オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 臨床試験一覧 1
2.7.6.1.1 臨床薬理試験一覧 2
2.7.6.1.2 臨床試験一覧（有効性及び安全性） 10
2.7.6.2 臨床薬理試験 15
2.7.6.2.1 I4V-MC-JADH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項） .. 15
2.7.6.2.1.1 試験方法 15
2.7.6.2.1.2 試験成績 17
2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳 17
2.7.6.2.1.2.2 被験者背景 17
2.7.6.2.1.2.3 薬物動態 17
2.7.6.2.1.2.4 安全性 23
2.7.6.2.1.2.4.1 有害事象 23
2.7.6.2.1.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 25
2.7.6.2.1.2.4.3 その他の重要な有害事象 25
2.7.6.2.1.2.4.4 臨床検査値 25
2.7.6.2.1.2.4.5 バイタルサイン 26
2.7.6.2.1.2.4.6 心電図 26
2.7.6.2.1.3 結論 26
2.7.6.2.2 I4V-MC-JAGM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項） . 27
2.7.6.2.2.1 試験方法 27
2.7.6.2.2.2 試験成績 28
2.7.6.2.2.2.1 被験者の内訳 28
2.7.6.2.2.2.2 被験者背景 28
2.7.6.2.2.2.3 薬物動態 29
2.7.6.2.2.2.4 安全性 32
2.7.6.2.2.2.4.1 有害事象 33
2.7.6.2.2.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 33
2.7.6.2.2.2.4.3 その他の重要な有害事象 33
2.7.6.2.2.2.4.4 臨床検査値 34
2.7.6.2.2.2.4.5 バイタルサイン 34
2.7.6.2.2.2.4.6 心電図 34
2.7.6.2.2.3 結論 34
2.7.6.2.3 I4V-MC-JAGO 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） .. 35
2.7.6.2.3.1 試験方法 35
2.7.6.2.3.2 試験成績 38
2.7.6.2.3.2.1 被験者の内訳 38
2.7.6.2.3.2.2 被験者背景 38
2.7.6.2.3.2.3 薬物動態 38
2.7.6.2.3.2.3.1 Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠の baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティ 38
2.7.6.2.3.2.3.2 Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤を投与したときの baricitinib のバイオアベイラビリティに対する低脂肪食の影響 43
2.7.6.2.3.2.3.3 Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠の baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティ 45
2.7.6.2.3.2.4 安全性 46

2.7.6.2.3.2.4.1 有害事象 46
2.7.6.2.3.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 47
2.7.6.2.3.2.4.3 その他の重要な有害事象 47
2.7.6.2.3.2.4.4 臨床検査値 47
2.7.6.2.3.2.4.5 バイタルサイン 47
2.7.6.2.3.2.4.6 心電図 47
2.7.6.2.3.3 結論 47
2.7.6.2.4 I4V-MC-JADF 試験（INCB 28050-101 試験）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 49
2.7.6.2.4.1 試験方法 49
2.7.6.2.4.2 試験成績 52
2.7.6.2.4.2.1 被験者の内訳 52
2.7.6.2.4.2.2 被験者背景 53
2.7.6.2.4.2.3 薬物動態 54
2.7.6.2.4.2.3.1 用量漸増期の薬物動態 54
2.7.6.2.4.2.3.2 Baricitinib の薬物動態に及ぼす食事の影響 56
2.7.6.2.4.2.4 薬力学的特性 59
2.7.6.2.4.2.5 安全性 61
2.7.6.2.4.2.5.1 有害事象 61
2.7.6.2.4.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 65
2.7.6.2.4.2.5.3 その他の重要な有害事象 66
2.7.6.2.4.2.5.4 臨床検査値 66
2.7.6.2.4.2.5.4.1 好中球絶対数 66
2.7.6.2.4.2.5.4.2 白血球数 67
2.7.6.2.4.2.5.4.3 網状赤血球絶対数 68
2.7.6.2.4.2.5.5 バイタルサイン 70
2.7.6.2.4.2.5.6 心電図 70
2.7.6.2.4.3 結論 70
2.7.6.2.5 I4V-MC-JADE 試験（INCB 28050-102 試験）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項） 73
2.7.6.2.5.1 試験方法 73
2.7.6.2.5.2 試験成績 76
2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳 76
2.7.6.2.5.2.2 被験者背景 77
2.7.6.2.5.2.3 薬物動態 80
2.7.6.2.5.2.4 薬力学的特性 88
2.7.6.2.5.2.4.1 単回投与 88
2.7.6.2.5.2.4.2 反復投与（10 日間） 89
2.7.6.2.5.2.4.3 反復投与（28 日間） 91
2.7.6.2.5.2.5 安全性 92
2.7.6.2.5.2.5.1 有害事象 93
2.7.6.2.5.2.5.1.1 コホート A、B、C 及び E（10 日間投与） 93
2.7.6.2.5.2.5.1.2 コホート D（28 日間投与） 101
2.7.6.2.5.2.5.1.3 コホート F 104
2.7.6.2.5.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 106
2.7.6.2.5.2.5.3 その他の重要な有害事象 107
2.7.6.2.5.2.5.3.1 コホート A、B、C 及び E 107
2.7.6.2.5.2.5.3.2 コホート D 108
2.7.6.2.5.2.5.3.3 コホート F 109
2.7.6.2.5.2.5.4 臨床検査値 110
2.7.6.2.5.2.5.4.1 好中球絶対数 110
2.7.6.2.5.2.5.4.2 白血球数 115

2.7.6.2.5.2.5.4.3 網状赤血球絶対数 115
2.7.6.2.5.2.5.5 バイタルサイン 119
2.7.6.2.5.2.5.6 心電図 119
2.7.6.2.5.3 結論 119
2.7.6.2.6 I4V-JE-JADM 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.3 項） 121
2.7.6.2.6.1 試験方法 121
2.7.6.2.6.2 試験成績 124
2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳 124
2.7.6.2.6.2.2 被験者背景 124
2.7.6.2.6.2.3 薬物動態 126
2.7.6.2.6.2.4 安全性 133
2.7.6.2.6.2.4.1 有害事象 133
2.7.6.2.6.2.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 145
2.7.6.2.6.2.4.3 その他の重要な有害事象 145
2.7.6.2.6.2.4.4 臨床検査値 145
2.7.6.2.6.2.4.5 その他の臨床検査パラメータ 147
2.7.6.2.6.2.4.6 バイタルサイン 148
2.7.6.2.6.2.4.7 心電図 148
2.7.6.2.6.3 結論 151
2.7.6.2.7 I4V-MC-JADG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.4 項） 152
2.7.6.2.7.1 試験方法 152
2.7.6.2.7.2 試験成績 153
2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳 153
2.7.6.2.7.2.2 被験者背景 153
2.7.6.2.7.2.3 薬物動態 153
2.7.6.2.7.2.4 安全性 158
2.7.6.2.7.2.4.1 有害事象 158
2.7.6.2.7.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 158
2.7.6.2.7.2.4.3 その他の重要な有害事象 158
2.7.6.2.7.2.4.4 臨床検査値 159
2.7.6.2.7.2.4.5 バイタルサイン 159
2.7.6.2.7.3 結論 159
2.7.6.2.8 I4V-MC-JADL 試験（INCB 28050-110 試験）（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項） 160
2.7.6.2.8.1 試験方法 160
2.7.6.2.8.2 試験成績 163
2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳 163
2.7.6.2.8.2.2 被験者背景 163
2.7.6.2.8.2.3 薬物動態 164
2.7.6.2.8.2.3.1 血漿中 baricitinib 濃度 164
2.7.6.2.8.2.3.2 尿中 baricitinib 濃度 168
2.7.6.2.8.2.4 薬力学的特性 169
2.7.6.2.8.2.5 安全性 169
2.7.6.2.8.2.5.1 有害事象 169
2.7.6.2.8.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 171
2.7.6.2.8.2.5.3 その他の重要な有害事象 172
2.7.6.2.8.2.5.4 臨床検査値 172
2.7.6.2.8.2.5.5 バイタルサイン 172
2.7.6.2.8.2.5.6 心電図 173
2.7.6.2.8.3 結論 173
2.7.6.2.9 I4V-MC-JAGC 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項） 176
2.7.6.2.9.1 試験方法 176

2.7.6.2.9.2 試験成績 178
2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳 178
2.7.6.2.9.2.2 被験者背景 178
2.7.6.2.9.2.3 薬物動態 179
2.7.6.2.9.2.4 安全性 182
2.7.6.2.9.2.4.1 有害事象 182
2.7.6.2.9.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 184
2.7.6.2.9.2.4.3 その他の重要な有害事象 184
2.7.6.2.9.2.4.4 臨床検査値 184
2.7.6.2.9.2.4.5 バイタルサイン 184
2.7.6.2.9.2.4.6 心電図 184
2.7.6.2.9.3 結論 184
2.7.6.2.10 I4V-MC-JADB 試験（INCB 28050-103 試験）（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 186
2.7.6.2.10.1 試験方法 186
2.7.6.2.10.2 試験成績 189
2.7.6.2.10.2.1 被験者の内訳 189
2.7.6.2.10.2.2 被験者背景 190
2.7.6.2.10.2.3 薬物動態 191
2.7.6.2.10.2.3.1 Baricitinib の薬物動態解析 191
2.7.6.2.10.2.3.2 MTX 及び 7-OH-MTX の薬物動態解析 195
2.7.6.2.10.2.4 薬力学的特性 199
2.7.6.2.10.2.5 有効性 200
2.7.6.2.10.2.6 安全性 200
2.7.6.2.10.2.6.1 有害事象 200
2.7.6.2.10.2.6.2 死亡及びその他重篤な有害事象 203
2.7.6.2.10.2.6.3 その他の重要な有害事象 203
2.7.6.2.10.2.6.4 臨床検査値 203
2.7.6.2.10.2.6.5 バイタルサイン 203
2.7.6.2.10.2.6.6 心電図 204
2.7.6.2.10.3 結論 204
2.7.6.2.11 I4V-MC-JAGD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項） 206
2.7.6.2.11.1 試験方法 206
2.7.6.2.11.2 試験成績 208
2.7.6.2.11.2.1 被験者の内訳 208
2.7.6.2.11.2.2 被験者背景 208
2.7.6.2.11.2.3 薬物動態 209
2.7.6.2.11.2.3.1 エチニルエストラジオールの薬物動態に対して baricitinib が及ぼす影響 209
2.7.6.2.11.2.3.2 レボノルゲストレルの薬物動態に対して baricitinib が及ぼす影響 211
2.7.6.2.11.2.3.3 Baricitinib の薬物動態 215
2.7.6.2.11.2.4 安全性 215
2.7.6.2.11.2.4.1 有害事象 215
2.7.6.2.11.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 217
2.7.6.2.11.2.4.3 その他の重要な有害事象 217
2.7.6.2.11.2.4.4 臨床検査値 217
2.7.6.2.11.2.4.5 バイタルサイン 218
2.7.6.2.11.2.4.6 心電図 218
2.7.6.2.11.3 結論 218
2.7.6.2.12 I4V-MC-JAGF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.3 項） 220
2.7.6.2.12.1 試験方法 220

2.7.6.2.12.2 試験成績 222
2.7.6.2.12.2.1 被験者の内訳 222
2.7.6.2.12.2.2 被験者背景 222
2.7.6.2.12.2.3 薬物動態 222
2.7.6.2.12.2.4 安全性 225
2.7.6.2.12.2.4.1 有害事象 225
2.7.6.2.12.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 227
2.7.6.2.12.2.4.3 その他の重要な有害事象 227
2.7.6.2.12.2.4.4 臨床検査値 227
2.7.6.2.12.2.4.5 バイタルサイン 227
2.7.6.2.12.2.4.6 心電図 227
2.7.6.2.12.3 結論 228
2.7.6.2.13 I4V-MC-JAGG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.4 項） 229
2.7.6.2.13.1 試験方法 229
2.7.6.2.13.2 試験成績 231
2.7.6.2.13.2.1 被験者の内訳 231
2.7.6.2.13.2.2 被験者背景 231
2.7.6.2.13.2.3 薬物動態 231
2.7.6.2.13.2.4 安全性 235
2.7.6.2.13.2.4.1 有害事象 235
2.7.6.2.13.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 237
2.7.6.2.13.2.4.3 その他の重要な有害事象 237
2.7.6.2.13.2.4.4 臨床検査値 237
2.7.6.2.13.2.4.5 バイタルサイン 237
2.7.6.2.13.2.4.6 心電図 237
2.7.6.2.13.3 結論 238
2.7.6.2.14 I4V-MC-JAGH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.5 項） 241
2.7.6.2.14.1 試験方法 241
2.7.6.2.14.2 試験成績 243
2.7.6.2.14.2.1 被験者の内訳 243
2.7.6.2.14.2.2 被験者背景 243
2.7.6.2.14.2.3 薬物動態 243
2.7.6.2.14.2.4 安全性 247
2.7.6.2.14.2.4.1 有害事象 247
2.7.6.2.14.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 249
2.7.6.2.14.2.4.3 その他の重要な有害事象 250
2.7.6.2.14.2.4.4 臨床検査値 250
2.7.6.2.14.2.4.5 バイタルサイン 250
2.7.6.2.14.2.4.6 心電図 250
2.7.6.2.14.3 結論 250
2.7.6.2.15 I4V-MC-JAGI 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.6 項） . 251
2.7.6.2.15.1 試験方法 251
2.7.6.2.15.2 試験成績 254
2.7.6.2.15.2.1 被験者の内訳 254
2.7.6.2.15.2.2 被験者背景 254
2.7.6.2.15.2.3 薬物動態 254
2.7.6.2.15.2.3.1 シンバスタチンの薬物動態 254
2.7.6.2.15.2.3.2 シンバスタチン酸の薬物動態 257
2.7.6.2.15.2.4 探索的バイオマーカー 260
2.7.6.2.15.2.5 安全性 261
2.7.6.2.15.2.5.1 有害事象 261
2.7.6.2.15.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 263

2.7.6.2.15.2.5.3 その他の重要な有害事象 263
2.7.6.2.15.2.5.4 臨床検査値 263
2.7.6.2.15.2.5.5 バイタルサイン 264
2.7.6.2.15.2.5.6 心電図 264
2.7.6.2.15.3 結論 264
2.7.6.2.16 I4V-MC-JAGJ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.7 項） 265
2.7.6.2.16.1 試験方法 265
2.7.6.2.16.2 試験成績 268
2.7.6.2.16.2.1 被験者の内訳 268
2.7.6.2.16.2.2 被験者背景 268
2.7.6.2.16.2.3 薬物動態 269
2.7.6.2.16.2.3.1 Group A 269
2.7.6.2.16.2.3.2 Group B 273
2.7.6.2.16.2.4 安全性 276
2.7.6.2.16.2.4.1 有害事象 276
2.7.6.2.16.2.4.1.1 Group A 276
2.7.6.2.16.2.4.1.2 Group B 278
2.7.6.2.16.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 279
2.7.6.2.16.2.4.3 その他の重要な有害事象 279
2.7.6.2.16.2.4.4 臨床検査値 279
2.7.6.2.16.2.4.5 バイタルサイン 280
2.7.6.2.16.2.4.6 心電図 280
2.7.6.2.16.3 結論 280
2.7.6.2.17 I4V-MC-JAGK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.8 項） 283
2.7.6.2.17.1 試験方法 283
2.7.6.2.17.2 試験成績 284
2.7.6.2.17.2.1 被験者の内訳 284
2.7.6.2.17.2.2 被験者背景 285
2.7.6.2.17.2.3 薬物動態 285
2.7.6.2.17.2.4 安全性 289
2.7.6.2.17.2.4.1 有害事象 289
2.7.6.2.17.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 291
2.7.6.2.17.2.4.3 その他の重要な有害事象 291
2.7.6.2.17.2.4.4 臨床検査値 291
2.7.6.2.17.2.4.5 バイタルサイン 291
2.7.6.2.17.2.4.6 心電図 292
2.7.6.2.17.3 結論 292
2.7.6.2.18 I4V-MC-JAGL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.9 項） 294
2.7.6.2.18.1 試験方法 294
2.7.6.2.18.2 試験成績 296
2.7.6.2.18.2.1 被験者の内訳 296
2.7.6.2.18.2.2 被験者背景 296
2.7.6.2.18.2.3 薬物動態 296
2.7.6.2.18.2.4 安全性 300
2.7.6.2.18.2.4.1 有害事象 300
2.7.6.2.18.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 301
2.7.6.2.18.2.4.3 その他の重要な有害事象 301
2.7.6.2.18.2.4.4 臨床検査値 302
2.7.6.2.18.2.4.5 バイタルサイン 302
2.7.6.2.18.2.4.6 心電図 302
2.7.6.2.18.3 結論 302
2.7.6.2.19 I4V-MC-JADO 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項） 303

2.7.6.2.19.1 試験方法 303
2.7.6.2.19.2 試験成績 306
2.7.6.2.19.2.1 被験者の内訳 306
2.7.6.2.19.2.2 被験者背景 306
2.7.6.2.19.2.3 薬物動態 308
2.7.6.2.19.2.3.1 Part A 308
2.7.6.2.19.2.3.2 Part B 310
2.7.6.2.19.2.4 薬力学的特性 311
2.7.6.2.19.2.4.1 Baricitinib の QTc 解析 311
2.7.6.2.19.2.4.2 QTc 間隔のカテゴリカル解析 313
2.7.6.2.19.2.5 薬物動態／薬力学 314
2.7.6.2.19.2.6 安全性 314
2.7.6.2.19.2.6.1 有害事象 315
2.7.6.2.19.2.6.1.1 Part A 315
2.7.6.2.19.2.6.1.2 Part B 317
2.7.6.2.19.2.6.2 死亡及びその他重篤な有害事象 321
2.7.6.2.19.2.6.3 その他の重要な有害事象 321
2.7.6.2.19.2.6.4 臨床検査値 321
2.7.6.2.19.2.6.4.1 Part A 321
2.7.6.2.19.2.6.4.2 Part B 323
2.7.6.2.19.2.6.5 バイタルサイン 323
2.7.6.2.19.2.6.6 心電図 323
2.7.6.2.19.3 結論 323
2.7.6.3 臨床的有効性及び安全性試験 324
2.7.6.3.1 I4V-JE-JADN 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） .. 324
2.7.6.3.1.1 試験方法 324
2.7.6.3.1.2 試験成績 333
2.7.6.3.1.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 333
2.7.6.3.1.2.1.1 被験者の内訳 333
2.7.6.3.1.2.1.1.1 Part A 333
2.7.6.3.1.2.1.1.2 Part B 336
2.7.6.3.1.2.1.2 解析対象集団 341
2.7.6.3.1.2.1.2.1 Part A 341
2.7.6.3.1.2.1.2.2 Part B 341
2.7.6.3.1.2.2 被験者背景 341
2.7.6.3.1.2.2.1 Part A 341
2.7.6.3.1.2.2.2 Part B 344
2.7.6.3.1.2.3 有効性 348
2.7.6.3.1.2.3.1 主要評価項目：ACR20 改善基準（Part A） 348
2.7.6.3.1.2.3.1.1 主要解析：ACR20 改善基準（投与 12 週時） 348
2.7.6.3.1.2.3.1.2 副次解析：ベイズの用量反応モデルを適用した ACR20 改善率 348
2.7.6.3.1.2.3.1.3 副次解析：ACR20 改善に関する Cochran-Armitage 傾向検定 350
2.7.6.3.1.2.3.2 副次評価項目（Part A） 353
2.7.6.3.1.2.3.2.1 ACR50/70/N 改善基準：投与 12 週時 353
2.7.6.3.1.2.3.2.2 ACR20/50/70 改善基準：投与 2～12 週時の経時推移 353
2.7.6.3.1.2.3.2.3 ACR コアセットの各項目：投与 12 週時 359
2.7.6.3.1.2.3.2.4 疾患活動性スコア（DAS28、SDAI）：投与 12 週時 361
2.7.6.3.1.2.3.2.5 EULAR 改善基準：投与 12 週時 362
2.7.6.3.1.2.3.2.6 ACR/EULAR 寛解基準：投与 12 週時 362

2.7.6.3.1.2.3.3 副次評価項目（Part B） 369
2.7.6.3.1.2.4 薬力学 373
2.7.6.3.1.2.4.1 Part A 373
2.7.6.3.1.2.4.2 Part B 373
2.7.6.3.1.2.5 薬物動態 373
2.7.6.3.1.2.6 曝露量反応関係 375
2.7.6.3.1.2.7 安全性 376
2.7.6.3.1.2.7.1 治験薬の曝露状況 376
2.7.6.3.1.2.7.2 有害事象 377
2.7.6.3.1.2.7.2.1 Part A 377
2.7.6.3.1.2.7.2.2 Part B 377
2.7.6.3.1.2.7.3 死亡及びその他重篤な有害事象 378
2.7.6.3.1.2.7.4 その他の重要な有害事象 380
2.7.6.3.1.2.7.4.1 試験中止に至った有害事象 380
2.7.6.3.1.2.7.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 383
2.7.6.3.1.2.7.4.3 注目すべき有害事象 387
2.7.6.3.1.2.7.5 臨床検査値 389
2.7.6.3.1.2.7.5.1 Part A 389
2.7.6.3.1.2.7.5.2 Part B 389
2.7.6.3.1.2.7.6 バイタルサイン 389
2.7.6.3.1.2.7.7 心電図 390
2.7.6.3.1.3 結論 390
2.7.6.3.2 I4V-MC-JADA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 465
2.7.6.3.2.1 試験方法 465
2.7.6.3.2.2 試験成績 477
2.7.6.3.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 477
2.7.6.3.2.2.1.1 被験者の内訳 477
2.7.6.3.2.2.1.1.1 Part A 477
2.7.6.3.2.2.1.1.2 Part B 477
2.7.6.3.2.2.1.1.3 Part C 及び D 482
2.7.6.3.2.2.1.2 解析対象集団 485
2.7.6.3.2.2.2 被験者背景 485
2.7.6.3.2.2.3 有効性 487
2.7.6.3.2.2.3.1 主要評価項目：ACR20 改善基準（Part A） 487
2.7.6.3.2.2.3.2 主な副次評価項目（Part A） 488
2.7.6.3.2.2.3.2.1 ACR20/50/70/N 改善基準：投与 12 週時 488
2.7.6.3.2.2.3.2.2 ベイズの用量反応モデルを適用した ACR 改善率：投与 12 週時 494
2.7.6.3.2.2.3.3 その他の副次評価項目（Part A 及び B） 496
2.7.6.3.2.2.3.3.1 ACR20/50/70/N 改善基準：投与 0～24 週時 496
2.7.6.3.2.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目：投与 0～24 週時 496
2.7.6.3.2.2.3.3.3 疾患活動性スコア（DAS28、CDAI）：投与 12 週時 497
2.7.6.3.2.2.3.3.4 EULAR 改善基準：投与 12 週時 499
2.7.6.3.2.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準：投与 12 週時 499
2.7.6.3.2.2.3.3.6 ヘルスアウトカム：投与 12 週時 499
2.7.6.3.2.2.3.3.7 MRI：投与 0～24 週時 499
2.7.6.3.2.2.3.4 その他の副次評価項目（Part C 及び D） 500
2.7.6.3.2.2.4 薬力学 500
2.7.6.3.2.2.5 薬物動態 500
2.7.6.3.2.2.6 曝露量反応関係 501
2.7.6.3.2.2.7 安全性 502
2.7.6.3.2.2.7.1 治験薬の曝露状況 502

2.7.6.3.2.2.7.2 有害事象 503
2.7.6.3.2.2.7.2.1 Part A 及び B 503
2.7.6.3.2.2.7.2.2 Part B 503
2.7.6.3.2.2.7.2.3 Part C 及び D 504
2.7.6.3.2.2.7.3 死亡及びその他重篤な有害事象 505
2.7.6.3.2.2.7.4 その他の重要な有害事象 511
2.7.6.3.2.2.7.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 511
2.7.6.3.2.2.7.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 512
2.7.6.3.2.2.7.4.3 注目すべき有害事象 517
2.7.6.3.2.2.7.4.4 感染症（帯状疱疹を含む） 523
2.7.6.3.2.2.7.5 臨床検査値 523
2.7.6.3.2.2.7.5.1 Part A 及び B 523
2.7.6.3.2.2.7.5.2 Part C 及び D 525
2.7.6.3.2.2.7.6 バイタルサイン 526
2.7.6.3.2.2.7.7 心電図 526
2.7.6.3.2.2.7.8 QIDS-SR16 526
2.7.6.3.2.2.7.9 心血管事象のフラミンガム 10 年リスクスコア 527
2.7.6.3.2.3 結論 527
2.7.6.3.3 I4V-MC-JADC 試験（INCB 28050-201 試験）（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 630
2.7.6.3.3.1 試験方法 630
2.7.6.3.3.2 試験成績 635
2.7.6.3.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 635
2.7.6.3.3.2.2 被験者背景 638
2.7.6.3.3.2.3 有効性 640
2.7.6.3.3.2.3.1 主要評価項目： ACR20 改善率（投与 12 週時） 640
2.7.6.3.3.2.3.2 副次評価項目：投与 12 週時 641
2.7.6.3.3.2.3.2.1 ACR50/70/90 改善率：投与 12 週時 641
2.7.6.3.3.2.3.2.2 疾患活動性スコア：投与 12 週時 642
2.7.6.3.3.2.3.2.3 ACR コアセットの各項目 ：投与 12 週時 642
2.7.6.3.3.2.3.2.4 朝のこわばり：投与 12 週時 643
2.7.6.3.3.2.3.2.5 SF-36：投与 12 週時 643
2.7.6.3.3.2.3.2.6 EULAR 改善基準：投与 12 週時 643
2.7.6.3.3.2.3.2.7 シルマー試験：投与 12 週時 644
2.7.6.3.3.2.3.3 副次評価項目：投与 24 週時 644
2.7.6.3.3.2.4 薬物動態 644
2.7.6.3.3.2.5 薬力学 644
2.7.6.3.3.2.6 安全性 645
2.7.6.3.3.2.6.1 治験薬の曝露状況 645
2.7.6.3.3.2.6.2 有害事象 646
2.7.6.3.3.2.6.2.1 投与開始から投与 12 週時 646
2.7.6.3.3.2.6.2.2 投与 12 週から投与 24 週時（継続投与期間） 651
2.7.6.3.3.2.6.2.3 投与 24 週時以降（追跡調査期間） 655
2.7.6.3.3.2.6.2.4 帯状疱疹 656
2.7.6.3.3.2.6.3 死亡及びその他重篤な有害事象 657
2.7.6.3.3.2.6.4 その他の重要な有害事象 658
2.7.6.3.3.2.6.5 臨床検査値 659
2.7.6.3.3.2.6.5.1 血液学的検査 659
2.7.6.3.3.2.6.5.2 血液生化学検査 663
2.7.6.3.3.2.6.5.3 脂質 666
2.7.6.3.3.2.6.6 バイタルサイン 666
2.7.6.3.3.2.6.7 心電図 666

2.7.6.3.3.3 結論 667
2.7.6.3.4 I4V-MC-JADW 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項） 668
2.7.6.3.4.1 試験方法 668
2.7.6.3.4.2 試験成績（全体） 680
2.7.6.3.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 680
2.7.6.3.4.2.1.1 被験者の内訳 680
2.7.6.3.4.2.1.2 解析対象集団 686
2.7.6.3.4.2.2 被験者背景 686
2.7.6.3.4.2.3 有効性 689
2.7.6.3.4.2.3.1 主要評価項目 690
2.7.6.3.4.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時） 690
2.7.6.3.4.2.3.2 主な副次評価項目 691
2.7.6.3.4.2.3.3 その他の副次評価項目 691
2.7.6.3.4.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率 691
2.7.6.3.4.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目 696
2.7.6.3.4.2.3.3.3 疾患活動性スコア 697
2.7.6.3.4.2.3.3.4 EULAR 反応基準 698
2.7.6.3.4.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準 699
2.7.6.3.4.2.3.3.6 Hybrid ACR 699
2.7.6.3.4.2.3.3.7 ヘルスアウトカム 699
2.7.6.3.4.2.3.4 感度分析 704
2.7.6.3.4.2.3.5 PPS での解析結果 704
2.7.6.3.4.2.3.6 追跡調査 704
2.7.6.3.4.2.4 薬物動態 704
2.7.6.3.4.2.5 安全性 704
2.7.6.3.4.2.5.1 治験薬の曝露状況 704
2.7.6.3.4.2.5.2 有害事象 705
2.7.6.3.4.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象 706
2.7.6.3.4.2.5.4 その他の重要な有害事象 707
2.7.6.3.4.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 707
2.7.6.3.4.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 707
2.7.6.3.4.2.5.5 注目すべき有害事象 708
2.7.6.3.4.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む） 708
2.7.6.3.4.2.5.5.2 心血管イベント 708
2.7.6.3.4.2.5.5.3 悪性腫瘍 709
2.7.6.3.4.2.5.5.4 消化管穿孔 709
2.7.6.3.4.2.5.5.5 うつ症状 709
2.7.6.3.4.2.5.6 臨床検査値 709
2.7.6.3.4.2.5.6.1 生化学検査 710
2.7.6.3.4.2.5.6.2 血液学的検査 718
2.7.6.3.4.2.5.6.3 免疫グロブリン 723
2.7.6.3.4.2.5.7 バイタルサイン 723
2.7.6.3.4.3 試験成績（日本人） 723
2.7.6.3.4.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団 723
2.7.6.3.4.3.1.1 被験者の内訳 723
2.7.6.3.4.3.1.2 解析対象集団 723
2.7.6.3.4.3.2 被験者背景 724
2.7.6.3.4.3.3 有効性 726
2.7.6.3.4.3.3.1 主要評価項目 726
2.7.6.3.4.3.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時） 726
2.7.6.3.4.3.3.2 主な副次評価項目 726

2.7.6.3.4.3.4 安全性 727
2.7.6.3.4.3.4.1 有害事象 727
2.7.6.3.4.3.4.2 死亡及び重篤な有害事象 727
2.7.6.3.4.3.4.3 治験薬投与中止及び治験薬投与中断に至った有害事象 . 728
2.7.6.3.4.3.4.4 注目すべき有害事象 728
2.7.6.3.4.4 結論 728
2.7.6.3.5 I4V-MC-JADX 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項） 810
2.7.6.3.5.1 試験方法 810
2.7.6.3.5.2 試験成績（全体） 824
2.7.6.3.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 824
2.7.6.3.5.2.1.1 被験者の内訳 824
2.7.6.3.5.2.1.2 解析対象集団 830
2.7.6.3.5.2.2 被験者背景 830
2.7.6.3.5.2.3 有効性 833
2.7.6.3.5.2.3.1 主要評価項目 835
2.7.6.3.5.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時） 835
2.7.6.3.5.2.3.2 主な副次評価項目 835
2.7.6.3.5.2.3.3 その他の副次評価項目 836
2.7.6.3.5.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率 836
2.7.6.3.5.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目 841
2.7.6.3.5.2.3.3.3 疾患活動性スコア 842
2.7.6.3.5.2.3.3.4 EULAR 反応基準 843
2.7.6.3.5.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準 843
2.7.6.3.5.2.3.3.6 Hybrid ACR 843
2.7.6.3.5.2.3.3.7 ヘルスアウトカム 844
2.7.6.3.5.2.3.4 探索的評価項目 847
2.7.6.3.5.2.3.4.1 関節の構造的損傷 847
2.7.6.3.5.2.3.5 有効性に関わる臨床検査値 853
2.7.6.3.5.2.3.6 感度分析 853
2.7.6.3.5.2.3.7 PPS での解析結果 853
2.7.6.3.5.2.3.8 追跡調査 853
2.7.6.3.5.2.4 薬物動態 853
2.7.6.3.5.2.5 安全性 854
2.7.6.3.5.2.5.1 治験薬の曝露状況 854
2.7.6.3.5.2.5.2 有害事象 854
2.7.6.3.5.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象 855
2.7.6.3.5.2.5.4 その他の重要な有害事象 856
2.7.6.3.5.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 856
2.7.6.3.5.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 857
2.7.6.3.5.2.5.5 注目すべき有害事象 857
2.7.6.3.5.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む） 857
2.7.6.3.5.2.5.5.2 心血管イベント 858
2.7.6.3.5.2.5.5.3 悪性腫瘍 858
2.7.6.3.5.2.5.5.4 消化管穿孔 859
2.7.6.3.5.2.5.5.5 うつ症状 859
2.7.6.3.5.2.5.6 臨床検査値 859
2.7.6.3.5.2.5.6.1 生化学検査 859
2.7.6.3.5.2.5.6.2 血液学的検査 868
2.7.6.3.5.2.5.6.3 免疫グロブリン 873
2.7.6.3.5.2.5.7 バイタルサイン 873
2.7.6.3.5.2.5.8 心電図 873
2.7.6.3.5.3 試験成績（日本人） 873

2.7.6.3.5.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団 873
2.7.6.3.5.3.1.1 被験者の内訳 873
2.7.6.3.5.3.1.2 解析対象集団 874
2.7.6.3.5.3.1.3 被験者背景 874
2.7.6.3.5.3.2 有効性 877
2.7.6.3.5.3.2.1 主要評価項目 877
2.7.6.3.5.3.2.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時） 877
2.7.6.3.5.3.2.2 主な副次評価項目 877
2.7.6.3.5.3.2.3 その他の副次評価項目 878
2.7.6.3.5.3.3 安全性 878
2.7.6.3.5.3.3.1 有害事象 878
2.7.6.3.5.3.3.2 死亡及び重篤な有害事象 878
2.7.6.3.5.3.3.3 治験薬投与中止及び治験薬投与中断に至った有害事象 . 878
2.7.6.3.5.3.3.4 注目すべき有害事象 879
2.7.6.3.5.4 結論 879
2.7.6.3.6 I4V-MC-JADV 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項） 965
2.7.6.3.6.1 試験方法 965
2.7.6.3.6.2 試験成績（全体） 981
2.7.6.3.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 981
2.7.6.3.6.2.1.1 被験者の内訳 981
2.7.6.3.6.2.1.2 解析対象集団 986
2.7.6.3.6.2.2 被験者背景 986
2.7.6.3.6.2.3 有効性 989
2.7.6.3.6.2.3.1 主要評価項目 996
2.7.6.3.6.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時） 996
2.7.6.3.6.2.3.2 主な副次評価項目 996
2.7.6.3.6.2.3.3 その他の副次評価項目 997
2.7.6.3.6.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率 997
2.7.6.3.6.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目 1001
2.7.6.3.6.2.3.3.3 疾患活動性スコア 1002
2.7.6.3.6.2.3.3.4 関節の構造的損傷の評価（mTSS） 1003
2.7.6.3.6.2.3.3.5 EULAR 反応基準 1012
2.7.6.3.6.2.3.3.6 ACR/EULAR 寛解基準 1012
2.7.6.3.6.2.3.3.7 Hybrid ACR 1012
2.7.6.3.6.2.3.3.8 ヘルスアウトカム 1012
2.7.6.3.6.2.3.4 Baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の比較 1020
2.7.6.3.6.2.3.5 感度分析 1020
2.7.6.3.6.2.3.6 PPS での解析結果 1020
2.7.6.3.6.2.3.7 追跡調査 1020
2.7.6.3.6.2.4 薬物動態 1020
2.7.6.3.6.2.5 安全性 1021
2.7.6.3.6.2.5.1 治験薬の曝露状況 1021
2.7.6.3.6.2.5.2 有害事象 1021
2.7.6.3.6.2.5.3 死亡及びその他重篤な有害事象 1023
2.7.6.3.6.2.5.4 その他の重要な有害事象 1024
2.7.6.3.6.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 1024
2.7.6.3.6.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 1024
2.7.6.3.6.2.5.5 注目すべき有害事象 1025
2.7.6.3.6.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む） 1025
2.7.6.3.6.2.5.5.2 心血管イベント 1026
2.7.6.3.6.2.5.5.3 悪性腫瘍 1027
2.7.6.3.6.2.5.5.4 消化管穿孔 1027

2.7.6.3.6.2.5.5.5 うつ症状 1027
2.7.6.3.6.2.5.6 臨床検査値 1027
2.7.6.3.6.2.5.6.1 生化学検査 1028
2.7.6.3.6.2.5.6.2 血液学的検査 1037
2.7.6.3.6.2.5.6.3 免疫グロブリン 1043
2.7.6.3.6.2.5.7 バイタルサイン 1043
2.7.6.3.6.3 試験成績（日本人） 1044
2.7.6.3.6.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団 1044
2.7.6.3.6.3.1.1 被験者の内訳 1044
2.7.6.3.6.3.1.2 解析対象集団 1055
2.7.6.3.6.3.2 被験者背景 1055
2.7.6.3.6.3.3 有効性 1058
2.7.6.3.6.3.3.1 主要評価項目 1058
2.7.6.3.6.3.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時） 1058
2.7.6.3.6.3.3.2 主な副次評価項目 1058
2.7.6.3.6.3.4 安全性 1060
2.7.6.3.6.3.4.1 治験薬の曝露状況 1060
2.7.6.3.6.3.4.2 有害事象 1060
2.7.6.3.6.3.4.3 死亡及びその他重篤な有害事象 1061
2.7.6.3.6.3.4.4 その他の重要な有害事象 1061
2.7.6.3.6.3.4.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 1061
2.7.6.3.6.3.4.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 1061
2.7.6.3.6.3.4.5 注目すべき有害事象 1062
2.7.6.3.6.3.4.5.1 感染症（日和見感染含む） 1062
2.7.6.3.6.3.4.5.2 心血管イベント 1062
2.7.6.3.6.3.4.5.3 悪性腫瘍 1062
2.7.6.3.6.3.4.5.4 消化管穿孔 1062
2.7.6.3.6.3.4.5.5 うつ症状 1062
2.7.6.3.6.3.4.6 臨床検査値 1062
2.7.6.3.6.3.4.6.1 生化学検査 1062
2.7.6.3.6.3.4.6.2 血液学的検査 1063
2.7.6.3.6.3.4.6.3 免疫グロブリン 1063
2.7.6.3.6.3.4.7 バイタルサイン 1063
2.7.6.3.6.4 結論 1063
2.7.6.3.7 I4V-MC-JADZ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.7 項） 1295
2.7.6.3.7.1 試験方法 1295
2.7.6.3.7.2 試験成績（全体） 1309
2.7.6.3.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 1309
2.7.6.3.7.2.1.1 被験者の内訳 1309
2.7.6.3.7.2.1.2 解析対象集団 1316
2.7.6.3.7.2.2 被験者背景 1316
2.7.6.3.7.2.3 有効性 1320
2.7.6.3.7.2.3.1 主要評価項目 1324
2.7.6.3.7.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 24 週時） 1324
2.7.6.3.7.2.3.2 主な副次評価項目（投与 24 週時） 1324
2.7.6.3.7.2.3.3 その他の副次評価項目 1325
2.7.6.3.7.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率 1325
2.7.6.3.7.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目 1329
2.7.6.3.7.2.3.3.3 疾患活動性スコア 1330
2.7.6.3.7.2.3.3.4 EULAR 反応基準 1331
2.7.6.3.7.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準 1331
2.7.6.3.7.2.3.3.6 Hybrid ACR 1332

2.7.6.3.7.2.3.3.7 関節の構造的損傷の評価（mTSS） 1332
2.7.6.3.7.2.3.3.8 ヘルスアウトカム 1341
2.7.6.3.7.2.3.4 感度分析 1345
2.7.6.3.7.2.3.5 PPS での解析結果 1345
2.7.6.3.7.2.3.6 追跡調査 1345
2.7.6.3.7.2.4 薬物動態 1345
2.7.6.3.7.2.5 安全性 1346
2.7.6.3.7.2.5.1 治験薬の曝露状況 1346
2.7.6.3.7.2.5.2 有害事象 1346
2.7.6.3.7.2.5.3 死亡及びその他重篤な有害事象 1347
2.7.6.3.7.2.5.4 その他の重要な有害事象 1348
2.7.6.3.7.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 1348
2.7.6.3.7.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 1349
2.7.6.3.7.2.5.5 注目すべき有害事象 1349
2.7.6.3.7.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む） 1349
2.7.6.3.7.2.5.5.2 心血管イベント 1350
2.7.6.3.7.2.5.5.3 悪性腫瘍 1351
2.7.6.3.7.2.5.5.4 消化管穿孔 1351
2.7.6.3.7.2.5.5.5 うつ症状 1351
2.7.6.3.7.2.5.6 臨床検査値 1351
2.7.6.3.7.2.5.6.1 生化学検査 1352
2.7.6.3.7.2.5.6.2 血液学的検査 1361
2.7.6.3.7.2.5.6.3 免疫グロブリン 1366
2.7.6.3.7.2.5.7 バイタルサイン 1366
2.7.6.3.7.3 試験成績（日本人） 1366
2.7.6.3.7.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団 1366
2.7.6.3.7.3.1.1 被験者の内訳 1366
2.7.6.3.7.3.1.2 解析対象集団 1372
2.7.6.3.7.3.2 被験者背景 1372
2.7.6.3.7.3.3 有効性 1375
2.7.6.3.7.3.3.1 主要評価項目 1375
2.7.6.3.7.3.3.1.1 ACR20 改善率：投与 24 週時 1375
2.7.6.3.7.3.3.2 主な副次評価項目：投与 24 週時 1375
2.7.6.3.7.3.3.3 その他の副次評価項目 1376
2.7.6.3.7.3.4 安全性 1377
2.7.6.3.7.3.4.1 治験薬の曝露状況 1377
2.7.6.3.7.3.4.2 有害事象 1377
2.7.6.3.7.3.4.3 死亡及びその他重篤な有害事象 1377
2.7.6.3.7.3.4.4 治験薬投与中止及び治験薬投与中断に至った有害事象 1378
2.7.6.3.7.3.4.5 注目すべき有害事象 1378
2.7.6.3.7.3.4.5.1 感染症（日和見感染含む） 1378
2.7.6.3.7.3.4.5.2 心血管イベント 1378
2.7.6.3.7.3.4.5.3 悪性腫瘍 1378
2.7.6.3.7.3.4.5.4 消化管穿孔 1378
2.7.6.3.7.3.4.5.5 うつ症状 1379
2.7.6.3.7.3.4.6 臨床検査値 1379
2.7.6.3.7.3.4.6.1 生化学検査 1379
2.7.6.3.7.3.4.6.2 血液学的検査 1379
2.7.6.3.7.3.4.6.3 免疫グロブリン 1379
2.7.6.3.7.3.4.7 バイタルサイン 1379
2.7.6.3.7.4 結論 1379
2.7.6.3.8 I4V-MC-JADY 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 1511

2.7.6.3.8.1 試験方法 1511
2.7.6.3.8.2 試験成績（全体） 1517
2.7.6.3.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 1517
2.7.6.3.8.2.1.1 被験者の内訳 1517
2.7.6.3.8.2.1.2 解析対象集団 1527
2.7.6.3.8.2.2 被験者背景 1527
2.7.6.3.8.2.3 有効性 1532
2.7.6.3.8.2.3.1 長期投与 1532
2.7.6.3.8.2.3.2 減量投与 1542
2.7.6.3.8.2.4 安全性 1545
2.7.6.3.8.2.4.1 治験薬の曝露状況 1545
2.7.6.3.8.2.4.2 有害事象 1545
2.7.6.3.8.2.4.3 死亡及びその他重篤な有害事象 1545
2.7.6.3.8.2.4.4 その他の有害事象 1545
2.7.6.3.8.2.4.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 1545
2.7.6.3.8.2.4.5 注目すべき有害事象 1546
2.7.6.3.8.2.4.5.1 感染症 1546
2.7.6.3.8.2.4.5.2 心血管イベント 1546
2.7.6.3.8.2.4.5.3 悪性腫瘍 1547
2.7.6.3.8.2.4.5.4 消化管穿孔 1547
2.7.6.3.8.2.4.6 臨床検査値 1547
2.7.6.3.8.3 試験成績（日本人） 1548
2.7.6.3.8.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団 1548
2.7.6.3.8.3.1.1 被験者の内訳 1548
2.7.6.3.8.3.1.2 解析対象集団 1556
2.7.6.3.8.3.2 被験者背景 1556
2.7.6.3.8.3.3 有効性 1558
2.7.6.3.8.3.3.1 減量投与 1558
2.7.6.3.8.3.4 安全性 1560
2.7.6.3.8.3.4.1 有害事象 1560
2.7.6.3.8.3.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 1560
2.7.6.3.8.4 結論 1560

2.7.6 個々の試験のまとめ

本項では、バリシチニブを baricitinib と標記した。

2.7.6.1 臨床試験一覧

2.7.6.1.1 臨床薬理試験一覧

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JADH	試験製剤（遊離塩基）を標準製剤（リン酸塩）と比較した相対的バイオアベイラビリティ及び試験製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価	非盲検 無作為化 4 期 4 シークエンス クロスオーバー	Baricitinib 4 mg リン酸塩カプセル 2 カプセルを空腹時に単回 PO（標準） Baricitinib 8 mg 遊離塩基錠（小径粒子）を空腹時に単回 PO（試験） Baricitinib 8 mg 遊離塩基錠（大径粒子）を空腹時に単回 PO（試験） Baricitinib 8 mg 遊離塩基錠（大径粒子）を高脂肪・高カロリー食摂取後に単回 PO（試験）	健康成人	1 施設 （シンガポール）	2011 年 7 月 15 日～ 2011 年 9 月 1 日	[1]20 [2]15 [3]15 [4]15	完了 完全な報告書 第 5.3.1.1.1 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGM	絶対的バイオアベイラビリティの検討	非盲検 1 期	Baricitinib 4 mg1 錠の経口投与とほぼ同時に[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 約 4 µg（0.25 µg/mL 溶液）を 10.7 mL/hour の速度で単回 IV（約 1.5 時間）	健康成人	1 施設 （英国）	2015 年 1 月 14 日～ 2015 年 2 月 19 日	[1]8 [2]8 [3]8 [4]8	完了 完全な報告書 第 5.3.1.1.2 項
第 I 相試験 （評価資料） I4V-MC-JAGO	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	非盲検 無作為化 5 期 4 シークエンス クロスオーバー	Baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠（JADN 試験 Part B で使用）を空腹時に単回 PO（標準） Baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠（JADH 試験で使用）を空腹時に単回 PO（標準）	健康成人 （日本人）	1 施設 （日本）	2014 年 11 月 5 日～ 2015 年 1 月 5 日	[1]16 [2]16 [3]16 [4]16	完了 完全な報告書 第 5.3.1.2.1 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
	ビリティに対する食事の影響を評価		Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠を空腹時に単回 PO（試験） Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠を空腹時に単回 PO（試験） Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠を低脂肪食摂取後に単回 PO（試験）					
第 I 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADF	単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価	評価者及び被験者盲検 無作為化 プラセボ対照	Treatment A：Baricitinib 1 mg 又はプラセボを単回 PO Treatment B：Baricitinib 2 mg 又はプラセボを単回 PO Treatment C：Baricitinib 5 mg 又はプラセボを単回 PO Treatment D：Baricitinib 10 mg 又はプラセボを単回 PO Treatment E：Baricitinib 10 mg 又はプラセボを単回 PO Treatment F：Baricitinib 5 mg 又はプラセボを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回 PO Treatment G：Baricitinib 5 mg を単回 PO 用量漸増期： 3 期で baricitinib 2 回、プラセボ 1 回	健康成人	1 施設 （米国）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量漸増期： [1]24 [2]27 [3]27 [4]24 食事の影響評価期： [1]8 又は 12 [2]26 [3]26 [4]24	完了 完全な報告書 第 5.3.3.1.1 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
			食事の影響評価期： Treatment F 及び G を各 1 回					
第 I 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADE	反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価	評価者及び被験者盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	コホート A（10 日間）： Baricitinib 2 mg 又はプラセボを QD PO コホート B（10 日間）： Baricitinib 5 mg 又はプラセボを QD PO コホート C（10 日間）： Baricitinib 10 mg 又はプラセボを QD PO コホート E（10 日間）： Baricitinib 5 mg 又はプラセボを BID PO コホート D1（28 日間）： Baricitinib 10 mg 又はプラセボを QD PO コホート D2（28 日間）： Baricitinib 5 mg 又はプラセボを BID PO コホート F（10 日間）： Baricitinib 20 mg 又はプラセボを単回 PO、1 週間ウォッシュアウト後に、Baricitinib 20 mg 又はプラセボを QD 反復 PO	健康成人	1 施設 （米国）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[1]80～92 [2]93 [3]93 [4]79	完了 完全な報告書 第 5.3.3.1.2 項
第 I 相試験	単回及び反復投	評価者及び被験	コホート 1：Baricitinib 2 mg 又	健康成人	1 施設	2010 年 11 月 16 日	[1]34	完了

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
（評価資料） I4V-JE-JADM	与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価	者盲検 無作為化 プラセボ対照	はプラセボを単回 PO コホート 2：Baricitinib 5 mg 又はプラセボを単回 PO コホート 3： ・単回投与期：Baricitinib 10 mg 又はプラセボを単回 PO ・反復投与期（10 日間）：Baricitinib 10 mg 又はプラセボを QD PO コホート 4： ・単回投与期：Baricitinib 14 mg 又はプラセボを単回 PO ・反復投与期（10 日間）：Baricitinib 14 mg 又はプラセボを QD PO	（日本人）	（米国）	～2011 年 4 月 30 日	[2]34 [3]34 [4]31	完全な報告書 第 5.3.3.1.3 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JADG	^{14}C-baricitinib の体内動態を検討	非盲検	^{14}C-baricitinib を約 100 μCi 含む baricitinib 10 mg 溶液を空腹時単回 PO	健康成人男性	1 施設 （米国）	2011 年 2 月 17 日～ 2011 年 3 月 23 日	[1]6 [2]6 [3]6 [4]6	完了 完全な報告書 第 5.3.3.1.4 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JADL	腎機能障害被験者での薬物動態の評価	非盲検	健康、軽度及び中等度コホート：Baricitinib 10 mg（5 mg カプセル 2 カプセル）を単回 PO 重度コホート：Baricitinib 5 mg を単回 PO	健康成人 軽度、中等度及び重度腎機能障害患者	2 施設 （米国）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[1]40 [2]46 [3]46 [4]46	完了 完全な報告書 第 5.3.3.3.1 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
			ESRD コホート：2 週間ウォッシュアウトをはさみ、Day 1 の血液透析前及び Day 15 の血液透析後に baricitinib 5 mg を単回 PO	末期腎疾患患者				
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGC	肝機能障害被験者での薬物動態の評価	非盲検 並行群間	Baricitinib 4 mg 錠を単回 PO	健康成人 軽度及び中等度肝機能障害患者	2 施設 （米国）	2013 年 6 月 11 日～ 2013 年 7 月 17 日	[1]30 [2]16 [3]16 [4]16	完了 完全な報告書 第 5.3.3.3.2 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JADB	Baricitinib とメトトレキサート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の評価	非盲検	Baricitinib： コホート 1（Day 3～28）： Baricitinib 10 mg を QD PO コホート 2（Day 3～28）： Baricitinib 1~5 mg を BID PO コホート 3（Day 3～28）： Baricitinib 15 mg を QD PO MTX： Day 1、8、15 及び 22 に MTX［被験者ごとの投与量（7.5～25 mg/週）］を PO	RA 患者	6 施設 （米国）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[1]30～42 [2]53 [3]53 [4]50	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.1 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGD	経口避妊薬単回投与の薬物動態に対して baricitinib の反復投与が及ぼす影響を評価	非盲検 2 期 固定シークエンス	Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠及び 4 mg 錠 2 錠）を Day 23～30 に QD PO エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg を含有する Microgynon	健康成人女性	1 施設 （英国）	2013 年 7 月 25 日～ 2013 年 10 月 24 日	[1]20 [2]20 [3]20 [4]18	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.2 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
			錠 1 錠を Day 1 及び 29 に QD PO					
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGF	Baricitinib の吸収に対してオメプラゾール投与後の胃 pH 上昇が及ぼす影響の評価	非盲検 2 期 固定シークエンス	Baricitinib 10 mg（4 mg 錠 2 錠と 2 mg 錠 1 錠）を Day 1 及び 10 に PO オメプラゾール 40 mg カプセル 1 カプセルを Day 3～10 に QD PO	健康成人	1 施設 （英国）	2013 年 9 月 13 日～ 2013 年 11 月 14 日	[1]30 [2]30 [3]30 [4]30	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.3 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGG	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 baricitinib の薬物動態に及ぼす影響を検討	非盲検 2 期 固定シークエンス	Baricitinib 4 mg（4 mg 錠 1 錠）を Day 1 及び 5 に PO プロベネシド 1000 mg（500 mg 錠 2 錠）を Day 3～7 に BID PO	健康成人	1 施設 （英国）	2013 年 10 月 15 日 ～2013 年 12 月 5 日	[1]18 [2]18 [3]18 [4]18	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.4 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGH	Baricitinib の薬物動態に対するシクロスポリンの影響を検討	非盲検 2 期 固定シークエンス	Baricitinib 4 mg（4 mg 錠 1 錠）を Day 1 及び 4 に PO シクロスポリン 600 mg（100 mg カプセル 6 カプセル）を Day 4 に PO	健康成人	1 施設 （英国）	2013 年 10 月 25 日 ～2014 年 1 月 2 日	[1]18 [2]18 [3]18 [4]18	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.5 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGI	CYP3A の基質であるシンバスタチンの薬物動態に対して baricitinib の反	非盲検 2 期 固定シークエンス	Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 3～7 に QD PO シンバスタチン 40 mg（40 mg 錠 1 錠）を Day 1 及び 6 に PO	健康成人	1 施設 （英国）	2013 年 10 月 8 日～ 2014 年 1 月 2 日	[1]40 [2]40 [3]40 [4]38	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.6 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
	復投与が及ぼす影響を評価							
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGJ	Baricitinib の薬物動態に及ぼすケトコナゾール又はフルコナゾールの影響を評価	非盲検 2 期 固定シークエンス	Group A： Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 1 及び 6 に PO ケトコナゾール 400 mg（200 mg 錠 2 錠）を Day 3～8 に QD PO Group B： Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 1 及び 7 に PO フルコナゾール 400 mg（200 mg カプセル 2 カプセル）を Day 3 に初回 PO、200 mg（200 mg カプセル 1 カプセル）を Day 4～9 に QD PO	健康成人	1 施設 （英国）	2013 年 8 月 27 日～ 2013 年 11 月 9 日	[1]36 [2]36 [3]36 [4]34	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.7 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGK	Baricitinib の薬物動態に対してリファンピシンによる CYP3A 誘導作用が及ぼす影響を評価	非盲検 2 期 固定シークエンス	Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 1 及び 10 に PO リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル 2 カプセル）を Day 3～11 に QD PO	健康成人	1 施設 （英国）	2013 年 8 月 5 日～ 2013 年 10 月 26 日	[1]18 [2]18 [3]18 [4]18	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.8 項
第 I 相試験 （参考資料） I4V-MC-JAGL	ジゴキシンの薬物動態に及ぼす baricitinib の影	非盲検 固定シークエンス	Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 8～16 に QD PO	健康成人	1 施設 （英国）	2013 年 5 月 20 日～ 2013 年 8 月 18 日	[1]28 [2]28 [3]28	完了 完全な報告書 第 5.3.3.4.9 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
	響を検討		ジゴキシン 0.5 mg（0.25 mg 錠 2 錠）を約 12 時間の間隔で Day 1 に BID PO。その後、ジゴキシン 0.25 mg（0.25 mg 錠 1 錠）を Day 2～16 に QD PO				[4]28	
第 I 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADO	Part A： Baricitinib 単回投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価 Part B： 心電図 QT 間隔に対する baricitinib 単回投与の影響を検討	Part A： 評価者及び被験者盲検 無作為化 プラセボ対照 不完全ブロック クロスオーバー 用量漸増 Part B： Baricitinib 及びプラセボは評価者及び被験者盲検 モキシフロキサシンは非盲検 無作為化 プラセボ及び陽性対照 3 期 6 シークエンス クロスオーバー	Part A： Baricitinib 20、30 又は 40 mg 又はプラセボを単回 PO Part B： Baricitinib 40 mg 又はプラセボを単回 PO 陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を単回 PO	健康成人	1 施設 （米国）	2012 年 2 月 17 日～ 2013 年 5 月 7 日	Part A： [1]9 [2]9 [3]9 [4]8 Part B： [1]60 [2]53 [3]53 [4]52	完了 完全な報告書 第 5.3.4.1.1 項

MTX=メトトレキサート； QD=1 日 1 回投与；BID=1 日 2 回投与； PO=経口投与； IV=静脈内投与； ESRD=末期腎疾患；CYP=チトクローム P450

2.7.6.1.2 臨床試験一覧（有効性及び安全性）

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的 主たるエンドポイント	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
第 IIb 相試験 （評価資料） I4V-JE-JADN	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索 投与 12 週時の ACR20 改善率	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量範囲探索 並行群間	Part A（12 週間）： Baricitinib 8 mg QD PO Baricitinib 4 mg QD PO Baricitinib 2 mg QD PO Baricitinib 1 mg QD PO プラセボ QD PO Part B（52 週間）： Baricitinib 8 mg QD PO Baricitinib 4 mg QD PO	MTX を併用している日本人活動性 RA 患者	25 施設（日本）	2011 年 11 月 24 日～2013 年 12 月 20 日	[1]144 Part A： [2]145 [3]145 [4]142 Part B： [2]142 [3]142 [4]109	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.1 項
第 IIb 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADA	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索 投与 12 週時の ACR20 改善率	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量範囲探索 並行群間	Part A（12 週間）： Baricitinib 8 mg QD PO Baricitinib 4 mg QD PO Baricitinib 2 mg QD PO Baricitinib 1 mg QD PO プラセボ QD PO Part B（12 週間）： Baricitinib 8 mg QD PO Baricitinib 4 mg QD PO Baricitinib 2 mg QD PO Baricitinib 2 mg BID PO	MTX を併用している活動性 RA 患者	69 施設（クロアチア、チェコ共和国、ハンガリー、インド、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ウクライナ、米国）	2010 年 11 月 8 日～2014 年 3 月 31 日	[1]270 Part A： [2]301 [3]301 [4]276 Part B： [2]276 [3]272 [4]259	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.2 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的 主たるエンドポイント	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数（実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
			Part C（52 週間）： Baricitinib 8 mg QD PO Baricitinib 4 mg QD PO Part D（52 週間）： Baricitinib 4 mg QD PO				Part C： [2]201 [3]201 [4]169 Part D： [2]144 [3]144 [4]133	
第 IIa 相試験 （参考資料） I4V-MC-JADC	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索 投与 12 週時の ACR20 改善率並びに安全性及び忍容性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量範囲探索 並行群間	プラセボ対照期（12 週間）： Baricitinib 10 mg QD PO Baricitinib 7 mg QD PO Baricitinib 4 mg QD PO プラセボ QD PO 継続投与期（12 週間）： Baricitinib 10 mg QD PO Baricitinib 7 mg QD PO Baricitinib 4 mg QD PO	DMARD で効果不十分な活動性 RA 患者	41 施設（米国、チェコ共和国）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[1]100 [2]127 [3]125 投与 12 週時： [4]115 投与 24 週時： [4]107	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.3 項
第 III 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADW	有効性、安全性及び忍容性の検討 投与 12 週時の	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	24 週間 Baricitinib 4 mg QD PO + DMARD Baricitinib 2 mg QD PO + DMARD	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	140 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイ	2013 年 1 月 23 日～2014 年 9 月 2 日	[1]735 [2]527 [3]527 [4]459	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.4 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的 主たるエンドポイント	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
	ACR20 改善率		プラセボ QD PO + DMARD		ツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ポーランド、韓国、スペイン、スイス、トルコ、英国、米国）			
第 III 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADX	有効性、安全性及び忍容性の検討 投与 12 週時の ACR20 改善率	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	24 週間 Baricitinib 4 mg QD PO + DMARD Baricitinib 2 mg QD PO + DMARD プラセボ QD PO + DMARD	DMARD で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者	182 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、クロアチア、チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、インド、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、韓国、スペイン、台湾、英国、米国）	2013 年 1 月 10 日～2014 年 12 月 19 日	[1]660 [2]684 [3]684 [4]611	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.5 項
第 III 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADV	有効性、安全性及び忍容性の検討 投与 12 週時の ACR20 改善率	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	Part A（24 週間）： Baricitinib 4 mg QD PO + MTX ADA 40 mg Q2W SC + MTX プラセボ+ MTX	MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者	335 施設（アルゼンチン、ベルギー、カナダ、中国、クロアチア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、	2012 年 10 月 23 日～2015 年 9 月 29 日	[1]1280 [2]1307 [3]1305 Part A： [4]1199	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.6 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的 主たるエンドポイント	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
			Part B（28 週間）： Baricitinib 4 mg QD PO + MTX ADA 40 mg Q2W SC + MTX プラセボ+ MTX		メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スロベニア、南アフリカ、韓国、スペイン、スイス、台湾、英国、米国、日本）		Part B： [4]1120	
第 III 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADZ	有効性、安全性及び忍容性の検討 投与 24 週時の ACR20 改善率	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	52 週間 Baricitinib 4 mg QD PO ＋ MTX Baricitinib 4 mg QD PO MTX	MTX 未治療又はほとんど未治療、及び DMARD 未治療の中等度から重度の活動性 RA 患者	198 施設（アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、ドイツ、ギリシャ、インド、イタリア、メキシコ、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、韓国、スウェーデン、英国、米国、日本）	2013 年 1 月 2 日～2015 年 8 月 26 日	[1]550 [2]588 [3]584 投与 24 週時： [4]519 投与 52 週時： [4]470	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.7 項
第 III 相試験 （評価資料） I4V-MC-JADY	有効性、安全性及び忍容性の検討 安全性	長期継続投与	48 ヵ月 Baricitinib 4 mg QD PO Baricitinib 2 mg QD PO	JADA 試験及び第 III 相試験 5 試験（JADW、JADX、JADV、JADZ、JAGS[a]）の計 6 試験を終了した RA 患者	398 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハ	2013 年 6 月 27 日～2021 年 3 月（予定） データカットオフ：2015 年 8 月 10 日	[1]2400～3500 [2]2539 [3]2539 [4]0 （2015 年 8 月 10 日時点継続中）	進行中 簡略化された中間報告書 第 5.3.5.2.1 項

試験の種類 （評価／参考） 治験実施計画書の識別コード	試験の目的 主たるエンドポイント	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法・用量	健康被験者又は患者の診断名	実施医療機関数 （実施国）	試験実施期間（最初の被験者が組み入れられた日～最後の被験者が完了した日）	被験者数 [1]計画 [2]割付 [3]投与 [4]完了	試験の進行状況 報告書の種類 試験報告書を添付した場所
					ンガリー、インド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ラトビア、リトアニア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スロベニア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、英国、米国）			

ADA=アダリムマブ；MTX=メトトレキサート；DMARD=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；RA=関節リウマチ；TNF=腫瘍壊死因子；ACR20=米国リウマチ学会の20%改善基準；QD=1日1回投与；BID=1日2回投与； Q2W=隔週投与； PO=経口投与； SC=皮下投与

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、baricitinib 4 mg+MTX併用投与群の被験者はbaricitinib 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定糸球体濾過量（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baricitinib 4 mgの投与に割り付けられた場合、baricitinib 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。

[a] 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。

2.7.6.2 臨床薬理試験

2.7.6.2.1 I4V-MC-JADH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項）

2.7.6.2.1.1 試験方法

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>実施医療機関数及び実施国</td><td>1 施設（シンガポール）</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2011 年 7 月 15 日～2011 年 9 月 1 日</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
• 遊離塩基錠（粒子サイズが小径粒子及び大径粒子の2種類の製剤）をリン酸塩カプセルと比較したときのbaricitinib 8 mgでの相対的バイオアベイラビリティを評価する

副次目的：
• 遊離塩基錠（大径粒子）を投与したときのbaricitinibのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する
• 健康被験者にbaricitinibを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、非盲検、4 期、4 シークエンス、4-treatment、無作為化、クロスオーバー試験であった。
被験者を表 2.7.6.2.1-1 に示す投与シークエンスのいずれかに無作為に割り付けた。

表 2.7.6.2.1-1. 投与シークエンス（JADH 試験）

<table>
<tr><th>Sequence</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th><th>Period 3</th><th>Period 4</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Phosphate salt
Fasted</td><td>Free base, large particle size
Fed</td><td>Free base, small particle size
Fasted</td><td>Free base, large particle size
Fasted</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Free base, small particle size
Fasted</td><td>Phosphate salt
Fasted</td><td>Free base, large particle size
Fasted</td><td>Free base, large particle size
Fed</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Free base, large particle size
Fasted</td><td>Free base, small particle size
Fasted</td><td>Free base, large particle size
Fed</td><td>Phosphate salt
Fasted</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Free base, large particle size
Fed</td><td>Free base, large particle size
Fasted</td><td>Phosphate salt
Fasted</td><td>Free base, small particle size
Fasted</td></tr>
</table>
（JADH CSR Table JADH.5.1.）

いずれの投与期でも、被験者は投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 1 の朝に baricitinib 8 mg を投与された。被験者は少なくとも治験薬投与 24 時間後まで実施医療機関に滞在し、Day 2 又は Day 3 の朝に退院可能とした。Day 2 で退院した場合は、薬物動態用検体の採取及び安全性評価のため、外来通院した。
各投与期間のウォッシュアウト期間は約 5～7 日間とした。第 4 期の baricitinib 投与後約 5～7 日目に追跡調査を行った。</td></tr>
</table>

被験者数	計画：試験完了例として 12 例以上を確保するため最大 20 例を組み入れ 割付及び投与（少なくとも 1 回）：15 例 完了：15 例
主な選択基準	スクリーニング時の年齢が 21～65 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康な男性及び女性
治験薬の用量及び投与方法	以下の 4 つの投与方法で baricitinib 8 mg を単回経口投与した。 （1） 4 mg リン酸塩カプセル 2 カプセルを空腹時投与（標準） （2） 8 mg 遊離塩基錠（対象医薬品有効成分粒子サイズが小径粒子）を空腹時投与（試験） （3） 8 mg 遊離塩基錠（対象医薬品有効成分粒子サイズが大径粒子）を空腹時投与（試験） （4） 8 mg 遊離塩基錠（対象医薬品有効成分粒子サイズが大径粒子）を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与（試験） （1）、（2）及び（3）は、少なくとも 10 時間の絶食後に baricitinib を投与した。（4）は、少なくとも 10 時間の絶食後、被験者は baricitinib 投与 30 分前に高脂肪・高カロリー食（高脂肪・高カロリー食の朝食はタンパク質 150 kcal、炭水化物 250 kcal、脂肪分 500～600 kcal）の摂取を開始し、25 分以内に終了することとした。
投与期間	第 1～4 期の各投与期の Day 1 に単回投与
評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中 baricitinib 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質量分析法（LC/MS/MS）を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ 以下の薬物動態パラメータをノンコンパートメント法を用いて算出した。 薬物動態パラメータ：0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F） ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 対数変換した C_{max} 及び AUC の推定値を、線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデルでは、薬物動態パラメータの推定値を応答変数、投与、投与期及びシークエンスを固定効果、被験者を変量効果とした。相対的バイオアベイラビリティに関して、以下の比較結果を、最小二乗幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）とその 90%信頼区間で示した。 （1） 遊離塩基錠（小径粒子）空腹時投与（試験）とリン酸塩カプセル空腹時投与（標準）の比較 （2） 遊離塩基錠（大径粒子）空腹時投与（試験）とリン酸塩カプセル空腹時投与（標準）の比較

	また、食事の影響に関して、以下の比較を行った。 （1） 遊離塩基錠（大径粒子）食後投与（試験）と遊離塩基錠（大径粒子）空腹時投与（標準）の比較 t_{max} については、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いたノンパラメトリック解析を行った。t_{max} の中央値及び投与間の差の中央値とその 90%信頼区間を示した。 ＜安全性＞ 本試験に組み入れられたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての有害事象を一覧表にした。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータを一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 15 例が試験を完了した。

2.7.6.2.1.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.1-2 に示す。

年齢が 27～58 歳の 15 例（男性 14 例、女性 1 例）が試験に参加した。

表 2.7.6.2.1-2. 被験者背景（JADH 試験）

		All subjects (N=15)
Age (years)	Mean (SD)	38.0 (9.6)
	Range	27 - 58
Sex	Male	14
	Female	1
Race	Asian	14
	White	1
Body weight (kg)	Mean (SD)	70.74 (11.96)
	Range	54.3 - 91.9
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.69 (2.46)
	Range	20.8 - 29.3

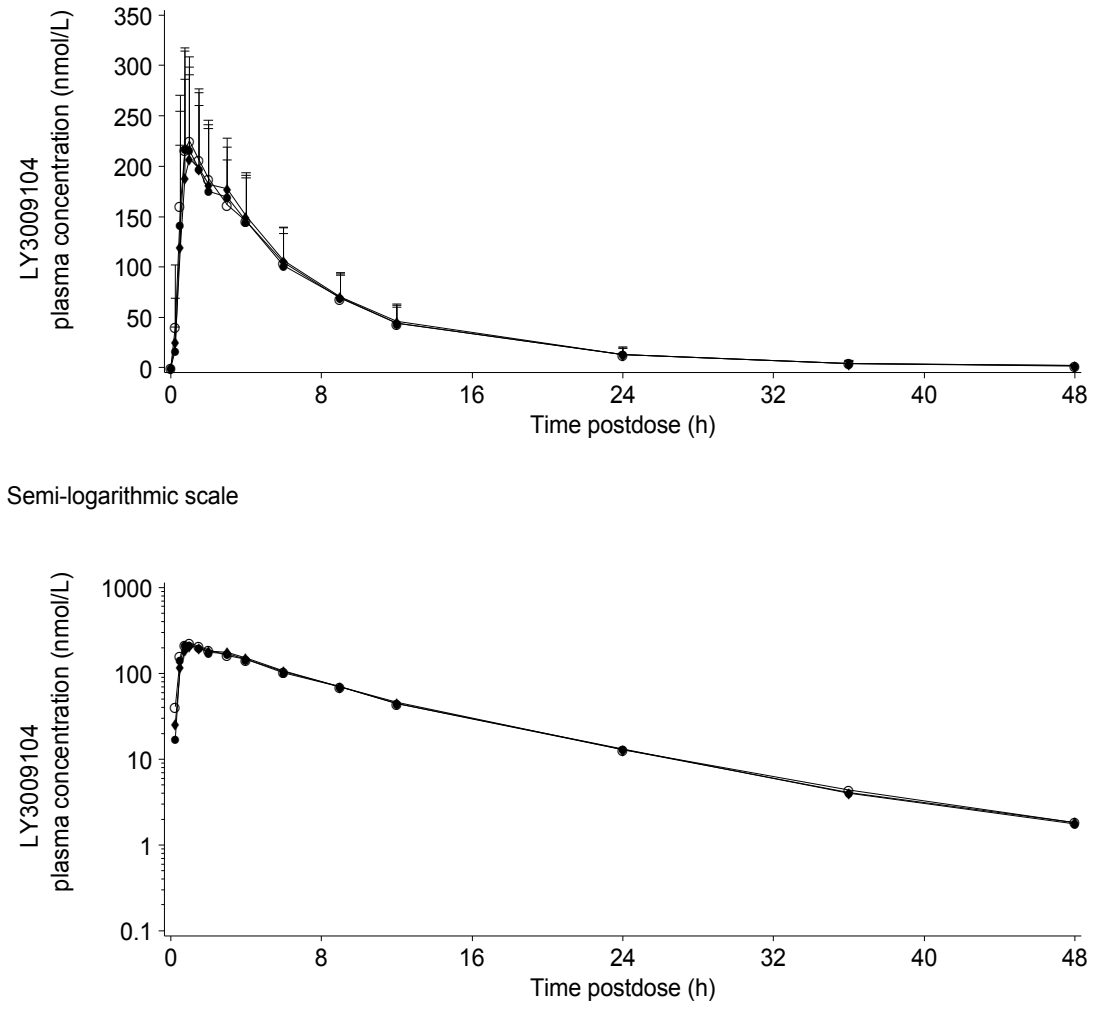
Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
（JADH CSR Table JADH.6.1.）

2.7.6.2.1.2.3 薬物動態

Baricitinib 8 mg をカプセル剤又は錠剤で空腹時に投与したときの血漿中 baricitinib 濃度（線形目盛：平均値＋標準偏差、片対数目盛：平均値、以下同様）推移を図 2.7.6.2.1-1 に、錠剤（遊離塩基：大径粒子）で空腹時又は食後に投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移を図 2.7.6.2.1-2 に示す。また、すべての投与での薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-3 に、空腹時でのカプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティの比較を表 2.7.6.2.1-4 に、baricitinib の薬物動態に対する食事の影響を表 2.7.6.2.1-5 に示す。

空腹時にリン酸塩カプセル又は 2 種類の遊離塩基錠（粒子サイズが小径粒子及び大径粒子）を投与したときの AUC(0−∞)、AUC(0−t_{last})及び C_{max} に関して、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である 0.80～1.25 に含まれた。また、t_{max} に関しても、製剤間に統計学的有意差は認められなかった。空腹時にリン酸塩カプセル又は遊離塩基錠を投与したとき、baricitinib の $t_{1/2}$、CL/F、V_z/F 及び V_{ss}/F の幾何平均値は製剤間で同程度であった。

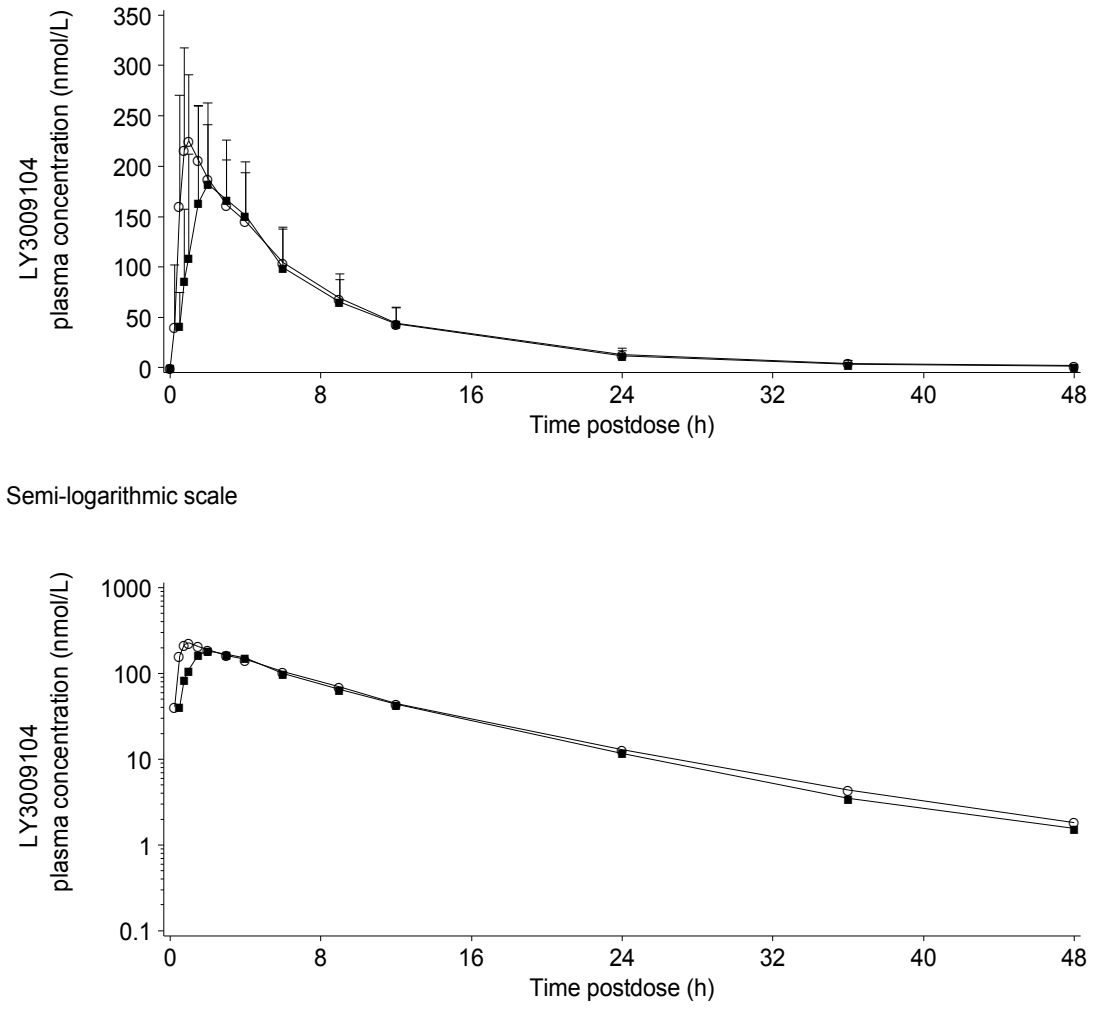
遊離塩基錠（粒子サイズが大径粒子）では、空腹時と比べて食後に AUC(0−∞)及び AUC(0−t_{last})がいずれも約 11%、C_{max} が 18%低下した。AUC(0−∞)及び AUC(0−t_{last})の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であったが、C_{max} では 90%信頼区間の下限が 0.727 であり、この基準をわずかに下回った。t_{max} の中央値は空腹時と比べて食後で 0.5 時間遅延し、この差は統計学的に有意であった。しかしながら、baricitinib の吸収に対する食事の影響は臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、空腹時と食後で同程度であった。



Note: LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.1-1. Baricitinib 8 mg をカプセル剤又は錠剤で空腹時に投与したときの
血漿中 baricitinib 濃度推移
［上図：線形目盛（平均値 + 標準偏差）、下図：片対数目盛（平均値）］（JADH 試験）

（JADH CSR Figure JADH.7.1.）



Note: LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.1-2. Baricitinib 8 mg を錠剤（遊離塩基：粒子サイズが大径粒子）で
空腹時又は食後に投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移
［上図：線形目盛（平均値 + 標準偏差）、下図：片対数目盛（平均値）］（JADH 試験）

（JADH CSR Figure JADH.7.2.）

表 2.7.6.2.1-3. Baricitinib 8 mg をカプセル剤（空腹時）又は錠剤（食後及び空腹時）で投与したときの baricitinib の血漿中薬物動態パラメータ（JADH 試験）

Parameter	Geometric Mean (CV%)			
	8 mg LY3009104			
	Phosphate salt (fasted) (N=15)	Free base, small particle size (fasted) (N=15)	Free base, large particle size (fasted) (N=15)	Free base, large particle size (fed) (N=15)
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (nmol·h/L)	1650 (35)	1690 (32)	1680 (34)	1500 (34)
$AUC(0\text{-}\infty)$ (nmol·h/L)	1670 (35)	1710 (32)	1700 (35)	1510 (34)
C_{max} (nmol/L)	259 (26)	253 (19)	250 (30)	205 (27)
t_{max}[a] (h)	1.00 (0.50-3.00)	1.00 (0.50-3.00)	1.00 (0.50-2.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	6.85 (3.65-8.90)	6.75 (4.16-8.96)	6.91 (3.42-9.87)	6.54 (4.16-7.86)
CL/F (L/h)	12.9 (35)	12.6 (32)	12.7 (35)	14.3 (34)
V_z/F (L)	128 (30)	123 (26)	126 (24)	135 (27)
V_{ss}/F (L)	112 (26)	110 (21)	110 (23)	128 (28)

Abbreviations: $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the concentration versus time curve (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; CL/F = apparent total body clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).

