第 III 相試験で使用するため、原薬としてバリシチニブ遊離塩基を含有する錠剤（それぞれ第 II 相用錠剤及び市販予定錠剤）を開発した。

第 III 相試験及び主要な安定性試験では、市販予定錠剤を使用した（第 3.2.P.2.2 項）。第 III 相試験以降に市販予定錠剤に対する変更は行っていない。臨床試験で使用したバリシチニブ製剤の概要を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で使用したバリシチニブ製剤

製剤	用量（mg）	原薬	試験の相／ 試験名
第 I/IIa 相用カプセル剤	1、4、5、7、10	リン酸塩#	第 I 相：JADB、JADE、JADF、JADL 第 II 相：JADC
第 IIb 相用カプセル剤	1、4	リン酸塩#	第 I 相：JADH、JADM 第 II 相：JADA（Parts A、B、 C 及び D）、JADN（Part A）
第 II 相用錠剤	1、4、8	遊離塩基	第 I 相：JADH*、JADO、JAGO 第 II 相：JADA（Parts C 及び D）、JADN（Part B）
市販予定錠剤	2、4	遊離塩基	第 I 相：JAGC、JAGD、JAGF、JAGG、JAGH、JAGI、JAGJ、JAGK、JAGL、JAGM、JAGO 第 III 相：JADV、JADW、JADX、JADY、JADZ
^{14}C 試験用製剤（ボトル入り製剤）	10 mg/ボトル	リン酸塩#	第 I 相：JADG
[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]- バリシチニブ静注用液剤	0.004 (0.25 µg/mL、16 mL)	遊離塩基	第 I 相：JAGM

#用量はバリシチニブ遊離塩基当量として記載した。
*原薬の粒子径の異なる 2 つの 8 mg 錠剤を使用した。

2.7.1.1.1.1.1 第 I/IIa 用カプセル剤

第 I 相及び第 IIa 相試験で使用するため、1、4、5、7 及び 10 mg の 5 つの含量のカプセル剤（第 I/IIa 相用カプセル剤）を開発した。第 I/IIa 相用カプセル剤では、原薬としてバリシチニブリン酸塩を使用した。

2.7.1.1.1.1.2 第 IIb 相用カプセル剤

日本人を対象とした JADN 試験（Part A）を含む第 IIb 相試験で使用するため、1 及び 4 mg の 2 つの含量のカプセル剤を両カプセル間での添加物組成が同じになるよう処方変更した（第 IIb 相用カプセル剤）。

2.7.1.1.1.1.3 第 II 相用錠剤

原薬としてバリシチニブ遊離塩基を含有する 1、4 及び 8 mg の 3 つの含量の第 II 相用錠剤を開発した。JADA 試験（Part C 及び Part D）及び日本人を対象とした JADN 試験（Part B）に先立ち、相対的バイオアベイラビリティ試験（JADH 試験）を実施し、8 mg 第 II 相用錠剤（遊離塩基）1 錠を 4 mg 第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）2 カプセルと比較した。その結果、第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）と第 II 相用錠剤（遊離塩基）は薬物動態が同様であることが示された。また、粒子径が異なる 2 つの 8 mg 第 II 相用錠

剤（遊離塩基）を投与したときのバリシチニブの曝露量を比較した結果、検討した範囲の粒子径によるバリシチニブの曝露量への影響は認められなかった（JADH 試験）。詳細を第 2.7.1.2.1 項「相対的バイオアベイラビリティ試験」に示す。

2.7.1.1.1.1.4 市販予定錠剤

原薬としてバリシチニブ遊離塩基を含有する 2 つの含量の市販予定錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）を開発した。2 mg 錠と 4 mg 錠を区別するため、それぞれ楕円形及び円形の外形を選択した。溶出試験の結果、2 mg 錠と 4 mg 錠は同等であった。また、第 III 相試験で使用された市販予定錠剤のデータを含む母集団薬物動態解析（primary Phase2/3 PopPK Analysis）の結果、2 mg と 4 mg の間の用量比例性が示された（第 2.7.2.3.1.8 項）。すべての第 III 相試験及び主要な安定性試験で、市販予定錠剤を使用した（第 3.2.P.8 項）。

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日）」に従い 4 mg 市販予定錠剤、4 mg 第 II 相用錠剤及び 8 mg 第 II 相用錠剤について溶出試験を実施した。しかしながら、溶出試験の結果、生物学的同等性の基準を満たさなかった。このため、JAGO 試験を実施し、第 II 相用錠剤と市販予定錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。その結果、第 II 相用錠剤と市販予定錠剤の薬物動態は同様であることが示された（第 2.7.1.2.1.2 項、第 2.7.1.3.1 項）。

JADN 試験（Part A）で使用した第 IIb 相用カプセル剤と第 III 相試験で使用した市販予定錠剤の曝露量を直接比較する相対的バイオアベイラビリティ試験は実施していないが、JAGO 試験及び JADH 試験の結果から第 IIb 相用カプセル剤と市販予定錠剤は薬物動態が同様であることが示唆された。

2.7.1.1.1.1.5 ^{14}C 試験用製剤（ボトル入り製剤）

^{14}C 試験用製剤［非標識バリシチニブリン酸塩及び ^{14}C 標識バリシチニブリン酸塩］は、1 ボトル当たりバリシチニブ 10 mg（放射能として約 100 μCi）を含有するボトル入り製剤として供給された。投与前に 1 ボトル当たり 50 mL の[redacted]（[redacted]% w/v 水溶液）で溶解し、全量を投与後、更にボトル内を 2 回洗浄してその洗浄液（1 回当たり水 25 mL）も投与した。

2.7.1.1.1.1.6 [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ静注用液剤

[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ静注用液剤は、滅菌注射用水で希釈した[redacted]%（w/v）[redacted]を含む[redacted]に[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ遊離塩基が溶解した澄明な溶液（10.0 μg/mL）として供給された。[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ 4 μg を投与するため、本静注用液剤 1.25 mL を市販の滅菌済み 5%ブドウ糖液で希釈して 50 mL とした。この希釈液 16 mL を注入速度 10.7 mL/時で 1.5 時間かけて静脈内投与した。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の概要

JADH 試験では、バリシチニブリン酸塩を含有する第 IIb 相用カプセル剤及びバリシチニブ遊離塩基を含有する第 II 相用錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、粒子径が異なる 2 種の第 II 相用錠剤の相対的バイオアベイラビリティも評価した。JAGO 試験では、8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）に対する 4 mg 市販予定錠剤（2 錠）の相対的バイオアベイラビリティ、及び 4 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）に対する 4 mg 市販予定錠剤（1 錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。すべての第 III 相試験では市販予定錠剤を使用した。

JAGM 試験では、^{13}C トレーサ法を用いて、バリシチニブ 4 mg 市販予定錠剤の単回経口投与と[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ 4 μg の単回静脈内投与（1.5 時間の持続投与）を同時に行ったときの、バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響を JADF 試験、JADH 試験及び JAGO 試験で評価し、胃内 pH の上昇の影響を JAGF 試験で評価した。

2.7.1.1.3 分析方法の概観

2.7.1.1.3.1 臨床開発中に用いられたバリシチニブ分析法

臨床試験で採取した血漿及び尿中のバリシチニブ濃度を、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型質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。最初に Incyte 社が LC/MS/MS を用いたバリシチニブ分析法を開発し、バリデーションを実施した。臨床開発の初期では、この Incyte 社による LC/MS/MS 法を用いた。臨床開発の後期では、[redacted]に移管され、バリデーションされた LC/MS/MS 法（血漿試料、尿試料）を用いた。また[redacted]にも移管され、バリデーションされた LC/MS/MS 法（血漿試料）を用いた。各試験で用いたバリシチニブ定量法を付録表 2.7.1.4-8 に示す。

2.7.1.1.3.1.1 分析法のバリデーションの概要

血漿及び尿中バリシチニブ濃度の測定にはバリデーションされた LC/MS/MS 法を用いた。バリデーション試験の概略を付録表 2.7.1.4-9 に示す。また、併用薬の濃度測定法のバリデーション結果を付録表 2.7.1.4-10 に示す。

Incyte 社が最初に LC/MS/MS 法のバリデーションを実施し、臨床開発の初期の試験では、Incyte 社がバリデーションした LC/MS/MS 法を用いた。血漿試料からのバリシチニブの抽出には、液液［安定同位体標識した内部標準物質を添加したメチル tert-ブチルエーテル（methyl tert-butyl ether：MTBE）］抽出法を用いた。尿試料については、安定同位体標識した内部標準物質を添加したアセトニトリルで希釈し、バリシチニブ濃度を直接測定した。バリシチニブ及び内部標準物質のトランジションを、それぞれ m/z 値 372→251 及び 376→255 とした。血漿及び尿中バリシチニブ濃度の定量範囲は、それぞれ 0.186～186 ng/mL 及び 9.29～9290 ng/mL であった。

その後、LC/MS/MS 法は Incyte 社から[redacted]に移管され、臨床開発の後期では、[redacted]がバリデーションした LC/MS/MS 法を用いた。中国で血漿中バリシチニブ濃度を測定するため、LC/MS/MS 法は[redacted]

から [redacted] にも移管され、[redacted] がバリデーションを実施した。[redacted] 及び [redacted] のいずれの LC/MS/MS 法でも、血漿試料からのバリシチニブの抽出には、前述の Incyte 社と同じ液液［安定同位体標識した内部標準物質を添加した MTBE］抽出法を用いた。尿試料については、安定同位体標識した内部標準物質を添加したアセトニトリル・水（1：1）で希釈し、バリシチニブ濃度を直接測定した。バリシチニブ及び内部標準物質のトランジションを、それぞれ m/z 値 372→251 及び 377→253 とした。血漿及び尿中バリシチニブ濃度の定量範囲は、それぞれ 0.200～200 ng/mL 及び 10.0～10000 ng/mL であった。

これら全 5 つの分析法の分析真度（相対誤差）及び分析精度［変動係数（CV）］は、定量下限（±20.0%）を除くすべての濃度で±15%以内であった。

血漿中バリシチニブ濃度の測定に用いた LC/MS/MS 法について、Incyte 社と [redacted] 及び [redacted] と [redacted] との間でクロスバリデーションを実施した。尿中バリシチニブ濃度の測定に用いた LC/MS/MS 法については、Incyte 社と [redacted] との間のクロスバリデーションを実施した。その結果、いずれのクロスバリデーションでも基準を満たしたことから、3 施設の血漿中濃度及び 2 施設の尿中濃度の測定結果は、いずれも同様であると判断された（[redacted]/Incyte LY3009104 plasma cross validation report、[redacted] LY3009104 plasma cross validation report and [redacted]/Incyte LY3009104 urine cross validation report）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項では、相対的バイオアベイラビリティ（原薬、剤形及び粒子径）、絶対的バイオアベイラビリティ、並びに食事及び胃内 pH の上昇がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討するために実施した生物薬剤学試験の結果を示す（表 2.7.1.2-1）。各試験の薬物動態パラメータを付録第 2.7.1.4.項（付録表 2.7.1.4-1～付録表 2.7.1.4-7）に示す。各試験ではバリシチニブの忍容性及び安全性も評価したが、忍容性及び安全性の結果は本項には記載せず、個々の試験のまとめ（第 2.7.6 項）に示した。

表 2.7.1.2-1 バリシチニブの生物薬剤学試験一覧

試験名	目的	対象	用法・用量
相対的バイオアベイラビリティ			
JADH 試験	第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）に対する第 II 相用錠剤（遊離塩基、粒子径大及び粒子径小）の相対的バイオアベイラビリティ	健康被験者	バリシチニブ 8 mg を単回経口投与 • 第 IIb 相用カプセル剤（4 mg）×2 カプセル、空腹時投与 • 第 II 相用錠剤（8 mg、粒子径小）×1 錠、空腹時投与 • 第 II 相用錠剤（8 mg、粒子径大）×1 錠、空腹時投与
JAGO 試験	第 II 相用錠剤に対する市販予定錠剤の相対的バイオアベイラビリティ	日本人健康被験者	バリシチニブ 4 又は 8 mg を単回経口投与 • 市販予定錠剤（4 mg）×2 錠、空腹時投与 • 第 II 相用錠剤（8 mg）×1 錠、空腹時投与 • 市販予定錠剤（4 mg）×1 錠、空腹時投与 • 第 II 相用錠剤（4 mg）×1 錠、空腹時投与
絶対的バイオアベイラビリティ			
JAGM 試験	$[^{13}C_4D_3{}^{15}N]$-バリシチニブ静注用液剤に対する市販予定錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ	健康被験者	バリシチニブを経口（4 mg）及び静脈内（4 μg）で同時投与 • 市販予定錠剤（4 mg）×1 錠、単回経口投与 • $[^{13}C_4D_3{}^{15}N]$-バリシチニブ（0.25 μg/mL 溶液）、静脈内投与（1.5 時間の持続投与）
食事の影響			
JADF 試験	第 I/IIa 相用カプセル剤（リン酸塩）投与時のバリシチニブの薬物動態に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響	健康被験者	バリシチニブ 5 mg を単回経口投与 • 第 I/IIa 相用カプセル剤（5 mg）×1 カプセル、空腹時投与 • 第 I/IIa 相用カプセル剤（5 mg）×1 カプセル、食後投与
JADH 試験	第 II 相用錠剤（遊離塩基）投与時のバリシチニブの薬物動態に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響	健康被験者	バリシチニブ 8 mg を単回経口投与 • 第 II 相用錠剤（8 mg）×1 錠、空腹時投与 • 第 II 相用錠剤（8 mg）×1 錠、食後投与
JAGO 試験	市販予定錠剤投与時のバリシチニブの薬物動態に対する食事（低脂肪食）の影響	日本人健康被験者	バリシチニブ 4 mg を単回経口投与 • 市販予定錠剤（4 mg）×1 錠、空腹時投与 • 市販予定錠剤（4 mg）×1 錠、食後投与

試験名	目的	対象	用法・用量
その他の要因（胃内pH の影響）			
JAGF 試験	市販予定錠剤（バリシチニブ 10 mg：4 mg × 2 錠及び 2 mg × 1 錠）投与時のバリシチニブの吸収に及ぼす胃内 pH 上昇の影響	健康被験者	バリシチニブ 10 mg を単剤又はオメプラゾール 40 mg と併用して投与 • バリシチニブ 10 mg、単回経口投与（Day 1 及び 10） • オメプラゾール 40 mg、1 日 1 回 8 日間経口投与（Day 3～10）

2.7.1.2.1 相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.1 JADH 試験：健康被験者を対象とした試験製剤（遊離塩基）の標準製剤（リン酸塩）に対する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

試験概要：

本試験は、外国人健康被験者 15 例（男性 14 例、女性 1 例）を対象に実施した、非盲検、4 期クロスオーバー第 I 相試験であり、異なる粒子径（大、小）からなる 2 つの第 II 相用錠剤（遊離塩基）の薬物動態、原薬としてバリシチニブリン酸塩を含有する第 IIb 相用カプセル剤（標準製剤）に対する第 II 相用錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、並びに第 II 相用錠剤（遊離塩基、粒子径大）を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。本項では、異なる剤形の相対的バイオアベイラビリティを検討した結果を記載する。なお、薬物動態に及ぼす食事の影響の結果は第 2.7.1.2.3.2 項に示す。

すべての被験者（男性 14 例及び女性 1 例）は、以下の 4 つの投与方法でバリシチニブ 8 mg の単回経口投与を受けた。

- 4 mg 第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）×2 カプセルを空腹時に単回経口投与
- 8 mg 第 II 相用錠剤（遊離塩基、粒子径小）×1 錠を空腹時に単回経口投与
- 8 mg 第 II 相用錠剤（遊離塩基、粒子径大）×1 錠を空腹時に単回経口投与
- 8 mg 第 II 相用錠剤（遊離塩基、粒子径大）×1 錠を高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与。

各投与の間に 5～7 日間の休薬期間を設けた。血液試料を投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36 及び 48 時間に採取し、バリシチニブの薬物動態を評価した。

結果及び結論：

粒子径の異なる 2 つの 8 mg 第 II 相用錠剤（遊離塩基）1 錠と 4 mg 第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）2 カプセルのバリシチニブの曝露量［$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、C_{max}］の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており（表 2.7.1.2-2）、粒子径大及び小のいずれの第 II 相用錠剤（遊離塩基）でも、バリシチニブの曝露量は第 IIb 相用カプセル剤と同程度であることが示された。また、検討した範囲で粒子径によるバリシチニブの曝露量への影響はないものと考えられた。これらの製剤の間で、t_{max} の中央値に差は認められなかった。

表 2.7.1.2-2 第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）及び第 II 相用錠剤（遊離塩基）を用いてバリシチニブ 8 mg を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（JADH 試験）

Parameters	Formulation (fasted)	N	Geometric LS Means[a] (90% CI)	Geometric LS Means[b] (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (90% CI) tablet / capsule
$AUC(0\text{-}t_{last})$	Phosphate salt capsule	15	613 (520, 724)	1650 (1400, 1950)	
	Free base (small particle size) tablet	15	628 (531, 739)	1690 (1430, 1990)	1.02 (0.951, 1.10)
	Free base (large particle size) tablet	15	624 (527, 739)	1680 (1420, 1990)	1.02 (0.947, 1.09)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$	Phosphate salt capsule	15	620 (524, 735)	1670 (1410, 1980)	
	Free base (small particle size) tablet	15	635 (535, 750)	1710 (1440, 2020)	1.02 (0.951, 1.10)
	Free base (large particle size) tablet	15	631 (535, 747)	1700 (1440, 2010)	1.02 (0.947, 1.09)
C_{max}	Phosphate salt capsule	15	95.5 (85.8, 106)	257 (231, 286)	
	Free base (small particle size) tablet	15	93.2 (83.9, 104)	251 (226, 280)	0.979 (0.868, 1.10)
	Free base (large particle size) tablet	15	91.7 (82.5, 102)	247 (222, 275)	0.962 (0.852, 1.08)
Parameter	**Formulation (fasted)**	**N**	----------	**Median (min, max)**	**Median difference (90% CI) [p-value] tablet – capsule**
t_{max} (h)	Phosphate salt capsule	15		1.00 (0.50, 3.00)	
	Free base (small particle size) tablet	15	----------	1.00 (0.50, 3.00)	0 (-0.250, 0.500) [0.719]
	Free base (large particle size) tablet	15		1.00 (0.50, 2.00)	0 (-0.250, 0.750) [0.960]

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Values are reported in units of ng•h/mL for AUC and in units of ng/mL for C_{max}.

[b] Values are reported in units of nmol•h/L for AUC and in units of nmol/L for C_{max}.

Model: Log (PK) = Treatment + Sequence + Period + Subject + Random Error

t_{max} analyzed using a Wilcoxon signed rank test

Source: CSR JADH; Table JADH.7.2.

2.7.1.2.1.2 JAGO 試験：日本人健康被験者を対象とした市販予定錠剤の第 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

試験概要：

JAGO 試験は、日本人健康被験者（男性 16 例）を対象に実施した、非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、第 I 相試験である。本試験では、8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）に対する 4 mg 市販予定錠剤（2 錠）の相対的バイオアベイラビリティ及び 4 mg 第 II 相試験錠剤（1 錠）に対する 4 mg 市販予定錠剤（1 錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、4 mg 市販予定錠剤を投与したときの薬物動態に及ぼす低脂肪食摂取の影響も評価した。

本項では、相対的バイオアベイラビリティの結果を記載する。なお、薬物動態に及ぼす食事の影響の結果は第 2.7.1.2.3.1 項に示す。

被験者は第 1～5 期の各投与期にバリシチニブの単回経口投与を受けた。各期の投与の間に少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。各被験者は以下の 5 つの投与方法でバリシチニブの投与を受けた。

- 4 mg 市販予定錠剤 × 2 錠を空腹時に単回経口投与
- 4 mg 市販予定錠剤 × 1 錠を空腹時に単回経口投与
- 4 mg 市販予定錠剤 × 1 錠を低脂肪食摂取後に単回経口投与
- 8 mg 第 II 相用錠剤 × 1 錠を空腹時に単回経口投与
- 4 mg 第 II 相用錠剤 × 1 錠を空腹時に単回経口投与

血液試料を投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36 及び 48 時間に採取し、バリシチニブの薬物動態を評価した。

結果及び結論：

4 mg 市販予定錠剤（2 錠）投与時と 8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）投与時において、バリシチニブの曝露量［$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max}］の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、両製剤のバリシチニブの曝露量は同程度であることが示された。また、両錠剤の t_{max}（中央値）に差は認められなかった（表 2.7.1.2-3）。

4 mg 市販予定錠剤（1 錠）投与時と 4 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）投与時において、バリシチニブの曝露量［$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max}］の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、両錠剤のバリシチニブの曝露量は同程度であることが示された。また、両錠剤の t_{max}（中央値）に差は認められなかった（表 2.7.1.2-3）。

表 2.7.1.2-3 市販予定錠剤及び第 II 相用錠剤の相対的バイオアベイラビリティ（JAGO 試験）

Parameters (units)	Treatment[a]	N	Geometric LS Means	Comparison	Ratio	(90% CI for Ratio)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	T1	16	626			
	R1	16	584	T1 versus R1	1.07	(1.03, 1.11)
	T2	16	297			
	R2	16	301	T2 versus R2	0.986	(0.950, 1.02)
$AUC(0-t_{last})$ (ng•h/mL)	T1	16	622			
	R1	16	580	T1 versus R1	1.07	(1.03, 1.11)
	T2	16	294			
	R2	16	298	T2 versus R2	0.988	(0.951, 1.03)
C_{max} (ng/mL)	T1	16	107			
	R1	16	103	T1 versus R1	1.04	(0.954, 1.13)
	T2	16	50.7			
	R2	16	53.1	T2 versus R2	0.955	(0.876, 1.04)

Parameter (units)	Treatment[a]	N	Median (Range)	Comparison	Median of Differences (Approximate 90% CI for the Difference)
t_{max} (h)	T1	16	0.88 (0.50-2.00)		
	R1	16	0.75 (0.50-3.00)	T1 versus R1	0.00 (-0.50, 0.25)
	T2	16	0.88 (0.50-2.00)		
	R2	16	0.75 (0.50-2.00)	T2 versus R2	0.00 (0.00, 0.25)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; $AUC(0-t_{last})$ = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Model: Log (PK) = Treatment + Period (Treatment) + Sequence + Subject + Random Error, where subject was fitted as a random effect.

[a] T1 = 2 × 4 mg baricitinib Commercial Tablets administered in the fasted state.
R1 = 1 × 8 mg baricitinib Phase 2 tablet administered in the fasted state.
T2 = 1 × 4 mg baricitinib Commercial Tablet administered in the fasted state.
R2 = 1 × 4 mg baricitinib Phase 2 tablet administered in the fasted state.

Source: CSR JAGO; Table JAGO.7.2; Table JAGO.7.3.

2.7.1.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.2.1 JAGM 試験：健康被験者を対象に静脈内トレーサ法を用いたバリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティの検討

本試験は、外国人健康被験者 8 例（男性 7 例、女性 1 例）を対象に実施した非盲検第 I 相試験であり、バリシチニブ 4 mg（市販予定錠剤）を単回経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ 4 μg（注射用液剤）を単回静脈内投与（1.5 時間の持続投与）したときの、バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価した。バリシチニブ 4 mg の単回経口投与とほぼ同時に、[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ 4 μg の静脈内投与を開始した。

血液試料を投与前、投与後 0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間に採取し、バリシチニブ及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブの薬物動態を評価した。[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ 4 μg の静脈内投与期間中及び投与終了後 4 時間までは、血液試料を投与部位とは反対側の腕から採取した。各測定時点の[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ及びバリシチニブ濃度を同一の血液試料を用いて測定した。

結果及び結論：

バリシチニブを経口投与したとき、バリシチニブは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 1 時間（範囲：0.5～2 時間）であった。その後、血漿中バリシチニブ濃度は 2 相性に低下し、終末相の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 8.6 時間であった。バリシチニブを静脈内投与したとき、バリシチニブの $t_{1/2}$（幾何平均値）は経口投与時に比べて短かった（4.1 時間）が、血漿中[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-バリシチニブ濃度は投与 24 時間後までしか定量できておらず、静脈内投与時の終末相の $t_{1/2}$ を適切に評価できていないためと考えられた。

経口投与時の $AUC_{(0-\infty)}$に基づくバリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティ［最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）］は 78.9%（76.9%～81.0%）であった（表 2.7.1.2-4）。各被験者の絶対的バイオアベイラビリティは 73.5%～84.5%の範囲であった。

表 2.7.1.2-4 バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティ

Parameter	Formulation	N	Geometric LS means	Ratio of geometric LS means [oral : IV]	90% CI for the ratio (lower, upper)
$AUC_{(0-\infty)}$ ([ng•h/mL]/mg)	4 mg baricitinib oral	8	54.1	0.789	(0.769, 0.810)
	4 μg [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib IV	8	68.5		

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; IV = intravenous; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.
Model: Log (PK) = Treatment + Subject + Random Error, where Subject was fitted as a random effect.
Source: CSR JAGM; Table JAGM.7.2.

2.7.1.2.3 バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響

2.7.1.2.3.1 JAGO 試験：日本人健康被験者を対象とした市販予定錠剤の第 II 相試験用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

試験概要：

本試験では、8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）に対する 4 mg 市販予定錠剤（2 錠）の相対的バイオアベイラビリティ、及び 4 mg 市販予定錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす低脂肪食の影響を評価した。試験デザイン及び相対的バイオアベイラビリティの結果を第 2.7.1.2.1.2 項に示す。本項では、4 mg 市販予定錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす低脂肪食の影響の結果を示す。

結果及び結論：

空腹時及び低脂肪食摂取後に 4 mg 市販予定錠剤を投与したときの平均血漿中バリシチニブ濃度の推移を図 2.7.1.2-1 に示す。

低脂肪食摂取後に 4 mg 市販予定錠剤を単回経口投与したとき、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、空腹時と比較してそれぞれ約 15%、14%及び 11%低下した。これらの最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており（表 2.7.1.2-5）、低脂肪食摂取による影響は認められなかった。t_{max}（中央値）は、空腹時と比較して低脂肪食摂取後でわずかに延長したが、その差（0.13 時間）は統計学的に有意ではなかった（中央値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた：表 2.7.1.2-5）。以上、低脂肪食摂取によるバリシチニブの薬物動態への影響はみられなかった。

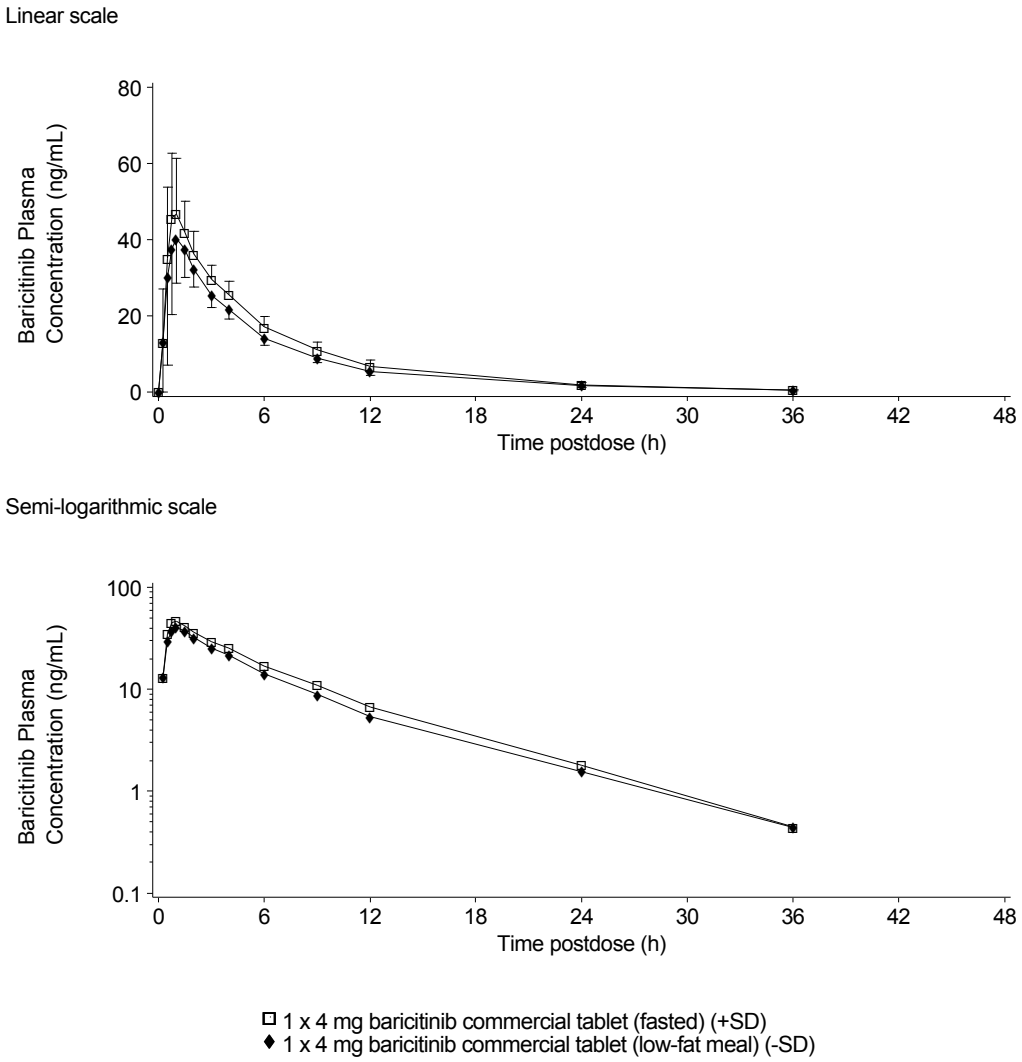


図 2.7.1.2-1 空腹時及び低脂肪食摂取後に 4 mg 市販予定錠剤を投与したときの平均血漿中バリシチニブ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）の推移（JAGO 試験）
（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）

表 2.7.1.2-5 4 mg 市販予定錠剤を投与したときのバリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響（JAGO 試験）

Parameters (units)	Treatment[a]	N	Geometric LS Means	Comparison	Ratio	(90% CI for Ratio)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	T2	16	297			
	T2F	16	254	T2F versus T2	0.856	(0.825, 0.889)
$AUC(0-t_{last})$ (ng•h/mL)	T2	16	294			
	T2F	16	251	T2F versus T2	0.852	(0.821, 0.885)
C_{max} (ng/mL)	T2	16	50.7			
	T2F	16	45.1	T2F versus T2	0.889	(0.816, 0.969)

Parameter (units)	Treatment[a]	N	Median (Range)	Comparison	Median of Differences (Approximate 90% CI for the Difference)
t_{max} (h)	T2	16	0.88 (0.50-2.00)		
	T2F	16	1.00 (0.50-3.00)	T2F versus T2	0.13 (-0.25, 0.50)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; $AUC(0-t_{last})$ = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Model: Log (PK) = Treatment + Period (Treatment) + Sequence + Subject + Random Error, where subject was fitted as a random effect.

T2 = 1 × 4 mg baricitinib Commercial Tablet administered in the fasted state.

T2F = 1 × 4 mg baricitinib Commercial Tablet administered with a low-fat meal.

Source: CSR JAGO; Table JAGO.7.2; Table JAGO.7.3.

2.7.1.2.3.2 JADH 試験：健康被験者を対象に試験製剤（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

試験概要：

本試験では、異なる粒子径（大、小）からなる 2 つの第 II 相用錠剤（遊離塩基）の薬物動態、及び原薬としてバリシチニブリン酸塩を含有する第 IIb 相用カプセル剤に対する第 II 相用錠剤（遊離塩基）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、第 II 相用錠剤（遊離塩基、粒子径大）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響を評価した。試験デザインの詳細及び相対的バイオアベイラビリティの結果を第 2.7.1.2.1.1 項に示す。本項では、第 II 相用錠剤を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響の結果を記載する。

結果及び結論：

空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に 8 mg の第 II 相用錠剤を単回経口投与したときの平均血漿中バリシチニブ濃度の推移を付録図 2.7.1.4-1 に示す。

$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており（表 2.7.1.2-6）、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$に食事摂取による影響は認められなかった。空腹時と比較して食後投与時の C_{max}（最小二乗幾

何平均値）は 18%低下し、t_{max}（中央値）は 0.5 時間延長した（表 2.7.1.2-6 及び付録表 2.7.1.4-5）。食後投与時の C_{max} の 18%の低下は被験者間変動（CV%：食後 27%、空腹時 30%）の範囲内であった。

表 2.7.1.2-6 8 mg 第 II 相用錠剤（遊離塩基、粒子径大）を投与したときのバリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響（JADH 試験）

Parameters (units)	Geometric LS Means: Free base (large particle size) tablet (fed) (N=15)	Geometric LS Means: Free base (large particle size) tablet (fasted) (N=15)	Ratio of Geometric LS Means (90% CI) fed / fasted
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng•h/mL)	533	624	0.888 (0.828, 0.953)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng•h/mL)	561	631	0.888 (0.827, 0.953)
C_{max} (ng/mL)	75.0	91.7	0.820 (0.727, 0.925)
Parameter (units)	**Median: Free base (large particle size) tablet (fed) (N=15)**	**Median: Free base (large particle size) tablet (fasted) (N=15)**	**Median Difference (90% CI) [p-value] fed – fasted**
t_{max} (h)	2.00	1.00	0.500 (0, 2.00) [0.006]

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Model: Log (PK) = Treatment + Sequence + Period + Subject + Random Error
t_{max} analyzed using a Wilcoxon signed rank test
Source: CSR JADH; Table JADH.7.3.

2.7.1.2.3.3 JADF 試験：健康被験者にバリシチニブを経口投与したときの安全性、忍容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、単回投与、用量漸増第 I 相試験

試験概要：

本試験では、第 I/IIa 相用カプセル剤（リン酸塩）を用量漸増投与したときのバリシチニブの薬物動態（コホート 1、2 及び 3）、及びバリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響（コホート 3）を評価した。本項では、バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響の結果を記載する。バリシチニブの薬物動態の結果は第 2.7.2.2.2.1.3 項に示す。

食事の影響（コホート 3）は、外国人健康被験者（男性 24 例、女性 2 例）を対象に、二重盲検、無作為化、プラセボ対象、2 期クロスオーバー、第 I 相試験で評価した。被験者を 2 つの投与順序のいずれか 1 つに無作為に割り付け、空腹時及び食後（標準的な高脂肪・高カロリー食摂取直後）の計 2 回、バリシチニブ 5 mg を単回経口投与した。各投

与の間に少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。血液試料を投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間に採取し、バリシチニブの薬物動態を評価した。

結果及び結論：

空腹時に対する高脂肪・高カロリー食摂取後のバリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$に基づく相対的バイオアベイラビリティ（最小二乗幾何平均値の比）は 99.7%であった。$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$に食事摂取による影響は認められなかった。空腹時と比較して、食後投与時の t_{max}（平均値）は 2.6 時間延長し、C_{max}（最小二乗幾何平均値）は約 28%低下した（表 2.7.1.2-7）。食後投与時の C_{max} の低下は被験者間変動（CV%：食後 51%、空腹時 24%）の範囲内又は同程度であった。

表 2.7.1.2-7 第 I/IIa 相用カプセル剤（リン酸塩）を用いてバリシチニブ 5 mg を投与したときのバリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響（JADF 試験）

Parameters	Treatment	N	Geometric Means (CV)	Ratio of Geometric LS Means (90% CI) Fed:Fasted [a]
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	Baricitinib fasted	12	271 (24.5)	0.997 (0.964 – 1.03)
	Baricitinib fed	11	268 (24.9)	
C_{max} (ng/mL)	Baricitinib fasted	12	47.2 (24.0)	0.716 (0.572 – 0.897)
	Baricitinib fed	11	33.5 (51.3)	
Parameter	**Treatment**	**N**	**Mean (SD)**	**P-value from a crossover ANOVA of log-transformed data[a]**
t_{max} (h)	Baricitinib fasted	12	1.1 (0.4)	0.0006
	Baricitinib fed	11	3.7 (1.9)	

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Statistical analysis was based on the 11 subjects who completed the study through both periods.

Source: CSR JADF, Panel 11.6.

2.7.1.2.4 胃内 pH の上昇がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

2.7.1.2.4.1 JAGF 試験：健康被験者におけるオメプラゾール投与後の胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響の評価

本試験は、外国人健康被験者 30 例（男性 22 例、女性 8 例）を対象に実施した非盲検第 I 相試験であり、胃内 pH の上昇がバリシチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価した。

Day 1 及び 10 に計 2 回、被験者にバリシチニブ 10 mg（4 mg 市販予定錠剤 2 錠、2 mg 市販予定錠剤 1 錠）を単回経口投与した。Day 1 にバリシチニブ（1 回目）を単剤投与した（第 1 期）。Day 3 からオメプラゾール 40 mg の 1 日 1 回投与を開始し、オメプラゾールの投与 8 日目の Day 10 にバリシチニブ（2 回目）をオメプラゾールと併用投与した（第 2 期）。血液試料を投与前、投与後 0.5、0.75、1、2、3、4、6、12、24、36 及び 48 時間に採取し、各期のバリシチニブの薬物動態を評価した。また、経鼻胃 pH プローブを用いて、各期のバリシチニブ投与前 30 分以内の約 10～15 分間の平均胃内 pH を測定した。

結果及び結論：

バリシチニブの初回投与前に測定した各被験者の胃内 pH は第 1 期での 1.0～2.3 と比べて第 2 期では 2.3～7.6 となり、オメプラゾール 1 日 1 回投与による胃内 pH の上昇が確認された（付録表 2.7.1.4-11）。バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（併用投与時/単剤投与時）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており（表 2.7.1.2-8）、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$に胃内 pH の上昇による影響は認められなかった。オメプラゾールと併用投与したとき、C_{max}（最小二乗幾何平均値）はバリシチニブ単剤投与時と比較して約 23%低下し、t_{max}（中央値）は 0.75 時間延長した。併用投与時に認められた C_{max} の低下は被験者間変動（CV%：単剤投与時 32%、併用投与時 25%）の範囲内であった。

表 2.7.1.2-8 バリシチニブ 10 mg を単剤又はオメプラゾール 40 mg と併用して単回経口投与したときの薬物動態パラメータの比較（JAGF 試験）

Parameters	Treatment	N	Geometric LS Means (%CV)	Ratio of Geometric Means (90% CI) Baricitinib + omeprazole: baricitinib	
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	Baricitinib	30	663 (23)	1.07 (1.05, 1.10)	
	Baricitinib + omeprazole	30	712 (23)		
C_{max} (ng/mL)	Baricitinib	30	99.2 (32)	0.774 (0.722, 0.831)	
	Baricitinib + omeprazole	30	76.8 (25)		
Parameter	**Treatment**	**N**	**Median (Range)**	**Median Difference (Approximate 90% CI)**	**p-value**
t_{max} (h)	Baricitinib	30	1.00 (0.50-3.00)	0.750 (0.250, 1.50)	<0.001
	Baricitinib + omeprazole	30	2.00 (0.75-6.00)		

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Model: Log (PK) = treatment + subject + random error, where subject is a random effect.
t_{max} was analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

Source: CSR JAGF; Table JAGF.7.1, Table JAGF.7.2 and Table JAGF.7.3.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 相対的バイオアベイラビリティ

第 II 相までの製剤［第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）及び第 II 相用錠剤（遊離塩基）］と市販予定錠剤（遊離塩基）を比較するため、2 つの相対的バイオアベイラビリティ試験（JADH 試験及び JAGO 試験）を実施した。

第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）と第 II 相用錠剤（遊離塩基）の相対的バイオアベイラビリティを検討した結果、4 mg 第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）2 カプセルと 8 mg 第 II 相用錠剤（遊離塩基）1 錠において、バリシチニブの曝露量（AUC、C_{max}）は同程度で t_{max}（中央値）に差は認められなかった。第 IIb 相用カプセル剤（リン酸塩）と第 II 相用錠剤（遊離塩基）の薬物動態は同様であることが示された（JADH 試験）。

第 II 相用錠剤と市販予定錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験の結果、8 mg 第 II 相用錠剤 1 錠と 4 mg 市販予定錠剤 2 錠、及び 4 mg 第 II 相用錠剤と 4 mg 市販予定錠剤のバリシチニブの曝露量（AUC、C_{max}）は同程度で t_{max}（中央値）に差は認められなかった。第 II 相用錠剤と市販予定錠剤の薬物動態は同様であることが示された（JAGO 試験）。

日本人の用量設定 JADN 試験（Part A）で使用した第 IIb 相用カプセル剤と第 III 相試験で使用した市販予定錠剤の曝露量を直接比較する相対的バイオアベイラビリティ試験は実施していないが、上述の JAGO 試験及び JADH 試験の結果から第 IIb 相用カプセル剤と市販予定錠剤の薬物動態は同様であることが示された。

また、異なる粒子径のバリシチニブ遊離塩基を含有する 2 つの製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、検討した範囲の粒子径の違いによるバリシチニブの曝露量への影響は認められなかった（JADH 試験）。この結果に基づき、原薬の粒子径の規格（第 3.2.S.4.1 項）を設定した。

2.7.1.3.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康被験者を対象とした 1 試験（JAGM 試験）で絶対的バイオアベイラビリティを評価した。バリシチニブ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（第 2.7.1.2.2 項）。

2.7.1.3.3 薬物動態に及ぼす食事の影響

バリシチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を生物薬剤学試験 3 試験（JAGO 試験、JADH 試験及び JADF 試験）で評価した。

JAGO 試験では、「医薬品の臨床薬物動態試験について（厚生労働省医薬局審査管理課長通知、医薬審発第 796 号、2001 年 6 月 1 日）」に基づき、市販予定錠剤を投与したときの食事（低脂肪食）の影響を評価した。JADH 試験及び JADF 試験では、FDA の Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies（FDA 2002）に基づき、標準的な高脂肪・高カロリー食摂取後に第 II 相用錠剤（JADH 試験）及び第 I/IIa 相用カプセル剤（JADF 試験）を投与したときの食事の影響を評価した。

これら 3 試験の結果、食事の種類（低脂肪食又は高脂肪・高カロリー食）にかかわらず、AUC に食事の影響は認められなかった（表 2.7.1.3-1）。空腹時及び低脂肪食摂取後に 4 mg 市販予定錠剤を投与したとき、バリシチニブの AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、また t_{max}（中央値）に差は認められなかった。したがって、低脂肪食摂取によるバリシチニブの薬物動態への影響はないと考えられた（JAGO 試験）。また、高脂肪・高カロリー食摂取後にバリシチニブを投与した 2 試験（JADF 試験及び JADH 試験）では、空腹時と比較して、食後投与時の C_{max} は 18%～28%低下し、t_{max} は最大 2.6 時間延長した。食後投与時の C_{max} の低下は被験者間変動の範囲内又は同程度であったことから、意味のある変化ではないと判断された。

これらの試験の結果から、バリシチニブは食事の摂取にかかわらず投与可能であることが裏付けられた。なお、これらの試験結果に基づき、関節リウマチ患者を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相試験では、バリシチニブ投与について食事のタイミングを規定しなかった。

表 2.7.1.3-1 バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響
（JAGO 試験、JADH 試験及び JADF 試験）

	Ratio (Fed/Fasted) of Geometric LS Means (90% CI)		
	JADF (1 × 5 mg)	JADH (1 × 8 mg)	JAGO (1 × 4 mg)
Meal type	High fat	High fat	Low fat
$AUC_{(0-\infty)}$	0.997 (0.964, 1.03)	0.888 (0.827, 0.953)	0.856 (0.825, 0.889)
C_{max}	0.716 (0.572, 0.897)	0.820 (0.727, 0.925)	0.889 (0.816, 0.969)
	Median Difference (90% CI)		
t_{max} (h)	2.6[a]	0.500 (0, 2.00)	0.13 (-0.25, 0.50)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] This value is the difference of the means. A 90% CI was not calculated.

2.7.1.3.4 胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響

In vitro において、バリシチニブの溶解度は pH の上昇に伴って低下した（第 3.2.P.2.1.1.2.1 項、表 P.2.1.1.2.1-1）。胃内 pH の上昇がバリシチニブの曝露量に及ぼす影響を検討するため、バリシチニブと胃内 pH を上昇させるオメプラゾールを併用投与する臨床試験（JAGF 試験）を実施した。市販予定錠剤を用いてバリシチニブ 10 mg をオメプラゾールと併用投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$にオメプラゾール併用投与による影響は認められなかった。一方、C_{max} は約 23%低下し、t_{max}（中央値）は 0.75 時間延長した。C_{max} の低下は被験者間変動の範囲内であったことから、意味のある変化ではないと判断された。オメプラゾール 40 mg 反復投与後の胃内 pH は、すべての被験者でベースライン時に比べて大きく上昇していた。すなわち、バリシチニブと胃内 pH を

上昇させる他の薬剤（例、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬）を併用投与した場合にも、本試験から得られた結果を適用できると判断した。

したがって、バリシチニブと胃内 pH を上昇させる薬剤を併用投与することは可能であると判断した。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 臨床薬理試験プログラムについて 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験プログラムの結果の要約 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 14
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合 15
2.7.2.2.1.2 ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro でのバリシチニブの代謝 15
2.7.2.2.1.3 バリシチニブの薬物動態に併用薬が影響を及ぼす可能性 15
2.7.2.2.1.3.1 バリシチニブの代謝に関連するヒト CYP 分子種の同定 15
2.7.2.2.1.3.2 バリシチニブの輸送に関与するヒト膜トランスポーターの同定 16
2.7.2.2.1.4 バリシチニブが併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性 18
2.7.2.2.1.4.1 バリシチニブが CYP を阻害する可能性 18
2.7.2.2.1.4.2 バリシチニブが CYP を誘導する可能性 18
2.7.2.2.1.4.3 バリシチニブが種々のヒト膜トランスポーターを阻害する可能性 19
2.7.2.2.1.5 その他のヒト生体試料を用いた試験 22
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 23
2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態、薬力学及び忍容性試験 29
2.7.2.2.2.1.1 JADM 試験：日本人健康被験者を対象にバリシチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験 29
2.7.2.2.2.1.2 JAGO 試験：日本人健康被験者を対象としたバリシチニブ市販予定錠剤の第 II 相用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 31
2.7.2.2.2.1.3 JADF 試験：健康被験者にバリシチニブを経口投与したときの安全性、忍容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、単回投与用量漸増、第 I 相試験 32
2.7.2.2.2.1.4 JADE 試験：健康被験者にバリシチニブを経口投与したときの安全性、忍容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、反復投与、用量漸増、第 I 相試験 33
2.7.2.2.2.1.5 JADG 試験：健康男性被験者を対象とした、経口投与時の ^{14}C-バリシチニブの体内動態を検討する試験 34
2.7.2.2.2.2 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 35
2.7.2.2.2.2.1 JADL 試験：様々な重症度の腎機能障害がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を正常な腎機能を有する健康被験者と比較する非盲検試験 35
2.7.2.2.2.2.2 JAGC 試験：肝機能障害被験者でのバリシチニブの薬物動態を評価する試験 39
2.7.2.2.2.3 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 40
2.7.2.2.2.3.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響 40
2.7.2.2.2.3.1.1 JAGJ 試験：健康被験者での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の評価 40
2.7.2.2.2.3.1.2 JAGK 試験：健康被験者におけるバリシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの CYP3A 誘導作用の影響を検討する試験 42

2.7.2.2.2.3.1.3 JAGH 試験：健康被験者におけるバリシチニブの薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響を検討する試験 43
2.7.2.2.2.3.1.4 JAGG 試験：健康被験者におけるバリシチニブの薬物動態に及ぼすプロベネシドによる OAT3 阻害の影響を検討する試験 44
2.7.2.2.2.3.1.5 SIMCYP：ヒト生理学的薬物動態モデルを用いたバリシチニブの全身曝露に及ぼす弱い OAT3 阻害剤であるイブプロフェン及びジクロフェナクの影響の予測 45
2.7.2.2.2.3.1.6 JAGF 試験：健康被験者においてオメプラゾール投与による胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響の評価 46
2.7.2.2.2.3.1.7 JADB 試験：RA 患者にバリシチニブと 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する非盲検試験 46
2.7.2.2.2.3.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 47
2.7.2.2.2.3.2.1 JAGI 試験：健康被験者における CYP3A 基質のシンバスタチンの薬物動態に及ぼすバリシチニブ反復投与の影響の評価 47
2.7.2.2.2.3.2.2 JAGD 試験：健康女性被験者における経口避妊薬単回投与の薬物動態に及ぼすバリシチニブ反復投与の影響の評価 49
2.7.2.2.2.3.2.3 JAGL 試験：健康被験者におけるジゴキシンの薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響の評価 51
2.7.2.2.2.3.2.4 JADB 試験：RA 患者にバリシチニブと 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する非盲検試験 52
2.7.2.2.2.4 QT/QTc 評価試験 54
2.7.2.2.2.4.1 JADO 試験：健康被験者を対象としたプラセボ対照、バリシチニブ単回投与、用量漸増試験（Part A）、及び QT 間隔に及ぼすバリシチニブ単回投与の影響を検討するプラセボ及び陽性対照試験（Part B） 54
2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析に使用した試験 58
2.7.2.2.2.5.1 JADC 試験：bDMARD を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に対し効果不十分の活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブと基礎療法を比較する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 II 相試験 59
2.7.2.2.2.5.2 JADA 試験：MTX を併用している活動性 RA 患者を対象としたバリシチニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間、後期第 IIb 相試験 59
2.7.2.2.2.5.3 JADN 試験：MTX を併用している日本人活動性 RA 患者を対象としたバリシチニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 IIb 相試験 60
2.7.2.2.2.5.4 JADV 試験：MTX に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する RA 患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、第 III 相試験 60
2.7.2.2.2.5.5 JADW 試験：腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する RA 者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験 61
2.7.2.2.2.5.6 JADX 試験：cDMARD に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する RA 患者を対象としたバリシチニブの

有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験 ... 61
2.7.2.2.2.5.7 JADZ 試験：DMARD 未治療（又はほとんど未治療）の中等度から重度の活動性 RA 患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、実薬対照、第 III 相試験 ... 62
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ... 63
2.7.2.3.1 バリシチニブの薬物動態プロファイル ... 64
2.7.2.3.1.1 健康被験者の薬物動態 ... 64
2.7.2.3.1.2 RA 患者の薬物動態 ... 65
2.7.2.3.1.3 健康被験者と RA 患者の薬物動態の比較 ... 68
2.7.2.3.1.4 吸収 ... 72
2.7.2.3.1.5 分布 ... 72
2.7.2.3.1.6 代謝 ... 73
2.7.2.3.1.7 排泄 ... 74
2.7.2.3.1.8 用量比例性及び投与期間に対する非依存性 ... 75
2.7.2.3.1.9 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討 ... 77
2.7.2.3.1.9.1 年齢 ... 78
2.7.2.3.1.9.2 体重 ... 78
2.7.2.3.1.9.3 性別 ... 81
2.7.2.3.1.9.4 人種及び民族 ... 82
2.7.2.3.1.9.4.1 日本人と外国人の薬物動態の比較 ... 82
2.7.2.3.1.9.5 ベースライン時の赤血球沈降速度 ... 88
2.7.2.3.1.9.6 腎機能障害 ... 89
2.7.2.3.1.9.6.1 JADL 試験 ... 89
2.7.2.3.1.9.6.2 第 III 相試験における用量調整 ... 90
2.7.2.3.1.9.6.3 Primary Phase 2/3 PopPK Analysis ... 90
2.7.2.3.1.9.7 肝機能障害 ... 94
2.7.2.3.1.10 外因性要因の検討 ... 96
2.7.2.3.1.10.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響 ... 96
2.7.2.3.1.10.1.1 CYP の基質としてのバリシチニブ ... 97
2.7.2.3.1.10.1.2 トランスポーターの基質としてのバリシチニブ ... 98
2.7.2.3.1.10.1.3 胃内 pH を変化させる薬剤がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響 ... 99
2.7.2.3.1.10.2 併用薬の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響 ... 99
2.7.2.3.1.10.2.1 CYP 阻害剤及び誘導剤としてのバリシチニブ ... 100
2.7.2.3.1.10.2.2 病態の変化が CYP 発現に及ぼす影響 ... 101
2.7.2.3.1.10.2.3 トランスポーターの阻害剤としてのバリシチニブ ... 101
2.7.2.3.1.10.3 クレアチニンクリアランスに関連する腎トランスポーターに対するバリシチニブの阻害能 ... 104
2.7.2.3.2 薬力学の評価 ... 104
2.7.2.3.2.1 全試験を通しての STAT リン酸化阻害 ... 104
2.7.2.3.2.1.1 血液学的検査値及び血液生化学検査値に対するバリシチニブの作用 ... 108
2.7.2.3.3 曝露量－反応関係 ... 109
2.7.2.3.3.1 有効性及び安全性に関連する重要な薬物動態パラメータ ... 109
2.7.2.3.3.2 有効性に関する曝露量－反応関係 ... 109
2.7.2.3.3.2.1 ACR20/50/70 改善率 ... 110
2.7.2.3.3.2.1.1 曝露量の四分位別の曝露量－反応関係 ... 110
2.7.2.3.3.2.1.2 PopPK/PD 解析及びシミュレーションに基づく曝露量－反応関係 ... 113
2.7.2.3.3.2.2 DAS28-hsCRP ... 116

2.7.2.3.3.2.2.1 曝露量の四分位別の曝露量－反応関係 116
2.7.2.3.3.2.2.2 PopPK/PD 解析及びシミュレーションに基づく曝露量－反応関係 120
2.7.2.3.3.2.3 日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者における曝露量－反応関係の比較 123
2.7.2.3.3.3 安全性に関する曝露量－反応関係 126
2.7.2.3.3.3.1 ヘモグロビン 126
2.7.2.3.3.3.2 好中球数 128
2.7.2.3.4 用量 132
2.7.2.3.4.1 用量設定根拠 132
2.7.2.3.4.1.1 第 II 相試験の用量設定 132
2.7.2.3.4.1.2 第 III 相試験の用法・用量設定 132
2.7.2.3.4.1.3 推奨用法・用量 135
2.7.2.4 特別な試験 137
2.7.2.4.1 QT への影響 137
2.7.2.4.2 外国人を対象とした QT の評価 137
2.7.2.4.3 日本人における QT 評価 137
2.7.2.4.4 日本人への QT/QTc 評価試験（JADO 試験）の結果の外挿 140

2.7.2 臨床薬理試験

略語及び定義一覧

ABC	アデノシン三リン酸結合カセット（adenosine triphosphate binding cassette）
ABCB1	アデノシン三リン酸結合カセット B1（adenosine triphosphate binding cassette B1）
ABCG2	アデノシン三リン酸結合カセット G2（adenosine triphosphate binding cassette G2）
ACR	米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）
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
Ae_{τ}	投与間隔における未変化体の尿中排泄量（amount of drug excreted unchanged during one dosing interval）
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ATP	アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate）
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
$AUC(0\text{-}t_{last})$	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（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
$AUC_{(0\text{-}12)}$	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 12 hours）
$AUC_{(0\text{-}24)}$	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 24 hours）
$AUC_{(0\text{-}48)}$	0 時間から 48 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 48 hours）
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$	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（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity）
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$	投与間隔における血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval）
$AUC_{\tau,ss}$	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（area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state）
BCRP	乳癌耐性タンパク（breast cancer resistance protein）
bDMARD	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（biologic disease-modifying antirheumatic drug）
bDMARD IR	bDMARD に対して効果不十分な被験者
bESR	ベースライン時の赤血球沈降速度（baseline erythrocyte sediment rate）
BID	1 日 2 回（twice daily）
$C_{av,ss}$	定常状態における平均血漿中濃度（average plasma drug concentration under steady state conditions during multiple dosing）
CCK-8	cholecystokinin fragment 26-33 amide
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid
cDMARD	従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying

	antirheumatic drug）
cDMARD IR	MTX を含む cDMARD に対して効果不十分な被験者
CL/F	見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance）
CL_{ss}/F	定常状態における見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance at steady state）
CL_{nr}	腎外クリアランス（non-renal clearance）
CL_{nr}/F	見かけの腎外クリアランス（apparent non-renal clearance）
CL_r	腎クリアランス（renal clearance）
CLr-filtration	腎糸球体濾過クリアランス（renal glomerular filtration clearance）
CLr-secretion	腎尿細管分泌クリアランス（renal tubular secretion clearance）
CL_r/F	見かけの腎クリアランス（apparent renal clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration during a dosing interval at steady state）
$C_{min,ss}$	定常状態における最低血漿中濃度（minimum observed plasma drug concentration during a dosing interval at steady state）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DAS28	28 可動関節数に基づく疾患活動性スコア（disease activity score modified to include the 28 diarthrodial joint count）
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（disease activity score modified to include the 28 diarthrodial joint count and high-sensitivity C-reactive protein）
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drug）
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
ESRD	末期腎不全（end-stage renal disease）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
$Fe_{(0-24)}$	投与 24 時間後までの未変化体の投与量に対する尿中排泄率（percent dose excreted from zero to 24 hours）
$Fe_{(0-48)}$	投与 48 時間後までの未変化体の投与量に対する尿中排泄率（percent dose excreted from zero to 48 hours）
$Fe_{(0-72)}$	投与 72 時間後までの未変化体の投与量に対する尿中排泄率（percent dose excreted from zero to 72 hours）
FTC	fumitremorgin C
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor）
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte macrophage colony-stimulating factor）
HEK 細胞	human embryonic kidney cell
HEK-PEAK 細胞株	Epstein-barr virus nuclear antigen 1 遺伝子を安定的に発現させた HEK 細胞株
hERG	human ether-à-go-go related gene
IC_{50}	50%阻害濃度（half maximal inhibitory concentration）
IL-6	インターロイキン-6（interleukin-6）
JAK	ヤヌスキナーゼ（Janus kinase）
JAK1	ヤヌスキナーゼ 1（Janus kinase 1）
JAK2	ヤヌスキナーゼ 2（Janus kinase 2）
Ki	阻害定数（inhibition constant）
LC/MS	液体クロマトグラフー質量分析（liquid chromatography with mass spectrometry）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）

MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MATE1	multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion protein 2-K
MDCK 細胞	madin-darby canine kidney cell
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MDRD-eGFR	Modification of Diet in Renal Disease 法と直近の血清クレアチニンから推定される推算糸球体濾過量（Modification of Diet in Renal Disease-estimated glomerular filtration rate）
MDR1	多剤耐性遺伝子（multi-drug resistance gene）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
MTX	メトトレキサート（methotrexate）
MTX naïve	メトトレキサート未治療（又はほとんど未治療）の被験者
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（b-Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form）
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug）
OAT1	有機アニオントランスポーター1（organic anion transporter 1）
OAT3	有機アニオントランスポーター3（organic anion transporter 3）
OATP1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（organic anion transporting polypeptide 1B1）
OATP1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3（organic anion transporting polypeptide 1B3）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
OCT1	有機カチオントランスポーター1（organic cation transporter 1）
OCT2	有機カチオントランスポーター2（organic cation transporter 2）
P_{app}	見かけの透過係数（apparent permeability coefficient）
P-gp	P-糖タンパク質（p-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PopPK/PD	母集団薬物動態/薬力学解析（population pharmacokinetics/pharmacodynamics）
QD	1 日 1 回（once daily）
QT	心電図 QT 間隔
QTc	心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate）
QTcB	Bazett 補正法で補正した QT 間隔（Bazett's corrected QT interval）
QTcF	Fridericia 補正法で補正した QT 間隔（Fridericia's corrected QT interval）
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔（individual-corrected QT interval）
QTcLCTPB	大規模治験対象者集団に基づく補正式を用いた補正 QT 間隔 ($QTcLCTPB=QT/RR^{0.413}$)
QTcP	被験者集団で補正した QT 間隔（population-corrected QT interval）
RA	関節リウマチ（rheumatoid arthritis）
SD	標準偏差（standard deviation）
SLC	solute carrier
STAT	signal transducers and activators of transcription
STAT3	signal transducers and activators of transcription 3
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
TYK	チロシンキナーゼ（tyrosine kinase）
TYK2	チロシンキナーゼ 2（tyrosine kinase 2）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
VC	vector control
V/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution）

V_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）
V_z	終末相から求めた分布容積（volumes of distribution during the terminal phase）
V_z/F	終末相から求めた見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase）
$V_{z,ss}/F$	終末相から求めた定常状態における見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase at steady state）
V_1/F	見かけの中央コンパートメントの分布容積（apparent central volume of distribution）
V_2/F	見かけの末梢コンパートメントの分布容積（apparent peripheral volume of distribution）

2.7.2.1 背景及び概観

バリシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。JAK ファミリーは、4 つのチロシンキナーゼ［JAK1、JAK2、JAK3 及びチロシンキナーゼ 2（TYK2）］から構成され、サイトカインのシグナル伝達において重要な役割を果たす。バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 に対して高い選択性を有する JAK 阻害薬で、JAK3 及び TYK2 に対する阻害作用は弱い（Fridman et al. 2010）。バリシチニブは、炎症性の全身性自己免疫疾患である関節リウマチ（RA）に対する経口治療薬として開発が進められてきた。RA の発症に関わるインターロイキン-6（IL-6）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）などの炎症性サイトカインの多くは JAK-signal transducers and activators of transcription（STAT）経路に関与する細胞シグナル伝達を利用している。

臨床薬理試験では、バリシチニブ 1～40 mg の用量で単回投与、最大 20 mg の用量で 1 日 1 回（QD）10 日間反復投与、並びに 1 日用量として 10 mg［10 mg を QD 又は 5 mg を 1 日 2 回（BID）］及び 15 mg（QD）を 28 日間反復投与し、バリシチニブの薬物動態を評価した。また、IL-6 又はトロンボポエチン刺激性 STAT3 リン酸化の阻害作用を指標として（Durant et al. 2010、Hunter and Jones 2015）バリシチニブの薬力学を評価し、第 II 相試験における用量設定の根拠に用いた。さらに、第 III 相試験の用量（4 mg を QD 投与）以上の用量でバリシチニブを投与して、薬物相互作用試験及び特別な患者集団におけるバリシチニブの薬物動態を評価した。試験名は、最後の 4 文字のみを示した（例：Study I4V-MC-JAGH：「JAGH 試験」）

臨床薬理試験には、健康被験者 513 例［日本人 50 例（JADM 試験及び JAGO 試験）を含む］及び外国人 RA 患者 53 例が組み入れられた。この他、特別な患者集団を対象とした試験に、腎機能障害（36 例、外国 JADL 試験）及び肝機能障害（8 例、外国 JAGC 試験）を有する被験者が組み入れられた。また、複数の試験でバリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性要因、並びに一般的な併用薬がバリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討した。さらに、生理学的薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより、バリシチニブの薬物相互作用の可能性を評価した。

中等度から重度の活動性を有する RA 患者を対象とした第 II 相試験 3 試験（日本人を対象とした JADN 試験、外国 JADA 試験及び外国 JADC 試験）では、有効性の指標として米国リウマチ学会（ACR）の改善基準（ベースラインから 20%、50%及び 70%の改善：ACR20、ACR50 及び ACR70）及び 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（DAS28-hsCRP）を用いた。また、バリシチニブが JAK2/JAK2 を介したエリスロポエチン及び GM-CSF のシグナル伝達を抑制する可能性が考えられるため、安全性の指標としてヘモグロビン及び好中球数を用いた。これらの有効性及び安全性の指標について、外国 JADA 試験及び外国 JADC 試験で用量/曝露量－反応解析を実施し、第 III 相試験の用法・用量の設定根拠として用いた。

中等度から重度の活動性を有する RA 患者（日本人を含む）を対象とする第 III 相試験 4 試験（JADV、JADZ、JADX 及び JADW 試験）を実施し、バリシチニブの有効性及び安全性を評価した。第 II 相及びこれら第 III 相試験の併合データ（RA 患者約 2400 例のバリシチニブ濃度データ約 14000 点）を用いた Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD

Analysis により、主要な有効性及び安全性の指標に関する曝露量－反応関係を明らかにし、推奨用法・用量の設定根拠とすると共に薬物相互作用の可能性を評価した。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験プログラムについて

臨床薬理試験実施の目的を以下に示す。

- 健康被験者及び RA 患者におけるバリシチニブの薬物動態プロファイルを明らかにする。
- バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（腎機能障害又は肝機能障害など）を明らかにする。
- バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因（食事及び RA 患者に一般的に処方される併用薬など）を明らかにする。
- 一般的な併用薬の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響を明らかにする。
- 心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に及ぼすバリシチニブの影響を明らかにする。
- 第 II 相及び第 III 相試験の用量の設定根拠に用いる情報を得る。
- 日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の薬物動態及び曝露量－反応関係を比較する。
- 推奨用法・用量の設定根拠に用いる情報を得る。

ヒト生体試料を使用した in vitro 試験（15 試験、表 2.7.2.2-1）及び臨床試験（第 I 相試験 19 試験、第 II 相及び第 III 相試験 7 試験、表 2.7.2.2-3）の結果から、バリシチニブの薬物動態及び薬力学を評価した。このうち、日本人を対象とした試験は臨床薬理試験 2 試験（JADM 試験、JAGO 試験）及び第 IIb 相試験 1 試験（JADN 試験）であった。また、第 III 相試験 4 試験（JADV、JADZ、JADX 及び JADW 試験）には日本人被験者も参加した。

個々の試験の解析に加え、試験横断的な 3 つの解析（Meta-PK Analysis、Phase 1/2a PopPK Analysis 及び Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis）を実施し、バリシチニブの薬物動態及び薬力学を検討した。検討に用いた 3 つの解析を表 2.7.2.3-1 に示す。

健康被験者及び RA 患者のデータを用いた薬物動態解析及び薬物動態/薬力学解析で、以下の項目を評価した。（1）ノンコンパートメント解析に基づく健康被験者にバリシチニブ 2 及び 4 mg を投与したときの薬物動態（第 2.7.2.3.1.1 項）。（2）母集団薬物動態解析に基づく RA 患者のバリシチニブの薬物動態（第 2.7.2.3.1.2 項）。（3）バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因（第 2.7.2.3.1.9 項、第 2.7.2.3.1.10 項）。（4）バリシチニブの薬物動態及び薬力学特性の被験者間変動（第 2.7.2.3.1.2 項）。（5）日本人 RA 患者と外国人 RA 患者におけるバリシチニブの薬物動態及び曝露量－反応関係の比較（第 2.7.2.3.1.9.4.1 項、第 2.7.2.3.3.2.3 項）。（6）第 III 相試験の用法・用量及び推奨用法・用量の設定根拠の情報を得るための、有効性の指標（ACR20/50/70 及び DAS28-hsCRP）及び安全性の指標（ヘモグロビン及び好中球数）に関する曝露量－反応関係（第 2.7.2.3.4.1.2 項、第 2.7.2.3.3.2 項、第 2.7.2.3.3.3 項）。

臨床薬理試験の主な結果を第 2.7.2.1.2 項に記載する。ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び各臨床試験の結果を、それぞれ第 2.7.2.2.1 項及び第 2.7.2.2.2 項に記載する。母集

団薬物動態解析、曝露量－反応関係及び用法・用量の検討を含む全試験を通しての比較と解析を第 2.7.2.3 項に示す。なお、バリシチニブのバイオアベイラビリティ、薬物動態の比較可能性、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす要因を検討した試験の結果は第 2.7.1 項に示す。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験プログラムの結果の要約

本項では臨床薬理試験プログラムで得た主な結果を記載する。

（1）健康被験者及び RA 患者のバリシチニブの薬物動態

単回及び反復経口投与後、バリシチニブは速やかに吸収され、健康被験者及び RA 患者における t_{max} は約 1 時間（範囲：0.5～3 時間）であった［Meta-PK Analysis（第 2.7.2.5.5 項）及び Primary Phase 2/3 PopPK Analysis（第 2.7.2.3.1.2 項）］。健康被験者にバリシチニブを 1～30 mg の範囲で単回経口投与したとき、バリシチニブの曝露量はほぼ用量に比例して増加した（Meta-PK Analysis）。健康被験者にバリシチニブを QD 反復経口投与したとき、投与 2～3 回目に定常状態に達し（JADM 及び JADE 試験）、C_{max} 及び AUC の累積係数はそれぞれ約 1.11 及び 1.15 と蓄積はわずかであった（Meta-PK Analysis、付録表 2.7.2.5-29）。単回投与時のデータから反復投与時の薬物動態を予測できると考えられた。健康被験者にバリシチニブ 4 mg を QD 反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ の算術平均値［変動係数（CV）%］は 36.5 ng/mL（24.3%）であり、$AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値（CV%）は 245 ng•h/mL（25.3%）であった（Phase 1/2a PopPK Analysis）。RA 患者にバリシチニブ 4 mg を QD 反復投与したときの $C_{max,ss}$ の算術平均値（CV%）は 53.4 ng/mL（21.8%）及び $AUC_{\tau,ss}$ は 477.6 ng•h/mL（40.7%）であった（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。

- 吸収（第 2.7.2.3.1.4 項）

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（外国 JAGM 試験、第 2.7.1.2.2 項）。空腹時投与と比較した低脂肪食摂取後投与でのバリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値（90%信頼区間）の低下は、それぞれ 14%（11%～17%）及び 11%（3%～18%）であり、t_{max}（中央値）の遅延は 0.13 時間であった（日本人を対象とした JAGO 試験）。低脂肪食摂取によるバリシチニブの薬物動態への影響はないと考えられた。同様に、高脂肪・高カロリー食も、バリシチニブの薬物動態に対して意味のある影響を及ぼさなかった（外国 JADH 試験）（第 2.7.1.3 項）。したがって、RA 患者を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相試験では、バリシチニブ投与について食事のタイミングを規定しなかった。

- 分布（第 2.7.2.3.1.5 項）

In vitro において、タンパク結合率の平均値（SD）は血漿中で 50（2%）、血清中で 55（3%）であった（第 2.7.2.2.1.1 項）。In vitro 試験の結果、バリシチニブは P-糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、ヒト有機アニオントランスポーター（OAT）3（OAT3）及び multidrug and toxin extrusion protein（MATE）タンパク 2-K（MATE2-K）の基質であった（第 2.7.2.2.1.3.2 項）。RA 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 であった（Primary

Phase 2/3 PopPK Analysis、表 2.7.2.3-4）。日本人健康被験者にバリシチニブ 4 μg を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（CV%）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（日本人を対象とした JAGM 試験、表 2.7.1.4-3）。

- 代謝（第 2.7.2.3.1.6 項）

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝にチトクローム P450（CYP）3A4 が関与することが示された（第 2.7.2.2.1.3.1 項）。ヒトに ^{14}C-バリシチニブを投与した結果、血漿中に定量可能な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同定され、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同定された（外国 JADG 試験）。

- 排泄（第 2.7.2.3.1.7 項）

ヒトに ^{14}C-バリシチニブを投与した結果、投与放射能の約 75%が尿中に、約 20%が糞中に排泄された。また、バリシチニブは主に尿中に未変化体（投与量の 69%）として排泄された。したがって、バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であった（外国 JADG 試験）。

健康被験者及び RA 患者にバリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 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（CV%）は、健康被験者で 17.3 L/h（24%）及び RA 患者で 9.42 L/h（34.3%）であった（Phase 1/2a PopPK Analysis 及び Phase 2/3 PopPK Analysis、第 2.7.2.3.1.3 項）。RA 患者の CL/F は、健康被験者と比較して約 46%低かった（Primary Phase 2/3 PopPK 及び Phase 1/2a PopPK Analysis、第 2.7.2.3.1 項）。母集団薬物動態解析に基づく消失相の $t_{1/2}$（算術平均値）は、健康被験者で 10 時間、RA 患者で 12.5 時間であった。

なお、臨床試験で使用したバリシチニブ製剤の相対的バイオアベイラビリティ(第 2.7.1.2.1 項及び第 2.7.1.3.1 項）、バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティ（第 2.7.1.2.2 項）の概略を第 2.7.1 項に記載する。

（2）バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（第 2.7.2.3.1.9 項）

体重、年齢、性別、人種、民族及び肝機能障害は、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ないと考えられた。薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の幾何平均値に対する内因性要因の影響は、おおむねバリシチニブの薬物動態の被験者間変動の範囲内であった（図 2.7.2.3-6）。したがって、これらの要因に対するバリシチニブの用量調整は不要と判断した。

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す内因性要因として腎機能が唯一特定された。バリシチニブの薬物動態に対する腎機能の影響は、主に AUC で認められ、C_{max} にはほとんど影響しなかった（外国 JADL 試験及び Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。Modification of diet in renal disease 法と直近の血清クレアチニンから推定される推算糸球体濾過量（MDRD-eGFR）による腎機能の重症度分類を用いて、被験者（非 RA 患者）の腎機能障害の影響を評価した結果（外国 JADL 試験）、軽度の腎機能障害（MDRD-eGFR：60～<90 mL/min/1.73 m^2）を有する被験者の AUC は、腎機能が

正常の被験者と同程度であったが、中等度（MDRD-eGFR：30～<60 mL/min/1.73 m2）及び重度（MDRD-eGFR：30 mL/min/1.73 m2 未満）の腎機能障害を有する被験者の AUC は、腎機能が正常の被験者と比較してそれぞれ約 2 倍及び 4 倍に増加した。このため、第 III 相試験では、スクリーニング時に MDRD-eGFR が 40 mL/min/1.73 m2 未満の被験者を試験から除外した。

バリシチニブの薬物動態に及ぼす MDRD-eGFR の影響は、JADL 試験の被験者（非 RA 患者）と比較して第 II 相及び第 III 相試験の RA 患者で小さかった（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis、第 2.7.2.3.1.9.6.3 項）。RA 患者を対象とした Primary Phase 2/3 PopPK Analysis に基づくと、腎機能が正常な RA 患者に対する軽度及び中等度の腎機能障害を有する RA 患者の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.30（1.06～1.73）及び 1.62（1.37～2.14）であり、$C_{max,ss}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.08（1.00～1.17）及び 1.17（1.10～1.28）であった。したがって、中等度の腎機能障害（MDRD-eGFR：30～<60 mL/min/1.73 m2）を有する RA 患者にはバリシチニブ 2 mg QD を超えない用量で投与することを推奨する。軽度の腎機能障害を有する RA 患者では用量調整は不要と判断した。重度の腎機能障害を有する RA 患者にはバリシチニブを投与しないことが望ましい。

（3）バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因（第 2.7.2.3.1.10 項）

バリシチニブが CYP 又はトランスポーターの基質となる可能性を、ヒト組換え CYP 及びヒト組換えトランスポーター発現細胞を用いた in vitro 試験で検討した。In vitro 試験の結果、バリシチニブは CYP3A4（第 2.7.2.2.1.3.1 項）、OAT3、P-gp、BCRP 及び MATE2-K トランスポーターの基質であった（第 2.7.2.2.1.3.2 項）。

In vitro 試験結果に基づき、これらの CYP 及びトランスポーターに関する相互作用について複数の臨床試験で検討した。検討した CYP の阻害剤及び誘導剤並びに薬物トランスポーターの阻害剤のうち、バリシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響が認められたのはプロベネシド（強い OAT3 阻害剤）のみであった。プロベネシドを併用投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$は約 2 倍に増加した。したがって、プロベネシドのような強い阻害能を有する OAT3 阻害剤をバリシチニブと併用投与する際には、バリシチニブの用量を 4 mg QD 投与から 2 mg QD 投与に減量するなど用量に注意することを推奨する。RA 患者に一般的に処方される薬剤のうち、イブプロフェン及びジクロフェナクなどは OAT3 阻害作用を有することが知られているが、プロベネシドと比較して OAT3 阻害能は低い。プロベネシドを用いた臨床試験データでバリデーションした生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、バリシチニブとイブプロフェン又はジクロフェナクとの間に臨床的に重要な相互作用はないことが推察された（第 2.7.2.2.2.3.1.5 項）。また、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis に基づく共変量の検討結果からも、バリシチニブとイブプロフェン又はジクロフェナクとの間に相互作用は認められなかった（第 2.7.2.3.1.10.1.2 項）。したがって。イブプロフェン及びジクロフェナクのような弱い OAT3 阻害剤と併用投与する際には、バリシチニブの用量の調整は不要である。

なお、バリシチニブの薬物動態に対する食事の影響及びオメプラゾールとの併用投与による胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響の検討結果は、それぞれ第 2.7.1.3.3 項及び第 2.7.1.3.4 項に記載する。

（4）併用薬の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響（第 2.7.2.2.2.3.2 項）

バリシチニブが CYP 並びに薬物トランスポーターを阻害又は誘導し、併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性を in vitro 試験で評価した。その結果、バリシチニブによる臨床的に重要な CYP の阻害又は誘導は認められず、推奨用量でバリシチニブを投与したときの濃度で、バリシチニブが CYP 阻害又は誘導を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（第 2.7.2.2.1.4.1 項及び第 2.7.2.2.1.4.2 項）。また、ヒト組換えトランスポーター発現細胞を用いた in vitro 試験の結果、検討した範囲でバリシチニブがトランスポーターを介して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（第 2.7.2.2.1.4.3 項）。

臨床試験の結果、バリシチニブは、シンバスタチン、経口避妊薬、メトトレキサート（MTX）及びジゴキシンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、in vitro 試験の結果が裏付けられた（第 2.7.2.2.2.3.2 項）。

（5）QT への影響

QT/QTc 評価試験の結果、臨床用量を超えるバリシチニブ（40 mg）を単回投与したとき、バリシチニブによる QT/QTc への影響は認められなかった（第 2.7.2.2.2.4 項）。

（6）曝露量－反応関係

ACR20/50/70 改善率並びに DAS28-hsCRP による低疾患活動性（DAS28-hsCRP≤3.2）及び寛解（DAS28-hsCRP<2.6）達成率を有効性の指標とし、曝露量の四分位解析及び母集団薬物動態/薬力学解析（PopPK/PD）モデルで曝露量－反応関係を評価した。曝露量［定常状態における平均血漿中濃度（$C_{av,ss}$）］の四分位解析の結果、第 1 四分位の被験者の多くは 2 mg 投与群であり、第 3 及び第 4 四分位のほぼすべての被験者が 4 mg 投与群であった。ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、投与 12 及び 16 週時のいずれの時点でも、第 1 四分位の被験者と比較して、第 2～4 四分位の被験者で高かった。また、ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、第 2～4 四分位の被験者間で同程度であり、これらの曝露量の範囲で曝露量－反応曲線がプラトーに達することと一致した。この結果は、第 III 相試験の部分集団である「MTX を含む従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）に対して効果不十分な被験者」（cDMARD IR）及び「生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）に対して効果不十分な被験者」（bDMARD IR）でも同様であった。全被験者が 4 mg 投与を受けた部分集団［「MTX 未治療（又はほとんど未治療）の被験者」（MTX naïve）］では、すべての四分位で ACR20/50/70 改善率が同程度であり、4 mg 投与時に曝露量－反応曲線がプラトーに達することと一致した結果が得られた。

バリシチニブ投与後の ACR20/50/70 達成率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率を推定するため、PopPK/PD モデルを構築した。PopPK/PD モデルは、バリシチニブを投与した 24 週間の有効性の指標（ACR 及び DAS28-hsCRP）の反応を適切に表した。いずれの指標でも、バリシチニブ 2 mg 投与時のバリシチニブ濃度の範囲は、全般的に低く、用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置した。バリシチニブ 4 mg 投与により高い血漿中濃度が得られることによって、大部分の被験者が用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置し、臨床反応が認められていることを示唆していた。モデル推定した投与 4、12 及び 24 週時の有効性指標の反応は、いずれの有効性指標、いずれの評価時点及び第 III 相試験のいずれの部分集団でも、一貫してバリシチニブ 2 mg 投与時より 4 mg 投与時の方が若干高かった。

安全性について、曝露量の四分位ごとの評価で、第 III 相試験の曝露量の範囲でバリシチニブ濃度とヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2 × 10^9 cell/L）の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。ヘモグロビン減少及び好中球数減少の発現割合はいずれも全体的に低く、血液学的パラメータの知見と一致した（第 2.7.4.2.1.5.5 項）。

上記の曝露量－反応関係を検討した 2 mg 投与時と 4 mg 投与時の有効性のシミュレーションの結果（投与 12 及び 24 週時の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、2 mg 投与時と比較して 4 mg 投与時で高かった）は、実測値の結果とおおむね

一致しており（第 2.7.3.3.2.1 項）、4 mg を推奨用量とすることの妥当性が裏付けられた。なお、2 mg 投与群の一部の被験者の曝露量は曝露量－反応曲線のプラトー部分に位置しており、一部の被験者では 2 mg 投与でも有効性が得られる可能性が示唆された。

（7）日本人 RA 患者と外国人 RA 患者における薬物動態及び曝露量－反応関係の比較

母集団薬物動態解析（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）により、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者のバリシチニブの薬物動態に類似性が認められた（第 2.7.2.3.1.9.4.1 項）。P opPK/PD モデルを用いた検討で、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の曝露量－反応関係は、DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率では日本人と外国人で同様の傾向が認められ、ACR20/50/70 改善率では類似していた（第 2.7.2.3.3.2.3 項）。

（8）第 II 相及び第 III 相試験の用量設定根拠

第 IIa 相 JADC 試験（外国試験）：第 IIa 相 JADC 試験で用いた用量は、バリシチニブ 1～20 mg を QD 投与（5 及び 10 mg BID 投与を含む）した第 I 相試験の結果に基づいて決定した。バリシチニブ 10 mg までを健康被験者（JADE 試験）又は RA 患者（JADB 試験）に対して QD で 28 日間反復投与した場合、安全性及び忍容性はおおむね良好であった。また、バリシチニブ 10 及び 20 mg 投与時に IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化の阻害が最大（ベースラインの 70%～80%）となった。したがって、JADC 試験の用量は 4、7 及び 10 mg QD 投与を選択した。

第 IIb 相 JADA 試験（外国試験）：第 IIa 相 JADC 試験でバリシチニブ 4、7 及び 10 mg を QD 投与したとき、ACR20 改善率（有効性の主要評価項目）はすべての用量で同程度であり、これらの用量で用量－反応曲線がプラトーに達することが示された。主な有効性の指標の用量－反応関係を更に詳しく評価するため、第 IIb 相 JADA 試験では、2 mg BID 投与及び 1～8 mg までの広範囲な用量のバリシチニブを QD 投与した。なお、日本人 RA 患者を対象に実施した第 IIb 相 JADN 試験でも、JADA 試験と同様に 1～8 mg までの用量のバリシチニブを QD 投与した。

第 III 相試験：JADA 試験で得られた主な有効性の指標の用量－反応関係から、投与 12 週時の ACR50/70 改善率、DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率に基づく最低有効用量は、バリシチニブ 1 及び 2 mg QD 投与であった。ACR 及び DAS28-hsCRP に対する反応は、バリシチニブ 4 mg QD 投与と 8 mg QD 投与で同程度であり、4 mg QD 投与により最大効果が得られると考えられた。JADA 試験でバリシチニブ 1～8 mg を投与した結果、貧血及び好中球減少症の発現割合に用量依存的な傾向が認められたが、バリシチニブの 52 週を通しておおむね安全であり、忍容性は良好であった。したがって、ベネフィット及びリスクの観点から、4 mg QD 投与が最適な用量であると考えられ、2 mg QD 投与でも目的とする有効性が得られる可能性が示唆された。PopPK/PD 解析の結果でも、ベネフィット及びリスクの観点から、バリシチニブ 2 及び 4 mg QD 投与が良好な用量であることが示された。以上より、以降の第 III 相試験の用法・用量をバリシチニブ 2 及び 4 mg QD 投与とした（第 2.7.2.3.4.1 項）。また、日本人 RA 患者を対象に実施した JADN 試験でバリシチニブ 4 mg QD 投与はバリシチニブ 2 mg QD 投与よりも有効で安全性及び忍容性は良

好であり、曝露量も外国人と大きな違いはなかったことから、第 III 相試験に日本人被験者も参加した。

用法の検討では、バリシチニブ 2 mg BID 投与時の有効性及び安全性は 4 mg QD 投与時と同程度であった（外国 JADA 試験 Part B）。この結果は、JADA 試験及び日本人を対象とした JADN 試験データを用いた薬物動態/薬力学解析でも裏付けられ、1 日用量が同じ場合、有効性及び安全性のいずれの指標でも、QD 投与と比較して BID 投与のベネフィットは認められなかった（第 2.7.2.5.6 項）。

（9）RA 患者の推奨用法・用量

有効性の検証に用いた日本人を含む第 III 相試験 4 試験（JADV、JADZ、JADX 及び JADW 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 QD 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 の方が優れていた（第 2.7.3.4.7 項）。曝露量の四分位解析及び PopPK/PD モデルで検討したすべての結果は、バリシチニブ 4 mg QD 投与が推奨用量として適切であることを支持するものであった。また、曝露量－反応解析の結果、一部の RA 患者では 2 mg 投与でも有効性が得られる可能性が示唆された。

中等度の腎機能障害を有する RA 患者にはバリシチニブ 2 mg QD 投与が推奨される。重度の腎機能障害を有する RA 患者にはバリシチニブを投与しないことが望ましい。

プロベネシドのような強い OAT3 阻害剤を併用する RA 患者には、バリシチニブ 2 mg QD 投与が推奨される。バリシチニブをイブプロフェン又はジクロフェナクのような弱い OAT3 阻害剤と併用投与する際には、バリシチニブの用量の調整は不要である。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

バリシチニブのタンパク結合、in vitro での代謝及び薬物相互作用の可能性を検討するため、ヒト生体試料を用いた種々の試験を実施した。バリシチニブが薬物の代謝及び排出に関連する CYP（パネル）及び一般的なトランスポーターの基質となる可能性を、in vitro 試験で検討した。また、バリシチニブが CYP 及びトランスポーターを阻害・誘導する可能性を、in vitro 試験で検討した。これらの試験の一覧を表 2.7.2.2-1 に示す。各試験結果の詳細を本項に示す。

表 2.7.2.2-1 ヒト生体試料を使用した試験一覧

試験番号	試験名
血漿タンパク結合	
DMB-08-14-1	ラット、イヌ並びにヒトの血清及び血漿試料を用いた in vitro 及び ex vivo でのバリシチニブのタンパク結合
肝代謝、腎排泄、薬物相互作用	
DMB-08-20-1	バリシチニブの代謝物の同定
XT105043	バリシチニブとヒト肝ミクロソームの CYP3A、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6 及び CYP1A2 との相互作用
DMB-08-17-1	バリシチニブの CYP 阻害
CD-1323	バリシチニブがヒト初代培養肝細胞の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 活性に及ぼす影響
DMB-08-16-1	バリシチニブによる pregnane X receptor の活性化
DMB-08-18-1	ヒト組換え CYP によるバリシチニブの代謝
2011TP-Pgp05	バリシチニブと P-gp との相互作用の評価
2011TP-SLC01	バリシチニブが OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 を阻害する可能性の評価
ly3009104-2015-tp-bcrp-inhib	バリシチニブが BCRP を阻害する可能性の評価
2013TP-SLC01	バリシチニブが OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 の基質となる可能性の評価
14elip1r2	BCRP 遺伝子導入 MDCK 細胞単層膜を用いた BCRP の基質としてのバリシチニブの評価
ly3009104-oatp1B3 sub inh	バリシチニブが OATP1B3 の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価
ly3009104-mate1-and-2k-sub-Inh	バリシチニブが 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
その他	
DMB-08-13-1	Caco-2 細胞単層膜を用いたバリシチニブの膜透過性及び輸送

略語：BCRP = 乳癌耐性タンパク、CYP = チトクローム P450、MATE = multidrug and toxin extrusion protein、MDCK = Madin-Darby canine kidney、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、OCT = 有機カチオントランスポーター

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合

DMB-08-14-1試験：ラット、イヌ、ヒトの血清及び血漿試料を用いた in vitro 及び ex vivo でのバリシチニブのタンパク結合

In vitro でのバリシチニブのタンパク結合を、ラット、イヌ、ヒトの血清及び血漿試料を用いて評価した。Ex vivo でのタンパク結合は、バリシチニブを投与したラット及びイヌの各プール血漿を用いて評価した。本項ではヒト生体試料の結果のみを記載し、非臨床試験の結果は第 2.6.4.4.2 項に示す。

バリシチニブのタンパク結合を、バリシチニブ（最大 10 μM）を in vitro で添加した血漿及び血清を用いた平衡透析法で評価した。なお、バリシチニブ濃度は液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。

バリシチニブの血漿タンパク結合率は 10 μM で 49%及び 1 μM で 50%であり、血漿中のタンパク結合率の平均値（SD）は 50%（2%）であった。血清中タンパク結合率は 10 μM で 53%、3 μM で 55%及び 1 μM で 57%であり、血清中のタンパク結合率の平均値（SD）は 55%（3%）であった。これらの結果から、バリシチニブはタンパク質に中等度結合し、タンパク結合率はバリシチニブ濃度に依存しないことが示唆された。

2.7.2.2.1.2 ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro でのバリシチニブの代謝

DMB-08.20.1 試験：In vitro でのバリシチニブの代謝物の同定

ヒト肝ミクロソーム画分及びヒト肝 S9 画分を用いて、バリシチニブの代謝を in vitro で評価した。バリシチニブ（10 μM）を、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH、2.0 mM）の存在下又は非存在下で、リン酸カリウム緩衝液に懸濁したミクロソーム画分（1 mg/mL protein）と共にインキュベーションした。また、同条件下でバリシチニブを S9 画分（5 mg/mL protein）と共にインキュベーションした。液体クロマトグラフー質量分析（LC/MS）法を用いてすべての試料中の代謝物を同定した。

In vitro でのバリシチニブの代謝は限定的であり、ミクロソーム画分及び S9 画分のいずれでも、60 分間のインキュベーション終了時点で主に未変化体（ミクロソーム画分で 90%、S9 画分で 84%）が検出された。ミクロソームでは、3 つの代謝物（1-水酸化体又は 2-水酸化体）のみが同定され、このうち 2 つの代謝物は S9 画分でも認められた。

また、バリシチニブが反応性代謝物を生成する可能性をグルタチオントラッピング試薬及び LC/MS/MS 法を用いて評価した。バリシチニブ又は既知の代謝物のグルタチオン抱合体は検出されなかった。

2.7.2.2.1.3 バリシチニブの薬物動態に併用薬が影響を及ぼす可能性

2.7.2.2.1.3.1 バリシチニブの代謝に関連するヒト CYP 分子種の同定

DMB-08-18-1 試験：In vitro でのヒト組換え CYP によるバリシチニブの代謝

バリシチニブを代謝する CYP 分子種を特定するため、ヒト組換え CYP を用いて in vitro 代謝試験を実施した。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。

評価した CYP のうち、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。

2.7.2.2.1.3.2 バリシチニブの輸送に関与するヒト膜トランスポーターの同定

[redacted]**TP-SLC01 試験**：バリシチニブが有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OAT1 及び OAT3 の基質となる可能性を評価する in viro 試験

バリシチニブと solute carrier（SLC）トランスポーターとの相互作用を、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び OATP1B1 を過剰発現させた、遺伝子導入 human embryonic kidney（HEK）細胞［Epstein-barr virus nuclear antigen 1 遺伝子を安定的に発現させた HEK 細胞株（HEK-PEAK 細胞株）］を用いて in vitro で評価した。バリシチニブがこれらのトランスポーターの基質となる可能性を評価するため、トランスポーターを介した ^{14}C-バリシチニブの濃度/時間依存的な取込み量を評価した。各トランスポーターに対して、陽性対照を用いた評価を並行して実施し、各トランスポーターが機能していること及び評価系の一貫性が確保されていることを確認した。また、各トランスポーターに対する既知の阻害剤を添加して輸送能を阻害することにより、バリシチニブがトランスポーターの基質となる可能性を確認した。

OAT1、OCT1、OCT2 及び OATP1B1 導入細胞では、^{14}C-バリシチニブ（5 又は 10 μM）の取込み量は Vector Control（VC）細胞と同程度であった。また、各トランスポーターに対する既知の阻害剤を添加した場合も、バリシチニブの取込み量にほとんど影響しなかった。したがって、バリシチニブは OAT1、OCT1、OCT2 及び OATP1B1 の基質ではないことが示唆された。

一方、バリシチニブは OAT3 の基質であった。OAT3 導入細胞では、^{14}C-バリシチニブ（10 μM）の取込み量は VC 細胞と比較して約 2 倍であった。また、強い OAT3 阻害剤であるプロベネシド（50 又は 100 μM）を添加したとき、OAT3 を介したバリシチニブの取込み量は VC 細胞と同程度まで減少した。本結果より、バリシチニブが OAT3 の基質であることが裏付けられた。

ly3009104-oatp1B3 sub inh 試験：In vitro でのバリシチニブが OATP1B3 の基質となる可能性の評価

バリシチニブが OATP1B3 トランスポーターの基質となる可能性を、ヒト OATP1B3 を発現させた HEK-PEAK 細胞を用いた in vitro 試験で評価した。既知の OATP1B3 阻害剤である bromosulfalein の存在下又は非存在下で、OATP1B3 導入細胞及び VC 細胞にバリシチニブ（0～100 μM）を添加し、バリシチニブの蓄積を評価した。VC 細胞で検討することにより、バリシチニブの蓄積が OATP1B3 を介した能動的な取り込みか受動拡散によるかを確認した。

バリシチニブの蓄積は、OATP1B3 導入細胞と VC 細胞で同程度であり、蓄積比はほぼ 1 であった。また、本試験を通して、bromosulfalein 存在下又は非存在下のバリシチニブの蓄積に差は認められなかった。以上より、バリシチニブは OATP1B3 の基質ではないことが示された。

[redacted]TP-Pgp05 試験：In vitro でのバリシチニブと P-gp の基質となる可能性の評価

バリシチニブが P-gp の基質となる可能性を、ヒト多剤耐性遺伝子（MDR1/P-gp）を導入したイヌ腎臓由来 madin-darby canine kidney cell（MDCK 細胞）株を用いて in vitro で評価した。本モデルを用いて、バリシチニブの排出比［頂端膜側（A）から基底膜側（B）への透過性に対する基底膜側（B）から頂端膜側（A）への透過性の比）：B-to-A P_{app}/A-to-B P_{app}］を評価し、既知の P-gp 基質であるビンブラスチンと比較した。

バリシチニブ（5 μM）の排出比は 39.1 であった。この値は P-gp の強い阻害剤である LSN335984 の存在下で約 1 に低下したことから、バリシチニブが P-gp の基質であることが示唆された。これらの結果は、他の P-gp 阻害剤 2 剤［ベラパミル（50 μM）及びキニジン（50 μM）］を用いた追加試験によっても裏付けられた。以上の結果より、バリシチニブは P-gp の基質であることが示された。

14elip1r2 試験：In vitro での BCRP 遺伝子導入 MDCK 細胞単層膜を用いた、バリシチニブが BCRP の基質となる可能性の評価

バリシチニブが BCRP の基質となる可能性を、BCRP 遺伝子を導入した MDCK 細胞株の単層膜を用いて in vitro 試験で評価した。バリデーションされたモデルを用いて、BCRP 遺伝子導入 MDCK 細胞単層膜でのバリシチニブ（5 μM）の双方向の輸送能を、既知の BCRP 基質であるクラドリビンと比較した。また、BCRP を介したバリシチニブ又はクラドリビンの輸送に及ぼす BCRP 阻害剤［Ko143、fumitremorgin C（FTC）又は GF120918］の影響を評価した。

クラドリビン及び BCRP 阻害剤を用いた評価から、単層膜が機能していることが確認された。バリシチニブの排出比（B-to-A P_{app}/A-to-B P_{app}）は 12.1 であった。この値は、BCRP 阻害剤［Ko143、FTC 及び GF120918］の存在下で、それぞれ 5.84、4.80 及び 3.61 に低下した。本 in vitro 試験の結果より、バリシチニブは BCRP の基質であることが示唆された。

ly3009104-mate1-and-2k-sub-inh 試験：In vitro での、バリシチニブが MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性の評価

バリシチニブが MATE トランスポーターの MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を in vitro 試験で評価した。本試験には、ヒト MATE1 又は MATE2-K のいずれかを発現させた一過性遺伝子導入 HEK 細胞を用いた。既知の MATE 阻害剤であるシメチジンの存在下又は非存在下で、導入細胞及び VC 細胞でのバリシチニブ（0.25 μM）の蓄積を評価した。陽性対照としてメトホルミンの蓄積も評価した。また、既知の MATE1 及び MATE2-K 阻害剤を添加し、輸送能を阻害するかどうかを検討することにより、バリシチニブがトランスポーターの基質となる可能性を確認した。

MATE1 導入細胞でのバリシチニブの蓄積は、シメチジン存在下及び非存在下で同程度であり、VC 細胞との比較でも同程度であった。一方、MATE2-K 導入細胞でのバリシチ

ニブの蓄積は、VC 細胞と比較して約 3 倍多く、シメチジンの存在下で減少した。これらの結果から、バリシチニブは MATE2-K の基質であり、MATE1 の基質ではないと推察された。なお、メトホルミンを用いた評価により、MATE1 及び MATE2-K 導入細胞で各トランスポーターが機能していることが示された。さらに、既知の MATE2-K 阻害剤であるピリメタミンが MATE2-K を介したバリシチニブの輸送を阻害する可能性を評価した。MATE2-K 阻害剤の存在下では MATE2-K を介したバリシチニブの取込み量が減少したことから、バリシチニブが MATE2-K の基質であることが裏付けられた。

2.7.2.2.1.4 バリシチニブが併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性

2.7.2.2.1.4.1 バリシチニブが CYP を阻害する可能性

XT105043 試験：In vitro でのバリシチニブとヒト肝ミクロソームの CYP3A、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6 及び CYP1A2 との相互作用

DMB-08.17.1 試験：In vitro でのバリシチニブの CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験（XT105043 試験）で、バリシチニブによる CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、CYP2B6 及び CYP1A2 活性の阻害能を評価した。検討した CYP において、バリシチニブ 20 μM までの濃度範囲では、50%阻害濃度（IC_{50}）が算出可能な程度の代謝阻害は認められず、阻害定数（Ki）も算出できなかった。また、検討したすべての CYP で、NADPH 依存又は非依存にかかわらず時間依存的な阻害のエビデンスはほぼない又は認められなかった。この結果は、パイロット試験（DMB-08.17.1 試験）で得た結果を裏付けるものであった。以上より、バリシチニブはこれらの CYP で代謝される薬剤のクリアランスに対して、臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.2.1.4.2 バリシチニブが CYP を誘導する可能性

CD-1323 試験：バリシチニブがヒト初代培養肝細胞の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 活性に及ぼす影響

DMB-08.16.1 試験：バリシチニブによる pregnane X receptor の活性化

3 例のドナーから得たヒト初代培養肝細胞（CD-1323 試験）を用いて、バリシチニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 活性の誘導を評価した。バリシチニブが CYP 活性に及ぼす影響を、陽性対象［CYP1A2 に対してはオメプラゾール（50 μM）、CYP2B6 に対してはフェノバルビタール（1000 μM）、CYP3A に対してはリファンピシン（10 μM）］と比較した。各 CYP の活性が統計学的に有意（$p<0.05$）に、かつそれぞれの陽性対照の 40%以上上昇した場合、臨床的に意味のある酵素誘導の可能性が示されたと判断される。

バリシチニブは、50 μM までの濃度範囲では、臨床的に意味のある CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 活性上昇作用を示さなかった。したがって、バリシチニブはこれらの CYP 分子種に対して臨床的に意味のある誘導を引き起こさないと考えられた。これらの結果は、ヒト pregnane X receptor レポーター遺伝子アッセイで濃度 10 μM のバリシチニブが

CYP3A4 遺伝子活性を誘導しなかったパイロット試験（DMB-08.16.1 試験）の結果を裏付けるものであった。

しかし、バリシチニブ濃度 50 μM では、統計学的に有意な CYP3A 活性の減少が 3 例中 2 例のドナー由来肝細胞に認められ、CYP3A4 活性を検討した 3 例すべての肝細胞では、CYP3A4 mRNA 含有量も減少した。これらの結果より、バリシチニブが CYP3A のダウンレギュレーションを誘導する可能性が示唆された。しかし、バリシチニブ濃度 50 μM は、治療用量のバリシチニブを投与したときの血漿中濃度（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で得られた第 III 相試験での 4 mg QD 反復投与時の Cmax の推定値は 0.144 μM）と比較して極めて高濃度であるため、バリシチニブが CYP3A を阻害して臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.4.3 バリシチニブが種々のヒト膜トランスポーターを阻害する可能性

[redacted]**TP-SLC01 試験**：In vitro での、バリシチニブが OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 を阻害する可能性の評価

バリシチニブが臨床的に重要な肝臓及び腎臓の SLC トランスポーターを阻害する可能性を、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び OATP1B1 を過剰発現させた HEK-PEAK 細胞パネルを用いて評価した。種々の濃度のバリシチニブ（アッセイにより最大 50 又は 100 μM まで）の存在下で、各トランスポーターを介した特異的プローブ基質の取込み量を測定し、IC_{50} を算出した。結果を表 2.7.2.2-2 に示す。

バリシチニブがトランスポーター阻害を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性を Static モデルを用いて評価した。FDA 及び EMA のガイダンス並びに International Transporter Consortium recommendations（Giacomini et al. 2010）に従い、第 III 相試験でバリシチニブ 4 mg を QD 投与したときの C_{max} の推定値［C_{max} = 53.4 ng/mL 又は 0.144 μM、タンパク結合率 50%のときの非結合型濃度（unbound C_{max}） = 0.072 μM］を用いて肝臓及び腎臓の SLC トランスポーターに対する IC_{50} の比（肝臓では total C_{max}/IC_{50}、腎臓では unbound C_{max}/IC_{50}）を算出した。結果を表 2.7.2.2-2 に示す。

バリシチニブは OATP1B1 を阻害しなかった。OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 については、算出された total C_{max}/IC_{50} 及び unbound C_{max}/IC_{50} は、いずれも閾値である 0.1 を下回っていたため、バリシチニブがこれらのトランスポーターを阻害して、臨床的に重要な薬物相互作用引き起こす可能性は低いことが示唆された。

表 2.7.2.2-2 In vitro での、肝臓及び腎臓の SLC トランスポーターに対して
バリシチニブが臨床的に意味のある阻害を引き起こす可能性の評価

Hepatic Transporter	Average IC_{50} (μM)	Total C_{max}/IC_{50}[a]	DDI Potential[b]
OCT1	6.9	0.021	Low
OATP1B1	No inhibition	NC	Low

Renal Transporter	Average IC_{50} (μM)	Unbound C_{max}/IC_{50}[c]	DDI Potential[b]
OAT1	>100	<0.0007	Low
OAT3	8.4	0.009	Low
OCT2	11.6	0.006	Low

Abbreviations: C_{max} = maximum observed drug concentration; DDI = drug-drug interaction; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; NC = not calculated; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; SLC = solute carrier.

a Total C_{max}/IC_{50} used for hepatic transporters

b For both hepatic and renal transporters, if the total C_{max}/IC_{50} value or unbound C_{max}/IC_{50} value is <0.1, then clinical drug-drug interaction studies are not deemed necessary. For hepatic transporters, if the total C_{max}/IC_{50} value is > 0.1, additional calculations are performed to determine the R-value to better predict the likelihood of a potential clinical DDI.

c Unbound C_{max}/IC_{50} used for renal transporters.

[redacted]**TP-Pgp05 試験**：In vitro での、バリシチニブが P-gp を阻害する可能性の評価

バリシチニブが P-gp を阻害する可能性を、MDR1 遺伝子を発現させた HEK 細胞から調製した反転膜小胞を用いて評価した。P-gp 基質であるビンブラスチン（0.1 μM）の蓄積をバリシチニブの非存在下で評価し、陽性対照とした。バリシチニブが P-gp を阻害する可能性を評価するため、最大濃度 50 μM までのバリシチニブの存在下で、トランスポーターを介したビンブラスチンの取込み量を測定した。

バリシチニブは、本試験で検討した濃度範囲で P-gp を介したビンブラスチンの取込みを阻害しなかった。したがって、バリシチニブは P-gp の阻害剤ではないと考えられた。

ly3009104-[redacted]-tp-bcrp-inhib 試験：In vitro での、バリシチニブが BCRP を阻害する可能性の評価

ヒト BCRP を安定的に過剰発現させた Sf9 昆虫細胞から調製した反転膜小胞を用いて、バリシチニブが BCRP トランスポーターを阻害する可能性を in vitro 試験で評価した。本試験では、臨床的に意味のある BCRP 基質としてロスバスタチン（0.2 μM）を用いた。種々の濃度のバリシチニブ（最大 100 μM）の存在下でロスバスタチンの輸送能を測定し、既知の BCRP 阻害剤である Ko143、クルクミン、ピタバスタチン及びラパチニブを用いた結果と比較した。

バリシチニブの IC_{50} の平均値は 50.30 μM と算出され、陽性対照の BCRP 阻害剤では、IC_{50} の平均値は Ko143 で 0.47 μM、クルクミンで 0.67 μM、ラパチニブで 1.09 μM 及びピタバスタチンで 4.33 μM と算出された。したがって、既知の BCRP 阻害剤と比較して、バリシチニブによる BCRP 阻害能は弱かった。

このように、高濃度のバリシチニブは in vitro で BCRP を阻害した。バリシチニブがトランスポーター阻害による臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性を in vitro データを用いて評価するため、Static モデルを適用した。FDA 及び EMA のガイダンス並びに International Transporter Consortium recommendations（Giacomini et al. 2010）に従い、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で得られた第 III 相試験での 4 mg QD 反復投与時の Cmax 推定値（0.144 μM）と BCRP に対する IC_{50} の比（total C_{max}/IC_{50}）を算出した。算出された total C_{max}/IC_{50} は 0.003 であり、閾値である 0.1 を下回っていたため、バリシチニブが BCRP 阻害を介して臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ly3009104-oatp1B3 sub inh 試験：In vitro での、バリシチニブが OATP1B3 を阻害する可能性の評価

OATP1B3 を発現させた HEK-PEAK 細胞を用いて、バリシチニブが OATP1B3 を阻害する可能性を in vitro で評価した。本評価では種々の濃度のバリシチニブ（0～100 μM）の存在下で、プローブ基質である cholecystokinin fragment 26-33 amide（CCK-8）の取込み量を測定した。陽性対照（bromosulfalein）を用いた評価も行った。

バリシチニブは OATP1B3 を介した CCK-8 の輸送を阻害し、IC_{50} の平均値は 49.4 μM であった。バリシチニブがトランスポーターを阻害して、臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため、Static モデルを適用した。FDA 及び EMA のガイダンス並びに International Transporter Consortium recommendations（Giacomini et al. 2010）に従い、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で得られた第 III 相試験での 4 mg QD 反復投与時の Cmax 推定値（0.144 μM）と OATP1B3 に対する IC_{50} の比（total C_{max}/IC_{50}）を算出した。

算出された total C_{max}/IC_{50} は 0.03 であり、閾値である 0.1 を下回っていたため、バリシチニブが OATP1B3 阻害して、臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

ly3009104-mate1-and-2k-sub-inh 試験：In vitro での、バリシチニブが MATE1 トランスポーター及び MATE2-K を阻害する可能性の評価

MATE1 又は MATE2-K を安定して発現する一過性遺伝子導入 HEK 細胞を用いて、バリシチニブが MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性を in vitro で評価した。その可能性を評価するため、種々の濃度のバリシチニブ（0.2～100 μM）の存在下で、プローブとして MATE の基質であるメトホルミンのトランスポーターを介した取込み量を測定した。陽性対照としてピリメタミン（100 μM）を用いた。

In vitro 試験の結果、高濃度のバリシチニブは MATE1 及び MATE2-K を介したメトホルミンの取込みを阻害し、IC_{50} の平均値はそれぞれ 76.7 及び 13.7 μM であった。バリシチニブがトランスポーター阻害を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため、Static モデルを適用した。FDA 及び EMA ガイダンス並びに International Transporter Consortium recommendations（Giacomini et al. 2010）に従い、第 III 相試験でバリシチニブ 4 mg を QD 投与したときの C_{max} の実測値（unbound C_{max} = 0.072 μM）と MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} の比（unbound C_{max}/IC_{50}）を

算出した。その結果、unbound C_{max}/IC_{50} は MATE1 で 0.0009 及び MATE2-K で 0.005 であり、閾値である 0.1 を下回っていたため、バリシチニブが MATE1 又は MATE2-K を阻害して、臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.5 その他のヒト生体試料を用いた試験

DMB-08-13-1 試験：Caco-2 細胞単層膜を用いたバリシチニブの膜透過性及び輸送

バリシチニブの見かけの透過係数（P_{app}）を Caco-2 細胞単層膜を用いて in vitro で評価した。本試験ではバリシチニブの頂端膜側から基底膜側への膜透過性を検討するため、基底膜側の培養上清中のバリシチニブを LC/MS/MS 法で測定した。

Caco-2 細胞単層膜を用いたバリシチニブの膜透過性は低度から中程度（P_{app} = 2.41 × 10^{-6} cm/sec）であった。

[redacted]**TP-Pgp05 試験**：In vitro モデルを用いたバリシチニブの P-gp との相互作用

前述した P-gp 試験（第 2.7.2.2.1.3.2 項）での評価の一部として、MDR1/P-gp 遺伝子導入 MDCK 細胞を用いてバリシチニブの透過性を in vitro で評価した。P-gp 阻害剤の非存在下で、バリシチニブの透過係数（A-to-B P_{app}）は 0.9～1.82 × 10^{-6} cm/sec であり、バリシチニブの透過性が低度から中程度であることが裏付けられた。また、P-gp の阻害剤として知られる LSN335984、ベラパミル又はキニジンの存在下で、バリシチニブの透過係数（A-to-B P_{app}）は、3.65～6.69 × 10^{-6} cm/sec の範囲で増加した。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

本項にはバリシチニブの薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の結果を記載する。試験及び解析の一覧を表 2.7.2.2-3 に示す。すべての試験でバリシチニブの安全性及び忍容性を評価した。安全性の結果は本項には記載せず、第 2.7.6 項に記載した。本項に示した試験の薬物動態パラメータを第 2.7.2.5 項（付録表 2.7.2.5-1～付録表 2.7.2.5-20）に示す。バイオアベイラビリティ及びバリシチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価した結果（JAGM、JAGO、JAGF 及び JADH 試験）の概要は第 2.7.1 項に示す。

表 2.7.2.2-3 バリシチニブの薬物動態及び薬力学を評価した試験及び解析の一覧

試験名（実施依頼者）	目的	対象	バリシチニブの用法・用量
健康被験者を対象とした薬物動態、薬力学及び忍容性			
JADF 試験（Incyte 社）	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学	健康被験者	1 mg、2 mg、5 mg、10 mg（空腹時）及び 5 mg（食後）を単回経口投与
JADE 試験（Incyte 社）	反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	健康被験者	Part 1：すべてのコホートで 10 日間経口投与 コホート A：バリシチニブ 2 mg（QD） コホート B：バリシチニブ 5 mg（QD） コホート C：バリシチニブ 10 mg（QD） コホート E：バリシチニブ 5 mg（BID） Part 2： 両コホートで 28 日間経口投与 コホート D1：バリシチニブ 10 mg（QD） コホート D2：バリシチニブ 5 mg（BID） Part 3： コホート F：バリシチニブ 20 mg（QD）を単回経口投与し、7 日間のウォッシュアウト後に 20 mg（QD）を 10 日間経口投与
JADG 試験（Lilly 社）	^{14}C-バリシチニブの体内動態	健康男性被験者	バリシチニブ 10 mg［非標識体及び ^{14}C 標識体（100 μCi）を含む）］を単回経口投与
JADM 試験（Lilly 社）	単回及び反復投与時の安全性及び薬物動態	日本人健康被験者	単回投与期：バリシチニブ 2 mg、5 mg、10 mg、14 mg を単回経口投与 反復投与期：バリシチニブ 10 mg 及び 14 mg を 10 日間 QD 反復経口投与
JAGM 試験†（Lilly 社）	絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態	健康被験者	バリシチニブ 4 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib（4 μg、0.25 g/mL 溶液）を静脈内に同時投与
JAGO 試験†（Lilly 社）	第 II 相用錠剤に対する市販予定錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び市販予定錠剤投与時の食事の影響	日本人健康被験者	以下の 5 つの投与方法でバリシチニブを各被験者に投与 バリシチニブ 4 mg 市販予定錠剤 × 2 錠を空腹時に単回経口投与 バリシチニブ 4 mg 市販予定錠剤 × 1 錠を空腹時に単回経口投与 バリシチニブ 4 mg 市販予定錠剤 × 1 錠を低脂肪食摂取後に単回経口投与 バリシチニブ 8 mg 第 II 相用錠剤 × 1 錠を空腹時に単回経口投与 バリシチニブ 4 mg 第 II 相用錠剤 × 1 錠を空腹時に単回経口投与

試験名（実施依頼者）	目的	対象	バリシチニブの用法・用量
バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因			
JADL 試験（Incyte 社）	腎機能障害がバリシチニブの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性に及ぼす影響	健康被験者及び腎機能障害を有する被験者	健康被験者/軽度及び中等度腎機能障害被験者：バリシチニブ 10 mg を単回経口投与 重度腎機能障害被験者：バリシチニブ 5 mg を単回経口投与 ESRD：2 週間のウォッシュアウト期間をはさみ、バリシチニブ 5 mg を 2 回単回経口投与
JAGC 試験（Lilly 社）	肝機能障害がバリシチニブの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響	健康被験者及び肝機能障害を有する被験者	バリシチニブ 4 mg を単回経口投与
併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響			
JAGJ 試験（Lilly 社）	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	健康被験者	第 1 期：バリシチニブ 10 mg を単回経口投与 第 2 期：ケトコナゾール（Day 6）又はフルコナゾール（Day 7）と併用してバリシチニブ 10 mg を単回経口投与
JAGK 試験（Lilly 社）	バリシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響	健康被験者	第 1 期：バリシチニブ 10 mg を単回経口投与（Day 1） 第 2 期：リファンピシンと併用してバリシチニブ 10 mg を単回経口投与（Day 10）
JAGH 試験（Lilly 社）	バリシチニブの薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響	健康被験者	第 1 期：バリシチニブ 4 mg を単回経口投与 第 2 期：シクロスポリンと併用してバリシチニブ 4 mg を単回経口投与（Day 4）
JAGG 試験（Lilly 社）	バリシチニブの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響	健康被験者	第 1 期：バリシチニブ 4 mg を単回経口投与 第 2 期：プロベネシドと併用してバリシチニブ 4 mg を単回経口投与（Day 5）
2014simcyp-ly3009104-01 試験（Lilly 社）	ヒト生理学的薬物動態モデルを用いたバリシチニブの全身曝露に及ぼすイブプロフェン及びジクロフェナクの影響のシミュレーション	該当なし	シミュレーション：イブプロフェン又はジクロフェナクと併用してバリシチニブ 4 mg を単回投与（Day 5）
JAGF 試験†（Lilly 社）	オメプラゾール投与による胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響の評価	健康被験者	第 1 期：バリシチニブ 10 mg を単回経口投与 第 2 期：オメプラゾールと併用してバリシチニブ 10 mg を単回経口投与（Day10：オメプラゾール投与 8 日目）
JADB 試験（Incyte 社）	バリシチニブの薬物動態に及ぼす MTX の影響	RA 患者	MTX（週 1 回 Day 1、8、15 及び 22 に投与）と併用してバリシチニブを 10 mg QD、5 mg BID 又は 15 mg QD 経口投与（Day 3～28）

試験名（実施依頼者）	目的	対象	バリシチニブの用法・用量
バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響			
JAGI 試験（Lilly 社）	シンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響	健康被験者	第 1 期：シンバスタチンを単回経口投与 第 2 期：バリシチニブ（Day 3～7 に 10 mg QD 経口投与）と併用してシンバスタチンを単回経口投与（Day 6）
JAGD 試験（Lilly 社）	経口避妊薬（Microgynon）の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響の評価	経口避妊薬を投与中の健康女性被験者	第 1 期：Microgynon を単回経口投与 第 2 期：バリシチニブ（8 日間 10 mg QD 経口投与）と併用して Microgynon を単回経口投与（Day 7）
JAGL 試験（Lilly 社）	ジゴキシンの薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響	健康被験者	ジゴキシンを負荷投与（Day 1）後に QD 投与し（Day 2～7）、その後ジゴキシンと併用してバリシチニブ 10 mg を 9 日間 QD 経口投与（Day 8～16）
JADB 試験（Incyte 社）	MTX の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響	RA 患者	MTX（週 1 回 Day 1、8、15 及び 22 に投与）と併用してバリシチニブを 10 mg QD、5 mg BID 又は 15 mg QD 経口投与（Day 3～28）
QT/QTc 評価試験			
JADO 試験（Lilly 社）	QT 間隔に及ぼすバリシチニブの影響	健康被験者	Part A：バリシチニブ及びプラセボを 3 期の各 Day 1 に単回経口投与（バリシチニブの用量は 20、30 及び 40 mg へ漸増） Part B：プラセボ、バリシチニブ 40 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与

試験名（実施依頼者）	目的	対象	バリシチニブの用法・用量
母集団薬物動態解析に使用した試験			
JADC 試験（Incyte 社）	bDMARD を含む DMARD に対し効果不十分の RA 患者を対象に、バリシチニブと基礎療法を比較するプラセボ対照、用量範囲探索、第 II 相試験	RA 患者	投与群： A：バリシチニブ 4 mg を QD 経口投与 B：バリシチニブ 7 mg を QD 経口投与 C：バリシチニブ 10 mg を QD 経口投与 D：プラセボからバリシチニブ 7 mg を QD 経口投与に変更（クロスオーバー） E：プラセボからバリシチニブ 10 mg を QD 経口投与に変更（クロスオーバー）
JADA 試験（Lilly 社）	MTX を併用している RA 患者を対象としたバリシチニブのプラセボ対照、用量設定、第 IIb 相試験	RA 患者	Part A：バリシチニブ 1、2、4 又は 8 mg を QD 経口投与もしくはプラセボ投与 Part B：バリシチニブ 2 mg を BID 経口投与もしくはバリシチニブ 2、4 又は 8 mg を QD 経口投与 Part C：バリシチニブ 4 又は 8 mg を QD 経口投与 Part D：バリシチニブ 4 mg を QD 経口投与
JADN 試験（Lilly 社）	MTX を併用している日本人活動性 RA 患者を対象としたバリシチニブのプラセボ対照、用量範囲探索、第 IIb 相試験	日本人 RA 患者	Part A：バリシチニブ 1、2、4 又は 8 mg を QD 経口投与もしくはプラセボ投与 Part B：バリシチニブ 4 又は 8 mg を QD 経口投与

試験名（実施依頼者）	目的	対象	バリシチニブの用法・用量
JADV 試験（Lilly 社）	MTX に対して効果不十分な RA 患者を対象としたプラセボ及び実薬対照、第 III 相試験	日本人を含む RA 患者	Part A（0～24 週）：プラセボ隔週皮下投与と併用してバリシチニブ 4 mg を QD 経口投与、プラセボ隔週皮下投与と併用してプラセボ錠を QD 経口投与、アダリムマブ隔週皮下投与と併用してプラセボ錠を QD 経口投与 Part B（24～52 週）：プラセボ隔週皮下投与と併用してバリシチニブ 4 mg を QD 経口投与（Part A でプラセボに割り付けられた被験者）、プラセボ隔週皮下投与と併用してバリシチニブ 4 mg を QD 経口投与、アダリムマブ隔週皮下投与と併用してプラセボ錠を QD 経口投与
JADW 試験（Lilly 社）	TNF 阻害剤に対して効果不十分な RA 患者を対象としたプラセボ対照、第 III 相試験	日本人を含む RA 患者	投与群（全被験者が cDMARD の基礎治療を継続）： A：バリシチニブ 4 mg を QD 経口投与 B：バリシチニブ 2 mg を QD 経口投与 C：プラセボ投与
JADX 試験（Lilly 社）	cDMARD に対して効果不十分な RA 患者を対象としたプラセボ対照、第 III 相試験	日本人を含む RA 患者	投与群（全被験者が cDMARD の基礎治療を継続）： A：バリシチニブ 4 mg を QD 経口投与 B：バリシチニブ 2 mg を QD 経口投与 C：プラセボ投与
JADZ 試験（Lilly 社）	DMARD 未治療（又はほとんど未治療）の RA 患者を対象とした実薬対照、第 III 相試験	日本人を含む RA 患者	投与群： A：MTX（10 mg/週、最大 20 mg/週まで漸増）と併用してバリシチニブ 4 mg を QD 経口投与 B：バリシチニブ 4 mg を QD 経口投与 C：MTX（10 mg/週、最大 20 mg/週まで漸増）投与

略語：BID = 1 日 2 回、bDMARD =生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬、cDMARD = 従来の疾患修飾性抗リウマチ薬、DMARD =疾患修飾性抗リウマチ薬、 ESRD = 末期腎不全、MTX = メトトレキサート、QD = 1 日 1 回、RA = 関節リウマチ、TNF =腫瘍壊死因子

†: JAGM、JAGO、JAGF 及び JADH 試験の概要を第 2.7.1 項に示す。

2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態、薬力学及び忍容性試験

2.7.2.2.2.1.1 JADM 試験：日本人健康被験者を対象にバリシチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験

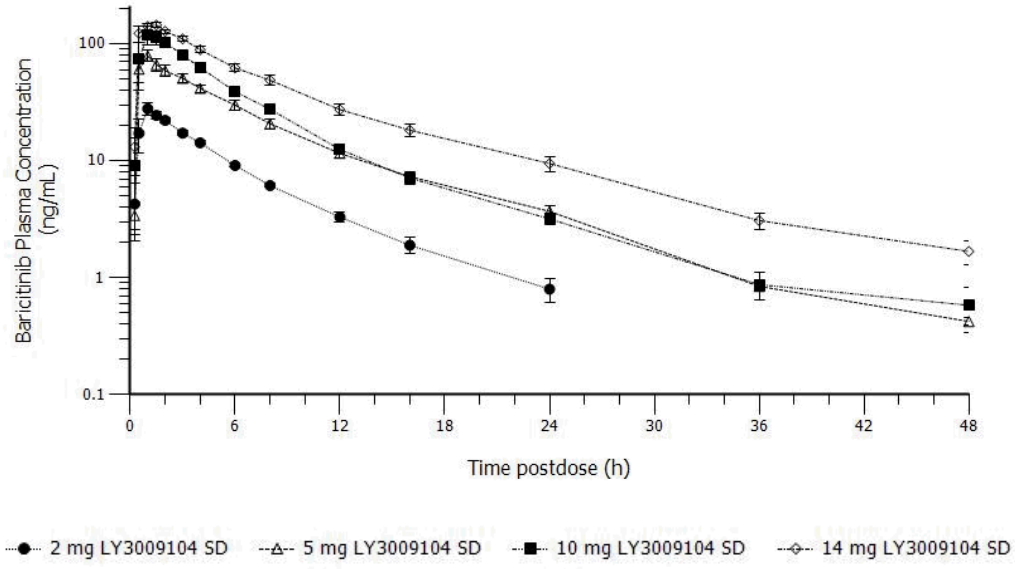
日本人健康被験者 34 例（男性 22 例、女性 12 例）を対象として、バリシチニブを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、被験者及び評価者盲検、第 I 相試験を実施した。単回投与期では、すべての被験者にプラセボ又はバリシチニブ（2、5、10 又は 14 mg）を Day 1 に単回投与した。反復投与期では、被験者 17 例（男性 12 例、女性 5 例）にプラセボ又はバリシチニブ（10 又は 14 mg）を Day 8～17 に 10 日間 QD 投与した。

バリシチニブの薬物動態を評価するために、単回投与期の投与前及び投与後 48 時間まで血液試料を採取した。反復投与期では、Day 8、9、10、11、12 及び 15（投与前）並びに Day 17（投与前及び投与後 48 時間まで）に血液を採取した。反復投与期に組み入れられた被験者では、Day 1（投与後 48 時間まで）に尿試料を採取した。

結果及び結論：

バリシチニブ 2～14 mg を単回投与したとき、バリシチニブは速やかに吸収され、投与後 1～1.25 時間で C_{max}（14 mg 投与時では 152 ng/mL）に到達した（図 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-4）。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 5.2～8.5 時間であった。CL/F（幾何平均値）は 10.1～14.8 L/h、終末相から求めた見かけの分布容積（V_z/F）（幾何平均値）は 96.3～150 L であった。すべての投与量での薬物動態パラメータを付録表 2.7.2.5-1 に要約する。バリシチニブを 2～14 mg の範囲で単回投与したときの全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は、投与量にほぼ比例して増加した。バリシチニブ 10 又は 14 mg を単回投与したとき、投与 48 時間後までのバリシチニブ（未変化体）の投与量に対する尿中排泄率［$Fe_{(0-48)}$、幾何平均値］は 68.4～79.1%、腎クリアランス（CL_r）（幾何平均値）は 8.6～11.8 L/h であり、バリシチニブは主に腎臓を介して排泄された。

バリシチニブ 10 及び 14 mg を 10 日間反復投与したとき、いずれの用量でもバリシチニブは速やかに吸収され（t_{max} は約 1 時間）、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 8.6～9.4 時間であった（表 2.7.2.2-5）。QD 反復投与時の血漿中バリシチニブ濃度は、反復投与 2 日目に定常状態に達した。単回投与時の $AUC_{(0-24)}$に対する反復投与 10 日目の $AUC_{\tau,ss}$ の比によって表した累積係数は 1.11～1.16 であった。定常状態における見かけの全身クリアランス（CL_{ss}/F）（幾何平均値）は 12.3～13.7 L/h、終末相から求めた定常状態における見かけの分布容積（$V_{z,ss}/F$）（幾何平均値）は 167～169 L であった（付録表 2.7.2.5-2）。



Abbreviation: SD = single dose.

図 2.7.2.2-1 日本人健康被験者にバリシチニブ 2～14 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（算術平均値 ± 標準誤差）（JADM 試験）

表 2.7.2.2-4 バリシチニブ 2～14 mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（JADM 試験）

	Geometric Mean (CV%)			
Parameter	2 mg Baricitinib (N=6)	5 mg Baricitinib (N=6)	10 mg Baricitinib (N=6)	14 mg Baricitinib (N=7)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	156 (11)	494 (22)	672 (20)	1140 (17)
C_{max} (ng/mL)	28.3 (29)	81.7 (35)	121 (43)	152 (19)
t_{max}[a] (h)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 1.00)	1.25 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 2.10)
$t_{1/2}$[b] (h)	5.19 (3.88, 6.31)	6.82 (5.70, 7.79)	6.43 (4.37, 9.90)	8.48 (6.95, 10.8)

$AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;
C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects;
$t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration;
[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).
(JADM CSR Table JADM.7.1., 付録表 2.7.2.5-1)

表 2.7.2.2-5 バリシチニブ 10 及び 14 mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（JADM 試験）

	Geometric Mean (CV%)			
	10 mg Baricitinib QD		14 mg Baricitinib QD	
Parameter	Day 1 (N=6)	Day 17 (N=5)	Day 1 (N=7)	Day 17 (N=6)
$AUC_{(0-24)}$ / $AUC_{\tau,ss}$ (nmol•h/L)	1730 (21)	1970 (18)	2790 (14)	3060 (17)
C_{max} / $C_{max,ss}$ (nmol/L)	327 (43)	319 (30)	410 (19)	439 (9)
t_{max} / $t_{max,ss}$[a] (h)	1.25 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 2.10)	1.00 (1.00, 1.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	6.43 (4.37, 9.90)	8.57 (7.43, 9.30)	8.48 (6.95, 10.8)	9.41 (7.24, 13.1)
RA_{Obs}	NA	1.16 (17)	NA	1.11 (10)

Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to 24 hours postdose; $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval (24 hours) at steady-state; C_{max} = maximum observed drug concentration; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady-state; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; NA = not applicable; QD = once daily; RA_{Obs} = observed accumulation ratio based on AUC_{τ}; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; $t_{max,ss}$ = time of maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady-state; [a] Median (range); [b] Geometric mean (range).
(JADM CSR Table JADM.7.4.)

2.7.2.2.2.1.2 JAGO 試験：日本人健康被験者を対象としたバリシチニブ市販予定錠剤の第 II 相用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

日本人健康被験者（男性 16 例）を対象として、バリシチニブ 8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）に対する 4 mg 市販予定錠剤（2 錠）の相対的バイオアベイラビリティ及び 4 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）に対する 4 mg 市販予定錠剤（1 錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、4 mg 市販予定錠剤を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響も評価した。

その結果、8 mg 第 II 相用錠剤 1 錠と 4 mg 市販予定錠剤 2 錠、及び 4 mg 第 II 相用錠剤と 4 mg 市販予定錠剤の薬物動態が同様であることが示された。低脂肪食摂取後に 4 mg 錠剤を投与したとき、$AUC(0-t_{last})$、$AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、それぞれ約 15%、14%及び 11%低下した。$AUC(0-t_{last})$、$AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値

の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、低脂肪食摂取による影響は認められなかった。

なお、4 mg 市販予定錠剤（1 錠又は 2 錠）を空腹時に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後、6～7 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した。4 mg 市販予定錠剤を単回経口投与したときの C_{max} の幾何平均値（CV%）は 50.7 ng/mL（25%）であり、$AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値（CV%）は 297 ng•h/mL（17%）であった。

本試験の詳細は第 2.7.1.2.1.2 項に記載した。

2.7.2.2.2.1.3 JADF 試験：健康被験者にバリシチニブを経口投与したときの安全性、忍容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、単回投与用量漸増、第 I 相試験

健康被験者 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ときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的活性を評価、並びにバリシチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する、2 パート、無作為化、被験者及び評価者盲検、第 I 相試験を実施した。パート 1 では、1～10 mg の範囲のバリシチニブを単回投与した。パート 1 で 10 mg 投与時の安全性及び忍容性を確認した後、パート 2 として、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（食事の影響の結果は第 2.7.1.2.3.3 項に示す）。バリシチニブの薬物動態を評価するため、血液試料を投与前及び投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間に採取した。サイトカイン（IL-6 又はトロンボポエチン）刺激による STAT3 リン酸化の阻害作用を ex vivo で検討するため、血液試料を投与前並びに投与後 1、2、4、6、12、16 及び 24 時間に採取した。

結果及び結論：

バリシチニブを単回投与したとき、バリシチニブは速やかに吸収され、投与後 1～3 時間に血漿中濃度が最高値（10 mg 投与時では 96.6 ng/mL）に到達した（図 2.7.2.2-2）。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 5.7～8.3 時間であった。空腹時に投与した場合、バリシチニブの CL/F（幾何平均値）は 14.1～15.9 L/h、終末相から求めた見かけの分布容積（V_z/F）（幾何平均値）は 128～169 L であった。すべての投与量での薬物動態パラメータを付録表 2.7.2.5-3 に要約する。バリシチニブを 1～10 mg の範囲で投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} は投与量に比例して増加した。バリシチニブを単回投与したとき、投与量依存的な STAT3 リン酸化阻害が認められた。いずれの投与量でも、投与 24 時間後に STAT3 リン酸化阻害レベルはほぼベースライン値に回復した。STAT3 リン酸化阻害の詳細な結果は第 2.7.2.3.2 項に示す。バリシチニブ 10 mg までを単回投与したときの忍容性は良好であった。

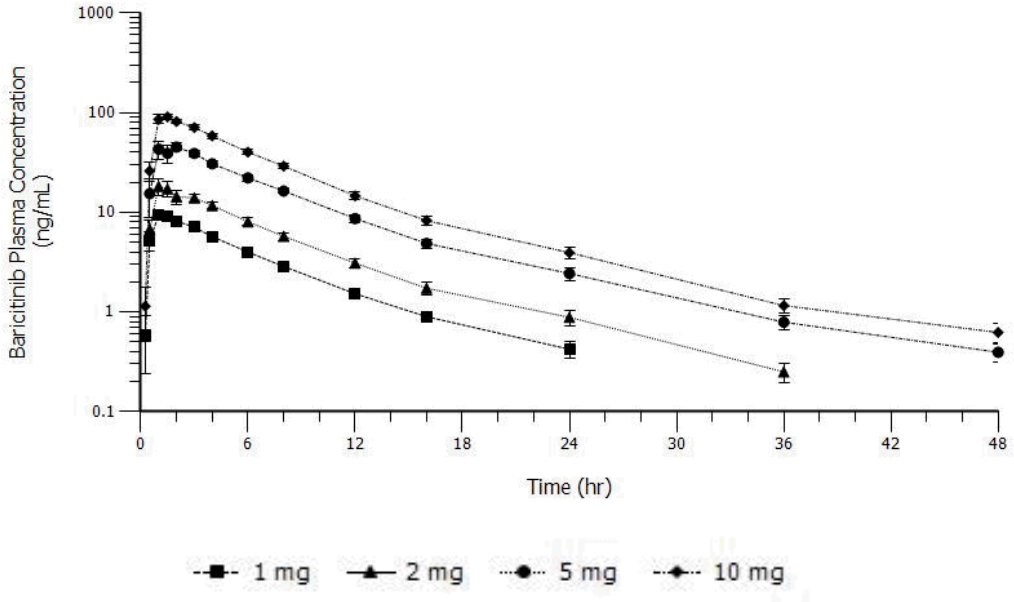


図 2.7.2.2-2 健康被験者にバリシチニブ 1、2、5 及び 10 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（算術平均値 ± 標準誤差）（JADF 試験）

2.7.2.2.2.1.4 JADE 試験：健康被験者にバリシチニブを経口投与したときの安全性、忍容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、反復投与、用量漸増、第 I 相試験

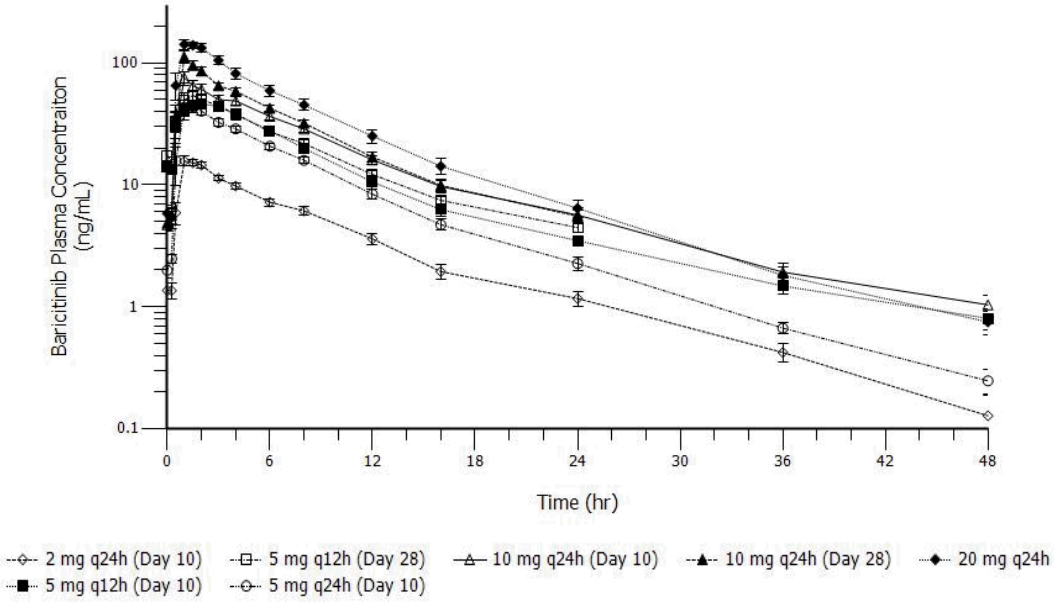
健康被験者 93 例（男性 61 例、女性 32 例）を対象として、バリシチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増、第 I 相試験を実施した。バリシチニブ 2、5、10 及び 20 mg を QD 又は 5 mg を BID で 10 日間投与した。また、バリシチニブ 10 mg QD 投与及びバリシチニブ 5 mg BID 投与におけるより長期間の投与（最大 28 日間）についても評価した。

すべての投与群で、バリシチニブの薬物動態及び STAT3 リン酸化阻害を評価するため血液試料を採取した。バリシチニブを 10 日間投与したすべての投与群の尿試料を採取し、バリシチニブの尿中排泄を評価すると共に CL_r を算出した。

結果及び結論：

バリシチニブは、いずれの投与量でも速やかに吸収され、t_{max} は約 1 時間であった。バリシチニブの消失プロファイルは多相性であり、終末相の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 6～11 時間であった（図 2.7.2.2-3）。いずれの投与量でも、血漿中濃度は投与 2 日後に定常状態に達した。バリシチニブ 2～20 mg を QD 投与したとき、定常状態での C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は、投与量にほぼ比例した。各用量において、バリシチニブの CL_{ss}/F（幾何平均値）は 14.7～21.6 L/h、$V_{z,ss}/F$ は 137～241 L であった。バリシチニブは主に腎臓を介して排泄された。投与 24 時間後までの未変化体の投与量に対する尿中排泄率［$Fe_{(0-24)}$］（幾何平均値）は 60.3%～77.9%であり、CL_r（幾何平均値）は 10.5～13.0 L/h であった。

バリシチニブの投与量依存的な STAT3 リン酸化の阻害が認められたが、いずれの投与量でも STAT3 リン酸化レベルは投与 24 時間後にほぼベースライン値に回復した。STAT3 リン酸化阻害に関する詳細な結果は第 2.7.2.3.2 項に示す。バリシチニブ 20 mg までを反復投与したときの忍容性は良好であった。



Abbreviations: q12h = every 12 hours; q24h = every 24 hours;
Note: Plasma samples for the 20-mg dose level were taken on the 10th consecutive day of once-daily dosing (Day 17 of the study).

図 2.7.2.2-3 健康被験者にバリシチニブ 2～20 mg QD もしくは 5 mg BID を 10 日間、又は 10 mg QD もしくは 5 mg BID を 28 日間投与したときの定常状態における血漿中濃度推移（算術平均値 ± 標準誤差）（JADE 試験）

2.7.2.2.2.1.5 JADG 試験：健康男性被験者を対象とした、経口投与時の ^{14}C-バリシチニブの体内動態を検討する試験

健康男性被験者 6 例を対象としてバリシチニブ 10 mg［非標識体及び ^{14}C 標識体（100 μCi）を含む］を単回経口投与したときの、バリシチニブの体内動態を評価する非盲検、単施設、第 I 相試験を実施した。血漿中及び全血中の総放射能並びに血漿中バリシチニブの薬物動態を評価した。また、尿中及び糞中の ^{14}C-バリシチニブの排泄率を評価し、可能な場合には血漿中、尿中及び糞中のバリシチニブの代謝物を同定した。

結果及び結論：

健康男性にバリシチニブ 10 mg［非標識体及び ^{14}C 標識体（100 μCi）を含む］を単回経口投与したとき、血漿中バリシチニブの t_{max}（中央値）は 1 時間で、バリシチニブの消失は 2 相性を示し、終末相の $t_{1/2}$（幾何平均値）は約 7 時間であった。投与後 0～12 時間の範囲で、血漿中及び全血中の総放射能の体内動態は、血漿中及び全血中のバリシチニブの薬物動態と類似した。

$AUC_{(0\text{-}12)}$及び C_{max} の血漿中総放射能に対する全血中総放射能の幾何平均値の比はいずれも 1.14 であった。このことから、バリシチニブ関連物質が血球に移行することが示唆された。

血漿中総放射能のうち血漿中バリシチニブの占める割合は $AUC_{(0\text{-}12)}$及び C_{max} の値から、それぞれ 96%及び 98%であった。このことから、バリシチニブの全身性代謝が非常に低いことが示唆された。血漿中に定量可能な代謝物は認められなかった。

投与 120 時間後までに、尿中及び糞中に投与量の 95.1%の放射能が排泄され、投与量の 75.2%が尿中に、19.9%が糞中に排泄された。尿中では、投与 0～48 時間後に未変化体（投与量の 69%）及び 3 種類の微量の酸化代謝物（M22、M3 及び M10）が検出された。糞中では、投与 0～72 時間後に未変化体（投与量の 15%）及び 1 種類の微量の酸化代謝物（M12）が検出された。^{14}C-バリシチニブの消失のうち代謝の占める割合は 10%未満であった。

2.7.2.2.2.2 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

2.7.2.2.2.2.1 JADL 試験：様々な重症度の腎機能障害がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を正常な腎機能を有する健康被験者と比較する非盲検試験

腎機能障害が軽度（MDRD-eGFR：60～<90 mL/min/1.73 m^2）、中等度（MDRD-eGFR：30～<60 mL/min/1.73 m^2）及び重度（MDRD-eGFR：15～<30 mL/min/1.73 m^2）の被験者 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）、血液透析を要する ESRD 被験者 8 例（男性 6 例、女性 2 例）、並びに正常な腎機能を有する健康被験者 10 例（男性 6 例、女性 4 例）を対象として、バリシチニブの薬物動態及び薬力学的活性を評価する非盲検、第 I 相試験を実施した。腎機能の重症度分類には、MDRD-eGFR 分類を用いた（表 2.7.2.2-6）。

正常な腎機能を有する健康被験者、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ 10 mg を、重度の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ 5 mg を単回投与した。血液透析を要する ESRD 被験者には、2 週間のウォッシュアウト期間をはさみ、Day 1 の血液透析約 3 時間前及び Day 15 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。

バリシチニブの薬物動態評価のため、投与前並びに投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間に血液試料を採取した。ESRD の被験者群では、Day 1 に投与後 3（血液透析の開始時）、4、5、6 及び 7（又は血液透析終了時）時間に動脈及び静脈から血液試料を採取、また、透析液を試料として採取した。尿試料を、投与後 0～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間に採取した。投与後 24～48 時間の採尿時にクレアチニンを測定した。IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化の阻害を指標としたバリシチニブの薬力学評価のために、血液試料を投与前及び投与後 72 時間まで採取した。

結果及び結論：

投与量で標準化した $AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} について、健康被験者（正常な腎機能障害を有する被験者）に対する腎機能障害を有する被験者の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-6 に示す。

腎機能障害の重症度の悪化に伴い AUC は全般的に増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能の影響が認められた。なお、C_{max} は腎機能の影響をほとんど受けなかった。

投与 72 時間後までのバリシチニブ（未変化体）の投与量に対する尿中排泄率［$Fe_{(0-72)}$、幾何平均値］は健康被験者では 66.9%、重度の腎機能障害被験者群では 25.4%であり、腎機能障害の重症度の悪化に伴い低下した（ESRD 被験者を除く）（付録表 2.7.2.5-6）。ESRD の被験者では、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。

様々な重症度の腎機能障害を有する被験者の IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化レベル（平均値）を、健康被験者と比較した結果を図 2.7.2.2-4 に示す。薬力学的評価の結果、腎機能障害の重症度の悪化に伴い STAT3 リン酸化の阻害時間が延長し、薬物動態の結果と一致した。

以上の結果から、腎機能障害の悪化に伴う曝露量の増加が認められ、腎機能障害がバリシチニブの曝露量に顕著な影響を及ぼすことが示唆された。バリシチニブは透析により除去されることが確認された。

表 2.7.2.2-6 バリシチニブの血漿中薬物動態パラメータ及び健康被験者に対する幾何平均値の比（JADL 試験）（薬物動態解析集団）

Parameter (unit)	Renal Function	Dose (mg)	N	Mean ± SD (Geometric Mean)	Ratio of Dose-Normalized Geometric Means (90% CI)[a,b]
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	Normal	10	10	579 ± 121 (568)	
	Mild	10	10	828 ± 208 (802)	1.41 (1.15-1.74)
	Moderate	10	10	1330 ± 472 (1260)	2.22 (1.81-2.73)
	Severe	5	8	1170 ± 241 (1150)	4.05 (3.25-5.03)
	ESRD HD postdose	5	8	713 ± 212 (683)	2.41 (1.94-3.00)
	ESRD HD predose	5	8	936 ± 271 (903)	3.18 (2.56-3.95)
C_{max} (ng/mL)	Normal	10	10	85.8 ± 20.2 (82.8)	
	Mild	10	10	102 ± 39.4 (95.8)	1.16 (0.92-1.45)
	Moderate	10	10	123 ± 21.6 (121)	1.46 (1.17-1.83)
	Severe	5	8	60.9 ± 18.8 (58.3)	1.40 (1.11-1.78)
	ESRD HD postdose	5	8	39 ± 14.5 (36.6)	0.88 (0.70-1.12)
	ESRD HD predose	5	8	46.4 ± 10.8 (45.3)	1.10 (0.86-1.39)

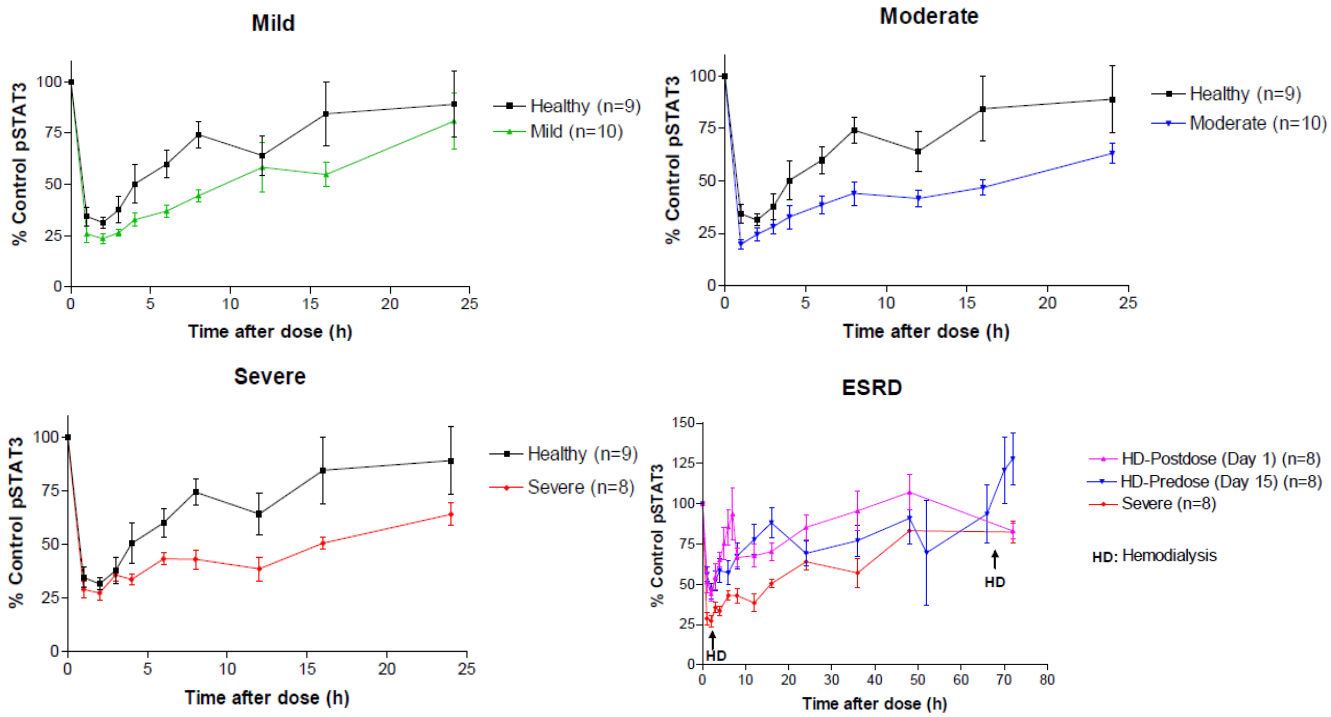
Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; ESRD = end stage renal disease; HD = hemodialysis; MDRD-GFR = Modification of Diet in Renal Disease e-estimated glomerular filtration rate; N = number of subjects analyzed.

[a] Dose-dependent parameters (C_{max} and AUC) were dose normalized prior to statistical comparisons.

[b] Ratio of dose-normalized geometric means of Other Group : Normal Group.

Notes: The modified diet in renal disease (MDRD) glomerular filtration rate (GFR) was calculated as:
GFR (mL/min/1.73 m^2) = $175 \times Pcr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 0.742$ (if female) × 1.210 (if African American)
Subjects with mild renal impairment: MDRD-GFR = 60 mL/min to 89 mL/min
Subjects with moderate renal impairment: MDRD-GFR = 30 mL/min to 59 mL/min
Subjects with severe renal impairment: MDRD-GFR = 15 mL/min to 29 mL/min
Subjects with ESRD: require hemodialysis

Source: CSR JADL; Tables 2 and 8. 付録表 2.7.2.5-6



Abbreviations: ESRD = end stage renal disease; HD = hemodialysis; IL-6 = interleukin-6; n = number of subjects per cohort; PD = pharmacodynamics; pSTAT3 = STAT3 phosphorylation; STAT = signal transducers and activators of transcription.
Note: Samples from 1 subject in the healthy subject cohort were excluded from the analysis because they were received after 24 hours from the time of collection, rendering the samples unusable.
Data are reported as the mean ± standard error of the mean, relative to the 0 hour time point (% control).

図 2.7.2.2-4 健康被験者と比較したときの様々な重症度の腎機能障害を有する被験者の IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化レベル（薬力学解析対象集団）

2.7.2.2.2.2.2 JAGC 試験：肝機能障害被験者でのバリシチニブの薬物動態を評価する試験

Child-Pugh 分類 B の中等度肝機能障害を有する被験者 8 例（男性 7 例、女性 1 例）と正常な肝機能を有する健康被験者 8 例（男性 7 例、女性 1 例）を対象として、バリシチニブの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価する非盲検、並行群間、第 I 相試験を実施した。すべての被験者にバリシチニブ 4 mg を単回投与した。

バリシチニブの薬物動態評価のために、血液試料を投与後 48 時間まで採取し、尿試料を投与後 24 時間まで採取した。

結果及び結論：

バリシチニブ 4 mg を単回経口投与したとき、CL_r 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。腎機能で調整した $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（中等度/正常）は、ほぼ 1 であり、90%信頼区間は影響なしと判断される基準（0.8～1.25）の範囲内であった（表 2.7.2.2-7）。したがって、中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の全身曝露量に、臨床的に意味のある差がないことが示された。

表 2.7.2.2-7 健康被験者と中等度肝機能障害被験者のバリシチニブ全身曝露量の比較（JAGC 試験）

Parameter	Hepatic Function	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)	
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)[b]	Normal	8	324		
	Moderate impairment	8	318	0.981 (0.831, 1.16)	
C_{max} (ng/mL)	Normal	8	35.3		
	Moderate impairment	8	38.2	1.08 (0.877, 1.33)	
Parameter	**Hepatic Function**	**N**	**Medians**	**Median Difference[c] (Approximate 90% CI)**	**p-value**
t_{max} (h)	Normal	8	0.750		
	Moderate impairment	8	1.25	0.25 (-0.50, 1.00)	0.448

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

a Ratio of LS means of moderate hepatic impairment: normal hepatic function.

b Corrected for renal function.

c Median difference of moderate hepatic impairment – normal hepatic function.

Model for $AUC_{(0-\infty)}$: Log(PK) = group + renal clearance + serum creatinine + random error.

Model for C_{max}: Log(PK) = group + random error.

t_{max} was analyzed using Wilcoxon rank sum test.

Sources: Study JAGC CSR Tables JAGC.7.2 and JAGC.7.3.

2.7.2.2.2.3 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

2.7.2.2.2.3.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.2.2.3.1.1 JAGJ 試験：健康被験者での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の評価

本試験では、CYP3A 阻害剤及び CYP2C19 阻害剤によるバリシチニブの薬物動態への影響を、ケトコナゾール（グループ A）及びフルコナゾール（グループ B）を用いて評価した。

グループ A：ケトコナゾール

健康被験者 18 例（男性 16 例、女性 2 例）を対象とした、バリシチニブの薬物動態に及ぼす強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールの影響を評価する非盲検、第 I 相試験を実施した。Day 1 及び 6 にバリシチニブ 10 mg を単回投与し、Day 3～8 にケトコナゾール 400 mg を QD 投与した。バリシチニブの薬物動態評価のために、血液試料をバリシチニブ投与後 48 時間まで採取した。

グループ B：フルコナゾール

健康被験者 18 例（男性 12 例、女性 6 例）を対象とし、CYP2C19 に対する強い阻害剤であり、かつ CYP3A 及び CYP2C9 に対する中程度の阻害剤であるフルコナゾールのバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、第 I 相試験を実施した。Day 1 及び 7 にバリシチニブ 10 mg を単回投与し、Day 3 にフルコナゾール 400 mg を、Day 4～9 にフルコナゾール 200 mg を QD 投与した。バリシチニブの薬物動態評価のために、血液試料をバリシチニブ投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論：

グループ A：ケトコナゾール

バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値は、バリシチニブ 10 mg 単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時で 21%高かったが、$AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2.2-8）。また、t_{max} に関してもバリシチニブ 10 mg 単独投与時とケトコナゾール併用投与時の間に統計学的有意差は認められなかった。以上より、ケトコナゾールはバリシチニブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

グループ B：フルコナゾール

バリシチニブ 10 mg 単独投与時に対するフルコナゾールとの併用投与時のバリシチニブの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2.2-9）。フルコナゾールの併用投与時にバリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$は 23%増加したが、認められた $AUC_{(0-\infty)}$の増加は、被験者間変動［RA 患者での AUC の被験者間変動（CV%）は 40.8%（表 2.7.2.3-4）］の範囲内であった。また、t_{max} に関してもバリシチニブ 10 mg 単独投与時とフルコナゾール併用投与時の間に統計学的有意差は認められなかった。以上より、フルコナゾールはバリシチニブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.2-8 バリシチニブ 10 mg を単独又はケトコナゾールと併用投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータの比較（グループ A）（JAGJ 試験）

Group A Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)	
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	baricitinib only	18	720		
	baricitinib + ketoconazole	17	869	1.21 (1.17, 1.24)	
C_{max} (ng/mL)	baricitinib only	18	106		
	baricitinib + ketoconazole	17	115	1.08 (1.01, 1.17)	
$AUC_{(0-48)}$ (ng•h/mL)	baricitinib only	18	715		
	baricitinib + ketoconazole	17	860	1.20 (1.17, 1.24)	
Group A Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[b] (Approximate 90% CI)**	**P-value**
t_{max} (h)	baricitinib only	17	1.00		
	baricitinib + ketoconazole	17	1.00	0.00 (-0.500, 0.00)	0.656

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-48)}$ = AUC from zero to 48 hours postdose; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

[a] Ratio of geometric LS means of baricitinib + ketoconazole : baricitinib only.

[b] Median difference of baricitinib + ketoconazole – baricitinib only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Sources: JAGJ CSR Tables JAGJ.7.2.

表 2.7.2.2-9 バリシチニブ 10 mg を単独又はフルコナゾールと併用投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータの比較（グループ B）（JAGJ 試験）

Group B Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	baricitinib only	18	698	
	baricitinib + fluconazole	17	861	1.23 (1.18, 1.29)
C_{max} (ng/mL)	baricitinib only	18	103	
	baricitinib + fluconazole	17	108	1.05 (0.950, 1.15)
$AUC_{(0-48)}$ (ng•h/mL)	baricitinib only	18	693	
	baricitinib + fluconazole	17	847	1.22 (1.17, 1.28)
Group B Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[b] (Approximate 90% CI)**	**P-value**
t_{max} (h)	baricitinib only	17	1.00		
	baricitinib + fluconazole	17	1.00	0.00 (0.00, 0.033)	0.578

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-48)}$ = AUC from zero to 48 hours postdose; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

a Ratio of geometric LS means of baricitinib + fluconazole : baricitinib only.

b Median difference of baricitinib + fluconazole – baricitinib only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Sources: JAGJ CSR Table JAGJ.7.5.

これらのデータから、CYP3A、CYP2C19 及び CYP2C9 を介した代謝経路を阻害しても、バリシチニブの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.2.2.3.1.2 JAGK 試験：健康被験者におけるバリシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの CYP3A 誘導作用の影響を検討する試験

健康被験者 18 例（男性 15 例、女性 3 例）を対象として、バリシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシンによる CYP3A 誘導の影響を評価する非盲検、第 I 相試験を実施した。すべての被験者にバリシチニブ 10 mg を Day 1 に単回投与し、リファンピシン 600 mg を QD で Day 3 から 11 まで経口投与した。Day 10 ではバリシチニブ 10 mg をリファンピシンと併用して単回投与した。バリシチニブの薬物動態評価のために、血液試料を Day 1 及び 10 の投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論：

リファンピシンはバリシチニブの C_{max} に影響を与えず、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は影響なしと判断される基準（0.8～1.25）の範囲内であった（表 2.7.2.2-10）。$AUC_{(0-\infty)}$は 34%低下したが、バリシチニブの薬物動態のばらつき［RA 患者での AUC の被験者間変動（CV）は 40.8%（表 2.7.2.3-4）］の範囲内であった。リファンピシンによる CYP3A の誘導はバリシチニブの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を与えないことが考えられた（第 2.7.2.3.1.10.1 項）。

表 2.7.2.2-10 バリシチニブを単独又はリファンピシンと併用して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の比較（JAGK 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)	
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	baricitinib only	18	634		
	baricitinib + rifampicin	18	416	0.655 (0.622, 0.690)	
C_{max} (ng/mL)	baricitinib only	18	96.1		
	baricitinib + rifampicin	18	101	1.05 (0.947, 1.16)	
Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[b] (Approximate 90% CI)**	**P-value**
t_{max} (h)	baricitinib only	18	1.00		
	baricitinib + rifampicin	18	1.00	-0.250 (-0.500, 0.00)	0.041

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Ratio of geometric LS means of baricitinib + rifampicin : baricitinib only.

[b] Median difference of baricitinib + rifampicin – baricitinib only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Sources: JAGK CSR Tables JAGK.7.2 and JAGK.7.3.

2.7.2.2.2.3.1.3 JAGH 試験：健康被験者におけるバリシチニブの薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響を検討する試験

健康被験者 18 例（男性 15 例、女性 3 例）を対象として、バリシチニブの薬物動態に及ぼすシクロスポリンによる P-gp 阻害の影響を評価する、非盲検、第 I 相試験を実施した。バリシチニブ 4 mg を Day 1 に単剤で、Day 4 にシクロスポリン 600 mg と併用してそれぞれ単回投与した。

バリシチニブの薬物動態を評価するために、血液試料を Day 1 及び 4 の投与後 48 時間まで採取し、尿試料を Day 1 及び 4 に採取した。

結果及び結論：

シクロスポリンによる P-gp 阻害により、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$を指標とした曝露量がやや増加したが、C_{max} には影響を及ぼさないと考えられた（表 2.7.2.2-11）。シクロスポリンの併用時に認められた $AUC_{(0-\infty)}$の増加（29%）は、被験者間変動［RA 患者の AUC の被験者間変動（CV = 40.8%）（表 2.7.2.3-4）］の範囲内であり、意味のある変化ではないと考えられた。

表 2.7.2.2-11 バリシチニブを単独又はシクロスポリンと併用投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータの比較（JAGH 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	4-mg baricitinib	18	241	
	4-mg baricitinib + 600-mg cyclosporine	18	311	1.29 (1.23, 1.36)
C_{max} (ng/mL)	4-mg baricitinib	18	36.2	
	4-mg baricitinib + 600-mg cyclosporine	18	35.8	0.990 (0.913, 1.07)
CL_r (L/h)	4-mg baricitinib	18	11.2	
	4-mg baricitinib + 600-mg cyclosporine	18	8.92	0.798 (0.744, 0.855)

Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference[b] (Approximate 90% CI)	p-value
t_{max} (h)	4-mg baricitinib	18	1.00		
	4-mg baricitinib + 600-mg cyclosporine	18	2.00	1.00 (1.00, 1.00)	<0.001

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

a Ratio of geometric LS means of baricitinib + cyclosporine : baricitinib only.

b Median difference of baricitinib + cyclosporine – baricitinib only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error, where subject was a random effect.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
Source: JAGH CSR Table JAGH.7.4.

2.7.2.2.2.3.1.4 JAGG 試験：健康被験者におけるバリシチニブの薬物動態に及ぼすプロベネシドによる OAT3 阻害の影響を検討する試験

健康男性被験者 18 例を対象として、バリシチニブの薬物動態に及ぼすプロベネシドによる OAT3 阻害の影響を評価する、非盲検、第 I 相試験を実施した。Day 1（第 1 期）にバリシチニブ 4 mg を単回投与した。Day 3～7 にプロベネシド 1000 mg を BID 投与し、Day 5（第 2 期）ではバリシチニブ 4 mg を併用投与した。

血液試料及び尿試料を Day 1 及び 5 の投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論：

プロベネシドによる OAT3 の阻害により、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$は 2 倍に増加したが、t_{max} 及び C_{max} に影響しなかった（表 2.7.2.2-12）。バリシチニブ単独投与時と比べてプロベネシド併用投与時で、バリシチニブの CL_r 及び CL/F の幾何平均値はそれぞれ約 69%及び 51%低く、バリシチニブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5 時間延長した（付録表 2.7.2.5-12）。

表 2.7.2.2-12 バリシチニブを単独又はプロベネシドと併用投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータの比較（JAGG 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	baricitinib Only	18	236	
	baricitinib + probenecid	18	480	2.03 (1.91, 2.16)
C_{max} (ng/mL)	baricitinib Only	18	36.2	
	baricitinib + Probenecid	18	37.3	1.03 (0.940, 1.13)
CL_r (L/h)	baricitinib Only	18	11.0	
	baricitinib + probenecid	18	3.43	0.313 (0.289, 0.339)
Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[b] (Approximate 90% CI)**	**P-value**
t_{max} (h)	baricitinib Only	18	1.00		
	baricitinib + probenecid	18	1.00	0.00 (-0.0167, 0.0167)	0.608

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

a Ratio of geometric LS means of baricitinib + probenecid : baricitinib only.

b Median difference of baricitinib + probenecid – baricitinib only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error, where subject was a random effect.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Source: JAGG CSR Table JAGG.7.2.

2.7.2.2.2.3.1.5 SIMCYP：ヒト生理学的薬物動態モデルを用いたバリシチニブの全身曝露に及ぼす弱い OAT3 阻害剤であるイブプロフェン及びジクロフェナクの影響の予測

バリシチニブは主に、OAT3 による尿細管の能動的分泌を含む腎排泄により、未変化体として体内から消失する。臨床試験（JAGG 試験）では、OAT3 阻害剤であるプロベネシドにより、バリシチニブの AUC が約 2 倍に増加した。RA 患者に使用される非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の多くは弱い OAT3 阻害作用を有する。そのため、バリシチニブと弱い OAT3 阻害剤との薬物相互作用を、生理学的薬物動態モデルを用いて評価した。バリシチニブ、プロベネシド、イブプロフェン及びジクロフェナクの生理学的薬物動態モデルは、Simcyp Version 13.2 を用いて構築した。生理学的薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果は、in vitro 試験で算出したプロベネシドの Ki が、JAGG 試験で認められたバリシチニブの in vivo での薬物相互作用を正確に予測するものであったことを示していた。また、本シミュレーション結果から、イブプロフェン（400 又は 800 mg を 1 日 4 回投与）又はジクロフェナク（50 又は 100 mg を BID 投与）を併用投与したとき、バリシチニブ（4 mg を QD 投与）の AUC の増加は 25%以内であり、臨床的に意味のある変化を示さないことが予測された（表 2.7.2.2-13）。

表 2.7.2.2-13 プロベネシド、イブプロフェン又はジクロフェナクと併用投与したときのバリシチニブの AUC 及び C_{max} の増加量の予測

Concomitant Medication	Ratio $AUC_{(0-\infty)}$ (95% CI)	Ratio C_{max} (95% CI)
Probenecid (1000-mg BID)	1.95 (1.84 – 2.07)	1.17 (1.15 – 1.17)
Ibuprofen (400-mg QID)	1.14 (1.13 – 1.15)	1.05 (1.04 – 1.05)
Ibuprofen (800-mg QID)	1.24 (1.22 – 1.26)	1.07 (1.06 – 1.08)
Diclofenac (50-mg or 100-mg BID)	1.0 (1.0 – 1.0)	1.0 (1.0 – 1.0)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed drug concentration; QID = 4 times daily.

2.7.2.2.2.3.1.6 JAGF 試験：健康被験者においてオメプラゾール投与による胃内 pH の上昇がバリシチニブの吸収に及ぼす影響の評価

本試験は、外国人健康被験者 30 例（男性 22 例、女性 8 例）を対象に実施した非盲検第 I 相試験であり、胃内 pH の上昇がバリシチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価した。オメプラゾール 40 mg QD 8 日間反復投与（胃内 pH 上昇）とバリシチニブ 10 mg（オメプラゾール投与 8 日目）を併用投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$ に臨床的に意味のある影響は認められなかった。一方 C_{max} は約 23%低下し、t_{max} は 0.75 時間延長した。C_{max} の低下は、バリシチニブの薬物動態の被験者間変動の範囲内であることから、意味のある変化ではないと考えられた。本試験の詳細は第 2.7.1.2.4.1 項に記載した。

2.7.2.2.2.3.1.7 JADB 試験：RA 患者にバリシチニブと 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する非盲検試験

成人 RA 患者 53 例（男性 12 例、女性 41 例）を対象として、バリシチニブの薬物動態に及ぼす MTX の影響を評価する非盲検、第 I 相試験を実施した。RA と診断されており、本試験の開始前 8 週間以上、週 7.5～25 mg の固定用量の MTX が投与されている RA 患者を対象とした。Day 1、8、15 及び 22 に、被験者ごとに確立した量（週 7.5～25 mg）の MTX を投与した。Day 3 から 28 までバリシチニブ 10 mg を QD［コホート 1（n = 18）］、バリシチニブ 5 mg を BID［コホート 2（n = 17）］又はバリシチニブ 15 mg を QD［コホート 3（n = 18）］反復投与した。

バリシチニブの薬物動態を評価するために、血液試料を Day 7～10 の投与前及び投与後 24 時間まで並びに Day 28 の投与前に採取した。

結果及び結論：

バリシチニブ単独投与時に対する MTX との併用投与時のバリシチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-\tau)}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲内であり（表 2.7.2.2-14）、バリシチニブを MTX と併用投与したときのバリシチニブの薬物動態に影響はみられなかった。

表 2.7.2.2-14 バリシチニブを単独又は MTX と併用投与したときのバリシチニブの血漿中薬物動態パラメータの比較（JADB 試験）

Parameter[a] (unit)	Cohort	Treatment	Geometric Mean	Ratio of Geometric Means[b] (90% CI)
$AUC_{(0-\tau)}$	1	baricitinib 10-mg QD	955	
(ng•h/mL)	1	baricitinib 10-mg QD + MTX	937	0.981 (0.933-1.032)
$AUC_{(0-\tau)}$	2	baricitinib 5-mg BID	498	
(ng•h/mL)	2	baricitinib 5-mg BID + MTX	484	0.970 (0.917-1.026)
$AUC_{(0-\tau)}$	3	baricitinib 15-mg QD	1270	
(ng•h/mL)	3	baricitinib 15-mg QD + MTX	1260	0.984 (0.941-1.031)
C_{max}	1	baricitinib 10-mg QD	130	
(ng/mL)	1	baricitinib 10-mg QD + MTX	131	1.008 (0.917-1.108)
C_{max}	2	baricitinib 5-mg BID	76.5	
(ng/mL)	2	baricitinib 5-mg BID + MTX	73.2	0.977 (0.884-1.080)
C_{max}	3	baricitinib 15-mg QD	167	
(ng/mL)	3	baricitinib 15-mg QD + MTX	159	0.954 (0.870-1.047)

Abbreviations: $AUC_{(0-\tau)}$ = area under the concentration time curve over one dosing interval; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.

a Pharmacokinetic parameters were calculated for baricitinib alone and for baricitinib plus methotrexate from samples taken on Day 7 and Day 8, respectively.

b Ratio of geometric means of baricitinib + methotrexate : baricitinib only.

Source: CSR JADB; Tables 7-9., 付録表 2.7.2.5-13.

2.7.2.2.2.3.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.2.2.3.2.1 JAGI 試験：健康被験者における CYP3A 基質のシンバスタチンの薬物動態に及ぼすバリシチニブ反復投与の影響の評価

健康被験者 40 例（男性 35 例、女性 5 例）を対象として、CYP3A の基質であるシンバスタチン及びその活性代謝物であるシンバスタチン酸の薬物動態に対するバリシチニブの影響を評価する、非盲検、2 期、固定シークエンス、第 I 相試験を実施した。Day 1（第 1 期）にシンバスタチン 40 mg を単回投与した。Day 3～7（第 2 期）にバリシチニブ 10 mg を QD 反復投与し、Day 6 にシンバスタチン 40 mg をバリシチニブと併用して単回投与した。

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態を評価するために、血液試料を Day 1 及び 6 の投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論：

バリシチニブはシンバスタチン並びにシンバスタチン酸の $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} をやや低下させた（表 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-16）。シンバスタチン及びシンバスタチン酸の AUC の 20%程度の減少は脂質降下作用に特に影響を及ぼさないと報告されていることから（Kim et al. 2011）、バリシチニブの投与後に認められたシンバスタチン及びシンバスタチン酸の比較的小さな曝露量の変化に臨床的に意味はないと考えられた。

表 2.7.2.2-15 シンバスタチンを単独又はバリシチニブと併用して単回投与したときのシンバスタチンの薬物動態パラメータの比較（JAGI 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	40-mg simvastatin	39	40.6	
	40-mg simvastatin + 10-mg baricitinib	36	34.6	0.853 (0.759, 0.958)
C_{max} (ng/mL)	40-mg simvastatin	40	6.85	
	40-mg simvastatin + 10-mg baricitinib	38	4.83	0.706 (0.627, 0.796)

Parameter	Treatment	N	Medians	Median Difference[b] (Approximate 90% CI)	P-value
t_{max} (h)	40-mg simvastatin	38	1.26		
	40-mg simvastatin + 10-mg baricitinib	38	1.50	0.00 (0.00, 0.500)	0.071

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

[a] Ratio of geometric LS means of simvastatin + baricitinib:simvastatin only.

[b] Median difference of simvastatin + baricitinib – simvastatin only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error, where subject was a random effect.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Source: JAGI CSR Table JAGI.7.2.

表 2.7.2.2-16 シンバスタチンを単独又はバリシチニブと併用して単回投与したときのシンバスタチン酸の薬物動態パラメータの比較（JAGI 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	40-mg simvastatin	33	26.1	
	40-mg simvastatin + 10-mg baricitinib	32	21.9	0.840 (0.749, 0.943)
C_{max} (ng/mL)	40-mg simvastatin	40	1.93	
	40-mg simvastatin + 10-mg baricitinib	38	1.69	0.879 (0.787, 0.982)
Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[b] (Approximate 90% CI)**	**P-value**
t_{max} (h)	40-mg simvastatin	38	4.00		
	40-mg simvastatin + 10-mg baricitinib	38	6.00	2.00 (0.00, 2.00)	0.002

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}

a Ratio of geometric LS means of simvastatin + baricitinib : simvastatin only.

b Median difference of simvastatin + baricitinib – simvastatin only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error, where subject was a random effect.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Source: JAGI CSR Table JAGI.7.4.

2.7.2.2.2.3.2.2 JAGD 試験：健康女性被験者における経口避妊薬単回投与の薬物動態に及ぼすバリシチニブ反復投与の影響の評価

健康女性被験者 20 例を対象として、CYP3A の基質である経口避妊薬 Microgynon 30（Mycrogynon、30 μg のエチニルエストラジオール及び 150 μg レボノルゲストレルを含む一般的なエストロゲンプロゲストゲン配合剤）を単回併用投与したときの薬物動態に及ぼすバリシチニブ反復投与の影響を評価する、非盲検、固定シークエンス、2 期、第 I 相試験を実施した。Day 1（第 1 期）に Microgynon を単回投与した。Day 23（±1）から第 2 期を開始し、バリシチニブ 10 mg を QD で 8 日間反復投与した。第 2 期の投与開始 7 日目（Day 29 ± 1）に、バリシチニブと併用して Microgynon を投与した。

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態評価のため、血液試料を Microgynon の投与ごとに投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論：

エチニルエストラジオールの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲内であった。レボノルゲストレルの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲内であり、最小二乗幾何平均値の比は 1 に近かった。レボノルゲストレルの $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値は、Microgynon 単独投与時と比べてバリシチニブ併用投与時で約 13%低く、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は 0.770 であり、わずかに

0.8 を下回っていた（表 2.7.2.2-17 及び表 2.7.2.2-18）。バリシチニブは、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.2-17　Microgynon を単独又はバリシチニブと併用して単回投与したときのエチニルエストラジオールの薬物動態パラメータの比較（JAGD 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)	
$AUC_{(0-\infty)}$ (pg•h/mL)	Microgynon	20	694		
	Microgynon + 10-mg baricitinib	18	694	1.00 (0.959, 1.04)	
C_{max} (pg/mL)	Microgynon	20	63.8		
	Microgynon + 10-mg baricitinib	18	59.9	0.939 (0.894, 0.986)	
Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[b] (Approximate 90% CI)**	**P-value**
t_{max} (h)	Microgynon	18	1.50		
	Microgynon + 10-mg baricitinib	18	1.50	0.00 (0.00, 0.500)	0.293

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}..

a Ratio of geometric LS means of Microgynon + baricitinib : Microgynon only.

b Median difference of Microgynon + baricitinib – Microgynon only.

Model: Log (PK) = treatment + subject + random error.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Source: JAGD CSR Tables JAGD.7.2 and JAGD.7.3.