（JADH CSR Table JADH.7.1.）

表 2.7.6.2.1-4. Baricitinib 8 mg をカプセル剤又は錠剤で空腹時に投与したときの baricitinib の相対的バイオアベイラビリティの比較（JADH 試験）

Parameters (units)	Formulation (fasted)	N	Geometric LS means (90% CI)	Ratio of geometric LS means (90% CI) tablet / capsule
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (nmol·h/L)	Phosphate salt capsule	15	1650 (1400, 1950)	
	Free base, small particle size tablet	15	1690 (1430, 1990)	1.02 (0.951, 1.10)
	Free base, large particle size tablet	15	1680 (1420, 1990)	1.02 (0.947, 1.09)
$AUC(0\text{-}\infty)$ (nmol·h/L)	Phosphate salt capsule	15	1670 (1410, 1980)	
	Free base, small particle size tablet	15	1710 (1440, 2020)	1.02 (0.951, 1.10)
	Free base, large particle size tablet	15	1700 (1440, 2010)	1.02 (0.947, 1.09)
C_{max} (nmol/L)	Phosphate salt capsule	15	257 (231, 286)	
	Free base, small particle size tablet	15	251 (226, 280)	0.979 (0.868, 1.10)
	Free base, large particle size tablet	15	247 (222, 275)	0.962 (0.852, 1.08)
		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: $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the concentration versus time curve (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; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

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

t_{max} analysed using a Wilcoxon signed rank test

（JADH CSR Table JADH.7.2.）

表 2.7.6.2.1-5. Baricitinib 8 mg を錠剤（遊離塩基：粒子サイズが大径粒子）で投与したときの baricitinib の薬物動態に対する食事の影響（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-t_{last}) (nmol·h/L)	1490	1680	0.888 (0.828, 0.953)
AUC(0-∞) (nmol·h/L)	1510	1700	0.888 (0.827, 0.953)
C_{max} (nmol/L)	202	247	0.820 (0.727, 0.925)
	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(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

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

t_{max} analysed using a Wilcoxon signed rank test

（JADH CSR Table JADH.7.3.）

2.7.6.2.1.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.1.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.1-6 に、有害事象の発現件数及び例数を表 2.7.6.2.1-7 に示す。

有害事象の発現割合は、リン酸塩カプセル空腹時投与で 6.7%（1/15 例）、遊離塩基錠（小径粒子）空腹時投与及び遊離塩基錠（大径粒子）空腹時投与で各 13.3%（2/15 例）、遊離塩基錠（大径粒子）食後投与で 33.3%（5/15 例）であった。有害事象は 8 例で 15 件発現し、その内訳は 2 例で各 4 件、1 例で 2 件、その他の被験者 5 例では 1 件ずつで、件数は少なく、試験期間中に発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

なお、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.1-6. 有害事象の要約（JADH 試験）

Treatment	Subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number and severity of adverse events (all causalities)		Subjects [%] with adverse events (drug-related)	Number and severity of adverse events (drug-related)	
8 mg LY3009104 phosphate salt (fasted) (N=15)	1 [6.7%]	Mild Moderate Severe Total	1 0 0 1	0 [0.0%]	Mild Moderate Severe Total	0 0 0 0
8 mg LY3009104 Free base, small particle size (fasted) (N=15)	2 [13.3%]	Mild Moderate Severe Total	3 0 0 3	0 [0.0%]	Mild Moderate Severe Total	0 0 0 0
8 mg LY3009104 Free base, large particle size (fasted) (N=15)	2 [13.3%]	Mild Moderate Severe Total	3 0 0 3	0 [0.0%]	Mild Moderate Severe Total	0 0 0 0
8 mg LY3009104 Free base, large particle size (fed) (N=15)	5 [33.3%]	Mild Moderate Severe Total	8 0 0 8	0 [0.0%]	Mild Moderate Severe Total	0 0 0 0
Overall (N=15)	8 [53.3%]	Mild Moderate Severe Total	15 0 0 15	0 [0.0%]	Mild Moderate Severe Total	0 0 0 0

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects.
（JADH CSR Table JADH.8.1.）

表 2.7.6.2.1-7.有害事象の発現件数及び例数（JADH 試験）

	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]				
	8 mg LY3009104				
MedDRA preferred term	phosphate salt (fasted) (N=15)	Free base, small particle size (fasted) (N=15)	Free base, large particle size (fasted) (N=15)	Free base, large particle size (fed) (N=15)	Overall (N=15)
Catheter site erythema（カテーテル留置部位紅斑）	1 [1]	1 [1]		1 [1]	3 [3]
Procedural site reaction（処置後局所反応）			1 [1]	2 [2]	3 [3]
Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫）		1 [1]		1 [1]	2 [2]
Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛）		1 [1]			1 [1]
Catheter site pruritus（カテーテル留置部位そう痒感）				1 [1]	1 [1]
Vessel puncture site haematoma（血管穿刺部位血腫）				1 [1]	1 [1]
Cough（咳嗽）				1 [1]	1 [1]
Nasal congestion（鼻閉）				1 [1]	1 [1]
Glossodynia（舌痛）			1 [1]		1 [1]
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）			1 [1]		1 [1]
Overall	1 [1]	3 [2]	3 [2]	8 [5]	15 [8]

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
MedDRA Version 14.0.
（JADH CSR Table JADH.8.2.）

2.7.6.2.1.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.1.2.4.3 その他の重要な有害事象

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.1.2.4.4 臨床検査値

試験期間中、いずれの臨床検査項目にも臨床的に意味があると判断された変化は認められなかった。

なお、好中球絶対数及び白血球数に関して、baricitinib 投与 24 時間後にベースラインからのわずかな減少が認められた。各投与での好中球絶対数の平均値は、ベースラインでは 3.3～3.6 GI/L の範囲であり、baricitinib 投与 24 時間後では 2.8～3.0 GI/L の範囲であった。また、白血球数の平均値は、ベースラインでは 6.4～6.7 GI/L の範囲であり、baricitinib 投与 24 時間後では 5.8～6.1 GI/L の範囲であった。試験期間中に、好中球絶対数及び白血球数が基準値下限（それぞれ 1.27 及び 3.4 GI/L）となった被験者はいなかった。これらは予想された所見であり、臨床的に意味がある変化ではないと考えた。なお、以前の baricitinib の臨床試験でも同様の所見が認められた。

2.7.6.2.1.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中、各被験者のバイタルサインに臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.1.2.4.6 心電図

各被験者の 12 誘導心電図結果に臨床的に意味があると判断された所見は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

- Baricitinib 8 mg 遊離塩基錠（粒子サイズが小径粒子及び大径粒子）又は baricitinib 4 mg リン酸塩カプセル 2 カプセルを空腹時に投与したときの baricitinib の AUC 及び C_{max} の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 に含まれた。
- Baricitinib 8 mg 遊離塩基錠（粒子サイズが大径粒子）を投与したときの baricitinib の AUC 及び C_{max} は、高脂肪食摂取によりそれぞれ約 11%及び 18%低下し、t_{max} の中央値は 0.5 時間遅延した。Baricitinib の吸収に対する食事の影響は臨床的に意味のある変化ではなかった。
- 健康被験者に、baricitinib 8 mg を錠剤及びカプセル剤で単回投与したときの安全性及び良好な忍容性が確認された。

2.7.6.2.2 I4V-MC-JAGM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項）

2.7.6.2.2.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	健康被験者を対象に静脈内トレーサ法を用いた baricitinib の絶対的バイオアベイラビリティの検討
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2015 年 1 月 14 日～2015 年 2 月 19 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康被験者にbaricitinib 4 mgの単回経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 4 μgの単回静脈内投与（1.5時間）を同時に行ったときの、baricitinibの絶対的バイオアベイラビリティを評価する 副次目的： 健康被験者にbaricitinib 4 mgを単回経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 4 μgを単回静脈内投与したときの、baricitinibの薬物動態を明らかにする
試験デザイン	本試験は、健康男性及び女性を対象とした単施設、非盲検、1 期試験であった。 被験者は、投与前日（Day −1）から Day 3 の評価完了後まで実施医療機関に入院し、Day 1 に baricitinib 4 mg の単回経口投与とほぼ同時に[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 約 4 μg の静脈内投与（1.5 時間）を開始した。
被験者数	計画：試験完了例として 6 例を確保するため、8 例 投与：8 例 完了：8 例
主な選択基準	スクリーニング時の年齢が 18～65 歳であり、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な男性及び女性
治験薬の用量及び投与方法	Day 1 に baricitinib 4 mg（4 mg 錠 1 錠）を単回経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 約 4 μg（0.25 μg/mL 溶液）を 10.7 mL/hour の速度で静脈内投与（約 1.5 時間）した。静脈内投与は、経口投与とほぼ同時に開始した。 Day 1 は、少なくとも 8 時間の絶食後に投与された。
投与期間	Baricitinib 4 mg：1 回（Day 1） [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 4 μg：1 回（Day 1）
評価項目	＜生体試料分析＞ 治験薬投与後最大 72 時間までの静脈血検体を採取し、baricitinib 及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib の血漿中濃度を、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質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ Baricitinib 及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib の薬物動態パラメータの推定値は、標準的ノンコンパートメント法により算出した。主要な薬物動態パラメータは、経口投与及び静脈内投与したときの baricitinib の 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］とした。その他のノンコンパートメントパラメータは、経口投与及び静脈内投与したときの、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC(0-t_{last})$］、0 時間から 72 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−72)］、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半

	減期（$t_{1/2}$）とした。[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib の静脈内投与時のみ、定常状態における分布容積（V_{ss}）及びクリアランス（CL）を算出した。Baticitinib の経口投与時のみ、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）を算出した。 Baricitinib の絶対的バイオアベイラビリティ（F）は、baricitinib を経口投与時と[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib を静脈内投与時の、投与量で調整した AUC(0−∞)の推定値を用いて算出した。 ＜安全性＞ 安全性及び忍容性は、試験期間を通して、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 Baricitinib の絶対的バイオアベイラビリティを定量化するため、baricitinib の経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib の静脈内投与について、対数変換した AUC(0−∞)（投与量で調整）を、混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法（経口投与又は静脈内投与）を固定効果、被験者を変量効果とした。絶対的バイオアベイラビリティは、経口投与時と静脈内投与時の最小二乗幾何平均値の比（経口投与／静脈内投与）とその 90%信頼区間により示した。 ＜安全性＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての有害事象を一覧表にした。バイタルサインを一覧表にし、要約した。臨床検査値及び心電図評価は一覧表にした。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 8 例が試験を完了した。

2.7.6.2.2.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

年齢が 22～61 歳の 8 例（男性 7 例、女性 1 例）が試験に参加した。

表 2.7.6.2.2-1. 被験者背景（JAGM 試験）

		Overall (N=8)
Age (years)	Mean	42.8
	SD	17.2
	Range	22 – 61
Sex (number [%])	Male	7 (87.5%)
	Female	1 (12.5%)
Race (number [%])	White	8 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	69.79
	SD	12.25
	Range	52.2 – 87.2
Height (cm)	Mean	168.14
	SD	9.09
	Range	154.0 – 180.0
BMI (kg/m^2)	Mean	24.63
	SD	3.40
	Range	18.7 – 28.0
Country of Enrollment (number [%])	United Kingdom	8 (100.0%)
Site (number [%])	001	8 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
（JAGM CSR Table JAGM.6.1.）

2.7.6.2.2.2.3 薬物動態

Baricitinib 4 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 4 μg を単回静脈内投与したときの血漿中 baricitinib 濃度（線形目盛：平均値 ± 標準偏差、片対数目盛：平均値）推移を図 2.7.6.2.2-1 及び図 2.7.6.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-2 に、絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.2.2-3 に示す。

Baricitinib を経口投与したとき、baricitinib 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 baricitinib 濃度は 2 相性に低下した。終末相での $t_{1/2}$（幾何平均値）は 8.6 時間であった。Baricitinib を静脈内投与したときの、baricitinib の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 4.1 時間と短縮した。経口投与時の血漿中濃度は、いずれの被験者でも投与 36 時間後まで定量できており、$t_{1/2}$ は精度よく推定されていると考えられるが、静脈内投与時の血漿中濃度は、いずれの被験者でも治験薬投与 12～24 時間後までしか定量できていないため、その $t_{1/2}$ は終末相での真の値ではないと考えられた。

経口投与したときの baricitinib の AUC(0–∞)に基づく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 0.789（0.769、0.810）であった。また、

被験者ごとの絶対的バイオアベイラビリティは 0.73～0.84 の範囲であった。AUC(0–∞)の被験者内変動は小さく、変動係数（CV%）は 2.79%であった。

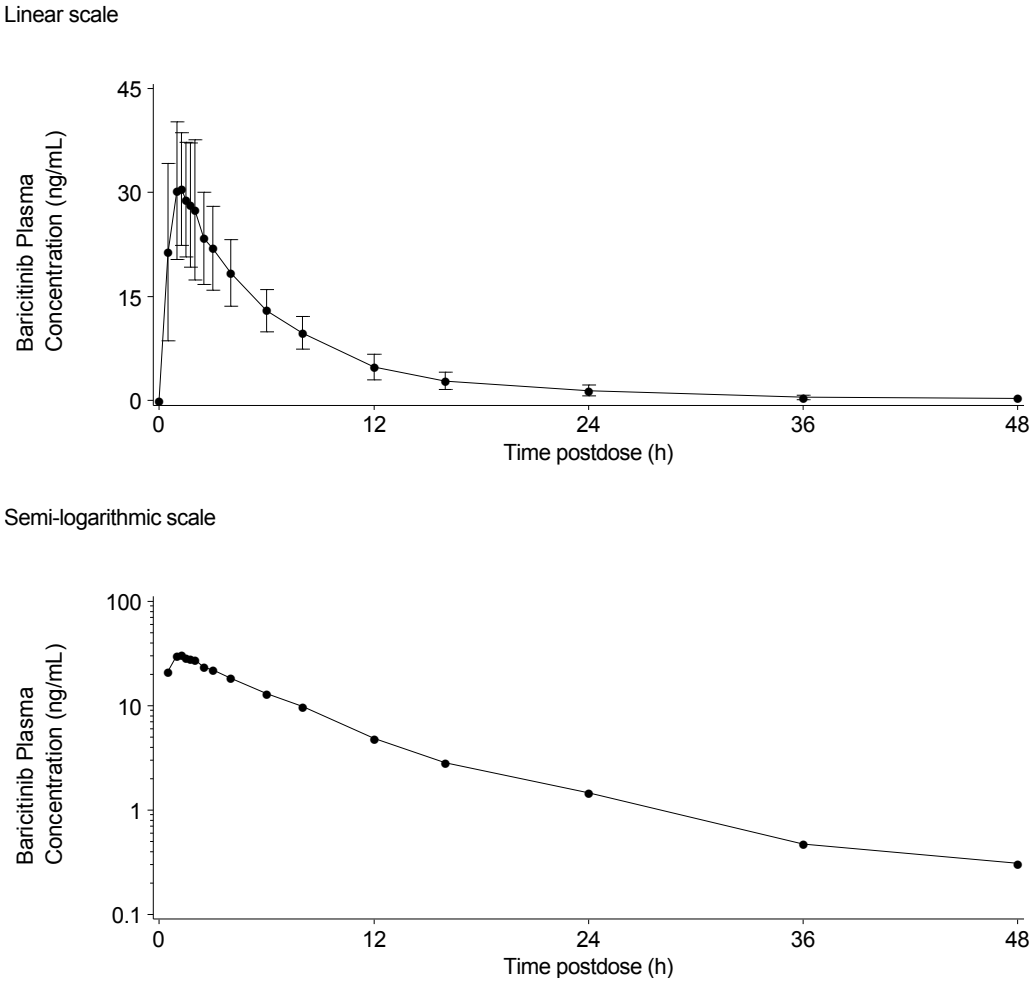


図 2.7.6.2.2-1. Baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移［上図：線形目盛（平均値 ± 標準偏差）、下図：片対数目盛（平均値）］（JAGM 試験）

（JAGM CSR Figure JAGM.7.1.）

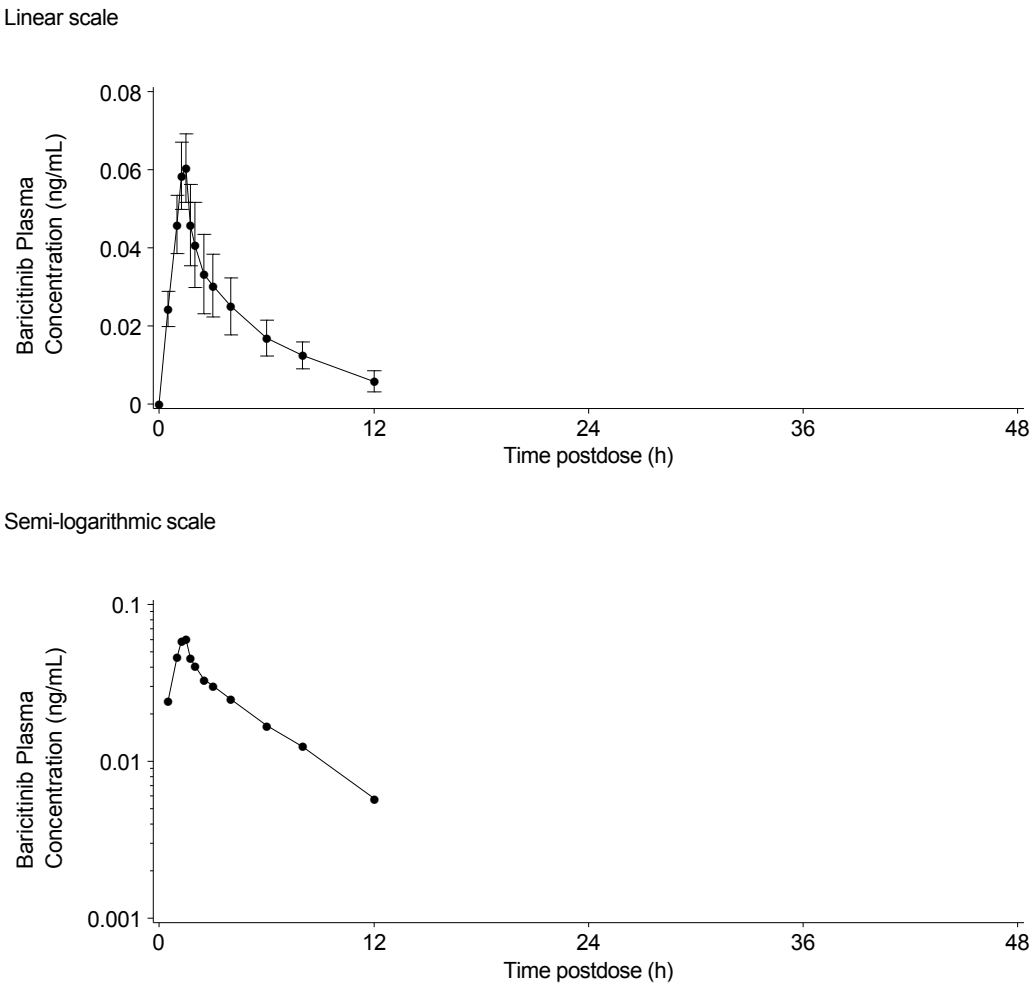


図 2.7.6.2.2-2. [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 4 μg を単回静脈内投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移［上図：線形目盛（平均値 ± 標準偏差）、下図：片対数目盛（平均値）］（JAGM 試験）

（JAGM CSR Figure JAGM.7.2.）

表 2.7.6.2.2-2. Baricitinib 4 mg を単回経口投与後及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 4 μg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（JAGM 試験）

	Geometric mean (CV%)	
Parameter	4 mg baricitinib oral (N = 8)	4 μg [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib IV (N = 8)
AUC(0-t_{last}) (ng.h/mL)	214 (27)	0.256 (29)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	216 (27)	0.274 (29)
AUC(0-∞) ([ng.h/mL]/mg)	54.1 (27)	68.5 (29)
C_{max} (ng/mL)	34.5 (21)	0.0608 (15)
t_{max}[a] (h)	1.00 (0.50 - 2.00)	1.48 (1.25 - 1.48)
$t_{1/2}$[b] (h)	8.60 (5.46 - 15.7)	4.08 (2.99 - 6.47)
CL/F (L/h)	18.5 (27)	NA
V_{ss}/F (L)	158 (24)	NA
CL (L/h)	NA	14.6 (29)
V_{ss} (L)	NA	75.7 (21)
F	0.789 (4)	NA

Abbreviations: AUC(0-∞) = 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; CL = total body clearance of drug calculated after IV administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; F = bioavailability of drug; IV = intravenous; N = number of subjects; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state following IV administration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

（JAGM CSR Table JAGM.7.1.）

表 2.7.6.2.2-3. Baricitinib の絶対的バイオアベイラビリティ（JAGM 試験）

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

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve (AUC) from zero to infinity; CI = confidence interval; IV = intravenous; LS = least squares; N = number of subjects.

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

（JAGM CSR Table JAGM.7.2.）

2.7.6.2.2.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.2.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.2-4 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数を表 2.7.6.2.2-5 に示す。

試験期間を通して、有害事象は 8 例中 2 例（25.0%）に発現した。治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった有害事象は 1 例（12.5%）で 2 件（疲労及び頭痛が各 1 件）発現した。いずれも重症度は軽度であり、無処置で回復した。

表 2.7.6.2.2-4. 有害事象の要約（JAGM 試験）

Treatment	Subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number and severity of adverse events (all causalities)		Subjects [%] with adverse events (drug-related)	Number and severity of adverse events (drug-related)	
4 mg baricitinib oral with 4 μg [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib IV (N=8)	2 [25.0%]	Mild	2	1 [12.5%]	Mild	2
		Moderate	1		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	3		Total	2

Abbreviations: IV = intravenous; N = number of subjects.
（JAGM CSR Table JAGM.8.1.）

表 2.7.6.2.2-5. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数（JAGM 試験）

	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]
MedDRA preferred term[a]	4 mg baricitinib oral with 4 μg [$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib IV (N=8)
Fatigue（疲労）	1 [1]
Headache（頭痛）	1 [1]
Overall	2 [1]

Abbreviations: IV = intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
[a] MedDRA Version 17.1
（JAGM CSR Table JAGM.8.2.）

2.7.6.2.2.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.2.2.4.3 その他の重要な有害事象

試験期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.2.2.4.4 臨床検査値

試験期間中、臨床検査値に臨床的に意味があると判断された変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中、バイタルサインに臨床的に意味があると判断された変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.4.6 心電図

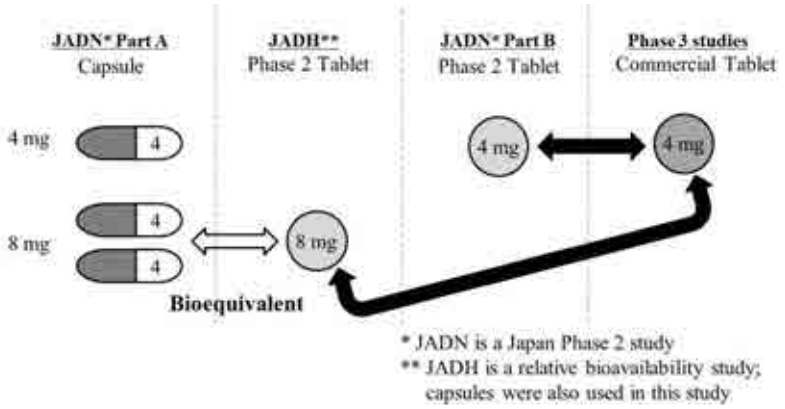
試験期間中、各被験者の 12 誘導心電図に、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された所見は認められなかった。

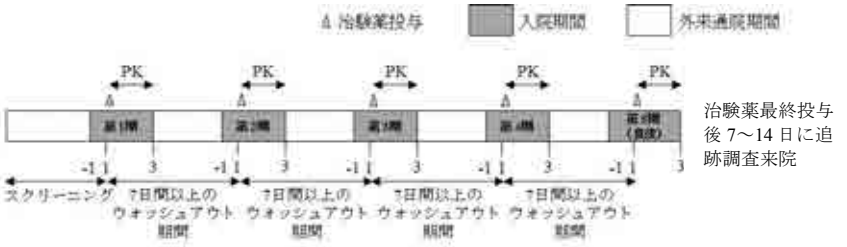
2.7.6.2.2.3 結論

- Baricitinib 4 mg を経口投与したときの baricitinib 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 0.789（0.769、0.810）であった。また、被験者ごとの絶対的バイオアベイラビリティは 0.73～0.84 の範囲であった。
- 健康被験者に baricitinib 4 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_4D_3{}^{15}N$]-baricitinib 4 µg を単回静脈内投与したとき、良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2.3 I4V-MC-JAGO 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

2.7.6.2.3.1 試験方法

項 目	内 容
標題	日本人健康成人を対象とした baricitinib 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
実施医療機関数及び実施国	1 施設（日本）
試験実施期間	2014 年 11 月 5 日～2015 年 1 月 5 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康被験者を対象に baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠の baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤［I4V-MC-JADH（JADH 試験）で使用］1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する I4V-JE-JADN（JADN 試験）（国内第 II 相試験）では、用量設定期（Part A）に baricitinib 4 mg カプセル剤を使用した。Baricitinib 4 mg カプセル剤 2 カプセルと baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤との生物学的同等性は、JADH 試験で示された。本試験では、JADN 試験の用量設定期（Part A）で使用したカプセル剤を用いることができなかった。したがって、カプセル剤での結果と市販予定製剤の間に差がないことを確認するため、baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠の baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティを検討した。各試験で用いた製剤を図 2.7.6.2.3-1 に示す。  **図 2.7.6.2.3-1. 各試験で用いた製剤（JAGO 試験）** （JAGO CSR Figure JAGO.5.1.） 副次目的： • 健康被験者にbaricitinib 4 mg市販予定錠剤を投与したときのbaricitinibのバイオアベイラビリティに対する低脂肪食の影響を評価する • 健康被験者におけるbaricitinib 4 mg市販予定錠剤1錠のbaricitinib 4 mg第II相試験錠剤1錠（JADN試験Part Bで使用）に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する • 健康成人にbaricitinibを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する

試験デザイン	本試験は、日本人健康被験者を対象とした単施設、非盲検、無作為化、5 期、4 シークエンス、クロスオーバー試験であった。 第 1 期及び第 2 期では、baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠の、baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。第 3 期及び第 4 期では、baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠の baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。第 5 期では、baricitinib 市販予定錠剤のバイオアベイラビリティに対する低脂肪食の影響を評価した。各期において被験者は、投与前日（Day −1）から Day 3 まで実施医療機関に入院した。各投与の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。第 5 期の baricitinib 投与（最終の治験薬投与）後 7～14 日目に追跡調査を行った。 試験デザイン及び投与シークエンスを図 2.7.6.2.3-2 及び表 2.7.6.2.3-1 に示す。  略号：PK =薬物動態検体の採取 **図 2.7.6.2.3-2. 試験デザイン（JAGO 試験）** （JAGO CSR Figure JAGO.5.2.） **表 2.7.6.2.3-1. 投与シークエンス（JAGO 試験）** Sequence / Period 1 / Period 2 / Period 3 / Period 4 / Period 5 1 / T1 / R1 / T2 / R2 / T2F 2 / R1 / T1 / R2 / T2 / T2F 3 / T1 / R1 / R2 / T2 / T2F 4 / R1 / T1 / T2 / R2 / T2F Abbreviations: F = fed state (low-fat meal); R = reference treatment; R1 = 1 × 8 mg baricitinib Phase 2 tablet (fasted); R2 = 1 × 4 mg baricitinib Phase 2 tablet (fasted); T = test treatment; T1 = 2 × 4 mg baricitinib commercial tablets (fasted); T2 = 1 × 4 mg baricitinib commercial tablet (fasted); T2F = 1 × 4 mg baricitinib commercial tablet (low-fat meal). （JAGO CSR Table JAGO.5.1.）
被験者数	計画：16 例 割付：16 例 投与（少なくとも 1 回）：16 例 完了：16 例
主な選択基準	年齢が 20～65 歳であり、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康な日本人男性及び女性

治験薬の用量及び投与方法	試験投与方法 T1：Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠を空腹時単回経口投与 T2：Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠を空腹時単回経口投与 T2F：Baricitinib 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 標準投与方法 R1：Baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠（JADH 試験で使用）を空腹時単回経口投与 R2：Baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠（JADN 試験 Part B で使用）を空腹時単回経口投与 T1、T2、R1 及び R2 では、少なくとも 10 時間の絶食後に投与された。T2F では、少なくとも 10 時間の絶食後、被験者は baricitinib 投与 30 分前に低脂肪の朝食摂取を開始し、20 分以内に終了した。標準化した低脂肪の朝食は約 600 kcal（700 kcal 以内）で、脂肪分は食事の総カロリーの 20%以下とした。
投与期間	第 1～5 期の各投与期の Day 1 に、baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠、baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠、baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠又は baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠を単回投与。
評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中の baricitinib 濃度を、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ 主要なパラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC(0-t_{last})$］及び 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC(0-\infty)$］とした。C_{max} 及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、実測値から算出した。その他のノンコンパートメントパラメータは、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）とした。 ＜安全性＞ 安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ Baricitinib を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。T1 及び R1、T2 及び T2F、T2 及び R2 のうち、いずれかの対となる投与を完了し、評価可能なデータを有する被験者を完了集団とした。 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価するため、薬物動態パラメータを算出した。主解析は完了集団を対象とした。対数変換した C_{max}、$AUC(0-t_{last})$及び $AUC(0-\infty)$を線形混合効果モデルで解析した。薬物動態パラメータを応答変数、投与方法、投与方法内でネストした投与期及びシークエンスを固定効果、被験者を変量効果とした。各投与方法での薬物動態パラメータの最小二乗平均値、試験投与方法と標準投与方法の最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間をモデルから推定し、対数尺度から逆変換して、幾何平均値、幾何平均値の比（試験投与方法／標準投与方法）及びその 90%信頼区間を算出した。相対的バイオアベイラビリティについて

	は、T1 と R1、T2 と R2 を比較、食事の影響については、T2F と T2 を比較した。t_{max} について、中央値、投与方法間の差の中央値及びその 90%信頼区間を算出した。 ＜安全性＞ 本試験に組み入れられたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての臨床検査値、基準値範囲外となった臨床検査値及びバイタルサインを一覧表にした。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 16 例に治験薬が投与され、試験を完了した。

2.7.6.2.3.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.3-2 に示す。

年齢が 21～45 歳の 16 例の日本人男性被験者が、試験に参加した。

表 2.7.6.2.3-2. 被験者背景（JAGO 試験）

		All subjects (N=16)
Age (years)	Mean (SD) Range	36.8 (7.8) 21 – 45
Sex [number (%)]	Male Female	16 (100.0%) 0 (0.0%)
Ethnicity [number (%)]	Not Hispanic or Latino	16 (100.0%)
Race [number (%)]	Asian	16 (100.0%)
Subrace [number (%)]	Japanese	16 (100.0%)
Weight (kg)	Mean (SD) Range	69.63 (11.10) 51.3 – 92.2
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Range	23.61 (3.10) 19.2 – 29.2
Country of Enrollment [number (%)]	Japan	16 (100.0%)
Site ID [number (%)]	100	16 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
（JAGO CSR Table JAGO.6.1.）

2.7.6.2.3.2.3 薬物動態

2.7.6.2.3.2.3.1 Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠の baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティ

Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠又は baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠を空腹時に投与したときの血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、

片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.3-3 及び表 2.7.6.2.3-3 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.3-4 及び表 2.7.6.2.3-5 に示す。

Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠又は baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠を投与したとき、AUC(0−t_{last})、AUC(0−∞)及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 に含まれ、生物学的同等性の基準を満たした。AUC(0−t_{last})及び AUC(0−∞)は、baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠投与時と比べて baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠投与時で約 7%高かったが、このわずかな増加は、臨床的に意味があるとは考えられなかった。t_{max}（中央値）について、製剤間に差は認められなかった。$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の幾何平均値も製剤間で同程度であった。

上記の結果、baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠と baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠の生物同等学性が示された。バイオアベイラビリティ試験（JADH 試験及び JAGO 試験）において、baricitinib の薬物動態は生物学的同等性の標準的な基準を満たした。したがって、カプセル剤と市販予定製剤に差は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-3. Baricitinib を単回投与したときの薬物動態パラメータ（JAGO 試験）

	Geometric Mean (CV%)				
Parameter (units)	T1 2 × 4 mg Baricitinib Commercial Tablets; Fasted (N=16)	R1 1 × 8 mg Baricitinib Phase 2 Tablet; Fasted (N=16)	T2 1 × 4 mg Baricitinib Commercial Tablet; Fasted (N=16)	R2 1 × 4 mg Baricitinib Phase 2 Tablet; Fasted (N=16)	T2F 1 × 4 mg Baricitinib Commercial Tablet; Fed (Low-fat Meal) (N=16)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	626 (19)	584 (20)	297 (17)	301 (17)	254 (14)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	622 (19)	580 (20)	294 (17)	298 (17)	251 (14)
C_{max} (ng/mL)	107 (29)	103 (27)	50.7 (25)	53.1 (18)	45.1 (31)
t_{max}[a] (h)	0.88 (0.50-2.00)	0.75 (0.50-3.00)	0.88 (0.50-2.00)	0.75 (0.50-2.00)	1.00 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	6.52 (5.05-7.59)	6.45 (5.07-8.57)	6.39 (5.19-7.94)	6.28 (4.89-7.99)	6.89 (4.95-9.76)
CL/F (L/h)	12.8 (19)	13.7 (20)	13.5 (17)	13.3 (17)	15.7 (14)
V_Z/F (L)	120 (19)	127 (20)	124 (20)	120 (22)	156 (21)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; 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; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric Mean (range).

（JAGO CSR Table JAGO.7.1.）

表 2.7.6.2.3-4. Baricitinib を単回投与したときの baricitinib の AUC(0−∞)、AUC(0−tlast) 及び C_{max} の比較（JAGO 試験）

Parameter (units)	Treatment*	N	Geometric LS Means	Comparison	Ratio	(90% CI for Ratio)
AUC(0-∞) (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)
	T2F	16	254	T2F versus T2	0.856	(0.825, 0.889)
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)
	T2F	16	251	T2F versus T2	0.852	(0.821, 0.885)
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)
	T2F	16	45.1	T2F versus T2	0.889	(0.816, 0.969)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least square; N = number of subjects.

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

* 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.
T2F = 1 × 4 mg baricitinib commercial tablet administered with a low-fat meal.

（JAGO CSR Table JAGO.7.2.）

表 2.7.6.2.3-5. Baricitinib を単回投与したときの baricitinib の t_{max} の比較
（JAGO 試験）

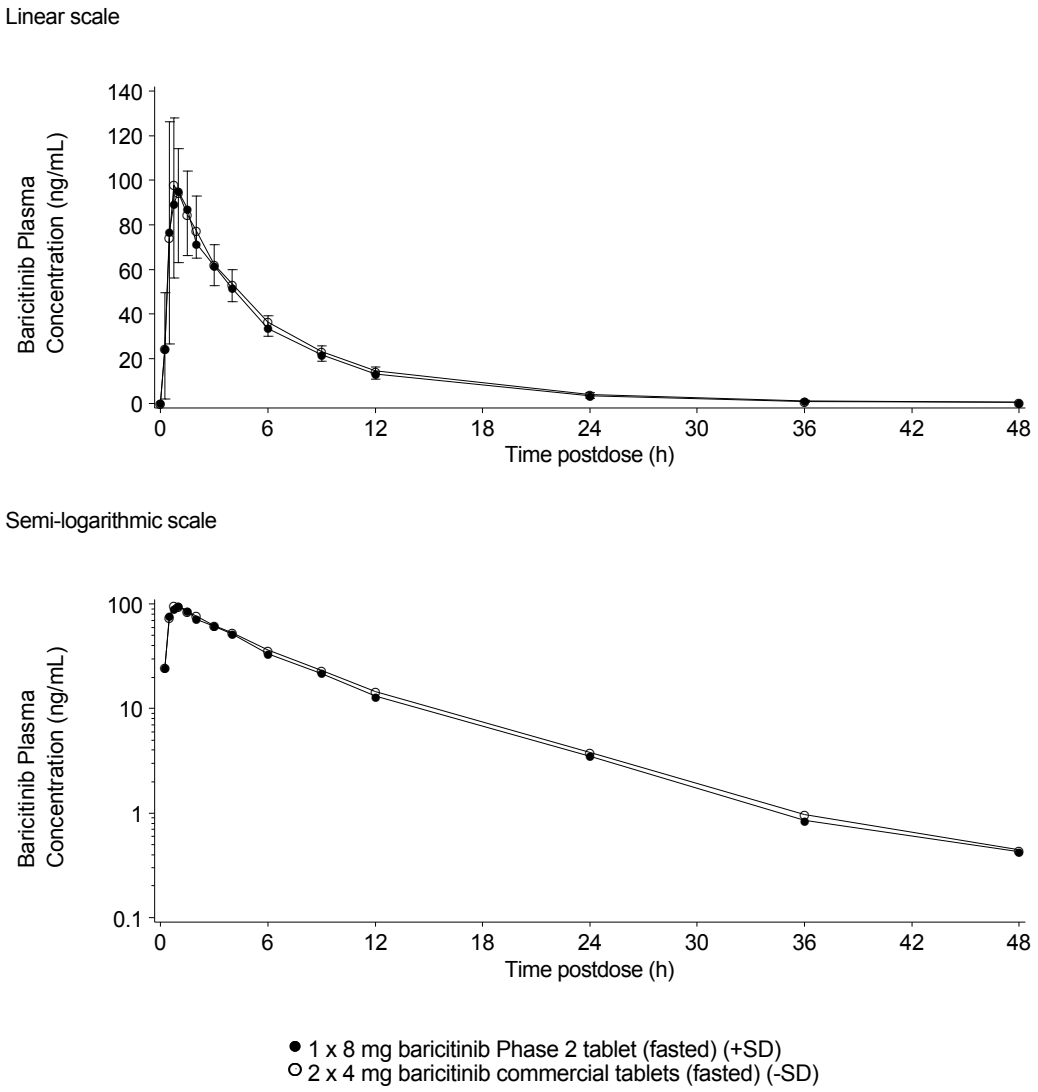
Parameter (units)	Treatment*	N	Median (Range)	Comparison	Median of Differences (Approximate 90% CI for the Difference)
t_{max} (h)	T1	16	0.88 (0.50-2.00)		
	R1	16	0.75 (0.50-3.00)	T1 versus R1	0.00 (-0.50, 0.25)
	T2	16	0.88 (0.50-2.00)		
	R2	16	0.75 (0.50-2.00)	T2 versus R2	0.00 (0.00, 0.25)
	T2F	16	1.00 (0.50-3.00)	T2F versus T2	0.13 (-0.25, 0.50)

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Note: t_{max} was analyzed using the SAS univariate procedure.

* 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.
T2F = 1 × 4 mg baricitinib commercial tablet administered with a low-fat meal.

（JAGO CSR Table JAGO.7.3.）



Abbreviations: SD = standard deviation.

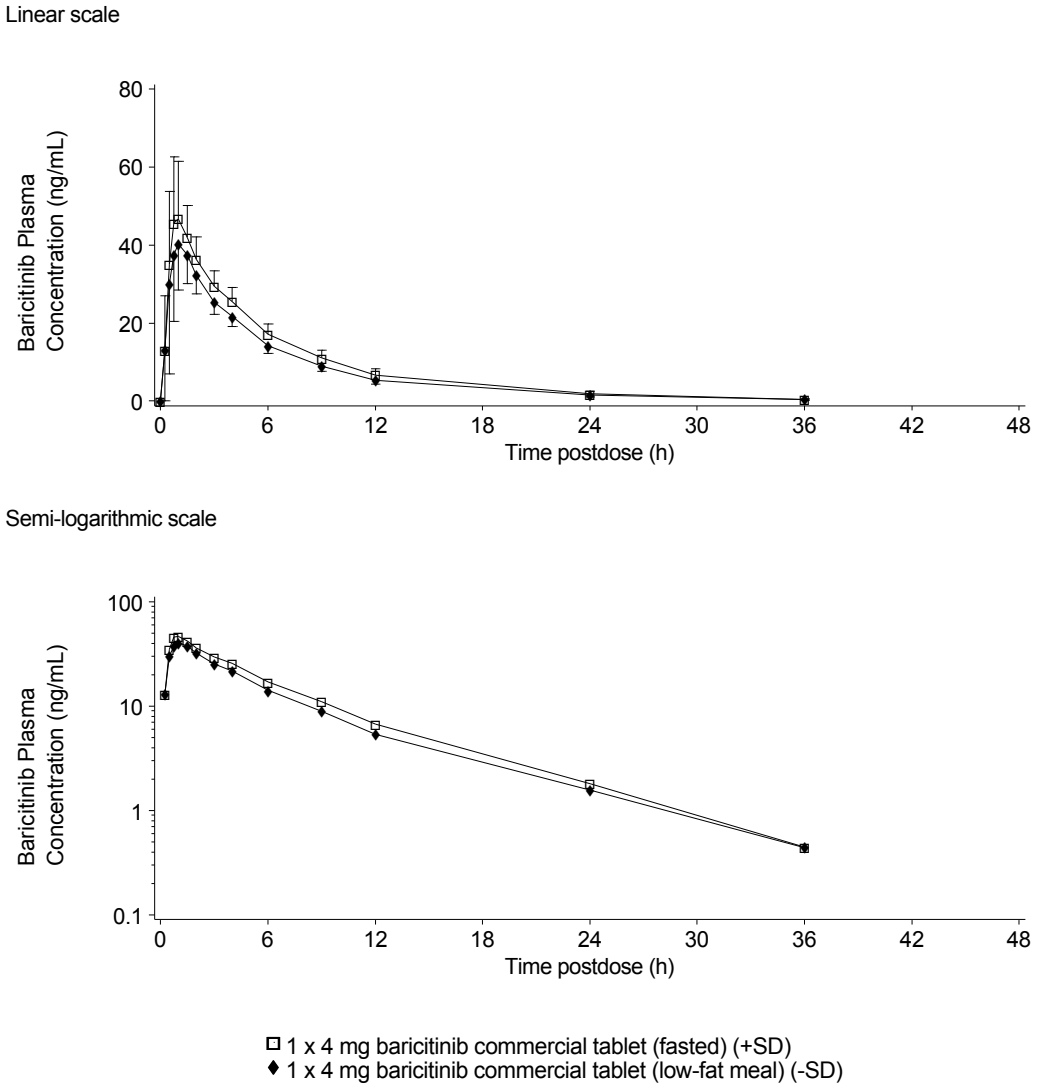
図 2.7.6.2.3-3. Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠又は
baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠（JADH 試験で使用）を空腹時に投与したときの
血漿中 baricitinib 濃度推移
上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）
（JAGO 試験）

（JAGO CSR Figure JAGO.7.1.）

2.7.6.2.3.2.3.2 Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤を投与したときの baricitinib のバイオアベイラビリティに対する低脂肪食の影響

Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤を低脂肪食摂取後又は空腹時に投与したときの血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.3-4 及び表 2.7.6.2.3-3 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.3-4 及び表 2.7.6.2.3-5 に示す。

Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤を投与したときの AUC(0−t_{last})、AUC(0−∞)及び C_{max} は、空腹時と比べて低脂肪食摂取後でそれぞれ 15%、14%及び 11%低かった。しかし、空腹時と低脂肪食摂取後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である 0.8～1.25 の範囲に含まれた。t_{max}（中央値）について、空腹時と比べて低脂肪食摂取後でわずかに遅延したが（0.13 時間）、その差は統計学的に有意ではなかった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、空腹時と低脂肪食摂取後で同程度であった。



Abbreviations: SD = standard deviation.

図 2.7.6.2.3-4. Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤を低脂肪食摂取後又は空腹時に投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

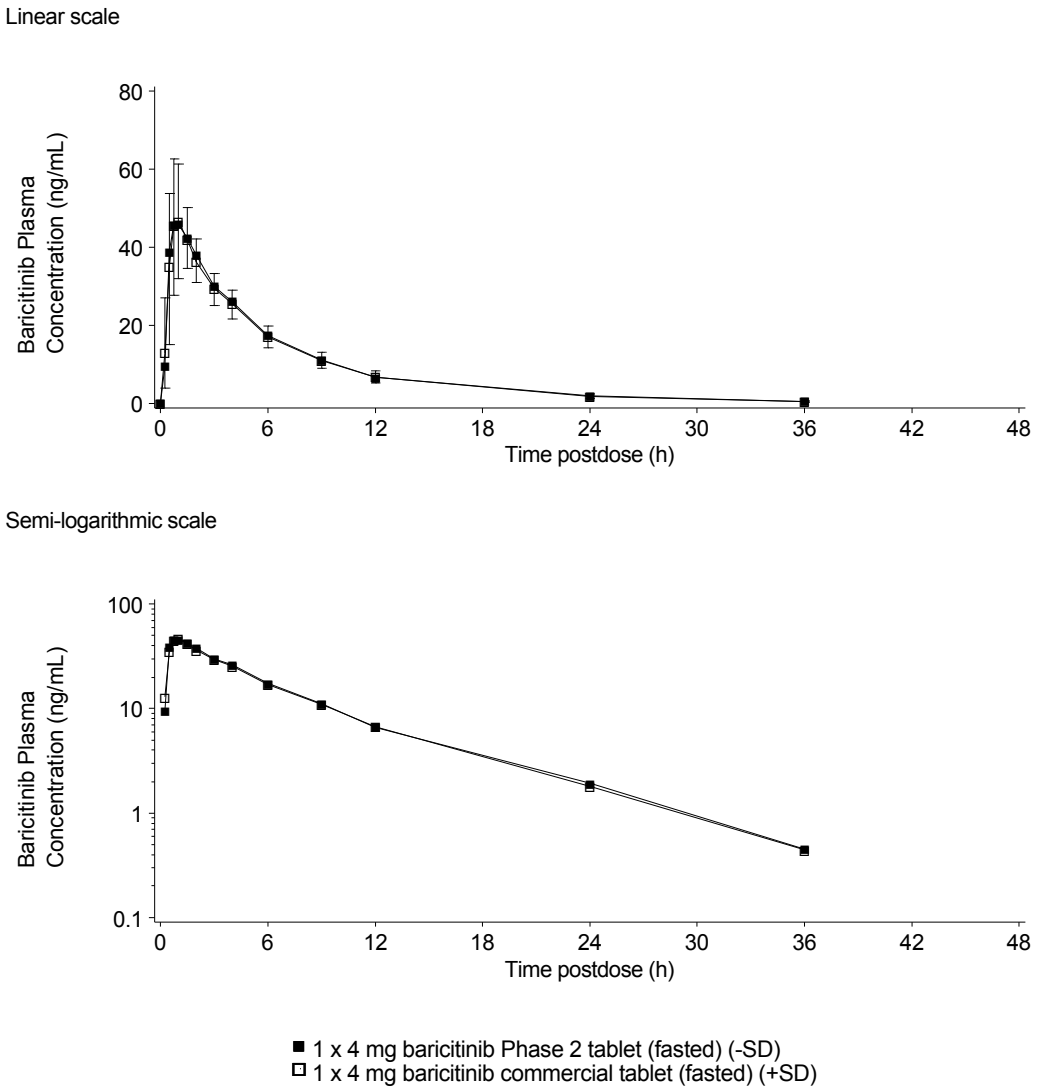
（JAGO 試験）

（JAGO CSR Figure JAGO.7.2.）

2.7.6.2.3.2.3.3 Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠の baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠に対する相対的バイオアベイラビリティ

Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠又は baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠を空腹時に投与したときの血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.3-5 及び表 2.7.6.2.3-3 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.3-4 及び表 2.7.6.2.3-5 に示す。

Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠又は baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠を空腹時に投与したときの $AUC(0-t_{last})$、$AUC(0-\infty)$及び C_{max} に関して、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 に含まれ、生物学的同等性の基準を満たした。また、t_{max}（中央値）について、製剤間に差は認められなかった。$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の幾何平均値も製剤間で同程度であった。



Abbreviations: SD = standard deviation.

図 2.7.6.2.3-5. Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠又は
baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠（JADN 試験で使用）を空腹時に投与したときの
血漿中 baricitinib 濃度推移
上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）
（JAGO 試験）

（JAGO CSR Figure JAGO.7.3.）

2.7.6.2.3.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.3.2.4.1 有害事象

本試験では、有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.3.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.3.2.4.3 その他の重要な有害事象

試験期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.3.2.4.4 臨床検査値

試験期間中、臨床検査値に臨床的に意味があると判断された変化は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中、各被験者のバイタルサインに臨床的に意味があると判断された変化は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.4.6 心電図

12 誘導心電図検査の結果、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.2.3.3 結論

- Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠又は baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠を投与したとき、AUC(0−t_{last})及び AUC(0−∞)は、baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠投与時と比べて baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠投与時で約 7%高かったが、AUC(0−t_{last})、AUC(0−∞)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 0.8～1.25 の範囲に含まれ、生物学的同等性の基準を満たした。t_{max}（中央値）について、製剤間に差は認められなかった。
- Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤を投与したときの全身曝露量［AUC(0−t_{last})、AUC(0−∞)及び C_{max}］は、空腹時と比べて低脂肪食摂取後で最大 15%低く、吸収量がわずかに減少した。t_{max}（中央値）は、空腹時と比べて低脂肪食摂取後でわずかに遅延したが、その差は統計学的に有意ではなく、吸収速度に対する食事の影響は認められなかった。
- Baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 1 錠又は baricitinib 4 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠を投与したとき、baricitinib の AUC(0−t_{last})、AUC(0−∞)及び C_{max} は同程度であり、各パラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも 0.8～1.25 の範囲に含まれ、生物学的同等性の基準を満たした。t_{max}（中央値）について、製剤間に差は認められなかった。
- JADH 試験において、baricitinib 4 mg カプセル剤 2 カプセルと baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤との比較は生物学的同等性の基準を満たし、本試験において、baricitinib 8 mg 第 II 相試験錠剤 1 錠と baricitinib 4 mg 市販予定錠剤 2 錠との比較は生物学的同等性の基準を満たしたことから、JADN 試験の用量設定期（Part A）で用いたカプセル剤と市販予定錠剤に差がないことが示唆された。

- Baricitinib 4 又は 8 mg を市販予定錠剤及び第 II 相試験錠剤として投与したとき、安全性及び良好な忍容性が確認された。

2.7.6.2.4 I4V-MC-JADF 試験（INCB 28050-101 試験）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

2.7.6.2.4.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	健康成人に baricitinib 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
実施医療機関数及び実施国	1 施設（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： • 健康成人被験者にbaricitinibを単回経口投与したときの、安全性及び忍容性を評価する • Baricitinibの投与量を段階的に漸増して単回投与したときの、健康成人被験者の血漿中の薬物動態を評価する • 健康成人被験者にbaricitinibカプセルを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する 副次目的： Baricitinib投与前後での以下に対する影響を評価することにより、薬力学的活性を予備的に検討する • 全血中のサイトカイン刺激性STAT3リン酸化（Phosphorylated signal transducers and activators of transcription 3：pSTAT3） • 網状赤血球絶対数及び好中球絶対数
試験デザイン	本試験は、単施設、無作為化、評価者及び被験者盲検、プラセボ対照、単回投与、第 I 相試験であり、baricitinib の投与量を段階的に漸増し、健康成人被験者に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。 本試験での各コホートの治験薬投与量及び投与シークエンスを表 2.7.6.2.4-1 に示す。 **表 2.7.6.2.4-1. 各コホートの治験薬投与量及び投与シークエンス（JADF 試験）** Cohort / Sequences / Period 1 / Period 2 / Period 3 / Period 4 Treatment A / Treatment C / Treatment E 1 / 1 / placebo / 5 mg / 10 mg 1 / 2 / 1 mg / placebo / 10 mg 1 / 3 / 1 mg / 5 mg / placebo Treatment B / Treatment D / Treatment F 2 / 4 / placebo / 10 mg / 5 mg fed 2 / 5 / 2 mg / placebo / 5 mg fed 2 / 6 / 2 mg / 10 mg / placebo Treatment F / Treatment G 3 / 7 / N/A / N/A / 5 mg fed / 5 mg Treatment G / Treatment F 3 / 8 / N/A / N/A / 5 mg / 5 mg fed Note(s): N/A = not applicable. （JADF CSR Panel 9.2.） **用量漸増期** 被験者は、コホート（コホート 1 及び 2）ごとに、Period 1、2 及び 3

	の投与期間中、それぞれの Period で異なる投与量の治験薬を投与された。被験者はいずれかの投与シークエンスに無作為に割り付けられ、14 日間隔で baricitinib を 2 回、プラセボを 1 回投与された。用量漸増を中止した場合、治験担当医師は治験依頼者及び治験審査委員会と協議の上、同じ用量を次のコホートで再投与し、安全性上の懸念（毒性基準でグレード 3 が 1 例以上、グレード 2 が 2 例以上）が認められなかった場合は用量漸増を継続することとした。投与量を毎週増量するため、2 つのコホートで交互に治験薬を投与した。 **食事の影響評価期** 食事の影響評価期（コホート 3）では、被験者は一晩絶食後及び高脂肪・高カロリーの朝食摂取後の計 2 回、1 週間以上の間隔をあけて baricitinib 5 mg カプセルを投与された。 被験者は、治験薬初回投与前の最大 28 日以内にスクリーニングを受けた。被験者は、初回投与前日（Day −1）の夕方に来院し、非絶食下でベースラインの検査を受けた。被験者は無作為割付後、Day −1 の一晩絶食した。いずれのコホートでも、被験者はそれぞれの Period の治験薬投与前日に入院し、治験薬投与 2 日後に退院した。治験薬最終投与から約 14 日後の追跡調査時又は試験中止時の評価終了後に試験完了となった。
被験者数	計画： • 用量漸増期 24 例 • 食事の影響評価期 8 又は 12 例 組み入れ： • 用量漸増期 27 例 o コホート 1：14 例 o コホート 2：13 例 • 食事の影響評価期 26 例* o 1 度目の組み入れ：14 例（2 回投与 10 例） o 2 度目の組み入れ：12 例（2 回投与 11 例） *食後に治験薬を投与した被験者に食事のタイミングの逸脱が認められたため、食事の影響評価期のコホート 3 は、組み入れを 2 度行った。 完了： • 用量漸増期 24 例 o コホート 1：12 例 o コホート 2：12 例 • 食事の影響評価期 24 例 o 1 度目の組み入れ：12 例（2 回投与 10 例） o 2 度目の組み入れ：12 例（2 回投与 11 例）
主な選択基準	組み入れ時の年齢が 18～55 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 20～32 kg/m^2 であり、スクリーニング時に臨床的に問題となる所見がない健康成人
治験薬の用量及び投与方法	本試験では、少なくとも 10 時間の絶食かつ 1 時間の絶飲後、又は高脂肪食摂取後（Treatment F のみ）に、以下の用法・用量で治験薬を経口投与した。 • Treatment A：baricitinib 1 mg 又はプラセボを単回投与 • Treatment B：baricitinib 2 mg 又はプラセボを単回投与 • Treatment C：baricitinib 5 mg 又はプラセボを単回投与 • Treatment D：baricitinib 10 mg 又はプラセボを単回投与 • Treatment E：baricitinib 10 mg 又はプラセボを単回投与 • Treatment F：baricitinib 5 mg 又はプラセボを食後に単回投与

	• Treatment G：baricitinib 5 mg を単回投与 治験薬として、baricitinib 1 mg カプセル（遊離塩基換算）、baricitinib 5 mg カプセル（遊離塩基換算）、又はプラセボカプセルを投与した。 なお、本試験では、初回投与量は、確立された毒性基準によって、安全性が確保されると推定された投与量以下の投与量（baricitinib 1 mg）とした。当初 5 用量を用いて、低投与量で安全性が確認され、忍容性が良好であれば、最大投与量（50 mg）に到達するまで、漸増する計画としたが、予測よりも高い薬物動態学上の曝露量及び米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の意見に基づき、本試験の最大投与量を 10 mg、検討投与量を 1、2、5 及び 10 mg と変更した。
投与期間	コホート 1 及び 2：3 回（Day 1、15 及び 29） コホート 3：2 回（Day 1 及び 8）
評価項目	＜薬物動態＞ 主要薬物動態パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λ_z）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）とした。副次的薬物動態パラメータは、48 時間の尿中排泄量（A_{e48h}）、腎クリアランス（CL_r）及び尿中排泄率（f_e）とした。 ＜生体試料分析＞ Baricitinib 濃度の測定のため、バリデーションされた高速液体クロマトグラフィー質量分析法（血漿のアッセイ範囲 0.50～500 nM）を用いて、血漿検体を分析した。 ＜薬力学＞ 薬力学は、全血中でのサイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化の阻害割合、末梢血中の網状赤血球絶対数及び好中球絶対数の変化割合によって評価した。全血中での STAT3 のリン酸化は、baricitinib を投与された被験者から採取した全血を用い、インターロイキン 6（interleukin-6：IL-6）又はトロンボポエチンで刺激したときの STAT3 のリン酸化を ex vivo 試験で評価した。 ＜安全性＞ 安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値（血液及び尿）、バイタルサイン及び心電図によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験薬投与前及び治験薬投与後に少なくとも 1 回は薬物動態用検体が採取された被験者を薬物動態解析対象集団とした。 薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント（モデル非依存）法を用いて算出した。用量漸増期では、対数変換した薬物動態パラメータを二元配置分散分析を用いて、投与量間で比較した。用量に依存する薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）は、統計学的比較を行う前に、最小の共通投与量で標準化した。投与量比例性の検討はパワーモデルを用いた。

	用量漸増期及び食事の影響評価期の薬物動態データは、別々に解析した。食事の影響評価期では、食後投与後と空腹時投与後の対数変換した薬物動態パラメータをクロスオーバー分散分析を用いて比較した。空腹時投与（標準）に対する食後投与（試験）の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。血漿中濃度データ、薬物動態パラメータを投与量ごとに要約し、薬物動態パラメータを比較した。 ＜薬力学＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験薬投与前及び治験薬投与後に少なくとも 1 回は薬力学用検体が採取された被験者を薬力学解析対象集団とした。 用量依存的な STAT3 リン酸化の阻害を評価するため、baricitinib 投与後の様々な時点での各コホートのサイトカイン刺激性 pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合の平均値を図示した。IL-6 刺激性の STAT3 リン酸化の阻害に対する食事の影響を評価した。 pSTAT3 の探索的な薬物動態／薬力学的解析を行った。 各コホートでプラセボを投与された被験者は、まとめて 1 つのプラセボ投与集団とした。好中球絶対数及び網状赤血球絶対数並びにベースラインからの変化量を投与量ごとに要約した。 ＜安全性＞ 無作為割付され治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団とした。 有害事象、臨床検査値及び心電図などの安全性データはすべて要約し、2 つの試験期を分けて、各期の投与ごとに評価した。用量漸増期のすべての投与期間でプラセボを投与された被験者を、まとめて 1 つのプラセボ投与集団とした。用量漸増期では、6 つの投与（プラセボ、baricitinib 1 mg、2 mg、5 mg 空腹時又は食後、及び 10 mg 投与）、食事の影響評価期では、2 つの投与（baricitinib 5 mg 食後又は空腹時投与）で評価した。 なお、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）で判定した。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定義した。有害事象の重症度は、「Rheumatology Common Toxicity Criteria V 1.0.」に基づき判定した。このリストに記載がない有害事象の重症度は、4 段階（軽度、中等度、高度及び生命を脅かす程度）で判定した（分類の定義は第 2.7.6.2.4.4.1 項参照）。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 被験者の内訳

27 例が用量漸増期に、26 例が食事の影響評価期に組み入れられた。用量漸増期に治験薬を投与された被験者の内訳は、baricitinib 1 mg 投与が 8 例、baricitinib 2 mg 投与が 9 例、baricitinib 5 mg 投与が 8 例、baricitinib 5 mg 食後投与が 7 例、baricitinib 10 mg 投与が 16 例、及びプラセボ投与が 24 例であった。用量漸増期に組み入れられた 27 例のうち、24

例（88.9%）が計画どおりに治験薬を投与され、すべての試験手順を完了した。試験を中止した被験者は 3 例（11.1%）であり、中止理由の内訳は同意撤回が 2 例（7.4%）及びヘモグロビン値異常が 1 例（3.7%）であった。

食事の影響評価期に治験薬を投与された被験者の内訳は、baricitinib 5 mg 食後投与が 23 例、baricitinib 5 mg 空腹時投与が 24 例であった。食事の影響評価期に組み入れられた 26 例のうち、24 例（92.3%）が計画どおりに治験薬を投与され、すべての試験手順を完了した。試験を中止した被験者は 2 例（7.7%）であり、中止理由の内訳は追跡不能及び ALT 上昇が各 1 例（3.8%）であった。

2.7.6.2.4.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.4-2 に示す。年齢が 19～54 歳の 27 例（男性 17 例、女性 10 例）の健康被験者が用量漸増期に、年齢が 19～46 歳の 26 例（男性 24 例、女性 2 例）の健康被験者が食事の影響評価期に組み入れられた。

表 2.7.6.2.4-2. 被験者背景（JADF 試験）

	Dose Escalation Phase			Food-Effect Phase
Variable/Category	Cohort 1 N=14	Cohort 2 N=13	All Subjects Cohort 1 and 2 N=27	Cohort 3 N=26
Sex				
Male	8 (57.1%)	9 (69.2%)	17 (63.0%)	24 (92.3%)
Female	6 (42.9%)	4 (30.8%)	10 (37.0%)	2 (7.7%)
Race				
White	11 (78.6%)	9 (69.2%)	20 (74.1%)	17 (65.4%)
Black/African American	3 (21.4%)	3 (23.1%)	6 (22.2%)	8 (30.8%)
Asian	0 (0.00%)	1 (7.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)
Age (years)				
Mean	28.6	24.8	26.8	28.2
SD	12.46	9.80	11.21	8.16
Range	19 – 51	19 – 54	19 – 54	19 – 46
Screening Height (cm)				
Mean	171.6	171.8	171.7	177.2
SD	8.95	10.43	9.50	7.02
Range	159 – 185	148 – 185	148 – 185	157 – 191
Screening Weight (kg)				
Mean	73.79	71.02	72.46	77.83
SD	12.819	12.745	12.615	10.130
Range	52.5 – 98.9	50.9 – 95.7	50.9 – 98.9	59.1 – 102.1
BMI (kg/m^2)				
Mean	24.99	23.95	24.49	24.81
SD	3.371	3.107	3.228	2.749
Range	19.8 – 29.7	19.2 – 30.5	19.2 – 30.5	19.7 – 29.6

Note(s): BMI = body mass index; SD = standard deviation.
（JADF CSR Panel 11.1.）

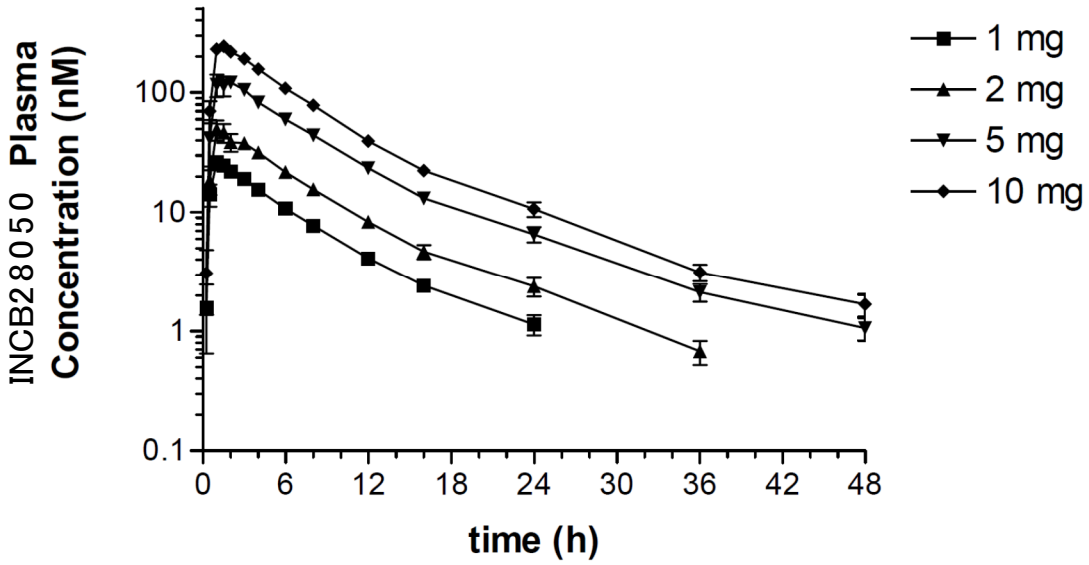
2.7.6.2.4.2.3 薬物動態

2.7.6.2.4.2.3.1 用量漸増期の薬物動態

Baricitinib 単回投与後の血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.4-1 及び表 2.7.6.2.4-3 に示す。

空腹時に baricitinib を単回経口投与したとき、baricitinib は速やかに吸収され、いずれの投与量でも概して投与後 2 時間以内に C_{max} に到達した。その後、血漿中 baricitinib 濃度は多相性に低下した。終末相での $t_{1/2}$（平均値）は 6.0～8.4 時間であった。C_{max} 及び AUC は本試験の投与量範囲（baricitinib 1～10 mg）で投与量比例的に増加した。パワーモデル解析により、投与量比例性の式 $C_{max}=26.8\times Dose^{0.991}$（p=0.860 for β=1）及び $AUC_{0-inf}=175\times Dose^{0.998}$（p=0.954 for β=1）が得られた。冪乗関数の指数β（対数変換され

た式の勾配に相当）と、1 との間に統計学的有意差は認められなかった。CL/F の範囲は 14.4～16.4 L/h と低かった。



Note: INCB28050 = Baricitinib

図 2.7.6.2.4-1. 空腹時における baricitinib 単回経口投与後の
血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移（JADF 試験）

（JADF CSR Plot 11.1.）

表 2.7.6.2.4-3. 用量漸増期の baricitinib 単回経口投与後の薬物動態パラメータ
（JADF 試験）

Treat-ment	n	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (nM·h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM·h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
1 mg (fasted)	8	26.8 ± 5.6 26.2	1.1 ± 0.2 1.1	6.0 ± 1.9 5.7	171 ± 36.7 167	178 ± 37.0 174	16.1 ± 5.5 15.5	132 ± 37.7 128
2 mg (fasted)	9	57.9 ± 21.9 54.5	1.4 ± 0.7 1.3	7.2 ± 2.2 6.9	342 ± 98.5 331	350 ± 98.8 339	16.3 ± 3.73 15.9	164 ± 44.3 158
5 mg (fasted)	8	140 ± 39.9 135	1.4 ± 0.4 0.3	8.4 ± 1.3 8.3	952 ± 168 937	966 ± 167 951	14.4 ± 3.22 14.2	174 ± 40.4 170
10 mg (fasted)	16	269 ± 71.1 260	1.6 ± 0.9 1.4	7.2 ± 1.2 7.1	1710 ± 386 1670	1730 ± 397 1690	16.4 ± 4.01 15.9	166 ± 34.5 163
5 mg (fed)	7	122 ± 27 120	2.9 ± 0.7 2.8	7.2 ± 0.8 7.2	925 ± 296 888	940 ± 299 903	18.8 ± 5.19 18.1	192 ± 45.7 187
P-values from a 2-Factor ANOVA of log-transformed data (fasting doses) [a]								
Subject		0.001	0.899	0.317	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.254
Treatment		0.618	0.558	0.100	<0.0001	0.001	0.001	0.371

Note(s): Values are mean ± standard deviation and geometric mean. ANOVA = analysis of variance.

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

（JADF CSR Panel 11.4.）

2.7.6.2.4.2.3.2 Baricitinib の薬物動態に及ぼす食事の影響

空腹時又は高脂肪・高カロリー標準食摂取後における baricitinib 単回投与後の血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移を図 2.7.6.2.4-2 及び図 2.7.6.2.4-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-4 及び表 2.7.6.2.4-5 に示す。

なお、本試験では、食後投与群の患者の食事タイミングに逸脱があった。すなわち、食事の影響評価期（コホート 3、Treatment F）の被験者に対して、治験実施計画書で規定された食事時間から 10 分を超えて遅く食事が提供され、さらに食事摂取時間も規定した 25 分以内ではなく、60 分かかった。そのため、食後投与では食事の影響評価を 2 度行った。

1 度目の評価結果を示す。Baricitinib 5 mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、T_{max}（平均値）は 1.4 時間から 3.0 時間に遅延した。また、C_{max}（幾何平均値）は、空腹時投与後と比べて約 10%、AUC（幾何平均値）は約 4%低下した。本試験で空腹時投与後と食後投与後での AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であり、生物学的同等性の基準に合致した。

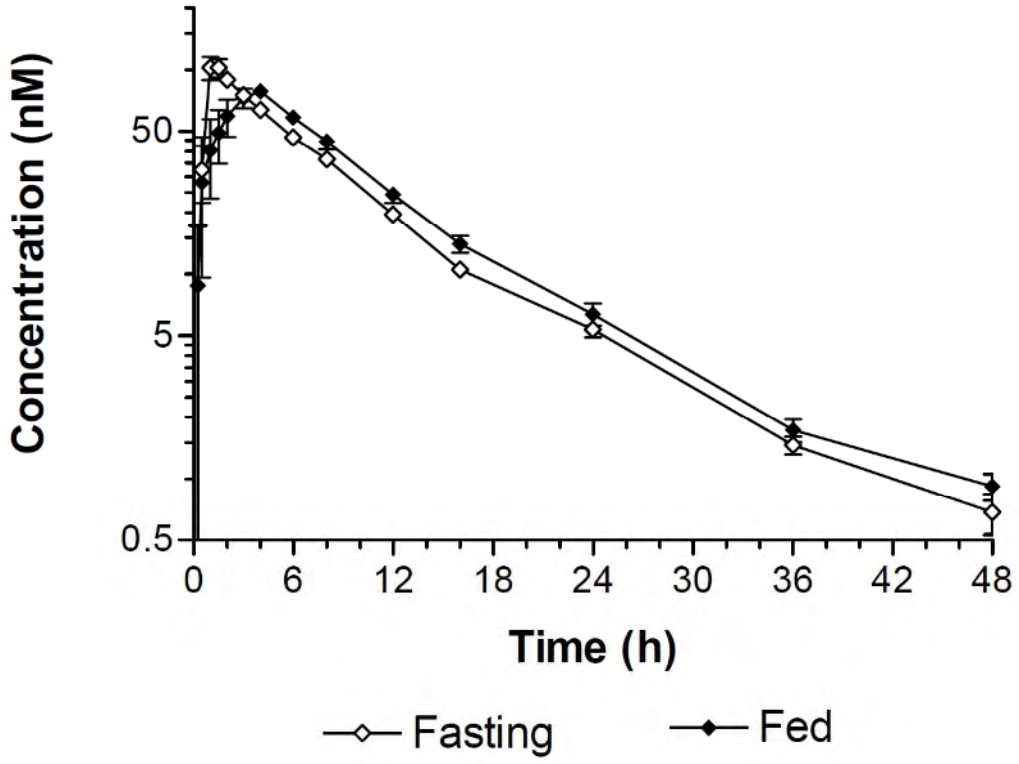


図 2.7.6.2.4-2. 空腹時又は高脂肪・高カロリー標準食摂取後における baricitinib 5 mg 単回投与後の血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移（1 度目の評価）（JADF 試験）

（JADF CSR Plot 11.6.）

表 2.7.6.2.4-4. 空腹時又は高脂肪・高カロリー標準食摂取後における
baricitinib 5 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（1 度目の評価）（JADF 試験）

Treat-ment	n	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (nM·h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM·h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Fasted	10	120 ± 38.0 114	1.4 ± 0.41 1.3	7.2 ± 1.3 7.1	754 ± 136 744	765 ± 135 755	18.0 ± 2.73 17.8	190 ± 53.0 183
Fed	10	106 ± 30.7 102	3.0 ± 1.6 2.5	7.3 ± 1.4 7.2	796 ± 148 785	807 ± 150 795	17.2 ± 2.85 16.9	181 ± 41.7 176
P-Values from a crossover ANOVA of log-transformed data								
Sequence		0.658	0.039	0.923	0.190	0.190	0.190	0.443
Period		0.066	0.078	0.965	0.565	0.569	0.569	0.754
Treatment		0.412	0.011	0.868	0.252	0.264	0.264	0.672
Geometric mean relative bioavailability and 90% confidence intervals (reference = fasted)								
		89.6% 71.4-112%	--	--	105% 97.3-114%	105% 97.2-114%	--	--

Note(s): Values are mean ± standard deviation and geometric mean. ANOVA = analysis of variance.
（JADF CSR Panel 11.5.）

2 度目の評価を示す。Baricitinib 5 mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時投与後と比べて T_{max}（平均値）は 2.6 時間延長し、C_{max}（幾何平均値）は約 28%低下した。食後投与後で認められた Cmax の低下が薬力学（baricinib による STAT3 リン酸化阻害）へ及ぼす影響は、薬物動態／薬力学の関連性に基づくと、わずかであると考えられた。空腹時投与後と食後投与後での AUC の幾何平均値の比は 99.7%であり、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）に含まれた。

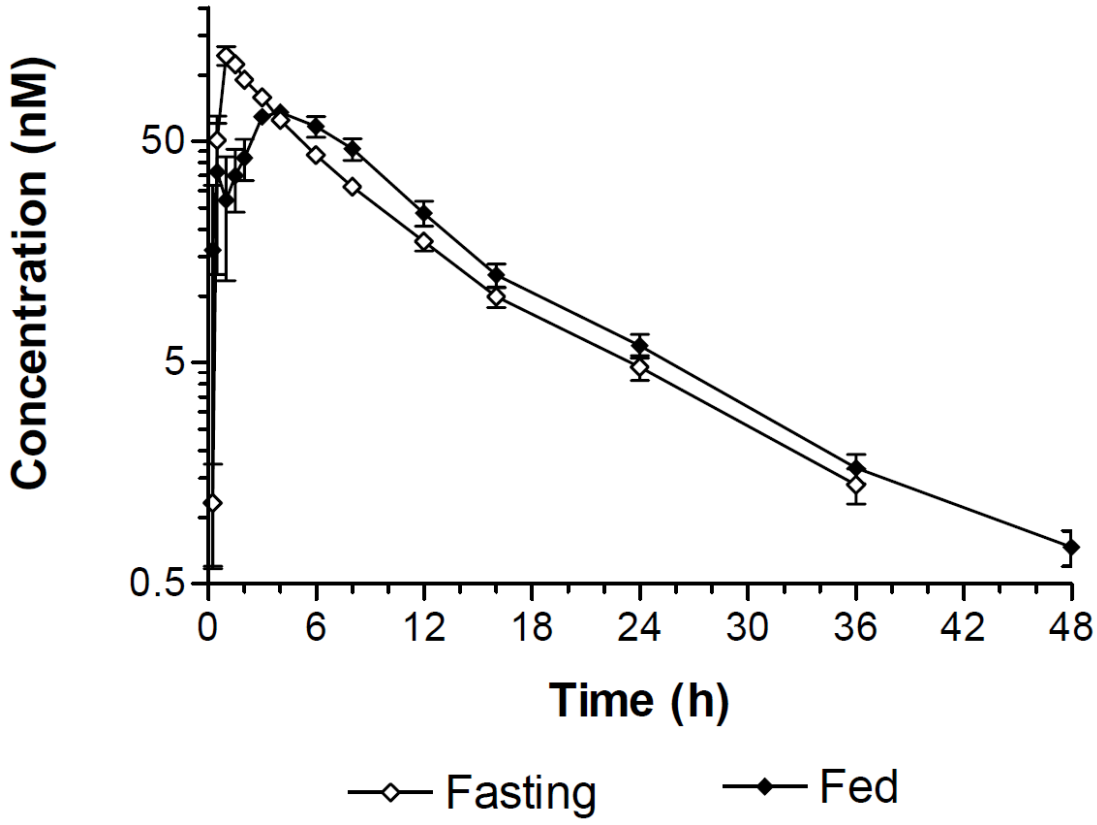


図 2.7.6.2.4-3. 空腹時又は高脂肪・高カロリー標準食摂取後における
baricitinib 5 mg 単回投与後の血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移
（2 度目の評価）（JADF 試験）

（JADF CSR Plot 11.9.）

表 2.7.6.2.4-5. 空腹時又は高脂肪・高カロリー標準食摂取後における baricitinib 5 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（2 度目の評価）（JADF 試験）

Treat-ment	n	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (nM·h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM·h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Fasted	12	131 ± 31.3 127	1.1 ± 0.4 1.0	7.0 ± 1.4 6.9	738 ± 179 718	751 ± 184 730	18.9 ± 4.66 18.4	186 ± 35.6 183
Fed	11	99.0 ± 50.8 90.3	3.7 ± 1.9 2.9	7.1 ± 1.4 7.0	734 ± 182 713	743 ± 185 722	19.2 ± 5.02 18.6	192 ± 43.8 187
P-values from a crossover ANOVA of log-transformed data [a]								
Sequence		0.634	0.853	0.416	0.364	0.356	0.356	0.034
Period		0.475	0.818	0.817	0.210	0.158	0.158	0.525
Treatment		0.024	0.0006	0.976	0.934	0.860	0.860	0.937
Geometric mean relative bioavailability and 90% confidence intervals (reference = fasted) [a]								
		71.6% 57.2-89.7%	- -	- -	100% 97.1-103%	99.7% 96.4-103%	- -	- -

Note(s): Values are mean ± standard deviation and geometric mean. ANOVA = analysis of variance.
[a] Statistical analysis was based on the 11 subjects who completed the study through both periods.
（JADF CSR Panel 11.6.）

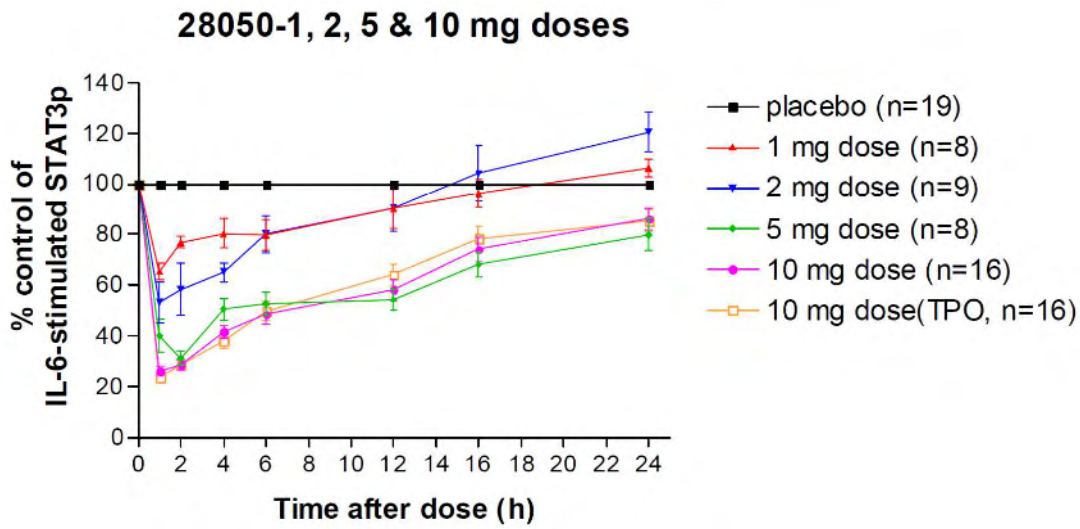
2.7.6.2.4.2.4 薬力学的特性

Baricitinib を単回投与したときの pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合の推移を図 2.7.6.2.4-4 に示す。また、血漿中 baricitinib 濃度と IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化の阻害割合（%）の相関を図 2.7.6.2.4-5 に示す。

空腹時に baricitinib を単回経口投与したとき、採取した全血中におけるサイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化の阻害が用量依存的及び時間依存的に認められた。いずれの投与量でも、治験薬投与 1～2 時間後で STAT3 リン酸化の阻害が最大となり、C_{max} への到達時間と一致していた。STAT3 リン酸化の最大阻害割合は、最小投与量（1 mg）での約 40%から最大投与量（10 mg）での約 70%～80%の範囲であった。

pSTAT3 値は、すべてのコホートで治験薬投与 16～24 時間後までにプラセボ対照群のレベルまでとなった。刺激因子であるサイトカインが、IL-6 又はトロンボポエチンのいずれの場合でも、同程度の阻害割合が認められた。STAT3 リン酸化の阻害割合の範囲は、空腹時投与の被験者と食後投与の被験者で同程度であったが、阻害が最大となるまでの時間は食後投与の被験者でわずかに遅く（治験薬投与 3～4 時間後）、吸収の遅延と一致していた。

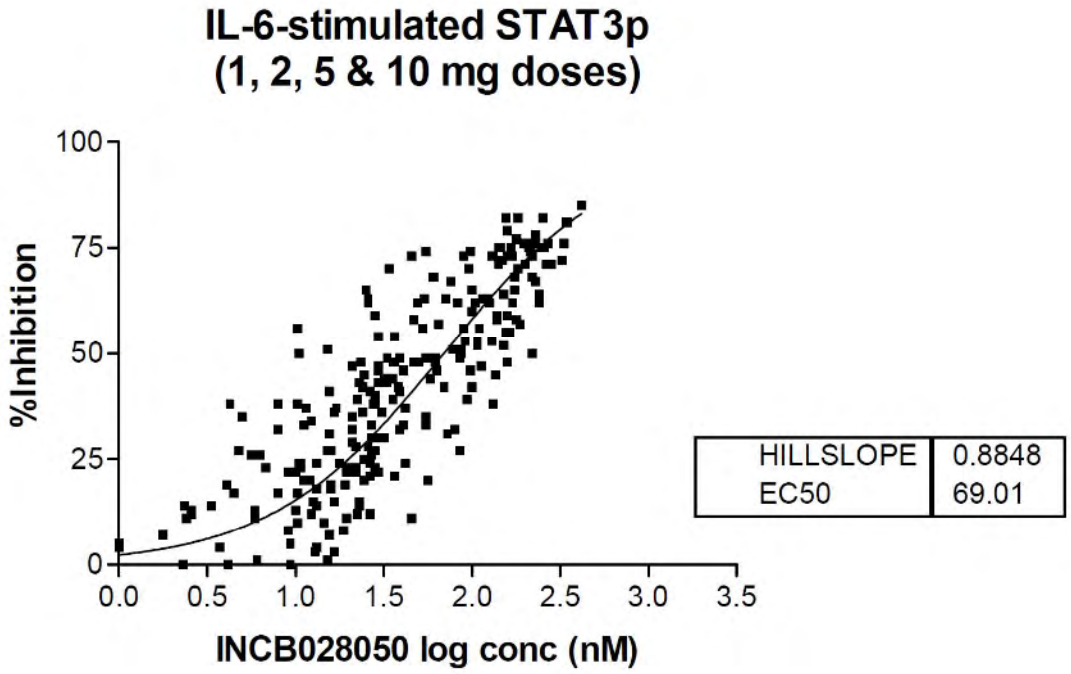
すべての被験者の薬物動態／薬力学の関連性を検討した結果、baricitinib がサイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化を阻害することが示された。50%阻害濃度（IC_{50}）は約 70 nM であり、in vitro の結果から予測した IC_{50}（100 nM）と同様であった。



Note: 28050 = Baricitinib

図 2.7.6.2.4-4. Baricitinib 単回投与後の IL-6 及びトロンボポエチン刺激性 pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合（平均値 ± 標準誤差）の推移（JADF 試験）

（JADF CSR Plot 11.12.）



Note: INCB028050 = Baricitinib

図 2.7.6.2.4-5. 血漿中 baricitinib 濃度と IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化の阻害割合（%）の相関（JADF 試験）

（JADF CSR Plot 11.14.）

2.7.6.2.4.2.5 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.4.2.5.1 有害事象

用量漸増期中に発現し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それぞれ表 2.7.6.2.4-6 及び表 2.7.6.2.4-7 に示す。

用量漸増期では、有害事象の発現割合は 63.0%（17/27 例）であった。投与ごとの内訳は、プラセボ投与では 29.2%（7/24 例）、baricitinib 1 mg 投与では 25.0%（2/8 例）、2 mg 投与では 33.3%（3/9 例）、5 mg 空腹時投与では 12.5%（1/8 例）、5 mg 食後投与では 42.9%（3/7 例）、10 mg 投与では 31.3%（5/16 例）であった。用量漸増に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。有害事象の発現割合は、プラセボ投与と baricitinib 投与で同程度であった。用量漸増期中に各投与の baricitinib 投与で複数の被験者に認められた有害事象はなかった。

用量漸増期では、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 7.4%（2/27 例）であった。発現した有害事象は傾眠（プラセボ投与 1 例及び baricitinib 5 mg 食後投与 1 例）であり、いずれも転帰は回復であった。

食事の影響評価期中に発現し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それぞれ表 2.7.6.2.4-8 及び表 2.7.6.2.4-9 に示す。

食事の影響評価期では、有害事象の発現割合は 23.1%（6/26 例）であった。空腹時投与では、便秘、上気道感染、クラミジア性尿道炎、頭痛及び接触性皮膚炎が各 1 例に、食後投与では食欲減退が 1 例に認められた。

食事の影響評価期中、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 11.5%（3/26 例）であった。空腹時投与では、便秘及び頭痛が各 1 例に、食後投与では食欲減退が 1 例に認められた。

本試験期間中に発現した有害事象のうち、重症度が中等度の有害事象は、baricitinib 5 mg 食後投与の 1 例で認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。本試験期間中に発現したその他の有害事象の重症度はすべて軽度であった。

表 2.7.6.2.4-6. 有害事象の発現例数及び割合

（用量漸増期：JADF 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=27)	Baricitinib dose					
		Placebo (N=24)	1 mg (N=8)	2 mg (N=9)	5 mg (N=8)	5 mg fed (N=7)	10 mg (N=16)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	17 (63.0)	7 (29.2)	2 (25.0)	3 (33.3)	1 (12.5)	3 (42.9)	5 (31.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
CONSTIPATION（便秘）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
NAUSEA（悪心）	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	4 (14.8)	3 (12.5)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CATHETER SITE HAEMORRHAGE（カテーテル留置部位出血）	2 (7.4)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INFUSION SITE EXTRAVASATION（注入部位血管外漏出）	1 (3.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OEDEMA PERIPHERAL（末梢性浮腫）	1 (3.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VESSEL PUNCTURE SITE PAIN（血管穿刺部位疼痛）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (12.5)
ORAL HERPES（口腔ヘルペス）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
TONSILLITIS（扁桃炎）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
URETHRITIS（尿道炎）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）	4 (14.8)	1 (4.2)	1 (12.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
ARTHROPOD BITE（節足動物咬傷）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ARTHROPOD STING（節足動物刺傷）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
EAR ABRASION（耳擦過傷）	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=27)	Baricitinib dose					
		Placebo (N=24)	1 mg (N=8)	2 mg (N=9)	5 mg (N=8)	5 mg fed (N=7)	10 mg (N=16)
EXCORIATION（擦過傷）	1 (3.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	3 (11.1)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (14.3)	0 (0.0)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
BLOOD PRESSURE SYSTOLIC DECREASED（収縮期血圧低下）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ELECTROCARDIOGRAM PR PROLONGATION（心電図 PR 延長）	1 (3.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
BACK PAIN（背部痛）	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	3 (11.1)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (14.3)	0 (0.0)
DIZZINESS POSTURAL（体位性めまい）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
SOMNOLENCE（傾眠）	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	3 (11.1)	1 (4.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
BLISTER（水疱）	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
DERMATITIS CONTACT（接触性皮膚炎）	2 (7.4)	1 (4.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 11.0

Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.