表 2.7.2.2-18 Microgynon を単独又はバリシチニブと併用して単回投与したときのレボノルゲストレルの薬物動態パラメータの比較（JAGD 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$[b] (pg•h/mL)	Microgynon	20	48198	0.869 (0.770, 0.980)
	Microgynon + 10-mg baricitinib	18	41876	
$AUC(0-t_{last})$ (pg•h/mL)	Microgynon	20	29567	0.941 (0.854, 1.04)
	Microgynon + 10-mg baricitinib	18	27825	
C_{max} (pg/mL)	Microgynon	20	3387	0.995 (0.907, 1.09)
	Microgynon + 10-mg baricitinib	18	3370	
Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[c] (Approximate 90% CI)** / **P-value**
t_{max} (h)	Microgynon	18	1.00	0.00 (0.00, 0.00) / 0.719
	Microgynon + 10-mg baricitinib	18	1.00	

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; $AUC(0-t_{last})$ = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

a Ratio of geometric LS means of Microgynon + baricitinib : Microgynon only.

b $AUC_{(0-\infty)}$ was estimated with a relatively high extrapolation from t_{last} to infinity.

c Median difference of Microgynon + baricitinib – Microgynon only.

Model: Log (PK) = treatment + subject + random error.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Source: JAGD CSR Tables JAGD.7.5 and JAGD.7.6.

2.7.2.2.2.3.2.3 JAGL 試験：健康被験者におけるジゴキシンの薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響の評価

健康男性被験者 28 例を対象として、P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響を評価する非盲検、第 I 相試験を実施した。Day 1 にジゴキシン（0.5 mg BID）を負荷投与し、次の 6 日間（Day 2～7）にはジゴキシン 0.25 mg を QD 投与した。その後の 9 日間（Day 8～16）はバリシチニブ 10 mg 及びジゴキシン 0.25 mg を QD 併用投与した。

血清及び尿でのジゴキシンの薬物動態を評価するため、血液試料及び尿試料を Day 7 及び 16 の投与後 24 時間まで採取した。

結果及び結論：

$AUC_{(0-\tau)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、ジゴキシン単独投与時と比べてバリシチニブ併用投与時で約 10%低かったが、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。尿検体において、投与間隔における未変化体の尿中排泄量（Ae_{τ}）及び CL_r を算出した結果、Ae_{τ}及び CL_r の幾何平均値は、ジゴキシン単独投与時とバリシチニブ併用投与時で同程度であった。CL_r の最小二乗幾何平均値の比の 90%信

頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。バリシチニブと P-gp 基質であるジゴキシンに、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった（表 2.7.2.2-19）。これらの結果は、in vitro でバリシチニブに P-gp の阻害作用がないと示されたことを支持している。

表 2.7.2.2-19 ジゴキシンを単独又はバリシチニブと併用投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータ（JAGL 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means[a] (90% CI)
AUC_τ[b]	Digoxin	28	18.7	
(ng•h/mL)	Digoxin + baricitinib	28	16.8	0.900 (0.866, 0.935)
CL_r	Digoxin	28	9.46	
(L/h)	Digoxin + baricitinib	28	9.20	0.973 (0.928, 1.02)
C_{max}	Digoxin	28	2.04	
(ng/mL)	Digoxin + baricitinib	28	1.80	0.882 (0.819, 0.950)
Parameter	**Treatment**	**N**	**Medians**	**Median Difference[c] (Approximate 90% CI)**	**P-value**
t_{max} (h)	Digoxin	28	1.00		
	Digoxin + baricitinib	28	1.00	0 (0, 0)	0.726

Abbreviations: AUC_τ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

a Ratio of geometric LS means of digoxin + baricitinib : digoxin only.

b The dosing interval τ was 24 hours for digoxin. However, AUC from zero to 23.83 hours postdose was used for the calculation of AUC_τ due to variations in the actual sampling time. This was the latest time point at which all subjects had digoxin concentration data available in both study periods.

c Median difference of digoxin + baricitinib – digoxin only.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

Source: JAGL CSR Tables JAGL.7.2 and JAGL.7.3.

2.7.2.2.2.3.2.4 JADB 試験：RA 患者にバリシチニブと 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する非盲検試験

JADB 試験の試験デザインは、第 2.7.2.2.2.3.1.7 項に記載した。

MTX 及び 7-OH-MTX の薬物動態を評価するために、血液試料を Day 1（単独投与）及び Day 8（併用投与）の投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論：

投与量で標準化した MTX の C_{max}、$AUC(0\text{-}t_{last})$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の単独投与時に対するバリシチニブとの併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれのパラメータも、影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲内であった。投与量で標準化した 7-OH-MTX の C_{max} の単独投与時に対するバリシチニブとの併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲内であった。単独投与時に対するバリシチニブとの併用投与時の投与量で標準化した 7-OH-MTX の $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 1.33（バリシチニブ 10 mg 併用投与時）及び 1.30（バリシチニブ

15 mg 併用投与時）であり、わずかに 1.25 を上回っていた（表 2.7.2.2-20 及び表 2.7.2.2-21）。バリシチニブは、MTX 及び 7-OH-MTX の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.2-20 投与量で標準化した MTX の血漿中薬物動態パラメータに及ぼすバリシチニブの影響（JADB 試験）

Parameter[a] (unit)	Cohort[b]	Treatment	Geometric Mean	Ratio of Geometric Means[c] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$	1	MTX	1052	
(ng•h/mL)	1	baricitinib 10-mg QD + MTX	1086	1.03 (0.941-1.13)
$AUC_{(0-\infty)}$	3	MTX	1246	
(ng•h/mL)	3	baricitinib 15-mg QD + MTX	1325	1.05 (0.98-1.14)
C_{max}	1	MTX	266	
(ng/mL)	1	baricitinib 10-mg QD + MTX	253	0.95 (0.86-1.05)
C_{max}	3	MTX	305	
(ng/mL)	3	baricitinib 15-mg QD + MTX	297	0.97 (0.88-1.07)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.

a Pharmacokinetic parameters were calculated for methotrexate alone and for baricitinib plus methotrexate from samples taken on Day 1 and Day 8, respectively.

b The methotrexate plasma samples from Cohort 2 were not analyzed because the effect of baricitinib on methotrexate for Cohort 2 was expected to be similar to that in Cohorts 1 and 3.

c Ratio of geometric means of baricitinib + methotrexate : methotrexate only.

Note: Dose-dependent pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) were normalized to a common 10-mg dose.

Source: CSR JADB; Tables 10 and 12.

表 2.7.2.2-21 投与量で標準化した 7-OH-MTX の血漿中薬物動態パラメータに及ぼすバリシチニブの影響（JADB 試験）

Parameter[a] (unit)	Cohort[b]	Treatment	Geometric Mean	Ratio of Geometric Means[c] (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$	1	MTX	708	
(ng•h/mL)	1	baricitinib 10-mg QD + MTX	835	1.16 (1.02-1.33)
$AUC_{(0-\infty)}$	3	MTX	842	
(ng•h/mL)	3	baricitinib 15-mg QD + MTX	952	1.13 (0.99-1.30)
C_{max}	1	MTX	33	
(ng/mL)	1	baricitinib 10-mg QD + MTX	35	1.05 (0.93-1.19)
C_{max}	3	MTX	37	
(ng/mL)	3	baricitinib 15-mg QD + MTX	37	1.01 (0.87-1.17)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.

a Pharmacokinetic parameters were calculated for 7-OH-methotrexate for methotrexate dosed alone and for methotrexate dosed with baricitinib from samples taken on Day 1 and Day 8, respectively.

b The 7-OH-methotrexate plasma samples from Cohort 2 were not analyzed because the effect of baricitinib on 7-OH-methotrexate for Cohort 2 was expected to be similar to that in Cohorts 1 and 3.

c Ratio of geometric means of baricitinib + 7-OH-methotrexate : 7-OH-methotrexate only.

Note: Dose-dependent pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) were normalized to a common 10-mg dose.

Source: CSR JADB; Tables 11 and 13.

2.7.2.2.2.4 QT/QTc 評価試験

2.7.2.2.2.4.1 JADO 試験：健康被験者を対象としたプラセボ対照、バリシチニブ単回投与、用量漸増試験（Part A）、及び QT 間隔に及ぼすバリシチニブ単回投与の影響を検討するプラセボ及び陽性対照試験（Part B）

本試験は 2 つのパート（Part A 及び B）で構成された第 I 相試験である。Part A（無作為化、用量漸増デザイン）では、QT 評価のために Part B で用いる臨床用量を超える安全なバリシチニブの用量を決定し、Part B（無作為化、プラセボ－陽性対照デザイン）では、臨床用量を超える用量のバリシチニブ単回投与が QTc に及ぼす影響を検討した。Part A では、9 例の被験者（男性 5 例、女性 4 例）が 3 つの投与シークエンスに無作為に割り付けられ、3 期の各投与期に治験薬（バリシチニブ 20、30 及び 40 mg 並びにプラセボ）を単回投与された。Part B では、健康被験者 53 例（男性 43 例、女性 10 例）が 6 つの投与シークエンスに無作為に割り付けられ、3 期の各投与期にバリシチニブ 40 mg、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を単回投与された。

バリシチニブの薬物動態を評価するため、Part A 及び B のいずれも投与前並びに投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、36 及び 48 時間に血液試料を採取した。Part B では、投与前日及び投与 2 時間前から投与 48 時間後までの連続した心電図をデジタル 12 誘導ホルター心電図で計測した。QTc 間隔と RR 間隔の線形回帰分析を実施した。本試験の詳細は第 2.7.6.2.19 項に記載した。

結果及び結論：

Part A：バリシチニブ 20～40 mg の範囲では、バリシチニブの曝露量［$AUC_{(0-\infty)}$及びC_{max}］はほぼ用量に比例して増加した。他の薬物動態パラメータは、用量によらず同程度であった。バリシチニブの安全性及び薬物動態プロファイルに基づき、Part B で用いる臨床用量を超える用量としてバリシチニブ 40 mg を選択した。

Part B：バリシチニブ 40 mg を投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22 に、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被験者集団で補正した QT 間隔（QTcP）の変化量（最小二乗平均値）の比較を表 2.7.2.2-23 に示す。3 つの方法で補正した QTc 間隔と RR 間隔の線形回帰分析の結果に基づき、QTcP 間隔を本試験の主要な解析とした（第 2.7.6.2.19 項）。

表 2.7.2.2-22 Part B でバリシチニブ 40 mg を投与したときの薬物動態パラメータ（JADO 試験）

Geometric Mean (CV%)	
	Part B
Parameter	**LY3009104 40-mg (N=53)**
C_{max} (ng/mL)	275 (33)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	2390 (26)
$AUC_{(0-24)}$ (ng•h/mL)	2170 (26)
$AUC(0-t_{last})$ (ng•h/mL)	2360 (26)
t_{max} (h)[a]	1.10 (0.50-4.10)
$t_{1/2}$ (h)[b]	8.13 (5.12-14.3)
CL/F (L/h)	16.7 (26)
V_z/F (L)	196 (35)
V_{ss}/F (L)	164 (30)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC(0-t_{last})$ = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from zero to infinity; $AUC_{(0-24)}$ = AUC from time zero to 24 hours postdose; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV% = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in non-compartmental analysis; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state during the terminal phase after extra-vascular administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

a Median (range)

b Geometric mean (range)

Source: CSR JADO; Table 7.1.

臨床用量を超える用量（40 mg）のバリシチニブを単回投与したとき、プラセボ投与時と比較した QTcP 間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満（最小二乗平均値の差の範囲：-0.788～1.81 msec）であり、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価のガイドライン（ICH E14 ガイドライン）で臨床上重

要と設定された下限値未満であった。被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）及び Fridericia 補正法で補正した QT 間隔（QTcF）でも同様の結果が得られた。

表 2.7.2.2-23 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 QTcP 間隔の変化量（最小二乗平均値）の比較
（ベースラインの QTcP を共変量とした共分散分析モデル）（JADO 試験）

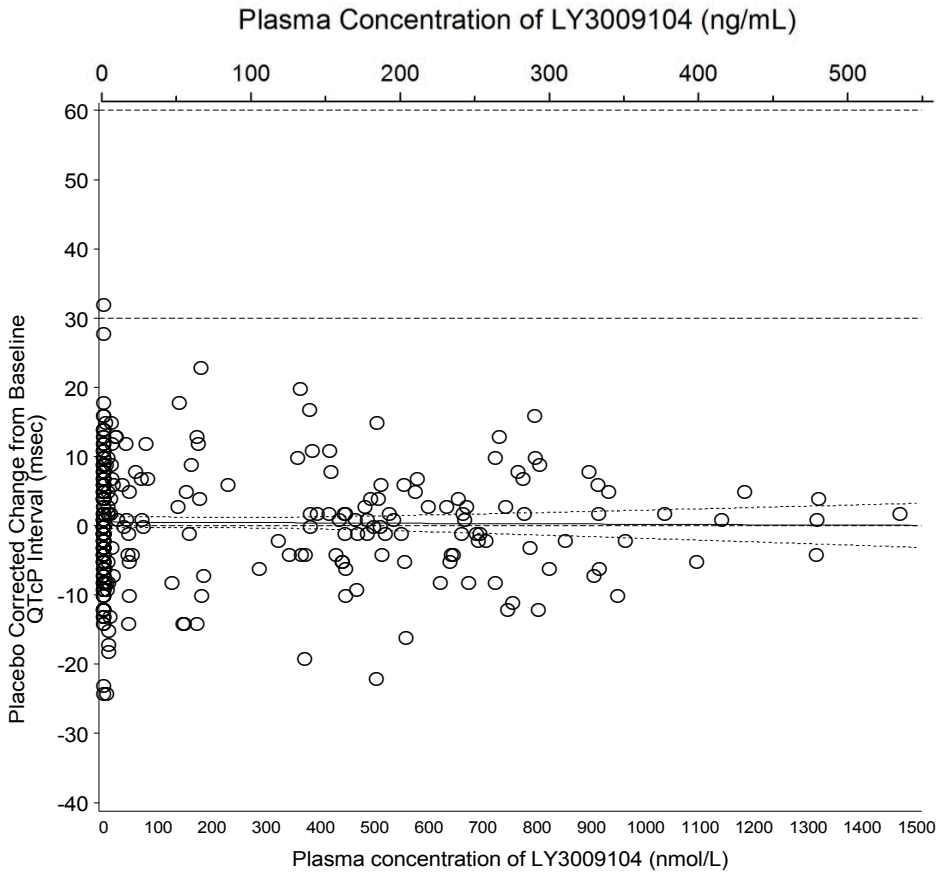
Time Postdose (h)	Treatment	Number of Subjects	Least-Squares Mean Change in Interval	Least-Squares Mean Difference (LY3009104 – Placebo) of Change in QTcP (90% Confidence Interval)
1 h	Placebo	52	-2.55	0.239 (-1.65, 2.12)
	LY3009104 40 mg	53	-2.31	
1.5 h	Placebo	52	-1.73	1.81 (-0.0790, 3.69)
	LY3009104 40 mg	53	0.0766	
2 h	Placebo	52	-1.44	1.44 (-0.446, 3.32)
	LY3009104 40 mg	53	-0.00183	
3 h	Placebo	52	-2.85	0.468 (-1.42, 2.35)
	LY3009104 40 mg	53	-2.39	
4 h	Placebo	52	-1.32	0.702 (-1.18, 2.59)
	LY3009104 40 mg	53	-0.615	
6 h	Placebo	51	-1.25	-0.788 (-2.68, 1.10)
	LY3009104 40 mg	53	-2.04	
12 h	Placebo	52	-0.996	1.71 (-0.182, 3.60)
	LY3009104 40 mg	52	0.714	
24 h	Placebo	52	-1.72	0.963 (-0.921, 2.85)
	LY3009104 40 mg	53	-0.755	

LY3009104 = Baricitinib; QTcP = Population-corrected QT interval
Baseline is the average of data collected at -2, -1.5, -1, -0.5, and 0 hours at Day 1 of each period.
Model: Change of QTc= Baseline QTc values + Treatment + Time + Period + Sequence + Time* Treatment + Subject + Subject*Period + error term
Source: JADO CSR amendment Table JADO.7.2.

陽性対照としてモキシフロキサシンを投与したとき、QTcP 間隔のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、いずれの評価時点でもプラセボ投与時より大きく、投与間差の最小二乗平均値は 11.0～12.3 msec であった。モキシフロキサシン投与時では、プラセボ投与時と比較した QTcP 間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の下限が、いずれの評価時点でも 5 msec を超えており、本試験での分析感度が確認された（第 2.7.6.2.19 項）。QTcI 及び QTcF 間隔の結果も同様であった。

バリシチニブの血漿中濃度とプラセボで補正した QTcP 間隔のベースラインからの変化量に、正の傾き又は相関性は認められなかった（図 2.7.2.2-5）。QTcI 及び QTcF 間隔でも同様の結果であり、QTc 間隔のベースラインからの変化量と血漿中バリシチニブ濃度との間に関連は認められなかった。本試験で観察されたバリシチニブの C_{max}（幾何平均値：275 ng/mL）は、RA 患者を対象とした Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で推定された 4 mg QD 反復投与時の $C_{max,ss}$（算術平均値：53.4 ng/mL）の約 5 倍であった（表 2.7.2.3-4）。

QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果、バリシチニブ 40 mg の単回投与後に、QTcI、QTcP 又は QTcF 間隔が 480 msec を超えた、もしくはベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者は、モキシフロキサシン投与後に 3 例、バリシチニブ投与後に 1 例認められた。QTcP 間隔が 30 msec を超えて延長した被験者はモキシフロキサシン投与後に 1 例、バリシチニブ投与後に 1 例で、QTcI 間隔が 30 msec を超えて延長した被験者はモキシフロキサシン投与後に 1 例であった。



Abbreviations: QTc = corrected QT interval; QTcP = Population-corrected QT interval.
Note: Time-matched drug-placebo differences in QTc interval, baseline adjusted. Baseline is the average of data collected at -2, -1.5, -1, -0.5, and 0 hours on Day 1 of each period.
Source: JADO CSR Figure JADO.7.3.

図 2.7.2.2-5 プラセボで補正した QTcP 間隔のベースラインからの変化量と血漿中バリシチニブ濃度の関連（JADO 試験）

2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析に使用した試験

第 II 相試験 3 試験（JADC、JADA 及び JADN 試験）及び第 III 相試験 4 試験（JADV、JADW、JADX 及び JADZ 試験）］の計 7 試験の母集団薬物動態解析を、試験ごとに独立して実施した。

個々の第 III 相試験の解析では、共変量として被験者の内因性要因及び併用薬を検討する共変量解析は実施しなかった［見かけの腎クリアランス（CL_r/F）に対する腎機能障害、見かけの中央コンパートメントの分布容積（V_1/F）に対する体重及び性別のみをベースモデルに組み入れた］。本項では第 II 相及び第 III 相試験の個々の試験結果を要約し、複数の試験データを併合した母集団薬物動態解析の結果は、第 2.7.2.3.1 項［Primary Phase 2/3 PopPK Analysis（第 2.7.2.3.1.2 項）及び Phase 1/2a PopPK Analysis（第 2.7.2.3.1.3 項）］に示した。

2.7.2.2.2.5.1 JADC 試験：bDMARD を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に対し効果不十分の活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブと基礎療法を比較する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 II 相試験

DMARD に対して効果不十分の RA 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 を QD 又はプラセボを投与した。バリシチニブの血漿中濃度を測定するために、2、4、8、12、14、16、20 及び 24 週後に血液試料を採取した。

結果及び結論：

RA 患者 125 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 881 点を母集団薬物動態解析に用いた。最初の第 II 相試験である本試験では、血漿中バリシチニブ濃度推移は 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルで表された。経口クリアランスに対して年齢及び性別が統計学的に有意な共変量として特定され、年齢の高い被験者及び女性で CL/F が低下した。年齢が 5[redacted] 歳の男性及び女性の経口クリアランスの代表値はそれぞれ 10.55 及び 7.78 L/h であった。

2.7.2.2.2.5.2 JADA 試験：MTX を併用している活動性 RA 患者を対象としたバリシチニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間、後期第 IIb 相試験

MTX を併用している RA 患者 301 例（男性 52 例、女性 249 例）を対象に、バリシチニブ 1、2、4、8 mg を QD、2 mg を BID、又はプラセボを投与した。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、血液試料を 0 週（投与 15～30 分後及び 1～3 時間後）、2、4 及び 8 週（投与前）、12 週（投与前並びに投与 15～30 分後及び 1～3 時間後）、並びに 14 週～24 週の診察時の無作為な時間に、スパースサンプリング法により採取した。

結果及び結論：

RA 患者 278 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 2272 点を母集団薬物動態解析に用いた。バリシチニブの薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を semi-mechanistic に CL_r/F 及び見かけの腎外クリアランス（CL_{nr}/F）に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。ベースラインの MDRD-eGFR が 93 mL/min/1.73 m^2 の被験者の CL/F の代表値は 9.67 L/h と推測された（CL_r/F = 5.68 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.99 L/h）。先に実施した第 I 相試験（JADL 試験）の結果と同様に、腎機能は全身曝露量と強い関連性を示した。推算糸球体濾過量（eGFR）が 36～175 mL/min/1.73 m^2 の範囲では、eGFR の低下に伴いバリシチニブ濃度が上昇した。性別及び体重は V_1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定されたが、臨床的に重要な影響を与えないと考えられた。

2.7.2.2.2.5.3 JADN 試験：MTX を併用している日本人活動性 RA 患者を対象としたバリシチニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 IIb 相試験

MTX を併用している日本人 RA 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 を QD、又はプラセボを投与した。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、血液試料を 0 週（投与前並びに投与後 15～30 分及び 1～3 時間）、2 又は 4 週（投与前）、8 週（投与前並びに投与後 15～30 分及び 1～3 時間）、12 週（投与後 15～30 分及び 1～3 時間）、14 又は 16 週（投与前）、20 週（投与前並びに投与後 15～30 分及び 1～3 時間）並びに 28、40、52 又は 64 週の無作為な時間に、スパースサンプリング法により採取した。

結果及び結論：

日本人 RA 患者 143 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 1453 点を母集団薬物動態解析に用いた。バリシチニブの薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を semi-mechanistic に CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。ベースラインの MDRD-eGFR が 93 mL/min/1.73 m^2 の被験者の CL/F の代表値は 11.05 L/h と推定された（CL_r/F = 7.53 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.52 L/h）。これまでの結果と同様に、腎機能は全身曝露量と強い関連性を示した。eGFR が 46～137 mL/min/1.73 m^2 の範囲では、eGFR の低下に伴いバリシチニブ濃度が上昇した。性別及び体重は V_1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定されたが、臨床的に重要な影響を与えないと考えられた。

2.7.2.2.2.5.4 JADV 試験：MTX に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する RA 患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、第 III 相試験

MTX に対して効果不十分な RA 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 QD 投与、又はプラセボもしくはアダリブマブ（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。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、血液試料を 0 週（投与後 15 分及び 1 時間）、4 週（投与後 2～4 時間）、8 週（投与後 4～6 時間）並びに 12、24 及び 32 週（投与前）に、スパースサンプリング法により採取した。

結果及び結論：

MTX の治療効果が不十分な RA 患者 655 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 3249 点を母集団薬物動態解析に用いた。バリシチニブの薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を semi-mechanistic に CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。ベースラインの MDRD-eGFR が 93 mL/min/1.73 m^2 の被験者の CL/F の代表値は 8.07 L/h と推定された（CL_r/F = 4.87 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.2 L/h）。バリシチニブ 4 mg を QD 投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値（CV%）は、それぞれ 53.1 ng/mL（19.7%）及び 453 ng•h/mL（45.8%）と推定された。eGFR が 40.6～222 mL/min/1.73 m^2 の範囲では、eGFR の低下に伴いバリシチニブ濃度が上昇し、

腎機能は全身曝露量と強い関連性を示した。本試験における RA 患者のバリシチニブの薬物動態は、おおむね第 II 相試験の結果と一致した。

2.7.2.2.2.5.5 JADW 試験：腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する RA 者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験

TNF 阻害剤に効果不十分な RA 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 を QD、もしくはプラセボを投与した。527 例中、日本人被験者 20 例（男性 3 例、女性 17 例）が含まれた。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、血液試料を 0 週（投与後 15 分及び 1 時間）、4 週（投与後 2～4 時間）、8 週（投与後 4～6 時間）並びに 12 及び 24 週（投与前）に、スパースサンプリング法により採取した。

結果及び結論：

TNF 阻害剤の治療効果が不十分である RA 患者 395 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 1763 点を母集団薬物動態解析に用いた。バリシチニブの薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を semi-mechanistic に CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。ベースラインの MDRD-eGFR が 93 mL/min/1.73 m^2 の被験者の CL/F の代表値は 9 L/h と推定された（CL_r/F = 5.4 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.6 L/h）。バリシチニブ 2 mg 投与群の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値（CV%）はそれぞれ 24.4 ng/mL（21.4%）及び 228 ng•h/mL（43.1%）であり、4 mg 投与群ではそれぞれ 48.3 ng/mL（19.3%）及び 423 ng•h/mL（38.7%）と推定された。eGFR が 28.8～185.4 mL/min/1.73 m^2 の範囲では、eGFR の低下に伴いバリシチニブ濃度が上昇し、腎機能は全身曝露量と強い関連性を示した。本試験における RA 患者のバリシチニブの薬物動態は、おおむね第 II 相試験の結果と一致した。

2.7.2.2.2.5.6 JADX 試験：cDMARD に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する RA 患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験

cDMARD に効果不十分な RA 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 QD、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。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、血液試料を 0 週（投与後 30 及び 90 分）、4 週（投与後 4～6 時間）、8 週（投与後 1 時間）並びに 12、20 及び 24 週（投与前）に、スパースサンプリング法により採取した。

結果及び結論：

cDMARD の治療効果が不十分な RA 患者 491 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 2853 点を母集団薬物動態解析に用いた。バリシチニブの薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を semi-mechanistic に CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表すことができた。ベースラインの MDRD-eGFR が 93 mL/min/1.73 m^2 の被験者の CL/F の代表値は 8.47 L/h と推定された（CL_r/F = 5.08 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.39 L/h）。バリシチニブ 2 mg 投与群の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値

（CV%）はそれぞれ 26.1 ng/mL（26.2%）及び 237 ng•h/mL（44.5%）であり、4 mg 投与群ではそれぞれ 51.3 ng/mL（25.7%）及び 449 ng•h/mL（47%）と推定された。eGFR が 42.1～206 mL/min/1.73 m^2 の範囲では、eGFR の低下に伴いバリシチニブ濃度が上昇し、腎機能は全身曝露量と強い関連性を示した。本試験における RA 患者のバリシチニブの薬物動態は、第 II 相試験の結果と一致した。

2.7.2.2.2.5.7 JADZ 試験：DMARD 未治療（又はほとんど未治療）の中等度から重度の活動性 RA 患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、実薬対照、第 III 相試験

MTX 未治療（又はほとんど未治療）の RA 患者 584 例（男性 159 例、女性 425 例）を対象に、バリシチニブ 4 mg QD 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。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、血液試料を 0 週（投与後 30 及び 90 分）、4 週（投与後 2～4 時間）、12 週（投与後 4～6 時間）、24 週（投与前及び投与後 1 時間）及び 32 週（投与前）に、スパースサンプリング法により採取した。

結果及び結論：

MTX 未治療（又はほとんど未治療）の RA 患者 370 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 2128 点を母集団薬物動態解析に用いた。バリシチニブの薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を semi-mechanistic に CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表すことができた。ベースラインの MDRD-eGFR が 93 mL/min/1.73 m^2 の被験者の CL/F の代表値は 7.8 L/h と推定された（CL_r/F = 4.64 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.16 L/h）。バリシチニブ 4 mg を QD 投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値（CV%）は、それぞれ 50.1 ng/mL（23.1%）及び 475 ng•h/mL（47.2%）と推定された。eGFR が 41～187 mL/min/1.73 m^2 の範囲では、eGFR の低下に伴いバリシチニブ濃度が上昇し、腎機能は、全身曝露量と強い関連性を示した。本試験における RA 患者のバリシチニブの薬物動態は、第 II 相試験の結果とほぼ一致した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、バリシチニブの薬物動態及び薬力学の重要な特徴を述べるために用いた試験結果及び解析結果を記載する。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、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、表 2.7.2.3-1）を実施した。このうち、Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Aanalysis を主要な解析とし、推奨用法・用量を裏付けるための根拠とした。

表 2.7.2.3-1 バリシチニブの薬物動態及び薬力学の検討に用いた試験一覧

Analysis	Population	Studies Included
Meta-PK Analysis	Healthy	JADE, JADF, JADM[a], JAGC, JAGG, JAGH, JAGO[a]
Phase 1/2a PopPK Analysis	Healthy and RA	JADE, JADF, JADL, JADB, JADC
Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis	RA	JADA, JADC, JADN[a], JADV[b], JADW[b], JADX[b], JADZ[b]

Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; RA = rheumatoid arthritis.
a 日本人を対象とした試験
b 日本人を含む第 III 相試験

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。Meta-PK Analysis を用いて、健康被験者にバリシチニブ 2 及び 4 mg を単回及び反復投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータの点推定値及びばらつきを算出した。反復投与時のデータは、2 mg 用量（JADE 試験）のみであった。2 及び 4 mg の用量からバリシチニブの薬物動態の用量比例性を評価した（第 2.7.2.3.1.1 項）。Meta-PK Analysis の詳細を付録第 2.7.2.5.5.1 項に示す。

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共変量の影響を、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。また、Phase 1/2a PopPK Analysis を用いて、RA 患者（JADB 及び JADC 試験）の薬物動態及び薬力学を、健康被験者（JADE、JADF 及び JADL 試験）と直接比較した。

Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis は、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 RA 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。本 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 RA 患者のデータが含まれた。以下の 5 項目を評価し、推奨用法・用量の設定根拠とするため、Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis を用いて母集団薬物動態解析及び薬物動態/薬力学解析を実施した。（1）RA 患者におけるバリシチニブの薬物動態（2）バリシチニブの薬物動態に重要な影響を及ぼす内因性及び外因性要因（3）RA 患者の薬物動態パラメータの被験者間変動（第 2.7.2.3.1.2 項）（4）日本人 RA 患者と外国人 RA 患者でのバリシチニブの薬物動態及び曝露量－反応関係の比較（5）主要な有効性の指標（ACR20/50/70 及び DAS28-hsCRP）及び安全性の指標（ヘモグロビン及び好中球数）に関する曝露量－反応関係。さらに、曝露量の四分位を用いて、ヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（$<1.2 \times 10^9$ cell/L）の発現割合に関する曝露量－反応関係も評価した（第 2.7.2.3.3.2.3 項）。Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis の結果を第 5.3.5.3 項に示す。

バリシチニブの薬力学は、JAK 阻害の薬力学的指標である STAT3 リン酸化レベルの阻害を指標とし、臨床薬理試験 3 試験（JADF、JADE 及び JADL 試験）のデータを用いて評価した（第 2.7.2.3.2 項）。

有効性、安全性及び推奨用量の設定根拠を第 2.7.2.3.4 項に示す。

2.7.2.3.1 バリシチニブの薬物動態プロファイル

2.7.2.3.1.1 健康被験者の薬物動態

第 I 相試験 7 試験の年齢 68 歳までの健康男性及び女性被験者 92 例のノンコンパートメント解析結果を併合した（Meta-PK Analysis、第 2.7.2.5.5 項）。Meta-PK Analysis の薬物動態パラメータは、各試験の結果とほぼ一致していた。

Meta-PK Analysis の主な薬物動態パラメータを用量別に表 2.7.2.3-2 に示す。AUC 及び C_{max} の被験者内変動は小さく（CV はそれぞれ 5.78%及び 13.9%）、いずれの用量でも被験者間変動は中程度（CV は 17.3%～26.1%）であった。

バリシチニブを QD 反復投与したとき、投与 2～3 回目に定常状態に達した。反復投与時の蓄積はわずかであり、C_{max} 及び AUC の累積係数はそれぞれ約 1.11 及び 1.15 であった（Meta-PK Analysis、付録表 2.7.2.5-29）。単回投与時のデータから反復投与時の薬物動態を予測可能であった。

健康被験者を対象とした JADF、JADE 及び JADL 試験のデータを、Phase 1/2a PopPK Analysis にも含めた（表 2.7.2.3-1）。ノンコンパートメント解析（Meta-PK Analysis）と母集団薬物動態解析（Phase 1/2a PopPK Analysis）で推定された健康被験者の薬物動態パラメータはほぼ一致したが、母集団薬物動態解析の $t_{1/2}$ は 10 時間と推定され、ノンコンパートメント解析の $t_{1/2}$ より約 3 時間長かった（表 2.7.2.3-4）。この差は、主に解析方法の違いによるものであると考えられた。ノンコンパートメント解析では最終投与時点と個々の被験者の情報に基づいているのに対して、母集団薬物動解析では全期間の薬物動態プロファイルと母集団の情報に基づいているため、母集団薬物動解析で算出した $t_{1/2}$（10 時間）の方が、健康被験者の $t_{1/2}$ をより正確に反映していると考えられた。

表 2.7.2.3-2 ノンコンパートメント解析による健康被験者のバリシチニブの薬物動態パラメータ（Meta-PK Analysis）

Dose		C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng/mL•h)	$t_{1/2}$ (hr)
2-mg Single dose	N	24	24	24	24
	Geometric Mean	19.7	1 (0.5 -3)	127	6.41
	Inter-subject variability (CV%)	26.1	NC	21.6	30.5
	Intra-subject variability (CV%)	NC	NC	NC	NC
	Inter-study variability (CV%)	18.0	NC	15.7	11.4
2-mg Multiple dose	N	8	8	8	8
	Geometric Mean	17.0	1.5 (1-2)	116[b]	8.35
	Inter-subject variability (CV%)	17.3	NC	20.9[b]	22.4
4-mg Single dose	N	68	68	68	68
	Geometric Mean	41.6	1 (0.5 -3)	275	7.03
	Inter-subject variability (CV%)	18.0	NC	21.8	15.5
	Intra-subject variability (CV%)	13.9	NC	5.78	6.71
	Inter-study variability (CV%)	18.0	NC	15.7	11.4

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from time zero to infinity; AUC_{τ} = area under the concentration versus time curve during a dosing interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV% = coefficient of variation; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}.

a Data presented are median with range

b Data is AUC_{τ} for multiple dose

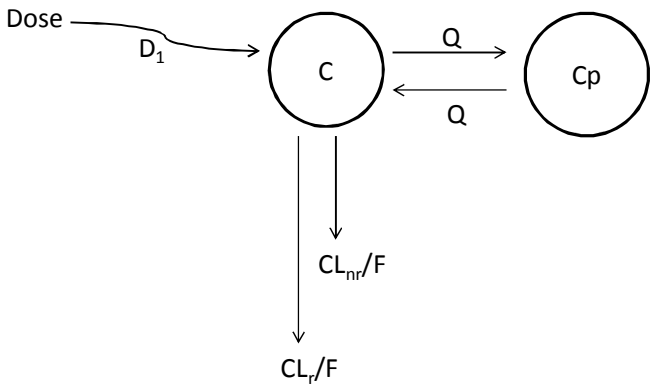
2.7.2.3.1.2 RA 患者の薬物動態

健康被験者及び RA 患者を対象に実施した第 I 相及び第 II 相試験 5 試験の経時的に採取した試料の血漿中濃度データを併合して初期の母集団薬物動態モデルを構築した（Phase 1/2a PopPK Analysis）。Phase 1/2a PopPK Analysis で構築したモデルに基づいて、第 II 相及び第 III 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態モデル（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）を構築した。

バリシチニブの薬物動態は、0 次吸収過程を仮定し、バリシチニブの CL/F を CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルによって適切に説明できた（図 2.7.2.3-1）。CL_r/F は MDRD 式で算出した eGFR に関連し、主に腎臓での濾過及び分泌を反映している。CL_{nr}/F は、主に肝臓での代謝に基づいているが腎臓での分泌も一部含まれる可能性がある。バリシチニブは主に腎臓を経由して排泄されることから、CL/F を

CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分けた母集団薬物動態モデル（Phase 1/2a PopPK Analysis 、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）を構築した。

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis では、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）が共変量として特定された。これらの影響を第 2.7.2.3.1.9 項に示す。



Abbreviations: C = baricitinib concentration in the central compartment; Cp = baricitinib concentration in the peripheral compartment; CL_r/F = apparent renal clearance; CL_{nr}/F = apparent nonrenal clearance; D_1 = absorption duration; Q = intercompartmental clearance; RA = rheumatoid arthritis.

図 2.7.2.3-1 RA 患者でのバリシチニブ経口投与時の母集団薬物動態モデル

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で算出した RA 患者の薬物動態パラメータ（推定値、表 2.7.2.3-3）は、各試験（第 II 相及び第 III 相試験）での母集団薬物動態解析の結果と同様であった（第 2.7.6 項）。

表 2.7.2.3-3 母集団薬物動態の最終モデル（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）で算出した RA 患者におけるバリシチニブの薬物動態パラメータ

Model Parameter (Unit)	Population Mean (%SEE)	Between Subject Variability[a] (%SEE)
Box-Cox transformation	0.0819 (49.5)	—
Absorption duration, D_1 (hr)	0.512 (2.71)	128 (5.78)
Absorption lag, LAG (hr)	0.145 (0.869)	—
Apparent renal clearance, CL_r/F (L/hr)	6.54 (3.21)	36.2 (8.21)
Apparent nonrenal clearance, CL_{nr}/F (L/hr)	2.39 (6.65)	43.6 (9.20)
Apparent central volume of distribution, V_1/F (L)	95.1 (1.68)	14.4 (13.5)
Intercompartmental clearance, Q (L/hr)	2.10 (3.78)	15.1 (FIX)
Apparent peripheral volume of distribution, V_2/F (L)	23.3 (5.58)	37.6 (19.3)
Covariate effect of change in MDRD-eGFR on CL_r/F[b]	0.00951 (5.36)	—
Covariate effect of body weight on V_1/F[c]	0.0108 (3.03)	—
Covariate effect of sex on V_1/F[c]	-0.124 (11.8)	—
Covariate effect of bESR on CL_r/F[b]	-0.00217 (20.2)	
Covariate effect of body weight on CL_r/F[b]	0.00894 (5.66)	
Covariance between CL_r/F and CL_{nr}/F[d]	0.101 (9.47)	—
Covariance between CL_r/F and V_1/F[d]	-0.00660 (97.4)	—
Proportional error[e]	0.427 (1.70)	—
Between-subject variability on residual error	—	41.1 (12.6)

Abbreviations: bESR = baseline erythrocyte sediment rate; CL_{nr}/F = apparent non-renal clearance; CL_r/F = apparent renal clearance; D_1 = absorption duration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EXP = exponential; FIX = fixed; hr = hour; IND = an indicator variable with a value of either 0 or 1 assigned for values of a dichotomous categorical covariate (for example, female or male); LAG = Absorption lag; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; PopPK = population pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; SEE = standard error of estimate; SQRT = square root; V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F = apparent peripheral volume of distribution; WTE = body weight at study entry.

a %CV = (SQRT(EXP(OMEGA(N))−1))*100%.

b CL_r/F =(Apparent renal clearance * EXP((bESR-40)* Covariate for bESR on CLr)*(1 + (WTE-74)*Covariate for body weight on CL_r/F)) *((baseline MDRD/93) + Covariate for change in MDRD eGFR on apparent eGFR-dependent clearance * (ΔMDRD)) where 93 is median MDRD eGFR in mL/min/1.73 m^2 from the Phase 1/2a PopPK Analysis since parameter estimates from the Phase 1/2a PopPK Analysis were used as PRIORs for the Primary Phase 2/3 PopPK Analysis; ΔMDRD = change in MDRD-eGFR from baseline.

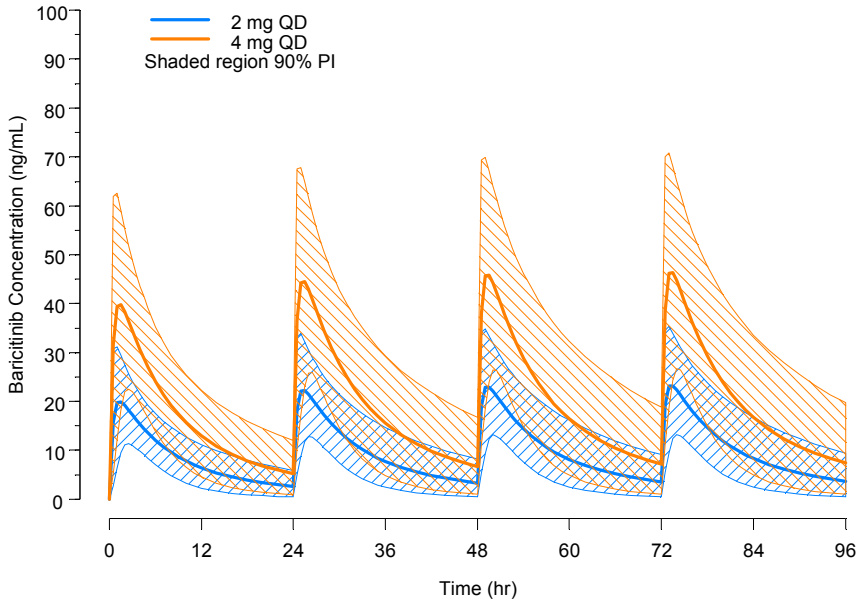
c V_1/F = apparent central volume of distribution * (1 + IND*Covariate for gender on V_1/F) *(1 + (WTE-74)*Covariate for body weight on V_1/F); where IND equals 1 for females and 0 for males; WTE is body weight at study entry; 74 is the median body weight in kg from the Phase 1/2a PopPK Analysis since parameter estimates from the Phase 1/2a Analysis were used as priors for the Primary Phase 2/3 PopPK Analysis.

d Covariance between ω^2.

e Standard deviation.

バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を QD 反復投与したときの定常状態の血漿中濃度推移を Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で推定し、その平均値（90%予測区間）を図 2.7.2.3-2 に

示す。RA 患者では、経口投与後バリシチニブは速やかに吸収され、投与約 1 時間後に C_{max} に達した後、血漿中濃度は二相性に低下し、$t_{1/2}$ は 12.5 時間であった（表 2.7.2.3-4）。また、母集団薬物動態の最終モデルは CL_r/F、CL_{nr}/F、V_1/F 及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V_2/F）で構成されるため、各被験者の CL/F 及び見かけの分布容積（V/F）を post hoc 推定し、その算術平均値及び被験者間変動を表 2.7.2.3-4 に示した。CL/F の被験者間変動は 34.3%であり、中程度のばらつきであった（表 2.7.2.3-4）。バリシチニブ 4 mg を QD 反復投与したとき、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で推定した $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値（CV%）は、それぞれ 53.4 ng/mL（21.8%）、6.91 ng/mL（91.8%）及び 477.6 ng•h/mL（40.7%）であった。



Abbreviations: PI = prediction interval; PopPK = population pharmacokinetics; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis.

図 2.7.2.3-2 RA 患者にバリシチニブ 2 及び 4 mg を反復投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

2.7.2.3.1.3 健康被験者と RA 患者の薬物動態の比較

健康被験者と RA 患者のデータを含む Phase 1/2a PopPK Analysis（母集団薬物動態解析）より、健康被験者と RA 患者のバリシチニブの薬物動態パラメータを比較した（表 2.7.2.3-4）。また、Meta-PK Analysis（ノンコンパートメント解析、健康被験者）と Primary Phase 2/3 PopPK Analysis（母集団薬物動態解析、RA 患者）の結果より、健康被験者と RA 患者のバリシチニブの薬物動態パラメータを比較した（表 2.7.2.3-4）。

表 2.7.2.3-4 ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析による健康被験者と RA 患者の薬物動態パラメータ（算術平均値）の比較（Meta-PK Analysis、Phase 1/2a PopPK Analysis 及び Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

	Healthy Subjects		Rheumatoid Arthritis Patients	
Study	Meta-PK (NCA)	Phase 1/2a[a] PopPK	Phase 1/2a[a] PopPK	Phase 2/3[a] PopPK
CL/F (L/hr)[b]	15.3 (20.6%)	17.3 (24%)	9.96 (53.3%)	9.42 (34.3%)
CL_r/F (L/hr)[c]	--	13.4	6.38	6.86
CL_{nr}/F (L/hr)	--	3.82	3.58	2.56
V_{ss}/F (L)[d]	152 (16.7%)	148 (24.8%)	121 (27.8%)	108 (19.3%)
V_1/F (L)[e]	--	116.4	94.9	85.2
V_2/F (L)	--	32.1	26.0	23.1
$t_{1/2}$ (h)	6.89 (11.7%)	10.0 (18.9%)	13.1 (30.3%)	12.5 (27.4%)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)[f]	232 (20.9%)	245 (25.3%)	489 (46.2%)	483 (40.8%) [477.6 (40.7%)][g]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)[f]	34 (17.3%)	36.5 (24.3%)	50.4 (24.4%)	53.3 (22.1%) [53.4 (21.8%)]g

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration time curve during one dosing interval at steady state; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; CL_{nr}/F = apparent nonrenal clearance; CL_r/F =apparent renal clearance; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; CV% = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; NCA = non-compartmental analysis; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics; QD = once daily; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in non-compartmental analysis; V_{ss}/F = apparent total volume of distribution; V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F = apparent peripheral volume of distribution.

a Estimates of CL/F and V/F terms from the PopPK Analysis were based on individual post-hoc estimates

b $CL/F = CL_{nr}/F + CL_r/F$

c Typical value with a baseline MDRD-eGFR of 93 mL/min/1.73 m^2

d $V_{ss}/F = V_1/F + V_2/F$

e Typical value for a 74 kg male

f For PopPK analyses, values were based on all patients in the respective analysis data set and a dose normalized to 4-mg QD.

g Values were based on patients who received 4-mg QD dose in Phase 3 studies only.

健康被験者と RA 患者の薬物動態の差を検討するため、CL/F を種々コンポーネントのクリアランスに分割して検討した。JADL 試験の腎機能が正常な健康被験者では、バリシチニブの尿中排泄量から算出した CL_r は 11.7 L/h であった。CL/F、CL_r 及び腎外クリアランス（CL_{nr}）、並びに CL_r のコンポーネントである腎糸球体濾過クリアランス（CL_r-filtration）及び腎尿細管分泌クリアランス（CL_r-secretion）の推定値を表 2.7.2.3-5 に示す。これらの結果から、CL_r-secretion は CL_r の約 2/3 に相当することが示唆され、健康被験者にプロベネシドを投与して腎トランスポーターである OAT3 を阻害したときに、CL_r が 11.0 L/h から 3.43 L/h に減少した JAGG 試験の結果と一致した（表 2.7.6.2.13-2）。

JADL 試験の様々な程度の腎機能障害を有する被験者（非 RA 患者）では、CL_r-filtration 及び CL_r-secretion はいずれも減少した。CL_{nr}（おそらく代謝によるクリアランス）は、腎機能障害の重症度がいずれの被験者でもほぼ一定（約 2.3 L/h）であった。

表 2.7.2.3-5 腎機能障害別のクリアランス（JADL 試験）

Renal function	MDRD-eGFR mL/min/ 1.73 m^2	Estimated CL/F (L/h)	Measured CL_r (L/h)	Estimated CL_{nr}[a] (L/h)	Measured C_rCL (L/h)	Estimated CL_r-filtration[b] (L/h)	Estimated CL_r-secretion[c] (L/h)
Healthy	104.2	18	11.7	2.52	8.06	4.03	7.67
Mild	73.3	12.8	7.99	2.12	4.76	2.38	5.61
Moderate	42.3	8.35	4.06	2.54	3.47	1.735	2.325
Severe	20.6	4.43	1.2	2.30	1.94	0.97	0.23

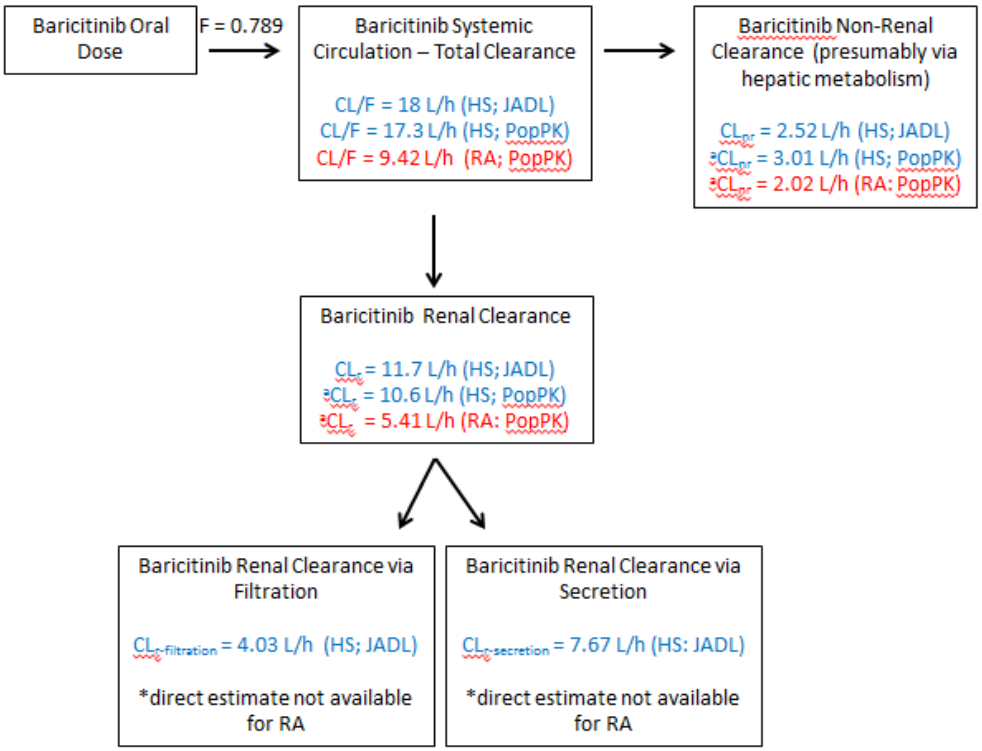
Abbreviations: CL/F= total apparent clearance; CL_r = renal clearance, CL_{nr} = nonrenal clearance; C_rCL = creatinine clearance; MDRD= modified diets in renal disease.

a calculated as the difference between CL (with an F = 0.789 for baricitinib) and CL_r

b calculated based on C_rCL and a fraction unbound of 0.5

c calculated as the difference between CL_r and CL_r-filtration

健康被験者［JADL 試験（表 2.7.2.3-5）及び Phase 1/2a PopPK Analysis］並びに RA 患者（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）における CL/F 及び各コンポーネントのクリアランスを図 2.7.2.3-3 に示す。JADL 試験及び Phase 1/2a PopPK Analysis で得た健康被験者の CL/F、CL_r 及び CL_{nr} の推定値は同程度であった。RA 患者では、健康被験者と比較して CL_r が約 50%減少したが、CL_{nr} に顕著な変化はみられなかった。



Abbreviations: CL/F = apparent clearance, CL_r = renal clearance; CL_r-filtration = renal glomerular filtration CL; CL_{nr} = nonrenal clearance; CL_r-secretion = renal tubular secretion CL; F = oral bioavailability; HS = healthy subjects; PopPK = population pharmacokinetics; RA = rheumatoid arthritis patients.
The typical estimates for the clearance from the population PK models were based on an MDRD eGFR of 93 mL/min/1.73 m^2
[a] PopPK numbers for CL_{nr} and CL_r were corrected for bioavailability of 0.789.

図 2.7.2.3-3 健康被験者（JADL 試験及び Primary Phase 1/2a PopPK Analysis）及び RA 患者（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）における バリシチニブのクリアランスの比較

RA 患者で CL_r が低いことは、免疫学的炎症、及び RA 患者に一般的に処方される薬剤（NSAIDs 及び DMARD など）の腎毒性によって腎機能が低下していることと関連している可能性が考えられた（Pathan and Joshi 2004、Galesić et al. 2009）。加えて、一般的に、MDRD-eGFR の推定精度には限界があり、例えば体重が極端に重い又は軽いなどの患者では、MDRD-eGFR は実際の GFR より過小又は過大評価をすることがある。本比較の対象である被験者の MDRD-eGFR の範囲は、健康被験者で 63.1～148 mL/min/1.73 m^2、RA 患者で 28.8～222 mL/min/1.73 m^2 と RA 患者で広いため、実際の GFR よりも過小又は過大評価をしている可能性がある。これらが RA 患者で CL_r が低く推定されたことの一因と考えられた。しかしながら、CL/F は血漿中バリシチニブ濃度によって推定されるため、CL/F の推定値には影響しないと考えられた。

健康被験者の V_{ss}/F（Phase 1/2a PopPK：148 L）は、RA 患者（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis：108 L）と比較してわずかに高く（表 2.7.2.3-4）、この原因は主に体重の差

［RA 患者（中央値：73.3 kg）と比較して健康被験者で重い（中央値：77.1 kg）］によるものと考えられた。CL/F 及び V_{ss}/F の健康被験者と RA 患者の差を反映して、RA 患者の $t_{1/2}$（算術平均値：12.5 時間）は、健康被験者（算術平均値：10 時間）より約 25%長かった。

2.7.2.3.1.4 吸収

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（JAGM 試験、第 2.7.1.2.2 項）。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、t_{max} の中央値は約 1 時間（範囲：0.5～3 時間）であった（Meta-PK analysis 及び Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。空腹時投与と比較した低脂肪食摂取後投与での、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値（90%信頼区間）の低下はそれぞれ 14%（11%～17%）及び 11%（3%～18%）であり、t_{max}（中央値）の延長は 0.13 時間であった（JAGO 試験、第 2.7.1.2.3 項）。したがって、低脂肪食によるバリシチニブの薬物動態への影響はないと考えられた。同様に、高脂肪・高カロリー食も、バリシチニブの薬物動態に対して意味のある影響を及ぼさなかった（JADH 試験、第 2.7.1.3.3 項）。なお、RA 患者を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相試験では、バリシチニブ投与について食事のタイミングを規定しなかった。

2.7.2.3.1.5 分布

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それぞれ 49～50%及び 53～57%であった。$AUC_{(0-12)}$及び C_{max} の血漿中総放射能に対する全血中総放射能の幾何平均値の比はいずれも 1.14 であったことから、バリシチニブ関連物質が血球に移行することが示唆された。

RA 患者にバリシチニブを経口投与したときの V_{ss}/F は 108 L であった（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。被験者間変動は 19.3%であり、中程度であった（表 2.7.2.3-4）。これらの値は、第 II 相及び第 III 相試験の各試験で得られた V_{ss}/F とおおむね一致していた。RA 患者の V_{ss}/F は、健康被験者と比較してやや（27%）低かった。静脈内投与時の V_{ss} の幾何平均値（CV%）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（JAGM 試験）。

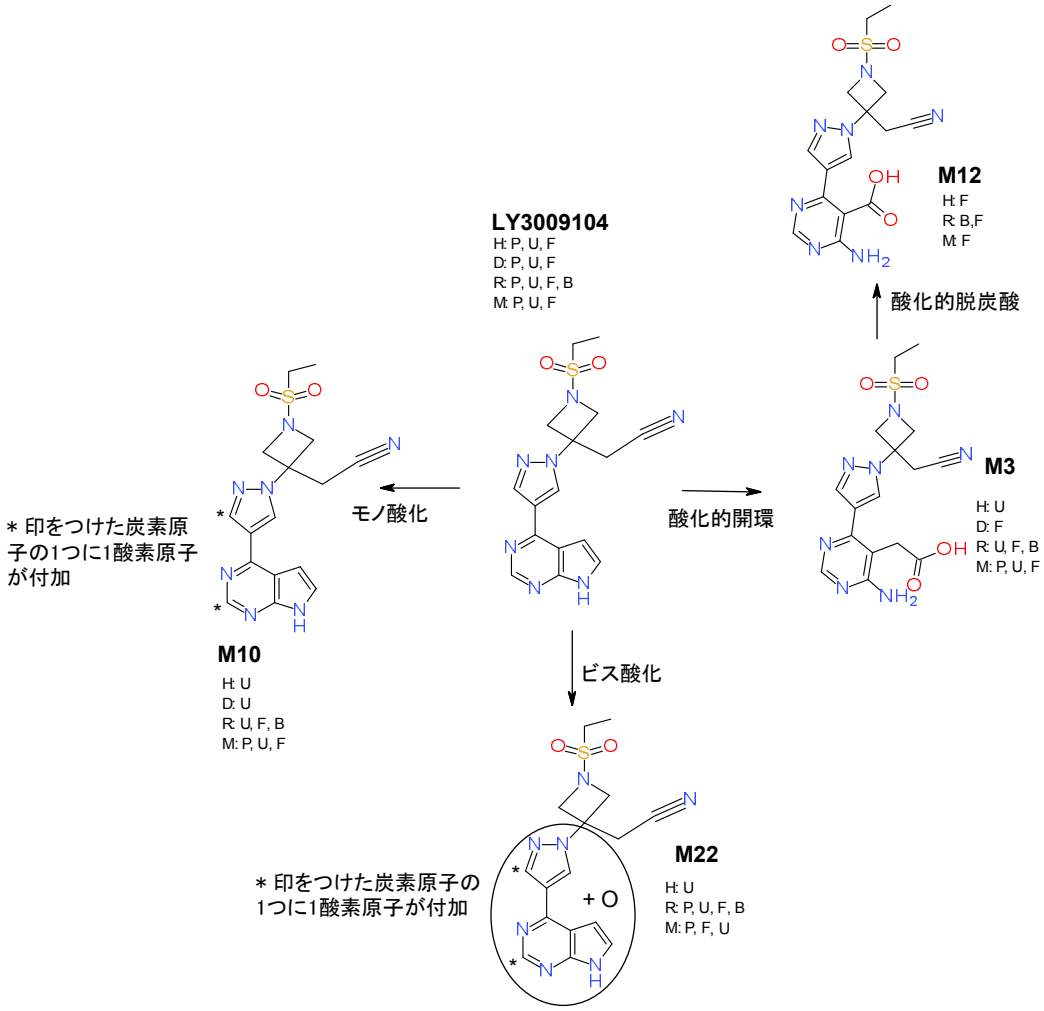
バリシチニブがヒト胎盤を通過するか否かは不明である。しかし、^{14}C-バリシチニブ 25 mg/kg を妊娠ラットに投与したとき、母動物と胎児の両方の組織中に放射能が広く分布したため、^{14}C-バリシチニブは胎盤を介して胎児に移行することが確認された（8283896 試験、第 2.6.4.4.4 項）。

バリシチニブがヒトの乳汁中に分泌されるか否かも不明である。しかし、^{14}C-バリシチニブ 25 mg/kg を授乳中の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。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（8283896 試験、第

2.6.4.6.4 項）。これらの結果から、^{14}C-バリシチニブは授乳中ラットの乳汁中に分泌されることが確認された。

2.7.2.3.1.6 代謝

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝に CYP3A4 が関与することが示された（第 2.7.2.2.1.3.1 項）JADE 試験での探索的評価及び JADG 試験での放射性同位元素を用いた評価の結果、バリシチニブは速やかに吸収され、代謝はほとんどされなかった。血漿中に定量可能な代謝物は認められず、代謝された ^{14}C-バリシチニブの割合は、全クリアランスの 10%未満であった。尿中に投与量の約 5%（平均値）に相当する 3 種類の微量代謝物（酸化体）が同定され、糞中には投与量の約 1%（平均値）に相当する 1 種類の微量代謝物（酸化体）が同定された。ヒト尿中及び糞中に排出されたバリシチニブのすべての代謝物は、毒性試験に使用した動物種（マウス、ラット、イヌ；第 2.6.4.5.2 項）のいずれか 1 種類以上で確認された。バリシチニブの推定代謝経路を図 2.7.2.3-4 に示す。また、動物で認められた代謝物の一覧を表 2.6.5.9.B に示す。



略語: B = 胆汁; D = イヌ; H = ヒト; F = 糞; M = サル; P = 血漿; R = ラット; U = 尿.

図 2.7.2.3-4 ヒト及び非臨床試験の動物での結果から推定されるバリシチニブ（LY3009104）の代謝経路

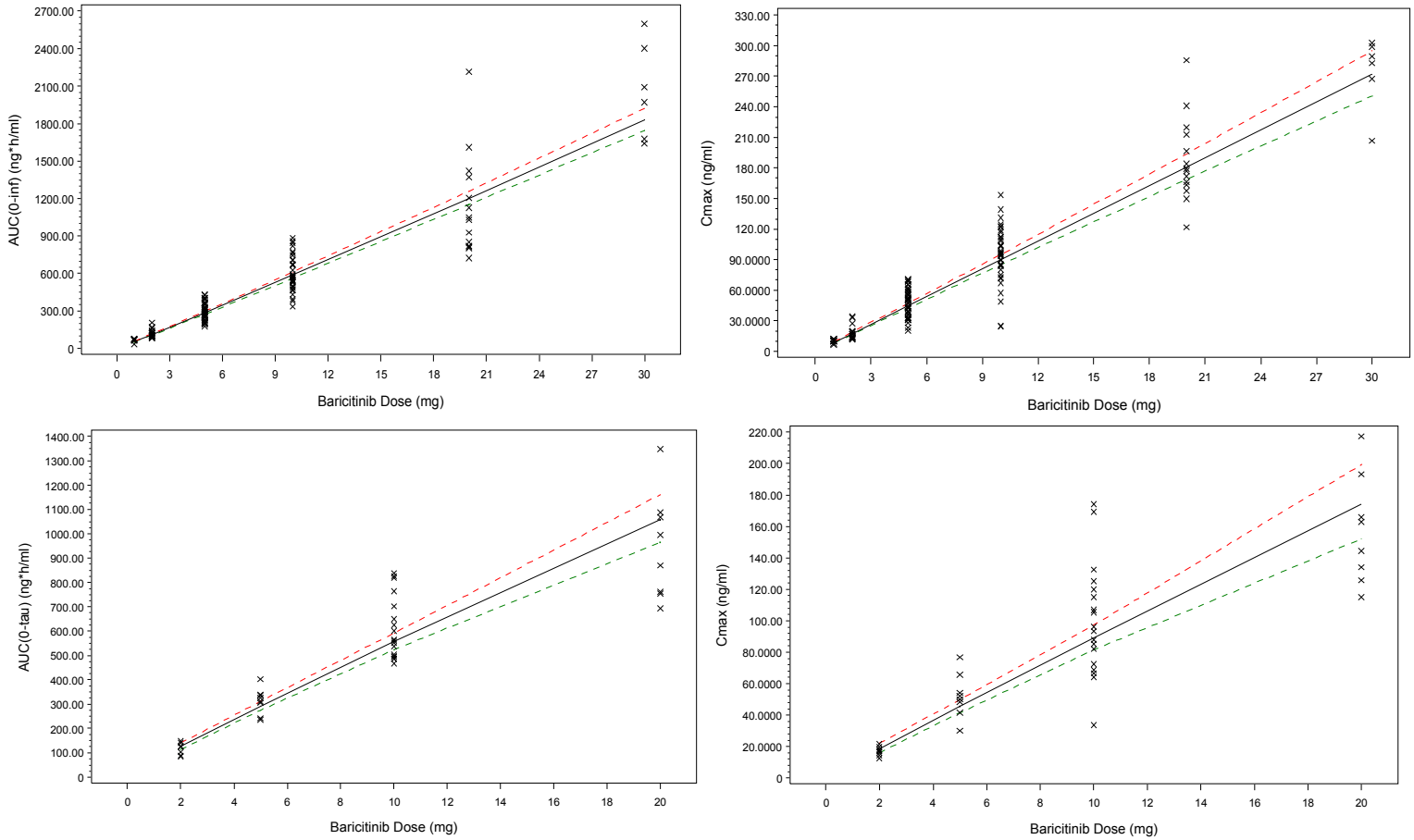
2.7.2.3.1.7 排泄

バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であった。ヒトに ^{14}C-バリシチニブを投与した JADG 試験の結果、単回経口投与後に ^{14}C-バリシチニブが約 95%回収された（尿中：約 75%、糞中：約 20%）。尿中の大半は未変化体であり、投与 0～48 時間後に投与量の 69%が尿中に未変化体として排泄された。

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。RA 患者の CL/F の推定値は 9.42 L/h（CL_r/F：6.86 L/h、CL_{nr}/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（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis、表 2.7.2.3-4）。RA 患者の CL/F は、健康被験者と比較して約 46%低かった。RA 患者の $t_{1/2}$（算術平均値：12.5 時間）は、健康被験者（算術平均値：10.0 時間）と比較して約 25%長かった。

2.7.2.3.1.8 用量比例性及び投与期間に対する非依存性

健康被験者にバリシチニブ 1～30 mg を単回投与したとき、バリシチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値は、ほぼ用量に比例して増加した（JADF、JADE 及び JADO 試験）（図 2.7.2.3-5）。投与量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.02（0.89～1.18）及び 1.13（1.07～1.20）であった。バリシチニブ 1～40 mg を単回投与したときの曝露量は、用量比をわずかに下回って増加した。バリシチニブ 2～20 mg を反復投与したとき、投与量で標準化した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.93（0.73～1.19）及び 0.84（0.71～0.99）であり、定常状態のバリシチニブの曝露量の増加の程度は用量比をわずかに下回ることが示された（JADE 試験）。バリシチニブを広範囲な用量で投与したときに認められたこの用量比例性からの若干の逸脱は、臨床的に重要ではないと考えられた。



Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-\tau)}$ = area under the concentration versus time curve during a dosing interval; C_{max} = maximum observed drug concentration.

図 2.7.2.3-5 単回投与時（上図）及び反復投与時（下図）の用量比例性（左図：AUC、右図：C_{max}）

低用量（2～4 mg）のバリシチニブ投与時の用量比例性を Meta-PK Analysis で検討した結果、バリシチニブの曝露量は各試験で得られた結果と一致し、用量が 2 倍になると曝露量も約 2 倍に増加した。バリシチニブ 2 及び 4 mg 投与時の投与量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ の幾何平均値の比（4 mg/2 mg）（90%信頼区間）は、それぞれ 0.90（0.613～1.31）及び 1.02（0.758～1.37）であり、低用量（2～4 mg）の範囲でバリシチニブの薬物動態が用量比例性を示すことが確認された（第 2.7.2.5.5.2.2 項）。

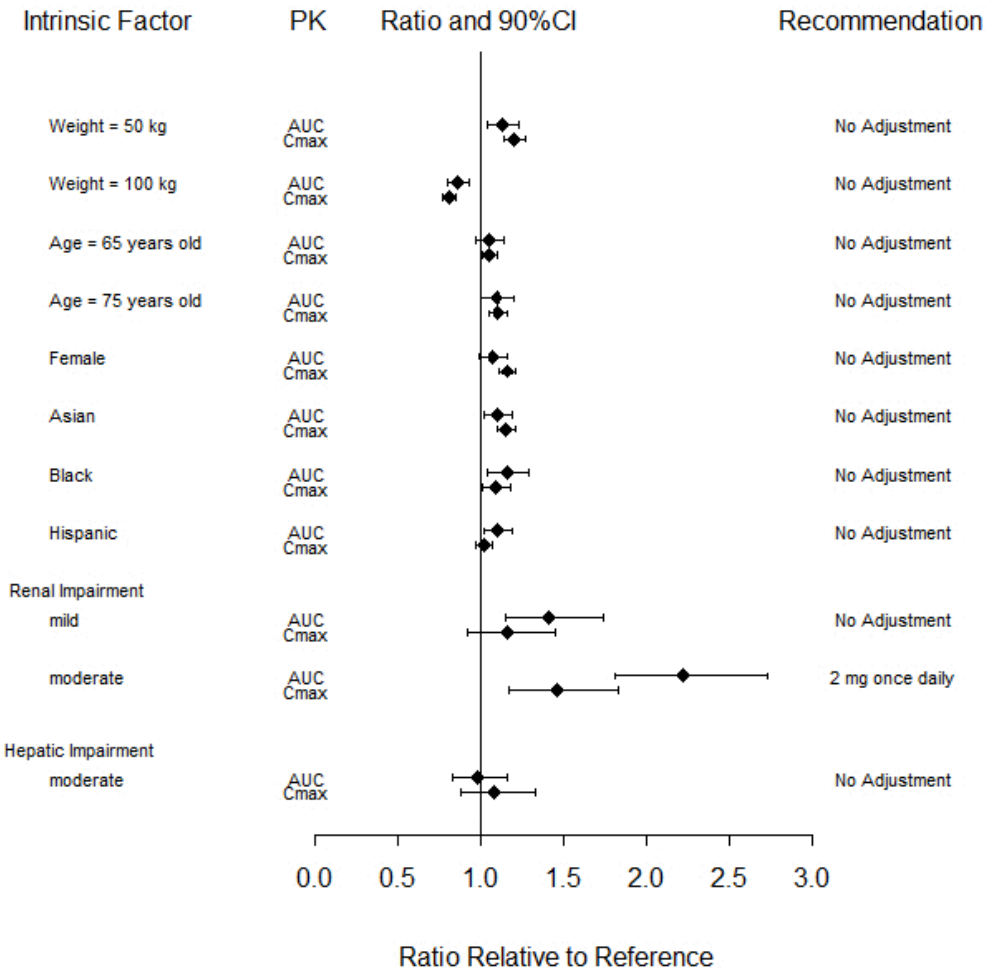
Primary Phase 2/3 PopPK Analysis の結果、用量はバリシチニブのクリアランスに対する有意な共変量ではなく、検討した範囲の用量（1～20 mg）でバリシチニブの薬物動態は線形性を示した。投与期間もバリシチニブのクリアランスに対する有意な共変量ではなく、単回投与時及び反復投与時の薬物動態モデルは線形クリアランスで記述されたため、バリシチニブの薬物動態は投与期間による影響を受けないことが示された。以上より、バリシチニブを長期間投与しても薬物動態パラメータに影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.1.9 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

以下の方法を用いて、バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因を検討した。

- 内因性要因を検討するための個々の臨床薬理試験（ノンコンパートメント解析）
- RA 患者を対象とした試験で得たデータを用いた母集団薬物動態解析（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

特別な患者集団でのバリシチニブの薬物動態を評価し、用量調整が必要かどうかを個々の臨床薬理試験のノンコンパートメント解析及び Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で検討した。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結果を本項に要約し、その概要を図 2.7.2.3-6 に示す。



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics.
Data of renal and hepatic impairment are from Study JADL, JAGC, respectively, and others are from Primary Phase 2/3 PopPK Analysis.
Reference values for weight, age, gender, and race comparisons are 70 kg, 54 years, male, and White, respectively; reference groups for renal and hepatic impairment are subjects with normal renal and hepatic function, respectively. Hepatic impairment data shown has been adjusted for renal function.

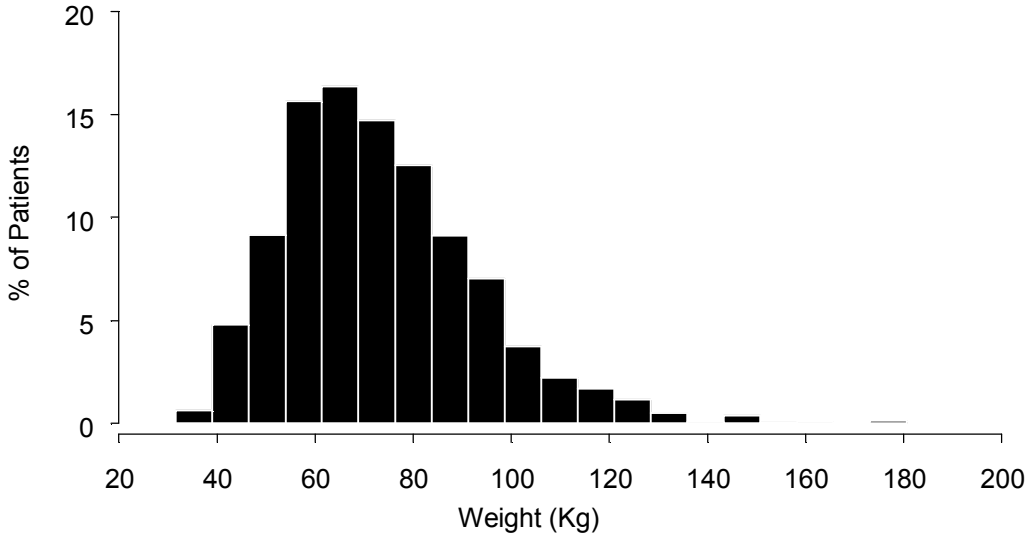
図 2.7.2.3-6 バリシチニブの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼす内因性要因の検討

2.7.2.3.1.9.1 年齢

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で検討した結果、年齢は、検討した範囲（19～83 歳）で、RA 患者のバリシチニブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.1.9.2 体重

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で検討した結果、体重は V_1/F 及び CL_r/F に対する統計学的に有意な共変量として特定された。体重（実測値）の範囲は 32～181 kg であり、10 パーセンタイル、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルは、それぞれ 50.6、58.8、70、84.4 及び 98.9 kg であった（図 2.7.2.3-7）。

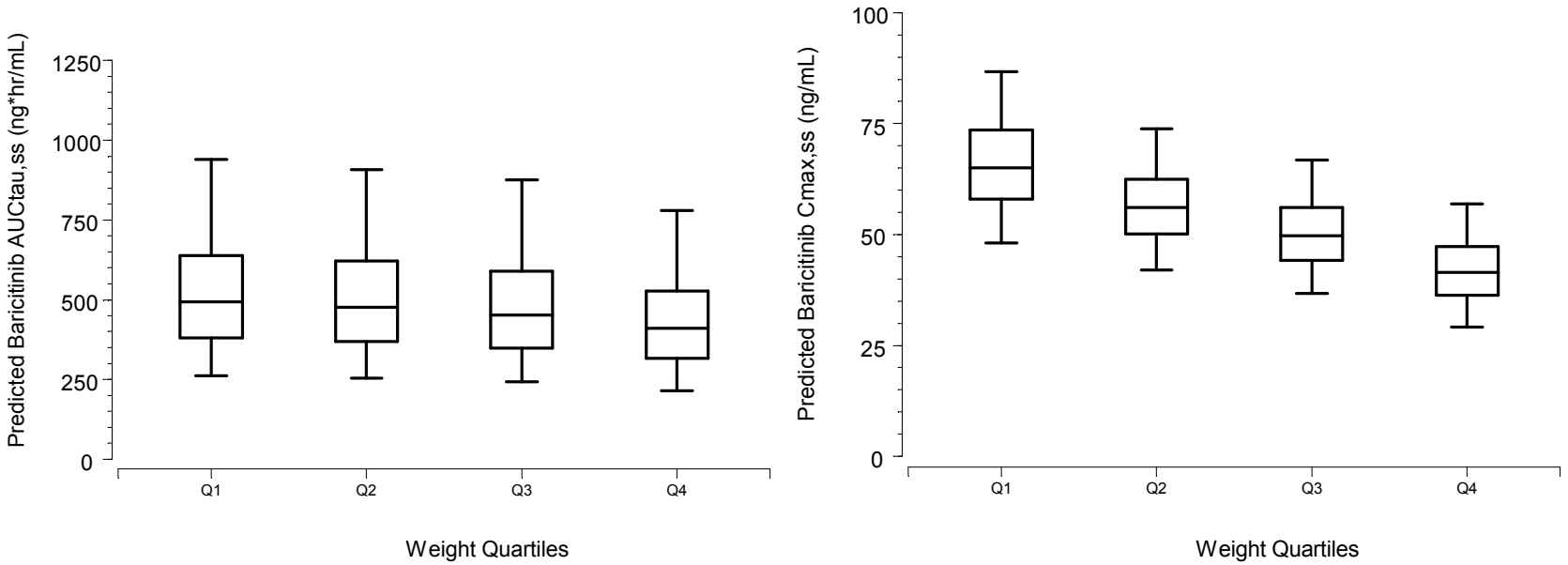


Abbreviations: PK = pharmacokinetics.

図 2.7.2.3-7 体重分布のヒストグラム（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

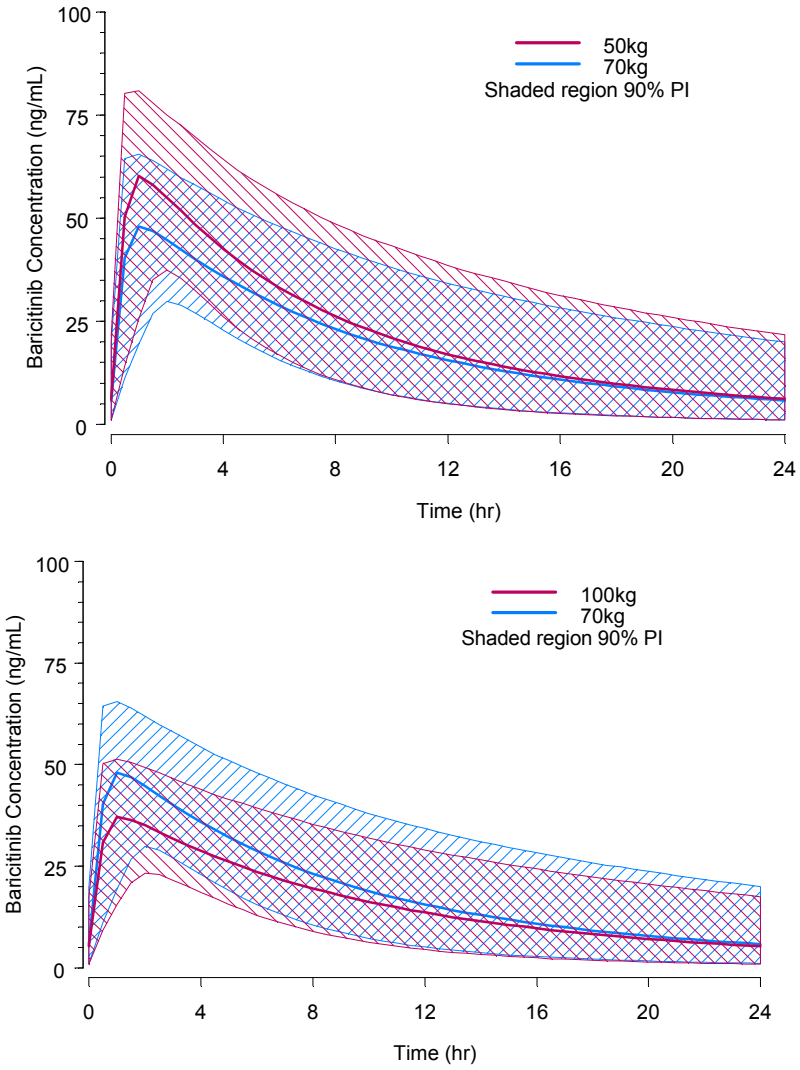
体重は V_1/F 及び CL_r/F いずれの薬物動態パラメータに対しても統計学的に有意な共変量として特定されたが、その影響の程度は小さかった。体重が 10 kg 増加するに伴い、V_1/F 及び CL_r/F はそれぞれ 10.0 L 及び 0.58 L/h 増大した。図 2.7.2.3-8 に示すように、体重の増加に伴い C_{max} が低下する傾向が認められたが、体重の各四分位間でバリシチニブの曝露量の分布は大きく重なっていた。各患者のバリシチニブの血漿中濃度をモデルから推定した結果、「体重が 10 パーセンタイル（50 kg）」及び「90 パーセンタイル（100 kg）」の RA 患者の血漿中濃度の大部分は、「体重が中央値（70 kg）」の RA 患者の血漿中濃度の 90%予測区間に含まれた。したがって体重が軽い（50 kg）患者と体重が重い（100 kg）患者の血漿中濃度は、大部分の患者と同程度の範囲内にあると推測された（図 2.7.2.3-9）。「体重が中央値（70 kg）」に対する「体重が 10 パーセンタイル（50 kg）」及び「90 パーセンタイル（100 kg）」患者の AUC の差は 14%未満であり、C_{max} の差は 20%未満であった（図 2.7.2.3-6）。

バリシチニブの薬物動態に及ぼす体重の影響を検討した上記の結果より、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（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。



Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics.
Note: Q = quartile; the median (range) weight of each quartile for is 52 (32 to 59) kg for Q1, 65 (59 to 70) kg for Q2, 77 (70 to 84) kg for Q3 and 96 (84 to 181) kg for Q4.

図 2.7.2.3-8 バリシチニブの薬物動態に及ぼす体重の影響の箱ひげ図（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）



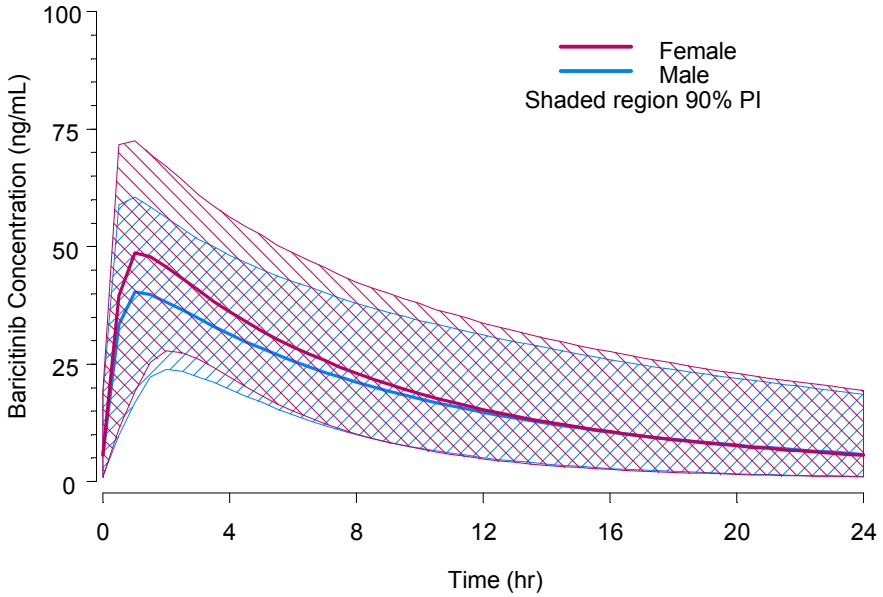
Abbreviations: PI = prediction interval; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis.
Note: solid lines and shaded areas represent the median and 90% prediction interval for concentrations, respectively. 50 kg, 70 kg, and 100 kg represent the 10th percentile of the population weight, population median, and the 90th percentile of the population weight.

図 2.7.2.3-9 RA 患者における血漿中バリシチニブ濃度の時間推移の体重別の比較（4 mg QD 投与の定常状態）（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

2.7.2.3.1.9.3 性別

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共変量として特定されたが、その影響は小さかった。腎機能、体重及び bESR をそろえた男性及び女性被験者の V_1/F はそれぞれ 95.1 及び 83.3 L であり、男性と比較して女性で約 11.8 L 小さかった。性別はクリアランスに影響せず、分布容積のみに影響するため、性別の影響は AUC ではなく、主に C_{max} に認められた。母集団薬物動態の最終モデルを用いてシミュレーションした結果、血漿中バリシチニブ濃度の 90%予測区間は、男性と女性で大きく

重なっていた（図 2.7.2.3-10）。腎機能の差を考慮したとき、AUC 及び C_{max} の男性と女性の差は、それぞれ 7%及び 16%であった（図 2.7.2.3-6、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。



Abbreviations: QD = once daily.

図 2.7.2.3-10 RA 患者における血漿中バリシチニブ濃度の時間推移の男女別の比較（4 mg QD 投与の定常状態）

2.7.2.3.1.9.4 人種及び民族

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis を用いて、人種及び民族の影響を検討した。解析には、白人（46.5%）、黒人/アフリカ系アメリカ人（3%）、アジア人（26%）、ヒスパニック（18.6%）、アメリカ先住民（5%）及びその他（1%）が含まれた。人種及び民族の間での薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の幾何平均値の比はほぼ 1 であり、人種及び民族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ないと考えられた（図 2.7.2.3-6、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。以下に、日本人と外国人の薬物動態の比較結果を記載する。

2.7.2.3.1.9.4.1 日本人と外国人の薬物動態の比較

- 日本人健康被験者と外国人健康被験者の薬物動態の比較

バリシチニブを単回及び反復経口投与したときのバリシチニブの薬物動態を、日本人健康被験者（JADM 試験）と外国人健康被験者（JADE 及び JADF 試験）で比較した。

バリシチニブ 2～14 mg を日本人健康被験者に単回投与したとき、$AUC_{(0-\infty)}$を指標としたバリシチニブの全身曝露量は用量に比例して増加した（JADM 試験）。この傾向は、外国人健康被験者にバリシチニブ 1～10 mg を単回投与した結果（JADF 試験）と同様であった（表 2.7.2.3-6）。C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、日本人と比較して外国人でそ

れぞれ 29%及び 19%低かったが、AUC、C_{max}、CL/F 及び V_z/F の範囲は日本人と外国人で大きく重なっていた（図 2.7.2.3-11）。体重で標準化した CL/F 及び V_z/F は、日本人と外国人で同程度であった（図 2.7.2.3-12）。以上より、日本人健康被験者と外国人健康被験者のバリシチニブの薬物動態の差は、体重に由来すると考えられた。

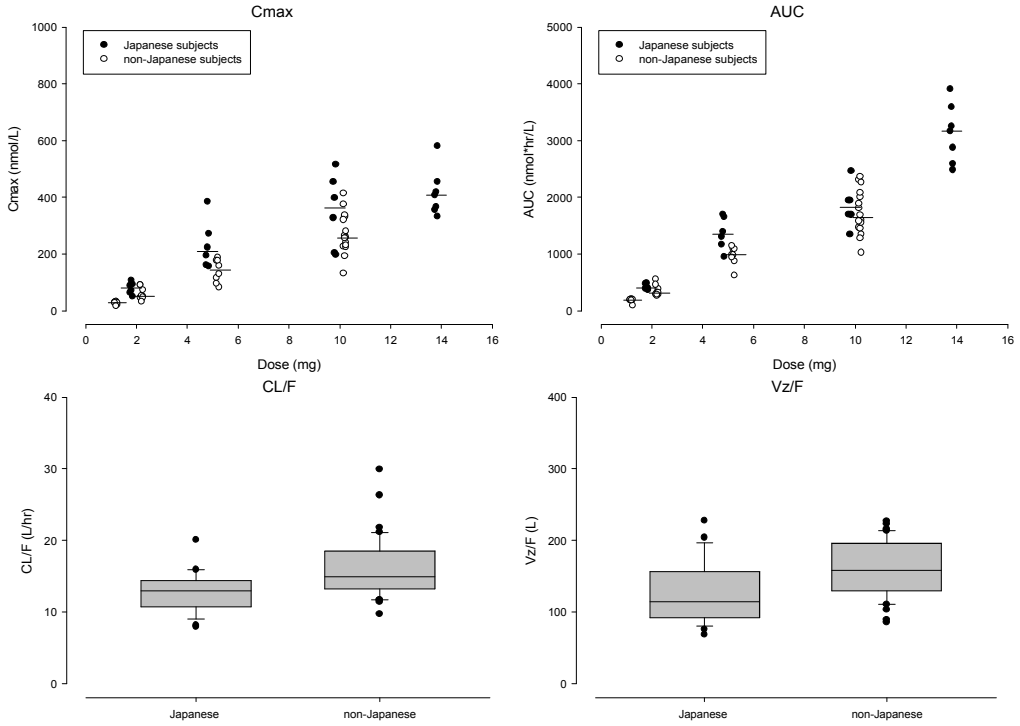
健康被験者にバリシチニブ 10 mg を 10 日間 QD 反復投与したとき、日本人の定常状態の全身曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、732 ng•h/mL、JADM 試験）は、外国人（542 ng•h/mL、JADE 試験）と比較してやや高い傾向が認められたが、日本人と外国人の安全性プロファイルに顕著な差は認められなかった。$AUC_{0-\tau}$の累積係数（定常状態と初回投与時の比）の幾何平均値は、最大で日本人で 1.16 及び外国人で 1.13 であり、同程度であった。

表 2.7.2.3-6 単回経口投与時の薬物動態パラメータの日本人（JADM 試験）と外国人（JADF 試験）の比較

Parameter	Japanese				Non-Japanese			
	2 mg (N=6)	5 mg (N=6)	10 mg (N=6)	14 mg (N=7)	1 mg (N=8)	2 mg (N=9)	5 mg (N=8)	10 mg (N=16)
C_{max}[a]	28.3	81.7	121	152	9.73	20.2	50.1	96.6
(ng/mL)	(29)	(35)	(43)	(19)	(21)	(38)	(29)	(26)
$AUC_{(0-\infty)}$[a]	156	494	672	1140	64.6	126	354	628
(ng•h/mL)	(11)	(22)	(20)	(17)	(21)	(28)	(17)	(23)
t_{max}[b]	1.00	1.00	1.25	1.00	1.0	1.0	1.3	1.3
(h)	(0.5, 2.0)	(0.5, 1.0)	(0.5, 2.0)	(0.5, 2.1)	(1.0, 1.5)	(1.0, 3.0)	(1.0, 2.0)	(1.0, 4.0)
$t_{1/2}$[c]	5.2	6.8	6.4	8.5	5.7	6.9	8.3	7.1
(h)	(3.9, 6.3)	(5.7, 7.8)	(4.4, 9.9)	(7.0, 11)	(3.8, 8.9)	(4.0, 11)	(7.1, 11)	(5.1, 9.6)

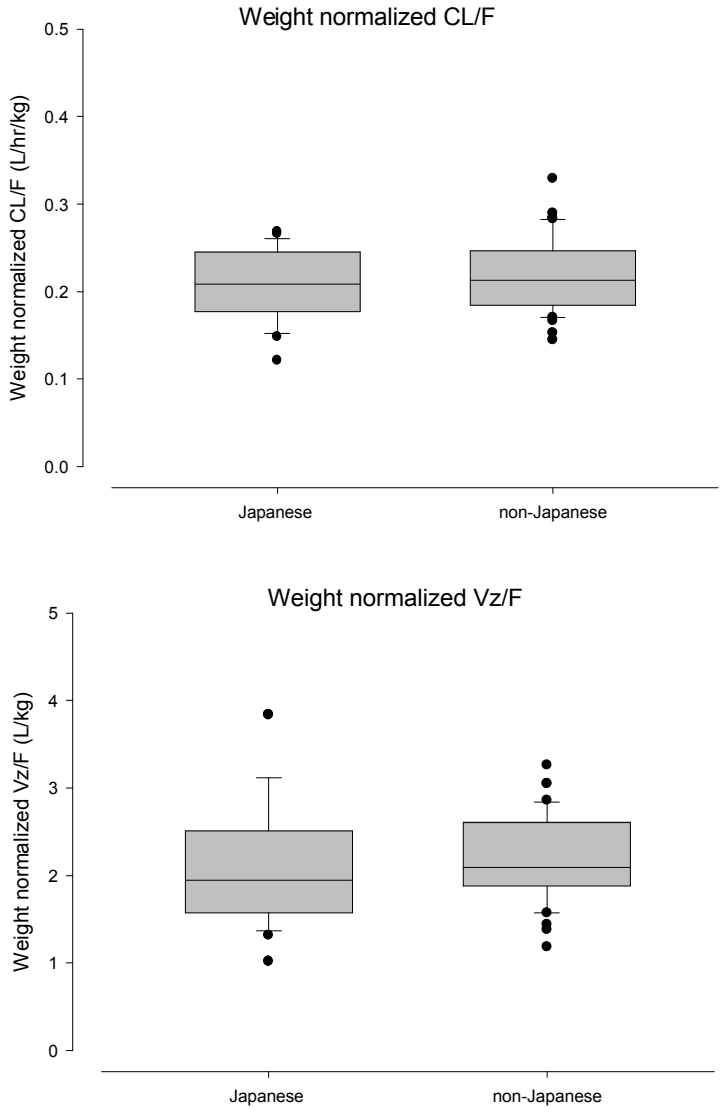
Abbreviations: C_{max} = maximum observed drug concentration; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady-state; CV = coefficient of variation; [a] Geometric Mean (CV%); [b] Median (range); [c] Geometric mean (range).

Source: 付録表 2.7.2.5-1, 付録表 2.7.2.5-3



Japanese; n=25 (2 mg: n=6, 5 mg: n=6, 10 mg: n=6, 14 mg: n=7)
non-Japanese; n=41 (1 mg : n=8, 2 mg : n=9, 5 mg: n=8, 10 mg: n=16)
AUC in the figures represents $AUC_{(0-\infty)}$
The middle line in each box plot represents the median; the top and bottom margins of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to the 90th and 10th percentiles; data points outside the whiskers represent potential outliers. The horizontal bar in each jitter plot represents the median.

図 2.7.2.3-11 単回経口投与時の薬物動態パラメータの日本人（JADM 試験）と外国人（JADF 試験）の比較



Japanese ; n=25, dose 2~14 mg
non-Japanese; n=41, dose 1~10 mg
The middle line in each box plot represents the median; the top and bottom margins of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to the 90th and 10th percentiles; data points outside the whiskers represent potential outliers.

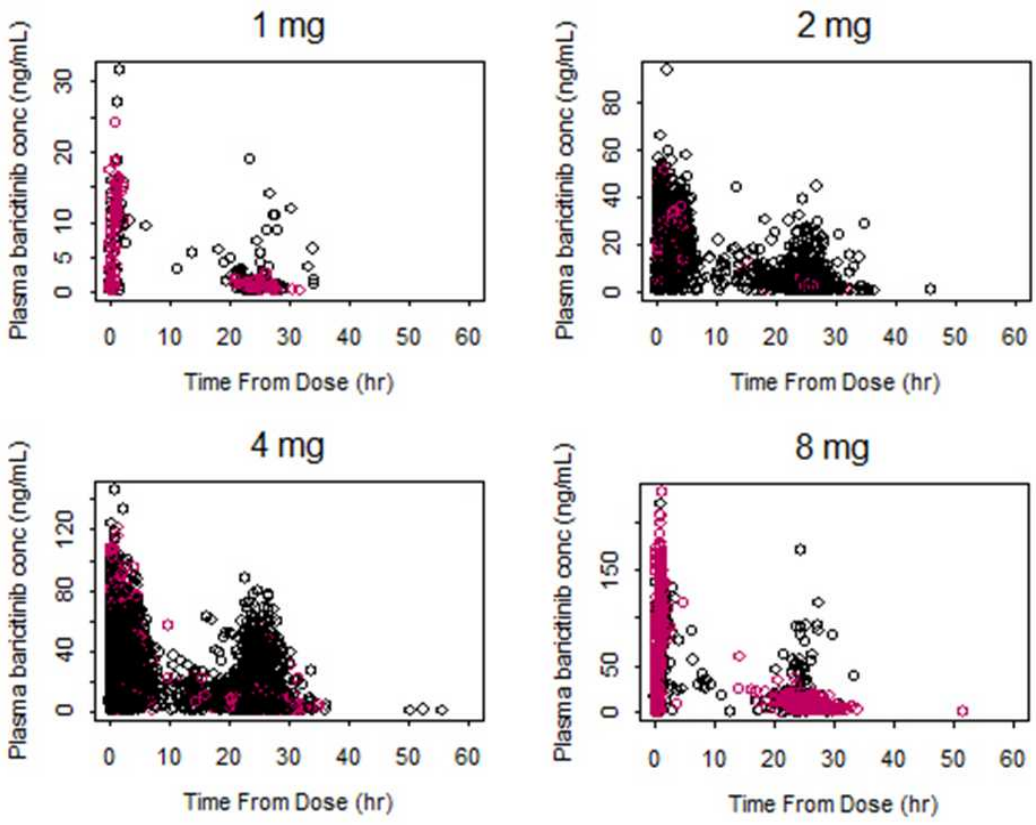
図 2.7.2.3-12 体重で標準化した単回経口投与時の CL/F 及び V_Z/F における日本人（JADM 試験）と外国人（JADF 試験）の比較

- 日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の薬物動態の比較

第 IIb 相 JADN 試験のデータセットを用いて母集団段薬物動態解析（JADN PopPK Analysis）を実施し、日本人 RA 患者の薬物動態パラメータを推定した。第 IIb 相 JADA 試験のデータセットを用いて母集団段薬物動態解析（JADA PopPK Analysis）を実施し、外国人 RA 患者の薬物動態パラメータを推定した。両試験の母集団薬物動態の最終モデルは共に、0 次吸収過程を仮定し、CL/F を CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された（第 2.7.2.2.2.5.3 項、第 2.7.2.2.2.5.2 項）。日本人 RA 患者

の CL/F の推定値は 11.05 L/h（CL_r/F = 7.53 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.52 L/h）、外国人 RA 患者の CL/F の推定値は 9.67 L/h（CL_r/F = 5.68 L/h 及び CL_{nr}/F = 3.99 L/h）であり、いずれの患者集団でも腎機能は全身曝露量と強い関連性を示した。母集団薬物動態解析の結果、日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者共に、性別及び体重が V_1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定された。しかし、これらの共変量が、V_1/F に与える影響は軽微であり、臨床的に影響を及ぼす因子でないと考えられた（第 2.7.2.3.1.9.2 項、第 2.7.2.3.1.9.3 項）。以上、日本人 RA 患者の薬物動態パラメータに外国人 RA 患者との顕著な違いは認められなかった。

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis に用いた血漿中バリシチニブ濃度（実測値）を日本人 RA 患者と外国人 RA 患者で比較した。日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者にバリシチニブ 1～8 mg を QD 投与したときの血漿中バリシチニブ濃度の分布は各用量で重なっており、両患者集団に違いは認められなかった（図 2.7.2.3-13）。



Abbreviations: conc = concentration; QD = once daily. In these plots, black open circles are non-Japanese data, and red open circles are Japanese data.

図 2.7.2.3-13 日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者にバリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を QD 投与したときの血漿中濃度（実測値）の比較

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis によって推定した日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-7 に示す。Post hoc により推定された日本人 RA 患者及

び外国人 RA 患者における $C_{max,ss}$ の算術平均値は、それぞれ 59.1 ng/mL 及び 52.5 ng/mL、$AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値はそれぞれ 431 ng•h/mL 及び 492 ng•h/mL であった。全体的に、日本人 RA 患者の薬物動態パラメータは外国人 RA 患者と同程度であった。

表 2.7.2.3-7 母集団薬物動態解析による日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の薬物動態パラメータ（算術平均値）の比較（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

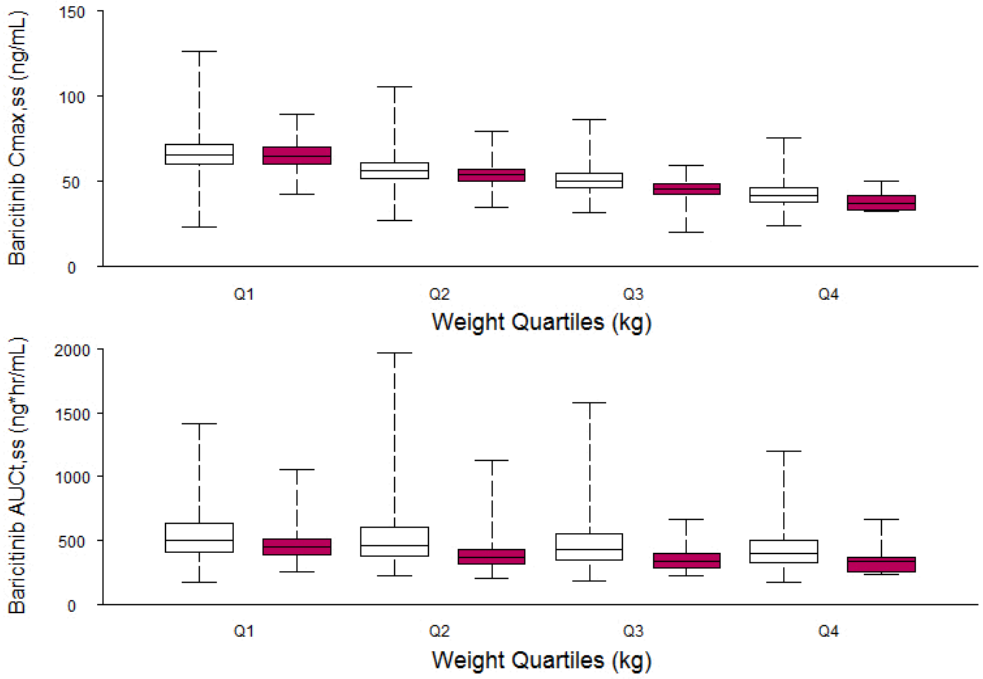
Parameter Description [a]	Japanese Arithmetic Mean (CV%)	Non-Japanese Arithmetic Mean (CV%)
CL_r/F (L/hr)	7.44 (32.8%)	6.75 (39.9%)
CL_{nr}/F (L/hr)	2.63 (20.9%)	2.55 (30.6%)
V_1/F (L)	70.6 (21.2%)	87.9 (23.4%)
Q (L/hr)	2.09 (0.615%)	2.09 (0.584%)
V_2/F (L)	22.9 (4.51%)	23.2 (3.42%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL) [b]	59.1 (19.4%)	52.5 (22.4%)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•h/mL) [b]	431 (32.2%)	492 (41.5%)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; CL_{nr}/F = apparent non-eGFR-dependent clearance; CL_r/F = apparent eGFR-dependent clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; h = hour; Q = Intercompartmental clearance; V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F= apparent peripheral compartment volume of distribution.

[a]: Values are summarized by individual posthoc estimates,

[b]: Exposure estimates are based on QD doses normalized to 4 mg

バリシチニブの曝露量に対する体重の影響を、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者で比較した（図 2.7.2.3-14）。体重の各四分位群において、C_{max} の分布及び $AUC_{\tau,ss}$ の分布は日本人と外国人 RA 患者の間で大きく重なっていた。そのため、バリシチニブの曝露量に対する体重の影響に、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の間で臨床的に意味のある差はないと考えられた。

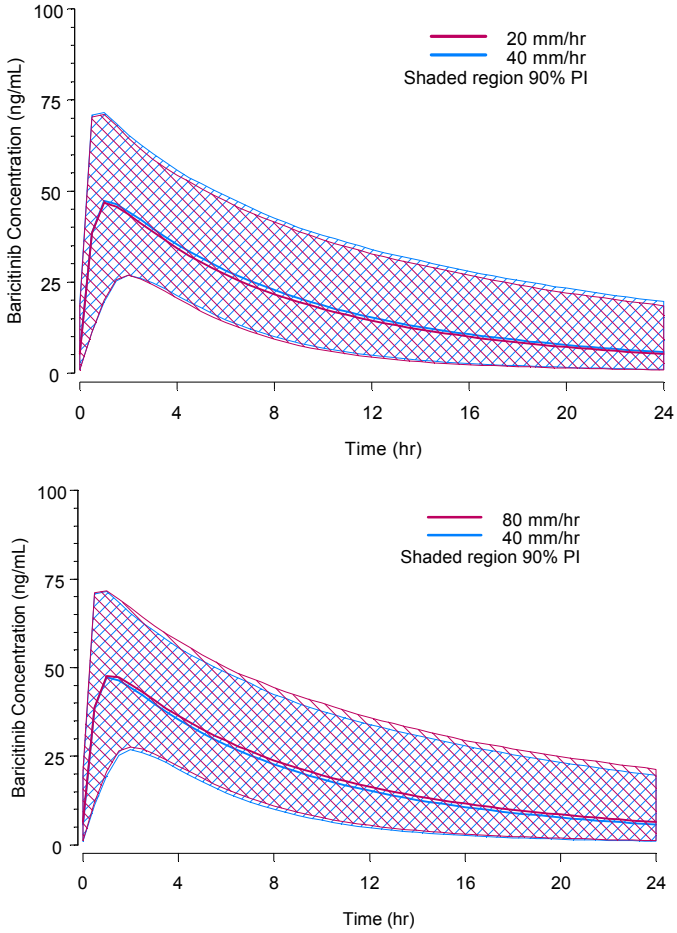


Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = peak concentration at steady state; PopPK/PD = population pharmacokinetic pharmacodynamic; Q = quartile; the median (range) weight of each quartile for is 52 (32 to 59) kg for Q1, 65 (59 to 70) kg for Q2, 77 (70 to 84) kg for Q3 and 96 (84 to 181) kg for Q4. In these plots, white boxes are non-Japanese data, and red open boxes are Japanese data.

図 2.7.2.3-14　日本人 RA 患者と外国人 RA 患者におけるバリシチニブの薬物動態に及ぼす体重の影響の箱ひげ図（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

2.7.2.3.1.9.5　ベースライン時の赤血球沈降速度

bESR（RA の疾患進行度の指標）は、CL_r/F に対する統計学的に有意な共変量として特定された。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（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）（図 2.7.2.3-15）。



Abbreviation: bESR = baseline erythrocyte sedimentation rate; PI = prediction interval; PopPK = population pharmacokinetics; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis.
bESR of 20, 40, and 80 mm/hr are the 10th percentile, 90th percentile, and median of the population.

図 2.7.2.3-15 RA 患者における bESR 別の血漿中バリシチニブ濃度の時間推移（4 mg QD 投与時の定常状態）（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

2.7.2.3.1.9.6 腎機能障害

バリシチニブは主に腎臓を介して排泄されるため、腎機能障害によりクリアランスが変化し、バリシチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性が考えられた。したがって、腎機能障害がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を、臨床薬理試験（JADL 試験）とその後に実施した第 II 相及び第 III 相試験から評価した。結果を以下に記載する。

2.7.2.3.1.9.6.1 JADL 試験

JADL 試験では、MDRD-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/min/1.73 m^2）、中等度（MDRD-eGFR：30～<60 mL/min/1.73 m^2）及び重度（MDRD-eGFR：15～<30 mL/min/1.73 m^2）の被験者、並びに血液透析を要する 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。その結果、腎機能の悪化に伴いバリシチニブの CL_r が減少し AUC が増加し

たが、C_{max}は上昇しなかった。この傾向は、MDRD-eGFR が約 60 mL/min/1.73 m^2未満で顕著に認められた（第 2.7.2.2.2.2.1 項、表 2.7.2.2-6）。

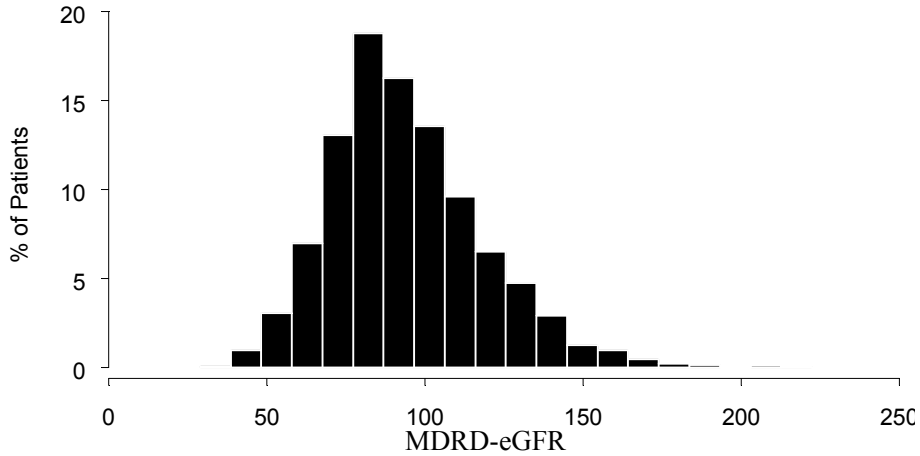
2.7.2.3.1.9.6.2 第 III 相試験における用量調整

第 III 相試験では、バリシチニブ 2 及び 4 mg を QD 投与した。以下に示す用量調整基準に従い、腎機能障害の重症度に応じてバリシチニブの用量を調整した。用量調整基準は、JADL 試験、Phase 1/2a PopPK Analysis 及び第 IIb 相 JADA 試験の薬物動態データに基づくバリシチニブの曝露量のシミュレーション結果に基づき設定した。

- 腎機能障害が軽度の被験者（MDRD-eGFR：60～<90 mL/min/1.73 m^2）：
  用量調整は不要である。
- 腎機能障害が中等度の被験者（MDRD-eGFR：30～<60 mL/min/1.73 m^2）：
  正常な腎機能を有する被験者にバリシチニブ 4 mg を QD 投与したときの曝露量に相当する 2 mg を QD 投与し、この用量を超えないこと。
- MDRD-eGFR：40 mL/min/1.73 m^2未満の被験者：
  第 III 相試験の対象から除外した。第 III 相試験では、試験開始後に eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2未満となった被験者はバリシチニブの投与を中止した。

2.7.2.3.1.9.6.3 Primary Phase 2/3 PopPK Analysis

バリシチニブの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis を用いて確認した。Primary Phase 2/3 PopPK Analysis には、広範囲な腎機能の被験者データ（N=2403、MDRD-eGFR：中央値 90.8 mL/min/1.73 m^2、範囲 28.8～222 mL/min/1.73 m^2）が含まれた（図 2.7.2.3-16）。



Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; popPK = population pharmacokinetics.

図 2.7.2.3-16 MDRD-eGFR の分布（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

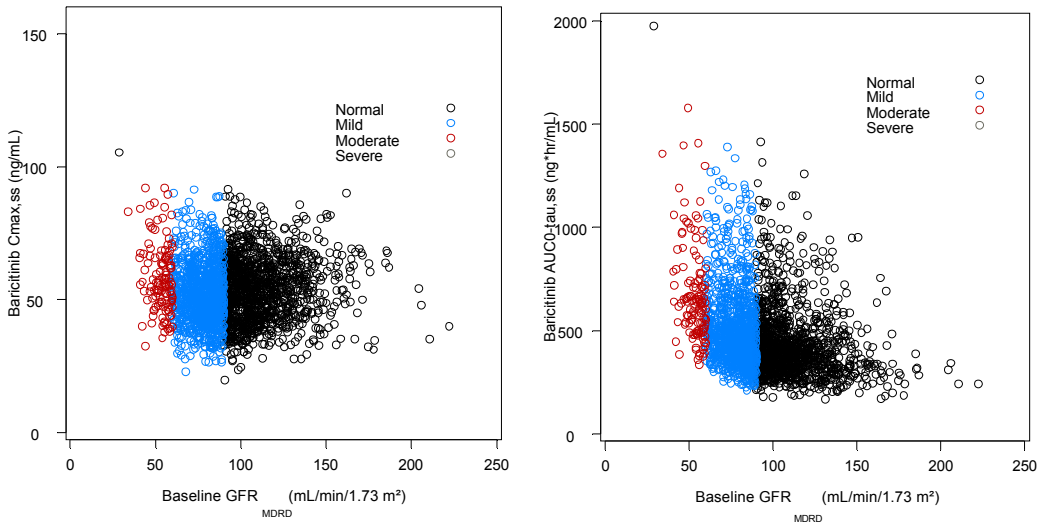
RA 患者を対象とした Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で、腎機能障害が軽度及び中等度の RA 患者と腎機能が正常の RA 患者の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比（幾何平均値）を算出した（表 2.7.2.3-8）。その結果、RA 患者において、腎機能が正常な患者に対する軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.30（1.06～1.73）及び 1.62（1.37～2.14）であり、$C_{max,ss}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.08（1.00～1.17）及び 1.17（1.10～1.28）であった。腎機能障害の影響は主に AUC に認められ、C_{max} には認められなかった（図 2.7.2.3-17）。

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で検討した結果、RA 患者のバリシチニブの薬物動態に及ぼす MDRD-eGFR の影響は、腎機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象とした JADL 試験の結果（非 RA 患者、図 2.7.2.2-4）と比べて小さかった。この結果は、RA 患者では、バリシチニブのクリアランスの中で、CL_r が健康被験者と比較して低いことと一致していた（第 2.7.2.3.1.3 項）。

表 2.7.2.3-8 $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の腎機能障害が軽度及び中等度の RA 患者と腎機能が正常な RA 患者の比（幾何平均値）（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

Renal impairment group	MDRD-eGFR (mL/min/1.73 m²)	Median Ratio (90% CI) for $AUC_{\tau,ss}$	Median Ratio (90% CI) for $C_{max,ss}$
Mild	60-<90	1.30 (1.06 – 1.73)	1.08 (1.00 – 1.17)
Moderate	30-<60	1.62 (1.37 – 2.14)	1.17 (1.10 – 1.28)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration time curve during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; PopPK = population pharmacokinetics RA = rheumatoid arthritis.



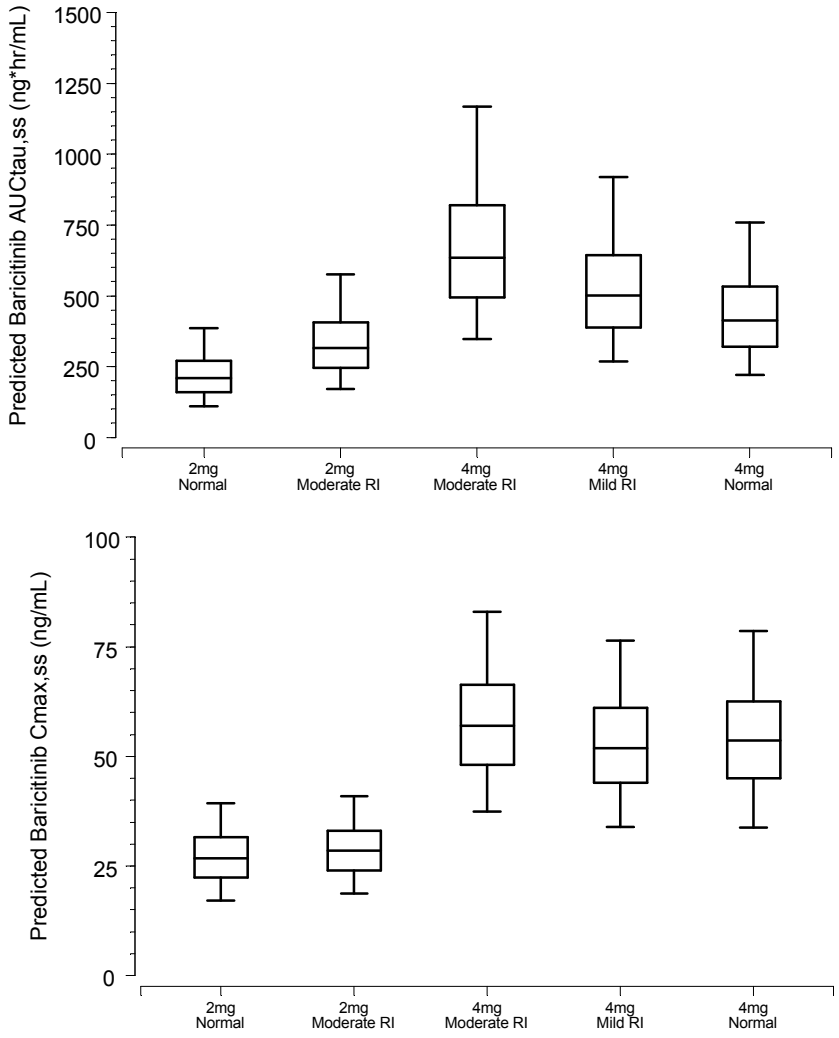
Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; $AUC_{\tau,ss}$ = AUC during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; GFR = glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; QD = once daily.
Note: $AUC_{\tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ were based on all patients in the Primary Phase 2/3 PopPK Analysis with doses normalized to 4-mg QD.

図 2.7.2.3-17 $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ と MDRD-eGFR の関係
（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で、軽度及び中等度の腎機能障害を有する RA 患者にバリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 投与した場合の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の推定値を、腎機能が正常の RA 患者と比較した（図 2.7.2.3-18）。4 mg QD 投与では、$C_{max,ss}$ は腎機能障害（正常、軽度及び中等度）の程度にかかわらず同程度であり（図 2.7.2.3-18、下図）、$AUC_{\tau,ss}$ の範囲は、腎機能が正常及び軽度の腎機能障害を有する患者で大きく重なっていた（図 2.7.2.3-18、上図）。また、中等度の腎機能障害を有する患者のバリシチニブの用量を 4 mg QD から 2 mg QD に減量したとき、バリシチニブの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、腎機能が正常の患者に 4 mg QD 投与したときよりやや低く、2 mg QD 投与したときより高かった。したがって、中等度の腎機能障害（MDRD-eGFR：30～<60 mL/min/1.73 m^2）を有する RA 患者に、安全性の観点からバリシチニブを 2 mg QD 投与することは妥当であり、有効性の観点からも 2 mg QD 投与によって第 III 相試験で有効性が得られた曝露量を維持できると判断した（第 2.7.3.4.4 項）。

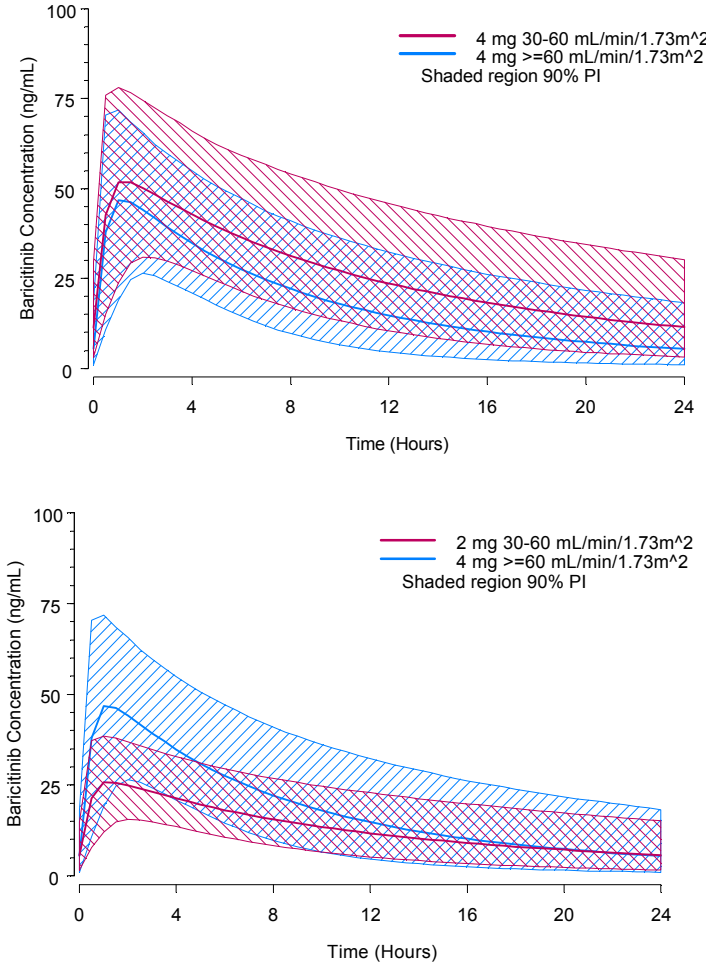
中等度の腎機能障害を有する RA 患者にバリシチニブ 2 又は 4 mg QD 投与したときの血漿中濃度推移を、腎機能が正常及び軽度の腎機能障害を有する RA 患者にバリシチニブ 4 mg QD 投与したときと比較した（図 2.7.2.3-19）。中等度の腎機能障害を有する患者にバリシチニブを投与したときの血漿中濃度推移は、腎機能が正常及び軽度の腎機能障害を有する患者にバリシチニブ 4 mg QD 投与したときと比較して、4 mg QD 投与時でやや高く、2 mg QD 投与時で低かった。

以上の結果に基づき、軽度の腎機能障害を有する RA 患者には、用量調整は不要であり、中等度の腎機能障害を有する患者では、QD 用量として 2 mg を超えないことを推奨する。また、重度の腎機能障害を有する患者又は ESRD 患者にはバリシチニブを投与しないことが望ましい。



Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration time curve during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; RI = renal impairment.
Note: Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles.

図 2.7.2.3-18 バリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 投与したときの腎機能別の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比較（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）



Abbreviations: PI = prediction interval.

図 2.7.2.3-19 腎機能別の血漿中濃度の時間推移の比較［上図：中等度の腎機能障害を有する RA 患者と正常及び軽度の RA 患者の比較（4 mg QD 投与）、下図：中等度の腎機能障害を有する RA 患者（2 mg QD 投与）と正常及び軽度の RA 患者（4 mg QD 投与）の比較（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

2.7.2.3.1.9.7 肝機能障害

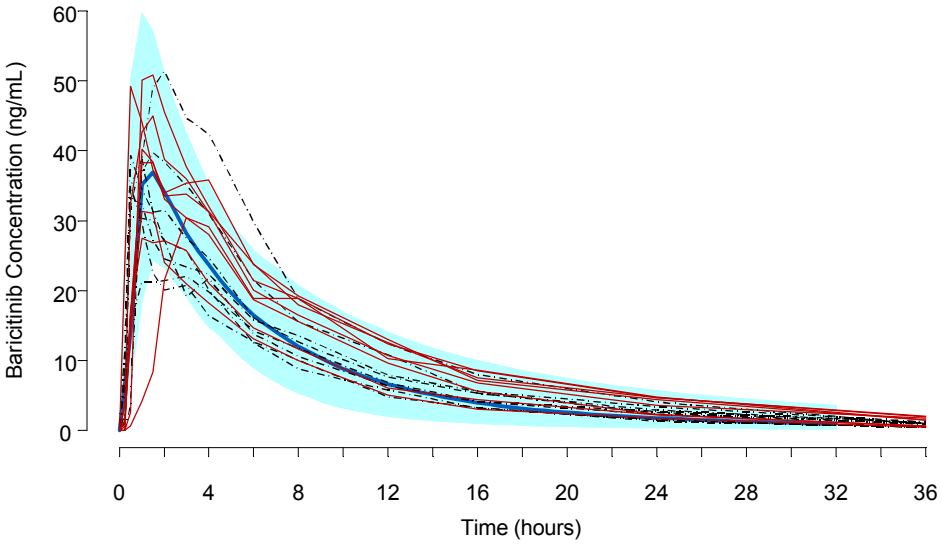
バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であるが、ヒト組換え CYP を用いた in vitro 試験での予備的検討の結果、バリシチニブは CYP3A4 により代謝される可能性が示唆された。臨床薬理試験（JAGC 試験）で、中等度の肝機能障害（Child-Pugh B に基づく重症度分類）を有する被験者のバリシチニブの薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較した。第 III 相試験では、重度の肝機能障害を有する被験者は除外した。なお、肝機能障害を有する被験者の安全性の結果を第 2.7.6.2.9 項に示す。

JAGC 試験の結果、腎機能で補正した $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（中等度の肝機能障害を有する被験者/肝機能が正常な被験者）はほぼ 1 であり、90%信頼区間は影

響なしと判断される基準（0.8～1.25）の範囲内であった。したがって、中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の全身曝露量に、臨床的に意味のある差がないことが示された。

JAGC 試験の肝機能が正常及び中等度の肝機能障害を有する個々の被験者の血漿中濃度推移（実測値）を、Phase 1/2a PopPK/PD Analysis［3 試験（JADE、JADF 及び JADL 試験）の 4 mg 投与時のデータ］の肝機能が正常な健康被験者の血漿中濃度推移（推定値）と比較した。その結果、JAGC 試験（肝機能が正常及び中等度の肝機能障害を有する被験者）の血漿中濃度は、Phase 1/2a PopPK/PD Analysis（健康被験者）の血漿中濃度の 90%予測区間の範囲内にあり、肝機能はバリシチニブの薬物動態に影響しないことが示された（図 2.7.2.3-20）。

さらに、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis で、肝機能検査値のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT：中央値 20.6 U/L、範囲 4～175 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST：中央値 20.4 U/L、範囲 5～97 U/L）及び総ビリルビン（中央値 6.0 μM、範囲 2～35.9 μM）が薬物動態に及ぼす影響を検討するため、共変量解析を実施した。その結果、ALT、AST 及び総ビリルビンはバリシチニブの薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが示された。



Abbreviations: PI = prediction interval; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics.
Note: Blue line and blue shaded area are the population mean and corresponding 90% PI in healthy subjects; red and black lines are for individual patients from the moderate hepatic impairment and normal control group, respectively, in Study JAGC.

図 2.7.2.3-20 血漿中バリシチニブ濃度の時間推移における肝機能が正常及び中等度の肝機能障害を有する被験者（JAGC 試験）と健康被験者（Phase 1/2a PopPK Analysis）の比較

中等度の肝機能障害によるバリシチニブの薬物動態への影響は認められず、軽度から中等度の肝機能障害を有する RA 患者にバリシチニブの用量調整は不要と判断した

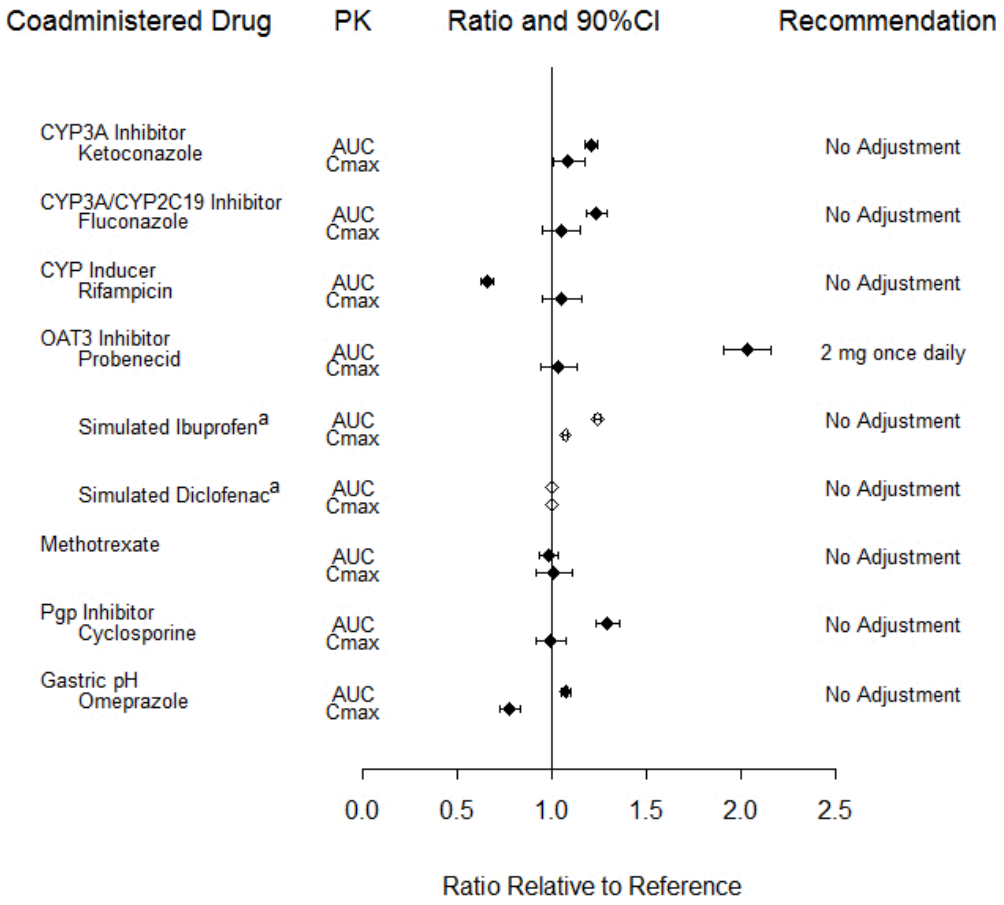
2.7.2.3.1.10 外因性要因の検討

バリシチニブが臨床的に重要な CYP 及び薬物トランスポーターの基質、阻害剤、又は誘導剤となる可能性を検討した複数の in vitro 試験の結果から、バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因を検討した。薬物の代謝に広く関わり、薬物相互作用に関与する CYP には、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 などが挙げられる。

薬物の代謝及び安全性に影響を及ぼすトランスポーターには、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 を含む SLC スーパーファミリー、並びに BCRP（ABCG2）及び P-gp（ABCB1）を含むアデノシン三リン酸（ATP）結合カセット（ABC）スーパーファミリーが挙げられる。FDA 及び EMA によるガイダンス並びに最近公表された文献では、新規化合物が薬物相互作を引き起こす可能性を in vitro 試験で評価するための一連のガイドラインを公表している（Giacomini et al. 2010、EMA 2012、FDA 2012）。これらのガイドラインに基づき in vitro 試験を実施し、in vitro で認められた所見を確認するため、複数の臨床薬物相互作用試験を実施した。さらに、in vitro 試験で薬物相互作用は認めらなかったが、RA 患者に一般的に処方される併用薬である MTX 及び治療域が狭い薬剤であるジゴキシンとバリシチニブとの薬物相互作用の可能性を、JADB 及び JAGL 試験で評価した。

2.7.2.3.1.10.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

バリシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響の概要を図 2.7.2.3-21 に示す。



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; C_{max} = maximum observed drug concentration; CYP = cytochrome P450 enzyme; OAT = organic anion transporter; P-gp = p-glycoprotein; PK = pharmacokinetics.
[a] values are based on simulated studies

図 2.7.2.3-21 バリシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

2.7.2.3.1.10.1.1 CYP の基質としてのバリシチニブ

In vitro 試験でバリシチニブが種々の CYP 分子種の基質となる可能性を評価した結果、バリシチニブは CYP3A4 の基質であることが示された。このため、CYP3A 阻害剤及び誘導剤がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を更に詳しく検討し、in vitro 試験での所見を確認するための臨床試験を実施した。その結果、ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）を併用投与したとき、バリシチニブの薬物動態の変化はわずかであり、バリシチニブの AUC の増加は約 20%であった。この結果から、in vivo ではバリシチニブは CYP3A に対する高い感受性を有する基質ではないと考えられた。強い CYP3A 阻害剤と併用投与した結果より、すべての CYP3A 阻害剤は用量を調整することなくバリシチニブと併用投与可能であることが示された。

フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤、強い CYP2C19 阻害剤及び中程度の CYP2C9 阻害剤）を併用投与したときも同様であり、バリシチニブの AUC は約 20%増加

した。この結果より、CYP3A、CYP2C19 及び CYP2C9 阻害剤は用量を調整することなくバリシチニブと併用投与可能であることが示された。

強い CYP3A 誘導剤で、かつ CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 をはじめとする他のいくつかの CYP を中程度誘導することが知られているリファンピシンをバリシチニブと併用投与したとき、バリシチニブの薬物動態に及ぼす影響はわずかであった。すなわち、リファンピシンはバリシチニブの C_{max} に影響を与えず、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は影響なしと判断される基準（0.8～1.25）の範囲内であった（表 2.7.2.2-10）。バリシチニブの AUC が 34%低下したが、バリシチニブの薬物動態のばらつき［RA 患者での AUC の被験者間変動（CV）は 40.8%（表 2.7.2.3-4）］の範囲内であった。したがって、CYP 誘導剤を併用投与する際に、バリシチニブの用量調整は不要と判断した。

以上より、バリシチニブを CYP 阻害剤及び誘導剤と併用投与しても、臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低く、CYP 阻害剤及び誘導剤を併用投与する際に、バリシチニブの用量調整は不要と判断した。

2.7.2.3.1.10.1.2 トランスポーターの基質としてのバリシチニブ

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（表 2.7.2.3-9）が示された。このため、OAT3、P-gp 及び BCRP がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を更に詳しく検討するための臨床試験を実施した。

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。CL_r 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 QD 投与から 2 mg QD 投与に減量するなど用量に注意することが推奨される。

この結果に基づき、一般的に処方される阻害作用が弱い OAT3 阻害剤とバリシチニブとの薬物相互作用の可能性を Simcyp を用いたシミュレーションにより評価した。その結果、イブプロフェン又はジクロフェナクを併用投与したとき、バリシチニブの AUC の増加は 25%以内であることが予測された（表 2.7.2.2-13）。さらに、第 II 相及び第 III 相試験の併合データにおいて、最長 52 週までのバリシチニブ投与期間の 75%以上の間、一定用量のイブプロフェン又はジクロフェナクの投与を受けた患者は、それぞれ 2283 例中 120 例、2013 例中 390 例であった。この併合データセットを用いた Primary Phase 2/3 PopPK Analysis の結果、イブプロフェン又はジクロフェナクの併用投与はバリシチニブの薬物動態に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。以上より、NSAIDs であるイブプロフェン又はジクロフェナクのような阻害能が弱い OAT3 阻害剤を併用投与する際には、バリシチニブの用量調整は不要と判断した。

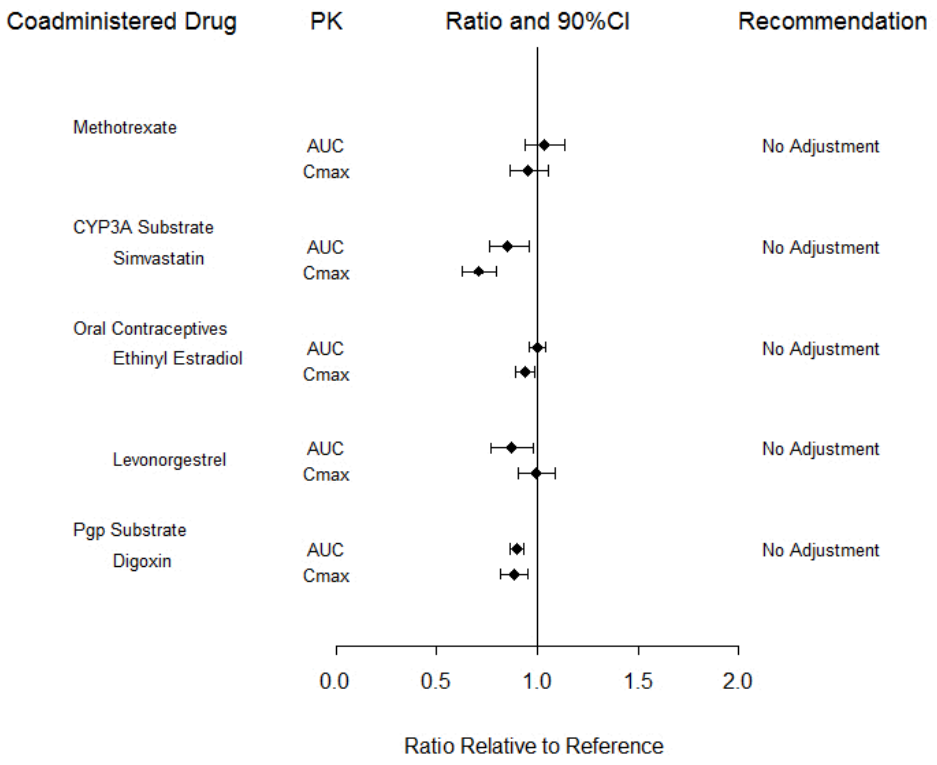
In vitro 試験の結果でバリシチニブが P-gp 及び BCRP の基質であることが示されたことから、P-gp と BCRP の阻害剤であるシクロスポリンがバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討するための臨床薬物相互作用試験（JAGH 試験）を実施した。バリシチニブをシクロスポリンと併用投与したとき、バリシチニブの全身曝露量（$AUC_{(0-\infty)}$）は増加（約 29%）したが、C_{max} には影響しなかった（表 2.7.2.2-11）。$AUC_{(0-\infty)}$の 29%の増加は、バリシチニブの薬物動態のばらつき［RA 患者での AUC の被験者間変動（CV）は 40.8%（表 2.7.2.3-4）］の範囲内であった。また、シクロスポリンの併用投与により、バリシチニブの CL_r は約 20%低下したが、$t_{1/2}$ に明らかな変化はみられなかった。以上より、P-gp 及び BCRP 阻害剤と併用投与する際に、バリシチニブの用量調整は不要と判断した。

2.7.2.3.1.10.1.3 胃内 pH を変化させる薬剤がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro において、バリシチニブは pH に依存して溶解し、溶解度は pH の上昇に伴い低下した。このため、オメプラジールを用いて、胃内 pH の上昇がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を JAGF 試験で検討した。その結果、オメプラゾールによる胃内 pH の上昇は、バリシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。胃内 pH を変化させる薬剤を併用投与する際に、バリシチニブの用量調整は不要と判断した（第 2.7.1.3.4 項）。

2.7.2.3.1.10.2 併用薬の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響

併用薬の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響の概要を図 2.7.2.3-22 に示す。



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; C_{max} = maximum observed drug concentration; CYP = cytochrome P45- enzymes; PK = pharmacokinetics.

図 2.7.2.3-22 併用薬の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響

2.7.2.3.1.10.2.1 CYP 阻害剤及び誘導剤としてのバリシチニブ

バリシチニブが CYP の阻害剤又は誘導剤となる可能性を評価した in vitro 試験の結果、検討した CYP において、バリシチニブ 20 μM までの濃度範囲では、IC_{50} が算出可能な程度の代謝阻害は認められかったことから、臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性が低いことが示された。In vitro 誘導試験では、バリシチニブ 50 μM までで、臨床的に意味のある CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 活性の上昇はみられなかった。したがって、バリシチニブは、これらの CYP に対して臨床的に意味のある誘導を引き起こさないと考えられた。一方、バリシチニブ濃度 50 μM で、統計学的に有意な CYP3A 活性の低下が認められ、CYP3A の mRNA 量の減少も伴っていた（CD-1323、第 2.7.2.2.1.4.2 項）。これらの結果は、高濃度（50 μM）のバリシチニブは、CYP3A のダウンレギュレーションを引き起こし、CYP3A の活性低下を引き起こす可能性があることを示唆していた。バリシチニブが CYP3A の活性低下を引き起こす可能性を更に詳しく評価するため、CYP3A の基質であるシンバスタチンを用いて臨床薬物相互作用試験（JAGI 試験）を実施した。バリシチニブを併用投与したとき、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量は増加しなかったことから、バリシチニブは CYP3A の阻害又は活性低下作用を有していないことが示唆された。一方、バリシチニブとシンバスタチンの併用投与により、シンバ

スタチンの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} はそれぞれ約 15%及び 29%減少し、シンバスタチン酸の $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} もそれぞれ約 16%及び 12%減少した。シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度はいずれも低下し、シンバスタチンに対するシンバスタチン酸の比は、シンバスタチン単剤投与時（1.55）とバリシチニブ併用投与時（1.58）で同程度であった。シンバスタチン単剤投与時とバリシチニブ併用投与時に認められた曝露量の軽微な差は、臨床的に重要ではないと考えられた。

バリシチニブ及び CYP3A の基質である Microgynon を併用投与した薬物相互作用試験（JAGD 試験）の結果、バリシチニブを併用投与したときのエチニルエストラジオールの $AUC_{(0-\infty)}$に変化は認められず、レボノルゲステレルの $AUC_{(0-\infty)}$は約 13%低下した。バリシチニブ併用投与によるわずかな影響は、臨床的に意味はないと考えられ、バリシチニブが CYP3A の阻害作用又は誘導作用を有する可能性が低いことが示された。

以上より、バリシチニブを CYP の基質となる薬剤と併用投与したとき、臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられた。治療域の狭いワルファリンのような薬剤、及び高い感受性を有する CYP の基質となる薬剤をバリシチニブと併用投与する際に、それらの薬剤の用量調整は不要と判断した。

2.7.2.3.1.10.2.2 病態の変化が CYP 発現に及ぼす影響

炎症により、薬物の代謝やクリアランスに関与する CYP の活性及び発現にダウンレギュレーションが生じ、最終的に薬物濃度の上昇及び有害事象を引き起こす可能性が報告されている（Aitken et al. 2006）。また、炎症により、薬剤の消失経路の 20%～70%を占める代謝によるクリアランスが低下する可能性が報告されている。このクリアランスの低下が臨床的に重要な影響を及ぼすかどうかは、薬剤の治療域の狭さ及びクリアランスの変化の程度に依存する。CYP 調節の機序に、IL1β、IL6、TNFα及び IFNα又はγなどの炎症性サイトカインが関与している。げっ歯類を用いた非臨床試験で、いくつかの肝トランスポーターの調節にサイトカインが影響している可能性も示唆されているが、非臨床での所見に関連する臨床データはほとんど得られていない（Aitken et al. 2006）。

バリシチニブは主に腎臓から未変化体として排泄され、肝臓での代謝はわずかである（第 2.7.2.3.1.7 項）。したがって、炎症性サイトカインを介した CYP のダウンレギュレーションがバリシチニブの薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられる。しかし、バリシチニブ又は病態及びサイトカインレベルの低下を改善する他の薬剤の投与により、病態やサイトカインを正常化することで、CYP 及びトランスポーターの調節機能に影響を与える可能性があると考えられた。

2.7.2.3.1.10.2.3 トランスポーターの阻害剤としてのバリシチニブ

In vitro 試験の結果から、バリシチニブが複数の薬物トランスポーター（OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B3、BCRP、MATE1 及び MATE2-K）を阻害する可能性が示された。一方、Static モデル（第 2.7.2.2.1.4.3 項）を適用した結果では、評価したいずれのトランスポーターでも、バリシチニブが臨床的に意味のある阻害を引き起こす可能性はないと考えられた（表 2.7.2.3-9）。In vitro 試験での結果を確認するための臨床試験 2 試験

（JADB 及び JAGL 試験）を実施した。JADB 試験では、RA 患者に一般的に処方される薬剤である MTX をバリシチニブと併用投与し、JAGL 試験では、治療域が狭いことが知られているジゴキシンをバリシチニブと併用投与した。

MTX は、OAT1、OAT3 及び BCRP を含む様々なトランスポーターの基質である。JADB 試験の結果、バリシチニブ 15 mg の投与は、MTX の薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった。すなわち、バリシチニブを併用投与したとき、投与量で標準化した MTX の $AUC_{(0-\infty)}$は約 5%増加したが、C_{max} は約 3%低下した。MTX の活性代謝物である 7-OH-MTX では、投与量で標準化した $AUC_{(0-\infty)}$は 13%増加したが、C_{max} に影響はなかった。これらの $AUC_{(0-\infty)}$の軽微な増加は、臨床的に重要ではないと考えられた。したがって、MTX をバリシチニブと併用投与する際に、MTX の用量の調整は不要と判断した。

また、MTX の投与（一定用量の MTX を治療期間の 75%超で投与した場合と定義）がバリシチニブの薬物動態に対する共変量であるかを検討した母集団薬物動態解析の結果から、MTX の併用投与によるバリシチニブの薬物動態への影響は認められなかった Primary Phase 2/3 PopPKPD Analysis）。

バリシチニブがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を臨床試験（薬物相互作用試験、JAGL 試験）で評価した。In vitro 試験の結果、バリシチニブは P-gp を阻害せず、P-gp の基質であるジゴキシンとの間に臨床的に意味のある相互作用はないと予測された。JAGL 試験の結果、バリシチニブをジゴキシンと反復併用投与したとき、ジゴキシンの全身曝露及び尿中の薬物動態パラメータは、ジゴキシンを単独投与したとき同程度であった。以上より、治療域の狭い薬剤であるジゴキシンをバリシチニブと併用投与する際に、ジゴキシンの用量調整は不要と判断した。

シンバスタチンの活性代謝物であるシンバスタチン酸は OATP1B1 の基質である。前述した臨床薬物相互作用試験（JAGI 試験）の結果、バリシチニブ併用投与時にシンバスタチン酸の曝露量は増加しなかったため、バリシチニブが OATP1B1 を阻害しないことが裏付けられた。これらの結果は、in vitro 試験で得られた結果と一貫していた。したがって、スタチンのような OATP1B1 の基質となる薬剤をバリシチニブと併用投与する際に、これらの薬剤の用量調整は不要と判断した。

以上より、臨床試験の結果は、in vitro データに基づく Static モデルでの結果（バリシチニブは OAT1、OAT3、BCRP、P-gp 又は OATP1B1 に対して臨床的に意味のある阻害を引き起こさない）を更に裏付けるものであった。このため、特定の臨床試験が実施されていないトランスポーターにおいても、in vitro 試験で検討したすべてのトランスポーターに、Static モデルで得られた結果を適用することにより、臨床的に重要な影響がないと推測できる。したがって、バリシチニブと併用投与する際に、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K を含む種々のトランスポーターの基質となる薬剤の用量調整は不要と判断した。

表 2.7.2.3-9 トランスポーターの基質又は阻害剤としてバリシチニブが薬物相互作用を引き起こす可能性（In vitro 試験及び臨床試験）

Transporter (Description)	Is Baricitinib a Substrate In Vitro?	Was a Clinical Study Conducted ?	Is Baricitinib an Inhibitor In Vitro?	If inhibitor, is total or unbound C_{max}/IC_{50} >0.1?	Was a Clinical Study Conducted ?
OAT1 (renal; uptake)	NO	NO	YES	NO	YES (MTX = sub; baricitinib = inhib)
OAT3 (renal; uptake)	YES	YES (baricitinib = sub; probenecid = inhib)	YES	NO	YES (MTX= sub; baricitinib = inhib)
OATP1B1 (hepatic; uptake)	NO	NO	NO	NO	YES (simvastatin acid = sub; baricitinib = inhib)
OATP1B3 (hepatic; uptake)	NO	NO	YES	NO	NO
OCT1 (hepatic/intest; uptake)	NO	NO	YES	NO	NO
OCT2 (renal; uptake)	NO	NO	YES	NO	NO
Pgp (renal/hepatic/ intest/brain; efflux)	YES	YES (baricitinib = sub; cyclosporine = inhib)	NO	NO	YES (digoxin = sub; baricitinib = inhib)
BCRP (renal/hepatic/ intest/brain/ mam; efflux)	YES	YES (baricitinib = sub; cyclosporine = inhib)	YES	NO	YES (MTX= sub; baricitinib = inhib)
MATE1 (renal/hepatic; uptake)	NO	NO	YES	NO	NO
MATE2-K (renal; uptake)	YES	NO	YES	NO	NO

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; C_{max} = maximum observed drug concentration; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; Pgp = P-glycoprotein.

2.7.2.3.1.10.3 クレアチニンクリアランスに関連する腎トランスポーターに対するバリシチニブの阻害能

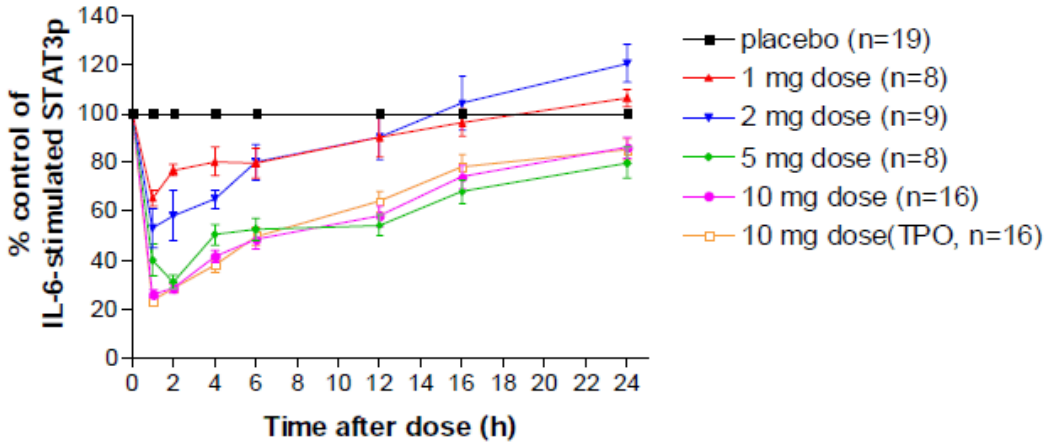
薬剤に加えて、内因性マーカーも種々のトランスポーターの基質となる可能性がある。腎機能の指標として頻繁に測定される血清クレアチニンもその一つである。血清クレアチニンは腎臓で主にろ過されるが、近位尿細管への能動分泌も受ける。近年の文献で、血清クレアチニンの能動分泌は、主に腎トランスポーターの OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介することが報告されている（Imamura et al. 2011）。したがって、腎機能に臨床的に重要な変化がない場合でも、これらのトランスポーターが阻害されることによって血清クレアチニンが上昇する可能性がある。前述したように、バリシチニブは in vitro で OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害したが、Static モデルに基づくと、バリシチニブはこれらのトランスポーターに対して臨床的に意味のある阻害を引き起こさないと考えられた。

2.7.2.3.2 薬力学の評価

2.7.2.3.2.1 全試験を通しての STAT リン酸化阻害

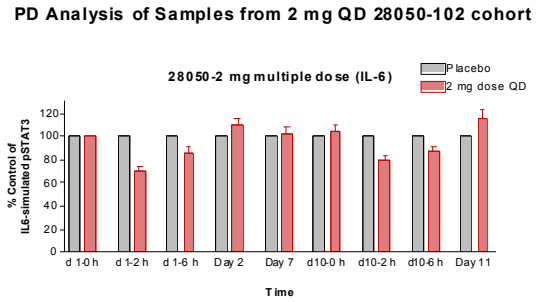
JAK は、サイトカインの刺激を受けて STAT3 を直接リン酸化する。ヒト全血中のサイトカイン（IL-6 及びトロンボポエチン）刺激性 STAT3 リン酸化レベルを測定するため、ex vivo のアッセイ系を確立し、IL-6 刺激性（JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達）及びトロンボポエチン刺激性（JAK2/JAK2 を介したシグナル伝達）の STAT3 リン酸化レベルを測定した。IL-6 又はトロンボポエチン刺激性 STAT3 リン酸化の阻害作用を、バリシチニブの薬力学的指標とした。

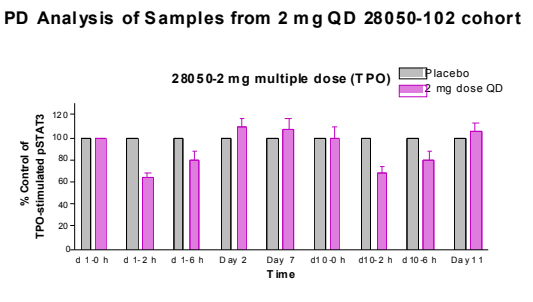
バリシチニブ単回投与及び反復投与時のサイトカイン刺激性 STAT3 リン酸化の阻害を臨床薬理試験 3 試験（JADE、JADF 及び JADL 試験）で評価した。これら 3 試験の結果は概して一貫しており、バリシチニブ 1～20 mg を単回投与（JADF 試験）及び 2～20 mg を QD で 10 日間反復投与（JADE 試験）で用量依存的に STAT3 リン酸化が阻害された。STAT3 リン酸化阻害の程度は、IL-6 刺激性とトロンボポエチン刺激性 STAT3 リン酸化で同程度であった。STAT3 リン酸化阻害は、血漿中バリシチニブ濃度が C_{max} に達する投与約 1～2 時間後に最大となった。最大阻害割合は、最小用量（1 mg）投与時の約 40%から最高用量（20 mg）投与時の 70%～80%の範囲であった。単回及び QD 反復投与のいずれの投与時でも、STAT3 リン酸化レベルは投与後 24 時間でほぼベースラインに戻った（図 2.7.2.3-23 及び図 2.7.2.3-24）。反復投与時では、投与開始 1 日目と 10 日目の STAT3 リン酸化阻害の程度に統計学的に有意な差は認められず、STAT3 リン酸化レベルは単回投与時と同様の推移でベースラインに戻った。以上より、サイトカイン刺激性 STAT3 リン酸化の阻害に、バリシチニブ反復投与による蓄積作用は認められなかった。

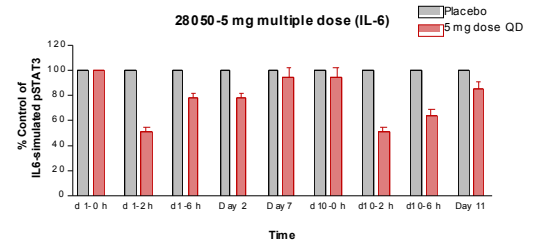


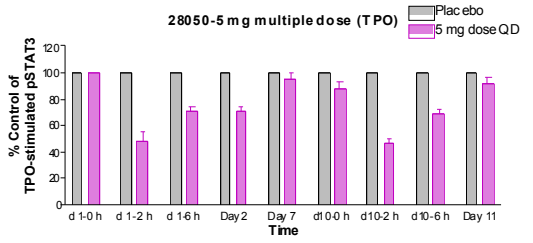
Abbreviations: IL-6 = interleukin-6; STAT3p = STAT 3 phosphorylation; STAT = signal transducers and activators of transcription; TPO = thrombopoietin.
Note: Data are from Study JADF (IL-6 and TPO induced changes)

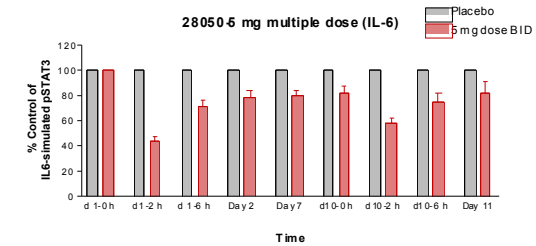
図 2.7.2.3-23 単回投与時の IL-6 及びトロンボポエチン刺激性 STAT3 リン酸化レベルの変化（平均値 ± 標準誤差）（JADF 試験）

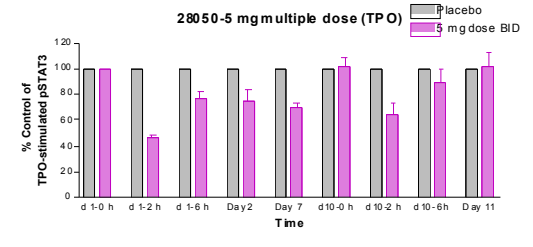


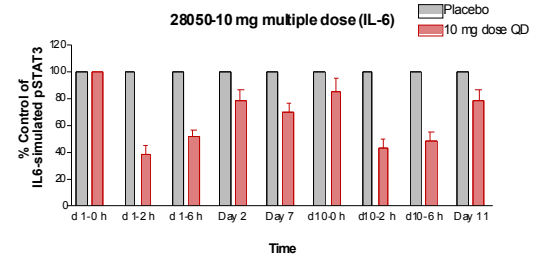


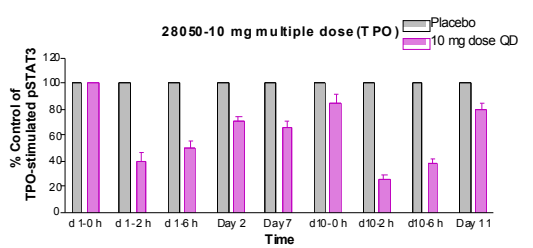


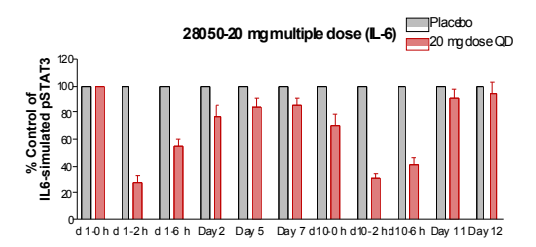


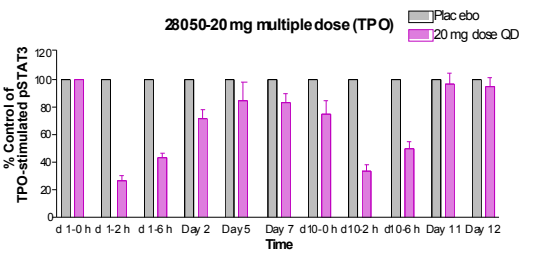








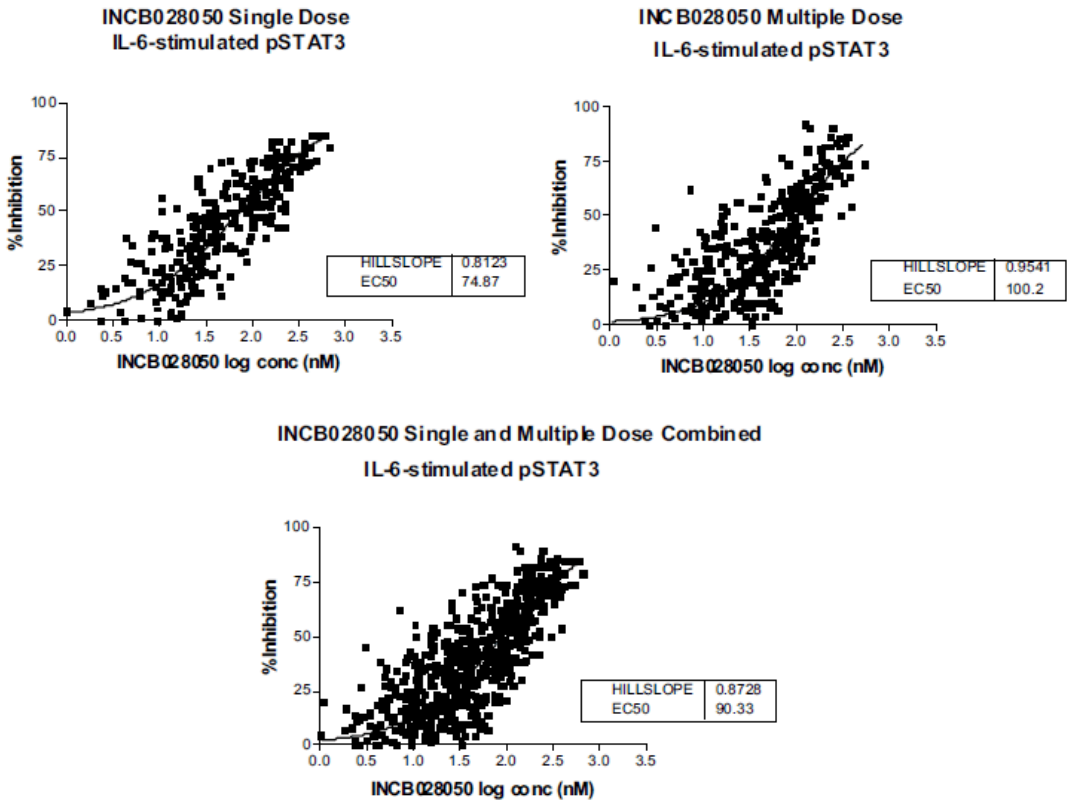




Abbreviations: BID = twice daily; PD = pharmacodynamics; QD = once daily; pSTAT 3 = STAT 3 phosphorylation; STAT = signal transducers and activators of transcription; TPO = thrombopoietin.
Note: the horizontal line indicates the time cource as specified : Day 1; at 0 hour (prior to dose), and 2 and 6 hours postdose; Days 2, 5, and 7 prior to morning dose; Day 10: at 0 hour (prior to dose), and 2 and 6 hours postdose; and Days 11 and 12. The vertical line indicates % control of IL6 (left slide of figure) or TPO (right slide of figure) stimulatemd pSTAT 3.

図 2.7.2.3-24 10 日間反復投与時の IL-6 及びトロンボポエチン刺激性 STAT3 リン酸化レベルの変化（平均値 ± 標準偏差）（JADE 試験）

IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化に対するバリシチニブの阻害作用を検討するため、JADF 及び JADE 試験データを用いて薬物動態/薬力学関係を評価した。図 2.7.2.3-25 に示すように、JADF 及び JADE 試験データから算出したバリシチニブの IC_{50} はそれぞれ 75 nM（27.9 ng/mL）及び 100 nM（37.1 ng/mL）［両試験併合では 90 nM（33.3 ng/mL）］であり、in vitro 試験の IC_{50} 推定値 104 nM（38.6 ng/mL）と同程度であった（第 2.6.2 項）。

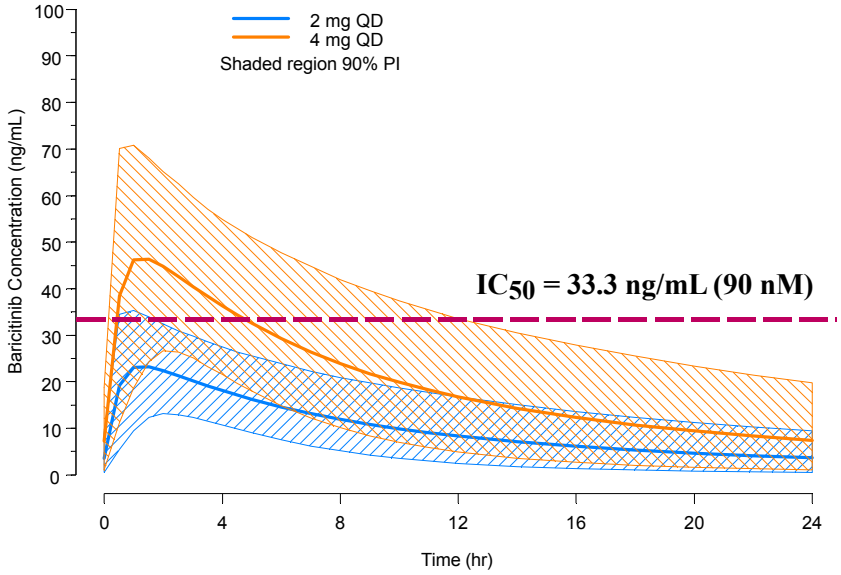


Abbreviations: INCB028050 = baricitinib; IL-6 = interleukin-6; pSTAT3 = STAT 3 phosphorylation; STAT = signal transducers and activators of transcription.

図 2.7.2.3-25 単回（JADF 試験）及び反復（JADE 試験）投与時の血漿中濃度/薬力学関係

IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化に対するバリシチニブの IC_{50} を、バリシチニブ 2 及び 4 mg を QD 反復投与したときの定常状態の薬物動態プロファイルと比較した（図 2.7.2.3-26）。バリシチニブ 4 mg QD 投与時の血漿中濃度は ex vivo での IC_{50} を上回ったが、2 mg QD 投与時では IC_{50} を下回った。なお、いずれの用量でも、バリシチニブの血漿中濃度は、投与間隔（投与後 24 時間）内の比較的長い期間にわたって IC_{50} を大きく下回る濃度で推移した。

以上のように、バリシチニブ 2 及び 4 mg を QD 反復投与して STAT3 リン酸化を阻害しても、IL-6 シグナル伝達は次の投与までには回復する。すなわち、バリシチニブの QD 投与では、抗 IL-6 抗体又は抗 IL-6 受容体抗体の投与により生じ得るような IL-6 の持続的阻害に起因する目的としない薬力学的影響を軽減することができると考えられた。



Abbreviations: IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; IL-6 = interleukin-6; PI = prediction interval; QD = once daily.

図 2.7.2.3-26　2 及び 4 mg を QD 投与したときの投与後 24 時間までの血漿中濃度推移と第 I 相試験（JADF 及び JADE 試験）結果に基づく IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化に対する IC_{50} の比較（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

2.7.2.3.2.1.1　血液学的検査値及び血液生化学検査値に対するバリシチニブの作用

臨床薬理試験において、血液学的検査値及び血液生化学検査値に及ぼすバリシチニブの薬力学的作用を評価した。各試験の結果の詳細を第 2.7.6 項に示す。

2.7.2.3.3 曝露量－反応関係

2.7.2.3.3.1 有効性及び安全性に関連する重要な薬物動態パラメータ

臨床試験で評価した主な薬物動態パラメータは、AUC、C_{max} 及び t_{max} であった。バリシチニブは JAK-STAT 経路を可逆的に阻害するため、血漿中バリシチニブ濃度と STAT3 のリン酸化阻害レベルの変化に直接的な関係（薬物動態/薬力学関係）があると考えられた。STAT リン酸化阻害レベルの変化は、バリシチニブの薬物動態プロファイルを反映しており、t_{max} 付近で STAT3 リン酸化の阻害が最大となり、バリシチニブが消失した時点で STAT3 リン酸化阻害レベルがベースラインに戻った。一方、第 II 相及び第 III 相試験でみられたように、バリシチニブ投与後に有効性の指標（ACR20/50/70 及び DAS28-hsCRP）の変化が認められるまでには時間がかかり、短時間の薬物動態と薬力学の関係はこれら有効性の指標には直接的には反映されない。すなわち、薬物動態学的半減期は有効性指標の変化と関連はなく、一時的な血漿中濃度（C_{max}）よりむしろ累積曝露量を反映する 1 日平均曝露量（又は AUC）の方が有効性指標と関連するものと考えられる（第 2.7.3.3.2.1.1 項、第 2.7.3.3.2.1.2 項）。

有効性の指標が C_{max} よりも 1 日平均曝露量に関連することは、臨床データからも支持された。第 IIb 相用量設定試験（JADA 試験）では、バリシチニブ 4 mg QD 投与時と 2 mg BID 投与時の AUC は同程度であり、C_{max} ではバリシチニブ 4 mg QD 投与時の方が約 2 倍高かったが、いずれの用法でバリシチニブを投与しても有効性は同程度であった。この結果は、有効性の反応が C_{max} ではなく主に 1 日平均曝露量に関連すること示唆している。

このことは、第 II 相試験の血漿中バリシチニブ濃度、有効性及び安全性データを用いた薬物動態/薬力学解析の結果からも裏付けられた。薬物動態/薬力学解析及びシミュレーションを用いて、バリシチニブの用法（QD 投与と BID 投与）と有効性及び安全性の関係を検討した（第 2.7.2.5.6 項）。1 mg BID、2 mg QD、2 mg BID 及び 4 mg QD 投与時の薬物動態をシミュレーションし、同じ 1 日用量を QD 又は BID の用法で投与したときの薬物動態を比較した結果、定常状態での 24 時間平均血漿中濃度（中央値）はいずれの用法でも同程度であった。また、1 日当たりの用量が同じ場合、QD 投与時の C_{max} は BID 投与時と比較して高値であったが、有効性及び安全性（ヘモグロビン減少及び好中球数減少の発現割合）の指標の反応は QD 投与時と BID 投与時で同程度であった。これらの結果から、バリシチニブの有効性及び安全性は AUC と関連することが支持された。

以上より、バリシチニブの有効性及び安全性は、1 日総曝露量（すなわち AUC）又は 1 日平均曝露量に関連すると考えられた。

2.7.2.3.3.2 有効性に関する曝露量－反応関係

JADZ 試験を除くすべての第 II 相及び第 III 相試験では、投与 12 週時の ACR20 改善率を有効性の主要な評価項目とした（JADZ 試験では投与 24 週時の ACR20 改善率）。有効性の副次評価項目には、ACR50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率が含まれた。これらの有効性の指標の詳細を第 2.7.3.1.1.2 項に示す。

上記の有効性の指標について、曝露量の四分位解析及び PopPK/PD モデルにより用量/曝露量－反応関係を検討した。曝露量の四分位解析には、母集団薬物動態解析結果に基づいて算出された $C_{av,ss}$ の推定値を用いた。第 III 相試験 4 試験（JADV、JADW、JADX 及び JADZ 試験）でバリシチニブ 2 及び 4 mg を投与したすべての被験者の $C_{av,ss}$ の四分位ごとに、投与 12 及び 16 週時の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率を示した。JADW、JADX 及び JADV 試験では、ノンレスポンダーは投与 16 週以降にレスキュー治療（バリシチニブ 4 mg）に移行することが可能であったため、解析は 16 週時までに限定した。また、第 III 相試験では、バリシチニブ 4 mg 投与群の被験者の MDRD-eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の場合、2 mg を投与された。腎機能障害がバリシチニブの曝露に及ぼす影響による交絡を排除するため、これらの被験者を曝露量の四分位解析から除外した。

ACR20/50/70 改善率（1～8 mg 投与時）及び DAS28-hsCRP（1～10 mg 投与時）の第 II 相及び第 III 相の併合データのうち、投与 24 週時までの利用可能なすべてのデータを用いて母集団薬物動態/薬力学解析（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）を実施し、経時推移モデルを構築した（なお、JADC 試験以外の試験では ACR の評価に 66 関節を用いたのに対し、JADC 試験では 28 関節を用いたため、ACR モデルから JADC 試験を除外した）。

第 III 相試験の以下の 3 つの部分集団の用量/曝露量－反応関係も評価した。

第 III 相試験の部分集団：

- cDMARD IR：MTX を含む cDMARD に対して効果不十分な被験者（JADX 及び JADV 試験）
- bDMARD IR：bDMARD に対して効果不十分な被験者（JADW 試験）
- MTX naïve：MTX 未治療（又はほとんど未治療）の被験者（JADZ 試験）

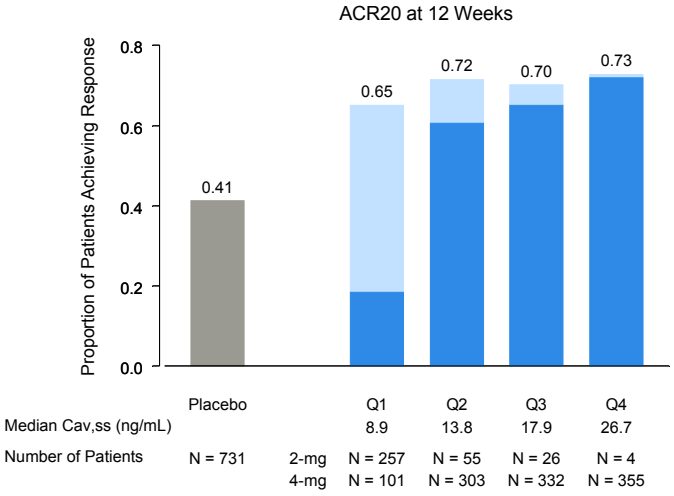
なお、cDMARD IR 及び bDMARD IR には 2 及び 4 mg 投与時のデータが含まれ、MTX naïve には第 III 相 JADZ 試験の 4 mg 投与時のみのデータが含まれた。

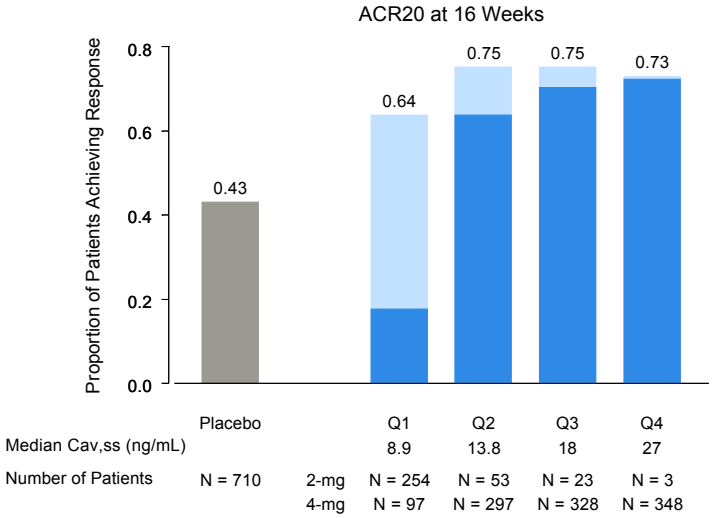
2.7.2.3.3.2.1 ACR20/50/70 改善率

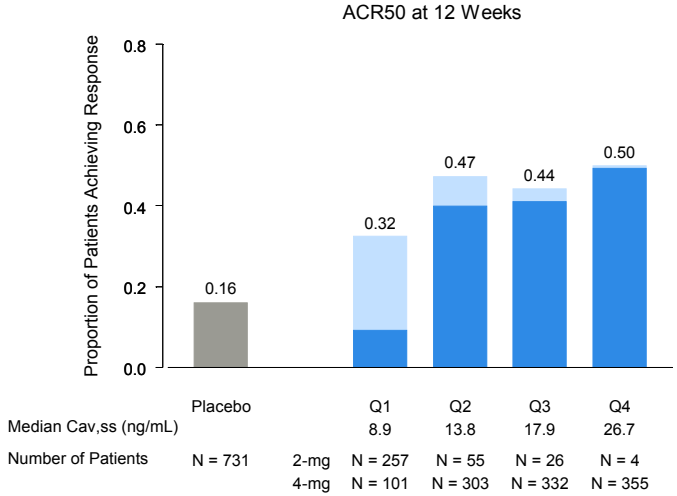
2.7.2.3.3.2.1.1 曝露量の四分位別の曝露量－反応関係

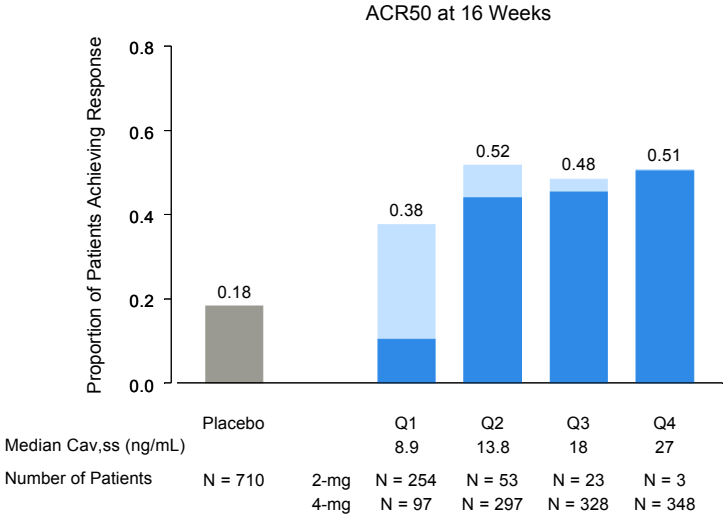
曝露量の四分位別の曝露量－反応関係を検討した結果を以下に示す。

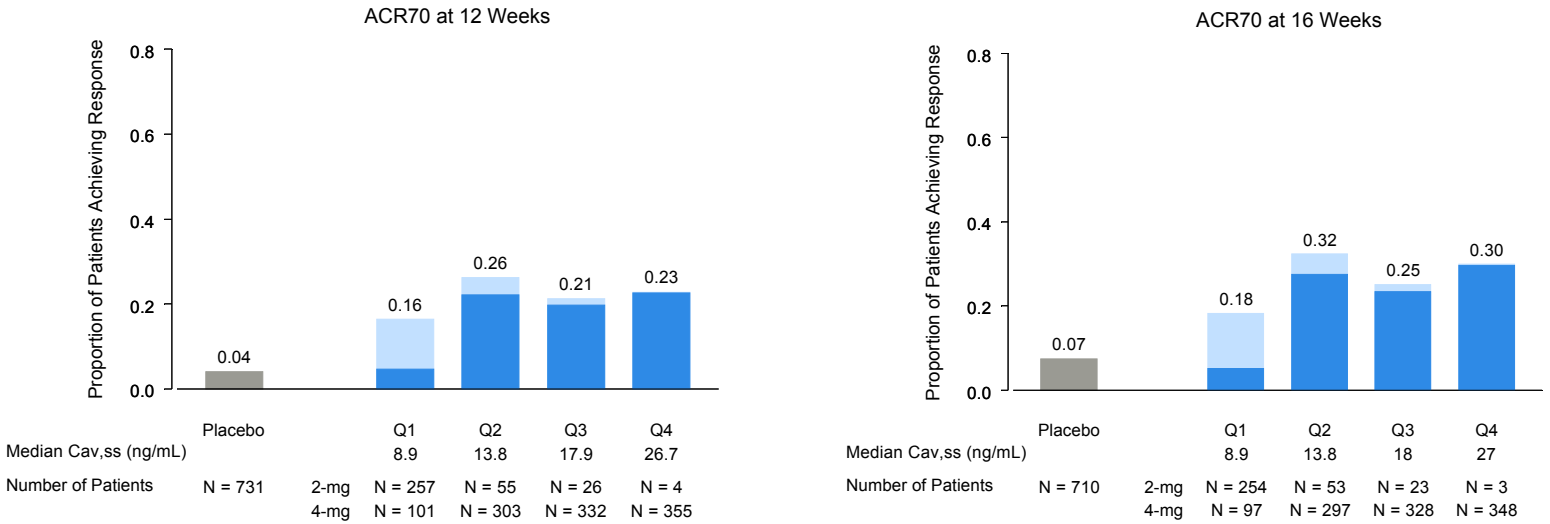
投与 12 週時では、$C_{av,ss}$ で分類した第 1 四分位の被験者の多く（71.8%）は 2 mg 投与群であり、第 3 及び第 4 四分位のほぼすべての被験者（95.8%）は 4 mg 投与群であった（図 2.7.2.3-27）。ACR20/50/70 改善率（実測値）は、$C_{av,ss}$ が第 1 四分位の被験者と比較して第 2～4 四分位の被験者で高く、特に ACR50/70 改善率で顕著であった。ACR 改善率は、第 2～4 四分位の被験者間で同程度であり、これらの曝露量（推定値）の範囲で Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis に基づき推定した曝露量－反応曲線がプラトーに達することと一致した。投与 16 週時では、ACR20/50 改善率は投与 12 週時と同程度であったが、ACR70 改善率は投与 12 週時と比較して第 2～4 四分位の被験者で高く、投与 12 週時以降も ACR70 改善率が上昇することが示唆された。この ACR70 改善率の結果は、臨床試験において ACR70 改善率が投与 16 週時以降にプラトーに達したことと一致した。


ACR20 at 12 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.41
0.65
0.72
0.70
0.73
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.9
13.8
17.9
26.7
Number of Patients
N = 731
2-mg
N = 257
N = 55
N = 26
N = 4
4-mg
N = 101
N = 303
N = 332
N = 355


ACR20 at 16 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.43
0.64
0.75
0.75
0.73
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.9
13.8
18
27
Number of Patients
N = 710
2-mg
N = 254
N = 53
N = 23
N = 3
4-mg
N = 97
N = 297
N = 328
N = 348


ACR50 at 12 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.16
0.32
0.47
0.44
0.50
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.9
13.8
17.9
26.7
Number of Patients
N = 731
2-mg
N = 257
N = 55
N = 26
N = 4
4-mg
N = 101
N = 303
N = 332
N = 355


ACR50 at 16 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.18
0.38
0.52
0.48
0.51
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.9
13.8
18
27
Number of Patients
N = 710
2-mg
N = 254
N = 53
N = 23
N = 3
4-mg
N = 97
N = 297
N = 328
N = 348



Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = improvement of 20%, 50%, and 70%, respectively, in ACR criteria; $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; N = number of subjects analyzed; Q = quartile.
Note: Light blue bars indicate response rate and dark blue bars indicate proportion of patients in the 4-mg dose group.
Patients with dose adjustment in the Phase 3 studies due to MDRD-eGFR <60 mL/min/1.72 m^2 were excluded from the plots.