Note 2: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.

（JADF CSR Table 14.3.1.2a.）

表 2.7.6.2.4-7. 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

（用量漸増期：JADF 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=27)	Baricitinib dose					
		Placebo (N=24)	1 mg (N=8)	2 mg (N=9)	5 mg (N=8)	5 mg fed (N=7)	10 mg (N=16)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
SOMNOLENCE（傾眠）	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

MedDRA Version 11.0
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: An adverse event with a definite, probable, or possible causality is defined as treatment related.
Note 3: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADF CSR Table 14.3.1.4a.）

表 2.7.6.2.4-8. 有害事象の発現例数及び割合
（食事の影響評価期：JADF 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=26)	Baricitinib dose	
		5 mg fed (N=23)	5 mg fasted (N=24)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	6 (23.1)	1 (4.3)	5 (20.8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
CONSTIPATION（便秘）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (8.3)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
URETHRITIS CHLAMYDIAL（クラミジア性尿道炎）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	1 (3.8)	1 (4.3)	0 (0.0)
DECREASED APPETITE（食欲減退）	1 (3.8)	1 (4.3)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
HEADACHE（頭痛）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
DERMATITIS CONTACT（接触性皮膚炎）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)

MedDRA Version 11.0
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADF CSR Table 14.3.1.2b.）

表 2.7.6.2.4-9. 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
（食事の影響評価期：JADF 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=26)	Baricitinib dose	
		5 mg fed (N=23)	5 mg fasted (N=24)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	3 (11.5)	1 (4.3)	2 (8.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
CONSTIPATION（便秘）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	1 (3.8)	1 (4.3)	0 (0.0)
DECREASED APPETITE（食欲減退）	1 (3.8)	1 (4.3)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)
HEADACHE（頭痛）	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)

MedDRA Version 11.0
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: An adverse event with a definite, probable, or possible causality is defined as treatment related.
Note 3: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADF CSR Table 14.3.1.4b.）

2.7.6.2.4.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.4.2.5.3 その他の重要な有害事象

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の異常に関連した有害事象として、心電図 PR 延長（プラセボ投与後、軽度、因果関係は関連なし）が 1 例（コホート 2）に、収縮期血圧低下（Baricitinib 5 mg 投与後、軽度、因果関係はおそらく関連なし）及び体位性めまい（Baricitinib 5 mg 投与後、軽度、因果関係はおそらく関連なし）が 1 例（コホート 1）に、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ Baricitinib 5 mg 食後投与後、中等度、因果関係は関連なし）が 1 例（コホート 2）に発現した。

2.7.6.2.4.2.5.4 臨床検査値

治験薬投与後に減少が認められた好中球絶対数（第 2.7.6.2.4.2.5.4.1 項）及び白血球数（第 2.7.6.2.4.2.5.4.2 項）を除くその他の臨床検査項目では、平均値及び中央値共に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.5.4.1 好中球絶対数

Baricitinib を投与したすべてのコホートで、治験薬投与後の好中球絶対数の平均値が減少した。好中球絶対数の平均値は治験薬投与約 8 時間後に最も減少し、治験薬投与 16～24 時間後までに投与前値に回復した（図 2.7.6.2.4-6、コホート 1 及び 2 のみ）。好中球絶対数の平均値は、いずれの baricitinib 投与でも減少したが、baricitinib 10 mg 投与で最も減少した。コホート 3 では、Day 1 の治験薬投与後の好中球絶対数のベースラインからの減少率は、治験薬投与 4 時間後では baricitinib 5 mg 食後投与と比べて baricitinib 5 mg 空腹時投与で大きく（空腹時投与：−22.06%、食後投与：−6.10%）、投与 8 時間後では同程度であった（空腹時投与：−28.05%、食後投与：−21.23%）。Day 8 の治験薬投与 4 時間後の好中球絶対数のベースラインからの減少率も Day 1 と同様であった（空腹時投与：−21.76%、食後投与：−6.59%）。食後投与及び空腹時投与のいずれも、治験薬投与 12～24 時間後までに好中球絶対数は基準値に回復した。

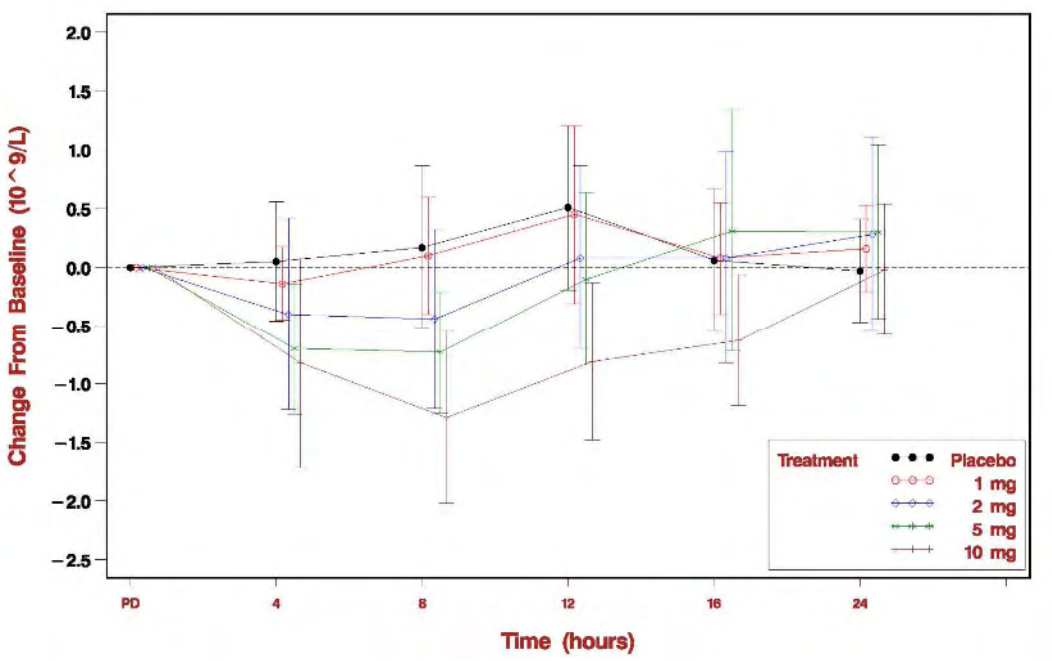


図 2.7.6.2.4-6. 好中球絶対数のベースラインからの平均変化量（10^9/L）
（コホート 1 及び 2）（JADF 試験）

（JADF CSR Plot 12.1.）

2.7.6.2.4.2.5.4.2 白血球数

Baricitinib を投与したすべてのコホートで、白血球数の平均値が減少した。白血球数の平均値は治験薬投与約 4～8 時間後に最も減少し、投与 16 時間後までに投与前値に回復した（図 2.7.6.2.4-7、コホート 1 及び 2 のみ）。白血球数の平均値は、いずれの baricitinib 投与でも減少したが、baricitinib 10 mg 投与で最も減少した。コホート 3 では、Day 1 の治験薬投与後の白血球数のベースラインからの減少率は、治験薬投与 4 時間後では baricitinib 5 mg 食後投与と比べて baricitinib 5 mg 空腹時投与で大きく（空腹時投与：−16.02%、食後投与：0.66%）、治験薬投与 8 時間後では同程度であった（空腹時投与：−9.31%、食後投与：−5.39%）。Day 8 の治験薬投与 4 時間後の白血球数のベースラインからの減少率も Day 1 と同様であった（空腹時投与：−14.94%、食後投与：−2.00%）。食後投与及び空腹時投与のいずれも、治験薬投与 12～16 時間後までに白血球数は基準値に回復した。

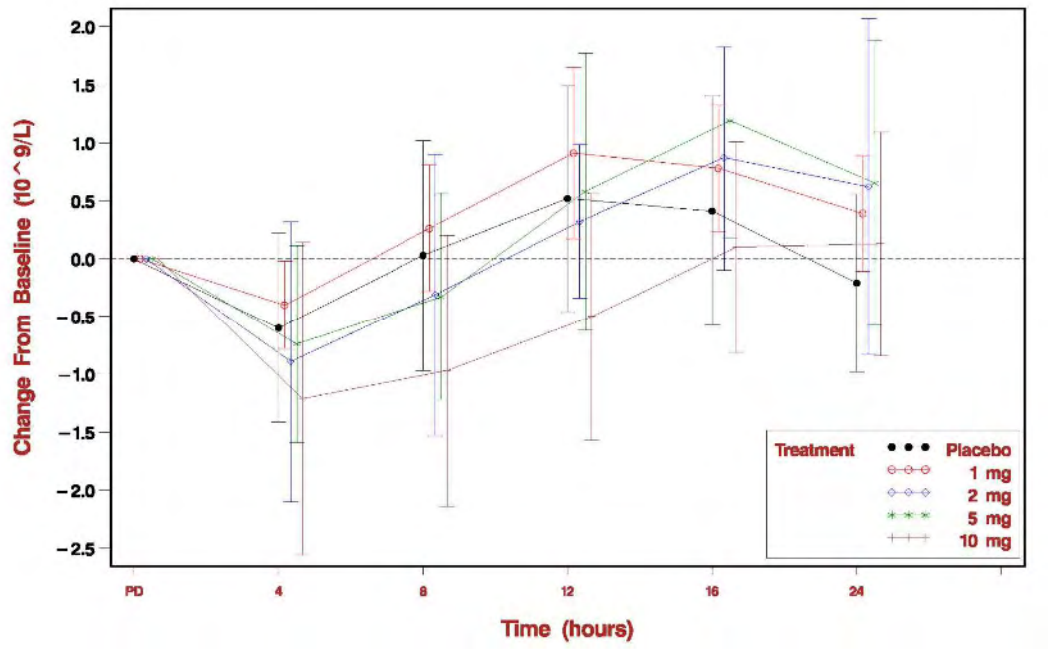


図 2.7.6.2.4-7. 白血球数のベースラインからの平均変化量（10^9/L）
（コホート 1 及び 2）（JADF 試験）

（JADF CSR Plot 12.2.）

2.7.6.2.4.2.5.4.3 網状赤血球絶対数

試験期間中、網状赤血球絶対数の平均値及び中央値共に臨床的に意味のある変化は認められなかった（コホート 1 及び 2：表 2.7.6.2.4-10、コホート 3：表 2.7.6.2.4-11）。

表 2.7.6.2.4-10. 網状赤血球絶対数の平均値（10^9/L）及びベースラインからの変化率（%）（コホート 1 及び 2）（JADF 試験）

Time Point	Placebo	1 mg	2 mg	5 mg	5 mg fed	10 mg
Baseline	79.193	79.193	79.193	79.193	79.193	79.193
Day 2, P1, 24 h PD	88.743 (4.07%)	81.05 (3.04%)	75.833 (9.60%)	---	---	---
Day 3, P1, 48 h PD	74.686 (-12.37%)	79.863 (1.17%)	66.756 (-3.61%)	---	---	---
Day 14, P1	60.743 (-28.25%)	68.663 (-9.79%)	70.822 (3.73%)	---	---	---
Day 15, P2, predose	78.725 (11.53%)	---	---	73.738 (-11.29%)	---	74.663 (3.80%)
Day 16, P2, 24 h PD	77.475 (9.18%)	---	---	76.725 (-8.28%)	---	71.888 (-0.95%)
Day 17, P2, 48 h PD	85.5 (20.89%)	---	---	75.35 (-10.62%)	---	71.088 (-1.69%)
Day 28, P2	85.938 (20.08%)	---	---	71.314 (-13.99%)	---	81.314 (11.39%)
Day 29, P3, predose	87.5 (20.88%)	---	---	---	94.657 (35.19%)	74.929 (-8.61%)
Day 30, P3, 24 h PD	92.2 (18.68%)	---	---	---	93.257 (29.84%)	87.45 (4.70%)
Day 31, P3, 48 h PD	86.244 (11.63%)	---	---	---	87.214 (23.69%)	81.713 (-1.83%)
Day 43 ± 3 FU	82.244 (5.75%)	---	---	---	84.371 (21.51%)	76.375 (-6.95%)

Note(s): P1, P2, and P3 = Period 1, 2, and 3, respectively; PD = postdose; FU = follow-up.

（JADF CSR Panel 12.3.）

表 2.7.6.2.4-11. 網状赤血球絶対数の平均値（10^9/L）及びベースラインからの変化率（%）（コホート 3）（JADF 試験）

Time Point	5 mg fed	5 mg fasted
Baseline	75.05	75.05
Day 2, P1, 24 h PD	73.133 (3.53%)	83.558 (4.39%)
Day 3, P1, 48 h PD	71.567 (2.00%)	81.525 (2.91%)
Day 7, P1	73.391 (6.10%)	81.682 (2.37%)
Day 8, P2, predose	87.18 (7.05%)	78.209 (12.84%)
Day 9, P2, 24 h PD	84.755 (7.80%)	80.183 (15.97%)
Day 10, P2, 48 h PD	82.082 (4.23%)	75.842 (9.03%)
Day 22 ± 3 FU	93.891 (20.99%)	83.342 (21.12%)

Note(s): P1 and P2, = Period 1 and 2, respectively; PD = postdose; FU = follow-up.

（JADF CSR Panel 12.4.）

2.7.6.2.4.2.5.5 バイタルサイン

バイタルサインの平均値に、臨床的に意味のある変化はなく、投与量を増加しても、バイタルサインの平均値に意味のある差は認められなかった。

食事の影響評価期の空腹時投与と食後投与の間にも意味のある差は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.5.6 心電図

用量漸増期の心電図パラメータの平均値に、臨床的に意味のある変化はなく、投与量を増加しても、心電図パラメータの平均値に意味のある差は認められなかった。

食事の影響評価期の心電図パラメータの平均値に、臨床的に意味のある変化はなく、baricitinib 5 mg の空腹時投与及び食後投与の間に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 結論

- 本試験で投与された baricitinib の忍容性は概して良好であった。投与量増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。有害事象の発現割合は、プラセボ投与と baricitinib 投与で同程度であった。用量漸増期及び食事の影響評価期のいずれでも、すべての baricitinib 投与で好中球絶対数の平均値が減少し（投与約 8 時間後に最も減少）、治験薬投与 16～24 時間後までに投与前値に回復した。その他の臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図の結果に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床試験で、baricitinib の更なる評価を行うことは安全と考えられる。
- Baricitinib を空腹時に単回経口投与したとき、baricitinib は速やかに吸収され、いずれの投与量でも概して治験薬投与後 2 時間以内に C_{max} に到達した。その後、血漿中 baricitinib 濃度は多相性に低下した。終末相での $t_{1/2}$（平均値）は 6.0～8.4 時間であった。Baricitinib のクリアランスは低く（14.4～16.4 L/h）、分布容積は中等度（132～174 L）であった。本試験の投与量範囲（1～10 mg）で、baricitinib の全身曝露量に投与量比例性が認められた。最大投与量（10 mg）を単回投与したときでも、baricitinib の非結合型 AUC 及び非結合型 C_{max} の平均値は、治験実施計画書に規定した薬物動態に関する用量漸増の中止基準（非結合型 AUC≥0.9 μM•h 及び非結合型 C_{max}≥0.205 μM）を満たさなかった。
- 高脂肪・高カロリー食摂取後に baricitinib を投与したとき、baricitinib の吸収はわずかに遅延したが、全身曝露量に臨床的に重要な、又は統計学的に有意な変化は認められなかった。したがって、baricitinib カプセルは食事に関係なく投与可能である。
- 本試験で認められた薬物動態／薬力学の関連性から、サイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化は baricitinib によって阻害されること、その IC_{50} は約 70 nM であることが確認された。これらの結果により、baricitinib は、健康成人被験者に単回投与したとき、薬理学活性を有することが示された。

2.7.6.2.5 I4V-MC-JADE 試験（INCB 28050-102 試験）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項）

2.7.6.2.5.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	健康成人に baricitinib 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
実施医療機関数及び実施国	1 施設（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： • 健康成人被験者にbaricitinibを単回及び反復経口投与したときの、安全性及び忍容性を評価する • Baricitinibの投与量を段階的に漸増して単回及び反復経口投与したときの、健康成人被験者の血漿中の薬物動態を評価する 副次目的： Baricitinib投与前後での以下に対する影響を評価することにより、薬力学的活性を予備的に検討する • 全血中のサイトカイン刺激性のSTAT3リン酸化（Phosphorylated signal transducers and activators of transcription 3：pSTAT3） • 網状赤血球絶対数及び好中球絶対数
試験デザイン	本試験は、単施設、無作為化、評価者及び被験者盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増、第 I 相試験であり、baricitinib を健康成人被験者に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。本試験では、コホート A、B、C 及び E、並びにコホート D 及び F の計 6 コホートで検討を行った。 **コホート A、B、C 及び E** 各コホート 12 例からなる 4 つのコホート（コホート A、B、C 及び E）のいずれかに被験者を組み入れた。Baricitinib は、2、5 もしくは 10 mg の 1 日 1 回又は 5 mg の 1 日 2 回、プラセボは、1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した。コホート A、B 及び C では、24 時間ごとに 1 日 1 回、10 日間治験薬を反復投与した。コホート E では、12 時間ごとに 1 日 2 回、10 日間治験薬を反復投与（Day 10 は午前中 1 回のみ投与）した。 **コホート D** 本コホートでは、コホート A、B、C 及び E で検討した投与量範囲で、安全性及び良好な忍容性が確認された最大投与量（10 mg）を用いて 28 日間の反復投与を行った。32 例を組み入れ、16 例に baricitinib 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間（コホート D1）、16 例に baricitinib 5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 28 日間（コホート D2）投与した。 **コホート F** 本コホートは、本試験ではじめに検討した投与量範囲での安全性及び忍容性、並びに 6 ヵ月の非臨床毒性データに基づき、より高用量の baricitinib 単回及び反復投与を探索的に検討するため追加した。単回投与時、及び反復投与時又は定常状態での薬物動態を同一被験者で評価するため、1 週間のウォッシュアウトを挟んで、それぞれ baricitinib 20 mg 又はプラセボの単回投与、及び 10 日間反復投与を行った。

	いずれのコホートでも、被験者は、治験薬の初回投与前の最大 28 日以内にスクリーニングを受けた。被験者は、初回投与前日（Day –1）の夕方に来院し、非絶食下でベースラインの検査を受けた。被験者は無作為割付後、Day −1 の一晩絶食した。コホート A、B、C 及び E では、被験者は Day 12 に退院した。コホート D では、被験者は Day 1～2 に退院後、Day 27 に再入院し、Day 28～29 に退院した。また、コホート F では、被験者は Day 3 に退院後、Day 7 に再入院し、Day 19 に退院した。 安全性及び忍容性は、各用量漸増時に評価した。薬物動態は、コホート A から C まで漸増するため、3 番目の投与量（10 mg 1 日 1 回投与）への増量前に、最初の投与量（2 mg 1 日 1 回投与）の薬物動態を評価した。コホート F では、20 mg の 10 日間反復投与を開始する前に、20 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。 最終投与から約 14 日後の追跡調査時又は試験中止時の評価終了後に、試験完了となった。
被験者数	計画：80～92 例 コホート A、B、C、E：各 12 例（baricitinib 9 例、プラセボ 3 例） コホート D：32 例（baricitinib 24 例、プラセボ 8 例） コホート F：12 例（baricitinib 9 例、プラセボ 3 例） 組み入れ：全コホート合計で 93 例 完了：79 例
主な選択基準	組み入れ時の年齢が 18～55 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18～30 kg/m^2 であり、スクリーニング時に臨床的に問題となる所見がない健康成人
治験薬の用量及び投与方法	治験薬として、1 mg カプセル（遊離塩基換算）、5 mg カプセル（遊離塩基換算）又はプラセボカプセルを投与した。 用法・用量は以下のとおりとした。 コホート A：baricitinib 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与 コホート B：baricitinib 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与 コホート C：baricitinib 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与 コホート E：baricitinib 5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間経口投与 コホート D1：baricitinib 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与 コホート D2：baricitinib 5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 28 日間経口投与 コホート F：baricitinib 20 mg 又はプラセボを単回投与、1 週間ウォッシュアウト後に、baricitinib 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復投与 午前に投与する場合、少なくとも 10 時間の絶食及び 1 時間の絶飲、午後に投与する場合、少なくとも 3 時間の絶食及び 1 時間の絶飲後に baricitinib が投与された。
投与期間	コホート A、B、C 及び E：10 日間（Day 1～10） コホート D（D1 及び D2）：28 日間（Day 1～28） コホート F：1 日（Day 1）及びその後 10 日間（Day 8～17）
評価項目	＜薬物動態＞ 主要薬物動態パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0–12}$）又は 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0–24}$）（定常状態）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λ_z）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）とした。副次的薬物動態パラメータは、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0–t}$）（単回投

	与）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）（単回投与）、最低血漿中濃度（C_{min}）、平均血漿中濃度（C_{av}）、48 時間までの尿中排泄量（A_{e48h}）及び腎クリアランス（CL_r）とした。 ＜生体試料分析＞ Baricitinib 濃度の測定のため、バリデーションされた高速液体クロマトグラフィー質量分析法（アッセイ範囲は血漿が 0.5～500 nM、尿が 0.025～25 μM）を用いて、血漿及び尿検体を分析した。 ＜薬力学＞ 薬力学は、全血中でのサイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化の阻害割合、末梢血中の網状赤血球絶対数及び好中球絶対数の変化割合によって評価した。全血中での STAT3 のリン酸化は、baricitinib を投与された被験者から採取した全血を用い、インターロイキン 6（interleukin-6：IL-6）又はトロンボポエチンで刺激したときの STAT3 のリン酸化を ex vivo 試験で評価した。 ＜安全性＞ 安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値（血液及び尿）、バイタルサイン及び心電図によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 回血漿検体を採取された被験者を薬物動態解析対象集団とした。 薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて算出した。対数変換した薬物動態パラメータは、一元配置分散分析（1-factor analysis of variance：ANOVA）を用いて、投与量間で比較した。用量に依存する薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）は、統計学的比較を行う前に、最小の共通投与量で標準化した。さらに、十分なデータが利用可能な場合、baricitinib の C_{max} 及び AUC の用量比例性を、パワーモデルを用いて統計学的に評価した。各コホートごとに、反復投与したときのトラフ時の血漿中濃度より定常状態に到達する時間を評価した。 ＜薬力学＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 回血漿検体を採取された被験者を薬物動態解析対象集団とした。 各コホートでプラセボを投与された被験者は、まとめて 1 つのプラセボ投与群とした。薬力学マーカー及びそのベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。薬力学マーカーとして STAT3 リン酸化の阻害割合を用いた探索的な薬物動態／薬力学の関連性を、単回投与試験（JADF 試験）及び反復投与試験（本試験）にて評価した。 ＜安全性＞ 無作為割付され治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団とした。 安全性データは、要約統計量（例：平均値及び発現頻度）を用いて、投与群間で比較した。コホート A、B、C 及び E は、5 つの投与群［プラセボ、baricitinib 2、5 及び 10 mg 1 日 1 回投与（QD）、並びに 5 mg 1 日 2 回投与（BID）投与群］、コホート D は、3 つの投与群（プラセボ、baricitinib 10 mg QD、及び 5 mg BID 投与群）、コホート F

	は、2 つの投与群（プラセボ及び baricitinib 20 mg QD 投与群）で評価した。 統計学的な投与群間の比較は実施しなかった。 なお、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）で判定した。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定義した。有害事象の重症度は、「Rheumatology Common Toxicity Criteria V 1.0.」に基づき判定した。このリストに記載がない有害事象の重症度は、4 段階（軽度、中等度、高度及び生命を脅かす程度）で判定した（分類の定義は第 2.7.6.2.4.4.1 項参照）。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳

コホート A、B、C 及び E、コホート D 並びにコホート F での被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.2.5-1、表 2.7.6.2.5-2 及び表 2.7.6.2.5-3 に示す。

コホート A、B、C 及び E には合計で 48 例が組み入れられ、そのうち 40 例（83.3%）が計画どおりに治験薬を投与され、すべての試験手順を完了した。試験を中止した被験者は 8 例（16.7%）であり、中止理由の内訳は同意撤回が 6 例（12.5%）、有害事象及び治験担当医師の判断が各 1 例（2.1%）であった。

コホート D には 32 例が組み入れられ、そのうち 28 例（87.5%）が計画どおりに治験薬を投与され、すべての試験手順を完了した。試験を中止した被験者は 4 例（12.5%）であり、中止理由の内訳は同意撤回及び有害事象が各 2 例（6.3%）であった。

コホート F には 13 例が組み入れられ、そのうち 11 例（84.6%）が計画どおりに治験薬を投与され、すべての試験手順を完了した。試験を中止した被験者は 2 例（15.4%）であり、中止理由の内訳は同意撤回及び有害事象が各 1 例（7.7%）であった。

表 2.7.6.2.5-1. 被験者の内訳（コホート A、B、C 及び E：JADE 試験）

Disposition	Placebo	2 mg QD	5 mg QD	10 mg QD	5 mg BID	Total
Enrolled	12 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	48 (100.0%)
Safety Evaluable	12 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	48 (100.0%)
Completed	9 (75.0%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)	7 (77.8%)	40 (83.3%)
Discontinued	3 (25.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	8 (16.7%)
Primary Reason for Discontinuation						
Adverse Event	---	---	---	---	1 (11.1%)	1 (2.1%)
Consent Withdrawn	3 (25.0%)	---	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	6 (12.5%)
Other	---	1 (11.1%)	---	---	---	1 (2.1%)

Note(s): QD = once daily; BID = twice daily.
（JADE CSR Panel 10.1.）

表 2.7.6.2.5-2. 被験者の内訳（コホート D：JADE 試験）

Disposition	Placebo	10 mg QD	5 mg BID	Total
Enrolled	8 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	32 (100.0%)
Safety Evaluable	8 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	32 (100.0%)
Completed	7 (87.5%)	9 (75.0%)	12 (100.0%)	28 (87.5%)
Discontinued	1 (12.5%)	3 (25.0%)	---	4 (12.5%)
Primary Reason for Discontinuation				
Adverse Event	---	2 (16.7%)	---	2 (6.3%)
Consent Withdrawn	1 (12.5%)	1 (8.3%)	---	2 (6.3%)

Note(s): QD = once daily; BID = twice daily.

（JADE CSR Panel 10.2.）

表 2.7.6.2.5-3. 被験者の内訳（コホート F：JADE 試験）

Disposition	Placebo	20 mg QD	Total
Enrolled	3 (100.0%)	10 (100.0%)	13 (100.0%)
Safety Evaluable	3 (100.0%)	10 (100.0%)	13 (100.0%)
Completed	3 (100.0%)	8 (80.0%)	11 (84.6%)
Discontinued	---	2 (20.0%)	2 (15.4%)
Primary Reason for Discontinuation			
Adverse Event	---	1 (10.0%)	1 (7.7%)
Consent Withdrawn	---	1 (10.0%)	1 (7.7%)

Note(s): QD = once daily.

（JADE CSR Panel 10.3.）

2.7.6.2.5.2.2 被験者背景

コホート A、B、C 及び E、コホート D 並びにコホート F の被験者背景をそれぞれ表 2.7.6.2.5-4、表 2.7.6.2.5-5 及び表 2.7.6.2.5-6 に示す。

コホート A、B、C 及び E、コホート D、並びにコホート F には、それぞれ年齢が 18～54 歳の 48 例（男性 30 例、女性 18 例）、19～55 歳の 32 例（男性 21 例、女性 11 例）、並びに 19～52 歳の 13 例（男性 10 例、女性 3 例）の健康被験者が組み入れられた。

表 2.7.6.2.5-4. 被験者背景（コホート A、B、C 及び E：JADE 試験）

Variable/Category	Total N=48	Placebo N=12	2 mg QD N=9	5 mg QD N=9	10 mg QD N=9	5 mg BID N=9
Sex						
Male	30 (62.5%)	4 (33.3%)	9 (100.0%)	3 (33.3%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)
Female	18 (37.5%)	8 (66.7%)	0 (0.0%)	6 (66.7%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
Race						
White	35 (72.9%)	7 (58.3%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)
Black/African American	11 (22.9%)	3 (25.0%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
Other	2 (4.2%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity						
Hispanic	2 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
Not Hispanic	46 (95.8%)	12 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (88.9%)
Age (years)						
Mean	30.2	29.3	27.1	31.2	30.0	33.8
SD	9.97	11.71	6.90	12.36	5.94	11.53
Range	18 - 54	18 - 54	19 - 41	20 - 50	22 - 38	22 - 52
Screening Height (cm)						
Mean	172.95	168.36	179.91	168.5	178.58	170.93
SD	9.449	10.813	5.972	5.322	10.364	6.611
Range	154.8 – 188.2	154.8 – 186.2	168.2 – 187.0	162.0 – 175.6	155.4 – 188.2	158.0 – 179.7
Screening Weight (kg)						
Mean	77.65	74.32	82.62	71.78	84.68	75.98
SD	12.494	12.483	10.213	11.177	13.692	12.005
Range	56.4 – 106.6	56.4 – 96.4	65.9 – 94.3	58.4 – 91.2	62.9 – 106.6	59.9 – 99.5
BMI (kg/m^2)						
Mean	25.89	26.2	25.48	25.27	26.44	25.94
SD	3.105	3.572	2.510	3.571	2.893	3.247
Range	20.6 – 32.0	21.8 – 32.0	20.6 – 29.1	20.6 – 29.7	21.4 – 30.5	21.7 – 31.4

Note(s): QD = once daily; BID = twice daily; BMI = body mass index; SD = standard deviation.
（JADE CSR Panel 11.1.）

表 2.7.6.2.5-5. 被験者背景（コホート D：JADE 試験）

Variable/Category	Total N=32	Placebo N=8	10 mg QD N=12	5 mg BID N=12
Sex				
Male	21 (65.6%)	6 (75.0%)	7 (58.3%)	8 (66.7%)
Female	11 (34.4%)	2 (25.0%)	5 (41.7%)	4 (33.3%)
Race				
White	26 (81.3%)	8 (100.0%)	11 (91.7%)	7 (58.3%)
Black/African American	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)
Other	3 (9.4%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)
Ethnicity				
Hispanic	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)
Not Hispanic	29 (90.6%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)	3 (75.0%)
Age (years)				
Mean	32.3	32.5	29.0	35.5
SD	10.87	12.44	8.81	11.56
Range	19 - 55	19 - 55	20 - 47	19 - 54
Screening Height (cm)				
Mean	172.83	173.35	173.97	171.33
SD	8.737	7.602	10.142	8.452
Range	158.6 – 190.0	159.0 – 180.7	159.7 – 190.0	158.6 – 186.0
Screening Weight (kg)				
Mean	74.78	73.14	72.41	78.23
SD	12.869	11.339	13.114	13.850
Range	51.1 – 104.7	57.6 – 89.3	56.2 – 104.7	51.1 – 96.2
BMI (kg/m^2)				
Mean	24.96	24.30	23.89	26.47
SD	3.486	3.173	3.557	3.340
Range	18.2 – 31.6	20.1 – 28.5	18.2 – 31.6	20.3 – 31.6

Note(s): QD = once daily; BID = twice daily; BMI = body mass index; SD = standard deviation.
（JADE CSR Panel 11.2.）

表 2.7.6.2.5-6. 被験者背景（コホートF：JADE 試験）

Variable/Category	Total N=13	Placebo N=3	20 mg QD N=10
Sex			
Male	10 (76.9%)	3 (100.0%)	7 (70.0%)
Female	3 (23.1%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)
Race			
White	11 (84.6%)	2 (66.7%)	9 (90.0%)
Black/African American	1 (7.7%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
American Indian or Alaska Native	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Ethnicity			
Hispanic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not Hispanic	13 (100.0%)	3 (100.0%)	10 (100.0%)
Age (years)			
Mean	27.9	33.7	26.2
SD	10.67	16.26	8.87
Range	19 - 52	21 - 52	19 - 43
Screening Height (cm)			
Mean	175.54	178.37	174.69
SD	7.818	6.466	8.291
Range	162.9 – 192.4	171.0 – 183.1	162.9 – 192.4
Screening Weight (kg)			
Mean	78.71	88.30	75.83
SD	11.209	12.020	9.774
Range	65.0 – 97.5	74.7 – 97.5	65.0 – 91.7
BMI (kg/m^2)			
Mean	25.55	27.67	24.92
SD	3.329	2.150	3.437
Range	20.4 – 31.0	25.5 – 29.8	20.4 – 31.0

Note(s): QD = once daily; BMI = body mass index; SD = standard deviation.
（JADE CSR Panel 11.3.）

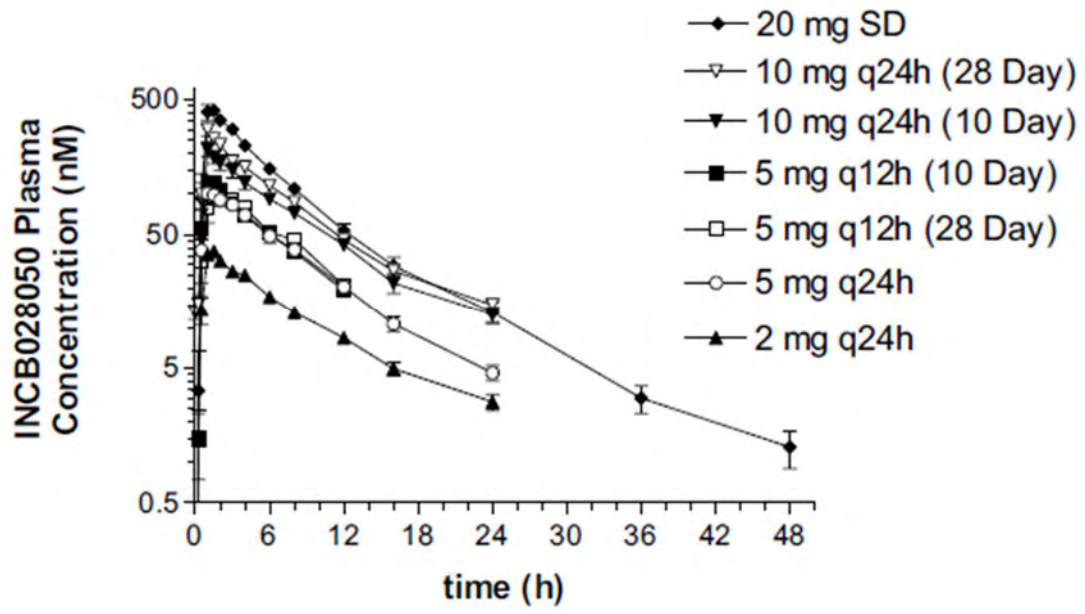
2.7.6.2.5.2.3 薬物動態

Baricitinib 初回投与後、トラフ時及び定常状態での血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.5-1 及び表 2.7.6.2.5-7、図 2.7.6.2.5-2 及び表 2.7.6.2.5-8、並びに図 2.7.6.2.5-3 及び表 2.7.6.2.5-9 に示す。また、被験者ごとの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ を図 2.7.6.2.5-4 及び図 2.7.6.2.5-5 に、定常状態における baricitinib の尿中排泄率及び腎クリアランスを表 2.7.6.2.5-10 に示す

空腹時に baricitinib を反復経口投与したとき、baricitinib は速やかに吸収され、いずれの投与量でも概して投与後 2 時間以内に C_{max} に到達した。その後、血漿中 baricitinib 濃度は多相性に低下し、最終投与後の $t_{1/2}$（平均値）は約 6～11 時間であった。定常状態では C_{max} 及び AUC 共に baricitinib 2～20 mg の投与量範囲で線形性が認められ、反復投与による蓄積は認められなかった。累積係数［初回投与時の投与間隔における血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau}$）に対する定常状態での $AUC_{0\text{-}tau}$ の割合］の最大範囲（平均値）は、1 日 1 回投与時で 113%、1 日 2 回投与時で 139%であった。定常状態での各コ

ホートの CL/F 及び Vd は、それぞれ 15.1～22.1 L/h 及び 143～249 L であった。投与 24 時間に、投与量の 62.0%～80.6%の baricitinib（未変化体）が尿中に排泄され、平均腎クリアランスは 10.8～13.3 L/hr であった。投与量の約 2/3 が baricitinib の未変化体として尿中に排泄され、健康成人では baricitinib は主に腎臓で排泄されることが示唆された。

最大投与量である 20 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での baricitinib の非結合型 C_{max} 及び非結合型 $AUC_{0–24}$（いずれも平均値）は、それぞれ 204 nM 及び 1224 nM•h であり、最も感受性の高い動物種（イヌ）の 28 日間の毒性試験で無毒性量の baricitinib を投与したときの曝露量の定常状態での baricitinib の非結合型 C_{max}（205 nM）と同程度、非結合型 $AUC_{0–24}$（900 nM•h）より高かった。また、健康成人被験者に 5 mg を 1 日 2 回 28 日間反復投与したときの、baricitinib の非結合型 $AUC_{0–24}$（平均値）も 908 nM•h であり、毒性試験で無毒性量の baricitinib を投与したときの曝露量をわずかに超えていた。しかしながら、すべての用法・用量での baricitinib の非結合型 C_{max} 及び $AUC_{0–24}$ は、生物学的に意味のある最小の免疫調節作用が認められる投与量で行ったイヌの 6 ヵ月間の毒性試験で無毒性量の baricitinib を投与したときの曝露量（定常状態でそれぞれ 0.414 μM 及び 2.16 μM•h）を下回っていた。



Note(s): INCB028050=Baricitinib; SD = single dose; q24h = every 24 hours; q12h = every 12 hours.

図 2.7.6.2.5-1. Baricitinib 初回投与後の血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 11.1.）

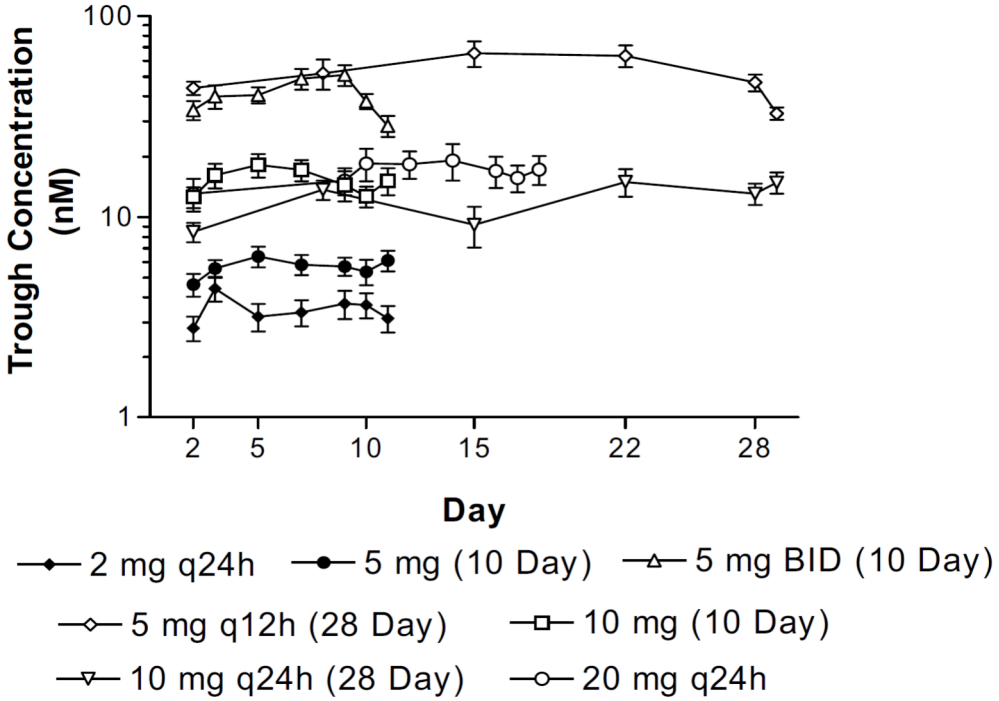
表 2.7.6.2.5-7. Baricitinib 初回投与後の薬物動態パラメータ（JADE 試験）

Regimen	n	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$C_{12/24h}$ (nM)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (nM·h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM·h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)
2 mg QD 10 Days	9	41.0±7.1 40.5	1.2±0.3 1.2	2.8±1.2 2.6	7.2±2.8 6.9	274±55.2 269	307±74.0 299	18.4±4.1 18.0	183±47.0 178
5 mg QD 10 Days	9	122±39.5 116	1.4±0.8 1.3	4.6±1.8 4.4	5.3±1.4 5.2	734±198 709	770±202 746	18.6±5.1 18.0	146±71.8 134
10 mg QD 10 Days	9	234±78.4 217	1.2±0.4 1.1	12.6±4.5 12.0	6.3±1.3 6.2	1410±358 1370	1530±369 1490	18.4±3.93 18.0	171±66.4 161
5 mg BID 10 Days	9	135±47.0 127	1.6±1.0 1.3	19.1±5.9 18.4	4.3±0.6 4.3	652±166 633	774±192 752	18.4±4.83 17.9	115±33.9 110
10 mg QD 28 Days	12	249±79.1 232	1.3±0.4 1.3	8.5±3.2 7.9	5.3±1.4 5.1	1430±308 1400	1500±308 1470	18.8±4.54 18.3	147±74.5 136
5 mg BID 28 Days	12	130±54.5 118	1.7±0.7 1.5	20.8±4.5 20.4	4.7±1.0 4.6	659±183 635	799±192 777	17.8±4.6 17.3	123±48.6 115
20 mg SD/QD	9	479±92.5 471	1.3±0.4 1.3	13.1±7.2 11.6	6.7±1.4 6.6	2500±522 2450	2510±530 2470	22.2±3.94 21.8	214±64.1 207
P-Values from a 1-Factor ANOVA of Log-Transformed Data (Factor = QD Dose) [a]									
Treatment		0.805	0.955		0.054	0.542	0.196	0.196	0.030

Note(s): ANOVA = analysis of variance; QD = once daily; SD = single dose; BID = twice daily. Values are mean ± standard deviation and geometric mean.

[a] Prior to statistical comparisons, dose-dependent parameters (C_{max} and AUC) were normalized to a common dose for QD dose regimens.

（JADE CSR Panel 11.4.）



Note(s): q24h = every 24 hours; q12h = every 12 hours; BID = twice daily.

図 2.7.6.2.5-2. トラフ時での血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 11.2.）

表 2.7.6.2.5-8. トラフ時での血漿中 baricitinib 濃度（nM）（JADE 試験）

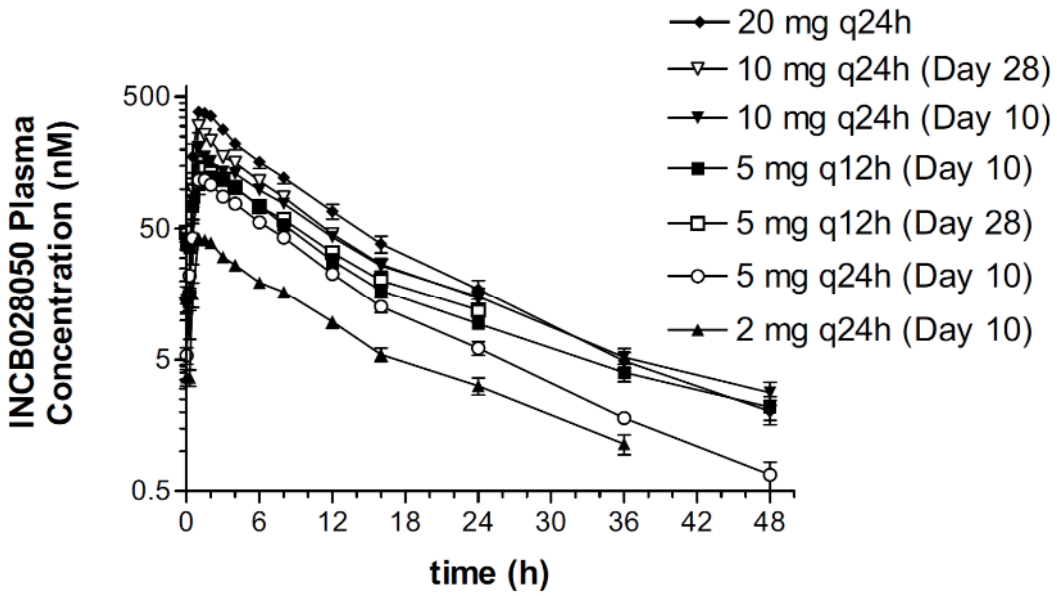
	Day 2	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 10		
Regimen	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**12 h**	**24 h**
2 mg QD 10 days	2.8±1.2 2.6	4.4±1.9 4.1	3.2±1.5 2.9	3.4±1.4 3.1	3.7±1.7 3.3	3.7±1.5 3.4		3.2±1.3 2.9
5 mg QD 10 days	4.6±1.8 4.4	5.6±1.7 5.3	6.4±2.3 6.0	5.8±2.0 5.5	5.7±1.8 5.4	5.4±2.2 4.9		6.1±2.1 5.8
10 mg QD 10 days	12.6±4.5 12.0	16.2±6.8 15.0	18.2±7.3 17.0	17.2±6.2 16.3	14.5±7.0 13.4	12.7±4.3 12.1		15.2±6.6 14.2
5 mg BID 10 days	34.1±11.2 32.3	39.9±15.9 35.9	40.5±11.0 39.2	48.9±16.3 46.8	51.0±17.1 48.3	37.7±9.3 36.6	28.5±9.7 26.7	

	Day 2	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28		
	0 h	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**12 h**	**24 h**
5 mg BID 28 days	43.9±11.6 42.6	52.0±30.8 45.5	65.4±33.1 59.1	63.5±27.4 58.4	46.8±15.5 44.8	5 mg BID 28 day	43.9±11.6 42.6
10 mg QD 28 days	8.5±3.2 7.9	13.7±5.3 12.7	9.2±6.7 6.2	15.0±7.4 11.8	13.1±5.1 12.3		8.5±3.2 7.9

	Day 9	Day 10	Day 12	Day 14	Day 16	Day 17	
	0 h	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**0 h**	**0 h**
20 mg QD 10 days	15.2±7.1 13.5	18.5±9.7 16.2	18.4±8.1 16.8	19.2±11.2 16.3	17. ±8.5 15.2	15.7±6.8 14.4	15.2±7.1 13.5

Note(s): QD = once daily; BID = twice daily. Values are mean ± standard deviation and geometric mean.

（JADE CSR Panel 11.5.）



Note(s): INCB028050=Baricitinib; q24h = every 24 hours; q12h = every 12 hours.

図 2.7.6.2.5-3. 定常状態での血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 11.3.）

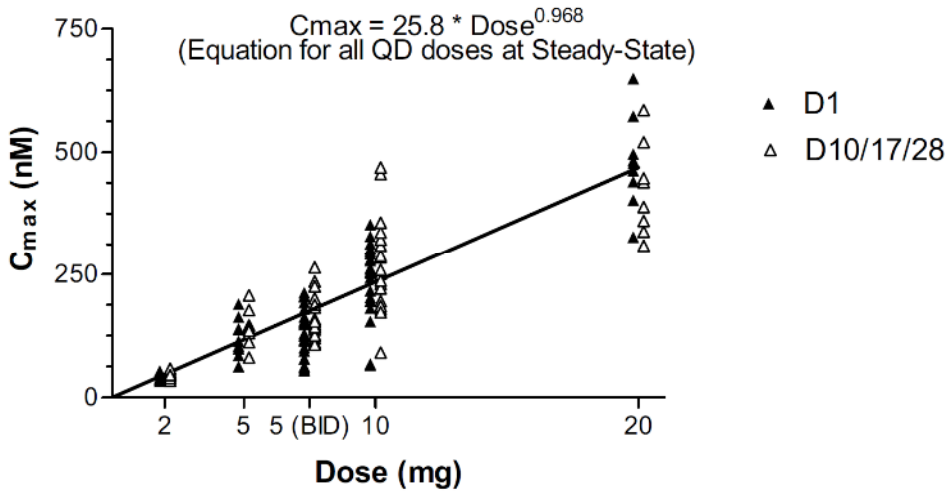
表 2.7.6.2.5-9. 定常状態での薬物動態パラメータ（JADE 試験）

Regimen	n	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	C_{min} (nM)	C_{ave} (nM)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (nM·h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)
2 mg QD 10 Days	8	46.3±7.8 45.7	1.4±0.4 1.4	3.0±1.3 2.8	13.2±2.6 13.0	8.5±1.8 8.4	318±62 312	17.6±3.8 17.3	216±67.3 208
5 mg QD 10 Days	8	141±38.3 136	1.2±0.5 1.2	5.1±1.7 4.7	35.1±6.1 34.6	7.4±1.3 7.4	842±146 831	16.4±3.0 16.2	175±36.3 172
10 mg QD 10 Days	8	217±66.1 206	1.4±1.1 1.2	12.3±4.7 11.6	61.6±10.8 60.9	9.3±2.4 9.1	1479±259 1460	18.6±2.65 18.4	249±67.1 241
5 mg BID 10 Days	8	148±24.1 146	1.7±1.1 1.4	28.4±9.7 26.7	73.3±12.9 72.3	11±2.9 11	880±155 867	15.7±2.86 15.5	245±75.4 235
10 mg QD 28 Days	10	311±100 296	1.2±0.3 1.2	11.8±4.2 11.2	73.8±15.0 72.5	6.4±2.1 6.1	1772±359 1740	15.8±3.2 15.5	143±44.6 137
5 mg BID 28 Days	12	167±52.8 160	1.3±0.7 1.2	32.8±8.1 31.8	78.9±20.8 76.5	6.7±2.0 6.5	946±249 919	15.1±3.64 14.7	146±53.7 138
20 mg QD 10 Days	8	424±93.6 415	1.2±0.5 1.2	13.6±5.1 12.7	106±24.7 104	6.8±1.3 6.8	2551±592 2490	22.1±4.85 21.6	221±82.8 210
P-values from a 1-Factor ANOVA of Log-Transformed Data (Factor = QD Dose) [a]									
Treatment		0.308	0.777	0.002		0.434	0.023	0.023	0.447

Note(s): ANOVA = analysis of variance; QD = once daily; BID = twice daily. Values are mean ± standard deviation and geometric mean.

[a] Prior to statistical comparisons, dose-dependent parameters (C_{max}, C_{min} and AUC) were normalized to a common dose for QD dose regimens.

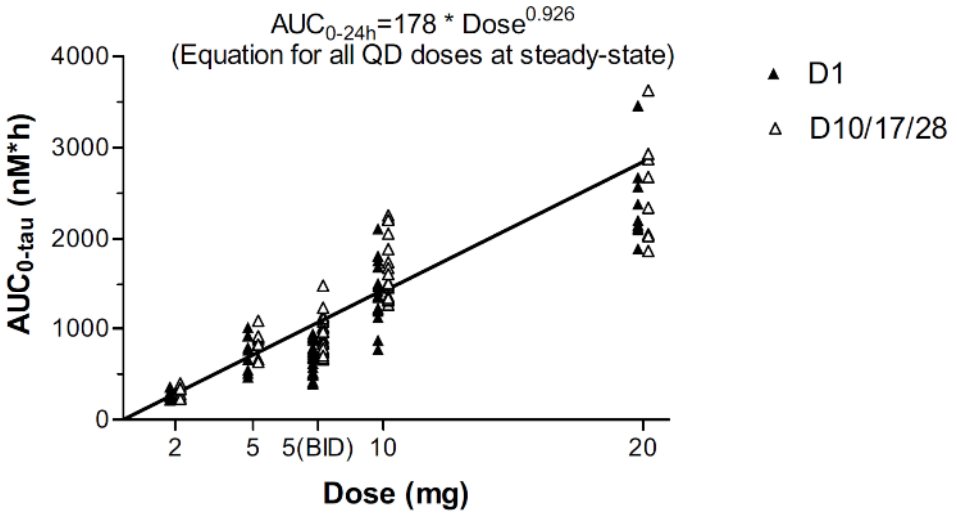
（JADE CSR Panel 11.6.）



Note(s): QD = once daily; BID = twice daily

図 2.7.6.2.5-4. 被験者ごとの定常状態における C_{max}（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 11.4.）



Note(s): QD = once daily; BID = twice daily.

図 2.7.6.2.5-5. 被験者ごとの定常状態における $AUC_{0\text{-}tau}$（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 11.6.）

表 2.7.6.2.5-10. 定常状態における baricitinib の尿中排泄率及び腎クリアランス（JADE 試験）

Regimen	n	$A_{e,0\text{-}24h}$ (μmol)	$f_{e,\ 0\text{-}24h}$ (%Dose)	Cl_r (L/h)
2 mg QD 10 Day	8	3.54±0.314 3.52	65.7±5.8% 65.4%	11.6±2.5 11.3
5 mg QD 10 Day	8	8.81±0.972 8.76	65.4±7.2% 65.0%	10.8±2.9 10.5
10 mg QD 10 Day	8	18.0±3.69 1.77	66.9±13.7% 65.6%	12.4±3.0 12.1
5 mg BID 10 Day	8	10.8±2.94 10.5	80.6±21.9% 78.0%	12.9±5.44 12.1
20 mg QD 10 Day	8	33.4±7.68 32.5	62.0±14.3% 60.3%	13.3±2.6 13.0

Note(s): QD = once daily; BID = twice daily. Values are mean ± standard deviation and geometric mean.
（JADE CSR Panel 11.7.）

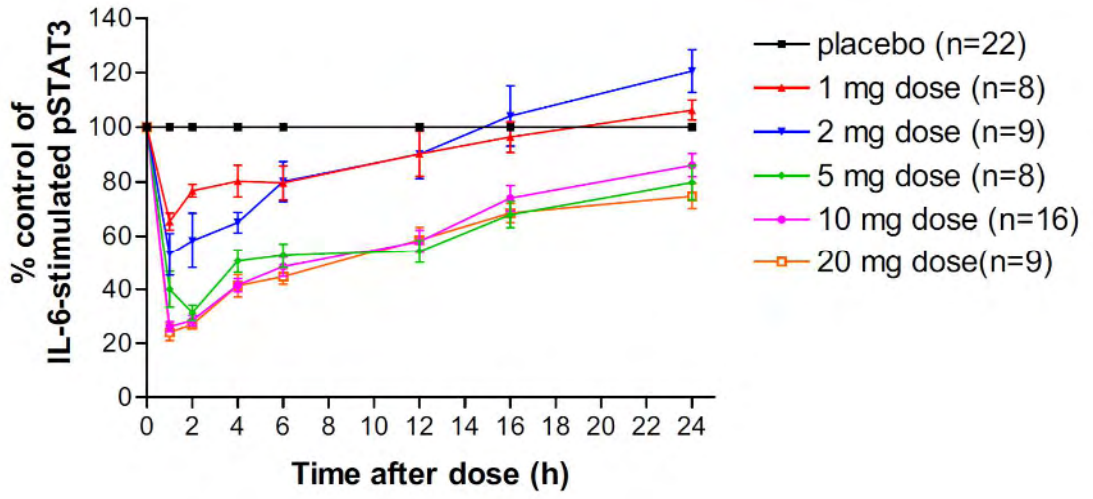
2.7.6.2.5.2.4 薬力学的特性

2.7.6.2.5.2.4.1 単回投与

本試験で Baricitinib 20 mg を単回投与したときの pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合の推移を、JADF 試験で得た低用量群（プラセボ、並びに baricitinib 1、2、5 及び 10 mg 投与群）のデータと共に図 2.7.6.2.5-6 に示す。

Baricitinib を単回投与された被験者では、IL-6 刺激に応答したサイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化の阻害が用量依存的に認められた。STAT3 リン酸化の最大阻害割合は、最小投与量（1 mg）での約 40%から最大投与量（10 及び 20 mg）での約 70%～80%の範囲であった。

治験薬投与 2～16 時間後で、明らかな阻害が用量依存的に認められ、いずれの投与群でも pSTAT3 値は治験薬投与 24 時間後までにプラセボ対照群の約 80%～120%の値までとなった。



Note(s): Data for the 20-mg dose are from JADE study.

図 2.7.6.2.5-6. Baricitinib 単回投与後の IL-6 刺激性 pSTAT3 値の プラセボ対照群に対する相対的割合（平均値 ± 標準誤差）の推移 （JADE 試験、一部 JADF 試験の結果を含む）

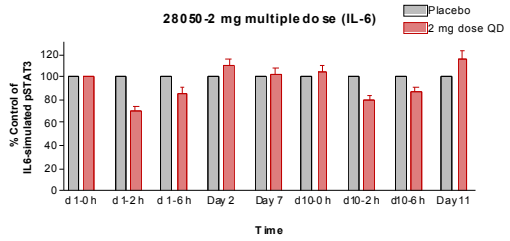
（JADE CSR Plot 11.7.）

2.7.6.2.5.2.4.2 反復投与（10 日間）

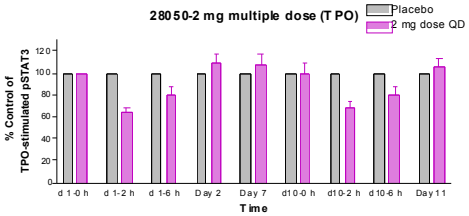
Baricitinib 2 mg（1 日 1 回）、5 mg（1 日 1 回）、10 mg（1 日 1 回）、10 mg（5 mg を 1 日 2 回）、及び 20 mg（1 日 1 回）を 10 日間反復投与したときの各評価時点での IL-6 及びトロンボポエチン刺激性 pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合を、コホートごとに図 2.7.6.2.5-7 に示す。

Baricitinib を投与された被験者では、IL-6 及びトロンボポエチン刺激に応答した STAT3 リン酸化の阻害が用量依存的に認められた。単回投与の結果と同様に、pSTAT3 の阻害割合は、治験薬投与 1～2 時間後で最大となり、その阻害割合は、最小投与量（2 mg）での約 30%～40%から最大投与量（20 mg）での約 70%～80%の範囲であった。Day 1 と Day 10 での阻害割合に、統計学的有意差は認められなかった。いずれのコホートでも、pSTAT3 値は治験薬投与 24 時間後までにプラセボ対照群のレベルまでとなり、Day 2、7、10 及び 11 の投与前値は同程度であった。IL-6 又はトロンボポエチン刺激のいずれの場合も阻害割合は同程度であった。また、baricitinib 5 mg を投与したコホートでは、1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与に関係なく各評価時点で阻害割合は同程度であった。10 日間を通して、未変化体又は活性代謝物のいずれかの蓄積も、薬理学的活性の減弱を示唆する結果も認められなかった。

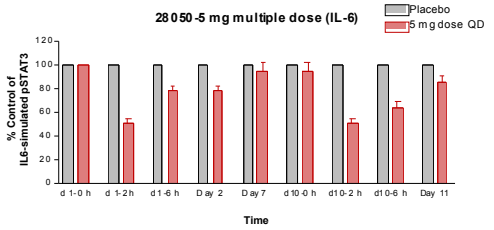
PD Analysis of Samples from 2 mg QD 28050-102 cohort



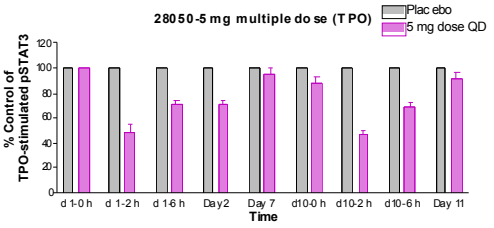
PD Analysis of Samples from 2 mg QD 28050-102 cohort



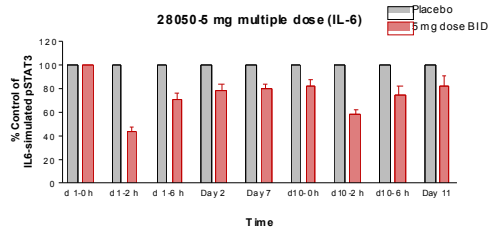
PD Analysis of Samples from 5 mg QD 28050-102 cohort



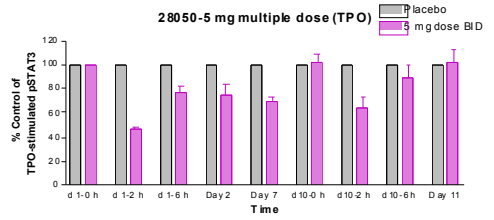
PD Analysis of Samples from 5 mg QD 28050-102 cohort

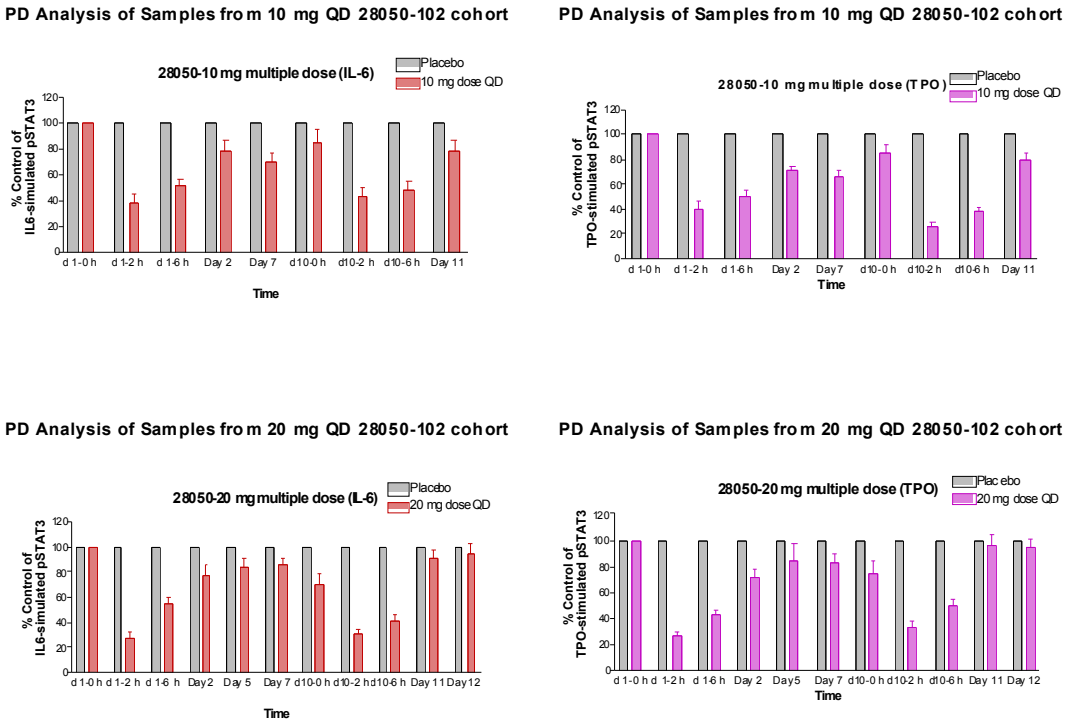


PD Analysis of Samples from 5 mg BID 28050-102 cohort



PD Analysis of Samples from 5 mg BID 28050-102 cohort





Note(s): 28050 = Baricitinib; 28050-102 = JADE 試験; BID = twice daily; PD = pharmacodynamic; QD = once daily; SD = standard deviation; TPO = thrombopoietin.
In all cohorts, Days 2, 7, and 11 samples were administered predose.

図 2.7.6.2.5-7. Baricitinib を 10 日間反復投与したときの各評価時点での IL-6 及びトロンボポエチン刺激性 pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合（平均値 + 標準偏差）（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 11.8.）

2.7.6.2.5.2.4.3 反復投与（28 日間）

Baricitinib 10 mg（10 mg を 1 日 1 回又は 5 mg を 1 日 2 回）を 28 日間反復投与したときの各評価時点での IL-6 及びトロンボポエチン刺激性 pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合を、コホートごとに図 2.7.6.2.5-8 に示す。

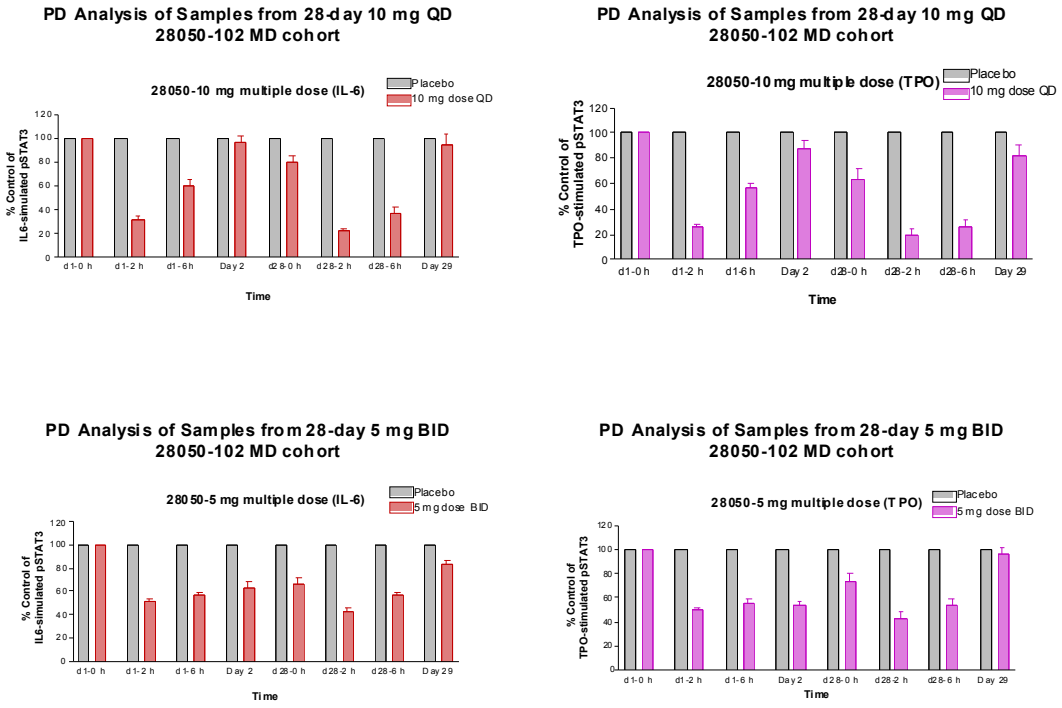
Baricitinib 10 mg を 1 日 1 回 28 日間投与したコホートでは、サイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化の阻害割合は、10 日間反復投与したときの結果と同様であった。Day 1 及び 28 のいずれでも治験薬投与 2 時間後で阻害割合は約 70%～80%であり、Day 2 及び 28 の治験薬投与前、並びに最終投与 24 時間後の Day 29 に阻害割合が最小となったことから、baricitinib 10 mg の 1 日 1 回投与では蓄積が認められないことが示唆された。

Baricitinib 5 mg を 1 日 2 回 28 日間投与したコホートでは、Day 1 の治験薬投与 2 時間後で IL-6 刺激性の STAT3 リン酸化の阻害割合が約 50%であった。このときの血漿中薬物濃度は約 106 nM であり、in vitro での STAT3 リン酸化阻害の 50%阻害濃度（IC_{50}）（104 nM）と一致していた。Day 28 での阻害割合は 58%であり、血漿中薬物濃度は約

136 nM であった。Day 28 の治験薬投与前の阻害割合は約 30%であり、血漿中薬物濃度は約 45 nM であった。これらの結果から、baricitinib 5 mg の 1 日 2 回投与ではわずかに蓄積した可能性が示唆された。

IL-6 又はトロンボポエチンのいずれかで活性化された pSTAT3 の阻害割合は、両コホートで同程度であった。

薬物動態／薬力学の関連性が評価され、JADF 試験を用いて推定された IC_{50} は 75 nM、本試験のデータを用いて推定された IC_{50} は 100 nM、両試験のデータを併合した場合は 90 nM であった。これらの結果は、in vitro データから予測した IC_{50}（104 nM）と同様であり、baricitinib 濃度に関連していることが示された。



Note(s): 28050 = Baricitinib; 28050-102 = JADE 試験; BID = twice daily; PD = pharmacodynamic; QD = once daily; SD = standard deviation; TPO = thrombopoietin.
In all cohorts, Day 2 samples were administered predose.