図 2.7.2.3-27 曝露量－反応解析：投与 12（左図）及び 16 週時（右図）における $C_{av,ss}$ 四分位別の ACR20/50/70 改善率
（第 III 相試験の 2 及び 4 mg 投与群）

第 III 相試験の部分集団での投与 12 及び 16 週時の ACR20/50/70 改善率の結果を四分位別に表 2.7.2.3-10 に示す。投与 12 週時では、cDMARD IR の ACR20/70 改善率はすべての四分位の被験者間で同程度であり、ACR50 改善率は第 1 四分位と比較して第 2～4 四分位の被験者で高かった。bDMARD IR の ACR20/50/70 改善率は、いずれも第 1 四分位の被験者と比較して第 2～4 四分位の被験者で高かった。投与 16 週時では、cDMARD IR 及び bDMARD IR の ACR50/70 改善率は、第 1 四分位の被験者と比較して第 2～4 四分位の被験者で高かった。MTX naïve では全被験者が 4 mg 投与を受けていたが（JADZ 試験）、ACR 改善率はすべての四分位の被験者で同程度であり、4 mg 投与時の曝露量（推定値）の範囲で Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis に基づき推定した曝露量－反応曲線がプラトーに達することと一致する結果であった。以上より、バリシチニブを 4 mg 用量で投与することにより臨床的に意味のある ACR の改善をもたらすことが示された。

表 2.7.2.3-10 投与 12 及び 16 週時における $C_{av,ss}$ 四分位別の ACR20/50/70 改善率（実測値）（第 III 相試験の 2 及び 4 mg 投与併合群）（cDMARD IR、bDMARD IR 及び MTX naïve）

$C_{av,ss}$ Quartile	Week 12					Week 16				
	Median $C_{av,ss}$ (ng/mL)	% N from 4-mg	ACR20	ACR50	ACR70	Median $C_{av,ss}$ (ng/mL)	% N from 4-mg	ACR20	ACR50	ACR70
cDMARD IR										
Q1	8.8	29.1	71.9	37.4	17.2	8.8	29.6	69.8	43.7	19.1
Q2	13.7	83.3	71.4	41.9	22.2	13.7	83.3	75.3	51.5	30.8
Q3	17.9	94.1	70.4	45.3	19.7	17.9	95.0	76.9	48.7	22.1
Q4	26.6	98.0	69.1	44.1	17.6	26.8	98.5	71.4	50.3	28.6
bDMARD IR										
Q1	7.1	2.6	47.4	17.1	10.5	7.1	2.7	56.8	24.3	12.2
Q2	11.1	30.7	53.3	25.3	13.3	11.0	29.7	50.0	28.4	16.2
Q3	15.5	76.3	56.6	32.9	13.2	15.5	75.7	56.8	32.4	17.6
Q4	21.9	94.7	65.8	32.9	17.1	21.9	93.2	55.4	27.0	16.2

$C_{av,ss}$ Quartile	Week 12					Week 16				
	Median $C_{av,ss}$ (ng/mL)	% N from 4-mg	ACR20	ACR50	ACR70	Median $C_{av,ss}$ (ng/mL)	% N from 4-mg	ACR20	ACR50	ACR70
MTX naïve										
Q1	12.7	100	88.6	64.6	39.2	12.7	100	88.5	64.1	46.2
Q2	16.0	100	69.6	53.2	32.9	16.2	100	80.8	56.4	35.9
Q3	20.2	100	83.5	58.2	34.2	20.3	100	84.6	64.1	41.0
Q4	32.4	100	82.5	72.5	37.5	32.9	100	82.1	61.5	35.9

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = improvement of 20%, 50%, and 70%, respectively, in ACR criteria; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; cDMARD = conventional disease-modifying anti-rheumatic drug; IR = inadequate response; N = number of patients; Q = quartile.

2.7.2.3.3.2.1.2 PopPK/PD 解析及びシミュレーションに基づく曝露量－反応関係

PopPK/PD 解析（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）及びシミュレーションに基づいて曝露量－反応関係を検討した結果を以下に示す。

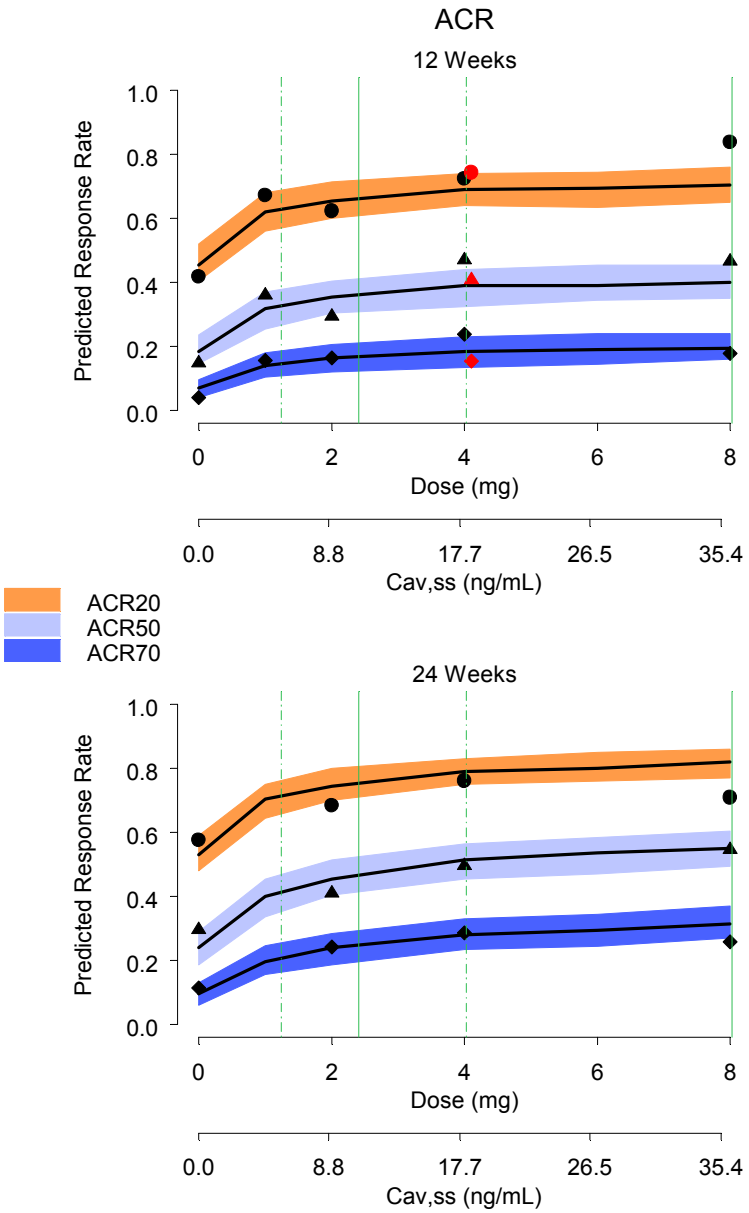
ACR 改善率の 2 値応答変数に対して、潜在変数を含む間接反応モデルを仮定したロジスティック回帰を用いて、バリシチニブ投与後の ACR20/50/70 の各改善率を推定した。薬物動態モデルを用いて個々の被験者の血漿中濃度－時間プロファイルを推定し、ACR モデルの曝露量データとして用いた。

ACR モデルにより、バリシチニブを投与した 24 週間の ACR 改善率が適切に表された。モデル推定した用量/曝露量－反応曲線は、投与 12 及び 24 週時の ACR20/50/70 改善率の実測値に良く当てはまった（図 2.7.2.3-28）。バリシチニブ 4 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間（図 2.7.2.3-28、黄緑の縦実線）の範囲内で、用量/曝露量－反応曲線はプラトーに達した。バリシチニブ 2 mg 投与時と 4 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間は部分的に重なっていたが、2 mg 投与時の方が 4 mg 投与時より全般的に低く、用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置した。バリシチニブ 4 mg 投与により高い血漿中濃度が得られることによって、大部分の被験者が用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置し、目標とする ACR20/50/70 改善が得られることが示唆された。

なお、プラセボ及びバリシチニブ 2 mg の投与群のノンレスポンダーは、投与 16 週以降にバリシチニブ 4 mg 投与のレスキュー治療を受けることが可能であった。そのため、図 2.7.2.3-28 における投与 24 週時の 4 mg 投与群の実測値は、無作為化時点で 4 mg 投与群に割り付けられた被験者と、レスキュー治療後に 4 mg 投与を開始した被験者が含まれており、4 mg 投与群の ACR 改善率を過小評価している可能性がある。一方、ノンレスポンダーを含まない 24 週時のプラセボ及び 2 mg 投与群の ACR 改善率は過大評価されている可能性がある。

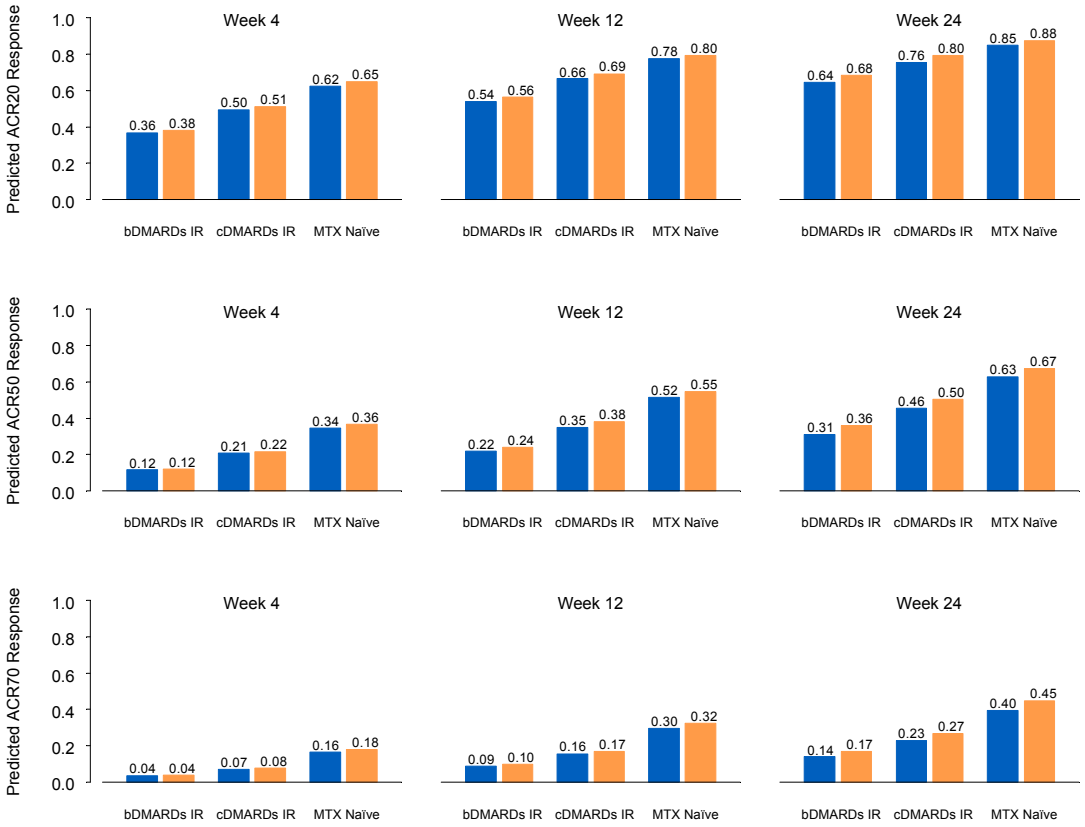
用法別の比較では、4 mg QD 投与時（黒シンボル）と 2 mg BID 投与時（赤シンボル）の ACR 改善率（実測値）は同程度であった（図 2.7.2.3-28）。

図 2.7.2.3-28 に示すように、モデルで推定した 4 mg 投与時の ACR20/50/70 改善率は、2 mg 投与時と比較して全体的に約 5%高かった。この結果は、第 III 相試験の 3 つの部分集団（cDMARD IR、bDMARD IR 及び MTX naïve）の投与 12 及び 24 週時における推定値（図 2.7.2.3-29）でも一貫していた。



Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = improvement of 20%, 50%, and 70%, respectively, in ACR criteria; BID = twice daily; $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; QD = once daily.
Note: Solid lines are model-predicted response. The bands are 90% prediction intervals that were constructed by simulation of 200 trials. Circle, triangle, and diamond are for observed ACR20, 50, and 70 response rates, respectively. Black and red colors are for QD and BID dosing, respectively. Vertical solid and dashed lines indicate the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for 4-mg and 2-mg, respectively. Inadequate responders to placebo or 2-mg who were rescued to 4-mg after Week 16 in Studies JADW, JADX and JADV are included in the 4-mg dose for the observed data points at Week 24.

図 2.7.2.3-28 投与 12 及び 24 週時における ACR20/50/70 改善率の
用量/曝露量－反応曲線（推定値）（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）



Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = improvement of 20%, 50%, and 70%, respectively, in ACR criteria; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; cDMARD = conventional disease-modifying anti-rheumatic drug; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IR = inadequate response; MDRD = modification of diet in renal disease; QD = once daily.
Note: Orange and blue bars represent 4-mg and 2-mg, respectively. Patients with dose adjustment in the Phase 3 studies due to MDRD-eGFR <60 mL/min/1.72 m^2 were excluded from the plots.

図 2.7.2.3-29 投与 4、12 及び 24 週時における ACR20/50/70 改善率（推定値）の 2 mg 投与と 4 mg QD 投与の比較（第 III 相試験）
（cDMARD IR、bDMARD IR 及び MTX naïve）

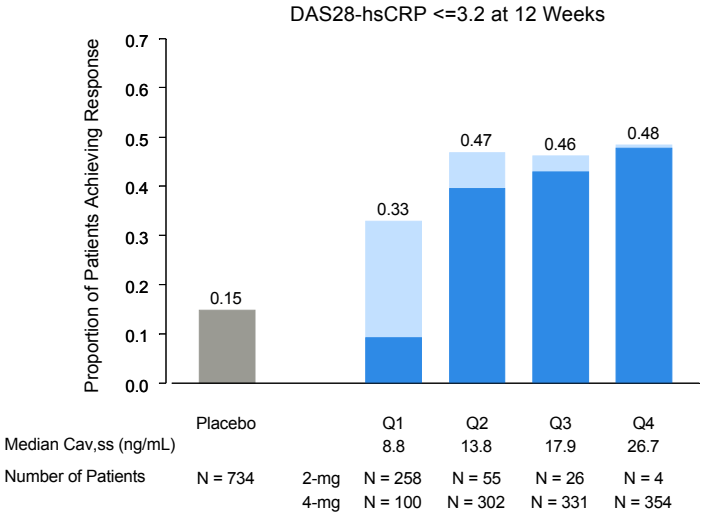
2.7.2.3.3.2.2 DAS28-hsCRP

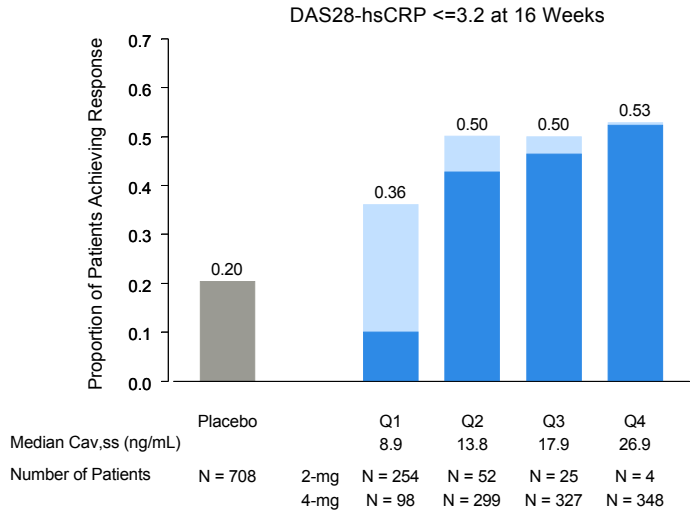
2.7.2.3.3.2.2.1 曝露量の四分位別の曝露量－反応関係

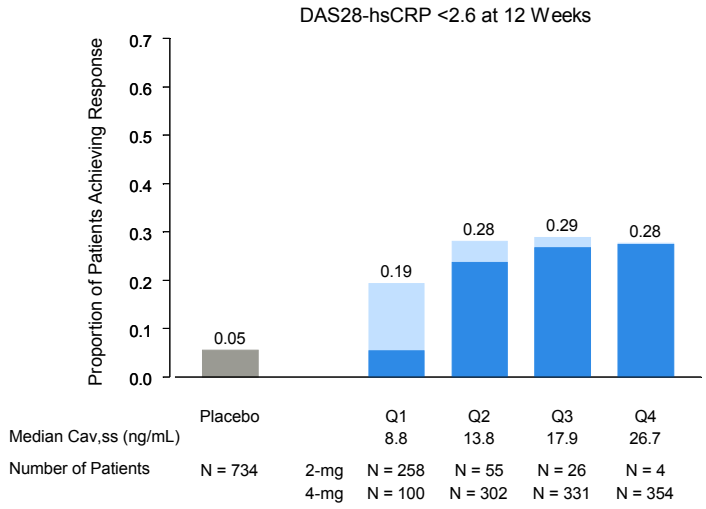
曝露量の四分位別の曝露量－反応関係を検討した結果を以下に示す。

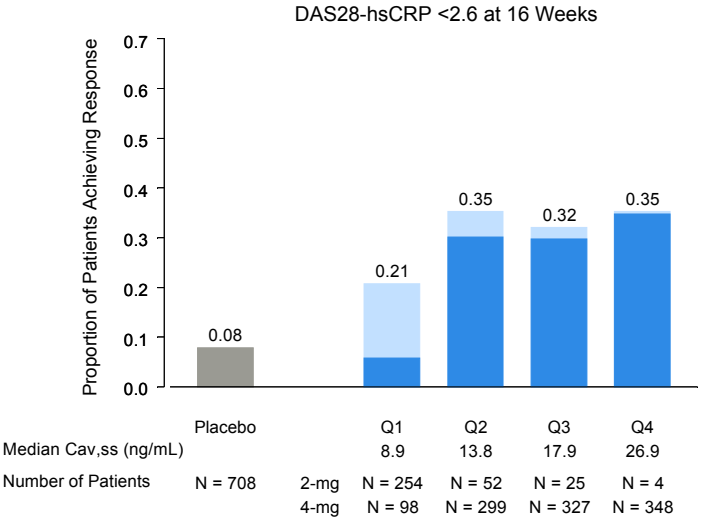
投与 12 週時の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率（実測値）は、$C_{av,ss}$ が第 1 四分位の被験者（主に 2 mg 投与群）と比較して、第 2～4 四分位の被験者（主に 4 mg 投与群）で高かった（図 2.7.2.3-30）。DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、第 2～第 4 四分位の被験者間で同程度であり、これらの曝露量の範囲で、Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis に基づき推定した曝露量－反応曲線がプラトーに達することと一致する結果であった。投与 16 週時では、DAS28-hsCRP≤3.2 達成率は、投与 12 週時と比較してすべての 4 四分位で高く、

DAS28-hsCRP<2.6 の結果でも、投与 16 週時で高かった。この曝露量の四分位解析での結果は、臨床試験において DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率が投与 16 週時以降にプラトーに達した結果と一貫していた。


DAS28-hsCRP <=3.2 at 12 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0.15
0.33
0.47
0.46
0.48
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.8
13.8
17.9
26.7
Number of Patients
N = 734
2-mg
4-mg
N = 258
N = 100
N = 55
N = 302
N = 26
N = 331
N = 4
N = 354


DAS28-hsCRP <=3.2 at 16 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0.20
0.36
0.50
0.50
0.53
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.9
13.8
17.9
26.9
Number of Patients
N = 708
2-mg
4-mg
N = 254
N = 98
N = 52
N = 299
N = 25
N = 327
N = 4
N = 348


DAS28-hsCRP <2.6 at 12 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0.05
0.19
0.28
0.29
0.28
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.8
13.8
17.9
26.7
Number of Patients
N = 734
2-mg
4-mg
N = 258
N = 100
N = 55
N = 302
N = 26
N = 331
N = 4
N = 354


DAS28-hsCRP <2.6 at 16 Weeks
Proportion of Patients Achieving Response
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0.08
0.21
0.35
0.32
0.35
Placebo
Q1
Q2
Q3
Q4
Median Cav,ss (ng/mL)
8.9
13.8
17.9
26.9
Number of Patients
N = 708
2-mg
4-mg
N = 254
N = 98
N = 52
N = 299
N = 25
N = 327
N = 4
N = 348

Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; DAS28 = Disease Activity Score based on the 28 diarthrodial joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; N = number of subjects analyzed; Q = quartile.
Note: Light blue bars indicate response rate and dark blue bars indicate proportion of patients in the 4-mg dose group.
Patients with dose adjustment in the Phase 3 studies due to MDRD-eGFR <60 mL/min/1.72 m^2 were excluded from the plots.

図 2.7.2.3-30 曝露量－反応解析：投与 12（左図）及び 16 週時（右図）の $C_{av,ss}$ 四分位別の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率
（第 III 相試験の 2 及び 4 mg 投与群）

第 III 相試験の部分集団（cDMARD IR、bDMARD IR 及び MTX naïve）での投与 12 及び 16 週時の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率の結果を曝露量の四分位別に表 2.7.2.3-11 に示す。投与 12 及び 16 週時のいずれの評価時点でも、cDMARD IR 及び bDMARD の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、第 1 四分位と比較して第 2～4 四分位で一貫して高かった。MTX naïve では全被験者が 4 mg 投与を受けており（JADZ 試験）、ACR20/50/70 改善率に対する曝露量の結果と同様に、DAS28-hsCRP においてもすべての四分位の被験者で達成率は同程度であった。

表 2.7.2.3-11 投与 12 及び 16 週時における Cav,ss 四分位別の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率（実測値）（第 III 相試験の 2 及び 4 mg 投与併合群）（cDMARD IR、bDMARD IR 及び MTX naïve）

$C_{av,ss}$ Quartile	Week 12				Week 16			
	Median $C_{av,ss}$ (ng/mL)	% N from 4-mg	DAS28-hsCRP <=3.2	DAS28-hsCRP <2.6	Median $C_{av,ss}$ (ng/mL)	% N from 4-mg	DAS28-hsCRP <=3.2	DAS28-hsCRP <2.6
cDMARD IR								
Q1	8.9	29.6	36.5	23.2	8.8	29.6	44.2	25.6
Q2	13.7	82.7	45.0	28.7	13.7	83.9	49.2	34.7
Q3	17.9	94.6	47.0	28.2	17.9	94.5	52.3	30.7
Q4	26.6	98.0	46.3	27.1	26.6	98.0	51.5	36.5
bDMARD IR								
Q1	7.1	2.6	23.7	10.5	7.1	2.7	18.9	9.5
Q2	11.1	28.0	24.0	9.3	11.0	28.8	21.9	13.7
Q3	15.5	76.0	34.7	16.0	15.4	75.7	31.1	23.0
Q4	21.9	94.7	39.5	21.1	21.6	91.9	39.2	28.4
MTX naïve								
Q1	12.7	100	61.3	41.3	12.7	100	64.6	43.0
Q2	16.0	100	48.1	29.1	16.1	100	53.8	37.2
Q3	20.0	100	57.0	35.4	20.2	100	70.9	43.0
Q4	32.2	100	56.3	33.8	32.9	100	51.9	35.4

Abbreviations: bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs; $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; cDMARD = conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs; DAS28 = Disease Activity Score based on the 28 diarthrodial joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; IR= inadequate response; Q = quartile.

2.7.2.3.3.2.2.2 PopPK/PD 解析及びシミュレーションに基づく曝露量－反応関係

PopPK/PD 解析（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）及びシミュレーションに基づいて曝露量－反応関係を検討した結果を以下に示す。

バリシチニブ投与後の曝露量と DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率との関係について間接反応モデルを用いて解析した。薬物動態モデルを用いて個々の被験者の血漿中濃度－時間プロファイルを推定し、DAS28-hsCRP モデルの曝露量データとして用いた。

DAS28-hsCRP モデルにより、バリシチニブを投与した 24 週間の DAS28-hsCRP≤3.2 及び<2.6 達成率は適切に表された。モデル推定した用量/曝露量－反応曲線は、投与 12 及び 24 週時の DAS28-hsCRP≤3.2 及び<2.6 達成率の実測値に合致した（図 2.7.2.3-31）。

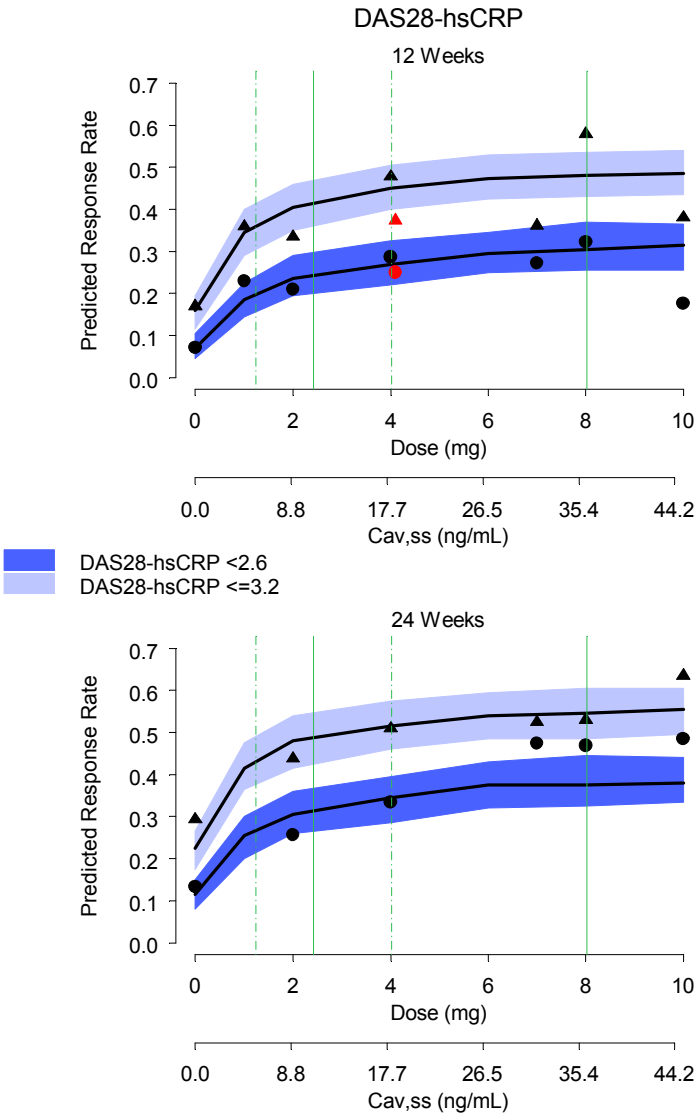
バリシチニブ 4 mg 投与時の曝露量の 90%予測区間（図 2.7.2.3-31、黄緑の縦実線）の範囲内で、用量/曝露量－反応曲線はプラトーに達した。バリシチニブ 2 mg 投与時と 4 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間は部分的に重なっていたが、2 mg 投与時

の方が 4 mg 投与時より全般的に低く、用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置した。バリシチニブ 4 mg 投与により高い血漿中濃度が得られることによって、大部分の被験者が用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置し、目標とする DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 の反応が得られることが示唆された。

なお、プラセボ及びバリシチニブ 2 mg 投与群のノンレスポンダーは投与 16 週以降にバリシチニブ 4 mg のレスキュー治療を受けることが可能であった。そのため、図 2.7.2.3-31 における投与 24 週時の 4 mg 投与群の実測値には、無作為化時点で 4 mg 投与群に割り付けられた被験者と、レスキュー治療後に 4 mg 投与を開始した被験者が含まれており、4 mg 投与群の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率を過小評価している可能性がある。一方、ノンレスポンダーを含まない 24 週時のプラセボ及び 2 mg 投与群の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は過大評価されている可能性がある。

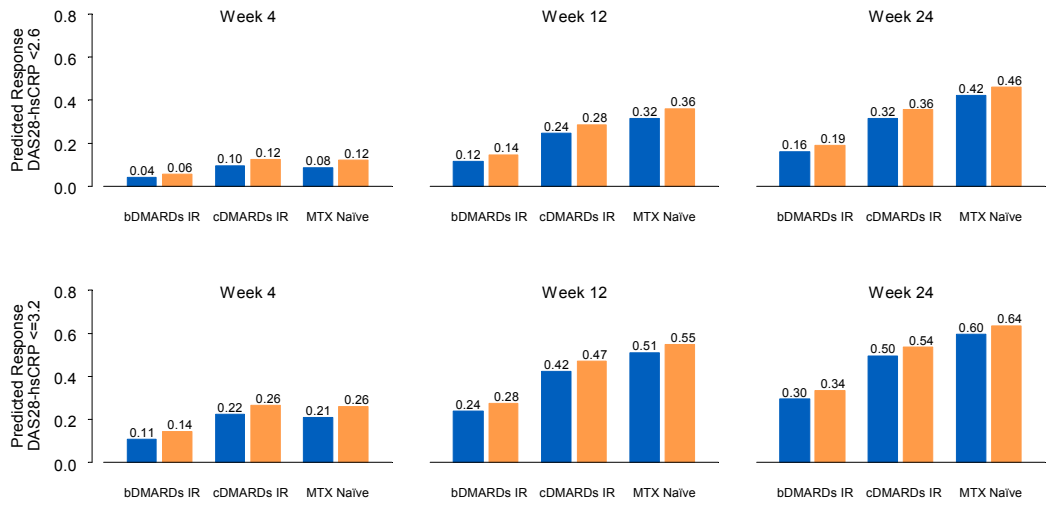
用法別の比較では、4 mg QD 投与時（黒シンボル）と 2 mg BID 投与時（赤シンボル）の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率（実測値）は同程度であった（図 2.7.2.3-31）。

図 2.7.2.3-31 に示すように、モデルで推定した投与 12 及び 24 週時の DAS28-hsCRP≤3.2 及び<2.6 達成率は、2 mg 投与時と比較して 4 mg 投与時で全体的に約 3%～5%高かった。この結果は、第 III 相試験の 3 つの部分集団（cDMARD IR、bDMARD IR 及び MTX naïve）の投与 12 及び 24 週時における推定値（図 2.7.2.3-32）でも一貫していた。投与 4 週時における DAS28-hsCRP≤3.2 及び<2.6 達成率の推定値は、4 mg 投与時の方が 2 mg 投与時より高く、有効性の指標である DAS28-hsCRP に対する用量反応は 4 週時から確認された。



Abbreviations: BID = twice daily; $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; DAS28 = Disease Activity Score based on the 28 diarthrodial joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; QD = once daily.
Note: Solid black lines are model-predicted response. The bands are 90% prediction intervals that were constructed by simulation of 200 trials. Triangle and circle are for observed percentage of patients achieving DAS28-hsCRP <=3.2 and <2.6, respectively. Black and red colors are for QD and BID dosing, respectively. Vertical solid and dashed lines indicate the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for 4-mg and 2-mg, respectively. Inadequate responders to placebo or 2-mg who were rescued to 4-mg after Week 16 in Studies JADW, JADX and JADV are included in the 4-mg dose for the observed data points at Week 24.

図 2.7.2.3-31 投与 12 及び 24 週時における DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率及び用量/曝露量－反応曲線（推定値）（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）



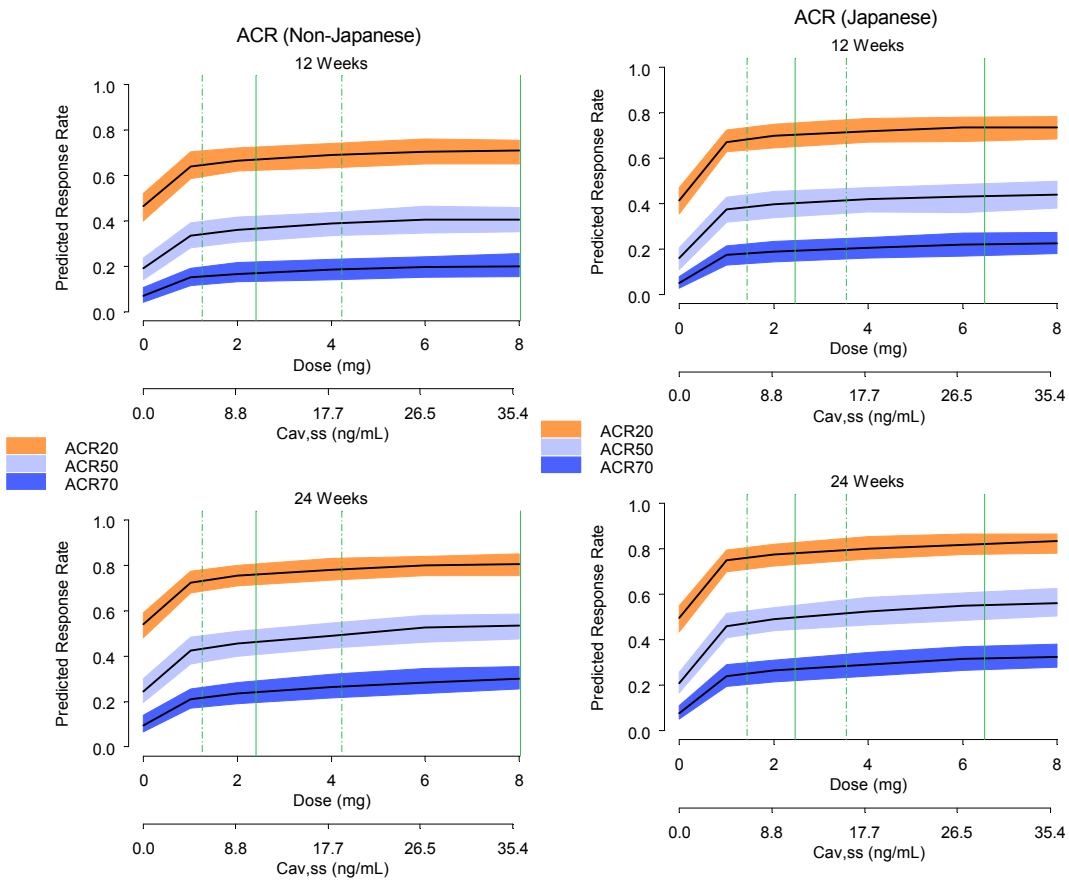
Abbreviations: bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; cDMARD = conventional disease-modifying anti-rheumatic drug; DAS28 = Disease Activity Score based on the 28 diarthrodial joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; QD = once daily.
Note: orange and blue bars represent 4-mg and 2-mg, respectively. Patients with dose adjustment in the Phase 3 studies due to MDRD-eGFR <60 mL/min/1.72 m^2 were excluded from the plots.

図 2.7.2.3-32 投与 4、12 及び 24 週時における DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率（推定値）の 2 mg 投与と 4 mg QD 投与の比較（第 III 相試験）
（cDMARD IR、bDMARD IR 及び MTX naïve）

2.7.2.3.3.2.3 日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者における曝露量－反応関係の比較

ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率を指標とし、PopPK/PD 解析（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）を実施し、曝露量－反応関係について検討した。ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率に影響を及ぼす可能性がある要因として年齢、性別、体重、民族、併用薬（ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジンなどの cDMARD 及びイブプロフェンやジクロフェナクなどの NSAIDs）をモデルに組み込んで検討を行った。PopPK/PD 解析の結果に基づいて、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者における曝露量－反応関係について検討した。

ACR20/50/70 改善率に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として、体重のみが特定された。体重が軽い患者と比較し、体重が重い患者で概して ACR20/50/70 改善を達成する確率は低かった。一方、日本人は ACR20/50/70 改善率へ影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として特定されなかった。モデル推定した投与 12 及び 24 週時の用量/曝露量－反応曲線に、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者との間に顕著な違いは認められなかった（図 2.7.2.3-33）。



Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = improvement of 20%, 50%, and 70%, respectively, in ACR criteria; $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state.

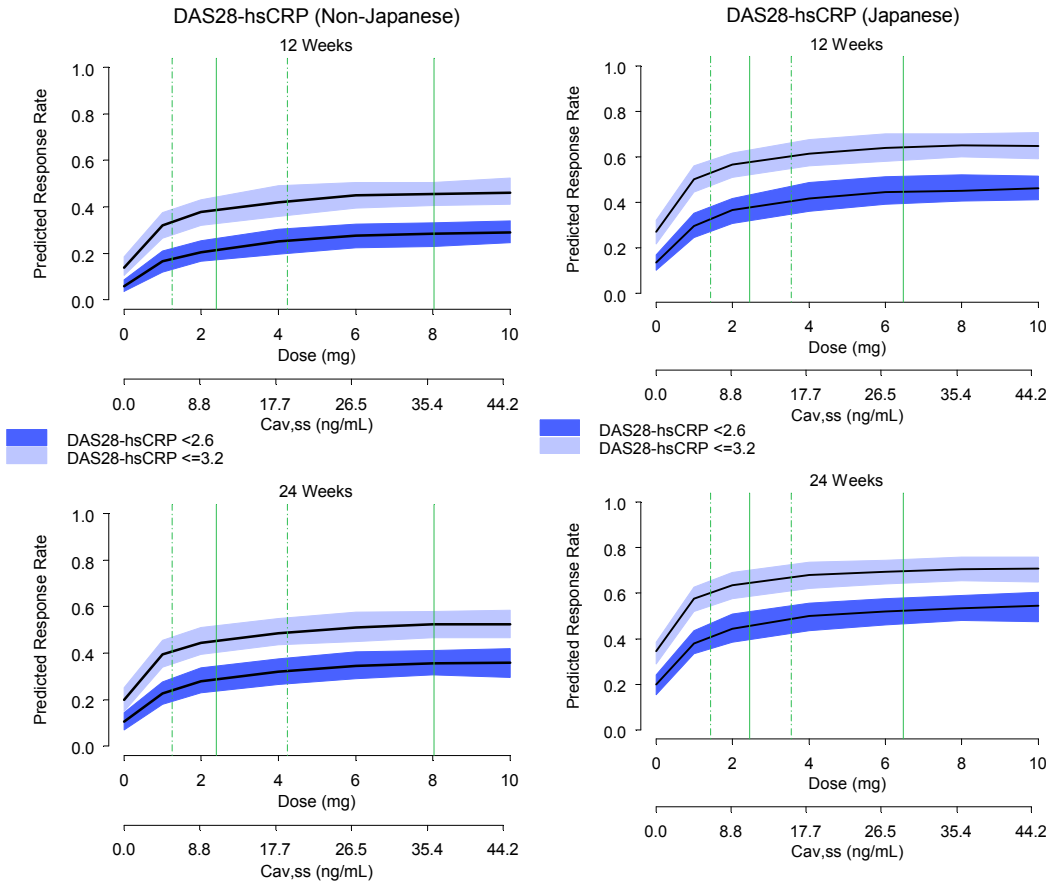
Note: Solid lines are model-predicted response. The bands are 90% prediction intervals that were constructed by simulation of 200 trials using demographics representative of the two patient populations. Vertical solid and dashed lines indicate the range (5^{th} percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for 4-mg and 2-mg, respectively.

図 2.7.2.3-33 日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者における投与 12 及び 24 週時の ACR20/50/70 改善率及び用量/曝露量－反応曲線（推定値）の比較
（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）

DAS28-hsCRP の最大効果及びベースライン値に対して、日本人は統計学的に有意な共変量として特定された。外国人 RA 患者と比較して、概して、日本人 RA 患者での DAS28-hsCRP のベースライン値は高く、DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 を達成する確率は高かった。これらの結果は、日本人又はアジア人で DAS28-hsCRP のベースライン値が低く、より高い DAS28-hsCRP 達成率が認められた第 III 相試験の結果（第 2.7.3.3.3.2 項）と一致した。また、体重が DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率に対する統計学的に有意な共変量として特定され、体重が軽い患者と比較して重い患者では概して DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は低かった。日本人 RA 患者、外国人 RA 患者それぞれにおける、投与 12 及び 24 週時の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率について、モデル推定した用量/曝露量－反応曲線を図 2.7.2.3-34 に示す。DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率の用量/曝露量－反応関係について、

日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の間に違いがみられたものの、両バリシチニブ 4 mg 投与時において 2 mg 投与時より高い血漿中濃度が得られ、このことによって大部分の被験者が用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置し、良好な臨床反応が得られるという傾向は、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者で同様であることが示唆された。

以上のデータが示すとおり、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の曝露量－反応関係は、DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率には違いがあったものの日本人と外国人で同様の傾向が認められ、また、主要評価項目である ACR20 改善率を含む ACR20/50/70 改善率では類似していた。



Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; DAS28 = Disease Activity Score based on the 28 diarthrodial joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

Note: Solid black lines are model-predicted response. The bands are 90% prediction intervals that were constructed by simulation of 200 trials using demographics representative of the two patient populations. Vertical solid and dashed lines indicate the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for 4-mg and 2-mg, respectively.

図 2.7.2.3-34 日本人 RA 患者及び外国人 RA 患者における投与 12 及び 24 週時の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率及び用量/曝露量－反応曲線（推定値）の比較
（Primary Phase 2/3 PopPK/PD Analysis）

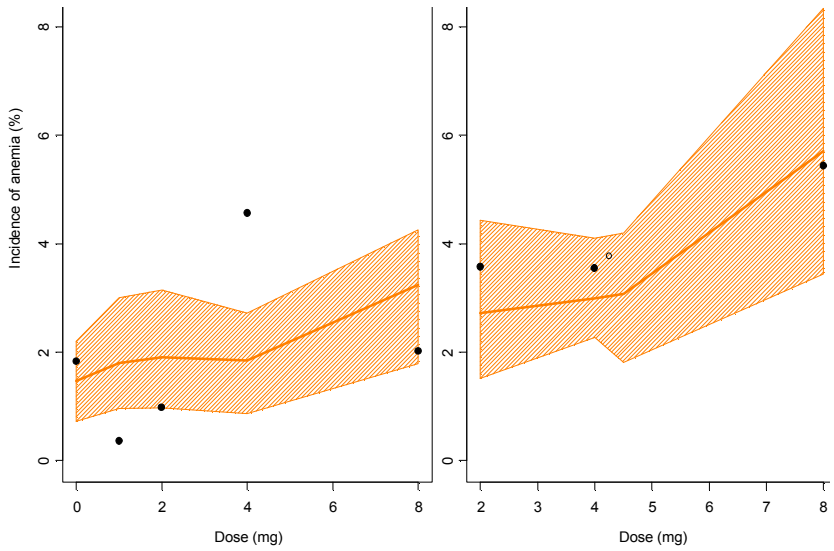
2.7.2.3.3.3 安全性に関する曝露量－反応関係

造血性成長因子であるエリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、GM-CSF 及び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。したがって、バリシチニブがこれらのシグナル伝達を過度に阻害することにより、生体内の赤血球、白血球及び血小板の産生能が低下する可能性がある。そのため、ヘモグロビン及び好中球数の減少を安全性の指標とし、バリシチニブの投与に関連する可能性のある事象として、ヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2×10^9 cell/L）を評価した。

2.7.2.3.3.3.1 ヘモグロビン

第 II 相試験の結果、ヘモグロビンは用量に依存してわずかに低下した。

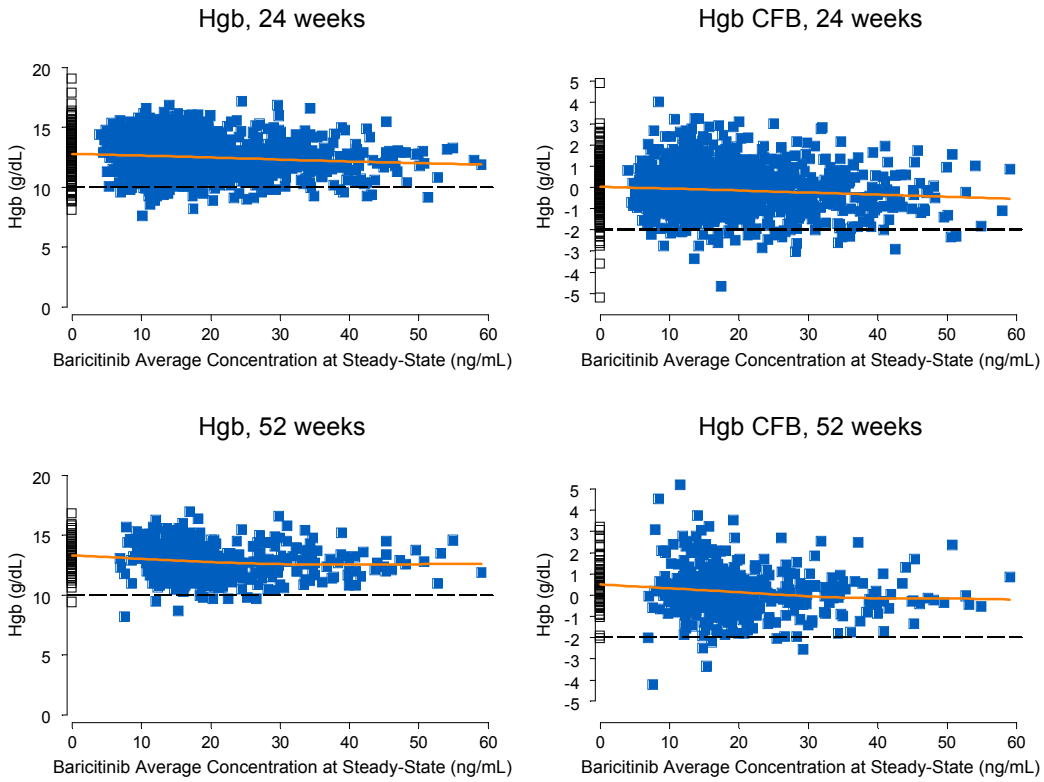
1～8 mg までの用量のバリシチニブを 12 週間 QD 投与した第 IIb 相 JADA 試験のデータを用いて semi-mechanistic なモデルにより JADA PopPK/PD Analysis を実施した（第 5.3.7.2.6 項）。ヘモグロビンの経時的な曝露量－反応関係のシミュレーションの結果から、ヘモグロビン減少（<10 g/dL）の発現割合に関する曝露量－反応関係を検討した（図 2.7.2.3-35）。用量－反応曲線は、4 mg QD までの用量で緩やかに上昇する傾向を示し、4～8 mg QD では明らかな上昇が認められた。



Note: Bold line represents model-predicted median incidence; shaded area corresponds to the 95% prediction interval and the observed incidence of at particular dose levels for once-daily dosing (●) and 2-mg twice-daily dosing (○).

図 2.7.2.3-35 バリシチニブ 1～8 mg を投与したときの 12（左図）及び 24 週時（右図）のヘモグロビン減少（<10 g/dL）の発現割合（推定値及び実測値）（JADA PopPK/PD Analysis）

バリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 投与した第 III 相試験 4 試験（JADV、JADW、JADX 及び JADZ 試験）のデータから $C_{av,ss}$（実測値）と投与 24 及び 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの変化量の関係を図示して、曝露量－反応関係を評価した。その結果、ヘモグロビンと $C_{av,ss}$ の関係はわずかに負の傾きを持つ直線で示されたが（図 2.7.2.3-36）、$C_{av,ss}$ の上昇に伴うヘモグロビン減少の発現割合の上昇、及びヘモグロビンのベースラインからの低下量の増大は認められなかった。

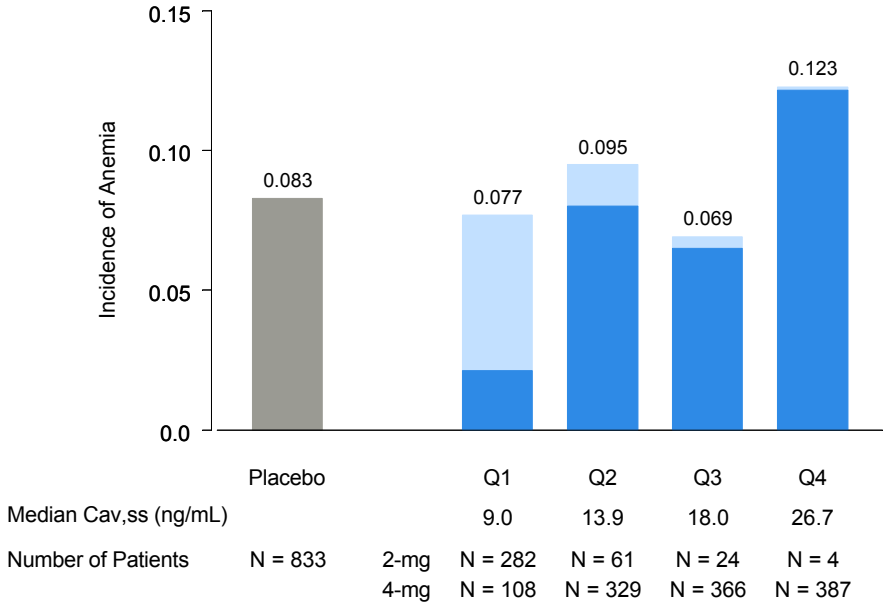


Abbreviations: CFB = change from baseline; Hgb = hemoglobin.
Note: Solid red lines are loess smoothed lines; horizontal dashed lines indicates a Hgb level of 10 g/dL or a 2 g/dL decline in Hgb CFB. Open squares represent placebo treatment.

図 2.7.2.3-36 $C_{av,ss}$（実測値）及び投与 24 及び 52 週時のヘモグロビン（実測値）の関係（左図：絶対値、右図：ベースラインからの変化量）

また、第 III 相試験 4 試験において、$C_{av,ss}$（推定値）の四分位別に投与 52 週時までのヘモグロビン減少の発現割合（実測値）を要約した結果、第 4 四分位でヘモグロビン減少の発現割合が最も高かったが、血漿中バリシチニブ濃度とヘモグロビン減少の発現割合に明確な曝露量－反応関係は認められなかった（図 2.7.2.3-37）。

バリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 投与した第 III 相試験 4 試験の結果、ヘモグロビンの変動は全体的に小さく、ヘモグロビン減少（<10 g/dL）の発現割合は低かった。また、曝露量に伴うヘモグロビン減少の発現割合の変化が小さかったことから、第 III 相試験データを用いたヘモグロビンを検討する PopPK/PD モデルを構築しなかった。



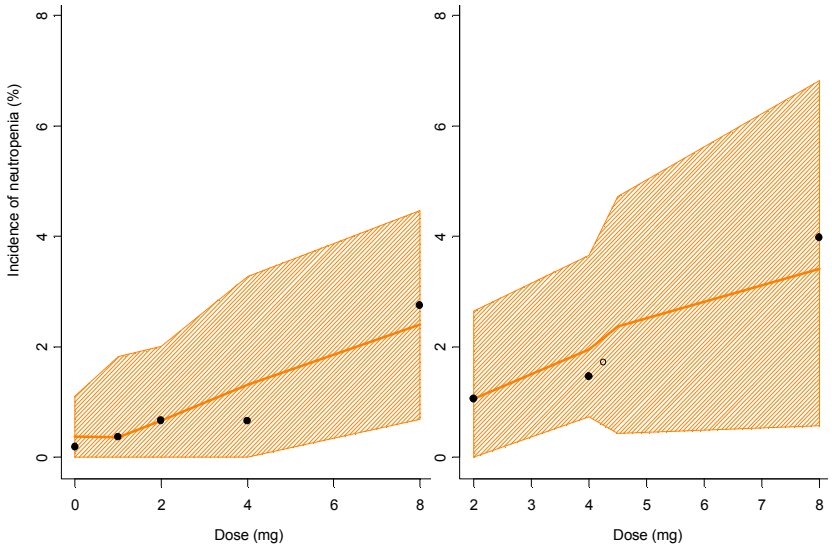
Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; N = number of subjects analyzed; Q = quartile.
Note: Light blue bars indicate response rate and dark blue bars indicate proportion of patients in the 4-mg dose group. Incidence of anemia was defined as hemoglobin <10 g/dL and estimated based on all observations up to 52 weeks.

図 2.7.2.3-37 曝露量－反応解析：$C_{av,ss}$ で四分位した投与 52 週時までのヘモグロビン減少（<10 g/dL）の発現割合（第 III 相試験 4 試験）

2.7.2.3.3.3.2 好中球数

臨床開発初期に実施した臨床試験では、好中球数は投与後 4～12 時間に最低値に達し、投与後 24 時間までにベースラインまで回復することが示された（図 2.7.6.2.4-6）。第 II 相試験の結果では、好中球数は用量に依存してわずかに低下することが確認された。

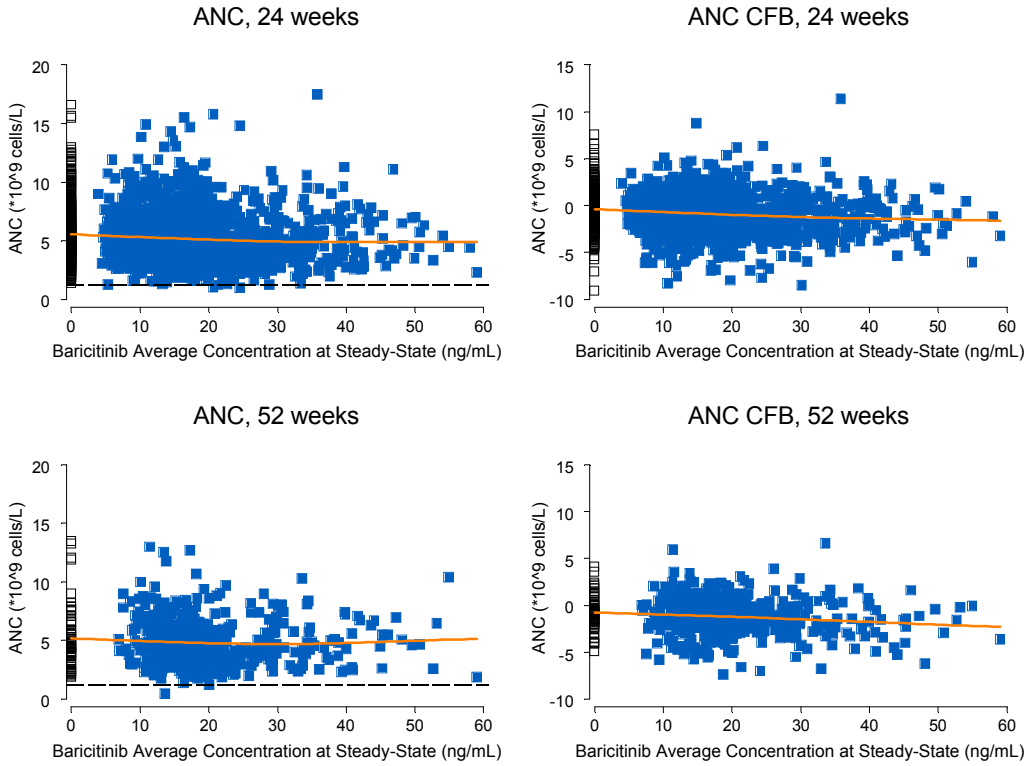
1～8 mg までの用量のバリシチニブを 12 週間 QD 投与した第 IIb 相 JADA 試験のデータを用いて semi-mechanistic なモデルにより JADA PopPK/PD Analysis を実施した（第 5.3.5.1.2 項）。好中球数の経時的な曝露量－反応関係のシミュレーションの結果から、好中球減少（$<1.5 \times 10^9$ cells/L）の発現割合に関する用量－反応関係を検討した（図 2.7.2.3-38）。用量－反応曲線は、4 mg QD までの用量で緩やかに上昇する傾向を示し、4～8 mg QD では明らかな上昇が認められた。



Note: Bold line represents model-predicted median incidence; shaded area corresponds to the 95% prediction interval and the observed incidence of at particular dose levels for once-daily dosing (●) and 2-mg twice-daily dosing (○).

図 2.7.2.3-38 バリシチニブ 1～8 mg を投与したときの 12（左図）及び 24 週時（右図）の好中球数減少（<1.5 × 10^9 cells/L）の発現割合（推定値及び実測値）（JADA PopPK/PD Analysis）

曝露量－反応関係の評価は、バリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 投与した第 III 相試験 4 試験（JADV、JADW、JADX 及び JADZ 試験）のデータを用いて $C_{av,ss}$（実測値）と投与 24 及び 52 週時の好中球数のベースラインからの変化量の関係を図示して評価した。その結果、好中球数は血漿中濃度の上昇に依存してわずかに減少した（図 2.7.2.3-39）。

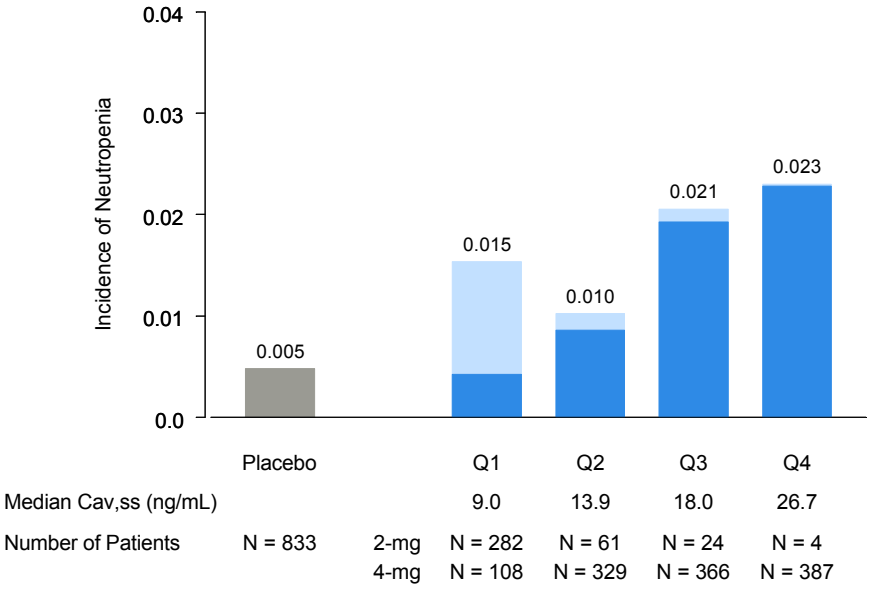


Abbreviations: ANC = absolute neutrophil count; CFB = change from baseline.
Note: Red solid lines are loess smoothed lines. Horizontal dashed lines indicates an ANC level of 1.2 × 10^9 cells/L. Open squares represent placebo treatment.

図 2.7.2.3-39 $C_{av,ss}$（実測値）及び投与 24 及び 52 週時の好中球数（実測値）の関係（左図：絶対値、右図：ベースラインからの変化量）

また、第 III 相試験 4 試験において、$C_{av,ss}$（推定値）の四分位別に投与 52 週時までの好中球数減少の発現割合（実測値）を要約した結果、バリシチニブ濃度と好中球数減少の発現割合に明確な曝露量－反応関係は認められず、第 1 四分位と第 4 四分位の発現割合の差は 1%未満であった（図 2.7.2.3-40）。

バリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 投与した第 III 相試験 4 試験の結果、好中球数の変動は全体的に小さく、好中球数減少（<1.2 × 10^9 cells/L）の発現割合は低かった。また、曝露量に伴う好中球数減少の発現割合の変化が小さかったことから、第 III 相試験データを用いた好中球数を検討する PopPK/PD モデルを構築しなかった。



Abbreviations: ANC = absolute neutrophil count; $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; N = number of subjects analyzed; Q = quartile
Note: Light blue bars indicate response rate and dark blue bars indicate proportion of patients in the 4-mg dose group. Incidence of neutropenia was defined as ANC < 1.2 × 10^9 cells/L and estimated based on all observations up to 52 weeks.

図 2.7.2.3-40 曝露量－反応解析：$C_{av,ss}$ で四分位した投与 52 週時までの好中球数減少（<1.2 × 10^9 cells/L）の発現割合（第 III 相試験 4 試験）

2.7.2.3.4 用量

2.7.2.3.4.1 用量設定根拠

バリシチニブの臨床開発中に使用したバリシチニブの用法・用量及び推奨用法・用量の設定根拠となる薬物動態及び用量/曝露量－反応関係の検討結果を本項に要約した。有効性及び安全性の結果を含めた詳細を第 2.7.3.4 項に示す。

2.7.2.3.4.1.1 第 II 相試験の用量設定

- 第 IIa 相 JADC 試験（外国試験）

本試験では、バリシチニブ 4、7 及び 10 mg を QD 投与した。本試験で用いた用量は、バリシチニブ 1～20 mg を QD 投与（5 及び 10 mg BID 投与を含む）した初期の臨床薬理試験の結果に基づいて決定した（第 2.7.2.2.2.1 項）。バリシチニブ 10 mg までを健康被験者（JADE 試験）又は RA 患者（JADB 試験）に対して QD で 28 日間反復投与した場合、おおむね安全であり、忍容性は良好であった。また、バリシチニブ 10 及び 20 mg 投与時に IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化の阻害が最大（ベースラインの 70%～80%）となった。したがって、本試験の用量は 4、7 及び 10 mg QD を選択した。

- 第 IIb 相 JADA 試験（外国試験）

本試験の Part A では、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を QD 投与した。Part A でプラセボ又はバリシチニブ 1 mg の投与を受けた被験者は、Part B（再無作為化）で 2 mg BID 又は 4 mg QD のいずれかの投与を受けた。なお、Part A でバリシチニブ 2、4 又は 8 mg の投与を受けた被験者は、Part B でも Part A と同じ投与を受けた。JADC 試験でバリシチニブ 4、7 及び 10 mg を QD 投与したとき、有効性の主要評価項目である ACR20 改善率はすべての用量で同程度であり、これらの用量で用量－反応曲線がプラトーに達していたことが示唆された。したがって、用量－反応曲線のプラトーに達する前の用量でのプロファイルを評価し、最低有効用量を決定するため、本試験では用量として 1 及び 2 mg QD 投与を追加した。有効性の用量－反応関係を確認するため、JADA 試験と同じ 4 mg QD 投与を選択した。また、最大有効用量を確認するため、最高用量として 8 mg QD 投与を選択した。さらに Part B では、BID 投与を設定し、1 日用量が同じ場合の QD と BID 投与との臨床的プロファイルの差を検討した。

- 日本人を対象とした第 IIb 相 JADN 試験

日本人を対象とした第 I 相試験（JADM 試験）及び外国人を対象とした第 I 相試験（JADF 及び JADE 試験）の結果、日本人健康被験者と外国人健康被験者の薬物動態に人種及び民族差が認められなかったため、本試験の二重盲検期で、外国人 RA 患者を対象とした第 IIb 相 JADA 試験の Part A と同じ用量、すなわち、1、2、4 及び 8 mg を QD 投与した。

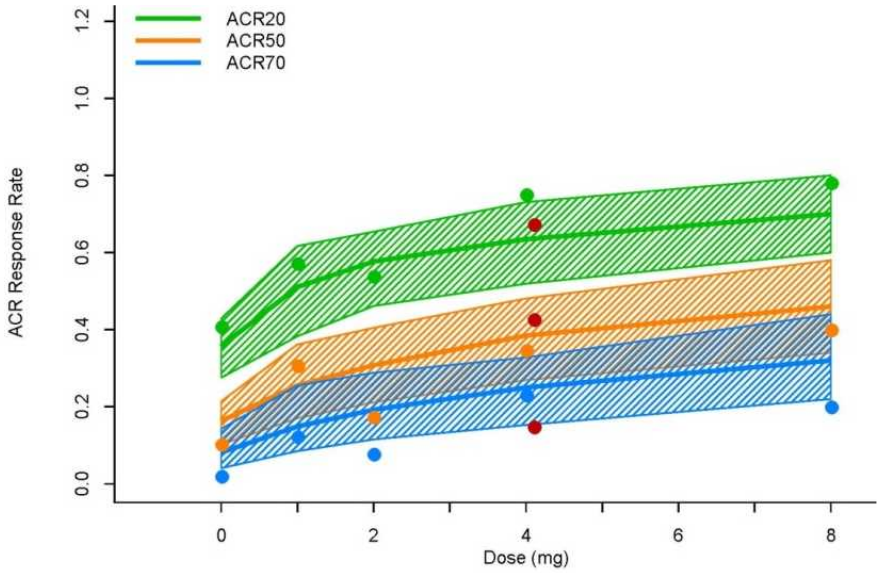
2.7.2.3.4.1.2 第 III 相試験の用法・用量設定

第 III 相試験の最終的なバリシチニブの用法・用量は、第 II 相試験の安全性、有効性、薬物動態及び曝露量－反応関係の結果、並びに医薬品医療機器総合機構との対面助言などに基づき決定した。

- 用量

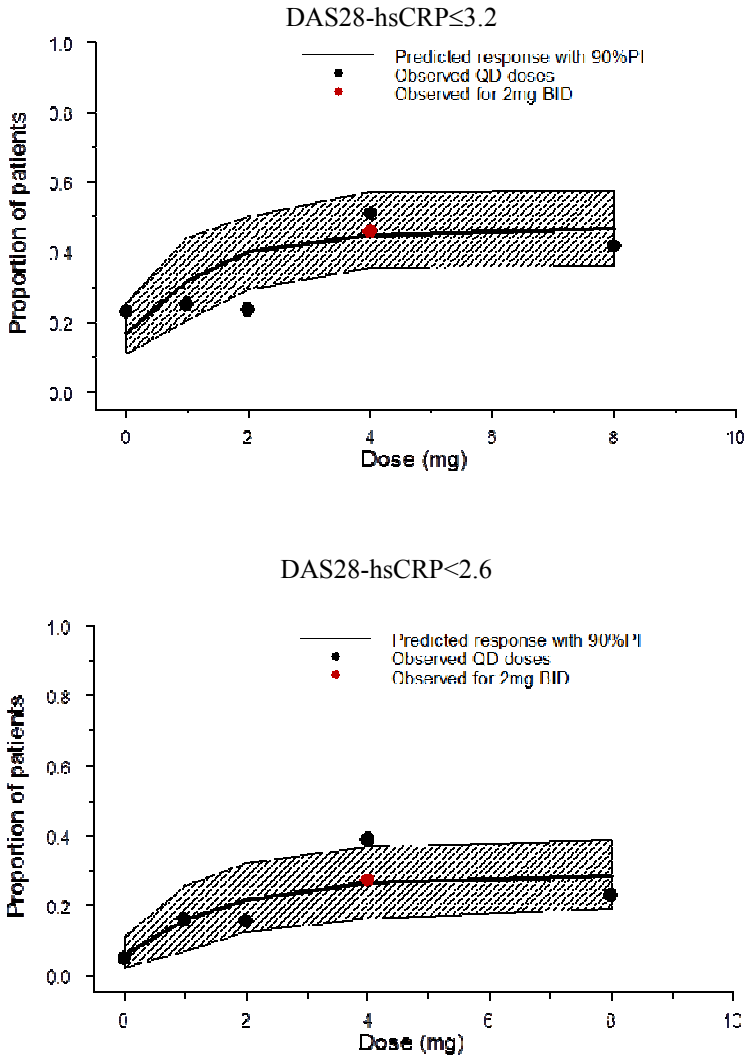
第 IIb 相 JADA 試験において実施した JADA PopPK/PD Analysis の結果、ACR20 改善率の用量－反応曲線は、4 mg QD 投与時にプラトーに達する部分に位置し、4 mg を超える用量を投与しても臨床的に意味のあるベネフィットは得られないと推察された。特に、この傾向は低疾患活動性（DAS28-hsCRP≤3.2）及び寛解（DAS28-hsCRP<2.6）のように達成がより難しく、臨床的により意味のある有効性指標に対しても認められた。

有効性の指標である ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率に関する用量－反応曲線を、それぞれ図 2.7.2.3-41 及び図 2.7.2.3-42 に示す。これらすべての指標で、低用量（1 mg）のバリシチニブ QD 投与は用量－反応曲線の上昇部分に位置した。バリシチニブ 2 mg QD 投与では、これらの指標で改善が認められる境界域に位置したが、4 及び 8 mg QD 投与と比較して明らかに低かった。



Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = improvement of 20%, 50%, and 70%, respectively, in ACR criteria; BID = twice daily.
Note: Lines and hatched areas are modeled curves and corresponding 90% prediction intervals; red symbols are for observed BID dosing (from Week 12 to Week 24).

図 2.7.2.3-41 投与 12 週時の ACR20/50/70 改善率の用量－反応関係（実測値及び推定値）（JADA PopPK/PD Analysis ）



Note: Lines and hatched areas are modeled curves and corresponding 90% prediction intervals; red symbols are for observed BID dosing (from Week 12 to Week 24).
Abbreviations: BID = twice daily; DAS28 = Disease Activity Score based on the 28 diarthrodial joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; PI = prediction interval; QD = once daily.

図 2.7.2.3-42 投与 12 週時の DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率の用量－反応関係（実測値及び推定値）（上図：DAS28-hsCRP≤3.2、下図：DAS28-hsCRP<2.6）（JADA PopPK/PD Analysis）

臨床試験シミュレーションを実施し、MTX 投与中の被験者を対象としたプラセボ対照第 III 相試験において投与 12 週時の ACR20 改善率（有効性の主要評価項目）にプラセボとの間で差が得られる確率を推定した。プラセボ投与との ACR20 改善率の差が最小のエフェクトサイズとして設定した 20%を超える確率は、4 mg QD 投与（99%）と比較して、2 mg QD 投与（50%未満）で明らかに低かった。上述したすべての有効性の指標の曝露量－反応関係より、至適有効性は、2 mg QD を超える用量で得られ、かつ、4 mg QD 投与と 8 mg QD 投与では有効性は同程度であることが示唆された。

第 II 相試験で検討したすべての用量（最大 10 mg まで）で、安全性及び忍容性は良好であった。4 mg（QD）を超える用量では、ヘモグロビン減少などのいくつかの安全性指標に明確な変動が認められたが、4 mg（QD）以下の用量での安全性及び忍容性プロファイルは、いずれの用量でも大きな違いはなかった。2 つの主要な安全性の指標（ヘモグロビン及び好中球数）の経時的な曝露量－反応関係のシミュレーション結果から、ヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2 × 10^9 cells/L）の発現割合に関する曝露量－反応関係を検討した。その結果、用量－反応曲線は、4 mg QD までの用量で緩やかに上昇する傾向を示し、4～8 mg QD では明らかな上昇が認められた（図 2.7.2.3-35）。

- QD 投与と BID 投与の比較

バリシチニブ 2 mg BID 投与時の有効性及び安全性は、4 mg QD 投与時と同程度であり、QD 投与と比較して BID 投与のベネフィットは認められなかった（外国 JADA 試験 Part B、第 2.7.6.3.2 項）。

上記の検討結果及び医薬品医療機器総合機構との対面助言等に基づき、第 III 相試験の用法・用量をバリシチニブ 2 及び 4 mg QD 投与とした。

QD 投与と BID 投与の比較結果は、JADA 試験並びに日本人を対象とした JADN 試験での有効性の指標（ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP）及び安全性の指標（ヘモグロビン及び好中球数）の統合データに基づく薬物動態/薬力学解析によっても支持され、1 日用量が同じ場合、有効性及び安全性のいずれの指標でも、QD 投与と比較して BID 投与にベネフィットは認められなかった（第 2.7.2.5.6 項）。

2.7.2.3.4.1.3 推奨用法・用量

- 曝露量－反応関係

曝露量の四分位解析及び PopPK/PD モデルで、ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率を指標として用量/曝露量－反応関係を検討した。曝露量（$C_{av,ss}$）の四分位解析では、第 1 四分位の被験者の多くは 2 mg 投与群であり、第 3 及び第 4 四分位のほぼすべての被験者は 4 mg 投与群であった。投与 12 及び 16 週時の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、$C_{av,ss}$ が第 1 四分位の被験者と比較して第 2～4 四分位の被験者で高く（第 2.7.2.3.3.2.1.1 項及び第 2.7.2.3.3.2.2.1 項）、臨床的に意味のある差が認められた。

PopPK/PD モデルは、バリシチニブを投与した 24 週間の有効性の指標（ACR 及び DAS28-hsCRP）の反応を適切に表した。いずれの指標でも、4 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間の範囲内で、用量/曝露量－反応曲線はプラトーに達した。バリシチニブ 2 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間は、4 mg 投与時より低く、全般的に用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置した。この結果はバリシチニブ 4 mg 投与により高い血漿中濃度が得られることによって、大部分の被験者が用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置し、臨床反応が認められていることを示唆していた。モデル推定した投与 4、12 及び 24 週時の有効性指標の反応は、いずれの有効性指標、いずれの評

価時点及び第 III 相試験のいずれの部分集団でも、一貫してバリシチニブ 2 mg 投与時より 4 mg 投与時の方が若干高かった（第 2.7.2.3.3.2.1.2 項及び第 2.7.2.3.3.2.2.2 項）。

安全性について、日本人データを含む曝露量の四分位ごとの評価で、バリシチニブ 2 及び 4 mg を QD 投与した第 III 相試験の曝露量の範囲で、バリシチニブ濃度とヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2 × 10^9 cell/L）の発現割合に明確な関連は認められなかった（第 2.7.2.3.3.3 項）。ヘモグロビン減少及び好中球数減少の発現割合はいずれも全体的に低く、血液学的パラメータの知見と一致した（第 2.7.4.2.1.5.5 項）。

用法を検討した結果、1 日当たりの用量が同じ場合、有効性（ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6）及び安全性（ヘモグロビン減少及び好中球数減少の発現割合）に QD 投与と比較して BID 投与の更なるベネフィットは認められなかった（第 2.7.2.5.6 項）。

上記の曝露量－反応関係を検討した 2 mg 投与時と 4 mg 投与時の有効性のシミュレーションの結果（投与 12 及び 24 週時の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、2 mg 投与時と比較して 4 mg 投与時で高かった）は、実測値の結果とおおむね一致した（第 2.7.3.3.2.1 項）。有効性の指標に関する曝露量の四分位解析及び PopPK/PD モデルでのすべての結果、及び安全性の指標であるヘモグロビン減少（<10 g/dL）並びに好中球数減少（<1.2 × 10^9 cell/L）の発現割合に 2 mg 投与時と 4 mg 投与時のバリシチニブ濃度に依存した明確な差が認められなかった結果から、推奨用法・用量としてバリシチニブ 4 mg QD 投与の妥当性が示された。なお、2 mg 投与群の一部の被験者の曝露量は用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置しており、一部の被験者では 2 mg 投与でも有効性が得られる可能性が示唆された（第 2.5.6.1 項）。

母集団薬物動態解析（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）により、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者のバリシチニブの薬物動態に類似性が示された（第 2.7.2.3.1.9.4.1 項）。PopPK/PD モデルを用いた検討で、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の曝露量－反応関係は、DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率では日本人と外国人で同様の傾向が認められ、ACR20/50/70 改善率では類似していた（第 2.7.2.3.3.2.3 項）。第 III 相臨床試験の有効性及び安全性の結果においても、日本人 RA 患者と RA 患者全体の結果は同様であった（第 2.7.3.4.3.3 項）。ゆえに、日本人 RA 患者に対しても、外国人 RA 患者と同一の用法・用量が推奨されると考えられた。

- 食事の影響

バリシチニブは食事の影響を受けないことから、食事に関する用法の制限は不要であると判断した（第 2.7.1.3.3 項）。

- 腎機能障害を有する RA 患者の用量調整

中等度の腎機能障害を有する患者にはバリシチニブ 2 mg QD 投与を推奨する。重度の腎機能障害を有する患者にはバリシチニブを投与しないことが望ましい（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

- 肝機能障害を有する患者の用量調整

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対するバリシチニブの用量調整は不要と判断した。重度の肝機能障害を有する RA 患者での影響は検討していないため、当該患者にはバリシチニブを投与しないことが望ましい（第 2.7.2.3.1.9.7 項）。

- 薬物相互作用に関する用量調整
  - プロベネシドなどの強い OAT3 阻害剤とバリシチニブを併用投与する際には、バリシチニブの用量を 2 mg QD 投与に減量するなど用量に注意することを推奨する。バリシチニブをイブプロフェン又はジクロフェナクのような弱い OAT3 阻害剤と併用投与する際には、バリシチニブの用量の調整は不要と判断した（第 2.7.2.3.1.10.1 項）。
  - MTX との薬物相互作用は認められなかったため、バリシチニブは MTX と併用投与可能であると判断した（第 2.7.2.3.1.10.1 項及び第 2.7.2.3.1.10.2 項）。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QT への影響

非臨床試験の結果から、human ether-à-go-go related gene（hERG）チャネルに対するバリシチニブの IC_{50} は 161.5 μM であり、バリシチニブ 10 mg 投与時の血漿中濃度の C_{max}（269 nM）と比較して約 600 倍高く、バリシチニブが QT 延長に影響を及ぼす可能性は低いことが示された（第 2.6.2.4.1.1 項）。

2.7.2.4.2 外国人を対象とした QT の評価

外国人被験者を対象とした ICH-E14 ガイドラインに従って実施した QT/QTc 評価試験（JADO 試験）で、臨床用量を超える用量（40 mg）のバリシチニブを投与したとき QTc 延長作用は認められなかった（第 2.7.2.2.2.4 項）。バリシチニブの血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量に、正の相関は認められなかった。

第 III 相臨床試験である JADX 試験において治験実施計画書補遺に同意した被験者で心電図を評価した結果、QT 間隔、Bazett 補正法で補正した QT 間隔（QTcB）、QTcF 間隔及び大規模治験対象者集団に基づく補正式を用いた補正 QT 間隔（QTcLCTPB：$QTcLCTPB=QT/RR^{0.413}$）を含むいずれの QTc パラメータも、バリシチニブとプラセボの投与群間で顕著な差は認められなかった。バリシチニブ投与群において、試験期間を通じて QTcF 間隔が 500 msec を超えた、もしくはベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった（第 2.7.4.4.2 項）。

2.7.2.4.3 日本人における QT 評価

JADM 試験は、日本で実施した単施設、評価者及び被験者盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、日本人健康被験者にバリシチニブを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。本項では、心電図の評価結果を示す。試験方法の詳細及びその他の結果は、第 2.7.6.2.6 項に記載する。

1. QTc 間隔のベースラインからの変化量

バリシチニブ 2～14 mg を単回経口投与したときのベースラインからの QTcF 間隔の変化量の要約及びバリシチニブ 10 又は 14 mg を 10 日間反復経口投与したときのベースラインからの QTcF 間隔の変化量の要約を第 5.3.3.1.3 項に示す。

単回及び反復投与期のいずれの期間でも、QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量に、バリシチニブ投与群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差がいくつかの評価時点で認められた。しかし、これらの差に投与群又は投与量に関連する一貫した傾向は認められず、バリシチニブ又はプラセボ投与後にこれらの差が発現するまでの時間についても、投与時間に関連する一貫した傾向は認められなかった。これらの所見で臨床的に重要であると判断されたものはなかった。その他、12 誘導心電図の各パラメータの平均値に、治験薬の投与又は投与量に関連する明らかな傾向は認められなかった。

2. QTc 間隔のカテゴリカル解析

単回及び反復投与期に、450 msec を超える QTc 間隔を示した被験者数と割合を表 2.7.2.4-1（単回投与期）及び表 2.7.2.4-2（反復投与期）に示す。QTc 間隔延長の兆候はなく、QTcF 又は QTcB 間隔が 480 msec を超えた被験者、もしくは QTcF 又は QTcB 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。QTcF 間隔又は QTcB 間隔がベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者は反復投与期に QTcB 間隔で 1 例認められた（第 5.3.3.1.3 項）。

表 2.7.2.4-1 12 誘導心電図で 450 msec を超える QTc 間隔を示した被験者数及び割合（JADM 試験、単回投与期）

	Number [%] of Subjects			
	QTcB		QTcF	
Single Dose Treatment	>450 msec	>480 msec	>450 msec	>480 msec
Placebo (N=9)	2 [22.2]	0 [0.0]	1 [11.1]	0 [0.0]
2 mg LY3009104 (N=6)	1 [16.7]	0 [0.0]	1 [16.7]	0 [0.0]
5 mg LY3009104 (N=6)	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
10 mg LY3009104 (N=6)	2 [33.3]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
14 mg LY3009104 (N=7)	1 [14.3]	0 [0.0]	1 [14.3]	0 [0.0]

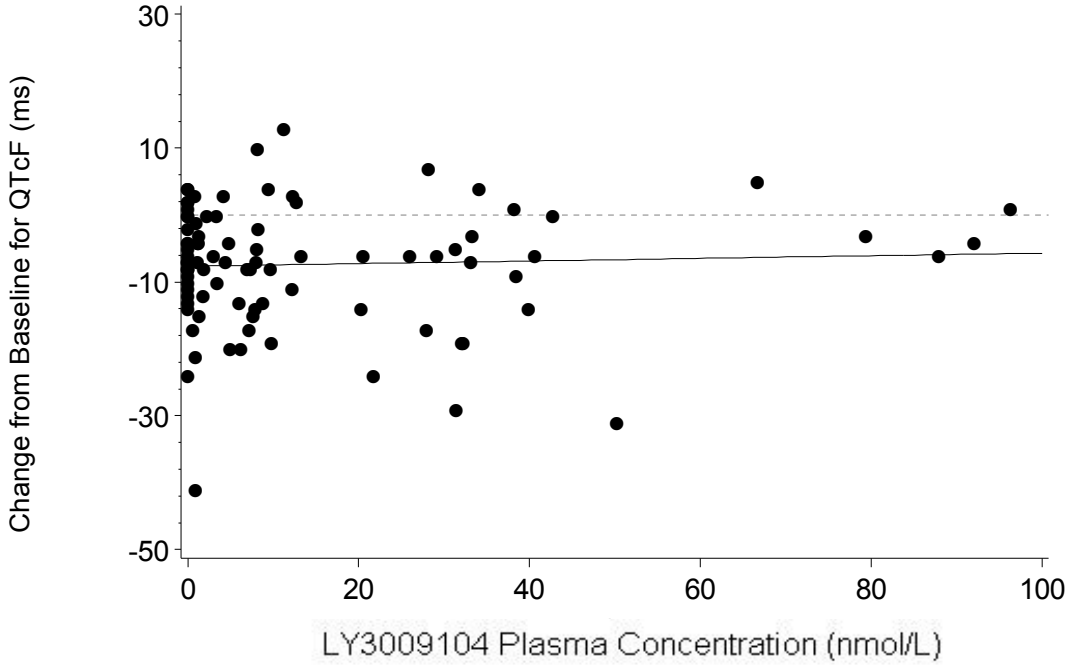
Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects; QTcB = QT interval corrected using Bazett's formula; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.
Baseline is defined as time-matched measurements on Day -1.
On Day 8, values occurring prior to administration of study medication are counted as occurring in the single-dose period, and values occurring at the time of administration of study medication or later are counted as occurring in the multiple-dose period.
(JADM CSR Table JADM.8.5.)

表 2.7.2.4-2 12 誘導心電図で 450 msec を超える QTc 間隔を示した被験者数及び割合
（JADM 試験、反復投与期）

	Number [%] of Subjects			
	QTcB		QTcF	
Multiple Dose Treatment	>450 msec	>480 msec	>450 msec	>480 msec
Placebo QD (N=5)	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
10 mg LY3009104 QD (N=6)	1 [16.7]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
14 mg LY3009104 QD (N=6)	1 [16.7]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects; QTcB = QT interval corrected using Bazett's formula; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.
Baseline is defined as time-matched measurements on Day -1.
On Day 8, values occurring prior to administration of study medication are counted as occurring in the single-dose period, and values occurring at the time of administration of study medication or later are counted as occurring in the multiple-dose period.
(JADM CSR Table JADM.8.7.)

血漿中バリシチニブ濃度に対する時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の散布図を図 2.7.2.4-1 に示す。QTcF 間隔の変化量と血漿中バリシチニブ濃度との間に明らかな相関はなく、相関係数は 0.047 であった。



Solid line: regression line, Dotted line: Y=0
Equation of regression line: Change from Baseline QTcF = -7.66 + 0.020*LY3009104 Concentration.
Correlation coefficient: 0.047.
Baseline for this study was defined as time-matched measurements on Day -1.
(JADM CSR Figure JADM.8.3.)

図 2.7.2.4-1 バリシチニブ 2～14 mg を単回及び 10 及び 14 mg を反復経口投与したときの血漿中バリシチニブ濃度に対する時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の散布図（JADM 試験）

2.7.2.4.4 日本人への QT/QTc 評価試験（JADO 試験）の結果の外挿

外国人被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（JADO 試験）でバリシチニブ 40 mg を単回投与したとき、推奨用量のバリシチニブ 4 mg を投与したときと比較して曝露量の顕著な増加（約 10 倍）が認められた。バリシチニブの曝露量を増加させ得る要因として腎機能障害、薬物相互作用及び低体重が確認されているが、これらの要因を有する被験者で、いずれの要因も持たない対照被験者と比較したバリシチニブの C_{max} の上昇は 1.46 倍以内であった（第 2.7.2.2.2 項及び第 2.7.2.3 項）。日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（JADM 試験）及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（JADF 及び JADE 試験）の結果、日本人と外国人の薬物動態に人種及び民族差が認められず、さらに、ICH E14 ガイドラインでは、「民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられている」と述べられている。以上より、日本人被験者でバリシチニブが QT 間隔に及ぼす影響は、外国人被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（JADO 試験）のデータに基づいて評価することが可能であり、JADO 試験の結果を日本人に対して外挿できると考えられた。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 臨床試験の概要 3
2.7.3.1.1.1 試験デザインと対象患者 6
2.7.3.1.1.1.1 JADZ 試験 6
2.7.3.1.1.1.2 JADV 試験 7
2.7.3.1.1.1.3 JADX 試験 7
2.7.3.1.1.1.4 JADW 試験 8
2.7.3.1.1.1.5 JADY 試験 9
2.7.3.1.1.2 RA の診断と有効性の評価項目 10
2.7.3.1.1.2.1 主要評価項目 11
2.7.3.1.1.2.2 有効性の副次評価項目 12
2.7.3.1.2 症例数の設定及び設定根拠 13
2.7.3.1.3 解析方法 15
2.7.3.1.3.1 解析対象集団 15
2.7.3.1.3.2 欠測値の補完 15
2.7.3.1.3.3 解析方法 16
2.7.3.1.3.3.1 第 II 相試験 16
2.7.3.1.3.3.2 第 III 相試験 16
2.7.3.1.3.3.3 長期継続投与試験：JADY 試験 22
2.7.3.1.3.3.4 併合解析 23
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 第 II 相試験 24
2.7.3.2.1.1 JADC 試験 24
2.7.3.2.1.2 JADA 試験 24
2.7.3.2.1.3 JADN 試験 26
2.7.3.2.2 第 III 相試験 28
2.7.3.2.2.1 JADZ 試験 28
2.7.3.2.2.2 JADV 試験 32
2.7.3.2.2.3 JADX 試験 38
2.7.3.2.2.4 JADW 試験 44
2.7.3.2.3 長期継続投与試験：JADY 試験 47
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
2.7.3.3.1 試験対象集団 48
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 48
2.7.3.3.1.1.1 第 III 相試験 48
2.7.3.3.1.1.2 第 II 相試験 49
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び疾患特性 50
2.7.3.3.1.2.1 第 III 相試験 50
2.7.3.3.1.2.2 第 II 相試験 54
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.1 評価項目ごとの結果 59
2.7.3.3.2.1.1 ACR20、50、70 改善率、ACR コアセット 59
2.7.3.3.2.1.2 DAS28-hsCRP、DAS28-ESR 64
2.7.3.3.2.1.3 SDAI 67
2.7.3.3.2.1.4 HAQ-DI 69
2.7.3.3.2.1.5 mTSS 71
2.7.3.3.2.1.5.1 変化量 71
2.7.3.3.2.1.5.2 構造的損傷の進行が見られなかった被験者の割合 77

2.7.3.3.2.1.6 朝の関節のこわばりの持続時間と重症度、及び最もひどい疲労と最も強い疼痛 81
2.7.3.3.2.1.7 CDAI 82
2.7.3.3.2.1.8 EULAR の反応基準、Boolean 基準 83
2.7.3.3.2.1.9 SF-36 83
2.7.3.3.2.1.10 FACIT-Fatigue 83
2.7.3.3.2.1.11 EQ-5D-5L 84
2.7.3.3.2.1.12 Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis（WPAI-RA） 84
2.7.3.3.2.1.13 結論 85
2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較 86
2.7.3.3.3.1 日本人被験者での有効性 86
2.7.3.3.3.1.1 JADZ 試験 86
2.7.3.3.3.1.1.1 ACR20、50、70 改善率 86
2.7.3.3.3.1.1.2 主な副次評価項目 90
2.7.3.3.3.1.1.3 JADZ 試験での日本人被験者の結果及び全被験者の結果の比較 94
2.7.3.3.3.1.2 JADV 試験 94
2.7.3.3.3.1.2.1 ACR20、50、70 改善率 94
2.7.3.3.3.1.2.2 主な副次評価項目 99
2.7.3.3.3.1.2.3 JADV 試験での日本人被験者の結果と全被験者の結果の比較 108
2.7.3.3.3.1.3 JADX 試験及び JADW 試験での日本人被験者の結果と全被験者の結果比較 108
2.7.3.3.3.2 併合解析を用いた部分集団解析 115
2.7.3.3.3.3 治験薬を単独投与した JADX 試験の部分集団 118
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 119
2.7.3.4.1 推奨用法用量 119
2.7.3.4.2 第 III 相試験で用いた用法用量の設定根拠 119
2.7.3.4.2.1 第 I 相試験の結果 119
2.7.3.4.2.2 第 II 相試験の結果 119
2.7.3.4.3 第 III 相試験での用量の検討 121
2.7.3.4.3.1 JADZ 試験及び JADV 試験：バリシチニブ 4 mg のプラセボ及び実薬との比較 121
2.7.3.4.3.2 JADX 試験及び JADW 試験：2 mg 投与群及び 4 mg 投与群を設定した第 III 相試験 123
2.7.3.4.3.3 日本人被験者でのバリシチニブ 4 mg の妥当性 125
2.7.3.4.4 長期投与試験での検討 125
2.7.3.4.5 第 II 相/第 III 相試験の母集団薬物動態/薬力学解析による用量反応関係の検討 126
2.7.3.4.6 腎機能障害を有する患者に対する投与 126
2.7.3.4.7 推奨用法・用量に関する結論 127
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 128
2.7.3.5.1 52 週間の二重盲検長期投与：JADZ 試験及び JADV 試験 128
2.7.3.5.2 長期継続投与試験：JADY 試験 131
2.7.3.5.2.1 先行試験の投与群及び JADY 試験での投与群別の長期成績 131
2.7.3.5.2.2 バリシチニブ 4 mg 継続投与と 2 mg への減量の評価 141

略号一覧

略　　号	用語の説明
ACPA	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody：抗環状シトルリン化ペプチド抗体
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
ACR20	American College of Rheumatology 20 Responder Index：米国リウマチ学会の 20%改善基準
ACR50	American College of Rheumatology 50 Responder Index：米国リウマチ学会の 50%改善基準
ACR70	American College of Rheumatology 70 Responder Index：米国リウマチ学会の 70%改善基準
ADA	Adalimumab：アダリムマブ（遺伝子組み換え）
ANCOVA	Analysis of Covariance：共分散分析
AUC	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
bDMARD	Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug：生物学的製剤
BID	Twice Daily：1 日 2 回
BMI	Body Mass Index：体格指数
cDMARD	Conventional DMARD：従来の疾患修飾性抗リウマチ薬
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide：環状シトルリン化ペプチド
CDAI	Clinical Disease Activity Index：臨床疾患活動性指標
CI	Confidence Interval：信頼区間
C_{max}	Maximum Plasma Drug Concentration：最高血漿中濃度
DAS28	Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count：28 可動関節数に基づく疾患活動性スコア
DAS28-hsCRP	Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count – 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
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug：疾患修飾性抗リウマチ薬
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate：推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ePRO	Electronic Patient-Reported Outcomes：電子的患者報告アウトカム
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions 5-Level：健康状態に関する簡潔な叙述的プロファイルと単一指標での値を示す標準化されたヘルスアウトカムの測定手法
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate：赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism ：欧州リウマチ学会
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue：慢性疾患治療の機能評価（FACIT）疲労スケール
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index：健康評価質問票機能障害指数
hsCRP	High-Sensitivity C-Reactive Protein：高感度 C 反応性タンパク
IVRS	Interactive Voice-Response System：対話型音声応答システム
LE	Linear Extrapolation：直線外挿法
LOCF	Last Observation Carried Forward：最終観測値による欠測値の補完
LSMD	Least Squares Mean Difference：最小二乗平均値
mBOCF	Modified Baseline Observation Carried Forward：ベースライン観測値による欠測値の補完（修正版）
MCS	Mental Composite Score：精神的健康度スコア

略　　号	用語の説明
mITT	Modified Intent-to-Treat：ランダム化され、少なくとも 1 回治験薬が投与された全被験者
MJS	Morning Joint Stiffness：朝の関節のこわばり
mLOCF	Modified Last Observation Carried Forward：最終観測値による欠測値の補完（修正版）
MRI	Magnetic Resonance Imaging：核磁気共鳴画像
mTSS	Modified Total Sharp Score：修正トータルシャープスコア
MTX	Methotrexate：メトトレキサート
n/a	Not Applicable：該当せず
NDLM	Normal Dynamic Linear Model：正規動的線形モデル
NIM	Non-Inferiority Margin：非劣性マージン
NRI	Non Responder Imputation：ノンレスポンダー補完法
NRS	Numeric Rating Scale：数値化スケール
OC	Observed Case：実観測値による解析
PCS	Physical Component Summary：身体的健康度スコア
PLB	Placebo：プラセボ
PopPK/PD	Population Pharmacokinetics / Pharmacodynamics：母集団薬物動態/薬力学解析
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した対象集団
QD	Once Daily：1 日 1 回
QOL	Quality of Life：生活の質
RA	Rheumatoid Arthritis：関節リウマチ
RF	Rheumatoid Factor：リウマトイド因子
SDAI	Simplified Disease Activity Index：簡易疾患活動性指標
SDC	Smallest Detectable Change：最小検出限界
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey：医学的転帰検査・36 項目の簡略型健康状態調査
SF-36v2 Acute	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey Version 2 Acute：医学的転帰検査・36 項目の簡略型健康状態調査 2 版アキュート版
SJC	Swollen Joint Count：腫脹関節数
TJC	Tender Joint Count：圧痛関節数
TNF	Tumor Necrosis Factor：腫瘍壊死因子
ULN	Upper Limit of Normal：基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale：視覚的アナログ尺度
WPAI-RA	Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis：労働生産性及び活動障害に関する質問票-関節リウマチ

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

バリシチニブの有効性は、中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）患者を対象に評価した。

第 II 相試験として、疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying anti-rheumatic drug：DMARD）で効果不十分な患者を対象に外国で実施した前期第 II 相試験 I4V-MC-JADC（JADC）試験（参考資料）、メトトレキサート（methotrexate：MTX）を併用している患者を対象に外国で実施した第 IIb 相試験 I4V-MC-JADA（JADA）試験及び MTX を併用している日本人患者を対象に日本で実施した第 IIb 相試験 I4V-JE-JADN（JADN）試験の計 3 試験を実施した。

第 III 相二重盲検比較試験として、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）の患者、かつ DMARD 未治療の患者を対象とした I4V-MC-JADZ（JADZ）試験、MTX で効果不十分な患者を対象とした I4V-MC-JADV（JADV）試験、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying anti-rheumatic drug：cDMARD）で効果不十分な患者を対象とした I4V-MC-JADX（JADX）試験、及び腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬で効果不十分な患者を対象とした I4V-MC-JADW（JADW）試験を、いずれも国際共同治験として実施した。

これら JADA 試験及び第 III 相試験 4 試験を終了した被験者を対象に長期継続投与試験 I4V-MC-JADY（JADY）試験を実施し、バリシチニブの長期投与による安全性と有効性を評価した。本試験は 2016 年 3 月の申請時点で実施中であり、2015 年 8 月 10 日をデータカットオフ日とした。

第 II 相試験 2 試験（JADA 試験、JADN 試験）、第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）及び長期継続投与試験 JADY 試験の計 7 試験を有効性評価の評価資料とした。

2.7.3.1.1 臨床試験の概要

外国人又は日本人健康被験者を対象として実施した第 I 相試験で、本剤 1～40 mg の単回投与及び 2～20 mg での反復経口投与は概して安全で忍容性も良好であること（第 2.7.6.2.4 項～第 2.7.6.2.6 項）、また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加すること［I4V-MC-JADL（JADL）試験］が示された（第 2.7.6.2.8 項）。第 IIa 相試験（JADC 試験）では、本剤 4、7、10 mg を 1 日 1 回（QD）24 週間まで経口投与したが、すべての用量で有効性が認められ明確な用量依存性は認められなかった（第 2.7.6.3.3 項）。

後期第 II 相試験である JADA 試験及び JADN 試験では、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg QD を、12 週間（二重盲検プラセボ対照期）投与した。JADA 試験では、12 週間の二重盲検継続投与期でバリシチニブ 2 mg の 1 日 2 回（BID）投与についても評価した。第 II 相試験の結果、バリシチニブ 4 mg QD 投与の有効性と安全性のバランスが最も良かったことから、第 III 相試験 4 試験ではいずれもバリシチニブ 4 mg QD 投与群を設定し、JADX 試験及び JADW 試験では低用量の 2 mg QD 投与群も設定して評価した。

バリシチニブの有効性評価に用いた第 II 相試験及び第 III 相試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 バリシチニブの有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験の種類		デザイン	実施地域	対象被験者	主要評価項目	投与期間	用法・用量	添付資料番号
第II相試験	JADC（参考）	無作為化、二重盲検、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照、用量範囲探索、並行群間試験	米国及びﾁｪｺ共和国	DMARD で効果不十分な活動性 RA 患者	12 週時点の ACR20 安全性	24 週	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ、ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4、7、10 mg QD	5.3.5.1.3
	JADA（評価）		米国他 計 9 ヵ国	MTX を併用している活動性 RA 患者	12 週時点の ACR20	128 週	Part A（12 週）：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ、1、2、4、8 mg QD Part B（12 週）：ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 2 mg BID、2、4、8 mg QD Part C（52 週 非盲検）：ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4、8 mg QD Part D（52 週 非盲検）：ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4 mg QD	5.3.5.1.2
	JADN *（評価）		日本	MTX を併用している日本人の活動性 RA 患者	12 週時点の ACR20	64 週	Part A（12 週）：ﾌﾟﾗｾﾎﾞ、ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 1、2、4、8 mg QD Part B（52 週 単盲検）：ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4、8 mg QD	5.3.5.1.1
第III相試験	JADZ *（評価）	二重盲検、実薬対照比較試験	米国、日本他 計 18 ヵ国	MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、及び DMARD 未治療の中等度から重度の活動性 RA 患者	24 週時点の ACR20	52 週	ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4 mg QD MTX ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4 mg QD + MTX	5.3.5.1.7
	JADV *（評価）	二重盲検、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ及び実薬対照比較試験	米国、日本他 計 28 ヵ国	MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者	12 週時点の ACR20	52 週	ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4 mg QD + MTX ﾌﾟﾗｾﾎﾞ + MTX（24 週まで） ｱﾀﾞﾘﾑﾏﾌﾞ 40 mg (2 週に 1 回) + MTX	5.3.5.1.6
	JADX *（評価）	二重盲検、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照比較試験	米国、日本他 計 22 ヵ国	DMARD で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者	12 週時点の ACR20	24 週	ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4 mg QD + DMARD ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 2 mg QD + DMARD ﾌﾟﾗｾﾎﾞ + DMARD	5.3.5.1.5
	JADW *（評価）	二重盲検、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照比較試験	米国、日本他 計 21 ヵ国	TNF 阻害薬で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者	12 週時点の ACR20	24 週	ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4 mg QD + DMARD ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 2 mg QD + DMARD ﾌﾟﾗｾﾎﾞ + DMARD	5.3.5.1.4
	JADY *（評価）	長期継続投与試験	米国、日本他 計 37 ヵ国	JADA 試験及び第 III 相試験 5 試験*の計 6 試験を終了した RA 患者	安全性	～4 年	ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 4 mg QD ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ 2 mg QD	5.3.5.2.1 （実施中）

DMARD=疾患修飾性抗リウマチ薬；MTX=メトトレキサート；RA=関節リウマチ；TNF=腫瘍壊死因子；QD=1 日 1 回；BID=1 日 2 回；*日本人の被験者を含む

JADV、JADX、JADW 試験では、試験開始時に一定期間以上投与されていた安定用量の cDMARD は、試験期間を通して併用投与を可能とした。JADY 試験では、JADZ 試験で MTX 単独投与群、バリシチニブ 4 mg+MTX 併用投与群の被験者はバリシチニブ 4 mg 単独投与となり、他試験から移行した被験者は、先行試験で基礎治療として使用していた cDMARD を継続可能であった。

割付の 6 週間以上前から安定用量のコルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以内）又は安定用量の NSAID 用いていた場合、試験期間を通して併用投与を可能とした。

第 III 相試験ではスクリーニング時の評価で推算糸球体濾過量（eGFR）が 40 mL/分/1.73 m^2以上 60 mL/分/1.73 m^2未満の腎機能障害を有する被験者がバリシチニブ 4 mg の投与に割り付けられた場合、バリシチニブ 2 mg を投与した。eGFR が 40 mL/分/1.73 m^2未満であった患者は試験から除外した。

※JADY 試験に参加可能な第 III 相試験 5 試験は、JADZ、JADV、JADX、JADW、I4V-CR-JAGS（JAGS）試験であった。JAGS 試験は外国で実施中であり、カットオフ時点で JADY 試験に移行した被験者はいなかったため、本申請資料中では解析対象に含まれない。

2.7.3.1.1.1 試験デザインと対象患者

第 III 相試験では、RA の診断基準として一般的に用いられている米国リウマチ学会（ACR）/欧州リウマチ学会（EULAR）の RA 分類基準（Aletaha et al. 2010）に基づいて活動性 RA と診断された男女の被験者を対象とした。被験薬の投与期間は 52 週（JADZ 試験及び JADV 試験）又は 24 週（JADX 試験及び JADW 試験）とし、JADZ 試験では投与 24 週後、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験では投与 12 週後に有効性の主要評価を行った。以下に、第 III 相試験 4 試験及び長期継続投与試験の試験デザイン及び対象患者を記載する。

2.7.3.1.1.1.1 JADZ 試験

JADZ 試験は、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ DMARD 未治療の患者を対象に 18 ヵ国で実施した無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。試験のスケジュールは 52 週間の二重盲検、実薬対照期間（Part A）と、その後 4 週間を追跡調査期間（Part B）とした。追跡調査期間は、本試験を完了し長期継続投与試験である JADY 試験に参加しない被験者及び本試験を早期中止した被験者を対象とした。

ACR/EULAR の RA 分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）が基準値上限（ULN）の 1.2 倍以上、リウマチ因子又は抗環状シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）検査が陽性の中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。MTX 未治療又はほとんど未治療の患者、及び他の DMARD による治療歴のない患者を対象とした。MTX 治療（週 1 回投与）を受けていた場合、3 週間までであれば適格とした。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、MTX 単独投与群、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群に、それぞれ 150 例、200 例、200 例を目標に割り付けた。

MTX の投与は、10 mg/週で開始し、4 週ごとに 5 mg 増量して最高 20 mg/週とした。日本では承認用量の違いから、MTX を 7.5 mg/週で開始し、4 週ごとに 2.5 mg 増量して最高 12.5 mg/週とした。MTX の高用量（20 mg/週又は 12.5 mg/週）に耐性がない場合は減量が可能であったが、開始用量（10 mg/週又は 7.5 mg/週）より低い用量への減量は不可とした。MTX の用量調整期間を考慮し、主要評価時点は投与開始 24 週後とした。

疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判断された被験者には 24 週以降にレスキュー治療を開始可能とし、いずれの投与群でも盲検下でバリシチニブと MTX の併用投与を行った。レスキュー治療に関してのノンレスポンダーの定義は、圧痛関節数と腫脹関節数の両方がベースラインから 20%以上改善しなかった場合とした。レスキュー治療開始後も改善が見られない被験者は試験を中止し、再レスキューは設定しなかった。

腎機能障害を有する被験者［ベースライン時の（推算糸球体濾過量：eGFR）が 40 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満］の場合、レスキュー治療時も含めて、バリシチニブは 2 mg を投与した。

2.7.3.1.1.1.2 JADV 試験

JADV 試験は、MTX で効果不十分な患者を対象に 28 ヵ国で実施した二重盲検、プラセボ及び実薬対照比較試験である。試験のスケジュールは 24 週間の二重盲検、プラセボ及び実薬対照期間（Part A）、24 週から 52 週までの二重盲検、実薬対照期間（Part B）、及びその後 4 週間の追跡調査期間（Part C）とした。プラセボ投与群に割り付けられ Part A を完了した被験者には、Part B でバリシチニブ 4 mg を投与した。追跡調査期間は、本試験を完了し長期継続投与試験である JADY 試験に参加しない被験者及び本試験を早期中止した被験者を対象とした。

ACR/EULAR の RA 分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、hsCRP が 6 mg/L 以上である中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。MTX を治験の参加前 12 週間以上日常的に使用しており、その用量が治験への参加前 8 週間以上は一定で、かつ 7.5～25 mg/週の経口投与（又は同等量の注射）の範囲であった患者を対象とした。cDMARD が 3 種類併用されている患者、生物学的製剤（biological disease-modifying anti-rheumatic drugs：bDMARD）の治療歴のある患者は除外した。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、プラセボ投与群、アダリムマブ投与群（40 mg を 2 週ごとに皮下投与）に、それぞれ 480 例、480 例、320 例を目標に割り付けた。試験開始時に一定期間以上投与されていた安定用量の cDMARD は試験期間中併用投与した。主要評価時点は投与開始 12 週後とした。

疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判断された場合は 16 週後よりレスキュー治療を開始可能とし、いずれの投与群でもバリシチニブ 4 mg を投与した。投与 16 週後のノンレスポンダーの定義は、投与 14 週後及び 16 週後の圧痛関節数と腫脹関節数の両方がベースラインと比べ 20%以上改善しなかった場合とし、16 週時点では対話型音声応答システム（Interactive Voice Response：IVRS）によってレスキュー治療を割り当てた。16 週以降は治験担当医師が圧痛関節数と腫脹関節数に基づき判断した。レスキュー治療開始後も改善が見られない被験者は試験を中止し、再レスキューは設定しなかった。

腎機能障害を有する被験者（ベースライン時の eGFR が 40 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満）の場合、レスキュー治療時も含めて、バリシチニブは 2 mg を投与した。

2.7.3.1.1.1.3 JADX 試験

JADX 試験は、cDMARD で効果不十分な患者を対象に 22 ヵ国で実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。試験のスケジュールは 24 週間の二重盲検、プラセボ対照期間（Part A）と、4 週間の追跡調査期間（Part B）とした。追跡調査期間は、本試験を完了し長期継続投与試験である JADY 試験に参加しない被験者及び本試験を早期中止した被験者を対象とした。

ACR/EULAR の分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、hsCRP が ULN の 1.2 倍以上であり、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。治験への参加前 12 週間以上 cDMARD を日常的に使用しており、治験への参加前 8 週間以上は一定量を使用していた患者、又は、

cDMARD が無効であったか、忍容性が無かった患者を対象とした。cDMARD が 3 種類以上併用されている患者及び bDMARD の治療歴のある患者は除外した。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、2 mg 投与群、プラセボ投与群に各 220 例を目標に割り付けた。試験開始時に一定期間以上投与されていた安定用量の cDMARD は試験期間中併用投与した。主要評価時点は投与開始 12 週後とした。

疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判断された被験者には 16 週以降にレスキュー治療を開始可能とし、いずれの投与群でもバリシチニブ 4 mg を投与した。投与 16 週後でのノンレスポンダーの定義は、投与 14 週後及び 16 週後で圧痛関節数と腫脹関節数の両方がベースラインと比べ 20%以上改善しなかった場合とし、投与 16 週時点では IVRS によってレスキュー治療を割り当てた。20 週時点では治験担当医師が圧痛関節数と腫脹関節数に基づき判断した。レスキュー治療開始後も改善が見られない被験者は試験を中止し、再レスキューは設定しなかった。

腎機能障害を有する被験者（ベースライン時の eGFR が 40 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満）の場合、レスキュー治療時も含めて、バリシチニブは 2 mg を投与した。

2.7.3.1.1.1.4 JADW 試験

JADW 試験は、TNF 阻害薬で効果不十分な患者を対象に 21 ヵ国で実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。試験のスケジュールは 24 週間の二重盲検、プラセボ対照期間（Part A）と、4 週間の追跡調査期間（Part B）とした。追跡調査期間は、本試験を完了し長期継続投与試験である JADY 試験に参加しない被験者及び本試験を早期中止した被験者を対象とした。

ACR/EULAR の分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、hsCRP が ULN 以上の中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。少なくとも 1 種類の TNF 阻害薬の投与を 3 ヵ月以上受け効果不十分と判断され、かつ中止した患者又は TNF 阻害薬に忍容性が無いと判断された患者で無作為化の 1 ヵ月以上前に TNF 阻害薬を中止した患者、かつ治験への参加前 12 週間以上、1 種類以上の cDMARD を日常的に使用していた患者を対象とした。cDMARD が 3 種類併用されている患者は除外した。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、2 mg 投与群、プラセボ投与群に各 175 例を目標に割り付けた。試験開始時に一定期間以上投与されていた安定用量の cDMARD は試験期間中併用投与した。主要評価時点は投与開始 12 週後とした。

疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判断された被験者には 16 週以降にレスキュー治療を開始可能とし、いずれの投与群でもバリシチニブ 4 mg を投与した。投与 16 週後でのノンレスポンダーの定義は、投与 14 週後及び 16 週後で圧痛関節数と腫脹関節数の両方がベースラインと比べ 20%以上改善しなかった場合とし、投与 16 週時点では対話型音声応答システム（IVRS）によってレスキュー治療を割り当てた。20 週時点では治験担当医師が圧痛関節数と腫脹関節数に基づき判断した。レスキュー治療開始後も改善が見られない被験者は試験を中止し、再レスキューは設定しなかった。

腎機能障害を有する被験者（ベースライン時の eGFR が 40 mL/分/1.73 m2 以上 60 mL/分/1.73 m2 未満）の場合、レスキュー治療時も含めて、バリシチニブは 2 mg を投与した。

2.7.3.1.1.1.5 JADY 試験

JADY 試験は、先行試験［JADA、JADZ、JADV、JADX、JADW 又は I4V-CR-JAGS（JAGS）試験］を完了した被験者を対象に実施中の第 III 相多施設共同長期継続投与試験である。試験のスケジュールは、最長 48 ヵ月の二重盲検又は非盲検投与期間と 4 週間の追跡調査期間とした。JAGS 試験は外国で実施中の試験であり、カットオフ時点で JADY 試験に移行した被験者はいなかった。そのため、本申請資料中では解析に含まれない。

先行試験の完了時の投与状況が異なっているため、JADY 試験での投与割付及び盲検化の状況は先行試験により異なる。JADY 試験開始時のバリシチニブの投与量及び投与状況は下記のとおりであった。

- JADA 試験の完了時には被験者はバリシチニブ 4 mg QD を非盲検下で投与されており、JADY 試験でもバリシチニブ 4 mg QD を非盲検下で投与した。
- JADZ 試験及び JADV 試験でレスキュー治療を受けずに完了した被験者には、無作為化減量のために盲検下でバリシチニブ 4 mg QD を投与した。
- JADX 及び JADW 試験でレスキュー治療を受けずに試験を完了した被験者は無作為化減量の対象となった。バリシチニブを投与されていた被験者は同用量（2 mg QD 又は 4 mg QD）のバリシチニブ及びプラセボ錠を盲検下で投与された。プラセボを投与されていた被験者は、盲検下でバリシチニブ 4 mg QD の投与に割り付けた。
- JADZ、JADV、JADX 及び JADW 試験でレスキュー治療を受けた被験者には、非盲検下でバリシチニブ 4 mg QD を投与した。
- JADZ 試験で MTX 単独投与群及びバリシチニブ 4 mg＋MTX 併用投与群であった被験者は、バリシチニブ 4 mg QD 単独投与となり、他の試験から移行した被験者の場合、先行試験の期間中に継続していた基礎治療の cDMARD 投与は JADY 試験においても継続した。
- 先行試験のベースラインで腎機能障害を有する被験者（eGFR が 40 mL/分/1.73 m2 以上 60 mL/分/1.73 m2 未満）には、レスキュー治療時も含めてバリシチニブ 2 mg を投与した。

JADY 試験では、低用量のバリシチニブが寛解や低疾患活動性を維持できるかを評価する目的で、バリシチニブ 4 mg 投与に十分なレスポンスを示した被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与を継続する群及びバリシチニブ 2 mg へ減量する群に盲検下で無作為に割り付けた。無作為化減量の対象となった被験者は、先行試験を含めレスキュー治療を受けずにバリシチニブ 4 mg を 15 ヵ月以上投与された被験者で、JADZ 試験からの被験者では寛解（Clinical Disease Activity Index：CDAI スコア≤2.8）が、JADV、JADX 又は JADW 試験からの被験者では低疾患活動性（CDAI スコア≤10）が、JADY 試験で 3 ヵ月以上持続した被験者とした。無作為化減量の対象となった被験者が寛解の持続や低疾患活動性

を維持できない場合は、いずれの投与群でもレスキュー治療としてバリシチニブ 4 mg を投与した。

JADY 試験でのレスキュー治療の基準は先行試験により異なっていた。レスキュー治療の詳細は第 2.7.6.3.8.1 項に記載した。

- 先行試験が JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験であった被験者：JADY 試験に参加 3 ヵ月以降に CDAI スコアが 10 を超えた時点で、いつでもレスキュー治療を開始可能であった。
- 先行試験が JADZ 試験であった被験者：治験医師の判断により JADY 試験に参加後いつでもレスキュー治療を開始可能であった。

2.7.3.1.1.2 RA の診断と有効性の評価項目

国際共同治験として実施した本剤の第 III 相臨床試験では、RA の診断には ACR/EULAR の RA 分類基準（2010 年版）（Aletaha et al. 2010）を用いた。RA の評価には、臨床症状・徴候の改善について ACR 改善基準（ACR コアセット）、28 可動関節数に基づく疾患活動性スコア（Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count：DAS28）を用いた EULAR 改善基準、疾患活動性の評価には DAS28、簡易疾患活動性指標（Simplified Disease Activity Index：SDAI）、CDAI、関節破壊の進展防止には X 線を用いた修正トータルシャープスコア （modified Total Sharp Score：mTSS）等の評価、身体機能障害の改善には健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Question-Disability Index：HAQ-DI）、生活の質（Quality of Life：QOL）の評価に European Quality of Life-5 Dimensions（EQ-5D-5L）、医学的転帰検査・36 項目の簡略型健康状態調査 2 版アキュート版（SF-36v2 Acute）などを用いた。

日本の臨床現場での RA の診断には、以前より ACR の RA 分類基準が用いられていたが、最新の ACR/EULAR の分類基準（2010 年版）（Aletaha et al. 2010）についても、日本リウマチ学会が、日本においても本基準を使用することが妥当であるとの検証結果を、平成 24 年 1 月 13 日付で発表しており（日本リウマチ学会 2012）、欧米と同様の診断が行われている。

臨床試験の有効性評価に用いた ACR コアセット、DAS28、SDAI、CDAI、mTSS とも、日本でも臨床試験で標準的指標として用いられており、 DAS28、SDAI、CDAI は日常診療でも広く用いられている。また、2011 年に ACR/EULAR より寛解基準が発表されており、本試験でも SDAI、CDAI、Boolean の寛解の基準を用いて評価した。これらの寛解基準も日本で広く利用されている。

本剤の臨床試験で用いた診断方法、評価指標とも、日本でも臨床試験や日常診療で広く用いられており、RA の診断方法、評価指標に外国と日本で違いは無いと考えられる。なお、これらの診断方法や評価指標は基本的に日本の RA 臨床評価ガイドラインを満たすものである（「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」薬食審査発第 0217001 号、平成 18 年 2 月 17 日）。

第 III 相試験での主要評価項目及び主な副次評価項目の評価時期を表 2.7.3.1-2 に示す。第 III 相試験の主要評価項目及び主な副次評価項目については、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため gatekeeping 法を用いた。

表 2.7.3.1-2　主要評価項目及び主な副次評価項目の評価時期

評価項目	評価時期	JADZ 試験 Bari 4 mg, MTX, Bari 4 mg + MTX	JADV 試験 PLB, Bari 4 mg, ADA	JADX 試験 PLB, Bari 2 mg Bari 4 mg	JADW 試験 PLB, Bari 2 mg Bari 4 mg
ACR20 改善率	12 週又は 24 週 [a]	◎	◎	◎	◎
Δ HAQ-DI	12 週又は 24 週 [a]	○	○	○	○
Δ mTSS	24 週	○	○	△	—
Δ DAS28-hsCRP	12 週又は 24 週 [a]	○	○	○	○
SDAI 寛解率 （SDAI≤3.3）	12 週又は 24 週 [a]	○	○	○	○
MJS 持続時間	12 週	—	○	○	—
MJS 重症度	12 週	—	○	○	—
最もひどい疲労	12 週	—	○	○	—
最も強い疼痛	12 週	—	○	○	—

Bari=バリシチニブ；MTX=メトトレキサート：PLB=プラセボ；ADA=アダリムマブ；MJS=朝の関節のこわばり

a 主要評価時期は JADZ 試験では 24 週、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験では 12 週である。

◎ 主要評価項目、○ 主な副次評価項目、△探索的評価項目

2.7.3.1.1.2.1　主要評価項目

第 III 相試験での有効性の主要評価項目は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）並びに日本の「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 0217001 号、平成 18 年 2 月 17 日）によって推奨されている ACR20 改善基準とした（FDA 2013、EMA 2011）。ACR 改善基準での評価項目を表 2.7.3.1-3 に示す。評価項目のうち、1. 圧痛関節数と 2. 腫脹関節数のベースラインからの 20%以上の改善を必須項目として、他の 5 項目中 3 項目以上が 20%以上改善した場合を ACR20 改善とし、ACR20 改善を達成した被験者の割合を ACR20 改善率とした。

表 2.7.3.1-3　ACR 改善基準での評価項目

	評価項目
1	圧痛関節数（68 関節中）
2	腫脹関節数（66 関節中）
3	被験者による痛みの評価（VAS）
4	被験者による疾患活動性の全般評価（VAS）
5	医師による疾患活動性の全般評価（VAS）
6	被験者による HAQ-DI を用いた身体機能の評価
7	急性期炎症反応物質（赤沈値又は CRP）

なお、副次評価項目として評価した ACR50 改善及び ACR70 改善は表 2.7.3.1-3 の評価項目のうち、1 及び 2 のベースラインからの改善がそれぞれ 50%及び 70%以上、並びに 1 及び 2 以外の 3 項目以上がそれぞれ 50%及び 70%以上改善した場合と定義した。

2.7.3.1.1.2.2 有効性の副次評価項目

第 III 相試験での主な副次評価項目には、以下のものを用いた。

(1) HAQ-DI

HAQ-DI は、RA に関連する障害を評価（身体機能評価）するために広く用いられている自己記入式の質問票である。HAQ-DI は、8 分野（衣服の着脱／身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用）での 24 個の質問で構成される（Fries et al. 1980、Fries et al. 1982、Ramey et al. 1996）。質問票の障害の項は、衣服の着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、とどく範囲、握力及び家事や雑用に関する被験者の自己認識難易度（0＝何の困難もなくできる、1＝少し困難だができる、2＝かなり困難だができる、3＝全くできない）であり、各項目について採点する。これらの活動を行う際の特別な補助又は機器の使用及び／又は他人からの補助の必要性が報告された場合は、これも評価の対象となる。機能障害指数を算出するため、各機能分野の平均スコアを求める。

(2) mTSS（van der Heijde 2000）

mTSS により、関節の構造的損傷の進行度を評価する。両手／両手首及び両足の X 線画像を評価し、44 関節の骨びらん及び 42 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化して合算する。この数値（スコア）が高いほど損傷度が大きいことを意味する。

(3) DAS28-hsCRP

DAS28 は、28 可動関節数に基づく疾患活動性の評価尺度で、圧痛関節数（28 関節中）、腫脹関節数（28 関節中）、hsCRP、並びに被験者による疾患活動性の全般評価の複合スコアから構成される（Vander Cruyssen et al. 2005）。

(4) SDAI 寛解（≤3.3）

SDAI は RA の疾患活動性の評価尺度で、理学的所見、急性期反応物質、被験者の自己評価及び評価者による評価からなり、以下の評価で得られたスコアを合計することによって求められる（Aletaha and Smolen 2005）。

- 腫脹関節数（0～28）
- 圧痛関節数（0～28）
- hsCRP（mg/dL）（0.1～10.0）
- 被験者による視覚的アナログ尺度（visual analogue scale：VAS）を用いた疾患活動性の全般評価（0～10.0）
- 評価者による VAS を用いた被験者の健康の総合評価（0～10.0）

ACR/EULAR の指数に基づく寛解の定義では、疾患の寛解は、SDAI スコア 3.3 以下と定義される（Felson et al. 2011）。

(5) 朝の関節のこわばりの持続時間

被験者は来院前日の朝の関節のこわばり持続時間を、15 分単位で自己評価する。

(6) 朝の関節のこわばりの重症度

朝の関節のこわばりの重症度（Numeric Rating Scale：NRS）は、被験者自身が関節のこわばりを「0：こわばりなし」から「10：これ以上ないこわばり（これまで経験した最も強いこわばり）」までの 11 段階の数字で評価する、単一項目の評価尺度である。被験者は毎朝、目覚めたときの全体的な関節のこわばり度を表している数字を一つ選択することによって、朝の関節のこわばりを自己評価する。

(7) 最もひどい疲労

最もひどい疲労の NRS は、被験者自身が疲労を「0：疲労なし」から「10：これ以上ない疲労（想像できる最もひどい疲労）」までの 11 段階の数字で評価する単一項目の評価尺度である。被験者は毎日、最もひどい疲労を表している数字を一つ選択することによって、疲労を自己評価する。

(8) 最も強い疼痛

最も強い疼痛の NRS は、被験者自身が関節痛を「0：関節痛なし」から「10：これ以上ない関節痛（想像できる最も強い疼痛）」までの 11 段階の数字で評価する単一項目の評価尺度である。被験者は毎日、最も強い疼痛を表している数字を一つ選択することによって、関節痛を自己評価する。

その他、ACR50 改善、ACR70 改善、ACR コアセットの各項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛評価、被験者による疾患活動性の総合評価、医師による疾患活動性の総合評価、HAQ-DI、hsCRP）のベースラインからの変化量及び DAS28、CDAI 及び Boolean 定義による寛解などについても評価した。

2.7.3.1.2 症例数の設定及び設定根拠

(1) JADZ 試験

バリシチニブ 4 mg 単独投与群 150 例、MTX 単独投与群 200 例、バリシチニブ 4 mg ＋ MTX 併用投与群 200 例の計 550 例に設定することにより、24 週時でのバリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の ACR20 改善率（片側検定の有意水準 0.025 に基づきバリシチニブ 4 mg 投与群の改善率を 60%、MTX 単独投与群間の改善率を 55%と仮定）の非劣性解析［非劣性マージン（NIM）を-12%と設定］での検出力は約 89%となる。また、24 週時の ACR20 改善率での、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の MTX 単独投与群に対する優越性（有意水準 0.05 の両側カイ二乗検定を使用。両群の改善率を 68.5%、55%と仮定）の検出力は約 79%から 80%となる。

また、本試験の日本人症例者数は、「国際共同治験に関する基本的考え方」（薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）の症例数設定の根拠に基づいて検討した。非劣性マージンを-12%、有意水準を片側 0.025 として、バリシチニブ 4 mg 単独投与群の MTX 単独投与群に対する非劣性が全体集団で示された場合に、全体集団での群間差 D_{all}、

日本人集団での群間差 D_{Japan} について、$D_{Japan}>0.5\times$（NIM + D_{all}）が成立する確率を計算した。目標日本人症例数（各群 30 例）で上述の基準を満たす確率は 78%となる。

(2) JADV 試験

バリシチニブ 4 mg 投与群 480 例、プラセボ投与群 480 例、アダリムマブ投与群 320 例の計 1280 例に設定することにより、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群での投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 60%、35%と仮定）の差を検出する検出力は両側有意水準 0.05 のカイ二乗検定に基づき 95%超、両側有意水準 0.04 の t 検定に基づくバリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群間の 24 週時の mTSS（van der Heijde）での差の検出力は約 94%、また片側有意水準 0.025 に基づき仮定したバリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群の 12 週時での ACR20 改善率（いずれも 60%と仮定）の非劣性マージン-12%に基づく非劣性解析の検出力は 93%となる。

また、本試験の日本人症例数は、「国際共同治験に関する基本的考え方」（薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）の症例数設定の根拠に基づいて検討した。本試験では、第 12 週時の ACR20 改善率及び第 24 週時の mTSS 変化量での日本人集団と全体集団での結果の一貫性の観点から目標日本人症例数を検討した。その際、必要な日本人症例数がより多くなると考えられた mTSS に着目し、バリシチニブ投与のプラセボ投与に対する優越性が全体集団で示された場合に、全体集団での群間差 D_{all}、日本人集団での群間差 D_{Japan} について、$D_{Japan}>0.5\times D_{all}$ が成立する確率を計算した。目標日本人症例数（バリシチニブ 4 mg 投与群、プラセボ投与群各 100 例）で上述の基準を満たす確率は 82%となる。

(3) JADX 試験

バリシチニブ 4 mg 投与群 220 例、2 mg 投与群 220 例、プラセボ投与群 220 例の計約 660 例に設定することにより、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群での投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 60%、35%と仮定）の差を検出する検出力は 95%超、バリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群での投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 51%～55%、35%と仮定）の差を検出する検出力は 90%超となる。いずれの計算にも両側有意水準 0.05 のカイ二乗検定を用いた。

(4) JADW 試験

バリシチニブ 4 mg 投与群 175 例、2 mg 投与群 175 例、プラセボ投与群 175 例の計 525 例に設定することにより、投与 12 週時の ACR20 改善率のバリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群での投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 45%、25%と仮定）の差を検出する検出力は 97%、バリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群での投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 39%、25%と仮定）の差を検出する検出力は 80%となる。いずれの計算でも両側有意水準 0.05 のカイ二乗検定を用いた。

2.7.3.1.3 解析方法

2.7.3.1.3.1 解析対象集団

第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 4 試験及び JADY 試験での有効性の解析対象集団を表 2.7.3.1-4 に示す。有効性の解析対象集団について、第 IIb 相試験の JADA 試験及び JADN 試験では、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を主要評価項目及び副次評価項目の主解析の対象集団とした。また、第 IIa 相試験の JADC 試験及び第 III 相試験の 4 試験では、modified Intent-to-Treat（mITT）を主要評価項目及び副次評価項目の主解析の対象集団とし、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）を副解析の対象集団とした。なお、長期継続投与試験の JADY 試験では mITT を解析対象集団とした。

表 2.7.3.1-4 有効性の解析対象集団

試　験		主要評価項目： 主解析（副解析）	主な副次評価項目： 主解析（副解析）
第 II 相試験	JADC	mITT（PPS）	mITT
	JADN	FAS（PPS）	FAS（PPS）
	JADA	FAS	FAS
第 III 相試験	JADZ	mITT（PPS）	mITT（PPS）
	JADV	mITT（PPS）	mITT（PPS）
	JADX	mITT（PPS）	mITT（PPS）
	JADW	mITT（PPS）	mITT（PPS）
長期継続投与試験	JADY	mITT	mITT

Source: CSR of JADC 11.1, JADN 11.1, JADA 11.1, JADZ 11.1, JADV 11.1, JADX 11.1, JADW 11.1, and JADY 11.1.

2.7.3.1.3.2 欠測値の補完

第 III 相試験すべてを通じて、ACR20/50/70 改善などの二値変数の nonresponder imputation（NRI）解析では、その時期と理由を問わず治験又は治験薬投与を中止した全被験者を、中止時点以降ノンレスポンダーとして集計した。また、レスキュー治療を受けた被験者も、レスキュー治療開始時以降ノンレスポンダーとして集計した。無作為化され、ベースライン以降の来院日にデータが得られなかった被験者についても、NRI 解析ではノンレスポンダーとして解析した。

関節の構造的損傷の進行は、修正トータルシャープスコア（modified Total Sharp Score：mTSS）により評価した。mTSS の解析では、解析実施時点での欠測値の補完に直線外挿法を用いた。また、直線外挿法以外の多重補完法などの方法も用いた。

主要な副次評価項目の連続変数の解析には、特に記載のない限り、修正ベースライン観測値代入法（modified Baseline Observation Carried Forward：mBOCF）を用いた。安全性解析を含むその他の評価項目の連続変数については、特に記載のない限り、修正最終観測値の代入法（modified Last Observation Carried Forward：mLOCF）により欠測値を補完した。第 III 相試験での欠測値の補完方法の詳細については、各試験の第 2.7.6 項に記載した。

2.7.3.1.3.3 解析方法

2.7.3.1.3.3.1 第 II 相試験

JADA 試験では、12 週時点でのバリシチニブ 4 mg QD 投与群と 8 mg QD 投与群を併合した投与群とプラセボ投与群の ACR20 改善率を、投与群及びベースライン時の DAS28-hsCRP をモデルに含む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 検定により比較した。

JADN 試験では、バリシチニブの 4 mg QD 又は 8 mg QD 投与した被験者のうち、12 週時点の ACR20 改善率をプラセボと比較して、バリシチニブの有効性を評価した。主要解析（Part A）では、投与群及びベースライン時の DAS28-hsCRP をモデルに含む片側有意水準 0.05 のロジスティック回帰分析を用いて、バリシチニブ 4 mg QD 投与群と 8 mg QD 投与群を併合した投与群とプラセボ投与群について、12 週時点の ACR20 改善率を比較した。用量反応曲線を推定するため、正規動的線形モデル（normal dynamic linear model：NDLM）を用いた。最終的なベイズモデルから、各バリシチニブ投与群の改善率がプラセボ投与群の改善率よりも優る事後確率を得た。また、Cochran-Armitage の傾向検定を用いて ACR20/50 の用量反応性を評価した。

その他、第 II 相試験の解析方法に関する詳細は、各試験の第 2.7.6 項に記載した。

2.7.3.1.3.3.2 第 III 相試験

第 III 相試験 4 試験では、評価項目が二値変数（例えば、ACR20 改善率や SDAI≤3.3 を達成した患者の割合など）の場合は NRI を適用し、ロジスティック回帰分析により、連続変数（例えば、HAQ-DI や DAS28-hsCRP のベースラインからの平均変化量など）の場合は mBOCF を適用し、ANCOVA により解析した。他の連続変数については、一般的な方法として mLOCF を用いた。mTSS の平均変化量は原則として直線外挿法を適用し ANCOVA を用いて解析した。

第 III 相試験の主要評価項目及び主な副次評価項目については、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため gatekeeping 法を用いた。

(1) JADZ 試験

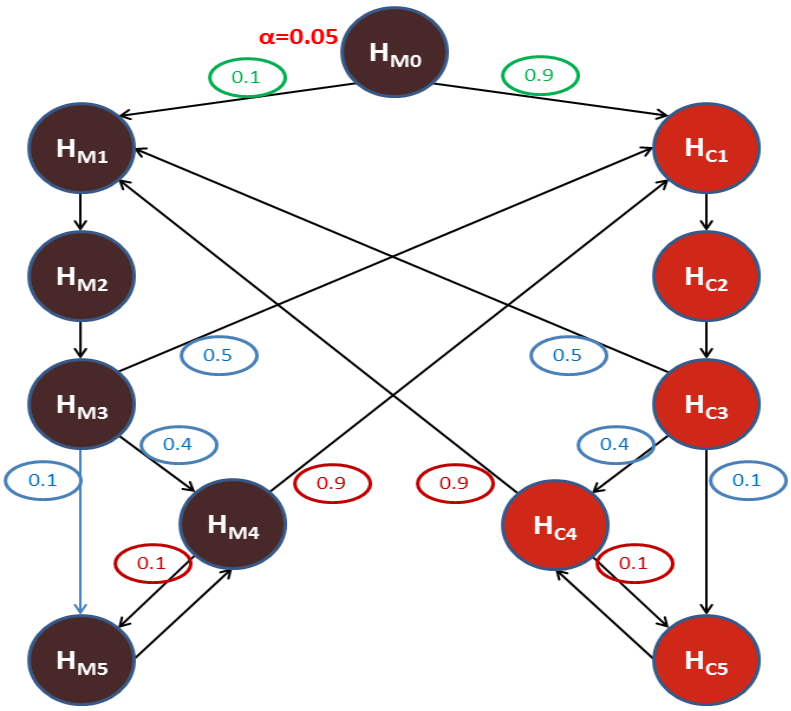
JADZ 試験での逐次検定手順を図 2.7.3.1-1 に示す。

24 週時点の ACR20 改善率についてバリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の差を検定するために、投与群、地域、及びベースライン時点の骨びらんの状態（あり／なし）をモデルに組み入れたロジスティック回帰分析を用いた。投与群間差の 95%信頼区間（confidence interval：CI）を連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法により算出し、投与群間差の 95%CI の下限が-12%を超えるとき、MTX 単独投与群に対してバリシチニブ 4 mg 投与群は非劣性とした。

バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群と MTX 単独投与群の投与 24 週時点の ACR20 改善率及び SDAI≤3.3 を達成した被験者の割合（SDAI 寛解率）、並びにバリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の ACR20 改善率及び SDAI 寛解率は、投与群、地域、及びベ

ースライン時点の骨びらんの状態（あり／なし）をモデルに含めたロジスティック回帰モデルを用いて比較した。

バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群と MTX 単独投与群の 24 週時点でのベースラインからの HAQ-DI、DAS28-hsCRP 及び mTSS の変化、並びにバリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の HAQ-DI、DAS28-hsCRP 及び mTSS の変化は、投与群、地域、ベースライン時点の骨びらんの状態、ベースラインスコアをモデルに含めた ANCOVA モデルを使用して比較した。



Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28-hsCRP = Disease Activity Score 28 using high-sensitivity C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; $\mathbf{H_{M0}}$: Proportion of patients achieving ACR20 at Week 24, noninferiority of baricitinib monotherapy to MTX monotherapy; $\mathbf{H_{M1}}$: Proportion of patients achieving ACR20 at Week 24, superiority of baricitinib monotherapy to MTX monotherapy; $\mathbf{H_{M2}}$: Mean change from baseline in DAS28-hsCRP at Week 24, baricitinib monotherapy vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{M3}}$: Mean change from baseline in HAQ-DI at Week 24, baricitinib monotherapy vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{M4}}$: Mean change from baseline in mTSS at Week 24, baricitinib monotherapy vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{M5}}$: Proportion of patients achieving SDAI ≤3.3 at Week 24, baricitinib monotherapy vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{C1}}$: Proportion of patients achieving ACR20 at Week 24, baricitinib plus MTX vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{C2}}$: Mean change in DAS28-hsCRP at Week 24, baricitinib plus MTX vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{C3}}$: Mean change in HAQ-DI at Week 24, baricitinib plus MTX vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{C4}}$: Mean change in mTSS at Week 24, baricitinib plus MTX vs MTX monotherapy; $\mathbf{H_{C5}}$: Proportion of patients achieving SDAI ≤3.3 at Week 24, baricitinib plus MTX vs MTX monotherapy; mTSS = modified Total Sharp Score; MTX = methotrexate; SDAI = simplified disease activity index; vs. = versus.

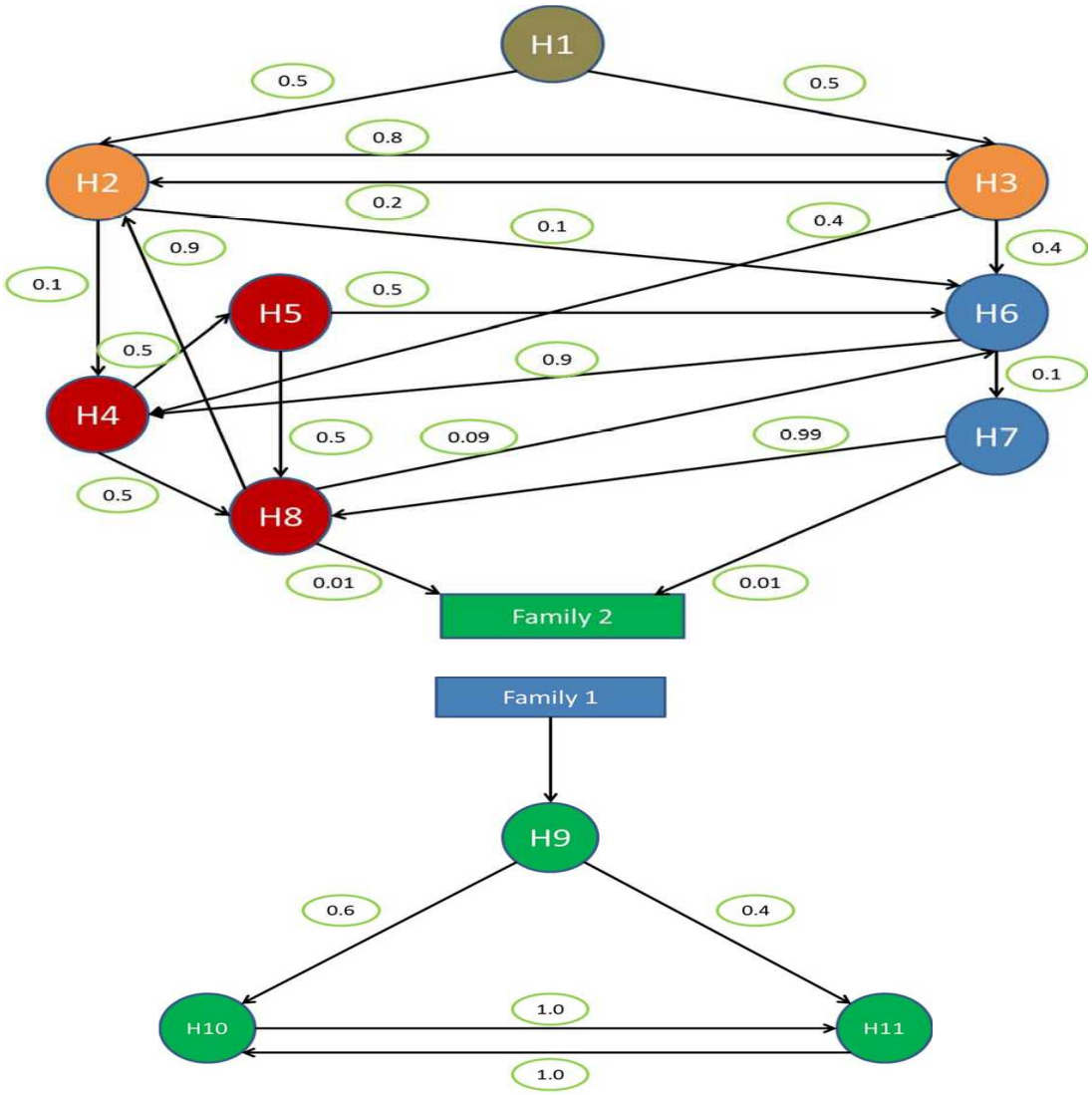
図 2.7.3.1-1 JADZ 試験での逐次検定手順

(2) JADV 試験

JADV 試験での逐次検定手順を図 2.7.3.1-2 に示す。

12 週時点に ACR20 改善率及び SDAI 寛解率について、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の差を検定するために、投与群、地域、及びベースライン時点の骨びらんスコアをモデルに組み入れたロジスティック回帰分析を用いた。また、ロジスティック回帰分析を用いて、バリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群の 12 週時点での ACR20 改善率を比較した。投与群間差の 95%CI を連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法により算出し、95%CI の下限が-12%を超えるときバリシチニブがアダリムマブに対し非劣性であると結論づけた。95%CI の下限が 0%を超える場合、ACR20 に関して、バリシチニブはアダリムマブに対して優越性があると結論付けた。

投与群、ベースラインスコア、地域、骨びらんスコアをモデルに含む ANCOVA モデルを用いて、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の 24 週時点でのベースラインからの mTSS の変化を比較した。投与群、地域、骨びらんスコア、及びベースラインスコアをモデルに含む ANCOVA モデルを使用して、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の 12 週時点でのベースラインからの HAQ-DI、DAS28-hsCRP の変化を比較した。朝の関節のこわばりの持続時間、朝の関節のこわばりの重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛について、投与群、地域、骨びらんスコア及びベースラインスコア（日誌の Day 1）をモデルに含む ANCOVA モデルを用いて、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の 12 週時点の直前 7 日間の平均値を比較した。



Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = 28 diarthroidal joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; **H1**: Proportion of patients achieving ACR20 at Week 12, baricitinib vs placebo; **H2**: Mean change from baseline in mTSS at Week 24, baricitinib vs placebo; **H3**: Mean change from baseline in HAQ-DI at Week 12, baricitinib vs placebo; **H4**: Mean change from baseline in DAS28-hsCRP at Week 12, baricitinib vs placebo; **H5**: Proportion of patients achieving SDAI ≤3.3 at Week 12, baricitinib vs placebo; **H6**: Proportion of patients achieving ACR20 at Week 12, baricitinib vs adalimumab (noninferiority); **H7**: Mean change from baseline in DAS28-hsCRP at Week 12, baricitinib vs Adalimumab; **H8**: Mean duration of morning joint stiffness (eDiary) in the 7 days prior to Week 12, baricitinib vs placebo; **H9**: Mean severity of morning joint stiffness (eDiary) in the 7 days prior to Week 12, baricitinib vs placebo; **H10**: Mean Worst Tiredness NRS (eDiary) in the 7 days prior to Week 12, baricitinib vs placebo; **H11**: Mean Worst Pain NRS (eDiary) in the 7 days prior to Week 12, baricitinib vs placeb; SDAI = simplified disease activity index; mTSS = modified Total Sharp Score [van der Heijde].

図 2.7.3.1-2 JADV 試験での逐次検定手順：Family 1（上図）と Family 2（下図）

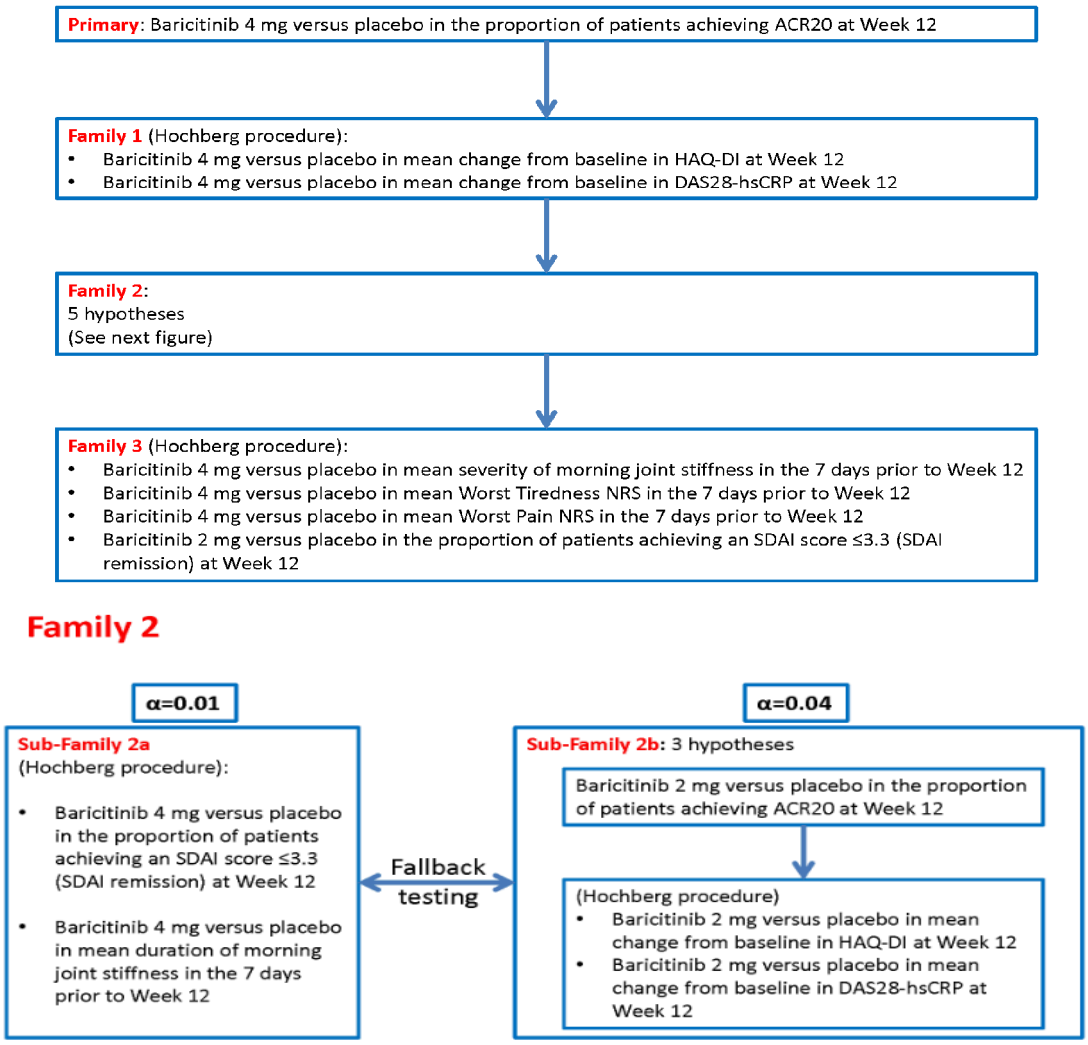
(3) JADX 試験

JADX 試験での逐次検定手順を図 2.7.3.1-3 に示す。

12 週時点に ACR20 改善率及び SDAI 寛解率について、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の差を検定するために、投与群、地域、及びベースラインの骨びらんの状態をモデルに組み入れたロジスティック回帰分析を用いた。

投与群、地域、ベースラインの骨びらんの状態、及びベースラインスコアをモデルに含む ANCOVA モデルを用いて、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の 12 週時点でのベースラインからの HAQ-DI、DAS28-hsCRP の変化を比較した。朝のこわばりの持続時間と重症度、最もひどい疲れ、及び最も強い疼痛について、投与群、地域、ベースラインの骨びらんの状況、及びベースラインのスコア（日誌の Day 1）をモデルに含む ANCOVA 解析を使用して、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ投与群の 12 週時点の直前 7 日間の平均値の差を検討した。バリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群で 12 週時点に ACR20 改善率及び SDAI 寛解率、HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の 12 週時点でのベースラインからの変化については、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較と同じ方法を用いた。

また、mTSS に基づく関節の構造的損傷のベースラインから投与 24 週時までの変化について、投与群、地域、ベースラインの骨びらんの状態、及びベースラインスコアをモデルに含む ANCOVA モデルを用いて、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較を行った。



Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28-hsCRP = Disease Activity Score 28 using high-sensitivity C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SDAI = simplified disease activity index.

図 2.7.3.1-3 JADX 試験での逐次検定手順：Family 1（上図）と Family 2（下図）

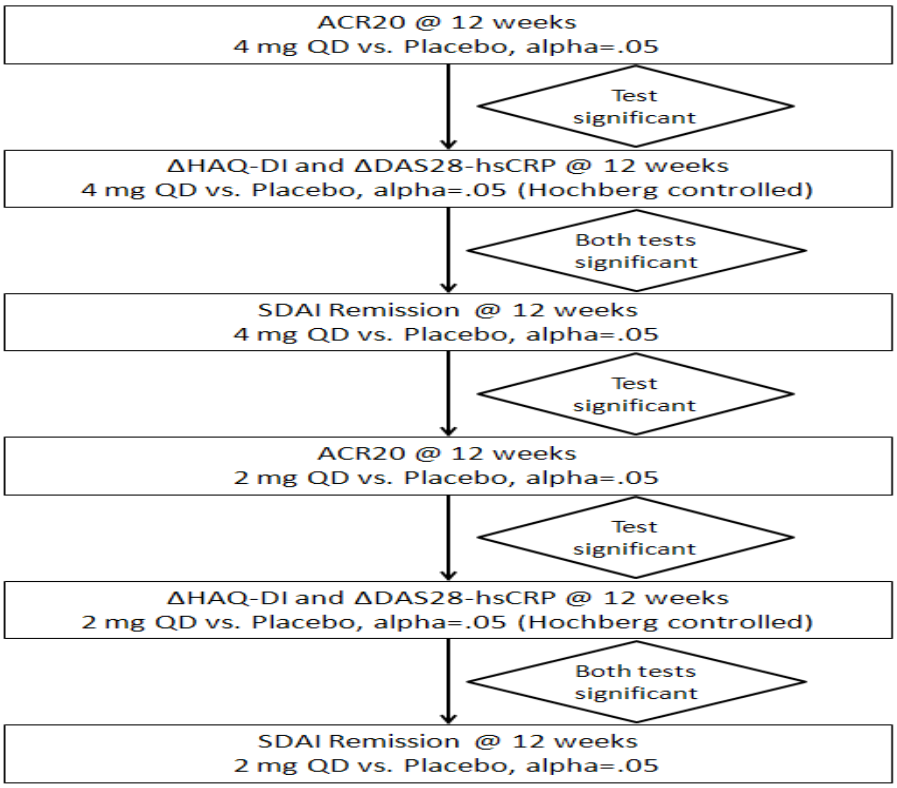
(4) JADW 試験

JADW 試験での逐次検定手順を図 2.7.3.1-4 に示す。

12 週時点に ACR20 改善率及び SDAI 寛解率について、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の差を検定するために、投与群、地域、及びスクリーニング時点の bDMARD の使用歴（3 回未満、3 回以上）をモデルに組み入れたロジスティック回帰分析を用いた。投与群、地域、スクリーニング時点の bDMARD の使用歴、及びベースラインスコアをモデルに含む ANCOVA を使用して、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の 12 週時点でのベースラインからの HAQ-DI、DAS28-hsCRP の変化を比較した。

バリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群で 12 週時点に ACR20 改善が得られた被験者の割合、HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の 12 週時点でのベースラインからの変化、及び

12 週時点に SDAI 寛解率の比較は、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較と同じ方法を用いた。



Abbreviations: Δ = change from baseline; ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology Criteria; DAS28-hsCRP = Disease Activity Score 28 using high-sensitivity C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; QD = once daily; SDAI = simplified disease activity index; SDAI remission = SDAI ≤3.3; vs. = versus.
All statistical tests will be 2-sided at the alpha level indicated in the figure.

図 2.7.3.1-4 JADW 試験での逐次検定手順：Family 1（上図）と Family 2（下図）

2.7.3.1.3.3.3 長期継続投与試験：JADY 試験

ベースライン及び 48 週時点での有効性評価項目の各基準に該当した被験者の割合（レスキュー治療を考慮しない NRI）、48 週時点でのベースラインからの有効性評価項目の変化量（レスキュー治療及び再割付を考慮しない LOCF）について解析した。また、低用量のバリシチニブが寛解や低疾患活動性を維持できるか否かを評価する目的で、バリシチニブ 4 mg 投与に十分なレスポンスを示した被験者をバリシチニブ 4 mg 投与を継続する群及びバリシチニブ 2 mg へ減量する群に盲検下で無作為に割り付けた。再割付後 12 週時点での、CDAI の低疾患活動性（CDAI スコア≤10）又は寛解（CDAI スコア≤2.8）の基準を満たした被験者の割合、及び CDAI、ACR コアセットの各項目、DAS28-hsCRP、DAS28-ESR、並びに SDAI の変化量を、4 mg 継続投与群及び 2 mg 減量群別に解析した。

長期有効性の評価に関しては、先行試験の投与群及び JADY 試験での投与群別の比較検定は実施せず、各評価項目について記述的に要約した。再割付後の 4 mg 継続投与群及

び 2 mg 減量群との比較では、二値変数についてはフィッシャーの直接確率検定を、連続変数については 2 標本 t 検定を用いて評価した。

JADY 試験の当初の解析計画では、欠測値の補完方法として、二値変数の解析には NRI を、連続変数の解析には mLOCF を用いることしており、JADY 試験でレスキュー治療を受けた後から欠測値の補完が適用されることとしていた。JADY 試験のレスキュー治療の基準は他の第 III 相試験とは異なっていた（第 2.7.3.1.1.1.5 項）ため、先行試験の終了時点でレスポンダーと判断された被験者が、JADY 試験でのレスキュー治療の基準の違いにより、疾患活動性の変化が無い場合であってもノンレスポンダーと判断される結果となった。そこで、長期投与後の有効性をより適切に評価するために、レスキュー治療開始後には欠測値の補完を適用しない解析を実施した。第 2.7.3.5.2 項の結果は、補完法としてレスキュー治療を考慮しない NRI 及びレスキュー治療と再割付を考慮しない LOCF を用いた結果を示す。

2.7.3.1.3.3.4 併合解析

cDMARD で効果不十分な RA 患者を対象とし、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群を含む、主要評価時点が 12 週時点の第 II 相試験及び第 III 相試験 5 試験（JADC、JADA、JADN、JADV、JADX 試験）を併合し、層別解析に用いた。

12 週時点での ACR20 改善率、DAS28-hsCRP≤3.2 を達成した被験者の割合及び HAQ-DI のベースラインからの変化量について、プラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比又は両投与群の投与群間差を用いて、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性による層別解析を実施した。部分集団に十分な被験者数が得られた場合には、交互作用の検定を実施した。交互作用の p 値が 0.10 以下である場合、投与群と層別因子の交互作用が統計学的に有意であると判断した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

RA 患者を対象とした第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 4 試験、及び長期継続投与試験の要約を記載する。

2.7.3.2.1 第 II 相試験

RA 患者を対象とした第 II 相試験として、DMARD で効果不十分な患者を対象に外国で実施した第 IIa 相試験（JADC 試験、参考資料）、MTX を併用している患者を対象に外国で実施した第 IIb 相試験（JADA 試験）及び MTX を併用している日本人患者を対象に日本で実施した第 IIb 相試験（JADN 試験）の計 3 試験の要約を記載する。

2.7.3.2.1.1 JADC 試験

生物製剤を含む DMARD に効果不十分な活動性 RA 患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 IIa 相試験である。試験のスケジュールは、12 週間の二重盲検プラセボ対照期間と 12 週間の継続投与期間、及び 4 週間の追跡調査期間とした。

被験者 127 例をバリシチニブ 4 mg、7 mg、10 mg QD 投与群に割り付け、投与 12 週後及び 24 週後に有効性と安全性を評価した。

主要評価項目の 12 週時点での ACR20 改善率は、プラセボ投与群 32%、バリシチニブ 4 mg 投与群 52%、7 mg 投与群 59%、10 mg 投与群 53%で、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 7 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.0437）。また、Cochran-Armitage の傾向検定の結果、統計学的に有意な用量反応性は認められなかった（p=0.0619）。用量反応性がみられなかったのは、バリシチニブ 4 mg 投与群が 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群に近い有効性を示したことが原因と考えられた。なお、PPS 集団を対象とした解析では、12 週時点の ACR20 改善率はプラセボ投与群と比べてバリシチニブ 7 mg 及び 10 mg 投与群で統計学的に有意に高く（それぞれ p=0.0135 及び p=0.0448）、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）。

プラセボ対照期間での有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 61.3%、バリシチニブ 4 mg 投与群 48.4%、7 mg 投与群 62.5%、10 mg 投与群 74.2%であった。有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であった。バリシチニブ 10 mg 投与群では有害事象による試験中止例が多かった。

以上より、最小投与量である 4 mg で有効性が認められ、最大投与量である 10 mg で有害事象が最も多かったことから、より低用量を含む投与量範囲での評価が必要と考えられた。

2.7.3.2.1.2 JADA 試験

MTX を併用している中等度から重度な活動性 RA 患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 IIb 相試験である。試験のスケジュールは、12 週間の二重盲検プラセボ対照期間（Part A）、12 週後から 24 週後までの二重盲検継続

投与期間（Part B）、24 週後から 76 週後及び 76 週後から 128 週後までの非盲検継続投与期間（Part C 及び D）、並びに 4 週間の追跡調査期間とした。

被験者 301 例をプラセボ投与群に 98 例、バリシチニブ 1 mg、2 mg、4 mg 及び 8 mg QD 投与群にそれぞれ 49 例、52 例、52 例及び 50 例を割り付け、ACR20 改善率をプラセボ投与群と比較しバリシチニブの有効性を評価した。Part B ではバリシチニブの QD 投与と BID 投与の有効性を比較するため 2 mg BID 投与群を設定し、Part A でプラセボ投与群又はバリシチニブ 1 mg QD 投与群であった被験者のうち 63 例を 2 mg BID 投与群に割り付けた。（以下、記載ない場合は QD 投与を示す。）

主要評価項目である投与 12 週後の ACR20 改善率について、投与群及びベースラインの DAS-hsCRP を連続共変量として含め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/8 mg 併合投与群とプラセボ投与群を比較した。ACR20 改善率は、プラセボ投与群 42%、バリシチニブ 4 mg/8 mg 併合投与群 76%であり、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合投与群で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。

副次評価項目の結果を表 2.7.3.2-1 に示す。投与 12 週後での ACR20、ACR50、ACR70 の改善率及び ACR-N 改善率（平均値）は、バリシチニブ 4 mg 投与群、8 mg 投与群及び 4 mg QD/8 mg QD 併合投与群でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった（いずれも $p\leq0.003$）。これらの評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与群と 8 mg 投与群の差はわずかであった。バリシチニブ 1 mg 投与群と 2 mg 投与群では、ほとんどの評価時点でプラセボ投与群と比べ ACR 改善率が高かったが、その差は全般的に 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群と比べ小さく、プラセボ投与群との間に統計学的な有意差が認められないことが多かった。また、手及び手首の MRI 検査を実施した 154 例の被験者の結果では、バリシチニブ 4 mg 及び 8 mg 投与群で 12 週後に滑膜炎、骨炎、骨びらん、及び関節裂隙狭小化の改善が認められ、骨構造の維持に好ましい影響を及ぼすことが示唆された。

Part B でのバリシチニブ 2 mg BID 投与群と 4 mg QD 投与群の有効性の結果から、1 日 1 回投与に比べ、1 日 2 回投与のベネフィットは認められなかった。

表 2.7.3.2-1 JADA 試験の 12 週時点での副次評価項目の結果（FAS）

評価項目	投与群					
	プラセボ	バリシチニブ				
		1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	4 mg と 8 mg の併合
ACR20 n (%) p 値 a	N=98 40 (41%)	N=49 28 (57%) 0.045	N=52 28 (54%) 0.088	N=52 39 (75%) <0.001	N=50 39 (78%) <0.001	N=102 78 (76%) <0.001
ACR50 n (%) p 値 a	N=98 10 (10%)	N=49 15 (31%) 0.003	N=52 9 (17%) 0.162	N=52 18 (35%) <0.001	N=50 20 (40%) <0.001	N=102 38 (37%) <0.001
ACR70 n (%) p 値 a	N=98 2 (2%)	N=49 6 (12%) 0.017	N=52 4 (8%) 0.109	N=52 12 (23%) <0.001	N=50 10 (20%) <0.001	N=102 22 (22%) <0.001
ACR-N Mean p 値 b	N=85 3.6	N=44 25.6 0.015	N=51 16.0 0.141	N=50 34.2 <0.001	N=49 31.9 0.003	N=99 33.0 <0.001
CDAI ≤2.8 n (%) p-値 c	N=98 1 (1%)	N=49 1 (2%) 0.615	N=52 3 (6%) 0.086	N=51 11 (21%) <0.001	N=50 6 (12%) 0.003	—

Note: NRI was used for ACR20 and ACR50 values, no imputation was used for ACR-N values, and LOCF was used for CDAI values.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; ACR50 = 50% improvement in American College of Rheumatology criteria; ACR-N = numeric American College of Rheumatology; ANOVA = analysis of variance; CDAI = Clinical Disease Activity Index; LOCF = last observation carried forward; NRI = nonresponder imputation.
a One-sided Fisher's exact test comparison of the superiority of the baricitinib dose level versus placebo for the 2 levels of response (yes vs no) using nonresponder imputation.
b One-sided ANOVA with treatment as the fixed factor for comparison of the superiority of the baricitinib dose level versus placebo; no imputation.
c Chi-square test.
Source: I4V-MC-JADA Clinical Study Report Synopsis, Table JADA.2.1

Part A での有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 46%、バリシチニブ 1 mg 投与群 41%、2 mg 投与群 46%、4 mg 投与群 42%、8 mg 投与群 52%であった。死亡例が 1 例、悪性腫瘍が 1 例報告されたが、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合は低かった。脂質異常症及び造血球減少症（好中球減少症及びリンパ球減少症）などの有害事象の発現率はバリシチニブ 8 mg 投与群で最も多く、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、白血球数及び好中球数（絶対値）、血小板数、AST、アルカリホスファターゼ、アルブミンなどの臨床検査や体重などの安全性評価項目でも用量依存的な変動が認められた。バリシチニブ 4 mg QD 投与群の安全性プロファイルは 2 mg BID 投与群及び 8 mg QD 投与群と比べて良好であった。

以上より、バリシチニブ 4 mg の QD 投与は、1 mg 又は 2 mg の QD 投与と比べて有効性で優れていること、安全性プロファイルは 4 mg の QD 投与が 8 mg の QD 投与と比べて良好であることが示された。

2.7.3.2.1.3 JADN 試験

MTX を併用している中等度から重度の活動性 RA の日本人患者を対象として日本で実施した二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 IIb 相試験である。試験のスケジュールは、12 週間の二重盲検プラセボ対照期間（Part A）、12 週後から 64 週までの単盲検延長期間（Part B）、及び 4 週間の追跡調査期間とした。

被験者 145 例をプラセボ投与群に 49 例、バリシチニブ 1 mg、2 mg、4 mg、及び 8 mg QD 投与群に各 24 例を割り付け、ACR20 改善率をプラセボ投与群と比較し、バリシチニブの有効性を評価した。

主要評価項目の 12 週後での ACR20 改善率は、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合投与群で統計学的に有意に高かった（プラセボ投与群 31% vs.バリシチニブ 4 mg/8 mg 併合投与群 77%、p≤0.001）。PPS 集団での主要評価項目の結果も mITT 集団での結果と同様であった。また、投与 12 週後の ACR20 改善率は、プラセボ投与群 31%、バリシチニブ 1 mg 投与群 67%、2 mg 投与群 83%、4 mg 投与群 67%、8 mg 投与群 88%であり、プラセボ投与群に比べいずれのバリシチニブ投与群でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群及び 4 mg 投与群：いずれも p=0.004、2 mg 投与群及び 8 mg 投与群：いずれも p<0.001）。Cochran-Armitage 傾向検定の結果、投与 12 週後の ACR20 改善率に関して、統計学的に有意な用量依存性が認められた（p<0.001）。

投与 12 週後の ACR コアセットのすべての項目［圧痛関節数（68 関節数）、腫脹関節数（66 関節数）、被験者による関節痛の評価（VAS）、被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）、医師による疾患活動性の総合評価（VAS）、被験者による身体機能の評価（HAQ-DI）、hsCRP 及び赤血球沈降速度（Erythrocyte Sedimentation Rate：ESR）で、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ投与群と比べて、いずれのバリシチニブ投与群でも統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）。一方、ACR コアセットの圧痛関節数及び腫脹関節数で、バリシチニブによる効果の発現は 1 mg 及び 2 mg 投与群に比べて 4 mg 及び 8 mg 投与群でより速やかであり、投与 2 週後から統計学的な有意差が認められた。圧痛関節数（68 関節数）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 及び 8 mg 投与群で投与 4 週後から、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.018）。腫脹関節数（66 関節数）の変化量（最小二乗平均値）は、バリシチニブ 4 mg 及び 8 mg 投与群で投与 2 週後から、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に大きかった（p<0.05）。

Part A での有害事象の発現割合は、プラセボ投与群（53%）、バリシチニブ 1 mg、2 mg 及び 4 mg 投与群（それぞれ、46%、50%、54%）と比べて、8 mg 投与群（75%）で高かった。

以上より、外国で実施した JADC 試験及び JADA 試験の結果には矛盾がなく、第 III 相試験の実施を担保するものであり、第 III 相試験の用量として 4 mg QD 投与を選択した。また、第 III 相試験 4 試験のうち、2 試験では 4 mg QD 投与がより適切な用量であることを確認するため、低用量の 2 mg QD 投与群を設定した。[redacted]JADN 試験の結果から、[redacted]第 III 相国際共同治験に日本も参加し、第 III 相試験の用量として日本人でもバリシチニブ 4 mg が適切であることが示唆された。

2.7.3.2.2 第 III 相試験

第 III 相試験として、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）の患者を対象とした JADZ 試験、MTX で効果不十分な患者を対象とした JADV 試験、cDMARD で効果不十分な患者を対象とした JADX 試験、及び TNF 阻害薬で効果不十分な患者を対象とした JADW 試験を、日本及び外国で国際共同治験として実施した。

各試験での主要評価項目及び Gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した主な副次評価項目の検定結果の要約を表 2.7.3.2-2 に示す。

表 2.7.3.2-2 第 III 相試験の主要評価項目及び Gatekeeping 法により多重性を調整して評価した主な副次評価項目の検定結果の要約

Endpoint [a]	JADZ [a]		JADV		JADX		JADW [c]	
	BARI 4-mg vs. MTX	BARI 4-mg+MTX vs. MTX	BARI 4-mg vs. PBO	BARI 4-mg vs. ADA	BARI 4-mg vs. PBO	BARI 2-mg vs. PBO	BARI 4-mg vs. PBO	BARI 2-mg vs. PBO
ACR20 at primary time point [a]	≤0.01 [b]	≤0.001	≤0.001	≤0.05 [b]	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001
ΔHAQ-DI at 12 wks	≤0.001	≤0.001	≤0.001	ng	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001
ΔmTSS at 24 wks	NS	≤0.05	≤0.001	ng	ng	ng	n/a	n/a
ΔDAS28-hsCRP at 12 wks	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001
SDAI remission (≤3.3) at 12 wks	≤0.01	≤0.001	≤0.001	ng	≤0.001	≤0.001	NS	NS [c]
MJS Duration at 12 wks	n/a	n/a	≤0.001	ng	≤0.001	ng	n/a	n/a
MJS Severity at 12 wks	n/a	n/a	≤0.001	ng	≤0.001	ng	n/a	n/a
Worst Tiredness at 12 wks	n/a	n/a	≤0.001	ng	≤0.05	ng	n/a	n/a
Worst Joint Pain at 12 wks	n/a	n/a	≤0.001	ng	≤0.001	ng	n/a	n/a

Abbreviations: Δ = change from baseline; ACR20 = American College of Rheumatology 20% Responder Index; DAS28 = Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthrodial Joint Count; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire–Disability Index; MJS = Morning Joint Stiffness; mTSS = Modified Total Sharp Score; n/a = not applicable; ng = not gated (ie, not a gated secondary objective); NS = not statistically significant; SDAI = Simplified Disease Activity Index; vs. = versus; wks = weeks.
Note: ≤0.05 = p≤0.05; ≤0.01 = p≤0.01; ≤0.001 = p≤0.001.
a The primary time point was 24 weeks in JADZ, and 12 weeks in JADV, JADX, and JADW.
b The primary evaluation in JADZ was for noninferiority; the gated comparison of baricitinib 4-mg vs. ADA in JADV was for noninferiority. Once noninferiority was shown, superiority was tested; p-values shown are for superiority.
c See Section 11.4.2.1 of the JADW CSR for details of statistical gatekeeping.
Source: See Table 2.7.3.18.

バリシチニブは 2 mg 及び 4 mg の単独投与、及び MTX との併用投与により、すべての第 III 相試験で主要目的を達成し、多くの主な副次評価項目でも有効性が確認された。以下に、第 III 相試験の試験別の要約を記載する。

2.7.3.2.2.1 JADZ 試験

MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ DMARD 未治療の患者を対象として実施した無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。

バリシチニブ 4 mg 投与群に 159 例、MTX 単独投与群（週 1 回、最高 20 mg まで増量、日本では最高 12.5 mg）に 210 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群に 215 例を割り付け、24 週後の ACR20 改善率に基づいて MTX 単独投与に対してバリシチニブ単独投与が非劣性か否かを判定した。

表 2.7.3.2-3 に mITT 集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の解析結果を示す。

主要評価項目である投与 24 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群 76.7%、MTX 単独投与群 61.9%であり、投与群間差（95%CI）は 14.8%（5.5、24.1）であり、95%CI の下限が-12%を超えていたことから非劣性が示された。また、24 週後の ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が MTX 単独投与群に比べて統計学的に有意に高かった。なお、PPS 集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果も mITT 集団での結果と同様であった。

主な副次評価項目については、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で MTX 単独投与群に比べ、ベースラインからの HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の変化量に統計学的に有意な減少が見られた。また、SDAI 寛解率は、MTX 単独投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった。mTSS のベースラインからの変化量は、MTX 単独投与群（0.61）に比べバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群（0.29）で増加が小さく、その差は統計学的に有意であった。

以上、MTX を含む DMARD の使用経験がほとんどない患者でのバリシチニブ 4 mg の単独投与又は MTX との併用投与により、臨床的有効性に関する各種評価項目で一貫した有効性が示された。

表 2.7.3.2-3 投与 12 週時点*での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（JADZ 試験）

Endpoint Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX
ACR20 response rate, NRI, n (%)	130 (61.9)	122 (76.7)			
Difference in response rate				14.8	
95% CI (b)				(5.5, 24.1) (a)	
ACR20 response rate, NRI, n (%)	130 (61.9)	122 (76.7)	168 (78.1)		
Odds ratio				2.0	2.2
95% CI				(1.3, 3.2)	(1.4, 3.4)
P-value (c)				0.003 (a)	0.001 (a)
Change from baseline in DAS28-hsCRP, mBOCF					
N-obs	208	159	214		
LSM (SE)	-2.06 (0.100)	-2.75 (0.114)	-2.84 (0.099)		
LSM difference (SE)				-0.69 (0.148)	-0.78 (0.137)
95% CI				(-0.979, -0.397)	(-1.046, -0.507)
P-value (d)				0.001 (a)	0.001 (a)
Change from baseline in HAQ-DI, mBOCF					
N-obs	208	159	214		
LSM (SE)	-0.72 (0.043)	-1.00 (0.049)	-0.95 (0.043)		
LSM difference (SE)				-0.29 (0.064)	-0.23 (0.059)
95% CI				(-0.414, -0.162)	(-0.350, -0.117)
P-value (d)				0.001 (a)	0.001 (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) CI for response rate difference is obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is for noninferiority comparison.
(c) P-values and CIs are obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes, no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(d) P-values and CIs are from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes or no)+treatment group.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_gated_wk24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk24.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints at Week 24 Page 2 of 2
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADZ PDPM

Endpoint Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX
Change from baseline in mTSS, LE					
N-obs	191	152	198		
LSM (SE)	0.61 (0.11)	0.39 (0.12)	0.29 (0.10)		
LSM difference (SE)				-0.22 (0.15)	-0.32 (0.14)
95% CI				(-0.52, 0.08)	(-0.60, -0.04)
P-value (d)				0.158	0.026 (a)
SDAI <=3.3 response rate, NRI, n (%)	22 (10.5)	35 (22.0)	49 (22.8)		
Odds ratio				2.5	2.6
95% CI				(1.4, 4.4)	(1.5, 4.5)
P-value (c)				0.003 (a)	0.001 (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) CI for response rate difference is obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is for noninferiority comparison.
(c) P-values and CIs are obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes, no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(d) P-values and CIs are from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes or no)+treatment group.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_gated_wk24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk24.rtf

* mTSSの評価時点のみ、投与24週後

(JADZ CSR Table JADZ.11.16.)

2.7.3.2.2.2 JADV 試験

MTX に効果不十分な患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ及び実薬対照比較試験である。

バリシチニブ 4 mg 投与群に 487 例、プラセボ投与群に 488 例、アダリムマブ投与群（40 mg を 2 週ごとに皮下投与）に 330 例を割り付け、12 週後の ACR20 改善率に基づき、プラセボに対してバリシチニブ 4 mg 投与が優越性を有するか否かを評価した。

表 2.7.3.2-4 に mITT 集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の解析結果を示す。

主要評価項目である投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（69.6%）でプラセボ投与群（40.2%）に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。

主な副次評価項目については、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べ、HAQ-DI、DAS28-hsCRP、朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛のベースラインからの変化量に統計学的に有意な減少が見られた。また、SDAI 寛解率はプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。24 週時点での mTSS のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（0.90）に比べバリシチニブ 4 mg 投与群（0.41）での増加が小さく、その差は統計学的に有意であった。

投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群 69.6%、アダリムマブ投与群 61.2%であり、投与群間差（95%CI）は 8.4%（1.7、15.1）で、95%CI の下限が-12%を超えていたことから非劣性が示された。12 週時点の ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群でアダリムマブ投与群に比べて統計学的に有意に高かった（p=0.014）。バリシチニブ 4 mg 投与群ではアダリムマブ投与群に比べ DAS28-hsCRP の変化量でも統計学的に有意な減少が認められた。なお、PPS 集団を対象とした主要評価項目及び主な副次評価項目の結果も mITT 集団の結果と同様であった。

以上、MTX に効果不十分な患者でのバリシチニブ 4 mg の投与は、有効性の各種評価項目で一貫した有効性を示し、ACR20 改善率、DAS28-hsCRP ではアダリムマブと比べて統計学的に有意な効果を示した。

表 2.7.3.2-4 投与 12 週時点*での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（JADV 試験）

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
ACR20 response rate at Week 12, NRI, n (%)	196 (40.2)	339 (69.6)			
Odds ratio				3.6	
95% CI				(2.7, 4.7)	
P-value (b)				0.001 (a)	
Change from baseline in mTSS at Week 24, LE					
N-obs	450	469			
LSM (SE)	0.90 (0.099)	0.41 (0.097)			
LSM difference (SE)				-0.49 (0.123)	
95% CI				(-0.73, -0.25)	
P-value (d)				0.001 (a)	
Change from baseline in HAQ-DI at Week 12, mBOCF					
N-obs	484	485			
LSM (SE)	-0.34 (0.026)	-0.65 (0.026)			
LSM difference (SE)				-0.31 (0.032)	
95% CI				(-0.38, -0.25)	
P-value (d)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints Page 2 of 5
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADV PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Change from baseline in DAS28-hsCRP at Week 12, mBOCF					
N-obs	484	485			
LSM (SE)	-0.96 (0.058)	-2.19 (0.057)			
LSM difference (SE)				-1.23 (0.073)	
95% CI				(-1.37, -1.09)	
P-value (d)				0.001 (a)	
SDAI <=3.3 response rate at Week 12, NRI, n (%)	9 (1.8)	41 (8.4)			
Odds ratio				-	
95% CI				-	
P-value (b)				0.001 (a)	
ACR20 response rate at Week 12, NRI, n (%)		339 (69.6)	202 (61.2)		
Difference in response rate					8.4
95% CI (c)					(1.7, 15.1) (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints — Page 3 of 5
Modified Intent-to-Treat Population — [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADV — PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Change from baseline in DAS28-hsCRP at Week 12, mBOCF					
N-obs		485	326		
LSM (SE)		-2.19 (0.057)	-1.91 (0.067)		
LSM difference (SE)					-0.28 (0.081)
95% CI					(-0.44, -0.12)
P-value (d)					0.001 (a)
Duration of Morning Joint Stiffness(ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	479	479			
Median	60.0	27.1			
95% CI	(60.00, 75.00)	(20.00, 30.00)			
Median difference				-20.0	
95% CI				(-28.57, -12.86)	
P-value (e)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints — Page 4 of 5
Modified Intent-to-Treat Population — [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADV — PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Severity of Morning Joint Stiffness NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	476	478			
LSM (SE)	4.1 (0.10)	3.0 (0.10)			
LSM difference (SE)				-1.1 (0.13)	
95% CI				(-1.3, -0.8)	
P-value (d)				0.001 (a)	
Worst Tiredness NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	476	478			
LSM (SE)	4.3 (0.10)	3.6 (0.10)			
LSM difference (SE)				-0.8 (0.13)	
95% CI				(-1.0, -0.5)	
P-value (d)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints Page 5 of 5
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADV PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Worst Joint Pain NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	476	478			
LSM (SE)	4.6 (0.10)	3.4 (0.10)			
LSM difference (SE)				-1.2 (0.13)	
95% CI				(-1.4, -0.9)	
P-value (d)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

* mTSS の評価時点のみ、投与 24 週後

2.7.3.2.2.3 JADX 試験

cDMARD に効果不十分な患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

バリシチニブ 4 mg 投与群に 227 例、2 mg 投与群に 229 例、プラセボ投与群に 228 例を割り付け、12 週後の ACR20 改善率に基づき、プラセボに対してバリシチニブ 4 mg 投与が優越性を有するか否かを評価した。

表 2.7.3.2-5 に mITT 集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の解析結果を示す。

主要評価項目である投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（61.7%）でプラセボ投与群（39.5%）に比べ統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）。投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）。

また、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与群のいずれでもプラセボ投与群に比べ、HAQ-DI、DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量に統計学的に有意な減少が見られ、SDAI 寛解率は統計学的に有意に高かった。また、バリシチニブ 4 mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ、朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛の評価でも統計学的に有意な減少を示した。なお、PPS 集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果も mITT 集団での結果と同様であった。主要評価項目及び主な副次評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与群と同様に 2 mg 投与群もプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な改善効果を示したが、効果の発現時期は一貫して 4 mg 投与群で 2 mg 投与群よりも速かった。

JADX 試験では、mTSS の変化について探索的に評価した。mTSS の 24 週時点でのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与群での増加が小さく、その差は統計学的に有意であった。骨びらんスコアのベースラインからの変化量については、プラセボ投与群に比べて 4 mg 投与群でのみ統計学的に有意な抑制が見られた。

以上、cDMARD に効果不十分な患者でのバリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の投与により、有効性の各種評価項目で一貫した有効性が示された。骨びらんスコアの評価では、バリシチニブ 4 mg 投与でのみ抑制が見られた。

表 2.7.3.2-5 投与 12 週時点での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（JADX 試験）

Endpoint Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
ACR20 response rate, NRI, n (%)	90 (39.5)		140 (61.7)		
Odds Ratio					2.5
95% CI					(1.7, 3.7)
P-value (b)					0.001 (a)
Change from baseline in HAQ-DI, mBOCF					
N-obs	224		224		
LSM (SE)	-0.34 (0.037)		-0.53 (0.037)		
LSM difference (SE)					-0.20 (0.049)
95% CI					(-0.295, -0.103)
P-value (c)					0.001 (a)
Change from baseline in DAS28-hsCRP, mBOCF					
N-obs	224		224		
LSM (SE)	-1.08 (0.086)		-1.92 (0.086)		
LSM difference (SE)					-0.84 (0.113)
95% CI					(-1.066, -0.623)
P-value (c)					0.001 (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values are unadjusted and obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) P-values are unadjusted and obtained from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group for continuous variables.
(d) 95% CI of median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints at Week 12 Page 2 of 5
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADX PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
ACR20 response rate, NRI, n (%)	90 (39.5)	151 (65.9)			
Odds Ratio				3.0	
95% CI				(2.0, 4.4)	
P-value (b)				0.001 (a)	
Change from baseline in HAQ-DI, mBOCF					
N-obs	224	229			
LSM (SE)	-0.34 (0.037)	-0.54 (0.036)			
LSM difference (SE)				-0.21 (0.049)	
95% CI				(-0.305, -0.114)	
P-value (c)				0.001 (a)	
Change from baseline in DAS28-hsCRP, mBOCF					
N-obs	224	229			
LSM (SE)	-1.08 (0.086)	-1.83 (0.084)			
LSM difference (SE)				-0.75 (0.112)	
95% CI				(-0.971, -0.529)	
P-value (c)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values are unadjusted and obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) P-values are unadjusted and obtained from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group for continuous variables.
(d) 95% CI of median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints at Week 12 Page 3 of 5
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADX PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
SDAI <=3.3 response rate, NRI, n (%)	2 (0.9)		20 (8.8)		
Odds Ratio					-
95% CI					-
P-value (b)					0.001 (a)
Duration of Morning Joint Stiffness, 7 days prior to W12					
N-obs	221		222		
Median	60.0		34.6		
95% CI	(50.71, 76.67)		(23.71, 51.43)		
Median difference					-18.6
95% CI					(-30.00, -8.57)
P-value (d)					0.001 (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values are unadjusted and obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) P-values are unadjusted and obtained from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group for continuous variables.
(d) 95% CI of median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints at Week 12 Page 4 of 5
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADX PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
Severity of Morning Joint Stiffness, 7 days prior to W12					
N-obs	220		219		
LSM (SE)	4.1 (0.15)		3.4 (0.16)		
LSM difference (SE)					-0.8 (0.20)
95% CI					(-1.15, -0.35)
P-value (c)					0.001 (a)
Worst Tiredness, 7 days prior to W12					
N-obs	220		219		
LSM (SE)	4.5 (0.15)		4.0 (0.16)		
LSM difference (SE)					-0.5 (0.20)
95% CI					(-0.86, -0.05)
P-value (c)					0.027 (a)
Worst Joint Pain, 7 days prior to W12					
N-obs	220		219		
LSM (SE)	4.7 (0.15)		3.8 (0.16)		
LSM difference (SE)					-0.9 (0.20)
95% CI					(-1.29, -0.49)
P-value (c)					0.001 (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values are unadjusted and obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) P-values are unadjusted and obtained from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group for continuous variables.
(d) 95% CI of median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints at Week 12 Page 5 of 5
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADX PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
SDAI <=3.3 response rate, NRI, n (%)	2 (0.9)	21 (9.2)			
Odds Ratio				-	
95% CI				-	
P-value (b)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values are unadjusted and obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) P-values are unadjusted and obtained from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group for continuous variables.
(d) 95% CI of median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

2.7.3.2.2.4 JADW 試験

TNF 阻害薬に効果不十分な患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

バリシチニブ 4 mg 投与群に 177 例、2 mg 投与群に 174 例、プラセボ投与群に 176 例を割り付け、12 週時点の ACR20 改善率に基づいてプラセボ投与に対してバリシチニブ 4 mg 投与が優越性を有するか否かを評価した。

表 2.7.3.2-6 に mITT 集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の解析結果を示す。

主要評価項目である投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（55.4%）でプラセボ投与群（27.3%）に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。

主な副次評価項目である 12 週時点での HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量は、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な減少が見られた（p≤0.001）。SDAI 寛解率は、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との間に統計学的な有意差が認められず、gatekeeping 法を用いて多重性を調整した検定はこの段階で中止した。このため、バリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較については、多重性を調整する gatekeeping 法を用いた評価は実施されなかった。PPS 集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 mITT 集団での結果と同様であった。多重性を調整した検定ではないが、24 週時点における DAS28-ESR≤2.6 達成率、DAS28-ESR≤3.2 達成率、SDAI 寛解率、CDAI≤2.8 達成率、CDAI≤10.0 達成率などでも、プラセボ投与群と比較した統計学的な有意差は、バリシチニブ 2 mg 投与群よりも 4 mg 投与群で一貫して認められた（表 2.7.3.6-15）。

以上、TNF 阻害薬に効果不十分な患者でのバリシチニブ 4 mg の投与により、ACR20 改善率、HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の変化量で有効性が確認された。多重性の調整は行っていないが、バリシチニブ 2 mg 投与では数値的に 4 mg 投与に劣るものの、改善が認められた。

表 2.7.3.2-6 投与 12 週時点*での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（JADW 試験）

Endpoint Statistics	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	BARI 2-mg vs. PBO	BARI 4-mg vs. PBO
ACR20 response rate, NRI, n (%)	48 (27.3)		98 (55.4)		
Odds Ratio					3.4
95% CI					(2.2, 5.4)
P-value(b)					0.001(a)
Change from baseline in HAQ-DI, mBOCF					
N-obs	176		177		
LSM (SE)	-0.17 (0.04)		-0.40 (0.04)		
LSM difference (SE)				-0.23 (0.05)	
95% CI				(-0.34, -0.11)	
P-value(c)				0.001(a)	
Change from baseline in DAS28-hsCRP, mBOCF					
N-obs	174		177		
LSM (SE)	-0.83 (0.11)		-1.79 (0.11)		
LSM difference (SE)				-0.95 (0.14)	
95% CI				(-1.26, -0.65)	
P-value(c)				0.001(a)	
SDAI <=3.3 response rate, NRI, n (%)	3 (1.7)		9 (5.1)		
Odds Ratio					-
95% CI					-
P-value(b)					0.140

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients included in the analysis; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
Change from baseline in HAQ-DI and DAS28-hsCRP are tested using Hochberg procedure.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values are unadjusted and obtained from a logistic regression model=region+history of bDMARD use (<3,>=3)+treatment group for ACR20 and SDAI <=3.3 response. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fishers exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) P-values are unadjusted and obtained from an ANCOVA model=baseline+region+history of bDMARD use (<3,>=3)+treatment group for HAQ-DI and DAS28-hsCRP.

Program location: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_stat/tfl/t_gated_wk12.sas
Data location: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output location: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_stat/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints at Week 12 Page 2 of 2
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADW PD - PM

Endpoint Statistics	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	BARI 2-mg vs. PBO	BARI 4-mg vs. PBO
ACR20 response rate, NRI, n (%)	48 (27.3)	85 (48.9)			
Odds Ratio				2.7	
95% CI				(1.7, 4.2)	
P-value(b)				0.001	
Change from baseline in HAQ-DI, mBOCF					
N-obs	176	172			
LSM (SE)	-0.17 (0.04)	-0.37 (0.04)			
LSM difference (SE)				-0.20 (0.05)	
95% CI				(-0.32, -0.08)	
P-value(c)				0.001	
Change from baseline in DAS28-hsCRP, mBOCF					
N-obs	174	172			
LSM (SE)	-0.83 (0.11)	-1.49 (0.11)			
LSM difference (SE)				-0.66 (0.14)	
95% CI				(-0.96, -0.35)	
P-value(c)				0.001	
SDAI <=3.3 response rate, NRI, n (%)	3 (1.7)	4 (2.3)			
Odds Ratio				-	
95% CI				-	
P-value(b)				0.723	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients included in the analysis; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
Change from baseline in HAQ-DI and DAS28-hsCRP are tested using Hochberg procedure.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values are unadjusted and obtained from a logistic regression model=region+history of bDMARD use (<3,>=3)+treatment group for ACR20 and SDAI <=3.3 response. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fishers exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) P-values are unadjusted and obtained from an ANCOVA model=baseline+region+history of bDMARD use (<3,>=3)+treatment group for HAQ-DI and DAS28-hsCRP.

Program location: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_stat/tfl/t_gated_wk12.sas
Data location: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output location: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_stat/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

以上、第 III 相試験のいずれでも、主要評価項目である ACR20 改善率（JADZ 試験は投与 24 週後、JADV 試験、JADX 試験、及び JADW 試験は投与 12 週後に評価）の評価で、バリシチニブ 4 mg 投与によりプラセボ又は対照薬に比較して臨床的有効性が認められた。また、主な副次評価項目の評価により、バリシチニブ投与による、RA の臨床症状・徴候、疾患活動性（DAS28-hsCRP）と寛解率（SDAI≤3.3）、身体機能（HAQ-DI）、被験者評価アウトカム（朝の関節こわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛）等での改善、及び関節の構造的損傷の進行（mTSS 変化）の抑制が示された。

2.7.3.2.3 長期継続投与試験：JADY 試験

第 II 相試験の JADA 試験、第 III 相試験 4 試験及び現在実施中の JAGS 試験を完了した被験者を対象として実施中の長期継続投与試験である。

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。

2015 年 8 月 10 日のデータカットオフ時点での投与継続例は 2539 例（1912.4 人年）であった。

データカットオフ時点における、バリシチニブ投与例（レスキュー治療開始まで）での有害事象の発現割合は 50.1%であり、最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。重篤な有害事象の発現割合は 5.6%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.0%であった。全般的に、これまでの臨床試験から得られた安全性プロファイルと大きな違いはないと考えられた。

データカットオフ時点で、48 週時点での ACR20 改善率、DAS28-hsCRP、HAQ-DI の 0.3 以上又は 0.22 以上の改善、SDAI の低疾患活動性（SDAI≤11）又は寛解（SDAI≤3.3）、あるいは CDAI の低疾患活動性（CDAI≤10）又は寛解（CDAI≤2.8）を達成した被験者の割合など、有効性のほとんどの評価項目で、先行試験や投与群の種類にかかわらず JADY 試験のベースラインと同様の結果が得られ、有効性が維持されていた。また、JADY 試験の再割付後にバリシチニブ 4 mg 投与群から 2 mg 投与群に減量された被験者では、4 mg 継続投与群の被験者と比べて疾患活動性の評価項目で平均値の増加が見られた。しかし、再割付後 12 週時点の 2 mg 減量群での CDAI の低疾患活動性（CDAI スコア≤10）を維持した被験者の割合は 84.2%（先行試験が JADV、JADX 及び JADW 試験の併合）であり、4 mg 継続投与群の 92.5%（先行試験が JADV、JADX 及び JADW 試験の併合）に劣るものの、2 mg 減量群でも低疾患活動性を維持している被験者の割合は高かった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 第 III 相試験

(1) JADZ 試験

JADZ 試験では、1180 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 588 例が無作為に割り付けられ、治験薬投与前に試験を中止した 4 例を除く 584 例（MTX 単独投与群 210 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 159 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 215 例）に治験薬が投与された。そのうち、24 週までの投与期間を完了した被験者は、MTX 単独投与群 182 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 145 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 192 例であった。投与 24 週までの最も多かった中止理由は、MTX 単独投与群では被験者の判断及び効果不十分（いずれも 10 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では有害事象（6 例及び 14 例）であった。

日本人被験者は 104 例（MTX 単独投与群 36 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 29 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 39 例）が無作為に割り付けられた。24 週間の治験薬投与期を完了した被験者数は、MTX 単独投与群 32 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 25 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 33 例であった。投与 24 週までの最も多かった中止理由は、MTX 単独投与群では効果不十分（2 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では有害事象（それぞれ 4 例及び 6 例）であった。

全試験期間の内訳、中止理由の要約の表は、第 2.7.6.3.7.2.1.1 項に示す。

(2) JADV 試験

JADV 試験では、2949 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 1307 例が無作為に割り付けられ、治験薬投与前に試験を中止した 2 例を除く 1305 例（プラセボ投与群 488 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 487 例、アダリムマブ投与群 330 例）に治験薬が投与された。そのうち、24 週までの投与期間を完了した被験者は、プラセボ投与群 435 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 458 例、アダリムマブ投与群 306 例であった。24 週までの最も多かった中止理由は、プラセボ投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群では有害事象（それぞれ 16 例及び 18 例）、アダリムマブ投与群では被験者の判断（13 例）であった。

日本人被験者は 249 例（プラセボ投与群 93 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 93 例、アダリムマブ投与群 63 例）が無作為に割り付けられた。そのうち、24 週までの投与期間を完了した被験者は、プラセボ投与群 85 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 87 例、アダリムマブ投与群 60 例であった。24 週間での最も多かった中止理由は、いずれの投与群も有害事象（プラセボ投与群 4 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 6 例、アダリムマブ投与群 2 例）であった。

全試験期間の内訳、中止理由の要約の表は、第 2.7.6.3.6.2.1.1 項に示す。

(3) JADX 試験

JADX 試験では、1241 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 684 例が無作為に割り付けられ全例に治験薬が投与された（プラセボ投与群 228 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 229 例、4 mg 投与群 227 例）。プラセボ投与群 199 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 209 例、4 mg 投与群 203 例が 24 週間の試験期間を完了した。最も多かった中止理由は、プラセボ投与群では被験者の判断（11 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では有害事象（それぞれ 10 例及び 12 例）であった。

日本人被験者は 21 例（プラセボ投与群 8 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 7 例）が無作為に割り付けられた。プラセボ投与群 8 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 4 例、4 mg 投与群 6 例が 24 週間の試験期間を完了した。中止理由は、バリシチニブ 2 mg 投与群では有害事象及び有効性の欠如が各 1 例、4 mg 投与群では有害事象 1 例であった。

全試験期間の内訳、中止理由の要約の表は、第 2.7.6.3.5.2.1.1 項に示す。

(4) JADW 試験

JADW 試験では、959 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 527 例が無作為に割り付けられ全例に治験薬が投与された（プラセボ投与群 176 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 174 例、4 mg 投与群 177 例）。プラセボ投与群 144 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 157 例、4 mg 投与群 158 例が 24 週間の試験期間を完了した。最も多かった中止理由は、プラセボ投与群では有効性の欠如（16 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では有害事象（それぞれ 7 例及び 10 例）であった。

日本人被験者は 20 例（プラセボ投与群 6 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 8 例）が無作為に割り付けられた。プラセボ投与群 5 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 4 例、4 mg 投与群 6 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。中止理由は、プラセボ投与群では被験者の判断 1 例、バリシチニブ 2 mg 投与群では有効性の欠如 2 例、4 mg 投与群では有害事象及び被験者の判断が各 1 例であった。

全試験期間の内訳、中止理由の要約の表は、第 2.7.6.3.6.2.1.1 項に示す。

2.7.3.3.1.1.2 第 II 相試験

JADA 試験では、454 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 301 例が二重盲検プラセボ対照期間（Part A）に割り付けられた。そのうち、276 例が Part A を完了し、25 例が Part A を中止した。主な中止理由は、有害事象が 9 例、被験者の判断が 5 例、不適格例 4 例、効果不十分 3 例、治験責任医師の判断 3 例などであった。

JADN 試験では、199 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 145 例が Part A に割り付けられた。そのうち、142 例が Part A を完了し、3 例が Part A を中止した。中止理由は、有害事象が 2 例、被験者の判断が 1 例であった。

各試験での被験者の内訳は、第 2.7.6.3.1 項～第 2.7.6.3.2 項に示す。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び疾患特性

2.7.3.3.1.2.1 第 III 相試験

第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）の全体集団でのベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.3.3-1 に、日本人集団でのベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

各試験のベースラインでの人口統計学的特性は、試験デザインは異なっていたが、各試験で概ね類似していた。第 III 相試験 4 試験の被験者の平均年齢は 49.9～55.7 歳、女性の割合は 72.8～81.9%、また大多数（59.8～83.0%）の被験者が白人であった。アジア人の割合は、JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験では 26.4～30.1%であったが、JADW 試験では 6.1%と低かった。

また、各試験内では投与群間で被験者がバランスよく割り付けられ、顕著な違いは見られなかった（第 2.7.6.3.4 項～第 2.7.6.3.7 項）。

JADZ 試験及び JADV 試験での日本人被験者の平均年齢及び性別の分布は、各試験の全体集団と同様であった。JADX 試験及び JADW 試験でも顕著な違いは見られなかった。

一方、体重に関しては、日本人集団の約 55～61 kg に対して全体集団では約 70～82 kg であり、日本人集団で全体集団に比べて体重が軽かった。

表 2.7.3.3-1 ベースラインの人口統計学的特性

（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：全体集団、ITT）

		JADZ 試験 (N=584)	JADV 試験 (N=1305)	JADX 試験 (N=684)	JADW 試験 (N=527)
年齢（歳）	平均±SD	49.9±13.4	53.3±12.1	51.8±12.3	55.7±11.0
	<65	501 (85.8)	1064 (81.5)	587 (85.8)	411 (78.0)
	≥65	83 (14.2)	241 (18.5)	97 (14.2)	116 (22.0)
	≥75	9 (1.5)	33 (2.5)	14 (2.0)	15 (2.8)
性別	女	425 (72.8)	1008 (77.2)	560 (81.9)	431 (81.8)
	男	159 (27.2)	297 (22.8)	124 (18.1)	96 (18.2)
人種	ｱﾒﾘｶﾝｲﾝﾃﾞｨｱﾝ又はｱﾗｽｶ先住民	41 (7.0)	63 (4.8)	14 (2.0)	32 (6.1)
	ｱｼﾞｱ人	165 (28.3)	392 (30.1)	180 (26.4)	32 (6.1)
	黒人又はｱﾌﾘｶ系ｱﾒﾘｶ人	25 (4.3)	10 (0.8)	28 (4.1)	24 (4.6)
	ﾊﾜｲ先住民又は太平洋諸島の住民	0	0	1 (0.1)	0
	白人	349 (59.8)	818 (62.7)	457 (66.9)	435 (83.0)
	その他	4 (0.7)	21 (1.6)	3 (0.4)	1 (0.2)
地域	米国/ｶﾅﾀﾞ	121 (20.7)	105 (8.0)	204 (29.8)	234 (44.4)
	中南米又はﾒｷｼｺ	169 (28.9)	380 (29.1)	86 (12.6)	52 (9.9)
	ｱｼﾞｱ（日本を除く）[a]	7 (1.2)	129 (9.9)	99 (14.5)	10 (1.9)
	日本	104 (17.8)	249 (19.1)	21 (3.1)	20 (3.8)
	EU[b]	80 (13.7)	308 (23.6)	181 (26.5)	150 (28.5)
	その他[c]	103 (17.6)	134 (10.3)	93 (13.6)	61 (11.6)
体重（kg）	平均±SD	70.96±19.07	69.98±17.58	76.05±21.84	81.89±21.11

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients; SD = standard deviation.
a Asian countries included the following: China (JADV), India (JADX), Japan (JADX, JADW), Korea (JADV, JADX, JADW), Taiwan (JADV, JADX).
b EU countries included the following: Austria, Belgium, Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Latvia, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, and United Kingdom.
c Rest of World countries included the following: Australia (JADX, JADW), India (JADZ, JADW), Israel (JADW), Korea (JADZ), Russia (JADZ, JADV, JADX), South Africa (JADZ, JADV), Switzerland (JADV, JADW), and Turkey (JADW).
Source: t_dem, t_dem, t_dem, t_dem

表 2.7.3.3-2 ベースラインの人口統計学的特性

（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：日本人集団、ITT）

		JADZ 試験 (N=104)	JADV 試験 (N=249)	JADX 試験 (N=21)	JADW 試験 (N=20)
年齢（歳）	平均（SD）	52.8 (13.3)	54.6 (11.1)	52.3 (11.5)	56.2 (10.6)
	<65	83 (79.8)	205 (82.3)	18 (85.7)	16 (80.0)
	≥65	21 (20.2)	44 (17.7)	3 (14.3)	4 (20.0)
	≥75	1 (1.0)	6 (2.4)	0	0
性別	女	73 (70.2)	188 (75.5)	14 (66.7)	17 (85.0)
	男	31 (29.8)	61 (24.5)	7 (33.3)	3 (15.0)
人種	ｱｼﾞｱ人	104 (100)	249 (100)	21 (100)	20 (100)
地域	日本	104 (100)	249 (100)	21 (100)	20 (100)
体重（kg）	平均（SD）	55.70 (10.53)	58.74 (12.51)	60.93 (13.68)	61.34 (14.76)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients; SD = standard deviation.
Source: t_dem_ctry_jpn, t_dem_ctry_jpn, t_dem_ctry_jpn, t_dem_ctry_jpn

第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）の全体集団でのベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-3 に、日本人集団でのベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示す。

ベースラインでの疾患特性は、試験対象となる被験者が異なる試験デザインの違いを反映して各試験で違いが見られた。

(1) 疾患の重症度及び罹病期間

すべての試験を通じて、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。RA と診断されてからの罹病期間の中央値（範囲）は、未治療の被験者を対象とした JADZ 試験で 0.2（0.02～37.40）年、TNF 阻害薬に効果不十分な被験者を対象とした JADW 試験では 10.7（0.62～50.70）年であった。

ベースラインでの圧痛関節数、腫脹関節数、HAQ-DI、DAS28 の値は、日本人集団で全体集団に比べて低かった。

(2) 前治療

JADZ 試験では、RA と診断されてからすぐ MTX 治療を開始する可能性があることから MTX の服用は 3 週間まで可としたが、MTX 以外の DMARD の使用歴のある患者は除外しており、92%の被験者は MTX の使用経験がなかった（第 5.3.5.1.7 項、Table JADZ.11.2）。JADX 試験では、少なくとも 1 種類の cDMARD に対し効果不十分又は忍容性がない患者を対象としており、99%の被験者が cDMARD による治療経験があり、25%の被験者が 3 種類以上の cDMARD による治療経験があった。試験開始時に併用していた cDMARD として MTX を用いていた被験者が最も多く（75%）、次いでヒドロキシクロロキン（25%）、レフルノミド（11%）及びスルファサラジン（11%）であった（第 5.3.5.1.5 項、Table JADX.14.94）。MTX 療法に対し効果不十分な患者を対象とした JADV 試験及び TNF 阻害薬に対して効果不十分な患者を対象とした JADW 試験でも、JADX 試験と同様に、99%の被験者が cDMARD による治療経験があり、JADV 試験の 22%及び JADW 試験の 31%の被験者が 3 種類以上の cDMARD による治療経験があった。また、JADW 試験では 99%の被験者が bDMARD による治療経験があり、27%の被験者が 3 種類以上の bDMARD による治療経験があった。

(3) 併用療法

cDMARD としては MTX が最も一般的に用いられており、JADZ 試験の被験者以外は通常十分量（平均 15～16 mg/週）の MTX が投与されていた。また、50%の被験者ではステロイドが併用されていた。

日本人集団で服用されていた MTX の平均用量は 10.4 mg/週（JADV 試験）で、全体集団の約 15～16 mg/週に比べて低かった。これは、欧米と日本での承認用量の違い（日本では、最高用量は 16 mg/週まで）を反映したものと考えられる。

表 2.7.3.3-3 ベースラインの疾患特性

（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：全体集団、mITT）

			JADZ 試験 (N=584)	JADV 試験 (N=1305)	JADX 試験 (N=684)	JADW 試験 (N=527)
圧痛関節数（68 関節中）		平均±SD	26.9±14.5	23.4±13.4	24.0±14.3	29.1±16.1
腫脹関節数（66 関節中）		平均±SD	16.3±9.8	15.3±8.9	13.4±7.6	17.4±10.8
HAQ-DI		平均±SD	1.63±0.68	1.56±0.68	1.52±0.61	1.74±0.57
医師による疾患活動性総合評価		平均±SD	67.0±17.0	65.0±16.9	63.5±17.4	67.0±18.2
被験者による疾患活動性総合評価		平均±SD	64.6±23.3	62.4±21.8	60.7±21.1	66.6±20.1
被験者による関節痛評価（0-100 mm）		平均±SD	64.0±22.9	60.8±22.3	58.0±22.1	64.3±21.5
hsCRP（mg/L）		平均±SD	23.44± 25.98	21.14 ±21.67	16.7±19.1	20.09±24.19
DAS28- hsCRP		平均±SD	5.89±0.97	5.73±0.94	5.55±0.91	5.93±0.95
DAS28-ESR		平均±SD	6.59±1.00	6.42±0.97	6.22±0.97	6.62±0.99
ESR（mm/hr）		平均±SD	51.5±27.1	49.0±25.8	42.9±24.0	46.8±24.6
血清陽性の状況	RF 陰性/ACPA 陰性	例数（%）	12 (2.1)	70 (5.4)	129 (18.9)	114 (21.7)
	RF 陽性/ACPA 陰性	例数（%）	44 (7.5)	89 (6.8)	51 (7.5)	44 (8.4)
	RF 陰性/ACPA 陽性	例数（%）	10 (1.7)	44 (3.4)	34 (5.0)	27 (5.1)
	RF 陽性/ACPA 陽性	例数（%）	517 (88.7)	1102 (84.4)	470 (68.7)	341 (64.8)
RA の症状発現からの年数		中央値（範囲）	0.9 (0.04-41.54)	7.7 (0.11-56.42)	4.7 (0.16-52.76)	12.1 (0.88-50.70)
mTSS		平均±SD	12.09± 22.93	45.82±50.0	22.76±37.62	N/A
骨びらんｽｺｱ		平均±SD	7.96±13.23	27.05±28.06	14.12±21.99	N/A
関節裂隙狭小化ｽｺｱ		平均±SD	4.13±10.54	18.77±23.52	8.64±16.94	N/A
RA 診断後の年数		中央値（範囲）	0.2 (0.02-37.40)	6.3 (0.03-56.42)	3.5 (0.07-52.76)	10.7 (0.62-50.70)
ｽﾃﾛｲﾄﾞの併用（有り）		例数（%）	206 (35.3)	766 (58.7)	346 (50.6)	304 (57.7)
MTX の平均投与量（mg/週）		平均±SD	n/a	14.8±4.6	16.2±4.8	16.3±7.7
過去の cDMARD 使用数	0	例数（%）	533 (91.3)	1 (0.1)	5 (0.7)	1 (0.2)
	1		51 (8.7)	600 (46.0)	298 (43.6)	212 (40.2)
	2		0	412 (31.6)	210 (30.7)	153 (29.0)
	≥3		0	292 (22.4)	171 (25.0)	161 (30.6)
過去の bDMARD 使用数	0	例数（%）	583 (99.8)	1300 (99.6)	684 (100.0)	4 (0.8)
	1		1 (0.2)	5 (0.4)	0	221 (41.9)
	2		0	0	0	160 (30.4)
	≥3		0	0	0	142 (26.9)

Abbreviations: ACPA = anti-cyclic citrullinated peptide antibody; DAS28 - hsCRP = Disease activity score modified to include the 28 joint counts - high-sensitivity C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = percentage of patients; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation; mTSS = modified Total Sharp Score.
Sources: t_dem, t_rahill, and t_racc from JADZ CSR; JADV CSR; JADX CSR; JADW CSR; t_dem_region_jadz; t_dem_region_jadv; t_dem_region_jadx; t_dem_region_jadw.

表 2.7.3.3-4 ベースラインの疾患特性

（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：日本人集団）

		JADZ 試験 (N=104)	JADV 試験 (N=249)	JADX 試験 (N=21)	JADW 試験 (N=20)
圧痛関節数（68 関節中）	平均（SD）	18.8 (10.7)	18.2 (11.6)	18.9 (12.6)	20.4 (11.3)
腫脹関節数（66 関節中）	平均（SD）	14.2 (8.6)	14.6 (9.5)	14.1 (8.3)	13.4 (9.2)
HAQ-DI	平均（SD）	1.33 (0.61)	1.15 (0.66)	1.20 (0.59)	1.34 (0.55)
医師による疾患活動性総合評価	平均（SD）	67.3 (17.4)	63.1 (16.9)	66.7 (18.6)	60.1 (20.6)
被験者による疾患活動性総合評価	平均（SD）	62.6 (23.1)	52.4 (21.9)	58.4 (23.0)	54.9 (17.0)
被験者による関節痛評価（0-100 mm）	平均（SD）	61.3 (23.4)	53.7 (22.8)	58.2 (22.8)	58.4 (20.2)
hsCRP（mg/L）	平均（SD）	24.31 (27.22)	19.94 (19.99)	18.8 (23.7)	20.38 (18.63)
DAS28- hsCRP	平均（SD）	5.53 (0.77)	5.28 (0.95)	5.37 (1.22)	5.48 (0.81)
DAS28-ESR	平均（SD）	6.31 (0.80)	5.98 (1.00)	5.99 (1.25)	6.20 (0.82)
ESR（mm/hr）	平均（SD）	58.8 (28.3)	48.4 (25.4)	40.8 (27.4)	49.6 (20.6)

Abbreviations: HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; DAS28 = Disease activity score modified to include the 28 joint counts; ESR = Erythrocyte sedimentation rate ; ITT = intent-to-treat; N = number of patients;
Sources: t_ racc _ctry_jpn, t_ racc _ctry_jpn, t_ racc _ctry_jpn, t_ racc _ctry_jpn, t_rahill_jp, t_rahill_jp

表 2.7.3.3-5 ベースラインの疾患特性

（JADZ 試験、JADV 試験：日本人集団）

			JADZ 試験 (N=104)	JADV 試験 (N=249)
RA の症状発現からの年数		平均（SD）	1.7 (4.5)	8.4 (8.0)
RA 診断後の年数		平均（SD）	0.6 (3.4)	6.9 (7.9)
ｽﾃﾛｲﾄﾞの併用（有り）		例数（%）	17 (16.3)	139 (55.8)
MTX の平均投与量（mg/週）		平均（SD）	n/a	10.4 (2.7)
過去の cDMARD 使用数	0	例数（%）	100 (96.2)	0
	1		4 (3.8)	96 (38.6)
	2		0	94 (37.8)
	≥3		0	59 (23.7)
過去の bDMARD 使用数	0	例数（%）	104 (100.0)	249 (100.0)
	1		0	0
	2		0	0
	≥3		0	0

Sources: t_ racc _ctry_jpn, t_ racc _ctry_jpn, t_ racc _ctry_jpn, t_ racc _ctry_jpn, t_rahill_jp, t_rahill_jp

2.7.3.3.1.2.2 第 II 相試験

第 II 相試験の JADN 試験及び JADA 試験に組み入れた被験者のベースラインでの人口統計学的特性を表 2.7.3.3-6 に、ベースラインでの疾患特性を表 2.7.3.3-7 に示す。

両試験とも中等度から重度な活動性 RA 患者を対象としたが、ベースラインでの疾患の重症度は、JADN 試験よりも JADA 試験の方が高い傾向であった。また、RA と診断さ

れてからの罹病期間の平均は両試験で違いは見られなかったが、JADN 試験に比べて JADA 試験の被験者で約 2 倍量の MTX を服用していた。

JADC 試験の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.3.2 項に記載する。

表 2.7.3.3-6 ベースラインの人口統計学的特性（JADN 試験、JADA 試験）

		JADN 試験	JADA 試験
症例数		145	301
年齢（歳）	平均±SD	53.6±11.78	51.2±11.71
	中央値	55.0	52.1
	範囲	23～75	19～76
性別 n（%）	男	27 (19)	52 (17)
	女	118 (81)	249 (83)
民族性 n（%）	ﾋｽﾊﾟﾆｯｸ又はﾗﾃｨｰﾉ	0	56 (19)
	非ﾋｽﾊﾟﾆｯｸ又は非ﾗﾃｨｰﾉ	0	227 (75)
	日本	145 (100)	0
	欠測	0	18 (6)
人種	黒人又はｱﾌﾘｶ系ｱﾒﾘｶ人	0	11 (4)
	白人	0	224 (74)
	ｱｼﾞｱ人	145 (100)	47 (16)
	ｱﾒﾘｶﾝｲﾝﾃﾞｨｱﾝ又はｱﾗｽｶ先住民	0	19 (6)
BMI（kg/m2）	平均±SD	22.92±4.33	27.5±6.22
	中央値	22.05	27.0
	範囲	15.8～45	15～57
体重（kg）	平均±SD	57.70±12.985	72.85±19.578[a] 74.38±19.555[b]
	中央値	55.50	70.00[a] 71.40[b]
	範囲	35.6~113.5	35.0~174.6[a] 41.7~162.5[b]

a: プラセボ投与群 n=98、b: バリシチニブ投与群合計 n=203
Source: Table JADN.11.1 (I4V-JE-JADN Clinical Study Report Body), Table JADA.14.5 (I4V-MC-JADA Clinical Study Report Body), Table JADA.14.420

表 2.7.3.3-7 ベースラインの疾患特性（JADN 試験、JADA 試験）

	JADN		JADA	
	Placebo (N=49)	Baricitinib Combined (N=96)	Placebo (N=98)	Baricitinib Combined (N=203)
Duration of Rheumatoid Arthritis (yr)				
N	49	96	98	203
Mean (SD)	5.06 (3.962)	5.99 (3.983)	5.40 (4.283)	5.72 (4.463)
Tender Joint Count of 68 evaluable joints				
N	49	96	98	203
Mean (SD)	14.4 (8.92)	12.7 (6.83)	22.2 (12.06)	22.2 (12.57)
Swollen Joint Count of 66 evaluable joints				
N	49	96	98	203
Mean (SD)	10.0 (4.84)	10.3 (4.25)	15.8 (8.64)	15.8 (7.90)
Patient's Assessment of Arthritis Pain				
N	49	96	98	203
Mean (SD)	41.4 (25.28)	48.7 (23.53)	53.2 (23.62)	54.6 (21.45)
Patient's Global Assessment of Disease Activity				
N	49	96	98	203
Mean (SD)	42.6 (24.58)	47.1 (25.61)	54.8 (23.18)	57.0 (21.11)
Physician's Global Assessment of Disease Activity				
N	49	96	98	202
Mean (SD)	51.0 (17.83)	52.6 (16.34)	56.1 (17.58)	57.8 (16.63)
HAQ Disability Index				
N	49	96	98	203
Mean (SD)	0.855 (0.5980)	0.889 (0.5669)	1.15 (0.667)	1.16 (0.674)
High-Sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)				
N	49	96	97	203
Mean (SD)	12.391 (14.3236)	10.929 (10.0066)	14.03 (23.527)	12.23 (17.119)
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/h)				
N	49	96	98	203
Mean (SD)	41.0 (22.60)	43.5 (21.84)	39.9 (20.94)	38.3 (17.06)
DAS28-CRP Score				
N	49	96	93	201
Mean (SD)	4.72 (0.995)	4.79 (0.781)	5.47 (0.890)	5.49 (0.892)
Weekly dose of MTX (mg/week)				
N	49	96	98	202
Mean (SD)	8.8 (2.42)	8.7 (2.17)	16.3 (4.30)	16.3 (7.68)
Anti-Cyclic Citrullinated Peptide				
Positive	37 (76%)	80 (83%)	48 (49%)	126 (62%)
Negative (< 7.0 U/mL)	11 (22%)	16 (17%)	47 (48%)	76 (37%)
Missing	1 (2%)	0		
Rheumatoid Factor				
Positive	42 (86%)	76 (79%)	58 (59%)	137 (67%)
Negative (< 14 IU/mL)	6 (12%)	20 (21%)	35 (36%)	64 (32%)
Missing	1 (2%)	0		

Abbreviation: HAQ=Health Assessment Questionnaire; MTX=Methotrexate; SD=Standard Deviation.
Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Source: JADN CSR Table JADN.14.9, JADA CSR Table JADA 14.6

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした第 III 相試験として、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）の被験者を対象とした JADZ 試験、MTX に効果不十分な被験者を対象とした JADV 試験、cDMARD に効果不十分な被験者を対象

とした JADX 試験、TNF 阻害薬に効果不十分な被験者を対象とした JADW 試験の 4 試験を実施した。これら 4 試験で、Gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約を表 2.7.3.3-8 に示す。

すべての試験の主要評価項目及び大部分の副次評価項目で、プラセボ投与群、MTX 単独投与群、及びアダリムマブ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群の優越性が、また JADX 及び JADW 試験では 2 mg 投与群でもプラセボ投与群に対する優越性が認められ、対象とした被験者の前治療の有無や違いに関わらず一貫した結果が得られた。

JADW 試験では、Gatekeeping 法を用いた段階的な検定で、SDAI 寛解率に関するバリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群との比較で統計学的な有意差が認められなかったため、その段階で検定を中止した。そのため、JADW 試験のバリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群との比較は、多重性が調整されていない検定の結果である。

表 2.7.3.3-8 第 III 相試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の検定結果のまとめ（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）

Outcome Measures	JADZ [a] P-value	JADV P-value	JADX P-value	JADW P-value
ACR20 (12 週、JADZ は 24 週)	Bari 4-mg vs. MTX = 0.003 [b] Bari 4-mg+MTX vs. MTX ≤0.001 [b]	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 4-mg vs. ADA = 0.014	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 2-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 2-mg vs. PBO ≤0.001 [d]
ΔHAQ-DI (12 週、JADZ は 24 週)	Bari 4-mg vs. MTX ≤0.001 Bari 4-mg+MTX vs. MTX ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 2-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 2-mg vs. PBO ≤0.001 [d]
ΔmTSS (24 週)	Bari 4-mg vs. MTX = 0.158 Bari 4-mg+MTX vs. MTX = 0.026	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	Not gated [c]	n/a
ΔDAS28-hsCRP (12 週、JADZ は 24 週)	Bari 4-mg vs. MTX ≤0.001 Bari 4-mg+MTX vs. MTX ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 4-mg vs. ADA <0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 2-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 2-mg vs. PBO ≤0.001 [d]
SDAI (≤3.3)寛解率 (12 週、JADZ は 24 週)	Bari 4-mg vs. MTX = 0.003 Bari 4-mg+MTX vs. MTX ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001 Bari 2-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO = 0.140 Bari 2-mg vs. PBO = 0.723 [d]
MJS 持続時間 (12 週)	n/a [e]	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	n/a [e]
MJS 重症度 (12 週)	n/a [e]	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	n/a [e]
Worst Tiredness (12 週)	n/a [e]	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO = 0.027	n/a [e]
Worst Joint Pain (12 週)	n/a [e]	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	Bari 4-mg vs. PBO ≤0.001	n/a [e]

Abbreviations: Δ = change from baseline; ACR20 = American College of Rheumatology 20% Responder Index; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; MJS = morning joint stiffness; n/a = not applicable; PBO = placebo; SDAI = Simplified Disease Activity Index; vs. = versus; wks = weeks.

[a] All comparisons for JADZ occurred at 24 weeks and were compared to MTX. [b] The primary evaluation in JADZ was for noninferiority. The lower bound of the 95% CI for baricitinib monotherapy minus MTX monotherapy was ≥-12% at Week 24, and therefore it was concluded that baricitinib monotherapy was noninferior to MTX monotherapy with respect to ACR20 at Week 24. Once noninferiority was shown, superiority was tested; p-values shown are for superiority. [c] Change in mTSS at 24 weeks of baricitinib 4-mg versus placebo and baricitinib 2-mg versus placebo was assessed, but is not included here as it was not a gated secondary endpoint in Study JADX (Section 2.7.3.2.2.3.2). [d] See Section 11.4.2.1 of the JADW CSR for details of statistical gatekeeping. As baricitinib 4-mg was not statistically significantly superior to placebo in the proportion of patients who achieved a SDAI score ≤3.3 at Week 12, progression through the gated endpoints stopped with this hypothesis, and hypotheses regarding baricitinib 2-mg versus placebo were not evaluated within the context of this method of strong control for multiplicity. [e] Not applicable since the diary ePRO was not collected in these studies.

Sources: JADZ: t_acr20_nri_wk24, t_haq_chg_mbocf_wk24, t_mtss_chg_le_wk24_sbys; t_das28crp_chg_mbocf_wk24, t_sdai_nri_wk24; JADV: t_acr20_nri_wk12_vs_pbo, t_acr20_nri_wk12_vs_ada, t_haq_chg_mbocf_wk12, t_das28crp_chg_mbocf_wk12_vs_pbo, t_sdai_nri_wk12, t_mjsdur_avg_wk12, t_wtired_avg_wk12, t_mjssev_avg_wk12, t_wpain_avg_wk12; JADX: t_acr20_nri_wk12, t_haq_chg_mbocf_wk12, t_das28crp_chg_mbocf_wk12, t_sdai_nri_wk12, t_mjsdur_avg_wk12, t_wtired_avg_wk12, t_mjssev_avg_wk12, t_wpain_avg_wk12, t_mtss_chg_le_wk0to24; JADW: t_acr20_nri_wk12, t_haq_chg_bocf_wk12, t_das28crp_chg_bocf_wk12, t_sdai_nri_wk12.

2.7.3.3.2.1 評価項目ごとの結果

本項では、第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）の全体集団の結果を評価項目ごとに記載する。第 III 相試験の日本人集団の結果は、第 2.7.3.3.3.1 項に記載する。

2.7.3.3.2.1.1 ACR20、50、70 改善率、ACR コアセット

主要評価項目である ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の投与群間差を図 2.7.3.3-1 に、結果の要約を表 2.7.3.3-9 に示す。

(1) ACR20 改善率

JADZ 試験は 24 週時点、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験は 12 週時点が主要評価時点であった。これら 4 種類の第 III 相試験はいずれも主要目的を達成した。

JADZ 試験の 24 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群 76.7%、MTX 単独投与群 61.9%であり、投与群間差（95%CI）14.8%（5.5、24.1）が事前に規定していた非劣性の基準（95%CI の下限が-12%を超える）を満たした。また、ACR20 改善率はバリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群（78.1%）で、MTX 単独投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

JADV 試験の 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（69.6%）でプラセボ投与群（40.2%）に比べて統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：29.4%（23.5、35.4）］。また、バリシチニブ 4 mg 投与群の 12 週時点の ACR20 改善率は、アダリムマブ投与群（61.2%）に比べても統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：8.4%（1.7、15.1）］（表 2.7.3.3-15）。

JADX 試験の 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群 61.7%、プラセボ投与群 39.5%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：22.2%（13.2、31.2）］。12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群でもプラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。

JADW 試験の 12 週時点での ACR20 改善率はバリシチニブ 4 mg 投与群 55.4%、プラセボ投与群 27.3%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な改善率の上昇が認められた［投与群間差（95%CI）：28.1%（18.2、37.9）］。12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群（65.9%）でもプラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。

以上まとめると、いずれの試験でも、主要評価項目である ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群で MTX 単独投与群又はプラセボ投与群に比べ、統計学的に有意に高かった。すなわち、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の投与群間差（95%CI）は 22.2%（13.2、31.2）～29.4%（23.5、35.4）であり、バリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の投与群間差（95%CI）は 14.8%（5.5、24.1）であった。JADV 試験では、12 週時点のバリシチニブ 4 mg 投与群の ACR20 改善率はアダリムマ

ブ投与群に比べても統計学的に有意に高かった［（投与群間差（95%CI）：8.4%（1.7、15.1）］。

バリシチニブ 2 mg 投与群の ACR20 改善率も、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：JADX 試験 26.5%（17.6、35.3）、JADW 試験 21.6%（11.7、31.5）］。

バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の ACR20 改善率は MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意に高かったが、その差はバリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の差と同程度であった［（投与群間差（95%CI）：16.2%（7.7、24.8）］。

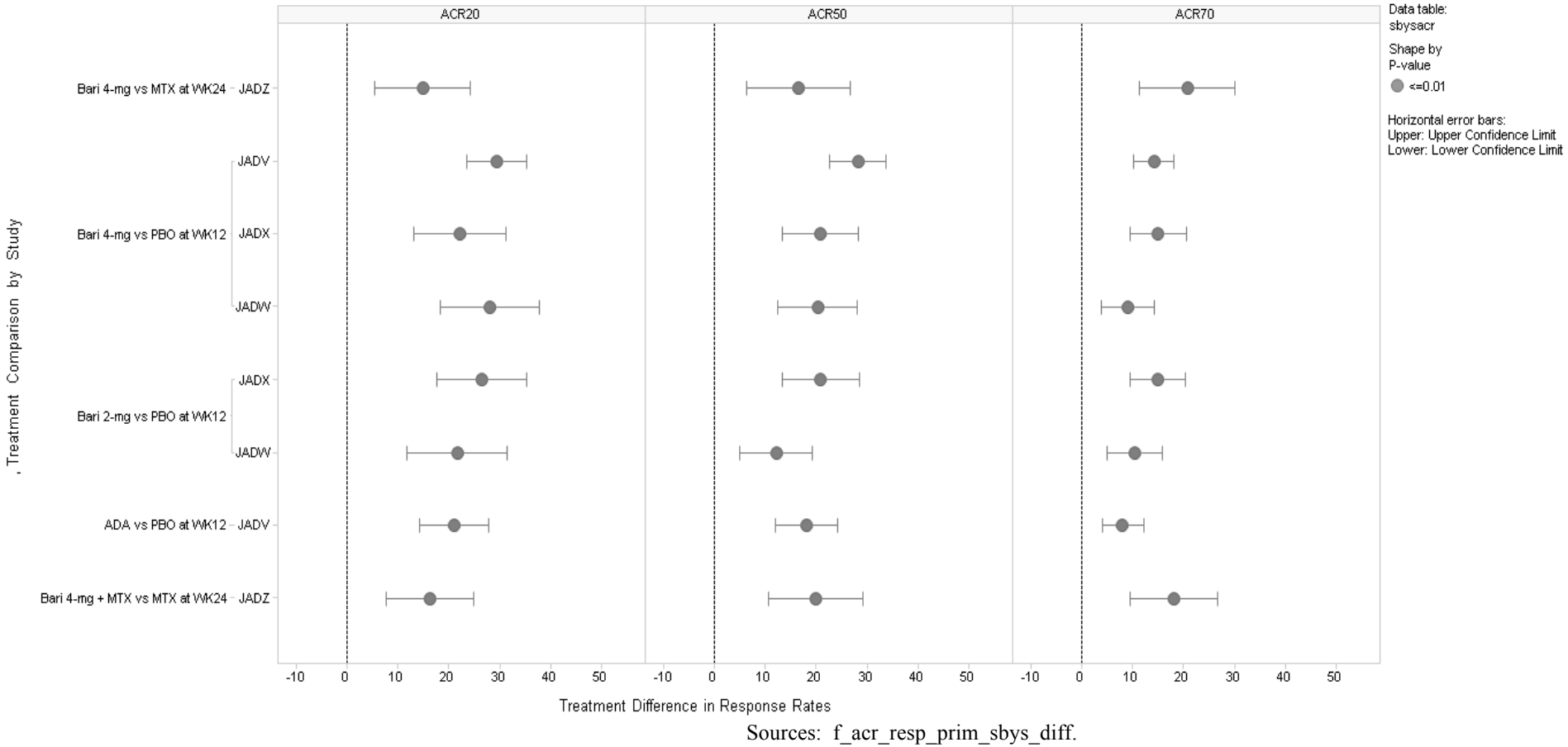
また、バリシチニブ 4 mg 投与群では、MTX 単独投与群及びプラセボ投与群に比べ、ACR20 改善率は 1 週時点より統計学的に有意に高く、その効果は JADZ 試験では 52 週時点まで、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験では 24 週時点まで維持された（図 2.7.3.6-1～図 2.7.3.6-4）。

(2) ACR50 改善率/ACR70 改善率

第 III 相試験（JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）の主要評価時点において、バリシチニブ 4 mg 投与群の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は、プラセボ投与群に比べて、いずれも統計学的に有意に高かった［ACR50 改善率の投与群間差（95%CI）：20.3%（12.5、28.0）～28.2%（22.6、33.7）、ACR70 改善率の投与群間差（95%CI）：9.0%（3.9、14.2）～15.0%（9.5、20.5）］。

バリシチニブ 4 mg 投与群の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は、MTX 単独投与群に比べても統計学的に有意に高く［ACR50 改善率の投与群間差（95%CI）：16.4%（6.3、26.6）、ACR70 改善率の投与群間差（95%CI）：20.7%（11.2、30.2）］、アダリムマブ投与群との比較でも統計学的に有意に高かった［ACR50 改善率の投与群間差（95%CI）：10.1%（3.3、16.9）、ACR70 改善率の投与群間差（95%CI）：6.2%（1.2、11.2）］（表 2.7.3.3-15）。

また、バリシチニブ 2 mg 投与群でも同様にプラセボ投与群に比べて統計学的な高値が認められた［ACR50 改善率の投与群間差（95%CI）：12.2%（5.0、19.3）及び 20.9%（13.4、28.4）、ACR70 改善率の投与群間差（95%CI）：10.4%（5.0、15.8）及び 14.8%（9.4、20.3）］。



Sources: f_acr_resp_prim_sbys_diff.

図 2.7.3.3-1 主要評価時点での ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の投与群間差及び 95%信頼区間
（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：全体集団、mITT）

表 2.7.3.3-9 主要評価時点での ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の投与群間差

（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：全体集団、mITT）

	JADZ (Week 24)			JADV (Week 12)			JADX (Week 12)			JADW (Week 12)		
	MTX (N=210)	BARI 4-mg +MTX (N=215)	BARI 4-mg (N=159)	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
ACR20												
N-obs	210	215	159	488	487	330	228	229	227	176	174	177
Response, NRI, n(%)	130 (61.9)	168 (78.1)	122 (76.7)	196 (40.2)	339 (69.6)	202 (61.2)	90 (39.5)	151 (65.9)	140 (61.7)	48 (27.3)	85 (48.9)	98 (55.4)
Difference (%)		16.2	14.8		29.4	21.0		26.5	22.2		21.6	28.1
95% CI (a)		(7.7, 24.8)	(5.5, 24.1)		(23.5, 35.4)	(14.2, 27.9)		(17.6, 35.3)	(13.2, 31.2)		(11.7, 31.5)	(18.2, 37.9)
Odds ratio		2.2	2.0		3.6	2.4		3.0	2.5		2.7	3.4
95% CI (b)		(1.4, 3.4)	(1.3, 3.2)		(2.7, 4.7)	(1.8, 3.3)		(2.0, 4.4)	(1.7, 3.7)		(1.7, 4.2)	(2.2, 5.4)
P-value (b)		0.001	0.003		0.001	0.001		0.001	0.001		0.001	0.001
ACR50												
N-obs	210	215	159	488	487	330	228	229	227	176	174	177
Response, NRI, n(%)	91 (43.3)	136 (63.3)	95 (59.7)	82 (16.8)	219 (45.0)	115 (34.8)	29 (12.7)	77 (33.6)	76 (33.5)	14 (8.0)	35 (20.1)	50 (28.2)
Difference (%)		19.9	16.4		28.2	18.0		20.9	20.8		12.2	20.3
95% CI (a)		(10.6, 29.2)	(6.3, 26.6)		(22.6, 33.7)	(11.9, 24.2)		(13.4, 28.4)	(13.3, 28.3)		(5.0, 19.3)	(12.5, 28.0)
Odds ratio		2.3	2.0		4.2	2.7		3.5	3.5		3.0	4.7
95% CI (b)		(1.5, 3.4)	(1.3, 3.0)		(3.1, 5.7)	(2.0, 3.8)		(2.2, 5.6)	(2.2, 5.7)		(1.6, 5.9)	(2.5, 8.9)
P-value (b)		0.001	0.002		0.001	0.001		0.001	0.001		0.002	0.001

Abbreviations: ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = non-responder imputation.
(a) The 95% CI is from the Newcombe-Wilson method without continuity correction.
(b) The 95% CI and P-value are from logistic regression model: treatment group+stratification factors in the corresponding study. When logistic regression sample size requirements are not met, P-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_acr_resp_prim_sbys.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz(v,x,w)/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_acr_resp_prim_sbys.rtf

ACR20, ACR50, and ACR70 at Primary Time Points by Study
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Studies I4V-MC-JADZ, I4V-MC-JADV, I4V-MC-JADX, and I4V-MC-JADW PDPM

	JADZ (Week 24)				JADV (Week 12)			JADX (Week 12)			JADW (Week 12)	
	MTX (N=210)	BARI 4-mg +MTX (N=215)	BARI 4-mg (N=159)	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
ACR70												
N-obs	210	215	159	488	487	330	228	229	227	176	174	177
Response, NRI, n(%)	45 (21.4)	85 (39.5)	67 (42.1)	23 (4.7)	92 (18.9)	42 (12.7)	7 (3.1)	41 (17.9)	41 (18.1)	4 (2.3)	22 (12.6)	20 (11.3)
Difference (%)		18.1	20.7		14.2	8.0		14.8	15.0		10.4	9.0
95% CI (a)		(9.5, 26.7)	(11.2, 30.2)		(10.2, 18.1)	(4.0, 12.1)		(9.4, 20.3)	(9.5, 20.5)		(5.0, 15.8)	(3.9, 14.2)
Odds ratio		2.5	2.8		4.9	3.0		6.9	7.2		-	-
95% CI (b)		(1.6, 3.9)	(1.8, 4.5)		(3.0, 7.9)	(1.8, 5.1)		(3.0, 15.9)	(3.2, 16.6)		-	-
P-value (b)		0.001	0.001		0.001	0.001		0.001	0.001		0.001	0.002

Abbreviations: ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = non-responder imputation.
(a) The 95% CI is from the Newcombe-Wilson method without continuity correction.
(b) The 95% CI and P-value are from logistic regression model: treatment group+stratification factors in the corresponding study. When logistic regression sample size requirements are not met, P-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_acr_resp_prim_sbys.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz(v,x,w)/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_acr_resp_prim_sbys.rtf

(3) ACR コアセット

ACR コアセットの各評価項目の、主要評価時点でのベースラインからの変化率を表 2.7.3.6-1 に、ACR コアセットの各評価項目及び ESR のベースラインからの変化量の経時推移を試験別（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）に図 2.7.3.6-5～図 2.7.3.6-8 に示す。

JADW 試験のバリシチニブ 2 mg 投与群の ESR を除いて、バリシチニブ投与群は MTX 単独投与群（JADZ 試験）又はプラセボ投与群（JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）に比べて、主要評価時点において、ACR コアセットのすべての評価項目と ESR で統計学的に有意な減少を示した（図 2.7.3.6-5～図 2.7.3.6-8）。

JADW 試験において、バリシチニブ 2 mg 投与群では、圧痛関節数、腫脹関節数及び ESR のベースラインからの変化量の経時推移で、プラセボ投与群に比べて一貫した統計学的に有意な減少は認められなかった（図 2.7.3.6-8）。

JADV 試験で、バリシチニブ 4 mg 投与群は圧痛関節数及び腫脹関節数を除く ACR コアセットの評価項目で、アダリムマブ投与群に比べて 2～8 週時点で統計学的に有意な減少を示し、その効果は 52 週まで維持された（図 2.7.3.6-6）。

2.7.3.3.2.1.2 DAS28-hsCRP、DAS28-ESR

主要評価時点での DAS28-hsCRP 及び DAS28-ESR のベースラインからの変化量に関する投与群間差を図 2.7.3.3-2 に、結果の要約を表 2.7.3.6-2 に示す。DAS28-hsCRP の変化量は、第 III 相試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）の 4 試験で主な副次評価項目として評価した。

(1) MTX との比較

JADZ 試験で、24 週時点でのベースラインからの DAS28-hsCRP の変化量は、MTX 単独投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計計学的に有意な減少を示した［MTX 単独投与群との投与群間差（95%CI）：バリシチニブ 4 mg 投与群-0.69（-0.98、-0.40）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群-0.78（-1.05、-0.51）］。また、バリシチニブ 4 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群での DAS28-hsCRP の統計学的に有意な減少は 1 週後から認められ、52 週後まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.23）。

(2) プラセボとの比較

JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験で、12 週時点での DAS28-hsCRP の変化量は、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した［投与群間差（95%CI）：-1.23（-1.37～-1.09）～-0.86（-1.08、-0.64）］。JADX 試験及び JADW 試験では、バリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少を認めた［投与群間差（95%CI）：JADX 試験-0.76（-0.98、-0.55）、JADW 試験 -0.66（-0.93、-0.39）］。また、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群での DAS28-hsCRP の統計学的に有意な減少は

1 週後から認められ、24 週後まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.24～Figure APP.2.7.3.26）。

(3) アダリムマブとの比較

JADV 試験で、12 週時点での DAS28-hsCRP の変化量は、アダリムマブ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した［投与群間差（95%CI）：-0.28（-0.44、-0.12）］（表 2.7.3.3-16）。バリシチニブ 4 mg 投与群での DAS28-hsCRP の統計学的に有意な減少は 8 週後から認められ、24 週後まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.24）。

(4) DAS28-ESR の変化量

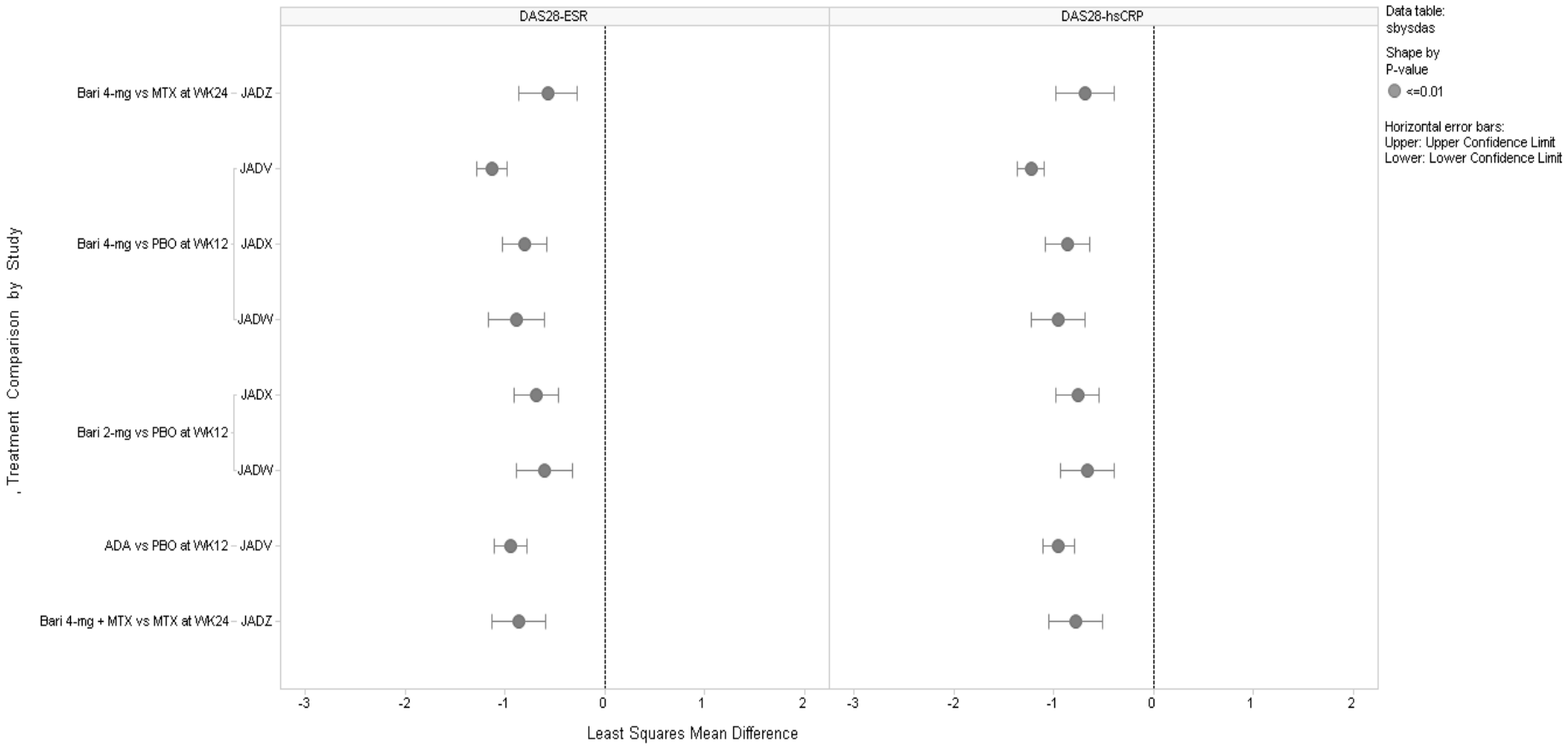
各試験の主要評価時点での DAS28-ESR は、いずれの投与群でも減少し、その減少量は MTX 単独投与群（JADZ 試験）及びプラセボ投与群（JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）及び 2 mg 投与群（JADX 試験、JADW 試験）で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.6-2）。

(5) DAS28 による寛解（DAS28<2.6）又は低疾患活動性（DAS28≤3.2）を達成した被験者の割合

主要評価時点での、DAS28（DAS28-hsCRP 及び DAS28-ESR）による寛解（DAS28<2.6）又は低疾患活動性（DAS28≤3.2）を達成した被験者の割合を、表 2.7.3.6-3 に示す。

JADZ 試験では、24 週時点の DAS28 による寛解率及び低疾患活動性達成率は、MTX 単独投与群と比較し、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも、$p<0.05$）。

プラセボ投与群と比較して、12 週時点のこれらの寛解率又は反応率は、JADV 試験及び JADX 試験のバリシチニブ 4 mg 投与群並びに JADX 試験の 2 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも、$p=0.001$）。また、JADW 試験の両バリシチニブ投与群でも、プラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった（いずれも、$p<0.05$）。



Sources: f_das_chg_prim_sbys.

図 2.7.3.3-2 主要評価時点での DAS28-hsCRP 及び DAS28-ESR のベースラインからの変化量に関する投与群間差及び 95%信頼区間
（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：全体集団、mITT）

2.7.3.3.2.1.3 SDAI

主要評価時点で SDAI≤3.3 を満たした被験者の割合（SDAI 寛解率）及び SDAI≤11 を満たした被験者の割合（SDAI 低疾患活動性達成率）の投与群間差を図 2.7.3.3-3 に、結果の要約を表 2.7.3.6-4 に示す。SDAI 寛解率は、第 III 相試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）の 4 試験で主な副次評価項目として評価した。

(1) MTX との比較

JADZ 試験で、24 週時点の SDAI 寛解率は、MTX 単独投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：バリシチニブ 4 mg 投与群 11.5（3.9、19.2）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 12.3（5.3、19.3）］。バリシチニブ 4 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群での統計学的に有意な増加は 4 週後から認められた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.27）。

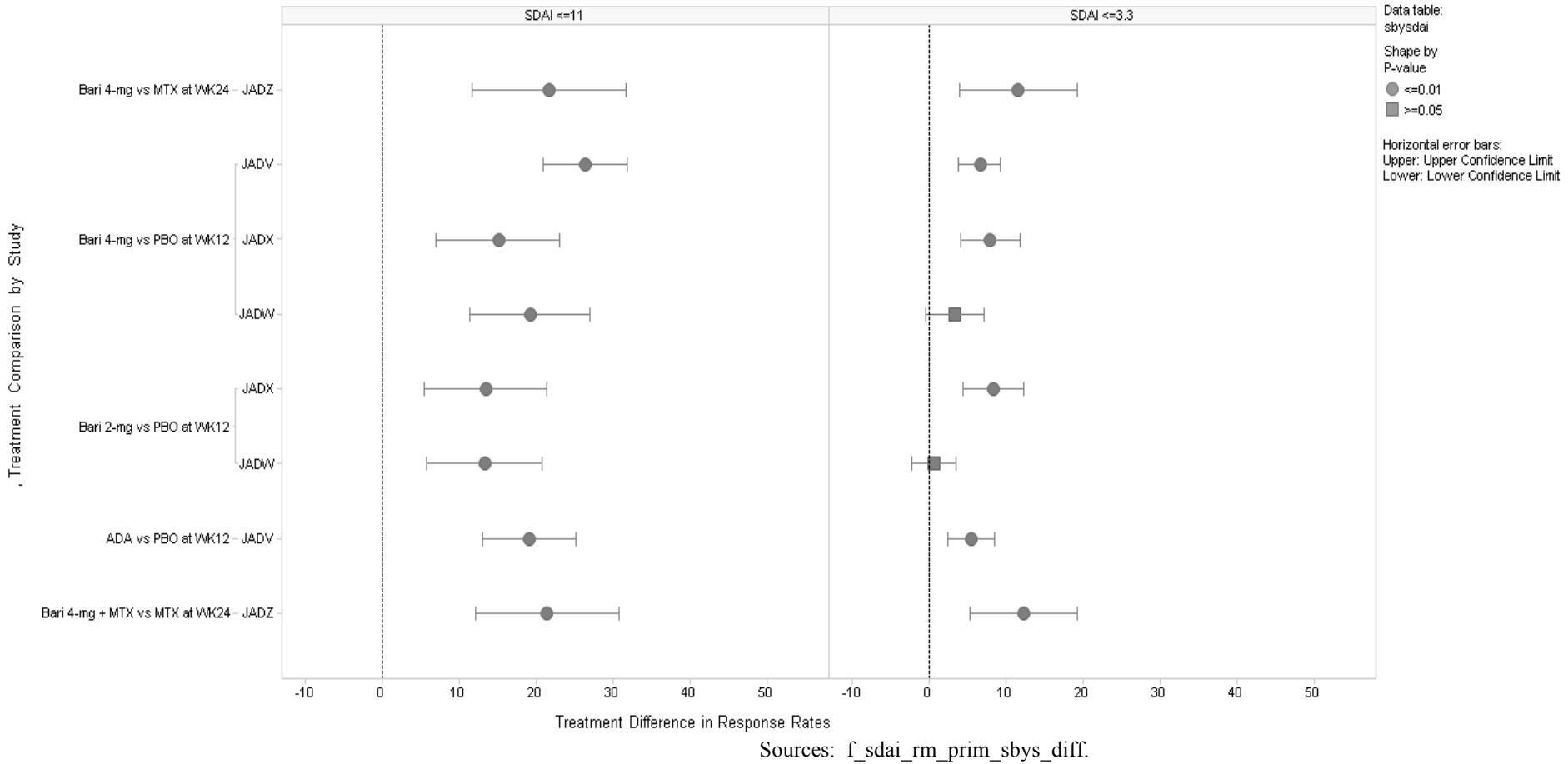
(2) プラセボとの比較

JADV 試験、JADX 試験で、12 週時点での SDAI 寛解率は、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：JADV 試験：6.6（3.8、9.3）、JADX 試験：7.9（4.1、11.8）］。JADX 試験では、バリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：8.3（4.4、12.2）］。バリシチニブ 4 mg 投与群での SDAI 寛解率の統計学的に有意な増加は、JADV 試験では 4 週時点から認められ 24 週時点まで維持され、JADX 試験でも 8 週時点を除いて 4 週時点から 24 週時点まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.28 ～ Figure APP.2.7.3.29）。

JADW 試験では 12 週時点で、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群ともにプラセボ投与群と比べ統計学的な有意差は見られなかった［投与群間差（95%CI）：4 mg 投与群 3.4（-0.4、7.1）、2 mg 投与群：0.6（-2.3、3.5）］。しかし、バリシチニブ 4 mg 投与群では 14 週時点から 24 週時点まで、2 mg 投与群では 14 週時点から 20 週時点まで、プラセボ投与群と比べ SDAI 寛解率の統計学的に有意な増加が認められた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.30）。

(3) アダリムマブとの比較

JADV 試験で、12 週時点での SDAI 寛解率は、アダリムマブ投与群（7.3%）とバリシチニブ 4 mg 投与群（8.4%）で統計学的な差は認められなかった（表 2.7.3.3-16）。



Sources: f_sdai_rm_prim_sbys_diff.

図 2.7.3.3-3　主要評価時点で SDAI≤3.3（寛解）又は SDAI≤11（低疾患活動性）を満たした被験者の割合の投与群間差及び 95%信頼区間
（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：全体集団、mITT）

2.7.3.3.2.1.4 HAQ-DI

主要評価時点での HAQ-DI のベースラインからの変化量に関する投与群間差を図 2.7.3.3-4 に、結果の要約を表 2.7.3.6-5 に示す。HAQ-DI の変化量は、第 III 相試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）の 4 試験で主な副次評価項目として評価した。

(1) MTX との比較

JADZ 試験で、24 週時点でのベースラインからの HAQ-DI の変化量は、MTX 単独投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計計学的に有意な減少を示した［投与群間差（95%CI）：バリシチニブ 4 mg 投与群-0.29（-0.41、-0.16）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群-0.23（-0.35、-0.12）］。また、バリシチニブ 4 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群での HAQ-DI の統計学的に有意な減少は、1 週時点から認められ 24 週時点まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.19）。

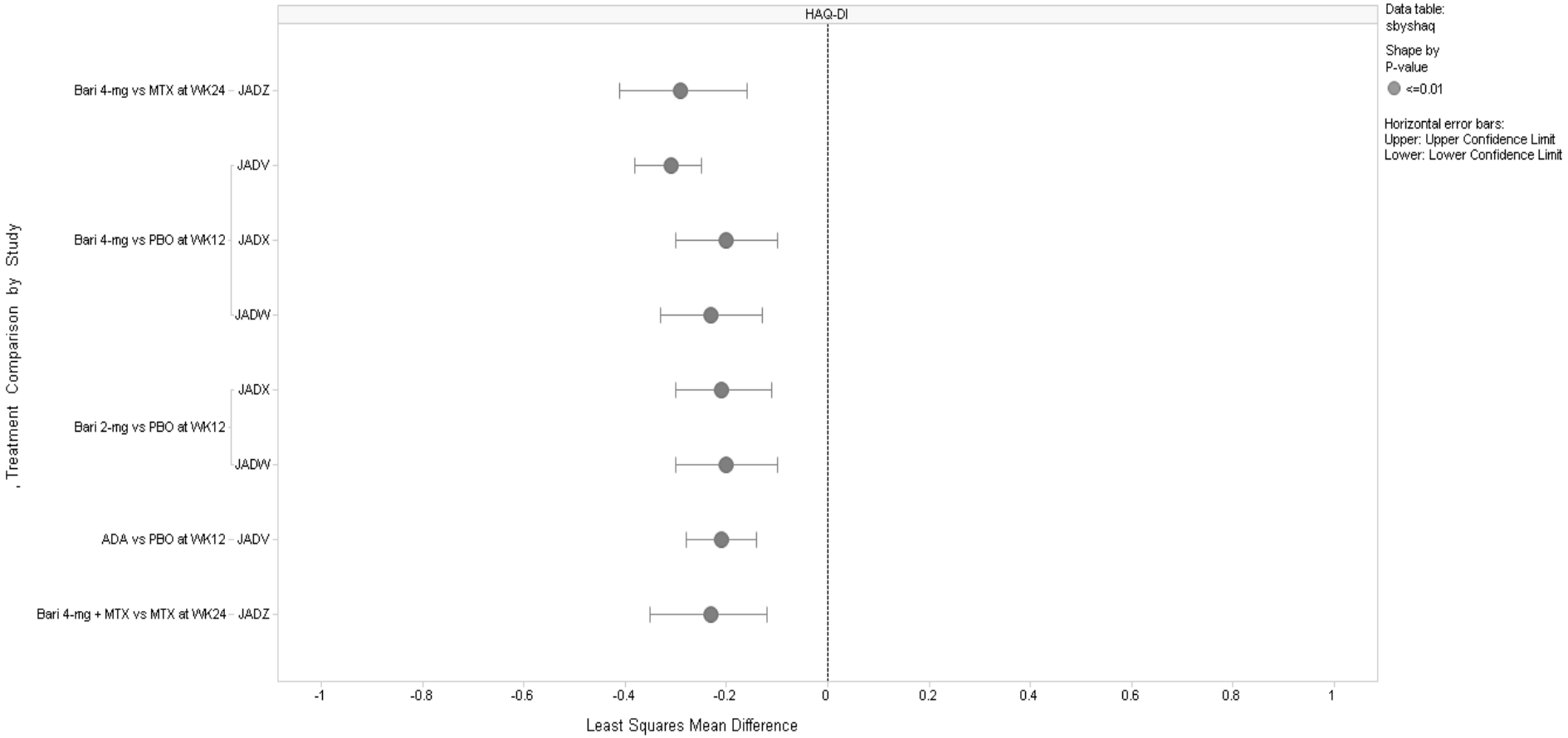
(2) プラセボとの比較

JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験で、12 週時点での HAQ-DI の変化量は、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した［投与群間差（95%CI）：-0.31（-0.38、-0.25）～-0.20（-0.30、-0.10）］。バリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少を認めた［投与群間差（95%CI）：JADX 試験：-0.21（-0.30、-0.11）、JADW 試験：-0.20（-0.30、-0.10）］。

また、JADV 試験ではバリシチニブ 4 mg 投与群での HAQ-DI スコアの統計学的に有意な減少は、1 週時点から認められ 24 週時点まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.20）。JADX 試験では統計学的に有意な減少がバリシチニブ 4 mg 投与群では 1 週時点から、2 mg 投与群では 8 週時点から認められ、いずれも 24 週時点まで維持された（図 2.7.3.6-13）。JADW 試験では統計学的に有意な減少がバリシチニブ 4 mg 投与群では 1 週時点から 24 週時点まで、2 mg 投与群では 1 週時点から認められ、2 週時点を除いて 24 週時点まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.22）。

(3) アダリムマブとの比較

JADV 試験で、12 週時点での HAQ-DI の変化量は、アダリムマブ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した［投与群間差（95%CI）：-0.10（-0.17、-0.03）］（表 2.7.3.3-16）。バリシチニブ 4 mg 投与群での HAQ-DI の統計学的に有意な減少は 4 週時点から認められ、16 週時点を除いて 24 週時点まで維持された（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.20）。



Sources: f_haq_chg_prim_sbys.

図 2.7.3.3-4　主要評価時点での HAQ-DI のベースラインからの変化量の投与群間差及び 95%信頼区間
（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験：全体集団、mITT）

2.7.3.3.2.1.5 mTSS

2.7.3.3.2.1.5.1 変化量

JADZ 試験、JADV 試験、及び JADX 試験では、手及び足の関節での構造的損傷の進行を測定し、van de Heijde の mTSS を用いて定量化した。JADZ 試験及び JADV 試験では、24 週時点でのベースラインからの mTSS 変化量を主な副次評価項目として評価し、JADX 試験では探索的目的として評価した。

直線外挿法を用いた 24 週時点でのベースラインからの mTSS 変化量の要約を表 2.7.3.3-10 に示す。レスキュー治療、中止などのあらゆる理由による欠測値を直線外挿法で補完した。

(1) MTX との比較

JADZ 試験で、24 週時点でのベースラインからの mTSS 変化量の最小二乗平均値［標準誤差（SE）］は、MTX 単独投与群は 0.61（0.11）、バリシチニブ 4 mg 投与群は 0.39（0.12）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群は 0.29（0.10）であった。MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との差（95%CI）は-0.22（-0.52、0.08）、MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群との差は-0.32（-0.60、-0.04）であり、MTX 単独投与群に比べバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に抑制された。同様の結果は、骨びらんスコアでも認められた。

(2) プラセボとの比較

JADV 試験、JADX 試験で、24 週時点での mTSS 変化量の最小二乗平均値はプラセボ投与群（それぞれ、0.90 及び 0.70）と比較し、バリシチニブ 4 mg 投与群（それぞれ、0.41 及び 0.15）で統計学的に有意な抑制を認めた［投与群間差（95%CI）：JADV 試験：-0.49（-0.73、-0.25）、JADX 試験：-0.55（-0.92、-0.19）］。JADX 試験では、バリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意な抑制が認められた［投与群間差（95%CI）：-0.38（-0.74、-0.11）］。

同様の結果は、関節裂隙狭小化スコアでも認められた。骨びらんスコアでは、JADX 試験のバリシチニブ 2 mg 投与群では、プラセボ投与群に比べて統計学的な有意差は見られなかった。

(3) アダリムマブとの比較

JADV 試験で、24 週時点での mTSS 変化量の最小二乗平均値（SE）は、バリシチニブ 4 mg 投与群 0.41（0.10）、アダリムマブ投与群 0.33（0.11）であった。バリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群との差（95%CI）は 0.07（-0.19、0.34）であり、統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3-16）。

(4) 感度分析

入手可能なすべてのデータを用いて感度分析を実施した。感度分析には、レスキュー治療の開始後や、JADX 試験から JADY 試験に参加し JADY 試験での切り替えによりバリシチニブ 4 mg を投与された被験者のデータを含む。投与の変更があった場合及び欠測

値がある場合は LOCF 法で補完して無作為割付時の投与群として解析した。直線外挿法の結果とともに、Observed Case（OC）及び LOCF 法を用いたベースラインから 24 週及び 52 週時点までの mTSS 変化量の要約を表 2.7.3.3-11 に示す。

JADZ 試験の 24 週時点及び 52 週時点での LOCF 解析の結果、直線外挿法を用いた解析と同様の結果が得られ、いずれの時点においても、MTX 単独投与群と比較してバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意な抑制が見られた。バリシチニブ 4 mg 投与群では数値的に抑制傾向が見られたが統計学的な有意差は認められなかった。また、24 週時点の OC についても直線外挿法と同様の結果であったが、52 週時点の OC では、MTX 単独投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群のいずれでも統計学的に有意な抑制が認められた。

JADV 試験でも、24 週時点及び 52 週時点の LOCF 解析及び 24 週時点の OC において、直線外挿法を用いた解析と同様な結果が得られ、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な抑制が認められた。

JADX 試験の 24 週時点での LOCF 解析及び OC のいずれの場合でも、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群では、統計学的に有意な抑制が見られたが、バリシチニブ 2 mg 投与群では統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-10 直線外挿法を用いた、24 週時点での mTSS のベースラインからの変化

（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験：全体集団、mITT）

	JADZ			JADV				JADX	
	MTX (N=210)	BARI 4-mg +MTX (N=215)	BARI 4-mg (N=159)	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
mTSS									
N-obs	191	198	152	452	470	312	190	208	198
Mean (SD)	0.64 (1.81)	0.32 (1.14)	0.43 (1.18)	0.84 (2.32)	0.35 (1.59)	0.29 (1.47)	0.80 (2.86)	0.43 (1.19)	0.27 (0.97)
LSM (SE)	0.61 (0.11)	0.29 (0.10)	0.39 (0.12)	0.90 (0.10)	0.41 (0.10)	0.33 (0.11)	0.70 (0.14)	0.33 (0.14)	0.15 (0.14)
LSMD		-0.32	-0.22		-0.49	-0.56		-0.38	-0.55
95% CI		(-0.60,-0.04)	(-0.52,0.08)		(-0.73,-0.25)	(-0.83,-0.29)		(-0.74,-0.01)	(-0.92,-0.19)
P-value		0.026	0.158		0.001	0.001		0.043	0.004
Joint Space Narrowing									
N-obs	191	198	152	452	470	312	190	208	198
Mean (SD)	0.15 (0.94)	0.05 (0.44)	0.08 (0.44)	0.27 (1.15)	0.10 (0.74)	0.09 (0.52)	0.27 (1.34)	0.06 (0.40)	0.08 (0.47)
LSM (SE)	0.14 (0.05)	0.03 (0.05)	0.06 (0.05)	0.29 (0.05)	0.12 (0.05)	0.10 (0.05)	0.23 (0.06)	0.03 (0.06)	0.04 (0.06)
LSMD		-0.10	-0.08		-0.17	-0.19		-0.21	-0.20
95% CI		(-0.23,0.03)	(-0.22,0.07)		(-0.29,-0.06)	(-0.31,-0.06)		(-0.37,-0.04)	(-0.37,-0.03)
P-value		0.129	0.293		0.003	0.004		0.015	0.021
Bone erosion score									
N-obs	191	198	152	452	470	312	190	208	198
Mean (SD)	0.49 (1.14)	0.27 (0.95)	0.35 (0.92)	0.57 (1.58)	0.25 (1.12)	0.20 (1.08)	0.53 (1.79)	0.36 (1.07)	0.19 (0.66)
LSM (SE)	0.47 (0.08)	0.26 (0.07)	0.33 (0.08)	0.61 (0.07)	0.29 (0.07)	0.24 (0.08)	0.47 (0.10)	0.30 (0.09)	0.11 (0.10)
LSMD		-0.22	-0.14		-0.32	-0.38		-0.17	-0.36
95% CI		(-0.42,-0.02)	(-0.36,0.07)		(-0.48,-0.15)	(-0.56,-0.19)		(-0.42,0.07)	(-0.61,-0.11)
P-value		0.032	0.196		0.001	0.001		0.168	0.005

Abbreviations: LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients with non-missing baseline and at least one non-missing postbaseline x-ray data included in analysis.
P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI are from ANCOVA model: Change=baseline+treatment group+stratification factors in the corresponding study.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk24_sbys.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz(v,x)/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk24_sbys.rtf

表 2.7.3.3-11 直線外挿法、Observed Case 及び LOCF 法を用いた、24 週時点及び 52 週時点での mTSS、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験：全体集団、mITT）

		JADZ			JADV (background MTX)			JADX (background cDMARD)		
		MTX	BARI 4-mg	BARI 4-mg + MTX	PBO [a]	BARI 4-mg	ADA 40-mg Q2W	PBO [a]	BARI 4-mg	BARI 2-mg
	N	**210**	**159**	**215**	**488**	**487**	**330**	**197; 228[b]**	**201; 227[b]**	**212; 229[b]**
	N-obs Wk 24 (LE)	191	152	198	452	470	312	190; 192[b]	198; 198[b]	208; 209[b]
	N-obs Wk 24 (LOCF)	191	152	199	453	470	313	194; 196[b]	200; 200[b]	209; 210[b]
	N-obs Wk 24 (Observed)	172	138	177	363	424	280	137	174	178
	N-obs Wk 52 (LE)	192	154	199	452	473	312	-	-	-
	N-obs Wk 52 (LOCF)	192	154	200	458	473	313	-	-	-
	N-obs Wk 52 (Observed)	139	130	170	-	389	238	-	-	-
	N-obs Wk 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	192[b]	204[b]	218[b]
	N-obs Wk 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	204[b]	206[b]	219[b]
Modified Total Sharp Score Mean change from baseline	Week 24 (LE)	0.61	0.39	0.29*	0.90	0.41***	0.33***	0.70	0.15**	0.33*
	Week 24 (LOCF)	0.60	0.37	0.29*	0.83	0.38***	0.31***	0.58	0.16 **	0.30
	Week 24 (Observed)	0.65	0.38	0.31*	0.79	0.36***	0.29 ***	0.53	0.20*	0.27
	Week 24 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	0.72[b]	0.25[b]*	0.27[b]*
	Week 24 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	0.57[b]	0.25[b]*	0.26[b]*
	Week 52 (LE)	1.02	0.80	0.40**	1.80	0.71 ***	0.60 ***	-	-	-
	Week 52 (LOCF)	0.96	0.63	0.34 **	0.95	0.57 **	0.46 ***	-	-	-
	Week 52 (Observed)	1.17	0.50*	0.32***	-	0.44	0.29	-	-	-
	Week 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	1.36[b]	0.45[b]**	0.43[b]**
	Week 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	0.69[b]	0.32[b]*	0.41[b]

		JADZ			JADV (background MTX)			JADX (background cDMARD)		
		MTX	**BARI 4-mg**	**BARI 4-mg + MTX**	**PBO [a]**	**BARI 4-mg**	**ADA 40-mg Q2W**	**PBO [a]**	**BARI 4-mg**	**BARI 2-mg**
	N	**210**	**159**	**215**	**488**	**487**	**330**	**197; 228[b]**	**201; 227[b]**	**212; 229[b]**
	N-obs Wk 24 (LE)	191	152	198	452	470	312	190; 192[b]	198; 198[b]	208; 209[b]
	N-obs Wk 24 (LOCF)	191	152	199	453	470	313	194; 196[b]	200; 200[b]	209; 210[b]
	N-obs Wk 24 (Observed)	172	138	177	363	424	280	137	174	178
	N-obs Wk 52 (LE)	192	154	199	452	473	312	-	-	-
	N-obs Wk 52 (LOCF)	192	154	200	458	473	313	-	-	-
	N-obs Wk 52 (Observed)	139	130	170	-	389	238	-	-	-
	N-obs Wk 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	192[b]	204[b]	218[b]
	N-obs Wk 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	204[b]	206[b]	219[b]
Bone Erosion Score Mean Change from Baseline	Week 24 (LE)	0.47	0.33	0.26*	0.61	0.29***	0.24***	0.47	0.11**	0.30
	Week 24 (LOCF)	0.47	0.31	0.25*	0.56	0.27***	0.21***	0.40	0.12**	0.26
	Week 24 (Observed)	0.50	0.31	0.27*	0.54	0.25***	0.20***	0.34	0.14	0.22
	Week 24 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	0.43[b]	0.17[b]*	0.20[b]*
	Week 24 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	0.36[b]	0.17[b]*	0.18[b]*
	Week 52 (LE)	0.81	0.55	0.34**	1.23	0.51***	0.42***	-	-	-
	Week 52 (LOCF)	0.75	0.41*	0.30***	0.63	0.38**	0.27***	-	-	-
	Week 52 (Observed)	0.89	0.38**	0.30***	-	0.26	0.21	-	-	-
	Week 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	0.82[b]	0.32[b]**	0.31[b]**
	Week 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	0.43[b]	0.23[b]*	0.24[b]

		JADZ			JADV (background MTX)			JADX (background cDMARD)		
		MTX	**BARI 4-mg**	**BARI 4-mg + MTX**	**PBO [a]**	**BARI 4-mg**	**ADA 40-mg Q2W**	**PBO [a]**	**BARI 4-mg**	**BARI 2-mg**
	N	**210**	**159**	**215**	**488**	**487**	**330**	**197; 228[b]**	**201; 227[b]**	**212; 229[b]**
	N-obs Wk 24 (LE)	191	152	198	452	470	312	190; 192[b]	198; 198[b]	208; 209[b]
	N-obs Wk 24 (LOCF)	191	152	199	453	470	313	194; 196[b]	200; 200[b]	209; 210[b]
	N-obs Wk 24 (Observed)	172	138	177	363	424	280	137	174	178
	N-obs Wk 52 (LE)	192	154	199	452	473	312	-	-	-
	N-obs Wk 52 (LOCF)	192	154	200	458	473	313	-	-	-
	N-obs Wk 52 (Observed)	139	130	170	-	389	238	-	-	-
	N-obs Wk 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	192[b]	204[b]	218[b]
	N-obs Wk 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	204[b]	206[b]	219[b]
Joint Space Narrowing Score, Mean Change from Baseline	Week 24 (LE)	0.14	0.06	0.03	0.29	0.12**	0.10**	0.23	0.04*	0.03*
	Week 24 (LOCF)	0.14	0.06	0.03	0.27	0.11**	0.10**	0.18	0.04	0.04
	Week 24 (Observed)	0.15	0.07	0.04	0.26	0.11**	0.09**	0.18	0.06	0.05
	Week 24 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	0.29[b]	0.08[b]*	0.08[b]*
	Week 24 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	0.21[b]	0.08[b]*	0.08[b]*
	Week 52 (LE)	0.21	0.25	0.06	0.58	0.21***	0.19**	-	-	-
	Week 52 (LOCF)	0.21	0.21	0.04	0.32	0.20	0.19	-	-	-
	Week 52 (Observed)	0.27	0.21	0.01*	-	0.18	0.08	-	-	-
	Week 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	0.55[b]	0.13[b]*	0.12[b]*
	Week 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	0.26[b]	0.10[b]*	0.17[b]

Abbreviations: cDMARD = conventional disease-modifying antirheumatic drug; LE = linear extrapolation; LOCF = Last Observation Carried Forward; N = number of patients; N-obs = number of patients with non-missing baseline and at least one non-missing postbaseline x-ray data included in analysis; Q2W = every 2 weeks.
p-values for bari vs. MTX or PBO: * p≤0.05 ** p≤0.01 *** p≤0.001
a These patients were switched to treatment with baricitinib at rescue or at Week 24.
b X-ray data from a second read campaign including both a re-read of 24-week data as well as 48-week data from Study JADY.
Sources: Week 24 data in Table APP.2.7.3.9; Week 52 data from JADZ CSR and JADV CSR (t_mtss_chg_le_wk0to52, t_mtss_chg_wk0to52, t_bes_chg_le_wk0to52, t_bes_chg_wk0to52, t_jsn_chg_le_wk0to52, and t_jsn_chg_wk0to52); Week 24 data from JADX CSR (t_mtss_chg_le_wk0to24, t_mtss_chg_wk0to24, t_bes_chg_le_wk0to24, t_bes_chg_wk0to24, t_jsn_chg_le_wk0to24, and t_jsn_chg_wk0to24); Week 24 and Week 48 data from JADX/JADY re-read (t_mtss_chg_le_wk2448_jadxy; t_mtss_chg_locf_wk2448_jadxy; t_bes_chg_le_wk2448_jadxy; t_bes_chg_locf_wk2448_jadxy; t_jsn_chg_le_wk2448_jadxy; t_jsn_chg_locf_wk2448_jadxy).

2.7.3.3.2.1.5.2 構造的損傷の進行が見られなかった被験者の割合

JADZ 試験、JADV 試験及び JADX 試験で、直線外挿法、LOCF 法及び OC による 24 週時点に mTSS における構造的損傷の進行が見られなかった被験者の割合を表 2.7.3.3-12 に、NRI による評価の結果を表 2.7.3.6-6 に示す。mTSS のベースラインからの変化が 0 以下、又は mTSS の変化が最小検出限界（SDC）以下の被験者の割合を集計した。レスキュー治療、中止などのあらゆる理由による欠測値を直線外挿法、LOCF 法、NRI 法で補完した。

(1) MTX との比較

JADZ 試験の 24 週時点に、直線外挿法による評価で mTSS での構造的損傷の進行が見られなかった（mTSS の変化≤0）被験者の割合は、直線外挿法では MTX 単独投与群 68.1%に対して、バリシチニブ 4 mg 投与群が 75.7%、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 80.8%であり、MTX 単独投与群に比べてバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的な有意差が認められた。OC による評価では、MTX 単独投与群 65.7%に対して、バリシチニブ 4 mg 投与群 75.4%、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 80.2%であり、直線外挿法と同様に、MTX 単独投与群に比べてバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的な有意差が認められた。直線外挿法（LE）及び OC とも、52 週時点でも MTX 単独投与群に比べてバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的な有意差が認められた。

一方、NRI による評価で mTSS での構造的損傷の進行が見られなかった（mTSS の変化≤0）被験者の割合は、24 週時点及び 52 週時点とも、MTX 単独投与群に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的な有意差が認められた（第 5.3.5.3.6 項、Table JADZ.14.35）。

(2) プラセボとの比較

JADV 試験の 24 週時点に、直線外挿法による評価で mTSS の進行が見られなかった（mTSS の変化≤0）被験者の割合は、直線外挿法ではプラセボ投与群 70.4%、バリシチニブ 4 mg 投与群 81.3%であり、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的な有意差が認められた。OC による評価では、プラセボ投与群 71.1%、バリシチニブ 4 mg 投与群 81.6%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。

JADX 試験の 24 週時点に、直線外挿法による評価で mTSS の進行が見られなかった（mTSS の変化≤0）被験者の割合は、直線外挿法ではプラセボ投与群 74.2%、バリシチニブ 4 mg 投与群 80.3%であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。OC による評価でも、プラセボ投与群 76.6%、バリシチニブ 4 mg 投与群 78.7%であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。JADX 試験の 24 週時点では、mTSS の変化が SDC 以下であった被験者の割合の評価でのみ、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的な有意差が認められた。2 mg 投与群では、いずれの評価方法を用いたときでもプラセボと比べた統計学的な有意差は認められなかった。

(3) アダリムマブとの比較

JADV 試験の 24 週時点に、mTSS の進行が見られなかった（mTSS の変化≤0）被験者の割合は、直線外挿法による評価でバリシチニブ 4 mg 投与群 81.3%、アダリムマブ投与群 82.7%、OC による評価でバリシチニブ 4 mg 投与群 81.6%、アダリムマブ投与群 82.9%と、いずれの評価を用いた場合でも、バリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群で同程度であった。52 週時点でも同様の傾向が認められた。

表 2.7.3.3-12 直線外挿法又は LOCF 法を用いた、24 週時点及び 52 週時点で mTSS の進行が見られなかった被験者の割合
（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験：全体集団、mITT）

	JADZ			JADV (background MTX)			JADX (background cDMARD)		
	MTX	Bari 4-mg	Bari 4-mg + MTX	PBO [a]	Bari 4-mg	ADA 40-mg Q2W	PBO [a]	Bari 4-mg	Bari 2-mg
N	**210**	**159**	**215**	**488**	**487**	**330**	**197; 228[b]**	**201; 227[b]**	**212; 229[b]**
N-obs Wk 24 (LE)	191	152	198	452	470	312	190; 192[b]	198; 198[b]	208; 209[b]
N-obs Wk 24 (LOCF)	191	152	199	453	470	313	194; 196[b]	200; 200[b]	209; 210[b]
N-obs Wk 24 (Observed)	172	138	177	363	424	280	137	174	178
N-obs Wk 52 (LE)	192	154	199	452	473	312	-	-	-
N-obs Wk 52 (LOCF)	192	154	200	458	473	313	-	-	-
N-obs Wk 52 (Observed)	139	130	170	-	389	238	-	-	-
N-obs Wk 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	192[b]	204[b]	218[b]
N-obs Wk 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	204[b]	206[b]	219[b]
Change from baseline in mTSS ≤0 (Proportion of patients with no radiographic progression)									
Week 24 (LE)	130 (68.1)	115 (75.7)	160 (80.8)**	318 (70.4)	382 (81.3)***	258 (82.7)***	141 (74.2)	159 (80.3)	149 (71.6)
Week 24 (LOCF)	130 (68.1)	115 (75.7)	161 (80.9)**	319 (70.4)	382 (81.3)***	258 (82.4)***	142 (73.2)	161 (80.5)	149 (71.3)
Week 24 (Observed)	113 (65.7)	104 (75.4)	142 (80.2) **	258 (71.1)	346 (81.6)***	232 (82.9) ***	105 (76.6)	137 (78.7)	129 (72.5)
Week 24 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	150 (78.1)[b]	167 (84.3)[b]	169 (80.9)[b]
Week 24 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	152 (77.6)[b]	169 (84.5)[b]	169 (80.5)[b]
Week 52 (LE)	127 (66.1)	106 (68.8)	159 (79.9)**	318 (70.4)	374 (79.1)**	253 (81.1)**	-	-	-
Week 52 (LOCF)	126 (65.6)	107 (69.5)	160 (80.0)**	311 (67.9)	370 (78.2)***	253 (80.8)***	-	-	-
Week 52 (Observed)	88 (63.3)	91 (70.0)	135 (79.4) **	-	311 (79.9)	197 (82.8)	-	-	-
Week 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	150 (78.1)[b]	169 (82.8)[b]	175 (80.3)[b]
Week 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	151 (74.0)[b]	169 (82.0)[b]	172 (78.5)[b]

	JADZ			JADV (background MTX)			JADX (background cDMARD)		
	MTX	**Bari 4-mg**	**Bari 4-mg + MTX**	**PBO [a]**	**Bari 4-mg**	**ADA 40-mg Q2W**	**PBO [a]**	**Bari 4-mg**	**Bari 2-mg**
N	**210**	**159**	**215**	**488**	**487**	**330**	**197; 228[b]**	**201; 227[b]**	**212; 229[b]**
N-obs Wk 24 (LE)	191	152	198	452	470	312	190; 192[b]	198; 198[b]	208; 209[b]
N-obs Wk 24 (LOCF)	191	152	199	453	470	313	194; 196[b]	200; 200[b]	209; 210[b]
N-obs Wk 24 (Observed)	172	138	177	363	424	280	137	174	178
N-obs Wk 52 (LE)	192	154	199	452	473	312	-	-	-
N-obs Wk 52 (LOCF)	192	154	200	458	473	313	-	-	-
N-obs Wk 52 (Observed)	139	130	170	-	389	238	-	-	-
N-obs Wk 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	192[b]	204[b]	218[b]
N-obs Wk 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	204[b]	206[b]	219[b]
Change from baseline in mTSS ≤SDC									
SDC	1.1			1.2			1.2, 1.1[b]		
Week 24 (LE)	165 (86.4)	134 (88.2)	177 (89.4)	367 (81.2)	430 (91.5)***	291 (93.3)***	158 (83.2)	184 (92.9)**	180 (86.5)
Week 24 (LOCF)	166 (86.9)	135 (88.8)	180 (90.5)	367 (81.0)	432 (91.9)***	293 (93.6)***	166 (85.6)	187 (93.5)**	184 (88.0)
Week 24 (Observed)	148 (86.0)	122 (88.4)	158 (89.3)	298 (82.1)	391 (92.2)***	263 (93.9)***	118 (86.1)	162 (93.1)*	158 (88.8)
Week 24 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	165 (85.9)[b]	186 (93.9)[b]*	188 (90.0)[b]
Week 24 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	171 (87.2)[b]	188 (94.0)[b]*	192 (91.4)[b]
SDC	1.4			1.5			1.2[b]		
Week 52 (LE)	150 (78.1)	131 (85.1)	179 (89.9)**	347 (76.8)	423 (89.4)***	281 (90.1)***	-	-	-
Week 52 (LOCF)	154 (80.2)	133 (86.4)	181 (90.5)**	364 (79.5)	425 (89.9)***	287 (91.7)***	-	-	-
Week 52 (Observed)	105 (75.5)	114 (87.7)*	153 (90.0)***	-	356 (91.5)	220 (92.4)	-	-	-
Week 48 (LE) [b]	-	-	-	-	-	-	158 (82.3)[b]	183 (89.7)[b]*	190 (87.2)[b]
Week 48 (LOCF) [b]	-	-	-	-	-	-	174 (85.3)[b]	190 (92.2)[b]*	197 (90.0)[b]

Abbreviations: cDMARD = conventional disease-modifying antirheumatic drug; LE = linear extrapolation; N = number of patients; N-obs = number of patients with non-missing baseline and at least one non-missing postbaseline x-ray data included in analysis; Q2W = every 2 weeks; SDC = smallest detectable change; p-values for bari vs. MTX or PBO: * p≤0.05; ** p≤0.01; *** p≤0.001.

a These patients were switched to treatment with baricitinib at rescue or at Week 24.

b X-ray data from a second read campaign including both a re-read of 24-week data as well as 48-week data from Study JADY.

Sources: JADZ (t_mtss_le_wk0to52_V2; t_mtss_wk0to52_V2; t_mtss_locf_wk0to52_V2), JADV (t_mtss_le_wk0to52_V2; t_mtss_wk0to52_V2; t_mtss_locf_wk0to52_V2), and JADX (t_mtss_le_mtssfl_wk0to24_V2; t_mtss_locf_mtssfl_wk0to24_V2); JADX/JADY re-read (t_mtss0_sdc_wk2448_ledic_jadxy_V2; t_mtss0_sdc_wk2448_locfdic_jadxy_V2).

2.7.3.3.2.1.6 朝の関節のこわばりの持続時間と重症度、及び最もひどい疲労と最も強い疼痛

JADV 及び JADX 試験では、主な副次評価項目として朝の関節のこわばりの持続時間と重症度（NRS）、及び最もひどい疲労（NRS）と最も強い疼痛（NRS）について、いずれの試験でも 12 週時点まで被験者自身が報告した。これらの項目では、12 週時点の直前 7 日間の平均値を各被験者のデータとして集計した。

朝の関節のこわばりの持続時間と重症度（NRS）の 12 週時点の直前 7 日間の平均値とプラセボ投与群との投与群間差を表 2.7.3.6-7 に、最もひどい疲労（NRS）と最も強い疼痛（NRS）の 12 週時点の直前 7 日間の平均値とプラセボ投与群との投与群間差を表 2.7.3.6-8 に示す。

(1) 朝の関節のこわばり

JADV 試験、JADX 試験で、朝の関節のこわばりの持続時間（12 週時点の直前 7 日間の平均値）の平均値（分）は、いずれの投与群でも減少し、その減少量はプラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった［（12 週時点直前 7 日間の平均値の）中央値の投与群間差（95%CI）：JADV 試験-20.0（-28.6、-12.9）、JADX 試験-18.6（-30.0、-8.6）］。JADX 試験の 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少を認めた［中央値の投与群間差（95%CI）：-15.7（-27.9、-5.6）］。バリシチニブ 4 mg 投与群の朝の関節のこわばりの持続時間は、プラセボ投与群に比べ統計学的に有意な減少が JADV 試験では 1 週時点から 12 週時点まで、JADX 試験の 4 mg 投与群では 4 週時点から 12 週時点まで、2 mg 投与群では 8 週時点及び 12 週時点で認められた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.31、Figure APP.2.7.3.32）。

また、JADV 試験で、バリシチニブ 4 mg 投与群（27.1 分）の改善効果はアダリムマブ投与群（36.6 分）に比べて有意に大きかった［中央値の投与群間差（95%CI）：-4.3（-10.3、0.0）］（表 2.7.3.3-17）。

JADV 試験、JADX 試験で、12 週時点での朝の関節のこわばりの重症度（NRS）（12 週時点の直前 7 日間の平均値）の平均値は、いずれの投与群でも減少し、その減少量はプラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった［投与群間差（95%CI）：JADV 試験-1.1（-1.3、-0.8）、JADX 試験-0.8（-1.1、-0.4）］。JADX 試験の 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少を認めた［投与群間差（95%CI）：-0.6（-1.0、-0.2）］。バリシチニブ 4 mg 投与群の朝のこわばりの重症度（NRS）は、プラセボ投与群に比べ統計学的に有意な減少が JADV 試験では 1 週時点から 12 週時点まで、JADX 試験の 4 mg 投与群では 1 週時点から 12 週時点まで、2 mg 投与群では 8 週時点及び 12 週時点で認められた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.33、図 2.7.3.6-14）。

また、JADV 試験で、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善効果はアダリムマブ投与群に比べて有意に大きかった［投与群間差（95%CI）：-0.5（-0.8、-0.2）］（表 2.7.3.3-17）。

(2) 最もひどい疲労（NRS）及び最も強い疼痛（NRS）

JADV 試験、JADX 試験で、12 週時点での最もひどい疲労（NRS）（12 週時点の直前 7 日間の平均値）の平均値はいずれの投与群でも減少し、その減少量はプラセボ投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった［投与群間差（95%CI）：JADV 試験-0.8（-1.0、-0.5）、JADX 試験-0.5（-0.9、-0.1）］。JADX 試験の 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少が見られた［投与群間差（95%CI）：-0.4（-0.8、-0.0）］。バリシチニブ 4 mg 投与群の最もひどい疲労（NRS）の統計学的に有意な減少は、JADV 試験では 1 週時点から 12 週時点まで、JADX 試験の 4 mg 投与群では 2 週時点から 12 週時点まで、2 mg 投与群では 12 週時点で認められた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.35、図 2.7.3.6-16）。

また、JADV 試験で、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善効果はアダリムマブ投与群に比べて有意に大きかった［投与群間差（95%CI）：-0.3（-0.6、-0.0）］（表 2.7.3.3-17）。

JADV 試験、JADX 試験で、12 週時点での最も強い疼痛（NRS）（12 週時点の直前 7 日間の平均値）の平均値はいずれの投与群でも減少し、その減少量はプラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった［投与群間差（95%CI）：JADV 試験-1.2（-1.4、-0.9）、JADX 試験-0.9（-1.3、-0.5）］。JADX 試験の 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少が見られた［投与群間差（95%CI）：-0.9（-1.3、-0.5）］。バリシチニブ 4 mg 投与群の最も強い疼痛（NRS）の統計学的に有意な減少は、JADV 試験及び JADX 試験の 4 mg 投与群では 1 週時点から 12 週時点まで、JADX 試験の 2 mg 投与群では 2 週時点から 12 週時点まで認められた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.3.37、図 2.7.3.6-15）。

また、JADV 試験で、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善効果はアダリムマブ投与群に比べて有意に大きかった［投与群間差（95%CI）：-0.6（-0.9、-0.4）］（表 2.7.3.3-17）。

2.7.3.3.2.1.7 CDAI

第 III 相試験 4 試験の主要評価時点での CDAI≤2.8 を満たした被験者の割合（CDAI 寛解率）の結果の要約を表 2.7.3.6-4 に示す。

JADZ 試験で、24 週時点での CDAI 寛解率は、MTX 単独投与群（11.0%）と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群（21.4%、p=0.006）及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群（22.3%、p=0.002）で統計学的に有意に増加した。

また、12 週時点での CDAI 寛解率は、プラセボ投与群（JADV 試験：2.3%、JADX 試験：1.8%）と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群（JADV 試験：8.4%、p≤0.001、JADX 試験：9.3%、p≤0.001）及び 2 mg 投与群（JADX 試験：10.0%、p≤0.001）で増加した。一方、JADW 試験では、12 週時点での CDAI 寛解率は、プラセボ投与群（1.7%）に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群（5.6%）及び 2 mg 投与群（2.9%）で数値的に増加したが、統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ、p=0.087、0.501）。

2.7.3.3.2.1.8 EULAR の反応基準、Boolean 基準

主要評価時点での、EULAR の反応基準による「moderate response」又は「good response」を達成した被験者の割合並びに「good response」を達成した被験者の割合、Boolean 基準に基づく寛解を達成した被験者の割合（Boolean 基準を用いた寛解率）を、表 2.7.3.6-3 に示す。

JADZ 試験では、24 週時点の Boolean 基準を用いた寛解率及び EULAR の反応基準を用いた反応率は、MTX 単独投与群と比較し、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも、$p<0.05$）。

プラセボ投与群と比較して、12 週時点のこれらの寛解率又は反応率は、JADV 試験及び JADX 試験のバリシチニブ 4 mg 投与群並びに JADX 試験の 2 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも、$p=0.001$）。JADW 試験では、Boolean 基準に基づく寛解率で、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群のいずれもプラセボ投与群と比較して統計学的な有意差は認められなかったが、EULAR の反応基準を用いた反応率では、JADW 試験の両バリシチニブ投与群でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった（いずれも、$p=0.001$）。

2.7.3.3.2.1.9 SF-36

SF-36 は、8 種類の健康概念（下位尺度）からなる健康関連の生活の質を測定する尺度であり、各下位尺度のスコアの範囲は 0～100 点で、スコアが高いほど健康状態又は身体機能が良好と評価される。8 種類の下位尺度のうち、身体的健康度スコア（Physical Component Summary：PCS）と精神的健康度スコア（Mental Composite Score：MCS）を評価した。主要評価時点でのベースラインからの SF-36 スコアの変化を表 2.7.3.6-9 に示す。

各試験の主要評価時点で、MCS はバリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群でベースラインからの増加が見られたが、MTX 単独投与群又はプラセボ投与群と比較し、いずれの試験でも統計学的な有意差は認められなかった。

各試験の主要評価時点で、PCS はバリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群でベースラインからの増加が見られ、MTX 単独投与群又はプラセボ投与群と比較し、その増加量はいずれの試験でも統計学的に有意に大きかった（いずれも、$p=0.001$）。

2.7.3.3.2.1.10 FACIT-Fatigue

FACIT-Fatigue は、疲労の重症度や疲労が家事や機能に及ぼす影響を、13 項目で自己評価する症状特異的な簡易型質問票である。FACIT-Fatigue では、過去 7 日間の疲労及び疲労が及ぼした影響を 5 段階で評価する数値化スケールが用いられる。スコアの範囲は 0～52 で、スコアが高いほど疲労の重症度は低いと評価される。主要評価時点でのベースラインからの FACIT-Fatigue スコアの変化を表 2.7.3.6-10 に示す。

各試験の主要評価時点で、FACIT-Fatigue スコアは、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群でベースラインからの増加が見られた。JADX 試験では、プラセボ投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群で統計学的な有意差が認められな

かった。他の 3 試験では、バリシチニブ 4 mg 投与群又は 2 mg 投与群の増加量が、MTX 単独投与群又はプラセボ投与群と比較し統計学的に有意に大きかった（p<0.01）。

2.7.3.3.2.1.11 EQ-5D-5L

EQ-5D-5L は、回答者の健康についての 5 段階の評価と、0～100 mm の VAS を用いた回答者の現在の健康状態の評価の二つの評価からなる。前者は、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みの 5 項目について、5 段階（「全く問題ない」、「少しばかり問題がある」、「中等度の問題がある」、「かなり問題がある」、「できない」）の中から選択する。VAS による評価は、0～100 mm の直線上に「これまでで最もひどい健康状態（0）」から「これまでで最も良好な健康状態（100）」を被験者が記録する。また、健康状態の 5 段階評価については、米国アルゴリズム、英国アルゴリズムの二つを用いて評価した。EQ-5D-5L スコア（米国アルゴリズム、英国アルゴリズム）及び VAS を用いた健康スコアの主要評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-11 に示す。

各試験の主要評価時点で、EQ-5D-5L スコア（米国アルゴリズム）及び EQ-5D-5L スコア（英国アルゴリズム）は、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群でベースラインからの増加が見られ、MTX 単独投与群又はプラセボ投与群と比較して、増加量はいずれの試験でも統計学的に有意に大きかった（いずれも、p=0.001）。

各試験の主要評価時点で、VAS を用いた健康スコア（Self-Perceived Health Score）は、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群でベースラインからの増加が見られ、24 週時点での MTX 単独投与群及び 12 週時点でのプラセボ投与群と比較して、増加量はいずれも統計学的に有意に大きかった（いずれも、p≤0.001）。JADV 試験では、プラセボ投与群（7.7）と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群（14.8）で、増加量が統計学的に有意に大きかったが［投与群間差：7.1（4.5、9.7）］、プラセボ投与群とアダリムマブ投与群（10.1）との間に統計学的な有意差は見られなかった。

2.7.3.3.2.1.12 Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis（WPAI-RA）

WPAI-RA 質問票は、全身状態及び症状の重症度が労働生産性及び日常の諸活動に及ぼす影響を評価するために開発された。WPAI-RA 質問票は 6 項目からなり、WPAI-RA スコアとして欠勤率、遂行能力低下、労働生産性の低下、日常活動の障害の 4 項目が障害の割合として算出される（Reilly et al. 1993）。主要評価時点でのベースラインからの WPAI-RA スコアの変化量を、表 2.7.3.6-12 に示す。

JADZ 試験の 24 週時点において、ベースラインからの WPAI-RA の 4 項目すべての変化量で、MTX 単独投与群と比較し、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意な減少が認められた（p<0.05）。

JADV 試験の 12 週時点において、ベースラインからの WPAI-RA の 4 項目すべての変化量で、プラセボ投与群と比較し、バリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少が認められた（p<0.05）。プラセボ投与群と比較し、アダリムマブ投与群では日常活動の

障害の変化量で統計学的に有意な減少が認められた（p<0.05）。また、アダリムマブ投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群では労働生産性の低下及び日常活動の障害の変化量で統計学的に有意な減少が認められた（p<0.05）（第 5.3.5.1.6 項、Table JADV.14.57）。

JADX 及び JADW 試験の 12 週時点において、日常活動の障害（JADX 試験及び JADW 試験のバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与群）、労働生産性の低下（JADX 試験のバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与群）、遂行能力低下（JADX 試験のバリシチニブ 4 mg 投与群）の項目で、プラセボ投与群と比較した統計学的に有意な減少が認められた（p<0.05）。

2.7.3.3.2.1.13 結論

中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした第 III 相試験 4 試験では、バリシチニブ 4 mg の 1 日 1 回投与によりすべての試験で主要目的を達成し、主な副次的評価項目、その他の副次的評価項目でも一貫した有効性を示した。このことは、MTX を含む cDMARD による治療経験がほとんどない患者、MTX に効果不十分な患者、cDMARD に効果不十分な患者、TNF 阻害薬（bDMARD）に効果不十分な患者といった、広範な RA 患者集団に対するバリシチニブ 4 mg 投与の有効性を示すものである。

一貫した有効性は、ACR 改善基準を用いた改善率のほか、DAS28-hsCRP や SDAI などの複合スケール、HAQ-DI による身体機能の評価で認められたほか、被験者自身の報告による朝の関節のこわばりの持続時間と重症度、及び最もひどい疲労と強い疼痛の評価でも認められた。また、mTSS による関節の構造的損傷の評価では、関節の構造的損傷の進行の抑制も認められた。

バリシチニブ 4 mg 投与の有効性は、種々の有効性評価項目で、プラセボとの比較だけでなく、MTX やアダリムマブとの比較でも認められた。また、種々の有効性評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与時の有効性は投与開始初期、多くは 1 週時点から認められ、試験期間を通して持続した。

JADX 試験、JADW 試験では、バリシチニブ 2 mg 投与の有効性も認められた。しかし、プラセボ投与と比較した際に、バリシチニブ 4 mg 投与は 2 mg 投与よりも一貫して高い有効性を示し、有効性の発現もバリシチニブ 4 mg 投与で一貫して速かった。骨破壊進展展防止については、バリシチニブ 2 mg 投与では、mTSS の変化量及び関節裂隙狭小化スコアなどでプラセボ投与との比較で統計学的に有意な抑制が認められた。一方、骨びらんスコアの変化量については統計学的な有意差は認められなかった。mTSS における構造的損傷の進行が見られなかった被験者の割合の評価では、バリシチニブ 4 mg 投与では各種の評価方法を用いて統計学的に有意な抑制が認められたが、2 mg 投与では有意差は認められなかった。また、JADW 試験の SDAI 寛解率、24 週時点での圧痛関節数の変化及び腫脹関節数の変化量、ESR の変化量の項目で、バリシチニブ 2 mg 投与ではプラセボ投与と比較して統計学的な有意差が認められなかった。いずれもバリシチニブ 4 mg 投与では、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められており、バリシチニブ 4 mg 投与 1 日 1 回投与による頑健な有効性が示されたと考える。

2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較

2.7.3.3.3.1 日本人被験者での有効性

本項では、第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）での日本人被験者集団の結果を記載する。

JADZ 試験及び JADV 試験の日本人被験者数は、「国際共同治験に関する基本的考え方」（薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）の症例数設定の根拠に基づいて検討しており、本項では各試験の主要評価項目及び主な副次評価項目について記載する。JADX 試験及び JADW 試験については、主要評価項目である ACR20 改善率と副次評価項目である ACR50 改善率、ACR70 改善率について記載する。

なお、日本人被験者の内訳、ベースラインでの人口統計学的特性及び疾患特性については、それぞれ第 2.7.3.3.1.1.1 項及び第 2.7.3.3.1.1.2 項に記載した。

2.7.3.3.3.1.1 JADZ 試験

2.7.3.3.3.1.1.1 ACR20、50、70 改善率

JADZ 試験の主要評価時点（24 週時点）での全体集団と日本人集団の ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率を表 2.7.3.3-13 に、ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の経時推移を図 2.7.3.3-5 に示す。

全体集団の 24 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 76.7%、MTX 単独投与群が 61.9%であり、投与群間差（95%CI）は 14.8%（5.5、24.1）で、95%CI の下限が-12%を超えており、非劣性が示された。また、95%CI の下限が 0 を超えており、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率は MTX 単独投与群に比べ、統計学的に有意に高かった。

日本人集団の 24 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 72.4%、MTX 単独投与群が 69.4%であり、投与群間差（95%CI）は 3.0（-19.2、25.1）であった。日本人集団の 24 週時点での ACR20 改善率の点推定値は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 投与群が MTX 単独投与群を上回った。

JADZ 試験の主要目的は、24 週時点での ACR20 改善率に基づき、バリシチニブ 4 mg 投与の MTX 単独投与に対する非劣性を検証することであった。本試験では非劣性マージン（Non-Inferiority Margin：NIM）を-12%、有意水準を片側 0.025 として、バリシチニブ 4 mg 投与群の MTX 単独投与群に対する非劣性が全体集団で示された場合に、全体集団での群間差 Dall、日本人集団での群間差 D_{Japan} について、$D_{Japan}>0.5\times(NIM + D_{all})$ が成立する確率が 78%となる目標日本人例数（各群 30 例）を事前に設定した。実際に得られた日本人集団の群間差 3.0 及び全体集団での群間差 14.8 は、上述の基準を満たした。

全体集団での ACR50 改善率、ACR70 改善率は、いずれもバリシチニブ 4 mg 投与群の改善率が MTX 単独投与群に比べて、統計学的に有意に高かった。

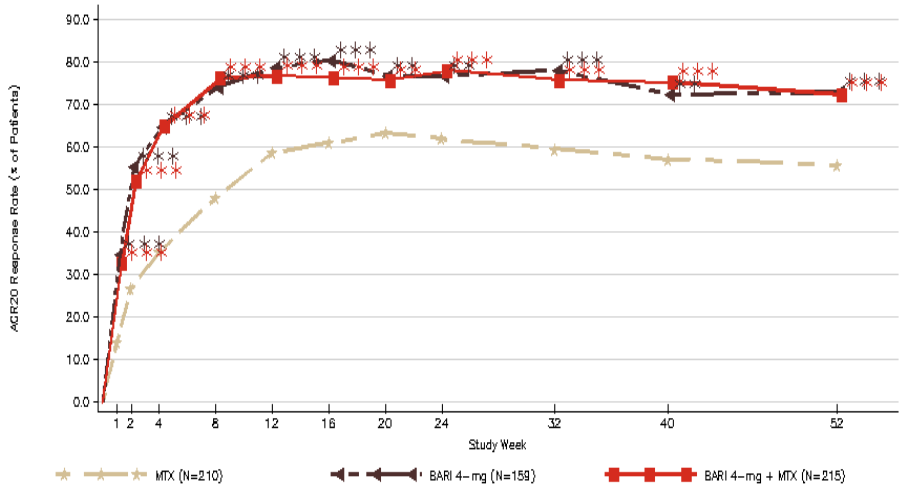
日本人集団での ACR50 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 55.2%、MTX 単独投与群が 55.6%であり同程度、ACR70 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 51.7%、MTX 単独投与群が 30.6%であり、点推定値は全体集団と同様にバリシチニブ 4 mg 投与群が MTX 単独投与群を上回った。

日本人集団での ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の経時推移はいずれも、MTX 単独投与群での改善率が最も低く、MTX 単独投与群に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の改善率が高い傾向が見られた。これは、全体集団での経時推移と同様の傾向と考えられた。

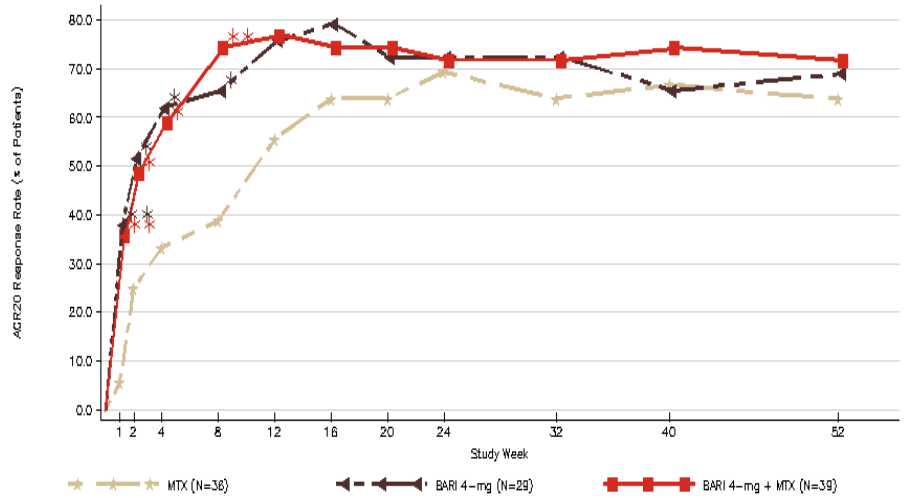
表 2.7.3.3-13 主要評価時点での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率：（JADZ 試験：全体集団、日本人集団、mITT）

	MTX	Bari4mg	Bari4mg +MTX	Bari4mg vsMTX	Bari4mg/ MTX vs MTX	Bari4mg/ MTX vs Bari4mg
Overall : N	210	159	215	-	-	-
ACR20 response, NRI, n(%)	130 (61.9)	122 (76.7)	168 (78.1)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	14.8	16.2	1.4
95% CI	-	-	-	5.5, 24.1	7.7, 24.8	-7.2, 10.0
Japanese : N	36	29	39	-	-	-
ACR20 response, NRI, n(%)	25 (69.4)	21 (72.4)	28 (71.8)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	3.0	2.4	-0.6
95% CI	-	-	-	-19.2, 25.1	-18.3, 23.0	-22.2, 20.9
Overall : N	210	159	215	-	-	-
ACR50 response, NRI, n(%)	91 (43.3)	95 (59.7)	136 (63.3)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	16.4	19.9	3.5
95% CI	-	-	-	6.3, 26.6	10.6, 29.2	-6.5, 13.5
Japanese : N	36	29	39	-	-	-
ACR50 response, NRI, n(%)	20 (55.6)	16 (55.2)	21 (53.8)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	-0.4	-1.7	-1.3
95% CI	-	-	-	-24.7, 23.9	-24.3, 20.8	-25.3, 22.6
Overall : N	210	159	215	-	-	-
ACR70 response, NRI, n(%)	45 (21.4)	67 (42.1)	85 (39.5)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	20.7	18.1	-2.6
95% CI	-	-	-	11.2, 30.2	9.5, 26.7	-12.7, 7.5
Japanese : N	36	29	39	-	-	-
ACR70 response, NRI, n(%)	11 (30.6)	15 (51.7)	19 (48.7)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	21.2	18.2	-3.0
95% CI	-	-	-	-2.4, 44.8	-3.6, 39.9	-27.0, 21.0

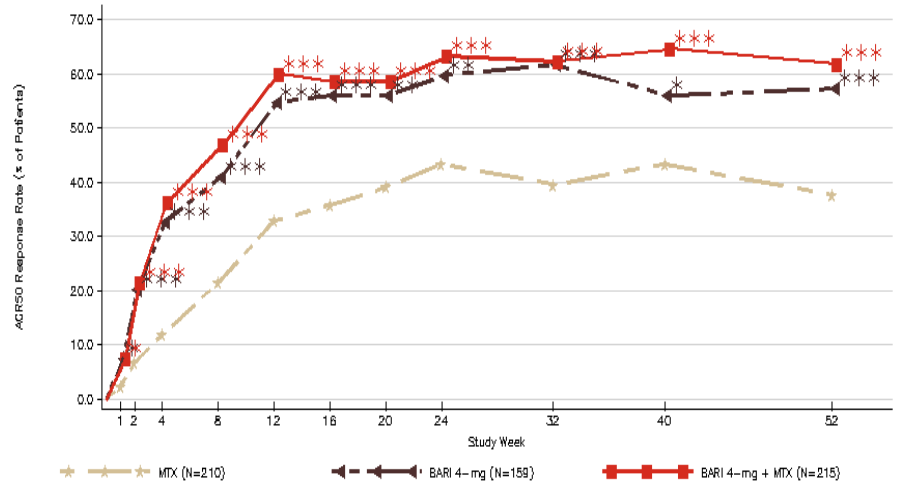
Source: t_acr20_nri_wk0to52, t_acr20_nri_wk0to52_jp, t_acr50_nri_wk0to52, t_acr50_nri_wk0to52_jp, t_acr70_nri_wk0to52, t_acr70_nri_wk0to52_jp



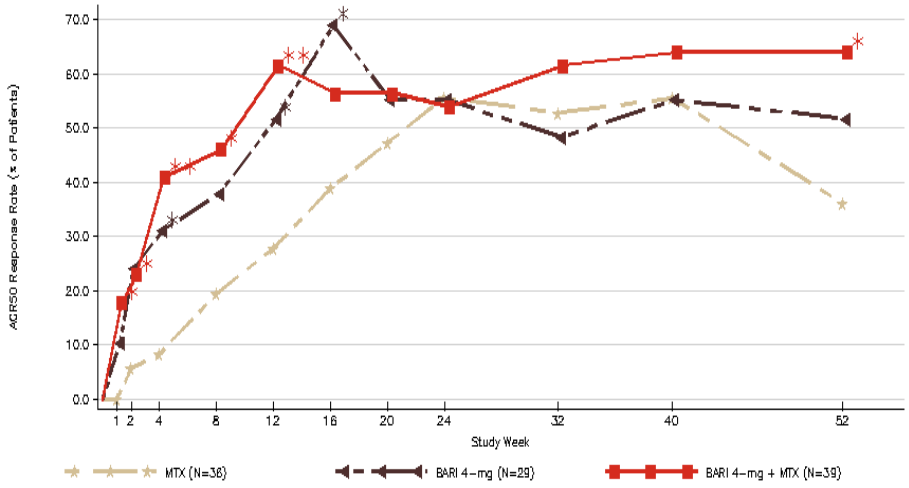
52 週までの ACR20 改善率：全体集団



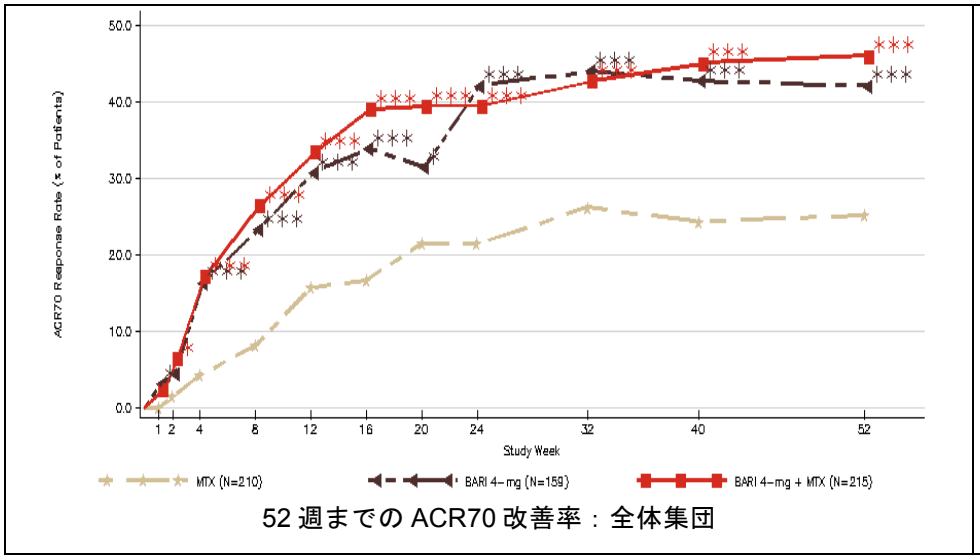
52 週までの ACR20 改善率：日本人集団



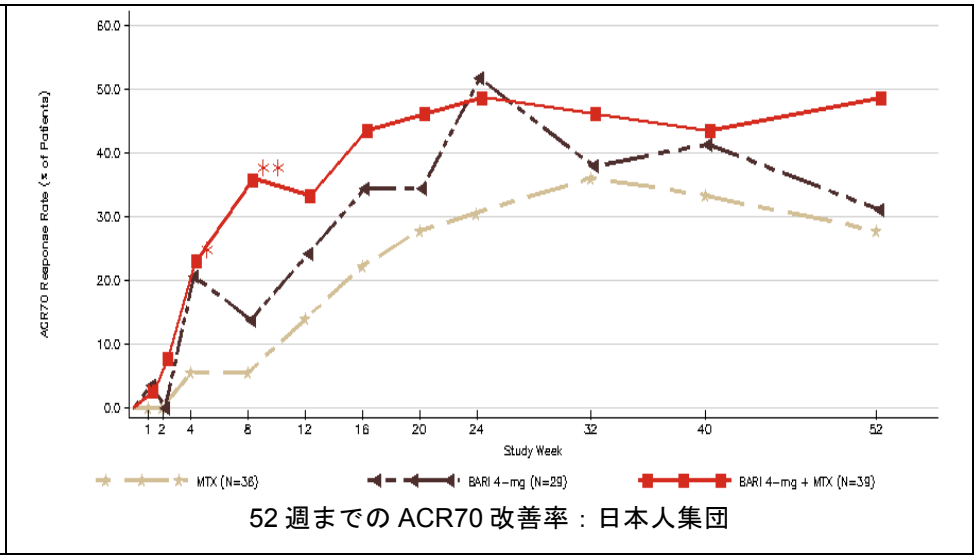
52 週までの ACR50 改善率：全体集団



52 週までの ACR50 改善率：日本人集団



52 週までの ACR70 改善率：全体集団



52 週までの ACR70 改善率：日本人集団

Abbreviations: Bari = baricitinib; MTX = methotrexate.
Source: f_acr20_nri_wk0to52, f_acr20_nri_wk0to52_jp, f_acr50_nri_wk0to52, f_acr50_nri_wk0to52_jp, f_acr70_nri_wk0to52, f_acr70_nri_wk0to52_jp

図 2.7.3.3-5　全体集団及び日本人集団での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率の経時推移（JADZ 試験）

2.7.3.3.3.1.1.2 主な副次評価項目

Gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した主な副次評価項目について、日本人集団と全体集団の結果の類似性を評価した。JADZ 試験での主な副次評価項目の主要評価時点はいずれも 24 週時点であった。全体集団と日本人集団の 24 週時点での主な副次評価項目の結果を表 2.7.3.3-14 に、主な副次評価項目の経時推移を図 2.7.3.3-6 に示す。

日本人集団における 24 週時点での HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量は MTX 単独投与群に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の点推定値が下回った。また、SDAI 寛解率では MTX 単独投与群に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の点推定値が高かった。これらは、いずれも全体集団の結果と同様であった。

日本人集団での 24 週時点でのベースラインからの mTSS の平均変化量は、MTX 単独投与群 0.85、バリシチニブ 4 mg 投与群 0.87、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 0.23 であり、MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の投与群間差（95%CI）は 0.02（-0.70、0.74）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の投与群間差（95%CI）は-0.62（-1.27、0.03）であった。日本人集団でも全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群での変化量が小さかった。

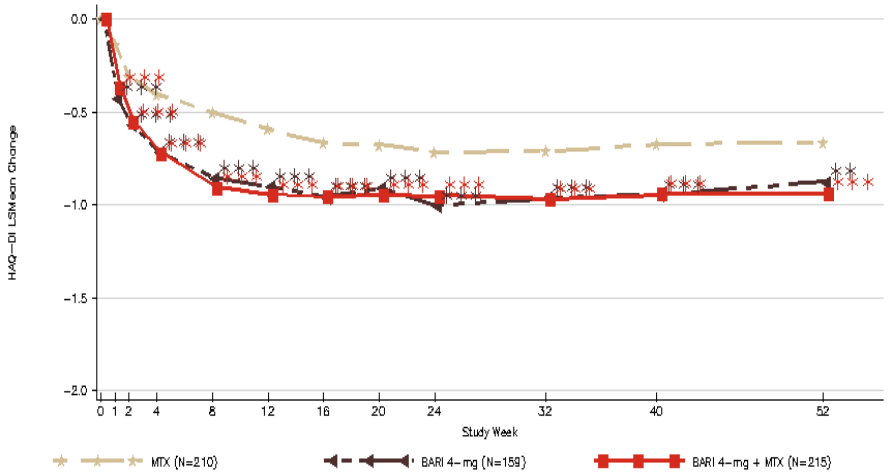
これらの主な副次評価項目の経時推移についても、日本人集団での MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の結果は、全体集団の結果と同様の傾向と考えられた。

表 2.7.3.3-14 主要評価時点での主な副次評価項目のまとめ

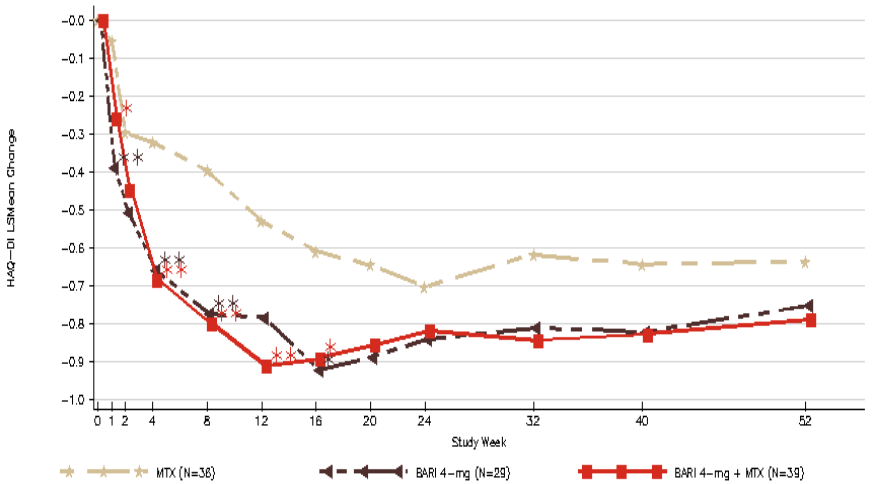
（JADZ 試験：全体集団、日本人集団、mITT）

	MTX	Bari4mg	Bari4mg +MTX	Bari4mg vsMTX	Bari4mg/MTX vs MTX	Bari4mg/MTX vs Bari4mg
HAQ-DI: Change from Baseline Using mBOCF						
Overall						
N	210	159	215	-	-	-
LS Mean	-0.72	-1.00	-0.95	-	-	-
95% CI	-0.80, -0.63	-1.10, -0.91	-1.03, -0.87	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.29	-0.23	0.05
95% CI	-	-	-	-0.41, -0.16	-0.35, -0.12	-0.07, 0.18
Japanese						
N	36	29	39	-	-	-
LS Mean	-0.70	-0.84	-0.82	-	-	-
95% CI	-0.90, -0.50	-1.06, -0.61	-1.01, -0.62	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.14	-0.12	0.02
95% CI	-	-	-	-0.43, 0.16	-0.39, 0.16	-0.28, 0.32
DAS28-hsCRP: Change from Baseline Using mBOCF						
Overall						
N	210	159	215	-	-	-
LS Mean	-2.06	-2.75	-2.84	-	-	-
95% CI	-2.26, -1.86	-2.97, -2.52	-3.03, -2.64	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.69	-0.78	-0.09
95% CI	-	-	-	-0.98, -0.40	-1.05, -0.51	-0.38, 0.20
Japanese						
N	36	29	39	-	-	-
LS Mean	-2.11	-2.43	-2.59	-	-	-
95% CI	-2.63, -1.60	-3.00, -1.85	-3.08, -2.10	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.31	-0.48	-0.16
95% CI	-	-	-	-1.08, 0.46	-1.18, 0.22	-0.91, 0.58
mTSS: Change from Baseline Using Linear Extrapolation						
Overall						
N-obs	191	152	198	-	-	-
LS Mean	0.61	0.39	0.29	-	-	-
95% CI	0.40, 0.82	0.16, 0.63	0.09, 0.49	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.22	-0.32	-0.10
95% CI	-	-	-	-0.52, 0.08	-0.60, -0.04	-0.40, 0.20
Japanese						
N-obs	34	27	37	-	-	-
LS Mean	0.85	0.87	0.23	-	-	-
95% CI	0.37, 1.33	0.33, 1.41	-0.23, 0.69	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	0.02	-0.62	-0.64
95% CI	-	-	-	-0.70, 0.74	-1.27, 0.03	-1.34, 0.06
SDAI <=3.3 Response Rate Using NRI						
Overall						
N	210	159	215	-	-	-
SDAI<=3.3, NRI, n(%)	22 (10.5)	35 (22.0)	49 (22.8)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	11.5	12.3	0.8
95% CI	-	-	-	3.9, 19.2	5.3, 19.3	-7.8, 9.3
Japanese						
N	36	29	39	-	-	-
SDAI<=3.3, NRI, n(%)	6 (16.7)	8 (27.6)	11 (28.2)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	10.9	11.5	0.6
95% CI	-	-	-	-9.4, 31.2	-7.1, 30.2	-20.9, 22.2

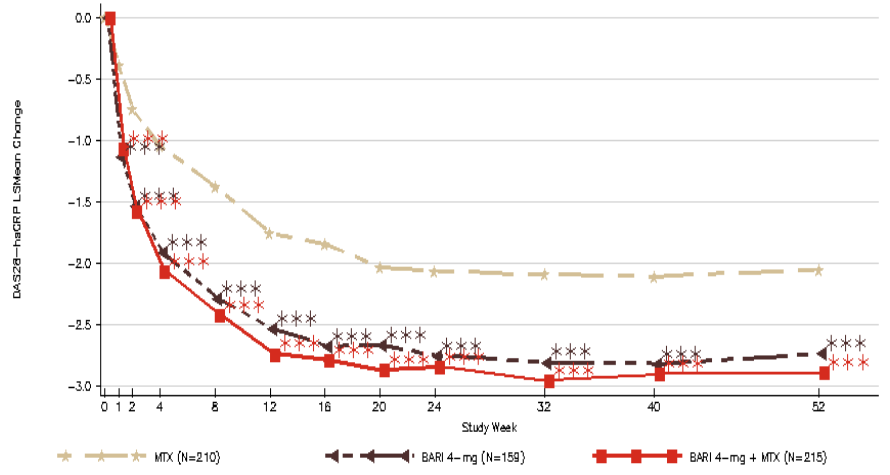
Source: t_haq_chg_mbocf_wk0to52, t_haq_chg_mbocf_wk0to52_jp, t_das28crp_chg_mbocf_wk24, t_d28crp_chg_mbocf_wk0to52_jp, t_mtss_chg_le_wk0to52, t_mtss_chg_le_wk0to52_jp, t_sdai_nri_wk24, t_sdai_chg_mlocf_wk0to52_jp



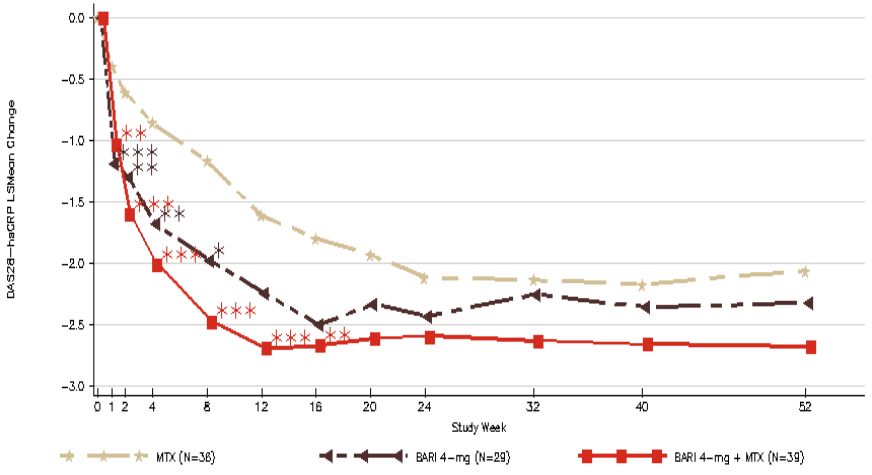
ベースラインからの HAQ-DI の変化量（mBOCF）：全体集団



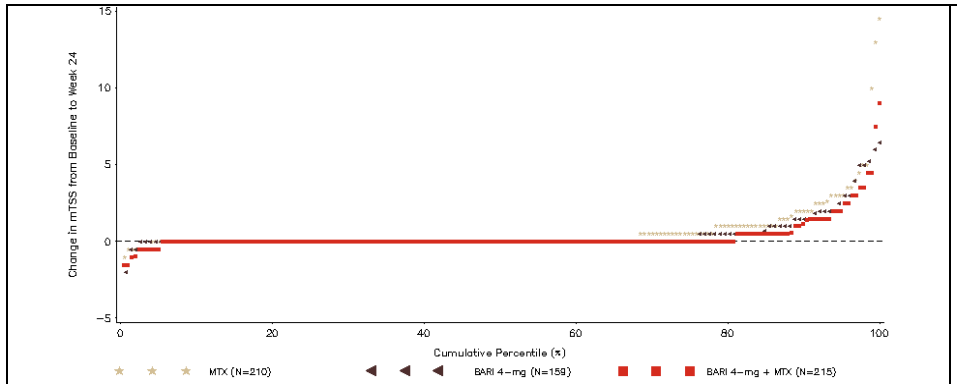
ベースラインからの HAQ-DI の変化量（mBOCF）：日本人集団



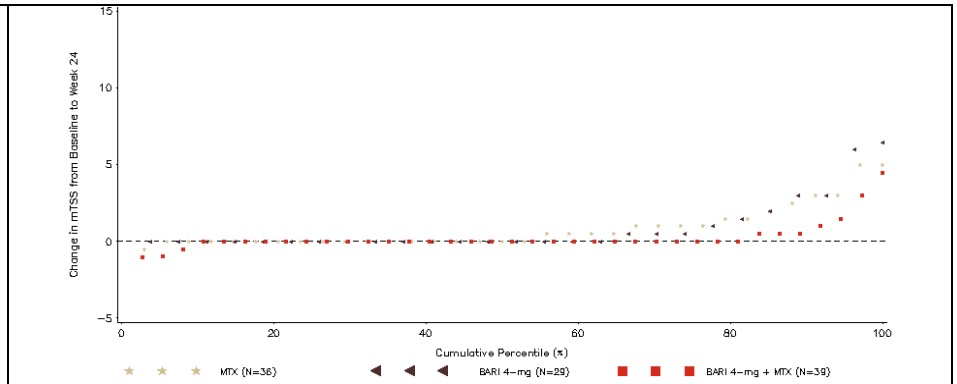
ベースラインからの DAS28-hsCRP の変化量（mBOCF）：全体集団



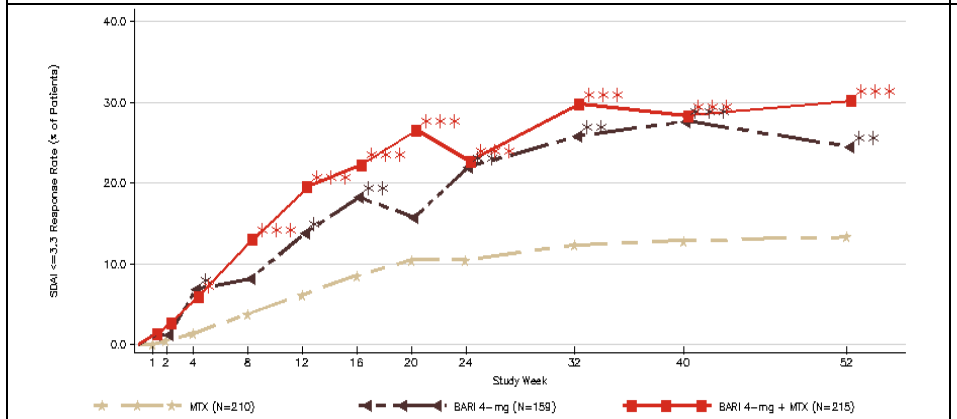
ベースラインからの DAS28-hsCRP の変化量（mBOCF）：日本人集団



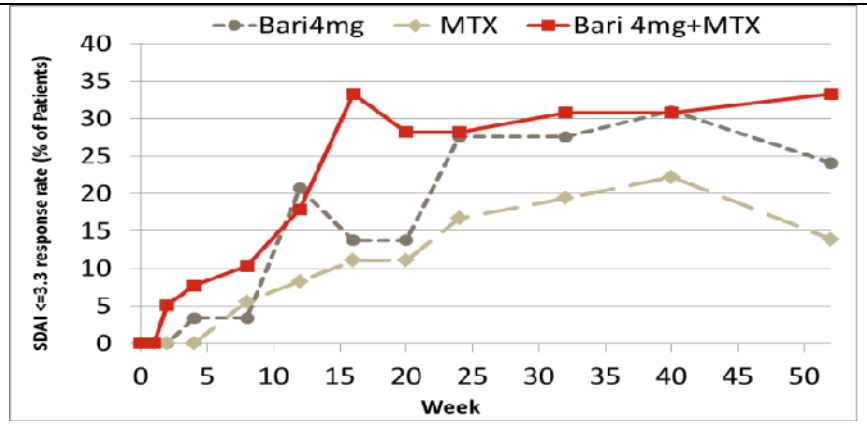
24 週時点でのベースラインからの mTSS の変化量に関する累積確率プロット：全体集団



24 週時点でのベースラインからの mTSS の変化量に関する累積確率プロット：日本人集団



SDAI≤3.3 達成率（NRI）：全体集団



SDAI≤3.3 達成率（NRI）：日本人集団

Abbreviations: Bari = baricitinib; MTX = methotrexate. Source: f_haq_chg_mbocf_wk0to52, f_haq_chg_mbocf_wk0to52_jp, f_das28crp_chg_mbocf_wk0to52, f_das28crp_chg_mbocf_wk0to52_jp, f_mtss_cpp_le_wk24, f_mtss_cpp_le_wk24_jp, f_sdai_nri_wk0to52, t_sdai_chg_mlocf_wk0to52_jp

図 2.7.3.3-6　全体集団及び日本人集団での主な副次評価項目の経時推移（JADZ 試験）

2.7.3.3.3.1.1.3 JADZ 試験での日本人被験者の結果及び全被験者の結果の比較

日本人の被験者集団と全体の被験者集団の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果から、JADZ 試験での日本人集団の結果は全体集団の結果と一貫していると考えられた。

ベースラインでの被験者背景や疾患特性では、日本人集団と全体集団で体重、疾患重症度などに若干の違いが見られた（第 2.7.3.3.1.1.1 項）。人口統計学的特性や疾患特性による部分集団解析の結果、層別因子（人口統計学的特性や疾患特性）と投与群との間に統計学的に有意な交互作用が散発的に見られたが臨床的に重要とは考えられず（第 2.7.3.3.3.2 項）、日本人集団と全体集団で見られた被験者背景や疾患特性の違いがバリシチニブの有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。また、JADZ 試験では、海外での MTX の漸増は 10 mg/週で開始し、15 mg/週、20 mg/週と増量できることとなっていた。一方、日本では承認用量の違いから 7.5 mg/週で開始し、10 mg/週、12.5 mg/週と増量することとなっていた。全体集団と日本人集団でのバリシチニブの有効性評価で、このような MTX の増量方法の違いによる影響は無かったと考えられた。

本国際共同治験における全体集団の結果を用いて、日本人での有効性の評価が可能と考えた。

2.7.3.3.3.1.2 JADV 試験

2.7.3.3.3.1.2.1 ACR20、50、70 改善率

JADV 試験の主要評価時点（12 週時点）での全体集団と日本人集団の ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率を表 2.7.3.3-15 に、ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の経時推移を図 2.7.3.3-7 に示す。

全体集団の 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 69.6%、プラセボ投与群が 40.2%であった。投与群間差（95%CI）は 29.4（23.5、35.4）で 95%CI の下限が 0 を超えており、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率はプラセボ投与群に比べて、統計学的に有意に高かった。

日本人集団の 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 66.7%、プラセボ投与群が 34.4%であり、投与群間差（95%CI）は 32.3（18.7、45.9）であった。日本人集団の 12 週時点での ACR20 改善率は、全体集団と同様にバリシチニブ 4 mg 投与群がプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

JADV 試験の主要目的は、MTX 療法で効果が不十分な RA 患者で、12 週時点での ACR20 改善率を用いて、バリシチニブ 4 mg 投与のプラセボ投与に対する優越性を検証することであった。本試験では、日本人集団と全体集団での 12 週時点の ACR20 改善率及び 24 週時点の mTSS 変化量の一貫性を示すという観点から日本人症例数を検討した。必要な日本人被験者数がより多くなると考えられた mTSS について着目し、バリシチニブ 4 mg 投与群のプラセボ投与群に対する優越性が全体集団で示された場合に、全体集団での群間差 D_{all}、日本人集団での群間差 D_{Japan} について、$D_{Japan}>0.5\times D_{all}$ が成立する確率が 82%となる目標日本人症例数（バリシチニブ 4 mg 投与群、プラセボ投与群各 100 例）を設定した。実際に得られた ACR20 改善率及び mTSS 変化量の日本人集団での群間

差（32.3 及び 0.95）と、全体集団での群間差（29.4 及び 0.49）は、上述の基準 $D_{Japan}>0.5 \times D_{all}$ を満たした。

全体集団での ACR50 改善率及び ACR70 改善率は、いずれもバリシチニブ 4 mg 投与群の改善率がプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

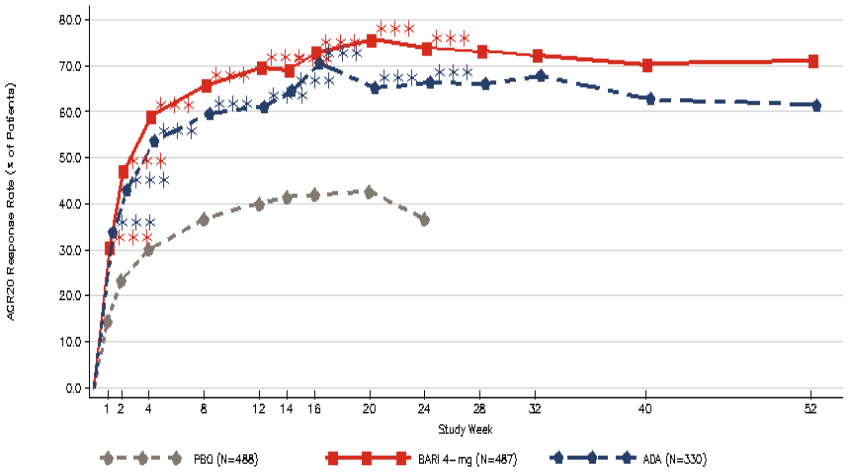
日本人集団での ACR50 改善率はバリシチニブ 4 mg 投与群が 47.3%、プラセボ投与群が 15.1%で、ACR70 改善率はバリシチニブ 4 mg 投与群が 16.1%、プラセボ投与群が 1.1%であり、全体集団と同様に、いずれもバリシチニブ 4 mg 投与群の改善率がプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

また、日本人集団での ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の経時推移はいずれもプラセボ投与群での改善率が最も低く、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群及びアダリムマブ投与群の改善率が高い傾向が見られ、その傾向は 52 週の試験期間を通じて維持された。これは、全体集団での経時推移と同様の傾向と考えられた。

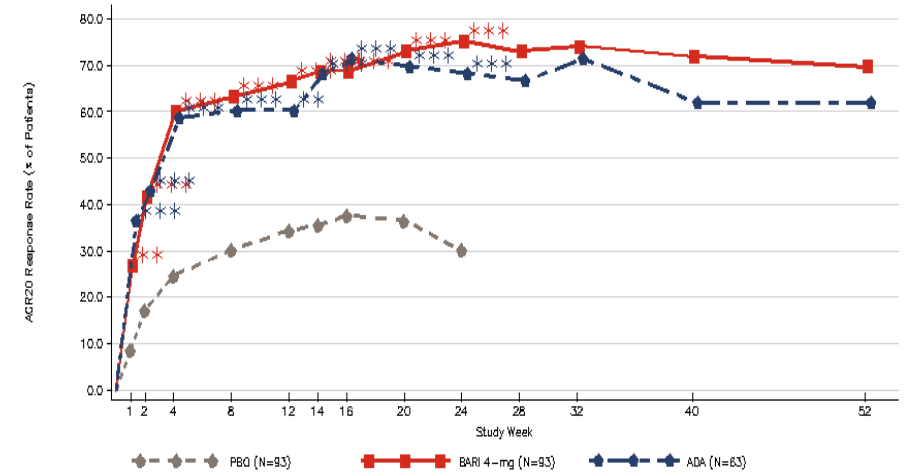
表 2.7.3.3-15 主要評価時点での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率：
（JADV 試験：全体集団、日本人集団、mITT）

	PBO	Bari4mg	ADA	Bari4mg vsPBO	ADA vs PBO	Bari4mg vs ADA
Overall :N	488	487	330	-	-	-
ACR 20 response, NRI, n(%)	196 (40.2)	339 (69.6)	202 (61.2)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	29.4	21.0	8.4
95% CI	-	-	-	23.5, 35.4	14.2, 27.9	1.7, 15.1
Japanese :N	93	93	63	-	-	-
ACR 20 response, NRI, n(%)	32 (34.4)	62 (66.7)	38 (60.3)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	32.3	25.9	6.3
95% CI	-	-	-	18.7, 45.9	10.4, 41.4	-9.1, 21.8
Overall :N	488	487	330	-	-	-
ACR 50 response, NRI, n(%)	82 (16.8)	219 (45.0)	115 (34.8)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	28.2	18.0	10.1
95% CI	-	-	-	22.6, 33.7	11.9, 24.2	3.3, 16.9
Japanese :N	93	93	63	-	-	-
ACR 50 response, NRI, n(%)	14 (15.1)	44 (47.3)	19 (30.2)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	32.3	15.1	17.2
95% CI	-	-	-	19.8, 44.7	1.6, 28.6	1.9, 32.4
Overall :N	488	487	330	-	-	-
ACR 70 response, NRI, n(%)	23 (4.7)	92 (18.9)	42 (12.7)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	14.2	8.0	6.2
95% CI	-	-	-	10.2, 18.1	4.0, 12.1	1.2, 11.2
Japanese :N	93	93	63	-	-	-
ACR 70 response, NRI, n(%)	1 (1.1)	15 (16.1)	15 (23.8)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	15.1	22.7	-7.7
95% CI	-	-	-	7.3, 22.8	12.0, 33.5	-20.6, 5.2

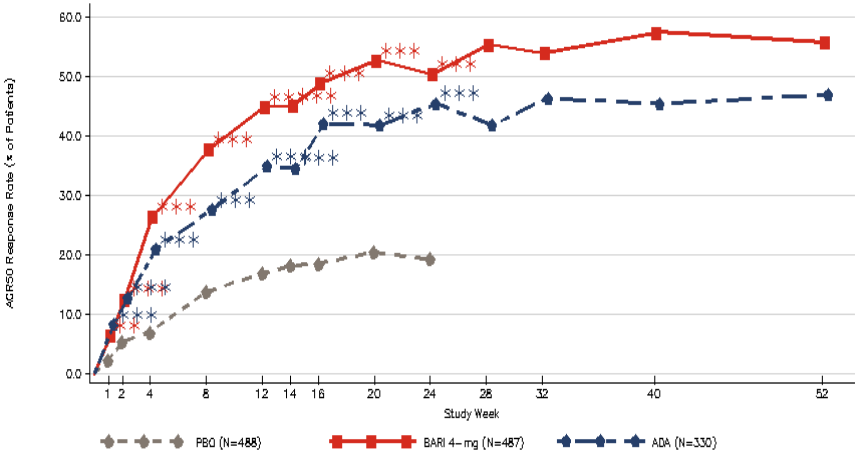
Source: t_acr20_nri_wk0to52, t_acr20_nri_wk0to52_jp, t_acr50_nri_wk0to52, t_acr50_nri_wk0to52_jp, t_acr70_nri_wk0to52, t_acr70_nri_wk0to52_jp



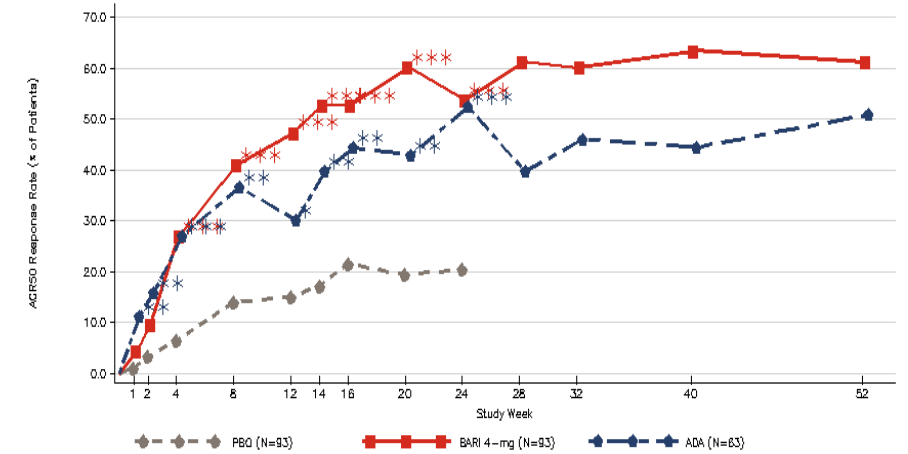
52 週後までの ACR20 改善率：全体集団



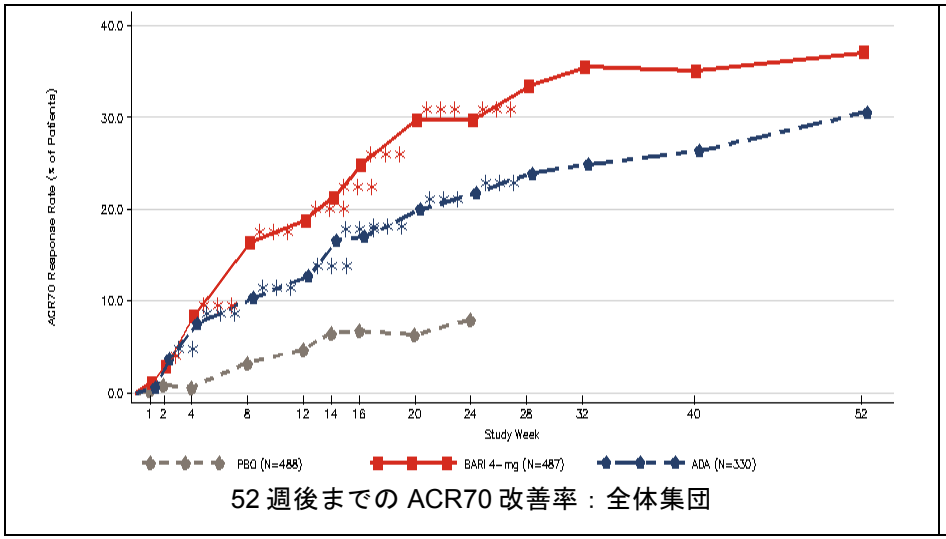
52 週後までの ACR20 改善率：日本人集団



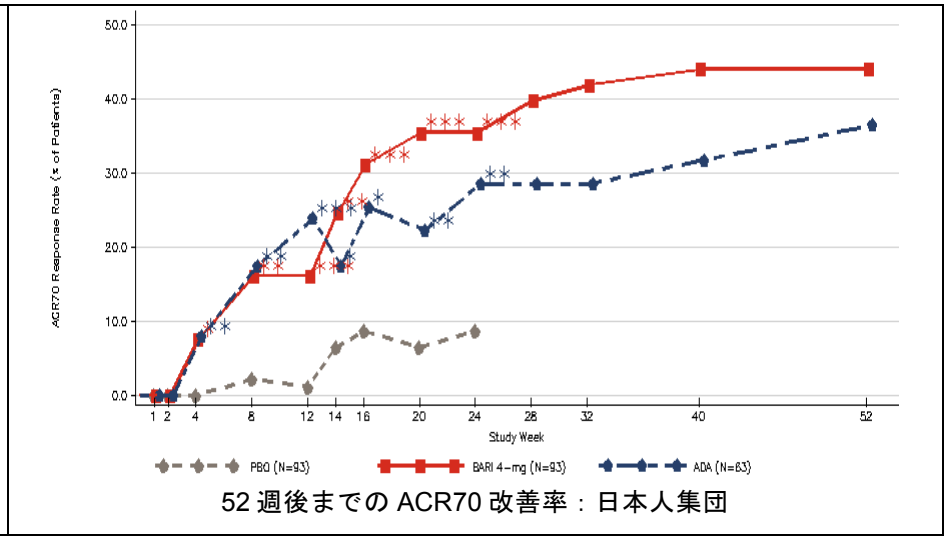
52 週後までの ACR50 改善率：全体集団



52 週後までの ACR50 改善率：日本人集団



52 週後までの ACR70 改善率：全体集団



52 週後までの ACR70 改善率：日本人集団

Abbreviations: ADA=adalimumab; Bari = baricitinib. Source: f_acr20_nri_wk0to52, f_acr20_nri_wk0to52_jp, f_acr50_nri_wk0to52, f_acr50_nri_wk0to52_jp, f_acr70_nri_wk0to52, f_acr70_nri_wk0to52_jp

図 2.7.3.3-7　全体集団及び日本人集団での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率の経時推移（JADV 試験）

2.7.3.3.3.1.2.2 主な副次評価項目

Gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した主な副次評価項目について、日本人集団と全体集団の結果の類似性を評価した。JADV 試験の主な副次評価項目の主要評価時点は、mTSS が 24 週時点であり、その他の項目の主要評価時点は 12 週時点であった。主要評価時点での主な副次評価項目の結果を表 2.7.3.3-16 に、主な副次評価項目の経時推移を図 2.7.3.3-8 に示す。

日本人集団における、24 週時点での mTSS のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（1.22）に比べバリシチニブ 4 mg 投与群（0.27）で増加量が小さく、その差（95%CI）は-0.95（-1.52、-0.38）であり、全体集団-0.49（-0.73、-0.25）と同様に、95%CI の上限が 0 を下回っていた。また、12 週時点での HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群での減少が大きく、その差は統計学的に有意であった。12 週時点での SDAI 寛解率はプラセボ投与群に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。これらは、いずれも全体集団の結果と同様であった。

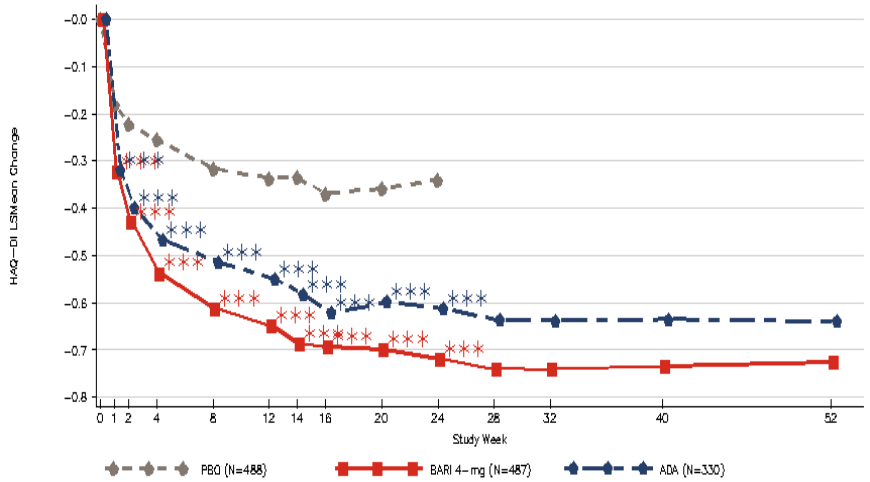
主な副次評価項目の経時推移からも、日本人集団でのプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の結果は、全体集団の結果と同様の傾向と考えられた。

表 2.7.3.3-16 主要評価時点での主な副次評価項目のまとめ

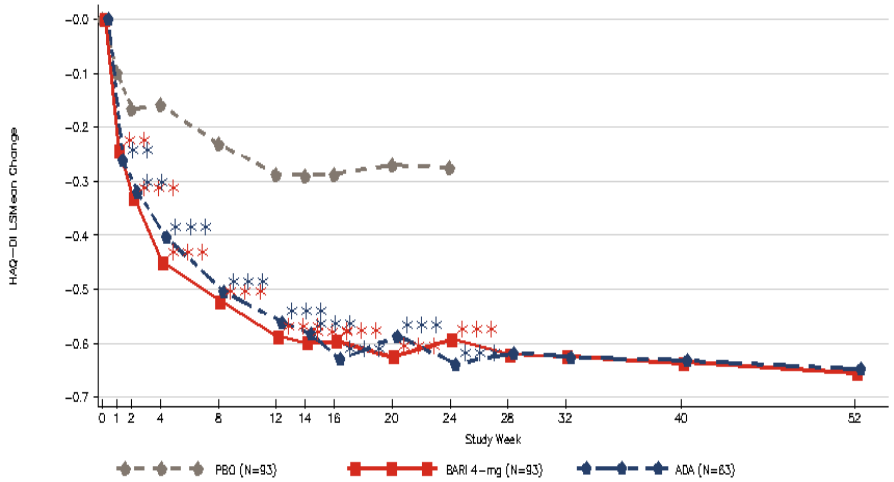
（JADV 試験：全体集団、日本人集団、mITT）

	PBO	Bari4mg	ADA	Bari4mg vsPBO	ADA vs PBO	Bari4mg vs ADA
mTSS: Change from Baseline using Linear Extrapolation at Week 24						
Overall						
N-obs	452	470	312	-	-	-
LS Mean	0.90	0.41	0.33	-	-	-
95% CI	0.70, 1.09	0.22, 0.60	0.11, 0.56	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.49	-0.56	0.07
95% CI	-	-	-	-0.73, -0.25	-0.83, -0.29	-0.19, 0.34
Japanese						
N-obs	90	91	61	-	-	-
LS Mean	1.22	0.27	-0.05	-	-	-
95% CI	0.80, 1.64	-0.15, 0.70	-0.56, 0.47	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.95	-1.27	0.32
95% CI	-	-	-	-1.52, -0.38	-1.91, -0.63	-0.32, 0.96
HAQ-DI: Change from Baseline Using mBOCF at Week 12						
Overall						
N	488	487	330	-	-	-
LS Mean	-0.34	-0.65	-0.55	-	-	-
95% CI	-0.39, -0.29	-0.70, -0.60	-0.61, -0.49	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.31	-0.21	-0.10
95% CI	-	-	-	-0.38, -0.25	-0.28, -0.14	-0.17, -0.03
Japanese						
N	93	93	63	-	-	-
LS Mean	-0.29	-0.59	-0.56	-	-	-
95% CI	-0.38, -0.19	-0.68, -0.49	-0.67, -0.45	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.30	-0.27	-0.03
95% CI	-	-	-	-0.43, -0.17	-0.42, -0.13	-0.17, 0.12
DAS28-hsCRP: Change from Baseline Using at mBOCF Week 12						
Overall						
N	488	487	330	-	-	-
LS Mean	-0.96	-2.19	-1.91	-	-	-
95% CI	-1.08, -0.85	-2.30, -2.08	-2.04, -1.78	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-1.23	-0.95	-0.28
95% CI	-	-	-	-1.37, -1.09	-1.11, -0.79	-0.44, -0.12
Japanese						
N	93	93	63	-	-	-
LS Mean	-0.81	-2.19	-2.03	-	-	-
95% CI	-1.04, -0.59	-2.42, -1.96	-2.30, -1.75	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-1.38	-1.21	-0.17
95% CI	-	-	-	-1.69, -1.07	-1.56, -0.87	-0.51, 0.18
SDAI <=3.3 Response Rate Using NRI at Week 12						
Overall						
N	488	487	330	-	-	-
SDAI<=3.3, NRI, n(%)	9 (1.8)	41 (8.4)	24 (7.3)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	6.6	5.4	1.1
95% CI	-	-	-	3.8, 9.3	2.4, 8.5	-2.6, 4.9
Japanese						
N	93	93	63	-	-	-
SDAI<=3.3, NRI, n(%)	1 (1.1)	12 (12.9)	8 (12.7)	-	-	-
Difference in response rate	-	-	-	11.8	11.6	0.2
95% CI	-	-	-	4.7, 19.0	3.1, 20.1	-10.5, 10.9