図 2.7.6.2.5-8. Baricitinib を 28 日間反復投与したときの各評価時点での IL-6 及びトロンボポエチン刺激性 pSTAT3 値のプラセボ対照群に対する相対的割合（平均値 + 標準偏差）（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 11.9.）

2.7.6.2.5.2.5 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.5.2.5.1 有害事象

2.7.6.2.5.2.5.1.1 コホート A、B、C 及び E（10 日間投与）

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それぞれ表 2.7.6.2.5-11 及び表 2.7.6.2.5-12 に示す。

コホート A、B、C 及び E では、有害事象の発現割合は 70.8%（34/48 例）であった。各投与群の発現割合は、プラセボ投与群 50.0%（6/12 例）、baricitinib 2 mg QD 投与群 33.3%（3/9 例）、5 mg QD 投与群 88.9%（8/9 例）、10 mg QD 投与群 100.0%（9/9 例）、5 mg BID 投与群 88.9%（8/9 例）であった。発現割合が高かった有害事象は、baricitinib 投与群では、頭痛［19.4%（7/36 例）］、網状赤血球数減少［11.1%（4/36 例）］、好中球減少症、鼓腸、悪心、咽頭炎、浮動性めまい及び嗜眠［各 8.3%（3/36 例）］であり、プラセボ投与群では頭痛［25.0%（3/12 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 54.2%（26/48 例）であった。各投与群の発現割合は、プラセボ投与群 33.3%（4/12 例）、baricitinib 2 mg QD 投与群 22.2%（2/9 例）、5 mg QD 投与群 66.7%（6/9 例）、10 mg QD 投与群 66.7%（6/9 例）、5 mg BID 投与群 88.9%（8/9 例）であった。発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、baricitinib 投与群では、頭痛［19.4%（7/36 例）］、網状赤血球数減少［11.1%（4/36 例）］、好中球減少症、鼓腸、悪心及び浮動性めまい［各 8.3%（3/36 例）］であり、プラセボ投与群では複数の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

有害事象のうち、治験担当医師により重症度が中等度と判断された有害事象が 12 件（baricitinib 投与群 10 件、プラセボ投与群 2 件）発現した。高度と判断された有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.5-11. 有害事象の発現例数及び割合（コホート A、B、C 及び E：JADE 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=48)	Baricitinib dose				
		Placebo (N=12)	2 mg QD (N=9)	5 mg QD (N=9)	10 mg QD (N=9)	5 mg BID (N=9)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	34 (70.8)	6 (50.0)	3 (33.3)	8 (88.9)	9 (100)	8 (88.9)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (44.4)
LYMPH NODE PAIN（リンパ節痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
NEUTROPENIA（好中球減少症）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)
NEUTROPHILIA（好中球増加症）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	4 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA（上室性頻脈）	1 (2.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TACHYCARDIA（頻脈）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
VENTRICULAR EXTRASYSTOLES（心室性期外収縮）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
EYE DISORDERS（眼障害）	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
CONJUNCTIVAL IRRITATION（結膜刺激）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
CONJUNCTIVITIS（結膜炎）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
EYE IRRITATION（眼刺激）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
KERATITIS（角膜炎）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	11 (22.9)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (44.4)	2 (22.2)	4 (44.4)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	2 (4.2)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ABDOMINAL PAIN UPPER（上腹部痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
DIARRHOEA（下痢）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
DYSPEPSIA（消化不良）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
FLATULENCE（鼓腸）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
NAUSEA（悪心）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
TOOTHACHE（歯痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=48)	Baricitinib dose				
		Placebo (N=12)	2 mg QD (N=9)	5 mg QD (N=9)	10 mg QD (N=9)	5 mg BID (N=9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	7 (14.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)
CATHETER SITE HAEMATOMA（カテーテル留置部位血腫）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
CHILLS（悪寒）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
FATIGUE（疲労）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
FEELING JITTERY（びくびく感）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
PYREXIA（発熱）	2 (4.2)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMORRHAGE（血管穿刺部位出血）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	7 (14.6)	1 (8.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)
FOLLICULITIS（毛包炎）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
PHARYNGITIS（咽頭炎）	4 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
VIRAL INFECTION（ウイルス感染）	1 (2.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
EXCORIATION（擦過傷）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
FOREIGN BODY TRAUMA（異物による損傷）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	1 (11.1)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
RETICULOCYTE COUNT DECREASED（網状赤血球数減少）	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
ANOREXIA（食欲不振）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=48)	Baricitinib dose				
		Placebo (N=12)	2 mg QD (N=9)	5 mg QD (N=9)	10 mg QD (N=9)	5 mg BID (N=9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	5 (10.4)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (33.3)
ARTHRALGIA（関節痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
MUSCLE TIGHTNESS（筋緊張）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
MYALGIA（筋痛）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
NECK PAIN（頚部痛）	2 (4.2)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
PAIN IN EXTREMITY（四肢痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	13 (27.1)	3 (25.0)	1 (11.1)	5 (55.6)	1 (11.1)	3 (33.3)
DIZZINESS（浮動性めまい）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)
HEADACHE（頭痛）	10 (20.8)	3 (25.0)	0 (0.0)	5 (55.6)	0 (0.0)	2 (22.2)
LETHARGY（嗜眠）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)
PARAESTHESIA（錯感覚）	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SINUS HEADACHE（副鼻腔炎に伴う頭痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
SYNCOPE VASOVAGAL（血管迷走神経性失神）	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
ANXIETY（不安）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS（生殖系および乳房障害）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
DYSMENORRHOEA（月経困難症）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
DYSPHONIA（発声障害）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
EPISTAXIS（鼻出血）	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN（咽喉頭疼痛）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (22.2)
ACNE（ざ瘡）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
BLISTER（水疱）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
SKIN IRRITATION（皮膚刺激）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=48)	Baricitinib dose				
		Placebo (N=12)	2 mg QD (N=9)	5 mg QD (N=9)	10 mg QD (N=9)	5 mg BID (N=9)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
THROMBOPHLEBITIS（血栓性静脈炎）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

MedDRA Version 11.0
Abbreviations: BID=twice daily; QD=once daily
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADE CSR Table 14.3.1.2a）

表 2.7.6.2.5-12. 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（コホート A、B、C 及び E：JADE 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=48)	Baricitinib dose				
		Placebo (N=12)	2 mg QD (N=9)	5 mg QD (N=9)	10 mg QD (N=9)	5 mg BID (N=9)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	26 (54.2)	4 (33.3)	2 (22.2)	6 (66.7)	6 (66.7)	8 (88.9)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)
NEUTROPENIA（好中球減少症）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)
NEUTROPHILIA（好中球増加症）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	4 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA（上室性頻脈）	1 (2.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TACHYCARDIA（頻脈）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
VENTRICULAR EXTRASYSTOLES（心室性期外収縮）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	9 (18.8)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (44.4)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	1 (2.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ABDOMINAL PAIN UPPER（上腹部痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
DIARRHOEA（下痢）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
DYSPEPSIA（消化不良）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
FLATULENCE（鼓腸）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
NAUSEA（悪心）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	5 (10.4)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
CHILLS（悪寒）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
FEELING JITTERY（びくびく感）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
PYREXIA（発熱）	2 (4.2)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	1 (2.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHARYNGITIS（咽頭炎）	1 (2.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=48)	Baricitinib dose				
		Placebo (N=12)	2 mg QD (N=9)	5 mg QD (N=9)	10 mg QD (N=9)	5 mg BID (N=9)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	1 (11.1)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
RETICULOCYTE COUNT DECREASED（網状赤血球数減少）	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
ANOREXIA（食欲不振）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	3 (6.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
ARTHRALGIA（関節痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
MUSCLE TIGHTNESS（筋緊張）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
MYALGIA（筋痛）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
NECK PAIN（頚部痛）	1 (2.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	11 (22.9)	1 (8.3)	1 (11.1)	5 (55.6)	1 (11.1)	3 (33.3)
DIZZINESS（浮動性めまい）	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)
HEADACHE（頭痛）	8 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (55.6)	0 (0.0)	2 (22.2)
LETHARGY（嗜眠）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
PARAESTHESIA（錯感覚）	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS（生殖系および乳房障害）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
DYSMENORRHOEA（月経困難症）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	3 (6.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
EPISTAXIS（鼻出血）	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN（咽喉頭疼痛）	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=48)	Baricitinib dose				
		Placebo (N=12)	2 mg QD (N=9)	5 mg QD (N=9)	10 mg QD (N=9)	5 mg BID (N=9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
SKIN IRRITATION（皮膚刺激）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

MedDRA Version 11.0

Abbreviations: BID=twice daily; QD=once daily

Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.

Note 2: An adverse event with a definite, probable, or possible causality is defined as treatment related.

Note 3: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.

（JADE CSR Table 14.3.1.4a）

2.7.6.2.5.2.5.1.2 コホートD（28日間投与）

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それぞれ表2.7.6.2.5-13及び表2.7.6.2.5-14に示す。

コホートDでは、有害事象の発現割合は75.0%（24/32例）であった。各投与群の発現割合は、プラセボ投与群62.5%（5/8例）、baricitinib 10 mg QD投与群66.7%（8/12例）、5 mg BID投与群91.7%（11/12例）であった。発現割合が高かった有害事象は、baricitinib投与群では上気道感染及び頭痛［各20.8%（5/24例）］、好中球減少症［16.7%（4/24例）］であった。プラセボ投与群では好中球減少症［25.0%（2/8例）］を除き、複数の被験者に発現した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有害事象の発現割合は62.5%（20/32例）であった。各投与群の発現割合は、プラセボ投与群50.0%（4/8例）、baricitinib 10 mg QD投与群58.3%（7/12例）、5 mg BID投与群75.0%（9/12例）であった。発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、baricitinib投与群では頭痛［20.8%（5/24例）］、好中球減少症［16.7%（4/24例）］及び上気道感染［12.5%（3/24例）］であった。プラセボ投与群では好中球減少症［25.0%（2/8例）］を除き、複数の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

有害事象のうち、治験担当医師により重症度が中等度と判断された有害事象が11件（baricitinib投与群10件、プラセボ投与群1件）認められた。また、高度と判断された有害事象として、プラセボ投与群で頭部損傷が1件（治験薬との因果関係は関連なし）認められた。

表2.7.6.2.5-13.有害事象の発現例数及び割合（コホートD：JADE試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=32)	Baricitinib dose		
		Placebo (N=8)	10 mg QD (N=12)	5 mg BID (N=12)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	24 (75.0)	5 (62.5)	8 (66.7)	11 (91.7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	10 (31.3)	2 (25.0)	1 (8.3)	7 (58.3)
LYMPHADENOPATHY（リンパ節症）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
LYMPHOPENIA（リンパ球減少症）	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
NEUTROPENIA（好中球減少症）	6 (18.8)	2 (25.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
THROMBOCYTHAEMIA（血小板血症）	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	6 (18.8)	1 (12.5)	1 (8.3)	4 (33.3)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	3 (9.4)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (16.7)
DIARRHOEA（下痢）	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
GASTRITIS（胃炎）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
NAUSEA（悪心）	2 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
VOMITING（嘔吐）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INFLUENZA LIKE ILLNESS（インフルエンザ様疾患）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	7 (21.9)	1 (12.5)	2 (16.7)	4 (33.3)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=32)	Baricitinib dose		
		Placebo (N=8)	10 mg QD (N=12)	5 mg BID (N=12)
（感染症および寄生虫症）				
GASTROENTERITIS（胃腸炎）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
PHARYNGITIS（咽頭炎）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	6 (18.8)	1 (12.5)	2 (16.7)	3 (25.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）	3 (9.4)	1 (12.5)	2 (16.7)	0 (0.0)
EXCORIATION（擦過傷）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
HEAD INJURY（頭部損傷）	1 (3.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
MUSCLE STRAIN（筋挫傷）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	4 (12.5)	1 (12.5)	2 (16.7)	1 (8.3)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (3.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED（血中ビリルビン増加）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
HEPATIC ENZYME INCREASED（肝酵素上昇）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
RETICULOCYTE COUNT DECREASED（網状赤血球数減少）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
ANOREXIA（食欲不振）	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS（筋骨格硬直）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	9 (28.1)	1 (12.5)	5 (41.7)	3 (25.0)
DISTURBANCE IN ATTENTION（注意力障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
HEADACHE（頭痛）	6 (18.8)	1 (12.5)	2 (16.7)	3 (25.0)
LETHARGY（嗜眠）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
SOMNOLENCE（傾眠）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
INSOMNIA（不眠症）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
RENAL AND URINARY DISORDERS（腎および尿路障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
HAEMATURIA（血尿）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	4 (12.5)	1 (12.5)	2 (16.7)	1 (8.3)
COUGH（咳嗽）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INCREASED UPPER AIRWAY SECRETION（上気道分泌増加）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
NASAL CONGESTION（鼻閉）	1 (3.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN（咽喉頭疼痛）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
THROAT IRRITATION（咽喉刺激感）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
TONSILLAR HYPERTROPHY（扁桃肥大）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=32)	Baricitinib dose		
		Placebo (N=8)	10 mg QD (N=12)	5 mg BID (N=12)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
RASH MACULO-PAPULAR（斑状丘疹状皮疹）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

MedDRA Version 11.0
Abbreviations: BID=twice daily; QD=once daily
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADE CSR Table 14.3.1.2b）

表 2.7.6.2.5-14. 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（コホート D：JADE 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=32)	Baricitinib dose		
		Placebo (N=8)	10 mg QD (N=12)	5 mg BID (N=12)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	20 (62.5)	4 (50.0)	7 (58.3)	9 (75.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	10 (31.3)	2 (25.0)	1 (8.3)	7 (58.3)
LYMPHADENOPATHY（リンパ節症）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
LYMPHOPENIA（リンパ球減少症）	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
NEUTROPENIA（好中球減少症）	6 (18.8)	2 (25.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
THROMBOCYTHAEMIA（血小板血症）	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	4 (12.5)	1 (12.5)	1 (8.3)	2 (16.7)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	2 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
DIARRHOEA（下痢）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
GASTRITIS（胃炎）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
NAUSEA（悪心）	2 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
VOMITING（嘔吐）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INFLUENZA LIKE ILLNESS（インフルエンザ様疾患）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	5 (15.6)	1 (12.5)	1 (8.3)	3 (25.0)
PHARYNGITIS（咽頭炎）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	4 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (25.0)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	4 (12.5)	1 (12.5)	2 (16.7)	1 (8.3)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (3.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED（血中ビリルビン増加）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
HEPATIC ENZYME INCREASED（肝酵素上昇）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
RETICULOCYTE COUNT DECREASED（網状赤血球数減少）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=32)	Baricitinib dose		
		Placebo (N=8)	10 mg QD (N=12)	5 mg BID (N=12)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
ANOREXIA（食欲不振）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	9 (28.1)	1 (12.5)	5 (41.7)	3 (25.0)
DISTURBANCE IN ATTENTION（注意力障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
HEADACHE（頭痛）	6 (18.8)	1 (12.5)	2 (16.7)	3 (25.0)
LETHARGY（嗜眠）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
SOMNOLENCE（傾眠）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
INSOMNIA（不眠症）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	2 (6.3)	1 (12.5)	1 (8.3)	0 (0.0)
COUGH（咳嗽）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INCREASED UPPER AIRWAY SECRETION（上気道分泌増加）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
NASAL CONGESTION（鼻閉）	1 (3.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
TONSILLAR HYPERTROPHY（扁桃肥大）	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
RASH MACULO-PAPULAR（斑状丘疹状皮疹）	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

MedDRA Version 11.0
Abbreviations: BID=twice daily; QD=once daily
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: An adverse event with a definite, probable, or possible causality is defined as treatment related.
Note 3: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADE CSR Table 14.3.1.4b）

2.7.6.2.5.2.5.1.3 コホートF

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それぞれ表 2.7.6.2.5-15 及び表 2.7.6.2.5-16 に示す。

コホート F では、有害事象の発現割合は 76.9%（10/13 例）であった。各投与群の発現割合は、プラセボ投与群 100.0%（3/3 例）、baricitinib 20 mg QD 投与群 70.0%（7/10 例）であった。複数の被験者で発現した有害事象は、baricitinib 20 mg QD 投与群では好中球減少症［30.0%（3/10 例）］及び頭痛［20.0%（2/10 例）］であり、プラセボ投与群では背部痛［66.7%（2/3 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 53.8%（7/13 例）であった。各投与群の発現割合は、プラセボ投与群 66.7%（2/3 例）、baricitinib 20 mg QD 投与群［50.0%（5/10 例）］であった。複数の被験者で発現した有害事象は、baricitinib 20 mg QD 投与群では好中球減少症［30.0%（3/10 例）］及び頭痛［20.0%（2/10 例）］であり、プラセボ投与群ではなかった。

有害事象のうち、治験担当医師により重症度が中等度と判断された有害事象が 11 件（baricitinib 投与群で 8 件、プラセボ投与群で 3 件）発現した。また、高度と判断された

有害事象として、baricitinib 20 mg QD 投与群で複雑型片頭痛が 1 件（治験薬との因果関係はおそらく関連なし）発現した。本事象は重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.6.2.5-15.有害事象の発現例数及び割合（コホート F：JADE 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=13)	Baricitinib dose	
		Placebo (N=3)	20 mg QD (N=10)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	10 (76.9)	3 (100)	7 (70.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	4 (30.8)	0 (0.0)	4 (40.0)
LYMPHOPENIA（リンパ球減少症）	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
NEUTROPENIA（好中球減少症）	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (30.0)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
TACHYCARDIA（頻脈）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (10.0)
HORDEOLUM（麦粒腫）	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
ORAL HERPES（口腔ヘルペス）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (10.0)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL（肝機能検査異常）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
RETICULOCYTE COUNT DECREASED（網状赤血球数減少）	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
HYPERGLYCAEMIA（高血糖）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	3 (23.1)	3 (100)	0 (0.0)
BACK PAIN（背部痛）	2 (15.4)	2 (66.7)	0 (0.0)
MYALGIA（筋痛）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (30.0)
COMPLICATED MIGRAINE（複雑型片頭痛）	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
HEADACHE（頭痛）	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (20.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (10.0)
ANGER（怒り）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
ANXIETY（不安）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
DISORIENTATION（失見当識）	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)

MedDRA Version 11.0
Abbreviation: QD=once daily
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADE CSR Table 14.3.1.2c）

表 2.7.6.2.5-16. 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
（コホートＦ：JADE 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=13)	Baricitinib dose	
		Placebo (N=3)	20 mg QD (N=10)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	7 (53.8)	2 (66.7)	5 (50.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	4 (30.8)	0 (0.0)	4 (40.0)
LYMPHOPENIA（リンパ球減少症）	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
NEUTROPENIA（好中球減少症）	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (30.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
ORAL HERPES（口腔ヘルペス）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (10.0)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL（肝機能検査異常）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
RETICULOCYTE COUNT DECREASED（網状赤血球数減少）	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	2 (15.4)	2 (66.7)	0 (0.0)
BACK PAIN（背部痛）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
MYALGIA（筋痛）	1 (7.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (20.0)
HEADACHE（頭痛）	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (20.0)

MedDRA Version 11.0
Abbreviation: QD=once daily
Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred after the first study drug dosing, or worsened from baseline.
Note 2: An adverse event with a definite, probable, or possible causality is defined as treatment related.
Note 3: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
（JADE CSR Table 14.3.1.4c）

2.7.6.2.5.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中の死亡例はいなかった。

コホート F の baricitinib 20 mg QD 投与群の 1 例で重篤な有害事象（複雑型片頭痛）が発現した。本事象は、治験担当医師により重症度は高度、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。

重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.2.5-17 に示す。

表 2.7.6.2.5-17. 重篤な有害事象を発現した被験者の経過（JADE 試験）

被験者番号：[redacted]	
症例報告書記載用語： 複雑型片頭痛の再発	MedDRA 基本語： 複雑型片頭痛
因果関係 治験担当医師の見解　おそらく関連なし 治験依頼者の見解　おそらく関連なし	
投与群：baricitinib 20 mg QD	
既往歴：B 型肝炎ワクチン接種、2 段ベッドからの転落による 1 分間以上の意識消失、スポーツでの怪我による意識消失（2 回）	
併用薬：なし	
経過： 被験者は、2[redacted] 歳の白人男性。Day 3 に重篤な有害事象として複雑型片頭痛（重症度：高度）が発現し、試験を中止した。本事象は、Day 1 の baricitinib 20 mg 投与から約 2 日と 8 時間後に発現し、発現から 10.5 時間後に消失した。本事象に対して、ゾフラン、dilaudid、ソル・メドロール、phenergan 及び ativan が投与された。被験者には、その他の有害事象として、Day 3（複雑型片頭痛発現から約 7 時間後）に失見当識が発現した。脳波検査及び核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）が行われた。 被験者は、スクリーニング時の身体検査で片頭痛を合併していることを報告した。バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査結果に問題は認められなかった。	

2.7.6.2.5.2.5.3 その他の重要な有害事象

試験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注目すべき有害事象を評価した。

2.7.6.2.5.2.5.3.1 コホート A、B、C 及び E

コホート E では baricitinib を投与された 1 例が Day 4 に発現した結膜炎（重症度は軽度、治験薬との因果関係はおそらく関連なし）のため、試験を中止した。

好中球絶対数、網状赤血球絶対数又は血小板数に関連する有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.2.5-18 に示す。

好中球絶対数、網状赤血球絶対数又は血小板数に関連する有害事象は 7 例に発現したが、いずれの事象も治験薬休薬後数日以内に回復した。

表 2.7.6.2.5-18. 好中球絶対数、網状赤血球絶対数又は血小板数に関連する有害事象が発現した被験者の一覧（コホート A、B、C 及び E：JADE 試験）

被験者 年齢／性別	Baricitinib	発現日 投与からの時間	持続期間	因果関係／ 重症度	試験期間中の 異常値の範囲 [a]
好中球減少症（好中球絶対数の基準値：1.800～8.000 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 3[redacted]歳／男性	10 mg, QD	Day 10 投与 8 時間後	16 時間	軽度／ おそらく関連あり	1.500
[redacted] 2[redacted]歳／男性	5 mg, BID [b]	Day 2 午後投与約 12 時間後	8 日	軽度／ おそらく関連あり	1.500～1.770
[redacted] 5[redacted]歳／女性	5 mg, BID	Day 2、 午後投与約 12 時間後	2 日	軽度／ おそらく関連あり	1.630～1.730
好中球増加症（好中球絶対数の基準値：1.800～8.000 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 2[redacted]歳／男性	5 mg, BID	Day 10 午前投与 12 時間後	7 日	軽度／ 関連あるかもしれない	8.160～8.576
網状赤血球数減少（基準値：58.6～146.2 × 10^3/mm^3）					**（× 10^3/mm^3）**
[redacted] 3[redacted]歳／男性	10 mg, QD	Day 10 投与 8 時間後	7 日	軽度／ おそらく関連あり	34.7～51.5
[redacted] 2[redacted]歳／男性	10 mg, QD	Day 10 投与約 24 時間後	1 日	軽度／ おそらく関連あり	33.5～46.7
[redacted] [c] 2[redacted]歳／女性	10 mg, QD	Day 7 投与約 24 時間後	10 日	軽度／ おそらく関連あり	27.3～56.1
[redacted] 3[redacted]歳／男性	10 mg, QD	Day 10 投与 8 時間後	16 時間	軽度／ おそらく関連あり	29.5～54.4
血小板減少症（血小板数の基準値：140～400 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 3[redacted]歳／男性	10 mg, QD	Day 10 投与 8 時間後	16 時間	軽度／ 関連あるかもしれない	125

Note(s)：BID=1 日 2 回投与、QD=1 日 1 回投与

[a] いずれの有害事象も試験完了時には回復した。

[b] Day 2 の午後は投与しなかった。Day 3 に投与を再開した。好中球減少症は再発しなかった。

[c] 被験者[redacted]は Day 7 の後同意撤回した。Day 8 以降の評価は実施しなかった。

（JADE CSR Panel 12.14.）

2.7.6.2.5.2.5.3.2 コホート D

コホート D では baricitinib を投与された 2 例が有害事象により試験を中止した。1 例は Day 15 に発現した重症度が中等度の血中ビリルビン増加、1 例は Day 15 に発現した重症度が軽度のインフルエンザ様疾患であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。

好中球絶対数、網状赤血球絶対数、リンパ球絶対数又は血小板数に関連する有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.2.5-19 に示す。

好中球絶対数、網状赤血球絶対数、リンパ球絶対数又は血小板数に関連する有害事象は 9 例に発現した。好中球減少症が発現した 3 例（baricitinib 5 mg BID 投与群）では、治験薬を休薬したが、いずれの被験者も投与を再開し、試験を完了した。9 例で発現したいずれの事象も試験完了までに回復した。

表 2.7.6.2.5-19. 好中球絶対数、網状赤血球絶対数、リンパ球絶対数又は血小板数に関連する有害事象が発現した被験者の一覧（コホート D：JADE 試験）

被験者 年齢／性別	Baricitinib	発現日 投与からの時間	持続期間	因果関係／ 重症度	試験期間中の 異常値の範囲 [a]
リンパ球減少症（リンパ球絶対数の基準値：1.000～4.000 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 5[redacted]歳／男性	5 mg, BID	Day 38 午前投与約 10 日後	3 日	軽度／ おそらく関連あり	0.980
[redacted] 2[redacted]歳／女性	5 mg, BID	Day 32 午前投与約 4 日後	8 日	中等度／ おそらく関連あり	0.750～0.840
好中球減少症（好中球絶対数の基準値：1.800～8.000 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 3[redacted]歳／男性	Placebo, QD	Day 4 投与 0 時間後	2 日	軽度／ おそらく関連あり	1.650
[redacted] 3[redacted]歳／女性	Placebo, QD	Day 13 投与約 2.5 時間後	9 日	軽度／ おそらく関連あり	1.620～1.770
[redacted] 5[redacted]歳／男性	5 mg, BID	Day 38 午前投与約 10 日後	3 日	軽度／ おそらく関連あり	1.530～1.750
[redacted] 2[redacted]歳／女性	5 mg, BID [b]	Day 4 午後投与約 12 時間後	2 日	軽度／ おそらく関連あり	1.510～1.570
[redacted] 2[redacted]歳／女性	5 mg, BID [c]	Day 2 午後投与約 12 時間後	3 日	中等度／ おそらく関連あり	1.060～1.700
[redacted] 4[redacted]歳／男性	5 mg, BID [d]	Day 2 午後投与約 12 時間後	31 日	軽度／ おそらく関連あり	1.330～1.780
網状赤血球数減少（基準値：58.6～146.2 × 10^3/mm^3）					**（× 10^3/mm^3）**
[redacted] 5[redacted]歳／男性	5 mg, BID	Day 10 午後投与約 11 時間後	28 日	軽度／ おそらく関連あり	19.3～57.5
血小板増加症（血小板数の基準値：140～400 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 3[redacted]歳／男性	5 mg, BID	Day 12、 午後投与約 12 時間後	27 日	軽度／ 関連あるかもしれない	418～615
[redacted] 4[redacted]歳／女性	5 mg, BID	Day 12、 午後投与約 12 時間後	27 日	軽度／ 関連あるかもしれない	420～660
[redacted] 3[redacted]歳／女性 [e]	5 mg, BID	Day 20、 午前投与約 4.5 時間後	9 日	軽度／ 関連あるかもしれない	411～481

Note(s)：BID=1 日 2 回投与、QD=1 日 1 回投与

[a] いずれの有害事象も試験完了時には回復した。

[b] Day 5 の午後及び Day 6 の午前は投与しなかった。Day 6 の午後から投与を再開した。好中球減少症は再発しなかった。

[c] Day 3 の午後、Day 5 の午前と午後、Day 6 の午前は投与しなかった。Day 6 の午後から投与を再開した。好中球減少症は再発しなかった。

[d] Day 3 及び 4 の午前と午後、Day 5 の午前は投与しなかった。Day 5 の午後から投与を再開した。好中球減少症は再発しなかった。

[e] 当該事象は、表 2.7.6.2.5-13 では「血小板減少症」として報告されているが、血小板数のデータは「血小板増加症」であることを示していた。

（JADE CSR Panel 12.17.）

2.7.6.2.5.2.5.3.3 コホート F

コホート F では、baricitinib を投与された 1 例が Day 3 に発現した重篤な有害事象である複雑型片頭痛（重症度は高度、治験薬との因果関係はおそらく関連なし）のため、試験を中止した。

好中球絶対数、網状赤血球絶対数又はリンパ球絶対数に関連する有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.2.5-20 に示す。

好中球絶対数、網状赤血球絶対数又はリンパ球絶対数に関連する有害事象は 4 例に発現した。いずれの事象も投与中止に至ることなく、試験完了までに回復した。

表 2.7.6.2.5-20. 好中球絶対数、網状赤血球絶対数又はリンパ球絶対数に関連する有害事象が発現した被験者の一覧（コホート F：JADE 試験）

被験者 年齢／性別	Baricitinib	発現日 投与からの時間	持続期間	因果関係／ 重症度	試験期間中の 異常値の範囲 [a]
リンパ球減少症（リンパ球絶対数の基準値：1.000～4.000 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 4[redacted]歳／女性	20 mg, QD	Day 26 投与 9 日後	6 日	中等度／ おそらく関連あり	0.91～0.97
好中球減少症（好中球絶対数の基準値：1.800～8.000 × 10^9/L）					**（× 10^9/L）**
[redacted] 2[redacted]歳／男性	20 mg, QD	Day 17 投与 4 時間後	2 日	軽度／ 明らかに関連あり	1.46～1.78
[redacted] 2[redacted]歳／女性	20 mg, QD	Day 1 投与 8 時間後	16 時間	中等度／ 明らかに関連あり	1.09～1.75
[redacted] 2[redacted]歳／女性	20 mg, QD	Day 12 投与 8 時間後	6 日	軽度／ 明らかに関連あり	1.09～1.75
[redacted] 1[redacted]歳／男性	20 mg, QD	Day 17 投与 8 時間後	4 時間	中等度／ 明らかに関連あり	1.43～1.65
網状赤血球数減少（基準値：58.6～146.2 × 10^3/mm^3）					**（× 10^3/mm^3）**
[redacted] 2[redacted]歳／女性	20 mg, QD	Day 18 投与 1 日後	11 日	中等度／ 明らかに関連あり	24.8～57.7

Note(s)：BID=1 日 2 回投与、QD=1 日 1 回投与
[a] いずれの有害事象も試験完了時には回復した。
（JADE CSR Panel 12.21.）

2.7.6.2.5.2.5.4 臨床検査値

いずれのコホートでも、治験薬投与後に減少が認められた好中球絶対数（第 2.7.6.2.5.2.5.4.1 項）及び白血球数（第 2.7.6.2.5.2.5.4.2 項）を除くその他の臨床検査項目では、平均値及び中央値共に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.5.4.1 好中球絶対数

コホート A、B、C 及び E、コホート D 並びにコホート F での、好中球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移をそれぞれ図 2.7.6.2.5-9、図 2.7.6.2.5-10 及び図 2.7.6.2.5-11 に示す。

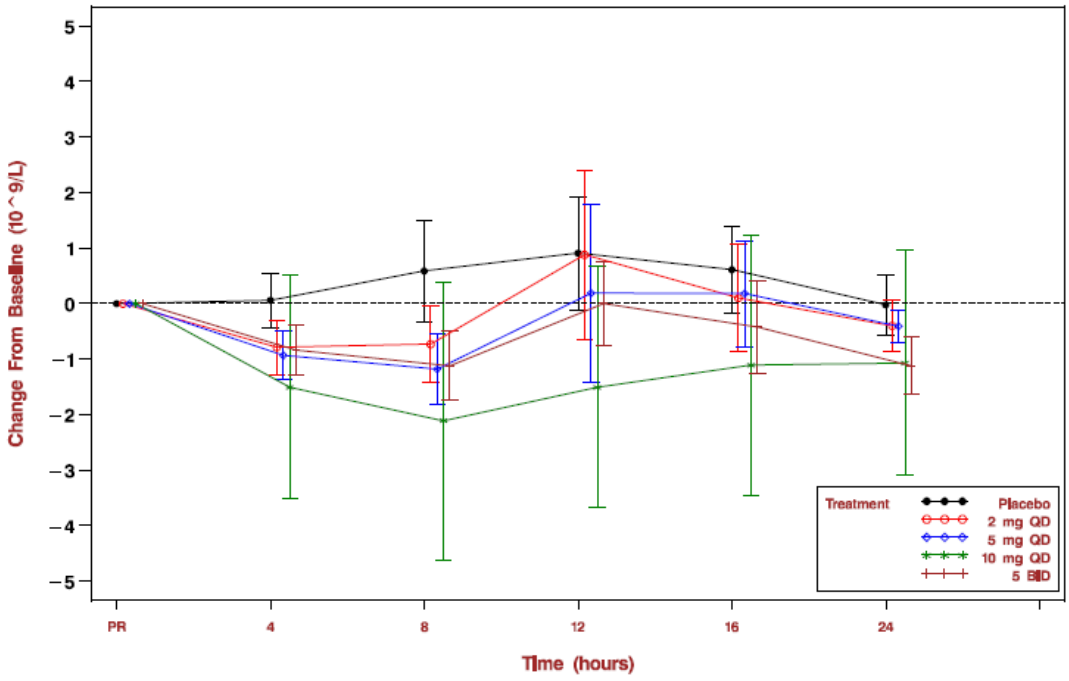
コホート A、B、C 及び E では、baricitinib を投与したすべてのコホートで、治験薬投与後の好中球絶対数の平均値が、概して用量依存的に減少した。好中球絶対数の平均値は投与約 8 時間後に最も減少し、投与約 16 時間後までに投与前値まで回復した。好中球絶対数の最小値は、Day 1 と Day 10 で大きな違いはなかった。Day 1 及び 10 のいずれの投与日も、治験薬投与 8 時間後の好中球絶対数の平均値［絶対値（ベースラインからの変化率）］は、プラセボ投与群と比べて、baricitinib 10 mg QD 投与群で最も減少した［Day 1：プラセボ投与群 4.6055 × 10^9/L（14.75%）、baricitinib 10 mg QD 投与群 2.2656 × 10^9/L（−36.46%）、Day 10：プラセボ投与群 4.1811 × 10^9/L（12.78%）、baricitinib 10 mg QD 投与群 2.6457 × 10^9/L（−24.32%）］。

コホート D でも、いずれの baricitinib 投与群も、好中球絶対数の平均値は投与約 8 時間後に最も減少し、投与約 16 時間後までに投与前値まで回復した。Day 1 及び 28 のいず

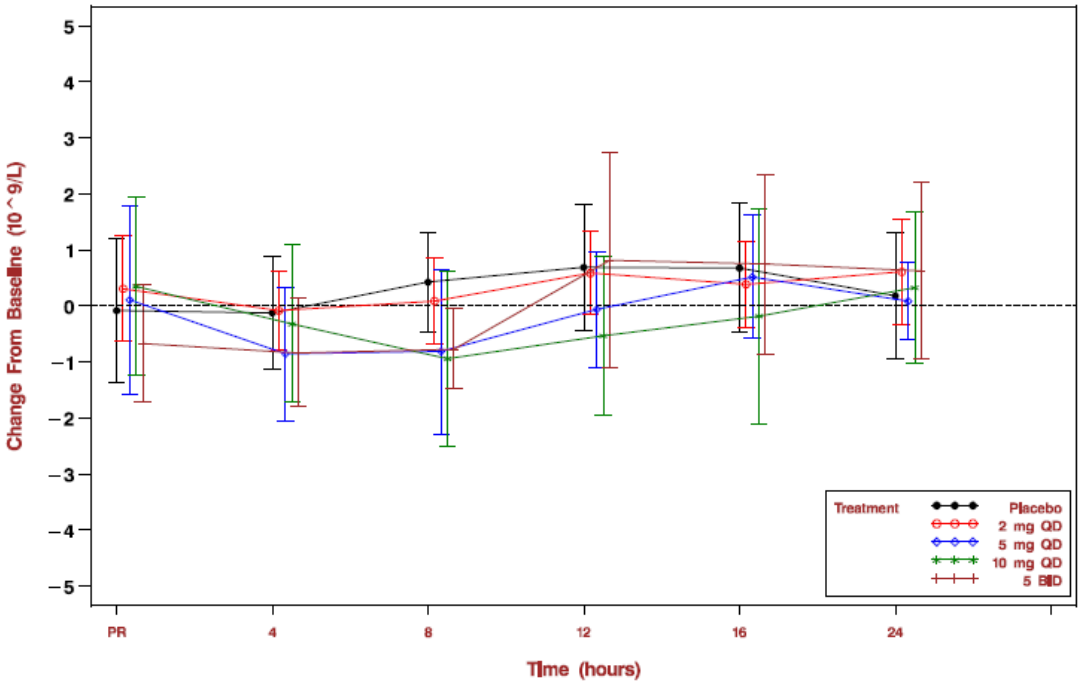
れの投与日も、治験薬投与 8 時間後の好中球絶対数の平均値［絶対値（ベースラインからの変化率）］は、プラセボ投与群と比べて、baricitinib 10 mg QD 投与群で最も減少した［Day 1：プラセボ投与群 3.5875×10^9/L（20.36%）、baricitinib 10 mg QD 投与群 2.6992×10^9/L（−22.86%）、Day 28：プラセボ投与群 2.7314×10^9/L（−0.47%）、baricitinib 10 mg QD 投与群 2.559×10^9/L（−27.62%）］。

コホート F でも、20 mg QD 投与群で、好中球絶対数の平均値は投与約 8 時間後に最も減少し、投与約 16 時間後までに投与前値まで回復した。Day 1 及び 17 の治験薬投与 8 時間後の好中球絶対数の平均値［絶対値（ベースラインからの変化率）］は、baricitinib 20 mg QD 投与群でそれぞれ 2.0356×10^9/L（−49.61%）及び 2.1888×10^9/L（−44.87%）、プラセボ投与群でそれぞれ 4.3333×10^9/L（−27.10%）及び 4.2833×10^9/L（−28.06%）であった。

Day 1



Day 10

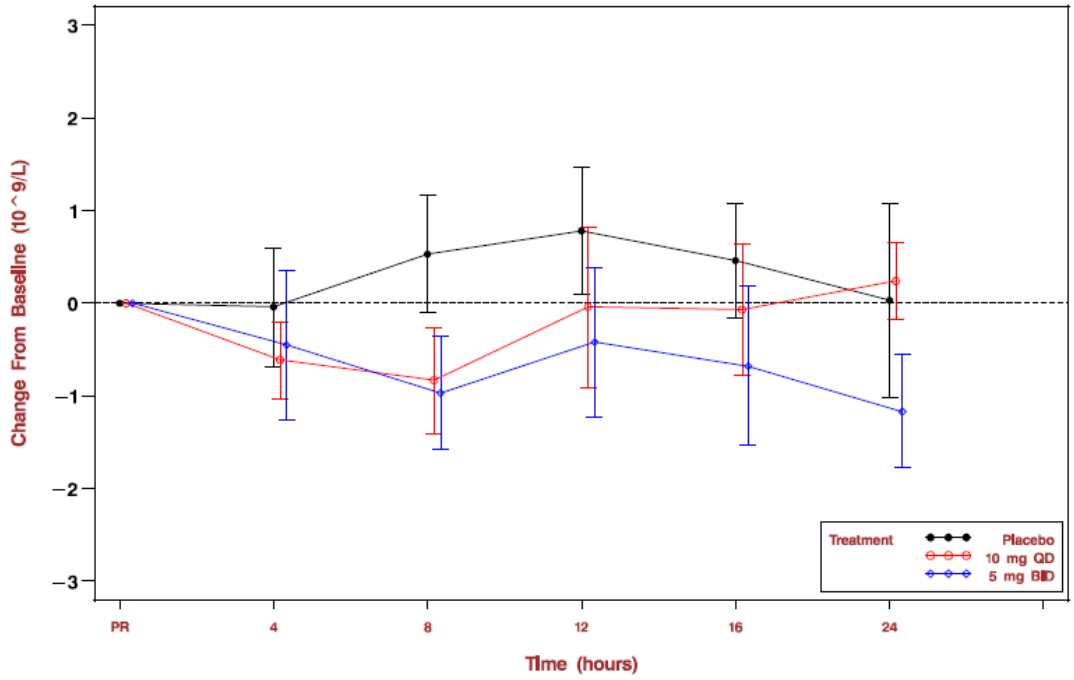


Note(s): BID = twice daily; PR = predose; QD = once daily.

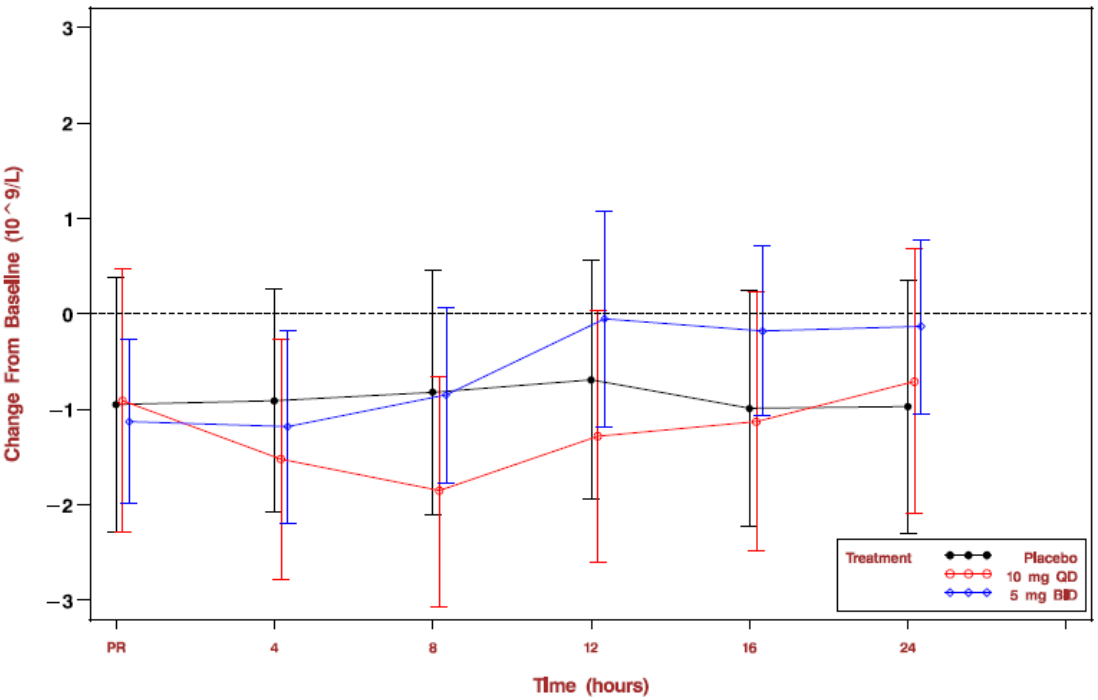
図 2.7.6.2.5-9. 好中球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（10^9/L）
（コホート A、B、C 及び E）（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 12.1.）

Day 1



Day 28

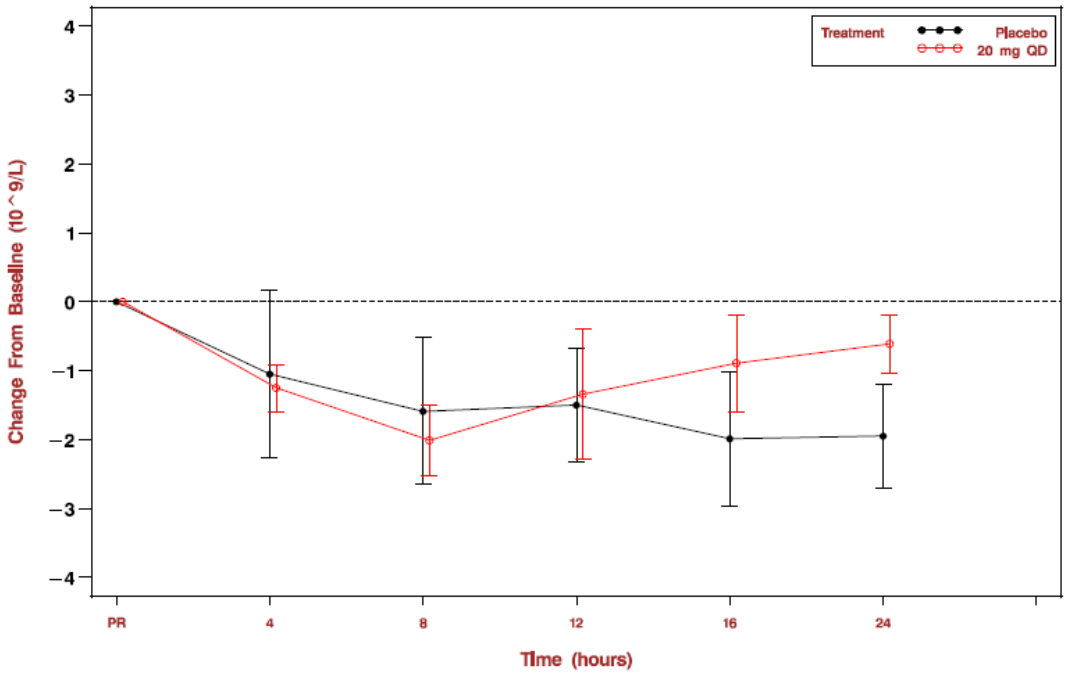


Note(s): BID = twice daily; PR = predose; QD = once daily.

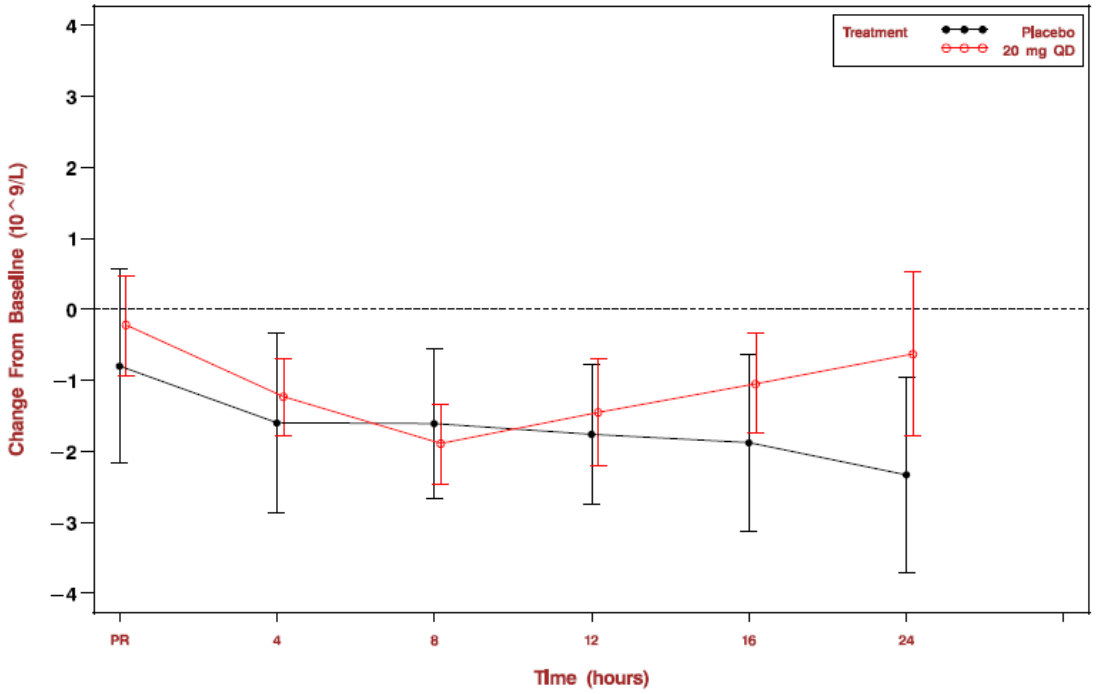
図 2.7.6.2.5-10. 好中球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（10^9/L）
（コホート D）（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 12.4.）

Day 1



Day 17



Note(s): PR = predose; QD = once daily.

図 2.7.6.2.5-11. 好中球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（10^9/L）（コホート F）（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 12.7.）

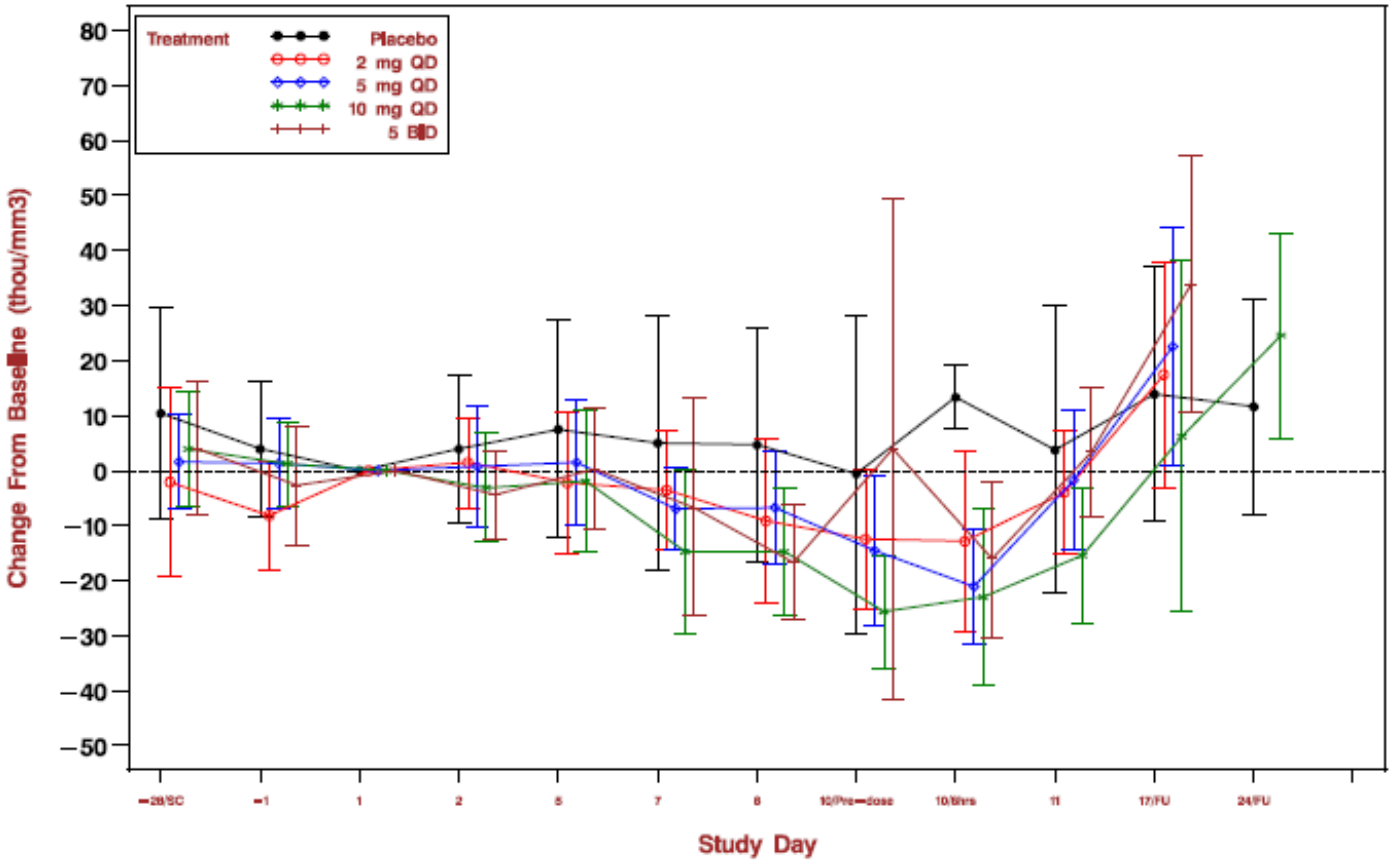
2.7.6.2.5.2.5.4.2 白血球数

コホート A、B、C 及び E では、好中球絶対数と比べて変化は小さかったが、同様の変化が認められた。コホート D 及び F では、治験薬投与後の白血球数の変化は好中球絶対数の変化と比べて顕著ではなく、投与群間で類似していた。

2.7.6.2.5.2.5.4.3 網状赤血球絶対数

コホート A、B、C 及び E、コホート D 並びにコホート F での、網状赤血球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移をそれぞれ図 2.7.6.2.5-12、図 2.7.6.2.5-13 及び図 2.7.6.2.5-14 に示す。

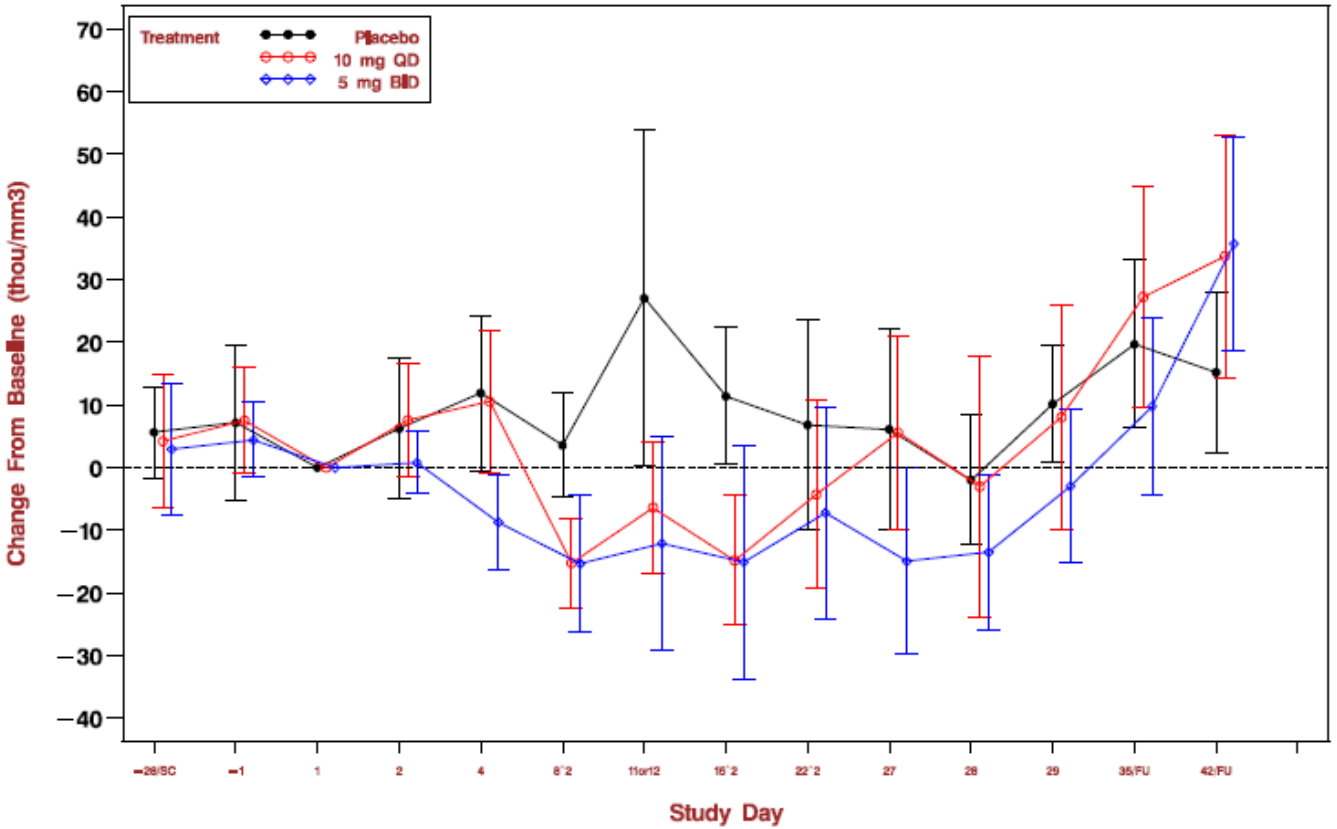
試験期間中、網状赤血球絶対数の平均値及び中央値共に臨床的に意味のある変化は認められなかった。



Note(s): BID = twice daily; FU = follow-up; QD = once daily; SC = screening.

図 2.7.6.2.5-12. 網状赤血球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（thou/mm3）（コホート A、B、C 及び E）（JADE 試験）

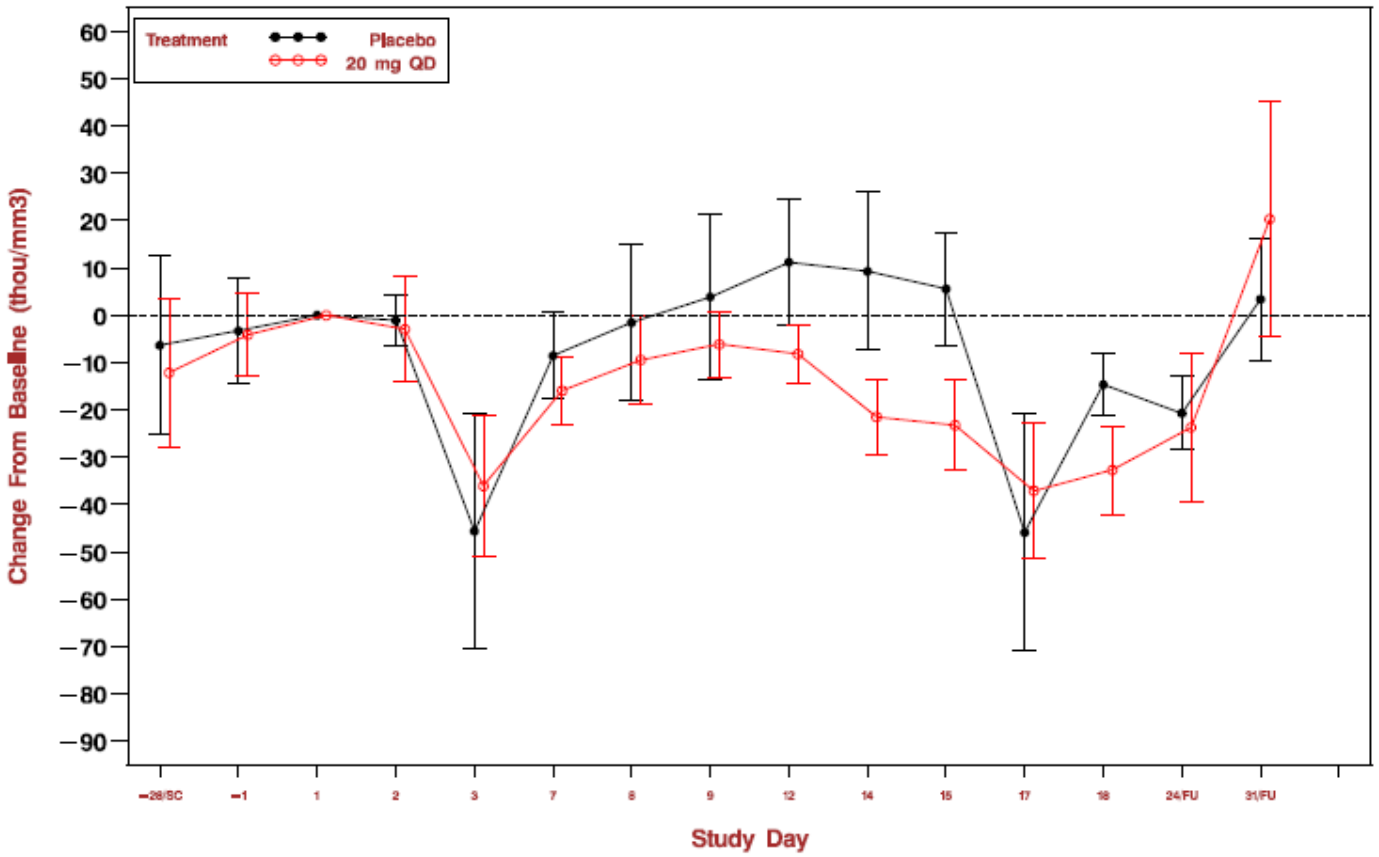
（JADE CSR Plot 12.3.）



Note(s): BID = twice daily; FU = follow-up; QD = once daily; SC = screening.

図 2.7.6.2.5-13. 網状赤血球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（thou/mm3）（コホート D）（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 12.6.）



Note(s): FU = follow-up; QD = once daily; SC = screening.

図 2.7.6.2.5-14. 網状赤血球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（thou/mm3）（コホート F）（JADE 試験）

（JADE CSR Plot 12.9.）

2.7.6.2.5.2.5.5 バイタルサイン

いずれのコホートでも、バイタルサインの平均値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、投与量を増加しても、バイタルサインの平均値に意味のある差は認められなかった。Baricitinib 投与群とプラセボ投与群の間にも意味のある差は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.5.6 心電図

いずれのコホートでも、心電図パラメータの平均値に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、投与量を増加しても、心電図パラメータの平均値に意味のある差は認められなかった

2.7.6.2.5.3 結論

- 試験期間中に死亡例はいなかった。重篤な有害事象として、baricitinib 20 mg QD 投与群で複雑型片頭痛（高度、治験薬との因果関係はおそらく関連なし）が 1 件発現した。また、頭部損傷（高度、治験薬との因果関係なし）が 1 件発現した。
- すべてのコホートを通して、好中球絶対数の平均値は投与 8 時間後に最も減少し、投与 16 時間後までに回復した。その他の臨床検査項目、バイタルサイン、心電図の結果に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。Baricitinib 投与群及びプラセボ投与群で、好中球減少症が認められた。好中球減少症により、治験薬を休薬する必要があった被験者は、全例投与を再開し、試験を完了した。
- 本試験での全体的な安全性プロファイルは、今後の臨床開発を支持する結果であった。
- Baricitinib を空腹時に反復経口投与したとき、baricitinib は速やかに吸収され、いずれの投与量でも概して治験薬投与後 2 時間以内に C_{max} に到達した。その後、血漿中 baricitinib 濃度は多相性に低下した。最終投与後の終末相での $t_{1/2}$（平均値）は 6～11 時間であった。Baricitinib を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときの定常状態での蓄積は軽度から中程度であった。
- Baricitinib を経口投与したときのみかけのクリアランスは 15.1～22.1 L/h と低く、分布容積（143～249 L）は中程度であった。Baricinib は主に腎臓から排泄された。本試験のすべての投与量範囲（2～20 mg）で、baricitinib の全身曝露量に投与量比例性が認められた。
- 空腹時に baricitinib を反復経口投与したとき、用量及び時間依存的なサイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化の阻害が認められ、いずれの投与量でも治験薬投与 1～2 時間後に STAT3 リン酸化の阻害が最大となり、C_{max} への到達時間と一致していた。STAT3 リン酸化の最大阻害割合は、最小投与量（2 mg）での約 20%～30%から最大投与量（20 mg）での約 70%～80%の範囲であった。1 日 1 回投与したすべてのコホートでは、治験薬投与 16～24 時間後までに pSTAT3 値がプラセボ対照群のレベルまで回復した。刺激因子であるサイトカインが IL-6 又はトロンボポエチンのいずれであっても、同程度の阻害割合が認められた。STAT3 リン酸化の阻

害の程度及び期間は、単回投与試験である JADF 試験で認められた結果と類似していた。

- 本試験で認められた薬物動態／薬力学の関連性から、サイトカイン刺激性の STAT3 リン酸化は baricitinib によって阻害されること、その IC_{50} は約 90 nM であり、in vitro 試験から予測された値と同様であった。
- 未変化体又は活性代謝物のいずれも蓄積は認められず、10 又は 28 日間反復投与しても薬理活性の減弱も認められなかった。以上の結果から、健康成人に baricitinib を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 28 日間投与したとき、薬理活性が持続することが示された。

2.7.6.2.6 I4V-JE-JADM 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.3 項）

2.7.6.2.6.1 試験方法

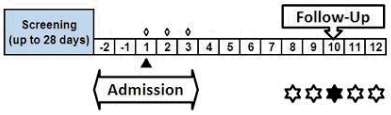
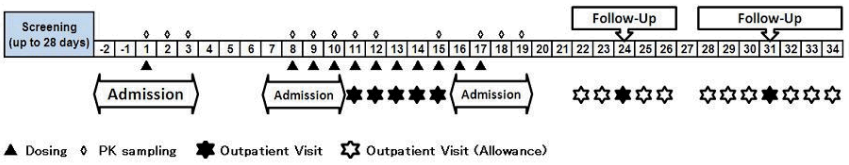
<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>日本人健康被験者を対象に baricitinib の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験</td></tr>
<tr><td>実施医療機関数及び実施国</td><td>1 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2010 年 11 月 16 日～2011 年 4 月 30 日</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
日本人健康被験者にbaricitinibを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する

副次目的：
日本人健康被験者にbaricitinibを単回及び反復経口投与したときの薬物動態を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、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 baricitinib 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。
各被験者を、単回投与期のみのコホート 1 及び 2、又は単回及び反復投与期からなるコホート 3 及び 4 のいずれかに組み入れた。
コホートごとの各投与期の治験薬投与量を表 2.7.6.2.6-1 に示す。

表 2.7.6.2.6-1. コホートごとの治験薬投与量（JADM 試験）

<table>
<tr><th></th><th>Single-dose Period
(1 day of dosing)</th><th>Multiple-dose Period
(10 days of dosing)</th></tr>
<tr><td>Cohort 1</td><td>Baricitinib 2 mg or Placebo</td><td></td></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td>Baricitinib 5 mg or Placebo</td><td></td></tr>
<tr><td>Cohort 3</td><td>Baricitinib 10 mg or Placebo</td><td>Baricitinib 10 mg or Placebo QD</td></tr>
<tr><td>Cohort 4</td><td>Baricitinib 14 mg or Placebo</td><td>Baricitinib 14 mg or Placebo QD</td></tr>
</table>
Abbreviation: QD = once daily.
（JADM CSR Table JADM.5.1.）

コホート 1 から 3 では、各 baricitinib 投与群に 6 例、プラセボ投与群に 2 例を、コホート 4 では baricitinib 投与群に 7 例、プラセボ投与群に 3 例を無作為に割り付けた。
試験デザインを図 2.7.6.2.6-1 に示す。</td></tr>
</table>

	[Cohorts 1 and 2]  **[Cohorts 3 and 4]**  図 2.7.6.2.6-1. 試験デザイン（JADM 試験） （JADM CSR Figure JADM.5.1.）
被験者数	計画：34 例（コホート 1～3 は各 8 例、コホート 4 は 10 例） 割付及び投与（治験薬を少なくとも 1 回投与）：34 例 完了：31 例
主な選択基準	年齢が 20～65 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 であり、健康な日本人の男性及び女性。被験者は三世までの日本人とし、各コホートで少なくとも 4 例は一世の日本人であることとした。 女性は、妊娠中又は授乳中でなく、試験期間中に妊娠する可能性のないものとした。
治験薬の用量及び投与方法	治験薬として、baricitinib 1 mg カプセル及び 4 mg カプセル、又はプラセボカプセルを被験者に経口投与した。Day 1 は、一晩（少なくとも 10 時間）の絶食後に Baricitinib 又はプラセボが投与された。 用法・用量は以下のとおりとした。 コホート 1：baricitinib 2 mg 又はプラセボを単回経口投与 コホート 2：baricitinib 5 mg 又はプラセボを単回経口投与 コホート 3： • 単回投与期：baricitinib 10 mg 又はプラセボを単回経口投与 • 反復投与期：baricitinib 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与 コホート 4： • 単回投与期：baricitinib 14 mg 又はプラセボを単回経口投与 • 反復投与期：baricitinib 14 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与
投与期間	コホート 1 及び 2：Day 1 に baricitinib 又はプラセボを単回経口投与 コホート 3 及び 4：Day 1 に baricitinib 又はプラセボを単回経口投与、Day 8～17 に baricitinib 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与
評価項目	＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値（リンパ球絶対数、好中球絶対数、及び白血球数の頻回測定を含む）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、及び呼吸数）、12 誘導心電図、及び医師の診察 ＜薬物動態＞ WinNonlin Version 5.2 を用いたノンコンパートメント法により、薬物動態パラメータを算出した。 **単回投与期（すべてのコホート）** • Day 1～3 に採取した血漿検体から、Day 1 の治験薬投与時の以下の薬物動態パラメータを算出した。

	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−24)］、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、及び見かけの分布容積（V_z/F） **反復投与期（コホート 3 及び 4 のみ）** • Day 17～19 に採取した血漿検体から、Day 17 の治験薬投与時の以下の薬物動態パラメータを算出した。 定常状態における投与間隔（24 時間）の血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）、定常状態における最高血漿中濃度到達時間（$t_{max,ss}$）、$t_{1/2}$、定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）、定常状態における見かけの分布容積（$V_{z,ss}$/F）、AUC_τ に基づく累積係数（RA_{Obs}）、及びリニアリティインデックス • 尿中 baricitinib 濃度から、Day 1 の治験薬投与時の以下の薬物動態パラメータを算出した。 投与間隔における尿中排泄量（Ae_τ）、0 時間から 48 時間までの尿中排泄量［Ae(0−48)］、投与間隔における尿中排泄率（Fe_τ）、0 時間から 48 時間までの尿中排泄率［Fe(0−48)］、投与間隔における腎クリアランス（$CL_{R\tau}$）、及び 0 時間から 48 時間までの腎クリアランス［CL_R(0−48)］ ＜生体試料分析＞ Baricitinib 濃度の測定のため、バリデーションされた高速液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS）を用いて、血漿及び尿検体を分析した。
解析方法	＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。試験に組み入れたすべての被験者 34 例（プラセボ投与群を含む）から薬物動態用の検体を採取した。各投与期で少なくとも 1 回の baricitinib 投与を受けたすべての被験者（単回投与期 25 例、反復投与期 11 例）のデータを用いて薬物動態解析を実施した。 単回投与期では、対数変換した AUC(0−t_{last})、AUC(0−∞)、及び C_{max} について、パワーモデル（対数変換した投与量を説明変数とした）を用いて、投与量で標準化した幾何平均値及び対応する 90%信頼区間を推定し、評価した。最大投与量と最小投与量における、投与量で標準化された幾何平均値の比の推定値を用いて、投与量比例性を評価した。 ＜安全性＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。 有害事象の発現例数及び割合で有害事象を要約した。バイタルサイン、心電図パラメータ、及び臨床検査値などの安全性パラメータを一覧表にし、記述統計量を用いて要約した。測定時間を一致させたベースライン（初回投与前日：Day −1）からバイタルサインパラ

	メータ（臥位及び立位血圧、並びに脈拍数）の各測定時点までの変化量を、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。その際、ベースライン値を共変量とし、投与群、日、時間、及び投与群と日、投与群と時間、日と時間、投与群と日と時間の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。自己回帰共分散行列を用いた。Baricitinib とプラセボの差の 90%信頼区間を示した。バイタルサインの起立時の変化量（立位−臥位）の解析も実施した。QTcF 間隔においても、測定時間を一致させたベースライン（Day −1）からの変化量について、バイタルサイン解析と同様の MMRM 解析を用いて、各投与群とプラセボ投与群の比較を行った。

2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳

34 例が各投与群に無作為に割り付けられ（baricitinib 投与群：25 例、プラセボ投与群：9 例）、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。そのうち 31 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象（口腔ヘルペス）、選択基準違反（三世までの日本人であるという基準）、及び個人的な理由が各 1 例であった。

2.7.6.2.6.2.2 被験者背景

被験者背景を、単回及び反復投与期ごとにそれぞれ表 2.7.6.2.6-2 及び表 2.7.6.2.6-3 に示す。

単回投与期では、年齢が 25～64 歳の 34 例（男性 22 例及び女性 12 例）の日本人健康被験者が各コホート（コホート 1～4）に組み入れられ、このうちコホート 3 及び 4 の 17 例（28～61 歳の男性 12 例及び女性 5 例）が、反復投与期に移行した。

単回及び反復投与期のいずれにおいても、平均年齢は、プラセボ又は baricitinib の低投与量群と比べて baricitinib 14 mg 投与群でわずかに高く、体重及び BMI の平均値は、baricitinib 投与群と比べてプラセボ投与群でわずかに高かった。34 例中 22 例は一世、11 例は二～三世の日本人であった。残りの 1 例は、登録時の人口統計学的データから三世の日本人であると考えられたが、その後、治験実施計画書の組入れ基準に規定されている三世までの日本人の定義に適合しないことが判明した。本被験者は、コホート 3 に組み入れられプラセボ投与を計 4 回受けたが、Day 10 の投与後に試験を中止した。

表 2.7.6.2.6-2. 被験者背景（単回投与期、コホート 1～4、JADM 試験）

		Single Doses				
		Placebo (N=9)	2 mg LY3009104 (N=6)	5 mg LY3009104 (N=6)	10 mg LY3009104 (N=6)	14 mg LY3009104 (N=7)
Age (years)	Mean (StD)	45.1 (10.7)	46.3 (10.8)	48.0 (15.0)	46.7 (9.0)	51.1 (6.3)
	Range	28-59	30-63	25-64	35-59	45-61
Sex	Male	7	3	4	3	5
	Female	2	3	2	3	2
Race	Asian	9	6	6	6	7
Subrace	Japanese	9	6	6	6	7
Body weight (kg)	Mean (StD)	68.52 (8.73)	58.27 (8.88)	60.12 (8.37)	61.68 (8.21)	64.19 (9.78)
	Range	51.8-82.0	49.0-72.0	46.5-68.5	52.8-75.7	53.5-78.0
BMI (kg/m^2)	Mean (StD)	25.51 (2.60)	21.31 (1.30)	22.33 (2.42)	22.31 (2.48)	22.23 (2.02)
	Range	20.2-28.9	20.0-22.9	20.6-27.0	19.6-26.2	19.9-25.3

Abbreviations: BMI = body mass index; LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects; StD = standard deviation.
Total number of subjects for single dose includes subjects who also took the single dose in the multiple dose cohorts.
(JADM CSR Table JADM.6.1.)

表 2.7.6.2.6-3. 被験者背景（反復投与期、コホート 3 及び 4、JADM 試験）

		Multiple Doses		
		Placebo QD (N=5)	10 mg LY3009104 QD (N=6)	14 mg LY3009104 QD (N=6)
Age (years)	Mean (StD)	45.6 (11.7)	46.7 (9.0)	52.2 (6.2)
	Range	28-59	35-59	47-61
Sex	Male	5	3	4
	Female	0	3	2
Race	Asian	5	6	6
Subrace	Japanese	5	6	6
Body weight (kg)	Mean (StD)	73.56 (4.87)	61.68 (8.21)	62.08 (8.81)
	Range	69.8-82.0	52.8-75.7	53.5-78.0
BMI (kg/m^2)	Mean (StD)	26.15 (2.07)	22.31 (2.48)	21.92 (2.02)
	Range	24.0-28.9	19.6-26.2	19.9-25.3

Abbreviations: BMI = body mass index; LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects; QD = once daily; StD = standard deviation.
(JADM CSR Table JADM.6.2.)

2.7.6.2.6.2.3 薬物動態

Day 1 の baricitinib 単回経口投与後の血漿中 baricitinib 濃度（線形目盛：平均値＋標準偏差、片対数目盛：平均値、以下同様）推移及び血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.2.6-2 及び表 2.7.6.2.6-4 に、Day 17 の反復経口投与後の血漿中 baricitinib 濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.2.6-3 及び表 2.7.6.2.6-5 に示す。

日本人健康被験者に baricitinib を単回（2～14 mg）及び反復（10 及び 14 mg）経口投与したとき、baricitinib は速やかに吸収され、投与約 1 時間後（中央値）に C_{max} に到達した。その後の血漿中 baricitinib 濃度は単相性の消失が示唆された。本試験の投与量範囲での $t_{1/2}$（平均値）は約 5～9 時間であった。

Baricitinib 10 又は 14 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中 baricitinib 濃度は投与開始の 2 日後に定常状態に到達した。反復経口投与で baricitinib のわずかな蓄積が認められ、AUC に基づく RA_{Obs} の平均値は、baricitinib 10 及び 14 mg 投与でそれぞれ 1.16 及び 1.11 であった。AUC に基づくリニアリティインデックスの平均値は、baricitinib 10 及び 14 mg 投与でそれぞれ 1.10 及び 0.997 であり、Day 17 における baricitinib の全身曝露量は、Day 1 の単回経口投与データから予測されたものと同様であった。

Day 1 の baricitinib 単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータに基づき、投与量比例性を検討した結果を図 2.7.6.2.6-4 及び表 2.7.6.2.6-6 に示す。

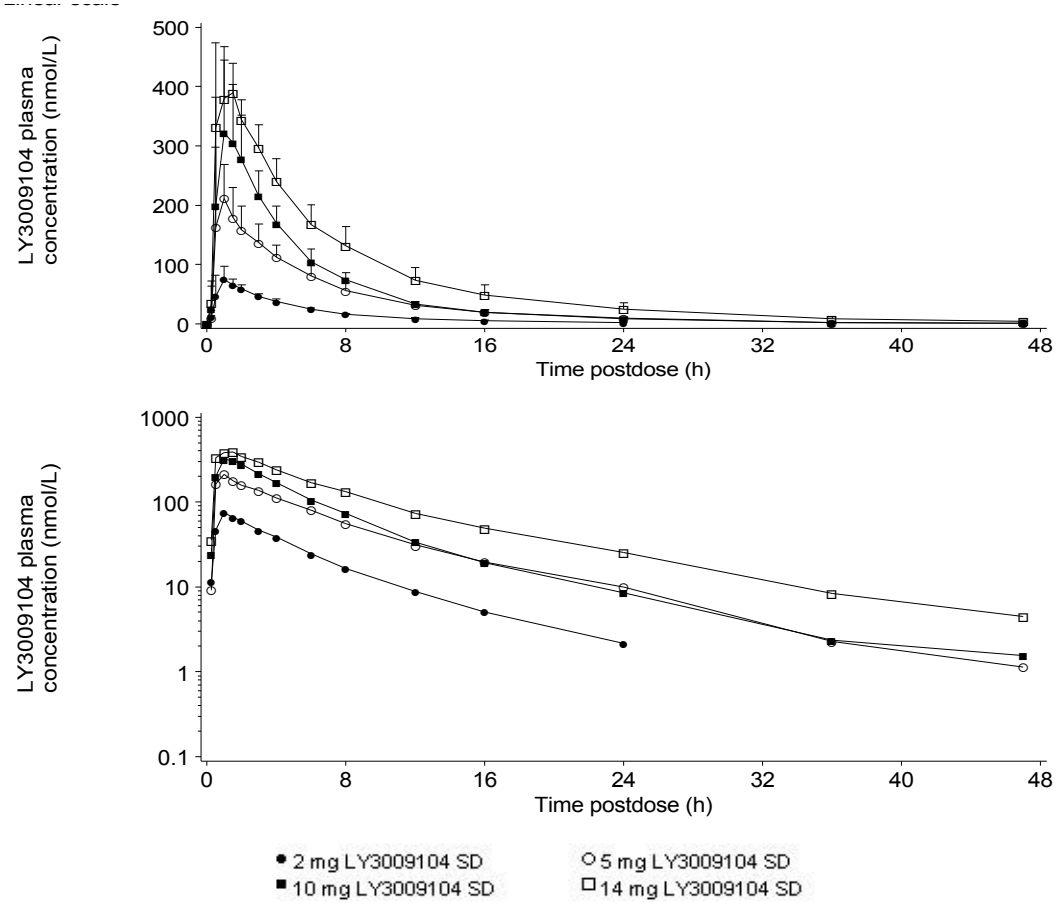
Baricitinib 2～14 mg を単回経口投与したとき、AUC に基づく baricitinib の全身曝露量は投与量比例的に増加した。解析の結果、2～14 mg の単回投与量範囲で、$AUC(0-t_{last})$及び $AUC(0-\infty)$は投与量比例的に増加し、投与量で標準化した AUC の幾何平均値における最大投与量（14 mg）と最小投与量（2 mg）との比の 90%信頼区間は 1 を含んだ。しかしながら、C_{max} は投与量比例性を下回り、投与量で標準化した C_{max} の幾何平均値における最大投与量と最小投与量との比の 90%信頼区間は 1 を含まなかった。

Baricitinib を単回経口投与したとき、2～14 mg の投与量範囲での CL/F 及び V_z/F の平均値は、それぞれ 10～15 L/h 及び 96～150 L であった。CL/F 及び V_z/F が投与量比例的に増加する明らかな傾向は見られなかった。Baricitinib 10 及び 14 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、CL/F 及び V_z/F の平均値は、単回経口投与で認められた値と同程度であり、Day 1 及び 17 の投与量範囲で CL/F 及び V_z/F の平均値は、それぞれ 12～15 L/h 及び 138～169 L であった。

Day 1 の baricitinib 単回経口投与後の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-7 に示す。

Baricitinib 10 及び 14 mg を単回経口投与したとき、baricitinib が尿中に未変化体として排泄された割合は高く、10 及び 14 mg で同程度であった。Baricitinib 10 及び 14 mg を単回経口投与したとき、投与量のそれぞれ約 76%及び 64%が、投与後 24 時間以内に尿中に排泄され、更にそれぞれ 3%及び 4%が投与 24～48 時間後に排泄された。Baricitinib 10 及び 14 mg を単回経口投与したとき、投与量の増加に伴い投与後 24 時間以内の未変化体の尿中排泄量はわずかに増加し、Ae_τ の平均値はそれぞれ 20400 及び 24000 nmol であった。Baricitinib 10 及び 14 mg を単回経口投与したときの腎クリアランスは同程度であり、$CL_{R\tau}$ の平均値はそれぞれ 197 及び 144 mL/min であった。Baricitinib 10 及び 14 mg を単回

経口投与したときの腎クリアランスは、全身クリアランスのそれぞれ約 71%及び 80%であった。



Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; SD = single dose.

図 2.7.6.2.6-2. Baricitinib 2～14 mg を単回経口投与したとき（Day 1）の血漿中濃度［上図：線形目盛（平均値 + 標準偏差）、下図：片対数目盛（平均値）］推移（JADM 試験）

(JADM CSR Figure JADM.7.1.)