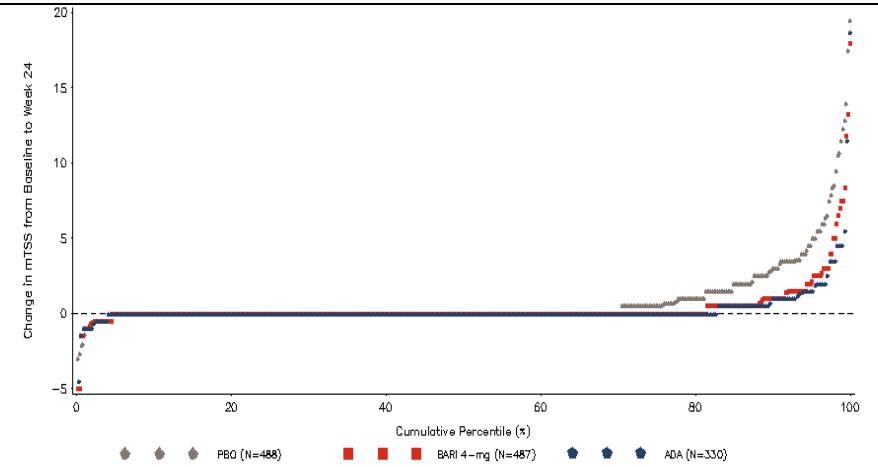
Source: t_mtss_chg_le_wk0to52, t_mtss_chg_le_wk0to52_jp, t_haq_chg_mbocf_wk0to52, t_haq_chg_mbocf_wk0to52_jp, t_das28crp_chg_mbocf_wk0to52, t_das28crp_chg_mbocf_wk0to52_jp, t_sdai_chg_mlocf_wk0to52, t_sdai_chg_mlocf_wk0to52_jp



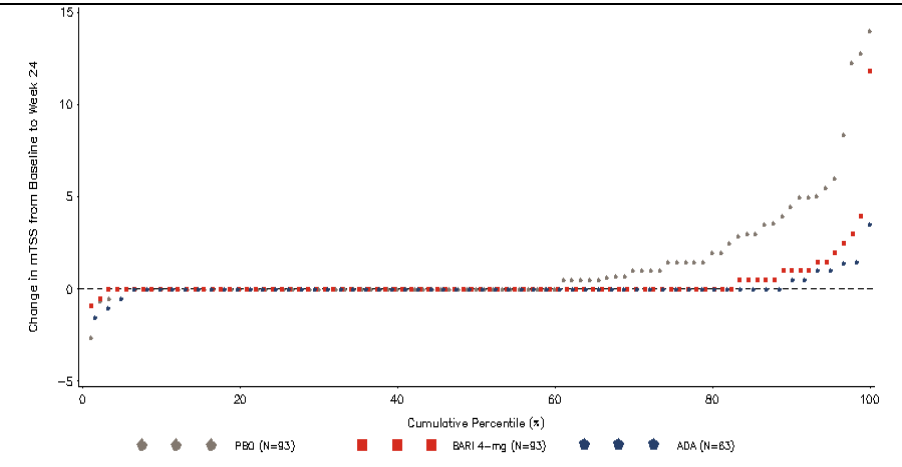
ベースラインからの HAQ-DI の変化量（mBOCF）：全体集団



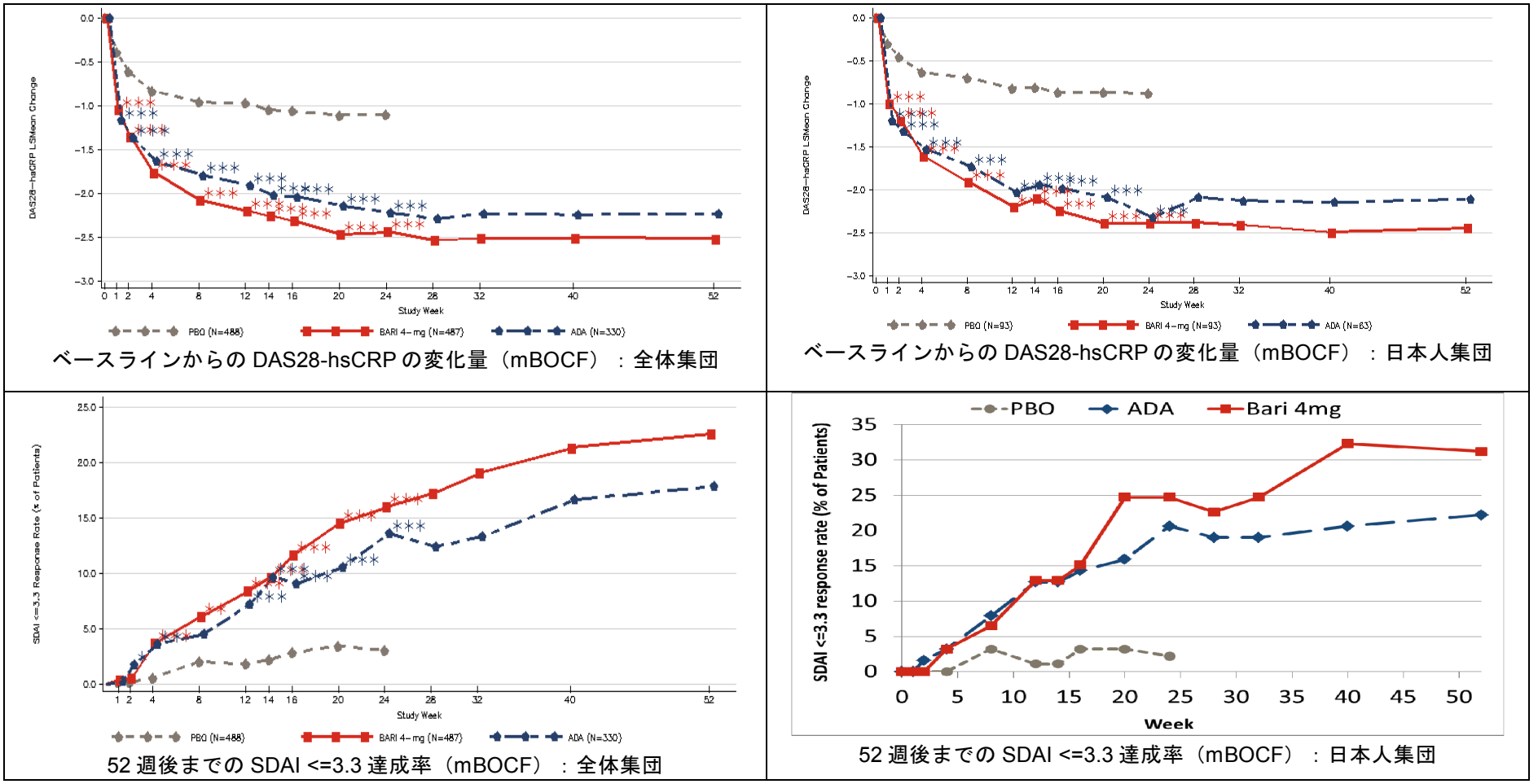
ベースラインからの HAQ-DI の変化量（mBOCF）：日本人集団



24 週時点でのベースラインからの mTSS の変化量に関する累積確率プロット：全体集団



24 週時点でのベースラインからの mTSS の変化量に関する累積確率プロット：日本人集団



Abbreviations: ADA=adalimumab; Bari = baricitinib. Source: f_haq_chg_mbocf_wk0to52, f_haq_chg_mbocf_wk0to52_jp, f_mtss_cpp_le_wk24, f_mtss_cpp_le_wk24_jp, f_das28crp_chg_mbocf_wk0to52, f_das28crp_chg_mbocf_wk0to52_jp, f_sdai_nri_wk0to52, t_sdai_chg_mlocf_wk0to52_jp

図 2.7.3.3-8　全体集団と日本人集団での主な副次評価項目の経時推移（JADV 試験）

JADV 試験では、ヘルスアウトカムの評価項目についても、Gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した。患者自身の評価により 12 週時点前の 7 日間に収集した、朝の関節のこわばりの持続時間の平均値、朝の関節のこわばりの重症度（NRS）の平均値、最もひどい疲労（NRS）の平均値、最も強い疼痛（NRS）の平均値について、ベースラインからの変化をプラセボと比較した。結果を表 2.7.3.3-17 に、評価時点前 7 日間の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-9 に示す。

12 週時点でのこれらのヘルスアウトカムの評価項目はいずれも、全体集団と同様に日本人集団でも、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群でベースラインからの減少が大きく、その差は統計学的に有意であった。

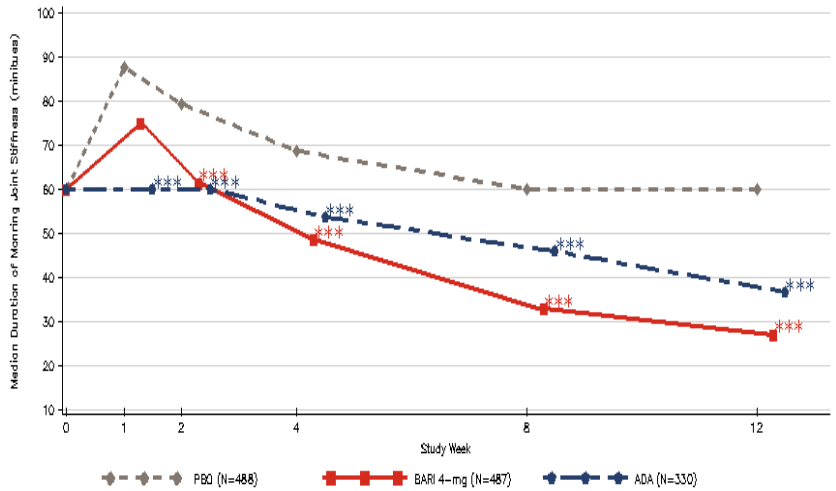
経時推移についても、日本人集団でのプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の結果は、全体集団の結果と同様の傾向と考えられた。

表 2.7.3.3-17 主要評価時点での主な副次評価項目（ヘルスアウトカム）のまとめ
（JADV 試験：全体集団、日本人集団、mITT）

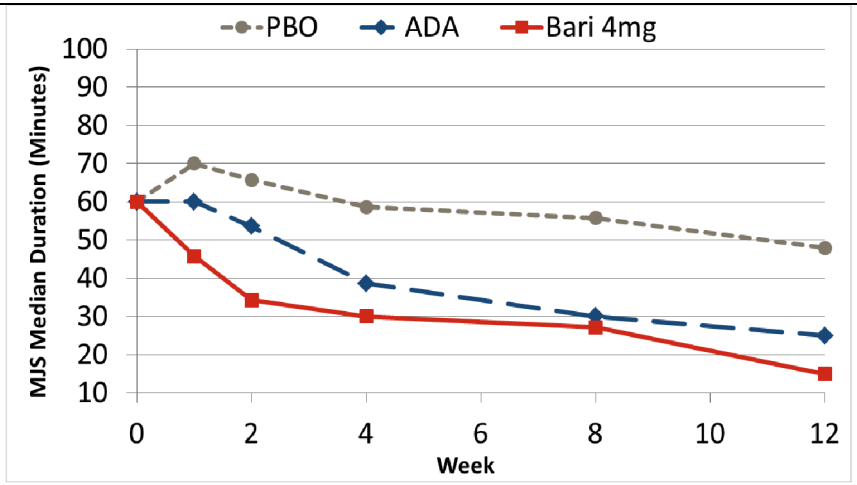
	PBO	Bari4mg	ADA	Bari4mg vsPBO	ADA vs PBO	Bari4mg vs ADA
Duration of Morning Joint Stiffness (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12 Using Non-Parametric Test						
Overall						
N-obs	479	479	323	-	-	-
Mean (SD) at baseline	129.4 (162.3)	132.1 (157.4)	138.0 (179.4)	-	-	-
Median at baseline	60.0	60.0	60.0	-	-	-
Mean (SD) at wk12	114.0 (146.5)	79.8 (139.2)	96.0 (147.8)	-	-	-
Median at wk12	60.0	27.1	36.6	-	-	-
95% CI of Median	60.0, 75.0	20.0, 30.0	30.0, 45.7	-	-	-
Median Difference	-	-	-	-20.0	-12.5	-4.3
95% CI	-	-	-	-28.6, -12.9	-21.2, -5.0	-10.3, 0.0
Japanese						
N-obs	93	91	61	-	-	-
Mean (SD) at baseline	106.0 (136.5)	93.6 (136.7)	137.7 (199.4)	-	-	-
Median at baseline	60.0	60.0	60.0	-	-	-
Mean (SD) at wk 12	95.0 (138.5)	75.4 (157.4)	101.2 (173.2)	-	-	-
Median at wk12	47.9	15.0	25.0	-	-	-
95% CI of Median	30.0, 77.1	8.6, 30.0	3.1, 60.0	-	-	-
Median Difference	-	-	-	-17.1	-9.3	-1.0
95% CI	-	-	-	-32.9, -5.0	-27.1, 0.0	-16.0, 2.0
Severity of Morning Joint Stiffness NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Using ANCOVA at 12week						
Overall						
N-obs	479	479	323	-	-	-
Mean (SD) at baseline	5.5 (2.2)	5.4 (2.2)	5.3 (2.3)	-	-	-
LS Mean at wk12	4.1	3.0	3.5	-	-	-
95% CI	3.9, 4.3	2.8, 3.2	3.2, 3.7	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-1.1	-0.6	-0.5
95% CI	-	-	-	-1.3, -0.8	-0.9, -0.3	-0.8, -0.2
Japanese						
N-obs	93	91	61	-	-	-
Mean (SD) at baseline	4.8 (2.2)	4.7 (2.2)	4.9 (2.5)	-	-	-
LS Mean at wk12	3.6	2.3	2.8	-	-	-
95% CI	3.2, 4.0	1.9, 2.7	2.3, 3.3	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-1.3	-0.8	-0.5
95% CI	-	-	-	-1.8, -0.8	-1.3, -0.2	-1.1, 0.1

	PBO	Bari4mg	ADA	Bari4mg vsPBO	ADA vs PBO	Bari4mg vs ADA
Worst Tiredness NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12 Using ANCOVA						
Overall						
N-obs	479	479	323	-	-	-
Mean (SD) at baseline	5.6 (2.2)	5.6 (2.2)	5.5 (2.2)	-	-	-
LS Mean at wk12	4.3	3.6	3.9	-	-	-
95% CI	4.1, 4.5	3.4, 3.8	3.6, 4.1	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-0.8	-0.5	-0.3
95% CI	-	-	-	-1.0, -0.5	-0.7, -0.2	-0.6, -0.0
Japanese						
N-obs	93	91	61	-	-	-
Mean (SD) at baseline	5.1 (2.3)	5.1 (2.3)	4.5 (2.2)	-	-	-
LS Mean at wk12	4.1	3.1	3.6	-	-	-
95% CI	3.7, 4.5	2.7, 3.5	3.1, 4.1	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-1.0	-0.5	-0.4
95% CI	-	-	-	-1.5, -0.4	-1.1, 0.1	-1.1, 0.2
Worst Joint Pain NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12 Using ANCOVA						
Overall						
N-obs	479	479	323	-	-	-
Mean (SD) at baseline	5.9 (2.1)	5.9 (2.1)	5.7 (2.2)	-	-	-
LS Mean at wk12	4.6	3.4	4.0	-	-	-
95% CI	4.4, 4.8	3.2, 3.6	3.8, 4.2	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-1.2	-0.5	-0.6
95% CI	-	-	-	-1.4, -0.9	-0.8, -0.3	-0.9, -0.4
Japanese						
N-obs	93	91	61	-	-	-
Mean (SD) at baseline	5.3 (2.3)	5.5 (2.0)	5.2 (2.2)	-	-	-
LS Mean at wk12	4.1	2.8	3.4	-	-	-
95% CI	3.7, 4.5	2.4, 3.3	2.9, 3.9	-	-	-
LS Mean Difference	-	-	-	-1.3	-0.7	-0.6
95% CI	-	-	-	-1.8, -0.7	-1.3, -0.1	-1.2, 0.0

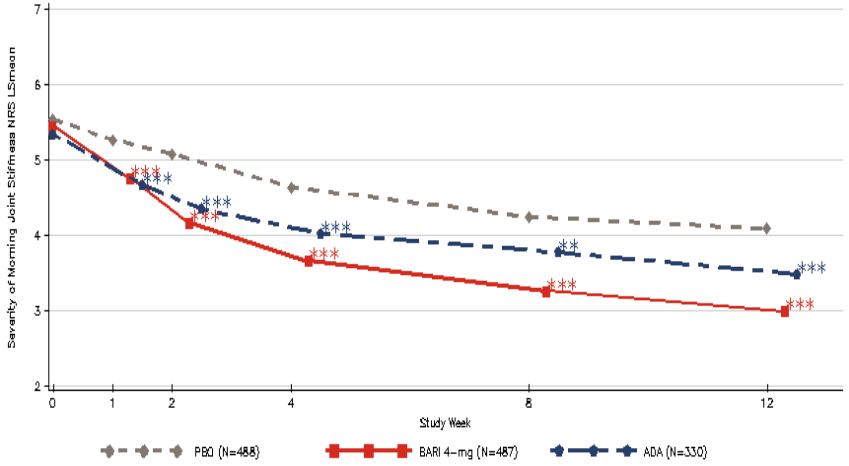
Source: t_mjsdur_avg_wk12, t_mjsdur_avg_wk12_jp, t_mjssev_avg_wk0to12, t_mjssev_avg_wk0to12_jp, t_wtired_avg_wk12, t_wtired_avg_wk12_jp, t_wpain_avg_wk0to12, t_wpain_avg_wk12_jp



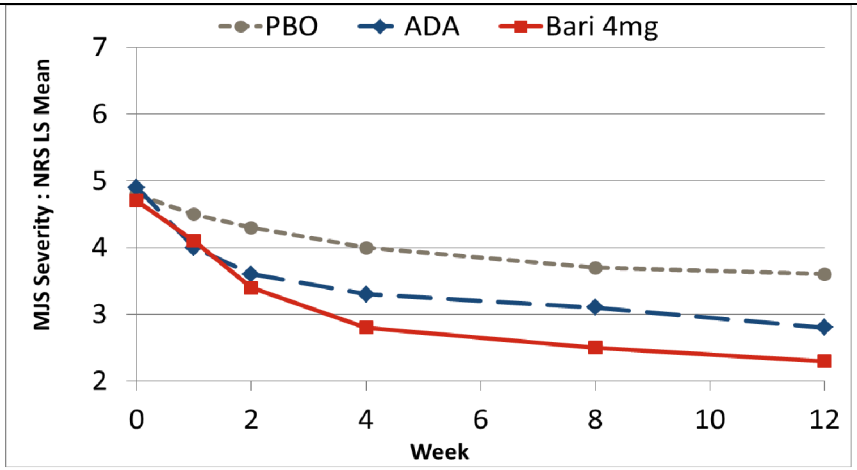
朝のこわばりの持続時間（7 日間の平均値）：全体集団



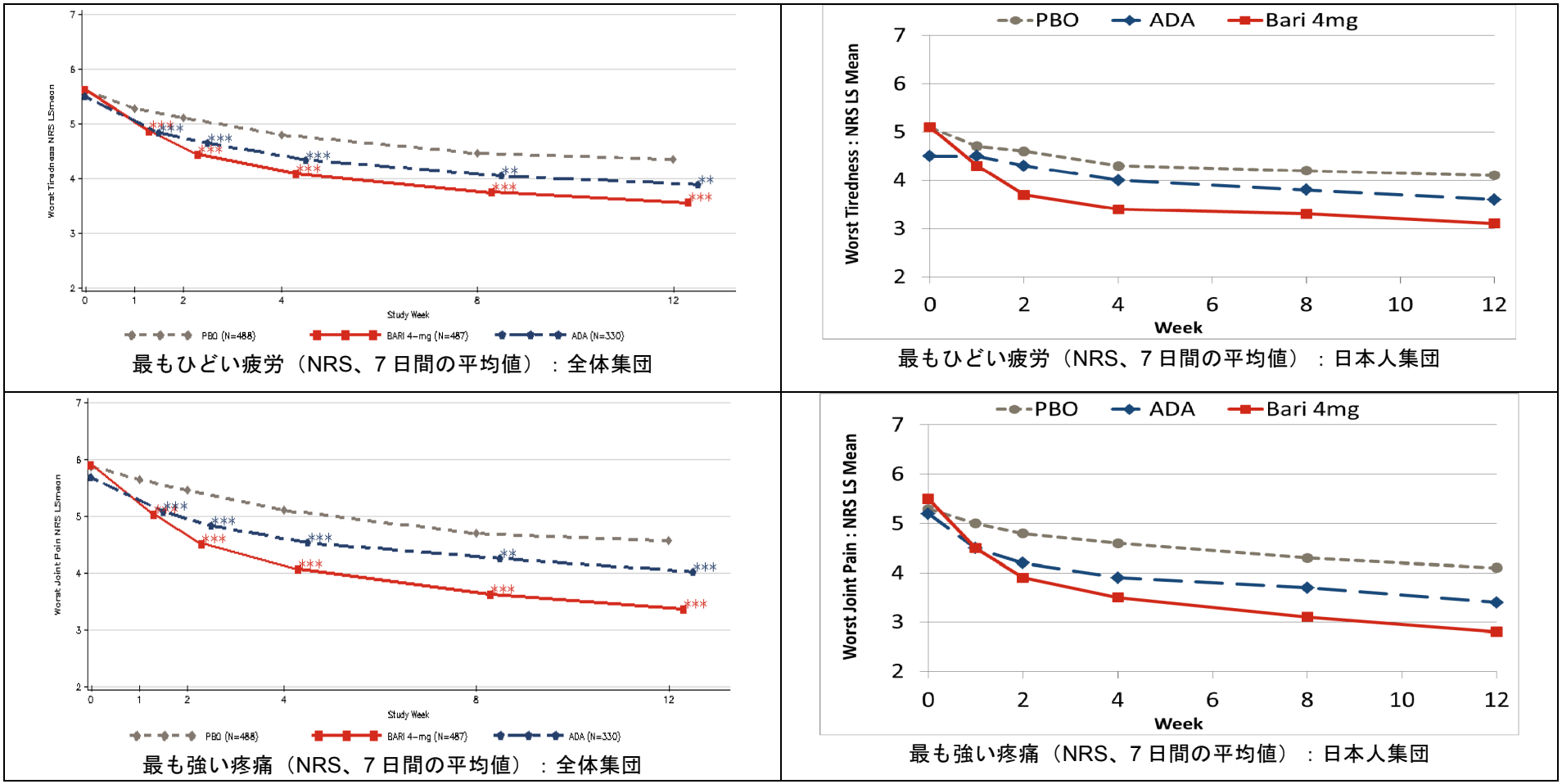
朝のこわばりの持続時間（7 日間の平均値）：日本人集団



朝のこわばりの重症度（NRS、7 日間の平均値）：全体集団



朝のこわばりの重症度（NRS、7 日間の平均値）：日本人集団



Abbreviations: PBO=placebo; ADA=adalimumab; Bari = baricitinib. Source: t_mjsdur_avg_wk0to12, t_mjsdur_avg_wk0to12_jp, t_mjssev_avg_wk0to12, t_mjssev_avg_wk0to12_jp, t_wtired_avg_wk0to12, t_wtired_avg_wk0to12_jp, t_wpain_avg_wk0to12, t_wpain_avg_wk0to12_jp

図 2.7.3.3-9　全体集団及び日本人集団での主な副次評価項目（ヘルスアウトカム）の経時推移（JADV 試験）

2.7.3.3.3.1.2.3 JADV 試験での日本人被験者の結果と全被験者の結果の比較

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目について、日本人集団の結果を全体集団の結果と比較した結果、日本人集団の結果は全体集団の結果と一貫していると考えられた。

ベースラインでの被験者背景や疾患特性では、日本人集団と全体集団で体重、疾患重症度などに若干の違いが見られた（第 2.7.3.3.1.1.1 項）。人口統計学的特性や疾患特性による部分集団解析の結果、層別因子（人口統計学的特性や疾患特性）と投与群との間に統計学的に有意な交互作用が散発的に見られたが臨床的に重要とは考えられず（第 2.7.3.3.3.2 項）、日本人集団と全体集団で見られた被験者背景や疾患特性の違いがバリシチニブの有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。

本国際共同治験における全体集団の結果を用いて、日本人での有効性の評価が可能と考えた。

2.7.3.3.3.1.3 JADX 試験及び JADW 試験での日本人被験者の結果と全被験者の結果比較

JADX 試験及び JADW 試験では日本人被験者数が限定されていたことから、主要評価項目である ACR20 改善率並びに副次評価項目である ACR50 改善率及び ACR70 改善率を用いて日本人集団の結果を全体集団の結果と比較した。主要評価時点（12 週時点）での ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率を、試験ごとに表 2.7.3.3-18 及び表 2.7.3.3-19 に示す。また、ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の経時推移を試験ごとに図 2.7.3.3-10 及び図 2.7.3.3-11 に示す。

JADX 試験の日本人集団での ACR20 改善率は、主要評価時点を含め試験期間を通じてバリシチニブ 4 mg 投与群で最も高く、プラセボ投与群で最も低かった。また、プラセボ投与群と比較したバリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群の ACR20 改善率の高値は 24 週間の試験期間を通じて維持された。ACR50 改善率及び ACR70 改善率も概ね同様の傾向であった。

JADW 試験の日本人集団での ACR20 改善率は、プラセボ投与群で 2 週後から 24 週後まで最も低い達成率であった。ACR50 改善率及び ACR70 改善率も概ね同様の傾向が見られた。

JADX 試験及び JADW 試験での日本人被験者数は、それぞれ 21 例及び 20 例で各投与群 6～8 例と限定されていたが、日本人集団における傾向はそれぞれの試験での全体集団の結果と明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.3.3-18 主要評価時点での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率
（JADX 試験：全体集団、日本人集団、mITT）

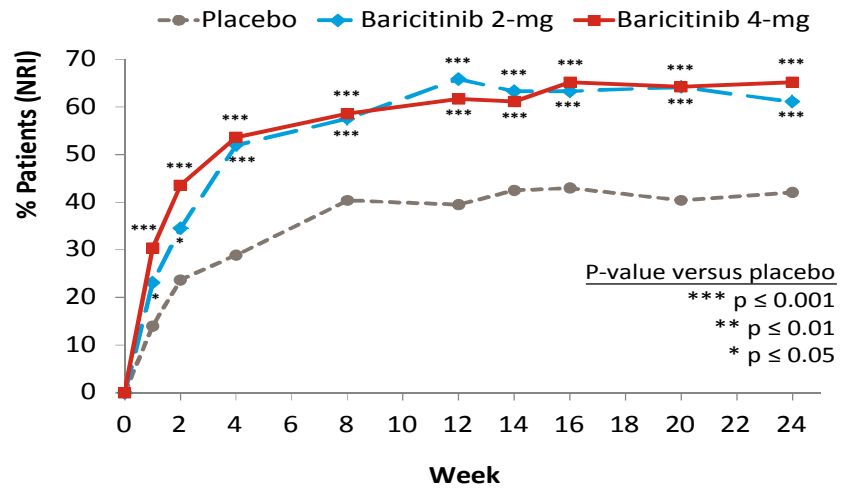
	PBO	Bari2mg	Bari4mg	Bari2mgvsPBO	Bari4mgvsPBO
Overall					
N	228	229	227	-	-
ACR 20 response, NRI, n(%)	90 (39.5)	151 (65.9)	140 (61.7)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	26.5	22.2
95% CI	-	-	-	17.6, 35.3	13.2, 31.2
ACR 50 response, NRI, n(%)	29 (12.7)	77 (33.6)	76 (33.5)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	20.9	20.8
95% CI	-	-	-	13.4, 28.4	13.3, 28.3
ACR 70 response, NRI, n(%)	7 (3.1)	41 (17.9)	41 (18.1)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	14.8	15.0
95% CI	-	-	-	9.4, 20.3	9.5, 20.5
Japanese					
N	8	6	7	-	-
ACR 20 response, NRI, n(%)	4 (50.0)	5 (83.3)	7 (100)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	33.3	50.0
95% CI	-	-	-	-12.4, 79.0	15.4, 84.6
ACR 50 response, NRI, n(%)	2 (25.0)	5 (83.3)	6 (85.7)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	58.3	60.7
95% CI	-	-	-	16.0, 100.0	21.1, 100.0
ACR 70 response, NRI, n(%)	0	3 (50.0)	6 (85.7)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	50.0	85.7
95% CI	-	-	-	10.0, 90.0	59.8, 100.0

Source: t_acr20_nri_wk0to24, t_acr20_nri_wk0to24_jp, t_acr50_nri_wk0to24, t_acr50_nri_wk0to24_jp, t_acr70_nri_wk0to24, t_acr70_nri_wk0to24_jp

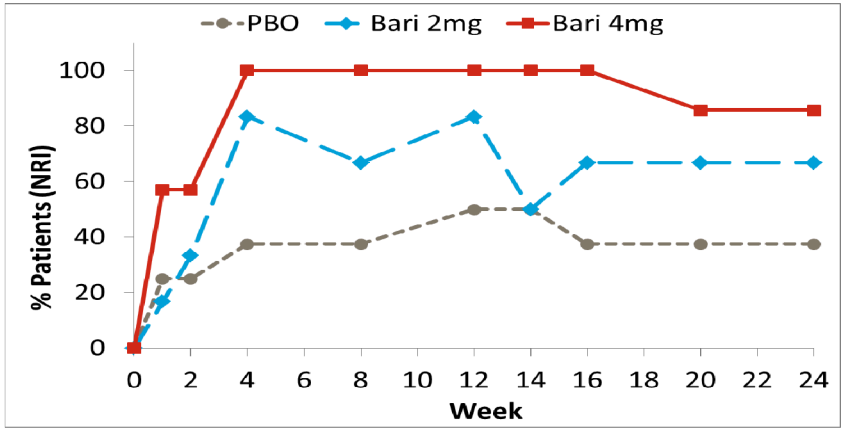
表 2.7.3.3-19 主要評価時点での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率
（JADW 試験：全体集団、日本人集団、mITT）

	PBO	Bari2mg	Bari4mg	Bari2mgvsPBO	Bari4mgvsPBO
Overall					
N	176	174	177	-	-
ACR 20 response, NRI, n(%)	48 (27.3)	85 (48.9)	98 (55.4)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	21.6	28.1
95% CI	-	-	-	11.7, 31.5	18.2, 37.9
ACR 50 response, NRI, n(%)	14 (8.0)	35 (20.1)	50 (28.2)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	12.2	20.3
95% CI	-	-	-	5.0, 19.3	12.5, 28.0
ACR 70 response, NRI, n(%)	4 (2.3)	22 (12.6)	20 (11.3)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	10.4	9.0
95% CI	-	-	-	5.0, 15.8	3.9, 14.2
Japanese					
N	6	6	8	-	-
ACR 20 response, NRI, n(%)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (75.0)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	0.0	25.0
95% CI	-	-	-	-56.6, 56.6	-25.0, 75.0
ACR 50 response, NRI, n(%)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (37.5)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	33.3	20.8
95% CI	-	-	-	-16.6, 83.2	-24.1, 65.7
ACR 70 response, NRI, n(%)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (25.0)	-	-
Difference in response rate	-	-	-	16.7	8.3
95% CI	-	-	-	-31.4, 64.7	-34.0, 50.6

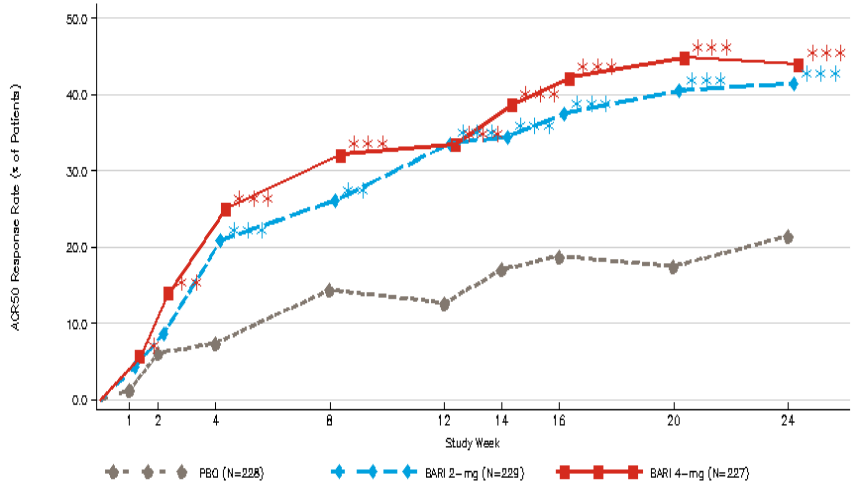
Source: t_acr20_nri_wk0to24, t_acr20_nri_wk0to24_jp, t_acr50_nri_wk0to24, t_acr50_nri_wk0to24_jp, t_acr70_nri_wk0to24, t_acr70_nri_wk0to24_jp



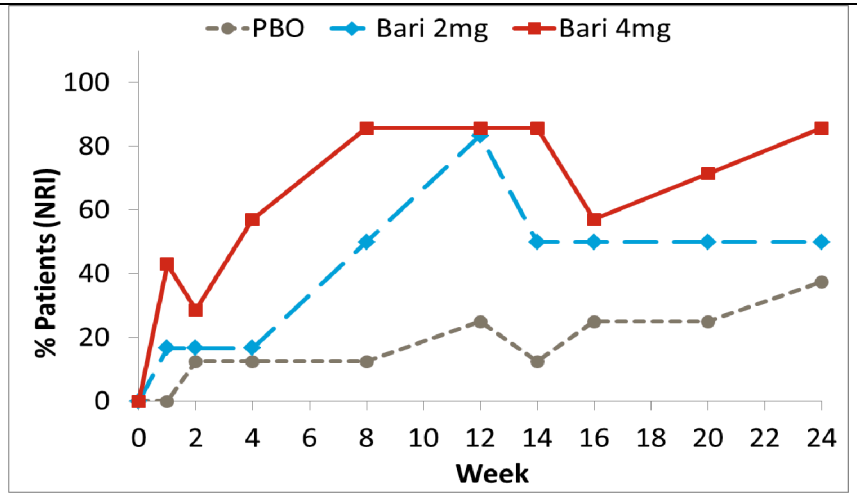
24 週までの ACR20 改善率：全体集団



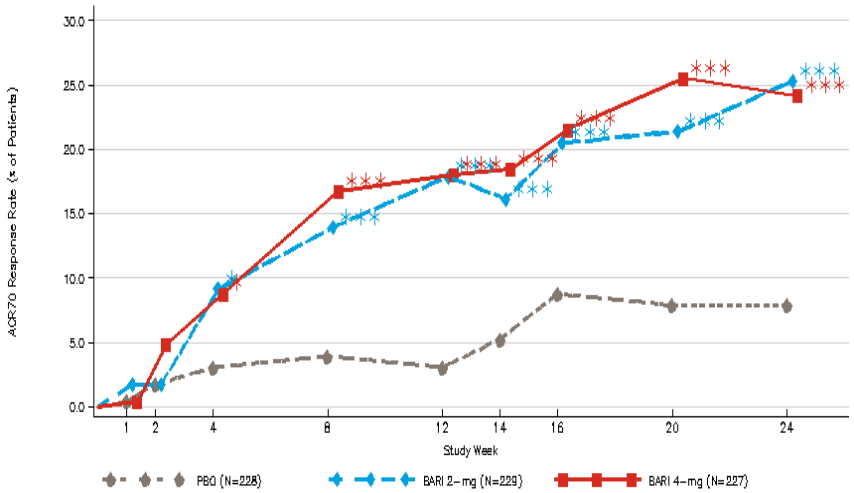
24 週までの ACR20 改善率：日本人集団



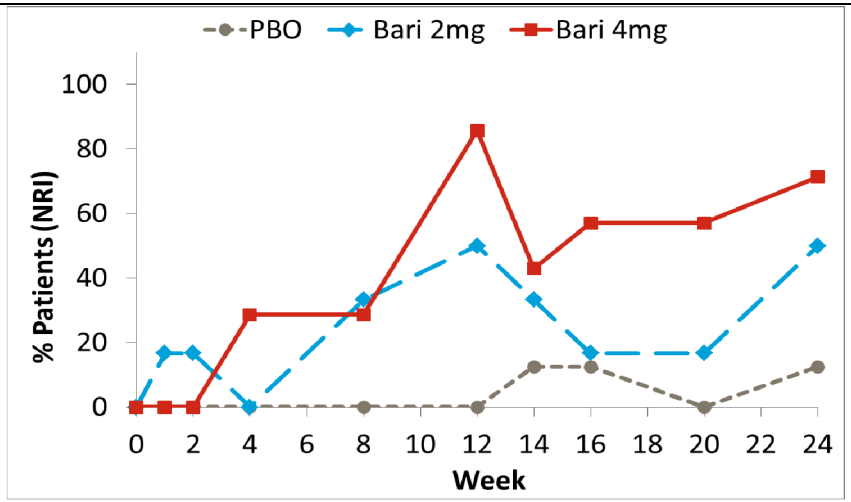
24 週までの ACR50 改善率：全体集団



24 週までの ACR50 改善率：日本人集団



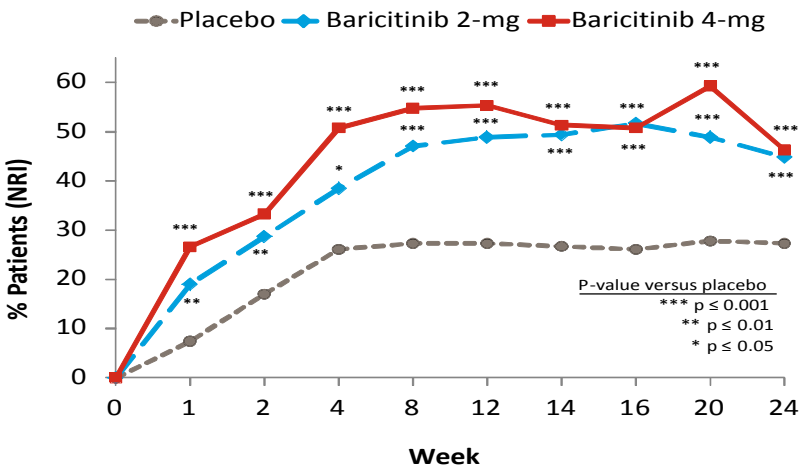
24 週までの ACR70 改善率：全体集団



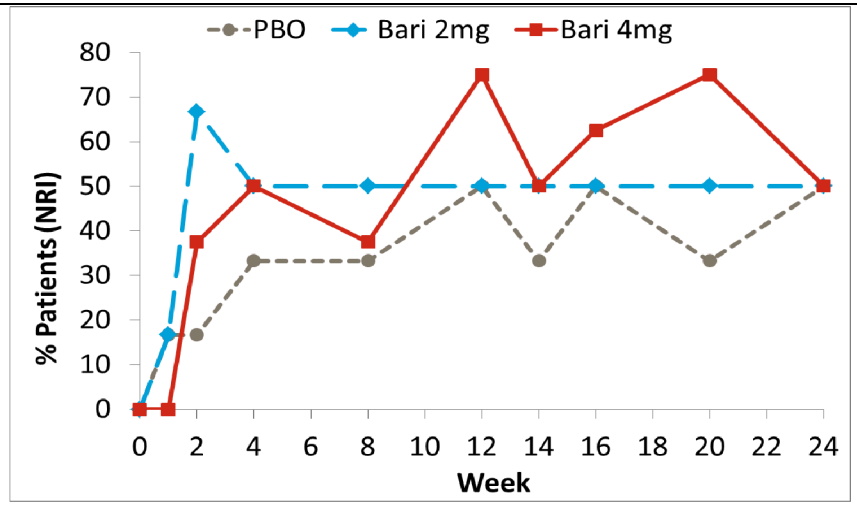
24 週までの ACR70 改善率：日本人集団

Abbreviations: PBO=placebo; Bari = baricitinib,
Source: t_acr20_nri_wk0to24, t_acr20_nri_wk0to24_jp, f_acr50_nri_wk0to24, t_acr50_nri_wk0to24_jp, f_acr70_nri_wk0to24, f_acr70_nri_wk0to24_jp

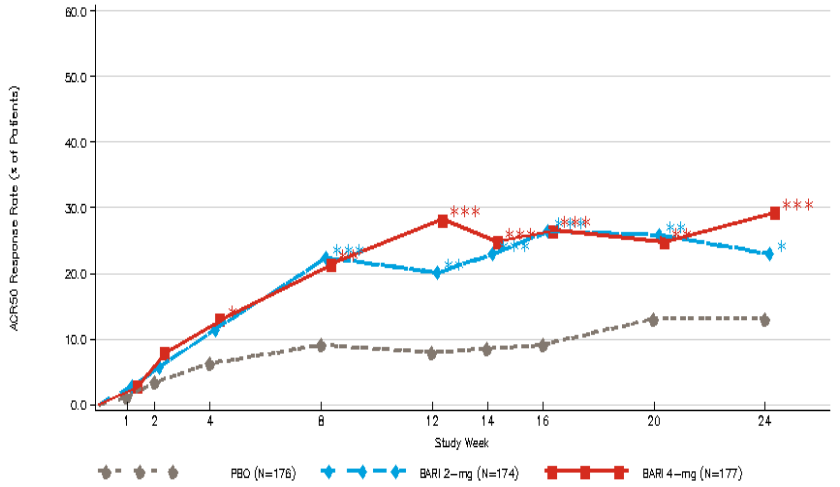
図 2.7.3.3-10　全体集団及び日本人集団での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率の経時推移（JADX 試験）



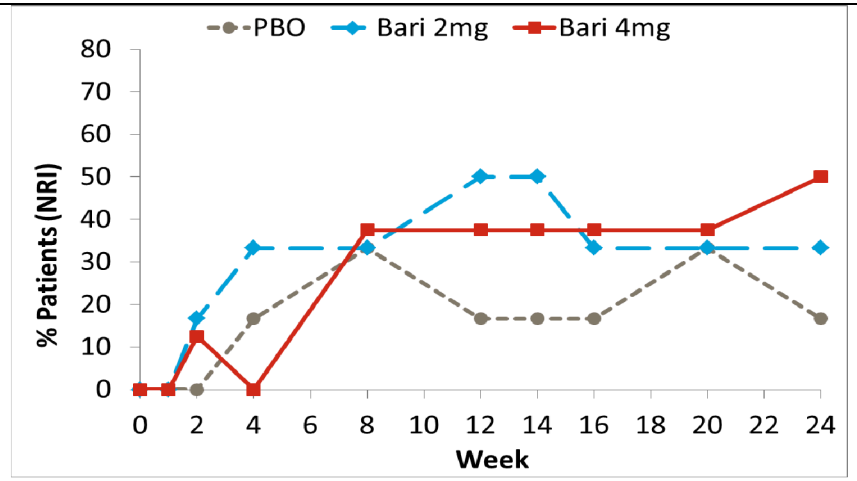
24 週までの ACR20 改善率：全体集団



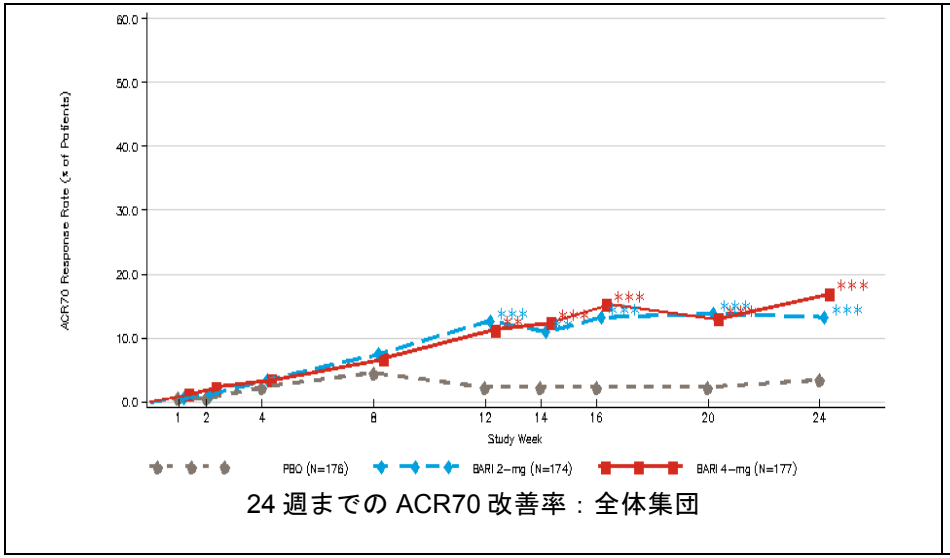
24 週までの ACR20 改善率：日本人集団



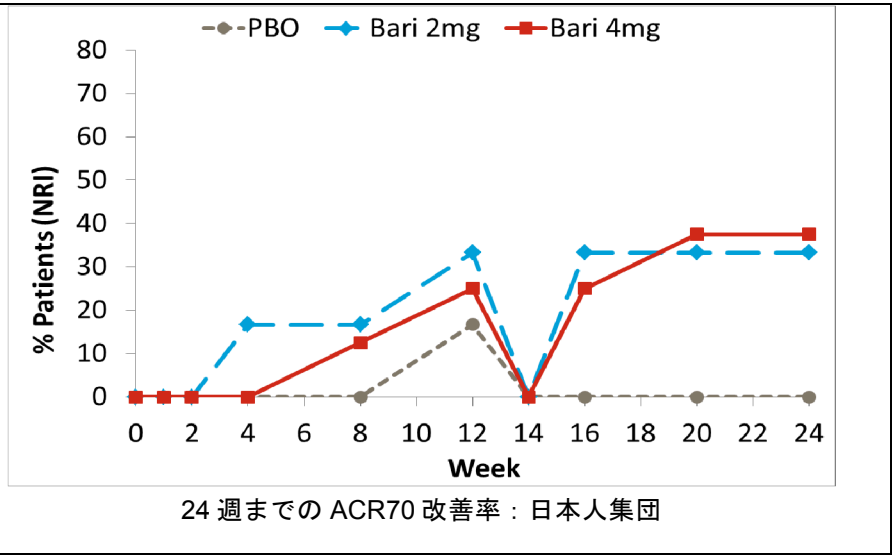
24 週までの ACR50 改善率：全体集団



24 週までの ACR50 改善率：日本人集団



24 週までの ACR70 改善率：全体集団



24 週までの ACR70 改善率：日本人集団

Abbreviations: PBO=placebo; Bari = baricitinib
Source: t_acr20_nri_wk0to24, t_acr20_nri_wk0to24_jp, f_acr50_nri_wk0to24, t_acr50_nri_wk0to24_jp, f_acr70_nri_wk0to24, t_acr70_nri_wk0to24_jp

図 2.7.3.3-11　全体集団及び日本人集団での ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率の経時推移（JADW 試験）

2.7.3.3.3.2 併合解析を用いた部分集団解析

ベースラインでの人口統計学的特性や疾患特性の違いによる有効性への影響を評価するため、以下の層別因子を選択し部分集団解析を実施した。

選択した層別因子は以下のとおりである。

人口統計学的特性：性別、年齢、体重、体格指数（Body Mass Index：BMI）、人種、腎機能、地域

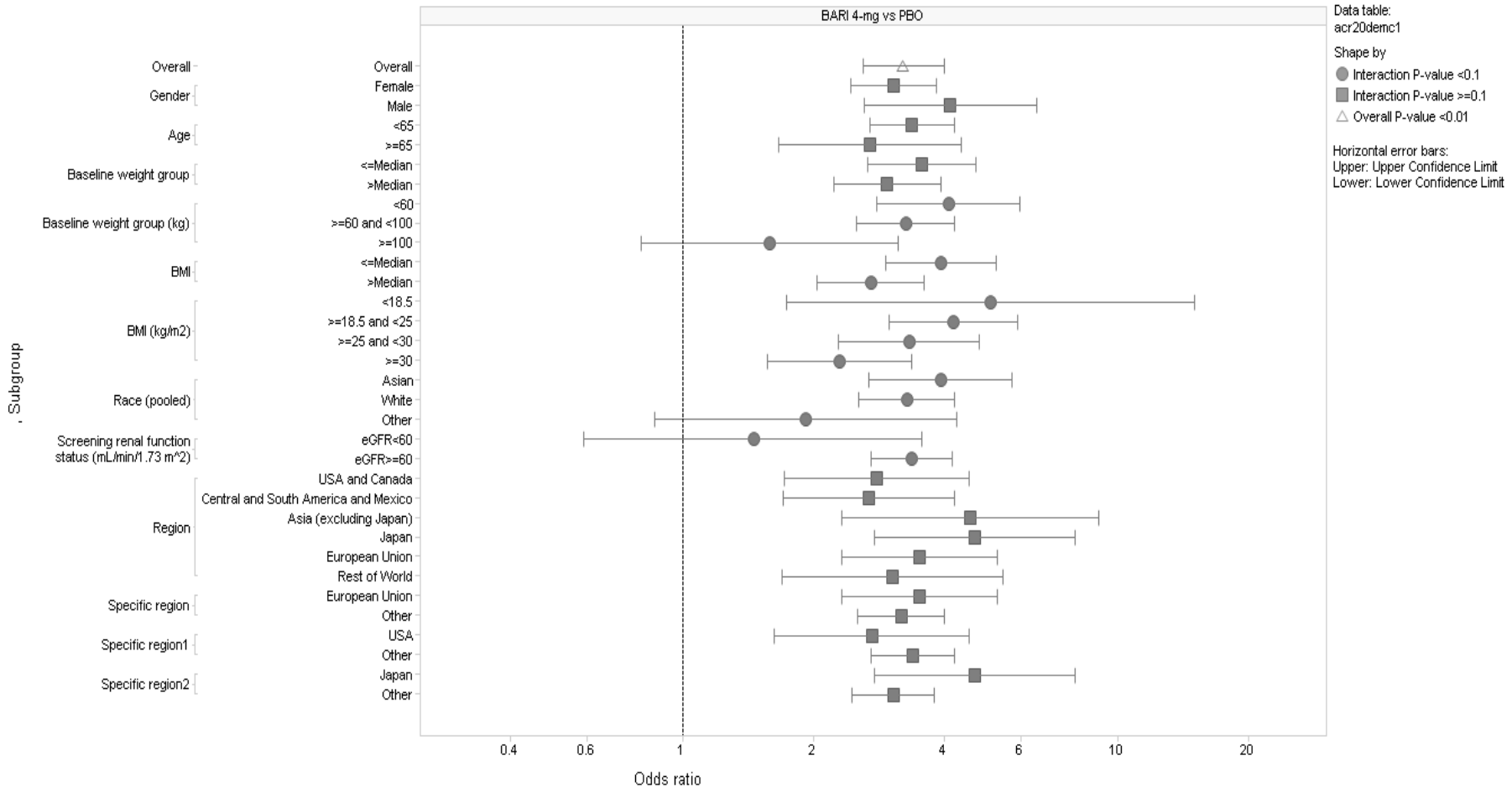
疾患特性：RA 診断後の年数、DAS28-hsCRP、RF/ACPA の状態、前治療 cDMARD の種類、前治療 cDMARD の数、cDMARD の併用の有無、ステロイドの併用の有無

cDMARD に効果不十分な RA 患者を対象として、プラセボ投与群＋バリシチニブ 4 mg 投与群を含む、主要評価時点が 12 週時点の第 II 相試験及び第 III 相試験 5 試験（JADC、JADA、JADN、JADV、JADX 試験）を併合し、部分集団解析に用いた。12 週時点の ACR20 改善率、ACR50 改善率、DAS28-hsCRP≦3.2 を達成した被験者の割合、並びに HAQ-DI 及び mTSS のベースラインからの変化量を用いて評価した。

ACR20 改善率のプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を用いた、ベースラインの人口統計学的特性別による部分集団解析の結果を図 2.7.3.3-12 に、疾患特性別による部分集団解析の結果を図 2.7.3.3-13 に、主な層別因子による 12 週時点の ACR20 改善率、DAS28-hsCRP、HAQ-DI の部分集団解析結果の要約を表 2.7.3.6-13 に示す。また、DAS28-hsCRP のオッズ比及び HAQ-DI の投与群間差を用いたベースラインの人口統計学的特性別による部分集団解析の結果を図 2.7.3.6-9 及び図 2.7.3.6-10 に、DAS28-hsCRP 及び HAQ-DI のベースラインの疾患特性別による部分集団解析の結果を図 2.7.3.6-11 及び図 2.7.3.6-12 に示す。

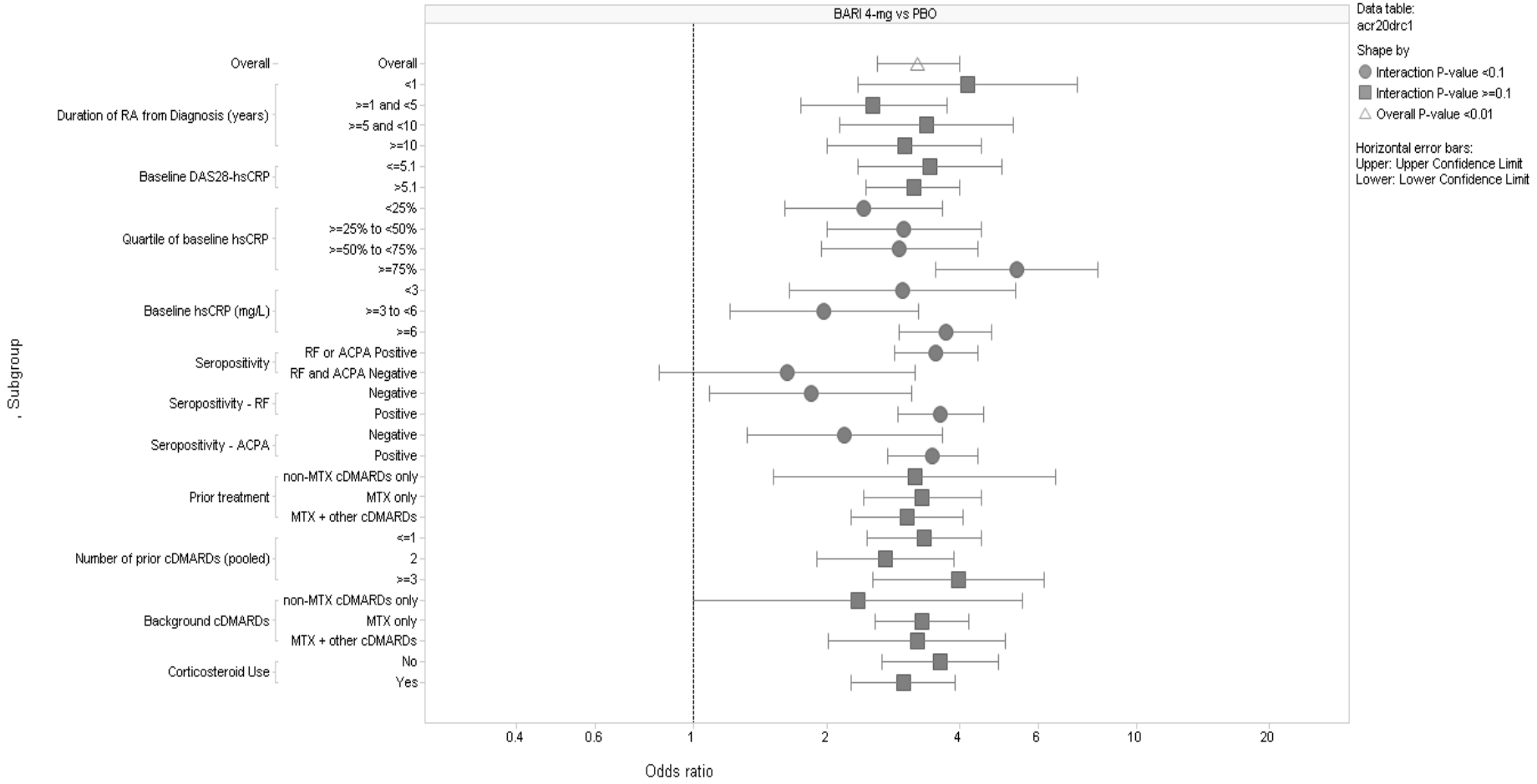
検討したいずれの有効性の評価項目でも、統計学的に有意な層別因子と投与群の交互作用が散発的に観察された。人口統計学的特性では、ベースラインの体重及び BMI（体重及び BMI の数値が小さい部分集団で効果がより大きい）及び人種（アジア人で効果がより大きい）などで有効性の評価項目で有意な交互作用が認められた。また、疾患特性では、血清中の ACPA や RF の有無別の部分集団間で、統計学的に有意な交互作用が認められた（ACPA 又は RF 陽性患者で効果が大きい）。しかし、いずれの部分集団でもプラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群の有効性が見られ、臨床的に問題となる交互作用はないと考えられた。

日本人集団では全体集団に比べ、ベースラインの体重が低い、DAS28 の値が低い等の傾向が見られた（第 2.7.3.3.1.2.1 項）。体重の部分集団解析結果については、体重 100 kg 以上の部分集団で他の部分集団に比べて効果が小さかったが、日本人集団の有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。また、DAS28-hsCRP の 5.1 以下、5.1 超の部分集団間で統計学的に有意な交互作用は認められず、DAS28-hsCRP の低値が日本人の有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。



Source: f_acr20_wk12_subdemc_p23ci1.

図 2.7.3.3-12　12 週時点の ACR20 改善率の人口統計学的特性別の部分集団解析：各部分集団でのバリシチニブ 4 mg 投与群のプラセボ投与群に対するオッズ比及び 95%信頼区間（JADC、JADA、JADN、JADV、JADX 試験の併合解析）



Source: f_acr20_wk12_subdrc_p23ci1.

図 2.7.3.3-13　12 週時点の ACR20 改善率の疾患特性別の部分集団解析：各部分集団でのバリシチニブ 4 mg 投与群のプラセボ投与群に対するオッズ比及び 95%信頼区間（JADC、JADA、JADN、JADV、JADX 試験の併合解析）

2.7.3.3.3.3 治験薬を単独投与した JADX 試験の部分集団

JADX 試験では、cDMARD に対して効果不十分又は忍容性がない被験者を対象としており、過去に cDMARD による治療経験があるものの試験期間中に cDMARD を併用しておらず、結果的に治験薬を単独投与した被験者は、バリシチニブ投与群 31 例（2 mg 投与群 18 例、4 mg 投与群 13 例）、プラセボ投与群 17 例であった。これら治験薬を単独投与した cDMARD で効果不十分な被験者集団の、12 週時点及び 24 週時点での ACR20 改善率を評価した。

少数例での事後解析の結果であるが、プラセボ又はバリシチニブを単独投与された被験者集団の 12 週時点での ACR20 改善率は、プラセボ投与群 11.8%（2/17 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 61.1%（11/18 例）、4 mg 投与群 53.8%（7/13 例）、24 週時点での ACR20 改善率は、プラセボ投与群 11.8%（2/17 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 50.0%（9/18 例）、4 mg 投与群 53.8%（7/13 例）であり、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも、$p<0.05$）。

この部分集団の結果は、cDMARD で効果不十分な被験者集団の多くが他の cDMARD を併用投与していた全体集団での結果と同様であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法用量

バリシチニブの推奨用法用量（案）を以下に記載する。

＜用法用量（案）＞

通常、成人にはバリシチニブとして 1 回 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。

推奨用法用量の設定根拠となった有効性及び安全性並びに薬物動態の結果の概要を以下に記載する。

2.7.3.4.2 第 III 相試験で用いた用法用量の設定根拠

2.7.3.4.2.1 第 I 相試験の結果

外国人を対象に実施した単回投与試験である I4V-MC-JADF 試験（JADF 試験）、反復投与試験である I4V-MC-JADE 試験（JADE 試験）、及び日本人を対象に実施した単回投与及び反復投与試験である I4V-JE-JADM 試験（JADM 試験）で薬物動態を評価した結果、外国人と日本人の薬物動態に明らかな差は認められなかった（第 2.7.2.3.1.9.4.1 項）。

第 I 相試験の結果及び第 IIa 相試験である JADC 試験の結果を基に、日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、先に実施されていた外国での第 IIb 相試験（JADA 試験）と同様に、プラセボ対照二重盲検投与期の用量としてバリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg の 1 日 1 回投与を設定した。

2.7.3.4.2.2 第 II 相試験の結果

外国人を対象に実施した第 IIa 相試験である JADC 試験では、生物学的製剤を含む DMARD に対し効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブ 4、7、10 mg を 12 週間 1 日 1 回投与しプラセボと比較した。有効性の主要評価項目である 12 週時の ACR20 改善率（LOCF）は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群と同程度であり、統計学的に有意な用量依存性は認められなかった（Cochran-Armitage 傾向検定、p=0.0619）。一方、有害事象の発現例及び有害事象による中止例の割合は、10 mg 投与群で最も高かった。また、ヘモグロビン（平均値）は、ベースラインからの用量依存的な減少（約 2%～8%）を示した（第 2.7.6.3.3 項）。

外国人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADA 試験では、MTX を併用している活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した。主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群（42%）と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合投与群（76%）で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。ベイズの用量反応モデルを適用して投与 12 週時の ACR20 改善率を評価した。各投与群での真の改善率がプラセボでの真の改善率に優る事後確率が、85%を超える場合を「有意」な差として事前に定義した。投与 12 週時の ACR20 改善率

がプラセボ投与群と比べて 20%を超えて優っている確率は、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では 95%を超えたが、1 mg 投与群及び 2 mg 投与群では 20%未満であった。

バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群でも、種々の有効性評価項目で、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意な差が認められたが、寛解率や核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）を用いた骨炎及び関節破壊の評価項目では、2 mg 投与群でプラセボ投与群との差が見られなかった。バリシチニブ 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群ではより一貫した結果が得られ、より速い時点から有効性が確認された。バリシチニブ 8 mg 投与群で観察された有効性は 4 mg 投与群と同程度であった。

投与 12 週時までの有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 46%、バリシチニブ 1 mg 投与群 41%、2 mg 投与群 46%、4 mg 投与群 42%、8 mg 投与群 52%であり、8 mg 投与群で発現割合が最も高かった。また、ヘモグロビン（平均値）には用量依存的な減少が認められ、8 mg 投与群ではベースラインの 12.72 g/dL から 12 週時点に 12.20 g/dL に統計学的に有意な低下が認められた。

本試験では、12 週間のプラセボ対照二重盲検投与期（Part A）を完了した被験者を対象に、バリシチニブ 2 mg 1 日 2 回投与と 4 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を比較した。その結果、1 日 1 回投与を上回る 1 日 2 回投与の有用性は得られなかった（第 2.7.6.3.2 項）。

日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、MTX で効果不十分な日本人活動性 RA 患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した。主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群（31%）と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合群（77%）で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。12 週時の ACR20/50/70 改善率は、すべてのバリシチニブ投与群で、プラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。

種々の有効性評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群と比べ一貫した有効性が認められた。バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群でも多くの有効性評価項目で効果が認められた。しかし、ACR 改善率、ACR コアセットの圧痛関節数（68 関節数）及び腫脹関節数（66 関節数）に関しては、バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群と比べて、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群で早期から改善を示した。また、身体機能を評価した HAQ-DI の変化量では、統計学的に有意な用量反応性が認められ、4 mg 投与群での減少が大きかった。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与群（53%）、バリシチニブ 1 mg 投与群（46%）、2 mg 投与群（50%）、4 mg 投与群（54%）に比べて、8 mg 投与群（75%）で高かった（第 2.7.6.3.1 項）。

JADN 試験と JADA 試験での薬物動態を比較した結果、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者にバリシチニブを反復投与したときの薬物動態パラメータに顕著な違いは認められなかった（第 2.7.2.3.1.9.4.1 項）。

以上、JADC 試験及び JADA 試験の結果、4 mg 以上の用量では有効性の発現に大きな違いが見られなかったこと、高用量では高い有害事象の発現割合やヘモグロビン値の減少が認められたこと、1 日 1 回投与を上回る 1 日 2 回投与のベネフィットが認められなかったことなどから、第 III 相試験の用量として 4 mg 1 日 1 回投与を選択した。また、第 III 相試験 4 試験のうち 2 試験（JADX 試験及び JADW 試験）では、4 mg が至適用量であることを確認するため、低用量の 2 mg 1 日 1 回投与も設定して評価した。

JADN 試験の結果、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与がバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与よりも有効で、安全性プロファイルも良好であったことから、日本人被験者でもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えた。[redacted]

2.7.3.4.3 第 III 相試験での用量の検討

2.7.3.4.3.1 JADZ 試験及び JADV 試験：バリシチニブ 4 mg のプラセボ及び実薬との比較

MTX による治療をほとんど受けたことがないか全くなく（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ MTX 以外の DMARD による治療経験がない活動性 RA 患者を対象とした JADZ 試験で、MTX 単独投与、バリシチニブ 4 mg 単独投与、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与の有効性と安全性を比較した。

主要評価項目は 24 週時点の ACR20 改善率であり、MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の群間差（95%CI）は 14.8（5.5、24.1）で 95%CI の下限が-12%を超えていたことから非劣性が確認された。また、95%CI の下限が 0 を上回っており、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率は MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意に高かった。Gatekeeping 法を用いて評価した主な副次評価項目として、24 週時点の HAQ-DI 変化量、DAS28-hsCRP 変化量、SDAI 寛解率により、MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群、及び MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群とを 24 週時点で比較した。その結果、バリシチニブ 4 mg 投与群、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群のいずれでも、これらの有効性評価項目で一貫して、MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意な効果が認められた。主な副次評価項目である 24 週時点での mTSS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の 0.29±0.10 に対して、MTX 単独投与群では 0.61±0.11 であり、併用投与群の変化量は統計学的に有意に小さかった［投与群間差：-0.32（-0.60、-0.04）］。

投与 52 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 71.9%、バリシチニブ 4 mg 投与群 71.1%、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 77.7%であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。一方、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 5.2%、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.7%、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 10.7%であり、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

以上、バリシチニブ 4 mg 単独投与は MTX 単独投与に比べ、各種の有効性評価項目で一貫して改善効果を示した。mTSS による関節の構造的損傷の評価では、MTX 単独投与

に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で抑制が認められ、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では統計学的な有意差が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認された（第 2.7.6.3.7 項）。

MTX に効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした JADV 試験で、プラセボ投与、バリシチニブ 4 mg 投与、アダリムマブ投与の有効性と安全性を比較した。

主要評価項目は 12 週時点の ACR20 改善率であり、プラセボ投与群 40.2%とバリシチニブ 4 mg 投与群 69.6%の群間差（95%CI）は 29.4（23.5、35.4）で、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率が統計学的に有意に高かった。Gatekeeping 法を用いて評価した主な副次評価項目として、12 週時点の HAQ-DI 変化量、DAS28-hsCRP 変化量、SDAI 寛解率、及び被験者報告アウトカムである朝の関節のこわばりの持続時間、その程度（NRS）、最もひどい疲労のスコア（NRS）、最も強い痛みのスコア（NRS）により、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の有効性を 12 週時点で比較した。その結果、バリシチニブ 4 mg 投与群では、これらの有効性評価項目で一貫してプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高い効果が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与群は ACR20 改善率、DAS28-hsCRP 変化量及び HAQ-DI 変化量で、アダリムマブ投与群に比べて統計学的に有意に高い効果を示した。主な副次評価項目である 24 週時点での mTSS 変化量（最小二乗平均値±SE）は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 0.41±0.10 であり、プラセボ投与群の 0.90±0.10 に比べて、その変化量は統計学的に有意に小さかった［投与群間差：-0.49（-0.73、-0.25）］。また、アダリムマブ投与群の変化量は 0.33±0.11 であり、バリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群との差は 0.07（-0.19、0.34）で、統計学的な有意差は認められなかった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 60.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 71.3%、アダリムマブ投与群 67.9%であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。投与 52 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 78.9%、アダリムマブ投与群 76.7%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群とアダリムマブ投与群との間に大きな差は認められなかった。なお、プラセボ投与群の被験者は、投与 24 週以降はバリシチニブ 4 mg 投与に切り替えた。

以上、バリシチニブ 4 mg 投与により、プラセボ投与に比べて各種の有効性評価項目で一貫して有効性が認められた。mTSS による関節の構造的損傷の抑制の評価でも、プラセボ投与に比べてバリシチニブ 4 mg 投与の効果が認められた。いくつかの有効性評価項目（ACR20 改善率、DAS28-hsCRP 変化量及び HAQ-DI 変化量）では、アダリムマブ投与に比べても有効性が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認された（第 2.7.6.3.6 項）。

2.7.3.4.3.2 JADX 試験及び JADW 試験：2 mg 投与群及び 4 mg 投与群を設定した第 III 相試験

cDMARD に効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした JADX 試験、及び TNF 阻害薬に効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした JADW 試験では、バリシチニブ 2 mg 投与及び 4 mg 投与とプラセボ投与の有効性と安全性を比較した。

(1) JADX 試験

JADX 試験において、主要評価項目である投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（61.7%）でプラセボ投与群（39.5%）に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群（65.9%）でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。主な副次評価項目であるベースラインからの HAQ-DI の変化量（プラセボ投与群-0.34、バリシチニブ 2 mg 投与群-0.54、バリシチニブ 4 mg 投与群-0.53）、DAS28-hsCRP の変化量（プラセボ投与群-1.08、バリシチニブ 2 mg 投与群-1.83、バリシチニブ 4 mg 投与群-1.92）及び SDAI 寛解率（プラセボ投与群 0.9%、バリシチニブ 2 mg 投与群 9.2%、バリシチニブ 4 mg 投与群 8.8%）で、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群はプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に優れた結果を示した。

プラセボ投与群と比較した効果の発現は、バリシチニブ 2 mg 投与群に比べて 4 mg 投与群で一貫して速かった。プラセボ投与群に対する統計学的な有意差は、ACR コアセットの圧痛関節数、被験者による痛みの評価、被験者による疾患活動性の全般評価及び医師による疾患活動性の全般評価（図 2.7.3.6-7）、HAQ-DI の変化量（図 2.7.3.6-13）、朝の関節のこわばりの重症度（図 2.7.3.6-14）、最も強い疼痛（図 2.7.3.6-15）など多くの評価項目で 1 週時点から認められた。最もひどい疲労（図 2.7.3.6-16）では 2 週時点から認められた。一方、バリシチニブ 2 mg 投与群でのプラセボ投与群に対する統計学的な有意差は、HAQ-DI のベースラインからの変化量や朝の関節のこわばりの重症度の評価では 8 週時点から、最もひどい疲労の評価では 12 週時点で認められるなど、より遅い時点から効果の発現が見られた。また、健康関連評価項目についても、FACIT-F スコアではバリシチニブ 2 mg 投与ではプラセボ投与群に対する統計学的な有意差は認められなかったが、4 mg 投与群では 24 週時点でプラセボ投与群に対する統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-14）。

24 週時点での mTSS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）も、プラセボ投与群（0.70±0.14）と比べてバリシチニブ 2 mg 投与群（0.33±0.14）及び 4 mg 投与群（0.15±0.14）で統計学的に有意に小さかった［投与群間差（95%CI）：それぞれ、-0.38（-0.74、-0.01）、-0.55（-0.92、-0.19）］。投与 24 週時での骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（0.47±0.10）と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群（0.11±0.10）では統計学的に有意に小さかったが［-0.36（-0.61、-0.11）］、バリシチニブ 2 mg 投与群（0.30±0.09）では有意差は認められなかった［-0.17（-0.42、0.07）］。また、mTSS の変化が最小検出限界以下であった被験者の割合について、直線外挿法及び LOCF 解析では、バリシチニブ 2 mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ統計学

的な有意差が認められなかったのに対し、4 mg 投与群では統計学的な有意差が認められた。

以上、主要評価項目及び主な副次評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与群と同様に 2 mg 投与群もプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な改善効果を示したが、効果の発現時期は一貫して 4 mg 投与群で 2 mg 投与群よりも速かった。骨びらんスコア及び mTSS の変化が最小検出限界以下であった被験者の割合についても、バリシチニブ 4 mg 投与群ではいずれの解析方法を用いた場合でも一貫して統計学的な有意差が認められ、頑健な結果を示した。

一方、投与 24 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 70.6%、バリシチニブ 2 mg 投与群 67.2%、4 mg 投与群 71.4%であり、プラセボ投与群との間に大きな差は見られなかった。安全性プロファイルを評価した結果、全体として、24 週までの投与によるバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は良好であった。

(2) JADW 試験

JADW 試験において、有効性の主要評価項目である 12 週時点での ACR20 改善率のプラセボ投与群に対する投与群間差（95%CI）は、バリシチニブ 2 mg 投与群が 21.6（11.7、31.5）、4 mg 投与群が 28.1（18.2、37.9）であり、いずれもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高い値を示した。また、主な副次評価項目であるベースラインからの HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の変化量でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に優れた効果を示したが、SDAI 寛解率［投与群間差（95%CI）：2 mg 投与群 0.6（-2.3、3.5）、4 mg 投与群 3.4（-0.4、7.1）］では有意差が認められなかった。

各種有効性評価項目におけるプラセボ投与群と比較した効果の発現は、バリシチニブ 4 mg 投与群では迅速かつ持続的であり、一貫して統計学的に有意な有効性を示した。プラセボ投与群と比較した時、2 mg 投与群では、圧痛関節数及び腫脹関節数ではそれぞれ 12～16 週、12~20 週時点においてのみ統計学的な有意差が認められ、ESR では 2 週時点においてのみ統計学的な有意差が認められた（図 2.7.3.6-8）。また、24 週時点における DAS28-ESR≤2.6 達成率、DAS28-ESR≤3.2 達成率、SDAI 寛解率、CDAI≤2.8 達成率、CDAI≤10.0 達成率などでも、プラセボ投与群と比較した統計学的な有意差は、バリシチニブ 2 mg 投与群よりも 4 mg 投与群で一貫して認められた（表 2.7.3.6-15）。

一方、投与 24 週時まで（レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 63.6%、バリシチニブ 2 mg 投与群 70.7%、4 mg 投与群 77.4%であり、プラセボ投与群に比べ 4 mg 投与群で有意に高かった（p=0.006）。安全性プロファイルを評価した結果、全体として、24 週までの投与によるバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は良好であった。

JADX 試験及び JADW 試験の結果から、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg のいずれにおいても有効性が確認されたが、プラセボと比較したとき、バリシチニブ 4 mg は 2 mg より

も一貫して治療効果が大きく、かつ迅速な効果の発現が見られた。また、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与は、いずれも安全で忍容性も良好であった。

以上の結果から、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与はバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与に比べより一貫した有効性を示すと考える。

2.7.3.4.3.3 日本人被験者でのバリシチニブ 4 mg の妥当性

JADZ 試験及び JADV 試験では、「国際共同治験に関する基本的考え方（薬食審査発第 0928010 号）」に記載の日本人症例数の設定に関する方法 1 を用いて、日本人症例数を設定した。第 2.7.3.3.3.1.1 項及び第 2.7.3.3.3.1.2 項に記載したように、両試験で主要評価項目及び主な副次評価項目とした有効性評価項目において、日本人集団と全体集団の結果の一貫性が示されたと考えられた。また、日本人集団と全体集団の安全性を評価した結果、臨床的に問題となる日本人に特有の懸念は認められず、日本人集団の結果と全体集団の結果は同様であった（第 2.7.4.2.1.6 項）。以上より、両試験の全被験者の結果を用いて、日本人での有効性及び安全性の評価が可能と考えた（第 2.7.3.3.3.1.1 項及び第 2.7.3.3.3.1.2 項）。

また、JADX 試験及び JADW 試験では、日本人被験者数はそれぞれ 21 例及び 20 例と限定的であったが、ACR20/50/70 改善率を用いて比較した結果、日本人集団での全体的な傾向はそれぞれの試験での全体集団の結果と明らかな違いはみられなかった（第 2.7.3.3.3.1.3 項）。

以上、第 III 相試験 4 試験の結果及び第 II 相試験（JADN 試験）の結果から、日本人患者においてもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が至適用量であると考える。

2.7.3.4.4 長期投与試験での検討

長期継続投与試験の JADY 試験で、ベースライン及び 48 週時点での有効性を、先行試験での投与群及び JADY 試験での投与群別に評価した結果、先行試験や投与群の種類にかかわらず、効果の維持が認められた。ほとんどの反応率や達成率などの評価項目で、JADY 試験での 48 週間の追加投与後の反応率や達成率は、JADY 試験のベースラインと同程度であった。ほとんどの連続変数の評価項目では、バリシチニブ継続投与期間での経時的な疾患活動性の上昇は認められなかった。先行試験で達成された疾患活動性の改善が、JADY 試験での 48 週間の追加投与後、維持されるか、又は更に改善した（第 2.7.3.5.2.1 項）。

また、JADY 試験では CDAI による寛解（CDAI スコア≤2.8）又は低疾患活動性（CDAI スコア≤10）を達成した被験者で、バリシチニブ 2 mg への用量減量の効果を評価した。バリシチニブ 4 mg を 15 ヵ月以上投与され、低疾患活動性又は寛解を維持している被験者を対象に、バリシチニブ 4 mg 継続投与群と 2 mg 減量群に割り付けた結果、再割り付け後 12 週の時点で、バリシチニブ 2 mg 減量群で 4 mg 継続投与群と比較して疾患活動性の統計学的に有意なわずかな上昇が認められた。しかし、同評価時点で、バリシチニブ 4 mg 継続投与群の方の割合が高かったものの、2 mg 減量群においても、多数の被験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（第 2.7.3.5.2.2 項）。

2.7.3.4.5 第 II 相/第 III 相試験の母集団薬物動態/薬力学解析による用量反応関係の検討

第 II 相試験 3 試験（JADC 試験、JADA 試験、JADN 試験）及び第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）のデータを用いた曝露量の四分位解析及び PopPK/PD モデルで、ACR20/50/70 改善率並びに DAS28-hsCRP による寛解率及び低疾患活動性達成率を指標として用量/曝露量－反応関係を検討した。

曝露量（$C_{av, ss}$）の四分位解析では、第 1 四分位の患者の多くはバリシチニブ 2 mg 投与群であり、第 3 及び第 4 四分位の患者のほとんどは 4 mg 投与群であった。投与 12 及び 16 週時の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP 寛解率/低疾患活動性達成率は、$C_{av, ss}$ が第 1 四分位の患者と比較して第 2～4 四分位の患者で高く、臨床的に意味のある差が認められた。

PopPK/PD モデルを用いて推定した結果、いずれの指標（ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP 寛解率/低疾患活動性達成率）でも、4 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間の範囲内で、用量/曝露量－反応曲線はプラトーに達した。モデル推定した投与 4、12 及び 24 週時の有効性指標の反応はバリシチニブ 2 mg 投与時より 4 mg 投与時の方が若干高く、この結果は、いずれの有効性指標、いずれの評価時点及び第 III 相試験のいずれの部分集団でも一貫していた。

以上、バリシチニブの曝露量と臨床反応（ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP 寛解率/低疾患活動性達成率）の間には正の関係が認められた。多様な被験者集団において、バリシチニブ 4 mg1 日 1 回投与は 2 mg1 日 1 回投与よりも曝露量が大きく、臨床反応もより大きい事が示された（第 2.7.2.3.3.2 項）。

2.7.3.4.6 腎機能障害を有する患者に対する投与

バリシチニブの主な排泄経路は腎臓であるので、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。

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 JADL 試験では、バリシチニブの曝露量は腎機能の低下にともなって増加した（第 2.7.6.2.8 項）。

腎機能障害の薬物動態に及ぼす影響を臨床第 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 は腎機能の低下にともな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被験者の AUC は、正常な腎機能を有する被験者の AUC と変わらなかったが、中等度の腎機能障害（$30 \leq eGFR \leq 60$ mL/min/1.73 m^2）を有する被験者の AUC は、正常な腎機能を有する被験者の約 1.6 倍に増加した（第 2.7.2.3.1.9.6.3 項、表 2.7.2.3-8）。

以上より、中等度の腎機能障害を有する RA 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（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

2.7.3.4.7 推奨用法・用量に関する結論

有効性評価に用いた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 の方が優れていた。一方、JADY 試験の 2 mg 減量群への再割付の結果から、4 mg 投与により RA 症状の持続的なコントロールが達成できている被験者での 2 mg への減量は、維持療法の一つとして考慮可能な選択肢であると考えられた。

バリシチニブの 4 mg 1 日 1 回投与を推奨用量とすることは、当該用量が試験間や、多様な被験者集団と多様な評価項目及び多数の被験者に対する解析を通じて最適な有効性を示した結果と一致する。一方、実施した臨床試験の結果から、有効性の頑健性は 4 mg 1 日 1 回投与には劣るものの、患者の症状によっては、バリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与への減量も選択肢に加えるべきと考える。なお、eGFR が 30 以上 60 以下の腎機能障害を有する患者に対しては、バリシチニブ 2 mg が推奨用量である。

日本人被験者における、薬物動態の評価並びに有効性及び安全性の結果から、日本人患者でもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が至適用量であると考えた。また、腎機能障害を有する RA 患者に対する用量については、「用法用量に関する使用上の注意」に記載する予定である。

＜用法用量（案）＞

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。

＜用法用量の使用上の注意（案）＞

1. 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。

2. 中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 （eGFR：mL/分/1.73m^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

3. 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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 52 週間の二重盲検長期投与：JADZ 試験及び JADV 試験

JADZ 試験及び JADV 試験では、二重盲検下で実薬（MTX 又はアダリムマブ）を対照にバリシチニブを 52 週間投与した。

JADZ 試験での ACR20 改善率（NRI）の経時推移を図 2.7.3.5-1 に、ACR コアセットの各項目及び ESR の変化量の経時推移を図 2.7.3.6-5 に、JADV 試験での ACR20 改善率（NRI）の経時推移を図 2.7.3.5-2 に、ACR コアセットの各項目及び ESR の変化量の経時推移を図 2.7.3.6-6 に示す。

JADZ 試験の 52 週時点で、ACR20 改善率（NRI）は、MTX 単独投与群が 55.7%、バリシチニブ 4 mg 投与群が 73.0%、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群が 72.6%であり、MTX 単独投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高い改善率が認められた（いずれも $p \leq 0.001$）。主要評価時点である 24 週時点以降のバリシチニブ 4 mg 投与群の ACR20 改善率は 72%～78%であり、また MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意に高い改善が 24 週時点から 52 週時点まで維持された（第 5.3.5.1.7 項、Table JADZ.14.15）。

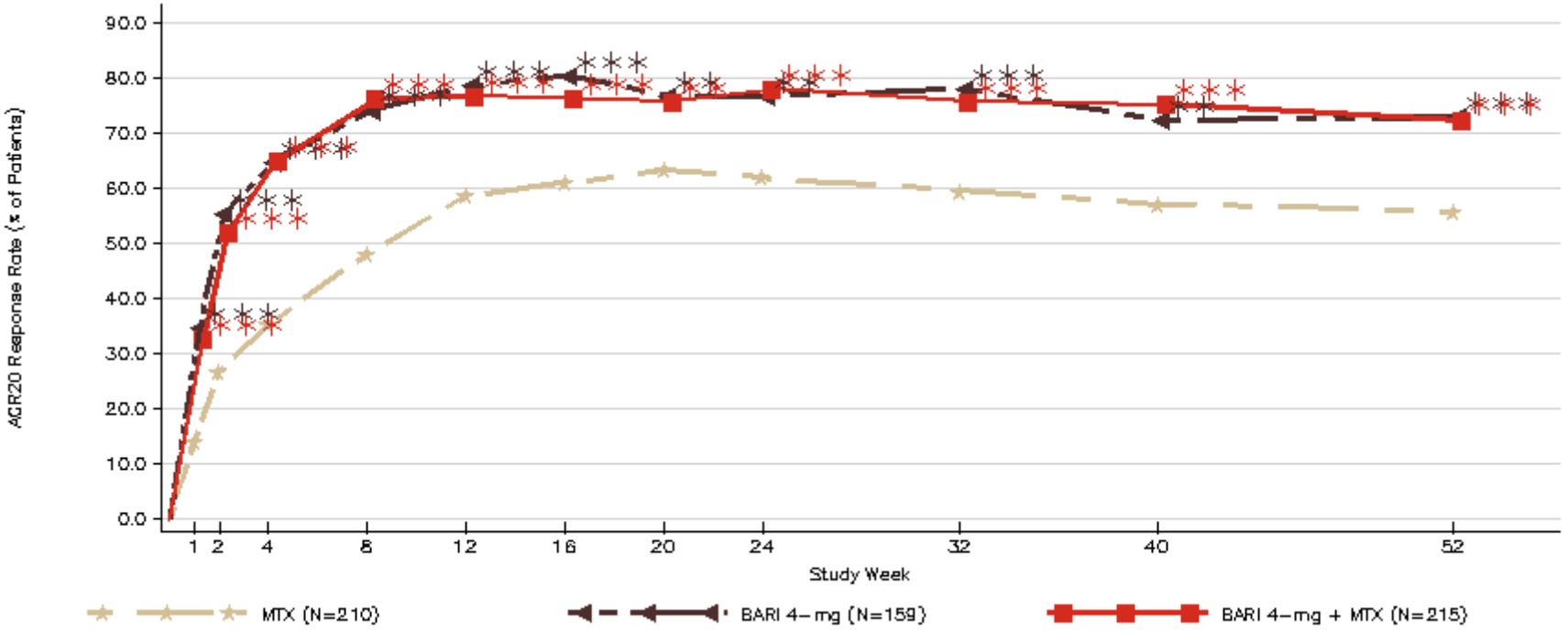
JADV 試験の 52 週時点で、ACR20 改善率（NRI）は、アダリムマブ投与群が 61.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群が 71.3%であり、アダリムマブ投与群に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に高い改善率が認められた（いずれも $p=0.005$）。主要評価時点である 12 週時点以降のバリシチニブ 4 mg 投与群の ACR20 改善率は 69%～75%であり、52 週時点まで有効性が維持された（第 5.3.5.1.6 項、Table JADV.11.62）。

JADZ 試験及び JADV 試験の ACR コアセットの各項目でも、有効性の維持が示された（図 2.7.3.6-5、図 2.7.3.6-6）。

JADZ 試験及び JADV 試験では、24 週時点及び 52 週時点で、mTSS 変化量を用いて、関節の構造的損傷の進行に対する影響を評価した。JADV 試験のプラセボ投与群は 24 週までの設定であった。本解析では、レスキュー治療、中止などのあらゆる理由による欠測値を直線外挿法で補完した。

JADZ 試験では、24 週時点及び 52 週時点のいずれでも、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で、MTX 単独投与群と比べ mTSS の増加に対する統計学的に有意な抑制が見られた（第 5.3.5.1.7 項、Table JADZ.11.42）。JADV 試験では、24 週時点及び 52 週時点のいずれでも、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で、mTSS の増加に対する統計学的に有意な抑制が見られた（第 5.3.5.1.6 項、Table JADV.11.10）。

以上、JADZ 試験及び JADV 試験の 52 週までの有効性の各評価項目の結果で、バリシチニブの耐薬性は示されず、関節の構造的損傷の進行抑制を含め、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能、寛解率及び被験者報告アウトカムなど、有効性に関するすべての項目で、改善効果は 52 週間の投薬期間を通じて維持され、減弱することはなかった。

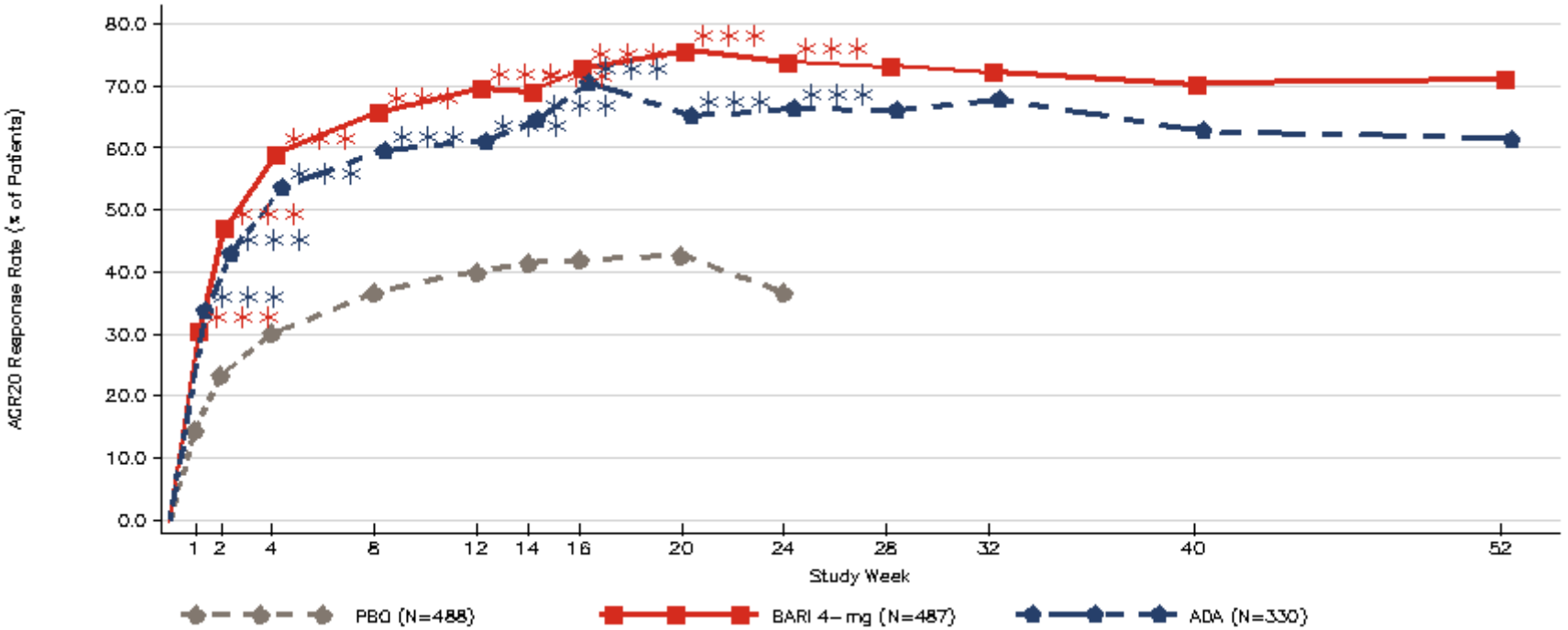


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs MTX.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v mc jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr20_nri_wk0to52.rtf

*p≤0.05、**p≤0.01、***p≤0.001 vs MTX
Source: I4V-MC-JADZ Clinical Study Report Body, Figure JADZ.11.5.

図 2.7.3.5-1　ACR20 改善率（NRI）の 52 週時点までの推移（JADZ 試験：全体集団）



*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs Placebo.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr20_nri_wk0to52.rtf

*p≤0.05、**p≤0.01、***p≤0.001 vs プラセボ
Source: I4V-MC-JADV Clinical Study Report Body, Figure JADV.11.10.

図 2.7.3.5-2　ACR20 改善率（NRI）の 52 週時までの推移（JADV 試験：全体集団）

2.7.3.5.2 長期継続投与試験：JADY 試験

JADY 試験は、第 II 相試験である JADA 試験、第 III 相試験の 4 試験（JADX 試験及び JADW 試験は 24 週、JADZ 試験及び JADV 試験は 52 週）を終了した被験者を対象に実施中の長期継続投与試験である。

本項での解析対象は、JADA 試験及び第 III 相試験の 4 試験（JADX 試験、JADW 試験、JADZ 試験、JADV 試験）を終了した被験者のうち、先行試験でレスキュー治療を受けておらず、2015 年 8 月 10 日のカットオフ時点で JADY 試験の 48 週投与を終了していた者とした。JADY 試験に登録された被験者は計 2539 例であり、そのうち 48 週の投与を終了し、有効性の解析対象となった被験者（mITT）は 2534 例であった。

本項では、長期継続投与試験である JADY 試験の 48 週時点までの有効性を記載する。また、先行試験での投与群別及び JADY 試験での投与群別の結果は第 2.7.3.5.2.1 項に、JADY 試験でのバリシチニブ 4 mg 投与継続と 2 mg への減量の比較は第 2.7.3.5.2.2 項に、それぞれ記載する。

2.7.3.5.2.1 先行試験の投与群及び JADY 試験での投与群別の長期成績

JADY 試験のベースライン及び 48 週時点での有効性評価項目の各基準に該当した被験者の割合（NRI）を表 2.7.3.5-1 に、JADY 試験の 48 週時点でのベースラインからの有効性評価項目の変化量の要約（LOCF 解析）を表 2.7.3.5-2 に、それぞれ先行試験での投与群及び JADY 試験での投与群別に示す。なお、JADY 試験での 48 週時点は、JADZ 試験のバリシチニブ 4 mg 投与群及び JADV 試験のバリシチニブ 4 mg 投与群であった被験者では、先行試験の割付から 100 週時点に相当し、JADX 試験及び JADW 試験でバリシチニブ 2 mg 投与群又は 4 mg 投与群であった被験者では、先行試験の割付から 72 週時点に相当する。また、JADA 試験でバリシチニブ 4 mg 投与群であった被験者では、先行試験の割付から 176 週時点に相当する。

JADY 試験でバリシチニブ投与を受けた被験者では、先行試験でバリシチニブ投与を受けた被験者で観察された結果と概して同様の結果が認められた。

有効性評価項目の各基準に該当した被験者の評価では、ACR20 改善率、HAQ-DI の 0.3 以上又は 0.22 以上の改善、SDAI の低疾患活動性（SDAI≤11）又は寛解（SDAI≤3.3）、あるいは CDAI の低疾患活動性（CDAI≤10）又は寛解（CDAI≤2.8）を満たした被験者の割合など、ほとんどの評価項目で、JADY 試験の 48 週時点で JADY 試験のベースラインと同様の結果が見られ、先行の試験や投与群の種類にかかわらず、効果の維持が認められた（表 2.7.3.5-1）。

ほとんどの連続変数の評価項目では、バリシチニブ継続投与期間での経時的な疾患活動性の上昇は認められなかった。先行試験で達成された疾患活動性の改善が、JADY 試験での 48 週間の追加投与後、維持されるか、又は更に改善した（表 2.7.3.5-2）。主な結果は以下のとおりであった。

- JADX 試験及び JADW 試験でバリシチニブ 2 mg 投与群であった被験者において、JADY 試験の 48 週後に JADY 試験のベースラインと比べ、統計学的に有意な DAS28-hsCRP の減少が認められた。他のいずれの先行試験の投与群でも、投与群内

の前後比較で DAS28-hsCRP の統計学的な減少は見られなかった。

- いずれの先行試験のバリシチニブ投与群でも、投与群内の前後比較で HAQ-DI の統計学的な減少は見られなかった。
- JADX 試験及び JADW 試験でバリシチニブ 2 mg 投与群であった被験者においては、JADY 試験の 48 週後に多数の連続変数の評価で、JADY 試験のベースラインと比べ統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.3.5-1 JADY 試験のベースライン及び 48 週時点での有効性評価項目の各基準に該当した被験者の割合
（レスキュー治療を考慮しない NRI）

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4-mg**[b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
ACR20 (bsln)[a]	16 (80.0) [58.4, 91.9]	21 (91.3) [73.2, 97.6]	20 (87.0) [67.9, 95.5]	45 (83.3) [71.3, 91.0]	70 (89.7) [81.0, 94.7]	39 (81.3) [68.1, 89.8]	66 (67.3) [57.6, 75.8]	96 (73.8) [65.7, 80.6]	105 (77.8) [70.1, 84.0]	48 (55.8) [45.3, 65.8]	78 (66.7) [57.7, 74.6]	80 (66.1) [57.3, 73.9]	37 (75.5) [61.9, 85.4]
ACR20 (Wk48)	15 (75.0) [53.1, 88.8]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	20 (87.0) [67.9, 95.5]	39 (72.2) [59.1, 82.4]	63 (80.8) [70.7, 88.0]	37 (77.1) [63.5, 86.7]	74 (75.5) [66.1, 83.0]	93 (71.5) [63.3, 78.6]	92 (68.1) [59.9, 75.4]	58 (67.4) [57.0, 76.4]	73 (62.4) [53.4, 70.6]	71 (58.7) [49.8, 67.1]	36 (73.5) [59.7, 83.8]
ACR50 (bsln)[a]	9 (45.0) [25.8, 65.8]	16 (69.6) [49.1, 84.4]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	35 (64.8) [51.5, 76.2]	50 (64.1) [53.0, 73.9]	31 (64.6) [50.4, 76.6]	36 (36.7) [27.9, 46.6]	67 (51.5) [43.0, 60.0]	67 (49.6) [41.3, 58.0]	24 (27.9) [19.5, 38.2]	41 (35.0) [27.0, 44.0]	52 (43.0) [34.5, 51.9]	24 (49.0) [35.6, 62.5]
ACR50 (Wk48)	11 (55.0) [34.2, 74.2]	16 (69.6) [49.1, 84.4]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	29 (53.7) [40.6, 66.3]	50 (64.1) [53.0, 73.9]	33 (68.8) [54.7, 80.1]	58 (59.2) [49.3, 68.4]	69 (53.1) [44.5, 61.4]	64 (47.4) [39.2, 55.8]	34 (39.5) [29.9, 50.1]	46 (39.3) [30.9, 48.4]	52 (43.0) [34.5, 51.9]	21 (42.9) [30.0, 56.7]
ACR70 (bsln)[a]	6 (30.0) [14.5, 51.9]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	14 (60.9) [40.8, 77.8]	24 (44.4) [32.0, 57.6]	33 (42.3) [32.0, 53.4]	20 (41.7) [28.8, 55.7]	9 (9.2) [4.9, 16.5]	37 (28.5) [21.4, 36.7]	38 (28.1) [21.2, 36.3]	6 (7.0) [3.2, 14.4]	24 (20.5) [14.2, 28.7]	29 (24.0) [17.2, 32.3]	11 (22.4) [13.0, 35.9]
ACR70 (Wk48)	6 (30.0) [14.5, 51.9]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	8 (34.8) [18.8, 55.1]	20 (37.0) [25.4, 50.4]	36 (46.2) [35.5, 57.1]	24 (50.0) [36.4, 63.6]	31 (31.6) [23.3, 41.4]	36 (27.7) [20.7, 35.9]	43 (31.9) [24.6, 40.1]	18 (20.9) [13.7, 30.7]	29 (24.8) [17.8, 33.3]	38 (31.4) [23.8, 40.1]	12 (24.5) [14.6, 38.1]
HAQ-DI ≥0.22 (bsln)[a]	14 (70.0) [48.1, 85.5]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	22 (95.7) [79.0, 99.2]	44 (81.5) [69.2, 89.6]	65 (83.3) [73.5, 90.0]	41 (85.4) [72.8, 92.8]	64 (65.3) [55.5, 74.0]	101 (77.7) [69.8, 84.0]	98 (72.6) [64.5, 79.4]	51 (59.3) [48.7, 69.1]	88 (75.2) [66.7, 82.2]	90 (74.4) [65.9, 81.3]	24 (49.0) [35.6, 62.5]

Long-Term Categorical Efficacy Results from Baseline Through 48 Weeks for Study JADY Using NRI without Considering Rescue Status

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4-mg** [b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
HAQ-DI ≥0.22 (Wk48)	14 (70.0) [48.1, 85.5]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	20 (87.0) [67.9, 95.5]	42 (77.8) [65.1, 86.8]	57 (73.1) [62.3, 81.7]	39 (81.3) [68.1, 89.8]	68 (69.4) [59.7, 77.6]	95 (73.1) [64.9, 80.0]	92 (68.7) [60.4, 75.9]	54 (62.8) [52.2, 72.3]	75 (64.1) [55.1, 72.2]	81 (66.9) [58.2, 74.7]	22 (44.9) [31.9, 58.7]
HAQ-DI ≥0.3 (bsln)[a]	13 (65.0) [43.3, 81.9]	16 (69.6) [49.1, 84.4]	22 (95.7) [79.0, 99.2]	41 (75.9) [63.1, 85.4]	58 (74.4) [63.7, 82.7]	37 (77.1) [63.5, 86.7]	58 (59.2) [49.3, 68.4]	90 (69.2) [60.8, 76.5]	90 (66.7) [58.4, 74.1]	41 (47.7) [37.4, 58.1]	74 (63.2) [54.2, 71.4]	73 (60.3) [51.4, 68.6]	21 (42.9) [30.0, 56.7]
HAQ-DI ≥0.3 (Wk48)	13 (65.0) [43.3, 81.9]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	19 (82.6) [62.9, 93.0]	39 (72.2) [59.1, 82.4]	54 (69.2) [58.3, 78.4]	33 (68.8) [54.7, 80.1]	59 (60.2) [50.3, 69.3]	86 (66.2) [57.7, 73.7]	86 (64.2) [55.8, 71.8]	49 (57.0) [46.4, 66.9]	66 (56.4) [47.4, 65.1]	73 (60.3) [51.4, 68.6]	20 (40.8) [28.2, 54.8]
DAS28-hsCRP≤3.2 (bsln)[a]	11 (55.0) [34.2, 74.2]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	38 (70.4) [57.2, 80.9]	49 (62.8) [51.7, 72.7]	29 (60.4) [46.3, 73.0]	35 (35.7) [26.9, 45.6]	71 (54.6) [46.0, 62.9]	80 (59.3) [50.8, 67.2]	21 (24.4) [16.6, 34.5]	36 (30.8) [23.1, 39.6]	57 (47.1) [38.4, 56.0]	25 (51.0) [37.5, 64.4]
DAS28-hsCRP≤3.2 (Wk48)	13 (65.0) [43.3, 81.9]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	37 (68.5) [55.3, 79.3]	53 (67.9) [57.0, 77.3]	34 (70.8) [56.8, 81.8]	67 (68.4) [58.6, 76.7]	78 (60.0) [51.4, 68.0]	79 (59.0) [50.5, 66.9]	45 (52.3) [41.9, 62.6]	51 (43.6) [34.9, 52.6]	55 (45.5) [36.9, 54.3]	27 (55.1) [41.3, 68.1]
DAS28-hsCRP<2.6 (bsln)[a]	7 (35.0) [18.1, 56.7]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	30 (55.6) [42.4, 68.0]	31 (39.7) [29.6, 50.8]	24 (50.0) [36.4, 63.6]	17 (17.3) [11.1, 26.0]	50 (38.5) [30.5, 47.0]	56 (41.5) [33.5, 49.9]	12 (14.0) [8.2, 22.8]	20 (17.1) [11.3, 24.9]	35 (28.9) [21.6, 37.6]	19 (38.8) [26.4, 52.8]
DAS28-hsCRP<2.6 (Wk48)	8 (40.0) [21.9, 61.3]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	25 (46.3) [33.7, 59.4]	31 (39.7) [29.6, 50.8]	23 (47.9) [34.5, 61.7]	44 (44.9) [35.4, 54.8]	56 (43.1) [34.9, 51.7]	50 (37.3) [29.6, 45.7]	25 (29.1) [20.5, 39.4]	35 (29.9) [22.4, 38.7]	27 (22.3) [15.8, 30.5]	23 (46.9) [33.7, 60.6]

Long-Term Categorical Efficacy Results from Baseline Through 48 Weeks for Study JADY Using NRI without Considering Rescue Status

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4-mg**[b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
DAS28-ESR≤3.2 (bsln)[a]	9 (45.0) [25.8, 65.8]	10 (43.5) [25.6, 63.2]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	27 (50.0) [37.1, 62.9]	30 (38.5) [28.4, 49.6]	21 (43.8) [30.7, 57.7]	16 (16.3) [10.3, 24.9]	47 (36.2) [28.4, 44.7]	51 (37.8) [30.0, 46.2]	13 (15.1) [9.1, 24.2]	21 (17.9) [12.0, 25.9]	30 (24.8) [18.0, 33.2]	20 (40.8) [28.2, 54.8]
DAS28-ESR≤3.2 (Wk48)	8 (40.0) [21.9, 61.3]	13 (56.5) [36.8, 74.4]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	18 (34.0) [22.7, 47.4]	27 (34.6) [25.0, 45.7]	19 (39.6) [27.0, 53.7]	42 (42.9) [33.5, 52.7]	54 (41.5) [33.4, 50.1]	56 (42.1) [34.1, 50.6]	29 (33.7) [24.6, 44.2]	32 (27.4) [20.1, 36.1]	25 (20.7) [14.4, 28.7]	17 (34.7) [22.9, 48.7]
DAS28-ESR<2.6 (bsln)[a]	6 (30.0) [14.5, 51.9]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	10 (43.5) [25.6, 63.2]	16 (29.6) [19.1, 42.8]	19 (24.4) [16.2, 34.9]	11 (22.9) [13.3, 36.5]	7 (7.1) [3.5, 14.0]	22 (16.9) [11.4, 24.3]	30 (22.2) [16.0, 29.9]	6 (7.0) [3.2, 14.4]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	16 (13.2) [8.3, 20.4]	14 (28.6) [17.8, 42.4]
DAS28-ESR<2.6 (Wk48)	7 (35.0) [18.1, 56.7]	7 (30.4) [15.6, 50.9]	5 (21.7) [9.7, 41.9]	8 (15.1) [7.9, 27.1]	10 (12.8) [7.1, 22.0]	11 (22.9) [13.3, 36.5]	27 (27.6) [19.7, 37.1]	29 (22.3) [16.0, 30.2]	20 (15.0) [10.0, 22.1]	12 (14.0) [8.2, 22.8]	21 (17.9) [12.0, 25.9]	13 (10.7) [6.4, 17.5]	10 (20.4) [11.5, 33.6]
SDAI ≤11 (bsln)[a]	14 (70.0) [48.1, 85.5]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	38 (70.4) [57.2, 80.9]	53 (67.9) [57.0, 77.3]	28 (58.3) [44.3, 71.2]	42 (42.9) [33.5, 52.7]	73 (56.2) [47.6, 64.4]	81 (60.0) [51.6, 67.9]	25 (29.1) [20.5, 39.4]	40 (34.2) [26.2, 43.2]	53 (43.8) [35.3, 52.7]	28 (57.1) [43.3, 70.0]
SDAI ≤11 (Wk48)	12 (60.0) [38.7, 78.1]	15 (65.2) [44.9, 81.2]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	35 (64.8) [51.5, 76.2]	58 (74.4) [63.7, 82.7]	31 (64.6) [50.4, 76.6]	65 (66.3) [56.5, 74.9]	81 (62.3) [53.7, 70.2]	78 (58.2) [49.7, 66.2]	44 (51.2) [40.8, 61.4]	54 (46.2) [37.4, 55.2]	52 (43.0) [34.5, 51.9]	28 (57.1) [43.3, 70.0]

Long-Term Categorical Efficacy Results from Baseline Through 48 Weeks for Study JADY Using NRI without Considering Rescue Status

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4-mg**[b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
SDAI ≤3.3 (bsln)[a]	2 (10.0) [2.8, 30.1]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	9 (39.1) [22.2, 59.2]	18 (33.3) [22.2, 46.6]	23 (29.5) [20.5, 40.4]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	4 (4.1) [1.6, 10.0]	27 (20.8) [14.7, 28.5]	25 (18.5) [12.9, 25.9]	4 (4.7) [1.8, 11.4]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	13 (10.7) [6.4, 17.5]	9 (18.4) [10.0, 31.4]
SDAI ≤3.3 (Wk48)	6 (30.0) [14.5, 51.9]	5 (21.7) [9.7, 41.9]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	8 (14.8) [7.7, 26.6]	12 (15.4) [9.0, 25.0]	16 (33.3) [21.7, 47.5]	25 (25.5) [17.9, 35.0]	26 (20.0) [14.0, 27.7]	18 (13.4) [8.7, 20.2]	9 (10.5) [5.6, 18.7]	14 (12.0) [7.3, 19.1]	12 (9.9) [5.8, 16.5]	7 (14.3) [7.1, 26.7]
CDAI ≤10 (bsln)[a]	13 (65.0) [43.3, 81.9]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	38 (70.4) [57.2, 80.9]	55 (70.5) [59.6, 79.5]	28 (58.3) [44.3, 71.2]	42 (42.9) [33.5, 52.7]	67 (51.5) [43.0, 60.0]	83 (61.5) [53.1, 69.3]	27 (31.4) [22.6, 41.8]	41 (35.0) [27.0, 44.0]	55 (45.5) [36.9, 54.3]	28 (57.1) [43.3, 70.0]
CDAI ≤10 (Wk48)	11 (55.0) [34.2, 74.2]	15 (65.2) [44.9, 81.2]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	35 (64.8) [51.5, 76.2]	57 (73.1) [62.3, 81.7]	31 (64.6) [50.4, 76.6]	65 (66.3) [56.5, 74.9]	80 (61.5) [53.0, 69.5]	77 (57.5) [49.0, 65.5]	41 (47.7) [37.4, 58.1]	53 (45.3) [36.6, 54.3]	51 (42.1) [33.7, 51.1]	28 (57.1) [43.3, 70.0]
CDAI ≤2.8 (bsln)[a]	4 (20.0) [8.1, 41.6]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	8 (34.8) [18.8, 55.1]	19 (35.2) [23.8, 48.5]	21 (26.9) [18.3, 37.7]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	5 (5.1) [2.2, 11.4]	26 (20.0) [14.0, 27.7]	28 (20.7) [14.8, 28.3]	6 (7.0) [3.2, 14.4]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	16 (13.2) [8.3, 20.4]	10 (20.4) [11.5, 33.6]
CDAI ≤2.8 (Wk48)	5 (25.0) [11.2, 46.9]	5 (21.7) [9.7, 41.9]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	7 (13.0) [6.4, 24.4]	12 (15.4) [9.0, 25.0]	15 (31.3) [19.9, 45.3]	27 (27.6) [19.7, 37.1]	23 (17.7) [12.1, 25.2]	21 (15.7) [10.5, 22.8]	11 (12.8) [7.3, 21.5]	17 (14.5) [9.3, 22.0]	12 (9.9) [5.8, 16.5]	6 (12.2) [5.7, 24.2]

Long-Term Categorical Efficacy Results from Baseline Through 48 Weeks for Study JADY Using NRI without Considering Rescue Status

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4-mg** [b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
ACR/EULAR Boolean Remission (bsln)[a]	2 (10.0) [2.8, 30.1]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	10 (18.5) [10.4, 30.8]	17 (21.8) [14.1, 32.2]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	7 (7.1) [3.5, 14.0]	21 (16.2) [10.8, 23.4]	19 (14.1) [9.2, 20.9]	2 (2.3) [0.6, 8.1]	8 (6.8) [3.5, 12.9]	11 (9.1) [5.2, 15.5]	7 (14.3) [7.1, 26.7]
ACR/EULAR Boolean Remission (Wk48)	3 (15.0) [5.2, 36.0]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	9 (16.7) [9.0, 28.7]	17 (21.8) [14.1, 32.2]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	21 (21.4) [14.5, 30.5]	18 (13.8) [8.9, 20.8]	17 (12.6) [8.0, 19.2]	3 (3.5) [1.2, 9.8]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	16 (13.2) [8.3, 20.4]	6 (12.2) [5.7, 24.2]

Abbreviations: ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70% response rate; ADA = adalimumab; bsln = baseline; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; wk = week.

a Study JADY baseline.

b In Study JADV, all patients on placebo at 24-weeks switched to baricitinib 4-mg.

Source: t_acr20_jadzy_ltm_as; t_acr20_jadvy_ltm_as; t_acr20_jadxy_ltm_as; t_acr20_jadwy_ltm_as; t_acr20_jaday_ltm_as ; t_acr50_jadzy_ltm_as; t_acr50_jadvy_ltm_as; t_acr50_jadxy_ltm_as; t_acr50_jadwy_ltm_as; t_acr50_jaday_ltm_as; t_acr70_jadzy_ltm_as; t_acr70_jadvy_ltm_as; t_acr70_jadxy_ltm_as; t_acr70_jadwy_ltm_as; t_acr70_jaday_ltm_as; t_haq_mcid_jadzy_ltm_as; t_haq_mcid_jadvy_ltm_as; t_haq_mcid_jadxy_ltm_as; t_haq_mcid_jadwy_ltm_as; t_haq_mcid_jaday_ltm_as; t_dascrp_resp_jadzy_ltm_as; t_dascrp_resp_jadvy_ltm_as; t_dascrp_resp_jadxy_ltm_as; t_dascrp_resp_jadwy_ltm_as; t_dascrp_resp_jaday_ltm_as; t_dasesr_resp_jadzy_ltm_as; t_dasesr_resp_jadvy_ltm_as; t_dasesr_resp_jadxy_ltm_as; t_dasesr_resp_jadwy_ltm_as; t_dasesr_resp_jaday_ltm_as; t_sdai_resp_jadzy_ltm_as; t_sdai_resp_jadvy_ltm_as; t_sdai_resp_jadxy_ltm_as; t_sdai_resp_jadwy_ltm_as; t_sdai_resp_jaday_ltm_as; t_cdai_resp_jadzy_ltm_as; t_cdai_resp_jadvy_ltm_as; t_cdai_resp_jadxy_ltm_as; t_cdai_resp_jadwy_ltm_as; t_cdai_resp_jaday_ltm_as; t_boolean_jadzy_ltm_as; t_boolean_jadvy_ltm_as; t_boolean_jadxy_ltm_as; t_boolean_jadwy_ltm_as; t_boolean_jaday_ltm_as.

表 2.7.3.5-2 JADY 試験の 48 週時点でのベースラインからの有効性評価項目の変化量の要約
（レスキュー治療と再割付を考慮しない LOCF 解析）

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
	MTX to Bari 4 mg (N=20) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4-mg** [a] (N=54) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) Mean(SD) [CI]	**ADA to Bari 4mg** (N=48) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4mg** (N=98) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) Mean(SD) [CI]
ΔTJC	-2.8 (12.3) [-8.5, 3.0]	-3.1 (6.6)* [-6.0, -0.3]	-3.5 (9.3) [-7.5, 0.5]	-1.6 (4.3)* [-2.7, -0.4]	0.3 (5.8) [-1.0, 1.6]	-1.3 (5.7) [-3.0, 0.3]	-3.1 (7.9)* [-4.7, -1.5]	-0.4 (7.9) [-1.8, 1.0]	-0.6 (8.8) [-2.1, 0.9]	-3.2 (8.6)* [-5.1, -1.4]	-3.3 [11.2)* (-5.3, -1.2]	-2.1 (9.3)* [-3.8, -0.5]	0.5 (6.9) [-1.4, 2.5]
ΔSJC	-1.0 (6.5) [-4.1, 2.0]	-1.6 (3.7)* [-3.2, -0.0]	-0.5 (3.4) [-2.0, 1.0]	-1.1 (5.0) [-2.5, 0.3]	0.1 (3.5) [-0.7, 0.9]	-0.2 (4.8) [-1.6, 1.2]	-1.9 (5.1) [-2.9, -0.9]	-0.4 (3.7) [-1.0, 0.3]	-0.3 (4.7) [-1.2, 0.5]	-2.1 (6.4)* [-3.5, -0.7]	-1.6 (8.8)* [-3.2, -0.0]	-0.5 (6.0) [-1.6, 0.5]	-0.9 (4.8) [-2.3, 0.4]
ΔPatient's Assess-ment of Pain	1.9 (17.5) [-6.3, 10.1]	-4.3 (23.0) [-14.3, 5.6]	2.7 (22.6) [-7.1, 12.5]	3.0 (16.2) [-1.4, 7.5]	-1.9 (21.5) [-6.7, 3.0]	-1.3 (21.3) [-7.5, 4.9]	-7.3 (22.6) [-11.9, -2.8]	-0.6 (21.2) [-4.3, 3.1]	-1.6 (23.0) [-5.5, 2.4]	-7.1 (23.8) [-12.2, -2.0]	-0.2 (21.2) [-4.1, 3.7]	1.0 (24.6) [-3.5, 5.4]	4.1 (18.1) [-1.0, 9.3]
Δ PtGA	-6.2 (23.3) [-17.1, 4.7]	-0.6 (25.8) [-11.7, 10.6]	4.1 (17.0) [-3.3, 11.5]	2.5 (16.1) [-1.9, 6.9]	0.3 (20.1) [-4.3, 4.8]	-0.5 (20.4) [-6.4, 5.5]	-10.1 (19.7)* [-14.0, -6.2]	-1.5 (19.7) [-4.9, 2.0]	0.3 (22.9) [-3.6, 4.3]	-7.3 (25.4)* [-12.8, -1.9]	-0.8 (21.5) [-4.8, 3.1]	4.0 (21.7)* [0.0, 7.9]	5.6 (17.0)* [0.7, 10.5]
Δ PGA	-1.2 (26.7) [-13.6, 11.3]	-3.0 (23.1) [-13.0, 7.0]	-6.7 (18.7) [-14.8, 1.4]	-3.0 (11.0) [-6.0, 0.0]	-2.3 (14.4) [-5.6, 1.0]	-3.8 (15.6) [-8.4, 0.7]	-9.1 (21.0)* [-13.3, -4.8]	-5.2 (16.1)* [-8.0, -2.4]	-1.6 (17.6) [-4.6, 1.5]	-8.9 (18.0)* [-12.8, -5.0]	-2.5 (21.1) [-6.4, 1.4]	-1.9 (21.8) [-5.8, 2.0]	2.4 (15.9) [-2.2, 7.0]
ΔhsCRP	-5.61 (9.15)* [-9.89, -1.33]	-4.39 (15.62) [-11.15, 2.36]	1.88 (5.23) [-0.38, 4.14]	3.24 (16.26) [-1.24, 7.72]	1.38 (11.13) [-1.14, 3.91]	-0.93 (9.30) [-3.63, 1.77]	-5.42 (15.09)* [-8.46, -2.38]	-1.54 (12.66) [-3.73, 0.66]	1.86 (15.36) [-0.79, 4.51]	-3.94 (39.69) [-12.50, 4.62]	2.85 (32.71) [-3.25, 8.95]	-0.48 (13.82) [-3.02, 2.06]	-1.04 (5.50) [-2.69, 0.62]
ΔHAQ-DI	-0.08 (0.48) [-0.31, 0.14]	-0.23 (0.76) [-0.56, 0.10]	0.09 (0.32) [-0.05, 0.23]	-0.03 (0.32) [-0.12, 0.06]	0.03 (0.32) [-0.04, 0.10]	0.01 (0.41) [-0.11, 0.13]	-0.12 (0.36)* [-0.19, -0.04]	-0.04 (0.41) [-0.11, 0.03]	-0.03 (0.43) [-0.10, 0.05]	-0.18 (0.46)* [-0.28, -0.08]	-0.01 (0.37) [-0.08, 0.06]	0.03 (0.46) [-0.05, 0.11]	0.03 (0.27) [-0.05, 0.10]

Long-Term Continuous Efficacy Results Using LOCF without Considering Rescue or Step-Down Status Through 48 Weeks After Entry into Study JADY[a]

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
	MTX to Bari 4 mg (N=20) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4-mg** [a] (N=54) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) Mean(SD) [CI]	**ADA to Bari 4mg** (N=48) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4mg** (N=98) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) Mean(SD) [CI]
ΔDAS28-hsCRP	-0.53 (1.17) [-1.07, 0.02]	-0.49 (1.33) [-1.06, 0.08]	-0.09 (0.78) [-0.42, 0.25]	0.02 (0.97) [-0.24, 0.29]	0.02 (0.92) [-0.19, 0.23]	-0.22 (1.17) [-0.56, 0.12]	-0.91 (1.33)* [-1.18, -0.65]	-0.21 (1.11)* [-0.40, -0.02]	-0.05 (1.14) [-0.25, 0.15]	-0.78 (1.25)* [-1.05, -0.51]	-0.39 (1.22)* [-0.62, -0.16]	-0.08 (1.12) [-0.29, 0.13]	0.01 (1.06) [-0.31, 0.33]
ΔDAS28-ESR	-0.25 (1.42) [-0.92, 0.41]	-0.56 (1.35) [-1.14, 0.02]	-0.01 (0.83) [-0.38, 0.35]	0.10 (1.03) [-0.18, 0.38]	0.04 (1.01) [-0.18, 0.27]	0.00 (1.26) [-0.36, 0.37]	-0.85 (1.46)* [-1.14, -0.55]	-0.20 (1.08)* [-0.39, -0.01]	-0.13 (1.22) [-0.34, 0.08]	-0.69 (1.26)* [-0.96, -0.42]	-0.42 (1.34)* [-0.67, -0.17]	-0.10 (1.18) [-0.32, 0.11]	0.20 (1.26) [-0.17, 0.56]
ΔSDAI	-2.61 (11.99) [-8.22, 3.00]	-3.59 (11.42) [-8.52, 1.35]	-1.59 (7.12) [-4.67, 1.49]	-0.58 (5.81) [-2.18, 1.02]	-0.27 (7.73) [-2.02, 1.48]	-1.09 (10.94) [-4.27, 2.09]	-5.64 (12.04)* [-8.09, -3.18]	-1.42 (9.14) [-3.03, 0.20]	-1.03 (9.32) [-2.65, 0.59]	-5.16 (12.66)* [-7.89, -2.43]	-2.61 (12.09)* [-4.88, -0.33]	-1.73 (10.56) [-3.67, 0.21]	0.78 (9.34) [-2.02, 3.59]
ΔCDAI	-2.05 (12.12) [-7.72, 3.62]	-3.15 (10.07) [-7.50, 1.21]	-1.78 (7.10) [-4.85, 1.29]	-0.81 (5.24) [-2.24, 0.62]	-0.41 (7.57) [-2.13, 1.31]	-1.00 (10.75) [-4.12, 2.13]	-5.13 (11.16)* [-7.38, -2.88]	-1.22 (8.69) [-2.75, 0.32]	-1.22 (8.92) [-2.76, 0.32]	-4.80 (11.35)* [-7.24, -2.37]	-3.07 (11.65)* [-5.22, -0.92]	-1.55 (10.14) [-3.37, 0.28]	-0.08 (10.67) [-3.15, 2.98]

Long-Term Continuous Efficacy Results Using LOCF without Considering Rescue or Step-Down Status Through 48 Weeks After Entry into Study JADY[a]

Abbreviations: Δ = change from JADY baseline; * = Statistically significant within treatment group from baseline to Week 48 of Study JADY; ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; SD = standard deviation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SJC = Swollen Joint Count; TJC = Tender Joint Count.

a In Study JADV, all patients on placebo at 24-weeks switched to baricitinib 4-mg.

Source: t_tjc68_chg_jadzy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jadvy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jadxy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jadwy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jaday_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadzy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadvy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadxy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadwy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jaday_ltm_as ; t_patpain_chg_jadzy_ltm_as; t_ patpain _chg_jadvy_ltm_as; t_ patpain _chg_jadxy_ltm_as; t_ patpain _chg_jadwy_ltm_as; t_ patpain _chg_jaday_ltm_as; t_patga_chg_jadzy_ltm_as; t_patga_chg_jadvy_ltm_as; t_patga_chg_jadxy_ltm_as; t_patga_chg_jadwy_ltm_as; t_patga_chg_jaday_ltm_as; t_phyga_chg_jadzy_ltm_as; t_phyga_chg_jadvy_ltm_as; t_phyga_chg_jadxy_ltm_as; t_phyga_chg_jadwy_ltm_as; t_phyga_chg_jaday_ltm_as; t_hscrp_chg_jadzy_ltm_as; t_hscrp_chg_jadvy_ltm_as; t_hscrp_chg_jadxy_ltm_as; t_hscrp_chg_jadwy_ltm_as; t_hscrp_chg_jaday_ltm_as; t_haq_chg_jadzy_ltm_as; t_haq_chg_jadvy_ltm_as; t_haq_chg_jadxy_ltm_as; t_haq_chg_jadwy_ltm_as; t_haq_chg_jaday_ltm_as; t_dascrp_chg_jadzy_ltm_as; t_dascrp_chg_jadvy_ltm_as; t_dascrp_chg_jadxy_ltm_as; t_dascrp_chg_jadwy_ltm_as; t_dascrp_chg_jaday_ltm_as; t_dasesr_chg_jadzy_ltm_as; t_dasesr_chg_jadvy_ltm_as; t_dasesr_chg_jadxy_ltm_as; t_dasesr_chg_jadwy_ltm_as; t_dasesr_chg_jaday_ltm_as; t_sdai_chg_jadzy_ltm_as; t_sdai_chg_jadvy_ltm_as; t_sdai_chg_jadxy_ltm_as; t_sdai_chg_jadwy_ltm_as; t_sdai_chg_jaday_ltm_as; t_cdai_chg_jadzy_ltm_as; t_cdai_chg_jadvy_ltm_as; t_cdai_chg_jadxy_ltm_as; t_cdai_chg_jadwy_ltm_as; t_cdai_chg_jaday_ltm_as.

2.7.3.5.2.2 バリシチニブ 4 mg 継続投与と 2 mg への減量の評価

JADY 試験では、低用量のバリシチニブが寛解や低疾患活動性を維持できるか否かを評価する目的で、バリシチニブ 4 mg 投与に十分なレスポンスを示した被験者をバリシチニブ 4 mg 投与を継続する群及びバリシチニブ 2 mg へ減量する群に盲検下で無作為に割り付けた。無作為化減量の対象となった被験者は、先行試験を含めレスキュー治療を受けずにバリシチニブ 4 mg を 15 ヵ月以上投与された被験者で、かつ JADV、JADX 又は JADW 試験からの被験者では低疾患活動性（CDAI スコア≤10）が、また JADZ 試験からの被験者では寛解（CDAI スコア≤2.8）が、JADY 試験で 3 ヵ月以上持続した被験者とした。

JADZ 試験でのレスキュー治療の基準（第 2.7.6.3.8.1 項）が、他の先行試験とは異なっていたことから、バリシチニブ 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の有効性を、以下の二つの集団に分けて評価した。

- 先行試験が JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験であった被験者：再割付後に CDAI スコアが 10 を超えた場合にレスキュー治療を考慮
- 先行試験が JADZ 試験であった被験者：再割付後に CDAI スコアが 2.8 を超えた場合にレスキュー治療を考慮

バリシチニブ 2 mg への減量又は 4 mg の継続投与への再割付後 12 週時点での、CDAI の低疾患活動性（CDAI スコア≤10）又は寛解（CDAI スコア≤2.8）の基準を満たした被験者の割合（CDAI 低疾患活動性達成率又は CDAI 寛解率）、並びに CDAI、ACR コアセットの各項目、DAS28-hsCRP、DAS28-ESR、及び SDAI の変化量を、上述の 2 集団の別に表 2.7.3.5-3 に示す。

バリシチニブ 2 mg 減量群において、4 mg 継続投与群と比較して疾患活動性の評価項目で平均値の増加が見られ、至適用量が 4 mg であることを裏付ける結果であった。しかし、疾患活動性の平均値の増加量は全体に大きくはなく、再割付後 12 週時点の 2 mg 減量群での CDAI 低疾患活動性達成率は、先行試験が JADV、JADX 及び JADW 試験の併合で 84.2%、先行試験が JADZ 試験で 88.9%であった。4 mg 継続投与群での CDAI 低疾患活動性達成率のそれぞれ 92.5%、100%には劣るものの、2 mg 減量群でも低疾患活動性を維持している被験者の割合は高かった。

バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与により疾患コントロールが維持されている患者のうち、個人の治療目標や臨床反応によっては、2 mg への減量が適切となる患者もいることが示唆された。

表 2.7.3.5-3 JADY 試験でのバリシチニブ 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の比較：再割付後 12 週時点

	Study JADV, JADX, and JADW Combined		Study JADZ Subset		Study JADV and JADX Combined		Study JADW Subset	
Efficacy Measure	**BARI 2-mg (N=146)**	**BARI 4-mg (N=147)**	**BARI 2-mg (N=18)**	**BARI 4-mg (N=15)**	**BARI 2-mg (N=115)**	**BARI 4-mg (N=117)**	**BARI 2-mg (N=31)**	**BARI 4-mg (N=30)**
Categorical	***n (%)***	***n (%)*** ***p-value***	***n (%)***	***n (%)*** ***p-value***	***n (%)***	***n (%)*** ***p-value***	***n (%)***	***n (%)*** ***p-value***
CDAI LDA ≤10 response rate	123 (84.2)	136 (92.5) p=0.030	16 (88.9)	15 (100) NS	99 (86.1)	109 (93.2) NS	24 (77.4)	27 (90.0) NS
CDAI remission (≤2.8) response rate	54 (37.0)	57 (38.8) NS	13 (72.2)	13 (86.7) NS	46 (40.0)	49 (41.9) NS	8 (25.8)	8 (26.7) NS
Continuous	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***
ΔCDAI	2.04 (6.29)	0.60 (3.44) p=0.018	1.40 (3.15)	-0.42 (2.21) NS	2.11 (6.67)	0.56 (3.49) p=0.030	1.77 (4.64)	0.78 (3.29) NS
ΔTender Joint Count	1.2 (3.8)	0.3 (3.0) p=0.017	1.4 (2.7)	-0.3 (2.2) NS	1.3 (3.9)	0.2 (3.3) p=0.019	1.0 (3.6)	0.6 (1.7) NS
ΔSwollen Joint Count	0.8 (2.7)	0.1 (1.7) p=0.018	0.1 (0.5)	0.1 (0.3) NS	0.7 (2.6)	0.2 (1.8) NS	0.9 (2.8)	-0.1 (1.3) NS
ΔHAQ-DI	0.06 (0.28)	0.04 (0.26) NS	0.08 (0.24)	0.06 (0.22) NS	0.04 (0.29)	0.05 (0.25) NS	0.14 (0.24)	0.02 (0.29) NS
ΔPatient's assessment of pain	2.5 (16.4)	0.7 (14.7) NS	2.4 (9.2)	-0.9 (6.8) NS	2.2 (16.4)	0.7 (13.9) NS	3.8 (16.6)	0.8 (17.6) NS
ΔPtGA	2.5 (14.5)	1.2 (14.3) NS	1.9 (8.0)	-2.1 (5.8) NS	2.9 (15.1)	0.7 (13.8) NS	0.8 (11.8)	3.3 (16.2) NS
ΔPGA	2.7 (13.6)	-0.0 (9.6) p=0.048	2.0 (4.5)	-2.1 (7.3) NS	3.2 (14.6)	-0.3 (7.3) p=0.023	0.9 (8.6)	1.0 (16.0) NS

	Study JADV, JADX, and JADW Combined		Study JADZ Subset		Study JADV and JADX Combined		Study JADW Subset	
Efficacy Measure	**BARI 2-mg (N=146)**	**BARI 4-mg (N=147)**	**BARI 2-mg (N=18)**	**BARI 4-mg (N=15)**	**BARI 2-mg (N=115)**	**BARI 4-mg (N=117)**	**BARI 2-mg (N=31)**	**BARI 4-mg (N=30)**
Continuous	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***	***Mean (SD)***
ΔhsCRP	1.68 (7.82)	0.68 (7.16) NS	0.46 (11.56)	-1.99 (4.88) NS	2.10 (8.18)	0.85 (6.79) NS	0.17 (6.19)	0.04 (8.52) NS
ΔDAS28-hsCRP	0.36 (0.77)	0.14 (0.70) p=0.013	0.28 (0.85)	-0.16 (0.52) NS	0.36 (0.79)	0.12 (0.71) p=0.020	0.34 (0.72)	0.19 (0.64) NS
ΔDAS28-ESR	0.35 (0.89)	0.10 (0.73) p=0.012	0.49 (0.84)	-0.03 (0.65) NS	0.36 (0.87)	0.08 (0.73) p=0.009	0.31 (0.97)	0.22 (0.71) NS
ΔSDAI	2.19 (6.33)	0.69 (3.55) p=0.015	1.52 (4.06)	-0.62 (2.30) NS	2.30 (6.69)	0.66 (3.62) p=0.024	1.78 (4.89)	0.79 (3.32) NS

Abbreviations: Δ = change from baseline; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; NS = not statistically significant; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

Sources: t_cdai_resp_jadvxwy_stepdown; t_cdai_chg_jadvxwy_stepdown; t_tjc68_chg_jadvxwy_stepdown; t_sjc66_chg_jadvxwy_stepdown; t_haq_chg_jadvxwy_stepdown; t_patpain_chg_jadvxwy_stepdown; t_patga_chg_jadvxwy_stepdown; t_phyga_chg_jadvxwy_stepdown; t_crp_chg_jadvxwy_stepdown; t_dascrp_chg_jadvxwy_stepdown; t_dasesr_chg_jadvxwy_stepdown; t_sdai_chg_jadvxwy_stepdown; t_cdai_resp_ jadzy_stepdown;t_cdai_chg_jadzy_stepdown; t_tjc68_chg_jadzy_stepdown; t_sjc66_chg_jadzy_stepdown; t_haq_chg_jadzy_stepdown; t_patpain_chg_jadzy_stepdown; t_patga_chg_jadzy_stepdown; t_phyga_chg_jadzy_stepdown; t_crp_chg_jadzy_stepdown; t_dascrp_chg_jadzy_stepdown; t_dasesr_chg_jadzy_stepdown; t_sdai_chg_jadzy_stepdown; t_cdai_resp_jadvxy_stepdown; t_cdai_chg_jadvxy_stepdown; t_tjc68_chg_jadvxy_stepdown; t_sjc66_chg_jadvxy_stepdown; t_haq_chg_jadvxy_stepdown; t_patpain_chg_jadvxy_stepdown; t_patga_chg_jadvxy_stepdown; t_phyga_chg_jadvxy_stepdown; t_crp_chg_jadvxy_stepdown; t_dascrp_chg_jadvxy_stepdown; t_dasesr_chg_jadvxy_stepdown; t_sdai_chg_jadvxy_stepdown; t_cdai_resp_jadwy_stepdown; t_cdai_chg_jadwy_stepdown; t_tjc68_chg_jadwy_stepdown; t_sjc66_chg_jadwy_stepdown; t_haq_chg_jadwy_stepdown; t_patpain_chg_jadwy_stepdown; t_patga_chg_jadwy_stepdown; t_phyga_chg_jadwy_stepdown; t_crp_chg_jadwy_stepdown; t_dascrp_chg_jadwy_stepdown; t_dasesr_chg_jadwy_stepdown; t_sdai_chg_jadwy_stepdown.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性に関する臨床試験 3
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 10
2.7.4.1.1.2.1 有害事象の集計対象 10
2.7.4.1.1.2.2 有害事象の判定 10
2.7.4.1.1.2.3 その他の重要な有害事象 10
2.7.4.1.1.2.4 注目すべき有害事象 12
2.7.4.1.1.2.5 使用した有害事象の辞書 13
2.7.4.1.1.2.6 臨床検査値とバイタルサインの評価 13
2.7.4.1.1.3 安全性の集計・解析方法 13
2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団 13
2.7.4.1.1.3.2 解析方法 15
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 16
2.7.4.1.2.1.1 試験別 16
2.7.4.1.2.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 17
2.7.4.1.2.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 17
2.7.4.1.2.1.4 併合解析（All BARI RA） 18
2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約 18
2.7.4.1.2.2.1 試験別 18
2.7.4.1.2.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 22
2.7.4.1.2.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 24
2.7.4.1.2.2.4 併合解析（All BARI RA） 24
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.4.1.3.1 試験別 25
2.7.4.1.3.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 26
2.7.4.1.3.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 26
2.7.4.1.3.4 併合解析（All BARI RA） 28
2.7.4.2 有害事象 31
2.7.4.2.1 有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 31
2.7.4.2.1.1.1 試験別 31
2.7.4.2.1.1.1.1 JADA 試験 31
2.7.4.2.1.1.1.2 JADN 試験 31
2.7.4.2.1.1.1.3 JADZ 試験 32
2.7.4.2.1.1.1.4 JADV 試験 34
2.7.4.2.1.1.1.5 JADX 試験 36
2.7.4.2.1.1.1.6 JADW 試験 41
2.7.4.2.1.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 46
2.7.4.2.1.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 49
2.7.4.2.1.1.4 併合解析（All BARI RA） 58
2.7.4.2.1.2 死 亡 76
2.7.4.2.1.2.1 個別試験 76
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 82
2.7.4.2.1.3.1 個別試験 82
2.7.4.2.1.3.1.1 JADA 試験 82
2.7.4.2.1.3.1.2 JADN 試験 82

2.7.4.2.1.3.1.3 JADZ 試験 82
2.7.4.2.1.3.1.4 JADV 試験 83
2.7.4.2.1.3.1.5 JADX 試験 84
2.7.4.2.1.3.1.6 JADW 試験 85
2.7.4.2.1.3.1.7 JADY 試験 85
2.7.4.2.1.3.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 85
2.7.4.2.1.3.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 86
2.7.4.2.1.3.4 併合解析（All BARI RA） 87
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 88
2.7.4.2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 88
2.7.4.2.1.4.1.1 個別試験 88
2.7.4.2.1.4.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 90
2.7.4.2.1.4.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 95
2.7.4.2.1.4.1.4 併合解析（併合解析 All BARI RA） 101
2.7.4.2.1.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 113
2.7.4.2.1.4.2.1 個別試験 113
2.7.4.2.1.4.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 115
2.7.4.2.1.4.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 116
2.7.4.2.1.4.2.4 併合解析（All BARI RA） 116
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 118
2.7.4.2.1.5.1 感染 118
2.7.4.2.1.5.1.1 感染（全体） 118
2.7.4.2.1.5.1.1.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 118
2.7.4.2.1.5.1.1.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで） 122
2.7.4.2.1.5.1.1.3 併合解析（All BARI RA） 127
2.7.4.2.1.5.1.2 帯状疱疹 131
2.7.4.2.1.5.1.2.1 日本人被験者での帯状疱疹の発現割合に関する考察 134
2.7.4.2.1.5.1.3 結核 135
2.7.4.2.1.5.1.4 日和見感染 136
2.7.4.2.1.5.1.5 ウイルスの再活性化 137
2.7.4.2.1.5.1.6 まとめ及び考察 138
2.7.4.2.1.5.2 悪性腫瘍 139
2.7.4.2.1.5.2.1 評価方法 139
2.7.4.2.1.5.2.2 NMSC 以外の悪性腫瘍 140
2.7.4.2.1.5.2.3 NMSC 143
2.7.4.2.1.5.2.4 リンパ増殖性障害 144
2.7.4.2.1.5.2.5 まとめ及び考察 144
2.7.4.2.1.5.3 脂質レベルへの影響 145
2.7.4.2.1.5.3.1 NCEP 基準の区分が変化した被験者の割合 145
2.7.4.2.1.5.3.2 脂質の経時変化 146
2.7.4.2.1.5.3.3 スタチン併用による脂質の変化 149
2.7.4.2.1.5.3.4 有害事象として報告された高脂血症に関する事象 153
2.7.4.2.1.5.3.5 まとめ及び考察 156
2.7.4.2.1.5.4 Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）及びその他の心血管イベント 157
2.7.4.2.1.5.4.1 委員会判定による評価 157
2.7.4.2.1.5.4.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC、16 週まで） 158
2.7.4.2.1.5.4.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで） 159
2.7.4.2.1.5.4.4 併合解析（All BARI RA） 159
2.7.4.2.1.5.4.5 まとめ及び考察 161
2.7.4.2.1.5.5 骨髄抑制の可能性（血液学的異常を含む） 161

2.7.4.2.1.5.5.1 ヘモグロビン 162
2.7.4.2.1.5.5.1.1 変化量と経時変化 162
2.7.4.2.1.5.5.1.2 異常値を示した被験者の割合 163
2.7.4.2.1.5.5.2 リンパ球 165
2.7.4.2.1.5.5.2.1 変化量と経時変化 165
2.7.4.2.1.5.5.2.2 異常値を示した被験者の割合 167
2.7.4.2.1.5.5.3 好中球数 169
2.7.4.2.1.5.5.3.1 変化量と経時変化 169
2.7.4.2.1.5.5.3.2 異常値を示した被験者の割合 171
2.7.4.2.1.5.5.4 リンパ球数減少及び好中球数減少と感染との関係 172
2.7.4.2.1.5.5.5 血小板 175
2.7.4.2.1.5.5.5.1 変化量と経時推移 175
2.7.4.2.1.5.5.5.2 異常値を示した被験者の割合 175
2.7.4.2.1.5.5.5.3 血小板増加症 175
2.7.4.2.1.5.5.6 有害事象 176
2.7.4.2.1.5.5.6.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 176
2.7.4.2.1.5.5.6.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで） 180
2.7.4.2.1.5.5.6.3 併合解析（All BARI RA） 186
2.7.4.2.1.5.5.7 まとめ及び考察 192
2.7.4.2.1.5.6 リンパ球サブセット 193
2.7.4.2.1.5.6.1 リンパ球サブセットの変化 194
2.7.4.2.1.5.6.2 NK 細胞の経時変化 196
2.7.4.2.1.5.6.3 NK 細胞低値と有害事象 199
2.7.4.2.1.5.6.4 まとめ及び考察 199
2.7.4.2.1.5.7 腎機能への影響 199
2.7.4.2.1.5.7.1 クレアチニンの変化量と経時変化 200
2.7.4.2.1.5.7.2 異常値を示した被験者の割合 201
2.7.4.2.1.5.7.3 有害事象 202
2.7.4.2.1.5.7.4 まとめ及び考察 203
2.7.4.2.1.5.8 CPK 増加 204
2.7.4.2.1.5.8.1 変化量と経時変化 204
2.7.4.2.1.5.8.2 CPK 高値を示した被験者の割合 206
2.7.4.2.1.5.8.3 CPK 増加に関連する有害事象 208
2.7.4.2.1.5.8.4 まとめ及び考察 209
2.7.4.2.1.5.9 肝機能異常 210
2.7.4.2.1.5.9.1 ALT 211
2.7.4.2.1.5.9.2 AST、ALP 及び総ビリルビン 212
2.7.4.2.1.5.9.2.1 変化量と経時変化 212
2.7.4.2.1.5.9.2.2 異常値を示した被験者の割合 213
2.7.4.2.1.5.9.3 有害事象 214
2.7.4.2.1.5.9.3.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 214
2.7.4.2.1.5.9.3.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで） 218
2.7.4.2.1.5.9.3.3 併合解析（All BARI RA） 223
2.7.4.2.1.5.9.4 日本人被験者での肝機能異常に関する考察 231
2.7.4.2.1.5.9.5 まとめ及び考察 231
2.7.4.2.1.5.10 消化管穿孔 231
2.7.4.2.1.5.10.1 有害事象の評価 232
2.7.4.2.1.5.10.2 まとめ及び考察 232
2.7.4.2.1.5.11 うつ病と自殺/自殺念慮 232
2.7.4.2.1.5.11.1 QIDS-SR16 による評価 233
2.7.4.2.1.5.11.2 有害事象の評価 234
2.7.4.2.1.5.11.3 まとめ及び考察 234

2.7.4.2.1.5.12 アレルギー反応/過敏症 234
2.7.4.2.1.5.13 光線過敏性 235
2.7.4.2.1.6 日本人集団と全体集団の安全性比較の要約 235
2.7.4.2.1.6.1 JADZ 試験 235
2.7.4.2.1.6.2 JADV 試験 237
2.7.4.2.1.6.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 238
2.7.4.2.1.6.4 併合解析（All BARI RA） 239
2.7.4.2.1.7 バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性の比較 240
2.7.4.2.1.8 バリシチニブと MTX との安全性の比較 241
2.7.4.2.1.9 ADA との安全性の比較 242
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 243
2.7.4.3 臨床検査値の評価 244
2.7.4.3.1 血液生化学的検査 244
2.7.4.3.1.1 バリシチニブ 4 mg 投与とプラセボの比較 244
2.7.4.3.1.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較 245
2.7.4.3.1.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果 246
2.7.4.3.2 血液学的検査 247
2.7.4.3.2.1 バリシチニブ 4 mg とプラセボの比較 247
2.7.4.3.2.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較 247
2.7.4.3.2.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果 248
2.7.4.3.3 尿検査 249
2.7.4.3.3.1 バリシチニブ 4 mg とプラセボの比較 249
2.7.4.3.3.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較 250
2.7.4.3.3.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果 250
2.7.4.3.4 免疫グロブリン 250
2.7.4.3.4.1 バリシチニブ 4 mg とプラセボの比較 250
2.7.4.3.4.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較 251
2.7.4.3.4.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果 251
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 252
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 252
2.7.4.4.1.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 252
2.7.4.4.1.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 253
2.7.4.4.1.3 併合解析（All BARI RA） 253
2.7.4.4.1.4 まとめ及び考察 253
2.7.4.4.2 心電図 253
2.7.4.4.2.1 JADO 試験 254
2.7.4.4.2.2 JADM 試験 255
2.7.4.4.2.3 JADX 試験 256
2.7.4.4.2.4 併合解析 256
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 258
2.7.4.5.1 内因性要因 258
2.7.4.5.1.1 性別 259
2.7.4.5.1.2 年齢 260
2.7.4.5.1.2.1 年齢区分別の有害事象 262
2.7.4.5.1.3 人種 262
2.7.4.5.1.4 BMI 263
2.7.4.5.1.5 体重 265
2.7.4.5.1.6 腎機能別 267
2.7.4.5.1.7 腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験 269
2.7.4.5.1.8 肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験 269
2.7.4.5.2 外因性要因 270
2.7.4.5.3 薬物相互作用 270

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 271
2.7.4.5.5 過量投与 272
2.7.4.5.6 薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 272
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害..... 272
2.7.4.6 市販後データ 273

略号一覧

略　　号	用語の説明
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
ACR20	American College of Rheumatology 20 responder index：米国リウマチ学会の 20%改善基準
ADA	Adalimumab：アダリムマブ（遺伝子組み換え）
AESI	adverse event of special interest：注目すべき重要な有害事象
ALC	Absolute Lymphocyte Count：リンパ球絶対数
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute Neutrophil Count：好中球絶対数
ANCOVA	Analysis of Covariance：共分散分析
AUC	Area Under the Plasma Concentration versus time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
bDMARD	Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs：生物学的製剤
BID	Twice Daily：1 日 2 回投与
BMI	Body Mass Index：体格指数
cDMARD	Conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs：従来の疾患修飾性抗リウマチ薬
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide：環状シトルリン化ペプチド
CDAI	Clinical Disease Activity Index：臨床疾患活動性指標
CEC	Clinical Endpoint Committee：臨床事象判定委員会
CI	Confidential Interval：信頼区間
C_{max}	Maximum Plasma Drug concentration：最高血漿中濃度
CPK	Creatine Phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event ：有害事象共通用語規準
DAS28	Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count：28 可動関節数に基づく疾患活動性スコア
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs：疾患修飾性抗リウマチ薬
DN	diabetic nephropathy：糖尿病性腎症
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate：推算糸球体濾過速度
EAIR	exposure adjusted incidence rate：曝露期間で補正した発現率（本資料における解析では、100 人年あたりの有害事象発現例数）
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index：健康評価質問票機能障害指数
HBcAb	Hepatitis B Core Antibody：B 型肝炎ウイルスコア抗体
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody：B 型肝炎ウイルス表面抗体
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen：B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B Virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C Virus：C 型肝炎ウイルス
HDL	High-Density Lipoprotein：高比重リポタンパク
hsCRP	High-Sensitivity C-Reactive Protein：高感度 C 反応タンパク
ICH	International Conference on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin：免疫グロブリン
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ

略　　号	用語の説明
LDL	Low-Density Lipoprotein：低比重リポタンパク
LLN	Lower Limit Normal：基準値下限
LOCF	Last Observation Carried Forward：最終観測値による欠測値の補完
LSM	Least Squares Mean：最小二乗平均
LY	バリシチニブ（“LY”は一部の表でのみ用いた）
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events ：主要な心血管系イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MI	Myocardial infarction：心筋梗塞
mTSS	Modified Total Sharp Score：修正トータルシャープスコア
MTX	Methotrexate：メトトレキサート
n/a	not applicable：該当せず
NCEP	National Cholesterol Education Program：全米コレステロール教育プログラム
NMSC	Nonmelanoma Skin Cancer：非黒色腫皮膚癌
PLB	Placebo：プラセボ
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
Ps	Psoriasis：乾癬
PT	Preferred Term ：基本語
PYE	Patient-Years of Exposure：曝露期間（人年）
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16 items Self Report：自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価
QD	Once Daily：1 日 1 回投与
QOL	Quality of Life：生活の質
RA	Rheumatoid Arthritis：関節リウマチ
RF	Rheumatoid Factor：リウマトイド因子
SDAI	Simplified Disease Activity Index：簡易疾患活動性指標
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class： 器官別大分類
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription：シグナル伝達兼転写活性化因子
TB	Tuberculosis：結核
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events：治験薬投与後に発現した事象又は治験薬投与前と比較して重症度が悪化した事象
TNF	Tumor Necrosis Factor：腫瘍壊死因子
TQT	Thorough QT/QTc (TQT)：TQT 試験（健康な志願者を対象に実施され、医薬品開発の後期に、目標とする患者集団において当該薬剤の QT/QTc 延長作用を入念に調べる必要性があるか否かを決定するために用いられる）
ULN	Upper Limit of Normal：基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性に関する臨床試験

本承認申請に用いた臨床薬理試験及び臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

関節リウマチ患者に対するバリシチニブの安全性は、関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験 2 試験［I4V-MC-JADA（JADA）試験、I4V-JE-JADN（JADN）試験］及び第 III 相試験 5 試験［I4V-MC-JADV（JADV）試験、I4V-MC-JADZ（JADZ）試験、I4V-MC-JADX（JADX）試験、I4V-MC-JADW（JADW）試験、I4V-MC-JADY（JADY）試験］を評価資料に、Incyte 社で実施した第 II 相試験［I4V-MC-JADC/INCB 28050-201（JADC/201）試験（リリー試験名/Incyte 社試験名）］を参考資料として、評価した。JADY 試験は実施中であり、データカットオフ日は 2015 年 8 月 10 日とした。ただし、死亡及び妊娠のデータは 2015 年 11 月 30 日まで含めた。

第 I 相試験の一覧を表 2.7.4.1-2 に示す。第 I 相試験は 5 試験を評価資料に、14 試験を参考資料とした。これらの健康被験者を対象に実施した試験及び臨床薬理試験の安全性は、第 2.7.6 項（個々の試験のまとめ）に示す。

本項では主に関節リウマチ患者を対象とした国内外の臨床試験の安全性データを示す。なお、心電図の評価では、thorough QT 試験である I4V-MC-JADO（JADO）試験及び日本人健康被験者を対象に実施した I4V-JE-JADM（JADM）試験の要約を第 2.7.4.4.2 項に含めた。また、腎障害を有する被験者を対象に実施した I4V-MC-JADL（JADL）試験、肝障害を有する被験者を対象に実施した I4V-MC-JAGC（JAGC）試験の安全性の要約を、それぞれ第 2.7.4.5.1.7 項及び第 2.7.4.5.1.8 項に記載する。

表 2.7.4.1-1 臨床薬理試験及び臨床試験の一覧

開発相 （試験数）	評価資料		参考資料 外国で実施又は国際共同試験として実施
第 I 相 （19）	I4V-JE-JADM (JADM) (SD/MD)**, I4V-JE-JAGO (JAGO) (BA, Food)**	I4V-MC-JADF (JADF)/101*(SD), I4V-MC-JADE (JADE)/102* (MD), I4V-MC-JADO(JADO) (TQT study)	I4V-MC-JADG (JADG), I4V-MC-JADL (JADL)/110*, I4V-MC-JAGC (JAGC), I4V-MC-JAGF (JAGF), I4V-MC-JAGK (JAGK), I4V-MC-JAGH (JAGH), I4V-MC-JAGJ (JAGJ), I4V-MC-JAGG (JAGG), I4V-MC-JADB (JADB)/103*, I4V-MC-JAGL (JAGL), I4V-MC-JAGD (JAGD), I4V-MC-JAGI (JAGI), I4V-MC-JADH (JADH), I4V-MC-JAGM (JAGM)
第 II 相 （3）	I4V-JE-JADN (JADN)**	I4V-MC-JADA (JADA)	I4V-MC-JADC (JADC)/201*
第 III 相 （5）		I4V-MC-JADV (JADV)**, I4V-MC-JADZ (JADZ)**, I4V-MC-JADX (JADX)**, I4V-MC-JADW (JADW)**, I4V-MC-JADY (JADY)（長期継続投与試験）**	

略語：SD＝単回投与試験、MD＝反復投与試験、BA＝バイオアベイラビリティを評価した試験、Food＝食事の影響を評価した試験、TQT study＝Thorough QT 試験
*Incyte 社で実施（リリー試験名/Incyte 社試験名）。**日本人が参加している試験

表 2.7.4.1-2 第 I 相試験一覧

試験の種類	内容	用量	報告書 格納場所
評価資料			
JADM（日本）*	SD/MD、PK、安全性	SD: 2-14 mg、 MD: 10-14 mg	第 5.3.3.1.3 項
JAGO（日本）*	BA（市販予定錠剤と Ph2 試験で用いた錠剤の比較）、Food	8 mg	第 5.3.1.2.1 項
JADF（海外）	SD、PK、PD、Food、安全性	1-10 mg	第 5.3.3.1.1 項
JADE（海外）	MD、PK、PD、安全性	2-20 mg（QD）、 10 mg（BID）	第 5.3.3.1.2 項
JADO（海外）	SD、TQT	Part A: 20、30、40 mg、 Part B: 40 mg、プラセボ、モキシフロキサシン（陽性対照）	第 5.3.4.1.1 項
参考資料			
JADG（海外）	SD、PK、安全性	10 mg（100 µCi ^{14}C-LY 含む）	第 5.3.3.1.4 項
JADL（海外）	SD、腎機能障害患者での PK、PD、安全性	5-10 mg	第 5.3.3.3.1 項
JAGC（海外）	SD、肝機能障害患者での PK	4 mg	第 5.3.3.3.2 項
JAGF（海外）	オメプラゾール投与後の胃液 pH 上昇の LY 吸収に及ぼす影響	10 mg	第 5.3.3.4.3 項
JAGK（海外）	リファンピシンによる CYP3A 誘導の PK に及ぼす影響		第 5.3.3.4.8 項
JAGH（海外）	シクロスポリンの PK に及ぼす影響		第 5.3.3.4.5 項
JAGJ（海外）	ケトコナゾール又はフルコナゾールの PK に及ぼす影響		第 5.3.3.4.7 項
JAGG（海外）	プロベネシドによる有機アニオントランスポーター3 阻害の PK に及ぼす影響		第 5.3.3.4.4 項
JADB（海外）	RA、PK（MTX + LY）、安全性	10-15 mg（QD）、 10 mg（BID）	第 5.3.3.4.1 項
JAGL（海外）	ジゴキシンの PK に及ぼす LY の影響	10 mg	第 5.3.3.4.9 項
JAGD（海外）	Microgynon の PK に及ぼす LY の影響	10 mg（100 µCi ^{14}C-LY 含む）	第 5.3.3.4.2 項
JAGI（海外）	チトクローム P4503A の基質シンバスタチンの PK に及ぼす LY の影響		第 5.3.3.4.6 項
JADH（海外）	RBA（Free Base vs Phosphate Salt）、Food（Free Base）	8 mg	第 5.3.1.1.1 項
JAGM（海外）	ABA for IV	4 mg（経口）、4 µg [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-LY（IV）	第 5.3.1.1.2 項

略語：SD＝単回投与、MD＝反復投与、PK＝薬物動態、BA＝バイオベイラビリティ、Food＝食事の影響、TQT＝thorough QT 試験、PD＝薬力学、LY＝バリシチニブ、MTX＝メトトレキサート、IV=静脈内注射
*日本人が参加している試験

第 II 相及び第 III 相試験の試験方法の概略を表 2.7.4.1-3 に示した。

RA に対する第 II 相試験の JADC 試験では、本剤 4 mg、7 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、24 週間投与により用量反応性を検討した。JADA 試験では MTX により治療中の RA 患者に本剤 1 mg、2 mg、4 mg 又は 8 mg を 12 週間 QD 投与後 2 mg を BID、2 mg、4 mg 又は 8 mg を QD で 12 週間投与、その後、非盲検で 4 mg 又は 8 mg を 52 週間 QD 投与し用量反応性を検討した。JADN 試験では日本人の RA 患者を対象に、本剤 1 mg、2 mg、4 mg 又は 8 mg を 12 週間 QD 投与し、その後単盲検下で 4 mg 及び 8 mg を 52 週間 QD 投与を実施した。なお、これらの第 II 相 3 試験では初めの 12 週間にプラセボ対照期間を設定した。JADC 試験では最初の 12 週間プラセボを投与された被験者は、継続投与期間でバリシチニブ 7 mg 又は 10 mg 投与群に割り付けられた。JADA 試験ではプラセボ投与群又はバリシチニブ 1 mg QD 投与群に割り付けられた被験者は、投与 12 週時にバリシチニブ 2 mg 1 日 2 回投与（BID）群又はバリシチニブ 4 mg QD 投与群に 1:1 の比率で再割り付けされた。JADN 試験では最初の 12 週間でプラセボ、バリシチニブ 1 又は 2 mg 投与群に割り付けられた被験者は、継続投与期間でバリシチニブ 4 又は 8 mg 投与群に無作為に割り付けられた。

第 III 相試験の JADZ 試験では、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）で、かつ他の cDMARD 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 RA 患者を対象に 52 週の投与期間で、バリシチニブ 4 mg 単独投与又はバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与を比較した。JADV 試験では MTX に効果不十分な患者を対象として MTX 併用下で本剤 4 mg の QD 投与による有効性と安全性を試験期間 52 週間（プラセボ投与は 24 週間まで）でプラセボ及びアダリムマブ（隔週 SC 投与）と比較した。JADX 試験では cDMARDs に効果不十分な被験者を対象に cDMARD 併用下で本剤 2 mg 又は 4 mg を 24 週間 QD 投与し、プラセボ投与群と比較し有効性と安全性を評価した。JADW 試験では TNF 阻害薬に効果不十分な被験者を対象に cDMARD 併用下で本剤 2 mg 又は 4 mg を 24 週間 QD 投与した際の有効性と安全性をプラセボ投与群と比較し評価した。また、JADY 試験では第 II 相試験である JADA 試験及び第 III 相 4 試験を完了した患者を対象として、本剤 2 mg 又は 4 mg を 48 ヵ月間 QD 投与し長期投与による安全性と忍容性を検討した。JADY 試験は本承認申請時、試験実施中である。

表 2.7.4.1-3 安全性を評価した第 II 相及び第 III 相試験の試験方法の概略

実施地域 試験略称 評価／参考 完了／継続中	目的	デザイン	投与期間	投与量	主要な選択・除外基準	被験者数（組み入れ数）	報告書格納場所
第 II 相							
国際共同試験（日本を含まない） JADA 評価 完了	MTX の効果が不十分である活動性 RA 患者を対象とした MTX 併用時の用量設定	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間	12 週（Part A）、12 週（Part B）、さらに非盲検継続期間（Part C 及び D それぞれ 52 週）へ続く。	パート A：バリシチニブ 1、2、4、又は 8 mg、又はプラセボを QD 投与 パート B：バリシチニブ 2 mg を BID 投与、又はバリシチニブ 2、4 又は 8 mg を QD 投与 パート C：バリシチニブ 4 又は 8 mg を QD 投与 パート D：バリシチニブ 4 mg を QD 投与	・18～75 歳の成人発症 RA 患者 ・66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 8 以上 ・CRP 正常上限の 1.2 倍超 ・MTX の固定用量を日常的に使用	301	5.3.5.1.2
日本 JADN 評価 完了	MTX の効果が不十分である日本人活動性 RA 患者を対象とした MTX 併用時の用量設定	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間	12 週間（Part A）。その後、52 週間の単盲検継続期間（Part B）	パート A：バリシチニブ 1、2、4、又は 8 mg、又はプラセボを QD 投与 パート B：バリシチニブ 4 又は 8 mg を QD 投与	・日本人の 20～75 歳の成人発症 RA 患者 ・66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上 ・CRP>0.5 mg/dL ・MTX の固定用量を日常的に使用	145	5.3.5.1.1
国際共同試験（日本を含まない） JADC 参考 完了	DMARD の効果不十分な活動性 RA 患者を対象にした用量設定	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間	24 週間（12 週間 + 継続投与期の 12 週間）	バリシチニブ：4、7、及び 10 mg を QD 投与、プラセボ群は Week 12 に 7 又は 10 mg に再割付	・18 歳以上の成人発症 RA 患者 ・DMARD の効果不十分な治療歴（生物学的製剤を含む）	127	5.3.5.1.3

実施地域 試験略称 評価／参考 完了／継続中	目的	デザイン	投与期間	投与量	主要な選択・除外基準	被験者数（組み入れ数）	報告書格納場所
第 III 相							
国際共同試験（日本を含む） JADV 評価 完了	MTX 投与に効果不十分な中等度から重度の疾患活動性 RA 患者を対象にする MTX 併用下の有効性・安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	52 週間	バリシチニブ 4 mg を QD 経口投与*プラセボ、又はアダリムマブ 40 mg を 2 週に 1 回皮下注射	・18 歳以上の中等度から重度の通院可能な RA 患者（圧痛関節 6/68 以上、腫脹関節 6/66 以上、高感度 CRP≥6 mg/L） ・MTX で効果不十分 ・生物学的製剤の治療歴なし	1307	5.3.5.1.6
国際共同試験（日本を含む） JADZ 評価 完了	DMARD の投与が限定的、又は投与を全く受けていない中等度から重度の疾患活動性 RA 患者を対象とする有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	52 週間	バリシチニブ 4 mg QD と MTX を併用投与、バリシチニブ 4 mg QD を単剤投与*、又は MTX を単剤投与	・18 歳以上の中等度から重度の通院可能な RA 患者（圧痛関節 6/68 以上、腫脹関節 6/66 以上、高感度 CRP 基準値上限の 1.2 倍以上） ・MTX 未治療又はほとんど未治療である患者	588	5.3.5.1.7
国際共同試験（日本を含む） JADX 評価 完了	cDMARD に効果不十分な中等度から重度の疾患活動性 RA 患者を対象とする有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	24 週間	バリシチニブ 4 mg QD 投与*、バリシチニブ 2 mg QD 投与、又はプラセボ	・18 歳以上の中等度から重度の RA 患者（圧痛関節 6/68 以上、腫脹関節 6/66 以上、高感度 CRP 基準値上限の 1.2 倍以上） ・cDMARD で効果不十分又は不耐容	684	5.3.5.1.5
国際共同試験（日本を含む） JADW 評価 完了	TNF 阻害薬に効果不十分な中等度から重度の疾患活動性 RA 患者を対象とする有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	24 週間	バリシチニブ 4 mg QD 投与*、バリシチニブ 2 mg QD 投与、又はプラセボ	・18 歳以上の中等度から重度の通院可能な RA 患者（圧痛関節 6/68 以上、腫脹関節 6/66 以上、高感度 CRP ≥3 mg/L） ・1 種以上の TNF-α 阻害剤と通常の固定用量の cDMARD の日常的な使用で効果不十分	527	5.3.5.1.4

実施地域 試験略称 評価／参考 完了／継続中	目的	デザイン	投与期間	投与量	主要な選択・除外基準	被験者数（組み入れ数）	報告書格納場所
国際共同試験（日本を含む） JADY 実施中	RA 患者を対象とする長期安全性及び有効性	第 III 相、長期継続試験	最長 2 年間	バリシチニブ 4 mg QD 投与 バリシチニブ 2 mg QD 投与	バリシチニブの RA 先行試験（JADA、JADZ、JADV、JADX、JADW 又は JAGS）の最終投与期を完了した患者	2539	5.3.5.2.1

*中等度の腎機能障害を有する被験者がバリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた場合には 2 mg を投与したがバリシチニブ 4 mg 投与群として解析した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の集計対象

本項（第 2.7.4 項）では、治験薬投与後に発現した事象又は治験薬投与前と比較して重症度が悪化した事象（以後「有害事象」と記載）の集計結果を示す。死亡、重篤な有害事象、中止中断に至った事象については、治験薬投与期間を考慮せず、当該試験で報告があった全ての事象を集計した。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象の判定

すべての有害事象に対して、治験担当医師の判定に基づく以下の情報を収集した。

- 重症度

有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。

- 治験薬との関連

治験薬との因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価し、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

なお、Incyte 社が実施した試験（参考資料とした JADC 試験など）では有害事象の治験薬との因果関係は 5 段階（明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、おそらく関連なし及び関連なし）で判定し、このうち、明らかに関連あり、おそらく関連あり及び関連あるかもしれないと判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した。

- 重篤性

第 III 相臨床試験 4 試験（JADZ、JADV、JADX、JADW 試験）及び JADA 試験では、ICH E2A による重篤な有害事象に加え、治験薬の投与中止に至った有害事象又は臨床検査値異常についても、重篤な有害事象として報告することとした（プロトコールの基準による重篤な有害事象）。

第 2.7.4 項では ICH E2A に基づき以下の五つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として評価した。

- 死に至るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 生命を脅かすもの（死の危険にさらされていた）
- 永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの
- 先天異常/先天性欠損を来すもの
- その他の治験担当医師が医学的に重要と判断した状態

2.7.4.1.1.2.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬投与中断に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象を評価した。第 III 相試験における治

験薬の投与中断及び治験薬の投与中止の基準を以下に記載する。第 II 相試験での詳細は、各試験の第 2.7.6 項に記載した。

(1) 治験薬投与中断

治験薬との関連性が明確でない有害事象又は表 2.7.4.1-4 に示す臨床検査値異常により、一時的に治験薬の投与を中断し、表 2.7.4.1-4 に従って投与を再開できることとした。

表 2.7.4.1-4 第 III 相試験における治験薬投与中断の基準 [a]

以下の臨床検査値異常がみられる場合は治験薬投与を中断する	以下の場合、治験依頼者の承認を得た後治験薬の投与を再開できる
WBC 数<2000/μL	WBC 数≥2500/μL
ANC<1000/μL	ANC>2000/μL
リンパ球数<500/μL	リンパ球数≥750/μL
血小板数<75,000/μL	血小板数≥100,000/μL
バリシチニブ 4 mg 又はバリシチニブ 4 mg に対応するバリシチニブプラセボを 1 日 1 回投与された被験者の場合、eGFR<40 mL/分/1.73 m^2（血清クレアチニンから推定）	eGFR ≥50 mL/分/1.73 m^2
バリシチニブ 2 mg 又はバリシチニブ 2 mg に対応するバリシチニブプラセボを 1 日 1 回投与された被験者、又は MTX 又は MTX プラセボを投与された被験者の場合、eGFR<30 mL/分/1.73 m^2（血清クレアチニンから推定）	eGFR≥40 mL/分/1.73 m^2
バリシチニブ又はバリシチニブプラセボを投与された被験者の場合、ALT 又は AST>ULN の 5 倍	ALT 及び AST が ULN の 2 倍未満に回復し、治験薬が酵素上昇の原因でないと考えられた場合
MTX 又は MTX プラセボを投与された被験者の場合、ALT 又は AST>ULN の 3 倍	ALT 及び AST が ULN の 1.5 倍未満に回復し、治験薬が酵素上昇の原因でないと考えられた場合
ヘモグロビン<8 g/dL	ヘモグロビン≥10 g/dL
β-D-グルカン検査陽性*	PCP の検査を行う。陰性であれば治験薬を再開する（PCP が確認された場合は治験薬投与中止の基準を参照する）*

[a] 原因となる治験薬が特定されない場合、治験薬投与中断基準は全ての治験薬に適用される。
略語：ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、ANC＝絶対好中球数、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、eGFR＝推定糸球体濾過量、min＝分、MTX＝メトトレキサート、ULN＝正常値上限、WBC＝白血球
* 本項目は、日本でのみ適応された。
注：JADY 試験では上記に加え「症候性帯状疱疹」または「重度の感染症が見られ、治験薬を中断すべきと治験担当医師が判断する場合」は治験薬を投与中断することとした。

(2) 治験薬投与中止

治験薬の投与を再開した後に前項に掲げる基準のいずれかが再び発現した場合、その被験者に対する治験薬の投与を永続的に中止することとした。さらに、表 2.7.4.1-5 に掲げる基準のいずれかに該当する被験者に対しても、治験薬の投与を中止することとした。

表 2.7.4.1-5 第 III 相試験における治験薬投与中止の基準

次のいずれかが認められる場合は治験薬の投与を中止する
ALT 又は AST>ULN の 8 倍
治験薬の投与中断後 2 週間以上継続して ALT 又は AST>ULN の 5 倍となる場合
ALT 又は AST>ULN の 3 倍かつ総ビリルビン>ULN の 2 倍
ALT 又は AST>ULN の 3 倍かつ疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛、発熱、発疹及び／又は好酸球増加症（>5%）が発現する場合
WBC 数<1000/μL
好中球絶対数<500/μL
リンパ球数<200/μL
ヘモグロビン<6.5 g/dL
症候性帯状疱疹**
妊娠
悪性腫瘍
患者に重度の感染症が発症し、治験薬を中止すべきと治験担当医師が判断する場合**
β-D-グルカン検査で陽性を認め、PCP が確認された場合*
B 型肝炎ウイルス DNA 検査の結果が陽性となった場合

略語：ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、
AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN＝正常値上限、WBC＝白血球
* 本項目は、日本でのみ適応された。
** JADY 試験では治験薬の投与を中断する基準であった
注：JADV 試験では「アナフィラキシー又はその他の重篤なアレルギー反応」「ループス様症候群を示唆する症状」も治験薬投与中止基準であった。

2.7.4.1.1.2.4 注目すべき有害事象

本項では、関節リウマチ患者に一般的な安全性上の懸念、関節リウマチの標準治療で懸念される項目、他の JAK 阻害剤で報告されている安全性上の懸念、並びにバリシチニブの非臨床試験及び初期臨床試験で認められた項目に関して、以下に示す有害事象を注目すべき有害事象として評価した。

- 感染症（結核及び帯状疱疹を含む重篤な感染症や日和見感染）
- 悪性腫瘍
- 脂質レベルの変化
- 心血管系イベント
- 骨髄抑制の可能性（血液学的異常を含む）
- リンパ球サブセット
- 腎機能障害
- クレアチンホスホキナーゼ（CPK）上昇
- 肝機能異常
- 消化管穿孔
- うつ病と自殺/自殺念慮

・ アレルギー反応/過敏症

・ 光線過敏性反応

2.7.4.1.1.2.5 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities、MedDRA）を使用し、併合解析では MedDRA version 18.0 を用いた。また、有害事象の日本語への翻訳には、対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition、MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り、基本語（preferred term、PT）を記載した。

有害事象は特に記載のない限り、器官別大分類（system organ class、SOC）別・PT 別に集計した。同一の投与群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は、各 PT で 1 例とカウントした。また、有害事象（SOC）の発現例については、同一の SOC 内の有害事象（PT）を複数発現した被験者は、当該 SOC の発現例としては 1 例として集計した。

2.7.4.1.1.2.6 臨床検査値とバイタルサインの評価

臨床検査値について異常値の発現割合及びベースラインからの変化量を評価した。異常値の発現割合は異常低値は、ベースラインで基準範囲内又は高値から低値となった被験者、異常高値については、ベースラインで基準範囲内又は低値から高値となった被験者を集計した。異常値の集計には、ベースラインで正常であった被験者を対象に異常となった被験者を集計した。注目した臨床検査値の評価では CTCAE を用いて、変化の程度を評価した。

バイタルサインについて異常値の発現割合及びベースラインからの変化量を評価した。異常値の基準は、第 2.7.4.4.1 項に示した。

2.7.4.1.1.3 安全性の集計・解析方法

2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団

(1) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は投与期間中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

(2) 併合解析

バリシチニブの安全性評価については、評価資料とした臨床試験の安全性結果を用いて個別に評価したほか、以下の 3 種類の併合解析結果を用いて評価した。3 種類の併合解析の概要を表 2.7.4.1-6 に示す。

- 併合解析 Baricitinib 4-mg Rheumatoid Arthritis Placebo-Controlled（BARI 4-mg RA PC）

  併合解析（BARI 4-mg RA PC）は、プラセボに対するバリシチニブ 4 mg の安全性プロファイルを比較することを目的とした。無作為割り付けされたバリシチニブ 4 mg 投

与群とプラセボ投与群がある 6 試験（JADA、JADC、JADN、JADV、JADW、JADX 試験）を併合した。第 II 相試験は二重盲検プラセボ対照期間と非盲検期間から構成されたが、併合解析には二重盲検プラセボ対照期間（12 週間）のデータのみを用いた。また、JADV 試験、JADW 試験、JADX 試験では 16 週よりレスキュー治療が可能となるため、これらの試験からは 16 週までのデータを併合解析に用いた。

- 併合解析 Baricitinib 2-mg versus 4-mg Rheumatoid Arthritis（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

  併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）は、バリシチニブ 2 mg と 4 mg の用量の安全性プロファイルを比較することを目的とした。無作為割り付けされたバリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群がある 4 試験（JADA、JADN、JADW、JADX 試験）を併合した。JADA 試験と JADN 試験は二重盲検プラセボ対照期間と非盲検期間から構成されたが、併合解析には二重盲検プラセボ対照期間（12 週間）のデータのみを用いた。また、JADW 試験、JADX 試験では 16 週よりレスキュー治療が可能となるため、これらの試験からは 16 週までのデータを併合解析に用いた。

- 併合解析 All Baricitinib Rheumatoid Arthritis（All BARI RA）

  併合解析（All BARI RA）は、投与期間中及び投与中止後のバリシチニブの安全性プロファイルの評価を目的とした。関節リウマチ患者を対象としたすべての臨床試験を用い、バリシチニブの全用量群を併合した。

表 2.7.4.1-6　安全性評価に用いた併合解析の内訳（全体集団）

Analysis Set	Study Alias	Phase	Treatment Groups[a,b]
BARI 4-mg RA PC	JADA	2	PBO, BARI 4-mg
	JADC	2	PBO, BARI 4-mg
	JADN	2	PBO, BARI 4-mg
	JADV	3	PBO, BARI 4-mg
	JADW	3	PBO, BARI 4-mg
	JADX	3	PBO, BARI 4-mg
BARI 2-mg vs 4-mg RA	JADA	2	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADN	2	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADW	3	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADX	3	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg
All BARI RA	JADA/JADY	2	BARI 1-mg, BARI 2-mg, BARI 2-mg BID, BARI 4-mg, BARI 8-mg
	JADB	1	BARI 10-mg, BARI 5-mg BID, BARI 15-mg
	JADC	2	BARI 4-mg, BARI 7-mg, BARI 10-mg
	JADN	2	BARI 1-mg, BARI 2-mg, BARI 4-mg, BARI 8-mg
	JADV/JADY	3	BARI 4-mg
	JADW/JADY	3	BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADX/JADY	3	BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADZ/JADY	3	BARI 4-mg

Abbreviations: BARI = baricitinib; BID = twice daily; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; RA = rheumatoid arthritis
a Baricitinib doses have been administered once daily, unless stated otherwise.
b Patients with renal function impairment who were randomized to BARI 4-mg but treated with the 2-mg dose will be analyzed in the BARI 4-mg group.