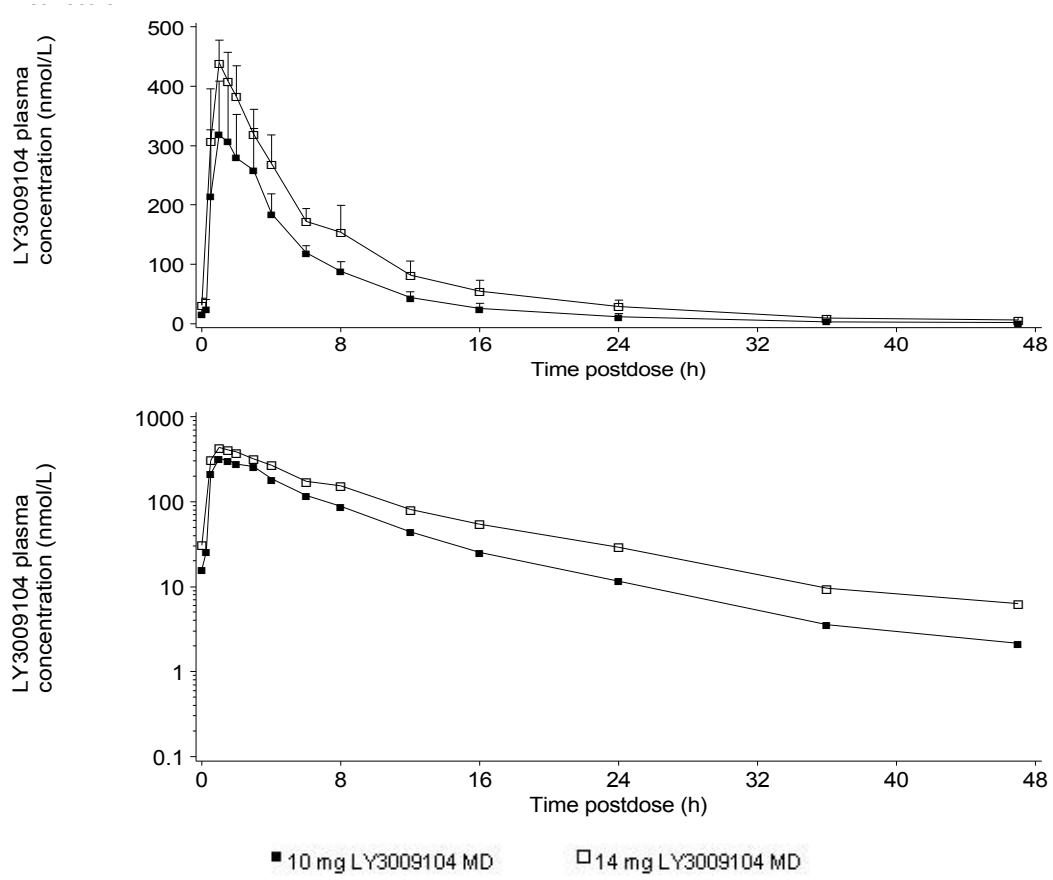
表 2.7.6.2.6-4. Baricitinib 2～14 mg を単回経口投与したときの
血漿中薬物動態パラメータ（JADM 試験）

	Geometric Mean (CV%)			
Parameter	2 mg LY3009104 (N=6)	5 mg LY3009104 (N=6)	10 mg LY3009104 (N=6)	14 mg LY3009104 (N=7)
AUC(0-24) (nmol·h/L)	403 (10)	1240 (23)	1730 (21)	2790 (14)
AUC(0-t_{last}) (nmol·h/L)	412 (11)	1320 (22)	1800 (20)	3030 (16)
AUC(0-∞) (nmol·h/L)	419 (11)	1330 (22)	1810 (20)	3080 (17)
C_{max} (nmol/L)	76.1 (29)	220 (35)	327 (43)	410 (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)
CL/F (L/h)	12.9 (11)	10.1 (22)	14.8 (20)	12.2 (17)
V_z/F (L)	96.3 (18)	99.4 (29)	138 (41)	150 (19)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero up to the last quantifiable concentration; AUC(0-24) = area under the concentration versus time curve from time zero to 24 hours postdose; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CL/F = apparent total body clearance of drug; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; LY3009104 = Baricitinib; 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; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).

(JADM CSR Table JADM.7.1.)



Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; MD = multiple dose.

図 2.7.6.2.6-3. Baricitinib 10 及び 14 mg を 10 日間反復経口投与したとき（Day 17）の血漿中濃度［上図：線形目盛（平均値 + 標準偏差）、下図：片対数目盛（平均値）］推移（JADM 試験）

(JADM CSR Figure JADM.7.4.)

表 2.7.6.2.6-5. Baricitinib 10 及び 14 mg を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 LY3009104 QD		14 mg LY3009104 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)
LI	NA	1.10 (14)	NA	0.997 (10)
CL/F / CL_{ss}/F (L/h)	14.8 (20)	13.7 (18)	12.2 (17)	12.3 (17)
V_z/F / $V_{z,ss}$/F (L)	138 (41)	169 (24)	150 (19)	167 (23)

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; CL/F = apparent total body clearance of drug; CL_{ss}/F = apparent total body clearance of drug 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; LI = linearity index; LY3009104 = Baricitinib; 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; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase; $V_{z,ss}$/F = apparent volume of distribution during the terminal phase at steady-state.
[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).
(JADM CSR Table JADM.7.4.)

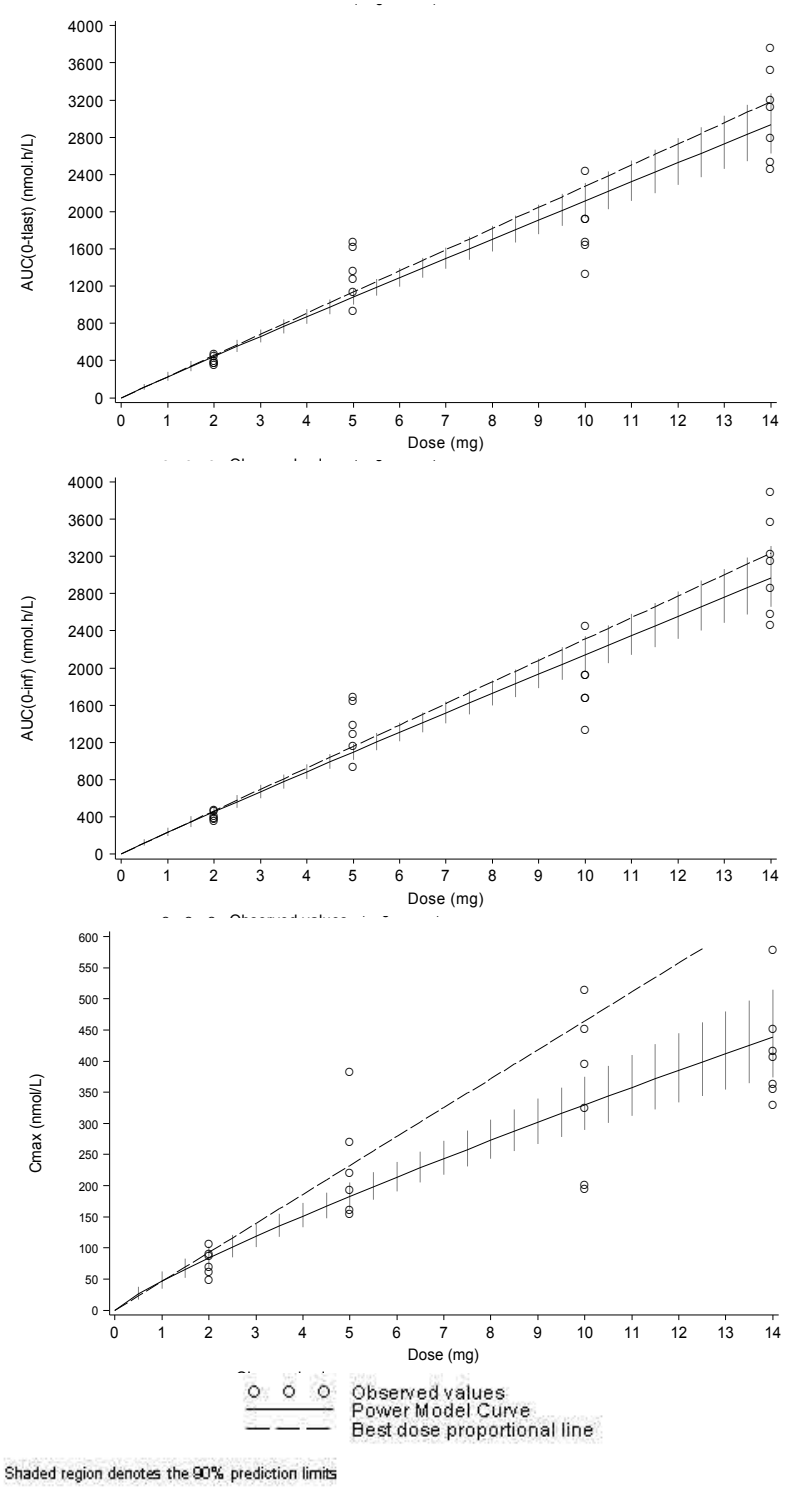


図 2.7.6.2.6-4. Baricitinib 2～14 mg を単回経口投与したとき（Day 1）の
血漿中薬物動態パラメータによる投与量比例性の評価
［上図：AUC(0−t_{last})、中図：AUC(0−∞)、下図：C_{max}］（JADM 試験）

(JADM CSR Figure JADM.7.2.)

表 2.7.6.2.6-6. Baricitinib 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による投与量比例性（JADM 試験）

Parameter	Power Model Equation[a]	90% CI of Exponent	LY3009104 Dose	Predicted Dose Normalized Geometric Means	Ratio of Dose Normalized Geometric Means (14 mg vs. 2 mg) (90% CI)
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (nmol·h/L)	$(e^{5.43})*(Dose^{0.969})$	(0.868, 1.07)	2 mg	223	
			5 mg	216	
			10 mg	212	
			14 mg	210	0.941 (0.774, 1.14)
$AUC(0\text{-}\infty)$ (nmol·h/L)	$(e^{5.44})*(Dose^{0.967})$	(0.866, 1.07)	2 mg	226	
			5 mg	219	
			10 mg	214	
			14 mg	212	0.938 (0.771, 1.14)
C_{max} (nmol/L)	$(e^{3.84})*(Dose^{0.851})$	(0.705, 0.997)	2 mg	41.9	
			5 mg	36.6	
			10 mg	33.0	
			14 mg	31.3	0.748 (0.563, 0.994)

Abbreviations: $AUC(0\text{-}\infty)$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero up to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LY3009104 = Baricitinib;.
Model: Log(Parameter) = Log(Dose) + Error.
[a] Power model equation (unit for dose is mg).
(JADM CSR Table JADM.7.2.)

表 2.7.6.2.6-7. Bariticitinib 10 及び 14 mg を単回経口投与したときの
尿中薬物動態パラメータの要約（JADM 試験）

Parameter	Geometric Mean (CV%)	
	10 mg LY3009104 (N=6)	14 mg LY3009104 (N=7)
Ae_τ (nmol)	20400 (7)	24000 (13)
Ae(0-48) (nmol)	21300 (5)	25800 (12)
Fe_τ (%)	75.8 (7)	63.6 (13)
Fe(0-48) (%)	79.1 (5)	68.4 (12)
$CL_{R\tau}$ (mL/min)	197 (21)	144 (20)
CL_R(0-48) (mL/min)	197 (21)	142 (20)

Abbreviations: Ae_τ = amount of drug excreted in urine during the dosing interval; Ae(0-48) = amount of drug excreted in urine from time zero up to 48 hours postdose; $CL_{r\tau}$ = renal clearance during the dosing interval; CL_R(0-48) = renal clearance from time zero up to 48 hours postdose; CV = coefficient of variation; Fe_τ = percentage of drug excreted in urine during the dosing interval; Fe(0-48) = percentage of drug excreted in urine from time zero up to 48 hours postdose; LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects.
The dosing interval τ is 0 to 24 hours postdose for this study.
(JADM CSR Table JADM.7.3.)

2.7.6.2.6.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.6.2.4.1 有害事象

単回及び反復投与期に認められた有害事象の要約を、それぞれ表 2.7.6.2.6-8 及び表 2.7.6.2.6-9 に示す。

単回投与期では、有害事象の発現例数及び割合は、他の baricitinib 投与群又はプラセボ投与群に比べて、baricitinib 14 mg 投与群で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合も baricitinib 14 mg 投与群で高かった。

反復投与期では、有害事象の発現例数及び割合は、プラセボ投与群に比べて、baricitinib 10 及び 14 mg 投与群で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合も baricitinib 10 及び 14 mg 投与群で高かった。

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

ヘルペス）の有害事象のために試験を中止した。本事象は、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

単回及び反復投与期に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数をそれぞれ表 2.7.6.2.6-10 及び表 2.7.6.2.6-11 に、すべての有害事象をそれぞれ表 2.7.6.2.6-12 及び表 2.7.6.2.6-13 に示す。

単回及び反復投与期で、最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、好中球数減少であった。本事象は、baricitinib 14 mg 単回投与群の 7 例中 5 例（71%）、baricitinib 10 mg 反復投与群の 6 例中 1 例（17%）、及び baricitinib 14 mg 反復投与群の 6 例中 3 例（50%）で報告され、baricitinib の高投与量群（10 又は 14 mg 投与群）のみで報告された。好中球数減少はいずれも治験担当医師によって重症度は軽度であると判断された。いずれも無症候性であり、本事象の発現中に感染症の発現割合が増加することはなかった。

表 2.7.6.2.6-8. 有害事象の要約（単回投与期、JADM 試験）

Single Dose Treatment	Subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number and severity of adverse events (all causalities)		Subjects [%] with adverse events (drug-related)	Number and severity of adverse events (drug-related)	
Placebo (N=9)	6 [66.7%]	Mild	12	1 [11.1%]	Mild	1
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	12		Total	1
2 mg LY3009104 (N=6)	1 [16.7%]	Mild	3	0 [0.0%]	Mild	0
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	3		Total	0
5 mg LY3009104 (N=6)	1 [16.7%]	Mild	1	0 [0.0%]	Mild	0
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	1		Total	0
10 mg LY3009104 (N=6)	2 [33.3%]	Mild	5	1 [16.7%]	Mild	1
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	5		Total	1
14 mg LY3009104 (N=7)	7 [100.0%]	Mild	15	5 [71.4%]	Mild	6
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	15		Total	6
Overall (N=34)	17 [50.0%]	Mild	36	7 [20.6%]	Mild	8
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	36		Total	8

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects.
On Day 8, all adverse events beginning prior to administration of study medication are counted as occurring in the single-dose period, and all adverse events beginning at the time of administration of study medication or later are counted as occurring in the multiple-dose period.
(JADM CSR Table JADM.8.1.)

表 2.7.6.2.6-9. 有害事象の要約（反復投与期、JADM 試験）

Multiple Dose Treatment	Subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number and severity of adverse events (all causalities)		Subjects [%] with adverse events (drug-related)	Number and severity of adverse events (drug-related)	
Placebo QD (N=5)	2 [40.0%]	Mild	5	0 [0.0%]	Mild	0
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	5		Total	0
10 mg LY3009104 QD (N=6)	5 [83.3%]	Mild	11	2 [33.3%]	Mild	1
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	1		Severe	1
		Total	13		Total	3
14 mg LY3009104 QD (N=6)	4 [66.7%]	Mild	9	4 [66.7%]	Mild	5
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	9		Total	5
Overall (N=17)	11 [64.7%]	Mild	25	6 [35.3%]	Mild	6
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	1		Severe	1
		Total	27		Total	8

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects; QD = once daily.
On Day 8, all adverse events beginning prior to administration of study medication are counted as occurring in the single-dose period, and all adverse events beginning at the time of administration of study medication or later are counted as occurring in the multiple-dose period.
(JADM CSR Table JADM.8.2.)

表 2.7.6.2.6-10. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数（単回投与期、JADM 試験）

MedDRA preferred term	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]					
	Placebo (N=9)	2 mg LY3009104 (N=6)	5 mg LY3009104 (N=6)	10 mg LY3009104 (N=6)	14 mg LY3009104 (N=7)	Overall (N=34)
Neutrophil count decreased（好中球数減少）					6 [5]	6 [5]
Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 [1]			1 [1]		2 [2]
Overall	1 [1]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	6 [5]	8 [7]

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
On Day 8, all adverse events beginning prior to administration of study medication are counted as occurring in the single-dose period, and all adverse events beginning at the time of administration of study medication or later are counted as occurring in the multiple-dose period.
MedDRA Version 13.1
(JADM CSR Table JADM.8.3.)

表 2.7.6.2.6-11. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数（反復投与期、JADM 試験）

MedDRA preferred term	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]			
	Placebo QD (N=5)	10 mg LY3009104 QD (N=6)	14 mg LY3009104 QD (N=6)	Overall (N=17)
Neutrophil count decreased（好中球数減少）		1 [1]	3 [3]	4 [4]
Fatigue（疲労）		1 [1]		1 [1]
Presyncope（失神寸前の状態）		1 [1]		1 [1]
Reticulocyte count decreased（網状赤血球数減少）			1 [1]	1 [1]
Thrombocytosis（血小板増加症）			1 [1]	1 [1]
Overall	0 [0]	3 [2]	5 [4]	8 [6]

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; QD = once daily.
On Day 8, all adverse events beginning prior to administration of study medication are counted as occurring in the single-dose period, and all adverse events beginning at the time of administration of study medication or later are counted as occurring in the multiple-dose period.
MedDRA Version 13.1
(JADM CSR Table JADM.8.4.)

表 2.7.6.2.6-12. 有害事象の発現件数及び例数（単回投与期、JADM 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Placebo SD (N=9)	2 mg LY3009104 SD (N=6)	5 mg LY3009104 SD (N=6)	10 mg LY3009104 SD (N=6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）				
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMATOMA（血管穿刺部位血腫）	1 [1] (11.1%)	1 [1] (16.7%)	1 [1] (16.7%)	
APPLICATION SITE REACTION（適用部位反応）	1 [1] (11.1%)			
CHEST DISCOMFORT（胸部不快感）	1 [1] (11.1%)			
DISCOMFORT（不快感）				
Overall	3 [3] (33.3%)	1 [1] (16.7%)	1 [1] (16.7%)	
INVESTIGATIONS（臨床検査）				
NEUTROPHIL COUNT DECREASED（好中球数減少）				
Overall				
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）				
HEADACHE（頭痛）	3 [3] (33.3%)	1 [1] (16.7%)		1 [1] (16.7%)
DIZZINESS POSTURAL（体位性めまい）		1 [1] (16.7%)		
Overall	3 [3] (33.3%)	2 [1] (16.7%)		1 [1] (16.7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）				
EXCORIATION（擦過傷）	4 [2] (22.2%)			
Overall	4 [2] (22.2%)			

*Adverse events with a change in severity are only counted one time
LY3009104 = Baricitinib; N = Number of subjects studied
MedDRA dictionary version 13.1
SD = Single dose; All Adverse Events occured in the Single Dose period Day 1 - Day 7

Status of Program: Production
Program Location: P:\1001215\8236849\PHARMACOMETRICS\STATS\CLINICAL\SAS\TAEFREQ.SAS
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 1 of 4

Frequency of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I4V-JE-JADM
Single Dose

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) 14 mg LY3009104 SD (N=7)	 Overall (N=34)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）		
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMATOMA（血管穿刺部位血腫）	6 [3] (42.9%)	9 [6] (17.6%)
APPLICATION SITE REACTION（適用部位反応）		1 [1] (2.9%)
CHEST DISCOMFORT（胸部不快感）		1 [1] (2.9%)
DISCOMFORT（不快感）	1 [1] (14.3%)	1 [1] (2.9%)
Overall	7 [4] (57.1%)	12 [9] (26.5%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）		
NEUTROPHIL COUNT DECREASED（好中球数減少）	6 [5] (71.4%)	6 [5] (14.7%)
Overall	6 [5] (71.4%)	6 [5] (14.7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）		
HEADACHE（頭痛）		5 [5] (14.7%)
DIZZINESS POSTURAL（体位性めまい）		1 [1] (2.9%)
Overall		6 [5] (14.7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）		
EXCORIATION（擦過傷）		4 [2] (5.9%)
Overall		4 [2] (5.9%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time
LY3009104 = Baricitinib; N = Number of subjects studied
MedDRA dictionary version 13.1
SD = Single dose; All Adverse Events occured in the Single Dose period Day 1 - Day 7

Status of Program: Production
Program Location: P:\1001215\8236849\PHARMACOMETRICS\STATS\CLINICAL\SAS\TAEFREQ.SAS
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 2 of 4

Frequency of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I4V-JE-JADM
Single Dose

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Placebo SD (N=9)	2 mg LY3009104 SD (N=6)	5 mg LY3009104 SD (N=6)	10 mg LY3009104 SD (N=6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）				
ABDOMINAL DISCOMFORT（腹部不快感）				1 [1] (16.7%)
CONSTIPATION（便秘）				
NAUSEA（悪心）	1 [1] (11.1%)			
Overall	1 [1] (11.1%)			1 [1] (16.7%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）				
THROAT IRRITATION（咽喉刺激感）				1 [1] (16.7%)
RHINORRHOEA（鼻漏）				1 [1] (16.7%)
Overall				2 [1] (16.7%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）				
ORAL HERPES（口腔ヘルペス）	1 [1] (11.1%)			1 [1] (16.7%)
Overall	1 [1] (11.1%)			1 [1] (16.7%)
Overall Total	12 [6] (66.7%)	3 [1] (16.7%)	1 [1] (16.7%)	5 [2] (33.3%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time
LY3009104 = Baricitinib; N = Number of subjects studied
MedDRA dictionary version 13.1
SD = Single dose; All Adverse Events occured in the Single Dose period Day 1 - Day 7

Status of Program: Production
Program Location: P:\1001215\8236849\PHARMACOMETRICS\STATS\CLINICAL\SAS\TAEFREQ.SAS
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 3 of 4

Frequency of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I4V-JE-JADM
Single Dose

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) 14 mg LY3009104 SD (N=7)	 Overall (N=34)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）		
ABDOMINAL DISCOMFORT（腹部不快感）		1 [1] (2.9%)
CONSTIPATION （便秘）	1 [1] (14.3%)	1 [1] (2.9%)
NAUSEA（悪心）		1 [1] (2.9%)
Overall	1 [1] (14.3%)	3 [3] (8.8%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）		
THROAT IRRITATION（咽喉刺激感）	1 [1] (14.3%)	2 [2] (5.9%)
RHINORRHOEA（鼻漏）		1 [1] (2.9%)
Overall	1 [1] (14.3%)	3 [2] (5.9%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）		
ORAL HERPES（口腔ヘルペス）		2 [2] (5.9%)
Overall		2 [2] (5.9%)
Overall Total	15 [7] (100.0%)	36 [17] (50.0%)

***Adverse events with a change in severity are only counted one time**
LY3009104 = Baricitinib; N = Number of subjects studied
MedDRA dictionary version 13.1
SD = Single dose; All Adverse Events occured in the Single Dose period Day 1 - Day 7

Status of Program: Production
Program Location: P:\1001215\8236849\PHARMACOMETRICS\STATS\CLINICAL\SAS\TAEFREQ.SAS
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 4 of 4
(JADM CSR 11.2.2.Adverse Event Data)

表 2.7.6.2.6-13. 有害事象の発現例件数及び例数（反復投与期、JADM 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Placebo MD (N=5)	10 mg LY3009104 MD (N=6)	14 mg LY3009104 MD (N=6)	Overall (N=17)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）				
CONSTIPATION（便秘）	1 [1] (20.0%)	1 [1] (16.7%)	1 [1] (16.7%)	3 [3] (17.6%)
DIARRHOEA（下痢）		2 [1] (16.7%)		2 [1] (5.9%)
Overall	1 [1] (20.0%)	3 [2] (33.3%)	1 [1] (16.7%)	5 [4] (23.5%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）				
NEUTROPHIL COUNT DECREASED（好中球数減少）		1 [1] (16.7%)	3 [3] (50.0%)	4 [4] (23.5%)
RETICULOCYTE COUNT DECREASED（網状赤血球数減少）			1 [1] (16.7%)	1 [1] (5.9%)
Overall		1 [1] (16.7%)	4 [3] (50.0%)	5 [4] (23.5%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）				
COUGH（咳嗽）	1 [1] (20.0%)		1 [1] (16.7%)	2 [2] (11.8%)
NASAL CONGESTION（鼻閉）	1 [1] (20.0%)	1 [1] (16.7%)		2 [2] (11.8%)
THROAT IRRITATION（咽喉刺激感）	1 [1] (20.0%)			1 [1] (5.9%)
Overall	3 [1] (20.0%)	1 [1] (16.7%)	1 [1] (16.7%)	5 [3] (17.6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）				
HEADACHE（頭痛）		2 [2] (33.3%)	1 [1] (16.7%)	3 [3] (17.6%)
PRESYNCOPE（失神寸前の状態）		1 [1] (16.7%)		1 [1] (5.9%)
Overall		3 [3] (50.0%)	1 [1] (16.7%)	4 [4] (23.5%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time
LY3009104 = Baricitinib; N = Number of subjects studied
MedDRA dictionary version 13.1
MD = Multiple dose; All Adverse Events occured in the Multiple Dose period Day 8 onwards

Status of Program: Production
Program Location: P:\1001215\8236849\PHARMACOMETRICS\STATS\CLINICAL\SAS\TAEFREQ.SAS
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 1 of 2

Frequency of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I4V-JE-JADM
Multiple Dose

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Placebo MD (N=5)	10 mg LY3009104 MD (N=6)	14 mg LY3009104 MD (N=6)	Overall (N=17)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）				
FATIGUE（疲労）		2 [2] (33.3%)		2 [2] (11.8%)
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMATOMA（血管穿刺部位血腫）		1 [1] (16.7%)		1 [1] (5.9%)
Overall		3 [2] (33.3%)		3 [2] (11.8%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）				
LYMPHADENOPATHY（リンパ節症）			1 [1] (16.7%)	1 [1] (5.9%)
THROMBOCYTOSIS（血小板増加症）			1 [1] (16.7%)	1 [1] (5.9%)
Overall			2 [1] (16.7%)	2 [1] (5.9%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）				
BACK PAIN（背部痛）		2 [1] (16.7%)		2 [1] (5.9%)
Overall		2 [1] (16.7%)		2 [1] (5.9%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）				
SKIN LACERATION（皮膚裂傷）	1 [1] (20.0%)			1 [1] (5.9%)
Overall	1 [1] (20.0%)			1 [1] (5.9%)
Overall Total	5 [2] (40.0%)	13 [5] (83.3%)	9 [4] (66.7%)	27 [11] (64.7%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time
LY3009104 = Baricitinib; N = Number of subjects studied
MedDRA dictionary version 13.1
MD = Multiple dose; All Adverse Events occured in the Multiple Dose period Day 8 onwards

Status of Program: Production
Program Location: P:\1001215\8236849\PHARMACOMETRICS\STATS\CLINICAL\SAS\TAEFREQ.SAS
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 2 of 2
(JADM CSR 11.2.2.Adverse Event Data)

2.7.6.2.6.2.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.6.2.4.3 その他の重要な有害事象

有害事象により、1 例（コホート 3、baricitinib 10 mg 投与群）が試験を中止した。本被験者は、Day 1 の baricitinib 10 mg 単回経口投与の約 1 日後に軽度の口腔ヘルペス（口腔内右側のヘルペス）を発現した。その後、次回投与を予定どおり Day 8 に受けたが（反復投与期の初回投与）、その後は治験薬の投与を受けずに試験を中止した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

2.7.6.2.6.2.4.4 臨床検査値

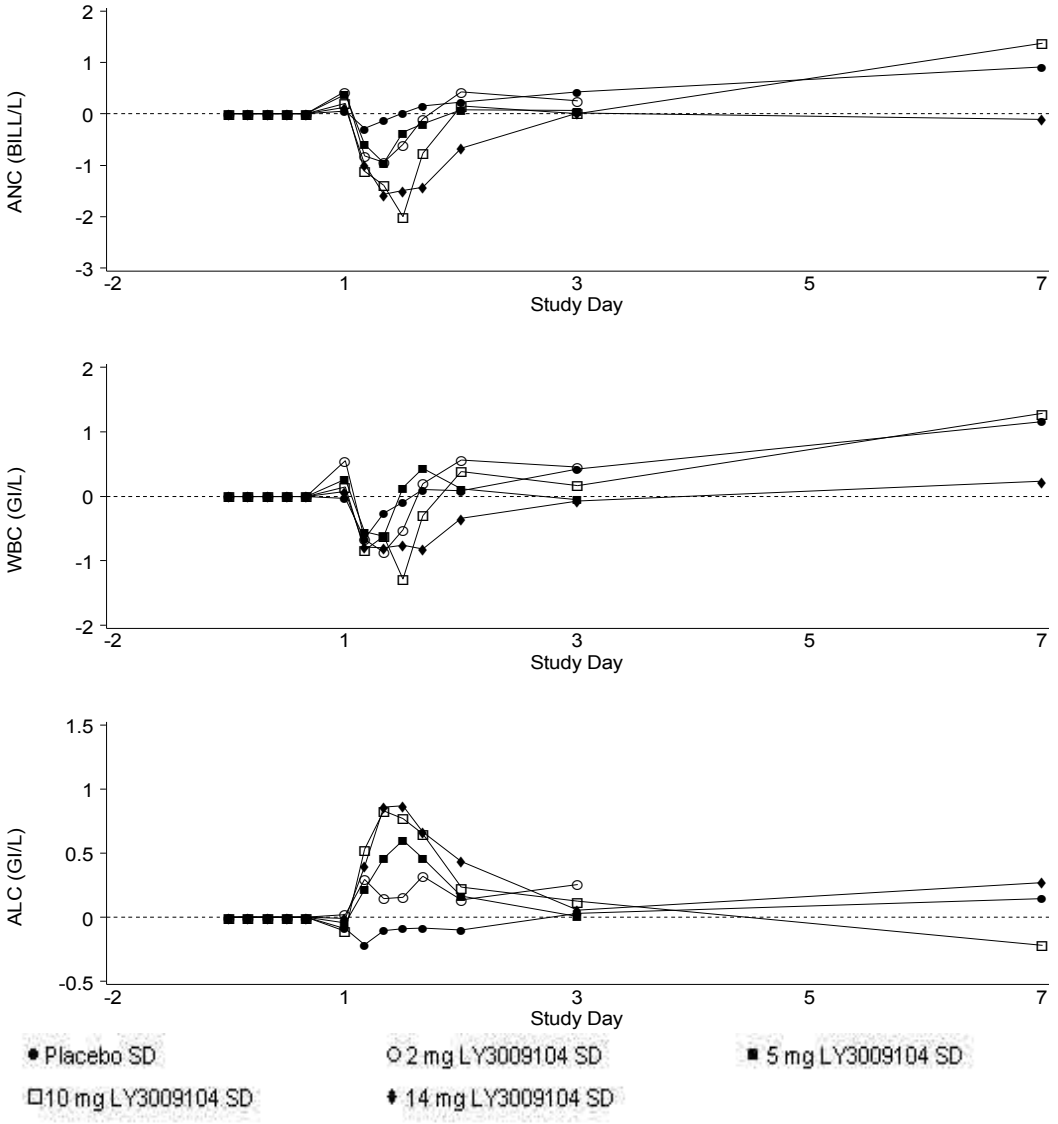
Baricitinib 及びプラセボを単回及び反復経口投与したときの好中球絶対数、白血球数及びリンパ球絶対数の測定時間を一致させたベースラインからの変化量（平均値）の時間的推移をそれぞれ図 2.7.6.2.6-5 及び図 2.7.6.2.6-6 に示す。

Baricitinib を単回及び反復経口投与したとき、好中球絶対数の平均値に、治験薬投与に関連するベースラインからの減少が認められた。

Day 1（単回投与期）では、好中球絶対数は概して用量依存的に減少し、2 及び 5 mg 投与群（それぞれ最大 0.94 及び 0.95 BILL/L の減少）と比べて、10 及び 14 mg 投与群（それぞれ最大 2.0 及び 1.6 BILL/L の減少）で大きく、ベースラインからの減少（平均値）は、baricitinib 10 mg 投与群で最大であった。

Day 17（反復投与期）では、baricitinib 10 及び 14 mg 投与群で、好中球絶対数の平均値に明らかに用量依存的なベースラインからの減少（それぞれ最大 0.92 及び 1.2 BILL/L）が認められた。好中球絶対数の減少は、Day 1 及び 17 の投与 8 時間後がおおむね最大であったが、変化は小さく、各時点の好中球絶対数の平均値とベースライン値との差は、すべての baricitnib 投与群で約 2 BILL/L 以内であった。試験期間中、baricitinib の高投与量群の 6 例（baricitinib 10 mg 投与群 1 例及び 14 mg 投与群 5 例）で好中球絶対数の減少が有害事象として報告された。単回及び反復投与期で、好中球絶対数と同様の変化が白血球数でも認められたが、その変化は好中球絶対数ほど顕著ではなかった。

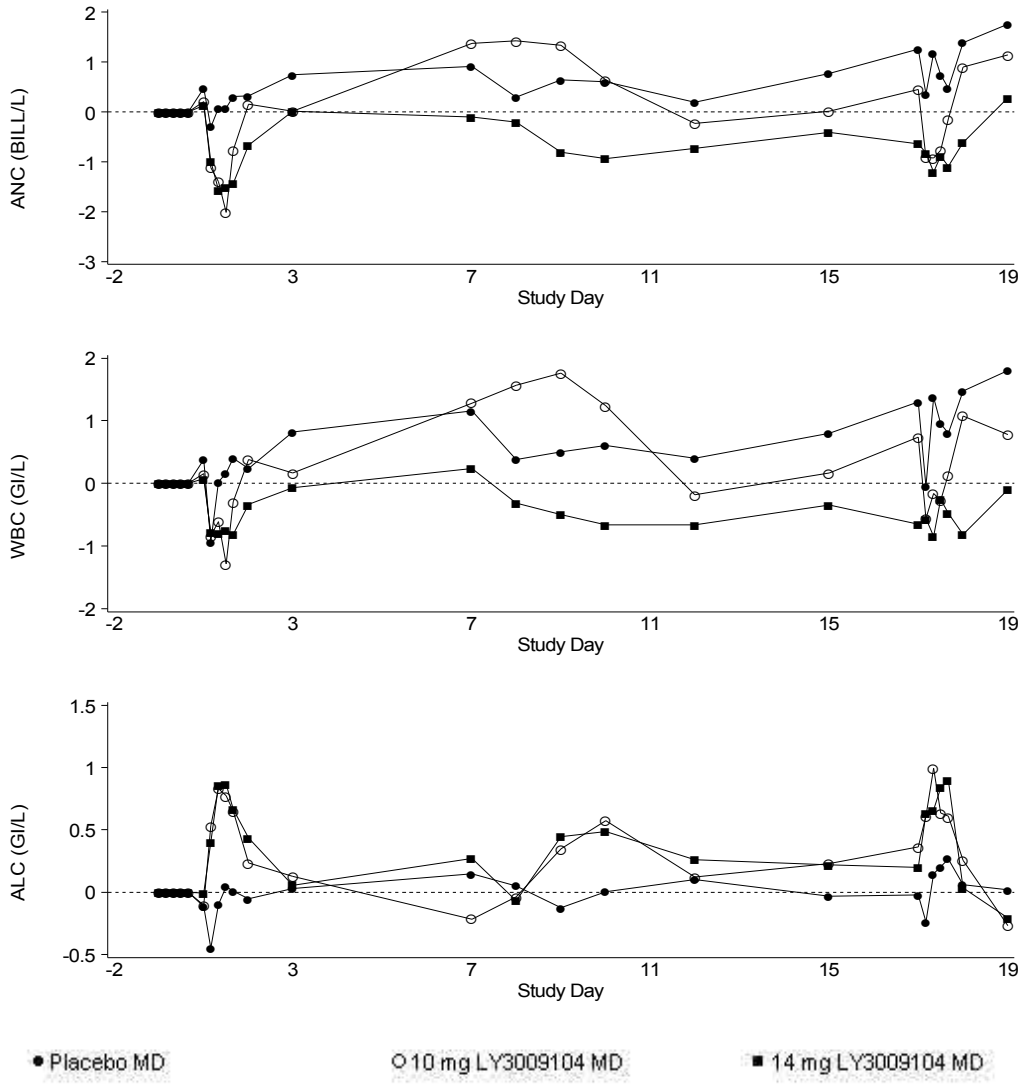
リンパ球絶対数の平均値は、プラセボ投与後にベースラインからわずかに減少したが、baricitinib の単回及び反復経口投与後は増加した。単回及び反復投与期のいずれの期間でも、リンパ球絶対数の平均値の増加は用量依存的であり、baricitinib 14 mg を投与したときに最大であった。最大の増加は、Day 1 及び 17 の投与 8～16 時間後に認められたが、変化は小さく、各時点のリンパ球絶対数の平均値とベースライン値との差は、すべての投与群で 1 GI/L 以内であった。



Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; ANC = absolute neutrophil count; LY3009104 = Baricitinib; SD = single dose; WBC = white blood cell.

図 2.7.6.2.6-5. Baricitinib 及びプラセボを単回経口投与したときの好中球絶対数、白血球及びリンパ球絶対数の測定時間を一致させたベースラインからの変化量（平均値）の時間的推移（JADM 試験）

(JADM CSR Figure JADM.8.1.)



Abbreviations: ALC = absolute lymphocyte count; ANC = absolute neutrophil count; LY3009104 = Baricitinib; MD = multiple dose; WBC = white blood cell.
Samples were collected at predose only except for intensive sampling on Days 1 and 17.

図 2.7.6.2.6-6. Baricitinib 及びプラセボを反復経口投与したときの好中球絶対数、白血球数及びリンパ球絶対数の測定時間を一致させたベースラインからの変化量（平均値）の時間的推移（JADM 試験）

(JADM CSR Figure JADM.8.2.)

2.7.6.2.6.2.4.5 その他の臨床検査パラメータ

単回投与期では、投与 48 時間後までの血小板数の平均値に、治験薬投与に関連するベースラインからの変化は認められなかった。個々の被験者におけるベースラインからの変化量の範囲も、baricitinib 投与時（−20～52 GI/L）とプラセボ投与時（−38～30 GI/L）で同程度であった。

反復投与期では、血小板数の平均値に、治験薬の投与及び投与量に関連するベースラインからの増加が、Day 9 以降に認められた。Baricitinib 10 及び 14 mg を投与したとき、ベースラインからの増加量の平均値は、それぞれ最大で 57.6 及び 99.7 GI/L であり、Day 17 の投与 48 時間後が最大であった。反復投与期では、個々の被験者におけるベースラインからの変化量の範囲は、プラセボ投与時（−61～34 GI/L）に比べて、baricitinib 投与時（−16～189 GI/L）のほうが高かった。Day 17 の投与前までに、baricitinib 14 mg 投与群の 1 例で、血小板増加症（483 GI/L）が発現した。

単回及び反復投与期のいずれの期間でも、その他の臨床検査パラメータに、治験薬の投与又は投与量に関連する明らかな変化は認められなかった。特に、赤血球数又は網状赤血球絶対数に、治験薬の投与又は投与量に関連する明らかな変化は認められなかった。Day 17 の投与前までに、baricitinib 14 mg 投与群の 1 例で、網状赤血球数減少（0.015 TRIL/L）が発現した。

2.7.6.2.6.2.4.6 バイタルサイン

Baricitinib を単回又は反復経口投与したとき、バイタルサインの平均値に、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。

単回及び反復投与期のいずれの期間でも、baricitinib 投与後に、臥位及び立位における収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の平均変化量、加えて収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数それぞれにおける起立前後での変化量に、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。しかしながら、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、一貫した傾向はおおむね認められなかった。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。

単回及び反復投与期のいずれの期間でも、プラセボを含むすべての投与群のうち数例で、臥位及び立位における収縮期血圧と拡張期血圧、並びに収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数それぞれにおける起立前後での変化量に臨床的に問題となりうる変化が認められた。しかしながら、これらの臨床的に問題となりうる変化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、これらの変化が認められた被験者は、いずれも無症状であった。この数例で認められた臨床的に問題となりうる変化は、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断されなかった。

結果として、baricitinib を単回又は反復経口投与したとき、個々の被験者のバイタルサインの値に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.4.7 心電図

Baricitinib を単回及び反復経口投与したとき、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。単回及び反復投与期のいずれの期間でも、baricitinib 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。しかしながら、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。

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それぞれ表 2.7.6.2.6-14 及び表 2.7.6.2.6-15 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。

また、血漿中 baricitinib 濃度に対する測定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 2.7.6.2.6-7 に示す。QTcF 間隔の変化量と血漿中 baricitinib 濃度との間に明らかな相関はなかった。

Baricitinib を単回及び反復経口投与したとき、個々の被験者の 12 誘導心電図のパラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-14. 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（単回投与期、JADM 試験）

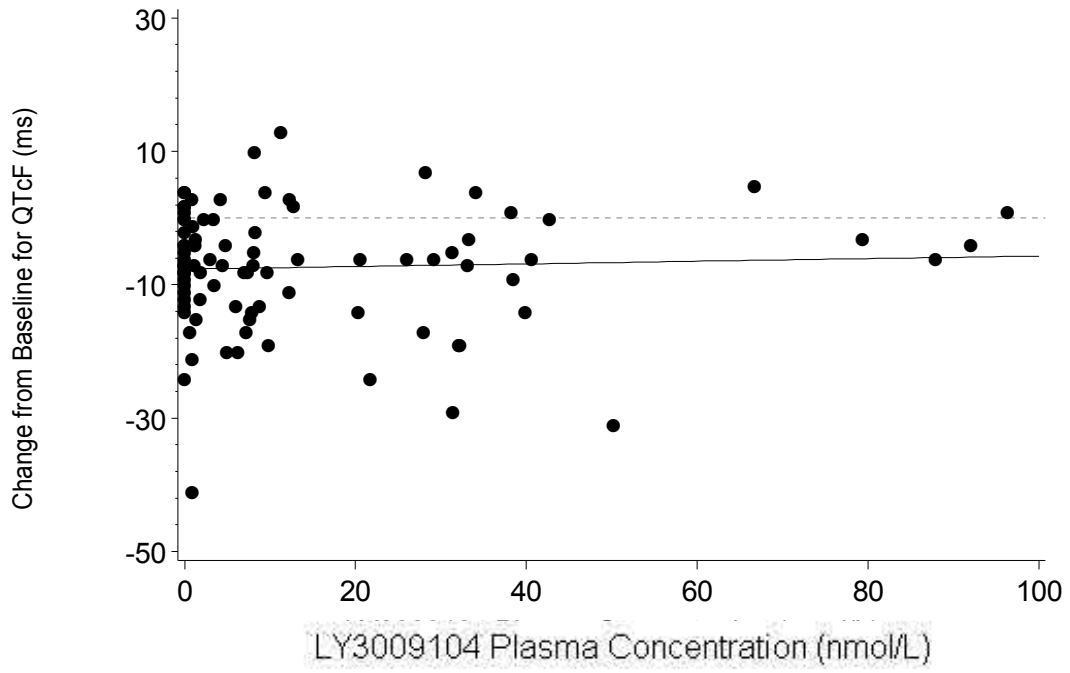
	Number [%] of Subjects			
	QTcB		QTcF	
Single Dose Treatment	>450 msec	>480 msec	>450 msec	>480 msec
Placebo (N=9)	2 [22.2]	0 [0.0]	1 [11.1]	0 [0.0]
2 mg LY3009104 (N=6)	1 [16.7]	0 [0.0]	1 [16.7]	0 [0.0]
5 mg LY3009104 (N=6)	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
10 mg LY3009104 (N=6)	2 [33.3]	0 [0.0]	0 [0.0]	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 2.7.6.2.6-15. 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（反復投与期、JADM 試験）

	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.)



Abbreviation: LY3009104 = Baricitinib.
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 2.7.6.2.6-7. Baricitinib 2～14 mg を単回及び 10 及び 14 mg を反復経口投与後の血漿中 baricitinib 濃度に対する測定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）

2.7.6.2.6.3 結論

- 日本人健康被験者に最大 14 mg まで単回及び 1 日 1 回反復経口投与したとき、baricitinib は安全であり、忍容性は良好であった。
- Baricitinib を単回及び反復経口投与したとき、投与量依存的な好中球絶対数の減少及びリンパ球絶対数の増加が一過性に見られた。変化量の平均値は投与 8～16 時間後が最大であり、投与 24 時間後までにベースライン値まで回復した。いずれも変化は小さく、各時点の好中球絶対数及びリンパ球絶対数の平均値とベースライン値との差は、すべての baricitinib 投与群でそれぞれ 2 BILL/L 及び 1 GI/L 以内であった。好中球絶対数と同様の変化が白血球数でも認められたが、好中球絶対数ほど顕著ではなかった。
- Baricitinib を反復経口投与したとき、用量依存的な血小板数の増加が認められた。Baricitinib の単回経口投与では、投与又は投与量に関連する血小板数の変化は認められなかった。
- 本試験期間中に、日本人健康被験者の臨床検査値、バイタルサイン、又は 12 誘導心電図にその他の臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 日本人健康被験者に baricitinib を最大 14 mg まで単回及び反復経口投与したときの薬物動態から、baricitinib の速やかな吸収及び消失が確認された。投与約 1 時間後（中央値）に C_{max} に到達し、$t_{1/2}$（平均値）は約 5～9 時間であった。
- 血漿中 balicitinib 濃度は 1 日 1 回反復経口投与 2 日後に定常状態に到達し、baricitinib 10 及び 14 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したとき、血漿中に baricitinib のわずかな蓄積（最大 16%）が認められた。
- Baricitinib 2～14 mg を単回経口投与したとき、AUC に基づく baricitinib の全身曝露量は投与量比例的に増加した。
- Baricitinib 10 及び 14 mg を単回経口投与したとき、投与量の最大 76%が 24 時間以内に尿中に排泄され、未変化体としての尿中排泄が主な排泄経路であると考えられた。

2.7.6.2.7 I4V-MC-JADG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.4 項）

2.7.6.2.7.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康男性被験者に baricitinib を経口投与したときの ^{14}C-baricitinib の体内動態検討試験
実施医療機関数及び実施国	1 施設（米国）
試験実施期間	2011 年 2 月 17 日～2011 年 3 月 23 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： • 健康男性被験者に^{14}C-baricitinibを単回経口投与したときの、放射能及びbaricitinibの体内動態を検討する 副次目的： • 総放射能の血漿中及び全血中濃度並びに血漿中baricitinibの薬物動態を検討する • 尿中、糞中及び呼気中（測定可能な場合）に排泄された放射能を測定し、マスバランスを評価する • 血漿中、尿中及び糞中のbaricitinibの主要代謝物を同定する
試験デザイン	本試験は、6 例の健康男性被験者に ^{14}C-baricitinib を約 100 μCi 含む baricitinib 10 mg を単回経口投与したときの、放射能及び baricitinib の体内動態を検討する非盲検試験であった。 被験者は、初回投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院した。 Day 1 に治験薬を投与し、投与した放射能が少なくとも 90%以上排泄されるまで、又は 2 回連続で累積 24 時間の尿及び糞検体中の放射能が合わせて総投与量の 1.0%未満となるまで、被験者は入院した。
被験者数	計画：6 例 投与：6 例 完了：6 例
主な選択基準	年齢が 18～55 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 19～30 kg/m^2 であり、既往歴、医師の診察、臨床検査値及び心電図により、健康と判断された男性
治験薬の用量及び投与方法	^{14}C-baricitinib を約 100 μCi 含む baricitinib 10 mg 溶液を Day 1 の空腹時に単回経口投与
投与期間	1 回（Day 1）
評価項目	＜生体試料分析＞ 血液、血漿、尿、糞及び呼気検体から総放射能を測定した。血漿中 baricitinib 濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ 最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、各被験者の濃度及び検体採取時間のデータから同定した。吸収ラグタイム（t_{lag}）及び濃度の最終定量可能時間（t_{last}）は濃度 - 時間曲線から直接求めた。0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC(0-t_{last})$］は、対数線形台形法を用いて推定した。0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC(0-\infty)$］及び外挿した部分の割合［$\%AUC(t_{last}-\infty)$］を算出した。見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、定常状態における見かけの

	分布容積（V_{ss}/F）も算出した。 放射性標識物質の血球／血漿分布、投与した放射性標識物質に対する尿中及び糞中に排泄された放射性標識物質の割合を算出した。 ＜安全性＞ 有害事象の発現件数及び重症度、臨床所見、臨床検査値、バイタルサイン、医師の診察、心電図
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて算出した。薬物動態パラメータに関して記述統計量を算出した。統計解析は実施しなかった。 ＜安全性＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団とした。 有害事象の発現件数及び発現例数を頻度の高い順に要約した。臨床検査値及びバイタルサインを被験者ごとに一覧表にした。

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 6 例に治験薬が投与され、試験を完了した。

2.7.6.2.7.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.7-1 に示す。

本試験には、年齢が 26～51 歳の 6 例の健康男性が参加した。

表 2.7.6.2.7-1. 被験者背景（JADG 試験）

Subject Number	Age (years)	Sex	Race	Weight (kg)	Height (cm)
1001	28	M	White	75.1	174.3
1002	51	M	White	60.8	163.3
1003	46	M	Asian	65.9	159.0
1004	26	M	White	92.8	197.0
1005	43	M	White	76.0	165.9
1006	26	M	White	87.1	186.8

Abbreviation: M = male.
（JADG CSR Table JADG.6.1.）

2.7.6.2.7.2.3 薬物動態

^{14}C-baricitinib 10 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与したときの、血漿中 baricitinib 濃度（線形目盛：平均値 ± 標準偏差、片対数目盛：平均値）推移、総放射

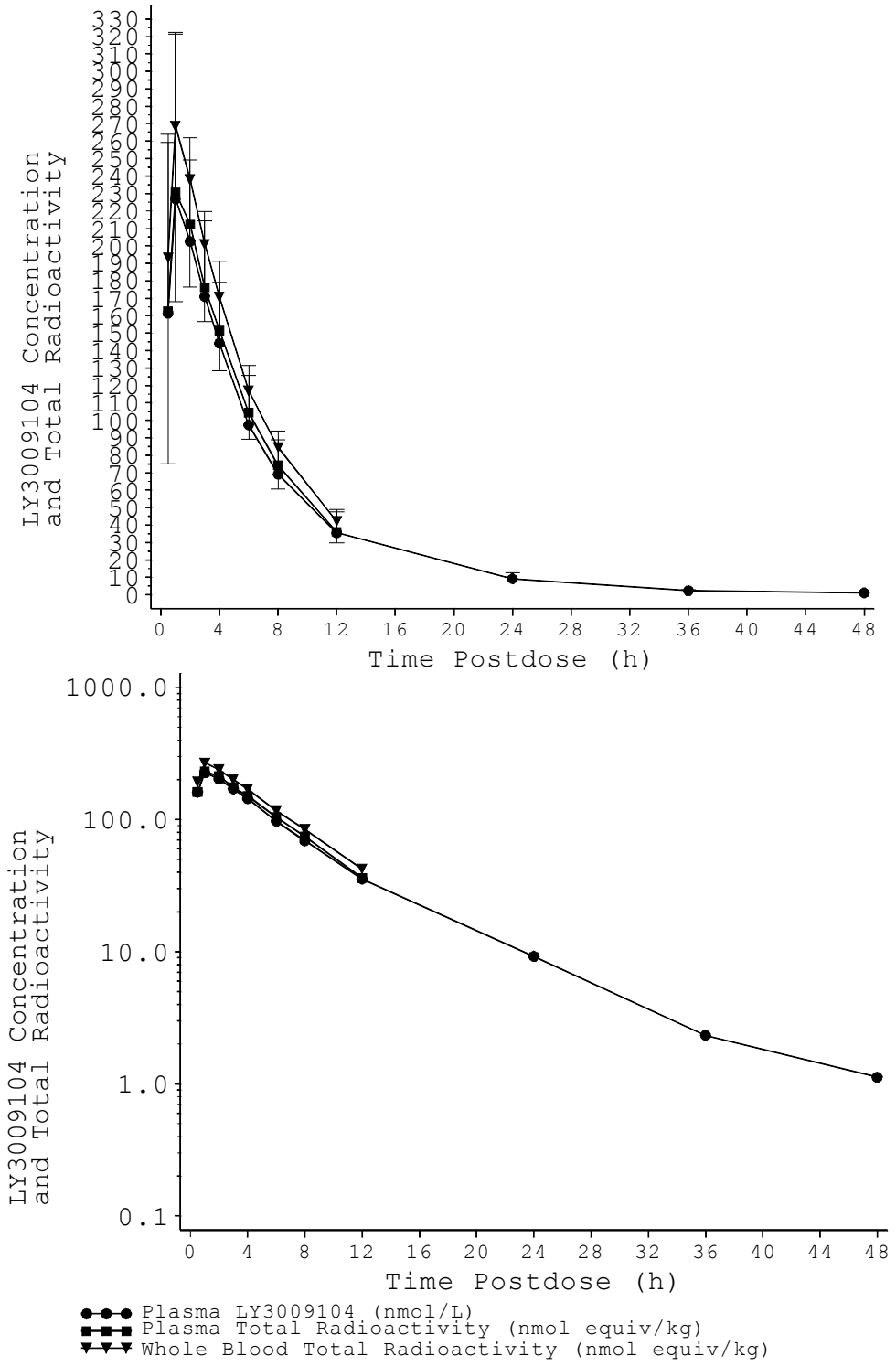
能の血漿中及び全血中濃度（線形目盛：平均値 ± 標準偏差、片対数目盛：平均値）推移を図 2.7.6.2.7-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-2 に示す。

^{14}C-baricitinib 10 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与したとき、血漿中 baricitinib の t_{max} の中央値は 1 時間であった。C_{max} 到達後、血漿中 baricitinib 濃度は 2 相性に低下した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 6.85 時間であった。

総放射能の血漿中及び全血中濃度は最大値に到達後、単相性に低下した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は血漿中及び全血中でそれぞれ 4.03 時間及び 4.11 時間であった。血漿中 baricitinib 濃度は投与 48 時間後まで定量可能であったが、総放射能の血漿中及び全血中濃度は概して治験薬投与 12 時間後までしか定量できなかった。この t_{last} の違いは、分析法の感度の違いに起因するものであり、総放射能の血漿中及び全血中濃度の $t_{1/2}$ は、真の終末相の値ではないと考えられる。

血漿中 baricitinib の AUC(0−12)及び C_{max} は、総放射能の血漿中濃度のそれぞれ 96%及び 98%（いずれも平均値）を占めた。総放射能の血漿中濃度に対する総放射能の全血中濃度の AUC(0−12)及び C_{max} の幾何平均値の比はいずれも 1.14 であり、Day −1 及び退院時（Day 6 又は Day 7）のヘマトクリットがそれぞれ 40.1%～48%及び 39.8%～45.3%であったことを考慮すると、baricitinib 関連物質が血球に中等度に分布することが示唆された。

血漿中 baricitinib の AUC(0−∞)及び C_{max} の個体間変動は中程度であり、幾何変動係数（CV%）はそれぞれ 28%及び 36%であった。総放射能の血漿中及び全血中濃度の AUC(0−∞)及び C_{max} の個体間変動も中程度であり、AUC(0−∞)の CV%はいずれも 31%であった。総放射能の血漿中及び全血中濃度の C_{max} の CV%はそれぞれ 35%並びに 34%であった。



Abbreviation: LY3009104 = Baricitinib.
Assuming 1 g = 1 mL for radioactivity

図 2.7.6.2.7-1. ^{14}C-baricitinib 10 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移、総放射能の血漿中及び全血中濃度推移
［上図：線形目盛（平均値 ± 標準偏差）、下図：片対数目盛（平均値）］（JADG 試験）

（JADG CSR Figure JADG.7.1.）

表 2.7.6.2.7-2. ^{14}C-baricitinib 10 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib 並びに総放射能の血漿中及び全血中薬物動態パラメータ（JADG 試験）

Parameter	Geometric Mean (CV%)		
	Plasma LY3009104 (N = 6)	Plasma Total Radioactivity (N = 6)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 6)
AUC(0-t_{last}) (h*nmol/L)[a]	1560 (28)	1360 (35)	1540 (34)
AUC(0-12) (h*nmol/L)[a]	1260 (29)	1320 (28)	1500 (28)
AUC(0-∞) (h*nmol/L)[a]	1570 (28)	1530 (31)	1750 (31)
%AUC(t_{last}-∞) (%)[b]	1 (0 - 1)	11 (4-15)	11 (4-16)
C_{max} (nmol/L)[c]	227 (36)	231 (35)	265 (34)
t_{max} (h)[d]	1.00 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 2.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.85 (20)	4.03 (15)	4.11 (14)
CL/F (L/h)	17.2 (28)	NC	NC
V_Z/F (L)	170 (42)	NC	NC

Abbreviations: LY3009104 = Baricitinib; NC = not calculated.
[a] Radioactivity units are h*nmol equivalents/kg
[b] Geometric mean (range) data
[c] Radioactivity units are nmol equivalents/mL
[d] Median (range) data
（JADG CSR Table JADG.7.1.）

治験薬投与 120 時間後までの尿中及び糞中での総放射能の累積排泄率（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.6.2.7-2 に示す。

治験薬投与 120 時間後までに、尿中及び糞中にほぼすべての放射能（95.1% ± 5.09%）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。

なお、呼気中に排泄された放射能の値が非常に低かったため、投与した放射性標識物質に対する呼気中に排泄された放射性標識物質の割合は算出しなかった。

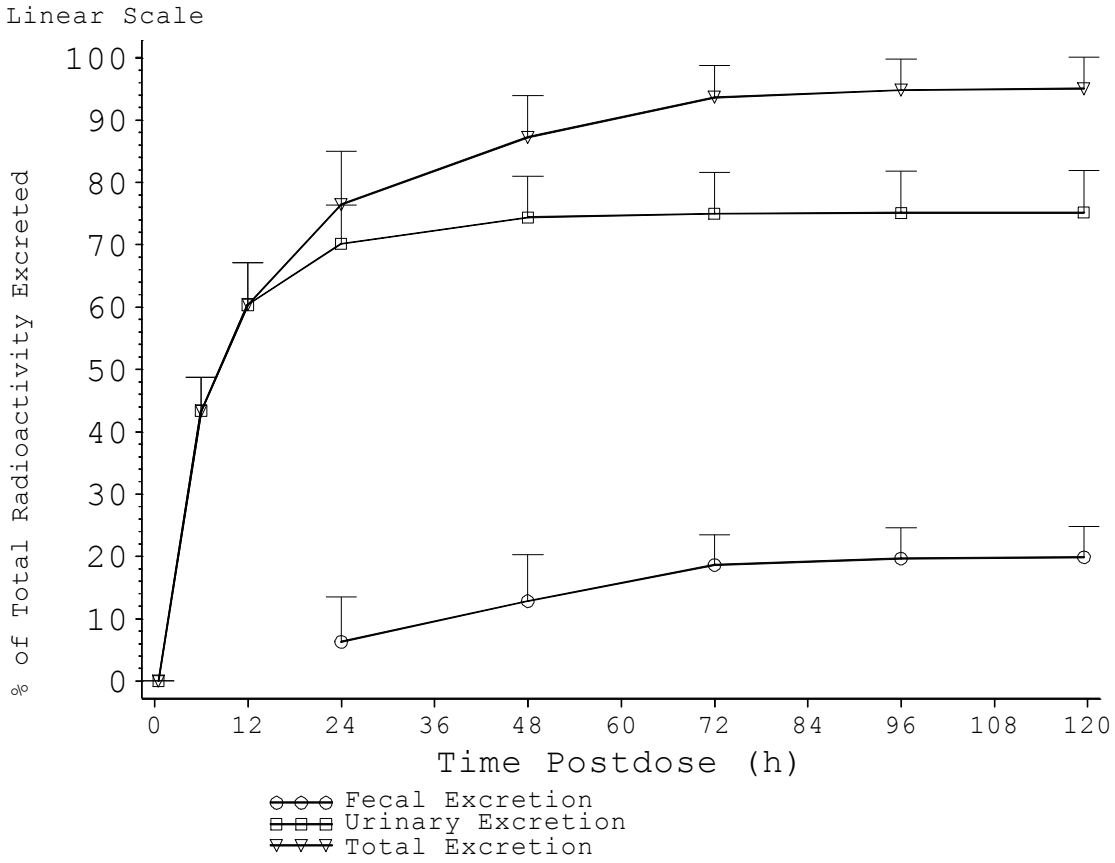


図 2.7.6.2.7-2. 総放射能の累積排出率（平均値＋標準偏差）（JADG 試験）

（JADG CSR Figure JADG.7.2.）

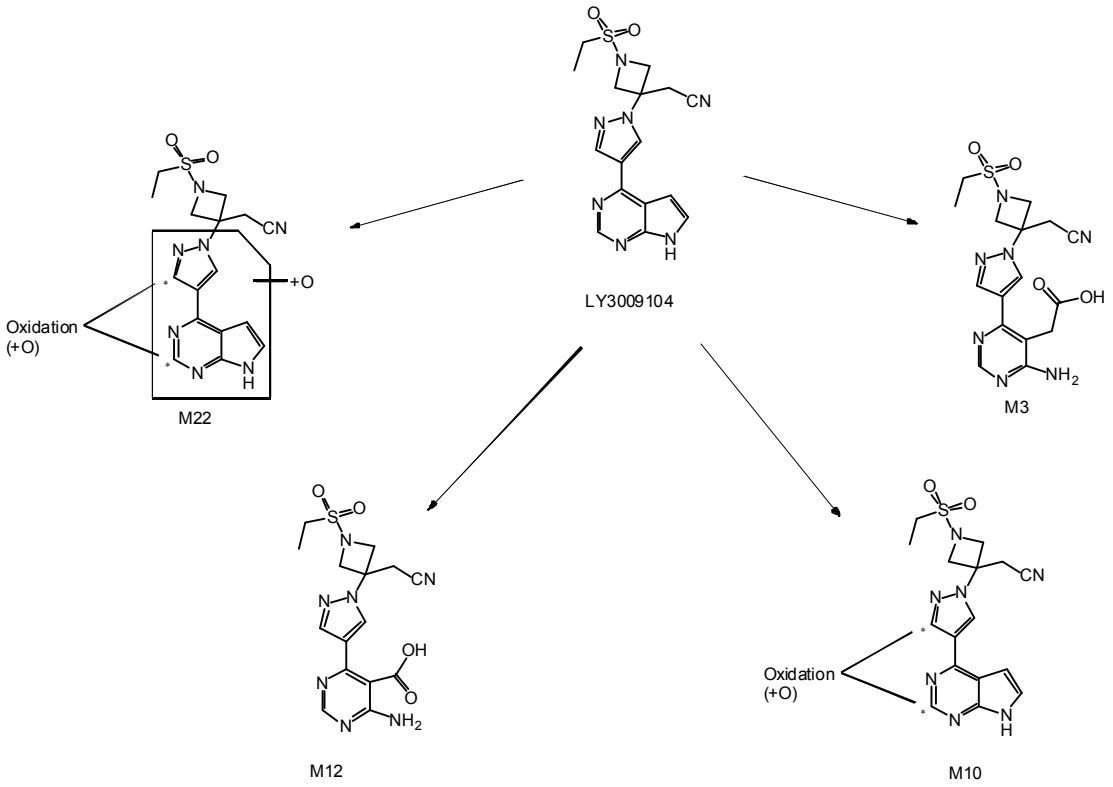
血漿中では、治験薬投与 0～24 時間後に未変化体のみが検出された。

尿中では、治験薬投与 0～48 時間後に未変化体及び 3 種類の代謝物が検出された。未変化体で放射能が最も高く、全 6 例の平均で投与量の約 69%を占めた。尿中の代謝物では M22 が最も多く、治験薬投与 0～48 時間後で投与量の 2%～5%の範囲であった。代謝物 M22 はピラゾール及び／又はピリミジニルピロール環のビス酸化によって生じた。代謝物 M3 及び M10 も同定され、それぞれ尿中で投与量の約 1%であった。代謝物 M3 は、カルボン酸に対するピロール環の酸化的開環から形成された。一方、代謝物 M10 は、ピラゾール環又はピリミジン環へのモノ酸化によって生じた。

治験薬投与 0～72 時間後の糞中には、未変化体と 1 種類の代謝物 M12 が検出された。代謝物 M12 は、ピロール環の酸化的開環によって生じた 4-アミノピリミジン-5-カルボン酸を持つ。未変化体は平均で投与量の約 15%であり、代謝物 M12 は平均で投与量の 1%であった。

以上、^{14}C-baricitinib 10 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を 6 例の健康男性被験者に投与したところ、血漿中、尿中及び糞中に未変化体と 4 種類の微量代謝物が同定された（図 2.7.6.2.7-3）。全般的に、放射能プロファイルは被験者間で類似していた。血漿中では未変化体のみが検出された。^{14}C-baricitinib の未変化体の主要な消失経路は尿中排泄であった（投与量の 69%）。^{14}C-baricitinib の代謝クリアランスは微量であった（投与量

の 10%未満）。これらの微量代謝物はピロール環の酸化的開環だけでなく、モノ／ビス酸化によっても生じた。



Abbreviation: LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.7-3. ヒトにおける baricitinib の代謝スキーム（JADG 試験）

（JADG CSR Figure JADG.9.1.）

2.7.6.2.7.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.7.2.4.1 有害事象

有害事象は 2 例（眼充血 1 例、企図振戦 1 例）に発現し、いずれも重症度は軽度で、因果関係は治験薬ではなく、その他の身体症状によると考えられた。

2.7.6.2.7.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.7.2.4.3 その他の重要な有害事象

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.7.2.4.4 臨床検査値

試験期間中、臨床検査値に臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.7.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中、バイタルサインに臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.7.3 結論

- 健康男性被験者に ^{14}C-baricitinib 10 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib の体内動態は、t_{max} の中央値が 1 時間であり、消失は 2 相性を示した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 6.85 時間であった。治験薬投与 0～12 時間後の総放射能の血漿中及び全血中の体内動態は、血漿中 baricitinib の体内動態と類似していた。
- 血漿中 baricitinib の AUC(0−12)及び C_{max} は、総放射能の血漿中濃度のそれぞれ 96%及び 98%を占めた。また、血漿中では代謝物は検出されなかったことから、baricitinib の全身性代謝が非常に低いことが示唆された。
- AUC(0−12)及び C_{max} の総放射能の血漿中濃度に対する総放射能の全血中濃度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、baricitinib 関連物質が血球に中等度に分布することが示唆された。
- マスバランスを定量的に評価したところ、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。
- 血漿中では、治験薬投与 0～24 時間後に未変化体のみが検出された。尿中では、治験薬投与 0～48 時間後に未変化体及び 3 種類の微量代謝物が検出され、未変化体が大部分を占めた。糞中では治験薬投与 0～72 時間後に未変化体と 1 種類の微量代謝物が検出された。代謝物は ^{14}C-baricitinib のクリアランスの 10%未満であった。
- 健康男性被験者に baricitinib を投与したとき、概して安全で良好な忍容性が確認された。

2.7.6.2.8 I4V-MC-JADL 試験（INCB 28050-110 試験）（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項）

2.7.6.2.8.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	様々な重症度の腎機能障害が baricitinib の薬物動態に及ぼす影響を正常な腎機能を有する健康成人被験者と比較する非盲検試験
実施医療機関数及び実施国	2 施設（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的 • Baricitinib 10 mg（2 × 5 mgカプセル）又は5 mgを単回経口投与したとき、様々な重症度（軽度、中等度、重度又は血液透析）の腎機能障害を有する被験者でのbaricitinibの薬物動態及び薬力学を健康成人被験者と比較する • 血液透析による体循環からのbaricitinibのクリアランスを評価する（該当被験者のみ） • 様々な重症度の腎機能障害を有する被験者及び健康成人被験者を対象に、baricitinib 10 mg（2 × 5 mgカプセル）又は5 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、健康被験者及び様々な重症度の腎機能障害を有する被験者を対象とした、非盲検、単回経口投与試験である。2008 年の米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の予備的コンセプトペーパーで定義された Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）の糸球体濾過速度（GFR）分類に基づき、最大 40 例の被験者を 2 つの実施医療機関で組み入れることを計画した。本試験は 5 つのコホートからなる（表 2.7.6.2.8-1 参照）。 **表 2.7.6.2.8-1. MDRD-GFR に基づく被験者のコホートへの割り当て（JADL 試験）** **Cohort** / **Cohort Name** / **MDRD-GFR[a]/ Other Criteria** / **Number of Subjects Intended** 1 / 健康 (腎機能正常) / > 90 mL/min / 8 2 / 軽度腎機能障害 / 60 to 89 mL/min / 8 (at least 4 with MDRD-GFR 60 to 75 mL/min) 3 / 中等度腎機能障害 / 30 to 59 mL/min / 8 (at least 4 with MDRD-GFR 30 to 45 mL/min) 4 / 重度腎機能障害 / 15 to 29 mL/min / 8 5 / 末期腎疾患 (ESRD) / requiring hemodialysis / 8 Abbreviations: ESRD=end-stage renal disease; GFR=glomerular filtration rate; MDRD=modified diet in renal disease. [a] MDRD-GFR (mL/min/1.73 m^2)=175 x $Pcr^{-1.154}$ x $age^{-0.203}$ x 0.742 (if female) x 1.210 (if African American). （JADL CSR Table 2.） 本試験では、まず軽度腎機能障害コホート（以下、軽度コホート）で 4 例以上の安全性及び薬物動態を評価後、中等度腎機能障害コホート（以下、中等度コホート）に移行した。同様に、中等度コホー

	トで 4 例以上の安全性及び薬物動態を評価後、重度腎機能障害コホート（以下、重度コホート）及び末期腎疾患（End-Stage Renal Disease：ESRD）コホートに移行した。軽度及び中等度コホートでは、MDRD-GFR がそれぞれ 60～75 mL/min 及び 30～45 mL/min の被験者が 4 例以上組み入れられるようにした。軽度、中等度、重度及び ESRD コホートの全例が試験期間のすべて又は半分を完了した後（ESRD コホート 8 例のうち 4 例のみ、試験未完了）、被験者背景（性別、人種、年齢及び体重）が類似した被験者を健康（腎機能正常）コホート（以下、健康コホート）に組み入れた。本試験は以下の 3 期に分けた。 • スクリーニング期：治験薬の初回投与前 28 日以内 • 投与期： Day 1（すべてのコホート）及び Day 15（ESRD コホートのみ）にコホートごとの投与量で baricitinib を単回経口投与した。被験者は、治験薬投与前日（Day −1）に来院し、Day −1～4（すべてのコホート）及び Day 14～18（ESRD コホートのみ）の 4 泊（治験薬投与約 72 時間後まで）実施医療機関に入院した。 • 追跡調査期：治験薬最終投与 3 日後（退院まで）
被験者数	計画： 計 40 例（各コホート 8 例） 組み入れ： 計 46 例（健康コホート：10 例、軽度コホート：10 例、中等度コホート：10 例、重度コホート：8 例、ESRD コホート：8 例） 完了：計 46 例
主な選択基準	試験前に腎機能が 1 ヵ月以上安定している（血清クレアチニンの変化が 25%未満）、又は ESRD を有し透析を受けている 18～79 歳の男性及び女性。
治験薬の用量及び投与方法	軽度、中等度、重度及び ESRD コホートを試験群とし、健康コホートを標準群とした。経口投与には baricitinib 5 mg カプセルを用いた。 投与量及び投与方法は以下のとおりとした。 • 健康、軽度及び中等度コホート：Day 1 に baricitinib 10 mg（2 × 5 mg カプセル）を単回経口投与 • 重度コホート：Day 1 に baricitinib 5 mg を単回経口投与 • ESRD コホート：ウォッシュアウト期間をはさみ、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 baricitinib 5 mg を単回経口投与 被験者は、少なくとも 8 時間の絶食絶飲後（水は適宜許容）baricitinib を投与された。
投与期間	健康、軽度、中等度及び重度コホート：1 回（Day 1） ESRD コホート：2 回（Day 1 の透析前及び Day 15 の透析後）
評価項目	＜主要評価項目＞ • 有害事象、臨床検査（血液及び尿パラメータ）、バイタルサイン、心電図及び医師の診察 • 正常な腎機能を有する被験者、軽度、中等度又は重度の腎機能障害（MDRD-GFR 分類に基づいて組み入れた）を有する被験者及び ESRD を有し透析を受けている被験者での見かけのクリアランス（CL/F）、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}） ＜副次評価項目＞

	• 血液透析時の動静脈血漿中濃度の差及びクリアランスに及ぼす影響 • すべてのコホートでの腎クリアランス（CLr）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失速度定数（λ_z）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの分布容積（V_z/F）、尿中排泄量（A_e）及び尿中排泄率（f_e）、並びに ESRD コホートでの透析液中の回収量（A_D）及び透析クリアランス（CL_d） • ヤヌスキナーゼ（JAK）-Signal Transducers and Activators of Transcription（STAT）活性化の薬力学マーカー［生体外インターロイキン-6（Interleukin-6：IL-6）刺激性リン酸化 STAT3（pSTAT3）を含む可能性があるが、これに限定しない］
解析方法	統計解析手法： 連続変数に関する記述統計量には、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を含めた。分類変数に関する記述統計量には、各カテゴリーの被験者数及び被験者の割合を含めた。すべての解析は、探索的な解析であった。すべての統計学的検定は有意水準を 0.05 とし、両側検定とした。p 値に関して、多重性の調整は行わなかった。 ＜薬物動態＞ 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 回血漿検体を採取された（血漿中 baricitinib 濃度を測定した）被験者のうち、薬物動態データが評価可能であった被験者を薬物動態解析対象集団とした。 各コホートの血漿中濃度を用いて、ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出し比較した。対数変換した薬物動態パラメータを、コホートを固定効果とした一元配置分散分析を用いてコホート間（健康、軽度、中等度、重度及び ESRD）で比較した。Baricitinib の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出し、baricitinib 単回経口投与時の薬物動態プロファイルに及ぼす腎機能障害の影響の程度を評価した（試験＝軽度、中等度、重度及び ESRD コホート、標準＝健康コホート）。影響なしと判断される範囲は、C_{max} では 70%～143%、AUC では 80%～125%とした。ただし、薬物動態に認められた変化の臨床的重要性及び投与量調整の必要性は、薬力学及び薬物動態を含むすべての臨床データに基づいて判断した。CrCL 及び／又は GFR と関連する薬物動態パラメータの関連性を数学的モデルで探索した。この解析を、24 時間尿から推定した CrCL、MDRD 式から推定した GFR 及び Cockcroft-Gault 式から推定した CrCL を用いて繰り返した。 ＜薬力学＞ 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、薬力学用血液検体がアッセイのために採取から 24 時間以内に Incyte corporation に到着した被験者を薬力学解析対象集団とした。 ベースラインからの IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化の阻害をコホート（健康、軽度、中等度、重度及び ESRD）ごとに、ESRD コホートは更に透析前及び透析後ごとに示した。 ＜安全性＞ 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての有害事象名は Medical Dictionary for Regulatory Activities

	（MedDRA）ver.12.1 を用いてコード化した。 有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。有害事象を以下のとおり要約した。 • 有害事象の発現件数 • 有害事象の発現例数及び割合 • 重篤な有害事象の発現例数及び割合 • 高度又は生命を脅かす有害事象の発現例数及び割合 • 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合 • MedDRA の器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）並びに最悪重症度別の有害事象の発現例数及び割合 • MedDRA の SOC 及び PT 並びに最悪重症度別の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 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を記述統計量で示した。 なお、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）で判定した。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定義した。有害事象の重症度は、「Rheumatology Common Toxicity Criteria V 1.0.」に基づき判定した。このリストに記載がない有害事象の重症度は、4 段階（軽度、中等度、高度及び生命を脅かす程度）で判定した（分類の定義は第 2.7.6.2.4.4.1 項参照）。

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳

46 例を組み入れ、健康、軽度及び中等度コホート各 10 例には baricitinib 10 mg を単回経口投与、重度コホート 8 例には baricitinib 5 mg を単回経口投与、ESRD コホート 8 例には baricitinib 5 mg を 2 週間隔で 2 回経口投与した。健康、軽度及び中等度コホートの各 2 例（計 6 例）は、被験者又は治験協力者のミスにより尿検体が採取不能又は不十分であったため、6 例の入れ替えを行った。尿検体が採取不能又は不十分であった 6 例は、血漿中薬物動態解析の目的で薬物動態解析対象集団に含めたが、尿中薬物動態解析からは除外した。また、健康コホート 1 例の検体 1 組の受領が採取から 24 時間以降となり測定に適さなかったため、本被験者を薬力学解析対象集団から除外した。

すべての被験者が試験を完了した。

2.7.6.2.8.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.8-2 に示す。

全体集団で男性（47.8%）と女性（52.2%）の被験者の割合は同様であった。性別の不均衡は、重度（男性：25.0%、女性：75.0%）及び ESRD コホート（男性：75.0%、女性：25.0%）で最も大きかった。被験者は主に白人（76.1%）であり、ヒスパニック系はいなかった。全体の年齢の平均値は 51.8 歳（範囲：19～77 歳）であった。健康（年齢の平均値：32.8 歳）及び ESRD コホート（年齢の平均値：42.4 歳）の年齢層が若かった。

上記のコホート間の違いを除き、被験者背景並びに身長、体重及び体格指数（Body Mass Index：BMI）の平均値は、コホート間で類似していた。

表 2.7.6.2.8-2. 被験者背景（JADL 試験）

Parameter	Healthy Cohort INCB028050 10 mg (N=10)	Mild Cohort INCB028050 10 mg (N=10)	Moderate Cohort INCB028050 10 mg (N=10)	Severe Cohort INCB028050 5 mg (N=8)	ESRD Cohort INCB028050 5 mg x 2 (N=8)	Total (N=46)
Age (years)						
Mean (SD)	32.8 (11.84)	58.2 (15.36)	63.4 (9.07)	62.8 (10.33)	42.4 (8.58)	51.8 (16.62)
Minimum, maximum	19, 50	32, 77	50, 75	45, 76	24, 54	19, 77
Gender; n (%)						
Male	6 (60.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	2 (25.0)	6 (75.0)	22 (47.8)
Female	4 (40.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	24 (52.2)
Race; n (%)						
White	7 (70.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	35 (76.1)
Black or African American	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	9 (19.6)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (2.2)
Taino	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.2)
Ethnicity; n (%)						
Hispanic/Latino	0	0	0	0	0	0
Height (cm)						
Mean (SD)	172.8 (8.11)	166.7 (9.87)	164.8 (5.65)	165.3 (7.39)	173.2 (10.41)	168.5 (8.83)
Minimum, maximum	161, 186	155, 189	157, 172	157, 174	152, 187	152, 189
Weight (kg)						
Mean (SD)	83.1 (19.65)	74.3 (14.02)	76.6 (15.48)	80.9 (19.29)	85.1 (15.02)	79.7 (16.55)
Minimum, maximum	65, 123	61, 108	54, 103	55, 112	63, 107	54, 123
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	27.7 (5.24)	26.6 (2.90)	28.2 (5.35)	29.4 (5.55)	28.5 (5.23)	28.0 (4.77)
Minimum, maximum	21, 36	21, 30	20, 38	22, 37	22, 37	20, 38

Abbreviations: BMI=body mass index; ESRD=end-stage renal disease receiving dialysis; Healthy=normal renal function; INCB028050=Baricitinib; Mild=mild renal impairment; Moderate=moderate renal impairment; SD=standard deviation; Severe=severe renal impairment.

（JADL CSR Table 7.）

2.7.6.2.8.2.3 薬物動態

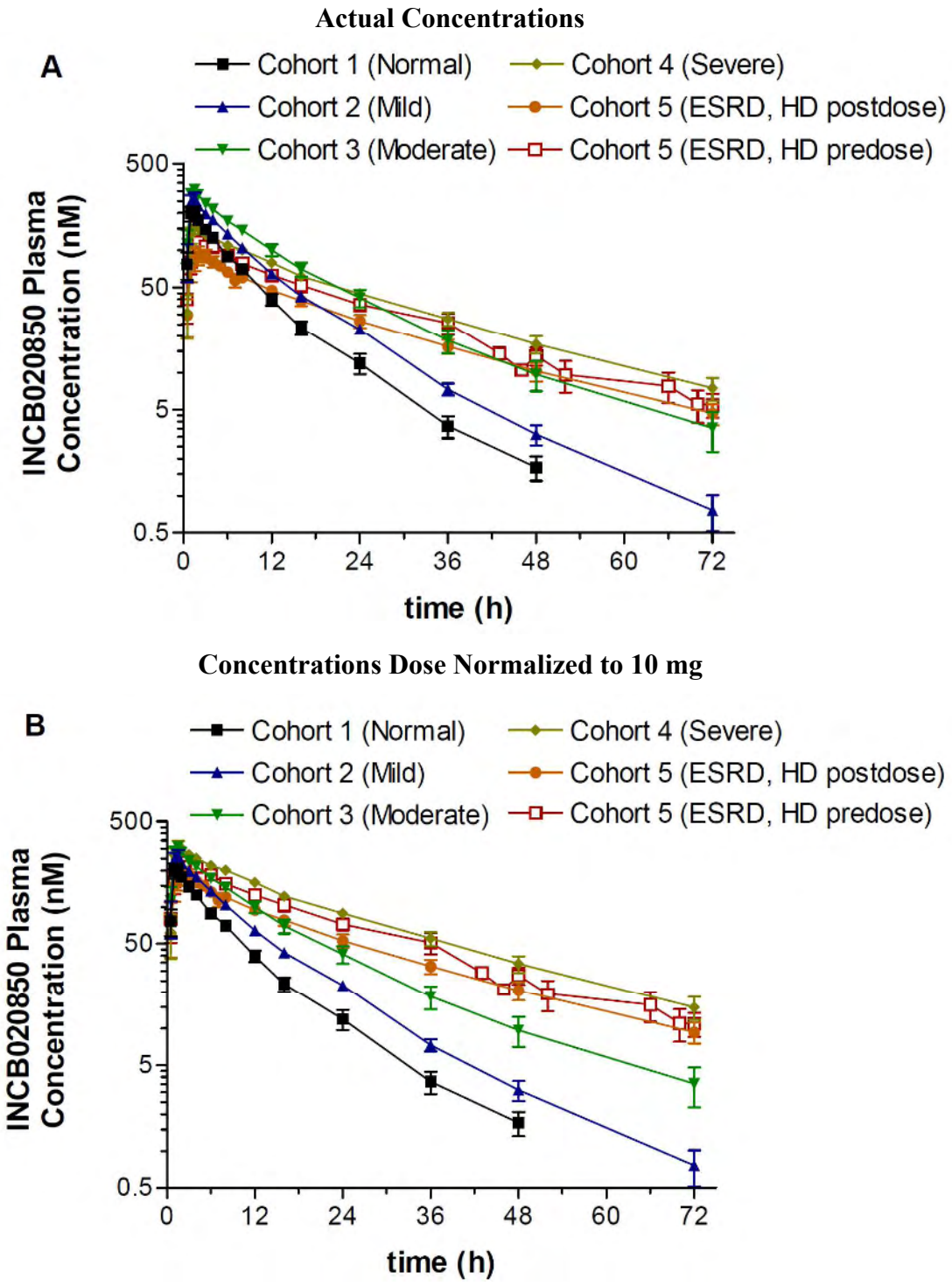
2.7.6.2.8.2.3.1 血漿中 baricitinib 濃度

Baricitinib 10 mg（健康、軽度及び中等度コホート）又は 5 mg（重度及び ESRD コホート）を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差、以下同様）推移を図 2.7.6.2.8-1 に、ESRD コホートの被験者に対して、血液透析の前後に baricitinib 5 mg を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移を図 2.7.6.2.8-2 に示す。また、baricitinib の血漿中薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比を表 2.7.6.2.8-3 に示す。

腎機能障害コホートの被験者及び健康コホートの被験者に空腹時に baricitinib を単回経口投与したとき、baricitinib は速やかに吸収され、概して投与後 2 時間以内に C_{max} に到達した。その後、血漿中 baricitinib 濃度は多相性に低下した。

終末相での $t_{1/2}$（平均値）は腎機能障害の重症度の悪化に伴い徐々に延長し、健康コホートでは 8.4 時間、重度コホート及び ESRD コホートでは約 19 時間であった。

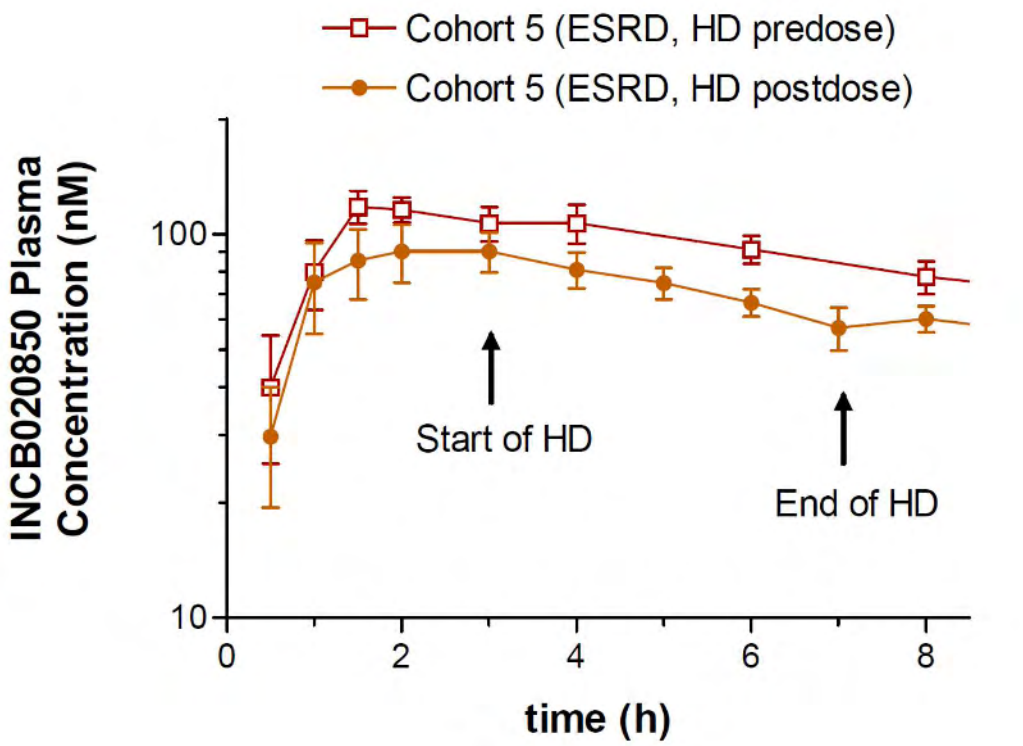
対数変換した薬物動態パラメータ（t_{max} は除く）に対して一元配置分散分析を実施した結果、コホート間で baricitinib の薬物動態に統計学的有意差が認められた（p 値は表 2.7.6.2.8-3 参照）。健康コホートに対する各腎機能障害コホートの baricitinib の AUC の幾何平均値の比は、影響なしと判断される 80%～125%の範囲の上限を超えていた。$AUC_{0-\infty}$の健康コホートに対する幾何平均値の比は、軽度コホートで 141%、中等度コホートで 222%、高度コホートで 405%、ESRD コホート（Day 15 の血液透析後の治験薬投与）で 318%であった。



Abbreviations: ESRD=end-stage renal disease receiving dialysis; h=hours; HD=hemodialysis;Normal=normal renal function; INCB028050=Baricitinib; Mild=mild renal impairment; Moderate=moderate renal impairment; Severe=severe renal impairment.

図 2.7.6.2.8-1. Baricitinib 10 mg（健康、軽度及び中等度コホート）及び 5 mg（重度及び ESRD コホート）を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移（JADL 試験）

（JADL CSR Figure 1.）



Abbreviations: ESRD=end-stage renal disease receiving dialysis; h=hours; HD=hemodialysis; INCB028050=Baricitinib.
Note: The arrows indicating the start and end of HD apply to the HD postdose data only.

図 2.7.6.2.8-2. ESRD コホートの被験者に対して血液透析の前後に baricitinib 5 mg を単回経口投与したときの血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移（JADL 試験）

（JADL CSR Figure 2.）

表 2.7.6.2.8-3. Baricitinib の血漿中薬物動態パラメータ及び健康コホートに対する幾何平均値の比（JADL 試験）

Cohort	C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (nM·h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM·h)	Cl/F (L/h)	Vz/F (L)
Mean ± SD and Geometric Mean							
Healthy Cohort INCB028050 10 mg (n=10)	231 ± 54.4 222	1.0 (1.0–3.0)	8.4 ± 2.4 8.1	1540 ± 324 1510	1560 ± 327 1530	18.0 ± 3.69 17.6	215 ± 64.4 207
Mild Cohort INCB028050 10 mg (n=10)	275 ± 106 258	1.5 (1.0–4.0)	10 ± 3.5 9.5	2200 ± 556 2140	2230 ± 561 2160	12.8 ± 3.45 12.5	197 ± 124 171
Moderate Cohort INCB028050 10 mg (n=10)	330 ± 58.2 326	1.3 (1.0–1.5)	12 ± 3.7 11	3510 ± 1180 3340	3590 ± 1270 3400	8.35 ± 2.79 7.93	129 ± 24.3 127
Severe Cohort INCB028050 5 mg (n=8)	164 ± 50.5 157	1.5 (1.0–2.0)	19 ± 4.6 18	2930 ± 531 2880	3150 ± 649 3090	4.43 ± 0.88 4.35	116 ± 26.6 113
ESRD Cohort INCB028050 5 mg (Day 1; HD postdose) (n=8)	105 ± 39.1 98.5	2.0 (1.0–3.0)	19 ± 4.6 18	1780 ± 513 1720	1920 ± 570 1840	7.67 ± 2.63 7.31	199 ± 55.9 192
ESRD Cohort INCB028050 5 mg (Day 15; HD predose) (n=8)	125 ± 29.0 122	1.8 (1.0–4.0)	18 ± 6.7 18	2360 ± 670 2280	2520 ± 729 2430	5.75 ± 1.65 5.55	150 ± 58.7 140
P-Values from a 1-Factor ANOVA of Log-Transformed Data[b]							
Healthy, Mild, Moderate, Severe, and ESRD (Day 1)							
Overall p-value	<0.0001	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.003
Healthy, Mild, Moderate, Severe, and ESRD (Day 15)							
Overall p-value	<0.0001	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.006
Ratio of Dose-Normalized Geometric Mean Plasma Exposure and 90% Confidence Interval (Reference=Healthy Cohort)[b]							
Mild (n=10)	116% 92-145%	--	--	141% 116-172%	141% 115-174%	--	--
Moderate (n=10)	146% 117-183%	--	--	220% 181-269%	222% 181-273%	--	--
Severe (n=8)	140% 111-178%	--	--	381% 309-470%	405% 325-503%	--	--
ESRD (Day 1) (n=8)	88% 70-112%	--	--	226% 184-279%	241% 194-300%	--	--
ESRD (Day 15) (n=8)	110% 86-139%	--	--	301% 244-371%	318% 256-395%	--	--

Abbreviations: ANOVA=analysis of variance; ESRD=end-stage renal disease receiving dialysis; HD=hemodialysis; Healthy=normal renal function; INCB028050=Baricitinib; Mild=mild renal impairment; Moderate=moderate renal impairment; SD=standard deviation; Severe=severe renal impairment.

[a] median (minimum-maximum) are reported.

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

（JADL CSR Table 8.）

2.7.6.2.8.2.3.2 尿中 baricitinib 濃度

Baricitinib 投与後の baricitinib（未変化体）の尿中排泄率は健康コホートでは 67.5%、重度コホートでは 27.2%であり、腎機能障害の重症度の悪化に伴い低下した（ESRD コホートの尿中排泄率は算出していない）。ESRD コホートでは、透析液中の baricitinib の回収量に基づき、4 時間の血液透析により投与量の約 17%が取り除かれていた。

2.7.6.2.8.2.4 薬力学的特性

健康コホートでは血漿中 baricitinib 濃度の t_{max} と同様、治験薬投与 2 時間後に STAT3 リン酸化の阻害が最大（約 70%）となった。pSTAT3 値は治験薬投与 24～48 時間後までにベースライン値まで戻った。

腎機能障害コホートでは、健康コホートと比べて STAT3 リン酸化の阻害時間が延長した。阻害時間の延長は、baricitinib の投与量が他のコホートの半量（5 mg）であったにもかかわらず、重度コホートで最も顕著であった。重度コホートと比べて、ESRD コホートでは STAT3 リン酸化の阻害時間の更なる延長は認められなかった。STAT3 リン酸化の阻害は血液透析後に低下したことから、baricitinib は透析により除去されることが示唆された。

2.7.6.2.8.2.5 安全性

有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.8.2.5.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.8-4 に、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 2.7.6.2.8-8 及び表 2.7.6.2.8-5 に示す。

有害事象の発現割合は、軽度コホート（baricitinib 10 mg）で最も高く（30.0%）、次いで ESRD コホート（baricitinib 5 mg を 2 回投与）（25.0%）、重度コホート（baricitinib 5 mg）（12.5%）、健康コホート（baricitinib 10 mg）及び中等度コホート（baricitinib 10 mg）（各 10.0%）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、健康コホートで 10.0%、軽度コホートで 30.0%、中等度コホートで 0%、重度コホートで 12.5%、ESRD コホートで 12.5%であった。

有害事象に、特定の薬物毒性を示唆する明らかな発現パターンは認められなかった。有害事象の大多数は重症度が軽度又は中等度であった。重症度が高度の有害事象は 1 件（腎不全）発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。当該事象により被験者は死亡した。

表 2.7.6.2.8-4. 有害事象の要約（JADL 試験）

	Healthy Cohort INCB028050 10 mg (N=10) n (%)	Mild Cohort INCB028050 10 mg (N=10) n (%)	Moderate Cohort INCB028050 10 mg (N=10) n (%)	Severe Cohort INCB028050 5 mg (N=8) n (%)	ESRD Cohort INCB028050 5 mg x 2 (N=8) n (%)
Total number of TEAEs	1	4	1	2	7
Subjects with any TEAE	1 (10.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (25.0)
Treatment-related TEAE	1 (10.0)	3 (30.0)	0	1 (12.5)	1 (12.5)
Serious TEAE	0	0	0	0	1[a] (12.5)
Severe or life-threatening TEAE	0	0	0	0	1[a] (12.5)
Death	0	0	0	0	1[a] (12.5)
Study drug discontinued due to TEAE	0	0	0	0	0
Study drug interrupted due to TEAE	0	0	0	0	0
Discontinued study due to TEAE	0	0	0	0	0

Abbreviations: ESRD=end-stage renal disease receiving dialysis; Healthy=normal renal function; INCB028050=Baricitinib; Mild=mild renal impairment; Moderate=moderate renal impairment; Severe=severe renal impairment; TEAE=treatment-emergent adverse event.

[a] There was 1 TEAE of severe or life-threatening intensity that was also an SAE and resulted in death (severe renal failure in Subject [redacted]).

Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that were newly occurred after the first dose of study drug and adverse events that worsened from baseline.

Note: Treatment-related TEAEs included TEAEs with a definite, probable, or possible causality.

（JADL CSR Table 10.）

表 2.7.6.2.8-5. 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（JADL 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Healthy Cohort INCB028050 10 mg (N=10) Subjects n (%)	Mild Cohort INCB028050 10 mg (N=10) Subjects n (%)	Moderate Cohort INCB028050 10 mg (N=10) Subjects n (%)	Severe Cohort INCB028050 5 mg (N=8) Subjects n (%)	ESRD Cohort INCB028050 5 mg x 2 (N=8) Subjects n (%)
SUBJECTS WITH ANY TRT-RELATED TEAE	1 (10.0)	3 (30.0)	0	1 (12.5)	1 (12.5)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (12.5)
Constipation（便秘）	1 (10.0)	0	0	0	0
Diarrhea（下痢）	0	1 (10.0)	0	0	0
Nausea（悪心）	0	0	0	0	1 (12.5)
GENERAL DISORDERS & ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	0	0	0	0	1 (12.5)
Inflammation（炎症）	0	0	0	0	1 (12.5)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Healthy Cohort INCB028050 10 mg (N=10) Subjects n (%)	Mild Cohort INCB028050 10 mg (N=10) Subjects n (%)	Moderate Cohort INCB028050 10 mg (N=10) Subjects n (%)	Severe Cohort INCB028050 5 mg (N=8) Subjects n (%)	ESRD Cohort INCB028050 5 mg x 2 (N=8) Subjects n (%)
MUSCULOSKELETAL & CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	0	0	0	0	1 (12.5)
Pain in extremity（四肢痛）	0	0	0	0	1 (12.5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
Headache（頭痛）	0	0	0	1 (12.5)	0
Neuralgia（神経痛）	0	0	0	0	1 (12.5)
RESPIRATORY, THORACIC, & MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	2 (20.0)	0	0	0
Nasal congestion（鼻閉）	0	1 (10.0)	0	0	0
Rhinorrhea（鼻漏）	0	1 (10.0)	0	0	0
Throat irritation（咽喉刺激感）	0	1 (10.0)	0	0	0

MedDRA Version 12.1
Abbreviations: ESRD=end-stage renal disease receiving dialysis; Healthy=normal renal function; INCB028050=Baricitinib; Mild=mild renal impairment; Moderate=moderate renal impairment; Severe=severe renal impairment; TEAE=treatment-emergent adverse event; trt=treatment.
Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that were newly occurred after the first dose of study drug and adverse events that worsened from baseline.
Note: Treatment-related TEAEs included TEAEs with a definite, probable, or possible causality.
Note: Subjects were counted at most once for each preferred term.
（JADL CSR Table 12.）

2.7.6.2.8.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

ESRD コホートの 1 例が baricitinib 5 mg の最終投与 22 日後に腎不全により死亡したが、治験担当医師により、治験薬との因果関係は否定された。

その他に重篤な有害事象は報告されなかった。

死亡例の経過を以下に示す。

被験者は 5[redacted]歳の白人男性。合併症／既往歴は、2 型糖尿病、高血圧、Grade 2/6 の収縮期雑音、Grade 1/6 の拡張期雑音、S3 ギャロップ及び透析が必要な ESRD であった。併用薬は、アムロジピン、グリメピリド、カルベジロール、ジルチアゼム、フロセミド、酢酸カルシウム、魚油、ビタミン C 及びマルチビタミンであった。

20[redacted]年 6 月 8 日、baricitinib 5 mg を投与した。同年＊ 6 月 22 日、baricitinib 5 mg の 2 回目の投与を行った。同年＊ 7 月 14 日、8 時頃に被験者は死亡した。被験者は、路肩に

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

停められた車の中で見つかった。目に見える傷はなかった。被験者の妻によると、被験者は死亡前に何らかの症状を訴えることはなかったが、死亡前数時間、被験者と会話をしておらず、死亡時も被験者は一人であったということであった。また、死因は心臓発作と考えているが、被験者の合併症／既往歴、慢性疾患のため、剖検は実施しないということであった。治験担当医師は、腎不全の転帰を死亡とした。被験者の家族の希望により、追加情報は得られなかった。

治験担当医師は、腎不全を重篤（生命を脅かす事象）とし、治験薬との因果関係はなく、合併症によるものと判断した。

2.7.6.2.8.2.5.3 その他の重要な有害事象

有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.8.2.5.4 臨床検査値

いずれのコホートでも、試験期間中の血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査のパラメータの平均値に明らかな変化は認められなかった。ベースライン時に基準値範囲内でベースライン後に基準値範囲外となった被験者が多かったパラメータは、空腹時グルコース（高値）、二酸化炭素（高値）、クロライド（低値）、ヘマトクリット（低値）及びヘモグロビン（低値）であった。

2.7.6.2.8.2.5.5 バイタルサイン

いずれのコホートでも、試験期間中のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温）の平均値に明らかな変化は認められなかった。また、いずれのパラメータも、ベースラインからの変化量及び変化率の平均値にコホート間で大きな差は認められなかった。バイタルサインの絶対値が表 2.7.6.2.8-6 に示す基準に合致し、変化率が±25%を超えた被験者は 7 例であった。収縮期血圧の異常が中等度コホート及び重度コホートの各 2 例に認められ、そのうち重度コホートの 1 例では拡張期血圧の異常も認められた。拡張期血圧の異常は、ESRD コホートの 1 例にも認められた。その他、呼吸数の異常が、重度コホート及び ESRD コホートの各 1 例に認められた。

表 2.7.6.2.8-6. 臨床的に注目すべきバイタルサイン異常値の基準（JADL 試験）

Parameter	Low Threshold	High Threshold
Systolic blood pressure	<85 mm Hg	>155 mm Hg
Diastolic blood pressure	<40 mm Hg	>100 mm Hg
Respiratory rate	<8 breaths/min	>24 breaths/min
Heart rate	<40 bpm	>100 bpm
Temperature	<35.5 °C	>38 °C

Abbreviations: bpm=beats per minute; min=minute; mm Hg=millimeters of mercury.
（JADL CSR Table 4.）

2.7.6.2.8.2.5.6 心電図

心電図の絶対値が表 2.7.6.2.8-7 に示す基準値範囲外及び変化率が±25%を超えた被験者はいなかった。いずれのパラメータも、ベースラインからの平均変化量にコホート間で大きな差は認められなかった。ESRD コホートの 1 例で投与後（Day 2）の QTcF 間隔が 502 msec となったが、その後基準値範囲内に回復した（Day 14～16：425～436 msec）。投与後に QTcF 間隔が 60 msec 以上延長した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.8-7. 心電図の基準値（JADL 試験）

Parameter	Absolute	Percentage Change
PR interval	75 to 220 ms	-25 to 25%
QRS duration	50 to 120 ms	-30 to 30%
QT interval	300 to 500 ms	-25 to 25%
QTcF interval	295 to 460 ms	-25 to 25%
RR interval	600 to 1330 ms	-25 to 25%
Heart rate	40 to 100 bpm	-25 to 25%

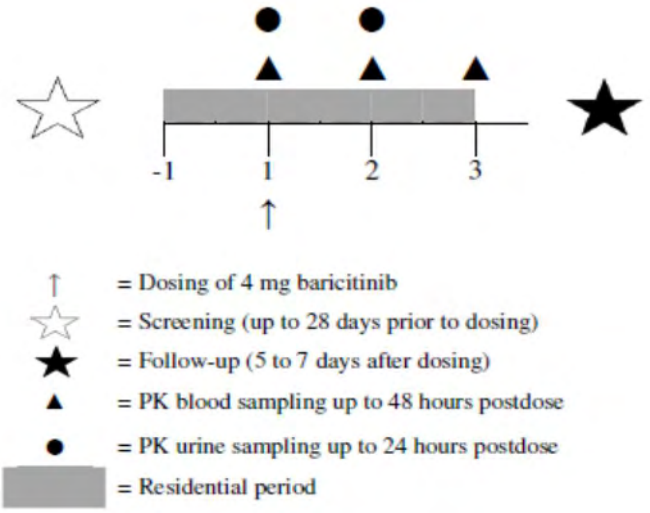
Abbreviations: bpm=beats per minute; ms=millisecond.
（JADL CSR Table 5.）

2.7.6.2.8.3 結論

- Baricitinib の薬物動態及び薬力学に及ぼす腎機能障害の顕著な影響が認められた。Baricitinib の腎排泄及び見かけのクリアランスは、腎機能障害の重症度の悪化に伴い低下し、特に MDRD-GFR 値が 50 mL/min/1.73 m^2 未満の場合に顕著であった。コホート間で、薬力学の所見と薬物動態の変化は一致していた。Baricitinib は透析により効果的に除去された。
- 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 baricitinib 10 mg を単回経口投与、重度腎機能障害及び ESRD の被験者に baricitinib 5 mg を単回経口投与したとき、概して安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.9 I4V-MC-JAGC 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項）

2.7.6.2.9.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	肝機能障害被験者での baricitinib の薬物動態を評価する試験
実施医療機関数及び実施国	2 施設（米国）
試験実施期間	2013 年 6 月 11 日～2013 年 7 月 17 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 肝機能正常被験者と比較して、肝機能障害被験者（Child-Pugh分類による）にbaricitinib 4 mgを単回経口投与したときのbaricitinibの薬物動態を評価する 副次目的： 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に、baricitinib 4 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者を対象とした多施設、単回投与、非盲検、並行群間比較試験であった。 Child-Pugh 分類を用いた、最大 3 つの以下のグループに、最大で 30 例を組み入れることとした。 グループ 1：肝機能正常被験者（対照群） グループ 2：中等度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B） グループ 3：軽度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A） グループ 1 及び 2 の各グループで少なくとも 6 例が試験を完了した後に、安全性及び薬物動態データの中間解析を実施することとした。中等度の肝機能障害被験者（グループ 2）の曝露量が、肝機能正常被験者（グループ 1）の 1.3 倍未満の場合は、軽度の肝機能障害被験者（グループ 3）は組み入れないこととした。 試験デザインを図 2.7.6.2.9-1 に示す。  Abbreviation: PK = pharmacokinetic. **図 2.7.6.2.9-1. 試験デザイン（JAGC 試験）** （JAGC CSR Figure JAGC.5.1.）

被験者数	計画：試験完了例として各グループで 8 例を確保するため、最大 30 例 投与：16 例（肝機能正常被験者 8 例、中等度の肝機能障害被験者 8 例） 完了：16 例（肝機能正常被験者 8 例、中等度の肝機能障害被験者 8 例）
主な選択基準	年齢が 18～70 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.5～40.0 kg/m^2 の男性及び女性。グループ 1 は肝機能正常被験者、グループ 2 は中等度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類による）とした。
治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 4 mg 錠を経口投与 被験者は、少なくとも 8 時間の絶食後に baricitinib を投与された。
投与期間	Baricitinib 4 mg：1 回（Day 1）
評価項目	＜安全性＞ 安全性及び忍容性は、バイタルサイン、医師の診察、臨床検査値、12 誘導心電図、及び有害事象によって評価した。 ＜生体試料分析＞ 血漿中及び尿中の baricitinib は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ Baricitinib の薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。主要パラメータは、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］、及び最高血漿中濃度（C_{max}）とした。また、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、及び見かけの分布容積（V_z/F）、尿中排泄量（Ae）、及び腎クリアランス（CLr）も算出した。
解析方法	＜安全性＞ 本試験に組み入れたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性パラメータを一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。 ＜薬物動態＞ 評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。 主要解析として、グループを固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて、対数変換した AUC(0−∞)及び C_{max} を評価した。中等度の肝機能障害被験者と肝機能正常被験者の各グループの最小二乗幾何平均値の比、及びその 90%信頼区間を推定した。Baricitinib は尿排泄されることが知られており、腎機能の被験者間差が解析の交絡因子になりうると考えられた。AUC(0−∞)及び C_{max} について ANOVA モデルを用いて、腎機能推定値（血清クレアチニン、Cockroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス、及び CLr）の効果の有意性を検討した。ANOVA モデルで効果の有意性が認められたことから、血清クレアチニン及び CLr を、AUC(0−∞)解析の最終モデルに含めた。C_{max} の ANOVA モデルでは、腎機能パラメータに効果の有意性は認められなかった。t_{max} についても統計解析を実施した。

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳

16 例（肝機能正常被験者 8 例、中等度の肝機能障害被験者 8 例）を本試験に組み入れた。すべての被験者が 1 回の baricitinib 経口投与を受け、試験を完了した。グループ 1 及び 2 の各 7 例が試験を完了したときに行った中間解析の結果、中等度の肝機能障害被験者（グループ 2）の曝露量が、肝機能正常被験者（グループ 1）の 1.3 倍未満であったため、軽度の肝機能障害被験者（グループ 3）は組み入れなかった。

2.7.6.2.9.2.2 被験者背景

男性 14 例、女性 2 例の計 16 例が本試験に参加した。年齢は、肝機能正常被験者では 54～68 歳、中等度の肝機能障害被験者では 47～63 歳であった。被験者背景を表 2.7.6.2.9-1 に示す。

表 2.7.6.2.9-1. 被験者背景（JAGC 試験）

		Normal hepatic function N=8	Moderate hepatic impairment N=8
Age (years)	Mean	59.0	58.0
	SD	5.7	5.4
	Range	54-68	47-63
Sex [number (%)]	Male	7 (87.5%)	7 (87.5%)
	Female	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Ethnicity [number (%)]	Hispanic or Latino	5 (62.5%)	3 (37.5%)
	Not Hispanic or Latino	3 (37.5%)	5 (62.5%)
Race [number (%)]	Black or African American	1 (12.5%)	0
	White	7 (87.5%)	8 (100.0%)
Body weight[a] (kg)	Mean	83.28	85.82
	SD	14.64	16.85
	Range	70.9-110.2	64.0-113.1
BMI (kg/m^2)	Mean	27.84	30.21
	SD	2.89	3.91
	Range	23.5-32.4	25.3-35.7
Cockcroft-Gault creatinine clearance (mL/min)	Mean	100.00	111.81
	SD	18.95	29.86
	Range	61.0-120.5	76.8-166.5
Country of Enrollment [number (%)]	United States	8 (100.0%)	8 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; SD = standard deviation; N = number of subjects.

a Screening weight.

（JAGC CSR Table JAGC.6.1.）

2.7.6.2.9.2.3 薬物動態

肝機能正常被験者及び中等度の肝機能障害被験者に、baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び血漿及び尿中薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.2.9-2 及び表 2.7.6.2.9-2 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.9-3 及び表 2.7.6.2.9-4 に示す。

AUC(0-∞)及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比べて、中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ約 20%及び 8%高かったが、いずれのパラメータについてもグループ間で顕著な差は認められなかった。Baricitinib の腎クリアランスは、肝機能正常被験者と比べて、中等度の肝機能障害被験者で約 19%低かった。腎機能で補正した場合、肝機能正常被験者と中等度の肝機能障害被験者との AUC(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比はほぼ 1 であり、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間には 1 が含まれた。

Baricitinib の t_{max} は、中等度の肝機能障害被験者と肝機能正常被験者との差の中央値の 90%信頼区間は 0 を含み、グループ間で統計学的有意差がないことが示された。$t_{1/2}$ もグループ間で同様であった。

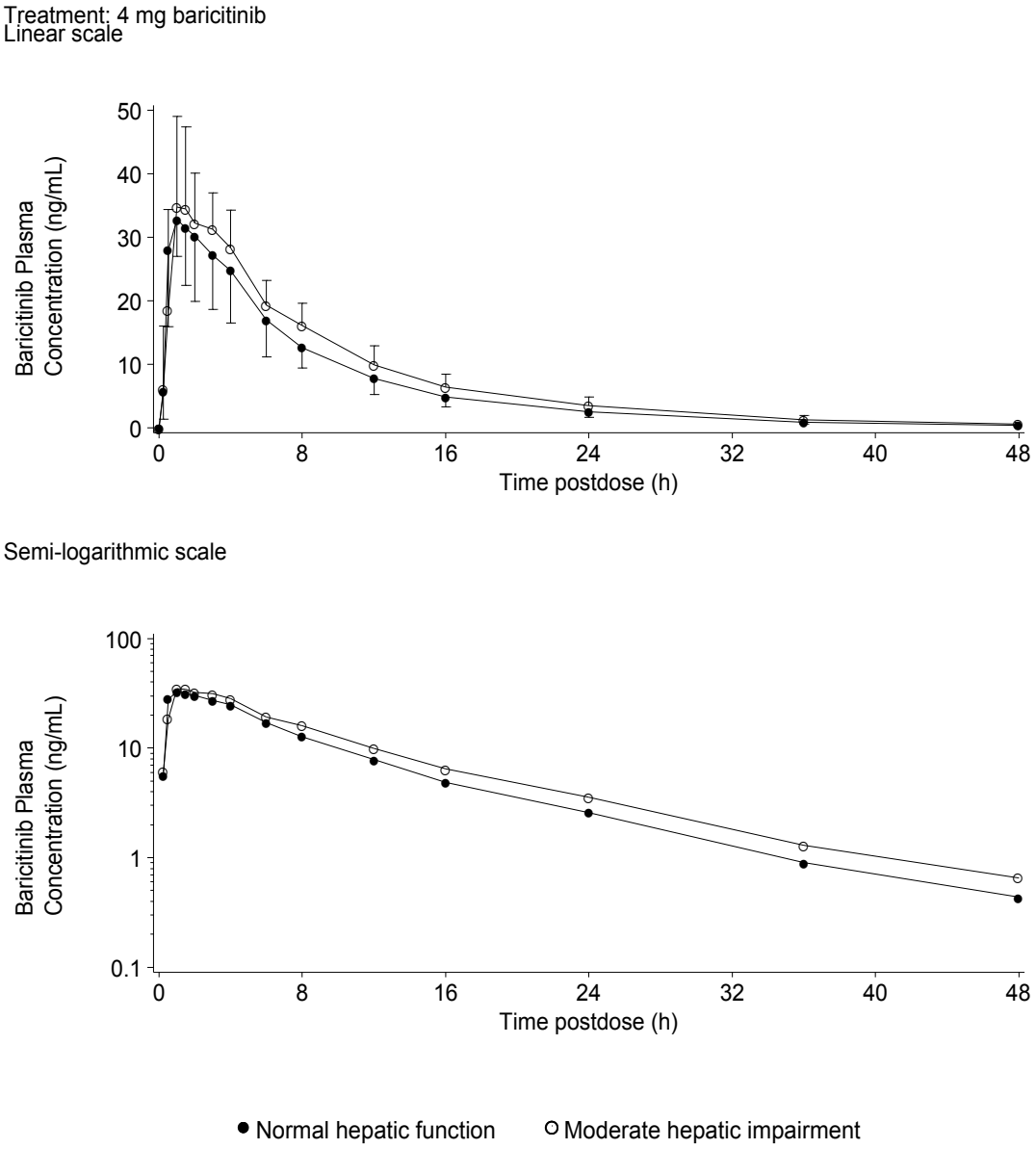


図 2.7.6.2.9-2. 肝機能正常被験者及び中等度の肝機能障害被験者に baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

（JAGC 試験）

（JAGC CSR Figure JAGC.7.1.）

表 2.7.6.2.9-2. Baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの血漿及び尿中薬物動態パラメータ（JAGC 試験）

	Geometric mean (%CV)	
Parameter	Normal hepatic function (N=8)	Moderate hepatic impairment (N=8)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	295 (25)	350 (28)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	289 (25)	343 (27)
C_{max} (ng/mL)	35.3 (25)	38.2 (23)
t_{max}[a] (h)	0.75 (0.50-3.00)	1.25 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	9.02 (7.23-10.4)	8.26 (6.03-10.3)
CL/F (L/h)	13.6 (25)	11.4 (28)
V_z/F (L)	177 (33)	136 (20)
Ae (mg)	2.17 (12)	2.07 (31)
CL_r (L/h)	8.25 (20)	6.71 (35)

Abbreviations: Ae = amount of drug excreted; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; CL_r= renal clearance; 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 non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

（JAGC CSR Table JAGC.7.1.）

表 2.7.6.2.9-3. 肝機能正常被験者及び中等度の肝機能障害被験者に baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ［AUC(0−∞)、C_{max} 及び腎機能で補正した AUC(0−∞)］の比較（JAGC 試験）

Parameter	Geometric LS Mean (N)		Ratio of LS Means (90% CI)
	Normal hepatic function	Moderate hepatic impairment	Moderate hepatic impairment : Normal hepatic function
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	295 (8)	350 (8)	1.19 (0.945, 1.49)
C_{max} (ng/mL)	35.3 (8)	38.2 (8)	1.08 (0.877, 1.33)
AUC(0-∞) corrected for renal function (ng·h/mL)	324 (8)	318 (8)	0.981 (0.831, 1.16)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects.
Model for AUC(0-∞) and C_{max}: Log(PK) = group + random error.
Model for AUC(0-∞) corrected for renal function: Log(PK) = group + renal clearance + serum creatinine + random error.
（JAGC CSR Table JAGC.7.2.）

表 2.7.6.2.9-4. 肝機能正常被験者及び中等度の肝機能障害被験者に baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（t_{max}）の比較（JAGC 試験）

Parameter	Median (N)		Median of Differences (Approximate 90% CI)	
	Normal hepatic function	Moderate hepatic impairment	Moderate hepatic impairment - Normal hepatic function	p-value
t_{max} (h)	0.750 (8)	1.25 (8)	0.25 (-0.50, 1.00)	0.448

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
t_{max} was analyzed using Wilcoxon rank sum test.
（JAGC CSR Table JAGC.7.3.）

2.7.6.2.9.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.9.2.4.1 有害事象

本試験中に認められた有害事象の要約を表 2.7.6.2.9-5 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数を表 2.7.6.2.9-6 に示す。

Baricitinib の単回投与を受けた 16 例のうち 6 例（37.5%）で有害事象が報告され、いずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の種類にグループ間で特筆すべき違いは認められず、肝機能正常被験者と中等度の肝機能障害被験者で報告された有害事象の件数は同程度であった。2 例以上で報告された有害事象は、浮動性めまいと頭痛のみであった。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。

表 2.7.6.2.9-5. 有害事象の要約（JAGC 試験）

	Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number and Severity of Adverse Events* (All Causalities)		Subjects [%] with Adverse Events (Drug-Related)	Number and Severity of Adverse Events* (Drug-Related)	
Normal hepatic function (N=8)	2 [25.0%]	Mild	2	2 [25.0%]	Mild	2
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	2		Total	2
Moderate hepatic impairment (N=8)	4 [50.0%]	Mild	4	4 [50.0%]	Mild	4
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	4		Total	4
Overall (N=16)	6 [37.5%]	Mild	6	6 [37.5%]	Mild	6
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	6		Total	6

Abbreviation: N = number of subject.
*Only the maximum severity of each adverse event is reported.
（JAGC CSR Table JAGC.8.1.）

表 2.7.6.2.9-6. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（JAGC 試験）

MedDRA preferred term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events]		
	Normal hepatic function (N=8)	Moderate hepatic impairment (N=8)	Overall (N=16)
Dizziness（浮動性めまい）	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Headache（頭痛）	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Nausea（悪心）		1 [1]	1 [1]
Neutrophil count decreased（好中球数減少）		1 [1]	1 [1]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.0; N = number of subjects.
*Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
（JAGC CSR Table JAGC.8.2.）

2.7.6.2.9.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.9.2.4.3 その他の重要な有害事象

試験期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.9.2.4.4 臨床検査値

試験期間中に、臨床的に重要な臨床検査値の変化（好中球数減少）が 1 例で認められた。本被験者は、中等度の肝機能障害被験者であり、初回投与前日（Day −1）の好中球数が基準範囲下限の 2 GI/L をわずかに下回った（1.94 GI/L）。Baricitinib 投与から 24 時間後、好中球数は 0.97 GI/L に半減し、軽度の有害事象として報告された。追跡調査時には、本被験者の好中球数は試験開始前の値（1.95 GI/L）まで回復していた。

2.7.6.2.9.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中、バイタルサインの値に臨床的に重要な変化は見られなかった。

2.7.6.2.9.2.4.6 心電図

試験期間中、12 誘導心電図に臨床的に重要な変化は見られなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

- 中等度の肝機能障害被験者に baricitinib 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−∞)及び C_{max} に基づく baricitinib の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

- Baricitinib 4 mg を単回経口投与したとき、t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は、中等度の肝機能障害被験者と肝機能正常被験者で同程度であった。
- Baricitinib 4 mg を中等度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.10 I4V-MC-JADB 試験（INCB 28050-103 試験）（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項）

2.7.6.2.10.1 試験方法

項 目	内 容
標題	関節リウマチ患者に baricitinib とメトトレキサート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
実施医療機関数及び実施国	6 施設（米国）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： • 関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis：RA）を有する被験者に baricitinib 1～15 mgを投与したときのbaricitinibの薬物動態に及ぼすメトトレキサート（Methotrexate：MTX）（7.5～25 mg/週）の影響を評価する • RAを有する被験者に固定用量のMTXを週1回投与したときのMTX及びその代謝物（7-OH-MTX）の薬物動態に及ぼす baricitinib（1～15 mg）の影響を評価する • RAを有する被験者を対象にbaricitinibの安全性を検討する 副次目的： • RAを有する被験者を対象にbaricitinibの有効性及び薬力学データを予備的に検討する
試験デザイン	本試験は、非盲検、対照、薬物相互作用試験であり、MTX と baricitinib の薬物動態学的相互作用の可能性を評価した。 本試験では、はじめにコホート 1 及び 2 を実施し、JADE 試験（反復投与試験）での baricitinib 20 mg の安全性及び忍容性、並びに 6 ヵ月間の非臨床毒性試験のデータに基づき、試験の途中で、コホート 3 及び 4 を追加した。コホート 4（baricitinib 10～15 mg の 1 日 1 回投与）は、コホート 3 の安全性の結果から不要となり、被験者を組み入れなかった。 コホート 1 では、baricitinib 10 mg を 1 日 1 回投与した。コホート 2 は、baricitinib 1～5 mg を 1 日 2 回投与する計画とし、実際の用法・用量は、健康被験者を対象にした JADE 試験の 10 日間反復投与時の安全性データに基づき、baricitinib 5 mg の 1 日 2 回投与とした。コホート 3 では、baricitinib 15 mg を 1 日 1 回投与した。 本試験は以下の 3 期に分けた。 • スクリーニング期（治験薬の初回投与前 28 日以内） • 投与期（Day 1～28）：被験者は、Day −1～3 及び Day 6～9 に実施医療機関に入院した。 • 追跡調査期（治験薬最終投与 28 日後まで） baricitinib の投与量は、コホートに応じて以下のとおりとした。 • Day 1：各被験者に決められた投与量（7.5～25 mg/週）の MTX を経口投与 • Day 8：baricitinib 10 mg 1 日 1 回（コホート 1）、baricitinib 5 mg 1 日 2 回（コホート 2）又は baricitinib 15 mg 1 日 1 回（コホート 3）投与と MTX を併用投与 • Day 3～28：baricitinib 10 mg 1 日 1 回（コホート 1）、baricitinib 5 mg 1 日 2 回（コホート 2）又は baricitinib 15 mg 1 日 1 回（コホ

	ート 3）経口投与。Day 15 及び 22 は、決められた週間投与量の MTX を継続投与
被験者数	計画： コホート 1 及び 3：各 18～24 例 コホート 2：12～18 例 組み入れ：計 53 例 コホート 1：18 例 コホート 2：17 例 コホート 3：18 例 完了：計 50 例
主な選択基準	RA と診断され、治験薬投与前に週 1 回固定用量（7.5～25 mg）の MTX を 8 週間以上（スクリーニング前の 4 週間を含む）投与されている 18～75 歳の男性及び女性。
治験薬の用量及び投与方法	用量及び投与方法は以下のとおりとした。 Baricitinib： コホート 1：Baricitinib 10 mg を 1 日 1 回経口投与 コホート 2：Baricitinib 5 mg を 1 日 2 回経口投与 コホート 3：Baricitinib 15 mg を 1 日 1 回経口投与 MTX：Day 1、8、15 及び 22 に MTX［被験者ごとの投与量（7.5～25 mg/週）］を経口投与 Baricitinib 製剤は、1 mg カプセル又は 5 mg カプセル、MTX は、市販の 2.5 mg 錠を供給した。 被験者は、少なくとも 8 時間の絶食後 baricitinib 及び／又は MTX を投与された。
投与期間	Baricitinib：Day 3～28 MTX：Day 1、8、15 及び 22
評価項目	＜主要評価項目＞ • MTX の薬物動態評価項目：最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0–t}$）及び 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0–\infty}$） • Baricitinib の薬物動態評価項目：C_{max}、$AUC_{0–t}$ 及び $AUC_{0–\infty}$ • 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図による安全性評価 ＜副次評価項目＞ • MTX の薬物動態評価項目：最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λ_z）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、尿中排泄量（A_e）、腎クリアランス（CL_r）及び尿中排泄率（f_e） • Baricitinib の薬物動態評価項目：t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F • 以下の関節損傷のマーカー及び全身性の炎症マーカーによって測定されるリウマチの疾患活動性の薬力学マーカー – 関節損傷のマーカー：マトリックスメタロプロテイナーゼ 3（Matrix Metalloproteinase-3：MMP3）並びに II 型コラーゲン C テロペプチド（C-telopeptide Type II Collagen：CTX-II） – 全身性の炎症マーカー（以下のようなものを含むが、これらに限定はしない）：インターロイキン-6（Interleukin-6：IL-6）、IL-12、IL-15、IL-18、インターフェロン-γ（Interferon-γ：IFN-γ）、腫瘍壊死因子 α（Tumor Necrosis Factor-α：TNFα）及び単球走化性因子-1（Monocyte

	Chemotactic Protein-1：MCP-1） • 以下によって評価される有効性 − 28 関節を用いた米国リウマチ学会の 20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）、50%改善基準（ACR50)、70%改善基準（ACR70）を達成した被験者の割合及び 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） − 個々の評価項目の変化：28 関節を用いた圧痛関節数及び腫脹関節数、被験者による関節痛の評価、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、健康評価質問票、赤血球沈降速度（Erythrocyte Sedimentation Rate：ESR）、C 反応性タンパク（C-reactive Protein：CRP）及び朝のこわばりの持続時間
解析方法	統計解析手法： すべての薬物動態解析は薬物動態解析対象集団を対象に実施した。薬力学及び有効性の解析は Modified Intent-to-Treat（mITT）集団を対象に、安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。連続変数に関する記述統計量には、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を含めた。分類変数に関する記述統計量には、各カテゴリーの被験者数及び被験者の割合を含めた。すべて探索的な解析であり、第 1 種の過誤の調整は行わなかった。信頼区間はすべて 90%を用いた。 ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与前と投与後に少なくとも 1 回は薬物動態用検体が採取された被験者を薬物動態解析対象集団とした。 投与方法ごとの血漿中濃度データ、薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータの比較を表で示した。MTX 及び 7-OH-MTX の薬物動態に及ぼす baricitinib の影響並びに baricitinib の薬物動態に及ぼす MTX の影響は、記述的評価及び特定の薬物動態パラメータを用いて MTX + baricitinib 併用投与時（Day 8）と MTX（Day 1）又は baricitinib（Day 7）の単独投与時を比較したときの信頼区間により評価した。$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}（MTX 及び 7-OH-MTX）又は AUC_{0-24}（baricitinib）及び C_{max} を投与量で標準化し、単独投与時（標準投与）に対する併用投与時（試験投与）の幾何平均値の比の信頼区間を算出した。自然対数変換したパラメータの各被験者における差を推定し、平均値の差の 90%信頼区間等の記述統計量を示した。t_{max} の投与方法間の差の中央値について、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて、統計学的検定を行った。 ＜薬力学＞ ベースライン及び Day 27 又は 28 の利用可能な薬力学サンプルを有する被験者を薬力学解析対象集団とした。 薬力学的評価項目をコホートごとに要約し、治験薬を投与されたすべての集団を対象に解析した。 ＜有効性＞ 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインで以下の条件をすべて満たす被験者を mITT 集団とし、有効性の解析に用いた。

	• 28 関節中圧痛関節数が 5 を超える • 28 関節中腫脹関節数が 3 を超える • ESR が 28 を超える又は CRP が 3 を超える ACR20、ACR50 及び ACR70 改善基準を達成した被験者の割合を、時点及びコホートごとに要約した。Day 15、Day 28 又は中止時及び Day 56 の DAS28 スコア（ESR 及び CRP に基づく）のベースラインからの変化量及び変化率を 90%信頼区間と共にコホートごとに推定した。個々の評価項目のベースラインからの変化量及び変化率を、記述統計量を用いて時点及びコホートごとに集計した。 ＜安全性＞ 無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての有害事象名は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver. 12.0 を用いてコード化した。 有害事象は baricitinib 初回投与後（Day 3 以降）に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。有害事象を以下のとおり要約した。 • 有害事象の発現件数 • 有害事象の発現例数及び割合 • 重篤な有害事象の発現例数及び割合 • 高度又は生命を脅かす有害事象の発現例数及び割合 • 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合 • MedDRA の器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）並びに最悪重症度別の有害事象の発現例数及び割合 • MedDRA の SOC 及び PT 並びに最悪重症度別の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 なお、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）で判定した。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定義した。有害事象の重症度は、「Rheumatology Common Toxicity Criteria V 1.0.」に基づき判定した。このリストに記載がない有害事象の重症度は、4 段階（軽度、中等度、高度及び生命を脅かす程度）で判定した（分類の定義は第 2.7.6.2.4.4.1 項参照）。 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び医師の診察の結果を記述統計量で示した。

2.7.6.2.10.2 試験成績

2.7.6.2.10.2.1 被験者の内訳

本試験には RA を有する 53 例を組み入れ、MTX 及び baricitinib を投与した。各コホートの内訳は、コホート 1（baricitinib 10 mg、1 日 1 回経口投与）が 18 例、コホート 2（baricitinib 5 mg、1 日 2 回経口投与）が 17 例、コホート 3（baricitinib 15 mg、1 日 1 回経口投与）が 18 例であった。なお、被験者の組み入れが困難であったため、コホート 2 の被験者数は計画例数の 18 例より少ない 17 例となった。53 例中 45 例（84.9%）が治験

薬投与を完了した。53 例中 50 例（94.3%）が、追跡調査を実施し、試験を完了した。試験を中止した被験者はコホート 1 の 1 例及びコホート 2 の 2 例の計 3 例であった。中止理由の内訳は、コホート 1 の 1 例は試験手順の不遵守のため、コホート 2 の 2 例中 1 例は軽度の好中球減少症のため、残りの 1 例は試験が長期間であるためであった。

コホート 2 では、4 例に baricitinib 1 mg カプセルが誤って処方され、2 例は投与期間全てにおいて、又 2 例は Day 15 以降の期間において、計画された baricitinib 5 mg の 1 日 2 回投与ではなく、baricitinib 1 mg の 1 日 2 回投与が行われた。これら 4 例は、コホート 2 の安全性解析対象集団に含めたが、ベースライン時に活動性疾患の基準に合致しなかったため、mITT 集団からは除外した。また、これら 4 例は薬物動態解析対象集団に含め、一部の薬物動態解析のみに用いた。

2.7.6.2.10.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.10-1 に示す。

全体的に男性（22.6%）と比べて女性（77.4%）の割合が高く、RA 患者集団を反映していた。この結果は、コホート 1 で特に顕著であった（女性：94.4%、男性：5.6%）。被験者の大多数（96.2%）は白人であり、ヒスパニック系は少なかった。全体の年齢の平均値は 57.7 歳（範囲：21～76 歳）であった。これらの被験者背景並びに身長、体重及び体格指数（body mass index：BMI）の平均値は、コホート間で類似していた。

特筆すべき合併症／既往歴はなく、合併症／既往歴の割合にコホート間で明らかな違いはなかった。

被験者は治験薬投与前に固定用量（7.5～25 mg/週）の MTX を 8 週間以上（スクリーニング前の 4 週間を含む）投与していることと治験実施計画書に規定していた。コホート 1 及び 2 の各 1 例を除くすべての被験者は、試験参加前から RA 治療のために MTX を投与していた。MTX の 1 日投与量（週 1 回投与）は、コホート 1 で 7.5～22.5 mg（平均値：14.1 mg）、コホート 2 で 10～20 mg（平均値：14.8 mg）及びコホート 3 で 2.5～20 mg（平均値：13.3 mg）の範囲であった。なお、コホート 3 の 1 例で、MTX の用量に関する組み入れ基準に該当しない被験者が、誤って組み入れられた。当該被験者のデータは解析対象集団に含められた。

表 2.7.6.2.10-1. 被験者背景（JADB 試験）

Parameter	Cohort 1 INCB028050 10 mg qd[a] (N=18)	Cohort 2 INCB028050 5 mg bid[a] (N=17)	Cohort 3 INCB028050 15 mg qd[a] (N=18)	Total (N=53)
Age (years)				
Mean (SD)	56.5 (9.92)	56.7 (13.35)	59.8 (10.95)	57.7 (11.34)
Minimum, maximum	36, 75	21, 76	26, 71	21, 76
Gender; n (%)				
Male	1 (5.6)	5 (29.4)	6 (33.3)	12 (22.6)
Female	17 (94.4)	12 (70.6)	12 (66.7)	41 (77.4)
Race; n (%)				
White	18 (100.0)	15 (88.2)	18 (100.0)	51 (96.2)
Black or African American	0	2 (11.8)	0	2 (3.8)
Ethnicity; n (%)				
Hispanic/Latino	0	0	3 (16.7)	3 (5.7)
Height (cm)				
Mean (SD)	158.4 (3.48)	167.3 (8.39)	168.0 (7.92)	164.5 (8.11)
Minimum, maximum	152, 164	159, 188	152, 183	152, 188
Weight (kg)				
Mean (SD)	72.6 (12.52)	83.4 (18.19)	84.3 (18.36)	80.0 (17.10)
Minimum, maximum	50, 93	52, 125	60, 127	50, 127
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	28.9 (4.70)	29.7 (5.21)	29.7 (4.82)	29.4 (4.83)
Minimum, maximum	20, 37	20, 39	23, 38	20, 39

[a] Scheduled dosing days were Days 1, 8, 15, and 22 for methotrexate (subject's established dose 7.5 mg to 25 mg) and Days 3 to 28 for INCB028050.
Abbreviations: bid = twice daily; BMI = body mass index; INCB028050 = Baricitinib; qd = once daily; SD = standard deviation.
Note: Demographic and baseline characteristics were collected at the screening visit. Age was determined based on the date of informed consent.
（JADB CSR Table 6.）

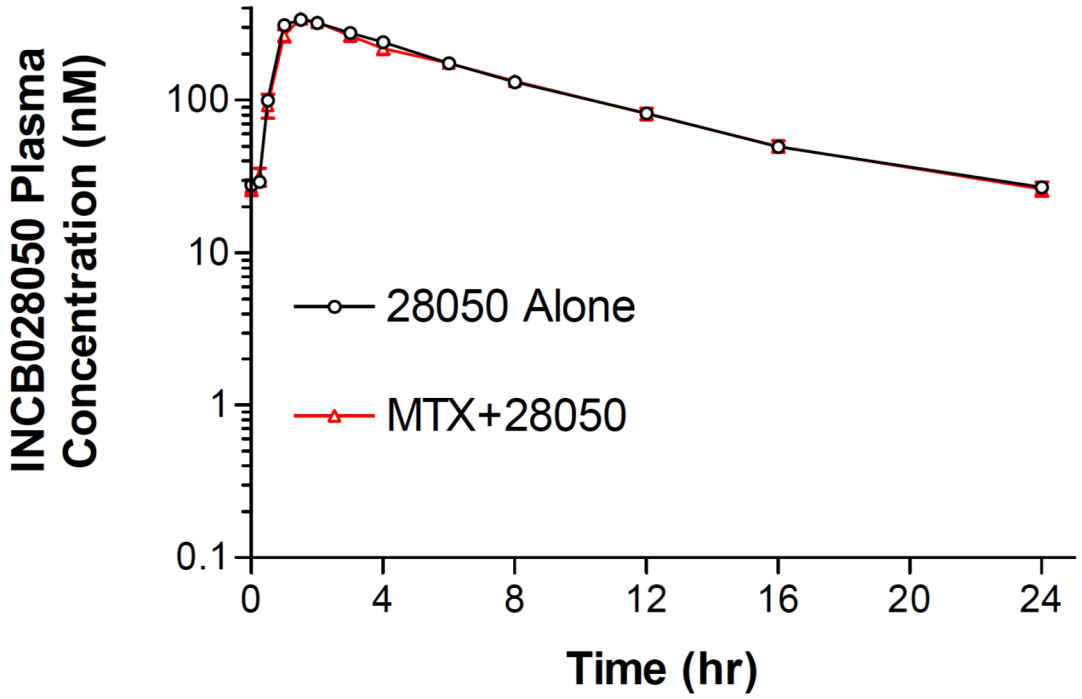
2.7.6.2.10.2.3 薬物動態

2.7.6.2.10.2.3.1 Baricitinib の薬物動態解析

各コホートの baricitinib 単独投与時及び MTX との併用投与時の定常状態での血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差、以下同様）推移をそれぞれ図 2.7.6.2.10-1、図 2.7.6.2.10-2 及び図 2.7.6.2.10-3 に、baricitinib の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.10-2、表 2.7.6.2.10-3 及び表 2.7.6.2.10-4 に示す。

いずれのコホートでも、空腹時に baricitinib を単独投与又は MTX と併用投与したとき、baricitinib は速やかに吸収され、概して投与約 2 時間後に C_{max} に到達した。その後、血漿中 baricitinib 濃度は多相性に低下した。各コホートの $t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 6.7 時間（コホート 1）、6.4 時間（コホート 2）及び 7.2 時間（コホート 3）であった。

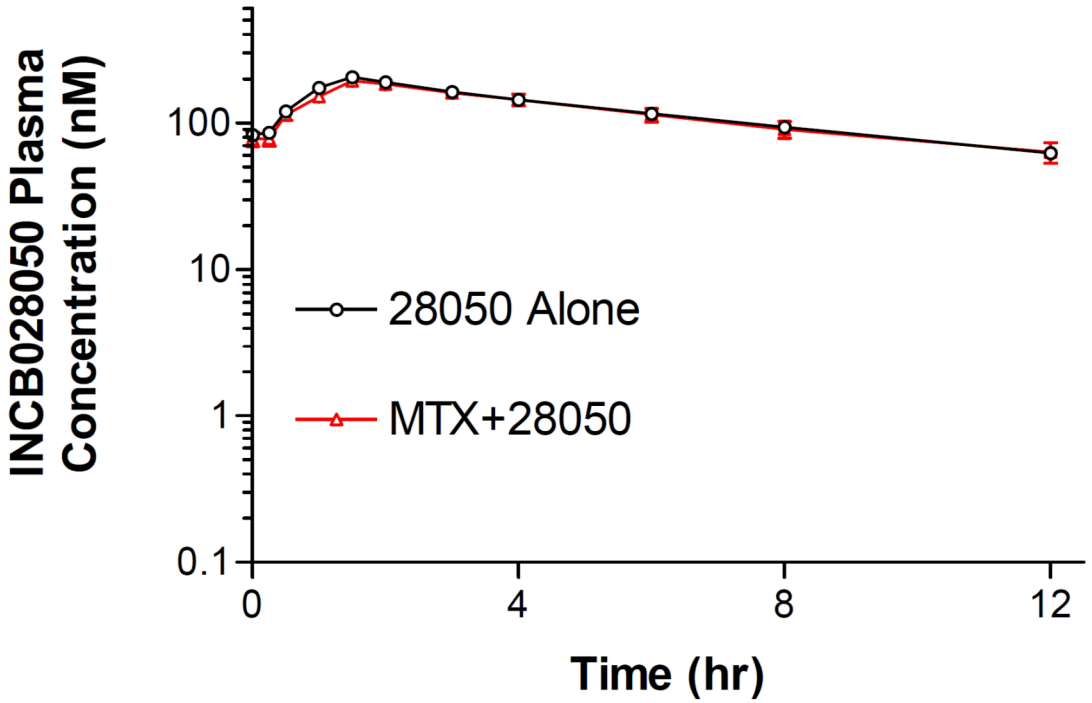
いずれのコホートでも、MTX を併用投与したとき、定常状態での baricitinib の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値に顕著な変化は認められなかった。単独投与時に対する MTX との併用投与時の baricitinib の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比の 90%信頼区間は、いずれのパラメータも、影響なしと判断される 80%～125%の範囲内であった。



Abbreviations: INCB028050 or 28050 = Baricitinib; MTX = methotrexate

図 2.7.6.2.10-1. Baricitinib 10 mg 1 日 1 回単独投与時（Day 7）及び MTX との併用投与時（Day 8）の定常状態での血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移
（コホート 1：JADB 試験）

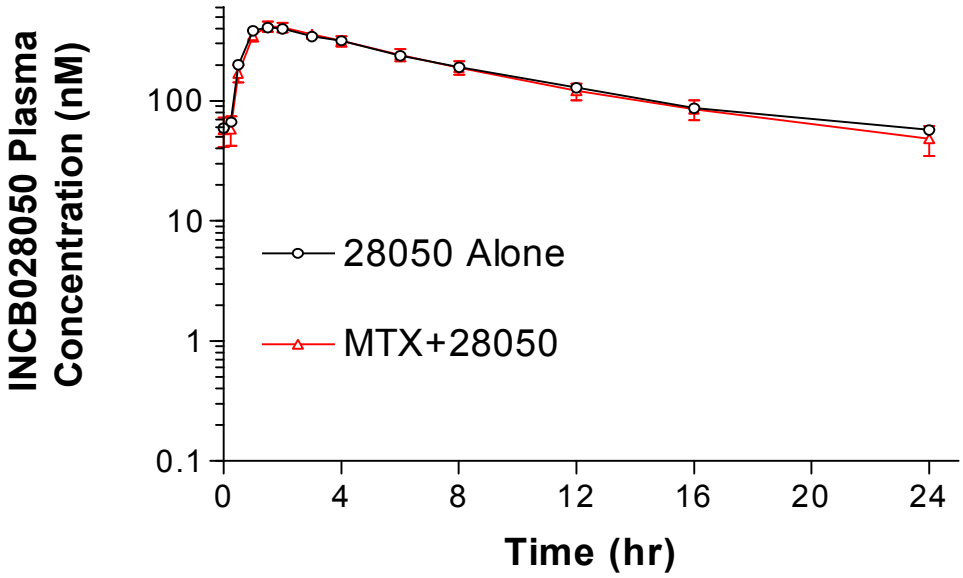
（JADB CSR Figure 1.）



Abbreviations: INCB028050 or 28050 = Baricitinib; MTX = methotrexate

図 2.7.6.2.10-2. Baricitinib 5 mg 1 日 2 回単独投与時（Day 7）及び MTX との併用投与時（Day 8）の定常状態での血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移
（コホート 2：JADB 試験）

（JADB CSR Figure 2.）



Abbreviations: INCB028050 or 28050 = Baricitinib; MTX = methotrexate

図 2.7.6.2.10-3. Baricitinib 15 mg 1 日 1 回単独投与時（Day 7）及び MTX との併用投与時（Day 8）の定常状態での血漿中 baricitinib 濃度（平均値 ± 標準誤差）推移
（コホート 3：JADB 試験）

（JADB CSR Figure 3.）

表 2.7.6.2.10-2. Baricitinib の血漿中薬物動態パラメータ（コホート 1：JADB 試験）

Treatment	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (nM·h)	CI/F (L/h)
Mean ± SD and Geometric Mean					
INCB028050 alone (Day 7)	363 ± 99 350	1.6 ± 0.7 1.5	6.95 ± 1.61 6.76	2685 ± 778 2570	11.0 ± 3.8 10.5
INCB028050 + methotrexate (Day 8)	366 ± 97 353	1.7 ± 0.6 1.6	6.76 ± 1.10 6.67	2620 ± 744 2522	11.1 ± 3.2 10.7
Ratio and 90% Confidence Interval (Reference=INCB028050 Alone)					
	100.8% 91.7-110.8%	-- --	-- --	98.1% 93.3-103.2%	-- --

Abbreviations: INCB028050 = Baricitinib; SD = standard deviation.
（JADB CSR Table 7.）

表 2.7.6.2.10-3. Baricitinib の血漿中薬物動態パラメータ（コホート 2：JADB 試験）

Treatment	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (nM·h)	Cl/F (L/h)
Mean ± SD and Geometric Mean[a]					
INCB028050 alone	214 ± 59	1.6 ± 0.9	6.68 ± 2.01	1411 ± 463	10.6 ± 3.6
(Day 7)	206	1.4	6.42	1342	10.0
INCB028050 + methotrexate	204 ± 54	1.7 ± 0.7	6.73 ± 2.58	1372 ± 461	10.9 ± 3.8
(Day 8)	197	1.6	6.33	1302	10.3
Ratio and 90% Confidence Interval (Reference=INCB028050 Alone)[b]					
	97.7%	--	--	97.0%	--
	88.4-108.0%	--	--	91.7-102.6%	--

a Subjects [redacted] and [redacted] took 1 mg bid INCB028050 instead of the planned 5 mg bid on the PK sampling days. The PK parameters for these subjects were not included in summary statistics of INCB028050 PK parameters.
b Statistical analyses of PK parameters were based on dose-normalized parameters; therefore, the PK parameters for Subjects [redacted] and [redacted] were included in the statistical analysis.
Abbreviations: INCB028050 = Baricitinib; SD = standard deviation.
（JADB CSR Table 8.）

表 2.7.6.2.10-4. Baricitinib の血漿中薬物動態パラメータ（コホート 3：JADB 試験）

Treatment	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (nM·h)	Cl/F (L/h)
Mean ± SD and Geometric Mean					
INCB028050 alone	472 ± 145	1.8 ± 1.0	8.41 ± 4.12	3869 ± 1995	13.4 ± 7.4
(Day 7)	449	1.5	7.69	3431	11.8
INCB028050 + methotrexate	453 ± 147	1.7 ± 0.6	8.00 ± 4.88	3784 ± 1941	13.4 ± 6.9
(Day 8)	428	1.6	7.22	3379	11.9
Ratio and 90% Confidence Interval (Reference=INCB028050 Alone)					
	95.4%	--	--	98.4%	--
	87.0-104.7%	--	--	94.1-103.1%	--

Abbreviations: INCB028050 = Baricitinib; SD = standard deviation.
（JADB CSR Table 9.）

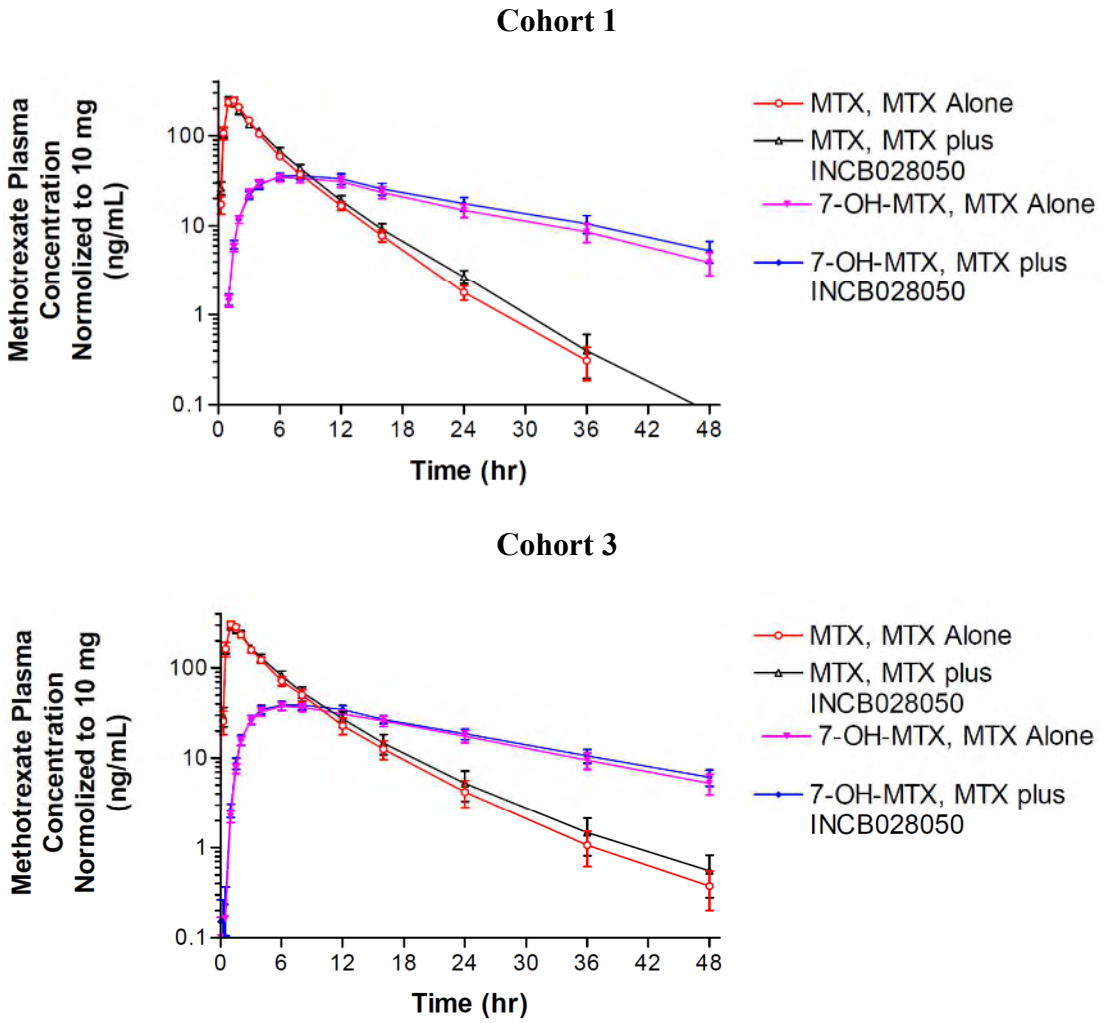
2.7.6.2.10.2.3.2 MTX 及び 7-OH-MTX の薬物動態解析

コホート 1 及び 3 での MTX の単独投与時及び baricitinib との併用投与時の投与量で標準化した血漿中 MTX 濃度及び血漿中 7-OH-MTX 濃度推移を図 2.7.6.2.10-4 に、コホート 1 の MTX 及び 7-OH-MTX の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.10-5 及び表 2.7.6.2.10-6 に、コホート 3 の MTX 及び 7-OH-MTX の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.10-7 及び表 2.7.6.2.10-8 に示す。

空腹時に MTX を単独投与又は baricitinib 10 mg の 1 日 1 回投与と併用投与したとき、MTX は速やかに吸収され、概して投与 0.5～4 時間後に C_{max} に到達した。その後、血漿中 MTX 濃度は単相性又は二相性に低下した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は約 3.8～4.2 時間であった。7-OH-MTX は MTX に比べてゆっくり上昇し、かつ個体差は大きく、概して投与 4～12 時間後に C_{max} に到達した。その後、血漿中 7-OH-MTX 濃度は単相性に低下した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は約 11～12 時間であった。投与量で標準化した MTX 及び 7-OH-MTX の薬物動態パラメータは、RA 患者を対象とした他の MTX の薬物動態試験での報告と同様であった。

MTX と baricitinib 10 mg の 1 日 1 回又は baricitinib 15 mg の 1 日 1 回投与を併用投与したとき、投与量で標準化した MTX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値に顕著な変化は認められなかった。また、単独投与時に対する baricitinib との併用投与時の投与量で標準化した MTX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$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 80%～125%の範囲内であった。

MTX と baricitinib 10 mg の 1 日 1 回又は baricitinib 15 mg の 1 日 1 回投与を併用投与したとき、投与量で標準化した 7-OH-MTX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値に顕著な変化は認められなかった。単独投与時に対する baricitinib との併用投与時の投与量で標準化した 7-OH-MTX の C_{max} の比の 90%信頼区間は、影響なしと判断される 80%～125%の範囲内であった。一方、単独投与時に対する baricitinib との併用投与時の投与量で標準化した 7-OH-MTX の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比の 90%信頼区間は、影響なしと判断される範囲の上限の 125%をわずかに超えていた。



Abbreviations: MTX = methotrexate; INCB028050 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.10-4. MTX 単独投与時及び baricitinib との併用投与時の投与量で標準化した MTX 及び 7-OH-MTX の血漿中濃度（平均値 ± 標準誤差）推移
（コホート 1 及び 3：JADB 試験）

（JADB CSR Figure 4.）

表 2.7.6.2.10-5. 投与量で標準化した MTX の血漿中薬物動態パラメータ

（コホート 1：JADB 試験）

Treatment	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cl/F (L/h)
Mean ± SD and Geometric Mean						
Methotrexate Alone (Day 1)	275 ± 77 266	1.3 ± 0.5 1.3	3.88 ± 0.78 3.80	1079 ± 284 1041	1089 ± 286 1052	9.9 ± 3.0 9.5
INCB028050 + Methotrexate (Day 8)	265 ± 83 253	1.4 ± 0.7 1.2	4.27 ± 1.06 4.16	1124 ± 352 1074	1135 ± 352 1086	9.6 ± 3.1 9.2
Ratio and 90% Confidence Interval (Reference = Methotrexate Alone)						
	95.3% 86.1-105.3%	-- --	-- --	103.1% 93.9-113.2%	103.2% 94.1-113.3%	-- --

Note: Dose-dependent pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) were normalized to a common 10 mg dose.
Abbreviations: INCB028050 = Baricitinib; SD = standard deviation.
（JADB CSR Table 10.）

表 2.7.6.2.10-6. 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

（コホート 1：JADB 試験）

Treatment	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cl/F (L/h)
Mean ± SD and Geometric Mean						
Methotrexate Alone (Day 1)	38 ± 17 33	7.1 ± 2.2 6.8	11.47 ± 3.19 11.10	779 ± 499 652	868 ± 612 708	16.9 ± 10.0 14.1
INCB028050 + Methotrexate (Day 8)	38.7 ± 19 35	7.2 ± 2.5 6.9	12.71 ± 3.36 12.35	870 ± 537 758	991 ± 717 835	13.8 ± 7.6 12.0
Ratio and 90% Confidence Interval (Reference = Methotrexate Alone)						
	105.2% 93.0-118.8%	-- --	-- --	118.0% 103-135%	116% 102-133%	-- --

Note: Dose-dependent pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) were normalized to a common 10 mg dose.
Abbreviations: INCB028050 = Baricitinib; SD = standard deviation.
（JADB CSR Table 11.）

表 2.7.6.2.10-7. 投与量で標準化した MTX の血漿中薬物動態パラメータ

（コホート 3：JADB 試験）

Treatment	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cl/F (L/h)
Mean ± SD and Geometric Mean						
Methotrexate Alone (Day 1)	321 ± 109 305	1.2 ± 0.3 1.1	4.93 ± 2.50 4.53	1358 ± 629 1246	1369 ± 635 1246	8.6 ± 3.5 8.0
INCB028050 + Methotrexate (Day 8)	317 ± 117 297	1.3 ± 0.5 1.2	5.49 ± 3.50 4.83	1446 ± 738 1311	1462 ± 750 1325	8.2 ± 3.3 7.5
Ratio and 90% Confidence Interval (Reference = Methotrexate Alone)						
	97.2% 88-107%	-- --	-- --	105% 97-114%	105% 98-114%	-- --

Note: Dose-dependent pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) were normalized to a common 10 mg dose.
Abbreviations: INCB028050 = Baricitinib; SD = standard deviation.
（JADB CSR Table 12.）

表 2.7.6.2.10-8. 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
（コホート 3：JADB 試験）

Treatment	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cl/F (L/h)
Mean ± SD and Geometric Mean						
Methotrexate Alone (Day 1)	40 ± 18 37	7.3 ± 3.1 6.8	12.64 ± 4.43 12.02	861 ± 429 761	987 ± 591 842	13.9 ± 7.9 11.9
INCB028050 + Methotrexate (Day 8)	41 ± 19 37	8.9 ± 4.5 8.1	14.21 ± 5.61 13.36	922 ± 420 832	1080 ± 568 952	12.0 ± 6.5 10.5
Ratio and 90% Confidence Interval (Reference = Methotrexate Alone)						
	101% 86.7-117%	-- --	-- --	109% 95-126%	113% 98.6-130%	-- --

Note: Dose-dependent pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) were normalized to a common 10 mg dose.
Abbreviations: INCB028050 = Baricitinib; SD = standard deviation.
（JADB CSR Table 13.）

コホート 2 の MTX 及び 7-OH-MTX に及ぼす baricitinib 併用の影響は、コホート 1 及び 3 と類似していると推測したため、コホート 2 の MTX 及び 7-OH-MTX の血漿検体は測定しなかった。また、血漿中薬物動態で baricitinib と MTX の間に薬物相互作用が認められなかったため、Day 1～8 の尿検体は測定しなかった。

2.7.6.2.10.2.4 薬力学的特性

本試験での被験者集団を確認するため、最初に 10 例の健康被験者[1]との比較を行った。MMP-3 を除くその他の血漿中マーカーのベースラインの値は、健康被験者と比べてわずかに高い程度であり、本試験に組み入れられた被験者の多くが低疾患活動性であることを反映していた。ベースランの IL-6、IL-12p40 及び IL-15 の平均値のみ、すべてのコホートで健康被験者で認められた上限値より高かったが、このような高いサイトカイン値を有する被験者は少なかった。ベースラインの IL-6 が健康被験者の上限の 2 倍を超えていた被験者は 11 例のみであった。これら 11 例の被験者のベースラインの ESR（平均値）は、それ以外の被験者の ESR（平均値）と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.01）。また、前述した 11 例中 10 例のベースラインの CRP（平均値）は、ベースラインの IL-6 が健康被験者の上限の 2 倍を超えていない被験者の CRP（平均値）と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.09）。これらは、IL-6 が炎症性マーカーとして機能していることを示唆する。Baricitinib を 28 日間投与された被験者では、ESR 及び CRP の減少と共に血漿中 IL-6 の減少も認められた。ベースラインの IL-15 は 5 例、IL-12p40 は 6 例で高値であったが、IL-15 が高値であった 5 例中 4 例、IL-12p40 が高値であった 6 例全例で、baricitinib の 28 日間投与後にこれらの値が減少した。MMP-3 は、大多数の被験者で高値であったが、baricitinib 投与による影響はほとんどなかった。ベースラインの IL-6 が高値であった 11 例で測定したとき、MMP-3 の大幅な減少が認められた。

[1] 薬力学評価の対照に用いた健康被験者の血液検体は、本試験を含む特定の臨床試験の被験者から得られたものではなく、研究目的のために Incyte corporation が収集し、保存していたものである。

以上の結果から、RA 患者に baricitinib を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 28 日間投与したときの、baricitinib の薬理活性が示唆された。

2.7.6.2.10.2.5 有効性

ACR20 及び ACR50 改善基準を達成した被験者の割合は、いずれの評価時点（Day 15、Day 28 又は中止時、及び Day 56 の追跡調査時）でも、概してコホート 2 で最も高かった。しかし、被験者数が計 20 例と少なく、非盲検デザインであることから、有効性データの解釈は推論の域を出ない。ACR70 改善基準を達成した被験者は、コホート 1 の 1 例（11.1%）のみであった。

DAS28（ESR）及び DAS28（CRP）に基づき低疾患活動性（≤3.2）又は寛解（≤2.6）に至った被験者の割合も、概して上記と同様の結果であったが、コホート 3 では寛解に至った被験者は認められず、低疾患活動性に至った被験者は 1 例のみであった。

DAS28（ESR）及び DAS28（CRP）は、いずれのコホートでもベースラインから低下し、その変化量はコホート 2 で最も大きかった。コホート 2 では、すべての評価時点で統計学的に有意なベースラインからの低下が認められた［DAS28（ESR）及び DAS28（CRP）それぞれ Day 15：p=0.0080 及び p=0.0026、Day 28 又は中止時：p=0.0079 及び p=0.0035、Day 56 の追跡調査時：p=0.0448 及び p=0.0430］。

個々の評価項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による関節痛の評価、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、健康評価質問票、ESR、CRP 及び朝のこわばりの持続時間）のベースラインからの変化量においても、DAS28 と同様の結果が得られた。しかし、コホート 2 においては、DAS28 と比べて統計学的に有意に低下した項目は少なく、Day 56 では特に少なかった。

2.7.6.2.10.2.6 安全性

本試験では、有害事象は Baricitinib の初回投与後（Day 3 以降）に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.10.2.6.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.10-9 に、全体で 2 例以上に発現した有害事象及び因果関係が否定できないすべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2.10-13 及び表 2.7.6.2.10-10 に示す。

有害事象の発現割合は、コホート 1 で最も高く（72.2%）、次いでコホート 3（61.1%）、コホート 2（58.8%）であった。発現割合が高かった有害事象は、リンパ球数減少（コホート 1：22.2%、コホート 2：5.9%、コホート 3：0%、以下同様）、頭痛（5.6%、17.6%、0%）及び発疹（5.6%、0%、16.7%）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、コホート 3 で最も高く（50.0%）、次いでコホート 1（33.3%）、コホート 2（17.6%）であった。発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、リンパ球数減少（22.2%、5.9%、0%）及び発疹（5.6%、0%、16.7%）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った。重症度が高度又は生命を脅かす程度の有害事象は、コホート 1、2 及び 3 でそれぞれ 16.7%、5.9%及び 5.6%であった。

表 2.7.6.2.10-9. 有害事象の要約（JADB 試験）

	Cohort 1 INCB028050 10 mg qd[a] (N=18) n (%)	Cohort 2 INCB028050 5 mg bid[a] (N=17) n (%)	Cohort 3 INCB028050 15 mg qd[a] (N=18) n (%)
Total number of TEAEs	36	33	26
Subjects with any TEAE	13 (72.2)	10 (58.8)	11 (61.1)
Treatment-related TEAE	6 (33.3)	3 (17.6)	9 (50.0)
Serious TEAE	2 (11.1)	0	1 (5.6)
Severe or life-threatening TEAE	3 (16.7)	1 (5.9)	1 (5.6)
Fatal TEAE	1 (5.6)	0	0
Study drug discontinued due to TEAE	2 (11.1)	2 (11.8)	1 (5.6)
Study drug interrupted due to TEAE	1 (5.6)	0	0
Discontinued study due to TEAE	0	1 (5.9)	0

[a] Scheduled dosing days were Days 1, 8, 15, and 22 for methotrexate (subject's established dose 7.5 mg to 25 mg) and Days 3 to 28 for INCB028050.