これらの実施国を問わない全体集計に加え、日本人関節リウマチ患者を対象に表 2.7.4.1-7 に示す 2 種の併合解析を実施した。

JADW 試験及び JADX 試験に参加した日本人被験者数が少数であったため、日本人集団におけるバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与時の安全性の比較を、併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）を用いて評価した。なお、JADW 試験及び JADX 試験の試験別の日本人集団の結果は、第 2.7.6 項に示した。

表 2.7.4.1-7　安全性評価に用いた併合解析の内訳（日本人集団）

Analysis Set	Study Alias	Phase	Treatment Groups[a,b]
BARI 2-mg vs 4-mg RA	JADN	2	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADW	3	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADX	3	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg
All BARI RA	JADN	2	BARI 1-mg, BARI 2-mg, BARI 4-mg, BARI 8-mg
	JADV/JADY	3	BARI 4-mg
	JADW/JADY	3	BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADX/JADY	3	BARI 2-mg, BARI 4-mg
	JADZ/JADY	3	BARI 4-mg

a Baricitinib doses have been administered once daily, unless stated otherwise.
b Patients with renal function impairment who were randomized to BARI 4-mg but treated with the 2-mg dose will be analyzed in the BARI 4-mg group.

2.7.4.1.1.3.2　解析方法

有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は、発現した被験者の割合を投与群間で比較することで評価した。また、併合解析を用いた注目すべき有害事象の評価は、発現割合に加えて経過観察期間を考慮した曝露量（人年）で補正した発現率を示し、長期投与試験の有害事象は通期での発現割合に加えて時期別の発現割合を示す。

臨床検査値、バイタルサインは評価時点におけるベースラインからの平均変化量及び異常高値又は異常低値を示した被験者数とその割合を算出した。注目すべき有害事象として評価した項目のうち、肝機能異常、骨髄抑制の可能性、腎機能障害及び CPK については CTCAE グレードによる臨床検査値の評価を、脂質については NCEP 基準（全米コレステロール教育プログラム ATP III ガイドライン）による臨床検査値の評価を行った。

特に記載しない限り、以下の統計学的方法を用いた。

- 二値変数に関する投与群の比較は、試験によって層別した Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定を用いて評価した。CMH 検定に加えて、Mantel Haenszel オッズ比を 95%信頼区間とともに算出し、Breslow-Day 検定によりオッズ比の一様性を評価した。
- 注目すべき有害事象では、イベント発現までの曝露期間を off-set 変数としたポアソン回帰モデルを用いて、発現率を評価した。
- 連続変数の平均変化量に関する投与群の比較は、投与群、試験及び連続共変量としてベースライン値を含む共分散分析モデル（ANCOVA）を用いて評価した。
- ANCOVA モデルを用いた投与群間と投与群内の比較結果は、p 値、95%信頼区間、平均値、標準偏差、最小値、第一四分位数、中央値、第三四分位数及び最大値を示した。

投与群間の比較の有意水準には $p \leq 0.05$ を用いたが、交互作用の検定（例えば、Breslow-Day 検定）では有意水準は $p \leq 0.10$ とした。なお、安全性の結果は記述的に要約

することを主としており、事前に定められた仮説がない限り、検定の p 値及び信頼区間は注意すべき安全性シグナルを検出する手段として用い、結果を解釈した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

2.7.4.1.2.1.1 試験別

(1) JADA 試験

本試験では、454 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 301 例が二重盲検プラセボ対照期間（Part A）に組み入れられた。そのうち、276 例（92%）が Part A を完了し、25 例が Part A を中止した。中止理由の内訳は、第 2.7.6.3.2 項に記載した。

(2) JADN 試験

本試験では、199 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 145 例が二重盲検プラセボ対照期間（Part A）に割り付けられた。そのうち、142 例が Part A を完了し、3 例が Part A を中止した。中止理由の内訳は、第 2.7.6.3.1 項に記載した。

(3) JADZ 試験

本試験では、1180 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 588 例（MTX 単独投与群 213 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 160 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 215 例）が無作為に割り付けられ、治験薬投与前に試験を中止した 4 例（MTX 単独投与群 3 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 1 例）を除く 584 例に治験薬が投与された（MTX 単独投与群 210 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 159 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 215 例）。そのうち、24 週間の治験薬投与期を完了した被験者数は、MTX 単独投与群 182 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 145 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 192 例であった。

全体集団における中止理由の内訳、並びに日本人集団における被験者の内訳及び中止理由の内訳は、第 2.7.6.3.7 項に記載した。

(4) JADV 試験

本試験では、2949 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 1307 例（プラセボ投与群 489 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 488 例、ADA 投与群 330 例）が無作為に割り付けられ、治験薬投与前に試験を中止した 2 例（プラセボ投与群 1 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 1 例）を除く 1305 例（プラセボ群 488 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 487 例、ADA 投与群 330 例）に治験薬が投与された。そのうち、Part A（24 週間）を完了した被験者数はプラセボ投与群 435 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 458 例、ADA 投与群 306 例であった。

全体集団における中止理由の内訳、並びに日本人集団における被験者の内訳及び中止理由の内訳は、第 2.7.6.3.6 項に記載した。

(5) JADW 試験

本試験では、959 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 527 例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された（プラセボ投与群 176 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 174 例、4 mg 投与群 177 例）。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群 56 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 38 例、4 mg 投与群 33 例であった。プラセボ投与群 144 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 157 例、4 mg 投与群 158 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。

全体集団における中止理由の内訳、並びに日本人集団における被験者の内訳及び中止理由の内訳は、第 2.7.6.3.4 項に記載した。

(6) JADX 試験

本試験では、1241 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 684 例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された（プラセボ投与群 228 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 229 例、4 mg 投与群 227 例）。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群 55 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 21 例、4 mg 投与群 15 例であった。プラセボ投与群 199 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 209 例、4 mg 投与群 203 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。

全体集団における中止理由の内訳、並びに日本人集団における被験者の内訳及び中止理由の内訳は、第 2.7.6.3.5 項に記載した。

2.7.4.1.2.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

併合解析（BARI 4-mg RA PC）における被験者の内訳を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.17 に示す。

大多数の被験者が 16 週までの試験期間を完了した（プラセボ投与群 89.3%、バリシチニブ 4 mg 投与群 94.6%）。最も多い試験中止理由は、プラセボ投与群では被験者の判断 3.6%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群では有害事象 3.2%であった。

2.7.4.1.2.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）の被験者の内訳を、全体集団については第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.18 に、日本人集団については表 2.7.4.7-1 に示す。

大多数の被験者が 16 週までの試験期間を完了した。投与 16 週までに試験を中止した被験者の割合は、全体集団ではプラセボ投与群 12.9%、バリシチニブ 2 mg 投与群 6.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.3%であり、日本人集団ではプラセボ投与群 3.2%、バリシチニブ 2 mg 投与群 11.1%、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.7%であった。全体集団における最も多い試験中止理由は、プラセボ投与群で被験者の判断 4.4%であり、バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では有害事象でそれぞれ 2.9%、3.8%であった。日本人集団の最も多い試験中止理由は、バリシチニブ 2 mg 投与群における有効性の欠如 8.3%（3 例）であった。その他の中止理由はすべて各 1 例であった。

2.7.4.1.2.1.4 併合解析（All BARI RA）

併合解析（All BARI RA）における被験者の内訳を全体集団は第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.20 に、日本人集団は表 2.7.4.7-2 に示す。第 II 相及び第 III 相試験での合計で、3411 例にバリシチニブが 1 回以上投与され、そのうち日本人は 510 例であった。第 II 相及び第 III 相試験での合計での、治験薬投与を中止した被験者の割合は、全体集団で 19.1%であり、日本人集団では 17.8%であった。最も多い治験薬投与中止の理由は、全体集団及び日本人集団のいずれも有害事象で、それぞれ 8.8%、13.7%であった。

2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約

2.7.4.1.2.2.1 試験別

(1) JADA 試験

JADA 試験の Part A における曝露状況の要約を表 2.7.4.7-3 に示す。

Part A の安全性評価対象例は、プラセボ投与群 98 例、バリシチニブ 1 mg QD 投与群 49 例、2 mg QD 投与群 52 例、4 mg QD 投与群 52 例及び 8 mg 投与群 50 例の計 301 例であった。また、Part A を完了した 276 例が Part B に組み入れられ、Part A でバリシチニブ 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた 150 例は、Part B でも同じ用法・用量を投与された。Part A でプラセボ投与群及びバリシチニブ 1 mg QD 投与群に割り付けられた 126 例は、バリシチニブ 4 mg QD 投与群又は 2 mg BID 投与群に 63 例ずつ再割付された。Part A 及び Part B でのバリシチニブの総曝露量は 108.3 人年であった。

(2) JADN 試験

JADN 試験の Part A における曝露状況の要約を表 2.7.4.7-4 に示す。

Part A の安全性評価対象例は、プラセボ投与群 49 例、バリシチニブ 1 mg 投与群 24 例、2 mg 投与群 24 例、4 mg 投与群 24 例及び 8 mg 投与群 24 例の計 145 例であった。

Part A のバリシチニブの総曝露量は 21.8 人年であった。いずれのバリシチニブ投与群も約 5 人年であり、各投与群で同程度であった。大多数（96%以上）の被験者の累積曝露期間は、61～90 日であった。

(3) JADZ 試験

JADZ 試験の 52 週時点までの曝露状況の要約を表 2.7.4.1-8 に示す。

安全性評価対象例は、MTX 単独投与群 210 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 159 例及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 215 例であった。このうち、日本人集団の例数はそれぞれ、36 例、29 例、39 例であった。

全体集団における投与 52 週時までの平均曝露期間は MTX 単独投与群 296.9 日、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 330.5 日、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 320.3 日、総曝露量はそれぞれ 170.7、143.9 及び 188.5 人年であった。

日本人集団における投与 52 週時までの平均曝露期間は MTX 単独投与群 308.0 日、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 301.8 日、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 308.1 日、総曝露量はそれぞれ 30.4、24.0 及び 32.9 人年であった。

表 2.7.4.1-8 曝露状況の要約（JADZ 試験、52 週時点まで）

	全体集団			日本人集団		
	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	MTX (N=36)	BARI 4-mg (N=29)	BARI 4-mg + MTX (N=39)
Duration of exposure in subsets of weeks, n (%)						
>0 - <1	2 (1.0)	1 (0.6)	3 (1.4)	0	1 (3.4)	1 (2.6)
1 - <2	1 (0.5)	0	3 (1.4)	0	0	1 (2.6)
2 - <4	3 (1.4)	0	2 (0.9)	0	0	0
4 - <8	9 (4.3)	1 (0.6)	4 (1.9)	2 (5.6)	1 (3.4)	0
8 - <12	2 (1.0)	1 (0.6)	2 (0.9)	0	0	0
12 - <16	5 (2.4)	2 (1.3)	4 (1.9)	1 (2.8)	0	3 (7.7)
16 - <20	2 (1.0)	4 (2.5)	4 (1.9)	0	1 (3.4)	1 (2.6)
20 - <24	4 (1.9)	3 (1.9)	3 (1.4)	1 (2.8)	0	2 (5.1)
24 - <28	19 (9.0)	8 (5.0)	5 (2.3)	3 (8.3)	3 (10.3)	0
28 - <32	4 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (3.4)	0
32 - <36	6 (2.9)	1 (0.6)	4 (1.9)	2 (5.6)	1 (3.4)	0
36 - <40	2 (1.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
40 - <44	7 (3.3)	4 (2.5)	6 (2.8)	1 (2.8)	0	0
44 - <48	1 (0.5)	2 (1.3)	0	0	1 (3.4)	0
48 - <52	25 (11.9)	29 (18.2)	29 (13.5)	3 (8.3)	4 (13.8)	6 (15.4)
>=52	118 (56.2)	101 (63.5)	143 (66.5)	23 (63.9)	16 (55.2)	25 (64.1)
Exposure duration in days						
N-obs	210	159	215	36	29	39
Mean	296.9	330.5	320.3	308.0	301.8	308.1
SD	111.5	80.7	101.4	101.4	107.6	114.9
Minimum	5	2	1	29	2	2
1st Quartile	224	362	361	263	226	362
Median	364	364	364	364	364	364
3rd Quartile	365	365	365	365	364	365
Maximum	379	384	416	369	366	371
Total patient-years	170.7	143.9	188.5	30.4	24.0	32.9

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Source: Study CSR I4V-MC-JADZ/ t_exp_b.rtf, t_exp_b_jp.rtf

(4) JADV 試験

JADV 試験の 24 週時点までの曝露状況の要約を表 2.7.4.1-9 に、52 週時点までの曝露状況の要約を表 2.7.4.1-10 に示す。

安全性評価対象例は、プラセボ投与群 488 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 487 例、ADA 投与群 330 例であった。このうち、日本人集団の例数はそれぞれ、93 例、93 例、63 例であった。

全集団における投与 24 週時までの平均曝露期間はプラセボ投与群 148 日、バリシチニブ 4 mg 投与群 161.3 日、ADA 投与群 157.1 日、総曝露量はそれぞれ 197.7、215 及び 141.9 人年であった。投与 52 週時までの平均曝露期間はバリシチニブ 4 mg 投与群 323 日、ADA 投与群 304.3 日、総曝露量はそれぞれ 430.7 及び 274.9 人年であった。

日本人集団における投与 24 週時までの平均曝露期間はプラセボ投与群 144.9 日、バリシチニブ 4 mg 投与群 159.3 日、ADA 投与群 158.5 日、総曝露量はそれぞれ 36.9、40.6 及び 27.3 人年であった。投与 52 週時までの平均曝露期間はバリシチニブ 4 mg 投与群 319.8 日、ADA 投与群 304.2 日、総曝露量はそれぞれ 81.4 及び 52.5 人年であった。

表 2.7.4.1-9 曝露状況の要約（JADV 試験、24 週時点まで）

	全体集団			日本人集団		
	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=93)	BARI 4-mg (N=93)	ADA (N=63)
Duration of exposure in subsets of weeks, n (%)						
>0 - <1	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (1.6)
1 - <2	6 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (3.2)	0	0
2 - <4	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.5)	1 (1.1)	0	1 (1.6)
4 - <8	11 (2.3)	5 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (2.2)	0
8 - <12	10 (2.0)	3 (0.6)	6 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
12 - <16	20 (4.1)	9 (1.8)	9 (2.7)	4 (4.3)	2 (2.2)	0
16 - <20	59 (12.1)	19 (3.9)	16 (4.8)	14 (15.1)	7 (7.5)	5 (7.9)
20 - <24	81 (16.6)	71 (14.6)	48 (14.5)	17 (18.3)	11 (11.8)	7 (11.1)
>=24	293 (60.0)	374 (76.8)	240 (72.7)	52 (55.9)	70 (75.3)	49 (77.8)
Exposure duration in days						
N-obs	488	487	330	93	93	63
Mean	148.0	161.3	157.1	144.9	159.3	158.5
SD	38.4	26.6	33.5	39.8	26.8	30.6
Minimum	1	1	5	6	31	5
1st Quartile	140	168	167	128	168	168
Median	169	169	169	168	169	169
3rd Quartile	169	169	169	169	169	169
Maximum	184	202	210	172	174	173
Total patient-years	197.7	215	141.9	36.9	40.6	27.3

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Source: Study I4V-MC-JADV/t_exp_b.rtf, t_exp_b_jp.rtf

表 2.7.4.1-10 曝露状況の要約（JADV 試験、52 週時点まで）

	全体集団		日本人集団	
	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg (N=93)	ADA (N=63)
Duration of exposure in subsets of weeks, n (%)				
>0 - <1	4 (0.8)	2 (0.6)	0	1 (1.6)
1 - <2	1 (0.2)	2 (0.6)	0	0
2 - <4	1 (0.2)	5 (1.5)	0	1 (1.6)
4 - <8	5 (1.0)	2 (0.6)	2 (2.2)	0
8 - <12	3 (0.6)	6 (1.8)	1 (1.1)	0
12 - <16	9 (1.8)	9 (2.7)	2 (2.2)	0
16 - <20	19 (3.9)	16 (4.8)	7 (7.5)	5 (7.9)
20 - <24	19 (3.9)	18 (5.5)	2 (2.2)	4 (6.3)
24 - <28	13 (2.7)	9 (2.7)	2 (2.2)	3 (4.8)
28 - <32	3 (0.6)	9 (2.7)	0	1 (1.6)
32 - <36	6 (1.2)	5 (1.5)	0	1 (1.6)
36 - <40	0	1 (0.3)	0	1 (1.6)
40 - <44	8 (1.6)	3 (0.9)	0	0
44 - <48	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (1.1)	0
48 - <52	88 (18.1)	46 (13.9)	14 (15.1)	6 (9.5)
>=52	306 (62.8)	196 (59.4)	62 (66.7)	40 (63.5)
Exposure duration in days				
N-obs	487	330	93	63
Mean	323	304.3	319.8	304.2
SD	91.5	107.4	96.3	104.5
Minimum	1	5	31	5
1st Quartile	361	233	362	225
Median	364	364	364	364
3rd Quartile	365	365	365	364
Maximum	393	456	370	367
Total patient-years	430.7	274.9	81.4	52.5

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Source: Study I4V-MC-JADV/t_exp_c.rtf, t_exp_c_jp.rtf

(5) JADW 試験

JADW 試験の 24 週時点までの曝露状況の要約を表 2.7.4.7-5 に示す。

安全性評価対象例は、プラセボ投与群 176 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 174 例及び 4 mg 投与群 177 例であった。

投与 24 週時までの平均曝露期間はプラセボ投与群 136.5 日、バリシチニブ 2 mg 投与群 146.8 日、4 mg 投与群 151.3 日、総曝露量はそれぞれ 65.8、69.9 及び 73.3 人年であった。

日本人被験者 20 例（プラセボ投与群 6 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 8 例）が無作為に割り付けられた。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群 2 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 1 例であった。プラセボ投与群 5 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 4 例、4 mg 投与群 6 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。中止理由は、プラセボ投与群では被験者の判断 1 例、バリシチニブ 2 mg 投与群では有効性の欠如 2 例、4 mg 投与群では有害事象及び被験者の判断が各 1 例であった。

(6) JADX 試験

JADX 試験の 24 週時点までの曝露状況の要約を表 2.7.4.7-6 に示す。

安全性評価対象例は、プラセボ投与群 228 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 229 例及び 4 mg 投与群 227 例であった。

投与 24 週時までの平均曝露期間はプラセボ投与群 143.8 日、バリシチニブ 2 mg 投与群 155.8 日、4 mg 投与群 155.1 日、総曝露量はそれぞれ 89.8、97.7 及び 96.4 人年であった。

日本人被験者 21 例（プラセボ投与群 8 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 7 例）が無作為に割り付けられた。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群の 3 例のみであった。プラセボ投与群 5 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 4 例、4 mg 投与群 6 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。中止理由は、バリシチニブ 2 mg 投与群では有害事象及び有効性の欠如が各 1 例、4 mg 投与群では有害事象 1 例であった。

2.7.4.1.2.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

併合解析（BARI 4-mg RA PC）における曝露状況の要約を表 2.7.4.1-11 に示す。

全体集団の評価対象例は、プラセボ投与群 1070 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 997 例であった。16 週時点までの総曝露量は、プラセボ投与群が 300.4 人年、バリシチニブ 4 mg 投与群が 292.2 人年であった。

表 2.7.4.1-11 曝露状況の要約（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週時点まで）

Summary of Study Drug Exposure Page 1 of 1
Acute, Placebo-Controlled Period up to Week 16 [redacted]20[redacted]
BARI 4-mg and BARI 2-mg/4-mg RA PC Analysis Sets (Studies JADA, JADC, JADN, JADV, JADW and JADX) PDPM

	PBO (N=1070) n (%)	BARI 4-mg (N=997) n (%)	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) n (%)
Duration of exposure in subset of weeks, n (%)			
>0 - <4	36 (3.4)	19 (1.9)	29 (2.0)
4 - <12	76 (7.1)	35 (3.5)	68 (4.6)
12 - <16	236 (22.1)	189 (19.0)	292 (19.8)
>=16	722 (67.5)	754 (75.6)	1087 (73.6)
Weeks of exposure, n (%)			
>=4	1034 (96.6)	978 (98.1)	1447 (98.0)
>=12	958 (89.5)	943 (94.6)	1379 (93.4)
>=16	722 (67.5)	754 (75.6)	1087 (73.6)
Duration of exposure (days)			
N-obs	1070	997	1476
Mean	102.6	107.0	106.3
SD	24.4	19.1	19.6
Minimum	1	1	1
1st Quartile	103.0	112.0	111.0
Median	113.0	113.0	113.0
3rd Quartile	113.0	113.0	113.0
Maximum	235	155	155
Total patient-years	300.4	292.2	429.5

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Time spent within any temporary study drug interruption is included within exposure time. Time after permanent study drug discontinuation is not included within exposure time. Total patient-years = Sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group) / 365.25.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_expo_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_expo_24_pc0_16.rtf

2.7.4.1.2.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）における曝露状況の要約を表 2.7.4.1-12 に示す。

全体集団の評価対象例は、プラセボ投与群 551 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 479 例及び 4 mg 投与群 479 例であった。16 週時点までの総曝露量は、プラセボ投与群が 150.0 人年、バリシチニブ 2 mg 投与群が 137.3 人年及び 4 mg 投与群が 137.6 人年であった。

日本人集団の評価対象例は、プラセボ投与群 63 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 36 例及び 4 mg 投与群 39 例であった。16 週時点までの総曝露量は、プラセボ投与群が 15.4 人年、バリシチニブ 2 mg 投与群が 8.6 人年、4 mg 投与群が 10.1 人年であった。

表 2.7.4.1-12 曝露状況の要約

（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団と日本人集団、16 週まで）

	全体集団			日本人集団		
	PBO (N=551) n (%)	BARI 2-mg (N=479) n (%)	BARI 4-mg (N=479) n (%)	PBO (N=63) n (%)	BARI 2-mg (N=36) n (%)	BARI 4-mg (N=39) n (%)
Duration of exposure in subset of weeks, n (%)						
>0 - <4	21 (3.8)	10 (2.1)	12 (2.5)	0	2 (5.6)	0
4 - <12	51 (9.3)	33 (6.9)	24 (5.0)	11 (17.5)	6 (16.7)	5 (12.8)
12 - <16	160 (29.0)	103 (21.5)	109 (22.8)	39 (61.9)	21 (58.3)	20 (51.3)
>=16	319 (57.9)	333 (69.5)	334 (69.7)	13 (20.6)	7 (19.4)	14 (35.9)
Weeks of exposure, n (%)						
>=4	530 (96.2)	469 (97.9)	467 (97.5)	63 (100)	34 (94.4)	39 (100)
>=12	479 (86.9)	436 (91.0)	443 (92.5)	52 (82.5)	28 (77.8)	34 (87.2)
>=16	319 (57.9)	333 (69.5)	334 (69.7)	13 (20.6)	7 (19.4)	14 (35.9)
Duration of exposure (days)						
N-obs	551	479	479	63	36	39
Mean	99.4	104.7	104.9	89.3	86.9	94.2
SD	26.3	20.3	21.8	14.6	21.2	15.2
Minimum	2	1	1	38	15	57
1st Quartile	85.0	110.0	110.0	85.0	84.0	85.0
Median	112.0	113.0	113.0	85.0	85.0	85.0
3rd Quartile	113.0	113.0	114.0	88.0	89.0	113.0
Maximum	235	134	155	115	116	116
Total patient-years	150.0	137.3	137.6	15.4	8.6	10.1

Source: t_expo_2v4_pc0_16.rtf, t_expo_2v4_pc0_16_jp.rtf

2.7.4.1.2.2.4 併合解析（All BARI RA）

併合解析（All BARI RA）における曝露状況の要約を表 2.7.4.1-13 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験において、3411 例の被験者がいずれかの用量のバリシチニブを投与され、総曝露量は 4210.0 人年であった。このうち、6 ヵ月以上の投与を受けた被験者は 2748 例（80.6%）、1 年以上の投与を受けた被験者は 2166 例（63.5%）であった。

第 II 相及び第 III 相試験における日本人被験者数は 510 例で、総曝露量は 534.0 人年であった。このうち、6 ヵ月以上の投与を受けた被験者は 411 例（80.6%）、1 年以上の投与を受けた被験者が 327 例（64.1%）であった。

表 2.7.4.1-13 曝露状況の要約（All BARI RA、全体集団及び日本人集団）

	全体集団		日本人集団	
	Phases 2-3 (N=3411) n (%)	Phases 3 (N=2862) n (%)	Phases 2-3 (N=510) n (%)	Phases 3 (N=367) n (%)
Duration of exposure in subset of weeks, n (%)				
>0 - <4	76 (2.2)	64 (2.2)	11 (2.2)	10 (2.7)
4 - <12	175 (5.1)	146 (5.1)	27 (5.3)	21 (5.7)
12 - <26	412 (12.1)	255 (7.9)	61 (12.0)	48 (13.1)
26 - <52	582 (17.1)	550 (19.2)	84 (16.5)	67 (18.3)
52 - <78	1049 (30.8)	902 (31.5)	245 (48.0)	139 (37.9)
78 - <104	650 (19.1)	646 (22.6)	72 (14.1)	72 (19.6)
>=104	467 (13.7)	329 (11.5)	10 (2.0)	10 (2.7)
Weeks of exposure, n (%)				
>=4	3335 (97.8)	2798 (97.8)	499 (97.8)	357 (97.3)
>=12	3160 (92.6)	2652 (92.7)	472 (92.5)	336 (91.6)
>=26	2748 (80.6)	2427 (84.8)	411 (80.6)	288 (78.5)
>=52	2166 (63.5)	1877 (65.6)	327 (64.1)	221 (60.2)
>=78	1117 (32.7)	975 (34.1)	82 (16.1)	82 (22.3)
>=104	467 (13.7)	329 (11.5)	10 (2.0)	10 (2.7)
Duration of exposure (days)				
N-obs	3411	2862	510	367
Mean	450.8	441.7	382.4	389.3
SD	275.7	222.0	181.8	200.6
Minimum	1	1	3	3
1st Quartile	245.0	273.0	271.0	243.0
Median	444.0	450.5	406.5	407.0
3rd Quartile	615.0	611.0	481.0	533.0
Maximum	1631	987	784	784
Total patient-years	4210.0	3461.4	534.0	391.2

Source: t_expo_allra.rtf, t_expo_allra_jp.rtf

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

治験対象集団の人口統計学的特性及び疾患重症度は解析対象集団及び試験内の投与群を通して類似していた。共変量として調整すべき人口統計学的特性及び他の疾患特性の投与群間の違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.1 試験別

JADA 試験及び JADN 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は、第 2.7.3.3.1.2.2 項及び第 2.7.6 項に示した。第 III 相試験 5 試験の全体集団及び日本人集団における人口統計学的特性及び疾患特性は、第 2.7.3.3.1.2.1 項及び各試験の第 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.3.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

併合解析（BARI 4-mg RA PC）における主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に示す。大部分は女性であり、平均年齢は 50 歳代であった。人種は白人が最も多く 65%から 67%を占め、次いでアジア人の 24.6%から 26.5%であった。

表 2.7.4.1-14 主な人口統計学的特性（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団）

	PBO N=1070	BARI 4-mg N=997
Age, n (%)		
N-obs	1070	997
Mean	52.9	53.7
<65 years old	897 (83.8)	798 (80.0)
65 to <75 years old	154 (14.4)	168 (16.9)
>=75 years old	19 (1.8)	31 (3.1)
Sex, n (%)		
N-obs	1070	997
Male	208 (19.4)	203 (20.4)
Female	862 (80.6)	794 (79.6)
Race, n (%)		
N-obs	1069	993
American Indian or Alaska Native	45 (4.2)	42 (4.2)
Asian	283 (26.5)	244 (24.6)
Black or African American	32 (3.0)	22 (2.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.1)	1 (0.1)
White	699 (65.4)	672 (67.7)
Multiple	9 (0.8)	12 (1.2)
Ethnicity (US and Puerto Rico), n (%)		
N-obs	223	210
Hispanic or Latino	48 (21.5)	46 (21.9)
Non-Hispanic or Latino	175 (78.5)	164 (78.1)
Height (cm)		
N-obs	1069	996
Mean	162	162
SD	9	9
Minimum	115	137
1st Quartile	156	156
Median	162	162
3rd Quartile	168	168
Maximum	193	192
Weight (kg)		
N-obs	1070	997
Mean	73.26	74.02
SD	20.28	20.29
Minimum	32.4	31.6
1st Quartile	58.20	59.50
Median	70.00	70.70
3rd Quartile	86.00	85.00
Maximum	175.0	181.5

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis ; US = United States.
Source: t_demo_24.rtf.

2.7.4.1.3.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）の全体集団及び日本人集団における、主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-15 に示す。大部分は女性であり、平均年齢は 50 歳代であった。全体集団の人種は白人が 67%から 71%を占めた。その他の被験者特性は投与群間で類似していた。日本人集団は全体集団と比べ、体重及び BMI が全体集団と比べ低値だったが、年齢及び性比は同様であった。

表 2.7.4.1-15 主な人口統計学的特性
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団及び日本人集団）

	全体集団			日本人集団		
	PBO (N=551) n (%)	BARI 2-mg (N=479) n (%)	BARI 4-mg (N=479) n (%)	PBO (N=63) n (%)	BARI 2-mg (N=36) n (%)	BARI 4-mg (N=39) n (%)
Age (yrs)						
N-obs	551	479	479	63	36	39
Mean	52.4	53.2	53.6	51.5	53.5	56.5
SD	12.1	12	11.7	11.8	11.9	10.5
Minimum	19	21	20	22	22	30
1st Quartile	44	46	46	43	47.5	52
Median	53	54	55	54	55	56
3rd Quartile	61	62	62	61	62.5	65
Maximum	79	82	82	73	75	72
Sex						
Female	458 (83.1)	386 (80.6)	391 (81.6)	49 (77.8)	30 (83.3)	31 (79.5)
Male	93 (16.9)	93 (19.4)	88 (18.4)	14 (22.2)	6 (16.7)	8 (20.5)
Race, n (%)						
N-obs	551	479	475	63	36	39
American Indian or Alaska Native	19 (3.4)	17 (3.5)	23 (4.8)	0	0	0
Asian	135 (24.5)	102 (21.3)	101 (21.3)	63(100)	36(100)	39(100)
Black or African American	24 (4.4)	19 (4.0)	18 (3.8)	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	0	0	0
White	370 (67.2)	340 (71.0)	332 (69.9)	0	0	0
Multiple	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
Height (cm)						
N-obs	550	477	479	63	36	39
Mean	163	162	163	160	159	158
SD	9	9	9	9	9	9
Minimum	115	139	137	146	146	140
1st Quartile	156	156	156	153	153	151
Median	162	162	162	158	159	157
3rd Quartile	168	168	168	167	164	163
Maximum	193	191	192	180	180	182
Weight (kg)						
N-obs	551	479	479	63	36	39
Mean	75.60	76.77	77.63	58.47	58.11	57.86
SD	21.3	21.56	22.33	12.1	14.25	12.42
Minimum	35	35.6	31.6	37.3	35.6	40.6
1st Quartile	60	61	61.8	48.5	49.95	51
Median	72.8	73.5	74	56.6	55.6	56.8
3rd Quartile	88.1	89.8	90.5	66.9	61.1	60.9
Maximum	175	146.4	181.5	96.7	104.3	100.2
Body Mass Index (kg/m^2)						
N-obs	550	477	479	63	36	39
Mean	28.5	28.99	29.22	22.82	22.79	23.07
SD	7.67	7.37	7.55	3.75	4.52	3.31
Minimum	15	15	16	17	15	17.4
1st Quartile	23.15	23.57	23.88	20.2	19.86	21.05
Median	27.19	27.61	27.47	22.26	22.21	22.97
3rd Quartile	32.14	33.62	33.54	24.68	25.28	25.12

	全体集団			日本人集団		
	PBO (N=551) n (%)	BARI 2-mg (N=479) n (%)	BARI 4-mg (N=479) n (%)	PBO (N=63) n (%)	BARI 2-mg (N=36) n (%)	BARI 4-mg (N=39) n (%)
Maximum	86.2	58.8	61.3	36.8	34.6	33.4

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis
Source : t_demo_2v4.rtf, t_demo_2v4_jp.rtf

2.7.4.1.3.4 併合解析（All BARI RA）

併合解析（All BARI RA）の全体集団及び日本人集団における、主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-16 に示す。大部分は女性であり、平均年齢は 50 歳代であった。全体集団の人種は白人が 66%から 67%を占めた。日本人集団では体重及び BMI が全体集団と比べ低値だった。

表 2.7.4.1-16 主な人口統計学的特性
（併合解析 All BARI RA、全体集団及び日本人集団）

	全体集団		日本人集団	
	Phases 2-3 (N=3411)	Phases 3 (N=2862)	Phases 2-3 (N=510)	Phases 3 (N=367)
Age (yrs)				
N-obs	3411	2862	510	367
Mean	52.8	52.9	53.8	54.1
SD	12.2	12.3	11.9	11.9
Minimum	18	18	22	22
1st Quartile	45.0	44.0	46.0	46.0
Median	54.0	54.0	56.0	56.0
3rd Quartile	62.0	62.0	63.0	63.0
Maximum	87	87	81	81
Sex				
Female	2696 (79.0)	2246 (78.5)	388 (76.1)	271 (73.8)
Male	715 (21.0)	616 (21.5)	122 (23.9)	96 (26.2)
Race, n (%)				
N-obs	3403	2857	510	367
American Indian or Alaska Native	158 (4.6)	141 (4.9)	0	0
Asian	887 (26.1)	699 (24.5)	510 (100)	367 (100)
Black or African American	92 (2.7)	75 (2.6)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0
White	2239 (65.8)	1916 (67.1)	0	0
Multiple	25 (0.7)	25 (0.9)	0	0
Height (cm)				
N-obs	3407	2858	510	367
Mean	162	162	159	160
SD	9	9	8	8
Minimum	115	115	138	138
1st Quartile	156	156	153	154
Median	162	162	159	159
3rd Quartile	168	168	165	166
Maximum	198	198	182	182
Weight (kg)				
N-obs	3411	2862	510	367
Mean	73.15	73.62	58.06	58.23
SD	19.86	19.99	12.50	12.29
Minimum	31.6	31.6	32.6	32.6
1st Quartile	58.70	59.20	49.40	49.60
Median	70.00	70.35	56.25	57.00
3rd Quartile	84.60	85.00	64.00	64.40
Maximum	181.5	181.5	113.5	104.3
Body Mass Index (kg/m^2)				
N-obs	3407	2858	510	367
Mean	27.66	27.86	22.80	22.75
SD	6.77	6.89	4.13	4.04
Minimum	13.5	13.5	13.8	13.8
1st Quartile	22.86	23.01	19.88	19.73
Median	26.60	26.75	22.37	22.47
3rd Quartile	31.19	31.25	24.85	24.85
Maximum	86.2	86.2	45.0	37.3

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Source: t_demo_allra.rtf, t_demo_allra_jp.rtf

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の分類別に以下に示す。日本人集団と全体集団の安全性比較の要約を第2.7.4.2.1.6項に示す。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

本項では比較的よくみられる有害事象としていずれかの投与群に基本語（PT）で 2%以上に認められた有害事象を評価した。本項では、治験薬投与後に発現した、又は治験薬投与後に悪化した有害事象を集計した。

2.7.4.2.1.1.1 試験別

試験ごとの安全性の要約は第2.7.6項に示した。

####### 2.7.4.2.1.1.1.1 JADA試験

投与 12 週時までの二重盲検プラセボ対照投与期（Part A）において、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表2.7.4.7-7に示す。

Part A での有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 46%（45/98 例）、バリシチニブ1 mg QD 投与群 41%（20/49 例）、2 mg QD 投与群 46%（24/52 例）、4 mg QD 投与群42%（22/52例）、8 mg QD投与群 52%（26/50例）であった。バリシチニブ 8 mg QD投与群で発現割合が最も高かったが、プラセボ投与群を含むその他の投与群と比べて明らかに発現割合が高い有害事象はなかった。

各バリシチニブ投与群を併合したバリシチニブ全投与群において、発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）はなかった。バリシチニブ全投与群において、発現割合が最も高かった有害事象（SOC）は感染症および寄生虫症 14.8%（30/203例）であった。

有害事象の大多数は重症度が軽度又は中等度であり、いずれの投与群においても高度の有害事象の発現割合は低かった。

Part A での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 17%（17/98 例）、バリシチニブ 1 mg QD 投与群 16%（8/49 例）、2 mg QD 投与群13%（7/52例）、4 mg QD投与群 21%（11/52例）、8 mg QD投与群 20%（10/50例）であった。

####### 2.7.4.2.1.1.1.2 JADN試験

投与 12 週時までの二重盲検プラセボ対照期間（Part A）において、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を、表2.7.6.3.1-22及び表2.7.6.3.1-23に示す。

Part A の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 53%（26/49 例）、バリシチニブ1 mg 投与群 46%（11/24 例）、2 mg 投与群 50%（12/24 例）、4 mg 投与群 54%（13/24

例）及び 8 mg 投与群 75%（18/24 例）であり、8 mg 投与群を除き、用量依存的な明らかな増加は認められなかった。

各バリシチニブ投与群を併合したバリシチニブ全投与群において、発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、鼻咽頭炎 8%（8/96 例）、肝機能異常 6%（6/96 例）、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常各 5%（5 例/96 例）であった。鼻咽頭炎及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加については、プラセボ投与群でも発現が認められ、発現割合はそれぞれ 12%（6/49 例）及び 4%（2/49 例）であった。各バリシチニブ投与群の間で、これらの有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

各バリシチニブ投与群を併合したバリシチニブ全投与群において、発現割合が最も高かった有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症 22.9%（22/96 例）であった。

バリシチニブ投与群及びプラセボ投与群に発現した有害事象の大多数は、重症度が軽度又は中等度であった。いずれの投与群においても高度の有害事象の発現割合は低かった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 27%（13/49 例）、バリシチニブ 1 mg 投与群 29%（7/24 例）、2 mg 投与群 21%（5/24 例）、4 mg 投与群 54%（13/24 例）及び 8 mg 投与群 63%（15/24 例）であり、用量依存的な増加が認められた。

2.7.4.2.1.1.1.3 JADZ 試験

全体集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-8 に示す。24 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 71.9%（151/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 71.1%（113/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 77.7%（167/215 例）であり、投与群間に大きな差は認められなかった。

発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は MTX 単独投与群では悪心 6.2%（131/210 例）、下痢 5.7%（12/210 例）、鼻咽頭炎 8.1%（171/210 例）、上気道感染 7.1%（15/210 例）であり、バリシチニブ 4 mg 単独投与群では鼻咽頭炎 10.1%（16/159 例）、上気道感染 7.5%（12/159 例）、胃腸炎 6.3%（10/159 例）であり、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では鼻咽頭炎 9.8%（21/215 例）、上気道感染 7.4%（16/215 例）、尿路感染 6.5%（14/215 例）、インフルエンザ 5.1%（11/215 例）、高血圧 6.0%（13/215 例）であった。

すべての投与群で最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は、MTX 単独投与群 38.1%（80/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 43.4%（69/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 50.2%（108/215 例）であった。

いくつかの有害事象（SOC）の発現割合について、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群と MTX 単独投与群との間に差が認められた。「血液およびリンパ系障害」（同定される特定の基本語はなし）、「感染症および寄生虫症」（同定される特定の基本語はなし）、「臨床検査」（基本語の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を含む）、「生殖系および乳房障害」（同定される特定の基本語はなし）、「皮膚および皮下組織障害」（同定される特定の基本語はなし）の発現割合は、MTX 単独投与群と比べてバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であり、いずれの投与群においても高度の有害事象の発現割合は低かった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 34.8%（73/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 31.4%（50/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 45.6%（98/215 例）であった。

日本人集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-14 に示す。24 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 83.3%（30/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 96.6%（28/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 92.3%（36/39 例）であった。

発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、MTX 単独投与群では鼻咽頭炎 25.0%（9/36 例）、肝機能異常 13.9%（5/36 例）、白血球数減少症 5.6%（2/36 例）、リンパ球数減少症 5.6%（2/36 例）、便秘 5.6%（2/36 例）、慢性胃炎 5.6%（2/36 例）、齲歯 5.6%（2/36 例）、帯状疱疹 5.6%（2/36 例）、咽頭炎 5.6%（2/36 例）、偶発的過量投与 5.6%（2/36 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.6%（2/36 例）、抜歯 5.6%（2/36 例）であり、バリシチニブ 4 mg 単独投与群では鼻咽頭炎 27.6%（8/29 例）、胃腸炎 13.8%（4/29 例）、帯状疱疹 10.3%（3/29 例）、気管支炎 6.9%（2/29 例）、高脂血症 6.9%（2/29 例）、ざ瘡 5.6%（2/29 例）であり、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では鼻咽頭炎 25.6%（10/39 例）、肝機能異常 20.5%（8/39 例）、外陰部腟カンジダ症 13.0%（3/23 例）、鉄欠乏性貧血 10.3%（4/39 例）、便秘 7.7%（3/39 例）、帯状疱疹 7.7%（3/39 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7.7%（3/39 例）、リンパ球数減少 7.7%（3/39 例）、脂質異常症 7.7%（3/39 例）、血小板増加症 5.1%（2/39 例）、腹部不快感 5.1%（2/39 例）、びらん性胃炎 5.1%（2/39 例）、胃食道逆流性疾患 5.1%（2/39 例）、悪心 5.1%（2/39 例）、発熱 5.1%（2/39 例）、季節性アレルギー5.1%（2/39 例）、爪囲炎 5.1%（2/39 例）、肺炎 5.1%（2/39 例）、歯髄炎 5.1%（2/39 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.1%（2/39 例）、高脂血症 5.1%（2/39 例）背部痛 5.1%（2/39 例）、感覚鈍麻 5.1%（2/39 例）であった。

すべての投与群で最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は、MTX 単独投与群 44.4%（16/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 58.6%（17/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 51.3%（20/39 例）であった。「感染症および寄生虫症」以外でいずれかの投与群で発現割合が 20%以上であった有害事象（SOC）は「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 50.0%（18/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 58.6%（17/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 74.4%（29/39 例）であった。

2.7.4.2.1.1.1.4 JADV 試験

(1) 投与 24 週時までの結果（プラセボ対照投与期間）

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-9 に示した。16 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 60.5%（295/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 71.3%（347/487 例）、アダリムマブ（ADA）投与群 67.9%（224/330 例）であり、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かった。

発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）はいずれの投与群でも鼻咽頭炎のみであり、その発現割合はプラセボ投与群 7.2%（35/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.6%（37/487 例）、ADA 投与群 10.3%（34/330 例）であった。

「感染症および寄生虫症」（基本語のインフルエンザ及び蜂巣炎を含む）の発現割合は、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で高かった。また、基本語では、インフルエンザ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び高脂血症の発現割合がプラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で高かった。

いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」が最も多く見られた有害事象（SOC）であり、発現割合はプラセボ投与群 27.5%（134/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 36.1%（176/487 例）、ADA 投与群 33.3%（110/330 例）であり、同程度であった。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 20.7%（101/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 31.8%（155/487 例）、ADA 投与群 27.9%（92/330 例）であり、プラセボ投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かったが、投与群間に大きな差は認められなかった。

日本人集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-10 に示す。16 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 71.0%（66/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 86.0%（80/93 例）、ADA 投与群 82.5%（52/63 例）であり、プラセボ投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かった。

発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、プラセボ投与群で鼻咽頭炎 15.1%（14/93 例）、リンパ球減少症 5.4%（5/93 例）であり、バリシチニブ 4 mg 投与群で鼻咽頭炎 17.2%（16/93 例）、肝機能異常 6.5%（6/93 例）、ADA 投与群で鼻咽頭炎 22.2%（14/63 例）、肝機能異常 9.5%（6/63 例）であった。

すべての投与群で最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 34.4%（32/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 47.3%（44/93 例）、ADA 投与群 38.1%（24/63 例）であった。「感染症および寄生虫症」以外でいずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった有害事象（SOC）は、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 34.4%（32/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 46.2%（43/93 例）、ADA 投与群 42.9%（27/63 例）であった。

(2) 投与 52 週時までの結果

全体集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-11 に示した。16 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 78.9%（384/487 例）、ADA 投与群 76.7%（253/330 例）と同程度であった。その多くは投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した。

発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）はいずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。バリシチニブ 4 mg 投与群では鼻咽頭炎 12.1%（59/487 例）、尿路感染 6.8%（33/487）例、気管支炎 6.4%（31/487 例）、上気道感染 5.5%（27/487 例）であり、ADA 投与群では鼻咽頭炎 14.5%（48/330 例）、尿路感染 5.5%（18/330 例）であった。

最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 47.8%（233/487 例）、ADA 投与群で 43.9%（145/330 例）であった。「感染症および寄生虫症」以外でいずれかの投与群で発現割合が 10%

以上であった有害事象（SOC）は、「胃腸障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「代謝および栄養障害」であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 39.8%（194/487 例）、ADA 投与群 33.6%（111/330 例）であり、同程度であった。

日本人集団において投与 52 週時（レスキュー治療開始まで）までに発現した、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-12 に示す。16 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 94.6%（88/93 例）、ADA 投与群 93.7%（59/63 例）であった。

発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、バリシチニブ 4 mg 投与群では、鼻咽頭炎 29.0%（27/93 例）、肝機能異常 9.7%（9/93 例）、リンパ球減少及び背部痛各 7.5%（7/93 例）、高脂血症 5.4%（5/93 例）であり、ADA 投与群では、鼻咽頭炎 28.6%（18/63 例）、肝機能異常 11.1%（7/63 例）、咳嗽 6.3%（4/63 例）であった。

最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 59.1%（55/93 例）、ADA 投与群で 55.6%（35/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）にいずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった有害事象（SOC）は、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 62.4%（58/93 例）、ADA 投与群 55.6%（35/63 例）であった。

2.7.4.2.1.1.1.5 JADX 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-1 に示した。16 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 70.6%（161/228 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 67.2%（154/229 例）、4 mg 投与群 71.4%（162/227 例）であり、プラセボ投与群と各バリシチニブ投与群の間に大きな差は認められなかった。

発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、プラセボ投与群では上気道感染 7.9%（18/228 例）、鼻咽頭炎 7.9%（18/228 例）、気管支炎 5.3%（12/228 例）であり、バリ

シチニブ 2 mg 投与群では上気道感染 6.1%（14/229 例）、尿路感染 5.2%（12/229 例）であり、4 mg 投与群では上気道感染 10.6%（24/227 例）、鼻咽頭炎 7.9%（18/227 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.6%（15/227 例）であった。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はプラセボ投与群 34.6%、バリシチニブ 2 mg 投与群 30.6%、4 mg 投与群 42.3%であった。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であり、いずれの投与群においても高度の有害事象の発現割合は低かった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 23.7%（54/228 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 24.9%（57/229 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 30.4%（69/227 例）であり、バリシチニブ 4 mg 投与群で発現割合が最も高かったが、投与群間に大きな差は認められなかった。

日本人集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-13 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 50.0%（4/8 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 83.3%（5/6 例）、4 mg 投与群 100.0%（7/7 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 25.0%（2/8 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 50.0%（3/6 例）、4 mg 投与群 85.7%（6/7 例）であった。

全体集団と日本人集団に発現した有害事象の傾向には特記すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-1 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合
［JADX 試験：全体集団、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない [1]		
		PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
有害事象発現例数(%)		161 (70.6)	154 (67.2)	162 (71.4)	54 (23.7)	57 (24.9)	69 (30.4)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	11 (4.8)	13 (5.7)	11 (4.8)	5 (2.2)	7 (3.1)	4 (1.8)
貧血	Anaemia	7 (3.1)	6 (2.6)	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	39 (17.1)	46 (20.1)	44 (19.4)	10 (4.4)	11 (4.8)	12 (5.3)
消化不良	Dyspepsia	2 (0.9)	1 (0.4)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
便秘	Constipation	3 (1.3)	7 (3.1)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心	Nausea	8 (3.5)	7 (3.1)	5 (2.2)	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.4)	5 (2.2)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
下痢	Diarrhoea	10 (4.4)	10 (4.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.7)	2 (0.9)
嘔吐	Vomiting	4 (1.8)	7 (3.1)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0)	5 (2.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.3)
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	0 (0.0)	5 (2.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	19 (8.3)	12 (5.2)	19 (8.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	3 (1.3)
疲労	Fatigue	5 (2.2)	2 (0.9)	5 (2.2)	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱	Pyrexia	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	6 (2.6)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない [1]		
		PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	79 (34.6)	70 (30.6)	96 (42.3)	19 (8.3)	21 (9.2)	29 (12.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	18 (7.9)	14 (6.1)	24 (10.6)	5 (2.2)	6 (2.6)	8 (3.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	18 (7.9)	10 (4.4)	18 (7.9)	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.8)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.4)	5 (2.2)	9 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
尿路感染	Urinary tract infection	5 (2.2)	12 (5.2)	9 (4.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	3 (1.3)	6 (2.6)	8 (3.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.3)
気管支炎	Bronchitis	12 (5.3)	6 (2.6)	7 (3.1)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	6 (2.6)	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	Investigations	12 (5.3)	21 (9.2)	34 (15.0)	6 (2.6)	11 (4.8)	19 (8.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	8 (3.5)	15 (6.6)	0 (0.0)	4 (1.7)	10 (4.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (0.4)	3 (1.3)	6 (2.6)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.9)	5 (2.2)	5 (2.2)	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (1.8)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	15 (6.6)	15 (6.6)	26 (11.5)	5 (2.2)	9 (3.9)	10 (4.4)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	2 (0.9)	5 (2.2)	9 (4.0)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (2.2)
高脂血症	Hyperlipidaemia	2 (0.9)	2 (0.9)	6 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	37 (16.2)	23 (10.0)	31 (13.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
関節痛	Arthralgia	3 (1.3)	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
背部痛	Back pain	11 (4.8)	9 (3.9)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない [1]		
		PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
神経系障害	Nervous system disorders	21 (9.2)	24 (10.5)	27 (11.9)	6 (2.6)	5 (2.2)	6 (2.6)
頭痛	Headache	8 (3.5)	15 (6.6)	9 (4.0)	3 (1.3)	4 (1.7)	2 (0.9)
浮動性めまい	Dizziness	4 (1.8)	3 (1.3)	7 (3.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	Psychiatric disorders	17 (7.5)	7 (3.1)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
うつ病	Depression	8 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	5 (2.2)	5 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
勃起不全 *a	Erectile dysfunction *a	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (5.3)	19 (8.3)	31 (13.7)	1 (0.4)	4 (1.7)	9 (4.0)
咳嗽	Cough	3 (1.3)	9 (3.9)	9 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	2 (0.9)	4 (1.7)	9 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (8.8)	11 (4.8)	20 (8.8)	6 (2.6)	4 (1.7)	8 (3.5)
脱毛症	Alopecia	4 (1.8)	1 (0.4)	6 (2.6)	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.8)
血管障害	Vascular disorders	7 (3.1)	11 (4.8)	9 (4.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	2 (0.9)	10 (4.4)	6 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)

[1] CSR Table JADX.14.114.では Adverse Event のうち治験薬との因果関係が否定できない事象を集計したが、本集計では Treatment-Emergent Adverse Event を用いた。
MedDRA version 17.1.
因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=39 (PBO), N=45 (BARI 2-mg), N=40 (BARI 4-mg).
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=189 (PBO), N=184 (BARI 2-mg), N=187 (BARI 4-mg).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/dx_sum_teae_rel_b_2pct.rtf
Date: 20[redacted]

2.7.4.2.1.1.1.6 JADW 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-2 に示した。16 週時以降にレスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始までの結果を含めた。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 63.6%（112/176 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 70.7%（123/174 例）、4 mg 投与群 77.4%（137/177 例）であり、プラセボ投与群と比べていずれのバリシチニブ投与群でも高かった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、プラセボ投与群では、下痢 6.8%（12/176 例）、頭痛 6.3%（11/176 例）、関節リウマチ 5.7%（10/176 例）であり、バリシチニブ 2 mg 投与群では、頭痛 9.8%（17/174 例）、上気道感染 9.2%（16/174 例）、鼻咽頭炎 6.9%（12/174 例）、下痢 5.7%（10/174 例）であり、4 mg 投与群では、頭痛 7.3%（13/177 例）、悪心、気管支炎、上気道感染及び尿路感染各 5.6%（10/177 例）、鼻咽頭炎、関節リウマチ及び高血圧各 5.1%（9 /177 例）であった。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はプラセボ投与群 31.3%（55/176 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 43.7%（76/174 例）、4 mg 投与群 39.5%（70/177 例）であった。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。重症度が高度と判定された有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 9.1%（16/176 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 8.0%（14/174 例）、4 mg 投与群 11.9%（21/177 例）であった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 23.9%（42/176 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 35.6%（62/174 例）、4 mg 投与群 36.7%（65/177 例）であり、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ投与群で発現割合が高かった。

日本人集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した、すべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-15 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 83.3%（5/6 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 66.7%（4/6 例）、4 mg 投与群 75.0%（6/8 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 50.0%（3/6 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 33.3%（2/6 例）、4 mg 投与群 50.0%（4/8 例）であり、プラセボ投与群とバリシチニブ投与群は同様の傾向であった。

全体集団と日本人集団に発現した有害事象の傾向に特記すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-2 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合
[JADW 試験：全体集団、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）]

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない [1]		
		PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
有害事象発現例数(%)		112 (63.6)	123 (70.7)	137 (77.4)	42 (23.9)	62 (35.6)	65 (36.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	3 (1.7)	8 (4.6)	6 (3.4)	0 (0.0)	4 (2.3)	2 (1.1)
貧血	Anaemia	2 (1.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	31 (17.6)	44 (25.3)	36 (20.3)	11 (6.3)	19 (10.9)	16 (9.0)
悪心	Nausea	5 (2.8)	7 (4.0)	10 (5.6)	4 (2.3)	4 (2.3)	3 (1.7)
下痢	Diarrhoea	12 (6.8)	10 (5.7)	7 (4.0)	6 (3.4)	5 (2.9)	3 (1.7)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.6)	7 (4.0)	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.3)	2 (1.1)
胃炎	Gastritis	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
嘔吐	Vomiting	2 (1.1)	4 (2.3)	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
便秘	Constipation	4 (2.3)	4 (2.3)	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	4 (2.3)	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腹痛	Abdominal pain	4 (2.3)	5 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	18 (10.2)	22 (12.6)	12 (6.8)	3 (1.7)	6 (3.4)	3 (1.7)
疲労	Fatigue	5 (2.8)	6 (3.4)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
発熱	Pyrexia	1 (0.6)	7 (4.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	55 (31.3)	76 (43.7)	70 (39.5)	21 (11.9)	34 (19.5)	30 (16.9)
気管支炎	Bronchitis	6 (3.4)	6 (3.4)	10 (5.6)	2 (1.1)	4 (2.3)	3 (1.7)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない [1]		
		PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8 (4.5)	16 (9.2)	10 (5.6)	2 (1.1)	4 (2.3)	4 (2.3)
尿路感染	Urinary tract infection	6 (3.4)	7 (4.0)	10 (5.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (2.8)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (4.0)	12 (6.9)	9 (5.1)	4 (2.3)	5 (2.9)	4 (2.3)
インフルエンザ	Influenza	2 (1.1)	4 (2.3)	8 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (1.7)	4 (2.3)	7 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
帯状疱疹	Herpes zoster	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (4.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	7 (4.0)
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	4 (2.3)	5 (2.8)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (0.6)	8 (4.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)
鼻炎	Rhinitis	1 (0.6)	5 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症 *b	Vulvovaginal candidiasis *b	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	13 (7.4)	13 (7.5)	13 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
挫傷	Contusion	4 (2.3)	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	10 (5.7)	16 (9.2)	24 (13.6)	3 (1.7)	7 (4.0)	14 (7.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.6)	4 (2.3)	6 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
体重増加	Weight increased	1 (0.6)	4 (2.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	9 (5.1)	9 (5.2)	19 (10.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	7 (4.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない [1]		
		PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	2 (1.1)	1 (0.6)	7 (4.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)
高脂血症	Hyperlipidaemia	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	38 (21.6)	42 (24.1)	37 (20.9)	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (2.8)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	10 (5.7)	5 (2.9)	9 (5.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	6 (3.4)	8 (4.6)	6 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
関節痛	Arthralgia	8 (4.5)	3 (1.7)	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋痙縮	Muscle spasms	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	1 (0.6)	5 (2.9)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
頚部痛	Neck pain	4 (2.3)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	25 (14.2)	26 (14.9)	24 (13.6)	8 (4.5)	8 (4.6)	11 (6.2)
頭痛	Headache	11 (6.3)	17 (9.8)	13 (7.3)	4 (2.3)	6 (3.4)	7 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (6.8)	17 (9.8)	20 (11.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.7)
咳嗽	Cough	6 (3.4)	2 (1.1)	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	2 (1.1)	5 (2.9)	5 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (4.5)	17 (9.8)	19 (10.7)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (2.8)
発疹	Rash	2 (1.1)	5 (2.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	7 (4.0)	10 (5.7)	13 (7.3)	1 (0.6)	4 (2.3)	3 (1.7)
高血圧	Hypertension	6 (3.4)	7 (4.0)	9 (5.1)	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (1.1)

[1] CSR Table JADW.14.83.では Adverse Event のうち治験薬との因果関係が否定できない事象を集計したが、本集計では Treatment-Emergent Adverse Event を用いた。
MedDRA version 17.0

因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=31 (PBO), N=37 (BARI 2-mg), N=28 (BARI 4-mg).
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=145 (PBO), N=137 (BARI 2-mg), N=149 (BARI 4-mg).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/dw_sum_teae_rel_b_2pct.rtf

Date: 20[redacted]

2.7.4.2.1.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 57.0%（610/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 63.7%（635/997 例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 21.9%（234/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 29.1%（290/997 例）であった。

最も発現割合が高かった有害事象（PT）はプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群のいずれも、鼻咽頭炎［プラセボ投与群 4.8%（51/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.3%（53/997 例）］であった。5%以上に認められた有害事象（PT）はバリシチニブ 4 mg 投与群の鼻咽頭炎 5.3%（53/997 例）のみであった。プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［プラセボ投与群 0.6%（6/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3,5%（35/997 例）］と高コレステロール血症［プラセボ投与群 1.3%（14/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 2.8%（28/997 例）］であった。

バリシチニブ 4 mg 投与群で最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症（29.7%）であった。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であり、いずれの投与群においても高度の有害事象の発現割合は低かった。

表 2.7.4.2-3 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
［併合解析（BARI 4-mg RA PC）：全体集団、投与 16 週時まで］

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=1070)	BARI 4-mg (N=997)	BARI 2-mg/4-mg (N=1476)	PBO (N=1070)	BARI 4-mg (N=997)	BARI 2-mg/4-mg (N=1476)
有害事象発現例数(%)		610 (57.0)	635 (63.7)	929 (62.9)	224 (20.9)	286 (28.7)	408 (27.6)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	42 (3.9)	43 (4.3)	62 (4.2)	14 (1.3)	19 (1.9)	30 (2.0)
貧血	Anaemia	22 (2.1)	20 (2.0)	28 (1.9)	6 (0.6)	4 (0.4)	8 (0.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	127 (11.9)	141 (14.1)	224 (15.2)	41 (3.8)	43 (4.3)	72 (4.9)
悪心	Nausea	17 (1.6)	28 (2.8)	41 (2.8)	10 (0.9)	12 (1.2)	19 (1.3)
下痢	Diarrhoea	35 (3.3)	24 (2.4)	40 (2.7)	12 (1.1)	5 (0.5)	12 (0.8)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	250 (23.4)	296 (29.7)	434 (29.4)	81 (7.6)	113 (11.3)	162 (11.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	51 (4.8)	53 (5.3)	69 (4.7)	14 (1.3)	15 (1.5)	22 (1.5)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	39 (3.6)	46 (4.6)	73 (4.9)	11 (1.0)	15 (1.5)	22 (1.5)
尿路感染	Urinary tract infection	29 (2.7)	34 (3.4)	51 (3.5)	7 (0.7)	8 (0.8)	10 (0.7)
気管支炎	Bronchitis	30 (2.8)	31 (3.1)	43 (2.9)	14 (1.3)	11 (1.1)	17 (1.2)
咽頭炎	Pharyngitis	14 (1.3)	23 (2.3)	33 (2.2)	2 (0.2)	7 (0.7)	13 (0.9)
臨床検査	Investigations	72 (6.7)	111 (11.1)	148 (10.0)	33 (3.1)	67 (6.7)	86 (5.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	6 (0.6)	35 (3.5)	46 (3.1)	3 (0.3)	23 (2.3)	28 (1.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	57 (5.3)	79 (7.9)	106 (7.2)	18 (1.7)	36 (3.6)	50 (3.4)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	14 (1.3)	28 (2.8)	35 (2.4)	7 (0.7)	17 (1.7)	20 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	124 (11.6)	91 (9.1)	145 (9.8)	18 (1.7)	9 (0.9)	10 (0.7)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	23 (2.1)	14 (1.4)	19 (1.3)	6 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=1070)	BARI 4-mg (N=997)	BARI 2-mg/4-mg (N=1476)	PBO (N=1070)	BARI 4-mg (N=997)	BARI 2-mg/4-mg (N=1476)
背部痛	Back pain	26 (2.4)	12 (1.2)	26 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
神経系障害	Nervous system disorders	68 (6.4)	79 (7.9)	127 (8.6)	20 (1.9)	23 (2.3)	37 (2.5)
頭痛	Headache	32 (3.0)	38 (3.8)	68 (4.6)	12 (1.1)	13 (1.3)	24 (1.6)
血管障害	Vascular disorders	27 (2.5)	33 (3.3)	53 (3.6)	3 (0.3)	8 (0.8)	12 (0.8)
高血圧	Hypertension	17 (1.6)	21 (2.1)	37 (2.5)	1 (0.1)	6 (0.6)	10 (0.7)

MedDRA version 18.0.
因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=208 (PBO), N=203 (BARI 4-mg), N=296 (BARI 2-mg/4-mg).
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=862 (PBO), N=794 (BARI 4-mg), N=1180 (BARI 2-mg/4-mg).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/barira_24_pc0_16_sum_teae_rel_2pct.rtf
Date: 20[redacted]

2.7.4.2.1.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-4 に示す。

全体集団の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 59.2%（326/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 61.4%（294/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 65.8%（315/479 例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 22.0%（121/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 25.5%（122/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 30.9%（148/479 例）であった。

バリシチニブ投与群のいずれかで発現割合が 5%を超えた有害事象（PT）は、バリシチニブ 2 mg 投与群では、頭痛 6.3%（30/479 例）及び上気道感染 5.6%（27/479 例）であり、4 mg 投与群では、上気道感染 6.5%（31/479 例）、鼻咽頭炎 5.2%（25/479 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.0%（24/479 例）であった。バリシチニブ 2 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との間で統計的有意差が認められた有害事象（プラセボ投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群発現割合）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.5%、2.3%、5.0%）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.7%、0.4%、2.1%）であった。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」［プラセボ投与群 24.1%（133/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 28.8%（138/479 例）、4 mg 投与群 31.9%（153/479 例）］であった。

なお、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性の比較を第 2.7.4.2.1.7 項に示した。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であり、いずれの投与群においても高度の有害事象の発現割合は低かった。

日本人集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-5 に示す。

日本人集団の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 54.0%（34/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 66.7%（24/36 例）、4 mg 投与群 71.8%（28/39 例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 27.0%（17/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 38.9%（14/36 例）、4 mg 投与群 64.1%（25/39 例）であった。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」［プラセボ投与群 25.4%（16/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 19.4%（7/36 例）、4 mg 投与群 35.9%（14/39 例）］であった。バリシチニブ投与群のいずれかで発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、バリシチニブ 2 mg 投与群では、肝機能異常 13.9%（5/36 例）、リンパ球減少症、口内炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び高脂血症各 5.6%（2/36 例）であり、4 mg 投与群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.4%（6/39 例）、鼻咽頭炎 12.8%（5/39 例）、高コレステロール血症 10.3%（4/39

例）、上気道感染 7.7%（3/39 例）、悪心、口内炎、肝機能異常、百日咳、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常及び高脂血症各 5.1%（2/39 例）であった。

日本人集団に発現した有害事象の傾向は全体集団と同様であったが、感染症および寄生虫症（鼻咽頭炎、上気道感染）、臨床検査（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、代謝および栄養障害（高コレステロール血症）の発現割合はバリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群とバリシチニブ 2 mg 投与群に比べて高い傾向がみられた。

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
［併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）：全体集団、投与 16 週時まで］

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=551)	BARI 2-mg (N=479)	BARI 4-mg (N=479)	PBO (N=551)	BARI 2-mg (N=479)	BARI 4-mg (N=479)
有害事象発現例数(%)		326 (59.2)	294 (61.4)	315 (65.8)	121 (22.0)	122 (25.5)	148 (30.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	71 (12.9)	83 (17.3)	73 (15.2)	24 (4.4)	29 (6.1)	30 (6.3)
悪心	Nausea	11 (2.0)	13 (2.7)	14 (2.9)	8 (1.5)	7 (1.5)	6 (1.3)
下痢	Diarrhoea	21 (3.8)	16 (3.3)	12 (2.5)	7 (1.3)	7 (1.5)	5 (1.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (0.5)	10 (2.1)	7 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.6)
嘔吐	Vomiting	4 (0.7)	11 (2.3)	5 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	133 (24.1)	138 (28.8)	153 (31.9)	41 (7.4)	49 (10.2)	54 (11.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	25 (4.5)	27 (5.6)	31 (6.5)	8 (1.5)	7 (1.5)	10 (2.1)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	26 (4.7)	16 (3.3)	25 (5.2)	8 (1.5)	7 (1.5)	9 (1.9)
尿路感染	Urinary tract infection	14 (2.5)	17 (3.5)	16 (3.3)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)
気管支炎	Bronchitis	19 (3.4)	12 (2.5)	14 (2.9)	7 (1.3)	6 (1.3)	3 (0.6)
咽頭炎	Pharyngitis	4 (0.7)	10 (2.1)	13 (2.7)	0 (0.0)	6 (1.3)	3 (0.6)
胃腸炎	Gastroenteritis	4 (0.7)	7 (1.5)	12 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔炎	Sinusitis	6 (1.1)	10 (2.1)	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
臨床検査	Investigations	33 (6.0)	37 (7.7)	66 (13.8)	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	Blood creatine phosphokinase increased	3 (0.5)	11 (2.3)	24 (5.0)	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	Aspartate aminotransferase increased	4 (0.7)	2 (0.4)	10 (2.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	8 (1.7)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	31 (5.6)	27 (5.6)	44 (9.2)	9 (1.6)	14 (2.9)	21 (4.4)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=551)	BARI 2-mg (N=479)	BARI 4-mg (N=479)	PBO (N=551)	BARI 2-mg (N=479)	BARI 4-mg (N=479)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	7 (1.3)	7 (1.5)	16 (3.3)	4 (0.7)	3 (0.6)	10 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	67 (12.2)	54 (11.3)	51 (10.6)	9 (1.6)	1 (0.2)	5 (1.0)
関節痛	Arthralgia	10 (1.8)	8 (1.7)	11 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	10 (1.8)	5 (1.0)	10 (2.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	Back pain	18 (3.3)	14 (2.9)	7 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	Nervous system disorders	48 (8.7)	48 (10.0)	46 (9.6)	16 (2.9)	14 (2.9)	13 (2.7)
頭痛	Headache	22 (4.0)	30 (6.3)	20 (4.2)	9 (1.6)	11 (2.3)	8 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23 (4.2)	35 (7.3)	39 (8.1)	6 (1.1)	6 (1.3)	5 (1.0)
咳嗽	Cough	9 (1.6)	9 (1.9)	13 (2.7)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	3 (0.5)	9 (1.9)	11 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	Vascular disorders	11 (2.0)	20 (4.2)	21 (4.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	4 (0.8)
高血圧	Hypertension	6 (1.1)	16 (3.3)	15 (3.1)	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.6)

MedDRA version 18.0.
因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=93 (PBO), N=93 (BARI 2-mg), N=88 (BARI 4-mg).
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=458 (PBO), N=386 (BARI 2-mg), N=391 (BARI 4-mg).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/barira_2v4_pc0_16_sum_teae_rel_2pct.rtf
Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-5 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
［併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）：日本人集団、投与 16 週時まで］

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)	PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)
有害事象発現例数(%)		34 (54.0)	24 (66.7)	28 (71.8)	17 (27.0)	14 (38.9)	25 (64.1)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	2 (3.2)	2 (5.6)	2 (5.1)	1 (1.6)	2 (5.6)	2 (5.1)
貧血	Anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ球減少症	Lymphopenia	1 (1.6)	2 (5.6)	1 (2.6)	1 (1.6)	2 (5.6)	1 (2.6)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (1.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
徐脈	Bradycardia	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性甲状腺炎	Thyroiditis chronic	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	4 (6.3)	4 (11.1)	8 (20.5)	2 (3.2)	2 (5.6)	4 (10.3)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)
悪心	Nausea	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.1)
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.6)
齲歯	Dental caries	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	Gastric ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	Cheilitis	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	Pancreatitis acute	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)	PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2 (3.2)	5 (13.9)	3 (7.7)	2 (3.2)	2 (5.6)	1 (2.6)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (1.6)	5 (13.9)	2 (5.1)	1 (1.6)	2 (5.6)	1 (2.6)
脂肪肝	Hepatic steatosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	16 (25.4)	7 (19.4)	14 (35.9)	8 (12.7)	4 (11.1)	11 (28.2)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (12.7)	2 (5.6)	5 (12.8)	4 (6.3)	2 (5.6)	4 (10.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (7.7)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (5.1)
百日咳	Pertussis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
膀胱炎	Cystitis	2 (3.2)	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (2.6)
毛包炎	Folliculitis	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
歯肉炎	Gingivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	1 (1.6)	1 (2.8)	1 (2.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
気管支炎	Bronchitis	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性扁桃炎	Chronic tonsillitis	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	Helicobacter infection	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (1.6)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	Meniscus injury	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)	PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)
臨床検査	Investigations	3 (4.8)	4 (11.1)	12 (30.8)	2 (3.2)	3 (8.3)	10 (25.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	2 (3.2)	2 (5.6)	6 (15.4)	2 (3.2)	2 (5.6)	6 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸内視鏡検査	Endoscopy large bowel	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管内視鏡検査	Endoscopy upper gastrointestinal tract	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常	Lipids abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	Platelet count increased	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (3.2)	5 (13.9)	8 (20.5)	1 (1.6)	4 (11.1)	7 (17.9)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	1 (1.6)	1 (2.8)	4 (10.3)	1 (1.6)	1 (2.8)	4 (10.3)
高脂血症	Hyperlipidaemia	1 (1.6)	2 (5.6)	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.1)
脂質異常症	Dyslipidaemia	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)	PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)
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)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸腺腫	Colon adenoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性肉芽腫	Pyogenic granuloma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (1.6)	1 (2.8)	2 (5.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	Neuralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快気分	Dysphoria	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (3.2)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.8)	0 (0.0)
腎機能障害	Renal impairment	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害 *b	Menstrual disorder *b	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (4.8)	3 (8.3)	1 (2.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	1 (2.6)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻茸	Nasal polyps	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.8)	3 (8.3)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
ざ瘡	Acne	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
湿疹	Eczema	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)	PBO (N=63)	BARI 2-mg (N=36)	BARI 4-mg (N=39)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色腫	Xanthoma	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抜歯	Tooth extraction	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
静脈炎	Phlebitis	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 18.0.
因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=14 (PBO), N=6 (BARI 2-mg), N=8 (BARI 4-mg).
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=49 (PBO), N=30 (BARI 2-mg), N=31 (BARI 4-mg).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/barira_2v4_pc0_16_sum_teae_rel_jp_2pct.rtf
Date: 20[redacted]

2.7.4.2.1.1.4 併合解析（All BARI RA）

第 II 相及び第 III 相試験において、全体集団で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-6 に示す。併合解析では追跡調査期間を含めない頻度を集計結果に記載した。

全体集団における有害事象の発現割合は 76.7%（2617/3411 例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 39.3%（1339/3411 例）であった。

5%以上に認められた有害事象（PT）は、鼻咽頭炎 10.0%（341/3411 例）、上気道感染 8.1%（277/3411 例）、気管支炎 7.5%（257/3411 例）、尿路感染 7.4%（251/3411 例）であった。

最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（48.3%）であった。

有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現割合は低かった。

第 II 相及び第 III 相試験において、日本人集団で 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-7 に示す。併合解析では追跡調査期間を含めない頻度を集計結果に記載した。

日本人集団における有害事象の発現割合は 87.8%（448/510 例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現例数 64.5%（329/510 例）であった。このうち、10%以上で発現した有害事象（SOC）は感染症および寄生虫症 39.8%（203/510 例）、臨床検査 18.6%（9/510 例）、胃腸障害 13.7%（70/510 例）、代謝および栄養障害 12.4%（63/510 例）であった。また、10%以上で発現した有害事象（PT）は鼻咽頭炎 17.1%（87/510 例）であった。

5%以上に認められた有害事象（PT）は、鼻咽頭炎 27.1%（138/510 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 9.2%（47/510 例）、帯状疱疹 7.1%（36/510 例）、咽頭炎 6.5%（33/510 例）、高脂血症 6.1%（31/510 例）、インフルエンザ 5.7%（29/510 例）であった。

最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」（58.0%）であった。

併合解析（All BARI RA）のにおいて 2%以上に認められた有害事象（初発例）を 3 ヵ月ごとに集計した発現例数及び割合を全体集団は表 2.7.4.2-8 に、日本人集団は表 2.7.4.2-9 に示す。

いずれの集団においても、大多数の有害事象（初発例）は最初の 0～3 ヵ月以内の発現が多く、時間とともに増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-6 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（併合解析 All BARI RA、第 II 相及び第 III 相試験：全体集団）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
		Phases 2-3 (N=3411)	Phases 2-3 (N=3411)
有害事象発現例数(%)		2617 (76.7)	1339 (39.3)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	266 (7.8)	141 (4.1)
貧血	Anaemia	97 (2.8)	37 (1.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	815 (23.9)	251 (7.4)
悪心	Nausea	140 (4.1)	60 (1.8)
下痢	Diarrhoea	130 (3.8)	34 (1.0)
便秘	Constipation	80 (2.3)	18 (0.5)
嘔吐	Vomiting	79 (2.3)	17 (0.5)
消化不良	Dyspepsia	73 (2.1)	20 (0.6)
上腹部痛	Abdominal pain upper	71 (2.1)	19 (0.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1648 (48.3)	693 (20.3)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	341 (10.0)	127 (3.7)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	277 (8.1)	84 (2.5)
気管支炎	Bronchitis	257 (7.5)	88 (2.6)
尿路感染	Urinary tract infection	251 (7.4)	80 (2.3)
咽頭炎	Pharyngitis	149 (4.4)	49 (1.4)
インフルエンザ	Influenza	139 (4.1)	25 (0.7)
帯状疱疹	Herpes zoster	137 (4.0)	114 (3.3)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
		Phases 2-3 (N=3411)	Phases 2-3 (N=3411)
胃腸炎	Gastroenteritis	108 (3.2)	24 (0.7)
副鼻腔炎	Sinusitis	105 (3.1)	30 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	406 (11.9)	9 (0.3)
転倒	Fall	75 (2.2)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	580 (17.0)	319 (9.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	172 (5.0)	99 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	77 (2.3)	46 (1.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	425 (12.5)	181 (5.3)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	132 (3.9)	78 (2.3)
高脂血症	Hyperlipidaemia	90 (2.6)	45 (1.3)
脂質異常症	Dyslipidaemia	74 (2.2)	32 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	685 (20.1)	47 (1.4)
背部痛	Back pain	153 (4.5)	5 (0.1)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	104 (3.0)	10 (0.3)
関節痛	Arthralgia	98 (2.9)	4 (0.1)
神経系障害	Nervous system disorders	417 (12.2)	91 (2.7)
頭痛	Headache	160 (4.7)	46 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	415 (12.2)	86 (2.5)
咳嗽	Cough	122 (3.6)	14 (0.4)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	69 (2.0)	17 (0.5)
血管障害	Vascular disorders	225 (6.6)	41 (1.2)
高血圧	Hypertension	144 (4.2)	33 (1.0)

MedDRA version 18.0.
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=715 (Phases 2-3).
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=2696 (Phases 2-3).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/allbarira_sum_teae_rel_2pct.rtf
Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-7 2%以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（併合解析 All BARI RA、第 II 相及び第 III 相試験：日本人集団）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
		Phases 2-3 (N=510)	Phases 2-3 (N=510)
有害事象発現例数(%)		448 (87.8)	329 (64.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	56 (11.0)	47 (9.2)
リンパ球減少症	Lymphopenia	19 (3.7)	19 (3.7)
貧血	Anaemia	13 (2.5)	11 (2.2)
白血球減少症	Leukopenia	11 (2.2)	11 (2.2)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	163 (32.0)	70 (13.7)
口内炎	Stomatitis	24 (4.7)	15 (2.9)
便秘	Constipation	21 (4.1)	8 (1.6)
齲歯	Dental caries	17 (3.3)	2 (0.4)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	16 (3.1)	4 (0.8)
悪心	Nausea	16 (3.1)	13 (2.5)
腹部不快感	Abdominal discomfort	14 (2.7)	6 (1.2)
下痢	Diarrhoea	12 (2.4)	5 (1.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	11 (2.2)	3 (0.6)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	64 (12.5)	36 (7.1)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	47 (9.2)	31 (6.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	296 (58.0)	203 (39.8)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	138 (27.1)	87 (17.1)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
		Phases 2-3 (N=510)	Phases 2-3 (N=510)
帯状疱疹	Herpes zoster	36 (7.1)	36 (7.1)
咽頭炎	Pharyngitis	33 (6.5)	15 (2.9)
インフルエンザ	Influenza	29 (5.7)	13 (2.5)
気管支炎	Bronchitis	19 (3.7)	11 (2.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	19 (3.7)	14 (2.7)
胃腸炎	Gastroenteritis	17 (3.3)	8 (1.6)
膀胱炎	Cystitis	15 (2.9)	8 (1.6)
歯周炎	Periodontitis	11 (2.2)	3 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	65 (12.7)	3 (0.6)
挫傷	Contusion	17 (3.3)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	136 (26.7)	95 (18.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	47 (9.2)	35 (6.9)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	17 (3.3)	17 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	15 (2.9)	8 (1.6)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	13 (2.5)	11 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	12 (2.4)	6 (1.2)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	76 (14.9)	63 (12.4)
高脂血症	Hyperlipidaemia	31 (6.1)	27 (5.3)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	22 (4.3)	19 (3.7)
脂質異常症	Dyslipidaemia	15 (2.9)	14 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	73 (14.3)	12 (2.4)
背部痛	Back pain	16 (3.1)	3 (0.6)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない	因果関係が否定できない
		Phases 2-3 (N=510)	Phases 2-3 (N=510)
筋痙縮	Muscle spasms	13 (2.5)	2 (0.4)
神経系障害	Nervous system disorders	49 (9.6)	14 (2.7)
頭痛	Headache	14 (2.7)	4 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52 (10.2)	29 (5.7)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	22 (4.3)	17 (3.3)
咳嗽	Cough	11 (2.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	76 (14.9)	19 (3.7)
発疹	Rash	14 (2.7)	7 (1.4)
湿疹	Eczema	12 (2.4)	3 (0.6)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	36 (7.1)	3 (0.6)
抜歯	Tooth extraction	11 (2.2)	1 (0.2)
血管障害	Vascular disorders	26 (5.1)	6 (1.2)
高血圧	Hypertension	18 (3.5)	4 (0.8)

MedDRA version 18.0.
因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=122 (Phases 2-3).
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=388 (Phases 2-3).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/allbarira_sum_teae_rel_jp_2pct.rtf
Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-8 2%以上に認められた有害事象（初発例）の 3 ヵ月ごとの発現例数及び割合
（併合解析 All BARI RA、第 II 相及び第 III 相試験：全体集団）

器官別大分類 基本語		合計 (N=3411) n(%)	～3 ヵ月 *c (N=3411) n	4～6 ヵ月 *c (N=3101) n	7～9 ヵ月 *c (N=2748) n	10～12 ヵ月 *c (N=2472) n
全有害事象		2617 (76.7)	1673	486	204	114
死亡に至った有害事象		6 (0.2)	1	0	1	1
死亡以外の重篤な有害事象[1]		456 (13.4)	139	108	74	63
治験薬の中止に至った有害事象		250 (7.3)	87	49	36	29
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	266 (7.8)	99	72	28	23
貧血	Anaemia	97 (2.8)	32	38	8	6
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	815 (23.9)	374	163	104	63
悪心	Nausea	140 (4.1)	67	32	15	9
下痢	Diarrhoea	130 (3.8)	55	25	14	10
便秘	Constipation	80 (2.3)	31	16	10	9
嘔吐	Vomiting	79 (2.3)	30	25	10	2
消化不良	Dyspepsia	73 (2.1)	29	18	5	9
上腹部痛	Abdominal pain upper	71 (2.1)	35	13	7	2
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1648 (48.3)	691	382	247	137
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	341 (10.0)	110	71	60	40
上気道感染	Upper respiratory tract infection	277 (8.1)	106	56	51	21
気管支炎	Bronchitis	257 (7.5)	70	48	47	34
尿路感染	Urinary tract infection	251 (7.4)	76	51	32	31
咽頭炎	Pharyngitis	149 (4.4)	50	30	30	14

器官別大分類 基本語		合計 (N=3411) n(%)	～3ヵ月 *c (N=3411) n	4～6ヵ月 *c (N=3101) n	7～9ヵ月 *c (N=2748) n	10～12ヵ月 *c (N=2472) n
インフルエンザ	Influenza	139 (4.1)	32	25	29	15
帯状疱疹	Herpes zoster	137 (4.0)	29	29	23	19
胃腸炎	Gastroenteritis	108 (3.2)	34	18	25	14
副鼻腔炎	Sinusitis	105 (3.1)	30	24	11	12
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	406 (11.9)	109	92	60	51
転倒	Fall	75 (2.2)	15	11	14	7
臨床検査	Investigations	580 (17.0)	245	119	70	53
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	172 (5.0)	68	42	24	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	77 (2.3)	25	22	10	7
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	425 (12.5)	154	102	47	36
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	132 (3.9)	52	43	12	8
高脂血症	Hyperlipidaemia	90 (2.6)	35	23	8	8
脂質異常症	Dyslipidaemia	74 (2.2)	25	14	10	5
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	685 (20.1)	216	146	87	76
背部痛	Back pain	153 (4.5)	38	37	17	15
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	104 (3.0)	25	12	14	13
関節痛	Arthralgia	98 (2.9)	33	16	16	7
神経系障害	Nervous system disorders	417 (12.2)	186	80	52	35
頭痛	Headache	160 (4.7)	89	26	17	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	415 (12.2)	144	98	62	28
咳嗽	Cough	122 (3.6)	40	26	21	9
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	69 (2.0)	33	17	5	5

器官別大分類 基本語		合計 (N=3411) n(%)	～3ヵ月 *c (N=3411) n	4～6ヵ月 *c (N=3101) n	7～9ヵ月 *c (N=2748) n	10～12ヵ月 *c (N=2472) n
血管障害	Vascular disorders	225 (6.6)	69	44	37	16
高血圧	Hypertension	144 (4.2)	43	33	25	4

器官別大分類 基本語		13～18ヵ月 *c (N=2181) n	19～24ヵ月 *c (N=1131) n	25～30ヵ月 *c (N=479) n	31～36ヵ月 *c (N=107) n	37ヵ月～ *c (N=78) n
全有害事象		105	26	4	4	1
死亡に至った有害事象		2	1	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象[1]		96	28	7	3	2
治験薬の中止に至った有害事象		42	3	0	2	2
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	29	11	0	2	2
貧血	Anaemia	10	3	0	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	76	23	7	0	5
悪心	Nausea	7	5	3	0	2
下痢	Diarrhoea	18	4	3	0	1
便秘	Constipation	9	4	1	0	0
嘔吐	Vomiting	7	4	1	0	0
消化不良	Dyspepsia	8	2	0	1	1
上腹部痛	Abdominal pain upper	7	4	3	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	145	31	10	3	2
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	42	13	2	2	1
上気道感染	Upper respiratory tract infection	29	11	1	2	0
気管支炎	Bronchitis	37	14	4	0	3

器官別大分類 基本語		13～18ヵ月 *c (N=2181) n	19～24ヵ月 *c (N=1131) n	25～30ヵ月 *c (N=479) n	31～36ヵ月 *c (N=107) n	37ヵ月～ *c (N=78) n
尿路感染	Urinary tract infection	42	9	5	2	3
咽頭炎	Pharyngitis	14	8	2	1	0
インフルエンザ	Influenza	27	7	3	0	1
帯状疱疹	Herpes zoster	27	4	2	2	2
胃腸炎	Gastroenteritis	11	4	0	0	2
副鼻腔炎	Sinusitis	20	4	1	1	2
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	57	23	6	3	5
転倒	Fall	19	6	3	0	0
臨床検査	Investigations	69	18	5	0	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	23	4	2	0	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	10	1	2	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	57	13	7	5	4
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	12	2	1	2	0
高脂血症	Hyperlipidaemia	13	2	0	1	0
脂質異常症	Dyslipidaemia	9	4	5	1	1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	107	34	11	3	5
背部痛	Back pain	25	13	6	1	1
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	22	13	3	0	2
関節痛	Arthralgia	15	6	3	1	1
神経系障害	Nervous system disorders	38	18	2	1	5
頭痛	Headache	11	8	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52	21	8	0	2

器官別大分類 基本語		13～18 ヵ月 *c (N=2181) n	19～24 ヵ月 *c (N=1131) n	25～30 ヵ月 *c (N=479) n	31～36 ヵ月 *c (N=107) n	37 ヵ月～ *c (N=78) n
咳嗽	Cough	13	9	3	0	1
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	5	4	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	42	10	4	2	1
高血圧	Hypertension	26	8	2	2	1

N = 全被験者数、n = 発現例数, 事象名: MedDRA ver 18.0

死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。

[1] 第 3 相試験については、ICH E6 に定義された重篤な有害事象に加えて、有害事象又は臨床検査値異常により治験薬の投与を中止する被験者について、その有害事象又は臨床検査値異常も重篤な有害事象として含めた。

*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=715.

*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=2696.

*c ～3 ヵ月は、1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は、91～180 日の期間を、7～9 ヵ月は、181～270 日の期間を、10～12 ヵ月は、271～360 日の期間を、13～18 ヵ月は、361～540 日の期間を、19～24 ヵ月は、541～720 日の期間を、25～30 ヵ月は、721～900 日の期間を、31～36 ヵ月は、901～1080 日の期間を、37 ヵ月～は、1081 日～の期間を集計対象とした。

全体集団において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。

Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/allbarira_sum_teae_2pct.rtf

Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-9 2%以上に認められた有害事象（初発例）の 3 ヵ月ごとの発現例数及び割合
（併合解析 All BARI RA、第 II 相及び第 III 相試験：日本人集団）

器官別大分類 基本語		合計 (N=510) n(%)	～3 ヵ月 *c (N=510) n	4～6 ヵ月 *c (N=462) n	7～9 ヵ月 *c (N=411) n	10～12 ヵ月 *c (N=380) n
全有害事象		448 (87.8)	288	95	37	15
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象[1]		71 (13.9)	26	26	8	7
治験薬の中止に至った有害事象		62 (12.2)	20	15	10	8
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	56 (11.0)	21	17	6	7
リンパ球減少症	Lymphopenia	19 (3.7)	6	4	4	3
貧血	Anaemia	13 (2.5)	5	5	2	0
白血球減少症	Leukopenia	11 (2.2)	4	6	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	163 (32.0)	59	38	28	15
口内炎	Stomatitis	24 (4.7)	12	6	2	0
便秘	Constipation	21 (4.1)	6	6	3	3
齲歯	Dental caries	17 (3.3)	2	5	6	2
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	16 (3.1)	5	3	2	3
悪心	Nausea	16 (3.1)	8	3	1	1
腹部不快感	Abdominal discomfort	14 (2.7)	7	3	2	0
下痢	Diarrhoea	12 (2.4)	3	1	2	2
上腹部痛	Abdominal pain upper	11 (2.2)	5	3	0	1
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	64 (12.5)	26	11	12	6
肝機能異常	Hepatic function abnormal	47 (9.2)	21	10	8	4

器官別大分類 基本語		合計 (N=510) n(%)	～3ヵ月 *c (N=510) n	4～6ヵ月 *c (N=462) n	7～9ヵ月 *c (N=411) n	10～12ヵ月 *c (N=380) n
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	296 (58.0)	120	73	47	32
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	138 (27.1)	52	24	28	17
帯状疱疹	Herpes zoster	36 (7.1)	6	11	7	4
咽頭炎	Pharyngitis	33 (6.5)	12	8	7	2
インフルエンザ	Influenza	29 (5.7)	4	6	8	4
気管支炎	Bronchitis	19 (3.7)	4	4	6	4
上気道感染	Upper respiratory tract infection	19 (3.7)	6	7	5	1
胃腸炎	Gastroenteritis	17 (3.3)	5	4	3	3
膀胱炎	Cystitis	15 (2.9)	3	4	3	2
歯周炎	Periodontitis	11 (2.2)	2	2	1	3
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	65 (12.7)	17	13	9	10
挫傷	Contusion	17 (3.3)	6	1	3	5
臨床検査	Investigations	136 (26.7)	60	27	24	11
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	47 (9.2)	23	10	9	1
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	17 (3.3)	4	3	6	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	15 (2.9)	5	6	2	1
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	13 (2.5)	8	2	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	12 (2.4)	5	3	3	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	76 (14.9)	31	17	11	7
高脂血症	Hyperlipidaemia	31 (6.1)	14	8	3	2
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	22 (4.3)	10	5	3	3
脂質異常症	Dyslipidaemia	15 (2.9)	5	3	4	1

器官別大分類 基本語		合計 (N=510) n(%)	～3ヵ月 *c (N=510) n	4～6ヵ月 *c (N=462) n	7～9ヵ月 *c (N=411) n	10～12ヵ月 *c (N=380) n
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	73 (14.3)	18	15	13	13
背部痛	Back pain	16 (3.1)	3	2	3	6
筋痙縮	Muscle spasms	13 (2.5)	3	4	2	2
神経系障害	Nervous system disorders	49 (9.6)	8	11	11	10
頭痛	Headache	14 (2.7)	2	2	2	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52 (10.2)	11	17	11	3
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	22 (4.3)	3	8	5	2
咳嗽	Cough	11 (2.2)	1	5	2	1
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	76 (14.9)	25	20	14	6
発疹	Rash	14 (2.7)	7	1	3	1
湿疹	Eczema	12 (2.4)	3	6	1	1
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	36 (7.1)	5	7	8	6
抜歯	Tooth extraction	11 (2.2)	2	0	4	3
血管障害	Vascular disorders	26 (5.1)	10	3	7	0
高血圧	Hypertension	18 (3.5)	7	2	5	0

器官別大分類 基本語		13～18ヵ月 *c (N=330) n	19～24ヵ月 *c (N=86) n	25～30ヵ月 *c (N=12) n
全有害事象		13	0	0
死亡に至った有害事象		0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象[1]		8	0	0
治験薬の中止に至った有害事象		9	0	0

器官別大分類 基本語		13～18ヵ月 *c (N=330) n	19～24ヵ月 *c (N=86) n	25～30ヵ月 *c (N=12) n
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	2	3	0
リンパ球減少症	Lymphopenia	2	0	0
貧血	Anaemia	1	0	0
白血球減少症	Leukopenia	0	1	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	23	0	0
口内炎	Stomatitis	4	0	0
便秘	Constipation	2	1	0
齲歯	Dental caries	2	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2	1	0
悪心	Nausea	2	1	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	2	0	0
下痢	Diarrhoea	4	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	2	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	9	0	0
肝機能異常	Hepatic function abnormal	4	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	23	1	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	15	2	0
帯状疱疹	Herpes zoster	8	0	0
咽頭炎	Pharyngitis	3	1	0
インフルエンザ	Influenza	7	0	0
気管支炎	Bronchitis	1	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0

器官別大分類 基本語		13～18ヵ月 *c (N=330) n	19～24ヵ月 *c (N=86) n	25～30ヵ月 *c (N=12) n
胃腸炎	Gastroenteritis	2	0	0
膀胱炎	Cystitis	2	1	0
歯周炎	Periodontitis	3	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	16	0	0
挫傷	Contusion	2	0	0
臨床検査	Investigations	12	2	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3	1	0
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	2	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1	0	0
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	10	0	0
高脂血症	Hyperlipidaemia	4	0	0
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	1	0	0
脂質異常症	Dyslipidaemia	1	1	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	12	2	0
背部痛	Back pain	2	0	0
筋痙縮	Muscle spasms	1	1	0
神経系障害	Nervous system disorders	7	2	0
頭痛	Headache	2	2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8	2	0
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	4	0	0

器官別大分類 基本語		13～18 ヵ月 *c (N=330) n	19～24 ヵ月 *c (N=86) n	25～30 ヵ月 *c (N=12) n
咳嗽	Cough	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	9	2	0
発疹	Rash	2	0	0
湿疹	Eczema	1	0	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	8	2	0
抜歯	Tooth extraction	2	0	0
血管障害	Vascular disorders	6	0	0
高血圧	Hypertension	4	0	0

N = 全被験者数、n = 発現例数, 事象名: MedDRA ver 18.0
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
[1] 第 3 相試験については、ICH E6 に定義された重篤な有害事象に加えて、有害事象又は臨床検査値異常により治験薬の投与を中止する被験者について、その有害事象又は臨床検査値異常も重篤な有害事象として含めた。
*a Denominator adjusted because event is specific to males: N=122.
*b Denominator adjusted because event is specific to females: N=388.
*c ～3 ヵ月は、1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は、91～180 日の期間を、7～9 ヵ月は、181～270 日の期間を、10～12 ヵ月は、271～360 日の期間を、13～18 ヵ月は、361～540 日の期間を、19～24 ヵ月は、541～720 日の期間を、25～30 ヵ月は、721～900 日の期間を、31～36 ヵ月は、901～1080 日の期間を、37 ヵ月～は、1081 日～の期間を集計対象とした。
全体集団において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/allbarira_sum_teae_2pct_jp.rtf
Date: 20[redacted]

2.7.4.2.1.2 死 亡

第 I 相臨床試験で 2 例（JADB 試験、JADL 試験）、第 II 相臨床試験で 2 例（JADP 試験）、関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び III 相臨床試験で 22 例の死亡例が認められた。

第 II 相及び III 相臨床試験での死亡例 22 例の内訳は JADC 試験と JADV 試験のスクリーニング期間中の死亡 2 例、完了した第 II 相及び III 相臨床試験（JADA、JADZ、JADV、JADX、JADW 試験）の死亡 12 例及び継続中の長期継続投与試験（JADY 試験）8 例であった。第 II 相及び III 相臨床試験での投与群別の内訳は、プラセボ群 4 例（JADV 試験 2 例、JADX 試験 2 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 2 例（JADY 試験）、バリシチニブ 4 mg 投与群 9 例（JADV 試験 2 例、JADW 試験 1 例、JADY 試験 6 例）、バリシチニブ 8 mg 投与群 1 例（JADA 試験）、MTX 単独投与群 3 例（JADZ 試験）、ADA 投与群 1 例（JADV 試験）であった。

第 II 相及び III 相臨床試験でのバリシチニブ投与群における死因は、心肺停止 2 例、心筋梗塞、肺炎、循環虚脱、脳底動脈血栓症、肺塞栓症、膵腺癌、呼吸不全、死亡（自然原因による）、腹部感染及び肺の悪性新生物各 1 例であった。

死亡例の症例の叙述は各試験の第 2.7.6 項に記載した。

2015 年 8 月 10 日のデータカットオフ日以降に、現在進行中の長期継続投与試験：JADY 試験から以下の 4 例の死亡が報告された。死亡原因の内訳は不明 1 例（バリシチニブ最終投与 387 日後）、乳癌（硬癌）1 例（バリシチニブ投与中止後 1 ヵ月）、インフルエンザ様疾患 1 例（バリシチニブ最終投与 216 日後）、重度の凝固障害による心肺停止 1 例であった。

2.7.4.2.1.2.1 個別試験

(1) JADA 試験

死亡例はバリシチニブ 8 mg QD 投与群（Part C）の 1 例（0.5%）であった。死亡に至った有害事象は心筋梗塞であり、バリシチニブ 8 mg 投与開始後約 333 日目に発現し、発現してから 24 時間以内に死亡に至った［バリシチニブ 8 mg QD 投与群（Part A）投与開始→バリシチニブ 8 mg QD 投与群（Part B）投与開始→8 mg QD 投与群（Part C）の投与を開始］。被験者は投与 14 週時に一時的なヘモグロビン減少を伴う貧血が報告されていた。また、肥満以外に心血管系に関連するリスクファクターや既往歴はなかった。当該事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された（表 2.7.4.2-10）。

(2) JADZ 試験

死亡例は 3 例で、いずれも MTX 単独投与群（溺死、肺塞栓症、肺線維症各 1 例）であった。肺塞栓症については、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。溺死の 1 例は日本人であった（表 2.7.4.2-11）。

(3) JADV 試験

死亡例はプラセボ投与群 2 例（急性心筋梗塞 1 例、肺炎 1 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 2 例（肺炎 1 例、循環虚脱 1 例）、ADA 投与群 1 例（急性呼吸不全）であった。バリシチニブ 4 mg 投与群で報告された肺炎は投与開始後 186 日目に発現し、発現してから 7 日目に死亡、循環虚脱は投与開始後 165 日目に発現し、発現してから 24 時間以内に死亡に至った。急性心筋梗塞（プラセボ投与群）はバリシチニブによるレスキュー治療開始 150 日後に心筋梗塞により死亡した。循環虚脱については、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された（表 2.7.4.2-12）。

(4) JADW 試験

死亡例は、バリシチニブ 4 mg 投与群の 1 例（脳底動脈血栓症）であり、投与開始後 42 日目に発現し、発現してから 7 日目に死亡に至った。当該事象と治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-13）。

(5) JADX 試験

死亡例は、プラセボ投与群で 2 例であった。死亡に至った有害事象は、それぞれくも膜下出血及び腎不全であった。腎不全については、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された（表 2.7.4.2-14）。

(6) JADY 試験

死亡例は 8 例であった。重篤な有害事象の発現時投与量は 7 例が 4 mg、1 例が 2 mg であった。死亡に至った有害事象は肺塞栓症 1 例（先行試験：JADV 試験、バリシチニブ 4 mg 投与群）、膵腺癌 1 例（先行試験：JADV 試験、バリシチニブ 4 mg 投与群）、呼吸不全 1 例（先行試験：JADW 試験、バリシチニブ 4 mg 投与群）、心肺停止 1 例（先行試験：JADW 試験、バリシチニブ 4 mg 投与群）、死亡（治験担当医師報告用語：自然原因による死亡）1 例（先行試験：JADX 試験、バリシチニブ 2 mg 投与群）、腹部感染 1 例（先行試験：JADX 試験、バリシチニブ 4 mg 投与群）、心肺停止 1 例（先行試験：JADZ 試験、バリシチニブ 4 mg 投与群）、肺の悪性新生物 1 例（先行試験：JADZ 試験、バリシチニブ 4 mg 投与群）であった。肺塞栓症は投与開始後 158 日目に発現し、発現してから 2 日目に死亡、膵腺癌は投与開始後 117 日目に発現し、発現してから 23 日目に死亡、呼吸不全は投与開始後 282 日目に発現し、発現してから 31 日目に死亡、心肺停止は投与開始後 155 日目に発現し、発現してから 24 時間以内に死亡、腹部感染は投与開始後 19 日目に発現し、発現してから 9 日目に死亡、投与開始後 396 日目に自然原因により死亡、心肺停止は投与開始後 133 日目に発現し、発現してから 24 時間以内に死亡、肺の悪性新生物は投与開始後 169 日目に発現し、発現してから 17 日目に死亡に至った。治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された有害事象は肺塞栓症、呼吸不全、心肺停止、死亡であった（表 2.7.4.2-15）。

表 2.7.4.2-10 死亡例一覧（JADA 試験）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象(基本語)	バリシチニブ投与量	有害事象発現までの日数	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
8 mg QD/8 mg QD/8 mg QD (N=14)	[redacted]	白人	女性	6[redacted]	心筋梗塞	8 mg	333	1	なし	高度	重篤	投与中止	死亡

N = 全被験者数, QD: once daily, BID: twice daily, 4:8 mg = Part C でバリシチニブ 4mg から 8mg に増量された投与群
事象名: MedDRA/J Version 16.1
バリシチニブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量を示した
有害事象発現までの日数は、投与開始日を 1 日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/da_lst_death.rtf
Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-11 死亡例一覧（JADZ 試験）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象(基本語)	バリシチニブ投与量	有害事象発現までの日数	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
MTX (N=210)	[redacted]	白人	女性	7[redacted]	肺塞栓症	-	234	5	なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人	男性	7[redacted]	肺感染	-	105	(未回復)	あり	高度	重篤	なし	未回復
					肺線維症	-	105	17	あり	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	日本人	女性	7[redacted]	溺死	-	359	1	あり	高度	重篤	投与中止	死亡

N = 全被験者数, BARI = Baricitinib, MTX = Methotrexate
* ICH-GCP ガイドラインの定義に該当する有害事象のほかに、治験薬投与の中止に至った有害事象又は臨床検査値異常を重篤な有害事象として報告した
事象名: MedDRA/J Version 18.0
バリシチニブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量(レスキュー治療を含む)を示した
有害事象発現までの日数は、投与開始日を 1 日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/dz_lst_death.rtf
Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-12 死亡例一覧（JADV 試験）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象(基本語)	バリシチニブ投与量	有害事象発現までの日数	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
Placebo (N=488)	[redacted]	アメリカインディアン又はアラスカ原住民	男性	5[redacted]	急性心筋梗塞	4 mg	290	1	なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人	男性	7[redacted]	胆管結石	0 mg	142	20	あり	中等度	重篤	なし	回復
					胆石症	0 mg	142	20	あり	中等度	重篤	なし	回復
					胃腸出血	0 mg	149	1	なし	中等度	重篤	なし	回復
					呼吸不全	0 mg	192	(未回復)	なし	中等度	重篤	なし	未回復
					敗血症	0 mg	192	(未回復)	あり	中等度	重篤	なし	未回復
					肺炎	0 mg	192	32	あり	中等度	重篤	投与中止	死亡
BARI 4 mg (N=487)	[redacted]	白人	女性	6[redacted]	心筋梗塞	4 mg	164	(未回復)	なし	高度	重篤	なし	未回復
					肺炎	4 mg	186	7	なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人	男性	5[redacted]	貧血	4 mg	144	(未回復)	なし	高度	重篤	なし	未回復
					出血性十二指腸潰瘍	4 mg	161	5	なし	高度	重篤	なし	回復
					循環虚脱	4 mg	165	1	なし	高度	重篤	投与中止	死亡
ADA (N=330)	[redacted]	白人	女性	6[redacted]	関節損傷	-	75	1	なし	軽度	重篤	なし	後遺症
					感染性関節炎	-	95	126	あり	軽度	重篤	なし	未回復
					急性呼吸不全	-	213	8	なし	高度	重篤	投与中止	死亡

N = 全被験者数, ADA = Adalimumab, BARI = Baricitinib

＊ ICH-GCP ガイドラインの定義に該当する有害事象のほかに、治験薬投与の中止に至った有害事象又は臨床検査値異常を重篤な有害事象として報告した

事象名: MedDRA/J Version 18.0

バリシチニブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量(レスキュー治療を含む)を示した

有害事象発現までの日数は、投与開始日を 1 日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した

Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/dv_lst_death.rtf

Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-13 死亡例一覧（JADW 試験）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象(基本語)	バリシチニブ投与量	有害事象発現までの日数	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
BARI 4 mg (N=177)	[redacted]	白人	女性	7[redacted]	椎骨動脈血栓症	4 mg	42	(未回復)	なし	高度	重篤	なし	未回復
					脳底動脈血栓症	4 mg	42	6	なし	高度	重篤	投与中止	死亡

N = 全被験者数, BARI = Baricitinib
* ICH-GCP ガイドラインの定義に該当する有害事象のほかに、治験薬投与の中止に至った有害事象又は臨床検査値異常を重篤な有害事象として報告した
事象名: MedDRA/J Version 17.0
バリシチニブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量(レスキュー治療を含む)を示した
有害事象発現までの日数は、投与開始日を 1 日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/dw_lst_death.rtf
Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-14 死亡例一覧（JADX 試験）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象(基本語)	バリシチニブ投与量	有害事象発現までの日数	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
Placebo (N=228)	[redacted]	白人	女性	5[redacted]	くも膜下出血	0 mg	57	7	あり	高度	重篤	なし	死亡
	[redacted]	白人	女性	5[redacted]	肺炎	0 mg	19	9	なし	高度	重篤	なし	未回復
					皮下気腫	0 mg	23	5	なし	高度	重篤	なし	未回復
					腎不全	0 mg	24	4	なし	高度	重篤	なし	死亡

N = 全被験者数, BARI = Baricitinib
* ICH-GCP ガイドラインの定義に該当する有害事象のほかに、治験薬投与の中止に至った有害事象又は臨床検査値異常を重篤な有害事象として報告した
事象名: MedDRA/J Version 17.1
バリシチニブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量(レスキュー治療を含む)を示した
有害事象発現までの日数は、投与開始日を 1 日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/dx_lst_death.rtf
Date: 20[redacted]

表 2.7.4.2-15 死亡例一覧（JADY 試験）

先行試験	試験開始時のバリシチニブ投与量	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象(基本語)	バリシチニブ投与量	有害事象発現までの日数	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
JADV	4 mg	[redacted]	白人	女性	6[redacted]	肺塞栓症	4 mg	158	2	なし	高度	重篤	なし	死亡
		[redacted]	白人	女性	5[redacted]	膵腺癌	4 mg	117	23	あり	中等度	重篤	なし	死亡
						深部静脈血栓症	4 mg	131	9	なし	中等度	重篤	なし	回復
JADW	2 mg	[redacted]	白人	男性	5[redacted]	うっ血性心不全	4 mg	168	(未回復)	あり	中等度	重篤	なし	未回復
						気道感染	4 mg	169	21	あり	中等度	重篤	なし	回復
						急性肺水腫	4 mg	248	(未回復)	あり	高度	重篤	なし	軽快
						呼吸不全	4 mg	282	31	なし	高度	重篤	なし	死亡
						肺の悪性新生物	4 mg	311	(未回復)	なし	高度	重篤	なし	未回復
	4 mg	[redacted]	白人	女性	6[redacted]	心肺停止	4 mg	155	1	なし	高度	重篤	なし	死亡
JADX	2 mg	[redacted]	白人	女性	7[redacted]	死亡	2 mg	396	1	なし	高度	重篤	なし	死亡
	4 mg	[redacted]	白人	女性	7[redacted]	貧血	投与前	−1	28	あり	高度	重篤	なし	回復
						腹部感染	4 mg	19	9	あり	高度	重篤	なし	死亡
JADZ	4 mg	[redacted]	白人	女性	7[redacted]	出血性卒中	4 mg	117	(未回復)	なし	高度	重篤	なし	未回復
						心肺停止	4 mg	133	1	なし	高度	重篤	なし	死亡
		[redacted]	白人	女性	7[redacted]	肺の悪性新生物	4 mg	169	17	あり	高度	重篤	なし	死亡
						呼吸不全	4 mg	181	(未回復)	あり	高度	重篤	なし	未回復

事象名: MedDRA/J Version 18.0
バリシチニブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量(レスキュー治療を含む)を示した
有害事象発現までの日数は、投与開始日を 1 日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009104/CTD/output/dy_lst_death.rtf
Date: 20[redacted]

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

第 III 相試験（JADY 試験を除く）では、有害事象又は臨床検査値異常により治験薬の投与を中止した被験者について、その有害事象又は臨床検査値異常を重篤な有害事象として報告することとした。治験薬の投与を中止した被験者については、その他の重要な有害事象の項で評価するため、本項では ICH E2A に基づく重篤な有害事象を評価した。

2.7.4.2.1.3.1 個別試験

2.7.4.2.1.3.1.1 JADA 試験

Part A で発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-8 に、JADA 試験の全試験期間に認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-13 に示す。

Part A の投与 12 週時までの重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3%（3/98 例）、全バリシチニブ投与群 2%（4/203 例）であった。

発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与群で貧血、高血糖、血尿が各 1 例、2 mg QD 投与群で肺炎、裂傷、気管支炎及び喘息が各 1 例（気管支炎及び喘息は同一被験者で発現）、8 mg QD 投与群で汎血球減少症 1 例であり、このうち 8 mg QD 投与群の汎血球減少症以外の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.3.1.2 JADN 試験

Part A で発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-14 に、全試験期間に報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-14 に示す。

Part A の投与 12 週時までに発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与群で胆嚢炎 1 例（2%）、バリシチニブ 2 mg 投与群で急性膵炎 1 例（4%）及び 8 mg 投与群で白内障 1 例（4%）であった。バリシチニブ投与群に発現した重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

2.7.4.2.1.3.1.3 JADZ 試験

全体集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-21 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-15 に示す。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 9.5%（20/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 7.5%（12/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 7.9%（17/215 例）であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。発現割合が高かった重篤な有害事象（SOC）の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。SOC 及び PT 共に MTX 単独投与群と、バリシチニブ単独投与群またはバリシチニブ+ MTX 併用投与群との間に一貫した異なる傾向は認められなかった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は帯状疱疹（MTX 単独投与群 2 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群

1 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群なし）及び転倒（MTX 単独投与群 2 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群なし、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群なし）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、MTX 単独投与群では帯状疱疹 2 例、肺炎、蜂巣炎、大腸菌性敗血症、肺感染及び肺線維症（肺感染と肺線維症は同一被験者）、溺死、慢性閉塞性肺疾患及び心房細動が各 1 例であった。バリシチニブ 4 mg 単独投与群では憩室炎、敗血症、子宮頚部癌、帯状疱疹、ヘモフィルス性気管支炎及び肺炎が各 1 例であった。バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では腸炎、胆嚢腺扁平上皮癌、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、自然気胸、過量投与、カンピロバクター胃腸炎、リンパ球数減少及び急性腎盂腎炎（リンパ球数減少と急性腎盂腎炎は同一被験者）、頭痛、発熱及び各種物質毒性（頭痛、発熱及び各種物質毒性は同一被験者）、急性 B 型肝炎及び慢性胃炎が各 1 例であった。

追跡調査期間に発現した重篤な有害事象はなかった。

日本人集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-22 に示す。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 13.9%（5/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 10.3%（3/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 10.3%（4/39 例）であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、MTX 単独投与群では帯状疱疹 2 例、肺線維症及び溺死が各 1 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群では子宮頚部癌及び帯状疱疹が各 1 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎、MTX の過量投与、肺炎、自然気胸、カンピロバクター胃腸炎が各 1 例であった。

2.7.4.2.1.3.1.4 JADV 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）及び追跡調査期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-24、表 2.7.6.3.6-26 及び表 2.7.6.3.6-28 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-16 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.5%（22/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.7%（23/487 例）、ADA 投与群 1.8%（6/330 例）であり、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群で同程度であった。ADA 投与群ではその他の投与群と比べて低く、その差の原因となる器官別大分類は認められなかった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.8%（38/487 例）、ADA 投与群 3.9%（13/330 例）であった。追跡調査期間に発生した重篤な有害事象はプラセボ投与群 1 例（関節リウマチ）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、バ

リシチニブ 4 mg 投与群では蜂巣炎 3 例、貧血 2 例、心筋梗塞 2 例、帯状疱疹 2 例、尿路感染 2 例であり、ADA 投与群では認められなかった。

試験期間中、2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群では肺炎 2 例、バリシチニブ 4 mg 投与群では帯状疱疹 2 例であった。

日本人集団において投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-25 及び表 2.7.6.3.6-27 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.2%（3/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.2%（3/93 例）、ADA 投与群 1.6%（1/63 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.4%（5/93 例）、ADA 投与群 4.8%（3/63 例）であった。

追跡調査期間に発現した重篤な有害事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群の腎盂腎炎（2 件）、卵巣癌及び腸炎が各 1 例、バリシチニブ 4 mg 投与群の帯状疱疹、好中球減少症及び間質性肺疾患が各 1 例、ADA 投与群の腸炎 1 例であった。

2.7.4.2.1.3.1.5 JADX 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）及び追跡調査期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-19 及び表 2.7.6.3.5-20 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-17 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.8%（11/228 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 2.6%（6/229 例）、4 mg 投与群 5.3%（12/227 例）であり、プラセボ投与群と各バリシチニブ投与群の間に大きな差は認められなかった。発現割合が高かった重篤な有害事象（SOC）の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。SOC 及び PT 共にプラセボ投与群と各バリシチニブ投与群の発現割合の差に一貫した傾向は認められなかった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、転倒 2 例（プラセボ投与群）のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群では尿路感染 2 例、くも膜下出血、蜂巣炎、気管支炎、ブドウ球菌性創感染、胃腸出血、うつ病、自殺念慮（うつ病及び自殺念慮は同一被験者）が各 1 例、バリシチニブ 2 mg 投与群では乾癬 1 例、4 mg 投与群ではそう痒性皮疹、細菌感染、下気道感染、ウイルス感染（細菌感染、下気道感染及びウイルス感染は同一被験者）、間質性肺疾患、播種性結核、消化不良、狭心症が各 1 例であった。

追跡調査期間に発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与群の 1 例 3 件（虫垂炎、骨盤膿瘍及び多発性筋炎）、バリシチニブ 4 mg 投与群の 1 例 1 件（肺塞栓症）であった。

日本人集団では治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はバリシチニブ 4 mg 投与群の間質性肺疾患 1 例であった（表 2.7.4.7-17）。

2.7.4.2.1.3.1.6 JADW 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）及び追跡調査期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-17 及び表 2.7.6.3.4-18 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-18 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 7.4%（13/176 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 4.0%（7/174 例）、4 mg 投与群 10.2%（18/177 例）であった。発現割合が高かった重篤な有害事象（SOC）の「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象であった。SOC 及び PT 共にプラセボ投与群と各バリシチニブ投与群の発現割合の差に一貫した傾向は認められなかった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与群では蜂巣炎 2 例、関節リウマチ 3 例、高血圧 2 例、バリシチニブ 4 mg 投与群では冠動脈疾患 2 例、尿路感染 2 例、関節リウマチ 2 例であり、バリシチニブ 2 mg 投与群では認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群では高血圧クリーゼ、肺炎、錯乱状態、歯感染及び蜂巣炎が各 1 例、バリシチニブ 2 mg 投与群では椎間板炎、骨髄炎、肺炎、カンピロバクター胃腸炎及び上気道感染が各 1 例、4 mg 投与群では尿路感染 2 例、帯状疱疹、胃腸炎、体重減少、外陰部腫瘍、血中アルカリホスファターゼ増加、頭痛及び乗物酔いが各 1 例であった。

追跡調査期間で発現した有害事象は、バリシチニブ 2 mg 投与群の出血性腸憩室 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

日本人集団の重篤な有害事象は、バリシチニブ 4 mg 投与群の肝機能異常 1 例であった。当該事象と治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-18）。

2.7.4.2.1.3.1.7 JADY 試験

JADY 試験は試験継続中である。これまでに報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-19 に示す。

2.7.4.2.1.3.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に、2 例以上に認められた重篤な有害事象を、SOC 別及び PT 別に表 2.7.4.2-16 に示す。

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.7%（40/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.9%（39/997 例）であった。プラセボ投与群と比較したバリシチニブ 4 mg 投与群の重篤な有害事象の発現割合、重篤な感染症の発現割合及び個別有害事象の発現割合に大きな差はなかった。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）はいずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 1.2%（13/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.1%（11/997 例）であった。PT 別ではほとんどが各群 1 例ずつの発現であり、バリシチニブ

4 mg 投与群で 2 例以上に発現したのは帯状疱疹 3 例、蜂巣炎及び冠動脈疾患各 2 例であった。

以上をまとめると、バリシチニブの 4 mg 投与はプラセボ投与群と比べて心疾患、感染症、または悪性腫瘍などの重篤な有害事象のリスクを増加させるものではなかった。

表 2.7.4.2-16 2 例以上に認められた重篤な有害事象
（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週まで）

基本語	Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (0.1) [0.3]	3 (0.3) [1.0]	3 (0.2) [0.7]
蜂巣炎	Cellulitis	2 (0.2) [0.7]	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
白内障	Cataract	0	1 (0.1) [0.3]	2 (0.1) [0.5]
転倒	Fall	2 (0.2) [0.7]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
肺炎	Pneumonia	2 (0.2) [0.7]	1 (0.1) [0.3]	3 (0.2) [0.7]
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	4 (0.4) [1.3]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
喘息	Asthma	0	0	2 (0.1) [0.5]
背部痛	Back pain	2 (0.2) [0.7]	0	0
気管支炎	Bronchitis	2 (0.2) [0.7]	0	1 (0.1) [0.2]
高血糖	Hyperglycaemia	2 (0.2) [0.7]	0	0

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; PYE = patient-years of exposure.
Source: t_saeptich2pts_24_pc0_16.rtf から作表

2.7.4.2.1.3.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に、2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-17 に示す。

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.0%（22/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.1%（15/479 例）、4 mg 投与群 4.6%（22/479 例）であった。バリシチニブ 2 mg 投与群及びプラセボ投与群と比較したバリシチニブ 4 mg 投与群の重篤な有害事象の発現割合及び重篤な感染症の発現割合に大きな差はなかった（表 2.7.4.7-20）。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）はいずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 1.3%（7/479 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.0%（5/479 例）、4 mg 投与群 1.5%（7/479 例）であった。PT 別では、ほとんどが各群 1 例ずつの発現であり、2 例以上で発現したのはバリシチニブ 2 mg 投与群の肺炎と喘息各 2 例、4 mg 投与群の冠動脈疾患 2 例であった。

日本人集団では重篤な有害事象は 3 例に発現した。プラセボ投与群で胆嚢炎 1 例、バリシチニブ 2 mg 投与群で急性膵炎、白内障各 1 例であった。バリシチニブ 4 mg 投与群では重篤な有害事象は発現しなかった。

以上をまとめると、バリシチニブの 2 mg または 4 mg 投与はプラセボ投与群と比べて心疾患、感染症、または悪性腫瘍などの重篤な有害事象のリスクを増加させるものではなかった。

表 2.7.4.2-17 2 例以上に認められた重篤な有害事象
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

有害事象（基本語）	Preferred Term	PBO (N=551) (PYE=150.0) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6) n (%) [EAIR]
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	0	2 (0.4) [1.5]
転倒	Fall	2 (0.4) [1.3]	0	1 (0.2) [0.7]
肺炎	Pneumonia	2 (0.4) [1.3]	2 (0.4) [1.5]	1 (0.2) [0.7]
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	2 (0.4) [1.3]	0	1 (0.2) [0.7]
喘息	Asthma	0	2 (0.4) [1.5]	0
蜂巣炎	Cellulitis	2 (0.4) [1.3]	0	0
高血糖	Hyperglycaemia	2 (0.4) [1.3]	0	0

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; PYE = patient-years of exposure.
Source: t_saeptich2pts_2v4_pc0_16.rtfから作表

2.7.4.2.1.3.4 併合解析（All BARI RA）

全体集団における重篤な有害事象を表 2.7.4.7-21 に、日本人集団における重篤な有害事象を表 2.7.4.7-22 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、第 II 相及び第 III 相試験を対象とした集計で全体集団では 11.2%（382/3411 例）、日本人集団では 9.6%（49/510 例）であった。

全体集団で 10 例以上に発現した重篤な有害事象は、帯状疱疹及び肺炎各 0.6%（20/3411 例）、変形性関節症 0.5%（17/3411 例）、転倒 0.4%（15/3411 例）、尿路感染症 0.4%（13/3411 例）であった。

日本人集団で複数例に発現した重篤な有害事象は、帯状疱疹 1.6%（8/510 例）、肺炎及び転倒が各 0.6%（3/510 例）、心筋梗塞、白内障、腸炎、大腸ポリープ、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、尺骨骨折が各 0.4%（2/510 例）であった。

以下に特に重要と判断した事象に関する結論を要約する。

- 貧血に関連する重篤な有害事象の発現割合は貧血 0.1%、正色素性正球性貧血 0.1%、鉄欠乏性貧血<0.1%であり低頻度であった。
- 好中球減少症に関連する重篤な有害事象は発熱性好中球減少症<0.1%、好中球減少症<0.1%、血小板減少症<0.1%、汎血球減少症 0.1%であり低頻度であった。
- 重篤な有害事象としてリンパ球減少症は報告されなかった。
- SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象（PT）は 3.6%の被験者で報告された。「感染症および寄生虫症」の中で最も発現割合が高かった有害事象は肺炎と帯状疱疹であり発現割合はいずれも 0.6%あった。
- リンパ腫に関連する重篤な有害事象（リンパ腫または B 細胞リンパ腫）の発現割合は<0.1%であり低かった。1 例が試験中止後に T 細胞リンパ腫と診断された。

- 1 例で重篤な有害事象として筋炎、筋力低下、および筋肉痛が報告された。
- 重篤な有害事象として失神［0.1%（5/3411 例）］または失神寸前の状態［0.1%（3/3411 例）］は低頻度であった。
- 重篤な有害事象として肺塞栓症［0.3%（9/3411 例）］と深部静脈血栓症［0.1%（5/3411 例）］は低頻度であった。

以上のように、貧血、好中球減少症、血小板減少症、リンパ腫など、JAK シグナリングの阻害から危惧された有害事象はまれであった。また、長期投与に伴い予期しない種類の有害事象が増加することはなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

本項ではその他の重要な有害事象として、治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象を評価した。第 II 相試験及び第 III 相試験では、試験実施計画書に治験薬投与中止の基準及び治験薬投与中断の基準を設けていた。第 III 相試験における治験薬投与中止基準を表 2.7.4.1-5 に、治験薬投与中断基準を表 2.7.4.1-4 に示した。第 II 相試験の治験薬投与中止基準及び治験薬投与中断基準は、各試験の第 2.7.6 項に記載した。また、各試験の試験中止に至った有害事象についても第 2.7.6 項に記載した。

2.7.4.2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

JADA 及び JADN 試験は本項ではプラセボ対照試験期間（Part A）の結果を記載する。

2.7.4.2.1.4.1.1 個別試験

(1) JADA 試験

Part A における治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-12 に示した。

Part A での治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与群 2 例（2%）、バリシチニブ投与群 3 例（1%）に発現した。内訳は、プラセボ投与群で上強膜炎及び筋肉痛が各 1 例、バリシチニブ 2 mg QD 投与群でアレルギー性鼻炎 1 例、4 mg QD 投与群で糸球体濾過率減少 1 例、8 mg QD 投与群で汎血球減少症 1 例であった。

(2) JADN 試験

Part A における治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-16 に示した。

Part A では、治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与群で頻尿 1 例（2%）、バリシチニブ 1 mg 投与群で単純ヘルペス 1 例（4%）であった。

(3) JADZ 試験

全体集団での投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-28 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 5.2%（11/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 6.9%（11/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 10.7%（23/215 例）であり、MTX 単独投与群と比べてバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。この差の要因となった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（治験実施計画書により、治験薬投与を中止する必要がある帯状疱疹を含む）、「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）」及び「臨床検査」であった。

日本人集団での投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 11.1%（4/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 17.2%（5/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 20.5%（8/39 例）であった（第 5.3.5.1.7 項）。

(4) JADV 試験

全体集団での治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の結果を表 2.7.6.3.6-33 に、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の結果を表 2.7.6.3.6-35 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.5%（17/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.1%（25/487 例）、ADA 投与群 2.1%（7/330 例）であり、投与群間で顕著な差は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.4%（36/487 例）、ADA 投与群 4.5%（15/330 例）であり、その多くは投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した。ADA 投与群に比べてバリシチニブ 4 mg で治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった。その差の要因になった有害事象は「感染症および寄生虫症」（治験実施計画書により、治験薬投与を中止する必要がある帯状疱疹を含む）であった。最も多く認められた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であった。

日本人集団での治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の結果を表 2.7.6.3.6-34 に、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の結果を表 2.7.6.3.6-36 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.3%（4/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 6.5%（6/93 例）、ADA 投与群 3.2%（2/63 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 9.7%（9/93 例）、ADA 投与群 7.9%（5/63 例）であった。

(5) JADX 試験

全体集団での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-22 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.9%（9/228 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 5.2%（12/229 例）、4 mg 投与群 6.2%（14/227 例）であり、プラセボ投与群と各バリシチニブ投与群の間に大きな差は認められなかった。プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群では、感染症により治験薬投与中止となった被験者の割合が高かった。この差の要因となった有害事象は帯状疱疹であり、その発現割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 1.3%（3/227 例）、プラセボ投与群では認められなかった。

日本人集団での治験薬投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ 4 mg 投与群の 1 例（間質性肺疾患）、バリシチニブ 2 mg 投与群の 1 例（脂肪肝）に発現した（第 5.3.5.1.5 項）。

(6) JADW 試験

全体集団での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-22 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.5%（8/176 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 5.2%（9/174 例）、4 mg 投与群 8.5%（15/177 例）であった。プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の差の要因となった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（治験実施計画書により、治験薬投与を中止する必要がある帯状疱疹を含む）及び「臨床検査」であった。治験薬投与中止に至った有害事象の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった。

日本人集団において、重篤な有害事象を発現した肝機能異常 1 例が試験及び治験薬投与を中止した。その他に治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった（第 5.3.5.1.4 項）。

2.7.4.2.1.4.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-18 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 2.8%（30/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.7%（37/997 例）と低頻度であり、投与群間に明らかな差はみられなかった。

発現割合が比較的高かった有害事象（SOC）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はプラセボ投与群 0.5%（5/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.6%（16/997 例）であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は帯状疱疹であり、発現割合はプラセボ投与群 0.3%（3/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.0%（10/997 例）であった。

表 2.7.4.2-18 治験薬投与中止に至った有害事象（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週まで）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
Patients with >=1 event		30 (2.8) [10.0]	37 (3.7) [12.7]	54 (3.7) [12.6]
Patients with events that are:				
Serious by ICH		9 (0.8) [3.0]	15 (1.5) [5.1]	19 (1.3) [4.4]
Patients with events that are:				
Severe		9 (0.8) [3.0]	10 (1.0) [3.4]	13 (0.9) [3.0]
Possibly related to study drug per the investigator		17 (1.6) [5.7]	26 (2.6) [8.9]	38 (2.6) [8.8]
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.1) [0.3]	4 (0.3) [0.9]
貧血	Anaemia	0	1 (0.1) [0.3]	3 (0.2) [0.7]
リンパ球減少症	Lymphopenia	0	0	1 (0.1) [0.2]
心臓障害	Cardiac disorders	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
乗物酔い	Motion sickness	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
眼障害	Eye disorders	1 (0.1) [0.3]	0	0
上強膜炎	Episcleritis	1 (0.1) [0.3]	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	4 (0.4) [1.3]	0	1 (0.1) [0.2]
セリアック病	Coeliac disease	1 (0.1) [0.3]	0	0
下痢	Diarrhoea	2 (0.2) [0.7]	0	0
胃炎	Gastritis	0	0	1 (0.1) [0.2]
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.1) [0.3]	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	2 (0.2) [0.7]	3 (0.2) [0.7]

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
無力症	Asthenia	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
薬物不耐性	Drug intolerance	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	1 (0.1) [0.2]
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (0.1) [0.3]	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (0.1) [0.3]	0	0
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
免疫系障害	Immune system disorders	0	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
過敏症	Hypersensitivity	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
低γグロブリン血症	Hypogammaglobulinaemia	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	5 (0.5) [1.7]	16 (1.6) [5.5]	22 (1.5) [5.1]
帯状疱疹	Herpes zoster	3 (0.3) [1.0]	10 (1.0) [3.4]	15 (1.0) [3.5]
尿路感染	Urinary tract infection	0	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
肺炎	Pneumonia	0	1 (0.1) [0.3]	2 (0.1) [0.5]
ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
腎感染	Kidney infection	1 (0.1) [0.3]	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (0.1) [0.3]	0	0
外陰部膿瘍	Vulval abscess (e)	0	1 (0.1) [0.4]	1 (0.1) [0.3]
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.1) [0.3]	0	0
妊娠時曝露	Exposure during pregnancy	1 (0.1) [0.3]	0	0
臨床検査	Investigations	2 (0.2) [0.7]	6 (0.6) [2.1]	8 (0.5) [1.9]
アラニンアミノト	Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.1) [0.3]	2 (0.1) [0.5]

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
ランスフェラーゼ増加				
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.3]	2 (0.1) [0.5]
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	Hepatitis B DNA assay positive	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
体重減少	Weight decreased	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (0.6) [2.0]	1 (0.1) [0.3]	2 (0.1) [0.5]
関節痛	Arthralgia	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
ミオパチー	Myopathy	1 (0.1) [0.3]	0	0
変形性関節症	Osteoarthritis	0	0	1 (0.1) [0.2]
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	5 (0.5) [1.7]	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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.2) [0.7]	2 (0.2) [0.7]	3 (0.2) [0.7]
乳癌	Breast cancer	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
単クローン性免疫グロブリン血症	Monoclonal gammopathy	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
低悪性度卵巣腫瘍	Ovarian low malignant potential tumour (e)	0	0	1 (0.1) [0.3]
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.1) [0.3]	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
脳底動脈血栓症	Basilar artery thrombosis	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
精神障害	Psychiatric disorders	1 (0.1) [0.3]	0	0
気分変化	Mood altered	1 (0.1) [0.3]	0	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (0.2) [0.7]	0	0
頻尿	Pollakiuria	1 (0.1) [0.3]	0	0
腎不全	Renal failure	1 (0.1) [0.3]	0	0
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
無月経	Amenorrhoea (e)	0	1 (0.1) [0.4]	1 (0.1) [0.3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.1) [0.3]	0	0
肺嚢胞	Lung cyst	1 (0.1) [0.3]	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.2) [0.7]	1 (0.1) [0.3]	2 (0.1) [0.5]
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
乾癬	Psoriasis	0	0	1 (0.1) [0.2]
皮膚壊死	Skin necrosis	1 (0.1) [0.3]	0	0
血管障害	Vascular disorders	1 (0.1) [0.3]	0	1 (0.1) [0.2]
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	1 (0.1) [0.3]	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	0	0	1 (0.1) [0.2]

(e) Denominator and patient years adjusted because event is specific to females: N=862 (PBO), N=794 (BARI 4-mg), N=1180 (BARI 2-mg/4-mg).
MedDRA version 18.0.
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_aelpdptsdc_24_pc0_16.rtf

2.7.4.2.1.4.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に治験薬投与中止に至った有害事象について、全体集団の結果を表 2.7.4.2-19 に、日本人集団の結果を表 2.7.4.2-20 に示す。

全体集団での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.1%（17/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.5%（17/479 例）、4 mg 投与群 4.6%（22/479 例）と低頻度であり、バリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群の間に差はみられなかった。

発現割合が比較的高かった有害事象（SOC）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 0.4%（2/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.3%（6/479 例）、4 mg 投与群 1.9%（9/479 例）であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は帯状疱疹であり、プラセボ投与群 0.4%（2/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.0%（5/479 例）、4 mg 投与群 1.0%（5/479 例）であった。

日本人集団では治験薬投与中止に至った有害事象は合計 4 例であり、プラセボ投与群 3.2%（2/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 2.8%（1/36 例）、4 mg 投与群 2.6%（1/39 例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の内訳はプラセボ投与群では胆嚢炎、頻尿、バリシチニブ 2 mg 投与群ではリンパ球減少症、バリシチニブ 4 mg 投与群では肝機能異常のいずれも各 1 例であった。

表 2.7.4.2-19 治験薬投与中止に至った有害事象（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

器官別大分類	System Organ Class	PBO (N=551) (PYE=150.0)	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3)	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
Patients with >=1 event		17 (3.1) [11.3]	17 (3.5) [12.4]	22 (4.6) [16.0]
Patients with events that are:				
Serious by ICH		8 (1.5) [5.3]	4 (0.8) [2.9]	9 (1.9) [6.5]
Patients with events that are:				
Severe		4 (0.7) [2.7]	3 (0.6) [2.2]	7 (1.5) [5.1]
Possibly related to study drug per the investigator		10 (1.8) [6.7]	12 (2.5) [8.7]	15 (3.1) [10.9]
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	3 (0.6) [2.2]	1 (0.2) [0.7]
貧血	Anaemia	0	2 (0.4) [1.5]	1 (0.2) [0.7]
リンパ球減少症	Lymphopenia	0	1 (0.2) [0.7]	0
心臓障害	Cardiac disorders	1 (0.2) [0.7]	0	1 (0.2) [0.7]
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.2) [0.7]	0	1 (0.2) [0.7]
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (0.2) [0.7]
乗物酔い	Motion sickness	0	0	1 (0.2) [0.7]
眼障害	Eye disorders	1 (0.2) [0.7]	0	0
上強膜炎	Episcleritis	1 (0.2) [0.7]	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	3 (0.5) [2.0]	1 (0.2) [0.7]	0
セリアック病	Coeliac disease	1 (0.2) [0.7]	0	0
下痢	Diarrhoea	1 (0.2) [0.7]	0	0
胃炎	Gastritis	0	1 (0.2) [0.7]	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2) [0.7]	0	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	PBO (N=551) (PYE=150.0) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6) n (%) [EAIR]
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	1 (0.2) [0.7]	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	1 (0.2) [0.7]	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (0.2) [0.7]	0	1 (0.2) [0.7]
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (0.2) [0.7]	0	0
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	0	1 (0.2) [0.7]
免疫系障害	Immune system disorders	0	0	2 (0.4) [1.5]
過敏症	Hypersensitivity	0	0	1 (0.2) [0.7]
低γグロブリン血症	Hypogammaglobulinaemia	0	0	1 (0.2) [0.7]
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (0.4) [1.3]	6 (1.3) [4.4]	9 (1.9) [6.5]
帯状疱疹	Herpes zoster	2 (0.4) [1.3]	5 (1.0) [3.6]	5 (1.0) [3.6]
肺炎	Pneumonia	0	1 (0.2) [0.7]	1 (0.2) [0.7]
ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	0	0	1 (0.2) [0.7]
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	1 (0.2) [0.7]
外陰部膿瘍	Vulval abscess (e)	0	0	1 (0.3) [0.9]
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2) [0.7]	0	0
妊娠時曝露	Exposure during pregnancy	1 (0.2) [0.7]	0	0
臨床検査	Investigations	0	2 (0.4) [1.5]	4 (0.8) [2.9]
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (0.2) [0.7]
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	0	1 (0.2) [0.7]	1 (0.2) [0.7]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	0	0	1 (0.2) [0.7]
体重減少	Weight decreased	0	0	1 (0.2) [0.7]

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	PBO (N=551) (PYE=150.0) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6) n (%) [EAIR]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.2) [0.7]	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0.5) [2.0]	1 (0.2) [0.7]	1 (0.2) [0.7]
関節痛	Arthralgia	0	0	1 (0.2) [0.7]
ミオパチー	Myopathy	1 (0.2) [0.7]	0	0
変形性関節症	Osteoarthritis	0	1 (0.2) [0.7]	0
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	2 (0.4) [1.3]	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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.2) [0.7]	0
低悪性度卵巣腫瘍	Ovarian low malignant potential tumour (e)	0	1 (0.3) [0.9]	0
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	1 (0.2) [0.7]
脳底動脈血栓症	Basilar artery thrombosis	0	0	1 (0.2) [0.7]
精神障害	Psychiatric disorders	1 (0.2) [0.7]	0	0
気分変化	Mood altered	1 (0.2) [0.7]	0	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (0.4) [1.3]	0	0
頻尿	Pollakiuria	1 (0.2) [0.7]	0	0
腎不全	Renal failure	1 (0.2) [0.7]	0	0
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.2) [0.7]
無月経	Amenorrhoea (e)	0	0	1 (0.3) [0.9]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.2) [0.7]	0	0
肺嚢胞	Lung cyst	1 (0.2) [0.7]	0	0

		PBO (N=551) (PYE=150.0)	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3)	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6)
器官別大分類	System Organ Class			
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.2) [0.7]	0
乾癬	Psoriasis	0	1 (0.2) [0.7]	0
血管障害	Vascular disorders	1 (0.2) [0.7]	1 (0.2) [0.7]	0
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	1 (0.2) [0.7]	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	0	1 (0.2) [0.7]	0

MedDRA version 18.0.
Soucw:t_aelpdptsdc_2v4_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-20 治験薬投与中止に至った有害事象（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、日本人集団、16 週まで）

器官別大分類	System Organ Class	PBO (N=63) (PYE=15.4)	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6)	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
Patients with >=1 event		2 (3.2) [13.0]	1 (2.8) [11.7]	1 (2.6) [9.9]
Patients with events that are:				
Serious by ICH		1 (1.6) [6.5]	0	0
Patients with events that are:				
Possibly related to study drug per the investigator		2 (3.2) [13.0]	1 (2.8) [11.7]	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	1 (2.8) [11.7]	0
リンパ球減少症	Lymphopenia	0	1 (2.8) [11.7]	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary Disorders	1 (1.6) [6.5]	0	1 (2.6) [9.9]
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	0	1 (2.6) [9.9]
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (1.6) [6.5]	0	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (1.6) [6.5]	0	0
頻尿	Pollakiuria	1 (1.6) [6.5]	0	0

MedDRA version 18.0.
Soucw:t_aelpdptsdc_2v4_pc0_16_jp.rtf

2.7.4.2.1.4.1.4 併合解析（併合解析 All BARI RA）

治験薬投与中止に至った有害事象について、全体集団の結果を表 2.7.4.2-21 に、日本人集団の結果を表 2.7.4.2-22 に示す。

第 II 相及び III 相試験を対象とした全体集団での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、7.3%（250/3411 例）であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（SOC）（発現割合 1%以上）は「感染症および寄生虫症」2.9%（99/3411 例）であった。

発現割合が比較的高かった PT（発現割合 1%以上）は、帯状疱疹 1.7%（58/3411 例）であった。

第 II 相及び III 相試験を対象とした日本人集団での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、12.2%（62/510 例）であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（SOC）（発現割合 1%以上）は、「感染症および寄生虫症」7.1%（36/510 例）、「血液およびリンパ系障害」1.4%（7/510 例）、「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）」1.2%（6/510 例）であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（発現割合 1%以上）は、帯状疱疹 4.9%（25/510 例）、肝機能異常 1.0%（5/510 例）であった。

表 2.7.4.2-21 治験薬投与中止に至った有害事象（併合解析 All BARI RA、全体集団）

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1)	Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0)	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4)
器官別大分類	System Organ Class			
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
Patients with >=1 event		255 (7.4) [6.1]	250 (7.3) [5.9]	193 (6.7) [5.6]
Patients with events that are: Serious by ICH		101 (2.9) [2.4]	99 (2.9) [2.4]	76 (2.7) [2.2]
Patients with events that are: Severe		73 (2.1) [1.7]	70 (2.1) [1.7]	57 (2.0) [1.6]
Possibly related to study drug per the investigator		177 (5.1) [4.2]	173 (5.1) [4.1]	131 (4.6) [3.8]
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	28 (0.8) [0.7]	26 (0.8) [0.6]	20 (0.7) [0.6]
貧血	Anaemia	10 (0.3) [0.2]	10 (0.3) [0.2]	7 (0.2) [0.2]
好中球減少症	Neutropenia	5 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]
血小板増加症	Thrombocytosis	5 (0.1) [0.1]	5 (0.1) [0.1]	5 (0.2) [0.1]
リンパ球減少症	Lymphopenia	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	0
好酸球増加症	Eosinophilia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
白血球減少症	Leukopenia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
正色素性正球性貧血	Normochromic normocytic anaemia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (0.0) [0.0]	0	0
心臓障害	Cardiac disorders	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464)	Phases 2-3 (N=3411)	Phase 3 (N=2862)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
心房細動	Atrial fibrillation	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
心不全	Cardiac failure	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
乗物酔い	Motion sickness	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	15 (0.4) [0.4]	15 (0.4) [0.4]	11 (0.4) [0.3]
腹痛	Abdominal pain	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
慢性胃炎	Chronic gastritis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
大腸炎	Colitis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
下痢	Diarrhoea	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
消化不良	Dyspepsia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
胃潰瘍	Gastric ulcer	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
胃炎	Gastritis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
悪心	Nausea	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
臍ヘルニア	Umbilical hernia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
嘔吐	Vomiting	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464)	Phases 2-3 (N=3411)	Phase 3 (N=2862)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	8 (0.2) [0.2]	8 (0.2) [0.2]	6 (0.2) [0.2]
末梢性浮腫	Oedema peripheral	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
無力症	Asthenia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
死亡	Death	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
薬物不耐性	Drug intolerance	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
異常感	Feeling abnormal	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
全身健康状態低下	General physical health deterioration	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
末梢腫脹	Peripheral swelling	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	9 (0.3) [0.2]	9 (0.3) [0.2]	7 (0.2) [0.2]
肝機能異常	Hepatic function abnormal	5 (0.1) [0.1]	5 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]
胆嚢炎	Cholecystitis	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
胆石症	Cholelithiasis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
免疫系障害	Immune system disorders	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]
過敏症	Hypersensitivity	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	99 (2.9) [2.3]	99 (2.9) [2.4]	71 (2.5) [2.1]
帯状疱疹	Herpes zoster	58 (1.7) [1.4]	58 (1.7) [1.4]	40 (1.4) [1.2]
尿路感染	Urinary tract infection	5 (0.1) [0.1]	5 (0.1) [0.1]	5 (0.2) [0.1]
単純ヘルペス	Herpes simplex	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	1 (0.0) [0.0]
口腔ヘルペス	Oral herpes	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	All BARI RA Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1) n (%) [EAIR]	 Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0) n (%) [EAIR]	 Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4) n (%) [EAIR]
肺炎	Pneumonia	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]
上気道感染	Upper respiratory tract infection	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	Pneumocystis jirovecii pneumonia	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]
結核	Tuberculosis	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]
四肢膿瘍	Abscess limb	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
急性Ｂ型肝炎	Acute hepatitis B	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
異型肺炎	Atypical pneumonia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
体部白癬	Body tinea	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
播種性結核	Disseminated tuberculosis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
蓄膿	Empyema	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
陰部ヘルペス	Genital herpes	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
Ｅ型肝炎	Hepatitis E	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
ヘルペスウイルス感染	Herpes virus infection	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
潜在性感染	Infection masked	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
クレブシエラ性菌血症	Klebsiella bacteraemia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
腹膜炎	Peritonitis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
気道感染	Respiratory tract infection	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464)	Phases 2-3 (N=3411)	Phase 3 (N=2862)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
軟部組織感染	Soft tissue infection	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
尿路性敗血症	Urosepsis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
外陰部膿瘍	Vulval abscess (b)	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]
妊娠時の母体の曝露	Maternal exposure during pregnancy (b)	2 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
各種物質毒性	Toxicity to various agents	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
臨床検査	Investigations	30 (0.9) [0.7]	28 (0.8) [0.7]	21 (0.7) [0.6]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	6 (0.2) [0.1]	6 (0.2) [0.1]	6 (0.2) [0.2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	6 (0.2) [0.1]	6 (0.2) [0.1]	4 (0.1) [0.1]
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	Hepatitis B DNA assay positive	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464)	Phases 2-3 (N=3411)	Phase 3 (N=2862)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
ＨＢＶ－ＤＮＡポリメラーゼ増加	HBV-DNA polymerase increased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
体重減少	Weight decreased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (0.0) [0.0]	0	0
白血球数増加	White blood cell count increased	1 (0.0) [0.0]	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (0.2) [0.1]	6 (0.2) [0.1]	5 (0.2) [0.1]
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]
関節痛	Arthralgia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
筋肉痛	Myalgia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464)	Phases 2-3 (N=3411)	Phase 3 (N=2862)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	23 (0.7) [0.5]	23 (0.7) [0.5]	19 (0.7) [0.5]
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
浸潤性乳管癌	Invasive ductal breast carcinoma	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
膵腺癌	Adenocarcinoma pancreas	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
副腎皮質癌	Adrenocortical carcinoma	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
乳癌	Breast cancer	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
子宮頚部癌	Cervix carcinoma (b)	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	Diffuse large B-cell lymphoma	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
胆嚢腺扁平上皮癌	Gallbladder adenosquamous carcinoma	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
胃癌	Gastric cancer	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
大顆粒性リンパ球増多症	Large granular lymphocytosis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
肺の悪性新生物	Lung neoplasm malignant	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464)	Phases 2-3 (N=3411)	Phase 3 (N=2862)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
リンパ腫	Lymphoma	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
悪性線維性組織球腫	Malignant fibrous histiocytoma	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
悪性黒色腫	Malignant melanoma	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
低悪性度卵巣腫瘍	Ovarian low malignant potential tumour (b)	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
乳頭様甲状腺癌	Papillary thyroid cancer	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
前立腺癌	Prostate cancer (a)	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.1]
直腸癌	Rectal cancer	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
腎癌	Renal cancer	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
神経系障害	Nervous system disorders	6 (0.2) [0.1]	6 (0.2) [0.1]	6 (0.2) [0.2]
脳底動脈血栓症	Basilar artery thrombosis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
片頭痛	Migraine	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
脊髄症	Myelopathy	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
妊娠、産褥および周産期の状態	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
妊娠	Pregnancy (b)	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
精神障害	Psychiatric disorders	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

		All BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464)	Phases 2-3 (N=3411)	Phase 3 (N=2862)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
不安	Anxiety	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]
無月経	Amenorrhoea (b)	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
子宮ポリープ	Uterine polyp (b)	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (0.2) [0.2]	7 (0.2) [0.2]	6 (0.2) [0.2]
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
肺塞栓症	Pulmonary embolism	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
乾癬	Psoriasis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
血管障害	Vascular disorders	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

(a) Denominator and patient years adjusted because event is specific to males: N=727 (All BARI Phases 1-3), N=715 (All BARI Phases 2-3), N=616 (BARI Phase 3).
(b) Denominator and patient years adjusted because event is specific to females: N=2737 (All BARI Phases 1-3), N=2696 (All BARI Phases 2-3), N=2246 (BARI Phase 3).

MedDRA version 18.0.
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_aelpdptsdc_allra.rtf

表 2.7.4.2-22 治験薬投与中止に至った有害事象（併合解析 All BARI RA、日本人集団）

		All BARI RA	
		Phases 2-3 (N=510) (PYE=534.0)	Phase 3 (N=367) (PYE=391.2)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
Patients with >=1 event		62 (12.2) [11.6]	36 (9.8) [9.2]
Patients with events that are:			
Serious by ICH		18 (3.5) [3.4]	12 (3.3) [3.1]
Patients with events that are:			
Severe		13 (2.5) [2.4]	8 (2.2) [2.0]
Possibly related to study drug per the investigator		57 (11.2) [10.7]	33 (9.0) [8.4]
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	7 (1.4) [1.3]	4 (1.1) [1.0]
リンパ球減少症	Lymphopenia	3 (0.6) [0.6]	0
好中球減少症	Neutropenia	3 (0.6) [0.6]	3 (0.8) [0.8]
白血球減少症	Leukopenia	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (0.2) [0.2]	0
腹痛	Abdominal pain	1 (0.2) [0.2]	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	5 (1.0) [0.9]	4 (1.1) [1.0]
肝機能異常	Hepatic function abnormal	5 (1.0) [0.9]	4 (1.1) [1.0]
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	36 (7.1) [6.7]	19 (5.2) [4.9]
帯状疱疹	Herpes zoster	25 (4.9) [4.7]	15 (4.1) [3.8]
口腔ヘルペス	Oral herpes	3 (0.6) [0.6]	0
単純ヘルペス	Herpes simplex	2 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	Pneumocystis jirovecii pneumonia	2 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
体部白癬	Body tinea	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
陰部ヘルペス	Genital herpes	1 (0.2) [0.2]	0
ヘルペスウイルス感染	Herpes virus infection	1 (0.2) [0.2]	0
腹膜炎	Peritonitis	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
臨床検査	Investigations	4 (0.8) [0.7]	3 (0.8) [0.8]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	2 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	Hepatitis B DNA assay positive	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (1.2) [1.1]	5 (1.4) [1.3]
子宮頚部癌	Cervix carcinoma (b)	1 (0.3) [0.2]	1 (0.4) [0.3]
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	Diffuse large B-cell lymphoma	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
胃癌	Gastric cancer	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]

		All BARI RA	
		Phases 2-3 (N=510)	Phase 3 (N=367)
器官別大分類	System Organ Class	(PYE=534.0)	(PYE=391.2)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
リンパ腫	Lymphoma	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
悪性線維性組織球腫	Malignant fibrous histiocytoma	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
直腸癌	Rectal cancer	1 (0.2) [0.2]	0
神経系障害	Nervous system disorders	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
脊髄症	Myelopathy	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.2) [0.2]	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.2) [0.2]	0
血管障害	Vascular disorders	1 (0.2) [0.2]	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1 (0.2) [0.2]	0

(a) Denominator and patient years adjusted because event is specific to males: N=122 (All BARI Phases 2-3), N=96 (BARI Phase 3).
(b) Denominator and patient years adjusted because event is specific to females: N=388 (All BARI Phases 2-3), N=271 (BARI Phase 3).
MedDRA version 18.0.
Output location:
home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_aelpdptsdc_allra_jp.rtf

2.7.4.2.1.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1 個別試験

(1) JADA 試験

Part A での治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-12 に示した。

Part A では、治験薬投与中断に至った有害事象がプラセボ投与群で 2 例（2%）、バリシチニブ投与群で 8 例（4%）に発現した。治験薬投与中断に至った有害事象は、プラセボ投与群で副鼻腔炎及び白血球数減少が各 1 例、バリシチニブ 1 mg QD 投与群で気管支炎 1 例、2 mg 投与群で気管支炎、肺炎及び裂傷が各 1 例、4 mg QD 投与群で鼻咽頭炎及び糸球体濾過率減少が各 1 例、8 mg 投与群で気管支炎及び糸球体濾過率減少が各 1 例であった。

(2) JADN 試験

Part A での治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-18 に示す。

Part A では、治験薬投与中断に至った有害事象プラセボ投与群で 3 例（6%）、バリシチニブ投与群で 16 例に発現した。治験薬投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ 1 mg 投与群で 2 例（8%）、2 mg 投与群で 3 例（13%）、4 mg 投与群で 6 例（25%）、8 mg 投与群で 5 例（21%）に発現した。最も多く発現した治験薬投与中断に至った有害事象は鼻咽頭炎であり、バリシチニブ投与群の 3 例（1 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群の各 1 例）に発現した。

(3) JADZ 試験

全体集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-31 に示す。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 13.3%（28/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 8.2%（13/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 20.0%（43/215 例）であり、MTX 単独投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 単独投与群で低く、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。バリシチニブ 4 mg 単独投与群に比べてバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

治験薬投与中断に至った有害事象の大多数は、投与 24 週時までに発現し、投与 24 週時から投与 52 週時に発現した治験薬投与中断に至った有害事象は少なかった。いずれの投与群でも、治験薬投与中断に至った有害事象は、感染症（上気道感染が最も多かった）、SOC の「胃腸障害」、「臨床検査」（トランスアミナーゼ増加を含む）が多く、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で発現割合が高かった要因であった。

日本人集団での投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 22.2%（8/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 10.3%（3/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 28.2%（11/39 例）であった（第 5.3.5.1.7 項）。

(4) JADV 試験

全体集団での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合をを表 2.7.6.3.6-38 及び表 2.7.6.3.6-40 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 9.2%（45/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 9.9%（48/487 例）、ADA 投与群 8.8%（29/330 例）であり、投与群間で差は認められなかった。いずれの投与群でも、最も多く認められた治験薬投与中断に至った有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（上気道感染が最も多かった）であり、治験薬投与中断に至った発現割合は、プラセボ投与群（5.9%）と比べて ADA 投与群（4.2%）で低かったた。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ 4 mg 投与群 14.8%（72/487 例）、ADA 投与群 11.5%（38/330 例）であった。その多くは投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現し、投与 24 週時から投与 52 週時での治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は低かった。また、投与 24 週時までと同様に、最も多く認められた治験薬投与中断に至った有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（上気道感染が最も多かった）であった。

日本人集団での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-39 及び表 2.7.6.3.6-41 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 15.1%（14/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 8.6%

（8/93 例）、ADA 投与群 14.3%（9/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 19.4%（18/93 例）、ADA 投与群 19.0%（12/63 例）であった。

(5) JADW 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-24 に示す。

治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 6.8%（12/176 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 14.9%（26/174 例）、4 mg 投与群 15.3%（27/177 例）であり、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 2 mg 投与群、4 mg 投与群で高かった。この差の要因となった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（治験実施計画書により、治験薬投与を中止する必要がある帯状疱疹を含む）及び「臨床検査」であった。治験薬投与中断に至った有害事象の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった。

日本人集団において、治験薬投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ 2 mg 投与群で 1 例 2 件（慢性扁桃炎及び毛包炎）、4 mg 投与群で 1 例 1 件（上気道の炎症）発現した（第 5.3.5.1.4 項）。

(6) JADX 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-27 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 10.1%（23/228 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 6.6%（15/229 例）、4 mg 投与群 10.6%（24/227 例）であり、プラセボ投与群とバリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に大きな差は認められなかった。いずれの投与群でも、治験薬投与中断に至った有害事象は感染症が最も多く、そのうち上気道感染が最も多かった。治験薬投与中断に至った有害事象の大多数は、投与 12 週時までに発現し、投与 12 週時から投与 24 週時に発現した治験薬投与中断に至った有害事象は少なかった。

日本人集団での治験薬投与中断に至った有害事象は、プラセボ投与群で 1 例（気管支炎）、バリシチニブ 2 mg 投与群で 1 例（インフルエンザ）、4 mg 投与群で 2 例（口腔ヘルペス及び上気道感染が各 1 例）に発現した（第 5.3.5.1.5 項）。

2.7.4.2.1.4.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に治験薬投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.7-23 に示す。

治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 7.5%（78/1039 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 9.8%（95/966 例）であり、投与群間で大きな差はなかった。

発現割合が比較的高かった有害事象（SOC）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は「感染症および寄生虫症」［プラセボ投与群 4.1%（43/1039 例）、バリシチニブ

4 mg 投与群 6.0%（58/966 例）］及び「胃腸障害」［プラセボ投与群 0.8%（8/1039 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.0%（10/966 例）］であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は上気道感染であり、発現割合はプラセボ投与群 0.6%（6/1039 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.3%（13/966 例）であった。

2.7.4.2.1.4.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に治験薬投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.7-24 に示す。

全体集団での治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 7.1%（39/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 9.6%（46/479 例）、4 mg 投与群 12.1%（58/479 例）であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（SOC）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 3.6%（20/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 6.3%（30/479 例）、4 mg 投与群 7.3%（35/479 例）であった。

発現割合が比較的高かった PT（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）は、上気道感染がプラセボ投与群 0.9%（5/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.5%（7/479 例）、4 mg 投与群 2.3%（11/479 例）、気管支炎がプラセボ投与群 0.7%（4/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.0%（5/479 例）、4 mg 投与群 0.8%（4/479 例）であった。

日本人集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に治験薬投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.7-25 に示す。

日本人集団での治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 6.3%（4/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 16.7%（6/36 例）、4 mg 投与群 23.1%（9/39 例）であった。治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合の投与群間の差は主に「感染症および寄生虫症」の差による（プラセボ投与群 1.6%（1/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 5.6%（2/36 例）、4 mg 投与群 15.4%（6/39 例）と考えられた。

2.7.4.2.1.4.2.4 併合解析（All BARI RA）

治験薬投与中断に至ったに至った有害事象について、全体集団の結果を表 2.7.4.7-26 に、日本人集団の結果を表 2.7.4.7-27 に示す。

治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は第 II 相及び第 III 相試験集計で全体集団では 19.7%（648/3288 例）であり、EAIR は 100 人年あたり 15.6 であった。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」12.4%（408/3288 例）であった。

発現割合が比較的高かった PT（発現割合 1%以上）は、上気道感染 1.8%（60/3288 例）、気管支炎 1.8%（58/3288 例）、鼻咽頭炎 1.6%（53/3288 例）、帯状疱疹 1.4%（47/3288 例）、尿路感染症 1.2%（39/3288 例）であった。

日本人集団における治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は第 II 相及び第 III 相試験集計で 28.6%（146/510 例）であり、EAIR は 100 人年あたり 27.3 であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（SOC）（発現割合 1%以上）は「感染症および寄生虫症」18.8%（96/510 例）であった。

発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（発現割合 1%以上）は、鼻咽頭炎 6.7%（34/510 例）、インフルエンザ 2.7%（14/510 例）、帯状疱疹及びリンパ球減少症各 2.2%（11/510 例）、肺炎 1.4%（7/510 例）、気管支炎及び上気道の炎症各 1.2%（6/510 例）であった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項ではバリシチニブを RA 患者に投与したときに注目すべき安全性として、以下の 13 項目について評価した。これら 13 項目の安全性の評価方法又は定義の詳細については第 2.7.4.7 項に示した。本項では併合解析（BARI 4-mg RA PC、BARI 2-mg vs 4-mg 及び All BARI RA）の結果を基に要約する。

- 感染
- 悪性腫瘍
- 脂質レベルの変化
- 心血管系イベント
- 骨髄抑制の可能性（血液学的異常を含む）
- リンパ球サブセット
- 腎機能障害
- CPK 増加
- 肝機能異常
- 消化管穿孔
- うつ病と自殺/自殺念慮
- アレルギー反応/過敏症
- 光線過敏性反応

2.7.4.2.1.5.1 感染

重篤な感染の発現リスクの増加が類薬で報告されている。本剤も生体の感染防御能を損なう可能性があることを考慮し、臨床試験では感染について特に綿密なモニタリングと追跡調査を行った。

感染の評価には、MedDRA SOC「感染症と寄生虫症」を用いた。帯状疱疹、結核、日和見感染のそれぞれの評価に用いた検索用語を第 2.7.4.7 項に示した（帯状疱疹：表 2.7.4.7-30、結核：表 2.7.4.7-31、日和見感染：表 2.7.4.7-32）。また、実際の感染部位と報告用語における部位の分類を表 2.7.4.7-33 に示した。

本項では、感染についての全体像を評価したのち、帯状疱疹、結核、日和見感染、ウイルスの再活性化の各項目について記載する。

2.7.4.2.1.5.1.1 感染（全体）

2.7.4.2.1.5.1.1.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

併合解析 BARI 4-mg RA PC における有害事象（感染）の要約を表 2.7.4.2-23 に、基本語別・感染病原体別有害事象を表 2.7.4.7-34 に示す。

バリシチニブ 4 mg 投与群は感染を発現した割合がプラセボ投与群と比べ高かった［プラセボ投与群 23.4%（250/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 29.7%（296/997 例）］。この群間の差は主に上気道感染、帯状疱疹、単純ヘルペスによるものであった。

重篤な感染の発現割合はバリシチニブ 4 mg 投与群［1.2%（13 例）］とプラセボ投与群［1.1%（11 例）］に差は見られず、高度の感染の発現割合にも差は見られなかった。

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 投与群でより多く見られ［プラセボ投与群 0.5%（5 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.6%（16 例）］、治験薬の投与中断に至った有害事象及び抗菌剤の投与を必要とした有害事象もバリシチニブ 4 mg 投与群でより多かった。

日本人被験者の結果は、各試験の第 2.7.6 項に記載した。

表 2.7.4.2-23 有害事象（感染）の要約（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週まで）

Overview of Treatment-Emergent Infections Page 1 of 2
Acute, Placebo-Controlled Period up to Week 16 [redacted]20[redacted]
BARI 4-mg and BARI 2-mg/4-mg RA PC Analysis Sets (Studies JADA, JADC, JADN, JADV, JADW and JADX) PDPM

	PBO (N=1070) (PYE=300.4)			BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2)			BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5)			BARI 4-mg vs. PBO		BARI 2-mg/4-mg vs. PBO	
	n	(%)	[EAIR]	n	(%)	[EAIR]	n	(%)	[EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
Patients with >= 1 TEAE	250	(23.4)	[83.2]	296	(29.7)	[101.3]	434	(29.4)	[101.0]	1.4 (1.1,1.7)	0.003	1.3 (1.1,1.6)	0.006
All TEAEs that are:													
Serious by ICH	13	(1.2)	[4.3]	11	(1.1)	[3.8]	16	(1.1)	[3.7]	0.9 (0.4,1.9)	0.729	0.8 (0.4,1.8)	0.646
All TEAEs that are:													
Severe	7	(0.7)	[2.3]	6	(0.6)	[2.1]	13	(0.9)	[3.0]	0.9 (0.3,2.6)	0.780	1.2 (0.5,3.0)	0.761
Possibly related to study drug per the investigator	81	(7.6)	[27.0]	113	(11.3)	[38.7]	162	(11.0)	[37.7]	1.6 (1.2,2.1)	0.004	1.5 (1.1,2.0)	0.006
All TEAEs that led to:													
Permanent discontinuation from study drug	5	(0.5)	[1.7]	16	(1.6)	[5.5]	22	(1.5)	[5.1]	3.2 (1.2,8.9)	0.016	3.0 (1.1,8.2)	0.023
Temporary interruption from study drug	42	(3.9)	[14.0]	58	(5.8)	[19.9]	87	(5.9)	[20.3]	1.5 (1.0,2.2) c	0.064	1.4 (1.0,2.1) c	0.066

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_24_pc0_16.rtf

Overview of Treatment-Emergent Infections Page 2 of 2
Acute, Placebo-Controlled Period up to Week 16 [redacted]20[redacted]
BARI 4-mg and BARI 2-mg/4-mg RA PC Analysis Sets (Studies JADA, JADC, JADN, JADV, JADW and JADX) PDPM

	PBO (N=1070) (PYE=300.4)			BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2)			BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5)			BARI 4-mg vs. PBO		BARI 2-mg/4-mg vs. PBO	
	n	(%)	[EAIR]	n	(%)	[EAIR]	n	(%)	[EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
Patients with >= 1:													
TE infections that require anti-microbial treatment	142	(13.3)	[47.3]	180	(18.1)	[61.6]	265	(18.0)	[61.7]	1.4 (1.1,1.8)	0.005	1.4 (1.1,1.7)	0.005
TE herpes zoster	4	(0.4)	[1.3]	14	(1.4)	[4.8]	19	(1.3)	[4.4]	3.5 (1.2,10.8)	0.018	3.1 (1.0,9.4)	0.035
TE tuberculosis	0			0			0			NA	-	NA	-
TE viral hepatitis	0			0			0			NA	-	NA	-
TE potential opportunistic infections	0			1	(0.1)	[0.3]	1	(0.1)	[0.2]	NA	0.317	NA	0.480

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in treatment group and >=1 in PBO). PBO is denominator.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_24_pc0_16.rtf

2.7.4.2.1.5.1.1.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における有害事象（感染）の全体集団の要約を表 2.7.4.2-24 に、日本人集団の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。また、PT 別・感染体別 TEAE は、全体集団を表 2.7.4.7-35 に、日本人集団を表 2.7.4.7-36 に示す。

感染の発現割合は、プラセボ投与群 24.1%（133/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 28.8%（138/479 例）、4 mg 投与群 31.9%（153/479 例）であり、バリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群の間で同程度であった。重篤な感染の発現割合は、バリシチニブ 2 mg 投与群［1.0%（5 例）］とバリシチニブ 4 mg 投与群［1.5%（7 例）］の間で同程度であった。高度の有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬投与中断に至った有害事象及び抗菌剤の投与を必要とした有害事象のいずれにおいても、バリシチニブ 4 mg 投与群と 2 mg 投与群は同程度であった。

日本人集団では、感染の発現割合はプラセボ投与群 25.4%（16/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 19.4%（7/36 例）、4 mg 投与群 35.9%（14/39 例）であった。重篤な感染、高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象［それぞれ、1.6%（1 例）、5.6%（2 例）、15.4%（6 例）］はバリシチニブ 2 mg 投与群に比べ、4 mg 投与群での発現が高かった。抗菌剤の投与を必要とした有害事象はプラセボ投与群 17.5%（11 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 13.9%（5 例）、4 mg 投与群 17.9%（7 例）であった。

表 2.7.4.2-24 有害事象（感染）の要約（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

Overview of Treatment-Emergent Infections Page 1 of 2
Acute, Placebo-Controlled Period up to Week 16 [redacted]20[redacted]
BARI 2-mg RA PC and BARI 2-mg vs. 4-mg RA Analysis Sets (Studies JADA, JADN, JADW and JADX) PDPM

	PBO (N=551) (PYE=150.0)		BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3)		BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6)		BARI 2-mg vs. PBO		BARI 2-mg vs. BARI 4-mg	
	n (%)	[EAIR]	n (%)	[EAIR]	n (%)	[EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
Patients with >= 1 TEAE	133 (24.1)	[88.7]	138 (28.8)	[100.5]	153 (31.9)	[111.2]	1.2 (0.9,1.6)	0.231	1.2 (0.9,1.5) c	0.299
All TEAEs that are:										
Serious by ICH	7 (1.3)	[4.7]	5 (1.0)	[3.6]	7 (1.5)	[5.1]	0.8 (0.3,2.5) c	0.691	1.4 (0.4,4.5)	0.563
All TEAEs that are:										
Severe	4 (0.7)	[2.7]	7 (1.5)	[5.1]	5 (1.0)	[3.6]	1.9 (0.6,6.4)	0.266	0.7 (0.2,2.2)	0.553
Possibly related to study drug per the investigator	41 (7.4)	[27.3]	49 (10.2)	[35.7]	54 (11.3)	[39.2]	1.4 (0.9,2.1)	0.160	1.1 (0.7,1.7) c	0.618
All TEAEs that led to:										
Permanent discontinuation from study drug	2 (0.4)	[1.3]	6 (1.3)	[4.4]	9 (1.9)	[6.5]	3.1 (0.6,15.3)	0.154	1.5 (0.5,4.3)	0.439
Temporary interruption from study drug	20 (3.6)	[13.3]	29 (6.1)	[21.1]	35 (7.3)	[25.4]	1.5 (0.9,2.8)	0.142	1.2 (0.7,2.0)	0.448

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_2v4_pc0_16.rtf

Overview of Treatment-Emergent Infections Page 2 of 2
Acute, Placebo-Controlled Period up to Week 16 [redacted]20[redacted]
BARI 2-mg RA PC and BARI 2-mg vs. 4-mg RA Analysis Sets (Studies JADA, JADN, JADW and JADX) PDPM

	PBO (N=551) (PYE=150.0)		BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3)		BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6)		BARI 2-mg vs. PBO		BARI 2-mg vs. BARI 4-mg	
	n (%) [EAIR]		n (%) [EAIR]		n (%) [EAIR]		OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
Patients with >= 1:										
TE infections that require anti-microbial treatment	73 (13.2)	[48.7]	85 (17.7)	[61.9]	89 (18.6)	[64.7]	1.3 (0.9,1.9)	0.106	1.1 (0.8,1.5) c	0.752
TE herpes zoster	2 (0.4)	[1.3]	5 (1.0)	[3.6]	9 (1.9)	[6.5]	2.5 (0.5,13.2)	0.253	1.8 (0.6,5.4)	0.287
TE tuberculosis	0		0		0		NA	-	NA	-
TE viral hepatitis	0		0		0		NA	-	NA	-
TE potential opportunistic infections	0		0		1 (0.2)	[0.7]	NA	-	NA	0.316

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 2-mg and >=1 in PBO). PBO is denominator for the BARI 2-mg vs PBO comparison. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 4-mg and >=1 in BARI 2-mg). BARI 2-mg is denominator for the BARI 2-mg vs BARI 4-mg comparison.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_2v4_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-25 有害事象（感染）の要約（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、日本人集団、16 週まで）

Overview of Treatment-Emergent Infections Page 1 of 2
Acute, Placebo-Controlled Period up to Week 16 [redacted]20[redacted]
BARI 2-mg RA PC and BARI 2-mg vs. 4-mg RA Analysis Sets (Studies JADN, JADW, JADX) - Japan Patients PDPM

	PBO (N=63) (PYE=15.4)	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6)	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1)	BARI 2-mg vs. PBO		BARI 2-mg vs. BARI 4-mg	
	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
Patients with >= 1 TEAE	16 (25.4) [103.9]	7 (19.4) [81.7]	14 (35.9) [139.3]	0.7 (0.2,1.8)	0.420	2.2 (0.8,6.2)	0.117
All TEAEs that are:							
Serious by ICH	0	0	0	NA	-	NA	-
All TEAEs that are:							
Severe	0	0	0	NA	-	NA	-
Possibly related to study drug per the investigator	8 (12.7) [52.0]	4 (11.1) [46.7]	11 (28.2) [109.4]	0.8 (0.2,3.0)	0.767	3.1 (0.9,10.5)	0.066
All TEAEs that led to:							
Permanent discontinuation from study drug	0	0	0	NA	-	NA	-
Temporary interruption from study drug	1 (1.6) [6.5]	2 (5.6) [23.4]	6 (15.4) [59.7]	2.8	0.443	2.9 (0.6,15.0) c	0.177

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_2v4_pc0_16_jp.rtf

Overview of Treatment-Emergent Infections Page 2 of 2
Acute, Placebo-Controlled Period up to Week 16 [redacted]20[redacted]
BARI 2-mg RA PC and BARI 2-mg vs. 4-mg RA Analysis Sets (Studies JADN, JADW, JADX) - Japan Patients PDPM

	PBO (N=63) (PYE=15.4)	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6)	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1)	BARI 2-mg vs. PBO		BARI 2-mg vs. BARI 4-mg	
	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
Patients with >= 1:							
TE infections that require anti-microbial treatment	11 (17.5) [71.5]	5 (13.9) [58.4]	7 (17.9) [69.6]	0.7 (0.2,2.2)	0.508	1.3 (0.4,4.4) c	0.630
TE herpes zoster	0	0	0	NA	-	NA	-
TE tuberculosis	0	0	0	NA	-	NA	-
TE viral hepatitis	0	0	0	NA	-	NA	-
TE potential opportunistic infections	0	0	0	NA	-	NA	-

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 2-mg and >=1 in PBO). PBO is denominator for the BARI 2-mg vs PBO comparison. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 4-mg and >=1 in BARI 2-mg). BARI 2-mg is denominator for the BARI 2-mg vs BARI 4-mg comparison.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_2v4_pc0_16_jp.rtf

2.7.4.2.1.5.1.1.3 併合解析（All BARI RA）

併合解析 All BARI RA における有害事象（感染）の要約を全体集団は表 2.7.4.2-26 に、日本人集団は表 2.7.4.2-27 に示す。

全体集団における有害事象（感染）は、併合解析 All BARI RA の第 II 相及び第 III 相試験の合計 3411 例において、48.3%（1648 例）に発現した。重症度はほんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象は 2.6%（87 例）であった。重篤な有害事象は 3.6%（123 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.9%（98 例）に発現した。

日本人集団における有害事象（感染）は併合解析 All BARI RA（510 例）の第 II 相及び第 III 相試験の合計 510 例において、58.0%（296 例）に発現した。重篤な有害事象は 3.5%（18 例）、高度の有害事象は 2.0%（10 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6.9%（35 例）に発現した。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）における重篤な感染の発現率を、解析対象集団ごとに図 2.7.4.2-1 に、投与期間ごとに図 2.7.4.2-2 に示す。バリシチニブの投与期間の継続に伴って重篤な感染の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。バリシチニブでの重篤な感染の発現率（3.2/100 人年）は、公表されている RA 患者の観察研究及び臨床試験での発現率を上回ることはなかった（第 5.3.5.3.3 項、Figure APP2.2.7.4.7.1、Figure APP2.2.7.4.7.2）。

表 2.7.4.2-26 有害事象（感染）の要約（併合解析 All BARI RA、全体集団）

	All BARI RA			All Post-BARI RA		
	Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1) n (%) [EAIR]	Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0) n (%) [EAIR]	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4) n (%) [EAIR]	Phases 1-3 (N1=979) n (%)	Phases 2-3 (N1=926) n (%)	Phase 3 (N1=505) n (%)
Patients with >= 1 TEAE	1656 (47.8) [39.3]	1648 (48.3) [39.1]	1370 (47.9) [39.6]	69 (7.0)	64 (6.9)	36 (7.1)
All TEAEs that are:						
Serious by ICH	123 (3.6) [2.9]	123 (3.6) [2.9]	99 (3.5) [2.9]	17 (1.7)	17 (1.8)	15 (3.0)
All TEAEs that are:						
Severe	87 (2.5) [2.1]	87 (2.6) [2.1]	71 (2.5) [2.1]	14 (1.4)	14 (1.5)	11 (2.2)
Possibly related to study drug per the investigator	694 (20.0) [16.5]	693 (20.3) [16.5]	575 (20.1) [16.6]			
All TEAEs that led to:						
Permanent discontinuation from study drug	98 (2.8) [2.3]	98 (2.9) [2.3]	71 (2.5) [2.1]			
Temporary interruption from study drug	405 (11.7) [9.6]	404 (11.8) [9.6]	353 (12.3) [10.2]			
Patients with >= 1:						
TE infections that require anti-microbial treatment	1182 (34.1) [28.0]	1182 (34.7) [28.1]	1012 (35.4) [29.2]	33 (3.4)	33 (3.6)	22 (4.4)
TE herpes zoster	141 (4.1) [3.3]	140 (4.1) [3.3]	110 (3.8) [3.2]	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)
TE tuberculosis	5 (0.1) [0.1]	5 (0.1) [0.1]	5 (0.2) [0.1]	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)
TE viral hepatitis	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
TE potential opportunistic infections	12 (0.3) [0.3]	12 (0.4) [0.3]	10 (0.3) [0.3]	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.6)

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; n = number of patients in the specified category; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group). JADB is the Phase 1 study.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovteanasmq_allra.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_allra.rtf

表 2.7.4.2-27 有害事象（感染）の要約（併合解析 All BARI RA、日本人集団）

	All BARI RA		All Post-BARI RA	
	Phases 2-3 (N=510) (PYE=534.0) n (%) [EAIR]	Phase 3 (N=367) (PYE=391.2) n (%) [EAIR]	Phases 2-3 (N1=196) n (%)	Phase 3 (N1=54) n (%)
Patients with >= 1 TEAE	296 (58.0) [55.4]	194 (52.9) [49.6]	16 (8.2)	3 (5.6)
All TEAEs that are:				
Serious by ICH	18 (3.5) [3.4]	12 (3.3) [3.1]	2 (1.0)	0
All TEAEs that are:				
Severe	10 (2.0) [1.9]	7 (1.9) [1.8]	2 (1.0)	0
Possibly related to study drug per the investigator	203 (39.8) [38.0]	122 (33.2) [31.2]		
All TEAEs that led to:				
Permanent discontinuation from study drug	35 (6.9) [6.6]	19 (5.2) [4.9]		
Temporary interruption from study drug	93 (18.2) [17.4]	61 (16.6) [15.6]		
TE infections that require anti-microbial treatment	213 (41.8) [39.9]	144 (39.2) [36.8]	10 (5.1)	2 (3.7)
TE herpes zoster	36 (7.1) [6.7]	25 (6.8) [6.4]	2 (1.0)	1 (1.9)
TE tuberculosis	0	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0	0
TE potential opportunistic infections	5 (1.0) [0.9]	3 (0.8) [0.8]	1 (0.5)	0

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; n = number of patients in the specified category; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group).
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovteanasmq_allra.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovteinf_allra_jp.rtf

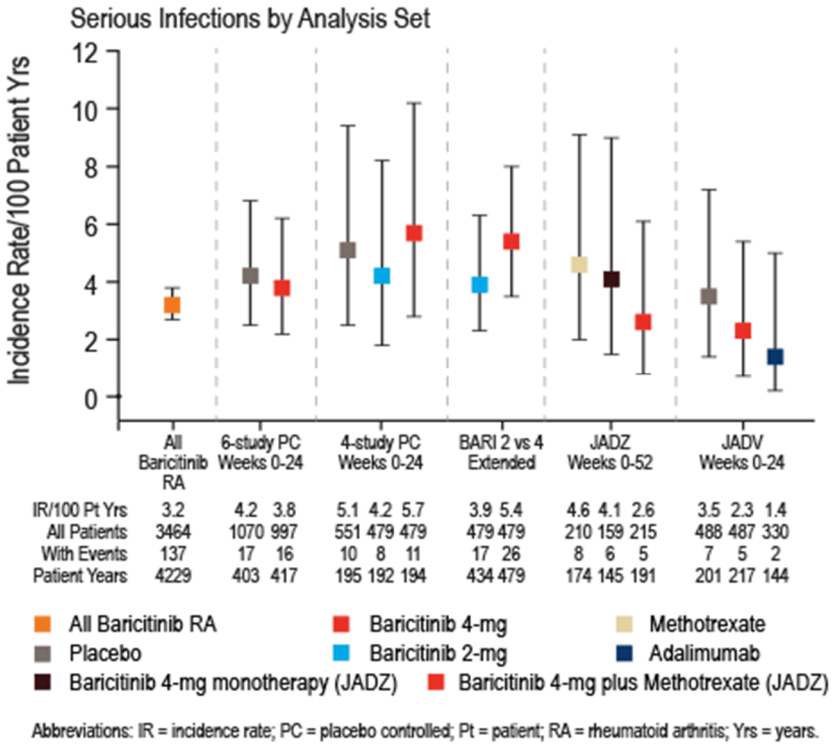


図 2.7.4.2-1　解析対象集団ごとの感染（重篤な有害事象）の発現率及び 95%信頼区間
（併合解析 All BARI RA、全体集団）

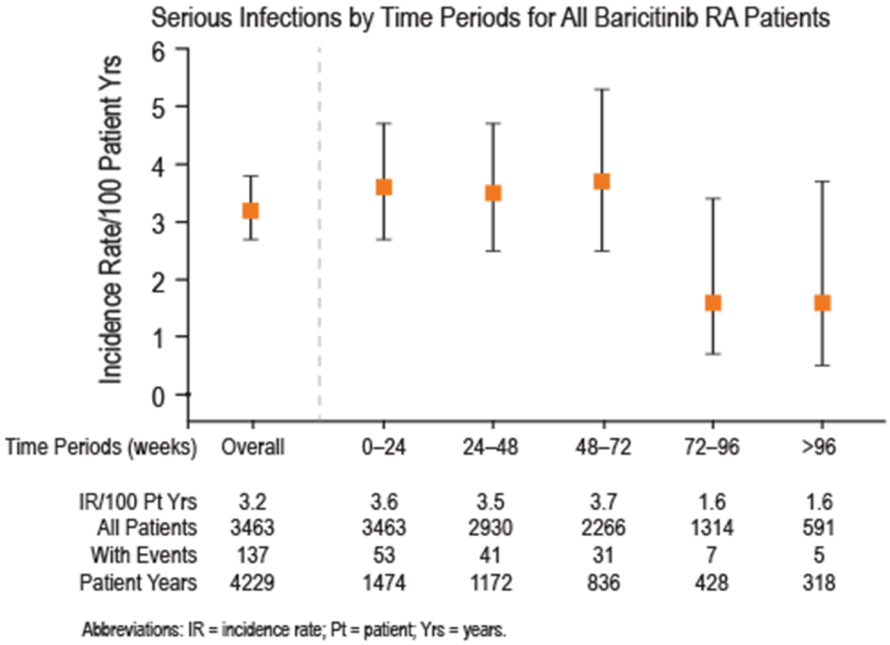


図 2.7.4.2-2　投与期間ごとの感染（重篤な有害事象）の発現率及び 95%信頼区間
（併合解析 All BARI RA、全体集団）

2.7.4.2.1.5.1.2 帯状疱疹

帯状疱疹の評価には、イーライリリー・アンド・カンパニーが事前に定めた MedDRA 基本語を用いた。検索用語の詳細を表 2.7.4.7-30 に示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC におけるバリシチニブ 4 mg 投与群の帯状疱疹の発現割合は 1.8%（18/997 例）であり、プラセボ投与群の発現割合 0.4%（4/1070 例）と比較し高かった。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA におけるバリシチニブ 4 mg 投与群の発現割合は 2.1%（10/479 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群は 1.3%（6/479 例）だった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.32、Table APP2.2.7.4.33）。

併合解析 BARI 4-mg RA PC と併合解析 All BARI RA の帯状疱疹の全体集団の要約を表 2.7.4.2-28 に、日本人集団の要約を表 2.7.4.2-29 に示す。

併合解析 All BARI RA（第 I 相、第 II 相及び第 III 試験）（3464 例）において合計 141 例の帯状疱疹が報告され、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。複雑性、播種性の症例は 5 例のみで、2 例は顔面神経麻痺を発現し 3 例は皮膚分節の症状から播種性帯状疱疹とみなした。内臓播種の症例は報告されなかった。141 例のうち 36 例（25.5%）が日本からの報告であり、重症度はほぼ軽度又は中等度であった。

追跡調査期間を評価に加えた併合解析 All BARI RA（3464 例）では、追跡調査期間に発現した 2 例を含む計 143 例に帯状疱疹が報告された。併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、日本人集団と全体集団の被験者数（それぞれ、510 例、3464 例）を考慮すると日本人集団での発現割合は高く、帯状疱疹の曝露期間で補正した発現率（exposure adjusted incidence rate：EAIR）は全体集団で 3.4/100 人年（図 2.7.4.2-3）、日本人集団で 6.8/100 人年であった（表 2.7.4.7-29）。

類薬における第 III 相臨床試験での報告では、アジア人の帯状疱疹発現率は 7.7/100 人年（うち、日本/韓国では 9.2/100 人年）と、欧米人での発現率 2.7～3.7/100 人年と比較して 2 倍以上高く（Winthrop et al. 2014）、本剤でも同様の傾向が見られた。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）について投与期間に伴う発現率の推移を評価した（図 2.7.4.2-4）。帯状疱疹の発現率は投与 72 週後以降低下した。バリシチニブ投与期間の延長に伴って、帯状疱疹の発現率が増加する傾向は見られなかった。

表 2.7.4.2-28 帯状疱疹を発現した被験者の要約（併合解析 BARI 4mg RA PC 及び併合解析 All BARI RA、全体集団）

	BARI 4-mg RA PC Analysis Set 0-24 Weeks		All BARI RA
	PBO (N=4) n (%)	BARI 4-mg (N=18) n (%)	Phase 1-3 (N=141) n (%)
Age group			
<50 yrs	1 (25.0)	3 (16.7)	31 (22.0)
>=50 and <65 yrs	2 (50.0)	9 (50.0)	75 (53.2)
>=65 yrs	1 (25.0)	6 (33.3)	35 (24.8)
Prior herpes zoster	0 (0.0)	2 (11.1)	7 (5.0)
Prior vaccination (herpes zoster) (a)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
Concomitant corticosteroid use			
Any dose	4 (100)	9 (50.0)	62 (44.0)
<5 mg per day	1 (25.0)	4 (22.2)	19 (13.5)
>=5 mg and <10 mg per day	1 (25.0)	4 (22.2)	33 (23.4)
>=10 mg per day	2 (50.0)	1 (5.6)	10 (7.1)
SAE serious by ICH	1 (25.0)	3 (16.7)	21 (14.9)
Maximum severity			
Mild	2 (50.0)	4 (22.2)	52 (36.9)
Moderate	2 (50.0)	13 (72.2)	80 (56.7)
Severe	0 (0.0)	1 (5.6)	9 (6.4)
Recovered or resolved	4 (100)	12 (66.7)	114 (80.9)

Abbreviations: ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients with treatment-emergent herpes zoster; n = number of patients in the specific category; SAE=Serious Adverse Event.
a. Denominator adjusted because data is specific to Phase 3 studies: N=4 (PBO), N=17 (BARI 4-mg), N=110 (All BARI RA).