Abbreviations: bid = twice daily; INCB028050 = Baricitinib; qd = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that were newly reported after the first dose of INCB028050 (Day 3) and adverse events that worsened from baseline.

Note: Treatment-related TEAEs included TEAEs with a definite, probable, or possible causality.

（JADB CSR Table 14）

表 2.7.6.2.10-10. 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

（JADB 試験）

MedDRA Preferred Term	Cohort 1 INCB028050 10 mg qd[a] (N=18) Subjects n (%)	Cohort 2 INCB028050 5 mg bid[a] (N=17) Subjects n (%)	Cohort 3 INCB028050 15 mg qd[a] (N=18) Subjects n (%)
SUBJECTS WITH ANY TRT-RELATED TEAE	6 (33.3)	3 (17.6)	9 (50.0)
Lymphocyte count decreased（リンパ球数減少）	4 (22.2)	1 (5.9)	0
Rash（発疹）	1 (5.6)	0	3 (16.7)
Neutropenia[b]（好中球減少症）	0	2 (11.8)	0
Sinus congestion（副鼻腔うっ血）	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Thrombocytopenia[c]（血小板減少症）	0	1 (5.9)	1 (5.6)
Cellulitis（蜂巣炎）	1 (5.6)	0	0
Dyspepsia（消化不良）	1 (5.6)	0	0
Headache（頭痛）	1 (5.6)	0	0
Neutrophil count increased（好中球数増加）	1 (5.6)	0	0
Platelet count increased（血小板数増加）	1 (5.6)	0	0
Vulvovaginal pruritus（外陰腟そう痒症）	1 (5.6)	0	0
White blood cell count increased（白血球数増加）	1 (5.6)	0	0
Aphthous stomatitis（アフタ性口内炎）	0	1 (5.9)	0
Dizziness（浮動性めまい）	0	1 (5.9)	0
Dry mouth（口内乾燥）	0	1 (5.9)	0
Neutrophil count decreased（好中球数減少）	0	1 (5.9)	0
Paronychia（爪囲炎）	0	1 (5.9)	0
White blood cell count decreased（白血球数減少）	0	1 (5.9)	0
Anemia（貧血）	0	0	1 (5.6)
Conjunctivitis（結膜炎）	0	0	1 (5.6)
Dermatitis acneiform（ざ瘡様皮膚炎）	0	0	1 (5.6)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0	0	1 (5.6)
Somnolence（傾眠）	0	0	1 (5.6)

MedDRA Version 12.0.

[a] Scheduled dosing days were Days 1, 8, 15, and 22 for methotrexate (subject's established dose 7.5 mg to 25 mg) and Days 3 to 28 for INCB028050.

[c] A TEAE reported as platelet count decreased was included under thrombocytopenia.

[b] A TEAE reported as neutrophil count decreased was included under neutropenia.

Abbreviations: bid = twice daily; INCB028050 = Baricitinib; qd = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event; trt = treatment.

Note: Subjects were counted at most once for each preferred term.

Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that were newly reported after first dose of INCB028050 (Day 3) and adverse events that worsened from baseline.

Note: Treatment-related TEAEs included TEAEs with a definite, probable, or possible causality.

（JADB CSR Table 16）

2.7.6.2.10.2.6.2 死亡及びその他重篤な有害事象

コホート 1 の 1 例が治験薬最終投与 41 日後（Day 67）に心筋梗塞により死亡した。治験担当医師により、心筋梗塞は重篤、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

その他に重篤な有害事象が 2 例に 3 件発現した。コホート 1 の 1 例に慢性閉塞性肺疾患が 2 件発現し、治験担当医師により、慢性閉塞性肺疾患と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。コホート 3 の 1 例に血小板減少症が発現し、治験担当医師により、血小板減少症と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。

2.7.6.2.10.2.6.3 その他の重要な有害事象

コホート 2 の 1 例が好中球減少症により試験を中止した。治験担当医師により、好中球減少症と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。また、コホート 2 の 1 例で重要な有害事象として血小板数減少（表 2.7.6.2.10-10 では、血小板減少症に含まれる）が発現した。治験担当医師により、血小板数減少と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。

2.7.6.2.10.2.6.4 臨床検査値

いずれのコホートでも、試験期間中の血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査のパラメータの平均値に大きな変化は認められなかった。ベースライン時に基準値範囲内でベースライン後に基準値範囲外となった被験者が多かったパラメータは、リンパ球数（高値）、赤血球数（低値）、単球数（絶対値：低値）、ヘモグロビン（低値）及び鉄（高値）であった。

治験薬との因果関係を否定できない血小板減少症／血小板数減少が 2 例（コホート 2：1 例、コホート 3：1 例）に発現した。このうち 1 例で発現した血小板減少症は第 2.7.6.2.10.2.6.2 項に示した重篤な有害事象であり、MTX との因果関係も疑われた。いずれの被験者も、本事象発現前の baricitinib の曝露量が高かった。また、重篤な有害事象を発現した被験者は投与量で標準化した MTX の曝露量も高かった。。

2.7.6.2.10.2.6.5 バイタルサイン

いずれのコホートでも、試験期間中のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温）の平均値に大きな変化は認められなかった。また、いずれのパラメータも、ベースラインからの変化量及び変化率の平均値にコホート間で大きな差は認められなかった。バイタルサインの絶対値が表 2.7.6.2.10-11 に示す基準に合致し、変化率が±25%を超えた被験者は 4 例であった。

表 2.7.6.2.10-11. 臨床的に注目すべきバイタルサイン異常値の基準（JADB 試験）

Parameter	Low Threshold	High Threshold
Systolic blood pressure	<85 mm Hg	>155 mm Hg
Diastolic blood pressure	<40 mm Hg	>100 mm Hg
Temperature	<35.5 °C	>38 °C
Heart rate	<40 bpm	>100 bpm

Abbreviations: bpm = beats per minute; mm Hg = millimeters of mercury.
（JADB CSR Table 3.）

2.7.6.2.10.2.6.6 心電図

心電図の絶対値が表 2.7.6.2.10-12 に示す基準値範囲外及び変化率が±25%を超えた被験者はいなかった。いずれのパラメータも、ベースラインからの平均変化量にコホート間で大きな差は認められなかった。ベースライン後に QTcF 間隔が 500 msec 以上又は変化量が 60 msec 以上となった被験者はいなかったが、コホート 1 の 1 例ではベースライン後（試験終了 28 日後）の QTcB が 514 msec（変化量：79 msec）となった。

表 2.7.6.2.10-12. 心電図の基準値（JADB 試験）

Parameter	Absolute	Percentage Change
PR interval	75 to 220 ms	-25 to 25%
QRS duration	50 to 120 ms	-30 to 30%
QT interval	300 to 500 ms	-25 to 25%
QTcF interval	295 to 460 ms	-25 to 25%
RR interval	600 to 1330 ms	-25 to 25%

（JADB CSR Table 4.）

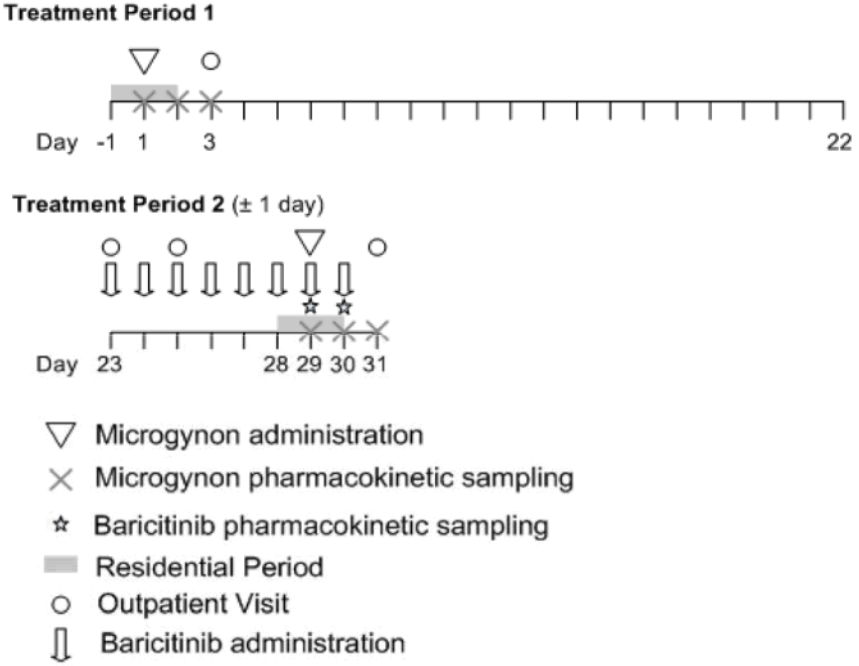
2.7.6.2.10.3 結論

RA を有する被験者の血漿中薬物動態に、baricitinib と MTX の臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。したがって、薬物動態学的観点からは、baricitinib と MTX を併用投与する際に、これら 2 剤の投与方法を変更する必要はないと考えられた。

Baricitinib を 15 mg まで単独投与及び MTX（週間投与量 25 mg まで）と併用投与したとき、概して安全であり、忍容性は良好であった。Baricitinib 5 mg を 1 日 2 回投与した 1 例及び baricitinib 15 mg を 1 日 1 回投与した 1 例に血小板減少症が発現した。いずれの被験者も、baricitinib の AUC は高値を示した。

2.7.6.2.11 I4V-MC-JAGD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項）

2.7.6.2.11.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康女性被験者での、経口避妊薬単回投与の薬物動態に対して baricitinib の反復投与が及ぼす影響
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2013年7月25日～2013年10月24日
開発の相	第I相
目的	主要目的： 健康女性被験者での、経口避妊薬Microgynon（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの配合剤）単回投与時のレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの薬物動態に、baricitinibの反復投与が及ぼす影響を評価する 副次目的： 健康女性被験者にbaricitinibと経口避妊薬Microgynonを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、非盲検、2 期、固定シークエンス試験であった。第 1 期の Day 1 に Microgynon を単回単独投与した。第 2 期の投与は Day 23（±1）から開始し、baricitinib 10 mg を 1 日 1 回、8 日間反復投与した。Baricitinib 反復投与 7 日目である Day 29（±1）に baricitinib を Microgynon の単回投与と併用した。 試験デザインを図 2.7.6.2.11-1 に示す。  図 2.7.6.2.11-1. 試験デザイン（JAGD 試験） （JAGD CSR Figure JAGD.5.1.）
被験者数	計画：試験完了例として 14 例を確保するため、最大 20 例 投与（1 回以上）：20 例 完了：18 例
主な選択基準／除外基準	スクリーニング時の体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 で年齢が 18～65 歳の、閉経前又は閉経後の健康な女性。

	試験開始前の 3 ヵ月以内の経口避妊薬、6 ヵ月以内の埋め込み式避妊薬、12 ヵ月以内の注射式避妊薬、もしくは、3 ヵ月以内の貼付式避妊薬（パッチ剤）又はホルモンコイルが投与された被験者は除外した。
治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠及び 4 mg 錠 2 錠）を Day 23～30 に 1 日 1 回経口投与。 エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg を含有する Microgynon 錠を Day 1 及び 29 に 1 日 1 回 1 錠経口投与。 実施医療機関において、Microgynon 又は baricitinib は一晩絶食後に投与された。
投与期間	Baricitinib 10 mg：8 日間（Day 23～30） Microgynon：2 回（Day 1 及び 29）
評価項目	＜薬物動態＞ Day 1 及び 29 に、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度の測定のため、静脈血を投与前及び投与 48 時間後まで採取した。Day 29 及び 30 に、baricitinib の血漿中濃度の測定のため、投与前の静脈血を採取した。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パラメータの推定値は、ノンコンパートメント法により算出した。 主要パラメータは、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］及び最高血漿中濃度（C_{max}）とした。 その他のパラメータは、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、外挿した AUC(0−∞)の割合［%AUC(t_{last}−∞)］、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）とした。 ＜生体試料分析＞ 血漿中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルは、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。血漿中の Baricitinib は、バリデーションされた液液抽出法を用いて測定した。 ＜安全性＞ 安全性は、試験期間を通して、医師の診察、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ Microgynon を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。Microgynon の配合成分である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パラメータに対する baricitinb の影響を評価した。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC(0−∞)及び C_{max} について、対数変換した薬物動態パラメータを線形混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法（baricitinib 単独投与時又は baricitinib + Microgynon 併用投与時）を固定効果、被験者を変量効果とした。エチニルエストラジオール単独投与時（標準）に対するエチニルエストラジオール+ baricitinb 併用投与時（試験）及びレボノルゲストレル単独投与時（標準）に対するレボノルゲストレル+ baricitinb 併用投与時（試験）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。被験者間及び被験者内変動係数は前

	述した混合効果モデルから算出した。 また、計画外の解析として、レボノルゲストレルの AUC($0-t_{last}$)を上記と類似のモデルを用いて解析した。 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの t_{max} は、ノンパラメトリックな手法である Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。エチニルエストラジオール単独投与時（標準）に対するエチニルエストラジオール+ baricitinb 併用投与時（試験）及びレボノルゲストレル単独投与時（標準）に対するレボノルゲストレル+ baricitinb 併用投与時（試験）の差の中央値の推定値と 90%信頼区間を算出した。 ＜安全性＞ 治験実施計画書に定めるすべての要件を完了するしないにかかわらず、治験に組み入れられたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。すべての有害事象を一覧表にした。臨床検査値及びバイタルサインを一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。心電図評価を一覧表にした。

2.7.6.2.11.2 試験成績

2.7.6.2.11.2.1 被験者の内訳

20～60 歳の健康女性 20 例から同意を取得した。いずれの被験者も治験薬（baricitinb 及び Microgynon）を少なくとも 1 回投与され、18 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した。

中止理由の内訳は、有害事象による中止 1 例（第 2 期 6 回目の baricitinib 投与後に発現した耳感染）と、追跡不能による中止 1 例（第 2 期 3 回目の baricitinib 投与後に同意を撤回し、その後追跡不能となった）であった。

2.7.6.2.11.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.11-1 に示す。

年齢が 20～60 歳の 20 例の健康女性被験者から同意を取得し治験に組み入れた。被験者 20 例の平均年齢は 44.1 歳（20～60 歳）、白人が 85.0%（17 例）であった。

表 2.7.6.2.11-1. 被験者背景（JAGD 試験）

		Overall (N = 20)
Age (years)	Mean	44.1
	SD	12.7
	Range	20 - 60
Sex [number (%)]	Female	20 (100.0%)
Race [number (%)]	Black or African American	3 (15.0%)
	White	17 (85.0%)
Ethnicity [number(%)]	Not Hispanic or Latino	20 (100.0%)
Weight[a] (kg)	Mean	66.20
	SD	9.23
	Range	50.9 - 86.2
Height (cm)	Mean	163.02
	SD	6.43
	Range	151.0 - 174.0
BMI (kg/m^2)	Mean	24.90
	SD	3.01
	Range	19.6 - 29.1
Country of enrollment	United Kingdom	20 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
[a] Weight at screening.
（JAGD CSR Table JAGD.6.1.）

2.7.6.2.11.2.3 薬物動態

2.7.6.2.11.2.3.1 エチニルエストラジオールの薬物動態に対して baricitinib が及ぼす影響

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの配合剤である Microgynon を単独又は baricitinib の 1 日 1 回投与と併用投与したときの、血漿中エチニルエストラジオール濃度（線形目盛：平均値 ± 標準偏差、片対数目盛：平均値）推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.11-2 及び表 2.7.6.2.11-2 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.11-3 に示す。

エチニルエストラジオールのすべての薬物動態パラメータにおいて、Microgynon 単独投与時又は baricitinb 併用投与時で明らかな違いはなかった。エチニルエストラジオールの AUC(0−∞)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。エチニルエストラジオールの t_{max} においても Microgynon 単独投与時と baricitinb 併用投与時の間に統計学的に有意な差はなかった。

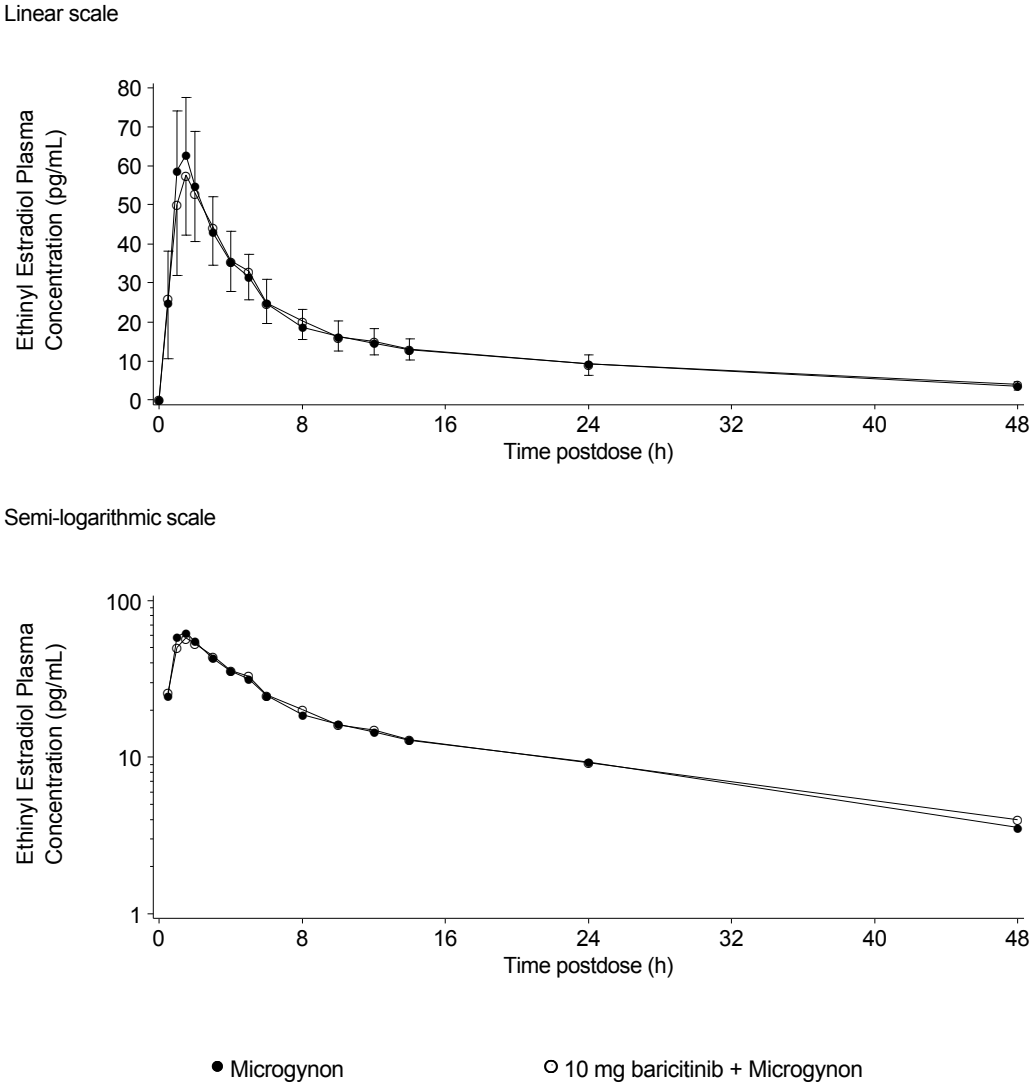


図 2.7.6.2.11-2. Microgynon を単独又は baricitinib と併用投与したときの
血漿中エチニルエストラジオール濃度［上図：線形目盛（平均値 ± 標準偏差）、
下図：片対数目盛（平均値）］推移（JAGD 試験）

（JAGD CSR Figure JAGD.7.1.）

表 2.7.6.2.11-2. Microgynon を単独又は baricitinib と併用投与したときの
エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ（JAGD 試験）

Ethinyl Estradiol Parameter	Geometric Mean (CV%)	
	Microgynon Alone (N = 20)	Microgynon + 10 mg Baricitinib QD (N = 18)
AUC(0-t_{last}) (pg·h/mL)	603 (24)	590 (24)
AUC(0-∞) (pg·h/mL)	694 (24)	697 (25)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	12.5 (30)	14.7 (32)
C_{max} (pg/mL)	63.8 (23)	59.7 (24)
t_{max}[a] (h)	1.50 (1.00 – 1.50)	1.50 (1.00 – 2.08)
$t_{1/2}$ (h)	17.1 (15)	17.2 (24)
CL/F (L/h)	43.2 (24)	43.0 (25)
V_z/F (L)	1070 (25)	1070 (24)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve (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; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; 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; QD = once daily; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Median (range).

（JAGD CSR Table JAGD.7.1.）

表 2.7.6.2.11-3. Microgynon を単独又は baricitinib と併用投与したときの
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）

Ethinyl Estradiol Parameter	Geometric LS Means [N]		Ratio of Geometric LS Means (90% CI) Test / Reference
	Microgynon Alone (Reference)	Microgynon + 10 mg Baricitinib QD (Test)	
AUC(0-∞) (pg·h/mL)	694 [20]	694 [18]	1.00 (0.959, 1.04)
C_{max} (pg/mL)	63.8 [20]	59.9 [18]	0.939 (0.894, 0.986)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.

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

（JAGD CSR Table JAGD.7.2.）

2.7.6.2.11.2.3.2 レボノルゲストレルの薬物動態に対して baricitinib が及ぼす影響

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの配合剤である Microgynon を単独又は baricitinib の 1 日 1 回投与と併用投与したときの、血漿中レボノルゲストレル濃度（線形目盛：平均値 ± 標準偏差、片対数目盛：平均値）推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.11-3 及び表 2.7.6.2.11-4 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.11-5 に示す。

レボノルゲストレルの C_{max} は、Microgynon 単独投与時と baricitinb 併用投与時の間に統計学的に有意な差は見られず、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−∞)の最小二乗幾何平均値は、Microgynon 単独投与時と比べて baricitinb 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。全被験者のレボノルゲストレルの投与 0～48 時間後の AUC(0−t_{last})を算出したところ、AUC(0−t_{last})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 の範囲に含まれていた。

レボノルゲストレルの t_{max} は、Microgynon 単独投与時と baricitinb 併用投与時の間に統計学的に有意な差はなかった。CL/F の幾何平均値は、Microgynon 単独投与時と比べて baricitinb 併用投与時で約 14%高かったが、V_z/F の平均値は投与時間で同程度であった。

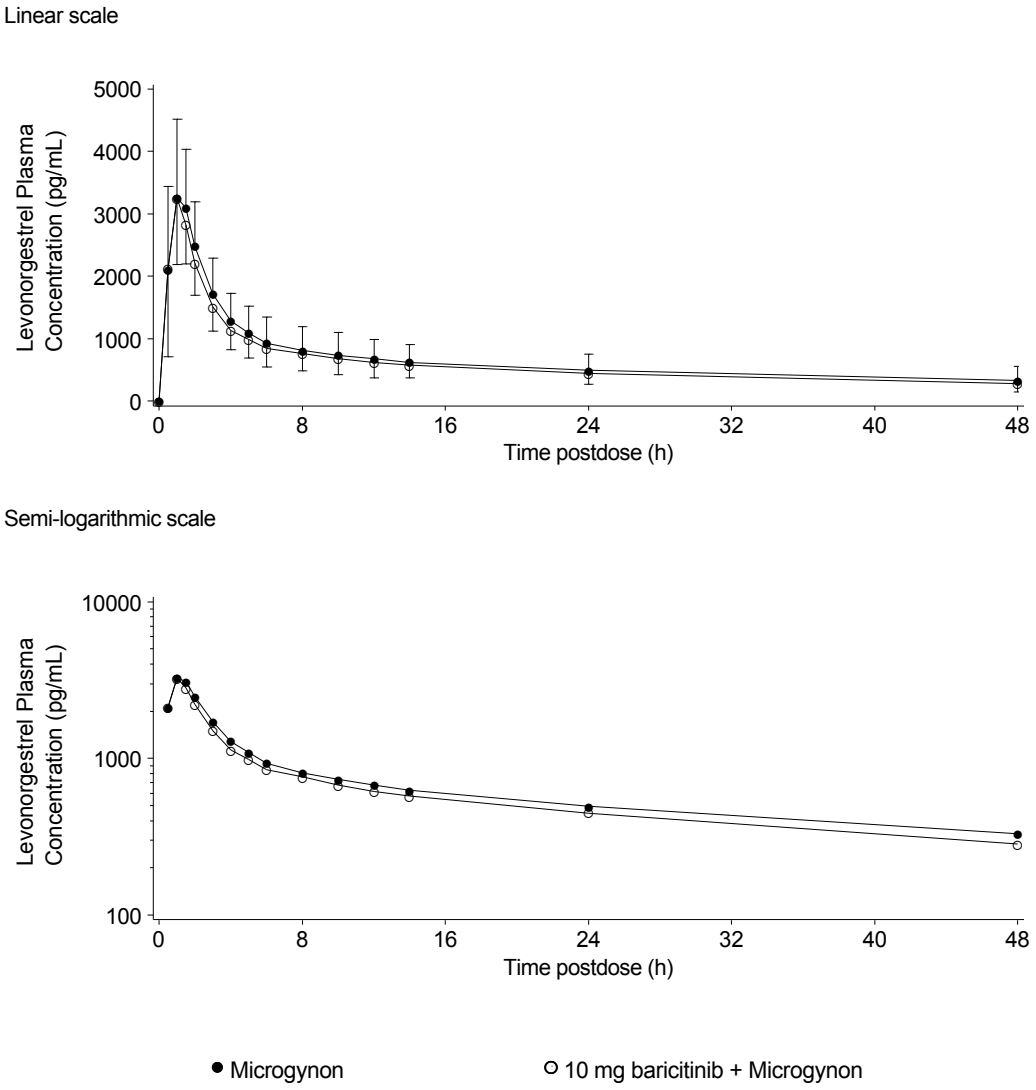


図 2.7.6.2.11-3. Microgynon を単独又は baricitinib と併用投与したときの
血漿中レボノルゲストレル濃度［上図：線形目盛（平均値 ± 標準偏差）、
下図：片対数目盛（平均値）］推移（JAGD 試験）

（JAGD CSR Figure JAGD.7.2.）

表 2.7.6.2.11-4. Microgynon を単独又は baricitinib と併用投与したときの
レボノルゲストレルの薬物動態パラメータ（JAGD 試験）

Levonorgestrel Parameter	Geometric Mean (CV%)	
	Microgynon Alone (N = 20)	Microgynon + 10 mg Baricitinib QD (N = 18)
AUC(0-t_{last}) (pg·h/mL)	29600 (40)	27600 (32)
AUC(0-∞)[a] (pg·h/mL)	48200 (58)	42400 (45)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	29.9 (78)	28.4 (70)
C_{max} (pg/mL)	3390 (34)	3340 (26)
t_{max}[b] (h)	1.00 (0.50 – 2.00)	1.00 (0.55 – 1.50)
$t_{1/2}$ (h)	36.4 (66)	33.5 (54)
CL/F (L/h)	3.11 (58)	3.53 (45)
V_z/F (L)	164 (56)	171 (46)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve (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; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; 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; QD = once daily; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] AUC(0-∞) was estimated with a relatively high extrapolation from t_{last} to infinity.

[b] Median (range).

（JAGD CSR Table JAGD.7.4.）

表 2.7.6.2.11-5. Microgynon を単独又は baricitinib と併用投与したときの
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）

Levonorgestrel Parameter	Geometric LS Means [N]		Ratio of Geometric LS Means (90% CI) Test / Reference
	Microgynon Alone (Reference)	Microgynon + 10 mg Baricitinib QD (Test)	
AUC(0-∞)[a] (pg·h/mL)	48198 [20]	41876 [18]	0.869 (0.770, 0.980)
AUC(0-t_{last}) (pg·h/mL)	29567 [20]	27825 [18]	0.941 (0.854, 1.04)
C_{max} (pg/mL)	3387 [20]	3370 [18]	0.995 (0.907, 1.09)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve (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; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.

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

[a] AUC(0-∞) was estimated with a relatively high extrapolation from t_{last} to infinity.

（JAGD CSR Table JAGD.7.5.）

2.7.6.2.11.2.3.3 Baricitinib の薬物動態

血漿中 baricitinib 濃度は Day 29 及び 30 の投与前に測定した。Baricitinib の平均トラフ濃度（標準偏差）は、Day 29 及び 30 でそれぞれ 6.04（4.24）及び 5.66（3.31）ng/mL であり、過去に行った他の試験結果と一致していた。

1 例では、Day 29 及び 30 に、+3 標準偏差を超える高トラフ濃度（それぞれ 21.33 及び 16.93 ng/mL）を示した。この被験者は、Microgynon 単独投与後及び baricitinib 併用投与後の、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルでも、比較的高い AUC［$AUC(0-t_{last})$及び $AUC(0-\infty)$］を示した。

2.7.6.2.11.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.11.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.11-6 に、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件数及び例数を表 2.7.6.2.11-8 及び表 2.7.6.2.11-7 に示す。

試験期間中、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 20 例中 4 例に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれの投与時においても少なく、有害事象プロファイルに投与による明らかな違いはなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、中等度が 2 件であり、軽度が 6 件であった。中等度の事象の内訳は、第 1 期中 Microgynon 単独投与後に発現した悪心が 1 件及び第 2 期中 baricitinib 単独投与後に発現した耳感染が 1 件であった。

表 2.7.6.2.11-6. 有害事象の要約（JAGD 試験）

Treatment	N	Number of Subjects [%] with Adverse Events	Number of Adverse Events and Severity[a]		Number of Subjects [%] with Treatment-Related Adverse Events	Number of Treatment-Related Adverse Events and Severity[a]	
Microgynon (Day 1 to Day 22)	20	5 [25.0%]	Mild	3	1 [5.0%]	Mild	0
			Moderate	2		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	5		Total	1
Baricitinib (Day 23 to Day 28)	20	5 [25.0%]	Mild	7	2 [10.0%]	Mild	4
			Moderate	1		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	8		Total	5
10 mg Baricitinib + Microgynon (Day 29+)	18	5 [27.8%]	Mild	4	2 [11.1%]	Mild	2
			Moderate	1		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	5		Total	2
All	20	12 [60.0%]	Mild	14	4 [20.0%]	Mild	6
			Moderate	4		Moderate	2
			Severe	0		Severe	0
			Total	18		Total	8

Abbreviation: N = number of subjects.
[a] Only the maximum severity of each adverse event is reported.
（JAGD CSR Table JAGD.8.1.）

表 2.7.6.2.11-7. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（JAGD 試験）

MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events[a] [Number of Subjects with Adverse Events] Microgynon (N = 20)	10 mg Baricitinib (N = 20)	10 mg Baricitinib + Microgynon (N = 18)	All (N = 20)
Decreased appetite（食欲減退）	--	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Nausea（悪心）	1 [1]	1 [1]	--	2 [2]
Diarrhoea（下痢）	--	--	1 [1]	1 [1]
Ear infection（耳感染）	--	1 [1]	--	1 [1]
Headache（頭痛）	--	1 [1]	--	1 [1]
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	--	1 [1]	--	1 [1]
Total	1 [1]	5 [2]	2 [2]	8 [4]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
[a] Adverse events with a change in severity are only counted once.
MedDRA Version 16.0.
（JAGD CSR Table JAGD.8.2.）

2.7.6.2.11.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象として、妊娠時の母体の曝露が 1 例報告された。当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.2.11.2.4.3 その他の重要な有害事象

1 例が有害事象（耳感染）のため、試験を中止した。耳感染は第 2 期 6 回目の baricitinb を投与した後に発現し、治験担当医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

2.7.6.2.11.2.4.4 臨床検査値

試験期間中の各被験者の臨床検査項目で、治験担当医師が臨床的に意味があると判断した変化はなかった。Baricitinib 投与後にリンパ球数の平均値のわずかな増加が認められた。リンパ球数の増加は Day 28 で平均値が最大となり（2.926 GI/L）、7 例が Day 28 に基準値の上限（3.26 GI/L）を超え、そのうち 2 例は Day 23 及び／又は Day 25 にも基準値上限を超える高値を示した。これらの 7 例のうち 6 例では、Day 30 までに基準値範囲内へ回復したが、残り 1 例は治験中止のため Day 30 の検査を受けなかった。しかし、その後の追跡調査で基準値範囲内であることを確認した。これらのリンパ球数の増加について、治験担当医師が臨床的に意味があると判断した変化はなかった。

2.7.6.2.11.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中の各被験者のバイタルサインに、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.11.2.4.6 心電図

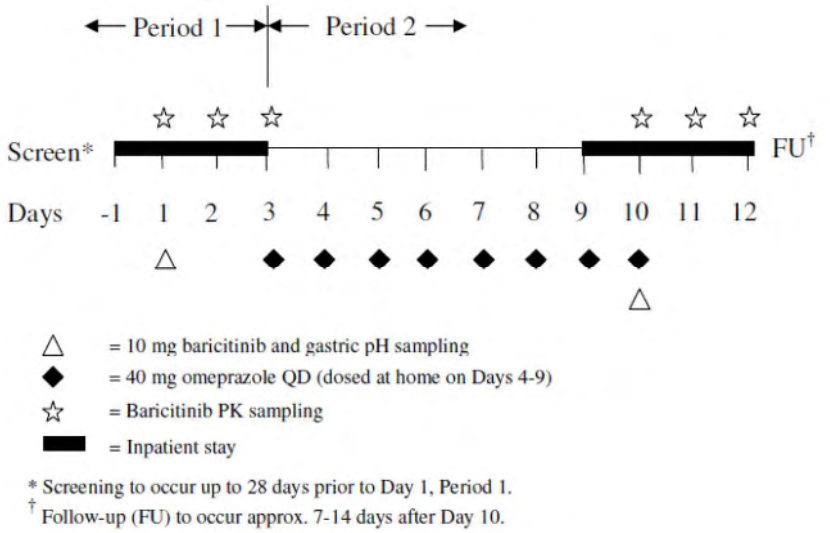
試験期間中の 12 誘導心電図に、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.11.3 結論

- Baricitinib 10 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、Microgynon の配合成分であるエチニルエストラジオール又はレボノルゲストレルの AUC 及び C_{max} に臨床的に問題となる影響は認められなかった。
- Baricitinib（10 mg 1 日 1 回経口投与）は Microgynon の単回投与と併用したとき、リンパ球数の平均値のわずかな増加が観察されたが、個々のリンパ球数の増加について、臨床的に意味があると判断された変化はなく、良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2.12 I4V-MC-JAGF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.3 項）

2.7.6.2.12.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康被験者を対象として baricitinib の吸収に対してオメプラゾール投与後の胃 pH 上昇が及ぼす影響の評価
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2013 年 9 月 13 日～2013 年 11 月 14 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： Baricitinibのバイオアベイラビリティに対する胃pH上昇の影響を評価する 副次目的： Baricitinibとオメプラゾールを併用投与したときの忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、健康被験者を対象に、baricitinib のバイオアベイラビリティに対する、オメプラゾール 40 mg の 1 日 1 回投与による胃 pH 上昇の影響を評価するための単施設、非盲検、2 期、固定シークエンス試験であった。 被験者は、初回投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 1 に baricitinib 10 mg を投与された（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、同日退院した。Day 9 に実施医療機関に再入院し、Day 10 は実施医療機関でオメプラゾールを投与された。Day 10 では、オメプラゾールの pH への影響が最大となる、オメプラゾール投与約 2 時間後に baricitinib を投与した。被験者は Day 12 に退院した（第 2 期）。 試験デザインを図 2.7.6.2.12-1 に示す。  Abbreviations: PK = pharmacokinetic; QD = once daily. **図 2.7.6.2.12-1. 試験デザイン** （JAGF CSR Figure JAGF.5.1.）
被験者数	計画：試験完了例として 24 例を確保するため、最大 30 例 投与（少なくとも 1 回）：30 例 完了：30 例
主な選択基準	年齢が 18～65 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.0～29.0 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 10 mg：Day 1 及び 10 に 4 mg 錠 2 錠と 2 mg 錠 1 錠を経口投与 オメプラゾール 40 mg：Day 3～10 に、40 mg カプセル 1 カプセルを 1 日 1 回 8 日間経口投与 Day 1 は、少なくとも 8 時間の絶食後に baricitinib が投与された。 Day 10 は、少なくとも 8 時間の絶食後にオメプラゾールが投与され、その 2 時間後に baricitinib が投与された。
投与期間	Baricitinib 10 mg： Day 1 及び 10 オメプラゾール 40 mg： Day 3～10
評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中 baricitinib 濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ 主要パラメータは、baricitinib の最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］とした。その他のノンコンパートメントパラメータは、消失半減期（$t_{1/2}$）、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、外挿した AUC(0−∞)の割合［%AUC(t_{last}−∞)］、吸収ラグタイム（t_{lag}）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）とした。 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察
解析方法	統計解析手法： ＜胃 pH＞ オメプラゾール投与前後の胃 pH を一覧表にした。 ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 対数変換した baricitinib の AUC(0−∞)及び C_{max} を、混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法（baricitinib 単独投与時又は baricitinib +オメプラゾール併用投与時）を固定効果、被験者を変量効果とした。Baricitinib 単独投与時（標準）に対する baricitinib +オメプラゾール併用投与時（試験）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。Baricitinib の t_{max} は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。Baricitinib 単独投与時と baricitinib + オメプラゾール併用投与時の t_{max} の差の中央値の推定値とその 90%信頼区間を算出した。 ＜安全性＞ Baricitinib 又はオメプラゾールを少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。 血液学的検査並びに生化学的検査項目及びバイタルサインは、一覧表にし、記述統計量を用いて要約した。尿検査項目及び心電図パラメータは一覧表にした。

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 30 例に治験薬が投与され、試験を完了した。

2.7.6.2.12.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.12-1 に示す。

年齢が 18～65 歳の 30 例（男性 22 例、女性 8 例）の健康被験者が試験に参加した。

表 2.7.6.2.12-1. 被験者背景（JAGF 試験）

		All Subjects (N = 30)
Age (years)	Mean	44.1
	SD	14.1
	Range	18-66[a]
Sex [number(%)]	Male	22 (73.3%)
	Female	8 (26.7%)
Ethnicity [number(%)]	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	30 (100.0%)
Race [number(%)]	White	29 (96.7%)
	Multiple	1 (3.3%)
Body weight[b] (kg)	Mean	75.84
	SD	8.78
	Range	60.2-96.8
BMI (kg/m^2)	Mean	24.87
	SD	2.18
	Range	20.3-28.5
Country of enrollment [number(%)]	UK	30 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects studied; SD = standard deviation.
[a] Age is derived using 01 July as the day and month of birth; subject 0001 was 65 at informed consent.
[b] Screening weight.
（JAGF CSR Table JAGF.6.1.）

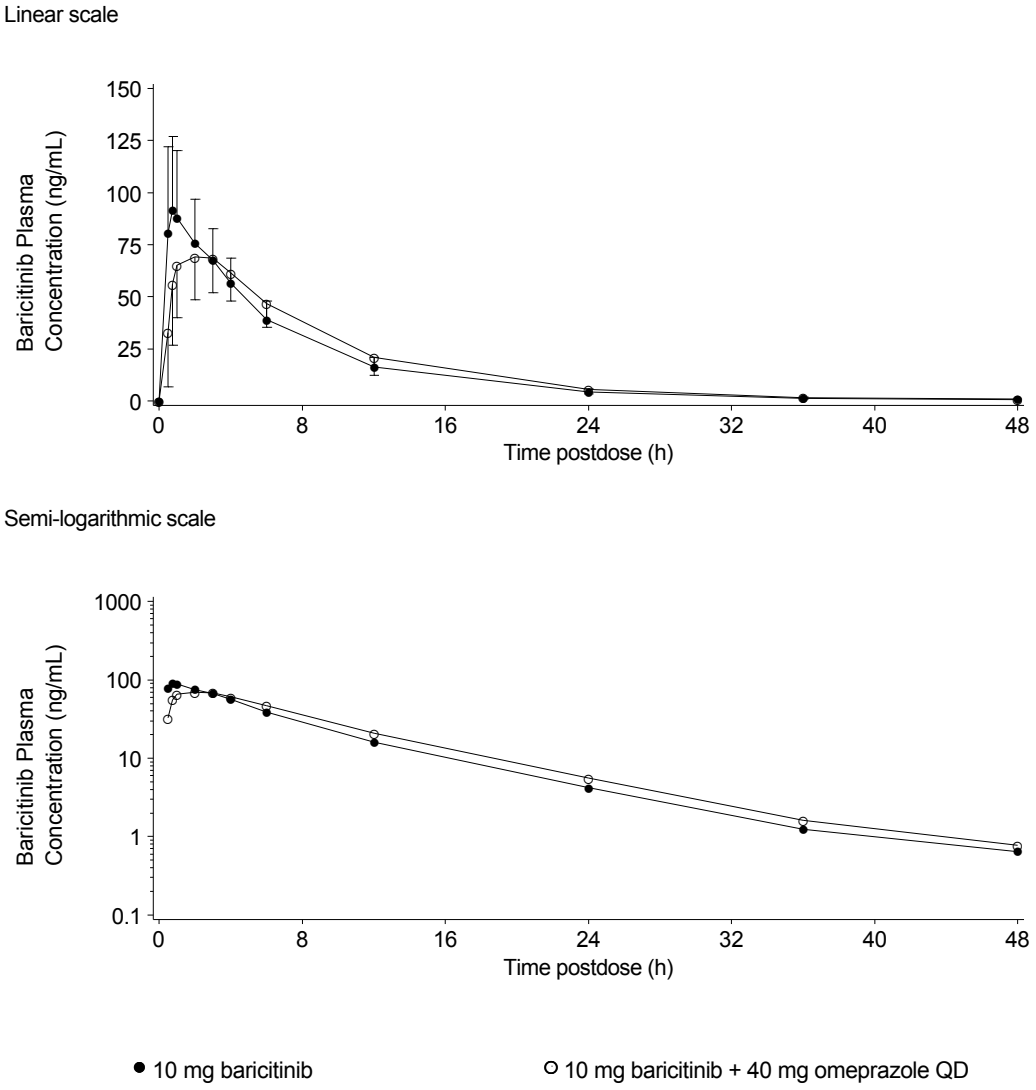
2.7.6.2.12.2.3 薬物動態

Baricitinib 投与前に測定した各被験者の胃 pH は、第 1 期（範囲：1.0～2.3）と比べて第 2 期（範囲：2.3～7.6）で上昇しており、オメプラゾール投与による胃 pH 上昇が確認された。

Baricitinib 10 mg を単独又はオメプラゾール 40 mg の 1 日 1 回投与との併用で単回経口投与後の血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.12-2 及び表 2.7.6.2.12-2 に、baricitinib 単独投与時又はオメプラゾール併用投与時の baricitinib の AUC(0−∞)及び C_{max} の比較を表 2.7.6.2.12-3 に、t_{max} の比較を表 2.7.6.2.12-4 に示す。

Baricitinib 単独投与時とオメプラゾール併用投与時の AUC(0−∞)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。血漿中 baricitinib の C_{max} は、baricitinib 単独投与時と比べてオメプラゾール併用投与時で約 23%

低く、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 の範囲に含まれなかった（90%信頼区間：0.722、0.831）。Baricitinib の t_{max} は、baricitinib 単独投与時と比べてオメプラゾール併用投与時で約 0.750 時間遅延し、この差は統計学的に有意であった（$p<0.001$）。C_{max} 及び t_{max} でみられた差は臨床的に意味がないと考えられた。



Abbreviation: QD = once daily.

図 2.7.6.2.12-2. Baricitinib 10 mg を単独又はオメプラゾール 40 mg と併用単回投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

（JAGF 試験）

（JAGF CSR Figure JAGF.7.1.）

表 2.7.6.2.12-2. Baricitinib 10 mg を単独又はオメプラゾール 40 mg と併用単回投与したときの血漿中 baricitinib の薬物動態パラメータ（JAGF 試験）

Parameter	Geometric mean (%CV)	
	Baricitinib (N=30)	Baricitinib + omeprazole (N=30)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	663 (23)	712 (23)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	657 (23)	706 (23)
C_{max} (ng/mL)	99.2 (32)	76.8 (25)
t_{max}[a] (h)	1.00 (0.50-3.00)	2.00 (0.75-6.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	6.97 (4.70-12.5)	7.13 (5.67-8.80)
CL/F (L/h)	15.1 (23)	14.0 (23)
V_z/F (L)	152 (26)	145 (21)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance calculated after extra-vascular administration; 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 non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

（JAGF CSR Table JAGF.7.1.）

表 2.7.6.2.12-3. Baricitinib 10 mg を単独又はオメプラゾール 40 mg と併用単回投与したときの血漿中 baricitinib の AUC(0−∞)及び C_{max} の比較（JAGF 試験）

Parameter	Geometric LS mean (N)		Ratio of geometric LS means (90% CI)
	Baricitinib	Baricitinib + omeprazole	Baricitinib + omeprazole : baricitinib
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	663 (30)	712 (30)	1.07 (1.05, 1.10)
C_{max} (ng/mL)	99.2 (30)	76.8 (30)	0.774 (0.722, 0.831)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects.

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

（JAGF CSR Table JAGF.7.2.）

表 2.7.6.2.12-4. Baricitinib 10 mg を単独又はオメプラゾール 40 mg と併用単回投与したときの血漿中 baricitinib の t_{max} の比較（JAGF 試験）

Parameter	Median (N)		Median Difference (Approximate 90% CI)	
	Baricitinib	Baricitinib + omeprazole	Baricitinib + omeprazole - Baricitinib	p-value
t_{max} (h)	1.00 (30)	2.00 (30)	0.750 (0.250, 1.50)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
t_{max} was analyzed using a Wilcoxon signed rank test.
（JAGF CSR Table JAGF.7.3.）

2.7.6.2.12.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.12.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.12-5 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び割合を表 2.7.6.2.12-6 に示す。

有害事象の発現割合は、baticitinib 単独投与時で 26.7%（8/30 例）、オメプラゾール単独投与時及び併用投与時で各 33.3%（10/30 例）であった。試験期間中に発現した有害事象の大部分は重症度が軽度であり、高度の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有害事象では、オメプラゾール投与時に胃腸障害の有害事象の発現件数が多かったが、認められた有害事象は、baricitinib 単独投与時とオメプラゾール併用投与時で類似していた。最も発現件数が多かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛及び胃腸障害に分類される有害事象であった。頭痛の発現件数は、3 つの投与時で同程度であり、胃腸障害に分類される治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数は、オメプラゾール投与時に多かった。

表 2.7.6.2.12-5. 有害事象の要約（JAGF 試験）

Treatment	Subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number and severity of adverse events (all causalities)		Subjects [%] with adverse events (drug-related)	Number and severity of adverse events (drug-related)	
10 mg baricitinib (Day 1 to 2) (N=30)	8 [26.7%]	Mild	8	4 [13.3%]	Mild	5
		Moderate	3		Moderate	2
		Severe	0		Severe	0
		Total	11		Total	7
40 mg omeprazole QD (Days 3 to 9) (N=30)	10 [33.3%]	Mild	19	9 [30.0%]	Mild	16
		Moderate	2		Moderate	2
		Severe	0		Severe	0
		Total	21		Total	18
10 mg baricitinib + 40 mg omeprazole QD (Day 10 onwards) (N=30)	10 [33.3%]	Mild	12	7 [23.3%]	Mild	7
		Moderate	2		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	14		Total	8
Overall (N=30)	19 [63.3%]	Mild	39	15 [50.0%]	Mild	28
		Moderate	7		Moderate	5
		Severe	0		Severe	0
		Total	46		Total	33

Abbreviations: QD = once daily; N = number of subjects.
Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.
（JAGF CSR Table JAGF.8.1.）

表 2.7.6.2.12-6. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（JAGF 試験）

MedDRA preferred term	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]			
	10 mg baricitinib (N=30)	40 mg omeprazole QD (N=30)	10 mg baricitinib + 40 mg omeprazole QD (N=30)	Overall (N=30)
Headache（頭痛）	4 [3]	2 [2]	3 [3]	9 [6]
Diarrhoea（下痢）		4 [4]	2 [2]	6 [5]
Abdominal pain upper（上腹部痛）		3 [3]		3 [3]
Flatulence（鼓腸）	1 [1]	2 [2]		3 [3]
Nausea（悪心）	2 [2]	1 [1]		3 [3]
Constipation（便秘）		1 [1]	1 [1]	2 [2]
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）		1 [1]	1 [1]	2 [2]
Lethargy（嗜眠）		2 [1]		2 [1]
Abdominal discomfort（腹部不快感）		1 [1]		1 [1]
Cough（咳嗽）			1 [1]	1 [1]
Oral herpes（口腔ヘルペス）		1 [1]		1 [1]

Abbreviations: QD = once daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.0; N = number of subjects.
Note: Adverse events with a change in severity are only counted one time.
（JAGF CSR Table JAGF.8.2.）

2.7.6.2.12.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.12.2.4.3 その他の重要な有害事象

試験期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.12.2.4.4 臨床検査値

試験期間中、いずれの臨床検査項目にも臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.12.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中、バイタルサインに臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.12.2.4.6 心電図

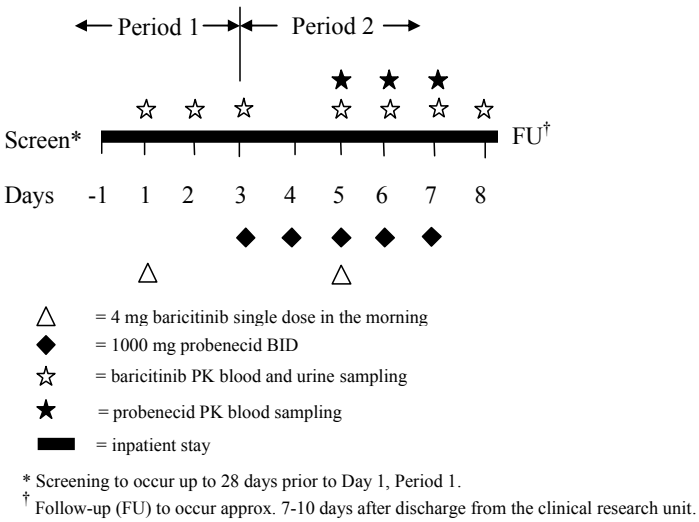
試験期間中、心電図パラメータに臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.12.3 結論

- オメプラゾール 40 mg の 1 日 1 回反復投与により胃 pH が上昇したとき、血漿中 baricitinib の曝露量全体に臨床的に意味のある変化は認められなかった。Baricitinib 単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の baricitinib の AUC(0−∞)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。
- Baricitinib 単独投与時と比べてオメプラゾール併用投与時の baricitnib の C_{max} は約 23%低下し、t_{max} の中央値は 0.750 時間遅延した。この差は臨床的に意味がないと考えられた。
- Baricitinib 10 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg と併用して単回経口投与したときの良好な忍容性が確認された。

2.7.6.2.13 I4V-MC-JAGG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.4 項）

2.7.6.2.13.1 試験方法

項 目	内 容
標題	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 baricitinib の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2013 年 10 月 15 日～2013 年 12 月 5 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： プロベネシド（1回1000 mgの1日2回投与）による有機アニオントランスポーター（organic anion transporter：OAT）3の阻害が健康被験者のbaricitinib（4 mg）の薬物動態に及ぼす影響を検討する 副次目的： baricitinibを単独投与及びプロベネシドと併用投与したときの、baricitinib 4 mgの単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、健康被験者を対象とした単施設、非盲検、2 期、固定シークエンス試験であった。Day 1 に baricitinib 4 mg を単回投与した（第 1 期）。Day 3～7 にプロベネシド 1000 mg を 1 日 2 回投与し、Day 5 の朝はプロベネシド投与約 1 時間後に baricitinib 4 mg を単回投与した（第 2 期）。被験者は初回投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 8 に退院した。 試験デザインを図 2.7.6.2.13-1 に示す。  Abbreviations: BID = twice daily; PK = pharmacokinetic. **図 2.7.6.2.13-1. 試験デザイン（JAGG 試験）** （JAGG CSR Figure JAGG.5.1.）
被験者数	計画：試験完了例として 14 例を確保するため、最大 18 例 投与（1 回以上）：18 例 完了：18 例
主な選択基準	体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.0～29.0 kg/m^2 で年齢が 18～65 歳の健康な男性及び女性

治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 4 mg（4 mg 錠 1 錠）を Day 1 及び 5 に経口投与 プロベネシド 1000 mg（500 mg 錠 2 錠）を Day 3～7 に 1 日 2 回経口投与 Day 1 及び 5 は、被験者は、少なくとも 8 時間の絶食後に baricitinib を投与された。
投与期間	Baricitinib 4 mg：2 回（Day 1 及び 5） プロベネシド 1000 mg：5 日間（Day 3～7）
評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中の baricitinib 濃度は、バリデーションされた液液抽出法を用いて測定した。尿中の baricitinib はバリデーションされた希釈抽出法を用いて解析した。血漿中のプロベネシド濃度はバリデーションされたタンパク質析出抽出法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ Baricitinib の薬物動態の主要パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］とした。Baricitinib のその他のノンコンパートメントパラメータは、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC(0-t_{last})$］、外挿した AUC(0−∞)の割合［$\%AUC(t_{last}-\infty)$］、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、0 時間から 48 時間までの尿中排泄量［Ae(0−48)］、腎クリアランス（CL_r）とした。 プロベネシドに関して、C_{max} 及び t_{max} のみを算出した。 ＜安全性＞ 安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ Baricitinib 又はプロベネシドを少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 対数変換した baricitinib の AUC(0−∞)、C_{max} 及び CL_r を混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法（baricitinib 単独投与時又は baricitinib +プロベネシド併用投与時）を固定効果、被験者を変量効果とした。Baricitinib 単独投与時（標準）に対する baricitinb +プロベネシド併用投与時（試験）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。Baricitinib の t_{max} は、ノンパラメトリックな手法を用いて解析した。Baricitinb +プロベネシド併用投与時と baricitinib 単独投与時の差の中央値の推定値とその 90%信頼区間を算出した。 ＜安全性＞ Baricitinib 又はプロベネシドを少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。 臨床検査値を一覧表にした。バイタルサインは一覧表にし、記述統計量を用いて要約した。治験担当医師による各被験者の心電図評価結果（正常、異常、評価できない、未実施）を一覧表にした。

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 被験者の内訳

試験参加に同意した全 18 例が治験実施計画書に従い、試験を完了した。

2.7.6.2.13.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.13-1 に示す。

年齢が 22～63 歳の 18 例の男性被験者から本試験の同意を取得した。

表 2.7.6.2.13-1. 被験者背景（JAGG 試験）

		Overall (N = 18)
Age (years)	Mean	37.3
	SD	13.3
	Range	22-63
Sex [number (%)]	Male	18 (100.0%)
Race [number (%)]	White	18 (100.0%)
Ethnicity [number (%)]	Not Hispanic or Latino	18 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	80.02
	SD	8.05
	Range	67.9-100.6
BMI (kg/m^2)	Mean	24.84
	SD	2.21
	Range	21.1-28.5
Country of Enrollment [number (%)]	United Kingdom	18 (100.0%)
Site ID [number (%)]	001	18 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
（JAGG CSR Table JAGG.6.1.）

2.7.6.2.13.2.3 薬物動態

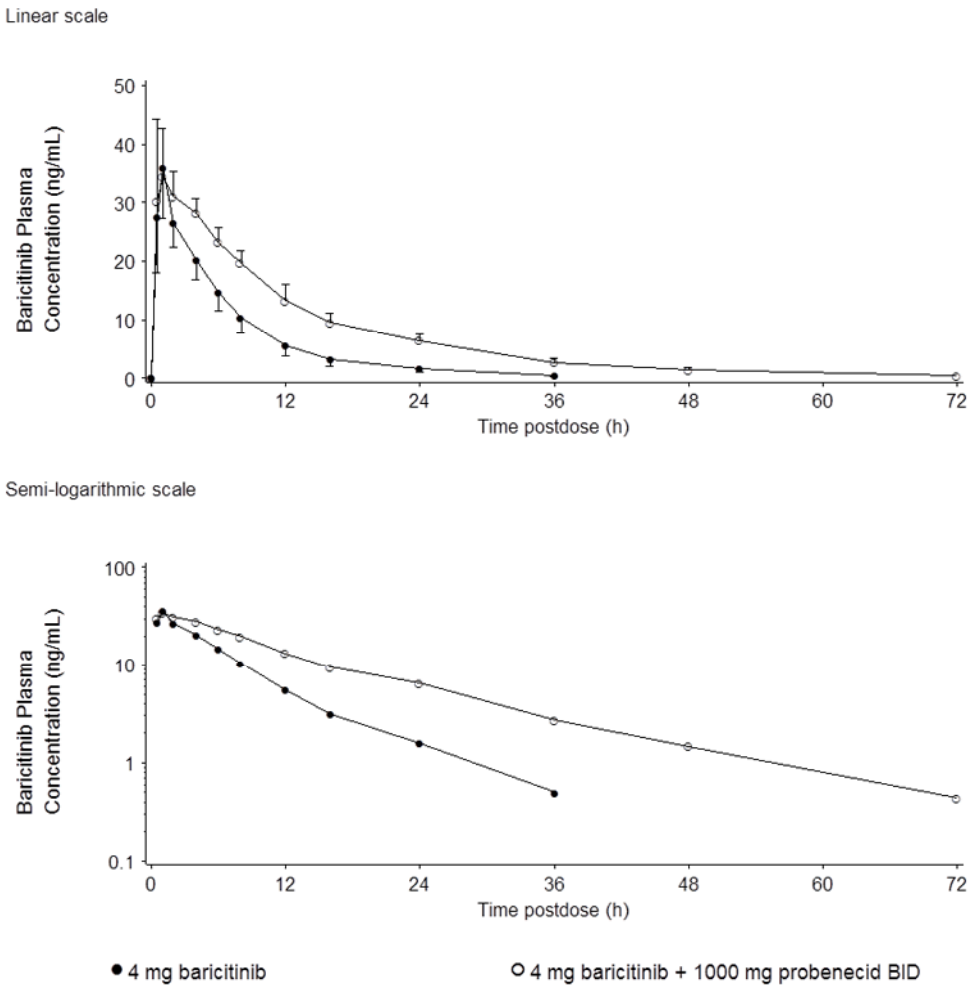
Baricitinib 4 mg を単独又はプロベネシドの 1 日 2 回投与と併用単回投与したときの、血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値±標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.13-2 及び表 2.7.6.2.13-2 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.13-3 に示す。

血漿中 baricitinib 濃度推移から、baricitinib 単独投与時と比べてプロベネシド併用投与時で baricitinib の全身曝露量は高く、排泄が遅延すると考えられた。Baricitinib の AUC(0−∞)の最小二乗幾何平均値は、baricitinib 単独投与時と比べてプロベネシド併用投与時で約 2 倍高かった。Baricitinib の C_{max} に関しては、単独投与時とプロベネシド併用

投与時の間で統計学的有意差は認められず、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 0.8～1.25 の範囲内であった。Baricitinib の CL_r の最小二乗幾何平均値は、baricitinib 単独投与時と比べてプロベネシド併用投与時で約 69%低かった。Baricitinib の AUC(0−∞)及び CL_r 共に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 の範囲に含まれなかった。さらに、baricitinib 単独投与時と比べてプロベネシド併用投与時では、Baricitinib の薬物動態パラメータのうち CL/F の幾何平均値が約 51%低く、Ae(0−48)の平均値が約 40%低く、$t_{1/2}$ の幾何平均値は baricitinib 単独投与時の 7.28 時間から、プロベネシドの併用投与により 11.9 時間に延長した。

Baricitinib の t_{max} は、単独投与時とプロベネシド併用投与時の間で統計学的有意差は認められなかった。

プロベネシドの t_{max} は投与後約 2 時間であり、プロベネシドと baricitinib は予測どおり同時に C_{max} に到達することが示唆された（baricitinib の t_{max} は投与後約 1 時間であり、baricitinib はプロベネシド投与 1 時間後に投与した）。



Abbreviations: BID = twice daily.

図 2.7.6.2.13-2. Baricitinib 4 mg を単独又はプロベネシドと併用単回投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

（JAGG 試験）

（JAGG CSR Figure JAGG.7.1.）

表 2.7.6.2.13-2. Baricitinib 4 mg を単独又はプロベネシドと併用単回投与したときの baricitinib の薬物動態パラメータ（JAGG 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	Baricitinib Only (N = 18)	Baricitinib + Probenecid (N = 18)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	236 (22)	480 (14)
%AUC(t_{last}-∞)	1.28 (35)	1.53 (42)
C_{max} (ng/mL)	36.2 (22)	37.3 (20)
CL/F (L/h)	16.9 (22)	8.33 (14)
CL_r (L/h)	11.0 (29)	3.43 (20)
Ae(0-48) (mg)[a]	2.60 (0.399)	1.57 (0.191)
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.28 (4.87-9.26)	11.9 (9.61-13.9)
t_{max} (h)[c]	1.00 (0.50-2.00)	1.00 (0.50-4.00)
V_z/F (L)	178 (18)	143 (16)

Abbreviations: Ae(0-48) = amount of drug excreted within time 0 to 48 hours postdose; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; CL_r = renal clearance; 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 non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Arithmetic mean (standard deviation).

[b] Geometric mean (range).

[c] Median (range).

（JAGG CSR Table JAGG.7.1.）

表 2.7.6.2.13-3. Baricitinib 4 mg を単独又はプロベネシドと併用単回投与したときの baricitinib 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 (Baricitinib + Probenecid:Baricitinib Only) (90% Confidence Interval)
AUC(0-∞) (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 (Baricitinib + Probenecid − Baricitinib Only) (Approximate 90% Confidence Interval)	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-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of C_{max}.

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

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

（JAGG CSR Table JAGG.7.2.）

2.7.6.2.13.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.13.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.13-4 に、有害事象の発現件数、例数及び割合を表 2.7.6.2.13-6 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数を表 2.7.6.2.13-5 に示す。

試験期間中に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 18 例中 5 例に発現した。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割合は、baricitinib 単独投与時及びプロベネシド単独投与時共に低かった。有害事象の発現割合は、baricitinib 単独投与時及びプロベネシド単独投与時と比べてプロベネシド併用投与時で高かった。

有害事象の重症度は、背部痛 1 件を除き、すべて軽度であった。背部痛は、治験担当医師により、中等度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

最も発現件数が多かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であり、大多数はプロベネシド併用投与時で発現し、baricitinib 単独投与時及びプロベネシド単独投与時ではそれぞれ 1 例のみであった。その他の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は、いずれも 1 例のみであった。

表 2.7.6.2.13-4. 有害事象の要約（JAGG 試験）

Treatment	N	Number of Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number of Adverse Events and Severity* (All Causalities)		Number of Subjects [%] with Treatment-Related Adverse Events	Number of Treatment-Related Adverse Events and Severity*	
Baricitinib Only [Days 1-2]	18	3 [16.7%]	Mild	6	1 [5.6%]	Mild	1
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	6		Total	1
Probenecid Only [Days 3-4]	18	3 [16.7%]	Mild	7	2 [11.1%]	Mild	3
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	7		Total	3
Baricitinib + Probenecid [Day 5 onwards]	18	8 [44.4%]	Mild	13	5 [27.8%]	Mild	6
			Moderate	1		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	14		Total	6
All	18	8 [44.4%]	Mild	26	5 [27.8%]	Mild	10
			Moderate	1		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	27		Total	10

Abbreviations: N = number of subjects.
* Only the maximum severity of each adverse event is reported.
（JAGG CSR Table JAGG.8.1.）

表 2.7.6.2.13-5. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（JAGG 試験）

	Number of Adverse Events [Number of Subjects with Adverse Events]*			
MedDRA Preferred Term	Baricitinib Only [Days 1-2] (N = 18)	Probenecid Only [Days 3-4] (N = 18)	Baricitinib + Probenecid [Day 5 onwards] (N = 18)	All (N = 18)
Headache（頭痛）	1 [1]	1 [1]	4 [4]	6 [5]
Abdominal pain upper（上腹部痛）		1 [1]		1 [1]
Influenza like illness（インフルエンザ様疾患）			1 [1]	1 [1]
Oral herpes（口腔ヘルペス）			1 [1]	1 [1]
Urine odour abnormal（尿臭異常）		1 [1]		1 [1]
Overall total	1 [1]	3 [2]	6 [5]	10 [5]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
* Adverse events with a change in severity are only counted once.
Note: MedDRA Version 16.0.
（JAGG CSR Table JAGG.8.2.）

2.7.6.2.13.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.13.2.4.3 その他の重要な有害事象

試験期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.13.2.4.4 臨床検査値

試験期間中の各被験者の臨床検査項目に、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.13.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中の各被験者のバイタルサインに、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.13.2.4.6 心電図

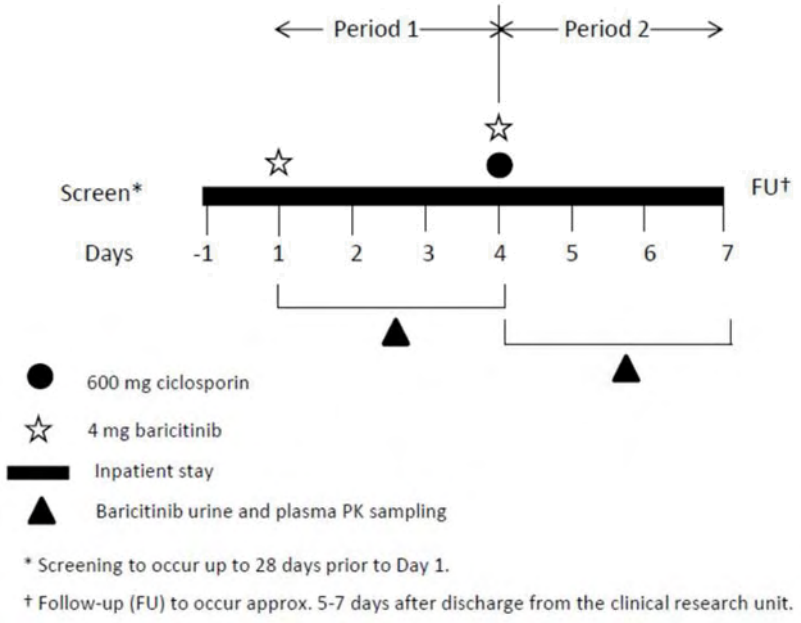
試験期間中の各被験者の 12 誘導心電図に、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.13.3 結論

- Baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの baricitinib の AUC(0−∞)は、baricitinib の単独投与時と比べてプロベネシド 1000 mg の 1 日 2 回投与との併用投与時で約 2 倍高く、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 の範囲に含まれなかった。C_{max} に関して、プロベネシド併用投与の影響は認められなかった。
- Baricitinib の CL_r 及び CL/F は、baricitinib の単独投与時と比べてプロベネシド 1000 mg の 1 日 2 回投与との併用投与時でそれぞれ約 69%及び 51%低く、Ae(0−48)は約 40%低かった。さらに、プロベネシドとの併用投与により baricitinib の $t_{1/2}$ の幾何平均値が約 5 時間延長した。
- Baricitinib を単独投与又はプロベネシド（1 回 1000 mg の 1 日 2 回投与）と併用投与したとき、併用投与時で有害事象が多く発現したものの、臨床的に重大と考えられる事象はなく、baricitinib 4 mg の単回経口投与の良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2.14 I4V-MC-JAGH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.5 項）

2.7.6.2.14.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康被験者での baricitinib の薬物動態に対するシクロスポリンの影響を検討する試験
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2013 年 10 月 25 日～2014 年 1 月 2 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康被験者でのbaricitinibの薬物動態に対するシクロスポリンの影響を検討する 副次目的： 健康被験者にbaricitinibを単独投与及びシクロスポリンと併用投与したときの、baricitinibの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、健康被験者を対象とした単施設、非盲検、2 期、固定シークエンス試験であった。Day 1 に baricitinib 4 mg を単回投与し（第 1 期）、Day 4 に baticitinib 4 mg とシクロスポリン 600 mg を単回併用投与した（第 2 期）。被験者は初回投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 7 に退院した。 試験デザインを図 2.7.6.2.14-1 に示す。  Abbreviations: PK = pharmacokinetic. 図 2.7.6.2.14-1. 試験デザイン（JAGH 試験） （JAGH CSR Figure JAGH.5.1.）
被験者数	計画：試験完了例として 14 例を確保するため、最大 18 例 投与（1 回以上）：18 例 完了：18 例
主な選択基準	スクリーニング時の体重が 60 kg を超え、年齢が 18～65 歳の健康な男性及び女性

治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 4 mg（4 mg 錠 1 錠）を Day 1 及び 4 に経口投与 シクロスポリン 600 mg（100 mg カプセル 6 カプセル）を Day 4 に経口投与 Day 1 及び 4 は、被験者は、少なくとも 8 時間の絶食後に baricitinib を投与された。
投与期間	Baricitinib 4 mg：2 回（Day 1 及び 4） シクロスポリン 600 mg：1 回（Day 4）
評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中及び尿中の baricitinib は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ Day 1 及び 4 に、baricitinib 濃度測定のため、静脈血及び尿検体を投与前及び投与 72 時間後まで採取した。Baricitinib の薬物動態パラメータの推定値はノンコンパートメント法を用いて算出した。主要パラメータは、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び腎クリアランス（CL_r）とした。その他のパラメータは、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、0 時間から 72 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−72)］、外挿した AUC(0−∞)の割合［%AUC(t_{last}−∞)］、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び 0 時間から 72 時間までの尿中排泄量［Ae(0−72)］とした。 ＜安全性＞ 安全性及び忍容性は試験期間を通して、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ Baricitinib を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 対数変換した baricitinib の AUC(0−∞)、C_{max} 及び CL_r を混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法（baricitinib 単独投与時又は baricitinib +シクロスポリン併用投与時）を固定効果、被験者を変量効果とした。Baricitinib 単独投与時（標準）に対する baricitinb +シクロスポリン併用投与時（試験）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。また、このモデルから、被験者間及び被験者内変動係数も算出した。 Baricitinib の t_{max} は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析し、p 値を算出した。Baricitinb +シクロスポリン併用投与時と baricitinib 単独投与時の差の中央値の推定値とその 90%信頼区間を算出した。 ＜安全性＞ Baricitinib 又はシクロスポリンを少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての有害事象を一覧表にした。臨床検査値及びバイタルサインを一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。心電図評価を一覧表にした。

2.7.6.2.14.2 試験成績

2.7.6.2.14.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 18 例が治験実施計画書に従い、試験を完了した。

2.7.6.2.14.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.14-1 に示す。

年齢が 22～63 歳の 18 例（男性 15 例、女性 3 例）から同意を取得した。

表 2.7.6.2.14-1. 被験者背景（JAGH 試験）

		Overall (N = 18)
Age (years)	Mean	38.4
	SD	12.7
	Range	22-63
Sex [number (%)]	Male	15 (83.3%)
	Female	3 (16.7%)
Race [number (%)]	White	18 (100.0%)
Ethnicity [number (%)]	Not Hispanic or Latino	18 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	79.67
	SD	10.03
	Range	62.1-99.0
BMI (kg/m^2)	Mean	25.22
	SD	2.17
	Range	19.9-28.0
Country of Enrollment [number (%)]	United Kingdom	18 (100.0%)
Site ID [number (%)]	001	18 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
（JAGH CSR Table JAGH.6.1.）

2.7.6.2.14.2.3 薬物動態

Baricitinib 4 mg を単独又はシクロスポリン 600 mg と併用単回投与したときの、血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.14-2 及び表 2.7.6.2.14-2 に、baricitinib の Ae(0−72)と CL_r を表 2.7.6.2.14-3 に、クレアチニンクリアランスを表 2.7.6.2.14-4 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.14-5 に示す。

血漿中 baricitinib 濃度推移から、baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時では、baricitinib の吸収が遅延すると考えられた。

AUC(0−∞)の最小二乗幾何平均値は baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時で約 29%高く、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 の範囲に含まれなかったが、臨床的に重大な差とは考えられなかった。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 の範囲に含まれ、baricitinib 単独投与時とシクロスポリン併用投与時の間に臨床的に意味のある差がないことが示された。

t_{max} の中央値は、baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時で約 1 時間遅延し、統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。

CL/F の幾何平均値は、baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時で約 22%低かったが、$t_{1/2}$ に明らかな違いは認められなかった。

Baricitinib の CL_r の最小二乗幾何平均値は、baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時で約 20%低く、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が 1 を含んでおらず、この差は統計学的に有意であった。

クレアチニンクリアランスには、シクロスポリンの併用投与の影響は認められなかった。

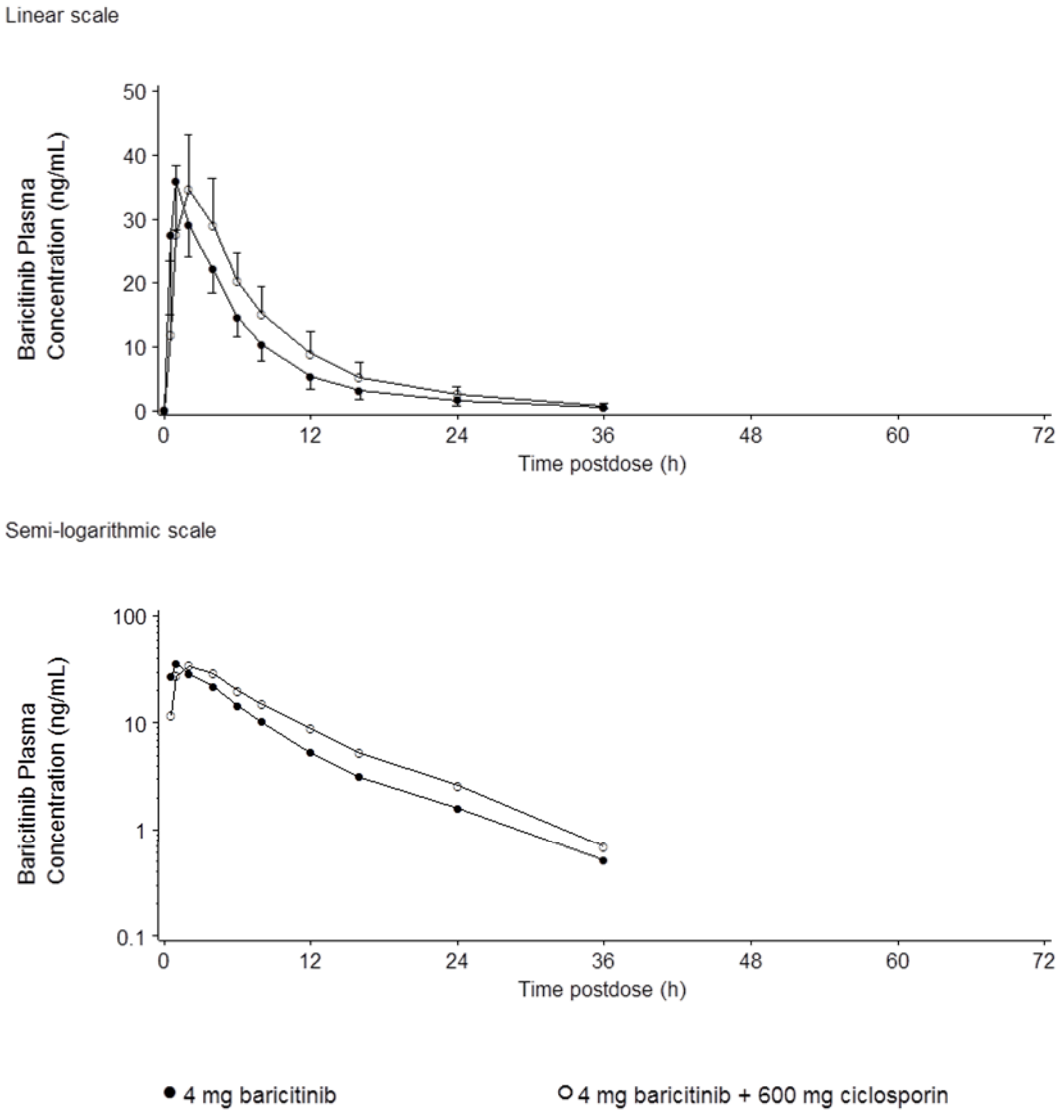


図 2.7.6.2.14-2. Baricitinib を単独又はシクロスポリンと併用単回投与したときの
血漿中 baricitinib 濃度推移
上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）
（JAGH 試験）

（JAGH CSR Figure JAGH.7.1.）

表 2.7.6.2.14-2. Baricitinib を単独又はシクロスポリンと併用単回投与したときの baricitinib の薬物動態パラメータ（JAGH 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	4 mg Baricitinib (N = 18)	4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin (N = 18)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	241 (24)	311 (26)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	236 (24)	307 (26)
AUC(0-72) (ng·h/mL)	241 (23)	311 (26)
%AUC(t_{last}-∞)	1.57 (43)	1.20 (42)
CL/F (L/h)	16.6 (24)	12.9 (26)
C_{max} (ng/mL)	36.2 (25)	35.8 (22)
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.79 (4.93-8.95)	6.87 (5.28-8.83)
t_{max} (h)[b]	1.00 (0.50-1.00)	2.00 (0.50-4.00)
V_z/F (L)	163 (19)	127 (21)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve (AUC) from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-72) = AUC from time zero to 72 hours postdose; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; 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; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Geometric mean (range).

[b] Median (range).

（JAGH CSR Table JAGH.7.1.）

表 2.7.6.2.14-3. Baricitinib を単独又はシクロスポリンと併用単回投与したときの baricitinib の尿中排泄量及び腎クリアランス（JAGH 試験）

		Arithmetic Mean (SD) [Geometric Mean]	
Treatment	N	Ae(0-72) (mg)	CL_r (L/h)
4 mg Baricitinib	18	2.72 (0.411) [2.69]	11.6 (3.34) [11.2]
4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin	18	2.81 (0.456) [2.77]	9.46 (3.46) [8.92]

Abbreviations: Ae(0-72) = amount of drug excreted within time zero to 72 hours postdose; CL_r = renal clearance; N = number of subjects; SD = standard deviation.

（JAGH CSR Table JAGH.7.2.）

表 2.7.6.2.14-4. Baricitinib を単独又はシクロスポリンと併用単回投与したときの クレアチニンクリアランス（JAGH 試験）

		Arithmetic Mean (SD)
Treatment	N	Creatinine Clearance 0-24 hours (mL/min)
4 mg Baricitinib	18	120.09 (21.88)
4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin	18	123.10 (25.15)

Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation.

（JAGH CSR Table JAGH.7.3.）

表 2.7.6.2.14-5. Baricitinib を単独又はシクロスポリンと併用単回投与したときの baricitinib 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 (Baricitinib + Ciclosporin : Baricitinib) (90% CI)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	4 mg Baricitinib	18	241	
	4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin	18	311	1.29 (1.23, 1.36)
C_{max} (ng/mL)	4 mg Baricitinib	18	36.2	
	4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin	18	35.8	0.990 (0.913, 1.07)
CL_r (L/h)	4 mg Baricitinib	18	11.2	
	4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin	18	8.92	0.798 (0.744, 0.855)

Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference (Baricitinib + Ciclosporin − Baricitinib) (Approximate 90% CI)	p-value
t_{max} (h)	4 mg Baricitinib	18	1.00		
	4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin	18	2.00	1.00 (1.00, 1.00)	<0.001

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of C_{max}.

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

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

（JAGH CSR Table JAGH.7.4.）

2.7.6.2.14.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.14.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.14-6 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数を表 2.7.6.2.14-7 に示す。

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件数は、baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時で顕著に多かった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の大多数は重症度が軽度であり、中等度の有害事象は、baricitinib 単独投与時の頭痛、シクロスポリン併用投与時の浮動性めまい及び頭痛各 1 件であった。重症度が高度の有害事象はなかった。

最も多く発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、悪心、熱感及び浮動性めまいであった。頭痛は、baricitinib 単独投与時（3 例）と比べてシクロスポリン併用投与時（8 例）で多く発現した。その他、悪心（8 例）、熱感（6 例）及び浮動性めまい（5 例）はいずれもシクロスポリン併用投与時に発現した。

シクロスポリン併用投与時に発現した多くの有害事象は、シクロスポリンの既知の副作用に起因すると考えられた。

表 2.7.6.2.14-6. 有害事象の要約（JAGH 試験）

Treatment	N	Number of Subjects [%] with Adverse Events	Number of Adverse Events and Severity*		Number of Subjects [%] with Treatment-Related Adverse Events	Number of Treatment-Related Adverse Events and Severity*	
4 mg Baricitinib	18	9 [50.0%]	Mild	9	5 [27.8%]	Mild	5
			Moderate	3		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	12		Total	6
4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin	18	15 [83.3%]	Mild	59	15 [83.3%]	Mild	54
			Moderate	2		Moderate	2
			Severe	0		Severe	0
			Total	61		Total	56
All	18	16 [88.9%]	Mild	68	15 [83.3%]	Mild	59
			Moderate	5		Moderate	3
			Severe	0		Severe	0
			Total	73		Total	62

Abbreviations: N = number of subjects.

* Only the maximum severity of each adverse event is reported.

（JAGH CSR Table JAGH.8.1.）

表 2.7.6.2.14-7. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（JAGH 試験）

	Number of Adverse Events [Number of Subjects with Adverse Events]*		
MedDRA Preferred Term	4 mg Baricitinib (N = 18)	4 mg Baricitinib + 600 mg Ciclosporin (N =18)	All (N =18)
Headache（頭痛）	3 [3]	9 [8]	12 [11]
Nausea（悪心）		8 [8]	8 [8]
Feeling hot（熱感）		6 [6]	6 [6]
Dizziness（浮動性めまい）		5 [5]	5 [5]
Constipation（便秘）	2 [2]	1 [1]	3 [3]
Paraesthesia（錯感覚）		3 [3]	3 [3]
Defaecation urgency（便意切迫）		2 [2]	2 [2]
Dry throat（咽喉乾燥）	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Fatigue（疲労）		2 [2]	2 [2]
Hot flush（ほてり）		2 [2]	2 [2]
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）		2 [2]	2 [2]
Thirst（口渇）		2 [2]	2 [2]
Throat irritation（咽喉刺激感）		2 [2]	2 [2]
Asthenia（無力症）		1 [1]	1 [1]
Back pain（背部痛）		1 [1]	1 [1]
Chest pain（胸痛）		1 [1]	1 [1]
Dysgeusia（味覚異常）		1 [1]	1 [1]
Head discomfort（頭部不快感）		1 [1]	1 [1]
Hyperhidrosis（多汗症）		1 [1]	1 [1]
Lethargy（嗜眠）		1 [1]	1 [1]
Lip dry（口唇乾燥）		1 [1]	1 [1]
Nasal congestion（鼻閉）		1 [1]	1 [1]
Rhinorrhoea（鼻漏）		1 [1]	1 [1]
Skin warm（皮膚熱感）		1 [1]	1 [1]
Overall total	6 [5]	56 [15]	62 [15]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
* Adverse events with a change in severity are only counted 1 time at the highest severity.
MedDRA Version 16.0.
（JAGH CSR Table JAGH.8.2.）

2.7.6.2.14.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.14.2.4.3 その他の重要な有害事象

試験期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.14.2.4.4 臨床検査値

試験期間中の各被験者の臨床検査項目に、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.14.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中の各被験者のバイタルサインに、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.14.2.4.6 心電図

試験期間中の各被験者の 12 誘導心電図に、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

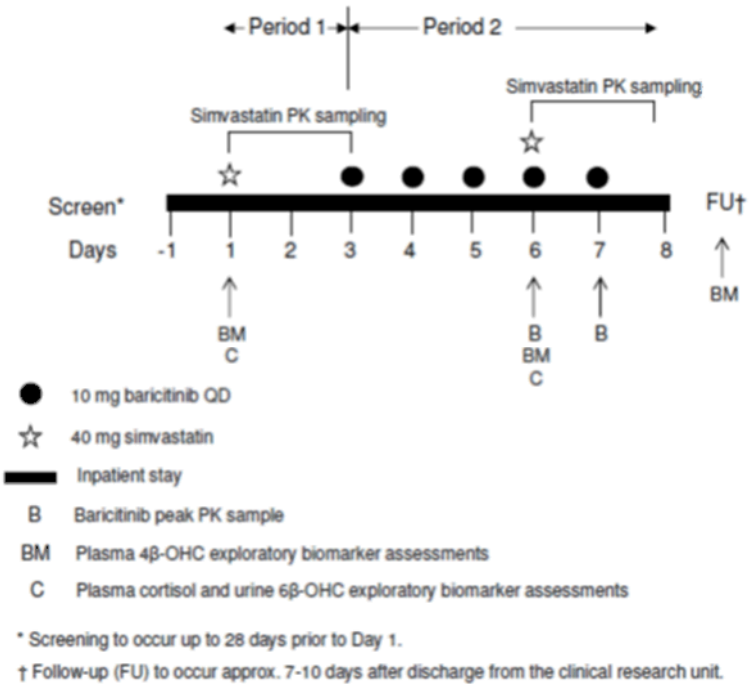
2.7.6.2.14.3 結論

- Baricitinib 4 mg を単回経口投与したとき、baricitinib の AUC(0−∞)は baricitinib の単独投与時と比べてシクロスポリン 600 mg 併用投与時で約 29%高く、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 の範囲に含まれなかったが、臨床的に重大な差とは考えられなかった。また、t_{max} はシクロスポリン併用投与時では baricitinib 単独投与時と比べて約 1 時間遅延したが、C_{max} にシクロスポリン併用投与の影響は認められなかった。
- Baricitinib の CL_r は、baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時で統計学的に有意に低かった（約 20%）。CL/F の幾何平均値は、baricitinib 単独投与時と比べてシクロスポリン併用投与時で約 22%低かったが、$t_{1/2}$ への影響は認められなかった。
- Baricitinib 4 mg を単独で単回経口投与したとき良好な忍容性が認められた。
- Baricitinib 4 mg をシクロスポリン 600 mg と併用投与したとき、併用投与時で有害事象が顕著に多く発現したものの、臨床的に重大と考えられる事象はなく、概して良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2.15 I4V-MC-JAGI 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.6 項）

2.7.6.2.15.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康被験者での、チトクロム P450 3A の基質であるシンバスタチンの薬物動態に対して baricitinib の反復投与が及ぼす影響
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2013 年 10 月 8 日～2014 年 1 月 2 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： シンバスタチン単独投与時及びbaricitinibとの併用投与時でのチトクロムP450（CYP）3Aの基質であるシンバスタチン及びその活性型の酸代謝物であるシンバスタチン酸の薬物動態を評価する 副次目的： 健康被験者にbaricitinibとシンバスタチンを併用投与したときのbaricitinibの安全性及び忍容性を評価する 探索的目的： CYP3A活性の指標として、血漿中4 beta-hydroxycholesterol（4β−OHC）値を評価する、並びに比較目的で尿中6 beta-hydroxycortisol（6β−OHC）に対する血漿中コルチゾールの割合を評価する
試験デザイン	本試験は、単施設、非盲検、2 期、固定シークエンス試験であった。Day 1 にシンバスタチン 40 mg を単回投与した（第 1 期）。Day 3～7 に baricitinib 10 mg を 1 日 1 回投与し、Day 6 に baricitinib とシンバスタチン 40 mg を単回併用投与した（第 2 期）。被験者は初回投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 8 に退院した。 試験デザインを図 2.7.6.2.15-1 に示す。



Abbreviations: PK = pharmacokinetics; QD = once daily.

図 2.7.6.2.15-1. 試験デザイン（JAGI 試験）

（JAGI CSR Figure JAGI.5.1.）

被験者数	計画：試験完了例として 32 例を確保するため、最大 40 例 投与（1 回以上）：40 例 完了：38 例
主な選択基準	スクリーニング時の体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.0～29.0 kg/m^2 であり、年齢が 18～65 歳の健康な男性及び女性
治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 3～7 に 1 日 1 回経口投与 シンバスタチン 40 mg（40 mg 錠 1 錠）を Day 1 及び 6 に経口投与 Day 6 は、少なくとも 8 時間の絶食後の朝、シンバスタチン投与前に baricitinib が投与された。Day 3、4、5 及び 7 は、朝に baricitinib が投与された。
投与期間	Baricitinib 10 mg：5 日間（Day 3～7） シンバスタチン 40 mg：2 回（Day 1 及び 6）
評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中のシンバスタチン、シンバスタチン酸及び baricitinib は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ Day 1 及び 6 に、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度の測定のため、静脈血を投与前及び投与 48 時間後まで採取した。シンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態パラメータの推定値はノンコンパートメント法を用いて算出した。主要パラメータは、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］及び最高血漿中濃度（C_{max}）とした。その他のパラメータは、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、外挿

	した AUC(0−∞)の割合［%AUC(t_{last}−∞)］、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、AUC(0−∞)及び C_{max} に基づく代謝物の比（それぞれ $MR_{AUC(0-\infty)}$及び MR_{Cmax}）とした。さらに、Day 6 及び 7 に baricitinib の t_{max} 付近で血液検体を採取した。 ＜安全性＞ 安全性及び忍容性は試験期間を通して、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察によって評価した。 ＜探索的評価＞ 血漿中コルチゾール濃度の測定のため、Day 1 及び 6 の投与 1.5 時間前に静脈血検体を採取した。血漿中 4β−OHC 濃度の測定のため、Day 1 並びに 6 の投与前及び追跡調査時に分離静脈血検体を採取した。尿中 6β−OHC 濃度の測定のため、Day 1 及び 6 の−3～0 時間蓄尿を行った。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 対数変換したシンバスタチン及びシンバスタチン酸の AUC(0−∞)及び C_{max} を混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法（シンバスタチン単独投与時又はシンバスタチン + baricitinb 併用投与時）を固定効果、被験者を変量効果とした。シンバスタチン単独投与時（標準）に対するシンバスタチン+ baricitinb 併用投与時（試験）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。 シンバスタチン及びシンバスタチン酸の t_{max} は、ノンパラメトリックな手法を用いて解析した。シンバスタチン+ baricitinb 併用投与時とシンバスタチン単独投与時の差の中央値の推定値とその 90%信頼区間を算出した。 ＜安全性＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての有害事象を一覧表にした。バイタルサインは一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。臨床検査値及び心電図評価を一覧表にした。 ＜探索的評価項目＞ 血漿中 4β−OHC 及びコルチゾール濃度、尿中 6β−OHC 濃度を一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。Day 1 及び 6 の血漿中コルチゾールで標準化した尿 6β−OHC クリアランス［尿中 6β−OHC 濃度（ng/mL）×一定期間ごとの尿量（mL/min）／血漿中コルチゾール濃度（ng/mL）］、血清総コレステロールに対する血漿中 4β−OHC の割合を算出した。尿 6β−OHC クリアランス（血漿中コルチゾールで標準化）も算出した。

2.7.6.2.15.2 試験成績

2.7.6.2.15.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 40 例のうち、38 例が試験を完了し、2 例が有害事象（下痢又は結膜炎）のため試験を中止した。試験を中止したいずれの被験者に対しても Day 1 にシンバスタチン 40 mg、Day 3 に baricitinib 10 mg を投与した後、治験薬を投与しなかった。

2.7.6.2.15.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.15-1 に示す。

年齢が 19～62 歳の 40 例（男性 35 例、女性 5 例）から同意を取得した。

表 2.7.6.2.15-1. 被験者背景（JAGI 試験）

		All Subjects (N=40)
Age (years)	Mean (SD)	40.0 (13.0)
	Range	19-62
Sex [number(%)]	Male	35 (87.5%)
	Female	5 (12.5%)
Ethnicity [number(%)]	Not Hispanic or Latino	40 (100%)
Race [number(%)]	Black or African American	1 (2.5%)
	White	39 (97.5%)
Body weight (kg)	Mean (SD)	76.41 (9.64)
	Range	52.8-97.6
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.87 (2.42)
	Range	19.9-29.0
Country of enrollment [number(%)]	United Kingdom	40 (100%)
Site identity [number(%)]	001	40 (100%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects studied; SD = standard deviation.
（JAGI CSR Table JAGI.6.1.）

2.7.6.2.15.2.3 薬物動態

2.7.6.2.15.2.3.1 シンバスタチンの薬物動態

シンバスタチン 40 mg を単独又は baricitinib の 1 日 1 回投与と併用単回投与したときの、血漿中シンバスタチン濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.15-2 及び表 2.7.6.2.15-2 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.15-3 に示す。

シンバスタチンの AUC(0−∞)及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、シンバスタチン単独投与時と比べて baricitinib の 1 日 1 回投与との併用投与時でそれぞれ約 15%及び 29%低

く、いずれのパラメータも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 の範囲に含まれなかった。CL/F の幾何平均値は、シンバスタチン単独投与時と比べて baricitinib 併用投与時で約 21%高かったが、$t_{1/2}$ に明らかな違いは認められなかった。

Baricitinib 併用投与時とシンバスタチン単独投与時の t_{max} の差の中央値は 0.0 時間であった。

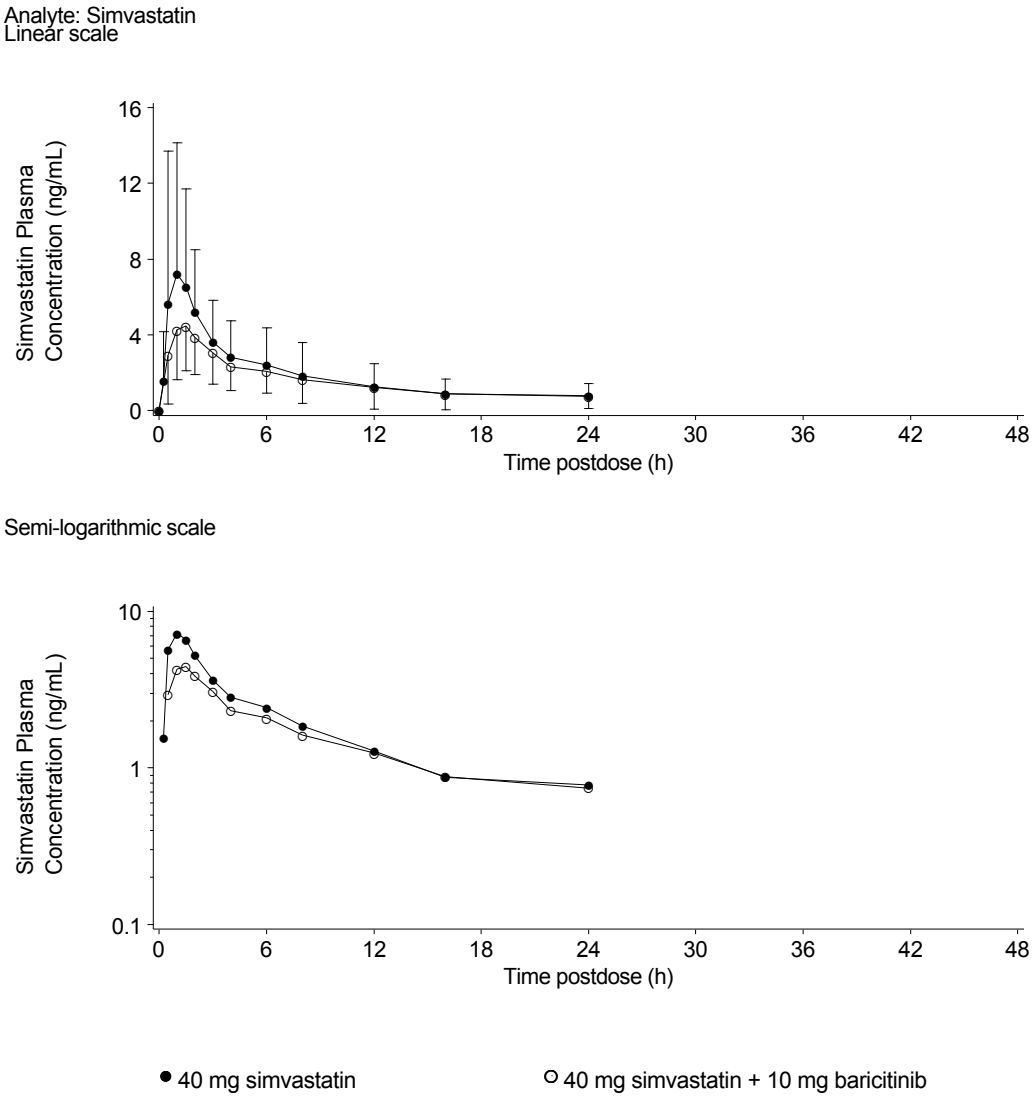


図 2.7.6.2.15-2. シンバスタチンを単独又は baricitinib と併用単回投与したときの血漿中シンバスタチン濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

（JAGI 試験）

（JAGI CSR Figure JAGI.7.1.）

表 2.7.6.2.15-2. シンバスタチンを単独又は baricitinib と併用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（JAGI 試験）

Parameter	Geometric Mean (CV%)	
	40 mg simvastatin (N=40)	40 mg simvastatin + 10 mg baricitinib (N=38)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	40.7 (86)[c]	33.7 (75)[d]
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	38.7 (85)	32.1 (74)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	4.01 (74)[c]	5.45 (69)[d]
C_{max} (ng/mL)	6.85 (74)	4.65 (57)
t_{max}[a] (h)	1.01 (0.50 – 4.00)	1.50 (0.50 – 12.07)
$t_{1/2}$[b] (h)	7.28 (1.96 – 15.6)[c]	6.39 (1.46 – 14.3)[d]
CL/F (L/h)	983 (86)[c]	1190 (75)[d]
V_z/F (L)	10300 (65)[c]	10900 (53)[d]

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; 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; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Median (range)

[b] Geometric mean (range)

[c] N=39

[d] N=36

（JAGI CSR Table JAGI.7.1.）

表 2.7.6.2.15-3. シンバスタチンを単独又は baricitinib と併用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 (Simvastatin + Baricitinib : Simvastatin) (90% CI)
AUC(0-∞) (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 (Simvastatin + Baricitinib - Simvastatin) (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-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of C_{max}.
Model: Log(PK) = treatment + subject + random error, where subject was a random effect.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
（JAGI CSR Table JAGI.7.2.）

2.7.6.2.15.2.3.2 シンバスタチン酸の薬物動態

シンバスタチン 40 mg を単独又は baricitinib の 1 日 1 回投与と併用単回投与したときの、血漿中シンバスタチン酸濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.15-3 及び表 2.7.6.2.15-4 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.15-5 に示す。

シンバスタチン酸の AUC(0−∞)及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、シンバスタチン単独投与時と比べて baricitinib の 1 日 1 回投与との併用投与時でそれぞれ約 16%及び 12%低く、いずれのパラメータも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 の範囲に含まれなかった。CL/F の幾何平均値は、シンバスタチン単独投与時と比べて baricitinib 併用投与時で約 26%高かったが、$t_{1/2}$ の平均値は同程度であった。

シンバスタチン酸の t_{max} は、シンバスタチン単独投与時と比べて baricitinib 併用投与時で約 2 時間遅延し、その差は統計学的に有意であった（p=0.002）。

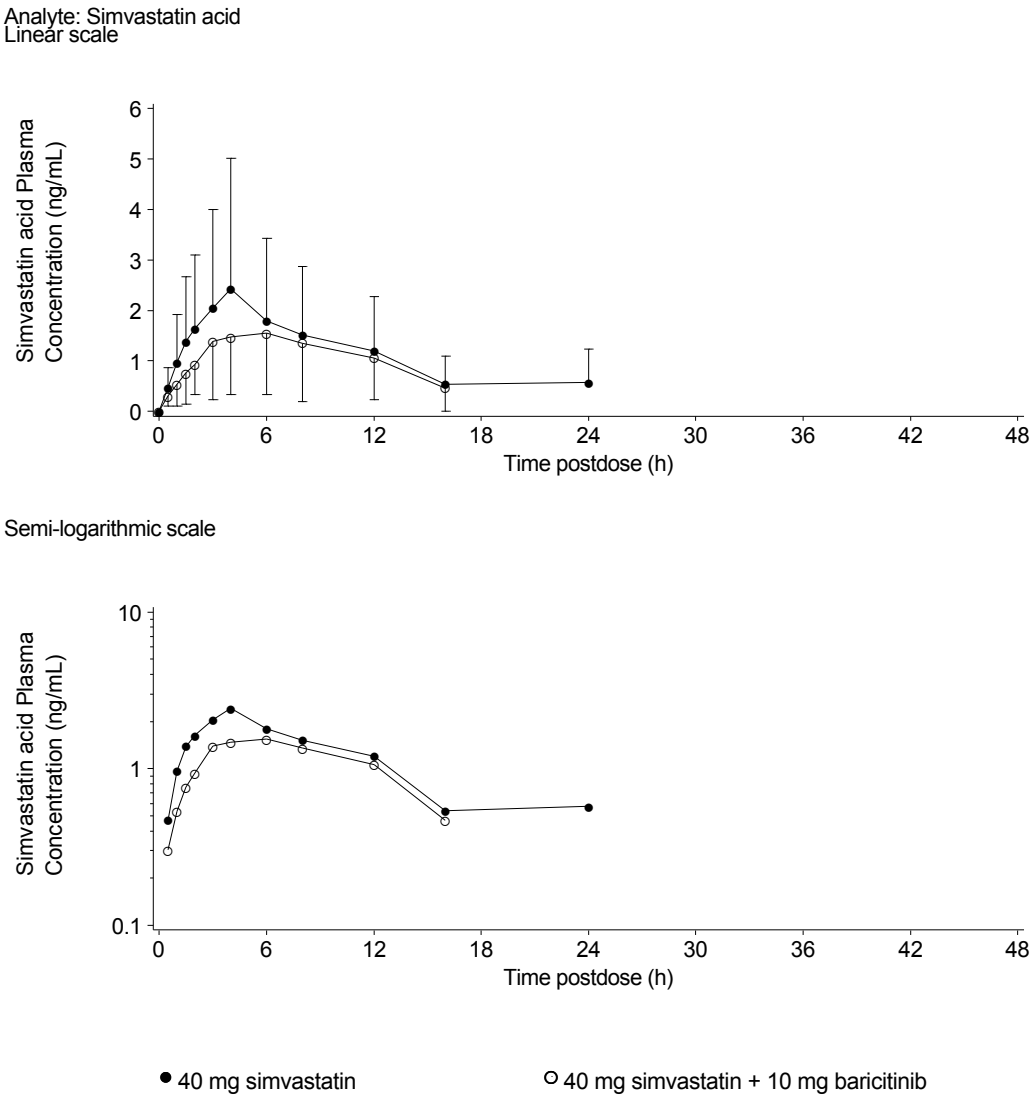


図 2.7.6.2.15-3. シンバスタチンを単独又は baricitinib と併用単回投与したときの血漿中シンバスタチン酸濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

（JAGI 試験）

（JAGI CSR Figure JAGI.7.2.）

表 2.7.6.2.15-4. シンバスタチンを単独又は baricitinib と併用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（JAGI 試験）

Parameter	Geometric Mean (CV%)	
	40 mg simvastatin (N=40)	40 mg simvastatin + 10 mg baricitinib (N=38)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	26.4 (81)[c]	21.0 (64)[d]
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	23.1 (80)	18.1 (62)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	8.63 (72)[c]	8.63 (55)[d]
C_{max} (ng/mL)	1.93 (68)	1.60 (50)
t_{max}[a] (h)	4.00 (1.50 – 12.00)	6.00 (1.50 – 12.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	8.09 (3.33 – 25.4)[c]	6.44 (2.86 – 26.6)[d]
CL/F (L/h)	1510 (81)[c]	1910 (64)[d]
V_z/F (L)	17700 (57)[c]	17700 (49)[d]
$MR_{AUC(0-\infty)}$	0.633 (57)[c]	0.544 (59)[e]
MR_{Cmax}	0.270 (78)	0.331 (70)

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

[a] Median (range)

[b] Geometric mean (range)

[c] N=33

[d] N=32

[e] N=30

（JAGI CSR Table JAGI.7.3.）

表 2.7.6.2.15-5. シンバスタチンを単独又は baricitinib と併用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 (Simvastatin + Baricitinib : Simvastatin) (90% CI)
AUC(0-∞) (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 (Simvastatin + Baricitinib - Simvastatin) (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-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of C_{max}.

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

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

（JAGI CSR Table JAGI.7.4.）

2.7.6.2.15.2.4 探索的バイオマーカー

ベースライン（Day 1 の投与前）及び baricitinib の定常状態（Day 6）での血清総コレステロールに対する血漿中 4β−OHC 濃度（幾何平均値）を表 2.7.6.2.15-6 に、尿 6β−OHC クリアランス（血漿中コルチゾールで標準化）（幾何平均値）を表 2.7.6.2.15-7 に示す。

Baricitinb の定常状態時（Day 6）に baricitinib 10 mg を投与したとき、血清総コレステロールに対する血漿中 4β−OHC 濃度の割合に明らかな変化は認められなかった。また、同様に尿 6β−OHC クリアランスの変化も認められなかった。

表 2.7.6.2.15-6. ベースライン及び baricitinib の定常状態での血清総コレステロールに対する血漿中 4β−OHC 濃度（JAGI 試験）

	Geometric mean (CV%)	
Parameter	Day 1 predose (N=40)	Day 6 predose (N=38)
Plasma 4β-OHC (ng/mL)	25.764 (30)	23.184 (31)
Total serum cholesterol (mmol/L)	4.74 (20)	4.46 (19)
4β-OHC:total cholesterol ratio	5.433 (24)	5.203 (24)

Abbreviations: 4β-OHC = 4 beta-hydroxycholesterol; CV% = coefficient of variation; N = number of subjects.
（JAGI CSR Table JAGI.7.5.）

表 2.7.6.2.15-7. ベースライン及び baricitinib の定常状態での血漿中コルチゾール濃度に対する尿 6β−OHC クリアランス（JAGI 試験）

	Geometric mean (CV%)	
Parameter	Day 1 predose (N=40)	Day 6 predose (N=38)
Urine 6β-OHC clearance[a] (mL/min)	1.97 (39)	2.02 (39)
Plasma cortisol (ng/mL)	121.109 (40)	124.319 (25)

Abbreviations: 6β-OHC = 6 beta-hydroxycortisol; CV% = coefficient of variation; N = number of subjects.
[a] Normalized to plasma cortisol.
（JAGI CSR Table JAGI.7.6.）

2.7.6.2.15.2.5 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.15.2.5.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.15-8 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数を表 2.7.6.2.15-9 に示す。

Baricitinib 単独投与時では、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は少なかった［3 例（7.5%）］。シンバスタチンとの併用投与による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の増加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有害事象の大多数は重症度が軽度であり、中等度の有害事象は、シンバスタチン単独投与時の頭痛、baricitinib 単独投与時の結膜炎、シンバスタチン併用投与時の歯感染が各 1 件であった。重症度が高度の有害事象はなかった。

最も発現例数が多かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛（5 例 6 件）であり、大多数はシンバスタチン単独投与時で発現し、baricitinib 単独投与時又はシ

ンバスタチン併用投与時ではそれぞれ 1 例のみであった。その他の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は、いずれも 1 例のみであった。

表 2.7.6.2.15-8. 有害事象の要約（JAGI 試験）

Treatment	Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number and Severity of Adverse Events[a] (All Causalities)		Subjects [%] with Adverse Events (Drug-Related)	Number and Severity of Adverse Events[a] (Drug-Related)	
40 mg simvastatin [Days 1-2] (N=40)	10 [25.0%]	Mild	13	6 [15.0%]	Mild	8
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	14		Total	9
10 mg baricitinib [Days 3-5] (N=40)	3 [7.5%]	Mild	3	3 [7.5%]	Mild	3
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	4		Total	4
40 mg simvastatin + 10 mg baricitinib [Day 6 onwards] (N=38)	9 [23.7%]	Mild	9	4 [10.5%]	Mild	3
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	10		Total	4
Overall (N=40)	16 [40.0%]	Mild	25	11 [27.5%]	Mild	14
		Moderate	3		Moderate	3
		Severe	0		Severe	0
		Total	28		Total	17

Abbreviations: N = number of subject.

[a] Only the maximum severity of each adverse event is reported.

（JAGI CSR Table JAGI.8.1.）

表 2.7.6.2.15-9. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（JAGI 試験）

MedDRA preferred term	Number of Adverse Events[a] [Number of Subjects with Adverse Events]			
	40 mg simvastatin [Days 1-2] (N=40)	10 mg baricitinib [Days 3-5] (N=40)	40 mg simvastatin + 10 mg baricitinib [Day 6 onwards] (N=38)	Overall (N=40)
Headache（頭痛）	4 [3]	1 [1]	1 [1]	6 [5]
Diarrhoea（下痢）	1 [1]		1 [1]	2 [1]
Abdominal pain lower（下腹部痛）	1 [1]			1 [1]
Constipation（便秘）	1 [1]			1 [1]
Conjunctivitis（結膜炎）		1 [1]		1 [1]
Dizziness（浮動性めまい）			1 [1]	1 [1]
Ear discomfort（耳不快感）	1 [1]			1 [1]
Flatulence（鼓腸）		1 [1]		1 [1]
Nausea（悪心）	1 [1]			1 [1]
Tooth infection（歯感染）			1 [1]	1 [1]
Urine odour abnormal（尿臭異常）		1 [1]		1 [1]
Total	9 [6]	4 [3]	4 [4]	17 [11]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
[a] Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
MedDRA Version 16.0.
（JAGI CSR Table JAGI.8.2.）

2.7.6.2.15.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.15.2.5.3 その他の重要な有害事象

2 例が有害事象（下痢及び結膜炎が各 1 例）のため、試験を中止した。下痢はシンバスタチン初回投与後に発現し、治験担当医師により、治験薬との因果関係は否定された。結膜炎は baricitinib 初回投与後に発現し、治験担当医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

2.7.6.2.15.2.5.4 臨床検査値

試験期間中の各被験者の臨床検査項目に、臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.15.2.5.5 バイタルサイン

試験期間中の各被験者のバイタルサインに、臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.15.2.5.6 心電図

試験期間中の 12 誘導心電図に、臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

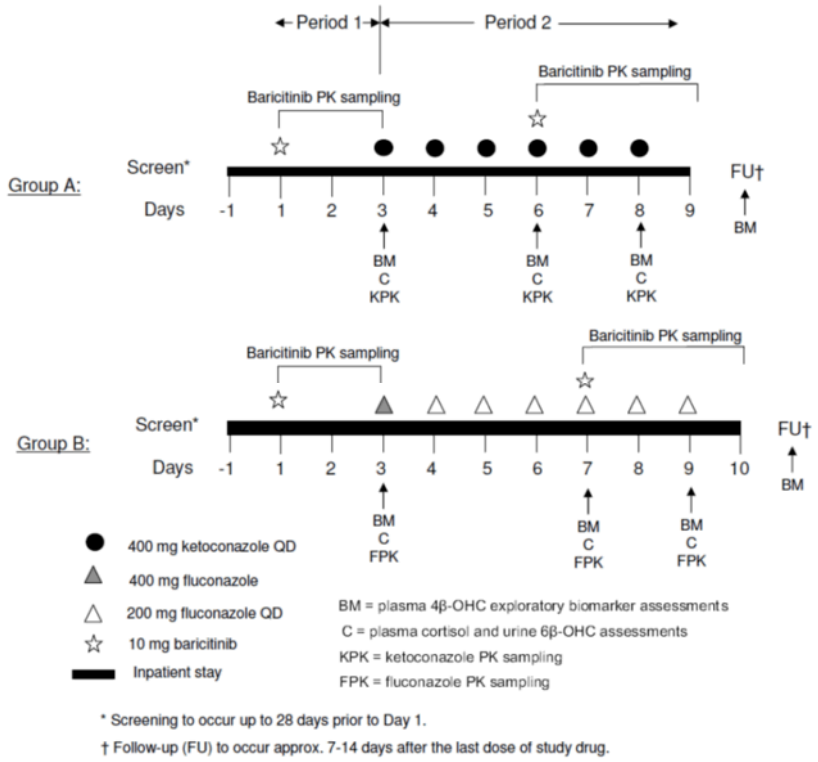
2.7.6.2.15.3 結論

- シンバスタチン 40 mg を単独投与したときと比べて、baricitinib 10 mg をシンバスタチン 40 mg と併用投与したときのシンバスタチン及びシンバスタチン酸の AUC はそれぞれ約 15%及び 16%、C_{max} はそれぞれ約 29%及び 12%低かった。いずれのパラメータも、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が、影響なしと判断される 0.8～1.25 の範囲に含まれなかったが、臨床的に意味がある差ではないと考えられる。
- シンバスタチン 40 mg を単独投与したときと比べて、baricitinib 10 mg をシンバスタチン 40 mg と併用投与したときのシンバスタチン及びシンバスタチン酸の CL/F はそれぞれ約 21%及び 26%高かった。
- Baricitinib 10 mg を 1 日 1 回単独投与したとき又はシンバスタチン 40 mg と併用投与したとき、良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2.16 I4V-MC-JAGJ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.7 項）

2.7.6.2.16.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康被験者での baricitinib 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
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2013 年 8 月 27 日～2013 年 11 月 9 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： • 健康被験者でのbaricitinibの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響を検討する • 健康被験者でのbaricitinibの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響を検討する 副次目的： • 健康被験者でbaricitinibとケトコナゾールを併用投与したときのbaricitinibの忍容性を評価する • 健康被験者でbaricitinibとフルコナゾールを併用投与したときのbaricitinibの忍容性を評価する
試験デザイン	本試験は、2 つの投与群（Group A 及び B）からなる非盲検、2 期、固定シークエンス試験であった。Day 1 に baricitinib 10 mg を単回投与した（第 1 期）。Group A に割り当てた被験者へは、ケトコナゾール 400 mg を Day 3～8 に 1 日 1 回投与し、Day 6 に baricitinib 10 mg を単回併用投与した。Group B に割り当てた被験者へは、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 を投与し、Day 7 に baricitinib 10 mg を単回併用投与した（第 2 期）。 試験デザインを図 2.7.6.2.16-1 に示す。被験者は、初回投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Group A に割り当てられた被験者は Day 9、Group B に割り当てられた被験者は Day 10 に退院した。



Abbreviations: 4β-OHC = 4 beta-hydroxycholesterol; 6β-OHC = 6 beta-hydroxycortisol; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.

図 2.7.6.2.16-1. 試験デザイン（JAGJ 試験）

（JAGJ CSR Figure JAGJ.5.1.）

被験者数	計画：試験完了例として 28 例（Group A 及び B で各 14 例）を確保するため、最大 36 例 割付及び投与（1 回以上）：36 例（Group A 及び B で各 18 例） 完了：34 例（Group A 及び B で各 17 例）
主な選択基準	スクリーニング時の年齢が 18～65 歳であり、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.0～29.0 kg/m^2 の健康な男性及び女性
治験薬の用量及び投与方法	Group A： • Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 1 及び 6 に経口投与 • ケトコナゾール 400 mg（200 mg 錠 2 錠）を Day 3～8 に経口投与 Group B • Baricitinib 10 mg（2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠）を Day 1 及び 7 に経口投与 • フルコナゾール 400 mg（200 mg カプセル 2 カプセル）を Day 3 に初回経口投与、200 mg（200 mg カプセル 1 カプセル）を Day 4～9 に経口投与 Group A 及び B のいずれも、baricitinib は、少なくとも 8 時間の絶食後の朝に投与された。
投与期間	Baricitinib 10 mg： 2 回（Group A は Day 1 及び 6、Group B は Day 1 及び 7） ケトコナゾール 400 mg（Group A のみ）：6 日間 フルコナゾール（Group B のみ）：フルコナゾール 400 mg を 1 日、その後フルコナゾール 200 mg を 6 日間の計 7 日間

評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中の baricitinib、ケトコナゾール及びフルコナゾール濃度は、バリデーションされた液液抽出法を用いて測定した。探索的なバイオマーカーである血漿中 4β−OHC 及びコルチゾール、尿中 6β−OHC は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。 ＜薬物動態＞ Baricitinib 投与日の投与前及び投与 48 時間後（第 1 期）又は 72 時間後（第 2 期）まで、血漿検体を採取した。さらに、ケトコナゾール又はフルコナゾールの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）付近で血漿検体を採取した。Group A では、ケトコナゾール分析のための血液検体を Day 3、6 及び 8 の投与 2 時間後、Group B では、フルコナゾール分析のための血液検体を Day 3、7 及び 9 の投与 1.5 時間後に採取した。 Baricitinib の薬物動態パラメータの推定値は、標準的ノンコンパートメント法により算出した。主要パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、t_{max}、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］とした。また、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−t_{last})］、0 時間から 48 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−48)］、外挿した AUC(0−∞)の割合［%AUC(t_{last}−∞)］、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）も算出した。 ＜安全性＞ 安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 Baricitinib の薬物動態に関して、対数変換した AUC(0−∞)、C_{max} 及び AUC(0−48)について解析した。ケトコナゾール投与群（Group A）に割り当てられた被験者に関して、対数変換した AUC(0−∞)、C_{max} 及び AUC(0−48)を混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法（baricitinib 単独投与時又は baricitinib +ケトコナゾール併用投与時）を固定効果、被験者を変量効果とした。 Baricitinib 単独投与時（標準）に対する baricitinib +ケトコナゾール併用投与時（試験）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。Baricitinib の t_{max} は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。Baricitinb +ケトコナゾール併用投与時と baricitinib 単独投与時の差の中央値の推定値とその 90%信頼区間を算出した。 フルコナゾール投与群（Group B）に割り当てられた被験者では、Baricitinib 単独投与時（標準）と baricitinib +フルコナゾール併用投与時（試験）の薬物動態パラメータを比較するため、前述したケトコナゾールでの解析と同様の解析を行った。 ＜安全性＞ 治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。

	すべての有害事象を一覧表にした。臨床検査値及びバイタルサインを一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。心電図評価を一覧表にした。

2.7.6.2.16.2 試験成績

2.7.6.2.16.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 36 例に治験薬が少なくとも 1 回投与された。Group A 及び B にそれぞれ 18 例が割り付けられ、それぞれ 17 例が試験を完了した。試験を中止した被験者は Group A では 1 例が第 2 期に同意撤回のため、Group B では 1 例が第 2 期に軽度の有害事象（下痢）のため、試験を中止した。

2.7.6.2.16.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.16-1 に示す。

年齢が 20～64 歳の 36 例（男性 28 例、女性 8 例）から同意を取得した。

表 2.7.6.2.16-1. 被験者背景（JAGJ 試験）

		Group A (Ketoconazole) (N = 18)	Group B (Fluconazole) (N = 18)	Overall (N = 36)
Age (years)	Mean	42.3	42.7	42.5
	SD	15.0	13.7	14.2
	Range	20-64	24-62	20-64
Sex [number (%)]	Male	16 (88.9%)	12 (66.7%)	28 (77.8%)
	Female	2 (11.1%)	6 (33.3%)	8 (22.2%)
Race [number (%)]	Asian	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (2.8%)
	Black or African American	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
	Multiple	1 (5.6%)	1 (5.6%)	2 (5.6%)
	White	16 (88.9%)	16 (88.9%)	32 (88.9%)
Ethnicity [number (%)]	Not Hispanic or Latino	18 (100.0%)	18 (100.0%)	36 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	73.06	78.76	75.91
	SD	10.40	13.10	12.01
	Range	54.0-93.7	50.7-106.2	50.7-106.2
Height (cm)	Mean	172.78	174.59	173.69
	SD	6.89	9.51	8.24
	Range	161.3-189.0	163.2-195.0	161.3-195.0
BMI (kg/m^2)	Mean	24.42	25.70	25.06
	SD	2.76	2.69	2.76
	Range	19.2-28.4	19.0-28.8	19.0-28.8
Country of enrollment [number (%)]	United Kingdom	18 (100.0%)	18 (100.0%)	36 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
（JAGJ CSR Table JAGJ.6.1.）

2.7.6.2.16.2.3 薬物動態

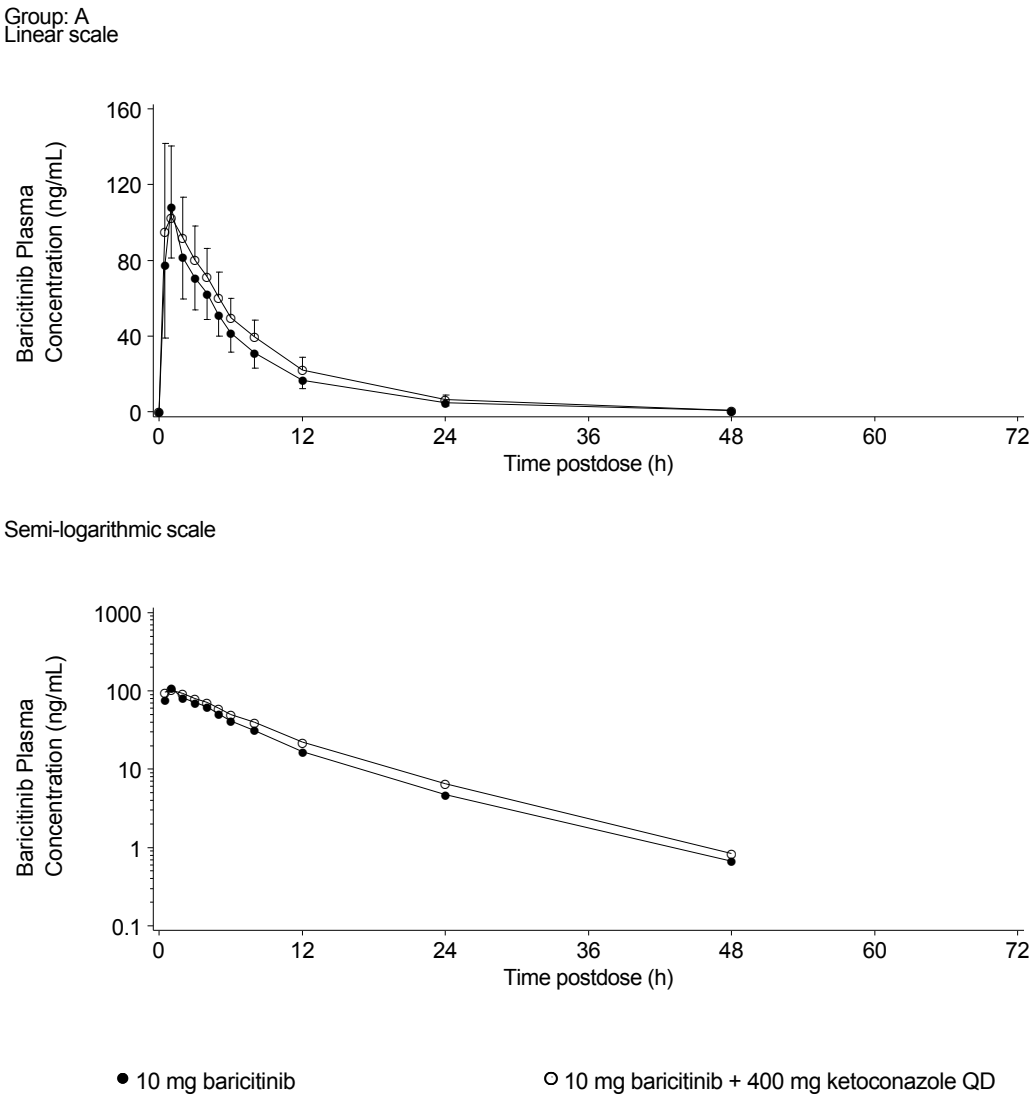
2.7.6.2.16.2.3.1 Group A

Baricitinib 10 mg を単独又はケトコナゾールの 1 日 1 回投与と併用単回投与したときの、血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.16-2 及び表 2.7.6.2.16-2 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.16-3 に示す。

血漿中 baricitinib 濃度推移から、baricitinib 単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時では、baricitinib の排泄がわずかに遅延すると考えられた。

Baricitinib の AUC(0−∞)及び AUC(0−48)の最小二乗幾何平均値は、baricitinib 10 mg 単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時で約 20%～21%高かった。さらに、baricitinib の CL/F の幾何平均値は、baricitinib 10 mg 単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時で、約 17%低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は baricitinib 10 mg 単独投与時の 6.61 時間から、

ケトコナゾール併用投与により 7.29 時間に延長した。しかし、曝露量に臨床的に意味のある違いはなく、AUC(0−∞)、AUC(0−48)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。また、t_{max} に関しても baricitinib 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。



Abbreviations: QD = once daily.

Note: Pharmacokinetic sampling occurred up to 48 hours postdose for the baricitinib only treatment and up to 72 hours postdose for baricitinib coadministered with ketoconazole. Data for the 72-hour time point are not plotted because fewer than 2/3 of subjects had measurable plasma concentrations of baricitinib at this time point.

図 2.7.6.2.16-2. Baricitinib 10 mg を単独又はケトコナゾールと併用単回投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

（Goup A：JAGJ 試験）

（JAGJ CSR Figure JAGJ.7.1.）

表 2.7.6.2.16-2. Baricitinib 10 mg を単独又はケトコナゾールと併用単回投与したときの baricitinib の薬物動態パラメータ（Goup A：JAGJ 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	Baricitinib Only (N = 18)	Baricitinib + Ketoconazole (N = 17)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	720 (23)	868 (24)
AUC(0-48) (ng·h/mL)	715 (23)	859 (23)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	0.966 (73)	0.545 (84)
CL/F (L/h)	13.9 (23)	11.5 (24)
C_{max} (ng/mL)	106 (27)	115 (32)
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.61 (4.72-7.96)	7.29 (4.74-9.69)
t_{max} (h)[b]	1.00 (0.50-2.00)	1.00 (0.50-2.00)
V_z/F (L)	133 (22)	121 (26)

Abbreviations: AUC(0-48) = area under the concentration versus time curve (AUC) from zero to 48 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; 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; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Geometric mean (range).

[b] Median (range).

（JAGJ CSR Table JAGJ.7.1.）

表 2.7.6.2.16-3. Baricitinib 10 mg を単独又はケトコナゾールと併用単回投与したときの baricitinib の薬物動態パラメータの比較（Goup A：JAGJ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means (Baricitinib + Ketoconazole : Baricitinib Only) (90% CI)
AUC(0-∞) (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)

Parameter	Treatment	N	Medians	Median Difference (Baricitinib + Ketoconazole - Baricitinib Only) (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(0-48) = area under the concentration versus time curve (AUC) from zero to 48 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of C_{max}.

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

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

（JAGJ CSR Table JAGJ.7.2.）

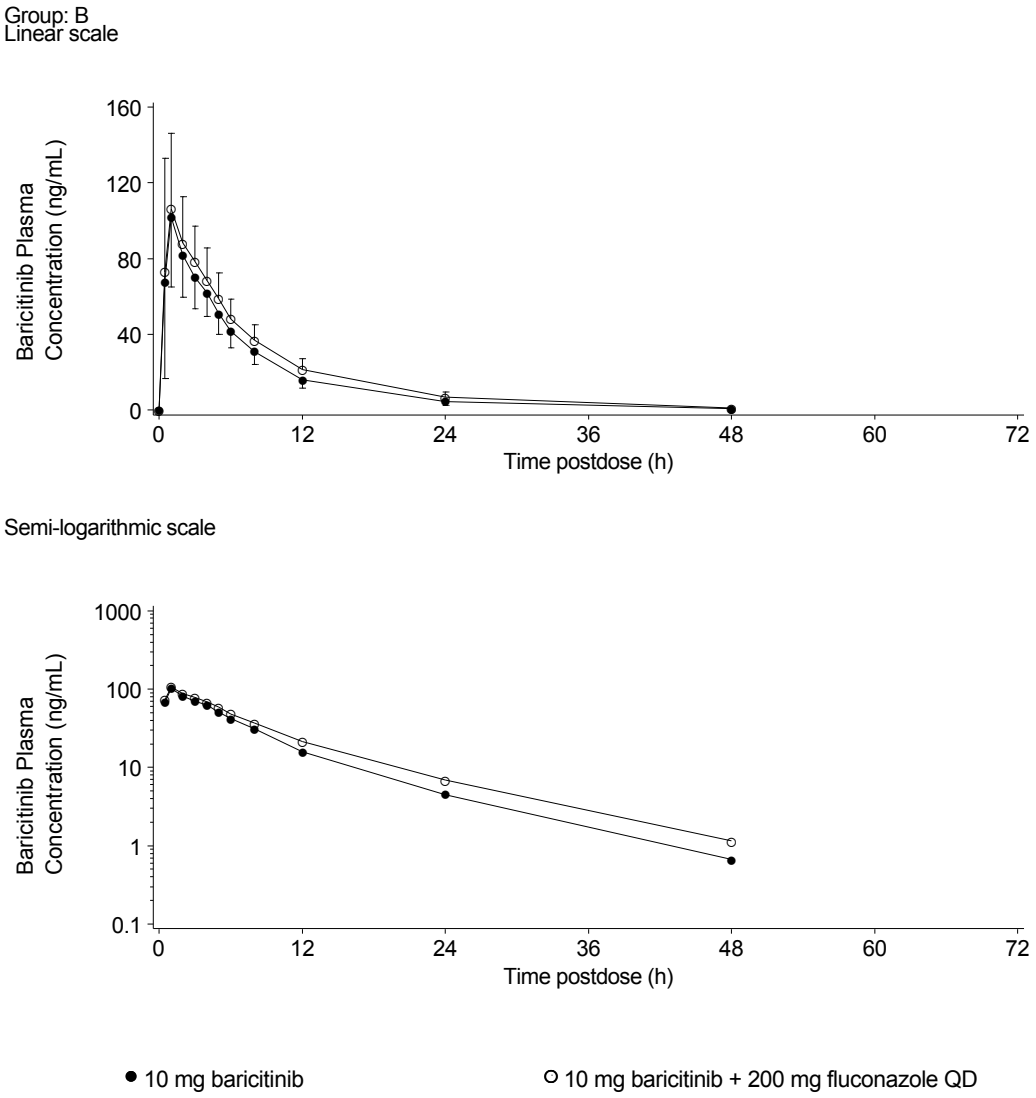
2.7.6.2.16.2.3.2 Group B

Baricitinib 10 mg を単独又はフルコナゾールの 1 日 1 回投与と併用単回投与したときの、血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.16-3 及び表 2.7.6.2.16-4 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.16-5 に示す。

血漿中 baricitinib 濃度推移から、baricitinib 単独投与時と比べてフルコナゾール併用投与時では、baricitinib の排泄がわずかに遅延すると考えられた。

Baricitinib の AUC(0−∞)及び AUC(0−48)の最小二乗幾何平均値は、baricitinib 10 mg 単独投与時と比べてフルコナゾール併用投与時で約 22%～23%高く、いずれのパラメータも最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限が 1.25 を上回った。しかし、フルコナゾール併用投与群での AUC(0−∞)及び AUC(0−48)の増加は、被験者間変動［AUC(0−∞)は 22.5%、AUC(0−48)は 22.4%］と同程度であった。Baricitinib の CL/F の幾何平均値は、baricitinib 10 mg 単独投与時と比べてフルコナゾール併用投与時で、約 17%低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は baricitinib 10 mg 単独投与時の 6.50 時間から、フルコナゾール併用投与により 8.02 時間に延長した。C_{max} の最小二乗幾何平均値は baricitinib 10 mg 単独投与時とフルコナゾール併用投与時で同程度であり、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。また、t_{max} に関しても baricitinib

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。



Abbreviations: QD = once daily.

Note: Pharmacokinetic sampling occurred up to 48 hours postdose for the baricitinib only treatment and up to 72 hours postdose for baricitinib coadministered with fluconazole. Data for the 72-hour time point are not plotted because fewer than 2/3 of subjects had measurable plasma concentrations of baricitinib at this time point.

図 2.7.6.2.16-3. Baricitinib 10 mg を単独又はフルコナゾールと併用単回投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移

上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）

（Goup B：JAGJ 試験）

（JAGJ CSR Figure JAGJ.7.2.）

表 2.7.6.2.16-4. Baricitinib 10 mg を単独又はフルコナゾールと併用単回投与したときの baricitinib の薬物動態パラメータ（Goup B：JAGJ 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	Baricitinib Only (N = 18)	Baricitinib + Fluconazole (N = 17)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	698 (24)	851 (24)
AUC(0-48) (ng·h/mL)	693 (24)	837 (23)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	0.916 (63)	0.793 (98)
CL/F (L/h)	14.3 (24)	11.8 (24)
C_{max} (ng/mL)	103 (36)	107 (38)
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.50 (3.87-8.85)	8.02 (5.18-10.9)
t_{max} (h)[b]	1.00 (0.50-4.00)	1.00 (0.50-3.00)
V_z/F (L)	134 (30)	136 (26)

Abbreviations: AUC(0-48) = area under the concentration versus time curve (AUC) from zero to 48 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; 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; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Geometric mean (range).

[b] Median (range).

（JAGJ CSR Table JAGJ.7.4.）

表 2.7.6.2.16-5. Baricitinib 10 mg を単独又はフルコナゾールと併用単回投与したときの baricitinib の薬物動態パラメータの比較（Goup B：JAGJ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means (Baricitinib + Fluconazole : Baricitinib Only) (90% CI)
AUC(0-∞) (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)

Parameter	Treatment	N	Medians	Median Difference (Baricitinib + Fluconazole - Baricitinib Only) (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(0-48) = area under the concentration versus time curve (AUC) from zero to 48 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of C_{max}.
Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
（JAGJ CSR Table JAGJ.7.5.）

2.7.6.2.16.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.16.2.4.1 有害事象

2.7.6.2.16.2.4.1.1 Group A

有害事象の要約を表 2.7.6.2.16-6 に、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件数及び例数を表 2.7.6.2.16-10 及び表 2.7.6.2.16-7 に示す。

Group A では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 18 例中 9 例（50%）に発現した。Baricitinib 単独投与時及びケトコナゾール併用投与時で発現した有害事象もしくは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又は種類に顕著な違い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有害事象の大多数は重症度が軽度であったが、頭痛 5 件が中等度であった。中等度の頭痛 5 件のうち 3 件はケトコナゾール単独投与群に、1 件は baricitinib 単独投与時に、1 件はケトコナゾール併用投与時に発現した。重症度が高度の有害事象はなかった。最も多かった有害事象又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であり、治験薬との因果関係が否定できない有害

事象 14 件中 13 件が頭痛であった。頭痛は、baricitinib 単独投与時又はケトコナゾール併用投与時と比べてケトコナゾール単独投与時で多く発現した。

表 2.7.6.2.16-6. 有害事象の要約（Group A：JAGJ 試験）

Treatment	N	Number of Subjects [%] with All Causality Adverse Events	Number of All Causality Adverse Events and Severity*		Number of Subjects [%] with Treatment-Related Adverse Events	Number of Treatment-Related Adverse Events and Severity*	
Baricitinib Only (Days 1-2)	18	4 [22.2%]	Mild	3	3 [16.7%]	Mild	2
			Moderate	1		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	4		Total	3
Ketoconazole Only (Days 3-5)	18	7 [38.9%]	Mild	7	7 [38.9%]	Mild	5
			Moderate	3		Moderate	3
			Severe	0		Severe	0
			Total	10		Total	8
Baricitinib + Ketoconazole (Day 6+)	17	4 [23.5%]	Mild	4	2 [11.8%]	Mild	2
			Moderate	2		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	6		Total	3
All	18	10 [55.6%]	Mild	14	9 [50.0%]	Mild	9
			Moderate	6		Moderate	5
			Severe	0		Severe	0
			Total	20		Total	14

Abbreviations: N = number of subjects.
* Only the maximum severity of each adverse event is reported.
（JAGJ CSR Table JAGJ.8.1.）

表 2.7.6.2.16-7. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数（Group A：JAGJ 試験）

MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events]			
	Baricitinib Only (N = 18)	Ketoconazole Only (N = 18)	Baricitinib + Ketoconazole (N = 17)	All (N = 18)
Headache（頭痛）	3 [3]	7 [6]	3 [2]	13 [8]
Diarrhoea（下痢）		1 [1]		1 [1]
Overall total	3 [3]	8 [7]	3 [2]	14 [9]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
* Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
MedDRA Version 16.0.
（JAGJ CSR Table JAGJ.8.2.）

2.7.6.2.16.2.4.1.2 Group B

有害事象の要約を表 2.7.6.2.16-8 に、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件数及び例数を表 2.7.6.2.16-11 及び表 2.7.6.2.16-9 に示す。

Group B では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 18 例中 6 例（33.3%）に発現した。Baricitinib 単独投与時及びフルコナゾール併用投与時で発現し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又は種類に顕著な違いは認められなかった。有害事象の重症度はすべて軽度であった。最も多く発現した有害事象は、器官別大分類の胃腸障害に分類される有害事象（悪心、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、下痢、鼓腸及びレッチング）であった。Group A とは対照的に、Group B では頭痛の発現は 1 例のみであった。また、3 例以上に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.16-8. 有害事象の要約（Group B：JAGJ 試験）

Treatment	N	Number of Subjects [%] with All Causality Adverse Events	Number of All Causality Adverse Events and Severity*		Number of Subjects [%] with Treatment-Related Adverse Events	Number of Treatment-Related Adverse Events and Severity*	
Baricitinib Only (Days 1-2)	18	3 [16.7%]	Mild	5	3 [16.7%]	Mild	4
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	5		Total	4
Fluconazole Only (Days 3-6)	18	4 [22.2%]	Mild	8	3 [16.7%]	Mild	6
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	8		Total	6
Baricitinib + Fluconazole (Day 7+)	17	6 [35.3%]	Mild	9	2 [11.8%]	Mild	4
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	9		Total	4
All	18	11 [61.1%]	Mild	22	6 [33.3%]	Mild	14
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	22		Total	14

Abbreviations: N = number of subjects.

* Only the maximum severity of each adverse event is reported.

（JAGJ CSR Table JAGJ.8.3.）

表 2.7.6.2.16-9. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（Group B：JAGJ 試験）

	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events]			
MedDRA Preferred Term	Baricitinib Only (N = 18)	Fluconazole Only (N = 18)	Baricitinib + Fluconazole (N = 17)	All (N = 18)
Nausea（悪心）		2 [2]		2 [2]
Rhinorrhoea（鼻漏）			2 [1]	2 [1]
Abdominal pain（腹痛）		1 [1]		1 [1]
Anorectal discomfort（肛門直腸不快感）	1 [1]			1 [1]
Arthralgia（関節痛）			1 [1]	1 [1]
Constipation（便秘）	1 [1]			1 [1]
Cough（咳嗽）			1 [1]	1 [1]
Diarrhoea（下痢）	1 [1]			1 [1]
Flatulence（鼓腸）		1 [1]		1 [1]
Headache（頭痛）	1 [1]			1 [1]
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）		1 [1]		1 [1]
Retching（レッチング）		1 [1]		1 [1]
Overall total	4 [3]	6 [3]	4 [2]	14 [6]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
* Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
MedDRA Version 16.0.
（JAGJ CSR Table JAGJ.8.4.）

2.7.6.2.16.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.16.2.4.3 その他の重要な有害事象

Group B の 1 例が有害事象（下痢）のため、Day 7 に試験を中止した。当該事象は Day 1 の baricitinib 投与 17.5 時間後に発現し、治験担当医師により重症度は軽度、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。当該事象は、無処置で、4 日後に回復した。当該被験者では、下痢と同じ期間に肛門直腸不快感、腹痛、悪心、レッチング及び筋骨格痛（いずれも軽度）が発現した。

2.7.6.2.16.2.4.4 臨床検査値

試験期間中の各被験者の生化学的検査、血液学的検査及び尿検査結果に関して、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。しかし、Group A のみ、クレアチニンの平均値が Day 2 と比べて Day 6 の baricitinib 投与前に増加し、Day 9 では更に増加した［Day 2：84.2 μmol/L、Day 6：94.6 μmol/L、Day 9：100.6 μmol/L（基準値：男性は 67～109 μmol/L、女性は 51～89 μmol/L）］。Day 6 及び／又は 9 に、5 例でクレアチニン値が基準値上限を超えた。追跡調査時を含むその他の評価時点では、

いずれの被験者でもクレアチニン値が基準値範囲内であった。このような、わずかな可逆性のクレアチニン値の増加は他のケトコナゾールの試験でも認められている（Fernandez et al. 2005）。

2.7.6.2.16.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中の各被験者のバイタルサインに、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.16.2.4.6 心電図

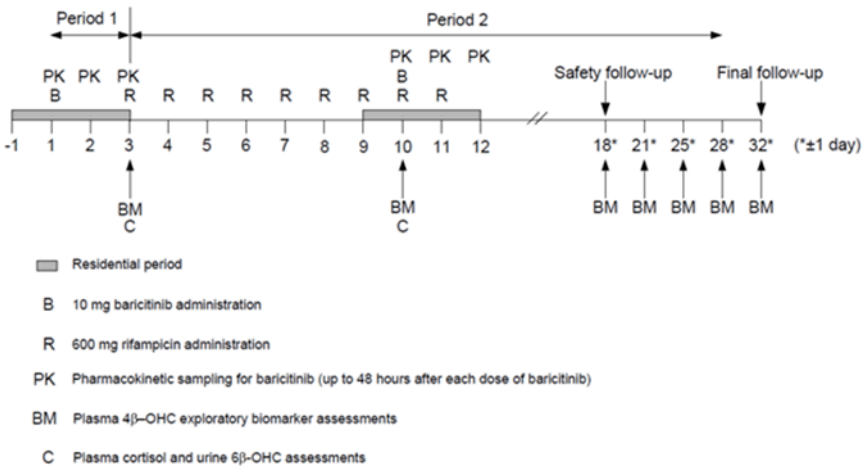
試験期間中の各被験者の 12 誘導心電図に、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.16.3 結論

- ケトコナゾール（400 mg の 1 日 1 回投与）の反復経口投与によって、baricitinib 10 mg を単回経口投与したときの baricitinib の AUC 又は C_{max} に及ぼす臨床的に意味のある影響はなかった。
- フルコナゾール（1 回 400 mg 初回投与に続き、200 mg の 1 日 1 回投与）の反復経口投与によって、baricitinib 10 mg を単回経口投与したときの baricitinib の AUC は増加した。フルコナゾール併用投与時と baricitinib 単回投与時の AUC の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限が 1.25 を上回ったものの、臨床的に意味のある影響とは考えられなかった。また、C_{max} に対してもフルコナゾール併用投与による臨床的に意味のある影響はなかった。
- Baricitinib を単独投与もしくはケトコナゾール又はフルコナゾールの反復投与と併用投与したとき、baricitinib の良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2.17 I4V-MC-JAGK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.8 項）

2.7.6.2.17.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康被験者での baricitinib の薬物動態に対してリファンピシンによる CYP3A 誘導作用が及ぼす影響
実施医療機関数及び実施国	1 施設（英国）
試験実施期間	2013 年 8 月 5 日～2013 年 10 月 26 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康被験者でのbaricitinibの薬物動態に対してリファンピシンによるチトクロームP450（CYP）3A誘導作用が及ぼす影響を検討する 副次目的： 健康被験者でのbaricitinibの安全性及び忍容性に対してリファンピシンによるCYP3A誘導作用が及ぼす影響を検討する
試験デザイン	本試験は、健康被験者を対象とした単施設、非盲検、固定シークエンス、2 期試験であった。第 1 期の Day 1 に baricitinib 10 mg を単回経口投与した。Day 3（第 2 期の開始日）から Day 11 まで、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与し、Day 10 には baricitinib 10 mg と併用投与した。被験者は初回投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 3 のリファンピシン投与後に退院した。被験者は Day 4～9 まで自宅にてリファンピシンを自己投与した。Day 9 に再入院し、Day 12 に退院した。 試験デザインを図 2.7.6.2.17-1 に示す。  Abbreviations: 4β-OHC = 4 beta-hydroxycholesterol; 6β-OHC = 6 beta-hydroxycortisol. **図 2.7.6.2.17-1. 試験デザイン（JAGK 試験）** （JAGK CSR Figure JAGK.5.1.）
被験者数	計画：試験完了例として 14 例を確保するため、最大 18 例 同意取得及び投与（1 回以上）：18 例 完了：18 例
主な選択基準	スクリーニング時の年齢が 18～65 歳であり、体重が 60 kg 以上の健康な男性及び女性

治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 10 mg：Day 1 及び 10 に 2 mg 錠 1 錠と 4 mg 錠 2 錠を経口投与 リファンピシン 600 mg：Day 3～11 に 300 mg カプセル 2 カプセルを 1 日 1 回経口投与 Day 1 及び 10 は、少なくとも 8 時間の絶食後に baricitinib が投与された。
投与期間	Baricitinib 10 mg：2 回（Day 1 及び 10） リファンピシン 600 mg：9 日間（Day 3～11）
評価項目	＜生体試料分析＞ 血漿中の baricitinib は、バリデーションされた液液抽出法を用いて解析した。 ＜薬物動態＞ Day 1 及び 10 に、血漿中 baricitinib 濃度測定のため、投与前及び投与 48 時間後まで静脈血検体を採取した。Baricitinib の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法により算出した。主要パラメータは、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0−∞)］、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）とした。また、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）も算出した。 ＜安全性＞ 安全性及び忍容性は、試験期間を通して、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び医師の診察によって評価した。
解析方法	統計解析手法： ＜薬物動態＞ Baricitinib を少なくとも 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。 Baricitinib の AUC(0−∞)及び C_{max} に関して、対数変換した薬物動態パラメータを線形混合効果分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした。リファンピシン併用投与時（試験）と baricitinib 単独投与時（標準）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を推定した。被験者間及び被験者内変動係数は前述した混合効果モデルから算出した。 Baricitinib の t_{max} は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。リファンピシン併用投与時と baricitinib 単独投与時の差の中央値の推定値とその 90%信頼区間を算出した。 ＜安全性＞ Baricitinib 又はリファンピシンを少なくとも 1 回投与され、投与後に少なくとも 1 回安全性評価が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。 すべての有害事象を一覧表にした。臨床検査値及びバイタルサインを一覧表にし、標準的な記述統計量を用いて要約した。心電図評価を一覧表にした。

2.7.6.2.17.2 試験成績

2.7.6.2.17.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 18 例が治験実施計画書に従い、試験を完了した。

2.7.6.2.17.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.17-1 に示す。

年齢が 21～65 歳の 18 例（男性 15 例、女性 3 例）から同意を取得した。

表 2.7.6.2.17-1. 被験者背景（JAGK 試験）

		Overall (N = 18)
Age (years)	Mean	40.9
	SD	15.4
	Range	21-66[a]
Sex [number (%)]	Male	15 (83.3%)
	Female	3 (16.7%)
Race [number (%)]	Asian	1 (5.6%)
	Black or African American	1 (5.6%)
	White	16 (88.9%)
Ethnicity [number (%)]	Not Hispanic or Latino	18 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	79.77
	SD	10.07
	Range	63.6-108.3
Height (cm)	Mean	177.54
	SD	7.33
	Range	167.0-192.2
BMI (kg/m^2)	Mean	25.31
	SD	2.83
	Range	21.1-32.7
Country of enrollment [number (%)]	United Kingdom	18 (100.0%)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.

[a] Age was derived using 01 July as the day and month of birth; Subject [redacted] was aged 6[redacted] years at informed consent.

（JAGK CSR Table JAGK.6.1.）

2.7.6.2.17.2.3 薬物動態

Baricitinib 10 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用単回投与したときの血漿中 baricitinib 濃度［線形目盛：平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）、片対数目盛：平均値］推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.17-2 及び表 2.7.6.2.17-2 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.17-3 及び表 2.7.6.2.17-4 に示す。

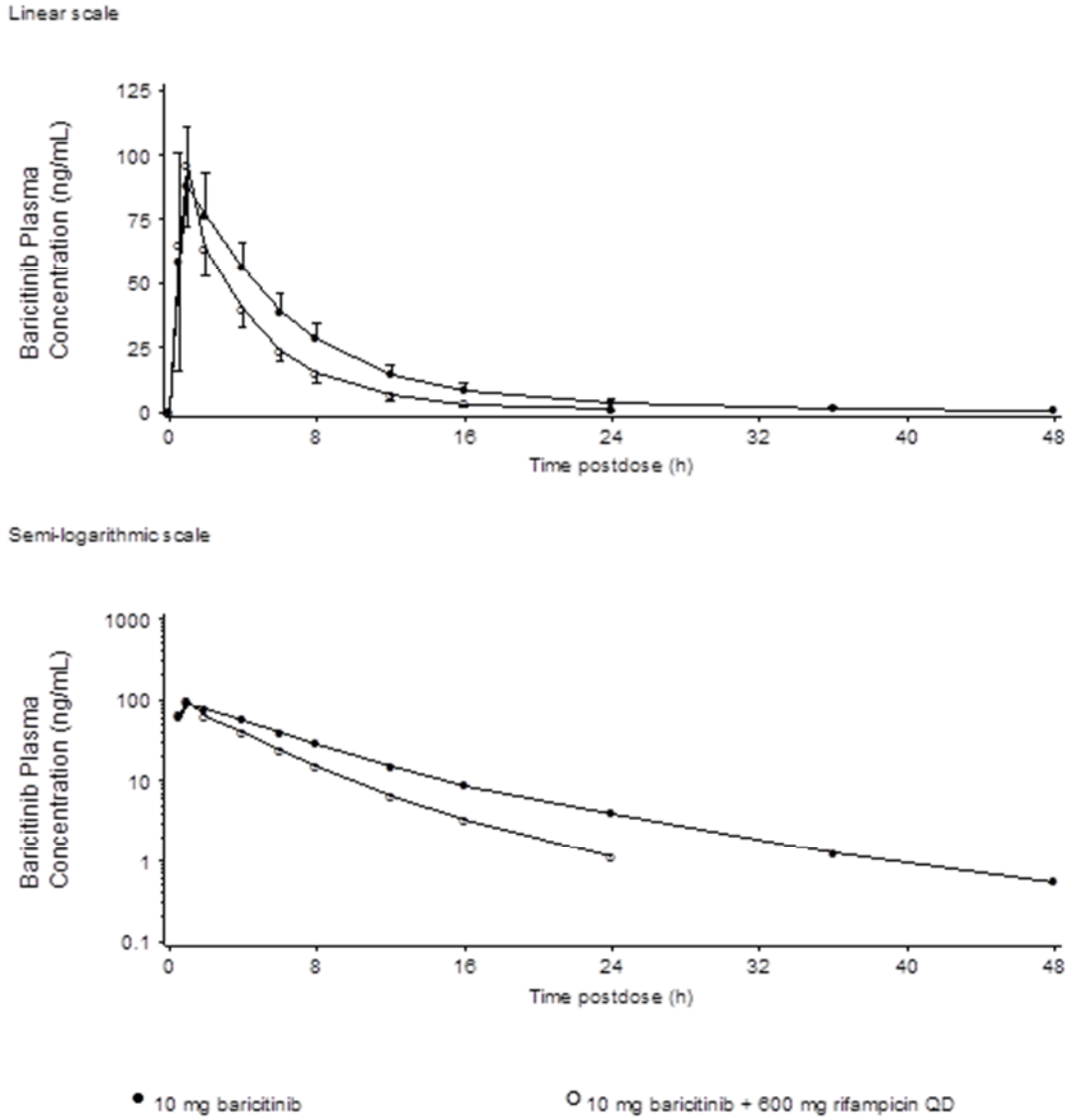
血漿中 baricitinib 濃度推移から、baricitinib 単独投与時と比べてリファンピシン併用投与時での全身曝露量は低く、より速やかに排泄されると考えられた。

AUC(0−∞)の最小二乗幾何平均値は baricitinib 単独投与時と比べてリファンピシン併用投与時で約 34%低く、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 の範囲に含まれなかった。さらに、baricitinib 単独投与時と比べてリファンピシン併用投与時で CL/F の幾何平均値は約 53%高く、$t_{1/2}$ の幾何平均値は baricitinib 単独投与時の 7.70 時間から、リファンピシンの併用投与により 4.78 時間に短縮した。

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 の範囲に含まれ、baricitinib 単独投与時とリファンピシン併用投与時の間に臨床的に意味のある差がないことが示された。

t_{max} の中央値は baricitinib 単独投与時と比べてリファンピシン併用投与時で 0.25 時間短く、統計学的有意差が認められた（p=0.041）。



Abbreviations: QD = once daily.

図 2.7.6.2.17-2. Baricitinib 10 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と
併用単回投与したときの血漿中 baricitinib 濃度推移
上図：線形目盛［平均値 ± 標準偏差（いずれか片側）］、下図：片対数目盛（平均値）
（JAGK 試験）

（JAGK CSR Figure JAGK.7.1.）

表 2.7.6.2.17-2. Baricitinib 10 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と
併用単回投与したときの baricitinib の薬物動態パラメータ（JAGK 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	Baricitinib Only (N = 18)	Baricitinib + Rifampicin (N = 18)
C_{max} (ng/mL)	96.1 (22)	101 (28)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	634 (19)	416 (20)
t_{max} (h)[a]	1.00 (0.50-2.00)	1.00 (0.50, 1.00)
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.70 (6.67-9.67)	4.78 (3.16-9.15)
CL/F (L/h)	15.8 (19)	24.1 (20)
V_z/F (L)	175 (18)	166 (28)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; 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; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

（JAGK CSR Table JAGK.7.1.）

表 2.7.6.2.17-3. Baricitinib 10 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と
併用単回投与したときの baricitinib の AUC(0−∞)及び C_{max} の比較（JAGK 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means (Baricitinib + Rifampicin:Baricitinib Only) (90% CI)
AUC(0-∞) (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)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

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

（JAGK CSR Table JAGK.7.2.）

表 2.7.6.2.17-4. Baricitinib 10 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と
併用単回投与したときの baricitinib の t_{max} の比較（JAGK 試験）

Parameter	Treatment	N	Medians	Median Difference (Baricitinib + Rifampicin – Baricitinib Only) (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: CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
（JAGK CSR Table JAGK.7.3.）

2.7.6.2.17.2.4 安全性

本試験では、有害事象は治験薬投与後に新たに発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

2.7.6.2.17.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.17-5 に、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件数及び例数を表 2.7.6.2.17-7 及び表 2.7.6.2.17-6 に示す。

試験期間中に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 18 例中 6 例に発現した。いずれの投与時でも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割合は低く、baricitinib 単独投与時とリファンピシン併用投与時の有害事象プロファイルに顕著な違い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有害事象の大多数は重症度が軽度であり、baricitinib 単独投与時に中等度の有害事象が 1 件認められた。

表 2.7.6.2.17-5. 有害事象の要約（JAGK 試験）

Treatment	N	Number of Subjects [%] with Adverse Events	Number of Adverse Events and Severity*		Number of Subjects [%] with Treatment-Related Adverse Events	Number of Treatment-Related Adverse Events and Severity*	
Baricitinib Only (Days 1-2)	18	3 [16.7%]	Mild	2	3 [16.7%]	Mild	2
			Moderate	1		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	3		Total	3
Rifampicin (Days 3-9)	18	3 [16.7%]	Mild	11	2 [11.1%]	Mild	6
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	11		Total	6
Baricitinib + Rifampicin (Day 10+)	18	5 [27.8%]	Mild	11	3 [16.7%]	Mild	3
			Moderate	1		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	12		Total	3
All	18	6 [33.3%]	Mild	24	6 [33.3%]	Mild	11
			Moderate	2		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	26		Total	12

Abbreviations: N = number of subjects.

* Only the maximum severity of each adverse event is reported.

（JAGK CSR Table JAGK.8.1.）

表 2.7.6.2.17-6. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数及び例数
（JAGK 試験）

MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events]			
	Baricitinib Only (N = 18)	Rifampicin (N = 18)	Baricitinib + Rifampicin (N = 18)	All (N = 18)
Chromaturia（着色尿）	--	3 [1]	--	3 [1]
Nausea（悪心）	1 [1]	--	1 [1]	2 [2]
Acne（ざ瘡）	--	--	1 [1]	1 [1]
Chest discomfort（胸部不快感）	1 [1]	--	--	1 [1]
Flatulence（鼓腸）	--	--	1 [1]	1 [1]
Gingival bleeding（歯肉出血）	--	1 [1]	--	1 [1]
Headache（頭痛）	--	1 [1]	--	1 [1]
Mood swings（気分動揺）	--	1 [1]	--	1 [1]
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	1 [1]	--	--	1 [1]
Overall total	3 [3]	6 [2]	3 [3]	12 [6]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
* Adverse events with a change in severity are only counted once.
MedDRA Version 16.0.
（JAGK CSR Table JAGK.8.2.）

2.7.6.2.17.2.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.17.2.4.3 その他の重要な有害事象

試験期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.17.2.4.4 臨床検査値

試験期間中の各被験者の生化学的検査、血液学的検査及び尿検査結果に関して、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。しかし、リファンピシン単独投与期間中に総ビリルビン値のわずかな増加が 5 例に認められた。健康被験者にリファンピシンを投与したとき、総ビリルビン値が一時的に増加することが知られている（Zhang et al. 2007、Rifadin Summary of Product Characteristics, 2011）。

2.7.6.2.17.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中の各被験者のバイタルサインに、治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.17.2.4.6 心電図

試験期間中の各被験者の 12 誘導心電図に、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.17.3 結論

- Baricitinib 10 mg を単回経口投与したときの baricitinib の AUC(0−∞)は、baricitinib 単独投与時と比べてリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回投与との併用投与時に約 34%低く、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 の範囲に含まれなかった。C_{max} に関しては、リファンピシン併用投与の影響は認められなかった。
- 全身曝露量の減少は、リファンピシン併用時の baricitinib のクリアランス速度が上昇したことに起因した可能性がある。Baricitinib の $t_{1/2}$（平均値）は、baricitinib 単独投与時の 7.70 時間から、リファンピシンの併用投与により 4.78 時間に短縮した。
- Baricitinib 10 mg を単独又はリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回投与との併用で単回経口投与したとき、良好な忍容性が認められた。