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submissions/programs_nonsdd/t_tehz_cases_char.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submissions/data/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submissions/programs_nonsdd/tfl_output/t_tehz_cases_char.rtf

表 2.7.4.2-29 帯状疱疹を発現した被験者の要約（併合解析 BARI 4mg RA PC 及び併合解析 All BARI RA、日本人集団）

	BARI 4-mg RA PC Analysis Set 0-24 Weeks		All BARI RA
	PBO (N=0) n (%)	BARI 4-mg (N=4) n (%)	Phase 1-3 (N=36) n (%)
Age group			
<50 yrs	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.2)
>=50 and <65 yrs	0 (0.0)	2 (50.0)	19 (52.8)
>=65 yrs	0 (0.0)	2 (50.0)	9 (25.0)
Prior herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
Prior vaccination (herpes zoster) (a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Concomitant corticosteroid use			
Any dose	0 (0.0)	4 (100)	18 (50.0)
<5 mg per day	0 (0.0)	3 (75.0)	11 (30.6)
>=5 mg and <10 mg per day	0 (0.0)	1 (25.0)	6 (16.7)
>=10 mg per day	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
SAE serious by ICH	0 (0.0)	1 (25.0)	8 (22.2)
Maximum severity			
Mild	0 (0.0)	1 (25.0)	21 (58.3)
Moderate	0 (0.0)	3 (75.0)	13 (36.1)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
Recovered or resolved	0 (0.0)	2 (50.0)	24 (66.7)

Abbreviations: ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients with treatment-emergent herpes zoster; n = number of patients in the specific category; SAE=Serious Adverse Event.
a. Denominator adjusted because data is specific to Phase 3 studies: N=0 (PBO), N=4 (BARI 4-mg), N=25 (All BARI RA).

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submissions/programs_nonsdd/t_tehz_cases_char_jp.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submissions/data/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submissions/programs_nonsdd/tfl_output/t_tehz_cases_char_jp.rtf

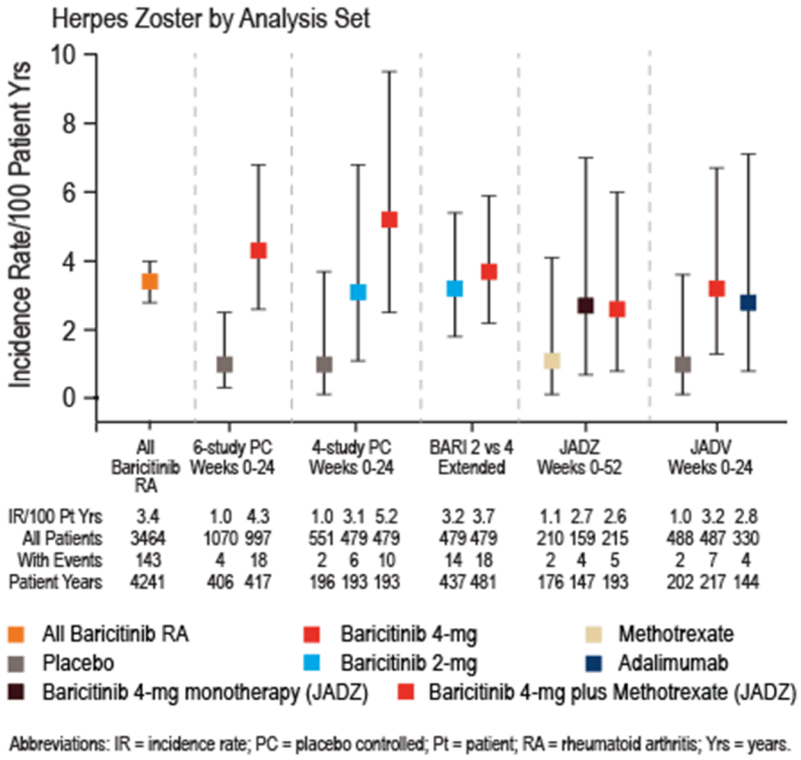


図 2.7.4.2-3　解析対象集団ごとの帯状疱疹の発現率と 95%信頼区間

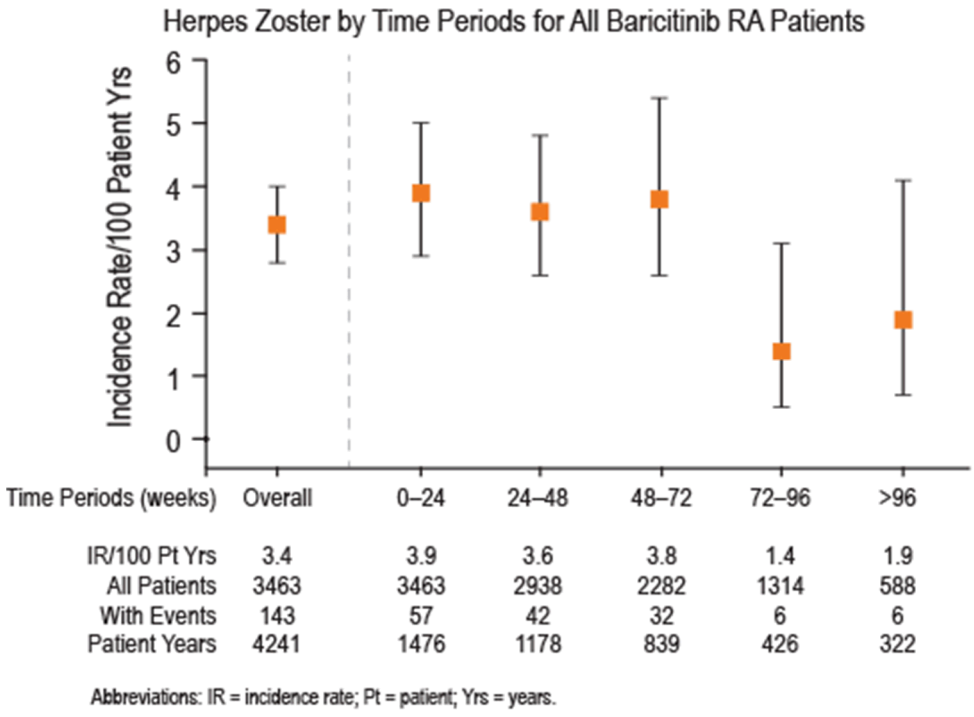


図 2.7.4.2-4　投与期間ごとの帯状疱疹の発現率及び 95%信頼区間

2.7.4.2.1.5.1.2.1　日本人被験者での帯状疱疹の発現割合に関する考察

JADZ 試験（52 週間まで）の帯状疱疹の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群（全体集団：2.5%、日本人集団：10.3%）及びバリシチニブ 4 mg 投与 + MTX 併用投与群

（2.3%、7.7%）ともに、全体集団と比べ日本人集団で高かった。また、MTX 単独投与群においても全体集団（1.0%）と比べ日本人集団（5.6%）で高かった。

JADV 試験（52 週間まで）の帯状疱疹の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群で、全体集団（2.3%）と比べ日本人集団（5.4%）で高かった。また、ADA 投与群においても全体集団（1.5%）と比べ日本人集団（3.2%）で高かった。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、帯状疱疹の発現率（EAIR）は、全体集団の 3.4/100 人年と比べ日本人集団の 6.8/100 人年は高かった。

いずれの集団、いずれの投与群においても、報告された帯状疱疹の重症度の大多数が軽度又は中等度であり、プロトコール規定による治験薬投与中止後に大多数の被験者は回復した。

類薬（JAK 阻害剤）の第 III 相臨床試験からの報告では、欧米人での発現率 2.7～3.7/100 人年と比較してアジア人の帯状疱疹発現率は 7.7/100 人年（うち、日本/韓国では 9.2/100 人年）で 2 倍以上高かった（Winthrop et al. 2014）。

バリシチニブの帯状疱疹の発現率は外国人に比べ日本人で高い傾向があったものの MTX 投与及び ADA 投与でも外国人に比べ日本人で高く、類薬（JAK 阻害剤）でも欧米人に比べアジア人で帯状疱疹の発現率が高い傾向がみられた。したがって、本試験において外国人と比較して日本人においてより帯状疱疹の発現率が高かったが、類薬と比較して本剤に特異的な発現傾向ではないと考えられた。

2.7.4.2.1.5.1.3 結核

第 III 相臨床試験では、活動性結核又は適切に治療されていない潜在性結核が認められた被験者は、組み入れから除外された。

結核の評価には、イーライリリー・アンド・カンパニーが事前に定めた MedDRA 基本語を用いた。検索用語の詳細を表 2.7.4.7-31 に示す。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、3464 例中 7 例に結核感染が報告され、いずれもバリシチニブ 4 mg 投与群で認められた。ADA 投与例では JADV 試験において 1 例（メディカルレビューにより例数が 2 例から 1 例になった）が認められた。報告された計 8 例のうち、2 例は無作為化対照試験期間中で発現し、他の 6 例は、レスキュー治療開始後又は長期継続投与試験である JADY 試験に参加後に発現が見られた。バリシチニブ 4 mg 以上の投与を 1 日 1 回受けた RA 患者における結核の EAIR は 0.20 事象/100 人年であり、All BARI RA の解析対象集団における結核の EAIR は 0.17 事象/100 人年であった。ADA を投与された被験者での結核の EAIR は 0.36 事象/100 人年であった。

結核を発現した症例の一覧を表 2.7.4.7-37 に示す。症例レビューの結果、バリシチニブを投与された 7 症例はいずれも結核の発現割合の高い地域（ロシア、韓国、インド、南アフリカ等）からの報告であった。全例が cDMARD を併用しており、4 例はコルチコステロイドを併用していた。第 III 相試験において、ベースラインで潜伏性結核が疑われ、規定であるバリシチニブ投与前の潜在性結核治療及びバリシチニブ投与開始後に残りの潜在性結核治療を受けていた 1 例に喀痰検査で陽性が認められた。しかし、本事象は、

潜伏性結核の再活性化であるか、ベースラインから存在した潜伏性結核の治療が不十分であったのかは不明であった。JADW 試験から JADY 試験へ組み入れられた被験者に結核の報告はなかった。このことから、複数の生物学的製剤の使用歴に関連した免疫抑制の状態はバリシチニブ投与症例の結核のリスクを上昇させない可能性が示唆された。結核の発現率の高い地域でのバリシチニブ投与 RA 患者における結核の発現率及び臨床所見は、これらの地域における RA 患者での結核の背景有病率及び臨床所見と一致した（表 2.7.4.7-38）。結核の発現率の高い地域からの報告とは対照的に、ヨーロッパや北アメリカ、日本からのバリシチニブ投与患者における結核の報告例はなかった。

2.7.4.2.1.5.1.4 日和見感染

日和見感染の評価には、イーライリリー・アンド・カンパニーが事前に定めた検索用語を用いた。検索用語詳細は表 2.7.4.7-32 に示す。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、日和見感染の可能性のある事象が 10 例に同定された［メディカルレビューにより例数が 16 例（表 2.7.4.7-28）から 10 例になった。］。内訳は、食道カンジダ症 5 例、ニューモシスチス肺炎（3 例）、コクシジオイデスによる創傷感染（1 例）、血中β-D-グルカン増加（1 例）であった。

すべての日和見感染疑い例をレビューし、報告された感染を明らかにし、他の素因の有無を評価した。

食道カンジダ症の 5 症例をレビューした結果、2 例は食道カンジダ症として確定されなかった。3 例は併存疾患又は併用薬を伴っており、重症度は軽度であった。いずれの症例もバリシチニブに関連した日和見感染であるとは考えられなかった。

ニューモシスチス肺炎の 3 例はいずれも日本人女性の報告であった。いずれも無症候性か軽度の症状のみであり、肺の CT 画像及びβ-D-グルカンの軽度の上昇によって診断されていた。これらの診断結果は、痰の顕微鏡検査、気管支肺胞洗浄液（BAL）、又は生検などのより厳格な診断方法による確認はされなかった。1 例は、JADN 試験でプラセボ投与後バリシチニブ 4 mg 投与に切り替えられ、その 8 週間後にβ-D-グルカンの上昇を発現した。CT 画像検査にて軽度のスリガラス状陰影を認めた。症状は改善したが、被験者はバリシチニブの投与を中止した。1 例は JADN 試験でバリシチニブ 2 mg を 12 週間投与後バリシチニブ 8 mg 投与に切り替えられた。その 5 週間後にリンパ球減少により投与中止し、PCR 検査の結果、痰にニューモシスチィス陽性が認められた。もう 1 例は JADZ 試験でバリシチニブ 4 mg + MTX 投与 14 週後に腎盂炎を発現、投与を中止した。CT 画像検査の結果、肺炎が診断された。いずれも治験担当医師の判断では治験薬との因果関係は否定されなかった。

日本リウマチ学会の bDMARD での使用ガイドライン（2008）（日本リウマチ学会 2008）及びトファシチニブ薬の使用ガイドライン（2014）（日本リウマチ学会 2014）において、使用対象患者としてβ-D-グルカンが陰性であることが推奨されている。したがって、バリシチニブの臨床試験において日本でのみ定期的なβ-D-グルカンの検査が実施されており、このことが、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が日本においてのみ認め

られた要因の一つとなった可能性が考えられた。3 症例をレビューした結果、いずれの症例にも併用薬や合併症が認められ臨床経過にはウイルス感染を含む他の様々な病因との一致が認められたことから、これらの事象をバリシチニブ投与に帰結することは困難であった。

重度の免疫不全の患者にみられるその他の種類の日和見感染は、バリシチニブの臨床試験で報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.1.5 ウイルスの再活性化

第 III 相臨床試験では、活動性 B 型肝炎ウイルスに感染している被験者は除外された。スクリーニング期間に HBV 検査を中央検査機関で行い、次に定義するように陽性であった被験者は不適格となった。

a. B 型肝炎表面抗原（HBsAg）が陽性、又は

b. B 型肝炎コア抗体（HBcAb）が陽性であるが、B 型肝炎表面抗体（HBsAb）が陰性、又は

c. 一部の実施国では、HBsAb 陽性及び HBV デオキシリボ核酸（DNA）陽性

日本の場合、

a. HBsAg が陽性、又は

b. HBcAb が陽性及び／又は HBsAb が陽性で、かつ HBV DNA が陽性。

スクリーニング期間中に HBV 抗体検査が陽性であった被験者に対しての HBV DNA テストが、日本の治験実施施設で実施された。同様のモニタリングは、免疫調整剤による治療環境下における B 型肝炎のモニタリングと管理に関するガイドラインの改訂（JSH 2014）に伴って、HBV DNA モニタリングを必要とする治験実施計画書補遺を介して世界的に開始された。ベースラインで HBcAb 及び HBsAb が陽性であった患者の大多数はアジアで報告され、これは HBV の疫学と一致していた。

中央測定により HBV DNA が検出された被験者の測定結果の一覧と症例詳細をそれぞれ、第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.36 及び Table APP2.2.7.4.37、表 2.7.4.7-39 に示す。

スクリーニング時点で、3 例の被験者で HBV DNA が検出されたが、定量下限未満（<29 IU/mL）であった。第 III 相比較対照 4 試験において、HBV DNA を中央測定されたバリシチニブ投与 227 例のうち 16 例で検出限界を上回る HBV DNA が検出された。また、JADV 試験においてバリシチニブレスキュー治療を受けた 1 例に検出限界を上回る HBV DNA が検出されたが、ADA 投与時から HBV DNA が検出されていた。ほとんどの被験者は一回の検出であった。臨床的に明らかな B 型肝炎の再活性化を呈した症例はなかった。

HBV DNA が検出されたバリシチニブ投与 16 例中 3 例が定量下限（<29 IU/mL）以上の値（31 IU/ml、36 IU/ml、257 IU/mL）を示した。この 3 例は抗ウイルス剤による治療を受けた。1 例のみが明らかに定量下限を上回る高値（257 IU/mL）を示した。この症例は、3 種類の cDMARD による基礎治療を受けており、スクリーニング検査で、HBsAb、HBcAb ともに陽性であった。JADX でプラセボに割付けられたのち、JADY 試験でバリ

シチニブ 4 mg を 328 日間投与後に HBV-DNA が検出されたが、定量下限未満であり、トランスアミナーゼの上昇も見られなかった。約 2 か月後の再検査により、HBV DNA は 257 IU/mL であったが、トランスアミナーゼの変化は伴わなかった。抗ウイルス剤の治療が開始され、バリシチニブの投与は中止された。治験担当医師の判断では本事象と治験薬との因果関係は否定されなかった。

他のウイルス再活性化の事象が、バリシチニブを投与された被験者 2 例に、有害事象として報告された。

1 例は、サイトメガロウイルス（CMV）感染の 4[redacted]歳の女性である。この被験者は、事象発現時、JADV 試験で 365 日間のバリシチニブ 4 mg 投与を受け、JADY 試験で継続し 346 日の投与を受けていた。併用薬として、MTX とプレドニゾンを使用していた。発熱とトランスアミナーゼ及び LDH の上昇を発現し、PCR の結果により CMV の診断がなされた。バリシチニブは投与中断も投与中止もされなかった。被験者は回復した。

もう 1 例は、JADV 試験におけるエプスタイン・バーウイルス（EBV）感染の 6[redacted]歳の日本人男性である。併用薬として、イソニアジド、ピリドキサール、MTX、ロキソプロフェン、プレドニゾロンを使用していた。被験者は肝疾患や胆嚢炎の既往は無かったが、アルコールの飲用は報告していた。20 週時に ALT の軽度の上昇が認められた。バリシチニブ 4 mg 投与開始 141 日後に EBV 感染が報告された。事象は、軽度であり回復した。被験者は治験を完了し、長期継続投与試験である JADY 試験への参加を選択した。治験担当医師の判断では治験薬との因果関係は否定されなかった。

HBV 感染に関しては、定量下限を明らかに上回る HBV DNA が 1 例で非対照試験 JADY において検出されたが、本被験者は 3 種類の cDMARD による基礎治療を受けており、肝炎の臨床所見は伴わなかった。同様に、CMV 感染 及び EBV 感染は各 1 例に報告されトランスアミナーゼの上昇を伴っていたが、EBV は診断の客観的根拠が不明とされ CMV は非対照試験での発現であった。報告例数や背景情報の限界から、CMV、EBV 及び HBV の再活性化とバリシチニブ投与との関連を結論付けるのは困難であった。

2.7.4.2.1.5.1.6 まとめ及び考察

- 感染を発現した割合が、プラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与群では高かった。帯状疱疹、単純ヘルペス、上気道感染はバリシチニブ投与群での報告が多く、バリシチニブ投与と関連すると考えられた。大多数の重症度は軽度又は中等度であった。
- 重篤な感染症の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群とバリシチニブ 2 mg 投与群の間で差はなかった。
- バリシチニブ投与期間の延長に伴って、重篤な感染症の発現率が増加する傾向は見られなかった。
- 帯状疱疹の発現割合がプラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与では高かった。大多数の重症度は軽度又は中等度であった。長期投与時において帯状疱疹の発現率は上昇しなかった。
- 併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、帯状疱疹の EAIR

は全体集団で 3.4/100 人年、日本人集団で 6.8/100 人年であった。欧米人と比較して 2 倍程度と類薬と同様の傾向が見られた（Winthrop et al. 2014）。

- 日和見感染の可能性がある食道カンジダ症やニューモシスチス肺炎が報告されたが、バリシチニブ投与と関連のある日和見感染として確定された事象はなかった。
- 結核の発現リスク（潜在性結核の再活性化又は新規結核感染）の増加を示す結果は得られなかった。報告された結核の地理的な分布は、結核の高発現率の地域と一致しており、これらの地域における RA 患者での結核の背景有病率と差はなかった。
- 第 III 相試験のバリシチニブ投与中に HBV DNA が 16 例に検出されたが、大多数で一過性であり、HBV の流行地域での報告だった。臨床的に明らかな B 型肝炎の再活性化を呈した症例はなかった。

2.7.4.2.1.5.2 悪性腫瘍

慢性的な炎症は悪性腫瘍のリスクを高めることが報告されている（Grivennikov et al. 2010、Sansone and Bromberg 2011、Franks and Slansky 2012）。RA は慢性炎症の一つであり、癌のリスクを増加させる可能性がある。いくつかの報告は、RA がリンパ系及び骨髄性の悪性腫瘍、骨髄腫、及び腎臓、鼻咽頭、甲状腺、肺の固形癌のリスクを増大させることを示唆している（Ekstrom et al. 2003、Chen et al. 2011、Lin et al. 2015）。また、免疫抑制剤の使用は、その免疫系への作用から悪性腫瘍の発現に対するリスクファクターとなり得ることが仮説として示されているが、その結果は賛否が混在している（Mercer et al. 2015、Michaud et al. 2014）。

バリシチニブの非臨床試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験、in vitro 染色体異常試験、及びラットを用いた in vivo 小核試験において、遺伝毒性を示さなかった（第 2.6.6 項）。また、ラットを用いた 2 年間がん原性試験及び rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月がん原性試験において、腫瘍性変化を示さなかった（第 2.6.6 項）。

本項では、バリシチニブの臨床試験における悪性腫瘍の発現を評価した。

2.7.4.2.1.5.2.1 評価方法

本項における「悪性腫瘍」は MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries; SMQ）の悪性腫瘍（SMQ20000194）を用いて評価した。さらに NMSC（non-melanoma skin cancers；黒色腫以外の皮膚癌）を除く悪性腫瘍と NMSC に分類して評価した。NMSC は以下のように定義した。

黒色腫以外の皮膚癌［non-melanoma skin cancers（NMSC）］

- 皮膚有棘細胞癌 （Squamous cell carcinoma of skin）
- ボーエン病（Bowen’s disease）
- 基底細胞癌（Basal cell carcinoma）
- 基底扁平上皮癌（Basosquamous carcinoma）
- 皮膚基底有棘細胞癌（Basosquamous carcinoma of skin）
- 扁平上皮癌（Squamous cell carcinoma）
- ケラトアカントーマ（Keratoacanthoma）

なお、本項では悪性腫瘍に関係する可能性があるリンパ増殖性疾患についても記載する。

2.7.4.2.1.5.2.2 NMSC 以外の悪性腫瘍

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を含む）（3464 例）において NMSC 以外の悪性腫瘍は 31 例（0.9%）に発現した。EAIR は 0.72/100 人年であった（図 2.7.4.2-5、図 2.7.4.2-6）。2 例以上に発現した悪性腫瘍は浸潤性乳管癌 3 例、結腸腺癌 2 例、乳癌 2 例、腎明細胞癌 2 例及び肺の悪性新生物 2 例であり、その他の悪性腫瘍はすべて各 1 例であった。すべての NMSC 以外の悪性腫瘍の発現例の一覧を表 2.7.4.7-40 に示した。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を含む）の日本人集団（510 例）において NMSC 以外の悪性腫瘍は 7 例（1.4%）に発現した。EAIR は 1.27/100 人年であった（表 2.7.4.7-41）。発現した悪性腫瘍（発現した被験者の割合）は子宮頚癌 1 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、リンパ腫、悪性線維性組織球腫、直腸癌、腫瘤（後日、軟骨肉腫と診断された）各 1 例であった。

投与群別 NMSC 以外の悪性腫瘍の発現例数及び発現部位の要約を表 2.7.4.2-30 に示した。NMSC 以外の悪性腫瘍を 1 件以上発現した被験者の割合はバリシチニブ 2 mg 投与群 1.04%（5/479 例）、4 mg 以上投与群 0.93%（14/1508 例）、レスキュー治療又は切り替え後に 4 mg を投与された被験者 1.08%（12/1424 例）であり、同程度であった。プラセボ投与群及び MTX 単独投与群での発現割合はそれぞれ 0.18%（2/1070 例）、0.48%（1/210 例）とバリシチニブ投与群よりも低かったが、バリシチニブ投与群と比べ両投与群の投与期間も短かった。

バリシチニブを投与された全被験者で認められた NMSC 以外の悪性腫瘍の発現時期及び EAIR を表 2.7.4.2-31 に示す。バリシチニブの投与開始から治験担当医師により報告されるまでの期間を発現までの期間とし、悪性腫瘍の発現例を 24 週間ごとに示した。

NMSC 以外の悪性腫瘍の発現リスクが、バリシチニブの投与継続に伴い増加するという根拠は得られなかった。

バリシチニブの投与開始から治験担当医師により報告されるまでの期間を悪性腫瘍発現までの期間とし、バリシチニブを投与された全被験者で認められた NMSC 以外の悪性腫瘍の、バリシチニブ投与開始から 24 週間ごとの EAIR 及び 95%信頼区間を図 2.7.4.2-5 に解析集団ごとの EAIR 及び 95%信頼区間を図 2.7.4.2-6 に示した。期間ごとの発現率に顕著な違いは見られなかった。

バリシチニブの投与を受けた後いずれかの時期に NMSC 以外の悪性腫瘍を発現した 31 例を精査したところ 7 例はバリシチニブの投与を受ける以前に悪性腫瘍の症状を持っていたか持っていた可能性が非常に高いか、あるいはバリシチニブ投与開始後 60 日以内に発現した腫瘍の発現であった。これらの被験者の腫瘍の発現とバリシチニブ投与の関連性は低いと判断した。

また、NMSC 以外の悪性腫瘍を発現した 31 例中 4 例は悪性腫瘍の既往歴があった。

表 2.7.4.2-30 投与群別 NMSC 以外の悪性腫瘍の発現例数及び腫瘍部位別の要約
（JADC、JADN、JADZ、JADV、JADX、JADW、JADA、及び JADY 試験）

	Patient Population						
Site	In Screening	PBO N = 1,070 (PYE = 393.8)[a]	MTX mono N = 210 (PYE = 171.5)[a]	ADA N = 330 (PYE = 275.9)[a]	BARI 2-mg N = 479 (PYE = 730.0)[b]	BARI ≥4-mg N = 1508 (PYE = 2050.3)[c]	BARI ≥4-mg after S/R N = 1424 (PYE = 1429.8)[d]
Adrenal						1	
Breast		1			1	4	
Bone/cartilage							1
ENT							1
Gallbladder						1	
GI			1			2	2
GYN		1			1	1	1
Kidney					1	2	
Lymphoma							3
Lung					1	2	1
Pancreas							1
Prostate							1
Skin/Soft Tissue						1	1
Thyroid	1				1		
Total n (%)[e]	1	2 (0.18%)	1 (0.48%)	0	5 (1.04%)	14 (0.93%)	12 (1.08%)

JADV – t_pat_scrf.rtf – thyroid cancer
Abbreviations: N = number of patients; PYE = patient years of exposure; ENT = ears, nose, and throat; GI = gastrointestinal; GYN = gynecological; S/R = switch or rescue
a Number of patients assigned by randomization to this treatment group censored at rescue or switch.
b Number of patients assigned by randomization to this treatment group not censored at rescue or switch.
c Number of patients assigned by randomization to 4-mg, 7-mg, 8-mg, or 10-mg not censored at rescue or switch.
d Number of patients switched or rescued to BARI 4-mg from PBO, ADA or MTX monotherapy in JADZ, JADV, JADX, JADW, JADY and patients switched to BARI 4-mg, 7-mg, 8-mg, or 10-mg from PBO or BARI 1-mg in JADC, JADA, JADN.
e Percent of patients in that dose category.

表 2.7.4.2-31 発現時期別の NMSC 以外の悪性腫瘍の発現例数の要約

Time Interval (PYE)	Patient Population		
	BARI 2-mg N = 479a n (EAIR)	BARI ≥4-mg N = 1508a n (EAIR)	BARI ≥4-mg after S/R N = 1424b n (EAIR)
Week 0 to Week 24 (1482.4)(0 – 168 days)	1 (0.1)	4 (0.3)	2 (0.1)
Week 24 to Week 48 (1191.8)	0 (0)	4 (0.3)	4 (0.3)
Week 48 to Week 72 (857.7)	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.6)
Week 72 to Week 96 (441.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
>Week 96 (330.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0)

Abbreviations: N = number of patients; PYE = patient years of exposure; n = number of patients with non-NMSC event from start of baricitinib in a given time interval; S/R = switch or rescue

a Number of patients assigned by randomization to this treatment group.

b Number of patients switched or rescued to BARI 4-mg from placebo, adalimumab, or methotrexate monotherapy in Studies JADZ, JADV, JADW, JADX, and JADY and patients switched to BARI 4-mg, 7-mg, 8-mg, or 10-mg from placebo in Studies JADC, JADA, and JADN.

c Number of RA patients receiving baricitinib with non-NMSC event per time interval (EAIR)

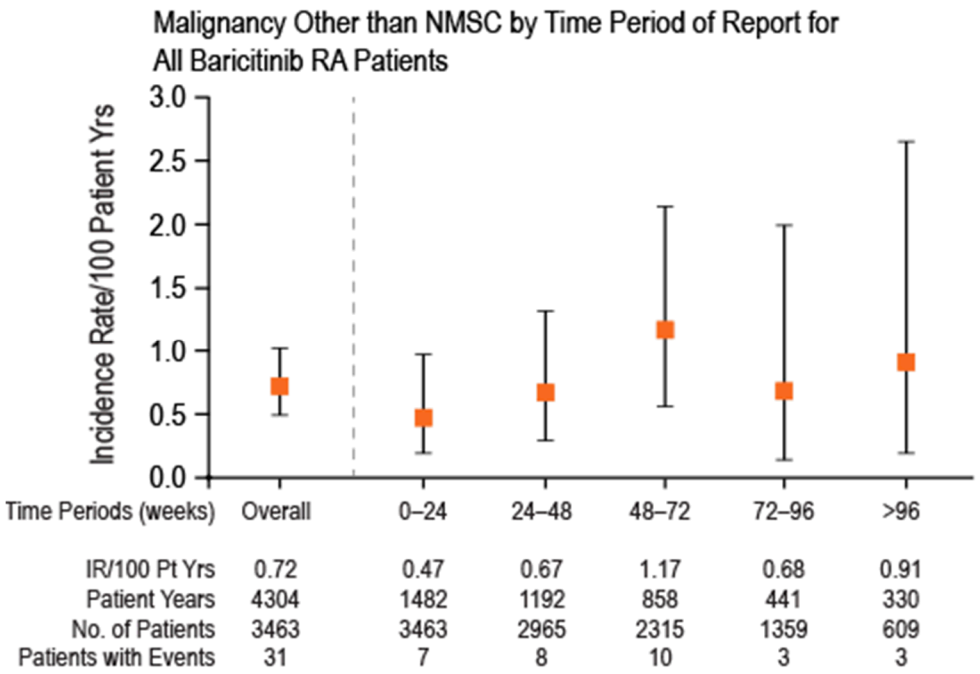


図 2.7.4.2-5 期間ごとの NMSC 以外の悪性腫瘍の発現割合（EAIR）及び 95%信頼区間

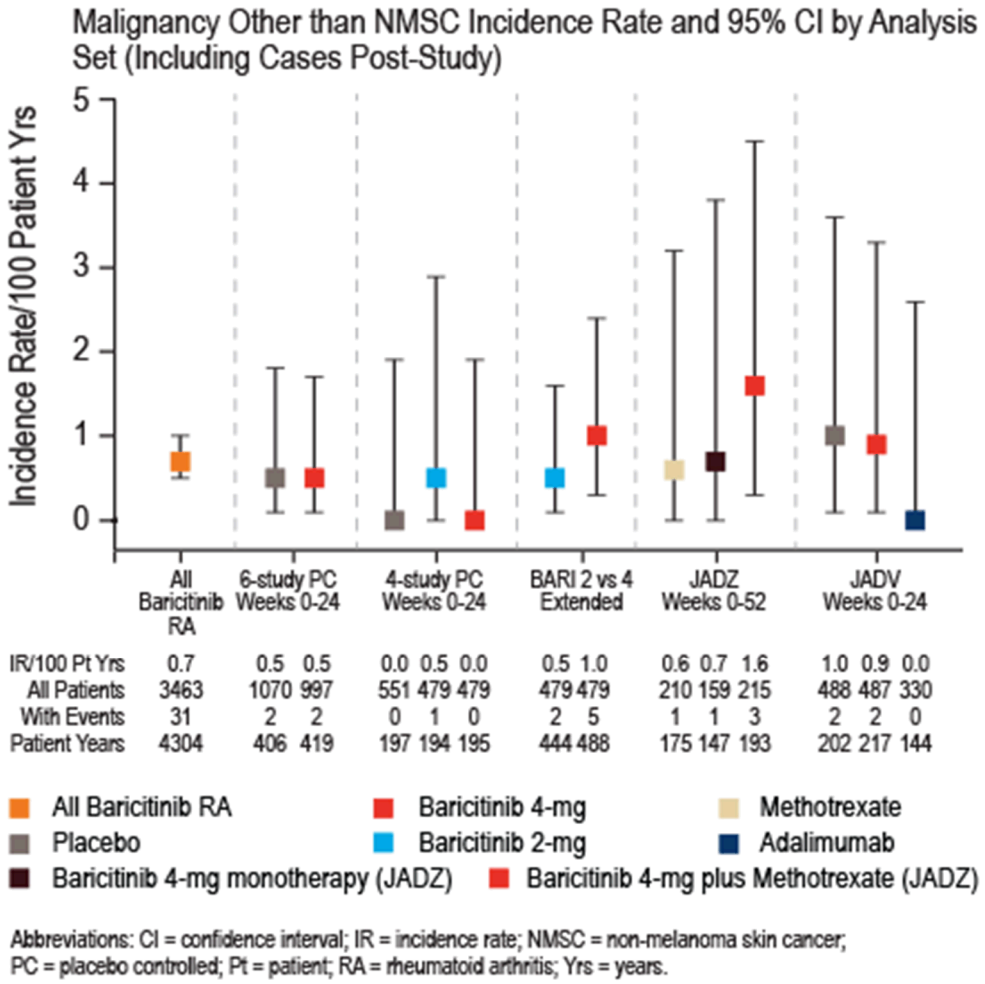


図 2.7.4.2-6 解析集団ごとの NMSC 以外の悪性腫瘍の発現割合（EAIR）及び 95%信頼区間

2.7.4.2.1.5.2.3 NMSC

併合解析 All BARI RA（3464 例）（追跡調査期間を含む）において NMSC は 17 例（0.5%）に発現した。EAIR は 0.4/100 人年であった。3 例以上に発現した NMSC は基底細胞癌 10 例、扁平上皮癌 5 例であった。

日本人集団（510 例）で発現した NMSC はボーエン病の 1 例のみであった。すべての NMSC の発現例の一覧を表 2.7.4.7-42 に示した。

バリシチニブの投与開始から NMSC 発現までの期間で、併合解析 All BARI RA で認められた NMSC の EAIR 及び 95%信頼区間をバリシチニブ投与開始から 24 週間ごとに図 2.7.4.2-7 に示した。

期間ごとの発現率に顕著な違いは見られなかった。

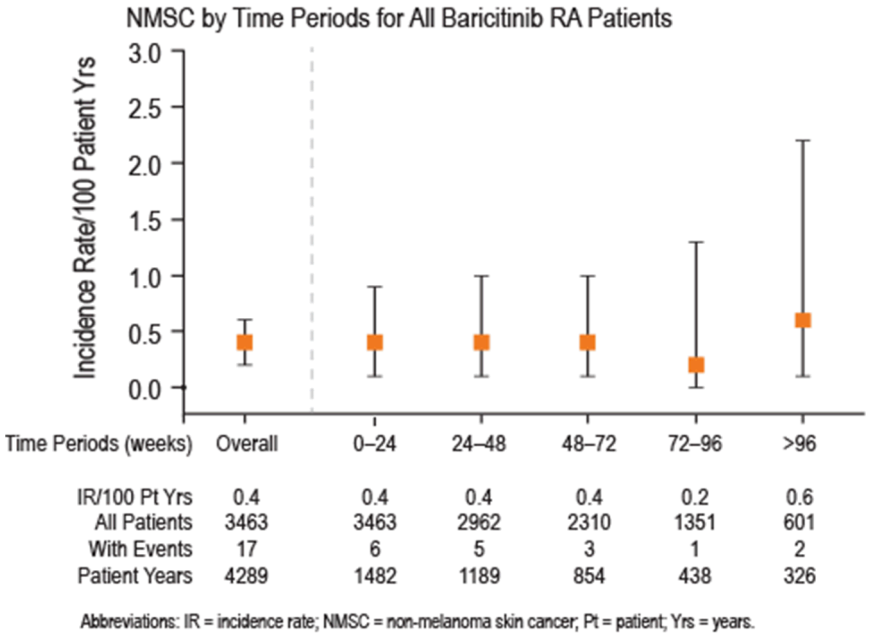


図 2.7.4.2-7 NMSC の曝露量で調整した発現率（EAIR）及び 95%信頼区間

2.7.4.2.1.5.2.4 リンパ増殖性障害

今回の申請資料とした全臨床試験の中でリンパ増殖性疾患が 3 例で報告された。1 例（JADV-[redacted]）は ADA 投与 2 週間後に発現した。治験薬を投与中止し無治療で回復した。1 例（JADV-[redacted]）の症状は以前からあったが ADA 投与中に進行し、バリシチニブによるレスキュー治療後に診断された。1 例（JADX-[redacted]/JADY-[redacted]）はバリシチニブ投与中に症状が発現したが最終診断名はまだ確定していない。

2.7.4.2.1.5.2.5 まとめ及び考察

- 併合解析 All BARI RA における全体集団での NMSC に対する EAIR は 0.4/100 人年、NMSC 以外の悪性腫瘍に対する EAIR は 0.72/100 人年であった。悪性腫瘍の発現率は長期投与に伴い増加することはなかった。
- すべて悪性腫瘍、NMSC 以外の悪性腫瘍及び NMSC の発現割合について、いずれもプラセボ投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群の間に顕著な差は認められなかった。
- バリシニチニブを投与された被験者での NMSC 発現率及び NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は、これまでの RA 患者における報告や他の cDMARD 又は bDMARD での報告よりも低かった（図 2.7.4.7-1～図 2.7.4.7-4）。
- 悪性腫瘍が報告された被験者の多くは、病状、併用薬及び悪性腫瘍の既往歴などの悪性腫瘍を発現させる他の要因が存在した（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.52、Table APP2.2.7.4.53）。

以上より、全ての悪性腫瘍と NMSC 以外の悪性腫瘍及び NMSC 単独のいずれの発現リスクの増加も認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3 脂質レベルへの影響

RA 患者の総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールは、RA ではない集団と比べ通常低いが、RA 患者では心血管疾患のリスクが高いと報告されている（Myasoedova et al. 2011）。cDMARD、bDMARD と JAK 阻害薬によって RA の炎症を抑制することは、脂質濃度の正常化とイベントの減少をもたらし、RA 患者の脂質分画を上昇させると思われた（McGrath and Young 2015）。

初期のバリシチニブの試験で脂質パラメータの上昇が認められたため、RA 患者におけるバリシチニブの影響を明らかにするために脂質レベルの変化を心血管イベントとともに検討することとした。

脂質レベルは全米コレステロール教育プログラム（NCEP）ATP III ガイドライン（2002）に従って評価した（表 2.7.4.7-43 参照）。高脂血症に関連する有害事象は、MedDRA の SMQ「脂質異常症」の狭域検索用語から脂質の上昇又は増加に関連する基本語を事前に特定して評価した。検索用語の詳細を表 2.7.4.7-44 に示す。

なお、脂質に関する各検査値の異常値の発現割合とベースラインからの変化量については第 2.7.4.3 項に示した。

2.7.4.2.1.5.3.1 NCEP 基準の区分が変化した被験者の割合

併合解析 All BARI RA において、NCEP 基準の区分がベースラインから変化した被験者割合の要約を表 2.7.4.2-32 に示す。

総コレステロールがベースライン時に NCEP 基準の区分（表 2.7.4.7-23 参照）で「Desirable ：< 200 mg/dL」であったが「High：≥ 240 mg/dL」に変化した被験者の割合は 19.8%（365/1842 例）であった。

LDL コレステロールがベースライン時に NCEP 基準の区分で「Optimal or Near Optimal：< 130 mg/dL」であったが「High or Very high：≥ 160 mg/dL」に変化した被験者の割合は 13.7%（242/1768 例）であった。

HDL コレステロールがベースライン時に NCEP 基準の区分で「Low：< 40 mg/dL」であったが「Normal or High：≥ 40 mg/dL」に変化した被験者の割合は 78.8%（175/222 例）であった。一方、「Normal or High：≥ 40 mg/dL」から「Low：< 40 mg/dL」へ変化した被験者は 0.7%（17/2327 例）であった。

トリグリセリドがベースライン時に NCEP 基準の区分で「Normal：< 150 mg/dL」であったが「High or Very high：≥ 200 mg/dL」に変化した被験者の割合は 12.9%（298/2309 例）であった。

表 2.7.4.2-32 NCEP 基準の区分がベースラインから変化した被験者の割合の要約
（併合解析 All BARI RA、全体集団）

Lipid Analytes <<see section 2.7.4.7.8.5.3.for NCEP criteria to QC the numbers belowthat correspond to the categories below>>	All BARI RA Analysis Set N=3464<< total from t_sfttocho_allra >> PYE=4214<< t_teaeptsoc_allra >> n/Total (%)
Total Cholesterol <<t_sfttotcho_allra>>	
Δ from 'Desirable' (< 200 mg/dL) to 'High' (≥ 240 mg/dL) <<denominator is total patients with baseline desirable numerator is total patients with a postbaseline category of high>>	365/1842 (19.8)
LDL-C<<t_sfttotcho_allra>>	
Δ from 'Optimal or Near Optimal' (< 130 mg/dL) to 'High or Very high'a (≥ 160 mg/dL) <<denominator is total patients with baseline optimal or near optimal (add together the totals from each category) numerator is the sum of patients with a postbaseline category of high + very high>>	242/1768 (13.7)
HDL-C<<t_sfthdlchoinc_allra for the first row, t_sfthdlchodec_allra for the second row>>	
Δ from 'Low' (< 40 mg/dL) to 'Normal or High' (≥ 40 mg/dL) <<denominator is total patients with baseline low; numerator is the sum of patients with a postbaseline category of normal + high>>	175/222 (78.8)
Δ from 'Normal or High' (≥ 40 mg/dL) to 'Low' (< 40 mg/dL) <<denominator is the sum of total patients with a baseline category of normal + high, numerator is patients with a postbaseline category of low >>	17/2327 (0.7)
Triglycerides<<t_sfttry_allra>>	
Δ from 'Normal' (< 150 mg/dL) to 'High or Very high' (≥ 200 mg/dL) <<denominator is total patients with baseline normal; numerator is the sum of patients with a postbaseline category of high + very high>>	298/2309 (12.9)

Abbreviations: n = number of patients increased to category. Total = total number of observations minus number missing at baseline. N = number of patients in the safety analysis set. PYE = patient years of exposure.
Source: t_sfttocho_allra, t_sftldlcho_allra, t_sfthdcholinc_allra, t_sfttry_allra

併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）における、NCEP 基準に基づく脂質のシフトテーブルを総コレステロールは表 2.7.4.7-45 に、HDL コレステロール（上昇）は表 2.7.4.7-46 に、HDL コレステロール（低下）は表 2.7.4.7-47 に、LDL コレステロールは表 2.7.4.7-48 に、トリグリセリドは表 2.7.4.7-49 に示す。

概して、バリシチニブ 4 mg 投与群ではプラセボ投与群と比較して、脂質の検査値の高値を示した被験者の割合が高く、HDL コレステロールの低値を示した被験者の割合（プラセボ投与群 4.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 19.0%）は低かった。

2.7.4.2.1.5.3.2 脂質の経時変化

先行試験 3 試験（JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験において、バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の、LDL コレステロールの

経時変化を図 2.7.4.2-8 に、HDL コレステロールの経時変化を図 2.7.4.2-9 に、トリグリセリドの経時変化を図 2.7.4.2-10 に示す。

LDL コレステロール及び HDL コレステロールの最小二乗平均値は、バリシチニブの投与開始 12 週間以内に増加し、その後安定して推移した。トリグリセリドは、バリシチニブの投与開始 12 週間以内に増加し、その後減少した。

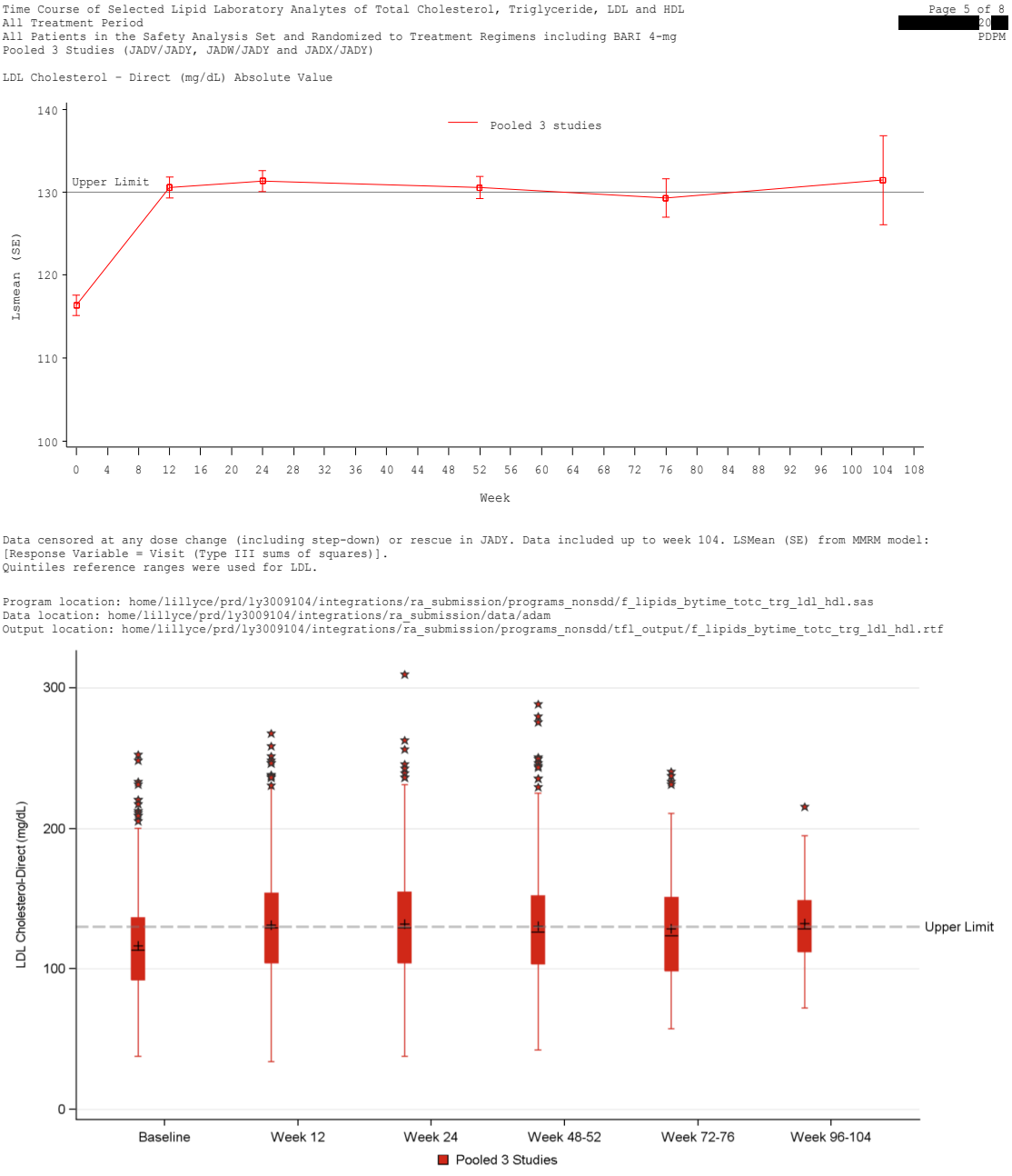
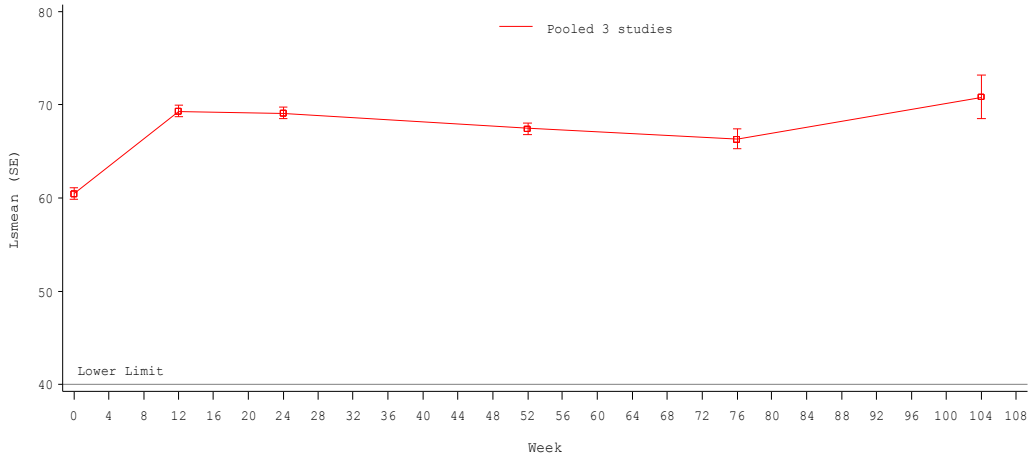


図 2.7.4.2-8　バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の LDL コレステロールの経時変化
（先行試験 JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）

Time Course of Selected Lipid Laboratory Analytes of Total Cholesterol, Triglyceride, LDL and HDL
All Treatment Period
All Patients in the Safety Analysis Set and Randomized to Treatment Regimens including BARI 4-mg
Pooled 3 Studies (JADV/JADY, JADW/JADY and JADX/JADY)

Page 7 of 8
[redacted]
PDPM

HDL Cholesterol - Direct (mg/dL) Absolute Value



Data censored at any dose change (including step-down) or rescue in JADY. Data included up to week 104. LSMean (SE) from MMRM model: [Response Variable = Visit (Type III sums of squares)].
Quintiles reference ranges were used for HDL.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/f_lipids_bytime_totc_trg_ldl_hdl.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_lipids_bytime_totc_trg_ldl_hdl.rtf

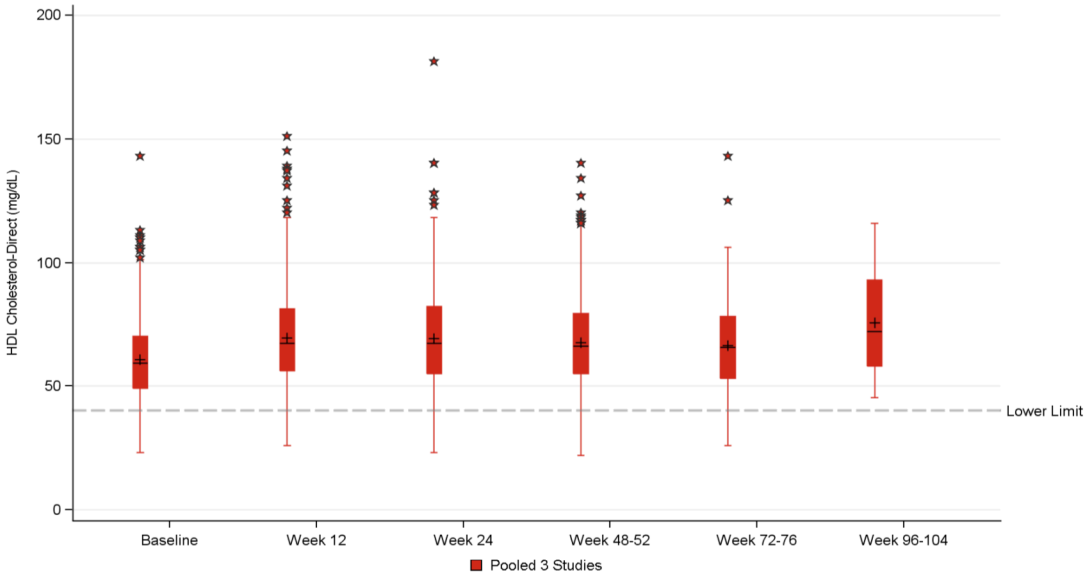
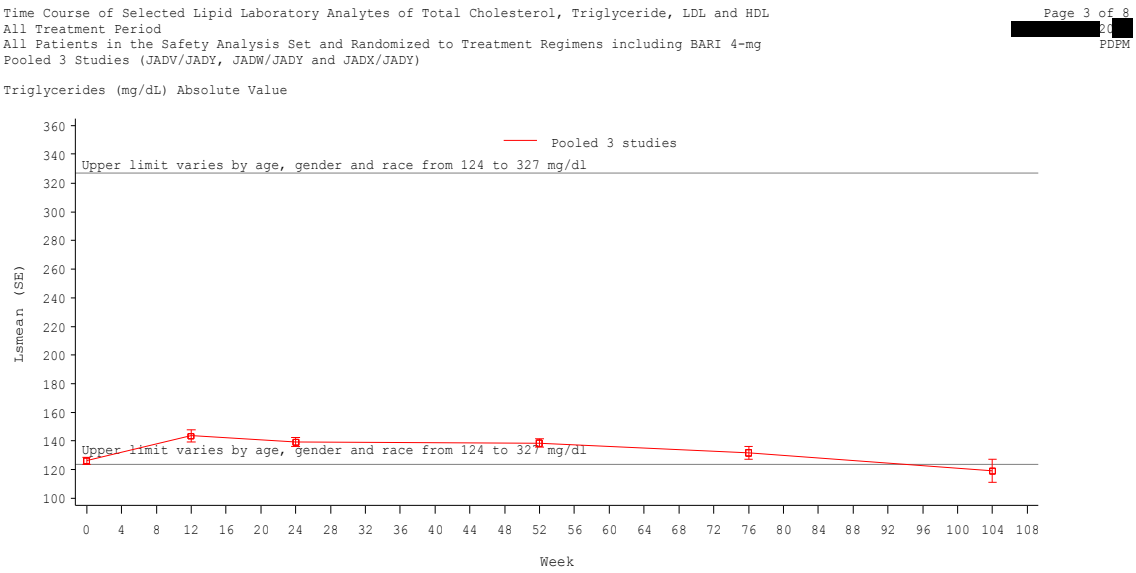


図 2.7.4.2-9　バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の HDL コレステロールの経時変化
（先行試験 JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）



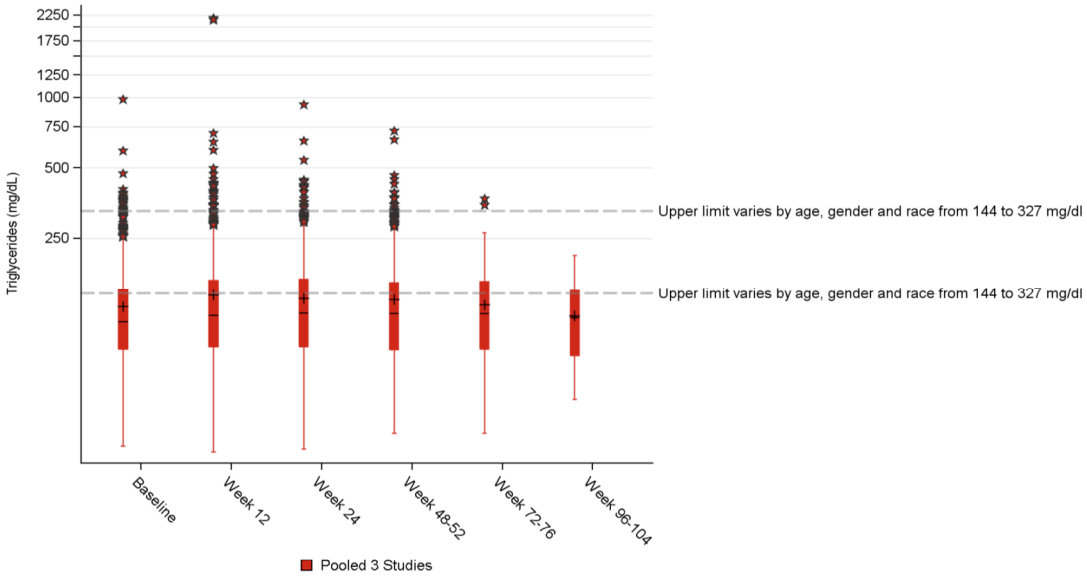


図 2.7.4.2-10　バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者のトリグリセリドの経時変化（先行試験 JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験）

2.7.4.2.1.5.3.3　スタチン併用による脂質の変化

ベースラインでのスタチン使用の有無別の脂質のベースラインからの変化量を表 2.7.4.2-33 に、治験薬投与開始後にスタチンを開始した被験者における脂質のベースラインからの変化量を表 2.7.4.7-50 に示す。

プラセボ投与群において、ベースラインでのスタチン未使用例では、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロールに変化は見られなかっ

た。ベースラインでのスタチン使用例では、トリグリセリド及び HDL コレステロールには変化は見られなかったが、総コレステロール及び LDL コレステロールの上昇が認められた。

バリシチニブ 4 mg 投与群では、プラセボ投与群に比べ、スタチン使用例でのスタチン未使用例に対する LDL コレステロールの上昇が少なかったが、交互作用に統計学的な有意差は認められなかった。

第 III 相試験において、バリシチニブ 4 mg 投与開始後にスタチンの使用を開始した被験者は 99 例であった。ベースラインからスタチン使用開始時点までの LDL コレステロールの平均変化量は、39.55 mg/dL であり、スタチン使用開始時点からスタチン使用終了時点までの平均変化量は-36.14 mg/dL、ベースラインからスタチン使用終了時点までの平均変化量は-4.07 mg/dL であった。概して、スタチン使用開始後、総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、アポリポプロテイン B は、ベースラインレベル又はそれ以下まで低下した。完了した第 III 相試験において、スタチン使用開始した被験者または増量した被験者の割合は投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.2-33 ベースラインでのスタチン使用有無別の脂質のベースラインからの変化量（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、24 週まで）

	PBO (N=892)		BARI 4-mg (N=891)		BARI 2-mg/4-mg (N=1294)		BARI 4-mg vs. PBO			BARI 2-mg/4-mg vs. PBO		
Variable	N-obs	LSM SE	N-obs	LSM SE	N-obs	LSM SE	LSMD	95% CI	p-value	LSMD	95% CI	p-value
Total Cholesterol (mg/dL), change from baseline to Week 24, last observation												
Statin use at baseline									0.880(a)			
No	704	-0.29(1.16)	735	24.87(1.14)			25.16(22.2, 28.1)		0.001			
Yes	84	6.40(4.09)	92	30.62(3.97)			24.22(13.1, 35.3)		0.001			
												0.505(a)
No	704	-0.77(1.14)			1054	22.75(0.90)				23.52(20.7, 26.3)		0.001
Yes	84	6.07(4.02)			137	24.29(3.16)				18.23(8.1, 28.3)		0.001
Triglyceride (mg/dL), change from baseline to Week 24, last observation												
Statin use at baseline									0.654(a)			
No	704	-1.03(2.36)	735	15.63(2.31)			16.66(10.6, 22.7)		0.001			
Yes	84	-0.57(10.26)	92	15.02(9.87)			15.60(-12.1, 43.3)		0.269			
												0.730(a)
No	704	-1.29(2.29)			1054	12.87(1.81)				14.16(8.6, 19.8)		0.001
Yes	84	-0.02(9.79)			137	12.68(7.68)				12.70(-11.9, 37.3)		0.311

Abbreviations: LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_chglipcnstatin_24_pc0_24ur.sas
Data location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_chglipcnstatin_24_pc0_24ur.rtf

	PBO (N=892)			BARI 4-mg (N=891)			BARI 2-mg/4-mg (N=1294)			BARI 4-mg vs. PBO			BARI 2-mg/4-mg vs. PBO		
Variable	N-obs	LSM	SE	N-obs	LSM	SE	N-obs	LSM	SE	LSMD	95% CI	p-value	LSMD	95% CI	p-value
LDL Cholesterol (mg/dL), change from baseline to Week 24, last observation															
Statin use at baseline												0.439(a)			
No	696	-1.16(0.90)		730	15.31(0.88)					16.47(14.2, 18.8)		0.001			
Yes	84	7.92(3.70)		92	20.70(3.59)					12.79(2.7, 22.8)		0.013			
															0.110(a)
No	696	-1.61(0.90)					1049	13.63(0.71)					15.24(13.0, 17.4)		0.001
Yes	84	7.70(3.58)					137	15.75(2.81)					8.05(-0.9, 17.0)		0.080
HDL Cholesterol (mg/dL), change from baseline to Week 24, last observation															
Statin use at baseline												0.137(a)			
No	704	-0.06(0.44)		734	8.24(0.43)					8.30(7.2, 9.4)		0.001			
Yes	84	0.12(1.24)		92	10.95(1.19)					10.83(7.5, 14.2)		0.001			
															0.454(a)
No	704	-0.12(0.44)					1053	7.90(0.35)					8.02(6.9, 9.1)		0.001
Yes	84	-0.00(1.21)					137	9.22(0.95)					9.22(6.2, 12.2)		0.001

Abbreviations: LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Note: for statin users, data censored at statin dose change; for non statin users, data censored at statin use intiation.
(a)P-value from the interaction of treatment by subgroup(baseline statin use status) in the ANCOVA model: change=treatment+study+ baseline+subgroup+treatment by subgroup interaction. LSM, LSMD, SE, 95% CI and p-values within subgroup obtained from the same ANCOVA model with interaction and subgroup terms removed.

Program location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_chglipcnstatin_24_pc0_24ur.sas
Data location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_chglipcnstatin_24_pc0_24ur.rtf

2.7.4.2.1.5.3.4 有害事象として報告された高脂血症に関する事象

高脂血症に関する有害事象の要約を併合解析 BARI 4-mg RA PC については第 5.3.5.3.3 項の Table APP2.2.7.4.83 に、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA については Table APP2.2.7.4.84 に、併合解析 All BARI RA については Table APP2.2.7.4.85 に示す。

高脂血症（高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症等）に関する有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 6.9%（69/997 例）であり、プラセボ群 3.5%（37/1070 例）であった。いずれの投与群においても、重篤な有害事象や重症度が高度の有害事象、治験薬の投与中断や投与中止に至ったものはなかった。

高コレステロール血症の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 2.8%（28/997 例）、プラセボ投与群 1.3%（14/1070 例）、高脂血症の発現割合はそれぞれ 1.9%（19/997 例）、0.7%（8/1070 例）であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における、高脂血症に関する有害事象について全体集団を表 2.7.4.2-34 に、日本人集団を表 2.7.4.2-35 に示す。

有害事象の発現割合は、全体集団ではプラセボ投与群 4.2%（23/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 4.0%（19/479 例）、4 mg 投与群 7.5%（36/479 例）であった。日本人集団ではプラセボ投与群 3.2%（2/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 11.1%（4/36 例）、4 mg 投与群 23.1%（9/39 例）であった。

日本人被験者数が少なく評価には限界があるが、バリシチニブ 4 mg 投与群における脂質検査値異常の発現割合について、日本人集団と全体集団の間に差が認められたが、JADV 試験のプラセボ群及びバリシチニブ 4 mg 投与群では、全体集団と日本人集団の間で脂質検査値異常の発現傾向に大きな違いはなかった。高度の有害事象、治験薬投与中断や投与中止に至った有害事象、SAE の発現は日本人集団、全体集団のいずれにおいても認められなかった。以上より、高脂血症に関する有害事象の発現割合の違いは、臨床的に問題となる有害事象の発現傾向の違いはないと考えられた。

いずれの投与群においても、重篤な有害事象や重症度が高度の有害事象、治験薬の投与中断や投与中止に至ったものはなかった。

表 2.7.4.2-34 高脂血症に関する有害事象
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

基本語	Preferred Term	PBO (N=551) (PYE=150.0) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.3) n (%) [EAIR]
Patients with >= 1 TEAE		23 (4.2) [15.3]	19 (4.0) [13.8]	36 (7.5) [26.2]
Patients with TEAEs by preferred term:				
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	7 (1.3) [4.7]	7 (1.5) [5.1]	16 (3.3) [11.7]
高脂血症	Hyperlipidaemia	6 (1.1) [4.0]	4 (0.8) [2.9]	9 (1.9) [6.6]
脂質異常症	Dyslipidaemia	2 (0.4) [1.3]	6 (1.3) [4.4]	5 (1.0) [3.6]
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	5 (0.9) [3.3]	2 (0.4) [1.5]	3 (0.6) [2.2]
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	3 (0.5) [2.0]	0	3 (0.6) [2.2]
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	1 (0.2) [0.7]	0	2 (0.4) [1.5]
脂質異常	Lipids abnormal	0	0	1 (0.2) [0.7]
高比重リポ蛋白増加	High density lipoprotein increased	1 (0.2) [0.7]	0	0

Source: t_tehypbnpt_2v4_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-35 高脂血症に関連する有害事象
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、日本人集団、16 週まで）

基本語	Preferred Term	PBO (N=63) (PYE=15.4) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1) n (%) [EAIR]
Patients with >= 1 TEAE		2 (3.2) [13.0]	4 (11.1) [46.7]	9 (23.1) [89.5]
Patients with TEAEs by preferred term:				
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	1 (1.6) [6.5]	1 (2.8) [11.7]	4 (10.3) [39.8]
高脂血症	Hyperlipidaemia	1 (1.6) [6.5]	2 (5.6) [23.4]	2 (5.1) [19.9]
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	0	0	1 (2.6) [9.9]
脂質異常症	Dyslipidaemia	0	1 (2.8) [11.7]	1 (2.6) [9.9]
脂質異常	Lipids abnormal	0	0	1 (2.6) [9.9]
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	0	0	1 (2.6) [9.9]

Source: t_tehypbnpt_2v4_pc0_16_jp.rtf

併合解析 All BARI RA における高脂血症に関連する有害事象について全体集団を表 2.7.4.2-36 に、日本人集団を表 2.7.4.2-37 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験の合計での有害事象の発現割合は、全体集団で 10.8%（370/3411 例）、日本人集団で 15.9%（81/510 例）であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中断や投与中止に至ったものは認められなかった。

表 2.7.4.2-36 高脂血症に関連する有害事象（併合解析 All BARI RA、全体集団）

		全体集団	
		Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0)	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]
Patients with >= 1 TEAE		370 (10.8) [8.8]	267 (9.3) [7.7]
Patients with TEAEs by preferred term			
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	132 (3.9) [3.1]	97 (3.4) [2.8]
高脂血症	Hyperlipidaemia	90 (2.6) [2.1]	70 (2.4) [2.0]
脂質異常症	Dyslipidaemia	74 (2.2) [1.8]	56 (2.0) [1.6]
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	47 (1.4) [1.1]	24 (0.8) [0.7]
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	30 (0.9) [0.7]	14 (0.5) [0.4]
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	22 (0.6) [0.5]	18 (0.6) [0.5]
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	9 (0.3) [0.2]	3 (0.1) [0.1]
高比重リポ蛋白増加	High density lipoprotein increased	3 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
中間比重リポ蛋白増加	Intermediate density lipoprotein increased	3 (0.1) [0.1]	1 (0.0) [0.0]
脂質異常	Lipids increased	2(0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]
脂質増加	Lipids abnormal	2 (0.1) [0.1]	0
高比重リポ蛋白減少	High density lipoprotein decreased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
脂質代謝障害	Lipid metabolism disorder	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]
5型高脂血症	Type V hyperlipidaemia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]

Source: t_tehypbnpt_allra.rtf

表 2.7.4.2-37 高脂血症に関連する有害事象（併合解析 All BARI RA、日本人集団）

基本語	Preferred Term	Phases 2-3 (N=510) (PYE=534.0) n (%) [EAIR]	Phase 3 (N=367) (PYE=391.2) n (%) [EAIR]
Patients with >= 1 TEAE		81 (15.9) [15.2]	43 (11.7) [11.0]
Patients with TEAEs by preferred term			
高脂血症	Hyperlipidaemia	31 (6.1) [5.8]	16 (4.4) [4.1]
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	22 (4.3) [4.1]	8 (2.2) [2.0]
脂質異常症	Dyslipidaemia	15 (2.9) [2.8]	11 (3.0) [2.8]
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	7 (1.4) [1.3]	5 (1.4) [1.3]
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	6 (1.2) [1.1]	4 (1.1) [1.0]
脂質異常	Lipids abnormal	2 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
高比重リポ蛋白増加	High density lipoprotein increased	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
2a型高脂血症	Type IIa hyperlipidaemia	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]

Source: t_tehypbnpt_allra_jp.rtf

バリシチニブの臨床試験で観察された脂質の変化は JAK 阻害剤の薬理学的作用と一致する。LDL コレステロールの増加と同様に HDL コレステロールの増加がみられ、LDL コレステロール/HDL コレステロール比は変わらなかった（第 2.7.4.3 項参照）。また、バリシチニブの臨床試験でいくつかの MACE の発現が認められたが、LDL コレステロール増加と MACE との関連性は認められなかった（図 2.7.4.7-5）。総じて、脂質の変化と MACE のデータから、明確な安全性シグナルは観察されなかった。

2.7.4.2.1.5.3.5 まとめ及び考察

- 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平均値（絶対値）は、バリシチニブの投与開始後上昇した。しかし、LDL コレステロール/HDL コレステロール比は変化しなかった（第 2.7.4.3.1 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.142、Table APP1.2.7.4.146、Table APP1.2.7.4.147）。
- バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群及びバリシチニブ 2 mg 投与群に比べ、高脂血症に関連した有害事象の統計的に有意な増加が見られたが、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至るものはなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.83、Table APP2.2.7.4.84、Table APP2.2.7.4.85）。
- バリシチニブで観察された脂質の変化と MACE の発現に関連性は認められなかった。
- バリシチニブ投与後に認められた脂質異常はスタチン療法によって対処可能であった。

2.7.4.2.1.5.4 Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）及びその他の心血管イベント

RA 患者において心血管リスクの増加が報告されている（Kume et al. 2014）。炎症によって引き起こされるアテローム性動脈硬化の加速が RA における心血管疾患の特徴とされている（Sen et al. 2014）。バリシチニブの臨床試験の他、JAK 阻害剤であるトファシチニブ（Souto et al. 2015）、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ（Roberston et al. 2013）及び MTX（Navarro-Millan et al. 2013）などの臨床試験において、総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの上昇が認められている。そこで、脂質レベルへの影響を評価する（第 2.7.4.2.1.5.3 項）と共に、バリシチニブ投与後の心血管イベントの評価を行った。

2.7.4.2.1.5.4.1 委員会判定による評価

第 III 相試験では心血管系の有害事象の判定のために外部の臨床評価委員会（Clinical Endpoint Committee ; CEC）を設定した。CEC は盲検下で心血管イベントを個々に評価した。

心血管イベントの判定は、（1）治験担当医師が心血管イベントの可能性があると判断した事象、又は（2）治験依頼者及び CEC が、事前に設定した一覧に基づき重篤な有害事象及び有害事象（基本語）を評価し心血管イベントの判定のためにレビューする必要があると判断した事象を委員会判定の対象とした。事前に設定した一覧には、CPK 又は CPK-MB の上昇あるいは異常値を示す有害事象用語が含まれた。

心血管イベントとして判定された有害事象を、（1）MACE（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）、（2）他の心血管イベント（不安定狭心症による入院、心不全による入院、重篤な不整脈、心停止からの蘇生、心原性ショック、冠動脈血行再建）のいずれかに分類した。全ての死亡例は、死因に関する治験担当医師の評価にかかわらず、委員会判定を実施した。

すべてバリシチニブの臨床試験（すべての投与群、すべての用量、すべての試験期間）において、207 例から 268 件の有害事象が委員会判定の対象となった。バリシチニブ投与群及び対照群を含めた評価結果は以下の通りであった（表 2.7.4.2-38）。

21 例 26 事象が、委員会判定に基づき MACE と判断された。内訳は、心血管死 8 件、心筋梗塞 11 例 12 件、脳卒中 6 例 6 件であった。

29 例 35 事象が、委員会判定に基づき他の心血管イベントと判断された。内訳は、冠動脈血行再建 14 例 15 件、心不全による入院 3 例 4 件、不安定狭心症による入院 2 例 2 件、重篤な不整脈 13 例 13 件、非特異的な虚血性イベント 1 件であり、心停止からの蘇生又は心原性ショックは認められなかった。

191 事象は、委員会判定により、CEC チャーターに定義した基準に該当せず、心血管イベントではないと判断された。そのうち 142 例 168 件は CPK 増加であった。

心血管死ではない死亡が 11 件認められた。

JADY 試験は実施中であり、データベースロックの時点で 3 例 5 件の委員会判定の結果が得られていなかった。その後得られた結果では、2 例 3 件の事象は冠動脈血行再建

と判断され、残り 2 件の事象が心血管イベントではないと判断された。これら 2 件の事象を報告した 1 例は、治験担当医師が心筋梗塞と不安定狭心症を報告していたが、誤りであり、実際の事象は“腰部の骨端症”であった。治験実施施設は誤解であったと合意し、2 件の事象は訂正された。

JADZ 試験において MTX 単独療法と比較してバリシチニブ 4 mg 単独あるいは MTX との併用は 52 週間を通して MACE のリスクを増加させなかった（第 2.7.6.3.7 項）。JADV 試験において ADA 投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群は 52 週間を通して MACE の発現率を増加させることはなかった（第 2.7.6.3.6 項）。

表 2.7.4.2-38 委員会判定に基づく MACE（心筋梗塞、卒中、又は心血管死）及び他の心血管イベントの要約

	PBO	MTX mono	ADA	BARI 2-mg	BARI 4-mg	BARI after S/R
Safety analysis population, n	892[a]	210[a]	330[a]	403[b]	1265[c]	1194[d]
Exposure to treatment, patient-years	354.2	171.5	275.9	603.6	1755.7	1102.2
Total patients with at least one MACE, n	2	2	1	3	8	5
MACE, n						
心血管死	1	1	-	1	3	2
心筋梗塞	1	-	1	1	5	3
脳卒中	1	1	-	1	1	2
Total patients with at least one positively adjudicated other CV event, n	3	-	1	7	14	4
他の心血管イベント, n						
冠動脈血行再建	1	-	1	2	9	1
心不全による入院	-	-	-	1	1	1
不安定狭心症による入院	-	-	-	-	1	1
重篤な不整脈	2	-	-	4	5	2
非特異的な虚血性イベント	-	-	-	-	1	-

Abbreviations: N = number of patients; PYE = patient years of exposure; S/R = switch or rescue; n = number of patients with event
a Number of patients assigned by randomization to this treatment group censored at rescue or switch.
b Number of patients assigned by randomization to this treatment group not censored at rescue or switch.
c Number of patients assigned by randomization to 4-mg not censored at rescue or switch.
d Number of patients switched or rescued to BARI 4-mg from PBO, ADA or MTX monotherapy in JADZ, JADV, JADX, JADW
Source: t_exposure_by_study_trt_allRA, l_maceadj_oth

2.7.4.2.1.5.4.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC、16 週まで）

16 週時点までの併合解析 BARI 4-mg RA PC における、委員会判定に基づく MACE 及び他の心血管イベントは、第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.106 を参照する。

プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群において各 2 例（いずれも 0.2%）で MACE が発現した。EAIR はプラセボ投与群 0.8/100 人年、バリシチニブ 4 mg 投与群

0.7/100 人年であった。MACE 以外の心血管イベントはプラセボ投与群 3 例（0.3%、1.2/100 人年）とバリシチニブ 4 mg 投与群 2 例（0.2%、0.7/100 人年）に発現した。

2.7.4.2.1.5.4.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

16 週時点までの併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における、委員会判定に基づく MACE 及び他の心血管イベントを、全体集団については第 5.3.5.3.3 項の Table APP2.2.7.4.107 に示す。

全体集団では MACE と判定された事象は、プラセボ投与群 2 例（0.5%、1.7/100 人年）、バリシチニブ 4 mg 投与群 2 例（0.5%、1.7/100 人年）に発現し、バリシチニブ 2 mg 投与群ではなかった。

日本人集団では MACE と判定された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5.4.4 併合解析（All BARI RA）

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）のバリシチニブ投与群において、委員会判定された MACE は 16 例で発現率は 0.46/100 人年、委員会判定された他の心血管イベントは 25 例で発現率は 0.72/100 人年であった。MACE の内訳は心血管死 6 例、心筋梗塞 8 例、脳卒中 4 例であった。他の心血管イベントの主な事象は、冠動脈血行再建 13 例と重篤な不整脈 11 例であった。（表 2.7.4.2-38、メディカルレビューによって確定された例数）。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）の全体集団での、投与期間別及び解析対象集団別の委員会判定された MACE の発現率及び 95%信頼区間を図 2.7.4.2-11 及び図 2.7.4.2-12 に示す。

MACE の発現は試験期間を通じ概ね一定であり、MACE の EAIR が時間の経過とともに増加することはなかった。

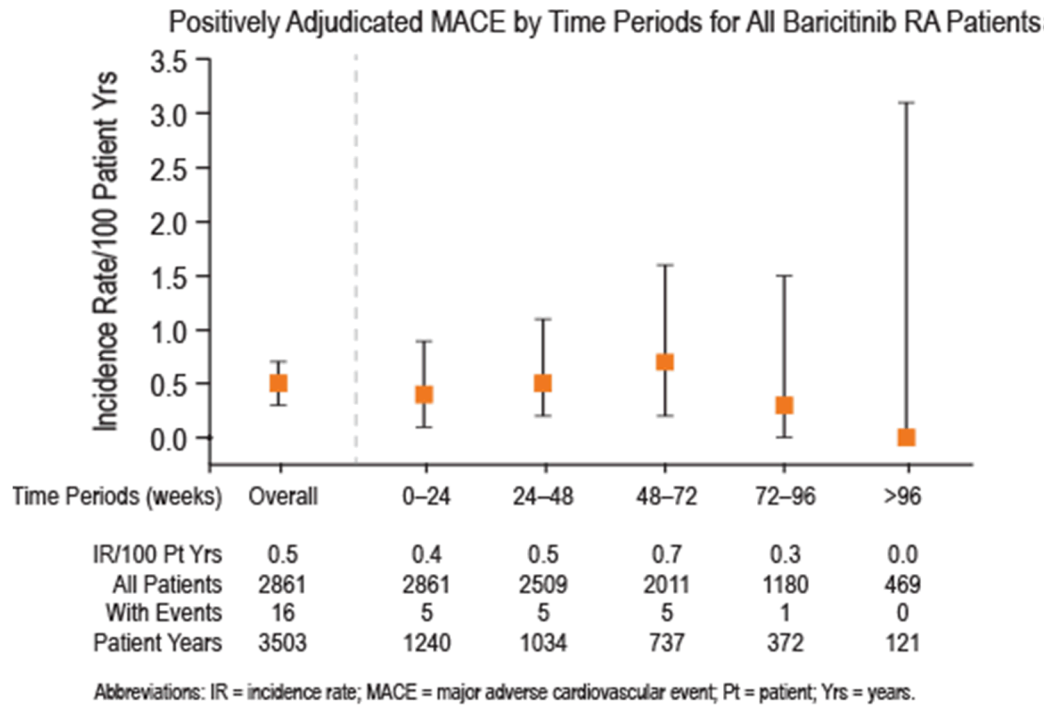


図 2.7.4.2-11　投与期間ごとの委員会判定された MACE の発現率及び 95%信頼区間：（併合解析 All BARI RA、追跡調査期間を加えた評価、全体集団）

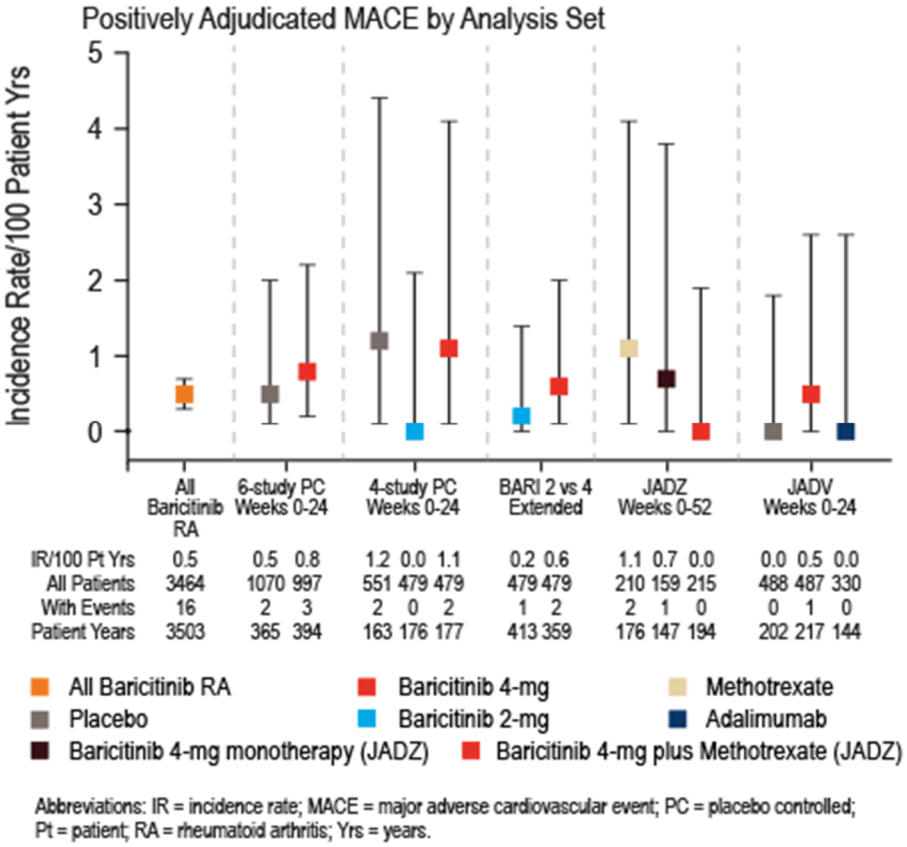


図 2.7.4.2-12　解析対象集団ごとの委員会判定された MACE の発現率及び 95%信頼区間：（併合解析 All BARI RA、追跡調査期間を加えた評価、全体集団）

2.7.4.2.1.5.4.5 まとめ及び考察

- 第 III 相試験においてバリシチニブ投与による MACE の発現リスクの増加は認められなかった。また、プラセボ、MTX 単独投与、ADA 投与と比べ、MACE の各事象又は他の心血管イベントのいずれにおいても、バリシチニブ投与による発現リスクの増加は見られなかった。
- All BARI RA（追跡調査期間を含む）において、バリシチニブを投与された 16 例に委員会判定された MACE が認められた（0.46/100 人年）。このバリシチニブにおける MACE の EAIR は、同様の患者集団における観察研究（Liao and Solomon 2015）での MACE の発現率を上回ることはなかった。
- All BARI RA（追跡調査期間を含む）において、バリシチニブを投与された 25 例に他の心血管イベントが認められた（0.72/100 人年）。
- MACE の発現は試験期間を通して概ね一定であり、時間の経過とともに増加しなかった。

2.7.4.2.1.5.5 骨髄抑制の可能性（血液学的異常を含む）

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。これらのシグナル伝達経路の過剰抑制は、赤血球、白血球、又は血小板の産生能力を損なう可能性がある。バリシチニブの臨床試験では血液学的パラメータの特に綿密なモニタリングと追跡調査を行った。

薬物性の「骨髄抑制の可能性」を評価するために臨床検査値の評価を用いて、ヘモグロビン減少により貧血を、白血球数減少により白血球減少症を、リンパ球数減少によりリンパ球減少症を、好中球数減少により好中球減少症を、血小板数減少により血小板減少症を、それぞれ評価した。また、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象を特定するために、複数の SMQ（表 2.7.4.7-52）を用いて有害事象を評価した。

臨床検査値異常の評価に用いた有害事象共通用語基準 v3.0（CTCAE version 3.0）及び骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象を特定するために用いた検索用語を、表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.7-51 に示した。

表 2.7.4.2-39 血液学的検査値の CTCAE に基づく Grade の判定基準

血液学的検査値	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン	F:<12.0 (LLN) ～< 10.0 g/dL M:<13.5 (LLN) ～< 10.0 g/dL	<10.0～< 8.0 g/dL	<8.0～< 6.5 g/dL	< 6.5 g/dL
白血球数	<4.0 (LLN) ～ 3.0×10^9/L	<3.0～2.0×10^9/L	<2.0～1.0×10^9/L	<1.0×10^9/L
好中球数	<2.0 (LLN) ～ 1.5×10^9/L	<1.5～1.0×10^9/L	<1.0～0.5×10^9/L	<0.5×10^9/L
リンパ球数	<1.1 (LLN) ～ 0.8×10^9/L	<0.8～0.5×10^9/L	<0.5～0.2×10^9/L	<0.2×10^9/L
血小板数	<150 (LLN) ～ 75.0×10^9/L	<75.0～50.0×10^9/L	<50.0～25.0×10^9/L	<25.0×10^9/L

Abbrevations: F：女性、M：男性、LLN：基準値下限
Source: 第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.120

2.7.4.2.1.5.5.1 ヘモグロビン

2.7.4.2.1.5.5.1.1 変化量と経時変化

併合解析 BARI 4-mg RA PC の 16 週時点において、ヘモグロビンの変化量（平均値）はプラセボ投与群（-0.19 g/dL）に比べバリシチニブ 4 mg 投与群（-0.28 g/dL）でわずかな減少が認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.158）。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の 16 週時点において、バリシチニブ 4 mg 投与群での変化は-0.39 g/dL、2 mg 投与群での変化は-0.26 g/dL であり、投与群間に大きな差は認められなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.159）。

追跡調査期間を加えて評価した併合解析 All BARI RA において、バリシチニブ投与終了後にヘモグロビンの平均値と中央値はベースライン値に戻った（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.361）。

先行試験 4 試験（JADA、JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験において、バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者のヘモグロビンの経時変化を図 2.7.4.2-13 に示す。

バリシチニブ投与開始後、ヘモグロビンはわずかに減少し、12 週後に最も低下を示し、その後ベースライン値に戻った。

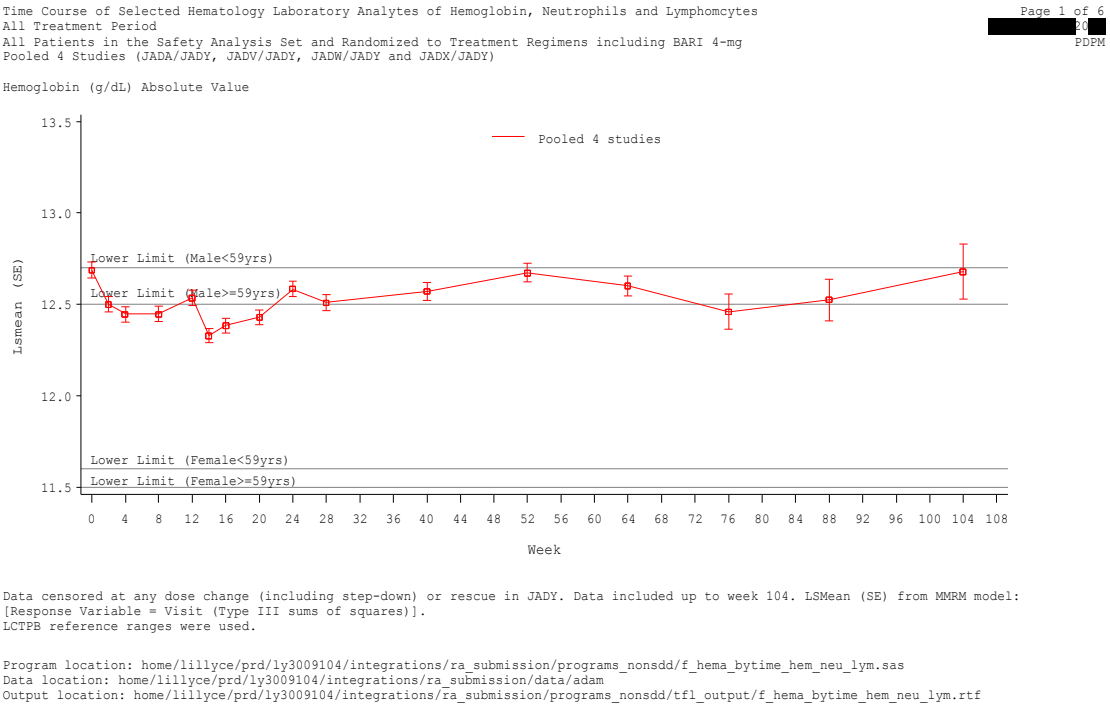


図 2.7.4.2-13　バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者のヘモグロビンの経時変化（先行試験 JADA、JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）

2.7.4.2.1.5.5.1.2　　異常値を示した被験者の割合

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、16 週時点までにヘモグロビン低値を示した被験者の割合を表 2.7.4.2-40 に、併合解析 All BARI RA における CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを表 2.7.4.7-53 に示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC において 16 週までに、ヘモグロビン低値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群 24.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 27.4%であった。

ヘモグロビン減少（貧血）の CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群 22.0%、バリシチニブ 4 mg 投与群 26.5%であった。グレード 3 未満からグレード 3 以上への悪化は、プラセボ投与群の 2 例（0.2%）にみられたが、バリシチニブ 4 mg 投与群では認められなかった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において 16 週までに、ヘモグロビンの低値を示した被験者の割合（バリシチニブ 2 mg 投与群 25.1%、バリシチニブ 4 mg 投与群 26.4%）及び CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合（バリシチニブ 2 mg 投与群 26.2%、バリシチニブ 4 mg 投与群 30.0%）に、バリシチニブの両投与群間に差は認められなかった。

併合解析 All BARI RA の第 II 相及び第 III 相試験において、CTCAE グレードで最大 3 に悪化した被験者は 0.4%（14/3355 例）、CTCAE グレードで最大 4 に悪化した被験者は 2 例（0.1%）であった。これらの被験者は、ベースラインからヘモグロビン低値であっ

たか、出血の既知の要因又は可能性となる因子を持っていた（第 5.3.5.3.3 項、APP2.2.7.4.124）。

表 2.7.4.2-40 ヘモグロビン低値を示した被験者の割合
（併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	BARI 4-mg RA PC analysis set			BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set		
	Placebo	Baricitinib 4-mg	BARI 4-mg vs PBO[1]	Baricitinib 2-mg	Baricitinib 4-mg	Bari 4-mg vs Bari 2-mg[2]
	n/NAR (%)	n/NAR (%)	OR (95% CI)2	n/NAR (%)	n/NAR (%)	OR (95% CI)2
TE Abnormal Low	183/747 (24.5)	191/696 (27.4)	1.2 (0.9, 1.5)	86/343 (25.1)	95/360 (26.4)	1.1 (0.8, 1.6)
Any CTCAE grade increase	233/1059 (22.0)	262/988 (26.5)	1.3* (1.0, 1.6)	125/477 (26.2)	142/474 (30.0)	1.2 (0.9, 1.6)
CTCAE grade increase from <3 to ≥3	2/1059 (0.2)	0/988	NA	2/477 (0.4)	0/473	NA

*p≤0.05
Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least square mean; LSMD = least square mean difference; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality; N-obs = number of patients in the analysis; OR = odds ratio; TE = treatment emergent
1Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in treatment group and >=1 in PBO). PBO is denominator. P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
2For the BARI 4-mg vs BARI 2-mg analysis, LSMD is derived from BARI 4-mg – BARI 2-mg and OR are determined using BARI 2-mg as the denominator.
3P-values, LSM, LSMD, SE and 95% CI are from ANCOVA model: change=baseline+study+treatment.
Sources: t_tehema_24_pc0_16; t_tehema_2v4_pc0_16; t_sftmyehel_24_pc0_16; t_sftmyehel_2v4_pc0_16; t_chghemasi_24_pc0_16; t_chghemasi_2v4_pc0_16.

併合解析 All BARI RA において、CTCAE グレードが 3 以上となった被験者の要約を表 2.7.4.2-41 に示す。

ヘモグロビン減少に関する CTCAE グレードが 3 以上となった被験者は 16 例であった。9 例では、異常値は連続して観察されなかった。ヘモグロビン減少の時期には明らかなパターンはみられなかった。多くの被験者はスクリーニング時点又はベースライン時点においてヘモグロビンの異常値を含む、リスクファクターを有していた。連続する異常値を示した 5 例の被験者では、全員がベースライン時点でヘモグロビンの異常値を示しており、このうち 4 例は治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与を中断した被験者は 6 例であった。これらの被験者では、バリシチニブが再投与され異常値所見の再現は見られず、ヘモグロビンは基準範囲内となるかベースライン値に戻った。

表 2.7.4.2-41 ヘモグロビン減少の CTCAE グレードが 3 以上となった被験者の要約

	No consecutive abnormal observation	Consecutive abnormal observations	Indeterminate	Total
Patients with an increase in CTCAE Grade ≥3	9	5	2	16
Relevant preexisting condition (risk factors)[1]	6	2	1	9
Abnormal lab at baseline	5	5	2	12
Potentially associated AE[2]	4	3	1	8
Interruption due to lab abnormality or associated AE	5	1	0	6
Positive rechallenge[3]	0	0	NA	0
DC due to associated lab abnormality or associated AE	1	4	1	6

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = ; DC = discontinue; SD = study drug.
1 Relevant preexisting conditions included: iron deficiency anaemia, anaemia, chronic astricits, gastroesophageal reflux disease, gastric antral vascular ectasia, prior and concomitant pantoprazole
2 Potentially associated AEs included: metrorrhagia, hematoma infection, GI hemorrhage, iron deficiency, anaemia, helicobacter gastritis, gastric hemorrhage, pancytopenia, and duodenal ulcer hemorrhage
3 Positive rechallenge defined as a reoccurrence of the increase to CTCAE Grade ≥3 after resumption of study drug.

2.7.4.2.1.5.5.2 リンパ球

白血球数の変化量の評価では、概して、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で減少が認められた（第 2.7.4.3.2 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.149、APP1.2.7.4.158 参照）。本項では、白血球数の変化をより詳細に評価するため、リンパ球数の変化に着目して評価した。

2.7.4.2.1.5.5.2.1 変化量と経時変化

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における、16 週時点でのベースラインからのリンパ球数の変化量（平均値）を表 2.7.4.2-42 に示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC において、バリシニチブ 4 mg 投与群で、プラセボ投与群に比べリンパ球数の増加が認められた。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA では、バリシチニブ 2 mg 投与群との比較では、差は認められなかった。

表 2.7.4.2-42 リンパ球数の変化の要約

（併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	BARI 4-mg RA PC analysis set			BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set		
	Placebo	Baricitinib 4-mg	BARI 4-mg vs PBO[1]	Baricitinib 2-mg	Baricitinib 4-mg	Bari 4-mg vs Bari 2-mg[1]
	N-obs = 1056 within group LSM[2]	N-obs = 986 within group LSM[2]	LSMD (95% CI) [2]	N-obs = 475 within group LSM[2]	N-obs = 474 within group LSM[2]	LSMD (95% CI) [2]
Change from baseline (last to last, thousand cells/μL)	-0.03	0.13*	0.16* (0.11, 0.21)	0.04	0.07	0.02 (-0.05, 0.10)

*p≤0.05
Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least square mean; LSMD = least square mean difference; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality; N-obs = number of patients in the analysis;
1For the BARI 2-mg vs BARI 4-mg analysis, LSMD is derived from BARI 4-mg – BARI 2-mg and OR are determined using BARI 2-mg as the denominator.
2P-values, LSM, LSMD, SE and 95% CI are from ANCOVA model: change=baseline+study+treatment.
Sources: t_tehema_24_pc0_16; t_tehema_2v4_pc0_16; t_sftmyelym_24_pc0_16; t_sftmyelym_2v4_pc0_16; t_chghemasi_24_pc0_16; t_chghemasi_2v4_pc0_16.

先行試験 4 試験（JADA、JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験において、バリシチニブ 4 m 投与群に割り付けられた被験者のリンパ球数（平均値）の経時変化を図 2.7.4.2-14 に示す。

リンパ球数（平均値）は、投与開始後 1 週で上昇し、その後ベースライン値に戻り、12 週から 24 週までにわずかにベースラインを下回った。24 週以降は安定して推移した。

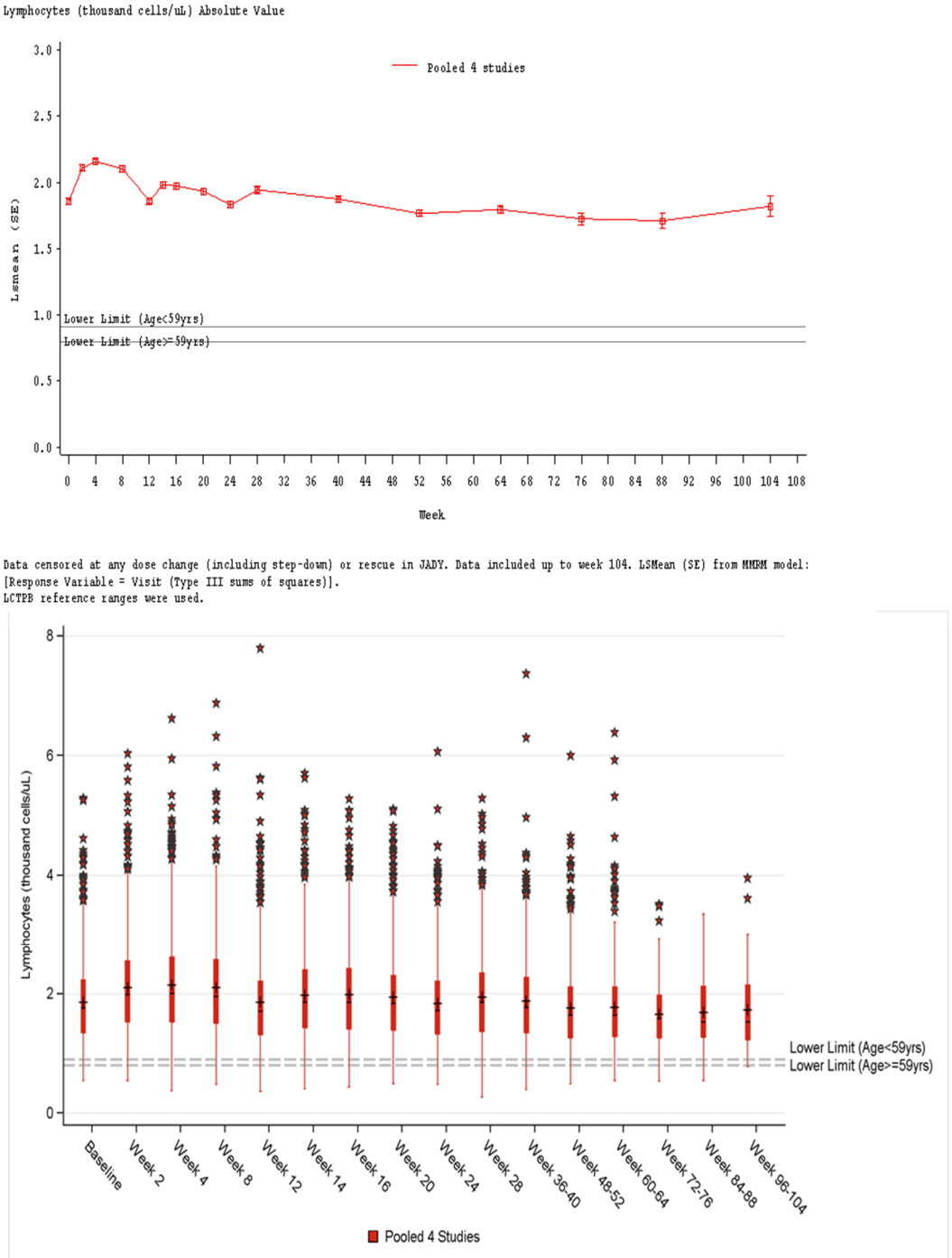


図 2.7.4.2-14 バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者のリンパ球の経時変化
（先行試験 JADA、JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）

2.7.4.2.1.5.5.2.2 異常値を示した被験者の割合

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、16 週時点までにリンパ球数の異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4.2-43 に示す。また、併合解析 All BARI RA における CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを表 2.7.4.7-54 に示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC において、リンパ球数高値を示した被験者の割合はプラセボ投与群 3.4%に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群 10.6%で、高かった。一方、リンパ球数低値を示した被験者の割合に両投与群間で差は認められなかった。リンパ球数減少（リンパ球減少症）の CTCAE グレードの悪化が見られた被験者はプラセボ投与群 18.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 15.3%であった。CTCAE グレードの 3 未満から 3 以上への悪化は、プラセボ投与群の 0.9%、バリシチニブ 4 mg 投与群 0.7%で認められた。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、CTCAE グレードの悪化（バリシチニブ 2 mg 投与群 13.9%、バリシチニブ 4 mg 投与群 16.5%）及び CTCAE グレードの 3 未満から 3 以上への悪化が見られた被験者の割合（バリシチニブ 2 mg 投与群 0.8%、バリシチニブ 4 mg 投与群 0.6%）に、バリシチニブの両投与群間に差は見られなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.140 参照）。

併合解析 All BARI RA の第 II 相及び第 III 相試験において、リンパ球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合は、28.6%（960/3353 例）であった。最大グレード 1 への悪化が 17.5%、グレード 2 への悪化が 9.2%、最大 3 への悪化が 1.9%であり、グレード 2 未満から 2 以上への悪化が 11.0%、グレード 3 未満から 3 以上への悪化が 1.9%に認められた。グレード 4 を示した被験者はいなかった。一方、ベースラインでのリンパ球数減少も、グレード 1 が 12.1%、グレード 2 が 3.1%に見られ、グレード 3 は 2 例（0.1%）、グレード 4 は 1 例に認められた。これらの被験者の半数以上でベースライン時点でのグレードの維持又は低下が見られた。

併合解析 All BARI RA で、グレード 3 のリンパ球数減少が認められた被験者の約 80%はその後、グレード 3 以上のリンパ球数減少は発現しなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.171）。

表 2.7.4.2-43 治験薬投与後に発現したリンパ球数の異常値を示した被験者の割合（併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	BARI 4-mg RA PC analysis set			BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set		
	Placebo	Baricitinib 4-mg	BARI 4-mg vs PBO[1]	Baricitinib 2-mg	Baricitinib 4-mg	Bari 4-mg vs Bari 2-mg[2]
	n/NAR (%)	n/NAR (%)	OR (95% CI)2	n/NAR (%)	n/NAR (%)	OR (95% CI) 2
TE Abnormal High	35/1020 (3.4)	101/951 (10.6)	3.2* (2.1, 4.7)	43/457 (6.5)	45/455 (9.9)	1.1 (0.7, 1.7)
TE Abnormal Low	89/966 (9.2)	71/920 (7.7)	0.8 (0.6, 1.2)	29/444 (6.5)	38/442 (8.6)	1.4 (0.8, 2.3)
Any CTCAE grade increase	196/1059 (18.5)	151/988 (15.3)	0.8 (0.6, 1.0)	66/476 (13.9)	78/474 (16.5)	1.2 (0.9, 1.7)
CTCAE grade increase from <3 to ≥3	9/1052 (0.9)	7/987 (0.7)	0.8 (0.3, 2.2)	4/476 (0.8)	3/473 (0.6)	0.8 (CI not calculated)

*p≤0.05

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least square mean; LSMD = least square mean difference; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the

specified abnormality; N-obs = number of patients in the analysis; OR = odds ratio; TE = treatment emergent
1Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in treatment group and >=1 in PBO). PBO is denominator. P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
2For the BARI 2-mg vs BARI 4-mg analysis, LSMD is derived from BARI 4-mg – BARI 2-mg and OR are determined using BARI 2-mg as the denominator.
3P-values, LSM, LSMD, SE and 95% CI are from ANCOVA model: change=baseline+study+treatment.
Sources: t_tehema_24_pc0_16; t_tehema_2v4_pc0_16; t_sftmyelym_24_pc0_16; t_sftmyelym_2v4_pc0_16; t_chghemasi_24_pc0_16; t_chghemasi_2v4_pc0_16.

2.7.4.2.1.5.5.3 好中球数

好中球数の変化量の評価では、概して、プラセボ投与群と比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群で減少が認められた（第 2.7.4.3.2 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.149）。本項では、好中球数の変化に着目してより詳細に評価した。

2.7.4.2.1.5.5.3.1 変化量と経時変化

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における、16 週時点でのベースラインからの好中球数の変化量（平均値）を表 2.7.4.2-44 示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC において、バリシニチブ 4 mg 投与群で、プラセボ投与群に比べ好中球数の減少が認められた。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA では、バリシチニブ 2 mg 投与群との比較では、差は認められなかった。

表 2.7.4.2-44 好中球数の変化の要約
（併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	BARI 4-mg RA PC analysis set			BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set		
	Placebo	Baricitinib 4-mg	BARI 4-mg vs PBO[1]	Baricitinib 2-mg	Baricitinib 4-mg	Bari 4-mg vs Bari 2-mg[2]
	N-obs = 1055 within group LSM[2]	N-obs = 986 within group LSM[2]	LSMD (95% CI)[2]	N-obs = 475 within group LSM[2]	N-obs = 474 within group LSM[2]	LSMD (95% CI)[2]
Change from baseline (last to last, thousand cells/μL)	-0.02	-1.08*	-1.06* (-1.21, -0.90)	-0.76*	-0.94*	-0.18 (-0.39, 0.04)

*p≤0.05
Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least square mean; LSMD = least square mean difference; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality; N-obs = number of patients in the analysis; TE = treatment emergent
1For the BARI 4-mg vs BARI 2-mg analysis, LSMD is derived from BARI 4-mg – BARI 2-mg and OR are determined using BARI 2-mg as the denominator.
2P-values, LSM, LSMD, SE and 95% CI are from ANCOVA model: change=baseline+study+treatment.
Sources: t_tehema_24_pc0_16; t_tehema_2v4_pc0_16; t_sftmyeneu_24_pc0_16; t_sftmyeneu_2v4_pc0_16; t_chghemasi_24_pc0_16; t_chghemasi_2v4_pc0_16.

先行試験 4 試験（JADA、JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験において、バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の好中球数の経時変化を図 2.7.4.2-15 に示す。

好中球数（平均値）は、投与開始後 1 ヵ月間減少し、その後ベースライン値を下回ったままバリシチニブの投与期間中安定して推移した。

追跡調査期間を加えて評価した併合解析 All BARI RA において、バリシチニブ投与終了後に好中球数の平均値と中央値はベースライン値に戻った（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.361）。

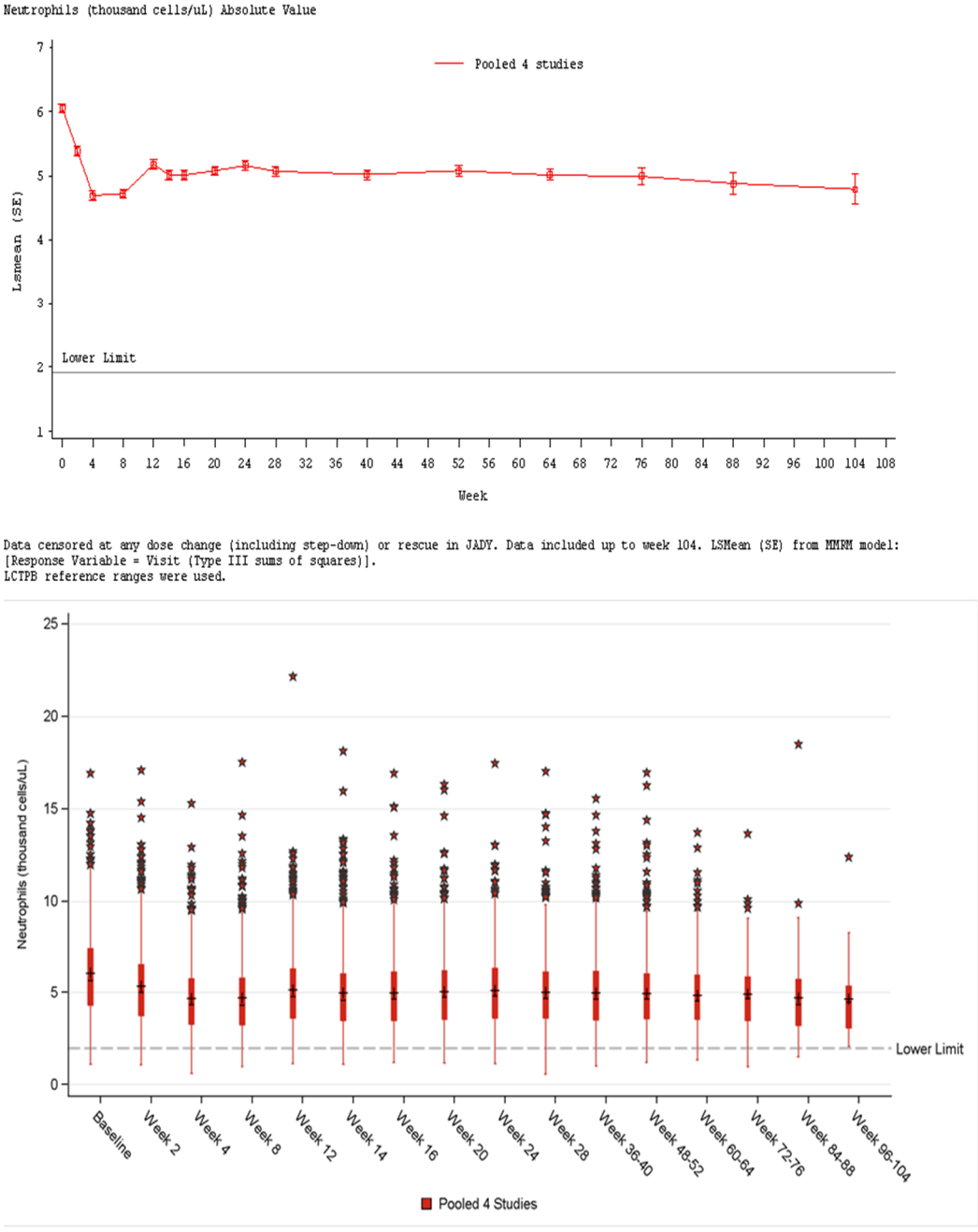


図 2.7.4.2-15 バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の好中球の経時変化（先行試験 JADA、JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）

2.7.4.2.1.5.5.3.2 異常値を示した被験者の割合

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、16 週時点までに好中球数の異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4.2-45 に示す。また、併合解析 All BARI RA における好中球数減少（好中球減少症）の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを表 2.7.4.7-55 に示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC において、好中球数低値の発現割合は、プラセボ投与群 2.7%と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群 8.3%で高かった。

併合解析 BARI 4-mg RA PC において、好中球数減少の CTCAE グレードの悪化が見られた被験者はプラセボ投与群 2.9%、バリシチニブ 4 mg 投与群 9.2%であり、両投与群間に差が見られた。ほとんどがグレード 2 までの悪化であり、CTCAE グレードの 3 未満から 3 以上への悪化は、プラセボ投与群では見られず、バリシチニブ 4 mg 投与群 3 例（0.3%）であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、CTCAE グレードの悪化が見られた被験者の割合（バリシチニブ 2 mg 投与群 7.3%、バリシチニブ 4 mg 投与群 8.0%）は同程度であった。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）において、CTCAE グレードの悪化は 13.7%（442/3233 例）に見られた。最大グレード 2 への悪化が 4.2%（137/3233 例）、3 への悪化が 0.6%（18/3233 例）、4 への悪化は 0.1%（2/3233 例）であった。グレード 3 未満から 3 以上に悪化した被験者は 0.6%であった。好中球数の異常低値を示した被験者の大多数は、バリシチニブ投与終了後に基準値範囲内に戻った。一方、ベースライン時点でも好中球数減少は見られ、グレード 1 が 8.0%、グレード 2 が 5.3%、グレード 3 が 0.6%であった。このうち、多くの被験者がバリシチニブ投与後にベースライン時点よりグレードが低下した。

表 2.7.4.2-45 治験薬投与後に発現した好中球数異常の要約
（併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	BARI 4-mg RA PC analysis set			BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set		
	Placebo	Baricitinib 4-mg	BARI 4-mg vs PBO[1]	Baricitinib 2-mg	Baricitinib 4-mg	Bari 4-mg vs Bari 2-mg[2]
	n/NAR (%)	n/NAR (%)	OR (95% CI)	n/NAR (%)	n/NAR (%)	OR (95% CI)
TE Abnormal Low	27/1016 (2.7)	78/943 (8.3)	3.5* (2.2, 5.4)	31/474 (6.5)	35/447 (7.5)	1.2 (0.7, 1.9)
Any CTCAE grade increas	30/1029 (2.9)	88/957 (9.2)	3.5* (2.3, 5.4)	35/477 (7.3)	38/474 (8.0)	1.1 (0.7, 1.8)
CTCAE grade increase from <3 to ≥3	0/1027	3/957 (0.3)	NA	3/477 (0.6)	1/474 (0.2)	0.3 (CI not calculated)

*p≤0.05
Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least square mean; LSMD = least square mean difference; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality; N-obs = number of patients in the analysis; OR = odds ratio; TE = treatment emergent
1Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in treatment group and >=1 in PBO). PBO is denominator. P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
2For the BARI 4-mg vs BARI 2-mg analysis, LSMD is derived from BARI 4-mg – BARI 2-mg and OR are determined using BARI 2-mg as the denominator.
Sources: t_tehema_24_pc0_16; t_tehema_2v4_pc0_16; t_sftmyeneu_24_pc0_16; t_sftmyeneu_2v4_pc0_16; t_chghemasi_24_pc0_16; t_chghemasi_2v4_pc0_16.

2.7.4.2.1.5.5.4 リンパ球数減少及び好中球数減少と感染との関係

併合解析 BARI 4-mg RA PC（24 週まで）における、リンパ球数減少及び好中球数減少に関する CTCAE の最大グレード別の有害事象発現割合を、表 2.7.4.2-46 及び表 2.7.4.2-47 に示す。

グレード別の部分集団の被験者数のバラツキが大きく、グレード 3 の被験者数がかなり少数という限界があるが、リンパ球数減少のグレードの悪化に伴って、バリシチニブ 4 mg 投与群での感染の発現割合の増加が見られた。プラセボ投与群では同様の傾向は見られなかった。バリシチニブ 4 mg 投与群における有害事象（感染）の発現割合は、CTCAE グレード 0 の被験者に比べ CTCAE グレード 1 以上の被験者で高かった（34.9% vs 40.8%）が、重篤な有害事象（感染）の発現割合は同程度であった（1.1% vs 2.1%）。

一方、好中球数減少のグレードの悪化に伴い、感染の発現割合及び重篤な感染の発現割合が増加する傾向は、バリシチニブ 4 mg 投与群及びプラセボ投与群のいずれにおいても見られなかった。

表 2.7.4.2-46 リンパ球数減少に関する CTCAE の最大グレード別の有害事象発現割合（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、24 週まで）

Worst Lymphopenia CTCAE Grade	PBO (N=1059) n (%)	BARI 4-mg (N=988) n (%)	BARI 2-mg/4-mg (N=1465) n (%)
0 (>= 1.1 billion cells /L)	710	704	1053
1 (< 1.1 billion cells /L and >= 0.8 billion cells /L)	233	205	292
2 (< 0.8 billion cells /L and >= 0.5 billion cells /L)	103	71	106
3 (< 0.5 billion cells /L and >= 0.2 billion cells /L)	13	8	14
4 (< 0.2 billion cells /L)	0	0	0
Patients with >= 1 TE infection			
0 (>= 1.1 billion cells /L)	201 (28.3)	246 (34.9)	362 (34.4)
1 (< 1.1 billion cells /L and >= 0.8 billion cells /L)	65 (27.9)	81 (39.5)	110 (37.7)
2 (< 0.8 billion cells /L and >= 0.5 billion cells /L)	30 (29.1)	31 (43.7)	40 (37.7)
3 (< 0.5 billion cells /L and >= 0.2 billion cells /L)	3 (23.1)	4 (50.0)	6 (42.9)
4 (< 0.2 billion cells /L)	0	0	0
Patients with >= 1 serious infection			
0 (>= 1.1 billion cells /L)	12 (1.7)	8 (1.1)	13 (1.2)
1 (< 1.1 billion cells /L and >= 0.8 billion cells /L)	2 (0.9)	2 (1.0)	3 (1.0)
2 (< 0.8 billion cells /L and >= 0.5 billion cells /L)	1 (1.0)	3 (4.2)	4 (3.8)
3 (< 0.5 billion cells /L and >= 0.2 billion cells /L)	1 (7.7)	1 (12.5)	1 (7.1)
4 (< 0.2 billion cells /L)	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set and with at least one post baseline lymphocyte measure in the corresponding analysis period; n = number of patients with the specified abnormality.

MedDRA version 18.0

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_inf_lymctc_24_pc0_24ur.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_inf_lymctc_24_pc0_24ur.rtf

表 2.7.4.2-47 好中球数減少に関する CTCAE の最大グレード別の有害事象発現割合（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、24 週まで）

Worst Neutropenia CTCAE Grade	PBO (N=1029) n (%)	BARI 4-mg (N=957) n (%)	BARI 2-mg/4-mg (N=1434) n (%)
0 (>= 2 billion cells /L)	985	853	1291
1 (< 2 billion cells /L and >= 1.5 billion cells /L)	34	74	96
2 (< 1.5 billion cells /L and >= 1.0 billion cells /L)	9	27	41
3 (< 1.0 billion cells /L and >= 0.5 billion cells /L)	1	3	6
4 (< 0.5 billion cells /L)	0	0	0
Patients with >= 1 TE infection			
0 (>= 2 billion cells /L)	279 (28.3)	313 (36.7)	459 (35.6)
1 (< 2 billion cells /L and >= 1.5 billion cells /L)	10 (29.4)	32 (43.2)	39 (40.6)
2 (< 1.5 billion cells /L and >= 1.0 billion cells /L)	0	11 (40.7)	13 (31.7)
3 (< 1.0 billion cells /L and >= 0.5 billion cells /L)	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (33.3)
4 (< 0.5 billion cells /L)	0	0	0
Patients with >= 1 serious infection			
0 (>= 2 billion cells /L)	16 (1.6)	13 (1.5)	19 (1.5)
1 (< 2 billion cells /L and >= 1.5 billion cells /L)	0	1 (1.4)	2 (2.1)
2 (< 1.5 billion cells /L and >= 1.0 billion cells /L)	0	0	0
3 (< 1.0 billion cells /L and >= 0.5 billion cells /L)	0	0	0
4 (< 0.5 billion cells /L)	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set and with at least one post baseline neutrophil measure in the corresponding analysis period; n = number of patients with the specified abnormality.

MedDRA version 18.0

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_inf_neuctc_24_pc0_24ur.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_inf_neuctc_24_pc0_24ur.rtf

2.7.4.2.1.5.5.5 血小板

2.7.4.2.1.5.5.5.1 変化量と経時推移

併合解析 BARI 4-mg RA の 16 週時点において、血小板数の変化量（平均値）はプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で増加が認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.158）。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の 16 週時点において、プラセボ投与群及びバリシチニブ 2 mg 投与群に比較し、バリシチニブ 4 mg 投与群で血小板数の増加が認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.159）。

先行試験 4 試験（JADA、JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験におけるバリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の血小板の経時変化を評価した結果、血小板数（平均値）は投与開始 2 週間以内に増加し、その後基準値範囲内に戻り、バリシチニブの投与期間を通じて安定した推移を示した（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.354）。

2.7.4.2.1.5.5.5.2 異常値を示した被験者の割合

併合解析 BARI 4-mg RA PC において 16 週までに、血小板数の高値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群（8.9%）に比べバリシチニブ投与群（23.5%）で高かった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.149 参照）。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の 16 週時点において、バリシチニブ 2 mg 投与群（15.5%）に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群（23.0%）で血小板数の高値を示した被験者の割合が高かった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.151 参照）。

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における血小板数減少の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルは第 5.3.5.3.3 項の Table APP2.2.7.4.153 及び Table APP2.2.7.4.154 に示す。併合解析 All BARI RA における血小板数減少の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを表 2.7.4.7-56 に示す。

血小板数減少（血小板減少症）の CTCAE グレードの評価では、併合解析 BARI 4-mg RA PC において、グレード 1 への悪化がプラセボ投与群 2.5%（26 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.5%（15 例）に認められたが、グレード 2 以上への悪化は見られなかった。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA では、グレード 1 への悪化がプラセボ投与群 2.0%（11 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.3%（6 例）、4 mg 投与群 1.1%（5 例）に認められたが、グレード 2 以上への悪化は見られなかった。併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）において、グレード 1 への悪化が 1.9%（64 例）、グレード 2 への悪化が 1 例に認められた。

2.7.4.2.1.5.5.5.3 血小板増加症

併合解析 All BARI RA において血小板数増加とそれに伴う可能性のある有害事象を評価した。要約を表 2.7.4.2-48 に示す。

血小板数が $600x10^9$ 以下から $600x10^9$ cells/L を超える血小板数増加（血小板増加症）を発現した被験者は 2.4%（80 例）であった。

治験薬投与後の血小板増加症を発現した 80 例中、事前に規定した「血栓塞栓性事象」（第 5.3.5.3.3 項の第 2.7.4.7.9.5 項）のうち、深部静脈血栓症、末梢動脈血栓症、末梢血管障害が各 1 例に認められた。血小板増加症により治験薬投与を中断した被験者は 2 例、血小板増加症により治験薬投与を中止した被験者は 5 例であった。また、脳血管発作により 1 例が治験薬投与を中断した。

表 2.7.4.2-48 血小板増加症の要約（併合解析 All BARI RA、全体集団）

	N	Any Associated TEAE[1]	Laboratory Abnormality Leading to Interruption2	Associated AE Leading to Interruption3	Associated AE Leading to Discontinuation3
Shift from ≤600 to >600 x 10^9 cells/L, n	80	3	5	3	5

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients with specified criteria in the All BARI RA analysis set; n = number of patients in the category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
1AEs were considered potentially associated based on the PT only; there was no requirement for the event to have occurred closely in time to the laboratory abnormality Specific PTs considered potentially associated that were reported as TEAEs by these patients include: Deep vein thrombosis (n=1), peripheral artery thrombosis (n=1), peripheral vascular disorder (n=1).
2Includes patients who have a temporary interruption of study drug for any laboratory abnormality
3 AEs leading to interruption included thrombocytosis (n=2) and cerebrovascular accident (n=1).
4 potentially associated AEs leading to permanent discontinuation included thrombocytosis (n=5).
Sources: l_te_thrombocytosis_all_ra

2.7.4.2.1.5.5.6 有害事象

2.7.4.2.1.5.5.6.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC ）

骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象を特定するために、以下の SMQ を用いて有害事象を集計した。

- 無顆粒球症（SMQ20000023）
- 造血障害による血球減少症（SMQ 20000028）
- 造血障害による赤血球減少症（SMQ20000029）
- 造血障害による白血球減少症（SMQ20000030）
- 造血障害による血小板減少症（SMQ20000031）

併合解析 BARI 4-mg RA PC における 16 週時点までの、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-49 に、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-50 に示す。

骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象は、プラセボ投与群 3.6%（38/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.9%（39/997 例）であり、両群に差はみられなかった。重篤な事象は各投与群 1 例のみに見られ、重症度はほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象も少なかった。

バリシチニブ 4 mg 投与群でもっとも多く発現が見られた事象は、広域検索用語に該当する貧血であり、発現割合は、プラセボ投与群で 2.1%（22 例）、バリシチニブ 4 mg 投

与群で 2.0%（20 例）であった。狭域検索用語では、リンパ球数減少であり、発現割合は、プラセボ投与群で 0.4%（4 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群で 0.6%（6 例）であった。

表 2.7.4.2-49 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週まで）

	PBO (N=1070) (PYE=300.4)			BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2)			BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5)			BARI 4-mg vs. PBO		BARI 2-mg/4-mg vs. PBO	
	n	(%)	[EAIR]	n	(%)	[EAIR]	n	(%)	[EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
All SMQs													
Patients with >= 1 TEAE	38	(3.6)	[12.6]	39	(3.9)	[13.3]	55	(3.7)	[12.8]	1.1 (0.7,1.8)	0.638	1.1 (0.7,1.8)	0.543
All TEAEs that are:													
Serious by ICH	1	(0.1)	[0.3]	1	(0.1)	[0.3]	1	(0.1)	[0.2]	1.5	0.819	1.0	0.987
All TEAEs that are:													
Severe	1	(0.1)	[0.3]	1	(0.1)	[0.3]	2	(0.1)	[0.5]	1.0	1.000	1.0 c	1.000
Related to study drug per the investigator	15	(1.4)	[5.0]	21	(2.1)	[7.2]	31	(2.1)	[7.2]	1.6 (0.8,3.1)	0.175	1.7 (0.9,3.1)	0.118
All TEAEs that led to:													
Permanent discontinuation from study drug	1	(0.1)	[0.3]	2	(0.2)	[0.7]	5	(0.3)	[1.2]	2.3	0.439	4.0 (0.4,37.7)	0.210
Temporary interruption from study drug	3	(0.3)	[1.0]	1	(0.1)	[0.3]	3	(0.2)	[0.7]	0.4	0.400	0.8	0.789

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in treatment group and >=1 in PBO). PBO is denominator.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtemyebnpt_24_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-50 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週まで）

基本語	Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE		38 (3.6) [12.6]	39 (3.9) [13.3]	55 (3.7) [12.8]
Patients with TEAEs by preferred term:				
Broadly-defined terms		38 (3.6) [12.6]	39 (3.9) [13.3]	55 (3.7) [12.8]
貧血	Anaemia	22 (2.1) [7.3]	20 (2.0) [6.8]	28 (1.9) [6.5]
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	2 (0.2) [0.7]	2 (0.2) [0.7]	5 (0.3) [1.2]
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	2 (0.2) [0.7]	0	2 (0.1) [0.5]
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	1 (0.1) [0.3]	0	0
正色素性正球性貧血	Normochromic normocytic anaemia	1 (0.1) [0.3]	0	0
Narrowly-defined terms		13 (1.2) [4.3]	19 (1.9) [6.5]	26 (1.8) [6.1]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	4 (0.4) [1.3]	6 (0.6) [2.1]	8 (0.5) [1.9]
好中球減少症	Neutropenia	0	5 (0.5) [1.7]	5 (0.3) [1.2]
リンパ球減少症	Lymphopenia	8 (0.7) [2.7]	3 (0.3) [1.0]	6 (0.4) [1.4]
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (0.1) [0.3]	3 (0.3) [1.0]	3 (0.2) [0.7]
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	0	3 (0.3) [1.0]	5 (0.3) [1.2]
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
小球性貧血	Microcytic anaemia	1 (0.1) [0.3]	0	0

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_temyesmq_24_pc0_16.rtf

2.7.4.2.1.5.5.6.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の全体集団における 16 週時点までの、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-51 に、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-52 に示す。

骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象は、プラセボ投与群 2.4%（13/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.3%（16/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.3%（16/479 例）に見られた。バリシチニブ 2 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の間に差は認められなかった。重篤な事象はプラセボ投与群 1 例のみに見られ、重症度もほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象も少なかった。

バリシチニブ投与群でもっとも多く発現が見られた事象は、広域検索用語に該当する貧血であり、発現割合は、プラセボ投与群で 1.5%（8 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群で 1.7%（8 例）、4 mg 投与群で 1.3%（6 例）であった。狭域検索用語では、バリシチニブ 2 mg 投与群ではリンパ球減少症 0.6%（3 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群ではリンパ球数減少及び好中球数減少が各 0.6%（3 例）であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の日本人集団における 16 週時点までの、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-53 に、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-54 に示す。

骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象は、プラセボ投与群 3.2%（2/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 5.6%（2/36 例）、4 mg 投与群 5.1%（2/39 例）に見られた。重篤な有害事象及び高度の有害事象は見られず、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象も少なかった。

バリシチニブ投与群でもっとも多く発現が見られた事象は、狭域検索用語に該当するリンパ球減少症であり、プラセボ投与群 1.6%（1 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 5.6%（2 例）、4 mg 投与群 2.6%（1 例）に認められた。

表 2.7.4.2-51 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

	PBO (N=551) (PYE=150.0)	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3)	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6)	BARI 2-mg vs. PBO		BARI 2-mg vs. BARI 4-mg	
	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
All SMQs							
Patients with >= 1 TEAE	13 (2.4) [8.7]	16 (3.3) [11.7]	16 (3.3) [11.6]	1.4 (0.7,3.1)	0.346	1.0 (0.5,2.0)	0.992
All TEAEs that are:							
Serious by ICH	1 (0.2) [0.7]	0	0	0	0.467	NA	-
All TEAEs that are:							
Severe	1 (0.2) [0.7]	1 (0.2) [0.7]	1 (0.2) [0.7]	1.0	0.999	1.0	0.996
Related to study drug per the investigator	5 (0.9) [3.3]	10 (2.1) [7.3]	10 (2.1) [7.3]	2.5 (0.8,7.5)	0.096	1.0 (0.4,2.4)	0.998
All TEAEs that led to:							
Permanent discontinuation from study drug	0	3 (0.6) [2.2]	2 (0.4) [1.5]	NA	0.049	0.7	0.658
Temporary interruption from study drug	2 (0.4) [1.3]	2 (0.4) [1.5]	0	1.4	0.722	0	0.159

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 2-mg and >=1 in PBO). PBO is denominator for the BARI 2-mg vs PBO comparison. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 4-mg and >=1 in BARI 2-mg). BARI 2-mg is denominator for the BARI 2-mg vs BARI 4-mg comparison.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtemyebnpt_2v4_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-52 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

基本語	Preferred Term	PBO (N=551) (PYE=150.0) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6) n (%) [EAIR]
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE		13 (2.4) [8.7]	16 (3.3) [11.7]	16 (3.3) [11.6]
Patients with TEAEs by preferred term:				
Broadly-defined terms		13 (2.4) [8.7]	16 (3.3) [11.7]	16 (3.3) [11.6]
貧血	Anaemia	8 (1.5) [5.3]	8 (1.7) [5.8]	6 (1.3) [4.4]
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	2 (0.4) [1.3]	3 (0.6) [2.2]	2 (0.4) [1.5]
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	1 (0.2) [0.7]	2 (0.4) [1.5]	0
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	1 (0.2) [0.7]	0	0
Narrowly-defined terms		3 (0.5) [2.0]	7 (1.5) [5.1]	10 (2.1) [7.3]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (0.2) [0.7]	2 (0.4) [1.5]	3 (0.6) [2.2]
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (0.2) [0.7]	0	3 (0.6) [2.2]
リンパ球減少症	Lymphopenia	2 (0.4) [1.3]	3 (0.6) [2.2]	2 (0.4) [1.5]
好中球減少症	Neutropenia	0	0	2 (0.4) [1.5]
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	0	2 (0.4) [1.5]	2 (0.4) [1.5]
小球性貧血	Microcytic anaemia	1 (0.2) [0.7]	0	0

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_temyesmq_2v4_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-53 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、日本人集団、16 週まで）

	PBO (N=63) (PYE=15.4) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg vs. PBO OR 95% CI(a)	BARI 2-mg vs. PBO p-value (b)	BARI 2-mg vs. BARI 4-mg OR 95% CI(a)	BARI 2-mg vs. BARI 4-mg p-value (b)
All SMQs							
Patients with >= 1 TEAE	2 (3.2) [13.0]	2 (5.6) [23.4]	2 (5.1) [19.9]	1.9	0.535	1.0	0.969
All TEAEs that are:							
Serious by ICH	0	0	0	NA	-	NA	-
All TEAEs that are:							
Severe	0	0	0	NA	-	NA	-
Related to study drug per the investigator	1 (1.6) [6.5]	2 (5.6) [23.4]	2 (5.1) [19.9]	3.9	0.268	1.0	0.969
All TEAEs that led to:							
Permanent discontinuation from study drug	0	1 (2.8) [11.7]	0	NA	0.154	0	0.318
Temporary interruption from study drug	1 (1.6) [6.5]	1 (2.8) [11.7]	0	2.1	0.604	0	0.318

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 2-mg and >=1 in PBO). PBO is denominator for the BARI 2-mg vs PBO comparison. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 4-mg and >=1 in BARI 2-mg). BARI 2-mg is denominator for the BARI 2-mg vs BARI 4-mg comparison.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas

Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtemyebnpt_2v4_pc0_16_jp.rtf

表 2.7.4.2-54 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、日本人集団、16 週まで）

基本語	Preferred Term	PBO (N=63) (PYE=15.4) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1) n (%) [EAIR]
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE		2 (3.2) [13.0]	2 (5.6) [23.4]	2 (5.1) [19.9]
Patients with TEAEs by preferred term:				
Broadly-defined terms		2 (3.2) [13.0]	2 (5.6) [23.4]	2 (5.1) [19.9]
貧血	Anaemia	0	0	1 (2.6) [9.9]
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	1 (1.6) [6.5]	0	0
Narrowly-defined terms		1 (1.6) [6.5]	2 (5.6) [23.4]	2 (5.1) [19.9]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	0	0	1 (2.6) [9.9]
リンパ球減少症	Lymphopenia	1 (1.6) [6.5]	2 (5.6) [23.4]	1 (2.6) [9.9]

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_temyesmq_2v4_pc0_16_jp.rtf

2.7.4.2.1.5.5.6.3 併合解析（All BARI RA）

併合解析 All BARI RA での全体集団における骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-55 に、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-56 に示す。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）における骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合は、6.5%（223/3411 例）であった。もっとも多く発現が見られた事象は、広域検索用語に該当する貧血 2.8%（97 例）であり、狭域検索用語では、リンパ球減少症 1.2%（41 例）であった。次いで、リンパ球数減少 0.9%（30 例）、好中球減少症が 0.9%（32 例）に報告された。

併合解析 All BARI RA での日本人集団における骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-57 に、骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-58 に示す。併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）における骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合は、10.4%（53/510 例）であった。もっとも多く発現が見られた事象は、狭域検索用語に該当するリンパ球減少症 3.7%（19 例）、次いでリンパ球数減少 3.3%（17 例）であった。貧血は、2.5%（13 例）に見られた。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、特に注目した骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象が 5 例（汎血球減少症 4 例と発熱性好中球減少症 1 例）に報告された。汎血球減少症 4 例のうち 2 例は探索的な高用量（7 mg、8 mg、及び 10 mg QD 投与）を割り付けられた第 II 相試験の被験者において発現し、減量を行う慢性腎不全症例は含まれていない。残りの 2 例のうち 1 例の汎血球減少症は MTX を服用していたが事象の発現 2 週間前から葉酸を服用していなかったことに関連すると報告された。もう 1 例はピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム投与に関連すると報告された。これらの被験者のうち汎血球減少症 1 例（JADN-[redacted]、8 mg 投与）は日本人であった。

表 2.7.4.2-55 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約（併合解析 All BARI RA、全体集団）

	All BARI RA			All Post-BARI RA		
	Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1) n (%) [EAIR]	Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0) n (%) [EAIR]	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4) n (%) [EAIR]	Phases 1-3 (N1=979) n (%)	Phases 2-3 (N1=926) n (%)	Phase 3 (N1=505) n (%)
All SMQs						
Patients with >= 1 TEAE	229 (6.6) [5.4]	224 (6.6) [5.3]	169 (5.9) [4.9]	18 (1.8)	14 (1.5)	10 (2.0)
All TEAEs that are:						
Serious by ICH	13 (0.4) [0.3]	12 (0.4) [0.3]	9 (0.3) [0.3]	0	0	0
All TEAEs that are:						
Severe	24 (0.7) [0.6]	22 (0.6) [0.5]	20 (0.7) [0.6]	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
Related to study drug per the investigator	143 (4.1) [3.4]	138 (4.0) [3.3]	101 (3.5) [2.9]			
All TEAEs that led to:						
Permanent discontinuation from study drug	24 (0.7) [0.6]	22 (0.6) [0.5]	14 (0.5) [0.4]			
Temporary interruption from study drug	34 (1.0) [0.8]	34 (1.0) [0.8]	21 (0.7) [0.6]			

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group). JADB is the Phase 1 study.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_allra.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtemyebnpt_allra.rtf

表 2.7.4.2-56 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合（併合解析 All BARI RA、全体集団）

		All BARI RA			All Post-BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1)	Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0)	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4)	Phases 1-3 (N1=979)	Phases 2-3 (N1=926)	Phase 3 (N1=505)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)	n (%)
All SMQs							
Patients with >= 1 TEAE		229 (6.6) [5.4]	224 (6.6) [5.3]	169 (5.9) [4.9]	18 (1.8)	14 (1.5)	10 (2.0)
Patients with TEAEs by preferred term:							
Broadly-defined terms		229 (6.6) [5.4]	224 (6.6) [5.3]	169 (5.9) [4.9]	18 (1.8)	14 (1.5)	10 (2.0)
貧血	Anaemia	97 (2.8) [2.3]	97 (2.8) [2.3]	77 (2.7) [2.2]	8 (0.8)	7 (0.8)	6 (1.2)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	15 (0.4) [0.4]	15 (0.4) [0.4]	8 (0.3) [0.2]	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	7 (0.2) [0.2]	7 (0.2) [0.2]	4 (0.1) [0.1]	0	0	0
正色素性正球性貧血	Normochromic normocytic anaemia	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	2 (0.1) [0.1]	0	0	0
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
血液毒性	Haematotoxicity	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
ヘモグロビン異常	Haemoglobin abnormal	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0	0
Narrowly-defined terms		134 (3.9) [3.2]	129 (3.8) [3.1]	97 (3.4) [2.8]	11 (1.1)	8 (0.9)	5 (1.0)
リンパ球減少症	Lymphopenia	41 (1.2) [1.0]	41 (1.2) [1.0]	24 (0.8) [0.7]	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.6)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	33 (1.0) [0.8]	30 (0.9) [0.7]	25 (0.9) [0.7]	2 (0.2)	0	0
好中球減少症	Neutropenia	33 (1.0) [0.8]	32 (0.9) [0.8]	28 (1.0) [0.8]	1 (0.1)	1 (0.1)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	11 (0.3) [0.3]	10 (0.3) [0.2]	5 (0.2) [0.1]	1 (0.1)	1 (0.1)	0
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	10 (0.3) [0.2]	10 (0.3) [0.2]	7 (0.2) [0.2]	1 (0.1)	1 (0.1)	0

		All BARI RA			All Post-BARI RA		
		Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1)	Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0)	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4)	Phases 1-3 (N1=979)	Phases 2-3 (N1=926)	Phase 3 (N1=505)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)	n (%)
血小板減少症	Thrombocytopenia	8 (0.2) [0.2]	7 (0.2) [0.2]	5 (0.2) [0.1]	0	0	0
大球性貧血	Anaemia macrocytic	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	0	0	0
汎血球減少症	Pancytopenia	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]	1 (0.1)	0	0
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
小球性貧血	Microcytic anaemia	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_temyesmq_allra.rtf

表 2.7.4.2-57 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の要約（併合解析 All BARI RA、日本人集団）

	All BARI RA		All Post-BARI RA	
	Phases 2-3 (N=510) (PYE=534.0) n (%) [EAIR]	Phase 3 (N=367) (PYE=391.2) n (%) [EAIR]	Phases 2-3 (N1=196) n (%)	Phase 3 (N1=54) n (%)
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE	53 (10.4) [9.9]	32 (8.7) [8.2]	1 (0.5)	1 (1.9)
All TEAEs that are:				
Serious by ICH	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
All TEAEs that are:				
Severe	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
Related to study drug per the investigator	50 (9.8) [9.4]	29 (7.9) [7.4]		
All TEAEs that led to:				
Permanent discontinuation from study drug	7 (1.4) [1.3]	3 (0.8) [0.8]		
Temporary interruption from study drug	16 (3.1) [3.0]	5 (1.4) [1.3]		

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group).
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_allra.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtemyebnpt_allra_jp.rtf

表 2.7.4.2-58 骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合（併合解析 All BARI RA、日本人集団）

		All BARI RA		All Post-BARI RA	
		Phases 2-3 (N=510) (PYE=534.0)	Phase 3 (N=367) (PYE=391.2)	Phases 2-3 (N1=196)	Phase 3 (N1=54)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)
All SMQs					
Patients with >= 1 TEAE		53 (10.4) [9.9]	32 (8.7) [8.2]	1 (0.5)	1 (1.9)
Patients with TEAEs by preferred term:					
Broadly-defined terms		53 (10.4) [9.9]	32 (8.7) [8.2]	1 (0.5)	1 (1.9)
貧血	Anaemia	13 (2.5) [2.4]	6 (1.6) [1.5]	0	0
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	1 (0.2) [0.2]	0	0	0
正色素性正球性貧血	Normochromic normocytic anaemia	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
Narrowly-defined terms		43 (8.4) [8.1]	27 (7.4) [6.9]	1 (0.5)	1 (1.9)
リンパ球減少症	Lymphopenia	19 (3.7) [3.6]	6 (1.6) [1.5]	1 (0.5)	1 (1.9)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	17 (3.3) [3.2]	14 (3.8) [3.6]	0	0
好中球減少症	Neutropenia	5 (1.0) [0.9]	5 (1.4) [1.3]	0	0
大球性貧血	Anaemia macrocytic	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
汎血球減少症	Pancytopenia	1 (0.2) [0.2]	0	0	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_temyesmq_allra_jp.rtf

2.7.4.2.1.5.5.7 まとめ及び考察

薬物関連骨髄抑制の可能性について、ヘモグロビン、白血球、リンパ球、好中球、血小板及び骨髄抑制に関わる可能性がある有害事象の分析により評価した。以下に各項目別に記載する。

(1) ヘモグロビン

- ヘモグロビンは、バリシチニブ投与開始後に軽度低下し、その後上昇しベースライン前後で推移した。投与終了後はベースライン値へ回復した。
- いずれのバリシチニブ投与群においてもプラセボ投与群と比較して、ヘモグロビン低値を示した被験者数及び赤血球減少症に関連する有害事象の発現割合の増加は認められなかった。
- ヘモグロビン減少の CTCAE グレード 3 未満からグレード 3 以上への悪化は、プラセボ投与群に 0.2%みられたが、バリシチニブ 4 mg 投与群では認められなかった。
- 併合解析 All BARI RA において、CTCAE グレードで最大 3 に悪化した被験者は 0.4%であった。CTCAE グレードで最大 4 に悪化した被験者は 0.1%であった。
- これらのデータから、投与前から貧血がある患者の場合を除き、バリシチニブ投与で観察されたほとんどのヘモグロビンの変化は臨床上問題となるものではないと考えられた。

(2) リンパ球

- リンパ球数は、バリシチニブ投与開始後一週間増加し、その後ベースライン値まで減少し、24 週以降は安定して推移した。
- リンパ球数減少の CTCAE グレードの悪化の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の間に大きな差はなかった。
- 併合解析 All BARI RA において、リンパ球数減少の CTCAE グレード 3 への悪化は 1.9%に見られ、CTCAE グレード 4 は認められなかった。
- CTCAE グレード 1 以上のリンパ球数減少と感染の発現割合に関連が見られたが、重篤な感染の発現割合とは関連は見られなかった。

(3) 好中球

- 好中球数は、投与開始後 1 ヵ月間減少し、その後ベースライン値を下回ったままバリシチニブの投与期間中安定して推移した。投与終了後はベースライン値へ回復した。
- バリシチニブ 4 mg 投与群の CTCAE グレードが悪化した割合は、プラセボ投与群と比較して高かった。大多数の CTCAE グレードの悪化は一過性であった。
- 併合解析 All BARI RA において、CTCAE グレードの最大 3 への悪化が 0.6%、最大 4 への悪化は 0.1%に認められた。
- 好中球数減少の CTCAE グレードの悪化と有害事象（感染）及び重篤な感染の発現割合に関連は見られなかった。

(4) 血小板

- 血小板は、バリシチニブ投与後 2 週までは増加し、その後ベースラインに戻り、24 週を超えて安定して推移した。
- 併合解析 All BARI RA において、血小板数減少の CTCAE グレード 1 への悪化が 1.9%、グレード 2 への悪化が 1 例に認められた。
- 血小板数の $600x10^9$ 以下から $600x10^9$ cells/L を超える血小板数増加（血小板増加症）症例において血栓塞栓症の有害事象は稀であった。

2.7.4.2.1.5.6 リンパ球サブセット

類薬においてリンパ球数の増加と NK 細胞の減少が報告されている（van Vollehoven et al. 2014）。バリシチニブの第 III 相臨床試験ではリンパ球数の変化と免疫調節に関連する有害事象の関係を明確にするため、リンパ球サブセットの変化を評価した。

以下に示すリンパ球サブセットを分析した。（£）でマークされたサブセットは英国の被験者でのみ評価した。

- CD3+ T cells
- CD3+CD4+ T cells (CD4)
- CD3+CD8+ T cells (CD8)
- CD4+CD45RA-CCR7- effector memory T cells (£)
- CD4+CD45RA+CCR7- effector memory T cells (£)
- CD4+CD45RA+CCR7+ naive T cells (£)
- CD4+CD45RA-CCR7+ central memory T cells (£)
- CD4+CXCR3+CCR6- Th1 cells
- CD4+CXCR3-CCR6+ Th17 cells
- CD3+CD4+CD127-/loCD25+FoxP3+ (CD4+) T regulatory cells
- CD3+CD4+CD127-/loCD25+ (CD4+) IL2-producing naive and central memory Helper T cells
- CD8+CD45RA+CCR7+ naive T cells
- CD8+CD45RA-CCR7+ central memory T cells
- CD8+CD45RA-CCR7- effector memory T cells
- CD8+CD45RA+CCR7- effector memory T cells
- CD56+/CD16+ NK cells
- CD19+ B cells
- CD20+ B cells
- CD19+CD27-IgD+ mature naive B cells
- CD19+CD27+IgD- switched memory B cells
- CD19+CD27+IgD+ non-switched memory B cells
- CD19+CD27-IgD- Immature/transitional B cells

リンパ球の種類別に、絶対数及び相対数（総リンパ球数に対するパーセンテージ）を評価した。CD4/CD8 比も評価した。

2.7.4.2.1.5.6.1 リンパ球サブセットの変化

併合解析 BARI 4-mg RA PC における、リンパ球サブセットの変化の要約を表 2.7.4.2-59 に示す。

16 週時点までに、異常値を示した被験者の割合をプラセボ投与群と比較した。バリシチニブ 4 mg 投与群で差が見られたリンパ球サブセット異常は、CD3+T 細胞高値及び CD4+T 細胞高値、NK 細胞高値、CD19+B 細胞高値、並びに NK 細胞低値及び CD19+B 細胞低値であった。24 週時点までても、同様の結果が認められた。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における、リンパ球サブセットの変化（絶対数）の要約を表 2.7.4.2-60 に示す。

24 週時点までに、いずれのリンパ球サブセットにおいても、異常高値又は異常低値を示した被験者の割合はバリシニチブ投与群間で同程度であった。

併合解析 All BARI RA における、リンパ球サブセットの異常値の要約を全体集団については表 2.7.4.7-57 に、日本人集団については表 2.7.4.7-58 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験の全体集団において 10%以上の被験者で異常値を発現したリンパ球サブセットは、CD56 +/CD16+ NK 細胞（絶対数）低値 20.8%及び CD3+CD4+T 細胞（CD4）（絶対数）低値 11.0%であった。いずれかの時点において NK 細胞（絶対数）の異常低値が 454 例で認められた。異常低値を示した被験者のほとんどは投与終了後正常値に復帰した（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.157）。

第 II 相及び第 III 相試験の日本人集団において 10%以上の被験者で異常値を発現したリンパ球サブセットは、CD56+/CD16+NK 細胞（絶対数）低値 23.6%、CD3+（絶対数）低値 16.2%、CD19+B 細胞 （絶対数）高値 15.8%、CD3+CD4+T 細胞（CD4）低値（絶対数）15.7%、CD3+CD8+T 細胞（CD8）（絶対数）低値 10.6%であった。

表 2.7.4.2-59 リンパ球サブセットの変化（絶対数）の要約
（併合解析 BARI 4-mg RA PC、全体集団）

	Treatment-Emergent High (H)/ Low (L)[a]	Treatment-Emergent High (H)/ Low (L)[b]	Difference in LSM between Groups for Change from Last Baseline to Last Post-baseline[c,d]	Difference in LSM between Groups for Change from Minimum Baseline to Minimum Post-baseline[c,d]	Difference in LSM between Groups for Change from Maximum Baseline to Maximum Post-baseline[c,d]
Lymphocyte Cell Type	Up to Week 16	Up to Week 24	Up to Week 16		
T-cells					
CD3+	↑ H*	↑ H*	-0.2	42.8*	138.5*
CD4+[e]	↑ H*	↑ H*	5.2	34.0*	85.5*
CD8+[f]	NS	NS	-4.7	5.8	53.0*
CD4/CD8 ratio	n/a	n/a	-0.13	-0.05*	-2.69
Th1[g]	n/a	n/a	-16.2*	-8.2*	3.5
Th17[h]	n/a	n/a	5.0	7.9*	14.8*
Treg[i]	n/a	n/a	-3.7*	-2.4*	-3.5*
IL-2 producing naive and central memory Th[j]	n/a	n/a	-4.2*	-3.1*	-3.2*
NK cells[k]	↑ L* ↑ H*	↑ L* ↑ H*	-29.9*	-14.8*	41.8*
B cells					
CD19+	↓ L* ↑ H*	↓ L * ↑ H*	92.0*	82.3*	105.6*
CD20+	n/a	n/a	88*	76*	99*
Mature naive[l]	n/a	n/a	51.7*	50.0*	63.8*
Switched memory[m]	n/a	n/a	19.9*	15.8*	21.6*
Non-switched memory[n]	n/a	n/a	13.2*	9.3*	14.5*
Immature/transitional[o]	n/a	n/a	4.4*	3.8*	4.6*

Abbreviations: IL-2 = interleukin-2; LSM = least squares mean; n/a = not applicable; NS = not statistically significant.
Symbols: ↑ = increase/larger proportion; ↓ = decrease/smaller proportion; * = statistical significance.
a Table APP2.2.7.4.139 <<t_telcs_24_pc0_16.rtf>> shows treatment-emergent abnormalities in lymphocyte subsets at any time up to Week 16 for the BARI 4-mg RA PC analysis set.
b Table APP2.2.7.4.140 <<t_telcs_24_pc0_24.rtf>> shows treatment-emergent abnormalities in lymphocyte subsets at any time through Week 24 for the BARI 4-mg RA PC analysis set.
c Table APP2.2.7.4.137 << t_chglcssicn_24_pc0_16.rtf>> shows change from baseline in lymphocyte subsets to last, minimum, and maximum observation postbaseline (using absolute counts) up to Week 16 for the BARI 4-mg RA PC analysis set.
d Difference is always baricitinib 4-mg minus placebo.
e Described as CD3+CD4+ in source tables
f Described as CD3+CD8+ in source tables
g Described as CD4+CXCR3+CCR6-in source tables
h Described as CD4+CXCR3-CCR6+ in source tables
i Described as CD3+CD4+CD127-/loCD25+FoxP3+ (CD4+) T regulatory cells in source tables
j Described as CD3+CD4+CD127-/loCD25+ (CD4+) IL2-producing naïve and central memory Helper T cells in source tables
k Described as CD56+/CD16+ in source tables
l Described as CD19+CD27-IgD+ in source tables
m Described as CD19+CD27+IgD- in source tables
n Described as CD19+CD27+IgD+ in source tables
o Described as CD19+CD27-IgD- in source tables

表 2.7.4.2-60 リンパ球サブセットの変化（絶対数）の要約（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団）

	Treatment-Emergent High (H)/ Low (L)[a]	Treatment-Emergent High (H)/ Low (L)[b]	Difference in LSM between Groups for Change from Last Baseline to Last Post-baseline[c,d]	Difference in LSM between Groups for Change from Minimum Baseline to Minimum Post-baseline[c,d]	Difference in LSM between Groups for Change from Maximum Baseline to Maximum Post-baseline[c,d]
Lymphocyte Cell Type	Up to Week 16	Up to Week 24	Up to Week 16		
T-cells					
CD3+	NS	NS	-36.9	-11.2	7.7
CD4+e	NS	NS	-37.8	-15.6	-9.3
CD8+f	NS	NS	-1.6	1.5	13.2
CD4/CD8 ratio	n/a	n/a	0.04	-0.02	0.07
Th1g	n/a	n/a	-11.8	-2.5	-3.3
Th17h	n/a	n/a	-4.2	-2.2	-1.9
Tregi	n/a	n/a	-1.9	-0.9	-2.1
IL-2 producing naive and central memory Thj	n/a	n/a	-2.9	-1.1	-3.4
NK cellsk	NS	NS	-6.4	-10.1	19.7*
B cells					
CD19+	NS	NS	13.7	13.2	20.9
CD20+	n/a	n/a	17	14	21*
Mature naivel	n/a	n/a	8.4	5.0	15.4*
Switched memorym	n/a	n/a	5.4*	5.0*	4.8
Non-switched memoryn	n/a	n/a	3.0	2.0	3.8
Immature/transitionalo	n/a	n/a	0.8	1.1*	1.0

Abbreviations: IL-2 = interleukin-2; LSM = least squares mean; n/a = not applicable; NS = not statistically significant.
Symbols: ↑ = increase/larger proportion; ↓ = decrease/smaller proportion; * = statistical significance.
a Table APP2.2.7.4.135 <<t_telcs_2v4_pc0_16.rtf>> shows treatment-emergent abnormalities in lymphocyte subsets at any time up to Week 16 for the BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set.
b Table APP2.2.7.4.137 <<t_telcs_2v4_pc0_24.rtf>> shows treatment-emergent abnormalities in lymphocyte subsets at any time through Week 24 for the BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set.
c Table APP2.2.7.4.133 << t_chglcssicn_2v4_pc0_16.rtf>> shows change from baseline in lymphocyte subsets to last, minimum, and maximum observation postbaseline (using absolute counts) up to Week 16 for the BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set.
d Difference is always baricitinib 4-mg minus baricitinib 2-mg.
e Described as CD3+CD4+ in source tables
f Described as CD3+CD8+ in source tables
g Described as CD4+CXCR3+CCR6-in source tables
h Described as CD4+CXCR3-CCR6+ in source tables
i Described as CD3+CD4+CD127-/loCD25+FoxP3+ (CD4+) T regulatory cells in source tables
j Described as CD3+CD4+CD127-/loCD25+ (CD4+) IL2-producing naïve and central memory Helper T cells in source tables
k Described as CD56+/CD16+ in source tables
l Described as CD19+CD27-IgD+ in source tables
m Described as CD19+CD27+IgD- in source tables
n Described as CD19+CD27+IgD+ in source tables
o Described as CD19+CD27-IgD- in source tables

2.7.4.2.1.5.6.2 NK 細胞の経時変化

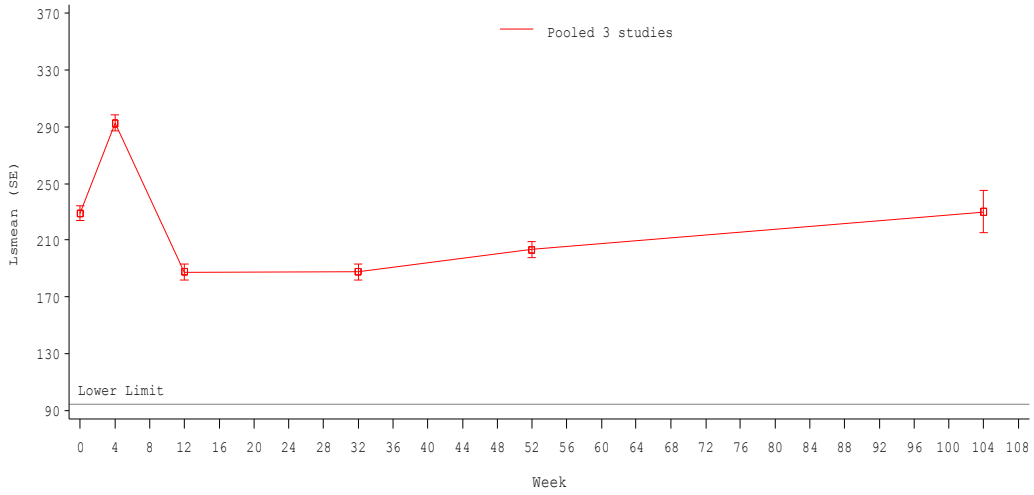
リンパ球サブセットのうち、異常値（低値）を発現した被験者の割合が最も高かった NK 細胞について、ベースラインからの変化を評価した。

先行試験 3 試験（JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験において、バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の NK 細胞（絶対数）の経時変化を図 2.7.4.2-16 に示す。

NK 細胞は、バリシチニブ投与 4 週後には上昇し、その後 12 週後にはベースライン値よりも低下した。その後、治験薬投与期間を通じ、徐々にベースライン値近くまで戻った。平均値及び中央値のいずれも全観察時点で基準範囲以内にあり、変化の大きさは NK 細胞の基準範囲（Tosato 2013）の 64%以内であった。

Time Course of Selected Flow Cytometry Laboratory Analyte of NK cells
All Treatment Period
All Patients in the Safety Analysis Set and Randomized to Treatment Regimens including BARI 4-mg
Pooled 4 Studies (JADA/JADY, JADV/JADY, JADW/JADY, JADX/JADY) and JADZ/JADY

CD56+/CD16+ NK cells - Absolute (cells/µL) Absolute Value



For the Pooled 3 studies and JADZ BARI 4-mg+MTX groups,data censored at any dose change (including step-down) or rescue in JADY; for JADZ BARI 4-mg group, data censored at first rescue or dose change (step-down) in JADY. Data included up to week 104. LSMean (SE) from MMRM model: [Response Variable = Visit (Type III sums of squares)].
LCTPB reference ranges were used.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/f_lcs_bytime_nk.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_lcs_bytime_nk.rtf

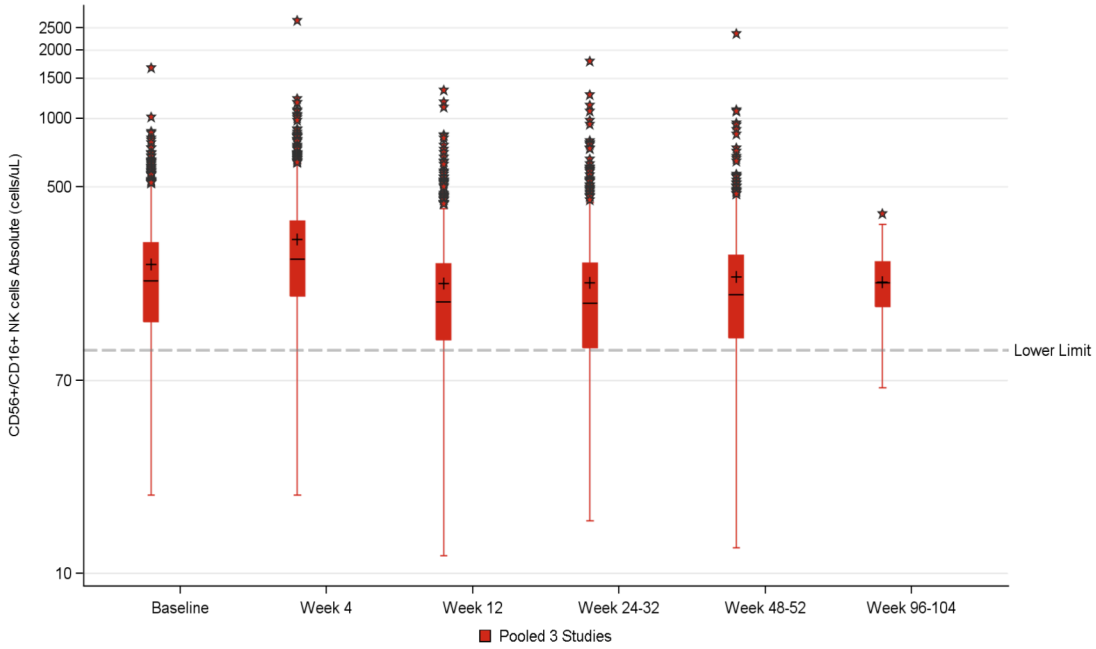


図 2.7.4.2-16 バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の NK 細胞数（絶対数）の経時変化
（先行試験 JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）

2.7.4.2.1.5.6.3 NK 細胞低値と有害事象

また、24 週時点までに 1 回でも NK 細胞低値（95/μL 未満）となった被験者、低値とならなかった被験者の別に、感染、帯状疱疹、重篤な有害事象の発現割合を評価した。結果を、表 2.7.4.7-59 に示す。

プラセボ投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群のいずれにおいても、NK 細胞低値を示した被験者において 1 度も低値を示さなかった被験者に比べ、感染の発現割合はやや増加したが、帯状疱疹及び重篤な有害事象の発現割合の増加は認められなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.189）。

2.7.4.2.1.5.6.4 まとめ及び考察

- 24 週時点までに、異常値を示した被験者の割合にプラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与群で差が見られたリンパ球サブセット異常は、CD3+T 細胞高値及び CD4+T 細胞高値、NK 細胞高値、CD19+B 細胞高値、並びに NK 細胞低値及び CD19+B 細胞低値であった。
- 24 週時点までに、いずれのリンパ球サブセットにおいても、異常高値又は異常低値を示した被験者の割合にバリシニチブ投与群間で明らかな差は認められなかった。
- リンパ球サブセットで見られた NK 細胞の減少と重篤な感染の増加との間には関連性は見られなかった。

2.7.4.2.1.5.7 腎機能への影響

血清クレアチニン値のわずかで可逆的な用量依存的な増加が、開発中の薬剤を含む JAK 阻害剤で認められている（Kavanaugh et al. 2015、Fleischmann et al. 2015、Wollenhaupt et al. 2014）。活動性 RA 患者に対する類薬の投与において GFR（イオヘキソール血清クリアランス法）の軽度低下及び投与中止によりベースラインに戻ったことが報告されている（Kremer et al. 2015）。そこで、バリシチニブの臨床試験で腎機能への影響を評価した。

腎機能への影響を評価する目的で、クレアチニン増加の評価に CTCAE 基準（Version 3.0）を用いた（表 2.7.4.2-61）。

表 2.7.4.2-61 クレアチニン増加の Common Terminology Criteria （CTCAE）基準

Lab Test	CTCAE Version	Grade	Criteria in SI or Conventional Units
Elevated creatinine	3.0	0 (normal)	≤ ULN
		1	> ULN and ≤ 1.5× ULN
		2	> 1.5× ULN and ≤ 3× ULN
		3	> 3× ULN and ≤ 6× ULN
		4	> 6× ULN

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SI = Système International; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.5.7.1 クレアチニンの変化量と経時変化

併合解析 BARI 4-mgRA PC において、プラセボ投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群でクレアチニン値のより大きなベースラインからの増加（0.064 mg/dL）が認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.146）。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、バリシチニブ 2 mg 投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群でクレアチニン値のより大きなベースラインからの増加（0.058 mg/dL）が認められた。プラセボ投与群と比較してバリシチニブ 2 mg 投与群でクレアチニン値の増加が認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.147）。

先行試験 4 試験（JADA、JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験において、バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者のクレアチニン値の経時変化を図 2.7.4.2-17 に示す。クレアチニン値は、バリシチニブ投与後 2 週後から増加し、12 週までわずかに増加を続けた。104 週時点までの期間において、平均値、中央値、四分位点はいずれも基準値内にあった。

併合解析 All BARI RA での治験を早期中止し追跡調査を実施した被験者において、クレアチニンの平均値及び中央値は、追跡調査 Visit では、治験薬の最終投与時点からベースライン値に戻った（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.361）。

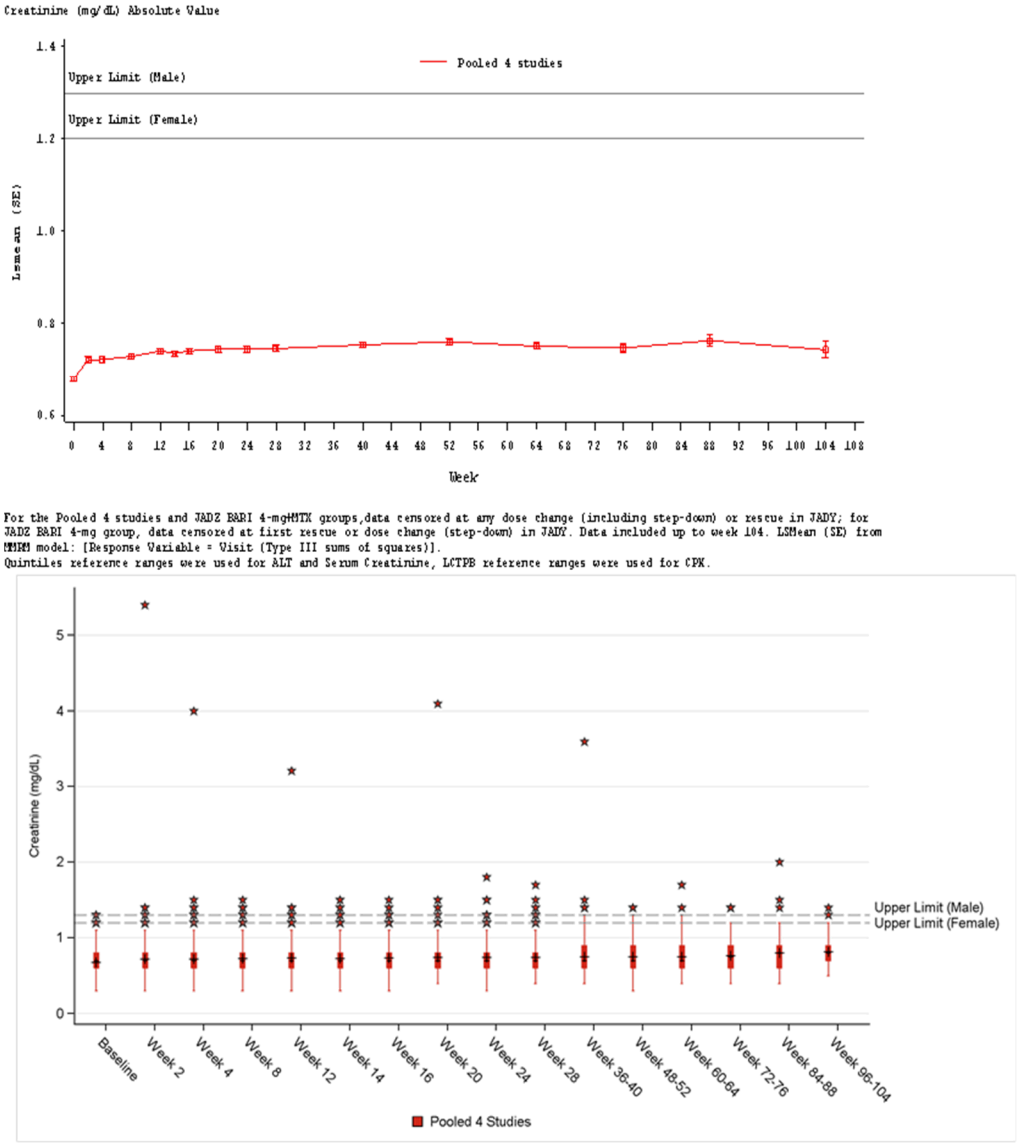


図 2.7.4.2-17　バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者のクレアチニンの経時変化（先行試験 JADA、JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）

2.7.4.2.1.5.7.2　　異常値を示した被験者の割合

16 週までの併合解析 BARI 4-mgRA PC において、クレアチニン高値を示した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 2.4%（23/951 例）であり、プラセボ投与群で 1.9%（19/989 例）であった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.137）。

16 週までの併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（全体集団）において、クレアチニン高値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群 2.3%（11/484 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群の 2.5%（11/444 例）、4 mg 投与群の 3.6%（16/441 例）であり、大きな違いは見られなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.139）。日本人集団では、プラセボ投与群 0%（0/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 0%（0/36 例）、4 mg 投与群 0%（0/39 例）であった（表 2.7.4.7-70）。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）において、クレアチニン高値を示した被験者の割合は、全体集団で 4.9%（156/3166 例）であった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.142）、日本人集団で 0.6%（2/362 例）であった（表 2.7.4.7-74）。

併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）における、クレアチニン増加の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルは第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.197 に示す。

CTCAE グレードの悪化はプラセボ投与群の 2.1%（21/1010 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群の 2.4%（23/964 例）に見られた。

CTCAE グレード 0 から 1 以上に悪化した被験者の割合、2 未満から 2 以上に悪化した被験者の割合及び 3 未満から 3 以上に悪化した被験者の割合に、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で差は認められなかった。いずれの投与群においても CTCAE グレードが悪化した被験者の多くは、最大グレードが 1 であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）における、クレアチニン増加の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを全体集団は第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.198 に、日本人集団は表 2.7.4.7-60 に示す。

CTCAE グレードが悪化した被験者の割合はプラセボ投与群 2.4%、バリシチニブ 2 mg 投与群 2.4%、4 mg 投与群 3.6%であった。日本人集団では CTCAE グレードが悪化した被験者はなかった。

16 週までに、CTCAE グレード 0 から 1 以上に悪化した被験者の割合、2 未満から 2 以上に悪化した被験者の割合及び 3 未満から 3 以上に悪化した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 投与群と比べ 4 mg 投与群で差は認められなかった。

併合解析 All BARI RA における、クレアチニン増加の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを全体集団は第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.200 に、日本人集団は表 2.7.4.7-61 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験において、全体集団で CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は 4.9%（157/3411 例）であった。日本人集団で CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は 0.6%（2/510 例）であった。全体集団で、CTCAE グレード 0 から 1 以上に悪化した被験者の割合は 4.9%、2 未満から 2 以上に悪化した被験者の割合は 0.3%、3 未満から 3 以上に悪化した被験者の割合は 0.1%であった。

2.7.4.2.1.5.7.3 有害事象

腎機能に関連する有害事象について、SOC「臨床検査」及び SOC「腎および尿路障害」に属する関連する基本語を評価した。

併合解析 All BARI RA（第 I 相、第 II 相及び第 III 試験）（3464 例）において、腎機能に関連する特に注目すべき有害事象が 30 例 31 事象に見られた。内訳は、腎機能障害 13 例、腎不全 6 例、急性腎不全 6 例、慢性腎臓病 6 例であった。これらの有害事象に、治

験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。4 例では、事象発現時に CTCAE グレード 2 以上のクレアチニン増加が見られた。

併合解析 All BARI RA（第 I 相、第 II 相及び第 III 試験）において、腎関連の有害事象により治験薬の投与中止又は投与中断した被験者が 6 例認められた。内訳は以下のとおりである。

- 1 例［JADW(Y)-[redacted]］はクレアチニン増加及び eGFR の減少（糸球体濾過率減少）により中止した。
- 3 例（JADA-[redacted]、JADW-[redacted]、JADX-[redacted]）が eGFR の減少（糸球体濾過率減少）により中止した。
- 1 例（JADA-[redacted]）は eGFR の減少（糸球体濾過率減少）により治験薬の投与中断の間に治験を完了した。
- 1 例［JADW(Y)-[redacted]］は最終 Visit においてクレアチニン増加を報告したのち、治験完了前に追跡不能となった。

これら 6 例のうち 2 例では、治験開始時から、バリシチニブの投与量調整を必要とする腎機能障害を有していた［JADW(Y)-[redacted]、JADW(Y)-[redacted]］。2 例では、腎機能の低下を引き起こし得る併存疾患を有していた（JADA-[redacted]、JADA-[redacted]）。1 例は、腎機能の低下を引き起こし得る複数の重度の併存疾患を有していた（Patient JADX-[redacted]）。1 例は、基準範囲内であったもののクレアチニン増加を来たし eGFR が減少したことから、バリシチニブ投与を中断した。投与再開後に再度 eGFR の減少が見られた（Patient JADW-[redacted]/JADY-[redacted]）。

2.7.4.2.1.5.7.4 まとめ及び考察

- 併合解析におけるクレアチニンの変化量の解析から、投与 16 週までのクレアチニン平均値はプラセボ投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群は軽度の増加を示した。また、バリシチニブ 4 mg 投与群では 2 mg 投与群に比べ、軽度の増加を示した。
- バリシチニブ 4 mg 投与群での、クレアチニン平均値、中央値、四分位点はいずれも 104 週間の投与期間を通して基準範囲内で推移した。
- 併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、クレアチニン高値を示した被験者の割合はバリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群で大きな違いは見られなかった。クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 投与群と比較し、バリシチニブ 4 mg 投与群で高かった。
- 臨床試験を早期中止して追跡調査期間を実施した被験者の結果から、バリシチニブの投与中止後、追跡調査 Visit では、クレアチニンの平均値及び中央値は治験薬の最終投与時点からベースライン値に戻った。
- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は 2～4%であり、グレード 2 以上への悪化はほとんど認められなかった。

- 腎関連の有害事象によりバリシチニブの投与中止に至った被験者の症例レビューをした結果、多くの被験者で既存の腎疾患、その他の併存疾患等の要因が認められた。

以上まとめると、バリシチニブ投与開始後早期にクレアチニンの軽度の増加がみられたが、その後さらに増加することなく安定した推移を示した。また投与終了後は治療前のレベルに復した。クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者割合には用量比例関係がみられたが、クレアチニンの変化は軽度であり CTCAE グレードの変化した被験者において腎機能に関係する有害事象はまれであった。

2.7.4.2.1.5.8 CPK 増加

バリシチニブの開発初期の臨床試験で CPK 平均値の増加と数例の被験者における CPK 高値が認められた。同様の報告は類薬でも認められている（Wollenhaupt et al. 2014）。そこで第 III 相臨床試験では、CPK の変化と関連する有害事象に着目して評価した。

CPK 増加の評価には CTCAE の基準（Version 3.0）を用いた（表 2.7.4.2-62）。また、CPK 増加と関連する有害事象として、事前に定めた MedDRA PT を用いて筋肉症状の発現を評価した。検索用語の詳細を表 2.7.4.7-62 に示した。

表 2.7.4.2-62 CPK 増加の Common Terminology Criteria（CTCAE）の基準

Laboratory Test	CTCAE Version	Grade	Criteria in SI or Conventional Units
Elevated CPK	3.0	0 (normal)	≤ ULN
		1	> ULN and ≤ 2.5× ULN
		2	> 2.5× ULN and ≤ 5× ULN
		3	> 5× ULN and ≤ 10× ULN
		4	> 10× ULN

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LCTPB = large clinical trial population based; SI = Système International; ULN = upper limit of normal based on Lilly LCTPB reference limits.

2.7.4.2.1.5.8.1 変化量と経時変化

併合解析 BARI 4-mgRA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における CPK のベースラインからの変化量を表 2.7.4.2-63 に示す。

併合解析 BARI 4-mgRA PC において、プラセボ投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群で CPK 値の上昇（54 U/L）が認められた。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、バリシチニブ 2 mg 投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群で CPK 値の上昇（20 U/L）が認められた。

表 2.7.4.2-63 CPK のベースラインからの変化量

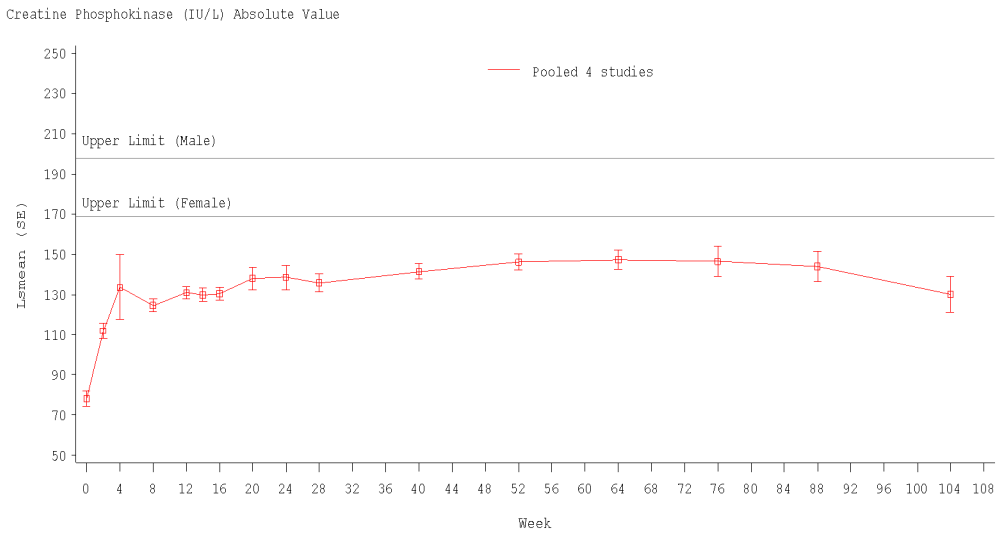
（併合解析 BARI 4-mgRA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週時点）

	BARI 4-mg RA PC analysis set			BARI 2-mg vs 4-mg RA analysis set		
	Placebo	Baricitinib 4-mg	BARI 4-mg vs PBO[1]	Baricitinib 2-mg	Baricitinib 4-mg	Bari 4-mg vs Bari 2-mg[1]
	N-obs = 1026 within group LSM[2]	N-obs = 1432 within group LSM[2]	LSMD (95% CI)[3]	N-obs = 477 within group LSM[2]	N-obs = 473 within group LSM[2]	LSMD (95% CI)[2]
Change from baseline (last to last, [U/L])	5	59*	54* (46, 61)	37*	57*	20* (7, 33)

*p≤0.05
Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; OR = odds ratio;
1For the BARI 2-mg vs BARI 4-mg analysis, LSMD is derived from BARI 4-mg – BARI 2-mg.
2P-values, LSM, LSMD, SE and 95% CI are from ANCOVA model: change=baseline+study+treatment.
Sources: t_chgchemsi_24_pc0_16; t_chgchemasi_2v4_pc0_16.

先行試験 4 試験（JADA、JADV、JADX、JADW 試験）及び長期継続試験である JADY 試験において、バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の CPK の経時変化を図 2.7.4.2-18 に示す。CPK 値は、バリシチニブ投与後 4～8 週間以内に上昇し、その後安定した推移を示した。

追跡調査期間を評価に加えた併合解析 All BARI RA においてバリシチニブ投与終了後、CPK の平均値及び中央値はベースラインへと回復した（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.216）。



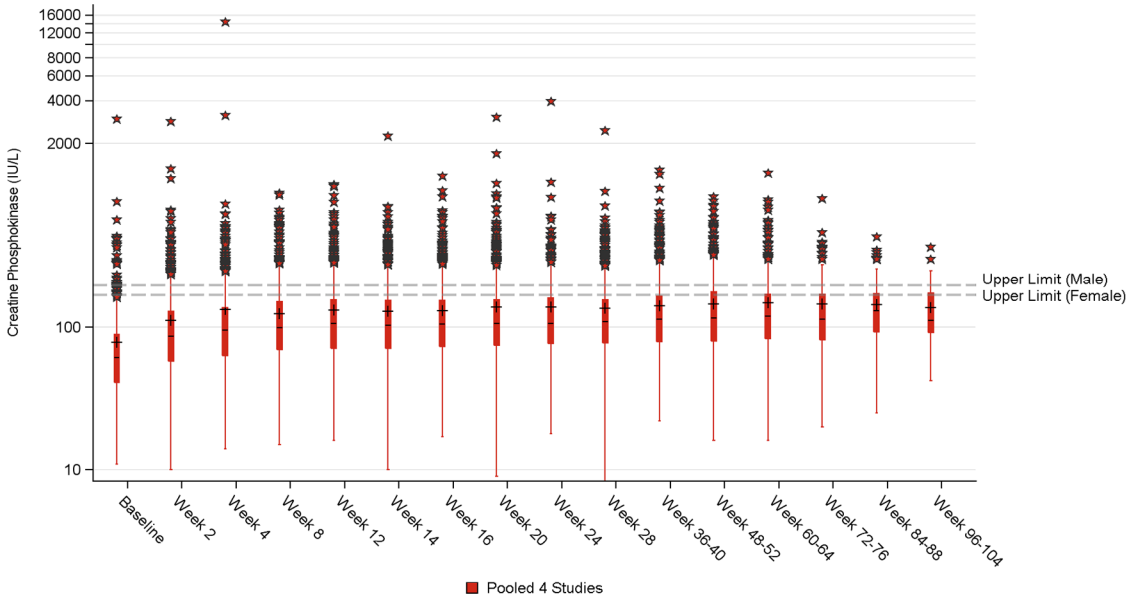


図 2.7.4.2-18　バリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた被験者の CPK の経時変化（先行試験 JADA、JADV、JADX、JADW 試験から JADY 試験への継続症例）

2.7.4.2.1.5.8.2　CPK 高値を示した被験者の割合

16 週までの併合解析 BARI 4-mgRA PC において、CPK 高値を示した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 33.8%（302/893 例）であり、プラセボ投与群 8.3%（79/954 例）と比べて高かった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.137）。

16 週までの併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（全体集団）において、CPK 高値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群 9.7%（48/494 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群の 20.0%（90/451 例）、4 mg 投与群の 34.9%（153/438 例）であり、プラセボ投与群と比べ

てバリシチニブ 2 mg 投与群で、バリシチニブ 2 mg 投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で高かった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.139）。日本人集団では、プラセボ投与群 10.0%（6/60 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 19.4%（7/36 例）、4 mg 投与群 32.4%（11/34 例）であった（表 2.7.4.7-70）。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）において、CPK 高値を示した被験者の割合は、全体集団で 43.2%（1322/3059 例）（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.142）、日本人集団（第 II 相及び第 III 相試験）では 44.5%（213/479 例）であった（表 2.7.4.7-74）。

併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）における、CPK 増加の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルは第 5.3.5.3.3 項の Table APP2.2.7.4.213 に示す。

治験薬投与後の CTCAE グレードの悪化はプラセボ投与群の 8.3%（85/1029 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群の 33.6%（322/957 例）にみられた。大多数は CTCAE グレード 1 又は 2 への悪化で、CTCAE グレード 3 以上への悪化は少数 0.8%（8/957 例）であった。

CTCAE グレード 0 から 1 以上に悪化した被験者の割合、2 未満から 2 以上に悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で高かった（それぞれ、8.3%、33.8%；1.2%、4.4%）。CTCAE グレード 3 未満から 3 以上に悪化した被験者の割合、4 未満から 4 以上に悪化した被験者の割合に、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群に差は見られなかった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）における、CPK 増加の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルは第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.214 に示す。

CTCAE グレードが悪化した被験者の割合はプラセボ投与群 9.4%（51/544 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 20.0%（95/476 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 35.0%（166/474 例）であった。

16 週までに、CTCAE グレード 0 から 1 以上に悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 2 mg 投与群で高かった（9.7%、20.0%）。また、CTCAE グレード 0 から 1 以上に悪化した被験者の割合、2 未満から 2 以上に悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 投与群と比べて 4 mg 投与群でも高かった（それぞれ、20.0%、34.9%、2.5%、6.2%）。

併合解析 All BARI RA における、CPK 増加の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルは第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.216 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験において、CTCAE グレードの悪化は 43.2%（1396/3234 例）に認められた。悪化を示した被験者のうち、大多数がグレード 0 から 1 以上への悪化であった（34.9%、1128 例）。グレード 2 未満から 2 以上、グレード 3 未満から 3 以上、4 未満から 4 以上への悪化はそれぞれ 6.4%、1.4%、0.5%であった。

グレード 0 から 1 以上への悪化を示した被験者のうち、47.3%は次の臨床検査値の評価ではグレードの改善を示した。グレード 2 未満から 2 以上、3 未満から 3 以上、4 未満か

ら 4 以上への悪化を示した被験者でも 77.9%～94.5%が次の臨床検査値の評価においてグレードの改善が認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.218）。

ベースラインにおいて、グレード 1 以上の CPK 増加が 34.6%の被験者に認められた。これらの被験者では、半数以上でバリシチニブ投与後にグレードの改善が認められた。

CTCAE グレード 3 の CPK 増加が観察され投与中断に至った被験者は 5 例報告された。投与中断後、CPK 値は基準範囲内に戻り、バリシチニブ投与を再開した。これらの被験者でみられた筋肉症状の有害事象は、いずれも運動などの身体活動に起因するものであった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.228）。

2.7.4.2.1.5.8.3 CPK 増加に関連する有害事象

併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）における、有害事象（筋肉症状）の要約は第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.221 に、有害事象（筋肉症状）は第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.225 に示す。

有害事象（筋肉症状）は、プラセボ投与群の 1.1%（12/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群の 1.6%（16/997 例）に見られた。重篤な有害事象、投与中断に至った有害事象はなく、投与中止に至った有害事象はプラセボ投与群の 1 例でのみ見られた。多く見られた有害事象（筋肉症状）は、筋攣縮（プラセボ投与群 0.6%、バリシチニブ 4 mg 投与群 0.8%）と筋肉痛（プラセボ投与群 0.2%、バリシチニブ 4 mg 投与群 0.6%）であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）における、有害事象（筋肉症状）の要約を第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.222 に、有害事象（筋肉症状）は第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.226 に示す。

有害事象（筋肉症状）は、プラセボ投与群の 1.1%（6/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群の 2.3%（11/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群の 2.1%（10/479 例）に見られた。重篤な有害事象、投与中断に至った有害事象はなく、投与中止に至った有害事象はプラセボ投与群の 1 例でのみ見られた。多く見られた有害事象（筋肉症状）は、筋攣縮（プラセボ投与群 0.5%、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.3%、4 mg 投与群 1.0%）と筋肉痛（プラセボ投与群 0.2%、バリシチニブ 2 mg 投与群 0.8%、4 mg 投与群 1.0%）であった。

併合解析 All BARI RA の全体集団における有害事象（筋肉症状）の要約を第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.223 に、有害事象（筋肉症状）の発現割合は第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.228 に示す。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相）では、有害事象（筋肉症状）は 3.2%（110/3411 例）に発現した。重篤な有害事象及び投与中断に至った有害事象が各 2 例（0.1%）、投与中止に至った有害事象が 1 例に認められた。

併合解析 All BARI RA の日本人集団における有害事象（筋肉症状）の要約を表 2.7.4.7-63 に、有害事象（筋肉症状）の発現割合を表 2.7.4.7-64 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験では、有害事象（筋肉症状）は 3.3%（17/510 例）に発現した。重篤な有害事象及び投与中断に至った有害事象が各 1 例に見られた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。多く見られた有害事象（筋肉症状）は、筋攣縮 2.5%、筋肉痛 0.6%であった。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、多く見られた有害事象（筋肉症状）は筋攣縮 2.0%（68/3464 例）、筋肉痛 1.0%（33/3464 例）であった。CPK 増加と筋肉痛の発現時期とには明確な関連性は認められなかった。横紋筋融解症が JADV 試験でバリシチニブ 4 mg 投与を受けていた 1 例に認められた。CPK 増加と筋肉痛の症状により横紋筋融解症と診断されたが、本事象の発生時に被験者は激しい運動を行っており、CPK 値はベースラインから高く、バリシチニブが投与中止に至らなかった経緯などから、本事象は横紋筋融解症として確定されなかった。

臨床検査値の CPK 高値又は筋肉症状の有害事象によるバリシチニブの投与中止例は 8/3464 例（0.2%）に認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.207）。

4 例の被験者では、ベースラインの CPK 値が基準範囲上限を超えており、バリシチニブの投与開始後、投与を中止するまで持続した。1 例の被験者では、プラセボ投与中に CPK 値の上昇が認められ、バリシチニブ投与に変更後に更に上昇し、バリシチニブの投与中止後も更に上昇が観察された。2 例の被験者では、ベースラインでは CPK 値は基準範囲内であったが、バリシチニブ投与後 CTCAE グレード 2 に該当する CPK 増加が発現した。他の症状は認められなかった。バリシチニブ投与は臨床検査値異常により中止した。1 例の被験者では、ベースラインでは CPK 値は基準範囲内であったが、バリシチニブ投与後、CPK 増加、筋力低下状態、筋肉痛、筋炎を発現した。バリシチニブの投与中止後、これらの症状は改善した。

なお、第 III 相試験において「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」を有害事象として報告した被験者は、心血管イベントの判定委員会で評価された。142 例 168 件の CPK 増加の症例が判定委員会で評価されたが、いずれも心血管イベントとは判定されなかった。

2.7.4.2.1.5.8.4 まとめ及び考察

- CPK 値は、バリシチニブ投与後 1 週間以内で速やかに上昇し、約 8～12 週間でプラトー［約 50 U/L（中央値）の増加］となった。バリシチニブ投与終了後速やかに基準値範囲内に戻った。
- バリシチニブ投与後、CPK 増加の CTCAE グレードの悪化が高い割合の被験者で認められた。これらの悪化の多くは単一の測定時に観察され、バリシチニブの投与中断や中止に至るものではなかった。ベースラインにおいても、CTCAE グレード 1 以上の CPK 増加が見られた。
- RA 患者の CPK 増加は通常無症候性であり、筋肉症状の有害事象を伴わないことが多かった。CTCAE グレードで 3 又は 4 の CPK 増加を示した被験者において腎障害

や他の臓器障害の徴候は報告されなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.182）。

- 臨床検査値の CPK 高値又は筋肉症状の有害事象によるバリシチニブの投与中止例は 8/3464 例（0.2%）と少なかった。
- 横紋筋融解症として確定された事象はなかった。
- 大多数の被験者でみられた CPK の上昇は臨床的に問題となるものではなかった。

2.7.4.2.1.5.9 肝機能異常

バリシチニブの開発初期の臨床試験で ALT 及び AST の平均値の上昇と数例の被験者で高値が認められた。同様の報告は、類薬（Wollenhaupt et al. 2014、Tanaka et al. 2011、Kremer et al. 2012）や MTX（Salliot and van der Heijde 2009）でも認められ、また RA 患者でも一般に認められている（Ruderman et al. 1997）。そこで、バリシチニブ第 III 相試験では肝機能検査と肝障害に関連する事象に着目して評価した。

肝機能異常は Common Terminology Criteria（CTCAE）の基準を用いて評価した（表 2.7.4.2-64）。

肝障害に関連する可能性のある有害事象の定義：

以下に示す SMQ によって検索された MedDRA PT を肝障害に関連する可能性のある有害事象として評価した。

- 広義及び狭義の肝臓関連の臨床検査、徴候及び症状 SMQ（SMQ20000008）
- 広義及び狭義の肝由来の胆汁うっ滞及び黄疸 SMQ（SMQ20000009）
- 広義及び狭義の非感染性肝炎 SMQ（SMQ20000010）
- 広義及び狭義の肝障害、肝線維症及び肝硬変及びその他の肝障害 SMQ（SMQ20000013）
- 広義及び狭義の肝臓関連の凝固及び出血 SMQ（SMQ20000015）

かつ、ALT≥10xULN、AST≥10xULN、ALP>4xULN 又は ALT≥3xULN で総ビリルビン≥2xULN（アルカリホスファターゼレベルとは無関係）に該当する症例について、治験依頼者が薬剤との関連性を独立して盲検下で評価し、以下のカテゴリーに分類した。

- 除外（肝障害ではない）たとえば筋損傷の明瞭な画像が存在するなど
- ほとんど関連なし（25%未満の関連性）
- 関連あるかもしれない（25%～49%の関連性）
- おそらく関連する（50%以上）
- 判定不能（判定のための情報不足）

表 2.7.4.2-64 肝機能異常の Common Terminology Criteria（CTCAE）の基準

Laboratory Test	Grade	Criteria in SI units	Criteria in Conventional units
Albumin*	0 (normal)	≥ 35 g/L	≥ 3.5 g/dL
	1	< 35 g/L and ≥ 30 g/L	< 3.5 g/dL and ≥ 3.0 g/dL
	2	< 30 g/L and ≥ 20 g/L	< 3.0 g/dL and ≥ 2.0 g/dL
	3	< 20 g/L	< 2.0 g/dL
ALT	0 (normal)	≤ ULN	Identical to criteria in SI units
	1	> ULN and ≤ 2.5× ULN	
	2	> 2.5× ULN and ≤ 5× ULN	
	3	> 5× ULN and ≤ 20× ULN	
	4	> 20× ULN	
AST	0 (normal)	≤ ULN	Identical to criteria in SI units
	1	> ULN and ≤ 2.5× ULN	
	2	> 2.5× ULN and ≤ 5× ULN	
	3	> 5× ULN and ≤ 20× ULN	
	4	> 20× ULN	
ALP	0 (normal)	≤ ULN	Identical to criteria in SI units
	1	> ULN and ≤ 2.5× ULN	
	2	> 2.5× ULN and ≤ 5× ULN	
	3	> 5× ULN and ≤ 20× ULN	
	4	> 20× ULN	
Total bilirubin	0 (normal)	≤ ULN	Identical to criteria in SI units
	1	> ULN and ≤ 1.5× ULN	
	2	> 1.5× ULN and ≤ 3× ULN	
	3	> 3× ULN and ≤ 10× ULN	
	4	> 10× ULN	

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate aminotransferase; LLN = lower limit of normal; SI = Système International; ULN = upper limit of normal based on Quintiles reference ranges.
* CTCAE grading was adjusted by replacing LLN with a single value.

2.7.4.2.1.5.9.1 ALT

併合解析 All BARI RA における 24 週までに ALT 値が基準値上限の 5 倍以上又は 10 倍以上上昇した被験者の割合を表 2.7.4.2-65 に示す。

併合解析 All BARI RA において、ALT 値が基準値上限の 5 倍以上又は 10 倍以上に上昇した被験者の大多数は、試験終了時までに、又は最終観察時で回復又は改善した。ALT 値が基準値上限の 5 倍以上に上昇した被験者 30 例中 23 例では ALT 上昇の改善が見られた。また、30 例中 24 例でバリシチニブの投与が中断または中止された。ALT 値が基準値上限の 10 倍以上に上昇した被験者 8 例全例がバリシチニブ投与を中止した。また、8 例中 5 例はバリシチニブ投与期間中回復したが、その後試験を中止した。Hy's law criteria に該当する被験者は認められなかった。

併合解析 ALL BARI RA における肝機能に関するパラメータの要約を第 5.3.5.3.3 項の Table APP2.2.7.4.283 に示す。ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者は 3407 例中 98 例（2.9%）であったが、当該被験者の約 40%はベースライン時点で ALT が異常値を示していた。ALT が基準値上限の 3 倍以上上昇が継続した被験者は 98 例中 52 例であった。ALT が基準値上限の 5 倍以上に上昇した被験者は 29 例で、そのうち約半数の被験者がベースライン時点で ALT が異常値を示していた。ALT が基準値上限の 5 倍以上に上昇が継続した被験者は 7 例であった。ALT が基準値上限の 10 倍以上に上昇した被験者は 7 例であり、さらに 1 例がバリシチニブ投与期間後に ALT が 10 倍以上に上昇した。

最終観察時点で ALT 基準値が基準値上限の 10 倍以上に上昇した被験者 8 例について、盲検下でレビューしたところ、半数がバリシチニブ投与と「ほとんど関連なし（25%未満の関連性）」、残りの半数がバリシチニブ投与と「関連があるかもしれない（25%～49%の関連性）」と判定された。バリシチニブ投与とおそらく関連ありと判定された事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-65 基準範囲上限の 5 倍以上又は 10 倍以上までの ALT 上昇の要約（併合解析 All BARI RA、全体集団、24 週まで）

Period	NAR[a]	≥ 5x ULN ALT		>10x ULN ALT	
		Onset n (%)	Resolved or Improving n (%)[b]	Onset n (%)	Resolved or Improving n (%)[b]
Week 0-24	3463	15 (0.4)	12 (80.0)	3 (0.1)	1 (33.3)
Week 24-48	2967	6 (0.2)	5 (83.3)	2 (0.1)	2 (100.0)
Week 48-72	2318	7 (0.3)	5 (71.4)	2 (0.1)	2 (100.0)
Week 72-96	1360	2 (0.1)	1 (50.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

a NAR = number of patients at risk (number of patients in the time period that have a baseline and at least one post-baseline level)
b Number of patients from that time period that had elevations in ALT that had resolved or were decreasing prior to completing the study. Percentage based on number of patients with resolved or improving ALT elevations out of the number of patients with a ≥ 5x or ≥ 10x ULN elevation in that time period. The improvement did not have to occur in that time period.
Source: t_TTE_hepat_SOC_allrafda.rtf

2.7.4.2.1.5.9.2 AST、ALP 及び総ビリルビン

2.7.4.2.1.5.9.2.1 変化量と経時変化

3 試験（JADV/JADY、JADW/JADY、JADX/JADY 試験）と JADZ/JADY 試験 の併合解析における AST、ALP 及びビリルビンの経時変化を表 2.7.4.7-65 に示す。

総じて、AST 値は投与後 2 週から 4 週にかけて上昇し、その後、平均値は基準範囲内で安定していた。

AST 値の平均値の上昇はプラセボ投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群（JADX 試験と JADW 試験）及び ADA 投与群（JADV 試験）と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で大きかった（第 2.7.6.3.4 項～第 2.7.6.3.6 項参照）。JADZ 試験では、投与 52 週時まででバリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 投与群で AST が上昇し、特にバリシチニブ 4 mg + MTX 投与群で大きく上昇した。

併合解析 All BARI RA では AST が基準値上限の 5 倍以上に上昇した 12 例中 11 例で ALT の上昇が見られた。残りの 1 例は 2[redacted] 歳の男性で AST 値が 292 U/L であり、CPK 値は 14339 U/L であったが、CPK 値が低下すると AST も正常値に戻った。なお、当該被験者のベースライン時の AST 値は正常であった。AST 値が基準値上限の 10 倍以上上昇した 4 例全例で ALT の上昇が見られた（第 2.7.6.3.7 項）。

総じて、ALP は投与後最初の 20 週で減少し、バリシチニブの投与期間中、平均値は基準範囲内に収まっていた。併合解析 BARI 4-mg RA PC において、プラセボ群と比較して

バリシチニブ 4 mg 投与群で ALP の減少が見られた（プラセボ群 1.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.4%）。同様に、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA PC において、バリシチニブ 2 mg 投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群で ALP の減少が見られた（バリシチニブ 2 mg 投与群 3.0%、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.6%）。

総じて、総ビリルビンは投与後最初の 12 週でわずかに増加したが、平均値は基準範囲内に収まっていた。併合解析 BARI 4-mg RA PC において、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群で総ビリルビンの増加が見られた（プラセボ群 1.1%、バリシチニブ 4 mg 投与群 2.0%）。同様に、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA PC において、バリシチニブ 2 mg 投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群で総ビリルビンの増加が見られた（バリシチニブ 2 mg 投与群 0.4%、バリシチニブ 4 mg 投与群 2.5%）。

2.7.4.2.1.5.9.2.2 異常値を示した被験者の割合

16 週までの併合解析 BARI 4-mg RA PC において、AST 高値を示した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 18.4%であり、プラセボ投与群 9.4%と比べて高かった（第 2.7.4.3.1.1 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.137）。

16 週までの併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（全体集団）において、AST 高値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群 8.0%、バリシチニブ 2mg 投与群 11.0%、バリシチニブ 4 mg 投与群 18.5%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群で異常高値を示した被験者の割合が最も高かった。日本人集団では、プラセボ投与群 17.5%、バリシチニブ 2 mg 投与群 19.4%、バリシチニブ 4 mg 投与群 25.7%であり、全体集団と同様の傾向が見られた（第 2.7.4.3.1.2 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.139、表 2.7.4.7-70）。

併合解析 All BARI RA（全体集団）において、第 II 相及び第 III 相試験で AST 高値を示した被験者の割合は 25.4%であり、日本人集団では 36.0%であった（第 2.7.4.3.1.3 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.142、表 2.7.4.7-74）。

16 週までの併合解析 BARI 4-mg RA PC において、ALP 低値を示した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 5.4%であり、プラセボ投与群 5.6%と大きな違いはなかった（第 2.7.4.3.1.1 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.137）。

16 週までの併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（全体集団）において、ALP 低値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群 2.4%、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.0%、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.6%であり、バリシチニブ 4 mg 投与群で異常低値を示した被験者の割合が最も高かった。日本人集団では、プラセボ投与群 0%、バリシチニブ 2 mg 投与群 5.6%、バリシチニブ 4 mg 投与群 10.3%であり、全体集団と同様の傾向が見られた（第 2.7.4.3.1.2 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.139、表 2.7.4.7-70）。

併合解析 All BARI RA（全体集団）において、第 II 相及び第 III 相試験で ALP 低値を示した被験者の割合は 7.9%であり、日本人集団では 13.9%であった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.142、表 2.7.4.7-74）。

16 週までの併合解析 BARI 4-mg RA PC において、総ビリルビン高値を示した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 2.0%であり、プラセボ投与群 1.1%であった（第 2.7.4.3.1.1 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.137）。

16 週までの併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（全体集団）において、総ビリルビン高値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群 1.1%、バリシチニブ 2 mg 投与群 0.4%、バリシチニブ 4 mg 投与群 2.5%であり、いずれの群も被験者の割合は低く、大きな違いはなかった。日本人集団では、プラセボ投与群 1.6%、バリシチニブ 2 mg 投与群 0%、バリシチニブ 4 mg 投与群 2.6%であり、大きな違いはなく、全体集団と同様の傾向であった（第 2.7.4.3.1.2 項、第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.139、表 2.7.4.7-70）。

併合解析 All BARI RA（全体集団）において、第 II 相及び第 III 相試験でビリルビン高値を示した被験者の割合は 2.6%、日本人集団では 3.2%であり、大きな違いはなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.142、表 2.7.4.7-74）。

2.7.4.2.1.5.9.3 有害事象

2.7.4.2.1.5.9.3.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

併合解析 BARI 4-mg RA PC における 16 週時点までの肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-66 に、肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-67 に示す。

肝障害に関連する可能性のある有害事象はプラセボ投与群 2.3%（25/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.2%（42/997 例）に発現した。プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で高かった。重篤な事象はバリシチニブ 4 mg 投与群 3 例に見られ、重症度はほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象も少なかった。

バリシチニブ 4 mg 投与群でもっとも多く発現が見られた事象は狭域検索用語に該当する ALT 上昇で、プラセボ投与群で 0.9%（10 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群で 1.5%（15 例）であり、次いで AST 上昇［プラセボ投与群 0.5%（5 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.4%（14 例）］であった。

表 2.7.4.2-66 肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約（BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週まで）

	PBO (N=1070) (PYE=300.4)	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2)	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5)	BARI 4-mg vs. PBO		BARI 2-mg/4-mg vs. PBO	
	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
All SMQs							
Patients with >= 1 TEAE	25 (2.3) [8.3]	42 (4.2) [14.4]	55 (3.7) [12.8]	1.8 (1.1,3.0)	0.018	1.7 (1.1,2.8)	0.027
All TEAEs that are:							
Serious by ICH	0	3 (0.3) [1.0]	3 (0.2) [0.7]	NA	0.084	NA	0.117
All TEAEs that are:							
Severe	0	4 (0.4) [1.4]	4 (0.3) [0.9]	NA	0.045	NA	0.086
Related to study drug per the investigator	13 (1.2) [4.3]	29 (2.9) [9.9]	37 (2.5) [8.6]	2.3 (1.2,4.5)	0.010	2.1 (1.1,4.1)	0.019
All TEAEs that led to:							
Permanent discontinuation from study drug	0	4 (0.4) [1.4]	5 (0.3) [1.2]	NA	0.046	NA	0.064
Temporary interruption from study drug	1 (0.1) [0.3]	2 (0.2) [0.7]	4 (0.3) [0.9]	2.3	0.429	3.7 (0.4,34.1)	0.223

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in treatment group and >=1 in PBO). PBO is denominator.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-67 肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合（BARI 4-mg RA PC、全体集団、16 週まで）

Broad Definition Narrow Definition 基本語	Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE		25 (2.3) [8.3]	42 (4.2) [14.4]	55 (3.7) [12.8]
Patients with TEAEs by preferred term:				
Broadly-defined terms		25 (2.3) [8.3]	42 (4.2) [14.4]	55 (3.7) [12.8]
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.1) [0.3]	4 (0.4) [1.4]	4 (0.3) [0.9]
Narrowly-defined terms		25 (2.3) [8.3]	38 (3.8) [13.0]	51 (3.5) [11.9]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	10 (0.9) [3.3]	15 (1.5) [5.1]	20 (1.4) [4.7]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	5 (0.5) [1.7]	14 (1.4) [4.8]	16 (1.1) [3.7]
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.1) [0.3]	8 (0.8) [2.7]	13 (0.9) [3.0]
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	2 (0.2) [0.7]	5 (0.5) [1.7]	7 (0.5) [1.6]
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	6 (0.6) [2.0]	4 (0.4) [1.4]	5 (0.3) [1.2]
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	0	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1 (0.1) [0.3]	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
脂肪肝	Hepatic steatosis	0	2 (0.2) [0.7]	2 (0.1) [0.5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	Alanine aminotransferase abnormal	0	1 (0.1) [0.3]	1 (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	Aspartate aminotransferase abnormal	0	1 (0.1) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
肝毒性	Hepatotoxicity	1 (0.1) [0.3]	0	0
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 (0.1) [0.3]	0	0

Broad Definition Narrow Definition 基本語	Preferred Term	PBO (N=1070) (PYE=300.4) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=997) (PYE=292.2) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg/4-mg (N=1476) (PYE=429.5) n (%) [EAIR]
高トランスアミナーゼ血症	Hypertransaminasaemia	1 (0.1) [0.3]	0	0
国際標準比増加	International normalised ratio increased	1 (0.1) [0.3]	0	0
肝損傷	Liver injury	1 (0.1) [0.3]	0	0
プロトロンビン時間延長	Prothrombin time prolonged	1 (0.1) [0.3]	0	0

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_tehepsmq_24_pc0_16.rtf

2.7.4.2.1.5.9.3.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の全体集団における 16 週時点までの、肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-68 に、肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-69 に示す。

肝障害に関連する可能性のある有害事象は、プラセボ投与群 1.6%（9/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 2.7%（13/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.4%（21/479 例）に見られた。バリシチニブ 2 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の間に大きな差は認められなかった。重篤な事象はバリシチニブ 4 mg 投与群 1 例のみに見られ、重症度はほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象も少なかった。

バリシチニブ 4 mg 投与群でもっとも多く発現が見られた事象は狭域検索用語に該当する ALT 上昇で、プラセボ投与群で 1.1%（6 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群で 1.0%（5 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群で 1.7%（8 例）であり、次いで AST 上昇［プラセボ投与群 0.7%（4 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 0.4%（2 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 2.1%（10 例）］であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の日本人集団における 16 週時点までの、肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-70 に、有害事象（肝障害）の発現割合を表 2.7.4.2-71 に示す。

肝障害に関連する可能性のある有害事象は、プラセボ投与群 3.2%（2/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 13.9%（5/36 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 15.4%（6/39 例）に見られた。バリシチニブ 2 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の間に大きな差は認められなかった。重篤な事象は認められず、重症度はいずれも軽度又は中等度で、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象も少なかった。

バリシチニブ 4 mg 投与群でもっとも多く発現が見られた事象は狭域検索用語に該当する肝機能異常であり、プラセボ投与群で 1.6%（1 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群で 13.9%（5 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群で 5.1%（2 例）であった。

表 2.7.4.2-68 肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約（BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

	PBO (N=551) (PYE=150.0)	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3)	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6)	BARI 2-mg vs. PBO		BARI 2-mg vs. BARI 4-mg	
	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
All SMQs							
Patients with >= 1 TEAE	9 (1.6) [6.0]	13 (2.7) [9.5]	21 (4.4) [15.3]	1.9 (0.8,4.5)	0.148	1.6 (0.8,3.3)	0.163
All TEAEs that are:							
Serious by ICH	0	0	1 (0.2) [0.7]	NA	-	NA	0.322
All TEAEs that are:							
Severe	0	0	2 (0.4) [1.5]	NA	-	NA	0.156
Related to study drug per the investigator	4 (0.7) [2.7]	8 (1.7) [5.8]	16 (3.3) [11.6]	2.2 (0.7,7.1)	0.173	2.0 (0.9,4.8)	0.100
All TEAEs that led to:							
Permanent discontinuation from study drug	0	1 (0.2) [0.7]	2 (0.4) [1.5]	NA	0.319	2.0 c	0.569
Temporary interruption from study drug	0	2 (0.4) [1.5]	1 (0.2) [0.7]	NA	0.088	0.5	0.558

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 2-mg and >=1 in PBO). PBO is denominator for the BARI 2-mg vs PBO comparison. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 4-mg and >=1 in BARI 2-mg). BARI 2-mg is denominator for the BARI 2-mg vs BARI 4-mg comparison.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtehepsmq_2v4_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-69 肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合（BARI 2-mg vs 4-mg RA、全体集団、16 週まで）

Broad Definition Narrow Definition 基本語	Preferred Term	PBO (N=551) (PYE=150.0) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=479) (PYE=137.3) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=479) (PYE=137.6) n (%) [EAIR]
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE		9 (1.6) [6.0]	13 (2.7) [9.5]	21 (4.4) [15.3]
Patients with TEAEs by preferred term:				
Broadly-defined terms		9 (1.6) [6.0]	13 (2.7) [9.5]	21 (4.4) [15.3]
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.2) [0.7]	0	3 (0.6) [2.2]
Narrowly-defined terms		9 (1.6) [6.0]	13 (2.7) [9.5]	18 (3.8) [13.1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	4 (0.7) [2.7]	2 (0.4) [1.5]	10 (2.1) [7.3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	6 (1.1) [4.0]	5 (1.0) [3.6]	8 (1.7) [5.8]
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	2 (0.4) [1.3]	1 (0.2) [0.7]	3 (0.6) [2.2]
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.2) [0.7]	5 (1.0) [3.6]	2 (0.4) [1.5]
脂肪肝	Hepatic steatosis	0	0	2 (0.4) [1.5]
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	0	2 (0.4) [1.5]	2 (0.4) [1.5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	Alanine aminotransferase abnormal	0	0	1 (0.2) [0.7]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	Aspartate aminotransferase abnormal	0	0	1 (0.2) [0.7]
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	0	0	1 (0.2) [0.7]

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_tehepsmq_2v4_pc0_16.rtf

表 2.7.4.2-70 肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約（BARI 2-mg vs 4-mg RA、日本人集団、16 週まで）

	PBO (N=63) (PYE=15.4)	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6)	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1)	BARI 2-mg vs. PBO		BARI 2-mg vs. BARI 4-mg	
	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	OR 95% CI(a)	p-value (b)	OR 95% CI(a)	p-value (b)
All SMQs							
Patients with >= 1 TEAE	2 (3.2) [13.0]	5 (13.9) [58.4]	6 (15.4) [59.7]	4.0 (0.8,20.1) c	0.062	1.1 (0.3,4.1)	0.895
All TEAEs that are:							
Serious by ICH	0	0	0	NA	-	NA	-
All TEAEs that are:							
Severe	0	0	0	NA	-	NA	-
Related to study drug per the investigator	1 (1.6) [6.5]	2 (5.6) [23.4]	4 (10.3) [39.8]	2.5	0.380	2.0 (0.3,12.7)	0.445
All TEAEs that led to:							
Permanent discontinuation from study drug	0	0	1 (2.6) [9.9]	NA	-	NA	0.387
Temporary interruption from study drug	0	1 (2.8) [11.7]	1 (2.6) [9.9]	NA	0.154	1.0	1.000

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group censored at rescue).
(a) Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 2-mg and >=1 in PBO). PBO is denominator for the BARI 2-mg vs PBO comparison. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 4-mg and >=1 in BARI 2-mg). BARI 2-mg is denominator for the BARI 2-mg vs BARI 4-mg comparison.
(b) P-value from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study.
(c) Breslow-Day test p-value <= 0.10 denoted by 'c'; otherwise, the p-value > 0.10.
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_24_pc0_16.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtehepsmq_2v4_pc0_16_jp.rtf

表 2.7.4.2-71 肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合（BARI 2-mg vs 4-mg RA、日本人集団、16 週まで）

Broad Definition Narrow Definition 基本語	Preferred Term	PBO (N=63) (PYE=15.4) n (%) [EAIR]	BARI 2-mg (N=36) (PYE=8.6) n (%) [EAIR]	BARI 4-mg (N=39) (PYE=10.1) n (%) [EAIR]
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE		2 (3.2) [13.0]	5 (13.9) [58.4]	6 (15.4) [59.7]
Patients with TEAEs by preferred term:				
Broadly-defined terms		2 (3.2) [13.0]	5 (13.9) [58.4]	6 (15.4) [59.7]
Narrowly-defined terms		2 (3.2) [13.0]	5 (13.9) [58.4]	6 (15.4) [59.7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	2 (5.1) [19.9]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	2 (5.1) [19.9]
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (1.6) [6.5]	5 (13.9) [58.4]	2 (5.1) [19.9]
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	0	0	2 (5.1) [19.9]
脂肪肝	Hepatic steatosis	0	0	1 (2.6) [9.9]
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	1 (1.6) [6.5]	0	0

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_tehepsmq_2v4_pc0_16_jp.rtf

2.7.4.2.1.5.9.3.3 併合解析（All BARI RA）

併合解析 All BARI RA（第 I 相、第 II 相及び第 III 試験）（N=3464）の全体集団における肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-72 に、肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-73 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験における肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合は、7.1%（241/3411 例）であった。重篤な事象は 0.2%（7 例）に見られ、重症度はほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象も少なかった。

もっとも多く発現が見られた事象は狭域検索用語に該当する ALT 上昇 2.3%（77 例）であり、次いで AST 上昇が 1.7%（59 例）に見られた。

併合解析 All BARI RA の日本人集団における肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約を表 2.7.4.2-74 に肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-75 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験における肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合は、17.6%（90/510 例）であった。

もっとも多く発現が見られた事象は狭域検索用語に該当する肝機能異常であり、9.2%（47 例）に見られた。

表 2.7.4.2-72 肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約（併合解析 All BARI RA、全体集団）

	All BARI RA			All Post-BARI RA		
	Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1) n (%) [EAIR]	Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0) n (%) [EAIR]	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4) n (%) [EAIR]	Phases 1-3 (N1=979) n (%)	Phases 2-3 (N1=926) n (%)	Phase 3 (N1=505) n (%)
All SMQs						
Patients with >= 1 TEAE	241 (7.0) [5.7]	241 (7.1) [5.7]	186 (6.5) [5.4]	10 (1.0)	10 (1.1)	9 (1.8)
All TEAEs that are:						
Serious by ICH	7 (0.2) [0.2]	7 (0.2) [0.2]	4 (0.1) [0.1]	1 (0.1)	1 (0.1)	0
All TEAEs that are:						
Severe	11 (0.3) [0.3]	11 (0.3) [0.3]	9 (0.3) [0.3]	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.8)
Related to study drug per the investigator	142 (4.1) [3.4]	142 (4.2) [3.4]	101 (3.5) [2.9]			
All TEAEs that led to:						
Permanent discontinuation from study drug	16 (0.5) [0.4]	16 (0.5) [0.4]	13 (0.5) [0.4]			
Temporary interruption from study drug	23 (0.7) [0.5]	23 (0.7) [0.5]	17 (0.6) [0.5]			

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group). JADB is the Phase 1 study.
MedDRA version 18.0.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_allra.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtehepsmq_allra.rtf

表 2.7.4.2-73 肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合（併合解析 All BARI RA、全体集団）

		All BARI RA			All Post-BARI RA		
		Phases 1-3	Phases 2-3	Phase 3	Phases 1-3	Phases 2-3	Phase 3
Broad Definition		(N=3464)	(N=3411)	(N=2862)	(N1=979)	(N1=926)	(N1=505)
Narrow Definition		(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)			
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)	n (%)
All SMQs							
Patients with >= 1 TEAE		241 (7.0) [5.7]	241 (7.1) [5.7]	186 (6.5) [5.4]	10 (1.0)	10 (1.1)	9 (1.8)
Patients with TEAEs by preferred term:							
Broadly-defined terms		241 (7.0) [5.7]	241 (7.1) [5.7]	186 (6.5) [5.4]	10 (1.0)	10 (1.1)	9 (1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	17 (0.5) [0.4]	17 (0.5) [0.4]	13 (0.5) [0.4]	0	0	0
Narrowly-defined terms		232 (6.7) [5.5]	232 (6.8) [5.5]	177 (6.2) [5.1]	10 (1.0)	10 (1.1)	9 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	77 (2.2) [1.8]	77 (2.3) [1.8]	61 (2.1) [1.8]	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	59 (1.7) [1.4]	59 (1.7) [1.4]	45 (1.6) [1.3]	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	49 (1.4) [1.2]	49 (1.4) [1.2]	33 (1.2) [1.0]	0	0	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	26 (0.8) [0.6]	26 (0.8) [0.6]	24 (0.8) [0.7]	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.8)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	25 (0.7) [0.6]	25 (0.7) [0.6]	16 (0.6) [0.5]	0	0	0
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	20 (0.6) [0.5]	20 (0.6) [0.5]	17 (0.6) [0.5]	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	12 (0.3) [0.3]	12 (0.4) [0.3]	11 (0.4) [0.3]	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)

		All BARI RA			All Post-BARI RA		
Broad Definition Narrow Definition		Phases 1-3 (N=3464) (PYE=4214.1)	Phases 2-3 (N=3411) (PYE=4210.0)	Phase 3 (N=2862) (PYE=3461.4)	Phases 1-3 (N1=979)	Phases 2-3 (N1=926)	Phase 3 (N1=505)
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)	n (%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	5 (0.1) [0.1]	5 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	Hypertransaminasaemia	4 (0.1) [0.1]	4 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	0	0	0
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	3 (0.1) [0.1]	0	0	0
肝酵素異常	Hepatic enzyme abnormal	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
肝細胞損傷	Hepatocellular injury	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
肝障害	Liver disorder	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.1]	0	0	0
肝損傷	Liver injury	2 (0.1) [0.0]	2 (0.1) [0.0]	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	Alanine aminotransferase abnormal	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
腹水	Ascites	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	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	Aspartate aminotransferase abnormal	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
抱合ビリルビン増加	Bilirubin conjugated increased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	Blood bilirubin unconjugated increased	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
肝不全	Hepatic failure	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
肝腫大	Hepatomegaly	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0
肝毒性	Hepatotoxicity	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0

		All BARI RA			All Post-BARI RA		
		Phases 1-3	Phases 2-3	Phase 3	Phases 1-3	Phases 2-3	Phase 3
Broad Definition		(N=3464)	(N=3411)	(N=2862)	(N1=979)	(N1=926)	(N1=505)
Narrow Definition		(PYE=4214.1)	(PYE=4210.0)	(PYE=3461.4)			
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)	n (%)
非アルコール性脂肪性肝炎	Non-alcoholic steatohepatitis	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	0	0	0	0
門脈圧亢進性胃障害	Portal hypertensive gastropathy	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	1 (0.0) [0.0]	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_tehepsmq_allra.rtf

表 2.7.4.2-74 肝障害に関連する可能性のある有害事象の要約（併合解析 All BARI RA、日本人集団）

	All BARI RA		All Post-BARI RA	
	Phases 2-3 (N=510) (PYE=534.0) n (%) [EAIR]	Phase 3 (N=367) (PYE=391.2) n (%) [EAIR]	Phases 2-3 (N1=196) n (%)	Phase 3 (N1=54) n (%)
All SMQs				
Patients with >= 1 TEAE	90 (17.6) [16.9]	60 (16.3) [15.3]	1 (0.5)	1 (1.9)
All TEAEs that are:				
Serious by ICH	0	0	0	0
All TEAEs that are:				
Severe	2 (0.4) [0.4]	2 (0.5) [0.5]	1 (0.5)	1 (1.9)
Related to study drug per the investigator	56 (11.0) [10.5]	34 (9.3) [8.7]		
All TEAEs that led to:				
Permanent discontinuation from study drug	5 (1.0) [0.9]	4 (1.1) [1.0]		
Temporary interruption from study drug	10 (2.0) [1.9]	5 (1.4) [1.3]		

Abbreviations: EAIR = exposure adjusted incidence rate; ICH = International Conference on Harmonization; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; N1 = number of patients with at least 1 assessment post last-dose; PYE = patient-years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group (N); EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure to treatment and is derived as 100 times the incidence of the event divided by the sum of all patient exposure time (in years for the specific treatment group).
MedDRA version 18.0.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_ovtehepsmq_allra.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_ovtehepsmq_allra_jp.rtf

表 2.7.4.2-75 肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現割合（併合解析 All BARI RA、日本人集団）

		All BARI RA		All Post-BARI RA	
		Phases 2-3	Phase 3	Phases 2-3	Phase 3
Broad Definition		(N=510)	(N=367)	(N1=196)	(N1=54)
Narrow Definition		(PYE=534.0)	(PYE=391.2)		
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)
All SMQs					
Patients with >= 1 TEAE		90 (17.6) [16.9]	60 (16.3) [15.3]	1 (0.5)	1 (1.9)
Patients with TEAEs by preferred term:					
Broadly-defined terms		90 (17.6) [16.9]	60 (16.3) [15.3]	1 (0.5)	1 (1.9)
Narrowly-defined terms		90 (17.6) [16.9]	60 (16.3) [15.3]	1 (0.5)	1 (1.9)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	47 (9.2) [8.8]	32 (8.7) [8.2]	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	15 (2.9) [2.8]	10 (2.7) [2.6]	0	0
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	13 (2.5) [2.4]	7 (1.9) [1.8]	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	12 (2.4) [2.2]	7 (1.9) [1.8]	0	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	10 (2.0) [1.9]	8 (2.2) [2.0]	1 (0.5)	1 (1.9)
血中非抱合ビリルビン増加	Blood bilirubin unconjugated increased	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
肝酵素異常	Hepatic enzyme abnormal	1 (0.2) [0.2]	0	0	0
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0
肝障害	Liver disorder	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0

		All BARI RA		All Post-BARI RA	
		Phases 2-3	Phase 3	Phases 2-3	Phase 3
Broad Definition		(N=510)	(N=367)	(N1=196)	(N1=54)
Narrow Definition		(PYE=534.0)	(PYE=391.2)		
基本語	Preferred Term	n (%) [EAIR]	n (%) [EAIR]	n (%)	n (%)
肝損傷	Liver injury	1 (0.2) [0.2]	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	1 (0.2) [0.2]	1 (0.3) [0.3]	0	0

Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_tehepsmq_allra_jp.rtf

2.7.4.2.1.5.9.4 日本人被験者での肝機能異常に関する考察

併合解析 All BARI RA において、肝障害（SMQ）が発現した被験者の割合は全体集団 7.1%（241/3411 例）、日本人集団 17.6%（90/510 例）であった（表 2.7.4.2-72、表 2.7.4.2-74）。肝機能異常の発現割合は全体集団 1.4%（49/3464 例）、日本人集団 9.2%（47/510 例）であり、日本人集団で肝機能異常の発現割合が高かったが、日本人集団における肝機能異常の重症度は大多数が軽度であった。日本人集団で 5 例が投与中止、5 例が投与中断に至ったが、重篤な有害事象に該当する症例は認められなかった（表 2.7.4.2-73、表 2.7.4.2-75）。

ALT、AST 及び ALP の各検査項目で異常値を示した被験者の割合について、全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった（全体集団：第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.267、表 2.7.4.7-66）。

ALT 値が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者の割合は日本人集団でやや高かったが、ALT 値が基準値上限の 5 倍以上又は 10 倍以上に上昇した被験者の割合については、全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.238、表 2.7.4.7-67）。以上より、全体集団と日本人集団での肝機能異常の発現傾向の違いは臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.7.4.2.1.5.9.5 まとめ及び考察

- 併合解析 All BARI RA において、ALT 値が基準値上限の 5 倍以上又は 10 倍以上に上昇した被験者の大多数は、試験終了時までに、又は最終観察時で回復又は改善した。Hy's law criteria に該当する被験者は認められなかった。最終観察時点で ALT 基準値が 10 倍以上上昇した被験者 8 例について、盲検下でレビューしたところ、バリシチニブ投与と「おそらく関連あり」と判定された事象は認められなかった。
- AST、ALP、総ビリルビンの平均値は、総じて基準範囲内で安定していた。
- AST について、バリシチニブ 4 mg 投与群で異常値を示した被験者の割合が最も高かった。一方、ALP 及び総ビリルビンの異常値を示した被験者の割合について、プラセボ群とバリシチニブ投与群の間に大きな違いはなかった。
- 肝障害に関連する可能性のある有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度で、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は少なかった。

2.7.4.2.1.5.10 消化管穿孔

消化管穿孔は、RA 患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象である（Curtis et al. 2011、Závada et al. 2014）。消化管穿孔のリスクファクターには、グルココルチコイド又は NSAID の使用、憩室炎合併、加齢及び重度の併存疾患が知られている。消化管穿孔は RA 治療薬のあらゆる併用において見られるが、RA 治療に用いる bDMARD が消化管穿孔のリスクファクターであるとする報告はされていない。RA 及びいくつかの RA 治療薬が消化管穿孔のリスクを有することから、バリシチニブの消化管穿孔に及ぼす影響を評価した。

消化管穿孔に関係する可能性のある有害事象の特定は MedDRA の SMQ20000107（消化管穿孔 SMQ）の基本語に基づいて行った。

2.7.4.2.1.5.10.1 有害事象の評価

併合解析 BARI 4-mg RA PC、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、16 週までのプラセボ対照投与期間に、消化管穿孔 SMQ の基本語に該当する事象は認められなかった。

併合解析 All BARI RA（3464 例）で、消化管穿孔 SMQ の基本語に該当する事象が 6 例（0.2%）で報告された（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.301）。症例の詳細を評価した結果、6 例中 4 例は消化管穿孔ではないと判定された。

消化管穿孔ではないと判定された 4 例の内訳は腹壁膿瘍 2 例、肛門膿瘍 1 例と直腸膿瘍 1 例であり、いずれも非重篤であった。腹壁膿瘍は剃毛が原因で発症した皮内膿瘍と外皮膿瘍であった。これらの膿瘍はいずれも消化管の穿孔とは関係がなく、消化管穿孔と判断されなかった。

以下の 2 例は消化管穿孔と判断された。

- JADW(Y)-[redacted]（プラセボ/バリシチニブ 4 mg）：5[redacted] 歳の日本人女性。JADW 試験のプラセボに無作為に割り付けられ、その後 JADY 試験でバリシチニブ 4 mg 開始後 242 日に憩室穿孔及び腹膜炎を発症した。併用薬として治験前から MTX、プレドニゾロン、及びメロキシカムを服用していた。来院前から頻繁な下痢と通院前に 1 回の嘔吐があった。消化管穿孔は、手術後に回復した。
- JADX（Y）-[redacted]（バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg）：5[redacted] 歳の台湾の女性。JADY 試験でバリシチニブ 4 mg を 247 日投与後（JADX と JADY 全体で合計 415 日投与）に右下腹部痛で来院し、虫垂破裂及び骨盤膿瘍がコンピュータ断層撮影で発見された。併用薬として治験前からセレコキシブ、プレドニゾロン及び MTX を服用していた。被験者は手術と膿瘍ドレナージで治療し回復した。

2.7.4.2.1.5.10.2 まとめ及び考察

- バリシチニブ投与後に 2 例の消化管穿孔症例が報告された。いずれも他の消化管穿孔のリスクファクター（グルココルチコイド及び NSAID の併用）があった。
- バリシチニブの消化管穿孔の EAIR は 0.05/100 人年であった。これは RA 患者で報告されている発現率（0.17/100 人年）（Curtis et al. 2012）及び類薬での発現率（0.13/100 人年）（Wollenhaupt et al. 2014）と比べ低値であった。また、グルココルチコイド併用無しの bDMARD での発現率（0.05/100 人年）と同程度であり、グルココルチコイド併用時の bDMARD での発現率（0.11/100 人年）より低かった（Curtis et al. 2011）。

2.7.4.2.1.5.11 うつ病と自殺/自殺念慮

うつ病は RA 患者でよくみられ、RA 患者のケアを困難にするとされる（Covic et al. 2006、Matcham et al. 2013、Lin et al. 2015）。高度のうつ病では自殺や自殺念慮に至るこ

とがある（Tektonidou et al. 2011）。また、炎症機構あるいは炎症性サイトカインの活性化とうつ病や自殺行動との関連の可能性を示唆する報告もある（O'Brien et al. 2004、Felger and Lotrich 2013、Kannan et al. 2013、Makhija and Karunakaran 2013、Serafini et al. 2013）。

そこで、バリシチニブがうつ症状に及ぼす影響を、The Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Rated（QIDS-SR16）及び有害事象により評価した。

2.7.4.2.1.5.11.1 QIDS-SR16 による評価

うつ症状の有無及び重症度を評価するため、QIDS-SR16 を用いた。QIDS-SR16 は 16 項目の自己記入式の評価尺度で、うつ病の重症度を評価でき、アメリカ精神医学会の診断基準 DSM-IV の大うつ病性障害（中核的なうつ病）の診断基準に対応している。うつ病の重症度は、睡眠、食欲／体重、精神運動、その他 6 領域を会わせて 9 領域の合計点数（0 点から 27 点）で評価する。点数と重症度を表 2.7.4.2-76 に示す。

表 2.7.4.2-76 QIDS-SR16 によるうつ病重症度

QIDS-SR16 Severity of Depressive Symptoms Category	QIDS-SR16 Total Score
0=None	0-5
1=Mild	6-10
2=Moderate	11-15
3=Severe	16-20
4=Very Severe	21-27

Abbreviations: QIDS-SR16 = Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Rated, 16-item.

併合解析 BARI 4 mg RA PC における、QIDS-SR16 の合計スコアと自殺念慮（第 12 項目）スコアの 12 週、24 週及び最終観察時点（LOCF）までのベースラインからの変化は、第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.306 に示す。

12 週時点及び最終観察時点（LOCF）において、QIDS-SR16 合計スコアをプラセボ投与群と比較したところ、統計的に有意に大きな減少がバリシチニブ 4 mg 投与群で認められた。

QIDS-SR16 自殺念慮スコアの平均変化は、12 週、24 週及び最終観察時点（LOCF）においてプラセボ投与群と比較したところ、差は認められなかった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における、QIDS-SR16 の合計スコアと第 12 項目（自殺念慮）の 12 週、24 週及び最終観察までのベースラインからの変化は、第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.307 に示す。

QIDS-SR16 の合計スコアと自殺念慮（第 12 項目）スコアの、12 週、24 週及び最終観察時点（LOCF）までのベースラインからの変化について、バリシチニブ投与群間で差は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.11.2 有害事象の評価

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）（3464 例）において自殺既遂はなかった。自殺念慮/自殺企図に該当する有害事象を評価した結果、自殺念慮 4 例、自殺企図 1 例が認められた。症例番号は次の通り：JADW-[redacted]/JADY-[redacted]、JADW-[redacted]/JADY-[redacted]、JADX-[redacted]/JADY-[redacted]、JADV-[redacted]/JADY-[redacted]、JADZ-[redacted]/JADY-[redacted]。症例の叙述を第 5.3.5.3.5 項に示す。

2.7.4.2.1.5.11.3 まとめ及び考察

- QIDS-SR16 合計スコアの 12 週時点及び最終観察時点（LOCF）でのベースラインからの変化量を評価した結果、プラセボ群と比較して有意な減少がバリシチニブ 4 mg 投与群で認められた。
- QIDS-SR16 自殺念慮スコアの 12 週、24 週及び最終観察時点でのベースラインからの平均変化は、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群いずれもほとんど変化しなかった。
- 併合解析 All BARI RA において自殺既遂はなかった。自殺念慮又は自殺企図が 5 例に発現した。報告された 1 例の自殺企図の被験者にはうつの病歴があった。

これらのデータから、バリシチニブ投与によってうつ病又は自殺/自殺念慮の発現リスクは増加しないと考えられた。

2.7.4.2.1.5.12 アレルギー反応/過敏症

アナフィラキシー反応を含むアレルギー反応や過敏反応の評価は、あらゆる薬剤で共通して評価すべき重要な項目である。

アナフィラキシー反応の可能性がある有害事象の特定は MedDRA の SMQ20000021（アナフィラキシー反応 SMQ）の基本語に基づいて行い、SMQ 17.0 の使用ガイドに基づき、アルゴリズムを用いて評価した。

併合解析 BARI 4-mg RA PC、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、16 週までのプラセボ対照投与期間に、アナフィラキシー反応 SMQ の基本語に該当する事象は報告されなかった。

併合解析 BARI 4-mg RA PC（プラセボ投与群 1070 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 997 例）の 16 週を通じて非重篤な過敏性の有害事象はまれ［バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群いずれも発現割合は 2 例（0.2%）］であり、バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の間に差はなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.46）。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（プラセボ投与群 551 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 479 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 479 例）において非重篤な過敏性の有害事象の発現割合はバリシチニブ 2 mg 投与群 2 例（0.4%）、バリシチニブ 4 mg 投与群 0%であり、大きな違いはみられなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.49）。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を含む）（3464 例）では、4 例にアナフィラキシー反応の可能性がある有害事象が報告された。JADA 試験の被験者 1 例（症例 No.：JADA-[redacted] /JADY-[redacted]）及び JADX 試験から JADY 試験に参加した被験者 1 例（症例 No.：JADX-[redacted]/JADY-[redacted]）でバリシチニブ投与中の発現が見られ、JADV 試験中止後の発現が 1 例（死亡例）（症例 No.：JADV-[redacted]）及び JADW 試験から参加した JADY 試験での試験中止後の発現が 1 例（症例 No.：JADW-[redacted]/JADY-[redacted]）であった。症例の詳細を評価した結果、これらの事象はアナフィラキシー反応とは認められないか、又はバリシチニブ以外の原因に関連するアナフィラキシー反応と考えられた。症例の叙述を第 5.3.5.3.5 項に示す。

以上の評価から、バリシチニブ投与とアレルギー反応又は過敏反応の因果関係を示唆するデータは得られなかった。

2.7.4.2.1.5.13 光線過敏性

バリシチニブは、290 nm を超える波長の光を吸収し、有色ラットの眼ブドウ膜に分布が見られたことから、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro 試験を実施した。その結果、バリシチニブは光毒性を示さなかったが、光線過敏性のリスクを明確にするため臨床試験において光線過敏性を評価した。

光線過敏性の可能性がある有害事象は事前に設定した MedDRA PT の定義に基づいて特定した（表 2.7.4.7-71）。

併合解析 BARI 4-mg RA PC、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、16 週までのプラセボ対照投与期間に、いずれもプラセボ投与群において 1 例ずつの報告が認められたが、バリシチニブ投与群に該当する事象は認められなかった（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.339、Table APP2.2.7.4.340）。

併合解析 All BARI RA（3464 例）では、5 例（0.1%）に該当する事象が報告された（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.342）。内訳は、JADV 試験の被験者が 1 例（症例 No.：JADV-[redacted] /JADY-[redacted]）、JADX 試験から JADY 試験に参加した被験者が 3 例（症例 No.： JADX-[redacted]/JADY-[redacted]、JADX-[redacted]/JADY-[redacted]、JADX-[redacted]/JADY-[redacted]）、JADZ 試験から JADY 試験に参加した被験者が 1 例（症例 No.：JADZ-[redacted]/JADY-[redacted]）で、いずれもバリシチニブ投与中の発現であった。重症度は軽度が 4 例、中等度が 1 例であった。4 例には光線過敏性を悪化させうる併用薬を使用していたか、光線過敏性を悪化させうる環境にあった。症例の叙述を第 5.3.5.3.5 項に示す。

以上の評価と個別症例を評価した結果から、バリシチニブ投与と光線過敏性の因果関係を示唆するデータは得られなかった。

2.7.4.2.1.6 日本人集団と全体集団の安全性比較の要約

2.7.4.2.1.6.1 JADZ 試験

JADZ 試験の 52 週まで（レスキュー治療開始まで）に、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-77 に示す。

日本人集団での有害事象の発現割合は、全体集団と比べて高い傾向にあったが、これはMTX単独投与群も含めてすべての投与群で同程度であった。

もっとも多く認められた有害事象（SOC）は、全体集団及び日本人集団とも「感染症及び寄生虫症」であった。発現割合が高かった有害事象の種類は総じて同様であり、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。全体集団の重症度はほとんどが軽度～中等度で群間に大きな差はなかった。日本人集団では高度の有害事象はMTX単独投与群1例（2.8%）、バリシチニブ4 mg投与群1例（3.4%）及びバリシチニブ4 mg + MTX併用投与群4例（10.3%）といずれも少数であった。

有害事象（PT）の中で、帯状疱疹の報告は日本人で多く、また、肝機能異常は、いずれの投与群でも、日本人被験者からのみ報告された。日本人被験者で認められた帯状疱疹の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度なものはなく、投与中止後に回復した（第 5.3.5.1.7 項）。なお、症候性帯状疱疹が発現した場合、治験薬の投与を中止することと規定されていた。肝機能異常についても、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度のものはなく、治験薬の投与中止に至ったものはなかった（第5.3.5.1.7項）。

日本人被験者数が少なく評価に限界があるものの、重篤な有害事象の発現割合は全体集団と日本人集団で同程度であった。有害事象（PT）別には各投与群 1 例の発現であり頻度の高い重篤な有害事象は認めらなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも日本人集団で高かったが、これは治験薬投与を中止することとなっていた帯状疱疹の発現割合と関連していると考えられる。また、治験薬投与中止に至った有害事象は、全体集団のバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かったが、MTX 単独投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群では日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかった。

日本人集団において帯状疱疹と肝機能異常の発現割合が高い傾向が認められたものの、全体として日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4.2-77 JADZ 試験［52 週まで（レスキュー治療開始まで）］で認められた有害事象の要約：全体集団と日本人集団の比較

	全体集団			日本人集団		
n (%)	MTX N=210	Bari 4 mg N=159	Bari 4 mg+ MTX N=215	MTX N=36	Bari 4 mg N=29	Bari 4 mg+ MTX N=35
TEAE	151 (71.9)	113 (71.1)	167 (77.7)	30 (83.3)	28 (96.6)	36 (92.3)
死亡	3 (1.4)	0	0	1 (2.8)	0	0
SAE by ICH	20 (9.5)	12 (7.5)	17 (7.9)	5 (13.9)	3 (10.3)	4 (10.3)
投与中止に至った AE	11 (5.2)	9 (5.7)	23 (10.7)	4 (11.1)	5 (17.2)	8 (20.5)
投与中断に至った AE	28 (13.3)	13 (8.2)	43 (20.0)	5 (13.9)	3 (10.3)	4 (10.3)
高度の TEAE*	17 (8.1)	9 (5.7)	22 (10.2)	4 (11.1)	2 (6.9)	4 (10.3)
有害事象（SOC, PT）						
感染症及び寄生虫症	80 (38.1)	69 (43.3)	108 (50.2)	16 (44.4)	17 (58.6)	20 (51.3)
帯状疱疹	2 (1.0)	4 (2.5)	5 (2.3)	2 (5.6)	3 (10.3)	3 (7.7)
肝胆道系障害	6 (2.9)	3 (1.9)	15 (7.0)	5 (13.9)	1 (3.4)	10 (25.6)
肝機能異常	5 (2.4)	1 (0.6)	8 (3.7)	5 (13.9)	1 (3.4)	8 (20.5)

Source: JADZ CSR Table JADZ.12.8, Table JADZ. 14.334

2.7.4.2.1.6.2 JADV 試験

JADV 試験の 24 週まで（レスキュー治療開始まで）及び 52 週まで（レスキュー治療開始まで）に、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-78 及び表 2.7.4.2-79 に示す。

日本人集団での有害事象の発現割合は、24 週までの評価及び 52 週までの評価ともに、全体集団と比べて高い傾向にあったが、これはプラセボ投与群や ADA 投与群も含めて同程度であった。最も発現頻度の高かった有害事象（PT）は全体集団及び日本人集団のいずれも鼻咽頭炎であった。

高度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団に大きな違いは見られなかった。治験薬投与中断に至った有害事象は、24 週まではプラセボ投与群及び ADA 投与群で全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。52 週まででは、バリシチニブ 4 mg 投与群と ADA 投与群のいずれでも、全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。

もっとも多く認められた有害事象（SOC）は、全体集団及び日本人集団とも「感染症及び寄生虫症」であった。全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。

有害事象（PT）の中で、肝機能異常は、バリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群では、日本人被験者でのみ報告された。日本人被験者で認められた肝機能異常の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至ったものはなかった（第 5.3.5.1.6 項）。

日本人集団において肝機能異常の発現割合が高い傾向が認められ、治験薬投与中断に至った有害事象が多かったものの、全体として日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4.2-78 JADV 試験［24 週まで（レスキュー治療開始まで）］で認められた有害事象の要約：全体集団と日本人集団の比較

	全体集団			日本人集団		
n (%)	Placebo N=488	Bari 4 mg N=487	ADA N=330	Placebo N=93	Bari 4 mg N=93	ADA N=63
TEAE	295 (60.5)	347 (71.3)	224 (67.9)	66 (71.0)	80 (86.0)	52 (82.5)
死亡	0	2 (0.4)	0	0	0	0
SAE by ICH	22 (4.5)	23 (4.7)	6 (1.8)	3 (3.2)	3 (3.2)	1 (1.6)
投与中止に至った AE	17 (3.5)	25 (5.1)	7 (2.1)	4 (4.3)	6 (6.5)	2 (3.2)
投与中断に至った AE	45 (9.2)	48 (9.9)	29 (8.8)	14 (15.1)	8 (8.6)	9 (14.3)
高度の TEAE	19 (3.9)	21 (4.3)	6 (1.8)	2 (2.2)	2 (2.2)	0
TEAE（SOC, PT）						
感染症及び寄生虫症	134 (27.5)	176 (36.1)	110 (33.3)	32 (34.4)	44 (47.3)	24 (38.1)
帯状疱疹	2 (0.4)	7 (1.4)	4 (1.2)	0	4 (4.3)	1 (1.6)
肝胆道系障害	7 (1.4)	13 (2.7)	9 (2.7)	1 (1.1)	7 (7.5)	8 (12.7)
肝機能異常	1 (0.2)	6 (1.2)	6 (1.8)	0	6 (6.5)	6 (9.5)

Source: JADV CSR Table JADV.12.8, 12.11, JADV Addendum Table JADV.5.81

表 2.7.4.2-79 JADV 試験［52 週まで（レスキュー治療開始まで）］で認められた有害事象の要約：全体集団と日本人集団の比較

	全体集団		日本人集団	
n (%)	Bari 4 mg N=487	ADA N=330	Bari 4 mg N=93	ADA N=63
TEAE	384 (78.9)	253 (76.7)	88 (94.6)	59 (93.7)
死亡	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
SAE by ICH	38 (7.8)	13 (3.9)	5 (5.4)	3 (4.8)
投与中止に至った AE	36 (7.4)	13 (3.9)	9 (9.7)	5 (7.9)
投与中断に至った AE	72 (14.8)	38 (11.5)	18 (19.4)	12 (19.0)
高度の TEAE	34 (7.0)	12 (3.6)	2 (2.2)	1 (1.6)
TEAE (SOC, PT)				
感染症及び寄生虫症	233 (47.8)	145 (43.9)	44 (47.3)	24 (38.1)
帯状疱疹	11 (2.3)	5 (1.5)	5 (5.4)	2 (3.2)
肝胆道系障害	20 (4.1)	12 (3.6)	12 (12.9)	10 (15.9)
肝機能異常	9 (1.8)	7 (2.1)	9 (9.7)	7 (11.1)

Source: JADV CSR Table JADV.14.107, JADV Addendum Table JADV.5.82

2.7.4.2.1.6.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）で、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-80 に示す。

バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群における日本人被験者数が少なく、評価に限界があるものの、日本人集団でのバリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群での有害事象の発現割合は全体集団と比べてやや高い傾向が見られ、プラセボ投与群では全体集団と比べてやや低かった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団に大きな違いは見られなかった。高度の有害事象の発現割合は、全体集団に比べて日本人集団で低く、バリシチニブ 2 mg 投与群 1 例のみであった。一方、治験薬投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群において、全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。これは、「感染症及

び寄生虫症」に属する有害事象（PT：百日咳、インフルエンザ、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、上気道感染、慢性扁桃炎、及び毛包炎）による違いと考えられた。

もっとも多く認められた有害事象（SOC）は、全体集団及び日本人集団とも「感染症及び寄生虫症」であった。発現割合が高かった有害事象の種類は総じて同程度であり、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。

有害事象（PT）の中で、肝機能異常は、バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では、日本人被験者でのみ報告された。日本人被験者で認められた肝機能異常の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至ったものはバリシチニブ 4 mg 投与群の 1 例のみであった。

日本人集団において肝機能異常の発現割合が高い傾向が認められたものの、全体として日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4.2-80 併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）で認められた有害事象の要約：全体集団と日本人集団の比較

	全体集団			日本人集団		
n (%)	Placebo N=551	Bari 2 mg N=479	Bari 4 mg+ N=479	Placebo N=63	Bari 2 mg N=36	Bari 4 mg+ N=39
TEAE	326 (59.2)	294 (61.4)	315 (65.8)	34 (54. 0)	24 (66.7)	28 (71.8)
死亡	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
SAE by ICH	22 (4.0)	15 (3.1)	22 (4.6)	1 (1.6)	2 (5.6)	0
投与中止に至った AE	17 (3.1)	17 (3.5)	22 (4.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	1 (2.6)
投与中断に至った AE	39 (7.1)	46 (9.6)	58 (12.1)	4 (6.3)	6 (16.7)	9 (23.1)
高度の TEAE	24 (4.4)	21 (4.4)	27 (5.6)	0	1 (2.8)	0
有害事象（SOC, PT）						
感染症及び寄生虫症	133 (24.1)	138 (28.8)	153 (31.9)	16 (25.4)	7 (19.4)	14 (35.9)
帯状疱疹	2 (0.4)	5 (1.0)	9 (1.9)	0	0	0
肝胆道系障害	5 (0.9)	5 (1.0)	4 (0.8)	2 (3.2)	5 (13.9)	3 (7.7)
肝機能異常	1 (0.2)	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (1.6)	5 (13.9)	2 (5.1)

Source: t_ovae_2v4_pc0_16.rtf, t_aeintsoc_2v4_pc0_16.rtf, t_aeintsoc_2v4_pc0_16_jp.rtf ,t_ovae_2v4_pc0_16_jp.rtf

2.7.4.2.1.6.4 併合解析（All BARI RA）

併合解析 All BARI RA で全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-81 に示す。

日本人集団での有害事象の発現割合は、全体集団と比べて高い傾向にあった。しかし、高度の有害事象の発現割合は全体集団に比べて低く、重篤な有害事象の発現割合もやや低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かったが、これは帯状疱疹の発現割合が日本人集団で高かったことによる違いと考えられた。

もっとも多く認められた有害事象（SOC）は、全体集団及び日本人集団とも「感染症及び寄生虫症」であった。発現割合が高かった有害事象の種類は総じて同様であり、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。

有害事象（PT）の中で、肝機能異常は、ほとんどが日本人被験者でのみ報告された。

日本人集団では肝機能異常の発現割合が高かったが、重症度は大部分が軽度であり、重篤な有害事象は認められず、投与中止又は中断に至った事象も少なかった（表 2.7.4.7-74、表 2.7.4.7-75）。

有害事象（PT）の中で、帯状疱疹は、欧米人に比べ日本人および日本人以外のアジア人被験者で多く発現した（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.35）。日本人被験者で認められた帯状疱疹の重症度はほとんどが軽度であった。

日本人集団において肝機能異常及び帯状疱疹の発現割合が高い傾向が認められたものの、全体として日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4.2-81 併合解析 All BARI RA で認められた有害事象の要約：全体集団と日本人集団の比較

	全体集団		日本人集団	
n (%)	Ph2-3 N=3411	Ph3 N=2862	Ph2-3 N=510	Ph3 N=367
TEAE	2617 (76.7)	2176 (76.0)	448 (87.8)	310 (84.5)
死亡	6 (0.2)	6 (0.2)	0	0
SAE by ICH	382 (11.2)	316 (11.0)	49 (9.6)	30 (8.2)
投与中止に至った AE	250 (7.3)	193 (6.7)	62 (12.2)	36 (9.8)
投与中断に至った AE	648 (19.7)	561 (19.6)	146 (28.6)	89 (24.3)
高度の TEAE*	340 (10.0)	285 (10.0)	28 (5.5)	16 (4.4)
TEAE (SOC, PT)				
感染症及び寄生虫症	1648 (48.3)	1370 (47.9)	296 (58.0)	194 (52.9)
帯状疱疹	140 (4.1)	110 (3.8)	36 (7.1)	25 (6.8)
肝胆道系障害	125 (3.7)	97 (3.4)	64 (12.5)	44 (12.0)
肝機能異常	49 (1.4)	33 (1.2)	47 (9.2)	32 (8.7)

Source: t_ovae_allra.rtf, t_aeintsoc_allra.rtf, t_teaeptsoc_allra.rtf, t_ovae_allra_jp.rtf, t_aeintsoc_allra_jp.rtf, t_teaeptsoc_allra_jp.rtf

2.7.4.2.1.7 バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性の比較

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA を用いて、本剤の用量として 2 mg 投与と 4 mg 投与による安全性を比較した。バリシチニブ投与により発現増加が認められた項目についてのバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の比較を表 2.7.4.2-82 に示す。

CPK、LDL コレステロール、血小板数の臨床検査値及び上気道感染、帯状疱疹など非重篤な感染症の発現割合は用量依存的な増加がみられたが、重症度の大多数は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象（プラセボ投与群 4%、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.1%、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.6%）、治験薬投与中止（プラセボ投与群 3.1%、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.5%、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.6%）に至った有害事象いずれの投与群も低頻度であった。

本剤の 2 mg 投与と 4 mg 投与では、いずれの用量も良好な安全性を示し、また、安全性プロファイルにおいて両用量間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-82バリシチニブ投与により発現増加が認められた安全性の項目についての、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性比較

	URTI[a] n [EAIR]	Herpes zoster[b] n [EAIR]	Nausea n [EAIR]	LDL ≥130 mg/dL (≥3.36 mmol/L)[c] n (%)	AE leading to temporary interruption n [EAIR]
BARI 2-mg vs 4-mg RA Wk 0–24					
Placebo (N=551)	77 [40.8]	2 [1.0]	13 [6.9]	60 (17)	42 [22.2]
Bari 2-mg (N=479)	91 [49.0]	6 [3.1]	14 [7.5]	123 (33.3)	50 [26.9]
Bari 4-mg (N=479)	100 [53.3]	10 [5.2]	16 [8.5]	143 (38.5)	61 [32.5]

Abbreviations: AE = adverse event; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; LDL = low density lipoprotein; URTI = upper respiratory tract infection

Data are n [EAIR] or n (%) patients as indicated (EAIR was not derived for rates of laboratory abnormalities). Herpes zoster data include all available observation time, including follow-up where available and applicable. Otherwise, analyses do not include post-bari follow-up observation time.

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

b Includes eczema herpeticum, herpes simplex, ophthalmic herpes simplex, oral herpes.

c Data are n (%) patients with an increase from baseline in NCEP category for LDL for whom the highest post-baseline value was ≥ 130 mg/dL

Source: t_teaeptsoc_24_pc0_24, t_teaeptsoc_2v4_pc0_24, t_teaeptsoc_ext, t_teaeptsoc_allra, t_aepdscluster_jadv_pc0_24, t_aepdscluster_allra, t_aepdscluster_allra.rtf, t_teaesocpt_b (JADZ and JADV), t_lipid_ncepshift_b (JADZ and JADV), t_sftldlcho_allra

2.7.4.2.1.8 バリシチニブと MTX との安全性の比較

JADZ 試験において、MTX 未治療またはほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）で、かつ他の cDMARD 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 RA 患者を対象として、52 週時までの投与期間での安全性をバリシチニブ 4 mg 単独投与又はバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与を比較した。バリシチニブ投与により発現増加が認められた注目すべき項目についてバリシチニブと MTX との比較を表 2.7.4.2-83 に示す。バリシチニブの単独投与又はバリシチニブ + MTX 併用投与は、MTX 投与と比較して臨床的に重要な安全性のリスクを上昇させることなく許容可能な安全性プロファイルを持つことを示している。バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では試験中止に至った有害事象の発現割合が高かった。

忍容性の結果は概ね類似していたが、MTX 単独投与と比較して、バリシチニブ単独投与群では、肝機能異常値、リンパ球減少症及び治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は低かった。一方、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では重篤でない感染症や肝機能に関連する有害事象を含む有害事象の増加が認められた（第 2.7.6.3.7 項）。これらの結果から、最初の DMARD 治療として実施された場合、バリシチニブ単独投与は、複数の忍容性の指標においてより良好な結果を示す可能性が示唆された。バリシチニブ単独投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では、MTX 単独投与群と比較して

LDL コレステロールの異常高値の発現割合が高かった。LDL コレステロールの上昇は 12 週時に見られたが、その後安定しており、スタチン療法により治療前の値にまで減少したことから、コレステロールの上昇はスタチン療法により管理可能であると考えられた。

表 2.7.4.2-83 注目すべきバリシチニブ投与により発現増加が認められ項目についてのバリシチニブと MTX との比較

Study JADZ Wk 0–52	URTI[a,b] n [EAIR]	Herpes zoster[b,c] n [EAIR]	Nausea[b] n [EAIR]	LDL ≥130 mg/dL (≥3.36 mmol/L)[b,d] n (%)	AE leading to temporary interruption n [EAIR]
MTX (N=210)	48 [28.0]	2 [1.1]	13 [7.6]	55 (28.9)	28 [16.4]
Bari 4-mg (N=159)	35 [24.3]	4 [2.7]	7 [4.9]	74 (47.7)	13 [9.0]
Bari 4-mg + MTX (N=215)	56 [29.7]	5 [2.6]	20 [10.6]	91 (45.5)	43 [22.8]

Abbreviations: AE = adverse event; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; LDL = low density lipoprotein; URTI = upper respiratory tract infection
Data are n [EAIR] or n (%) patients as indicated (EAIR was not derived for rates of laboratory abnormalities). Herpes zoster data include all available observation time, including follow-up where available and applicable. Otherwise, analyses do not include post-bari follow-up observation time.
a Includes acute sinusitis, epiglottitis, laryngitis, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheitis, upper respiratory tract infection.
b Adverse reaction for baricitinib (Section)
c Includes eczema herpeticum, herpes simplex, ophthalmic herpes simplex, oral herpes.
d Data are n (%) patients with an increase from baseline in NCEP category for LDL for whom the highest post-baseline value was ≥ 130 mg/dL
Source: t_teaesocpt_b (JADZ), t_lipid_ncepshift_b (JADZ)

2.7.4.2.1.9 ADA との安全性の比較

JADV 試験では MTX 療法に対して効果が不十分な患者であり、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない中等度から重度の活動性 RA 患者において、24 週間はプラセボ及び ADA との比較、52 週を通じて ADA と比較した。バリシチニブ投与により発現増加が認められた注目すべき項目についてのバリシチニブと ADA との比較を表 2.7.4.2-84 に示す。

バリシチニブの 4 mg 投与は、ADA と比較して臨床的に重要な安全性のリスクを上昇させないこと及び許容可能な安全性プロファイルを持つことを示している。JADV 試験において、投与 24 週までの重篤な有害事象の発現割合はプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群で同程度であり、ADA 投与群ではその他の投与群と比べて低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が ADA 投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群でやや高かったが、ADA 投与群はプラセボ群よりも低かった。特定の有害事象で ADA 投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で明らかに頻度の高い事象は認められなかった。

バリシチニブ 4 mg 投与群と ADA 投与群の忍容性の結果は概ね類似していた。LDL コレステロールの異常高値が ADA 投与群と比べ高かったが、スタチン療法により治療前

の値にまで減少したことから、コレステロールの上昇はスタチン療法により管理可能であると考えられた。

表 2.7.4.2-84 バリシチニブ投与により発現増加が認められた注目すべき項目についてのバリシチニブと ADA との比較

Study JADV	URTI[a] n [EAIR]	Herpes zoster[b] n [EAIR]	Nausea n [EAIR]	LDL ≥130 mg/dL (≥3.36 mmol/L)[c] n (%)	AE leading to temporary interruption n [EAIR]
Wk 0–24					
Placebo (N=488)	72 [36.4]	2 [1.0]	6 [3.0]	60 (13.5)	45 [22.8]
BARI 4-mg (N=487)	80 [37.2]	7 [3.2]	14 [6.5]	226 (48.6)	48 [22.3]
Adalimumab (N=330)	67 [47.2]	4 [2.8]	9 [6.3]	90 (29.7)	29 [20.4]
Wk 0-52					
BARI 4-mg (N=487)	116 [26.9]	17 [3.9]	15 [3.5]		72 [16.7]
Adalimumab (N=330)	93 [10.9]	10 [3.6]	12 [4.4]		38 [13.8]

Abbreviations: AE = adverse event; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; LDL = low density lipoprotein; URTI = upper respiratory tract infection

Data are n [EAIR] or n (%) patients as indicated (EAIR was not derived for rates of laboratory abnormalities). Herpes zoster data include all available observation time, including follow-up where available and applicable. Otherwise, analyses do not include post-bari follow-up observation time.

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

b Includes eczema herpeticum, herpes simplex, ophthalmic herpes simplex, oral herpes.

c Data are n (%) patients with an increase from baseline in NCEP category for LDL for whom the highest post-baseline value was ≥ 130 mg/dL

Source: t_teaeptsoc_24_pc0_24, t_teaeptsoc_2v4_pc0_24, t_teaeptsoc_ext, t_teaeptsoc_allra, t_aepdscluster_jadv_pc0_24, t_aepdscluster_allra, t_aepdscluster_allra.rtf, t_teaesocpt_b (JADZ and JADV), t_lipid_ncepshift_b (JADZ and JADV)t_sftldlcho_allra

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料とした臨床試験で認められた死亡例及び因果関係を否定されなかったその他の重篤な有害事象の発現例について、症例経過を各試験の第 2.7.6 項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

特に懸念される臨床検査値は、脂質レベル（第 2.7.4.2.1.5.3 項）、骨髄抑制に関連しうる検査項目（第 2.7.4.2.1.5.5 項）、リンパ球サブセット（第 2.7.4.2.1.5.6 項）、腎機能検査（クレアチニン）（第 2.7.4.2.1.5.7 項）、クレアチンフォスフォキナーゼの上昇（第 2.7.4.2.1.5.8 項）、肝機能検査（第 2.7.4.2.1.5.9 項）であり、第 2.7.4.2.1.5 項で詳細に評価した。

本項では、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリンの評価結果を示す。各項目で、1）バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較（併合解析 BARI 4-mg RA PC）、2）バリシチニブ 4 mg 投与群と 2 mg 投与群の比較（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA）、3）バリシチニブを投与された全被験者の併合解析（併合解析 All BARI RA）の結果を記載する。測定された臨床検査の基準範囲は表 2.7.4.7-72 に示した。

併合解析に用いた個別試験の結果は第 2.7.6 項及び第 5.3.3 項の治験総括報告書に示した。

バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較の併合解析（併合解析 BARI 4-mg RA PC）及びバリシチニブ 4 mg 投与群と 2 mg 投与群の比較の併合解析（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA）については、第 III 相二重盲検比較試験において 16 週時点以降にレスキュー治療を開始可能としたため、16 週時点までの結果を用いて比較した。なお、第 II 相試験（JADC 試験、JADA 試験、JADN 試験）については、プラセボ対照二重盲検投与期として実施した 12 週時点までの結果を含めた。

本項では臨床検査値の異常値を示した被験者の割合と各検査値の変化量に関する評価結果を記載する。臨床検査値の異常高値についてはベースラインで基準範囲内又は低値であった被験者を対象に治験薬投与開始後に 1 回以上基準範囲上限を超えたもの、異常低値についてはベースラインで基準範囲内又は高値であった被験者を対象に治験薬投与後に投与開始後に 1 回以上基準値下限を下回ったものを集計した。臨床検査値の異常値を示した被験者の割合はベースラインで基準値範囲内であった被験者を対象に集計した。

2.7.4.3.1 血液生化学的検査

2.7.4.3.1.1 バリシチニブ 4 mg 投与とプラセボの比較

併合解析 BARI 4-mg RA PC による血液生化学的検査の結果について、全体集団における異常値を示した被験者の割合を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.137 に、ベースラインからの変化量を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.146 に示す。

プラセボ投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群では、CPK、カルシウム、ALT、AST、総ビリルビン、アルブミン、クレアチニン、尿素窒素、カリウム、トリグリセリド、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、アポ A1、アポ B、フェリチン、飽和トランスフェリン、全鉄、総鉄結合能が増加する傾向がみられ、一方、空腹時血糖値、非空腹時又は随時採血の血糖値、ALP、eGFR とクレアチニンクリアランスが減少する傾向が認められた。

バリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（プラセボ投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群）は、ALT（11.9%、22.0%）、AST（9.4%、18.4%）、CPK（8.3%、33.8%）、LDL コレステロール（11.4%、32.2%）、HDL コレステロール（4.5%、19.0%）及びアポ B（6.0%、11.3%）であった。バリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（プラセボ投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群）は、eGFR（13.8%、27.9%）、クレアチニンクリアランス（9.0%、12.8%）、総ビリルビン（11.8%、12.7%）であった。

2.7.4.3.1.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA による血液生化学的検査の結果について、異常値を示した被験者の割合は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.139 に、日本人集団を表 2.7.4.7-70 に、ベースラインからの変化量の平均値は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.147 に、日本人集団を表 2.7.4.7-71 に示す。なお、JADN 試験で、他の第 III 相試験と異なる測定方法を用いた検査項目に係る異常値を示した被験者の割合及びベースラインからの変化量の平均値について、それぞれ表 2.7.4.7-72、表 2.7.4.7-73 に示す。

バリシチニブ 2 mg 投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群では、CPK、ALT、AST、総ビリルビン、アルブミン、クレアチニン、カリウム、トリグリセリド、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、アポ A1、アポ B、フェリチン、飽和トランスフェリン、全鉄、総鉄結合能が増加する傾向がみられ、一方、空腹時血糖値、非空腹時又は随時採血の血糖値、ALP、eGFR とクレアチニンクリアランスが減少する傾向が認められた。加えて、プラセボ投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群における ALT、AST、CPK、総コレステロール、LDL コレステロール、アポ A1 及び全鉄の異常高値の被験者割合において正の用量反応関係が認められた。

全体集団（プラセボ投与群 N=551、バリシチニブ 2 mg 投与群 N=479、バリシチニブ 4 mg 投与群 N=479）においてバリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合がいずれかの投与群で 10%を超えていた検査項目（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）は、ALT（10.7%、14.2%、21.1%）、AST（8.0%、11.0%、18.5%）、CPK（9.7%、20.0%、34.9%）、LDL コレステロール（13.0%、19.6%、27.2%）、HDL コレステロール（4.4%、12.8%、15.4%）及びアポ B（7.4%、10.5%、9.1%）であった。バリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は、eGFR（15.9%、26.5%、28.3%）であった。

日本人集団（プラセボ投与群 N=63、バリシチニブ 2 mg 投与群 N=36、バリシチニブ 4 mg 投与群 N=39）においてバリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は、ALT（17.9%、15.6%、25.7%）、AST（17.5%、19.4%、25.7%）、CPK（10.0%、19.4%、32.4%）、LDL コレステロール（8.3%、12.5%、72.7%）、HDL コレステロール（0%、25.0%、38.5%）及びアポ B（0%、11.1%、7.7%）、クレアチニンクリア

ランス（0%、14.3%、0%）であった。日本人集団においてバリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は、クレアチニンクリアランス（0%、10.0%、14.3%）、eGFR（14.3%、25.0%、6.7%）であった。

全体集団及び日本人集団のバリシチニブ投与群で、異常値を示した被験者の割合が 50%以上の項目はなかった。

脂質上昇に関連する有害事象は全体集団のプラセボ群で 4.2%（23/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群で 4.0%（19/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群で 7.5%（36/479 例）、日本人集団でそれぞれ 3.2%（2/63 例）、11.1%（4/36 例）、23.1%（9/39 例）に発現し、全体集団、日本人集団のいずれにおいてもバリシチニブ 4 mg 投与群で最も高頻度に見られた。

全体集団および日本人集団のいずれも臨床検査値に関する重篤な有害事象、治験薬中止に至った有害事象、高度の有害事象はまれであった。

2.7.4.3.1.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果

併合解析 All BARI RA による血液生化学検査の異常値を示した被験者の割合について、全集団における結果を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.142 に、日本人集団における結果を表 2.7.4.7-74 に示す。なお、JADN 試験で、他の第 III 相試験と異なる測定方法を用いた検査項目に係る異常値を示した被験者の割合及びベースラインからの変化量の平均値について、それぞれ表 2.7.4.7-75、表 2.7.4.7-76 に示す。

全体集団（第 II 相及び第 III 相試験）（N=3411）において異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常高値を示した被験者の割合）は ALT（28.8%）、AST（25.4%）、アルカリホスファターゼ（11.4%）、アルブミン（11.7%）、CPK（43.2%）、LDL コレステロール（43.8%）、HDL コレステロール（25.7%）及びアポ B（21.0%）であった。全体集団（第 II 相及び第 III 相試験）（N=3411）においてバリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常低値を示した被験者の割合）は、eGFR（38.9%）であった。

日本人集団（第 II 相及び第 III 相試験）（N=510）において、異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常高値を示した被験者の割合）は ALT（34.3%）、AST（36.0%）、アルブミン（17.9%）、CPK（44.5%）、LDL コレステロール（51.3%）、HDL コレステロール（47.0%）及びアポ B（23.2%）であった。バリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常低値を示した被験者の割合）は、eGFR（28.2%）、クレアチニンクリアランス（25.5%）、総ビリルビン（12.7%）であった。

全体集団のバリシチニブ投与群で、異常値を示した被験者の割合が 50%以上の項目はなかった。

日本人集団のバリシチニブ投与群で、異常値を示した被験者の割合が 50%以上の項目は LDL コレステロールであった。

脂質上昇に関連する有害事象が日本人集団（第 II 相及び第 III 相試験）で 15.9%（81/510 例）、日本人集団（第 III 相試験）で 11.7%（43/367 例）、全体集団（第 II 相及び第 III 相試験）で 10.8%（370/3411 例）、全体集団（第 III 相試験）で 9.3%（267/2862 例）に認められたが、大きな違いはなかった。

全体集団および日本人集団のいずれも臨床検査値に関する重篤な有害事象、治験薬中止に至った有害事象、高度の有害事象はまれであった。

2.7.4.3.2 血液学的検査

2.7.4.3.2.1 バリシチニブ 4 mg とプラセボの比較

併合解析 BARI 4-mg RA PC による血液学的検査の結果について、全体集団における異常高値を示した被験者の割合を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.149 に、ベースラインからの変化量の平均値を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.158 に示す。

プラセボ投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群では、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数及びリンパ球数が増加する傾向がみられ、一方、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、好中球数、好酸球、好塩基球が減少する傾向が認められた。これらの減少の程度は小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。

バリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（プラセボ投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群）は平均赤血球容積（8.4%、18.7%）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（2.3%、10.1%）、血小板数（8.9%、23.5%）、白血球数（16.6%、12.2%）及びリンパ球数（3.4%、10.6%）であった。バリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（プラセボ投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群）は、ヘモグロビン（24.5%、27.4%）、ヘマトクリット（15.0%、19.3%）、赤血球数（28.6%、45.8%）であった。

2.7.4.3.2.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA による血液学的検査の結果について異常値を示した被験者の割合は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.151 に、日本人集団を表 2.7.4.7-77 に、ベースラインからの変化量の平均値は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.159 に、日本人集団を表 2.7.4.7-78 に示す。

バリシチニブ 2 mg 投与群と比較してバリシチニブ 4 mg 投与群では、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度と血小板数が増加する傾向がみられ、一方、赤血球数、好酸球数と好塩基球数が減少する傾向が認められた。加えて、プラセボ投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群における平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度と血小板数の異常高値の被験者割合において正の用量反応関係が認められた。

全体集団（プラセボ投与群 N=551、バリシチニブ 2 mg 投与群 N=479、バリシチニブ 4 mg 投与群 N=479）において、バリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は血小板数（7.7%、15.5%、23.0%）と白血球数（17.9%、11.7%、11.6%）であった。バリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は、ヘモグロビン（23.3%、25.1%、26.4%）、ヘマトクリット（14.1%、15.6%、18.3%）、赤血球数（25.3%、36.1%、42.9%）であった。

日本人集団（プラセボ投与群 N=63、バリシチニブ 2 mg 投与群 N=36、バリシチニブ 4 mg 投与群 N=39）においてバリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は、平均赤血球容積（11.5%、17.9%、30.0%）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（1.8%、3.3%、24.1%）と血小板数（3.3%、16.7%、13.5%）であった。バリシチニブ投与群で異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は、ヘモグロビン（31.4%、40.9%、21.4%）、ヘマトクリット（20.4%、10.3%、16.7%）、赤血球数（31.6%、43.8%、50.0%）、リンパ球数（8.5%、13.3%、12.1%）であった。

全体集団、日本人集団のいずれにおいても、バリシチニブ投与群でヘモグロビン低値を示した被験者の割合は 10%を超えていた。また、日本人集団ではリンパ球低値を示した被験者の割合も 10%を超えていた。赤血球数低値は、日本人集団のバリシチニブ 4 mg 投与群において 50%に認められた。ただし、赤血球数低値に関して、日本人集団で解析対象となった被験者数は、プラセボ投与群で 30.2%（19/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群で 44.4%（16/36 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群で 25.6%（10/39 例）であった。また、日本人集団でのベースラインの平均値は、全体集団に比べて、基準範囲の下限に近かった。

赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は、全体集団のプラセボ群で -0.04 million cells/uL、バリシチニブ 2 mg 投与群で-0.16 million cells/uL、バリシチニブ 4 mg 投与群で-0.26million cells/uL であり、日本人集団ではそれぞれ-0.06 million cells/uL、-0.11 million cells/uL、-0.19 million cells/uL であり、両集団に大きな違いはなかった。

また、造血障害による赤血球減少症（SMQ）に関連する有害事象として、全体集団のバリシチニブ 2 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群に貧血がそれぞれ 8 例及び 6 例、赤血球数減少が各 2 例、ヘマトクリット減少がバリシチニブ 2 mg 投与群に 2 例、ヘモグロビン減少がバリシチニブ 2 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群にそれぞれ 3 例及び 2 例認められた（第 5.3.5.3.3 項、Table APP2.2.7.4.164）。一方、日本人集団のバリシチニブ 4 mg 投与群に貧血が 1 例認められた（表 2.7.4.7-79）。

2.7.4.3.2.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果

併合解析 All BARI RA による血液学的検査の異常値を示した被験者の割合について、全体集団における結果を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.154 に、日本人集団における結果を表 2.7.4.7-80 に示す。

全体集団の第 II 相と第 III 相試験併合集団（N=3411）において異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常値を示した被験者の割合）は平均赤血球容積（32.6%）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（14.9%）、血小板数（25.9%）、白血球数（17.0%）、好中球数（25.8）とリンパ球数（11.2%）であった。異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常値を示した被験者の割合）は、赤血球数（53.0%）、ヘモグロビン（33.8%）、ヘマトクリット（23.1%）、赤血球数（53.0%）、好中球数（12.3%）であった。

日本人集団（第 II 相及び第 III 相試験）（N=510）において、異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常高値を示した被験者の割合）は平均赤血球容積（44.2%）、平均赤血球ヘモグロビン（25.9%）、血小板数（22.0%）、好中球数（18.2%）であった。異常低値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目は、ヘモグロビン（46.4%）、ヘマトクリット（34.3%）、赤血球数（73.9%）、白血球数（16.5%）、好中球数（14.1%）であった。

全体集団、日本人集団のいずれにおいても、バリシチニブ投与群において異常値を示した被験者の割合が 50%以上の項目は、赤血球数低値であった。ただし、全体集団で解析対象となった被験者数は、第 II 相及び第 III 相試験で 66.1%（2253/3411 例）であった。そのうち、日本人集団では 44.3%（226/510 例）であった。また、日本人集団でのベースラインの平均値は、基準範囲の下限に近かった。赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は、日本人集団（第 II 相及び第 III 相試験）及び日本人集団（第 III 相試験）のいずれも-0.38 million cells/uL であった（表 2.7.4.7-81）。

造血障害による赤血球減少症（SMQ）に関連する有害事象として、全体集団では、貧血が第 II 相及び第 III 相試験で 2.8%（97/3411 例）、第 III 相試験で 2.7%（77/2862 例）、正色素性正球性貧血が第 II 相及び第 III 相試験で 0.1%（4/3411 例）、第 III 相試験で 0.1%（2/2862 例）、ヘモグロビン減少が第 II 相及び第 III 相試験で 0.4%（15/3411 例）、第 III 相試験で 0.3%（8/2862 例）、赤血球数減少が第 II 相及び第 III 相試験で 0.3%（10/3411 例）、第 III 相試験で 0.2%（7/2862 例）、ヘマトクリット減少が第 II 相及び第 III 相試験で 0.2%（7/3411 例）、第 III 相試験で 0.1%（4/2862 例）、ヘモグロビン異常が第 II 相及び第 III 相試験で 0.03%（1/3411 例）認められた。一方、日本人集団では貧血が第 II 相及び第 III 相試験で 2.5%（13/510 例）、第 III 相試験で 1.6%（6/367 例）、正色素性正球性貧血が第 II 相及び第 III 相試験で 0.2%（1/510 例）、第 III 相試験で 0.3%（1/369 例）認められたが、日本人集団と全体集団で大きな違いはなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 バリシチニブ 4 mg とプラセボの比較

併合解析 BARI 4-mg RA PC による尿検査の結果について、全体集団における異常値を示した被験者の割合を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.161 に示す。

バリシチニブ投与群で異常値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（プラセボ投与群での異常高値を示した被験者の割合、バリシチニブ 4 mg 投与群での異常高値を示した被験者の割合）は尿タンパク異常（11.7%、11.2%）であった。

2.7.4.3.3.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA による尿検査の結果について、全体集団における異常値を示した被験者の割合は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.163 に、日本人集団を表 2.7.4.7-82 に、ベースラインからの変化量の平均値は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.169 に、日本人集団を表 2.7.4.7-83 に示す。

全体集団（プラセボ投与群 N=551、バリシチニブ 2 mg 投与群 N=479、バリシチニブ 4 mg 投与群 N=479）においてバリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は尿タンパク（13.4%、11.0%、13.9%）であった。

日本人集団（プラセボ投与群 N=63、バリシチニブ 2 mg 投与群 N=36、バリシチニブ 4 mg 投与群 N=39）においてバリシチニブ投与群で異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（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）は尿タンパク（6.4%、0%、14.3%）であった。

2.7.4.3.3.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果

併合解析 All BARI RA による尿検査の異常値を示した被験者の割合について、全集団における結果を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.166 に、日本人集団における結果を表 2.7.4.7-84 に示す。

全体集団（第 II 相及び第 III 相試験）（N=3411）において異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常高値を示した被験者の割合）は尿タンパク（24.3%）であった。

日本人集団（第 II 相及び第 III 相試験）（N=510）において、異常高値を示した被験者の割合が 10%を超えていた検査項目（異常高値を示した被験者の割合）は尿タンパク（15.0%）であった。

2.7.4.3.4 免疫グロブリン

2.7.4.3.4.1 バリシチニブ 4 mg とプラセボの比較

併合解析 BARI 4-mg RA PC による免疫グロブリンの結果について、全体集団における異常値を示した被験者の割合を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.171 に、ベースラインからの変化量の平均値を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.180 に示す。

免疫グロブリンの各タイプにおいてバリシチニブ投与群で異常値を示した被験者の割合はいずれも低く 10%以上の項目はなかった。

2.7.4.3.4.2 バリシチニブ 4 mg と 2 mg の比較

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA による免疫グロブリンの結果について、全体集団における異常値を示した被験者の割合は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.173 に、日本人集団を表 2.7.4.7-85 に、ベースラインからの変化量平均値は全体集団を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.181 に、日本人集団を表 2.7.4.7-86 に示す。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいてもバリシチニブ投与群で異常値を示した被験者の割合が 10%以上の項目はなかった。

2.7.4.3.4.3 バリシチニブを投与された全被験者の結果

併合解析 All BARI RA による免疫グロブリンの異常値を示した被験者の割合について、全集団における結果を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.176 に、日本人集団における結果を表 2.7.4.7-87 に示す。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいてもバリシチニブ投与群で異常値を示した被験者の割合が 10%以上の項目はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重の評価について、個別試験の結果から顕著な安全性上の懸念が認められなかったため、本項では併合解析結果を用いて記載する。併合解析は、併合解析（BARI 4-mg RA PC）、併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）、併合解析（All BARI RA）の結果を記載する。その他の併合解析に用いた個別試験の結果は第 2.7.6 項及び第 5.3.3 項の治験総括報告書に示す。日本人集団における 4mg 投与群と 2 mg 投与群の比較に関しては、JADX 試験及び JADW 試験に参加した日本人被験者がそれぞれ約 20 例と少数であったため、JADN 試験の結果とともに日本人集団の併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）として本項に結果を示す。なお、レスキュー治療を受けた被験者の場合、レスキュー治療を受けるまでのデータを集計した。

バイタルサインと体重については異常値（表 2.7.4.4-1）を示した被験者の割合とベースラインからの変化量の平均値で評価した。

表 2.7.4.4-1 バイタルサイン及び体重における異常値基準

	高値	低値
収縮期血圧	140 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇（ベースラインは 140 mmHg 未満）	90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下（ベースラインは 90 mmHg 超）
拡張期血圧	90 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上の上昇（ベースラインは 90 mmHg 未満）	50 mmHg 以下かつベースラインから 10 mmHg 以上の低下（ベースラインは 50 mmHg 超）
脈拍	100 bpm 超かつベースラインから 15 bpm 以上の増加（ベースラインは 100 bpm 以下）	50 bpm 未満かつベースラインから 15 bpm 以上の減少（ベースラインは 50 bpm 以上）
体重	ベースラインから 7%以上の増加	ベースラインから 7%以上の減少

Source: 第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.163 footnotes

2.7.4.4.1.1 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

併合解析 BARI 4-mg RA PC におけるバイタルサイン及び体重の異常値を示した被験者の割合を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.184 に示した。バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量の平均値について全体集団の結果を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.191 に示す。

いずれの投与群においても、16 週まで異常値を示した被験者の割合が 10%以上の項目はなかった。

バリシチニブ投与群ではプラセボ群と比べて体重の異常値を示した被験者の割合は統計学的に有意な増加が認められた。投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に体重の異常値を示した被験者の中で末梢性浮腫またはうっ血性心不全と関連する有害事象を

発現した被験者はバリシチニブ 4 mg 投与群又はプラセボ投与群のいずれにおいてもみられなかった。

2.7.4.4.1.2 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA におけるバイタルサイン及び体重の異常値を示した被験者の割合について、全体集団の結果を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.186 に、日本人集団の結果を表 2.7.4.7-88 に示した。バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量の平均値について全体集団の結果を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.192 に、日本人集団の結果を表 2.7.4.7-89 に示す。

16 週までで、全体集団で異常値を示した被験者の割合が 10%以上の項目はなかった。日本人集団で 16 週までで異常値を示した被験者の割合が 10%以上の項目はバリシチニブ 2 mg 投与群での体重増加であった。

全体集団での体重のベースラインの平均値はプラセボ群、バリシチニブ 2 mg 投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群でそれぞれ 75.60 kg、76.77 kg、77.63 kg であり、16 週までのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 0.07 kg、0.76 kg、0.95 kg であった。

日本人集団での体重のベースラインの平均値はプラセボ群、バリシチニブ 2 mg 投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群でそれぞれ 58.47 kg、58.15 kg、57.86 kg であり、16 週までの体重のベースラインからの変化量の平均値は、-0.41 kg、0.72 kg、0.86 kg であった。

2.7.4.4.1.3 併合解析（All BARI RA）

併合解析 All BARI RA における第 II 相及び第 III 相試験において、バイタルサイン及び体重の異常値を示した全体集団の被験者の割合を第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.189 に、日本人集団における異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4.7-90 に示した。

全体集団、日本人集団とも異常値を示した被験者の割合が 10%以上の項目は体重増加、拡張期血圧高値、収縮期血圧高値であった。

2.7.4.4.1.4 まとめ及び考察

併合解析結果において、バリシチニブ投与群で体重増加の異常値を示した被験者の割合が高く、プラセボ投与群・バリシチニブ 4 mg 投与群間で体重の変化量に統計学的有意差がみられたことは、バリシチニブ投与による体重増加を示唆している。

バリシチニブ投与による体重増加は MTX、TNF 阻害剤などの既承認の DMARD 剤による有効な RA 治療は、患者の体重の増加をもたらすとの報告（Brown et al. 2012、FDA May 2012 [WWW]、Jurgens et al. 2013）、及び JADZ 試験の MTX 群と JADV 試験の ADA 投与群における体重増加と一致する（第 2.7.6.3.6 項、第 2.7.6.3.7 項）。

2.7.4.4.2 心電図

本項では、外国で実施した thorough QT 試験である JADO 試験の結果、及び日本人被験者を対象に実施した第 I 相試験である JADM 試験における心電図の結果を記載する。

第 III 相試験の 3 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADW 試験）では、被験者の登録可否の評価のためスクリーニング時に心電図検査を実施し、その後は治験担当医師の判断により必要な場合にのみ心電図検査を実施した。JADX 試験では、心電図検査に関する治験実施計画書補遺に同意した被験者に対して心電図検査を実施した。本項ではその結果を要約する。

また、治験薬投与後に発現した QT 延長に関連する有害事象を評価するために、各併合データにおいて MedDRA SMQ「QT 延長」を用いて有害事象の発現例を評価した。

2.7.4.4.2.1 JADO 試験

JADO 試験は、健康被験者を対象に外国で実施したプラセボ対照、バリシチニブ単回投与、用量漸増試験（Part A）、及び心電図 QT 間隔に対するバリシチニブ単回投与の影響を検討するプラセボ及び陽性対照クロスオーバー試験（Part B）であった。Part A では、バリシチニブ 20、30 及び 40 mg を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価し、Part B で用いるバリシチニブの投与量を 40 mg と決定した。以下に、thorough QT 試験（Part B）の主要な結果を記載する。試験方法及び QTc 間隔の補正方法の詳細は、第 2.7.6.2.19 項に記載した。

(1) QTc 間隔のベースラインからの変化量

主解析である QTcP 間隔のベースラインからの変化量の平均値に関して、バリシチニブ 40 mg 投与時とプラセボ投与時の差の両側 90%信頼区間上限（片側 95%信頼区間の上限と同等）は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満（最小二乗平均値の差の範囲：-0.788～1.81 msec）であり、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価のガイドライン（ICH E14 ガイドライン）で臨床上重要と設定された下限値未満であった（第 2.7.2.2.2.4.1 項）。なお、副次的に解析した QTcI 及び QTcF 間隔も同様に、バリシチニブ 40 mg 投与時とプラセボ投与時の QTc 間隔のベースラインからの変化量の平均値の差の両側 90%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満であった。

QTcP 間隔のベースラインからの変化量の平均値（最小二乗平均値）は、いずれの評価時点でもプラセボ投与時と比べてモキシフロキサシン投与時で大きかった（最小二乗平均値の差は 11.0～12.3 msec）。モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcP 間隔のベースラインからの変化量の平均値の差の両側 90%信頼区間の下限が、いずれの評価時点でも 5 msec を超えており、本試験での分析感度が確立された。副次的に解析した QTcI 及び QTcF 間隔も同様の結果であった。

(2) QTc 間隔のカテゴリカル解析

バリシチニブ 40 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を投与後に、QTcI、QTcP 又は QTcF 間隔が 480 msec を超えた、もしくはベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者は、モキシフロキサシン投与後に 3 例、バリシチニブ投与後に 1 例認められた。QTcP 間隔が 30 msec

延長した被験者はモキシフロキサシン投与後に 1 例、バリシチニブ投与後に 1 例であった。QTcI 間隔が 30 msec 延長した被験者はモキシフロキサシン投与後の 1 例のみであった。

2.7.4.4.2.2 JADM 試験

JADM 試験は、日本で実施した単施設、評価者及び被験者盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、日本人健康被験者にバリシチニブを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。本項では、心電図の評価結果を示す。試験方法の詳細及び他の結果は、第 2.7.6.2.6 項に記載した。

(1) QTc 間隔のベースラインからの変化量

単回及び反復投与期のいずれの期間でも、バリシチニブ投与後に、QTcF 間隔の変化量の平均値にプラセボと比べて統計学的有意差がいくつかの時点で認められた。しかし、これらの差に治験薬の投与又は投与量に関連する一貫した傾向は認められず、治験薬投与後にこれらの差が発現するまでの時間についても、投与時間に関連する一貫した傾向は認められなかった。これらの所見で臨床的に重要であると判断されたものはなかった。

その他、12 誘導心電図の各パラメータの平均値に、治験薬の投与又は投与量に関連する明らかな傾向は認められなかった（第 5.3.3.1.3 項）。

(2) QTc 間隔のカテゴリカル解析

QTc 間隔延長の兆候はなく、単回及び反復投与期に QTcF 又は QTcB 間隔が 480 msec を超えた被験者、もしくは QTcF 又は QTcB 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。QTcF 間隔及び QTcB 間隔がベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者が、反復投与期にそれぞれ 2 例及び 1 例認められた。

単回投与期に QTcF が 450 msec を超えた被験者はプラセボ投与群（9 例）に 1 例、バリシチニブ 2 mg 投与群（6 例）に 1 例、5 mg 投与群（6 例）に 0 例、10 mg 投与群（6 例）に 0 例、14 mg 投与群（7 例）に 1 例認められ、QTcB が 450 msec を超えた被験者はプラセボ投与群（9 例）に 2 例、バリシチニブ 2 mg 投与群（6 例）に 1 例、5 mg 投与群（6 例）に 0 例、10 mg 投与群（6 例）に 2 例、14 mg 投与群（7 例）に 1 例認められた。

反復投与期に QTcF が 450 msec を超えた被験者は認められなかった。反復投与期に QTcB が 450 msec を超えた被験者はプラセボ投与群（5 例）に 0 例、10 mg 投与群（6 例）に 1 例、14 mg 投与群（6 例）に 1 例認められた。

QTc 間隔延長の兆候はなく、QTcF 又は QTcB 間隔が 480 msec を超えた被験者、もしくは QTcF 又は QTcB 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.3 JADX 試験

JADX 試験では、心電図検査に関する治験実施計画書補遺に同意した被験者に対して心電図検査を実施した。プラセボ投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群各 27 例、4 mg 投与群 28 例の部分集団において、ベースライン並びに、0、1、4 及び 12 週時点の投与後 90 分の時点で、心電図検査を実施した。各測定時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量の平均値を表 2.7.4.7-91 示す。

投与 0 週の初回投与後 90 分の時点においてのみ、プラセボ投与群と比較して、バリシチニブ投与群で統計学的に有意な QTcF 間隔の延長が見られたものの、これはプラセボ投与群での QTcF 間隔の短縮によるものであり、バリシチニブ投与群では不変だった。また、バリシチニブ投与群とプラセボ投与群との QTcF 間隔の差の 90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった。その他の測定時において、QTcF 間隔の変化量はバリシチニブ投与群とプラセボ投与群で類似しており、バリシチニブ投与群で QTcF 間隔の延長は認められなかった。

500 msec を超える QTc を示した被験者の割合を表 2.7.4.7-92 に示す。バリシチニブ投与群において試験期間を通じて QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

バリシチニブ 2 mg 投与群（30 例）で QTcF 間隔基準値上限（女性 470 msec、男性 450 msec）を超える被験者が 1 例で認められた（表 2.7.4.7-93）。プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群では認められなかった。

QTc 延長を示した被験者の割合を表 2.7.4.7-94 に示す。バリシチニブ投与群において試験期間を通じて 30 msec を超える QTcF の延長は認められなかった。

総じて、心拍数、PR、QRS、QT、QTcB、QTcF 及び QTcLCTPB の各パラメータについて、バリシチニブ投与群とプラセボ投与群の間に顕著な差は見られなかった。

2.7.4.4.2.4 併合解析

MedDRA SMQ「QT 延長」を用いて、QT 延長と関連する可能性のある有害事象を評価した。

併合解析 BARI 4-mg RA PC における QT 延長（MedDRA SMQ）を示した被験者の割合は第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.197 に、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における QT 延長（MedDRA SMQ）を示した被験者の割合は第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.198 に、併合解析 All BARI RA における QT 延長（MedDRA SMQ）を示した被験者の割合は第 5.3.5.3.3 項、Table APP1.2.7.4.200 を示す。併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA では、レスキュー治療開始前の 16 週までの結果を示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC において、QT 延長に関連する可能性のある有害事象を発現した被験者はプラセボ投与群で 4 例、バリシチニブ 4 mg 投与群では認められなかった。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA においても、プラセボ投与群で 3 例、バリシチニブ 2 mg 投与群で 1 例と、いずれも少数であった。また、バリシチニブ投与群では、狭域検索用語に該当する有害事象は報告されなかった。

併合解析 All BARI RA で最も多くの被験者で認められた有害事象は、広域検索用語に該当する Syncope（失神）17 例（0.40/100 人年）に報告された。狭域検索用語に該当する、心電図 QT 延長が 2 例（0.05/100 人年）、心室性頻脈が 1 例（0.02/100 人年）に認められた。また、JADY 試験で、死亡に至った事象として心肺停止が 1 例認められたが、治験担当医師より本剤との関連性は否定されている（死亡例の詳細は第 2.7.6.3.8 項を参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の全体集団の結果を用いて、性別、年齢、人種、BMI、体重及び腎機能の程度がバリシチニブの安全性に及ぼす影響を評価した。いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象の発現割合、血液生化学的検査及び血液学的検査で見られた異常値を示した被験者の割合、並びに体重が 7%以上増加又は減少した被験者の割合について、上記の層別因子により層別解析し、両側有意水準 0.10 として投与群と各層別因子の交互作用を評価した。交互作用の解析には、結果を応答変数、試験、投与群、層別因子及び投与群と層別因子の交互作用を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた。また、Mantel Haenszel オッズ比を 95%信頼区間とともに算出した。

血液生化学的検査及び血液学的検査の項目としては、安全性上懸念される項目に関連して、ALT、ヘモグロビン、好中球、リンパ球、血小板、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、CPK 及びクレアチニンを評価した。

層別解析に用いた、性別、年齢、人種、BMI、体重、及び腎機能の程度の部分集団は以下の通りである。

- 性別
  - 男、女
- 年齢
  - 65 歳未満 対 65 歳以上、75 歳未満対 75 歳以上
  - 65 歳未満、65～75 歳未満、75～85 歳未満、85 歳以上
- 人種
  - アメリカン・インディアン、アラスカ原住民、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ原住民又は太平洋諸島の人、白人、多人種的
- BMI
  - 25 未満、25～30 未満、30 kg/m^2 以上
  - 中央値以下、中央値超
- 体重
  - 60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上
  - 中央値以下、中央値超
- ベースラインの腎機能障害
  - なし（eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度（eGFR 60～90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度（eGFR 30～60 mL/min/1.73 m^2 未満）

なお、本項では層別解析に加えて、腎機能障害を有する被験者を対象に実施した臨床薬理試験及び肝機能障害を有する被験者を対象に実施した臨床薬理試験の安全性の要約を記載する。

2.7.4.5.1.1 性別

併合解析 BARI 4-mg RA PC において投与群と層別因子（性別）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する性別の層別解析結果を、それぞれ、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.205、Table APP1.2.7.4.203、Table APP1.2.7.4.207 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。

有害事象、鼻咽頭炎（PT）、高コレステロール血症（PT）、クレアチニン高値、好中球数減少及びリンパ球数減少の発現割合について、男性被験者のオッズ比に比較して、女性被験者のオッズ比が高かった。高コレステロール血症（PT）のオッズ比は、女性被験者で 3.7、男性被験者で 0.6、好中球数減少のオッズ比は女性被験者で 4.7、男性被験者で 0.5 であった。

好中球減少と性別の交互作用は男性と女性のオッズ比の組み合わせによって導かれたが、このような交互作用は関連する他の検査値や事象では認められていない。臨床検査値を精査した結果、好中球減少は男性と女性でいずれにおいても発現していた。これらを勘案すると好中球減少が女性に限定される根拠は認められなかった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において投与群と層別因子（性別）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する性別の層別解析結果を、それぞれ、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.206、Table APP1.2.7.4.204、Table APP1.2.7.4.208 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのバリシチニブ 2 mg 投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加（PT）、HDL コレステロール低値、リンパ球数高値の発現割合は女性被験者のオッズ比が高く、LDL コレステロール高値の発現割合は男性被験者のオッズ比が高かった。副鼻腔炎（PT）の発現割合については、男性被験者でのオッズ比が算出されておらず、そのため交互作用が認められたが、女性被験者での発現割合も低かった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加（PT）のオッズ比は、女性被験者で 4.3、男性被験者で 0.9 と女性被験者で高く、LDL コレステロール高値のオッズ比は、男性被験者で 3.5、女性被験者で 1.3 と男性被験者で高かった。

これらの有害事象及び臨床検査値異常の発現割合について、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.5-1 投与群と層別因子（性別）の交互作用が認められた
（交互作用の p 値≤0.1）有害事象及び臨床検査値異常
（併合解析 BARI 4-mg RA PC、16 週まで）

	Male BARI 4-mg (N=203) vs PBO（N=208） OR (95% CI)[a]	Female BARI 4-mg (N=794) vs PBO (N=862) OR (95% CI)[a]
≥1 TEAE	0.9 (0.6, 1.4)	1.4 (1.1, 1.7)
Nasopharyngitis PT （鼻咽頭炎）	0.6 (0.2, 1.4)	1.3 (0.8, 2.1)
Hypercholesterolaemia PT （高コレステロール血症）	0.6 (NCb)	3.7 (1.5, 7.4)
TE high creatinine （クレアチニン高値）	0.6 (0.2, 1.8)	2.0 (0.9, 4.4)
TE low neutrophils value （好中球数低値）	0.5 (0.2, 1.9)	4.7 (2.8, 8.0)
TE low lymphocytes value （リンパ球数低値）	0.5 (0.2, 1.0)	1.0 (0.7, 1.4)

Abbreviations: NC = Not calculated.
a PBO is denominator. PBO male: 208, PBO female: 862. BARI 4-mg male: 203, BARI 4-mg female: 794. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in treatment group and >=1 in PBO).
b 5 in placebo, 3 in bari 4-mg.
Sources: t_teaege2sex_24_pc0_16.rtf, t_tewglsex_24_pc0_16.rtf, t_techemsex_24_pc0_16.rtf.

表 2.7.4.5-2 投与群と層別因子（性別）の交互作用が認められた
（交互作用の p 値≤0.1）有害事象及び臨床検査値異常
（BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	Male BARI 4-mg (N=88)vs BARI 2-mg (N=93) OR (95% CI)[a]	Female BARI 4-mg (N=391)vs BARI 2-mg (N=386) OR (95% CI)[a]
Sinusitis PT （副鼻腔炎）	NAb	0.4 (0.1, 1.2)
Blood CPK increased PT （血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0.9 (0.2, 3.5)	4.3 (1.6, 11.7)
TE high LDL cholesterol value （LDL コレステロール高値）	3.5 (1.2, 10.3)	1.3 (0.8, 2.0)
TE low HDL cholesterol value （HDL コレステロール低値）	0.3 (NCc)	3.1 (0.6, 15.5)
TE high lymphocytes value （リンパ球数高値）	0.2 (NCd)	1.3 (0.8, 2.2)

Abbreviations: Not calculated.
a BARI 2-mg (N=479) male = 93, female = 386; BARI 4-mg (N=479), male=88, female =391. Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI (CI calculated if >=4 events in BARI 4-mg group and >=1 in BARI 2-mg). BARI 2-mg is denominator.
b 0 in BARI 2-mg, 2 in BARI 4-mg
c 11 in bari 2-mg, 2 in bari 4-mg.
d 4 in bari 2-mg, 1 in bari 4-mg.
Sources: t_teaege2sex_2v4_pc0_16.rtf, t_tewglsex_2v4_pc0_16.rtf, t_techemsex_2v4_pc0_16.rtf.

2.7.4.5.1.2 年齢

併合解析 BARI 4-mg RA PC において投与群と層別因子（年齢）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-3 に示す。有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する年齢による層別解析結果を、それぞれ、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.212、Table APP1.2.7.4.210、Table APP1.2.7.4.214 に示す。

交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。

頭痛（PT）の発現割合は 65 歳未満の被験者のオッズ比が高く、リンパ球数高値、血小板数高値の発現割合は 65 歳以上の被験者のオッズ比が高かった。リンパ球数高値のオッズ比は、65 歳以上の被験者で 6.3、65 歳未満の被験者で 2.5、血小板数高値のオッズ比は 65 歳以上の被験者で 5.8、65 歳未満の被験者で 2.8 であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において投与群と層別因子（年齢）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する性別の層別解析結果を、それぞれ、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.213、Table APP1.2.7.4.211、Table APP1.2.7.4.215 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのバリシチニブ 2 mg 投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。

口腔咽頭痛（PT）の発現割合は 65 歳未満の被験者のオッズ比が高く、好中球数低値の発現割合は 65 歳以上の被験者でのオッズ比が高かった。好中球数低値のオッズ比は 65 歳以上の被験者で 7.8、65 歳未満の被験者で 0.9 であった。

好中球低値と年齢の交互作用は 65 歳以上と 65 歳未満のオッズ比の組み合わせによって導かれた。65 歳以上における高いオッズ比は主にバリシチニブ 2 mg 投与群がバリシチニブ 4 mg 投与群と比べて極端に低頻度（プラセボ投与群より低い）だったことによるものと考えられた。

これらの有害事象及び臨床検査値異常の発現割合について、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.5-3 投与群と層別因子（年齢）の交互作用が認められた（交互作用の p 値≤0.1）有害事象及び臨床検査値異常（併合解析 BARI 4-mg RA PC、16 週まで）

	<65 BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)a	**≥65 BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)a**
Headache PT（頭痛）	1.5 (0.9, 2.7)	0.5 (0.2, 1.9)
TE high lymphocytes value（リンパ球数高値）	2.5 (1.6, 3.9)	5.8 (2.4, 14.3)
TE high platelets value（血小板数高値）	2.8 (2.0, 3.8)	6.3 (3.0, 13.2)

Abbreviations: .
a PBO is denominator. PBO: <65 = 897; ≥65 = 173. BARI 4-mg: <65= 798, ≥65=199.
Sources: t_teaege2age_24_pc0_16.rtf , t_tewglage_24_pc0_16.rtf , t_techemage_24_pc0_16.rtf.

表 2.7.4.5-4 投与群と層別因子（年齢）の交互作用が認められた
（交互作用の p 値≤0.1）有害事象及び臨床検査値異常
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	<65 BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)[a]	≥65 BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)[a]
Oropharyngeal pain PT （口腔咽頭痛）	1.9 (0.7, 5.1)	0b
TE low neutrophils value （好中球数低値）	0.9 (0.5, 1.6)	7.8 (1.0, 62.7)

Abbreviations: .
a BARI 2-mg is denominator. BARI 2-mg <65 = 397; BARI 2-mg ≥65 = 82, bari 2-mg total: 479; BARI 4-mg <65= 392, BARI 4-mg ≥65=87, bari 4-mg total: 479.
b 3 in BARI 2-mg, 0 in bari 4-mg
Sources: t_teaege2age_2v4_pc0_16.rtf , t_tewglage_2v4_pc0_16.rtf , t_techemage_2v4_pc0_16.rtf.

2.7.4.5.1.2.1 年齢区分別の有害事象

第 III 相臨床試験においては、被験者の年齢の上限を設けておらず、併合解析 All BARI RA において、年齢の中央値は 52.9 歳（範囲 18~87 歳）であった。そこで、年齢区分別の部分集団解析に加えて、65 歳未満、65 歳以上 74 歳まで、75 歳以上 84 歳まで、85 歳以上の区分に分けて、有害事象を評価した。併合解析 ALL BARI RA での年齢区分別の有害事象の要約は表.2.7.4.7-95 に示す。

有害事象、ICH の基準による重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象の要約を示した。85 歳以上の被験者は 1 例であり、75 歳以上 84 歳までの被験者数も 76 例と限られていた。より高齢の被験者集団では、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、心臓障害（SOC）、腎および尿路障害（SOC）、血管障害（SOC）に属する有害事象、並びに事故および損傷（SMQ）、中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）、悪性疾患（SMQ）、骨髄抑制に関する事象 SMQ）、及びイーライリリー・アンド・カンパニーが定めた分類基準である低血圧、転倒、骨折に属する事象を報告した被験者の割合が高かった。

65 歳以上から 74 歳まで、75 歳以上から 84 歳までの被験者集団で発現割合が高い有害事象もあったが、得られたデータからは臨床的に意味のある違いは示唆されず、年齢による特別な考慮は不要と思われた。

2.7.4.5.1.3 人種

併合解析 BARI 4-mg RA PC における有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する人種の層別解析結果を、それぞれ、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.226、Table APP1.2.7.4.224、Table APP1.2.7.4.228 に示す。

交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を以下に示した。

有害事象及び LDL コレステロール高値の発現割合はアジア人のオッズ比が高かった。

有害事象が発現した被験者割合のオッズ比は、アジア人で 1.9、白人で 1.1、その他の人種で 1.7 であった。

LDL コレステロール高値のオッズ比は、アジア人で 4.8、白人で 4.0、その他の人種で 1.0 であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する性別の層別解析結果を、それぞれ、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.227、Table APP1.2.7.4.225、Table APP1.2.7.4.229 に示す。

交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのバリシチニブ 2 mg 投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。

咽頭炎、トリグリセリド高値及び好中球数低値の発現割合はその他の人種に比べて白人のオッズ比が高く、上腹部痛及び HDL コレステロール高値の発現割合は白人に比べてその他の人種のオッズ比が高かった。

これらの有害事象及び臨床検査値異常の発現割合について、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.7.4.5.1.4 BMI

併合解析 BARI 4-mg RA PC において投与群と層別因子（BMI）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-5 に示す。なお、有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する BMI 別の層別解析結果を、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.233、Table APP1.2.7.4.231 及び Table APP1.2.7.4.235 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。

悪心の発現割合は BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者で、血小板数高値の発現割合は 30 kg/m^2 以上の被験者で、7%以上の体重増加は BMI が中央値以下（26.9 kg/m^2）の被験者でオッズ比が高かった。

悪心及び血小板数高値のオッズ比はそれぞれ、BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者で 6.3 及び 2.5、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者で 1.4 及び 2.5、30 kg/m^2 以上の被験者で 0.9 及び 5.3 であった。7%以上の体重増加のオッズ比は、BMI が中央値以下（26.9 kg/m^2）の被験者で 4.5、中央値超（26.9 kg/m^2）の被験者で 1.6 であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において投与群と層別因子（BMI）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-6 に示す。なお、有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する BMI 別の層別解析結果を、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.234、Table APP1.2.7.4.232 及び Table APP1.2.7.4.236 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのバリシチニブ 2 mg 投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。

関節痛及びクレアチニン高値の発現割合は共に BMI が中央値以下（26.9 kg/m^2）の被験者のオッズ比が高かった。

関節痛のオッズ比は、BMI が中央値以下（26.9 kg/m^2）の被験者で 4.3、中央値超（26.9 kg/m^2）の被験者で 0.6 であり、クレアチニン高値のオッズ比は、BMI が中央値以下（26.9 kg/m^2）の被験者で 3.6、中央値超（26.9 kg/m^2）の被験者で 0.7 であった。

これらの有害事象及び臨床検査値異常の発現割合について、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.5-5 投与群と層別因子（BMI）の交互作用が認められた（交互作用の p 値≤0.1）有害事象、臨床検査値異常及び体重変化（併合解析 BARI 4-mg RA PC、16 週まで）

	<25 kg/m2 BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI) a	**≥25 kg/m2 to <30 kg/m2 BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI) a**	**≥30 kg/m2 BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI) a**
≥1 TEAE	1.4 (1.1, 1.9)	1.6 (1.1, 2.2)	1.0 (0.7, 1.3)
Nausea（悪心）	6.3 (1.4, 28.0)	1.4 (0.5, 4.0)	0.9 (0.3, 2.3)
High platelets value（血小板数高値）	2.5 (1.6, 4.0)	2.5 (1.6, 4.1)	5.3 (3.0, 9.4)
	≤ Median (26.9 kg/m2) BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)b	**> Median (26.9 kg/m2) BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)b**	
Urinary tract infection PT（尿路感染）	0.7 (0.3, 1.5)	2.0 (1.0, 4.1)	
Low ALT value（ALT 低値）	0.1c	1.0c	
High ALT value（ALT 高値）	1.7 (1.1, 2.4)	2.6 (1.8, 3.8)	
High weight gain（体重の 7%以上の増加）	4.5 (2.5, 8.4)	1.6 (0.7, 3.9)	

Abbreviations: .
a PBO is denominator. <25 pbo 426, >=25 and <30 pbo=310, >30 pbo=333. <25 bari 4-mg 377, >=25 and <30 bari 4-mg = 318, >30 bari 4-mg=301.
b PBO is denominator. <=median pbo =556, > median placebo= 513. <=median bari 4-mg = 493, >median bari 4-mg=503.
c CI not calculated because <4 events occurred in the treatment group.
Sources: t_tewglbmi_24_pc0_16.rtf>, t_teaege2bmi_24_pc0_16, t_techembmi_24_pc0_16.rtf.

表 2.7.4.5-6 投与群と層別因子（BMI）の交互作用が認められた
（交互作用の p 値≤0.1）有害事象及び臨床検査値異常
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	<25 kg/m^2 BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI) [a]	**≥25 kg/m2 to <30 kg/m^2 BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI) [a]**	**≥30 kg/m^2 BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI) [a]**
Patients with ≥1 TEAE	0.9 (0.6, 1.4)	2.1 (1.3, 3.6)	1.1 (0.7, 1.7)
Diarrhoea（関節痛）	0.6b	0c	1.8 (0.6, 5.6)
	≤ Median (26.9 kg/m2) BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI) d	**> Median (26.9 kg/m2) BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI) d**	
Arthralgia（関節痛）	4.3 (0.9, 21.1)	0.6e	
Vomiting（嘔吐）	1.4 (0.3, 6.3)	0.1f	
High creatinine（クレアチニン高値）	3.6 (1.0, 13.2)	0.7 (0.3, 2.2)	

Abbreviations: .
a BARI 2-mg is denominator. <25 2-mg 168, >=25 and <30 2-mg =125, >30 2-mg =184, total 2-mg =479. <25 bari 4-mg 155, >=25 and <30 bari 4-mg = 150, >30 bari 4-mg=174, total bari 4-mg=479.
b CI not calculated because < 4 events in bari 4-mg. 5 in bari 2-mg and 3 in bari 4-mg.
c 5 in bari 2-mg, 0 in bari 4-mg.
d BARI 2-mg is denominator. <25 2-mg 168, >=25 and <30 2-mg =125, >30 2-mg =184. <25 bari 4-mg 155, >=25 and <30 bari 4-mg = 150, >30 bari 4-mg=174.
e CI not calculated because < 4 events in bari 4-mg. 5 in bari 2-mg and 3 in bari 4-mg.
f CI not calculated because < 4 events in bari 4-mg. 7 in bari 2-mg and 1 in bari 4-mg.
Sources: t_tewglbmi_2v4_pc0_16.rtf>, t_teaege2bmi_2v4_pc0_16, t_techembmi_2v4_pc0_16.rtf.

2.7.4.5.1.5 体重

併合解析 BARI 4-mg RA PC において投与群と層別因子（体重）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-7 に、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において投与群と層別因子（体重）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-8 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。なお、有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する体重別の層別解析結果を、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.240、Table APP1.2.7.4.238 及び Table APP1.2.7.4.242 に示す。

体重が中央値（71 kg）以下の被験者で、多くの臨床検査項目について異常値発現のオッズ比が高かった。

クレアチンホスホキナーゼ高値については、第 2.7.4.2.1.5.8 項に記載のとおり。

これらの有害事象及び臨床検査値異常の発現割合について、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.5-7 投与群と層別因子（体重）の交互作用が認められた（交互作用の p 値≤0.1）有害事象、臨床検査値異常及び体重変化（併合解析 BARI 4-mg RA PC、16 週まで）

	<60 kg BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)[a]	**≥60 kg to <100 kg** BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)[a]	**≥100 kg** BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)[a]
Patients with ≥1 TEAE	1.7 (1.2, 2.4)	1.1 (0.9, 1.3)	2.0 (1.1, 3.6)
Anemia PT（貧血）	2.6 (1.0, 7.1)	0.4 (0.1, 0.9)	NA[b]
High CPK value（クレアチンホスホキナーゼ高値）	10.2 (5.1, 20.7)	6.1 (4.3, 8.5)	2.1 (1.0, 4.1)
	≤ Median (71.0 kg) BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)[c]	**> Median (71.0 kg)** BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI)[c]	
Patients with ≥1 TEAE	1.5 (1.2, 2.0)	1.1 (0.8, 1.4)	
Blood CPK increased PT（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	3.4 (1.3, 9.2)	NA[d]	
Hypercholesterolaemia PT（高コレステロール血症）	4.8 (1.7, 13.3)	1.1 (0.4, 2.7)	
High CPK value（クレアチンホスホキナーゼ高値）	7.6 (4.9, 11.8)	4.8 (3.3, 6.8)	
High platelets value（血小板数高値）	2.6 (1.8, 3.7)	4.1 (2.7, 6.4)	
Low neutrophils value（好中球数低値）	5.3 (2.7, 10.3)	2.1 (1.1, 4.0)	
High lymphocytes value（リンパ球数高値）	5.7 (2.9, 11.4)	2.1 (1.3, 3.5)	
High weight gain（体重の 7%以上の増加）	5.0 (2.6, 9.6)	1.4 (0.6, 3.1)	

Abbreviations: .

[a] PBO is denominator. PBO: <60 kg n=298, ≥60 kg to <100kg n=668, ≥100kg n=104. BARI 4-mg: <60 kg n=251, ≥60 kg to <100kg n=646, ≥100kg n=100.

[b] 0 in pbo and 0 in bari 4-mg

[c] PBO is denominator. PBO: ≤median n=561, >median n=509. BARI 4-mg: ≤median n=508, >median n=489.

[d] OR and CI not calculated because 0 events occurred in placebo group (20 events occurred in the BARI 4-mg group).

Sources: t_teaege2bw_24_pc0_16.rtf, t_tewglbw_24_pc0_16.rtf, t_techembw_24_pc0_16.rtf.

表 2.7.4.5-8 投与群と層別因子（体重）の交互作用が認められた（交互作用の p 値≤0.1）有害事象、臨床検査値異常及び体重変化（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	<60 kg BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)[a]	**≥60 kg to <100 kg BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)[a]**	**≥100 kg BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)[a]**
Pharyngitis PT（咽頭炎）	0[b]	3.0 (0.9, 9.3)	0.4[c]
	≤ Median (73.1 kg) BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)[d]	> Median (73.1 kg) BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)[d]	
Pharyngitis PT（咽頭炎）	0.6 (0.2, 1.9)	2.9 (0.8, 11.0)	
High neutrophils value（好中球数高値）	0.5 (0.3, 1.0)	1.6 (0.9, 2.8)	

Abbreviations: .
a BARI 2-mg is denominator. BARI 2-mg: <60 kg n=105, ≥60 kg to <100kg n=301, ≥100kg n=73, total N=479. BARI 4-mg: <60 kg n=103, ≥60 kg to <100kg n=308, ≥100kg n=68, total N=479.
b 4 in bari 2-mg, 0 in bari 4-mg
c 2 in bari 2-mg, 1 in bari 4-mg.
d BARI 2-mg is denominator. BARI 2-mg: ≤median n=238, >median n=241, total n=479. BARI 4-mg: ≤median n=233, >median n=246, total n=479.
Sources: t_teaege2bw_2v4_pc0_16.rtf, t_tewglbw_2v4_pc0_16.rtf, t_techembw_2v4_pc0_16.rtf.

2.7.4.5.1.6 腎機能別

併合解析 BARI 4-mg RA PC において投与群と層別因子（腎機能）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-9 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比を示した。なお、有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する腎機能別の層別解析結果を、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.247、Table APP1.2.7.4.245 及び Table APP1.2.7.4.249 に示す。

なお、第 III 相試験においてバリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた腎機能障害を有する被験者（eGFR<60 mL/min/1.73 m^2）では実際には 2 mg を投与されたが、バリシチニブ 4 mg 投与群として解析した。

消化不良（PT）の発現割合は軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者のオッズ比が高く、腎機能障害を有する被験者で 6.8、正常腎機能の被験者で 0.9 であった。

クレアチンホスホキナーゼ高値の発現割合は正常腎機能の被験者及び軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者のいずれのオッズ比も高かったが、腎機能障害を有する被験者でより高く、腎機能障害を有する被験者で 7.6、正常腎機能の被験者で 4.0 であった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において投与群と層別因子（腎機能）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常の要約を表 2.7.4.5-10 に示す。交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常について、各部分集団でのバリシチニブ 2 mg 投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比及びその 95%信頼区間を示した。なお、有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する腎機能別の層別解析結果を、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.248、Table APP1.2.7.4.246 及び Table APP1.2.7.4.250 に示す。

高コレステロール血症（PT）の発現割合は軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者のオッズ比が高く、腎機能障害を有する被験者で 8.1、正常腎機能の被験者で 0.9 であった。

咽頭炎（PT）の発現割合も軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者のオッズ比が高く、腎機能障害を有する被験者で 6.6、正常腎機能の被験者で 0.8 であった。

これらの有害事象及び臨床検査値異常の発現割合について、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.5-9　投与群と層別因子（腎機能）の交互作用が認められた（交互作用の p 値≤0.1）有害事象及び臨床検査値異常（併合解析 BARI 4-mg RA PC、16 週まで）

	Normal Renal Function BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI) [a]	Mild and Moderate Impairment BARI 4-mg vs PBO OR (95% CI) [a]
Influenza PT（インフルエンザ）	4.3 (1.2, 15.3)	1.0 (0.3, 3.4)
Dyspepsia PT（消化不良）	0.9 (0.3, 2.7)	6.8 (0.8, 55.4)
Back pain PT（背部痛）	1.0 (0.4, 3.0)	0.2 (0.1, 0.7)
Rash PT（発疹）	NA[b]	0.5[c]
Dyspnoea PT（呼吸困難）	0.3[d]	NA[e]
Rhinitis PT（鼻炎）	NA[f]	0[g]
Somnolence PT（傾眠）	NA[h]	0[i]
High CPK value（CPK 高値）	4.0 (2.7, 6.0)	7.6 (5.2, 11.3)
Low triglycerides value（トリグリセリド低値）	0.9 (0.3, 2.6)	4.0 (1.4, 11.6)
Low hemoglobin value（ヘモグロビン低値）	0.8 (0.6, 1.2)	1.5 (1.1, 2.1)
High platelets value（血小板数高値）	2.3 (1.6, 3.5)	3.9 (2.6, 5.9)
High neutrophils value（好中球数高値）	0.8 (0.6, 1.3)	0.4 (0.3, 0.6)

Abbreviations: .
a PBO is denominator. PBO: normal renal function n=478, mild and moderate impairment n=511. BARI 4-mg: normal renal function=440, mild and moderate impairment n=501.
b OR and CI not calculated because 0 events in placebo group. 3 events in bari 4-mg
c CI not calculated because <4 in treatment group. 6 in placebo and 3 in bari 4-mg
d 4 in placebo and 1 in bari 4-mg
e 0 in placebo and 4 in bari 4-mg.
f 0 in placebo and 2 in bari 4-mg
g 3 in placebo and 0 in bari 4-mg
h 0 in placebo and 2 in bari 4-mg
i 2 in placebo and 0 in bari 4-mg
Sources: t_tewglbri_24_pc0_16.rtf , t_teaege2bri_24_pc0_16.rtf, t_techembri_24_pc0_16.rtf

表 2.7.4.5-10 投与群と層別因子（腎機能）の交互作用が認められた
（交互作用の p 値≤0.1）有害事象及び臨床検査値異常
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、16 週まで）

	Normal Renal Function BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)	Mild and Moderate Impairment BARI 4-mg vs BARI 2-mg OR (95% CI)
Hypercholesterolaemia PT[a] （高コレステロール血症）	0.9 (0.2, 3.3)	8.1 (1.1, 63.1)
Pharyngitis PTa （咽頭炎）	0.8 (0.3, 2.4)	6.6 (0.8, 54.3)
Lower respiratory tract infection PT[a] （下気道感染）	NAb	0c
High Creatine phosphokinased （クレアチンホスホキナーゼ高値）	3.2 (1.9, 5.4)	1.7 (1.1, 2.5)
High triglyceridesd （トリグリセリド高値）	2.6 (1.0, 7.2)	0.8 (0.4, 1.6)
High plateletsd （血小板数高値）	1.0 (0.6, 1.7)	2.6 (1.6, 4.3)

Abbreviations: .
a BARI 2-mg is denominator. BARI 2-mg: normal renal function n=213, mild and moderate impairment n=242, total n=479. BARI 4-mg: normal renal function=194, mild and moderate impairment n=260, total n=479.
b OR and CI not calculated because 0 events in BARI 2-mg group. 4 events in bari 4-mg
c 2 events in BARI 2-mg, 0 events in bari 4-mg.
d BARI 2-mg is denominator. BARI 2-mg: normal renal function n=213, mild and moderate impairment n=242, unknown n=24, total n=479. BARI 4-mg: normal renal function=194, mild and moderate impairment n=260, unknown n=25, total n=479.
Sources: t_tewglbri_2v4_pc0_16.rtf , t_teaege2bri_2v4_pc0_16.rtf, t_techembri_2v4_pc0_16.rtf

2.7.4.5.1.7 腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験

腎機能障害を有する被験者を対象に実施した I4V-MC-JADL（JADL）試験では、バリシチニブ単回投与後の薬物動態、薬力学及び安全性を評価した。健康被験者、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ 10 mg を単回経口投与、重度腎機能障害及び末期腎疾患（ESRD）の被験者にバリシチニブ 5 mg を単回経口投与した。

この試験では、ESRD を有する被験者が投与 22 日後に腎不全により死亡したが、担当医師により因果関係は否定された。有害事象による中止は認められず、高度の有害事象が 1 件認められたが、他の有害事象は軽度又は中等度であった。この試験で評価したバリシチニブの単回投与は、概して安全であり忍容性は良好であった。

この試験では、バリシチニブの曝露量（$AUC_{(0-\infty)}$）が腎機能障害の悪化によって増加することが示された。eGFR<60 mL/min/1.73 m^2 の被験者でのバリシチニブ曝露量のシミュレーションの結果から、第 III 相試験において腎機能障害を有する被験者（eGFR<60 mL/min/1.73 m^2）ではバリシチニブ 2 mg を超えないこととされ、該当被験者がバリシチニブ 4 mg 投与群に割り付けられた場合には 2 mg を投与された（第 2.7.6.2.8 項）。

2.7.4.5.1.8 肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験

肝機能障害を有する被験者を対象に実施した I4V-MC-JAGC（JAGC）試験では、バリシチニブ単回投与後の薬物動態及び安全性を評価した。健康被験者及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者にバリシチニブ 4 mg を単回経口投与した。中

等度の肝機能障害被験者にバリシチニブ 4 mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者と比べて、$AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} に基づくバリシチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められず、t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は同程度であった。

有害事象は、肝機能正常被験者で 25%、中等度の肝機能障害被験者で 50%に認められたが、いずれも軽度であった。死亡例、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。中等度の肝機能障害被験者にバリシチニブ 4 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった（第 2.7.6.2.9 項）。

2.7.4.5.2 外因性要因

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の全体集団の結果を用いて、地域の違いがバリシチニブの安全性に及ぼす影響を評価した。いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象の発現割合、血液生化学的検査及び血液学的検査で見られた異常値を示した被験者の割合、並びに体重が 7%以上増加又は減少した被験者の割合について、以下の地域別に評価した。なお、地域別の発現割合を評価するため、試験によって層別した CMH 検定を行った。CMH 検定に加えて、Mantel Haenszel オッズ比を 95%信頼区間とともに算出した。

併合解析 BARI 4-mg RA PC における有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する体重別の層別解析結果を、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.254、Table APP1.2.7.4.252 及び Table APP1.2.7.4.256 に示す。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における有害事象、臨床検査値及び体重の異常値を示した被験者の割合に関する体重別の層別解析結果を、第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.255、Table APP1.2.7.4.253 及び Table APP1.2.7.4.257 に示す。

- 米国・カナダ
- 中央アメリカ・南アメリカ・メキシコ
- アジア（日本を除く）
- 日本
- 欧州連合（EU）
- その他

地域による有害事象及び臨床検査値の違いを分析するには観察されたイベント数に限界があった。解釈可能であった項目に関して地域によるリスクの違いの有無を示唆する結果は認められなかった。プラセボ投与群と比較したバリシチニブ 4 mg 投与群のデータには地域による違いは認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用については、第 2.7.2 項に記載した。

プロベネシドによる有機アニオントランスポーター3 の阻害が健康被験者のバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する I4V-MC-JAGG 試験において、プロベネシドに

よる有機アニオントランスポーター3 の阻害により、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$は 2 倍に増加し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5 時間延長した。t_{max} 及び C_{max} には影響を与えなかった。バリシチニブ 4 mg の単独投与又はプロベネシド（1 回 1000 mg の 1 日 2 回投与）の単独投与時の有害事象の発現割合はいずれも 16.7%であり、バリシチニブ 4 mg をプロベネシドと併用投与したときの有害事象の発現割合は 44.4%であった。有害事象の重症度は中等度と判断された背部痛 1 件を除き、すべて軽度であった。死亡例、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められず、プロベネシドと併用投与したときのバリシチニブ 4 mg 単回投与による忍容性は良好であった（第 2.7.6.2.13 項）。

臨床薬理試験では、MTX を併用投与して薬物動態学的相互作用を評価した試験 I4V-MC-JADB 試験を含む 18 試験（557 例）を実施し、バリシチニブの単回投与では最高 40 mg まで、反復投与では最高 20 mg までの用量を投与した。その結果、バリシチニブの忍容性は概して良好であった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

JAK/STAT 経路は、初期の胚形成に関与するため、潜在的に催奇形性のリスクがある。また、動物実験では催奇形性が報告されているため（第 2.4.5.1 項）、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は、添付文書等で注意喚起する予定である。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、添付文書で注意喚起する予定である。

バリシチニブのヒト胎児への影響及び母乳中への移行は不明であるが、バリシチニブを用いた動物試験では、本剤の乳汁中への移行が確認された（第 2.6.4.6.4 項）。

バリシチニブの臨床試験では妊娠中又は授乳中である患者を除外した。妊娠可能な女性は、治験への登録期間中、及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、プロトコールで規定した避妊法を使用することが求められた。また、試験期間中の妊娠は投与中止の基準の一つであった。

臨床試験で認められた妊娠の症例一覧を表 2.7.4.7-96 に示す。

2015 年 8 月 10 日時点で、RA 患者を対象とした臨床試験において 13 例の女性被験者が治験期間中に妊娠した（表 2.7.4.7-96）。その内 10 例は、妊娠第 1 期にバリシチニブの投与を受けた被験者でいずれも治験薬の投与を中止した。その他、アダリムマブのみの投与を受けた被験者が 2 例、プラセボのみの投与を受けた 1 例が妊娠した。バリシチニブの投与を受けた 10 例中 4 例は満期産また胎児の異常を伴わない早期産、4 例が自然流産、2 例の妊娠の転帰は現時点で不明である。バリシチニブの投与を受けた男性被験者のパートナーの妊娠が 1 例で報告された。満期出産で胎児の異常は認められなかった。

以上に加えて、データカットオフ（2015 年 8 月 10 日）以降に、4 例の被験者の妊娠と 1 例の男性被験者のパートナーの妊娠が報告されている。これらの事象は JADY 試験でバリシチニブの 4 mg 投与を受けている被験者でいずれも妊娠第 1 期で報告され、いずれも試験を中止した。妊娠の転帰は 2 例が人工中絶、1 例が胎児の異常を伴わない早期産、

1 例が妊娠継続中である。男性被験者のパートナーの妊娠 1 例も妊娠継続中である。残りの妊娠例の情報は現時点で不明である。

2.7.4.5.5 過量投与

健康被験者を対象とした 40 mg までの単回投与試験、20 mg QD までの反復投与試験、関節リウマチ患者に対する 12 週間 10 mg QD 投与試験における過量投与について得られている情報及び非臨床試験の安全域の結果から、バリシチニブの過量投与が重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

臨床試験における過量投与のデータは現時点では限られたものであるが、関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験で以下に示す 6 例の過量投与が有害事象として報告され、以下に示す 3 例が過量投与時点でバリシチニブの投与を受けていた。

- 被験者 JADW-[redacted]：「治験薬の過量投与」、過量投与は投与 15 日後に報告された。重症度：軽度、用量および投与期間の情報なし、この過量投与の 4 ヵ月後に胃腸炎及び胆石症（軽度）が報告された。
- 被験者 JADY-[redacted]：「偶発的な過量投与」、誤って 8 mg を 29 日間服用、この過量投与後に有害事象の報告はない。
- 被験者 JADV[redacted]：1 日間の「偶発的な過量投与」、この過量投与の 2 ヵ月後に貧血（軽度）が報告された。貧血と過量投与との因果関係は時間的関係から関連なしと考えられる。用量および過量投与の原因に関する追加情報はない。

次の 1 件の過量投与は臨床モニターチームからの報告であり、現時点で有害事象としては報告されていない。

- 被験者 JADV[redacted]：被験者の娘が注意を引くため 8 錠を摂取した。救急外来に運ばれ、胃洗浄と水分補給を受けた。被験者によれば、被験者の娘の悪心（非重篤）は 24 時間以内に回復し、退院した。

2.7.4.5.6 薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

依存性試験は実施していない。また、現時点でいずれの試験においても薬物依存を示す報告はされていない。

薬物乱用及び依存（SMQ）に基づく有害事象集計表（併合解析 All BARI RA）は第 5.3.5.3.3 項の Table APP1.2.7.4.269 に示す。薬物乱用又は薬物依存を示唆する結果は認められなかった。

また、いずれの試験においても、離脱症状または反跳現象を示唆する有害事象の報告はなかった。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

いずれの試験においても、バリシチニブが認知機能や覚醒に影響を与えることを示唆する有害事象の報告はなかった。また、バリシチニブの投与による自動車運転及び機械操作能力に影響は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

本剤はいずれの国においても市販されていない。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5 参考文献 1

2.7.5 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:123-49.	無
Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005, 23(5 suppl 39): S100-8.	無
Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81.	無
Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988:31(3):315-324.	無
Brown RA, Spina D, Butt S, Summers GD. Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2012;31(3):455-461.	有
Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. Arthritis Rheum. 2011;63(2):352-8.	無
Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. J Psychosom Res. 2006;60(5):469-76.	有
Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2011;63(2):346-51.	有
Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2012;64(12):1819-28.	有
Durant L, Watford WT, Ramos HL, Laurence A, Vahedi G, Wei L, et al. Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis. Immunity. 2010;32(5):605-15.	無
Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. Arthritis Rheum. 2003;48(4):963-70.	無
European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95 Rev. 2. 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000409.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf4. Accessed February 25, 2016.	無
Food and Drug Administration. Advisory committee meeting: Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis (NDA 203214) briefing document. May 2012. Available at http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf. Accessed December 9, 2015.	無
Food and Drug Administration. Guidance for industry: Drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (draft). February 2012. Available at: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm292362.pdf. Accessed July 30, 2015.	無
Food and Drug Administration. Guidance for industry: Rheumatoid arthritis: developing drug products for treatment. 2013. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM354468.pdf. Accessed October 30, 2015.	無
Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience. 2013;246:199-229.	無
Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism preliminary definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum. 2011;63(3):573-86.	無

参考文献	文献添付の有無
Fernandez PC, Wallace DW, Ryan K, Lin Q, Hollister S. Effects of oral ketoconazole on renal function in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2005;77: 81.	無
Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, Legedza A, Hoock T, Kinnman N. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):334-43.	無
Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Anticancer Res. 2012;32(4):1119-36.	無
Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. J Immunol. 2010;184(9):5298-307.	有
Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum. 1980;23(2):137-45.	無
Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. J Rheumatol. 1982;9(5):789-93.	無
Galesić K, Prkacin I, Tisljar M, Vergles JM. Renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. Reumatizam. 2009;56(1):30-5.	無
Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9(3):215-36.	無
Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883-99.	無
Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(5):498-502.	無
Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol. 2015;16(5):448-57.	無
Imamura Y, Murayama N, Okudaira N, Kurihara A, Okazaki O, Izumi T, et al. Prediction of fluoroquinolone-induced elevation in serum creatinine levels: a case of drug–endogenous substance interaction involving the inhibition of renal secretion. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(1):81-8.	無
Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Lab Med. 2006;26(4):847-870.	無
[JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection] Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. JSH guidelines for the management of hepatitis B virus infection. Hepatol Res. 2014;44(suppl 1):1-58.	無
Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, Bossema ER, Bakker MF, Bijlsma JW, et al. Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):88-93.	有
Kannan S, Heller MM, Lee ES, Koo JY. The role of tumor necrosis factor-alpha and other cytokines in depression: what dermatologists should know. J Dermatolog Treat. 2013;24(2):148-52.	無
Kavanaugh A, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O, Stanislavchuk MA, Greenwald M, et al. Filgotinib (GLPG0634), an oral JAK1 selective inhibitor is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a phase 2B dose ranging study [abstract]. In: 2015 American College of Rheumatology /Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting; 2015 Nov 6-11; San Francisco (CA). Abstract 1049.	無
Kim J, Ahn BJ, Chae HS, Han S, Doh K, Choi J, et al. A population pharmacokinetic–pharmacodynamic model for simvastatin that predicts low-density lipoprotein-cholesterol reduction in patients with primary hyperlipidaemia. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011;109(3):156-63.	無

参考文献	文献添付の有無
Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. Arthritis Rheum. 2012;64(4):970-81.	無
Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, Nasonov EL, Tony HP, Lee SK, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. Arthritis Res Ther. 2015;17:95.	無
Kume K, Amano K, Yamada S. Tofacitinib improves arterial stiffness with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a cohort study [abstract]. In: The European League Against Rheumatism 2014 Annual Congress; 11-14 June 2014; Paris (France). Ann Rheum Dis. 2014;73(Suppl2):961. Abstract AB0463.	無
Liao KP, Solomon DH. Inflammation, disease-modifying antirheumatic drugs, lipids, and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis [editorial]. Arthritis Rheumatol . 2015;67(2):327-9.	有
Lin MC, Guo HR, Lu MC, Livneh H, Lai NS, Tsai TY. Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven-year population-based cohort study. Clinics . 2015;70(2):91-6.	有
Makhija K, Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47(9):828-39.	無
Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. Front Nutr. 2014;1:20.	無
Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology. 2013;52(12):2136-48.	有
McGrath CM, Young SP. Lipid and metabolic changes in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(9):57.	無
Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al.; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1087-93.	無
Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. Am J Med. 2014;127(12):1208-32.	無
Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. Circulation. 2009;119(7):931-939.	無
Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):482-7.	無
Navarro-Millán I, Charles-Schoeman C, Yang S, Bathon JM, Bridges SL Jr, Chen L, et al. Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial. Arthritis Rheum. 2013;65(6):1430-8.	無
Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med. 1998;17(8):873-890.	無
O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. Hum Psychopharmacol. 2004; 19(6):397-403.	無
Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, et al, for the Heart Protection Study Collaborative Group. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF heart protection study. Circulation. 2012;125(20):2469-2478.	無
Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. J Assoc Physicians India. 2004;52:488-94.	無
Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995: status and review. In: Spiker B, editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996:p227-37.	無

参考文献	文献添付の有無
Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, van der Heijde D, Winthrop K, Landewé R. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):529-535.	無
Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993; 4(5):353-65.	無
Rifadin Summary of Product Characteristics. Sanofi-Aventis; 2011. http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21223/SPC/Rifadin+300mg+Capsules/ #PHAPH. ACOKINETIC_PROPS, website accessed on 14 April 2014.	無
Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(9):513-23.	無
Ruderman EM, Crawford JM, Maier A, Liu JJ, Gravallese EM, Weinblatt ME. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1997;36(2):210-3.	無
Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1100-4.	無
Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2011;21(1):80-5.	無
Sen D, Gonzãlez-Mayda M, Brasington RD, Jr. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(1):27-49.	無
Serafini G, Pompili M, Elena Seretti M, Stefani H, Palermo M, Coryell W, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(12):1672-86.	無
Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al.. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2016;68(1):1-25.	有
Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. Arthritis Rheum. 1995;38(1):38-43.	無
Smolen JS, Landewe R, Breedveld F, Buch M, Burmester G, Dougados, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, et al.. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509.	有
Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(1):117-27.	無
Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyoizumi S, Zwillich SH. Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Arthritis Care Res. 2011;63(8):1150-8.	無
Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Suicidal ideation among adults with arthritis: prevalence and subgroups at highest risk. Data from the 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Care Res. 2011; 63(9):1322-33.	無
Tosato F, Bernardi D, Sanzari MC, Pantano G, Plebani M. Biological variability of lymphocyte subsets of human adults' blood. Clin Chim Acta. 2013;424:159-63.	無
Tsubouchi H, Kumada H, Kiyosawa K, Mochida S, Sakaida I, Tanaka E, et al. Prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virusinfection -Joint report of the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis-. Kanzo. 2009;50:38-42.	無
van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2000;39(suppl 1):9-16.	無

参考文献	文献添付の有無
van Vollenhoven RF, Tanaka Y, Lamba M, Collinge M, Hendrikx T, Hirose T, et al. Relationship between NK cell count and important safety events in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib [abstract]. In: Arthritis Rheum. 2014 Conference. Abstract THU0178.	無
Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F, et al. DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):R1063-R1071.	無
Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(10):2675-84.	有
Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol. 2014;41(5):837-52.	有
Závada J, Lunt M, Davies R, Low AS, Mercer LK, Galloway JB, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSRBR-RA. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):252-5.	有
Zhang W, He YJ, Gan Z, Fan L, Li Q, Wang A, et al. OATP1B1 polymorphism is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34(12):1240-1244.	無
日本リウマチ学会：ACR/EULAR 新分類基準の検証結果について. 2012 年 1 月 13 日. 2012. Available at: http://www.ryumachi-jp.com/info/news120115.html. Accessed Feb 19, 2016.	無
日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）に対するアダリムマブ使用ガイドライン. 2008. Available at: https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_ADA.pdf. Accessed Feb 19, 2016.	無
日本リウマチ学会（2014 年改訂版）：全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン. 2014. Available at: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.pdf. Accessed Feb 19, 2016.	無